

• 数据挖掘与循证医学 •

基于 Python 语言探析中药治疗卒中后认知障碍的用药规律

申 伟, 樊雪鸣, 王柳丁, 张允岭*

中国中医科学院西苑医院, 北京 100091

摘要: 目的 采用 Python 语言数据挖掘中药治疗卒中后认知障碍 (post stroke cognitive impairment, PSCI) 的用药规律, 为 PSCI 的临床治疗提供依据。方法 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学 4 个中文数据库, PubMed、EmBase、Cochrane Library 3 个英文数据库及 Clinical Trials.gov、中国临床试验注册中心 (ChiCTR) 2 个临床试验注册系统, 纳入中药治疗 PSCI 的随机对照研究。采用 Epidata 建立数据库, 运用 Python 语言对中药使用频次、相关性、关联规则和聚类进行数据分析。结果 共纳入 155 首治疗 PSCI 的经验方药, 中药共 214 味, 频次共 1685 次, 其中使用频次 > 60 次的药物依次为石菖蒲、川芎、远志、丹参, 使用频次 > 10 次的药物以补虚类、活血化瘀类及化痰类中药为主, 相关系数较高的前 10 味药物组合多为补虚药和活血化瘀药, 关联规则和聚类分析形成以石菖蒲、远志和川芎为主的核心药物组方。结论 中药治疗 PSCI 的核心药物组方为石菖蒲、远志和川芎, 在此基础上可加入针对 PSCI 肾精亏虚为本、痰瘀互结为标的相应中药, 以达先后天同调、扶正祛邪、标本同治之则。在未来的研究中, 需关注 PSCI 的核心药物组方, 开展药理学、药效学及临床试验等研究, 为中药治疗 PSCI 提供新策略。

关键词: 卒中后认知障碍; 数据挖掘; Python 语言; 中药; 用药规律; 石菖蒲; 远志; 川芎

中图分类号: R285.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)10-3093-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.020

Analysis on medication rules of traditional Chinese medicine in treatment of post stroke cognitive impairment based on Python language

SHEN Wei, FAN Xue-ming, WANG Liu-ding, ZHANG Yun-ling

Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Abstract: Objective Python language data was used to mine the medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of post stroke cognitive impairment (PSCI), providing the basis for the clinical treatment for PSCI. **Methods** Four Chinese databases including CNKI, Wanfang, VIP and CBM, three English databases including PubMed, EmBase, and Cochrane Library, and two clinical trial registration systems including Clinical Trials.gov and China Clinical Trial Registration Center (ChiCTR) were searched by computer. A randomized controlled study of TCM in the treatment of PSCI was included. Epidata was used to build a database, and Python language was used to analyze the frequency, correlation, association rules and clustering of TCM. **Results** A total of 155 prescriptions of TCM for the treatment of PSCI were included. There were a total of 214 TCM with a frequency of 1685 times. Shichangpu (*Acori Tatarinowii Rhizoma*), Yuanzhi (*Polygalae Radix*), Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) were used more than 60 times. The drugs used more than 10 times were mainly tonifying deficiency, activating blood circulation to dissipate blood stasis, and reducing phlegm. The top 10 drug pairs with higher correlation coefficient were tonifying deficiency and activating blood circulation to dissipate blood stasis. Association rules and cluster analysis were used to form the core medicine prescriptions dominated by *Acori Tatarinowii Rhizoma*, *Polygalae Radix*, *Chuanxiong Rhizoma*. **Conclusion** *Acori Tatarinowii Rhizoma*, *Polygalae Radix*, and *Chuanxiong Rhizoma* are the core herbs of TCM in the treatment of PSCI. On this basis, it can be added TCM for PSCI's deficiency of the kidney and the spleen and intermingled phlegm and blood stasis as the target, to achieve the principle of coordinating the nature of the day, strengthening the body and eliminating the evil, and treating the symptoms

收稿日期: 2021-10-20

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A01310); 中医药防治脑病传承创新团队项目 (CI2021B006); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目 (ZYXCXTD-C-202007); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄学者项目-国家中医药领军人才支持计划) (国中医药人教发[2018]12号)

作者简介: 申 伟, 博士, 从事中医药防治脑病研究。E-mail: 676665709@qq.com

*通信作者: 张允岭, 主任医师, 从事中医药防治脑病研究。E-mail: yunlingzhang2004@163.com

and the root causes. In future research, attention should be paid to the core medicine prescriptions of PSCI, and research and clinical trials such as pharmacy and pharmacodynamics should be carried out to provide new strategies for the treatment of PSCI with TCM.

Key words: post stroke cognitive impairment; data mining; Python language; traditional Chinese medicine; medication rules; *Acori Tatarinowii Rhizoma*; *Polygalae Radix*; *Chuanxiong Rhizoma*

卒中后认知障碍 (post stroke cognitive impairment, PSCI) 是卒中后最常见的并发症之一^[1]。1项基于我国上海人群的前瞻性队列研究显示 PSCI 发病率高达 53.1%, 与卒中后无认知障碍患者相比, 其致残风险明显增加, 生活质量及生存时间堪忧^[2]。2021 年《卒中后认知障碍管理专家共识》^[3]推荐胆碱酯酶抑制剂, 如多奈哌齐、卡巴拉汀 (I级推荐、A级证据) 等可用于 PSCI 的治疗, 但其临床证据多源于血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 或阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的相关研究, 欧洲卒中组织 (European Stroke Organisation, ESO) 联合欧洲神经病学学会 (European Academy of Neurology, EAN) 发布的 PSCI 联合指南也指出当前仍缺乏针对 PSCI 大样本临床试验数据的有力支撑^[3]。因此, 亟需更加安全有效的药物以解决目前 PSCI 临床治疗面临的困境。

PSCI 属中医“善忘”“呆病”等范畴, 病位在脑, 与肾、脾、肝密切相关^[4], 其中与肾的关系最为紧密, 《医学心悟·健忘》^[5]有云:“肾主智, 肾虚则智不足, 故喜忘其前言”, 在治疗上多以补肾填精益髓为法。2020 年发表的 1 项 Meta 研究提示中药治疗可促进 PSCI 患者认知功能水平的恢复, 且安全性较好^[6]。然而, 多数临床研究的方药组成多以自拟方为主, 中药种类繁多, 缺少对方药信息的深入挖掘。

采用数据挖掘技术对临床方药信息进行优化整合, 总结临床用药组方规律, 可进一步指导临床诊治。姚首道^[7]采用中医传承辅助平台系统对 PSCI 的组方用药进行了分析, 为临床治疗提供了相应的依据。但该文仅检索了中国知网、万方和维普 3 个中文数据库, 并将提取到的所有药味纳入熵聚类分析中, 未考虑药物使用频率, 可能对核心药物组方的形成产生一定的偏倚。李玉娟等^[8]也存在检索不全面等不足。此外, 上述 2 项研究采用的算法相对固定, 可视化图表较少。

Python 语言是基于 ABC 语言的解释型高级通用编程语言, 具有强大的交互式网络可视化信息管理库, 通过数据可视化图表展示数据内部的隐藏信息。同时, Python 语言算法灵活, 可根据不同数据

类型进行个性化分析^[9]。

基于此, 本研究运用 Python 语言探析中药治疗 PSCI 的用药规律, 挖掘 PSCI 治疗的中药核心处方, 为 PSCI 的临床治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学 4 个中文数据库, PubMed、EmBase、Cochrane Library 3 个英文数据库及 ClinicalTrials.gov、中国临床试验注册中心 (ChiCTR) 2 个临床试验注册系统, 收集中药治疗 PSCI 的临床研究。

1.2 检索策略

通过主题词与自由词结合的方式对检索词进行限定, 以“中药”“中草药”“中成药”“中风”“卒中”“脑梗死”“脑出血”“认知障碍”“认知功能”“卒中后认知障碍”等检索词检索中文数据库; 以“traditional Chinese medicine”“stroke”“cerebral hemorrhage”“cognitive dysfunction”“post stroke cognitive impairment”等为检索词检索英文数据库。根据数据库具体情况, 限制研究文献类型为随机对照研究, 限制研究对象为人。检索时间范围为建库至 2021 年 2 月。

1.3 文献选择标准

1.3.1 纳入标准 ①研究类型: 随机对照研究; ②研究对象: PSCI 患者; ③干预措施: 以中药和中成药等作为主要治疗手段, 方药组成明确, 剂型、剂量和用药疗程不限。

1.3.2 文献排除标准 ①合并其他类型的认知功能障碍 (如阿尔茨海默病、额颞叶痴呆等); ②以中药为原料, 提取和分离具有明确化学结构的有效成分, 如银杏叶提取物、三七提取物等; ③以民族医药作为主要治疗手段; ④同一方药不同文献 (保留发表时间最近者)。

1.4 文献资料提取

运用 Note Express (v3.4.0) 软件对文献进行管理, 2 名研究者独立筛选文献、提取信息, 遇到分歧时可组内讨论或由第 3 名研究者进行裁决。通过阅读文献题目、摘要和全文, 确定最终纳入的文献。

采用 Epidata (v3.1) 软件构建 PSCI 数据库, 采用双人双录入方式, 确保数据的准确性。数据库采集以下信息: ①纳入研究的基本信息, 包括题目、发表年份、作者; ②方药名称、中药名称、剂型、剂量、辨证分型 (同一文献不同证型方药, 根据辨证类型分别录入)。

1.5 文献数据规范

本研究参照《中国药典》^[10]和《中药学》^[11], 对纳入文献方药中的中药名称进行规范化处理, 将中药名称统一修改为规范名称。如将“山萸肉”规范为“山茱萸”及“丹皮”规范为“牡丹皮”等; 保留因炮制方法或产地不同而药性差别较大的中药, 如地黄与熟地黄, 白术与炒白术, 半夏与姜半夏、清半夏等。

1.6 数据统计方法

本研究运用 Python 语言进行数据的统计分析。
①数据预处理: 应用 Pandas 包进行数据的读取、存储与预处理操作 (包括频次统计、频次筛选)。②相关性分析: 应用 Pandas 包进行独热编码 (One-Hot Encoding), 将每一首方药中使用的药味标记为 1, 未使用的药味标记为 0, 采用 Spearman 相关性系数计算药味之间的相关性, 颜色越深正相关性越强。
③关联规则: 运用 Apriori 算法对药味之间进行关联分析, 以置信度、支持度及提升度等 3 个维度反映关联强度。置信度: 表示使用 A 组药的同时使用 B 组药的概率; 支持度: 表示 A 组药和 B 组药同时使

用占有所有药物使用的概率; 提升度: 使用 A 组药对使用 B 组药的提升作用, 以提升度 > 1 表示为关联规则有效。采用 Networkx 包对关联规则进行可视化展示, 气泡大小表示关联度, 气泡颜色深浅表示提升度, 箭头指向与被指向次数多的药味提示为核心药物。
④聚类分析: 运用 K-mean、Spectral Clustering 算法对数据进行聚类, 采用轮廓系数、Calinski-Harabaz 指数选取最佳聚类数目, 其标准均越大表示聚类效果越佳, 并以层次聚类图展示中药药味的聚类结果。

2 结果

2.1 纳入文献情况

共检索到文献 6144 篇, 根据文献题目和作者查重后获得 3566 篇。通过阅读题目和摘要后筛选出 859 篇, 进行全文阅读后排除干预措施不符 594 篇, 得到 265 篇中药治疗 PSCI 的随机对照研究, 对文献方药信息进行提取, 剔除同一方药不同的文献 110 篇, 最终得到中药治疗 PSCI 的经验方药共计 155 首。见图 1。

2.2 频次分析

155 首经验方药中共包含 214 味中药, 总使用频次为 1685 次。其中频次 > 60 次的中药共有 4 味, 依次为石菖蒲 (105 次)、川芎 (80 次)、远志 (64 次)、丹参 (63 次)。使用频次 ≤ 10 次的中药共有 176 味 (82.24%), 有 38 味 (17.76%) 中药使用频次 > 10 次, 见表 1。

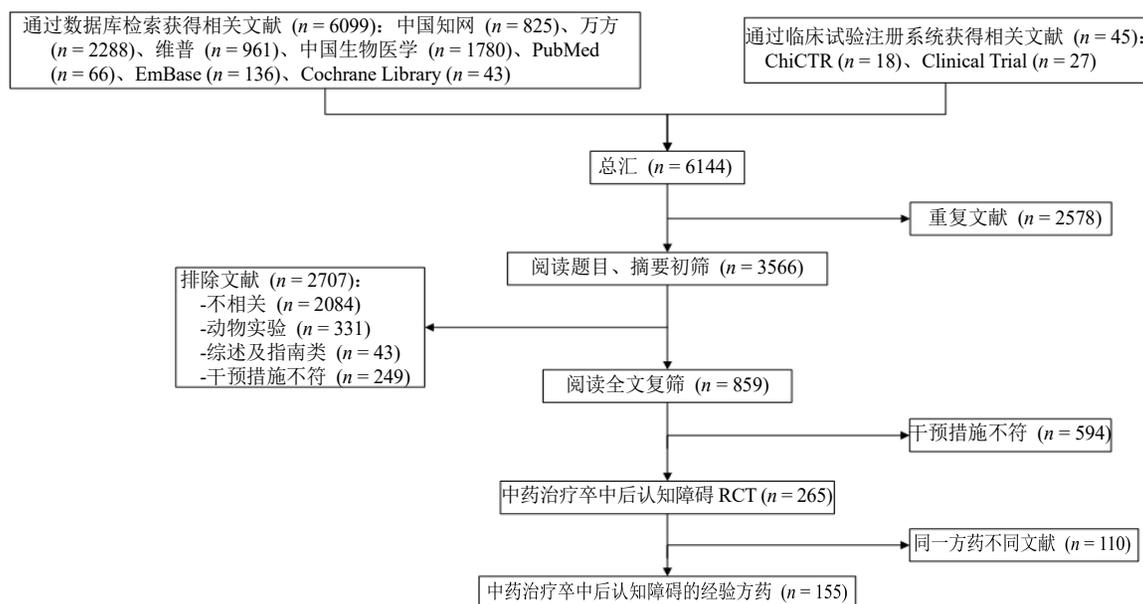


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

表 1 使用频次>10 次的中药
Fig. 1 Traditional Chinese medicine used more than 10 times

序号	中药	频次	用量/g	序号	中药	频次	用量/g	序号	中药	频次	用量/g
1	石菖蒲	105	9~30	14	郁金	36	10~20	27	三七	17	2~30
2	川芎	80	3~30	15	山茱萸	35	7~20	28	炙甘草	16	3~15
3	远志	64	4~20	16	水蛭	32	3~15	29	五味子	15	5~15
4	丹参	63	6~30	17	甘草	30	3~12	30	天麻	15	9~15
5	黄芪	54	8~60	18	肉苁蓉	29	6~30	31	麦冬	15	10~20
6	当归	49	4~30	19	益智仁	28	10~30	32	菟丝子	13	12~30
7	熟地黄	47	10~30	20	枸杞子	23	10~60	33	葛根	13	12~60
8	茯苓	47	8~30	21	山药	21	10~25	34	银杏叶	13	5~15
9	地龙	44	5~30	22	半夏	21	6~15	35	淫羊藿	12	4~15
10	制何首乌	40	3~50	23	胆南星	21	5~20	36	黄连	11	3~15
11	桃仁	38	6~20	24	党参	19	15~30	37	白芍	11	5~30
12	赤芍	36	3~30	25	人参	19	4~10	38	全蝎	11	3~12
13	红花	36	5~20	26	陈皮	19	6~18				

因纳入的部分原始文献未明确组方中药味的使用剂量，故仅展示有明确剂量者的用量

As part of the original literature included did not specify the dosage of traditional Chinese medicine in the formula, only the dosage of those with a definite dose was displayed

2.3 功效分析

根据《中药学》^[11]对使用频次>10 次的 38 味中药进行功效分类，结果显示补虚药 16 味，其中补气药 6 味：黄芪、甘草、山药、党参、人参、炙甘草；补血药 4 味：熟地黄、当归、制何首乌、白芍；补阳药 4 味：肉苁蓉、益智仁、菟丝子、淫羊藿；补阴药 2 味：枸杞子、麦冬。活血化瘀药 6 味：川芎、丹参、桃仁、红花、郁金、水蛭；化痰止咳平喘药 3 味：半夏、胆南星、银杏叶；平肝熄风药 3 味：地龙、天麻、全蝎；收涩药 2 味：山茱萸、五味子；清热药 2 味：赤芍、黄连；开窍药 1 味：石菖蒲；安神药 1 味：远志；理气药 1 味：陈皮；利水渗湿药 1 味：茯苓；止血药 1 味：三七；解表药 1 味：葛根。

2.4 相关性分析

采用 One-Hot Encoding 对频次>10 次的 38 味中药进行相关性分析，见图 2。Spearman 相关性系数前 10 的药味组合依次为桃仁-红花 (0.72)、桃仁-赤芍 (0.57)、赤芍-红花 (0.57)、石菖蒲-远志 (0.44)、枸杞子-菟丝子 (0.40)、山药-天麻 (0.38)、茯苓-银杏叶 (0.36)、川芎-红花 (0.35)、熟地黄-山茱萸 (0.35)、熟地黄-山药 (0.35)。

2.5 关联规则分析

对频次>10 的 38 味中药进行关联规则分析，

设置最小置信度为 0.8，最小支持度为 0.1，共得到 33 条关联规则，其提升度均>1，为有效规则。其中 2 种药物关联规则 6 条，3 种药物关联规则 21 条，4 种药物关联规则 6 条，根据置信度大小进行排序。见表 2~4。采用气泡图对 33 条关联规则进行可视化展示，见图 3。

2.6 聚类分析

采用 K-means、Spectral Clustering 算法对频次>10 的 38 味中药进行聚类，结合轮廓系数、Calinski-Harabaz 指数选取最佳聚类数目，研究结果均显示当聚类数目为 2 或 3 或 4 时，聚类效果最佳。见图 4、5。

采用层次聚类树状图展示聚类结果，当聚类数目为 2 时，第 1 类中药 3 味：石菖蒲、远志、川芎；第 2 类中药 35 味：丹参、黄芪、当归、地龙、赤芍、桃仁、红花、茯苓、熟地黄、山茱萸、制何首乌、郁金、水蛭、甘草、胆南星、陈皮、半夏、枸杞子、人参、炙甘草、党参、三七、菟丝子、淫羊藿、黄连、白芍、葛根、全蝎、五味子、麦冬、山药、天麻、银杏叶、肉苁蓉、益智仁。见图 6。

当聚类数目为 3 时，第 1 类中药 2 味：石菖蒲、远志；第 2 类中药 1 味：川芎；第 3 类中药 35 味：丹参、黄芪、当归、地龙、赤芍、桃仁、红花、茯苓、熟地黄、山茱萸、制何首乌、郁金、水蛭、甘

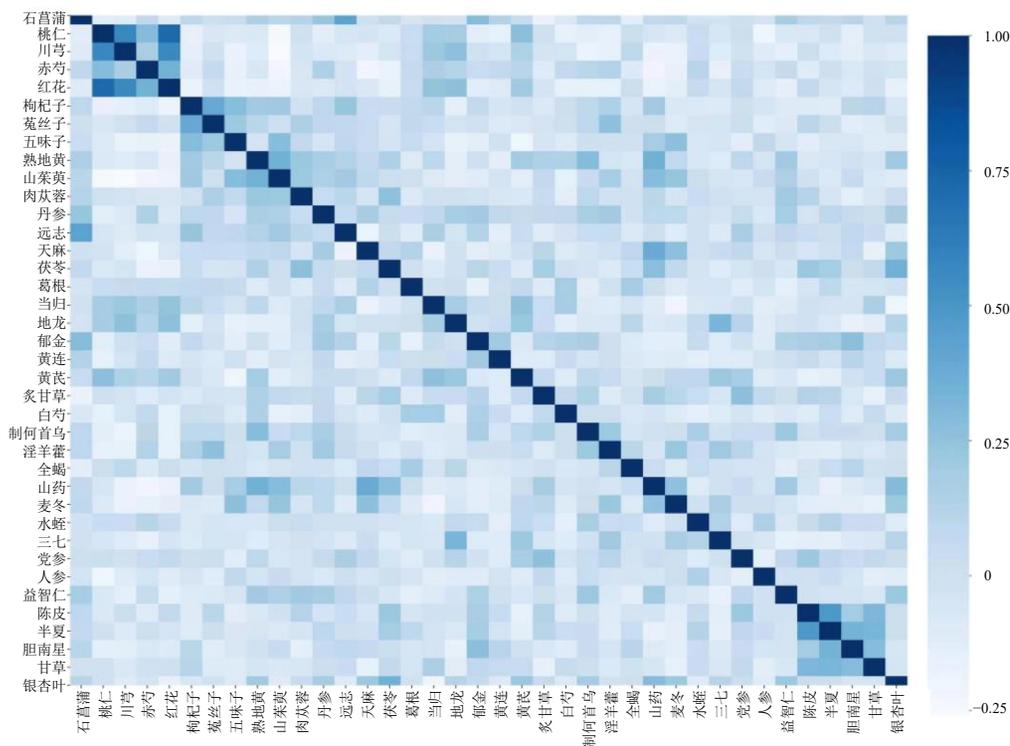


图2 使用频次>10次的中药独热编码

Fig. 2 One-Hot Encoding of traditional Chinese medicine used more than 10 times

表2 使用频次>10次的中药2阶关联规则

Table 2 Association rules of two kinds of traditional Chinese medicine used more than 10 times

序号	药对组合	置信度/%	支持度/%	序号	药对组合	置信度/%	支持度/%
1	{远志}=>{石菖蒲}	92.19	38.06	4	{红花}=>{川芎}	83.33	19.35
2	{郁金}=>{石菖蒲}	91.67	21.29	5	{丹参}=>{石菖蒲}	80.95	32.90
3	{益智仁}=>{石菖蒲}	85.71	15.48	5	{红花}=>{桃仁}	80.56	18.71

表3 使用频次>10次的中药3阶关联规则

Table 3 Association rules of three kinds of traditional Chinese medicine used more than 10 times

序号	药对组合	置信度/%	支持度/%	序号	药对组合	置信度/%	支持度/%
1	{远志, 川芎}=>{石菖蒲}	96.88	20.00	12	{丹参, 熟地黄}=>{石菖蒲}	88.00	14.19
2	{川芎, 郁金}=>{石菖蒲}	95.00	12.26	13	{赤芍, 桃仁}=>{红花}	88.00	14.19
3	{制何首乌, 川芎}=>{石菖蒲}	91.67	14.19	14	{远志, 黄芪}=>{石菖蒲}	87.50	13.55
4	{远志, 熟地黄}=>{石菖蒲}	91.67	14.19	15	{赤芍, 川芎}=>{桃仁}	87.50	13.55
5	{赤芍, 红花}=>{桃仁}	91.67	14.19	16	{川芎, 红花}=>{桃仁}	86.67	16.77
6	{川芎, 熟地黄}=>{石菖蒲}	90.91	12.90	17	{当归, 远志}=>{石菖蒲}	84.62	14.19
7	{丹参, 茯苓}=>{石菖蒲}	90.48	12.26	18	{赤芍, 桃仁}=>{川芎}	84.00	13.55
8	{丹参, 郁金}=>{石菖蒲}	90.48	12.26	19	{赤芍, 川芎}=>{红花}	83.33	12.90
9	{桃仁, 川芎}=>{红花}	89.66	16.77	20	{赤芍, 红花}=>{川芎}	83.33	12.90
10	{桃仁, 红花}=>{川芎}	89.66	16.77	21	{丹参, 当归}=>{石菖蒲}	82.61	12.26
11	{丹参, 远志}=>{石菖蒲}	89.29	16.13				

表 4 使用频次>10 次的中药 4 阶关联规则

Table 4 Association rules of four kinds of traditional Chinese medicine used >10 times

序号	药对组合	置信度/%	支持度/%	序号	药对组合	置信度/%	支持度/%
1	{赤芍, 川芎, 红花}=>{桃仁}	100	12.90	4	{赤芍, 红花}=>{桃仁, 川芎}	83.33	12.90
2	{赤芍, 桃仁, 川芎}=>{红花}	95.24	12.90	5	{赤芍, 川芎}=>{桃仁, 红花}	83.33	12.90
3	{赤芍, 桃仁, 红花}=>{川芎}	90.91	12.90	6	{赤芍, 桃仁}=>{红花, 川芎}	80.00	12.90

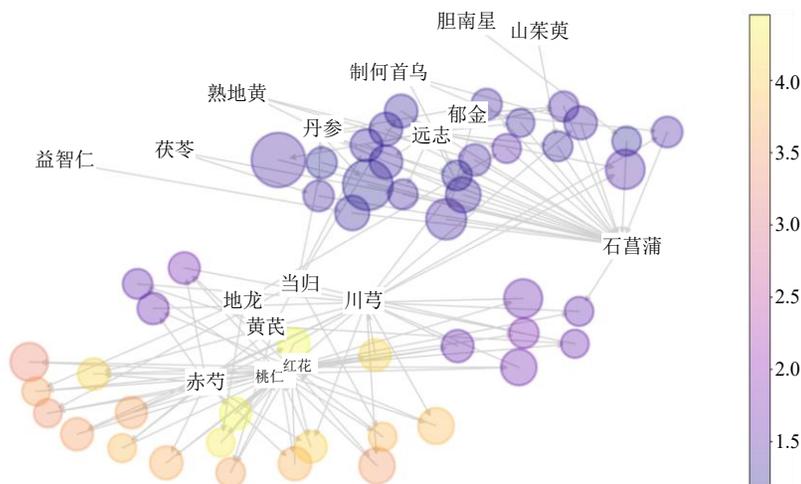


图 3 中药关联规则分析

Fig. 3 Association rules of the traditional Chinese medicine

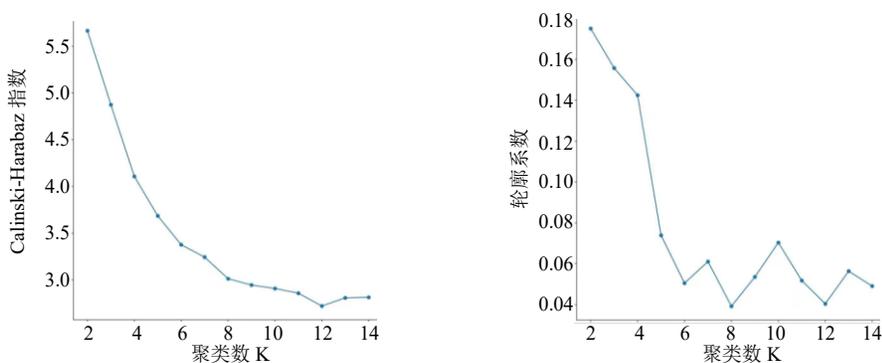


图 4 K-means 算法下的最佳聚类数目

Fig. 4 Determining optimal number of clusters based on K-means algorithm

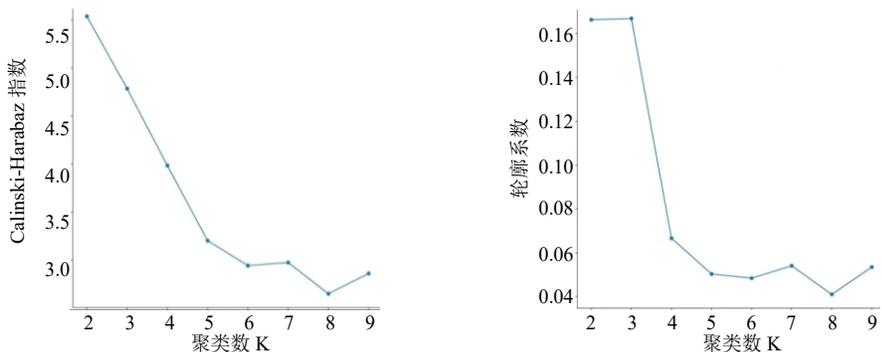


图 5 Spectral Clustering 算法下的最佳聚类数目

Fig. 5 Determining optimal number of clusters based on Spectral Clustering algorithm

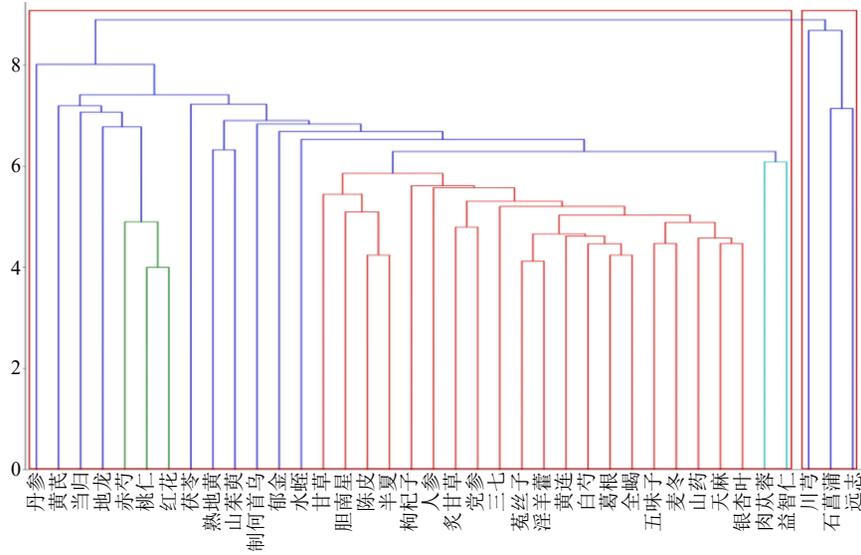


图6 聚为2类的层次聚类树状图

Fig. 6 Hierarchical clustering tree diagram of clustering into two groups

草、胆南星、陈皮、半夏、枸杞子、人参、炙甘草、党参、三七、菟丝子、淫羊藿、黄连、白芍、葛根、全蝎、五味子、麦冬、山药、天麻、银杏叶、肉苁蓉、益智仁。见图7。

当聚类数目为4时，第1类中药2味：石菖蒲、远志；第2类中药1味：川芎；第3类中药1味：丹参；第4类中药34味：黄芪、当归、地龙、赤芍、桃仁、红花、茯苓、熟地黄、山茱萸、制何首乌、郁金、水蛭、甘草、胆南星、陈皮、半夏、枸杞子、人参、炙甘草、党参、三七、菟丝子、淫羊

藿、黄连、白芍、葛根、全蝎、五味子、麦冬、山药、天麻、银杏叶、肉苁蓉、益智仁。见图8。

3 讨论

本研究运用 Python 语言数据挖掘 PSCI 的用药规律，采用个性化编程，以可视化图表展示 PSCI 的中药核心组方。同时，本研究纳入的原始研究类型均为随机对照研究，而随机对照研究是 GREAD 证据金字塔中仅次于系统评价和 Meta 分析的二级证据，专注于药物的有效性及安全性，使得本研究的结果更为可靠^[12]。

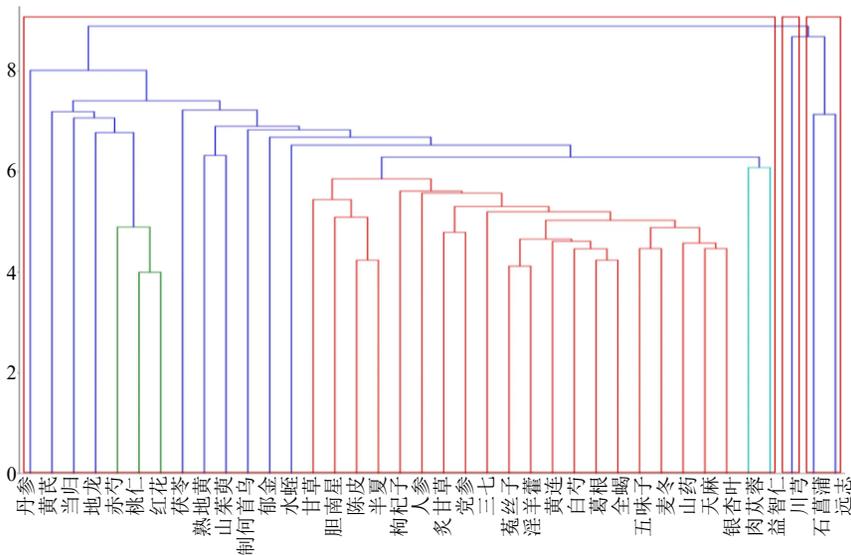


图7 聚为3类的层次聚类树状图

Fig. 7 Hierarchical clustering tree diagram of clustering into 3 groups

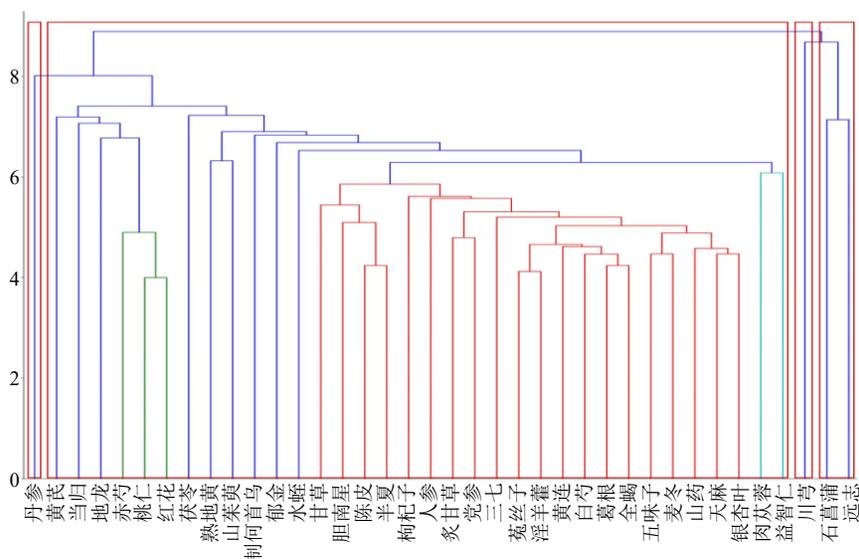


图 8 聚为 4 类的层次聚类树状图

Fig. 8 Hierarchical clustering tree diagram of clustering into four groups

3.1 结果分析

3.1.1 频次及功效分析 对 155 首经验方进行中药频次分析, 共得到 214 味中药, 总使用频次为 1685 次。其中药味使用频次较多的依次为石菖蒲、川芎、远志、丹参, 与既往数据挖掘研究中的结果基本一致^[7-8]。根据药物使用频次分组后发现, 约有 70.56% 药味使用频次 ≤ 5 次, 且药味繁杂, 主治多样, 如香附、川楝子可疏肝理气解郁, 朱砂、龙骨可镇惊安神, 柏子仁、灵芝可安神养心。PSCI 是以认知损害为主要特征的临床综合征, 可兼夹精神行为、情感、睡眠等不同方面、不同程度的损害, 当前结果从侧面体现了中医治疗 PSCI 的整体观念。另一方面, 对使用频次较多的 38 味中药进行功效分析后发现, PSCI 的治疗多采用补虚、活血化瘀及化痰类中药, 与当前 PSCI 从补肾填精益髓、活血、化痰为治法的辨证论治思路相契合^[6]。

3.1.2 相关性及相关规则分析 对中药使用频次 > 10 次的药味进行相关性分析, 结果显示 Spearman 相关性系数较高的前 10 味药物组合多为补虚和活血化瘀类药物。桃仁-红花、桃仁-赤芍、赤芍-红花、熟地黄-山茱萸等为临床常用药对, 但在本研究中上述药味使用频次占比较少, 且 Spearman 相关性系数仅考虑药味之间的相关性, 故该结果仅供参考。

对中药使用频次 > 10 次的药味进行关联规则分析, 研究结果显示 {远志} => {石菖蒲}、{远志、川芎} => {石菖蒲} 分别为 2 阶和 3 阶中药关联规则

中置信度及支持度最高的组合, 在 4 阶中药关联规则的 6 个组合其支持度相同、置信度相似, 除川芎外, 其余 3 味中药使用频次较低, 综上提示石菖蒲、远志和川芎为中药治疗 PSCI 的核心药物组方, 在气泡图中也显示出相同结果。《本草新编》^[13]记载石菖蒲“味辛而苦, 气温, 无毒。能开心窍……能治善忘”; 《历代本草药性汇解》^[14]记载远志“其功专于强忘益精, 治善忘”, 二药合用可“通心窍、交心肾, 益肾健脑聪智, 开窍启闭凝神之力增强”^[15]。现代药理研究显示, 石菖蒲中具有挥发性的 α-细辛醚、β-细辛醚和丁香酚^[16-17], 远志中的皂苷类、寡糖酯类和酮类是改善学习记忆能力的主要活性成分^[18], 两药配伍时石菖蒲可使远志代谢产物 3,4,5-三甲氧基肉桂酸吸收加快、吸收量增大、达峰时间延迟和消除减慢, 以达协同增效之功^[19-20]。同时, 石菖蒲-远志药对可通过干预氧化应激反应、调控胆碱能系统、降低 Tau 蛋白过度磷酸化、抑制细胞凋亡和调节突触可塑性等途径促进认知功能的恢复^[21]。《雷公炮制药性解》^[22]记载川芎“味辛甘, 性温, 无毒, 入肝经。上行头角, 引清阳之气而止痛; 下行血海, 养新生之血以调经”, 其有效成分川芎嗪可通过降低 β-淀粉样蛋白 (amyloid-β, Aβ) 水平和 Tau 蛋白磷酸化, 修饰线粒体蛋白谱, 进而改善认知功能水平^[23]。石菖蒲、远志共奏益智健脑、宁神开窍之功, 配以川芎引清阳之气上达头目, 荣养脑窍, 3 药合用共达强智之效。

3.1.3 聚类分析 对中药使用频次>10次的38味中药进行聚类分析,结果显示聚类效果最佳的2类、3类和4类层次聚类树状图中有4味中药(石菖蒲、远志、川芎、丹参)改变簇集关系,另有34味中药簇集分类相对固定。此34味中药以补阳还五汤为底(黄芪、当归、地龙、赤芍、桃仁、红花)的聚类方药较为突出,可能是由于PSCI是卒中后最常见的并发症,而当前卒中后的治疗又多从气虚血瘀论治,因此本研究暂不将黄芪、当归、地龙、赤芍、桃仁、红花等34味中药纳入PSCI的核心组方中。改变簇集的4味中药与使用频次较高的前4味中药相同,结合相关性及关联规则分析结果,剔除丹参,故本研究认为石菖蒲、远志、川芎为中药治疗PSCI的核心药物组方。同时结合前期研究基础^[4],在核心药物组方基础上可加入针对PSCI肾精亏虚为本,痰瘀互结为标的相应中药,如肉苁蓉-益智仁、桃仁-赤芍-红花等,以达先后天同调、扶正祛邪、标本同治之则。

3.2 局限性

由于以下几方面原因,本研究存在一定的局限性:①与既往研究^[7-8]相比,本研究扩大了检索范围及检索时限,但由于未进行手工检索,可能存在因纳入文献数量不足使得研究结果有所偏颇;②纳入的研究类型仅为随机对照研究,使得本研究仅纳入了155首方药信息,数据偏少,同时因随机对照研究过于严格的试验设计会使得药物的治疗过程与真实的临床实践相差较远,故本研究中的研究结果有待在临床诊疗中进一步验证;③本研究纳入的大部分原始研究未明确中医辨证分型,已明确辨证分型者其证型诊断标准不一,可能存在因证型不同使得研究结果有所偏倚;④由于纳入的部分原始文献未明确组方中的君臣佐使、剂量,故本研究仅对中药药味进行了数据挖掘,而核心药物组方中各味中药的使用剂量仍需临床中进行深入的研究;⑤当前采用Python语言进行中药数据挖掘的研究较少,在相关性、关联规则及聚类分析中采用的算法不一,缺乏相应的规范性,目前仍处于探索性阶段,研究结果有待于进一步验证。

3.3 对未来研究的启示

PSCI已成为当前卒中、认知障碍领域研究和干预的热点,在未来的研究中应进一步明确研究对象的中医辨证分型、中药的炮制方法、产地及剂量范围,并关注药物的不良反应等。同时,对PSCI的核

心药物组方可开展药理学、药理学等研究,为进一步的临床试验提供研究基础,深入分析核心药物组方的临床疗效及安全性,为中药治疗PSCI提供新方案。

本研究运用Python语言对中药治疗PSCI的方药信息进行了数据挖掘,研究表明,中药治疗PSCI的核心药物组方为石菖蒲、远志和川芎,在此基础上可加入针对PSCI肾精亏虚为本、痰瘀互结为标的相应中药,以达先后天同调、扶正祛邪、标本同治之则。在未来的研究中,需关注PSCI的核心药物组方,可开展药理学、药理学及临床试验等研究,为中药治疗PSCI提供新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 汪凯,董强,郁金泰,等.卒中后认知障碍管理专家共识2021[J].中国卒中杂志,2021,16(4):376-389.
- [2] Ding M Y, Xu Y, Wang Y Z, et al. Predictors of cognitive impairment after stroke: A prospective stroke cohort study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(4): 1139-1151.
- [3] Quinn T J, Richard E, Teuschl Y, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(12): 3883-3920.
- [4] 申伟,金香兰,黎明全,等.基于因子分析探讨急性缺血性脑梗死后认知障碍患者331例证候要素分布特点[J].中医杂志,2020,61(11):978-983.
- [5] 清·程国彭.医学心悟[M].北京:中国中医药出版社,2019:205.
- [6] 申伟,曾子修,金香兰,等.中药治疗卒中后认知障碍疗效和安全性的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(11):185-193.
- [7] 姚首道.基于中医传承辅助平台的现代文献中卒中后认知障碍的用药规律分析[D].沈阳:辽宁中医药大学,2020.
- [8] 李玉娟,谢道俊,周磊.基于数据挖掘中药治疗卒中后认知障碍用药规律探析[J].中药药理与临床,2020,36(5):211-215.
- [9] 肖慧明.Python技术在数据可视化中的研究综述[J].电子测试,2021(13):87-89.
- [10] 中国药典[S].一部.2020:1-616.
- [11] 周祯祥,唐德才.中药学[M].第2版.北京:中国中医药出版社,2016.
- [12] 张喻,曲艺,董丽,等.真实世界证据与随机对照试验证据比较研究[J].中国新药杂志,2021,30(11):971-975.
- [13] 清·陈士铎.本草新编[M].太原:山西科学技术出版社,2011:32.

- [14] 马子密, 傅延龄. 历代本草药性汇解 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 625.
- [15] 吕景山. 施今墨对药 [M]. 第4版. 北京: 人民军医出版社, 2010: 204.
- [16] 卢成淑, 冯宁, 南国, 等. 石菖蒲及其活性成分防治阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1236-1242.
- [17] 杨雪鸥, 唐智勇, 黄雪梅, 等. 石菖蒲 β -细辛醚研究进展 [J]. 中药材, 2016, 39(3): 686-690.
- [18] 陈树沙, 李新毅, 赵大鹏. 远志总皂苷增强鹅膏蕈氨酸诱导阿尔茨海默病大鼠的突触可塑性研究 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2012, 19(6): 449-452.
- [19] 韩毅丽, 罗凤娟, 王颖莉. 石菖蒲脂溶性成分对远志总皂苷含量的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(3): 67-68.
- [20] 房敏峰, 李云峰, 张文娟, 等. 石菖蒲对远志药代动力学的影响 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2010, 40(1): 85-88.
- [21] 李晓青, 赵佳奇, 田雅娟, 等. 远志、石菖蒲及其对药改善记忆的物质基础和作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 190-199.
- [22] 明·李中梓编辑, 明·钱允治订正, 金芷君校注. 雷公炮制药性解 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 36.
- [23] Huang X, Yang J, Huang X, *et al.* Tetramethylpyrazine improves cognitive impairment and modifies the hippocampal proteome in two mouse models of Alzheimer's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 632843.

[责任编辑 潘明佳]