

文本挖掘探讨青风藤用药规律研究

李雨彦¹ 郑光² 刘良¹

(1 澳门科技大学, 澳门, 999078; 2 兰州大学, 兰州, 730000)

摘要 目的: 基于文本挖掘技术探讨青风藤用药规律。方法: 在 CBM 数据库中检索、下载所有涉及青风藤的文献, 通过清洗、降噪及关键词频统计的数据分层算法, 挖掘青风藤治疗疾病的规律, 症状、证型的分布规律, 中药配伍、中成药、西药、汤剂、针灸联用规律, 并进行规律的可视化展示。结果: 青风藤主要治疗以疼痛、肿胀、强直、畸形为主的病证, 中医病证要素涉及风、寒、湿、热、痰、瘀、虚。疾病以现代医学的类风湿关节炎为主, 涉及多种风湿类疾病以及慢性肾炎、肝炎、心律失常等。中药应用方面, 青风藤多与祛风除湿类、养血活血类、通络类、温经类及补肾类中药合用。此外, 青风藤多与雷公藤多苷、活络丸等调节免疫、通络药物联用。结论: 数据挖掘技术可以系统、全面、准确总结青风藤的用药规律, 为拓展该药的临床应用及深入研究提供文献学依据。

关键词 文本挖掘; 青风藤; 中药; 中成药; 西药

Treatment Rules of Sinomenium Acutum by Text Mining

Li Yuyan¹, Zheng Guang², Liu Liang¹

(1 Macau University of Science and Technology, Macau 999078; 2 Lanzhou University, Gansu 730000, China)

Abstract Objective: The study summarized the treatment rules of Sinomenium acutum (Menispermaceae, SA) using text mining techniques. **Methods:** Firstly, we conducted text-mining by collecting related literatures about SA from Chinese Biomedical Literature (CBM) Database. Then structured query language was used to do data processing as well as data stratification. Algorithm was used to analyze the basic laws of symptom, TCM pattern, TCM herb compatibility and drug combination. **Results:** Sinomenium Acutum was mainly used to treat diseases with symptoms such as ache, swelling, stiffness, malformation, etc. Wind, cold, wetness, heat, sputum, stasis and deficiency were the main etiology and pathology. Sinomenium Acutum was always used in combination with herbs with the functions of dispelling wind and eliminating dampness, nourishing the blood and promoting blood circulation, dredging collaterals, warming meridians and nourishing kidney. **Conclusion:** By text mining we summarized the treatment rules of Sinomenium Acutum in a systematic, comprehensive and precise way, providing literature basis for future clinical application and drug research.

Key Words Text mining; Sinomenium Acutum; Herbs; TCM Patent medicine; Western medicine

中图分类号: R932 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2015.06.004

青风藤 (*Sinomenium acutum*), 首载于《本草图经》, 别名为青藤、寻风藤、滇防己、大青木香、青防己, 为防己科植物青藤、华防己或青风藤科植物青风藤等的藤茎。青风藤秋冬采老藤, 切段, 晒干。青风藤性味苦, 平, 入肝、脾经。具有祛风湿, 通经络, 利小便的功效。《本草纲目》记载本药治风湿流注, 历节鹤膝, 麻痹搔痒, 损伤疮肿, 入酒药中用。《浙江天目山药植志》: “行水利尿, 泻下焦血分湿热。治风水肿, 脚气, 风湿关节疼痛, 口眼歪斜, 痲肿恶疮。”《温岭县药物资源名录》: “驱风湿, 通经络。治风寒湿痹, 鹤膝风, 肢节肿痛。”《药性考》: “湿痹骨痛, 腿脚转筋, 鹤膝风痿, 麻木肤疼, 熬膏浸酒, 治风有灵”。现代研究发现, 该药具有抗炎、抑制神经毒性、调节

脑内组胺水平、防治肾间质纤维化、抗心律失常、保护心脏、调节免疫等作用。临床上多用于治疗类风湿关节炎、肾病综合征等疾病。我们借助文本挖掘技术^[1], 结合原文献回溯、人工阅读分析等方法, 对现有青风藤中文文献进行挖掘, 以探讨青风藤的用药规律。

1 材料与方法

1.1 文本数据收集 检索及计算方法概述如下: 在中国生物医学文献数据库 (Chinese BioMedical Literature database, CBM, <http://sinomed.cintcm.ac.cn/index.jsp>) 中以“缺省 [智能]”状态下检索“青风藤”, 共得到文献 400 篇 (检索日期: 2014 年 5 月 4 日), 依次下载所有文献并保存。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目: 隶属度和互模拟数学方法在类风湿关节炎分类中的应用基础研究 (编号: 81072982)

作者简介: 李雨彦, 博士, 从事治痹中药的数据挖掘研究

通信作者: 刘良, 博士, 博士研究生导师, 教授, 主要从事痹证中药的疗效及作用机制研究

1.2 文本数据处理 将收集来的文献数据,按照下载的先后顺序,整合到一个平面文件(后缀txt)里,以ANSI编码格式保存。然后,利用专有的文本提取工具(软件著作权,软著登字第0261882号,登记号2010SR073409),对下载的非结构化的txt文本数据进行数据信息提取,保存成格式化的、便于大型关系型数据库(Microsoft SQL Server,简称SQL)可处理的格式,然后导入SQL进行下一步的挖掘分析。假设每一篇文献的贡献度是相同的,一篇文献中重复出现的关键词,只需计算1次,据此构建算法进行数据清洗工作^[1]。清洗完毕后的数据,既可提取挖掘对象的一维频次,也可以得到挖掘对象的二维关系,并进行可视化呈现。抽出不同频次的关键词对,用Cytoscape 3.1软件进行可视化处理,形成可视化网络图,并结合专业知识进行解析,如发现不合理的结果,即回溯原始文献数据集,如果是噪音,仍按算法进行噪音清洗,直至噪音降到满意为止。最后的结果可视化成图,结合专业知识进行结果解析。

2 文本挖掘结果

2.1 青风藤相关文献的疾病挖掘结果 文本挖掘共提取到 15 种使用青风藤治疗的疾病,按照出现频次又高至低的顺序排列,如图 1 所示。根据青风藤治疗疾病文献中,疾病两两同时出现的频次构建疾病网络关系图(见图 2):图中圆圈内为疾病名称,连线代表疾病两两之间联系。连线愈多,代表疾病之间关联程度越高,越处于核心位置;圆圈越大,代表疾病在文献中出现频次越高,权重越大。由图可知,类风湿关节炎、风湿性疾病、中医痹证是青风藤治疗的主要疾病。



图 1 青风藤治疗疾病频次分布图

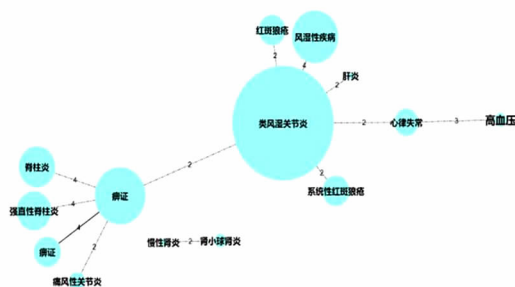


图2 青风藤治疗疾病网络关系图

2.2 青风藤相关文献的中医证型挖掘结果 文本挖掘共提取到 8 种使用青风藤治疗疾病的中医证型,如图 3 所示。通过中医病因、病机要素进行挖掘及构建网络见图 4,发现湿热、风寒、寒湿、痰、瘀、虚是青风藤治疗疾病中涉及的主要病证要素。

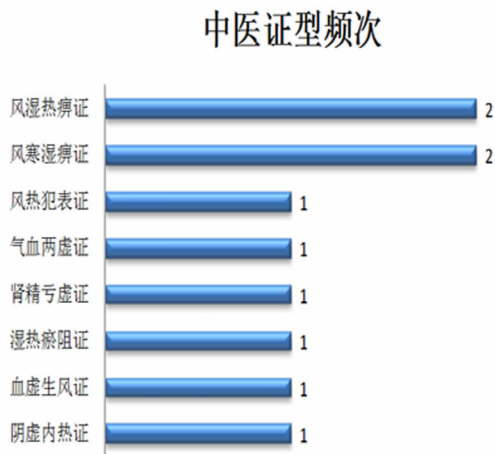


图3 青风藤治疗疾病涉及中医证型分布图

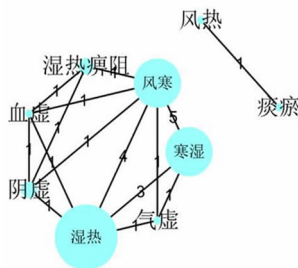


图4 青风藤治疗疾病中病证要素网络图

2.3 青风藤相关文献的疾病症状挖掘结果 文本挖掘提取青风藤相关文献中疾病症状共 15 项(见图 5)。通过相关症状的网络图(图 6),可见青风藤主要治疗以疼痛、肿胀、强直为主要症状的疾病。

2.4 青风藤相关文献的中药挖掘结果 文本挖掘相关文献中的中药,频次大于10的按顺序排列如图7所示。青风藤为频次最高,防己为其次,通过反查文献发现青风藤为防己科植物,别名黑防己、青防己、滇防己,故挖掘结果中的防己属于噪音,可剔除。

通过构建中药间的网络关系(图 8),可以看出青风藤主要与祛风除湿、活血、养血、通络、补肾、温经散寒一类药物连用,如当归、雷公藤、白芍、黄芪等。

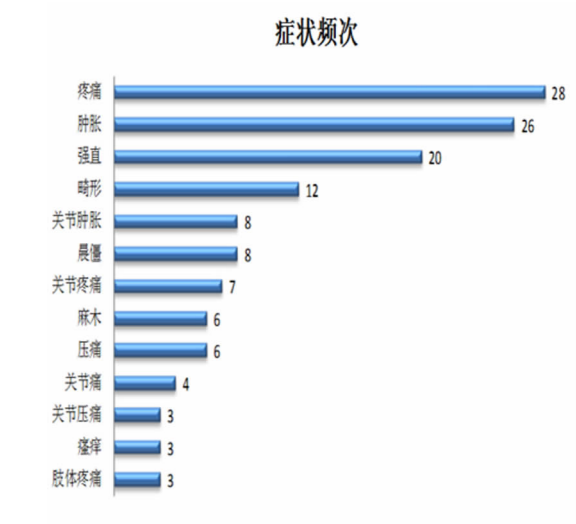


图 5 青风藤治疗疾病涉及症状分布图

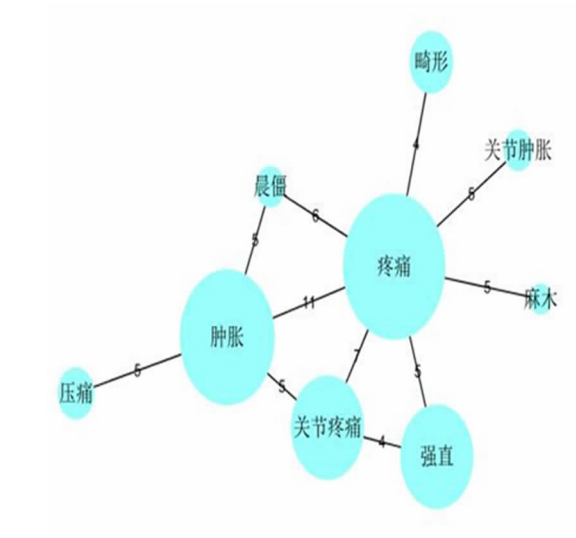


图 6 青风藤治疗疾病症状的网络关系图

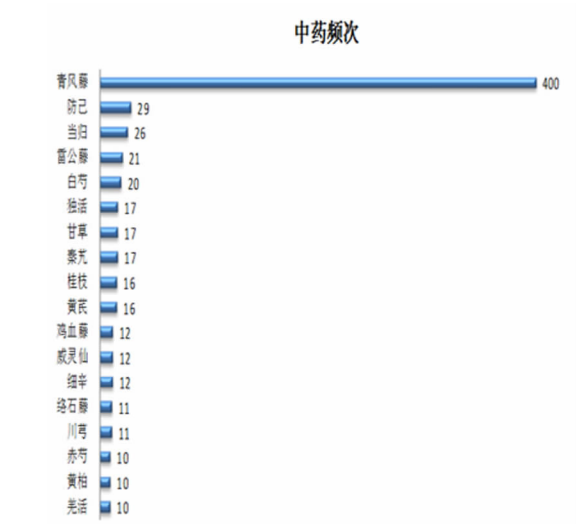


图 7 青风藤相关文献中药分布图

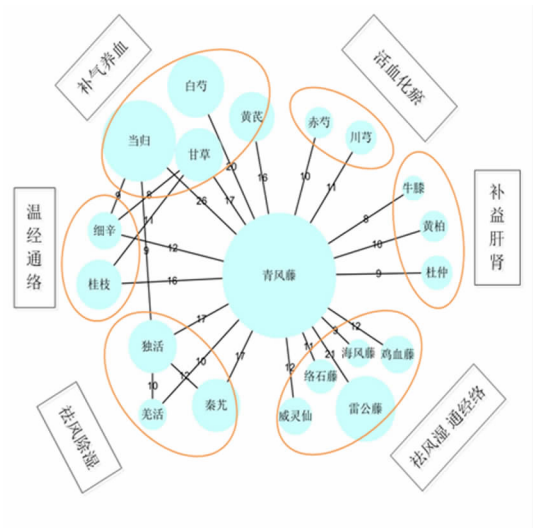


图 8 青风藤相关文献中药网络关系图

2.5 青风藤相关文献的中成药及西药挖掘结果
对青风藤相关文献的中成药及西药进行挖掘(图 9、图 10),中成药挖掘结果中频次最高的为青风藤的成药制剂正清风痛宁,其次为雷公藤制剂,其余则为补肾、通络、散寒一类的成药。西药多为镇痛、抗炎、调节免疫类药物。

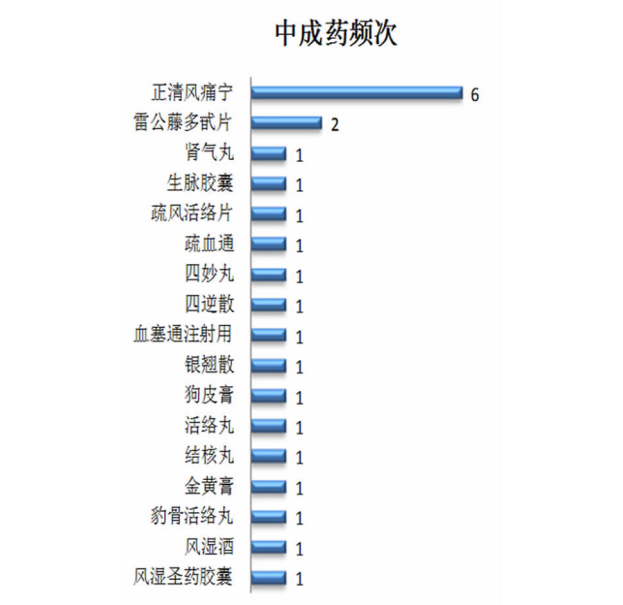


图 9 青风藤相关文献中成药分布图

通过构建中成药、西药网络关系图,如图 11 所示,青风藤、正清风痛宁多与雷公藤、活络丸等联用以调节免疫、通络止痛。关系图中提示青藤碱与吗啡联系密切,经查找原文后发现,青藤碱可以拮抗吗啡诱导的机体成瘾性,纳洛酮为阿片类受体的拮抗剂,临床上也证实青藤碱具有治疗吗啡成瘾的阿片类戒断综合征的疗效^[2-3]。网络关系中的磷酸二氢钠为反相高效液相色谱测定青风藤中青藤碱含量的试剂,属于噪音,可剔除。

西药频次



图 10 青风藤相关文献中西药分布图

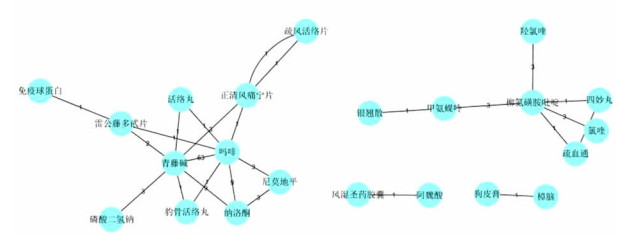


图 11 青风藤相关文献中成、西药网络关系图

3 讨论

文本挖掘是数据挖掘这一交叉学科的一个具体研究领域,在信息时代、大数据条件下应运而生,用于基于文本信息知识发现,从海量文本中发现潜在规律和趋势^[4-5]。在中医药领域,此方法通过对既往大量文献数据进行文本收集、分析处理,从而实现特定规律、趋势的呈现,无论对中医临床研究亦或是中药及复方研发均提供客观、可信的证据,进而对该类研究起到一定的指导作用^[6-7]。

青风藤具有祛风湿,通经络,利小便的功效,为治疗类风湿关节炎的临床常用药。本研究针对从CBM收集到青风藤相关的400篇文献,采用日渐成熟的文本挖掘技术^[1],结合回溯原文献,人工阅读降噪,参考现代文献解析,从青风藤所治疾病、中医证型、临床症状、联用中药、成药及西药几个方面进行挖掘,挖掘的结果既计算其出现的频次,又展现关联网络中的分布情况。

从挖掘结果看,青风藤主要用于治疗临床症状以疼痛、肿胀、强直、畸形为主的一类病证,归属中医痹证范畴,中医病证要素主要涉及风、寒、湿、热、痰、

瘀、虚。以现代医学的类风湿关节炎为主,涉及多种风湿类疾病,如脊柱炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、痛风等。该结果与传统中医对青风藤及痹证的理论认识相一致。《本草汇言》:“青风藤,散风寒湿痹之药也,能舒筋活血,正骨利髓,故风病软弱无力,并劲强偏废之证,久服常服,大建奇功。须与当归、枸杞合用方善也。”《本草便读》:“凡藤蔓之属,皆可通经入络,此物善治风疾,故一切历节麻痺皆治之,浸酒尤妙。以风气通于肝,故入肝,风胜湿,湿气又通于脾也。”中医认为痹证是机体正虚卫外不固,感受外邪所致。风、寒、湿、热、痰、瘀痹阻经络气血是痹证的基本病机。如《素问·痹论》指出:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。其风气胜者为行痹,寒气胜者为痛痹,湿气胜者为着痹也。”关于中药应用的挖掘结果表明,青风藤多与祛风除湿类、养血活血类、通络类、温经类及补肾类中药合用,其中与当归、雷公藤、白芍、独活、秦艽、桂枝、黄芪、甘草为最多。联用成药及西药研究发现,青风藤多与雷公藤、活络丸等通络药物联用。该结果同样与既往治疗痹证的理念相符。中医认为:痹证的治疗当以祛风、除湿、散寒、通络同时兼以养血活血为基本治则,病久感邪深重损伤脏腑当兼以调养气血、补益肝肾。李中梓《医宗必读·痹》阐明“治风先治血,血行风自灭”的原则,叶天士对痹久不愈、邪入于络,建议用活血化瘀法治疗。此外,现代研究也证实了中药配伍使用有其科学合理性,研究发现的青藤碱、芍药苷合用及单用药代动力学比较研究发现:青藤碱、芍药苷同服大鼠较单纯灌胃芍药苷大鼠血浆芍药苷浓度显著升高,峰值时间延迟,AUC增加,平均滞留时间(MRT)延长,提示青藤碱可以显著提高芍药苷在体内的生物活性^[8]。

挖掘结果中系统、全面的总结了青风藤所致疾病,参看现代医学的机制研究可以佐证该研究结果的正确性。文献研究表明青藤碱具有广谱的镇痛作用,对机械性损伤性疼痛、炎症诱发的热性敏感性疼痛、中枢及外周神经损伤性疼痛均有较好的镇痛效果,且其镇痛未发现不良反应,效应不能被阿片类受体拮抗剂纳洛酮阻断^[9]。青风藤治疗类风湿关节炎的机制与青藤碱可降低髓样分化因子MyD88的表达,下调炎症、改善炎症介导的关节损害^[10],抑制成纤维样滑膜细胞CD147、MMP-2、MMP-9的表达,下调细胞的侵蚀及迁移能力^[11],拮抗关节软骨的降解、抑制软骨凋亡^[12],抑制血管生成^[13]有关。青风藤具有保护肾功能、防治肾脏间质纤维化的作

用^[14],其机制可能与青藤碱抑制 NF- κ B 通路,改善肾脏组织内的炎症反应,下调小管细胞 MAPK 通路,改善凋亡^[15],调节肾脏 nephrin, podocin 蛋白的表达,保护足细胞有关^[14]。青藤碱舒张血管、降血压的机制^[17-18]与其抑制血管内皮细胞的钙离子流、PKC、 β 肾上腺素能受体活性,激活 NO 合成酶及前列环素合成酶有关;青藤碱还可抑制心室心肌细胞的钙离子流、同步延迟钾离子流,进而延长心肌细胞动作电位时间,通过调节离子通道和血流起到抗心衰、心律失常、保护心功能的作用^[19]。除此之外,研究发现小花青风藤胶囊对 CCl₄ 和 D-半乳糖致小鼠急性肝损伤具有一定保护作用,其可以降低肝损伤小鼠血清中的 ALT、AST、MDA 水平和肝脏指数,升高血清中 SOD 含量,改善肝脏病理损伤^[20]。

本研究应用日渐成熟的文本挖掘技术^[21],从中药的角度深入、立体地研究了青风藤的用药规律,对青风藤及相关病、证、方、药规律进行了比较全面的总结,并结合现代机制研究文献进行佐证。该结果不仅与传统中医理论相一致,且与现代临床用药实际及机制研究相符,说明文本挖掘技术在中药用药规律研究中具有全面、系统、稳定、准确的特点。该技术在拓展临床用药范畴和思路方面,为临床医生提供了参考。

参考文献

- [1] Zheng g, Jiang M, He X, et al. Discrete derivative: a data slicing algorithm for exploration of sharing biological networks between rheumatoid arthritis and coronary heart disease[J]. BioData Min, 2011, 4: 18.
- [2] 蔡红兵, 莫志贤, 李欣. 青风藤及青藤碱在体内外对吗啡依赖模型戒断反应的影响[J]. 北京中医药, 2008, 27(8): 652-655.
- [3] 张国梅, 莫志贤, 王彩云. 青风藤醇提液及其有效成分防治吗啡戒断症状的实验研究[J]. 中药材, 2009, 32(9): 1414-1418.
- [2] JC Lamirel. , SA Shehabi, M Hoffmann, et al. Intelligent patent analysis through the use of a neural network: Experiment of multi-viewpoint analysis with the multi SOM model [C]. Japan; The ACL 2003 Workshop on Patent Corpus Processing, Sapporo, 2003.
- [3] Rodriguez-Esteban, R. , Biomedical text mining and its applications [J]. PLoS Comput Biol, 2009, 5(12): e1000597.
- [4] Zheng, G, Guo, H, Guo Y, et al, Two dimensions data slicing algorithm, a new approach in mining rules of literature in traditional chinese medicine [C], Emerging Research in Artificial Intelligence and Computational Intelligence, Communications in computer and information science, Taiyuan, China, September 23 - 25, 2011, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011, 237: 161-174.
- [5] Li, S. , Z. Q. Zhang L. J. Wu, et al. , Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuro-endocrine-immune network [J]. IET Syst Biol, 2007, 1(1): 51-60.
- [6] Liu, Z. Q. , H. Zhou L. Liu, et al. , Influence of co-administrated sinomenine on pharmacokinetic fate of paeoniflorin in unrestrained conscious rats [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 99(1): 61-67.
- [7] Gao, T. , J. Hao Z. Wiesenfeld-Hallin, et al. , Analgesic effect of sinomenine in rodents after inflammation and nerve injury [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 721(1-3): 5-11.
- [8] Mu, H. , R. B. Yao L. J. Zhao, et al. , Sinomenine decreases MyD88 expression and improves inflammation-induced joint damage progression and symptoms in rat adjuvant-induced arthritis [J]. Inflammation, 2013, 36(5): 1136-1144.
- [11] Ou, Y. , W. Li X. Li, et al. , Sinomenine reduces invasion and migration ability in fibroblast-like synoviocytes cells co-cultured with activated human monocytic THP-1 cells by inhibiting the expression of MMP-2, MMP-9, CD147 [J]. Rheumatol Int, 2011, 31(11): 1479-1485.
- [12] Ju, X. D. , M. Deng Y. F. Ao, et al. , Protective effect of sinomenine on cartilage degradation and chondrocytes apoptosis [J]. Yakugaku Zasshi, 2010, 130(8): 1053-1060.
- [13] Kok TW, Yue PY, Mak NK, et al. The anti-angiogenic effect of sinomenine [J]. Angiogenesis, 2005, 8(1): 3-12.
- [14] 杨汝春, 王永钧, 周大为, 等. 抗风湿药青藤碱对 UUO 小鼠肾间质细胞表型转化的影响 [J]. 中国中医药科技, 2007, 14(1): 25-28.
- [15] Zhao, Z. , R. Guan S. Song, et al. , Sinomenine protects mice against ischemia reperfusion induced renal injury by attenuating inflammatory response and tubular cell apoptosis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(9): 1702-1712.
- [16] Zhang, J. , R. Hu Z. K. Xia, et al. , Protective effects of sinomenine against doxorubicin-induced nephrosis in rats [J]. J Asian Nat Prod Res, 2012, 14(7): 678-687.
- [17] 王耐勤, 李蕴山. 青藤碱的药理作用 IV. 青藤碱降压机制的研究 [J]. 药学报, 1965, 12(2): 86-91.
- [18] 王晓玉, 齐新. 青风藤抑制补体活化在急性心肌梗死中的保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(10): 973-974.
- [19] Nishida S, Satoh H. Cardiovascular pharmacology of sinomenine: the mechanical and electropharmacological actions [J]. Drug Target Insights, 2007, 2: 97-104.
- [20] 杨莹, 张永萍, 梁光义. 小花清风藤胶囊的保肝作用研究及其急性毒实验 [J]. 中国现代应用药理学, 2013, 30(11): 1166-1170.
- [21] Hood L, Lovejoy JC, Price ND. Integrating big data and actionable health coaching to optimize wellness [J]. BMC Med, 2015, 13: 4.

(2015-05-13 收稿 责任编辑:洪志强)