

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.11.016

基于《中医方剂大辞典》的银屑病外用方剂用药规律数据挖掘

包海兰¹, 李玲玲¹, 徐伟², 曲天歌¹, 马卉¹, 段行武^{*}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 内蒙古自治区人民医院)

摘要 目的 总结治疗银屑病外用方剂的用药规律。方法 收集《中医方剂大辞典》中主治银屑病的外用方剂, 基于中医传承辅助系统 V 2.0.1 软件, 采用关联规则、复杂系统熵聚类数据挖掘方法, 分析治疗银屑病的外用方剂中药物的使用频次、常用药对及中药组合、药物核心组合及新处方组合。结果 共筛选出符合条件的外用方剂 131 首, 涉及药物 209 种, 使用频次 ≥ 10 的药物有 22 味, 使用频次前 3 位的分别是硫黄、轻粉和雄黄。得到常用中药组合 48 个, 药物组合出现频次由高到低排序, 前 3 位分别是硫黄-雄黄-蛇床子-大风子、苦参-蛇床子; 得到核心药物组合 22 个, 包括荆芥-生地黄-乳香-黄芩-黄柏-黄连-大黄等; 聚类获得 11 个新处方, 包括荆芥-生地黄-乳香-甘草; 青黛-冰片-红粉-麝香-山慈菇等。结论 《中医方剂大辞典》中治疗银屑病外用方剂治疗上从以杀虫攻毒祛风为主, 逐渐转向以清热解毒、凉血活血、润肤止痒为主。

关键词 银屑病; 外用方剂; 中医方剂大辞典; 关联规则; 聚类算法; 数据挖掘

银屑病为皮肤科常见疾病之一, 属于慢性炎症性免疫介导性皮肤病。流行病学研究显示, 本病全世界发病率为 3%, 是皮肤科重点防治的疾病^[1]。本病反复难愈, 大部分患者从青壮年或少年时发病, 反复发作, 甚至持续终身, 其损容性和顽固瘙痒给患者带来极大的心理负担, 严重影响患者的生活质量^[2]。中医外治法是银屑病常用治疗方法, 但关于外治法的研究相对薄弱, 且多为近年学术期刊的总结^[3-4], 目前尚未见到关于古代中药外治银屑病的系统研究。《中医方剂大辞典》^[5] 收录自秦汉至现代 (1986 年) 1800 余种中医药著作及相关文献中有方名的方剂 9 万余首, 其中绝大多数方剂来自中华人民共和国成立以前, 是中医古代方剂精华的集成, 也是历代医家临床经验的总结。为了深入研究银屑病中药外用治疗的规律, 我们对《中医方剂大辞典》中收录银屑病的外治方剂进行系统分析, 利用中医传承辅助系统进行用药规律挖掘, 报告如下。

基金项目: 国家自然科学基金 (81874393)

* 通讯作者: xwduan@sina.com

1 资料与方法

1.1 处方来源

古籍中银屑病的中医病名在不同朝代表达有所不同, 最早描述为“干癣”, 如隋代巢元方《诸病源候论·干癣候》曰“干癣但有匡郭, 皮枯索痒, 搔之白屑出是也”。明代陈实功则称之为“风癣”, 如《外科正宗·杂疮毒门》曰“风癣如云朵, 皮肤娇嫩, 抓之则起白屑”。直到清代祁坤所著《外科大成·白疔》才称之为白疔, 曰“白疔肤如疹疥, 色白而痒, 搔起白皮”。清代吴谦所著《医宗金鉴·发无定处·癣》曰“松皮癣, 状如苍松之皮, 红白斑点相连, 时时作痒。”因此, 处方来源为《中医方剂大辞典》中收录的主治病证中含“干癣”“风癣”“白疔”“松皮癣”“癣疮”及“银屑病”的方剂。

1.2 检索方法

在《中医方剂大辞典》第十一册进行主治病症索引, 检索主治病症包括“干癣”“风癣”“白疔”“松皮癣”“癣疮”“银屑病”的所有方剂。根据方剂目录检索得到原始方剂。

1.3 处方筛选

1.3.1 纳入标准 《中医方剂大辞典》“主治”中含有“银屑病”“白疔”“风癬”“干癬”“松皮癬”“癬疮”的方剂。方剂用法中含有中药外治法如擦洗、湿敷、熏洗、散剂、软膏等；要求处方完整，处方中具有明确的中药组成及剂量。

1.3.2 排除标准 病症主治不同而治疗方剂相同的重复方剂。

1.4 数据录入及规范化处理

筛选上述处方，通过中医传承辅助系统 (V2.0.1) 软件，选择“平台管理系统”，将符合条件的处方手工录入数据管理菜单部分的方剂管理模块。由双人负责审核以确保数据录入的准确性。录入处方时，将药名规范化，参照《中华人民共和国药典》^[8]、《中药大辞典》^[9]、《中药学》^[10] 对方剂中使用的中药别名、异名进行规范，例如“洋樟”“樟冰”“洋冰”规范为“樟脑”；“芎藭”规范为“川芎”；“飞辰砂”“丹砂”规范为“朱砂”；“硝石朴”“皮硝”“朴硝”规范为“芒硝”；“虾蟆”统一为“蟾蜍”；“破故纸”规范为“补骨脂”；“西丁”“西土”规范为“硫黄”等。录入方剂时将所有符合条件的方剂统一西医病名“银屑病”。录入完成后，通过软件中“数据分析系统”模块中的“方剂分析”功能，进行用药规律挖掘。

1.5 数据分析

1.5.1 提取数据源 利用系统“数据查询”功能^[8]，按西医疾病名称“银屑病”提取出录入系统的方剂。

1.5.2 频次统计分析 组方分析菜单使用“频次统计”功能，以从大到小的顺序排列银屑病外用方剂中每味药，将“频次统计”结果导出。

1.5.3 组方规律分析 应用关联规则挖掘方法进行组方规律分析，设置支持度为“6”，置信度为“0.6”，得到常用药对及中药组合，进行“规则分析”，分析所得药对的用药关联规则。

1.5.4 核心组合分析 基于复杂系统熵聚类，以改进的互信息法的药物间关联度分析结果为基础，按照相关系数“8”、惩罚系数“2”的约束，得到核心组合。

1.5.5 新方分析 基于熵层次聚类方法，在核心组合提取的基础上，进行聚类分析，使用“提取组合”功能，得到新组方，实现网络可视化展示。

2 结果

共筛选出符合条件的外用方剂 131 首。方源来

自《刘涓子鬼遗方》《圣济总录》《普济方》《疡医大全》《仙拈集》等外科著作及验方汇编。方剂年代范围从两晋南北朝至现代，外用方式涉及了外涂（猪脂油调和、井花水调、研末涂、麻油及黄蜡熬作药膏、醋调、烧酒浸擦）、药浴、熏蒸等。

2.1 银屑病外用方剂用药频次分析

对筛选出的 131 首治疗银屑病的方剂中药物频次进行统计，涉及药物 209 种。表 1 示，使用频次 ≥ 10 的药物有 22 味，前 3 位的是硫黄、轻粉和雄黄。

表 1 《中医方剂大辞典》中主治银屑病的外用方剂使用频次 ≥ 10 的药物频次表

序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次
1	硫黄	28	12	樟脑	15
2	轻粉	26	13	枯矾	13
3	雄黄	24	14	大黄	12
4	蛇床子	23	15	水银	12
5	斑蝥	21	16	白芷	11
6	大风子	21	17	当归	11
7	花椒	21	18	黄连	11
8	白矾	19	19	细辛	10
9	苦参	19	20	吴茱萸	10
10	槟榔	18	21	黄芩	10
11	黄柏	18	22	白及	10

2.2 基于关联规则的银屑病外用方剂组方规律分析

应用关联规则挖掘方法，将支持度设置为“6”，根据药物组合出现频次由高到低排序，得到常用中药组合 48 个，前 3 位是硫黄-雄黄、蛇床子-大风子、苦参-蛇床子，详见表 2。药物之间关联的网络化展示，当置信度设置为“0.6”时，在所选处方中出现 6 次及以上的药物组合及组合之间的关联，其中硫黄、花椒等在药物组合中多次出现，硫黄与花椒、槟榔、雄黄、明矾、樟脑、蛇床子等药物之间具有一定联系，详见图 1。

2.3 基于复杂系统熵聚类的核心组合分析

以改进的互信息法的药物间关联度分析结果为基础，按照相关系数“8”、惩罚系数“2”的约束，基于复杂系统熵聚类，演化出 3 至 4 味药的核心组合，共计 22 个，包括荆芥-生地黄-乳香、硫黄-樟脑-升药、青黛-冰片-红粉等，详见表 3。

2.4 基于无监督的熵层次聚类的新处方分析

在以上核心组合提取的基础上，基于熵层次聚类方法，挖掘聚类为新处方的组合，得到 11 个新处方，详见表 4。新处方方组合中祛风药配合了凉血、活血、养血补虚药，杀虫止痒药与清热燥湿解

毒、敛疮生肌药的组合应用,体现了内外同治的特点。新处方药物之间的关联详见图 2。

表 2 《中医方剂大辞典》中主治银屑病的外用方剂中常用药对及中药组合 (频次 ≥ 6)

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	硫黄-雄黄	13	25	花椒-明矾	7
2	蛇床子-大风子	11	26	槟榔-白及	7
3	苦参-蛇床子	10	27	硫黄-蛇床子-明矾	7
4	硫黄-蛇床子	9	28	花椒-蛇床子-明矾	7
5	斑蝥-槟榔	9	29	附子-吴茱萸	6
6	硫黄-樟脑	8	30	白芷-当归	6
7	轻粉-硫黄	8	31	苦参-白鲜皮	6
8	硫黄-槟榔	8	32	细辛-吴茱萸	6
9	大风子-枯矾	8	33	花椒-樟脑	6
10	轻粉-黄柏	8	34	槟榔-雄黄	6
11	轻粉-白矾	8	35	樟脑-明矾	6
12	黄连-黄柏	8	36	樟脑-大风子	6
13	蛇床子-明矾	8	37	斑蝥-樟脑	6
14	花椒-大风子	8	38	斑蝥-大风子	6
15	硫黄-花椒	8	39	大风子-水银	6
16	斑蝥-花椒	7	40	黄柏-大黄	6
17	雄黄-白矾	7	41	黄芩-黄柏	6
18	蛇床子-樟脑	7	42	当归-大黄	6
19	花椒-槟榔	7	43	斑蝥-土荆皮	6
20	苦参-花椒	7	44	硫黄-花椒-蛇床子	6
21	苦参-樟脑	7	45	硫黄-花椒-明矾	6
22	花椒-蛇床子	7	46	硫黄-蛇床子-樟脑	6
23	硫黄-明矾	7	47	斑蝥-花椒-槟榔	6
24	硫黄-大风子	7	48	硫黄-花椒-蛇床子-明矾	6

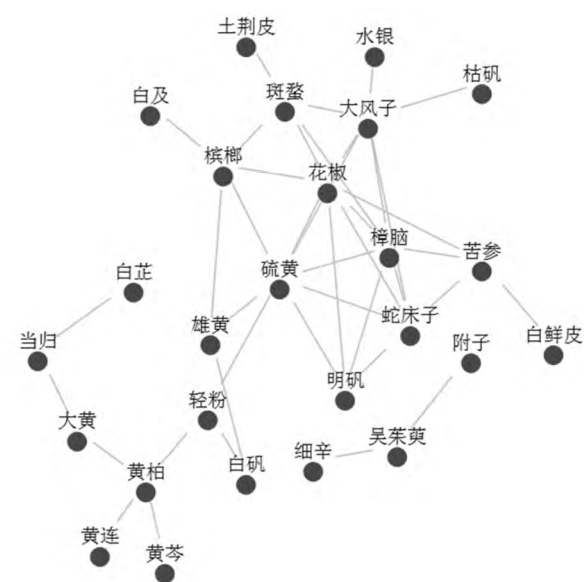


图 1 《中医方剂大辞典》中主治银屑病的外用方剂药物网络图 (支持度为 6, 置信度为 0.6)

3 讨论

美国皮肤病协会在 2009 年银屑病外用药物治疗指南中指出, 80% 的银屑病患者为轻中度, 仅用

外用药治疗具有较高的有效率及安全性, 多数能缓

表 3 《中医方剂大辞典》中基于复杂系统熵聚类的银屑病外用方剂药物核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	荆芥-生地黄-乳香	12	荆芥-生地黄-甘草
2	硫黄-樟脑-升药	13	硫黄-巴豆-明矾
3	青黛-冰片-红粉	14	麝香-冰片-山慈菇
4	苍耳子-徐长卿-红花	15	徐长卿-半夏-石菖蒲
5	当归-川芎-白术	16	当归-川芎-甘草
6	当归-白芷-白术	17	当归-白芷-甘草
7	生地黄-防风-乳香	18	生地黄-防风-甘草
8	黄柏-轻粉-闹茹	19	黄芩-黄柏-黄连-大黄
9	花椒-百部-大风子	20	花椒-大风子-明矾
10	水银-枯矾-蛇蛻	21	水银-枯矾-白锡
11	土槿皮-白及-槟榔-斑蝥	22	白及-槟榔-斑蝥-百部

表 4 《中医方剂大辞典》中基于无监督熵层次聚类的新处方组合

序列号	新处方组合
1	荆芥-生地黄-乳香-甘草
2	硫黄-樟脑-升药-巴豆-明矾
3	青黛-冰片-红粉-麝香-山慈菇
4	苍耳子-徐长卿-红花-半夏-石菖蒲
5	当归-川芎-白术-甘草
6	当归-白芷-白术-甘草
7	生地黄-防风-乳香-甘草
8	黄柏-轻粉-闹茹-黄芩-黄连-大黄
9	花椒-百部-大风子-明矾
10	水银-枯矾-蛇蛻-白锡
11	土槿皮-白及-槟榔-斑蝥-百部

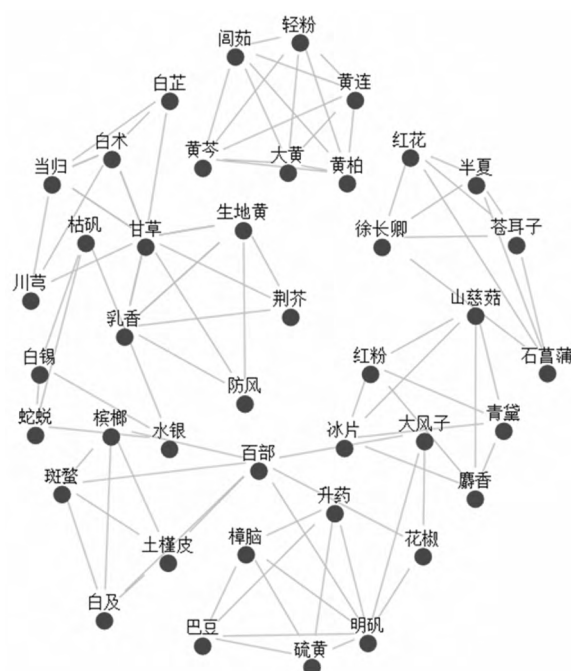


图 2 《中医方剂大辞典》中基于无监督熵层次聚类的治疗银屑病外用新处方药物网络图

解病情^[1]。西药外用治疗多有局部刺激感或停药易复发,且少数药物价格昂贵^[1]。相比之下,中药外治法以涂擦、封包、熏蒸、药浴、火针、针刺、火罐、穴位埋线、放血、刺血等特色疗法为主,能显著改善皮损症状,具有温和有效、局部刺激性小、可长期大面积应用的优势^[2]。《外科秘录》曰“此等之疮,非一二剂补气补血可以速愈也,故必须外治为妙”,明确提出本病顽固难治,强调了外治的重要性。因此,中医外治的方法在银屑病治疗中占有重要的地位。

既往研究的处方来源多局限在几本文献,或为近年临床观察用药的总结^[3],本研究则以《中医方剂大辞典》为处方来源,方剂选择范围更广。本研究应用关联规则、复杂系统熵聚类分析了中药外用治疗银屑病的用药规律。经过关联算法分析,提炼出使用频次 ≥ 10 的药物,根据药效进行分类,包括硫黄、雄黄等解毒杀虫药;苦参、黄柏等清热燥湿药;白及、轻粉等敛疮生肌药;花椒、樟脑等止痒痛药;细辛、白芷等祛风解表药;当归、大黄、斑蝥等活血药;以上揭示古代医家外治银屑病常以杀虫、祛风、燥湿为主。古代医家早期对该病的认识将其定位于“癣”一类疾病,因此解毒杀虫药作为治疗干癣、风癣等干燥脱屑性、瘙痒性皮肤病常用药,在外用药物中居于首位。现代治疗银屑病的外用中成药冰黄肤乐、镇银膏,其药物组成中也含有硫黄、花椒等杀虫药,说明在银屑病的古今治疗过程中常配伍应用解毒杀虫药^[4]。同时结合研究结果,发现处方高频药物中的雄黄、轻粉、斑蝥等矿物及动物类解毒杀虫药,多刺激性强、有毒或药性峻猛。红皮病型银屑病或者处于进行期时,皮损敏感,应用该类药会导致病情加重,出现同形反应,因此根据病情应慎用。关联分析所得常用药物组合中除了上述矿物、动物药,还有黄连、黄柏、苦参、蛇床子等具有清热解毒、燥湿止痒功效且较为温和的药物。从南北朝开始,常以黄连为主,配伍清热解毒、活血止痛、止痒等药物,外用治疗不同病证^[5]。清代《医宗金鉴》中黄连膏以黄连、黄柏、生地、当归、姜黄五味药组成,是用于外科诸证的基础方,这一治法为后世医家认可且沿用至今,目前临床常外用治疗银屑病血热证,具有一定代表性。

随着银屑病理论的不断发展和对该病病因病机的新认识,隋唐时期银屑病被认为是外因作用于肌肤后引起气血循环障碍引起,而至明清时期逐渐被

认为除了外邪的作用,还由于血虚风燥引起肌肤失养,为内外因共同作用。近代医家认为银屑病关键因素是血热,病程以“血热-血虚-血瘀”逐步发展。早期对银屑病的认识,主要以“癣”论治,治疗上初期以杀虫攻毒祛风为主,因此频次较高的药物多为杀虫解毒类药物,随着对该病病因病机认识的不断深入,通过用药规律的探索,后期逐渐转向以清热解毒、凉血活血、润肤止痒为主。通过复杂系统熵聚类及熵层次聚类分析,根据所收集的方剂中药物之间关联性进一步计算,得到银屑病中医外治方剂的核心组合和新处方。核心组合体现了祛风类与凉血类、养血类、活血类药物的组合;清热解毒与燥湿类的组合;解毒杀虫类与生肌敛疮类药、清热燥湿类药的组合。根据核心组合再进一步分析得到的新处方组合中,生地、青黛清热凉血,取其凉血消斑的作用,用于治疗血热型银屑病;当归味辛、甘,性温,可补血活血润燥,用于治疗血虚血燥引起的银屑病;红花、乳香等活血类药,用于治疗血瘀引起的银屑病。同时我们发现,新方组合中多次出现甘草,甘草味甘、性平,取其外用清热解毒、润肤作用。现代药理学研究亦表明,甘草具有抗炎、调节免疫的作用^[6],可起到治疗银屑病的作用。亦有樟脑、冰片在核心组合的应用,冰片性辛、苦、微寒,清热消肿止痛;樟脑,性热,味辛,具有除湿杀虫、温散止痛,且对皮肤有温和刺激的作用,二者辛散走窜,托毒外出,可引药直达病所,具有促进透皮吸收的作用。可以结合目前银屑病病因病机特点选择以上药物,通过溯源、试验验证等进一步对外用治疗银屑病的潜在组合进行评判,为银屑病外用新药的开发提供线索。

参考文献

- [1] PARISI R, SYMMONS DP, GRIFFITHS CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133 (2): 377-385.
- [2] FLEMING P, BAI JW, PRATT M, et al. The prevalence of anxiety in patients with psoriasis: A systematic review of observational studies and clinical trials [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(5): 798-807.
- [3] 杨艳平. 基于数据挖掘的治疗银屑病处方用药规律研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(10): 1611-1613, 1617.
- [4] 王俊月, 邓浩, 卢传坚, 等. 基于聚类分析和因子分析对寻常型银屑病中医外治用药规律的研究 [J]. 中国中医

- 医结合杂志, 2019, 4(2): 1-5.
- [6] 彭怀仁. 中医方剂大辞典: 第十一册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 888.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 263.
- [8] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 80.
- [9] 黄兆胜. 中药学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 35-517.
- [10] 杨洪军, 唐仕欢, 卢朋. 中医传承辅助平台的开发与应用 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2013: 39-48.
- [11] CHIRICOZZI A, PIMPINELLI N, RICCI F, et al. Treatment of psoriasis with topical agents: Recommendations from a Tuscany Consensus [J]. Dermatol Ther, 2017, 30(6): e12549. doi: 10.1111/dth.12549.
- [12] 吕莉, 陈敬. 银屑病治疗的研究进展 [J]. 河北医药, 2017, 39(23): 3643-3647.
- [13] 白彦萍, 王红梅, 齐潇丽. 寻常型银屑病中医外治特色疗法专家共识(2017 年) [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(6): 547-550.
- [14] 郭昕炜, 李冠汝, 孙丽蕴. 寻常型银屑病中医外治用药类别分析 [J]. 中医杂志, 2017, 58(19): 1658-1661.
- [15] 周颖, 宋军, 叶理, 等. 银屑病的外用中成药及其应用 [J]. 皮肤科学通报, 2018, 35(1): 112-117.
- [16] 刘涓子. 刘涓子鬼遗方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 66-69.
- [17] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(10): 147-148.

Data Mining of Psoriasis Prescription for External Use: Based on Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions (《中医方剂大辞典》)

BAO Hailan¹, LI Lingling¹, XU Wei², QU Tiange¹, MA Hui¹, DUAN Xingwu¹

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700; 2. People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region)

ABSTRACT Objective To summarize the medication rules of prescriptions for psoriasis. **Methods** The external prescriptions for psoriasis in the *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions* (《中医方剂大辞典》) were collected. Based on the V 2.0.1 software of traditional Chinese medicine (TCM) inheritance system, data mining methods such as association rules and complex system entropy clustering were used to analyze the frequency of use of drugs, common drug pairs and combinations of Chinese medicines, core combinations of drugs and new prescription combinations of the external prescription for treating psoriasis. **Results** A total of 131 prescriptions for external use were selected, involving 209 kinds of drugs. There were 22 drugs with frequency larger than 10. The top 3 frequently-used drugs were Sulphur, Calomelas and Realgar. And 48 commonly used Chinese medicine combinations were obtained, and the top 3 combinations with frequency from high to low Sulfur-Realgar, Shechuangzi (Fructus Cnidii)-Dafengzi (Hydnocarpus Anthelmintica Pierre), Kushen (Radix Sophorae Flavescentis)-Shechuangzi (Fructus Cnidii); 22 core drug combinations were obtained, including Jingjie (Herba Schizonepetae)-Shengdihuang (Radix Rehmanniae Recens)-Olibanum-Huangqin (Radix Scutellariae)-Huangbai (Cortex Phellodendri)-Huanglian (Rhizoma Coptidis)-Dahuang (Radix et Rhizoma Rhei), etc.; Totally 11 new prescriptions were obtained by cluster, including Jingjie (Herba Schizonepetae)-Shengdihuang (Radix Rehmanniae Recens)-Olibanum-Gancao (Radix Glycyrrhizae); Qingdai (Indigo Naturalis)-Bingpian (Borneolum Syntheticum)-Hongfen (Hydrargyri Oxydum Rubrum)-Moschus-Shancigu (Pseudobulbus Cremastrae seu Pleiones), etc. **Conclusion** The external treatment of psoriasis in the *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions* is mainly based on killing ascarid, counteracting toxic substances and dispelling wind, and gradually shifts to clearing away heat and detoxifying, cooling blood and promoting blood circulation, moisturizing and relieving itching.

Keywords psoriasis; external application prescription; *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions* (《中医方剂大辞典》); association rules; clustering algorithm; data mining

(收稿日期: 2019-01-11; 修回日期: 2019-03-25)

编辑: 柴倩云