

基于国家专利的中药复方治疗三叉神经痛的数据挖掘研究^Δ

李相国^{1*}, 黄德斌², 杨 柳^{1#} (1. 北京中医药大学东直门医院洛阳医院康复医学科, 河南 洛阳 471000; 2. 湖北民族大学医学部, 湖北 恩施 445000)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)04-0385-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.04.001



摘 要 目的:探讨中药复方专利治疗三叉神经痛的用药规律,为新方研发提供参考。方法:检索国家专利数据库中治疗三叉神经痛的中药处方数据(检索时间为建库至2024年9月30日),运用Excel 2021软件进行性味归经和频次统计,采用R 4.3.3软件进行关联规则、聚类和相关性系数分析,通过Cytoscape 3.8软件构建中药核心复杂网络,并提取密集中药集群。结果:共纳入171项专利,涉及药物609味,高频药物中前4位为川芎、甘草、全蝎和白芷。药性以寒性为主,其次为温性;药味以苦味居首,其次为辛、甘味;归经前3位为肝经、肺经和胃经。常用对药为白芷-川芎、蜈蚣-全蝎、僵蚕-全蝎,角药组合为白芷-全蝎-川芎、蜈蚣-川芎-全蝎、僵蚕-全蝎-川芎等。通过复杂聚类分析提取出核心药物组合4组,并挖掘出潜在药物组合2个。结论:中药复方专利治疗三叉神经痛以祛风止痛为基本治则,本研究得出的用药规律及潜在药物组合,可为指导临床用药及新药开发奠定基础。

关键词 三叉神经痛; 中药复方专利; 数据挖掘; R语言; 组方规律

Data Mining on Traditional Chinese Medicine Compound Formulated from National Patents in the Treatment of Trigeminal Neuralgia^Δ

LI Xiangguo¹, HUANG Debin², YANG Liu¹ (1. Dept. of Rehabilitation Medicine, Luoyang Hospital, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Henan Luoyang 471000, China; 2. Dept. of Medicine, Hubei Minzu University, Hubei Enshi 445000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the medication patterns of traditional Chinese medicine compound patents in the treatment of trigeminal neuralgia, so as to provide reference for the research and development of new prescriptions. **METHODS:** Prescription data of traditional Chinese medicine for trigeminal neuralgia in the national patent database were retrieved (search time was from database establishment to Sept. 30th, 2024), and Excel 2021 was used to perform statistics on flavors and frequency, R 4.3.3 software was used for the analysis of association rules, clustering, and correlation coefficients. The core complex network of traditional Chinese medicine was constructed by Cytoscape 3.8, and the dense clusters of traditional Chinese medicine were extracted. **RESULTS:** A total of 171 patents were enrolled, including 609 flavors of medicines. The top 4 high-frequency medicines were *Chuanxiong rhizoma*, *licorice*, *Buthus martensi*, and *Radix angelicae dahuricae*. The medicinal properties were mainly cold, followed by warm. The medicinal flavors were bitter, followed by pungent and sweet. The top 3 meridians were liver meridian, lung meridian, and stomach meridian. The commonly used pairs of drugs were *Radix angelicae dahuricae*-*Chuanxiong rhizoma*, *Scolopendra subspinipes mutilans*-*Buthus martensi*, *Bombyx Batryticatus*-*Buthus martensi*, with the combinations including *Radix angelicae dahuricae*-*Buthus martensi*-*Chuanxiong rhizoma*, *licorice*, *Scolopendra subspinipes mutilans*-*Chuanxiong rhizoma*-*Buthus martensi*, *Bombyx Batryticatus*-*Buthus martensi*-*Chuanxiong rhizoma*. Four groups of core drug combinations were extracted by complex cluster analysis, and two potential drug combinations were identified. **CONCLUSIONS:** Traditional Chinese medicine compound patents in the treatment of trigeminal neuralgia are based on dispelling wind and relieving pain as the basic rule of treatment. The medication patterns and potential drug combinations obtained can lay a foundation for guiding clinical drug use and new drug development.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82060745);河南省中医药青苗人才项目(No. 豫卫中医药科教[2024]4号);洛阳市中医脑病重点实验室(No. 洛市科[2023]70号)

* 主治医师。研究方向:中医药防治脑病。E-mail:664350119@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:中医药防治脑病。E-mail:174169217@qq.com

三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN) 是一种以突发性面部剧痛为主要特点的脑神经疾病,可表现为三叉神经分布区域出现雷击式或针刺样疼痛。流行病学研究发现, TN 的患病率为 0.16%~0.3%, 发病率为 12.6~27.0/(10 万人·年), 且发病率随年龄增长而升高^[1-2]。该病的病因及完整的发病机制目前尚不清楚, 严重的剧痛常给患者身心健康带来极大影响。TN 可归属于中医学“面痛”“头痛”和“头风”等范畴, 病性为本虚标实, 病机为风、火、虚、瘀, 从而造成脏腑、经络功能失调^[3]。目前, TN 的西医治疗以口服药物及手术治疗为主, 但药物的不良反应和手术的风险给患者带来了巨大困扰^[4]。中医药对 TN 的认识时间久远, 临床经验丰富, 且常获良效。中药专利多为临床长期应用、治疗效果较好的方药组合, 是中华传统医药的结晶, 也是临床转化新药开发的重要途径。本研究采用 R 语言的数据挖掘方法, 对国家专利库中治疗 TN 的中药复方潜在的配伍规律进行分析, 旨在为指导临床药物应用和新的中成药研发提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索策略

在国家知识产权局的专利公布公告网站 (<http://epub.cnipa.gov.cn/>), 同时检索专利公布和专利授权信息, 以“三叉神经痛”为关键词, 将分类号设置为“A61P OR A61K”进行检索。检索时间为建库至 2024 年 9 月 30 日。

1.2 数据筛选标准

纳入标准: 治疗 TN 的中药复方和中药提取物的药物数据; 标题未提及, 但详情页有治疗 TN 的专利中药数据。排除标准: 保健茶、保健酒等保健类专利; 膏药、药枕、外擦药剂等外用的专利; 合并其他病症的专利; 药物处方信息不完整的专利。

1.3 数据录入及规范

按照双盲法进行数据采集, 核对数据。剂型不同、但中药组成相同的处方仅单次录入。参照《中华人民共和国药典(一部)》(2020 年版)^[5]、《中药大辞典》^[6]和《中华本草》^[7], 对中药名进行规范。

1.4 数据分析

运用 Excel 2021 软件对中药频次和性味归经进行统计。运行 R Studio 软件的 arules 数据包, 采用 Apriori 的计算方法, 对频次≥50 次的药物进行关联规则分析。采用 tidyverse 包分别对数据进行“ward. D”“ward. D2”“single”“complete”“average”“centroid”“median”聚类, 并应用 factoextra 包、parameters 包、NbClust 包对聚类个数进行投票。phi 相关系数分析运用 psych 包进行计算。使用 Cytoscape 3.8 软件构建中药共现核心网络^[8], 并采用 MCODE 插件提取密集中药集群。

2 结果

2.1 药物频次分析

入选专利 171 项, 药物共 609 种, 其中单项处方中最多的中药味数为 45 种, 最少为 4 种。频率较高的药物有川芎 (71 次, 41.52%)、甘草 (71 次, 41.52%)、全蝎 (63 次,

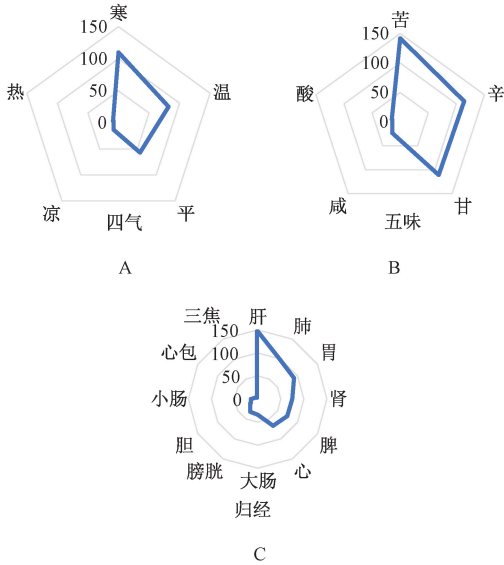
36.84%) 和白芷 (60 次, 35.09%) 等, 见表 1。

表 1 中药复方专利药味频次 (频次≥33 次)

序号	中药	频次/次	频率/%	序号	中药	频次/次	频率/%
1	川芎	71	41.52	7	僵蚕	42	24.56
2	甘草	71	41.52	8	地龙	41	23.98
3	全蝎	63	36.84	9	白芍	40	23.39
4	白芷	60	35.09	10	天麻	40	23.39
5	细辛	55	32.16	11	防风	39	22.81
6	蜈蚣	45	26.32	12	蔓荆子	33	19.30

2.2 药物性味归经分析

性味归经分析结果显示, 中药药性以寒性为主, 其次为温性; 药味以苦味居首, 其次为辛、甘味; 归经前 3 位依次为肝经、肺经和胃经等, 见图 1。



A. 四气; B. 五味; C. 归经。

图 1 中药复方专利药物性味归经雷达图

2.3 药物关联规则分析

根据统计结果进行关联规则分析, 结果显示, 支持度较强的对药有白芷-川芎 (支持度为 35.09%, 置信度为 71.67%)、蜈蚣-全蝎 (支持度为 26.32%, 置信度为 84.44%) 及僵蚕-全蝎 (支持度为 24.56%, 置信度为 71.43%) 等; 角药组合有白芷-全蝎-川芎 (支持度为 21.64, 置信度为 81.08%)、蜈蚣-川芎-全蝎 (支持度为 17.54%, 置信度为 86.67%) 及僵蚕-全蝎-川芎 (支持度为 17.54%, 置信度为 70%) 等, 见表 2; 可视化结果见图 2。

2.4 药物聚类分析

运用瓦尔德法和欧氏距离对进行聚类分析, 通过综合投票数和专业选择, 得出 4 个核心药物组合, 见表 3、图 3。

2.5 复杂共现网络及潜在药物集群分析

采用 Cytoscape 3.8 软件构建核心复杂网络, 分析拓扑属性值, 包括度值、紧密中心性、中介中心性。图中节点越大, 度值越高; 线越粗, 共现次数越多, 见图 4。拓扑属性值见表 4。MCODE 图形聚类法能获得网络中互联度较高的区域, 可聚类

前项	后项	支持度/%	置信度/%
白芷	川芎	35.09	71.67
蜈蚣	全蝎	26.32	84.44
僵蚕	全蝎	24.56	71.43
地龙	川芎	23.98	70.73
防风	川芎	22.81	74.36
白芷-全蝎	川芎	21.64	81.08
蜈蚣-川芎	全蝎	17.54	86.67
僵蚕-全蝎	川芎	17.54	70.00
蜈蚣-川芎	白芷	17.54	70.00
防风-川芎	全蝎	16.96	79.31
细辛-全蝎	蜈蚣	16.96	79.31
地龙-川芎	全蝎	16.96	75.86
细辛-白芷	川芎	16.96	75.86
当归	川芎	16.37	75.00
地龙-全蝎	川芎	15.20	84.62
僵蚕-川芎	全蝎	15.20	80.77

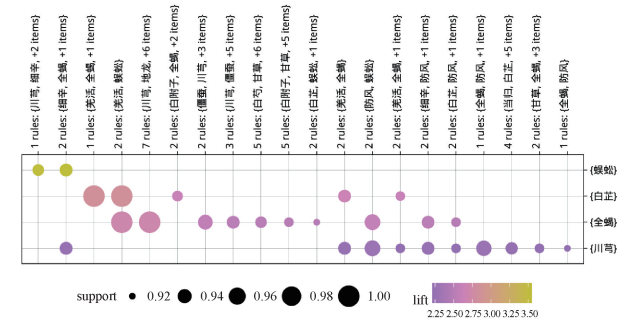


图 2 中药复方专利药物核心关联规则可视化

序号	药味数/味	中药名称
1	9	黄芩、赤芍、石膏、柴胡、葛根、蔓荆子、钩藤、薄荷、荆芥
2	9	白芍、甘草、细辛、地龙、川芎、白芷、僵蚕、全蝎、蜈蚣
3	6	当归、丹参、生地、天麻、龙胆草、牛膝
4	6	藜蘆、藜蘆、防风、羌活、白附子、红花

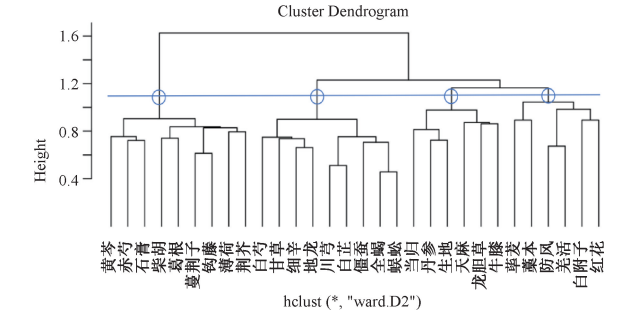


图 3 中药复方专利药物聚类分析树状图

出药物中潜在的 药物高度互联网,结果得到 2 组潜在药物组合,见图 5。

2.6 药物相关性系数分析

phi 相关系数主要考察 2 个或多个变量之间的相关情况,计算处方药物间是否存在相关性。本研究选取频次排序居前 30 位的药物,进行 phi 相关系数计算,结果显示,相关性系数较低,表明专利公布经过了严格审核,可信度高,见图 6。

3 讨论

TN 在中医学中可归属于“面痛、颌痛、颊痛、口齿痛、偏头

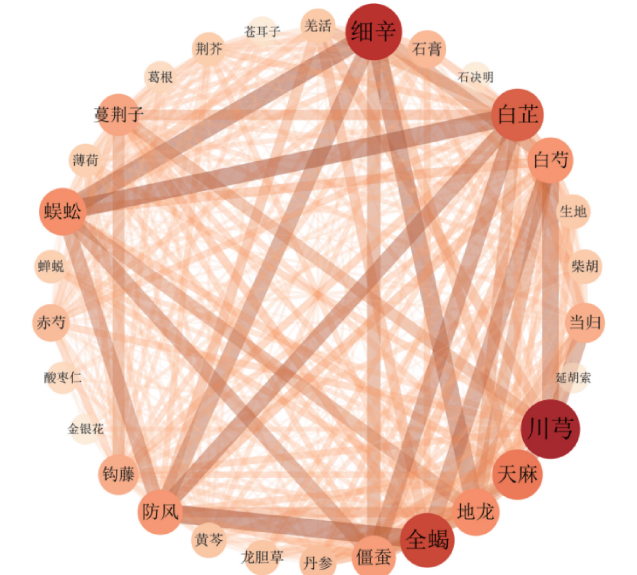
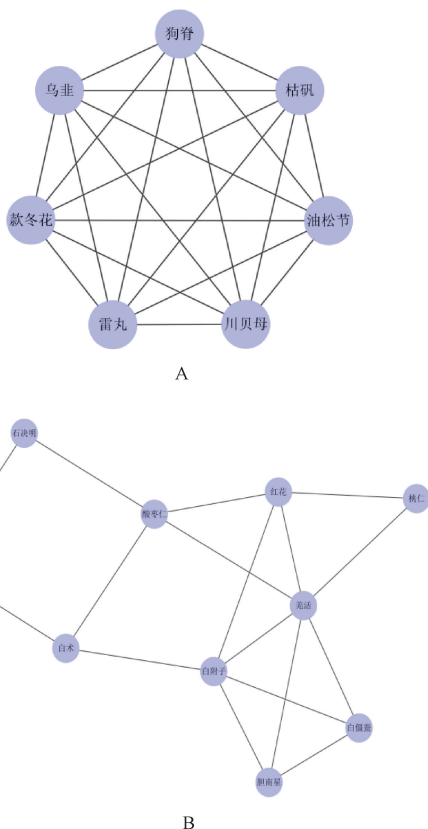


图 4 中药复方专利核心药物复杂共现网络图

中药	度值	紧密中心性	中介中心性
川芎	76	0.71	0.15
细辛	71	0.69	0.16
全蝎	67	0.67	0.10
白芷	63	0.65	0.07
天麻	59	0.65	0.11
地龙	53	0.62	0.04
蜈蚣	53	0.62	0.05
白芍	50	0.61	0.07
防风	49	0.61	0.07
僵蚕	47	0.60	0.03
蔓荆子	43	0.59	0.01
钩藤	40	0.57	0.01

风”等范畴。本病外因多为感受风、火、寒、痰、瘀之邪,但以风邪和火邪为主,时常相兼致病。内因多为情志失调,肝气不舒,气郁化火,火邪伤于阳明经脉。脏腑气血亏损,肝、脾、肾三脏功能失调,气郁、火郁阳明及太阳经脉。气血不足,经脉不通或脉络失荣而引发疼痛。痰湿瘀阻遏经脉,不通则痛,或由动风之变,横逆经络,引发疼痛^[9]。中医药对 TN 有着较久远的认识 and 实践经验,其疗效确切,不良反应较小,临床应用较为广泛。

本研究通过频次和复杂网络分析,得出频次较高的前 4 位药物为川芎、甘草、全蝎和白芷。川芎味辛,性温,归肝、胆、心包经。金元时期医家张元素的《医学启源》中记载,川芎“能散肝经之风,治少阳、厥阴经头痛及血虚头痛之圣药也”^[10]。在《普济方》治疗头痛的方剂中,川芎的使用频次达 180 余次^[11]。川芎含有多种内酯类化合物,能通过多条信号通路,抑制神经源性炎症因子、调节血管通透性、改善血液高凝状态,从而起到治疗 TN 的作用^[12-13]。甘草为诸药之使,能够补中益气,缓急止痛。研究表明,甘草中含有甘草甜素、甘草次酸和黄酮类成分^[14],其甘草甜素可通过作用于突触后,对神经-肌肉起到阻断作用,发挥缓解头痛的作用^[15]。全蝎为常用的搜风止痛的虫类药物,临床多用来治疗中风、偏正头风、风湿顽痹等病症。现代研究结果表明,全蝎包含蛋白



A. 药物组合 1; B. 药物组合 2。

图 5 中药复方专利中潜在药物组合网络图

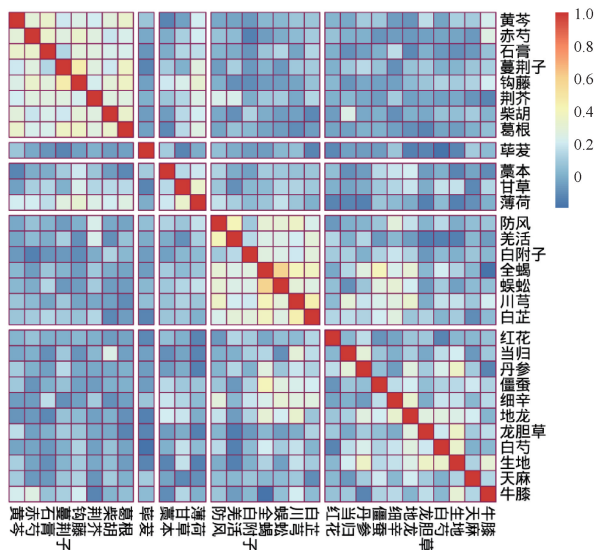


图 6 中药复方专利核心药物相关性系数热图

多肽类、甾体衍生物类、生物碱类、脂肪酸类和氨基酸类等化学成分,具有抗癫痫、抗惊厥、抗肿瘤、抑菌、抗凝血和抗血栓等药理活性^[16-17]。研究表明,全蝎的主要成分蝎毒具有神经保护和减轻神经损伤的作用,其机制可能与通过调控钙、钠离子通道,促进脑源性神经营养因子和神经肽 Y 等营养因子分泌有关^[18-20]。白芷具有解表散寒、祛风止痛等功效,主要化学成分包括香豆素、挥发油、多糖、氨基酸、生物碱、黄酮和

微量元素等,具有镇痛、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[21]。倪红霞等^[22]研究发现,白芷中的总香豆素及挥发油对硝酸甘油诱导的大鼠偏头痛具有明显的预防作用,作用机制可能与调节血管活性物质水平有关。纵观上述 4 味中药,乃头痛常用药物,其中川芎、全蝎、白芷皆有祛风止痛之功效,甘草缓急止痛、调和诸药,临床可作为缓解头痛的基础方,还可随证加减用于各类型 TN 的治疗。

本研究的性味归经统计结果显示,其药性以寒、温性为主,药味多苦、辛、甘,主要归肝经,其次为肺、胃经。从四气可见,TN 的中医病因可能以风寒、风热多见。苦味能泄,可清泄火热,常用于因胃火炽盛或肝胆郁热上扰所致头面疼痛。辛味能散能行,风邪为引起 TN 的主要病邪,因此,辛味可起到散风行气血的作用。甘能补能缓,通过缓急止痛补虚,缓解本病引起的剧痛症状。就归经而言,肝经和胃经的循行路线经过前额、眼周、口唇、牙齿及下颌部位,与现代的三叉神经分布区域大致相同。虽然手太阴肺经未直接经过该区域,但肺的功能失常,引起气血不能正常输布,可导致面部经络气血异常。

对中药处方药物进行关联规则分析,结果显示,支持度较高的对药为白芷-川芎、蜈蚣-全蝎、僵蚕-全蝎,角药组合为白芷-全蝎-川芎、蜈蚣-川芎-全蝎、僵蚕-全蝎-川芎。中医学认为,TN 的病因多为风寒、风热之邪侵袭面部,或久病外伤,或情志不调,使得面部经络气血阻滞,经脉不通而产生“面痛”^[23]。以上对药和角药均具有祛风止痛的功效,且久病入络,络脉不通是导致本病的直接原因,3 味虫药搜风逐瘀通络,直达病所,疼痛可解。在临床可随证配伍加减,应用于各种证型的 TN 治疗。

本研究通过聚类分析获得 4 个核心药物组合:(1)黄芩-赤芍-石膏-柴胡-葛根-蔓荆子-钩藤-薄荷-荆芥;(2)白芍-甘草-细辛-地龙-川芎-白芷-僵蚕-全蝎-蜈蚣;(3)当归-丹参-生地黄-天麻-龙胆草-牛膝;(4)芫花-藜蘆-防风-羌活-白附子-红花。组合(1)与《赵锡武医疗经验》中治疗 TN 的著名方剂三叉汤最为相似,用于治疗肝阳上亢、风火上扰证型患者。组合(2)类似于川芎茶调散化裁,功用祛风散寒、温经止痛,可用于风寒侵犯阳明所致疼痛的患者。组合(3)中当归、丹参、牛膝补血活血、通经止痛,天麻、龙胆草、生地黄平抑肝阳兼清热,可用于血虚阳亢证 TN 患者。组合(4)为羌活胜湿汤加减化裁而成,适用于太阳风寒湿邪兼见痰瘀互结型患者。

通过潜在药物集群分析得到的 2 个潜在药物组合:(1)狗脊-枳实-松节油-川贝母-雷丸-款冬花-乌韭;(2)石决明-蒺藜-白术-酸枣仁-红花-桃仁-羌活-白附子-白僵蚕-胆南星。组合(1)的药物功效以祛湿解毒、化痰通络为主,组合(2)的药物功效以燥湿化痰、熄风通络为主。单从药物功效来看,均可辨证配伍应用于 TN 的治疗,但非临床治疗 TN 的常用药物,在以后临床中可尝试应用。本研究中 phi 相关性系数结果表明,药物间相关性不密切,这也恰好解释了专利的申请经过了严格审核,可信度较高。

综上所述,中药复方专利治疗 TN 以“祛风止痛”为基本治则,可通过辨证,配合应用清热、散寒、化痰、补血、活血、平肝潜阳的药物。本研究的局限性在于,因部分专利仅公布了药

(下转第 393 页)