

·中医药信息学·

邓佳¹, 赵文生¹, 李孝林², 陈洪卫³, 彭昌华³, 王华东^{1,3}, 张朝驹³, 何川^{1,3}

(1.湖北中医药大学针灸骨伤学院,湖北 武汉 430061;

2.长江大学医学部,湖北 荆州 434023;

3.湖北中医药大学附属荆州市中医医院骨科,湖北 荆州 434000)

摘要:目的 探讨徐昌伟教授治疗腰椎间盘突出症的用药规律及作用机制。方法 搜集徐昌伟教授 2010—2018 年于荆州市中医医院门诊治疗腰椎间盘突出症的病例资料,运用“中医传承辅助平台(V3.5)”对数据进行频数分析和关联分析,获得核心处方,并对其进行网络药理学分析。运用 TCMSP 数据库获取核心组方中药活性成分,利用 Gene Cards、OMIM 数据库筛选疾病靶点并生成韦恩图,使用 Cytoscape3.9.2 软件构建核心网络。运用 Metascape 在线数据库对获得的关键靶点进行 GO、KEGG 功能富集分析。运用 Autodock 程序进行对接,通过 PyMOL 实现结果的可视化。结果 共录入 200 个病例,处方涉及 179 味中药,高频药物 10 味,温、平性药物运用最多,多归肝、脾、肾三经,性味以辛、苦、甘多见;关联规则得到 60 条数据,聚类分析得到 3 组核心组合。4 种核心药物(川芎、当归、杜仲、牛膝)中核心活性成分共 59 个,靶点基因 144 个,疾病靶点 613 个,药物-疾病共同靶点共 40 个。GO 功能富集条目 3346 条,其中生物过程(BP)2929 条,细胞组成(CC)158 条,分子功能(MF)259 条;KEGG 富集通路共 198 条。核心组方中的 β -谷甾醇、6'-甲氧基-(9R)-9-醛金鸡纳糖-9-醛、黄芩苷、汉黄芩素、肉豆蔻酮等主要活性成分通过 AGE-RAGE、IL-17、TNF 等信号通路作用于 TNF、IL6、AKT1 等靶点蛋白。分子对接结果显示主要活性成分与核心靶点有着强烈结合活性。结论 徐昌伟教授治疗腰椎间盘突出症重在补益肝肾、活血化瘀、祛风除湿,兼顾护脾胃,用药以温平为主,通过多个通路作用于 TNF、IL6、AKT1 等靶点蛋白,并通过其抗炎、抗氧化、抗凋亡、免疫调节等多种机制治疗腰椎间盘突出症。

关键词:名老中医经验;腰椎间盘突出症;数据挖掘;用药规律;作用机制

中图分类号:R723.14

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2025.05.003

文章编号:1006-1959(2025)05-0016-10

Medication Rules and Mechanism of XU Changwei in the Treatment of Lumbar Disc Herniation Based on Data Mining and Network Pharmacology

DENG Jia¹, ZHAO Wensheng¹, LI Xiaolin², CHEN Hongwei³, PENG Changhua³, WANG Huadong^{1,3}, ZHANG Chaoju³, HE Chuan^{1,3}

(1.College of Acupuncture and Moxibustion and Orthopedics, Hubei University
of Chinese Medicine, Wuhan 430061, Hubei, China;

2.Yangtze University Health Science Center, Jingzhou 434023, Hubei, China;

3.Department of Orthopaedics, Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated
to Hubei University of Chinese Medicine, Jingzhou 434000, Hubei, China)

Abstract: Objective To explore the medication rule and mechanism of Professor XU Changwei in the treatment of lumbar disc herniation. **Methods** The case data of Professor XU Changwei's treatment of lumbar disc herniation in the outpatient department of Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from 2010 to 2018 were collected. The frequency analysis and correlation analysis of the data were carried out by using the "Traditional Chinese Medicine Inheritance Support Platform (V3.5)" to obtain the core prescription, and the network pharmacology analysis was carried out. The TCMSP database was used to obtain the active components of the core prescription, the Gene Cards and OMIM databases were used to screen the disease targets and generate the Venn diagram, and the Cytoscape 3.9.2 software was used to construct the core network. Metascape online database was used to perform GO and KEGG functional enrichment analysis on the obtained key targets. The Autodock program was used for docking, and the visualization of the results was realized through PyMOL. **Results** A total of 200 cases were recorded. The prescriptions involved 179 traditional Chinese medicines, 10 of which were high-frequency drugs. Warm and mild drugs were the most used, mostly belonging to the three meridians of liver, spleen and kidney. Pungent, bitter and sweet were the most common tastes. 60 data were obtained by association rules, and 3 core

基金项目:1.全国名老中医专家传承工作室建设项目(编号:国中医药人教函〔2022〕75号);2.荆州市中医药研究所自主选题项目(编号:ZZXT2023Y08)

作者简介:邓佳(1998.12-),女,湖北荆州人,硕士研究生,住院医师,主要从事中医骨伤科学研究

通讯作者:何川(1982.8-),男,重庆人,硕士,主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事中西医结合治疗脊柱退行性疾病研究

combinations were obtained by cluster analysis. There were 59 core active components, 144 target genes, 613 disease targets and 40 drug-disease common targets in the 4 core drugs (Chuanxiong, Danggui, Duzhong and Niuxi). There were 3346 GO functional enrichment items, including 2929 biological processes (BP), 158 cell composition (CC), and 259 molecular functions (MF). There were 198 KEGG enrichment pathways. The main active ingredients such as β -sitosterol, 6'-methoxy-(9R)-9-formyl-chickennan-9-aldehyde, baicalin, wogonin, and myristone in the core prescription act on TNF, IL6, AKT1 and other target proteins through AGE-RAGE, IL-17, TNF and other signaling pathways. Molecular docking results showed that the main active components had strong binding activity with the core target. **Conclusion** During the treatment of lumbar disc herniation, Professor XU Changwei is focused on tonifying liver and kidney, promoting blood circulation and removing blood stasis, expelling wind and removing dampness, taking into account the protection of spleen and stomach. The medication is mainly warm and calm, and acts on TNF, IL6, AKT1 and other target proteins through multiple pathways. And through its anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-apoptosis, immune regulation and other mechanisms to treat lumbar disc herniation.

Key words: Experience of famous old Chinese medicine; Lumbar disc herniation; Data mining; Medication rules; Mechanism of action

腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)是多因素引起的椎间盘纤维环破裂、髓核突出,继而压迫神经和脊神经导致腰腿疼痛的一种慢性退行性疾病^[1],全球约 9.4%的人群受其困扰。现代流行病学研究表明^[2],LDH 多发于 25~40 岁人群,以男性居多,在我国总体发病率约为 6%,LDH 常累及 L_{4/5}、L₅/S₁ 节段,且发病率呈不断上升和年轻化趋势,严重影响患者的工作和生活^[3]。祖国医学并无腰椎间盘突出症这一病名,但根据其临床症状可将其归为“腰腿痛”“痹症”等范畴^[4]。早在《黄帝内经》中已有相关记载,《灵枢·经脉》载“脊痛,腰似折,髀不可以曲,腠如结”,便细述了腰椎间盘突出症的症状^[5]。其治疗方式主要分为保守治疗和手术治疗^[6],然而手术治疗存在创伤大、费用高、术后康复慢、易出现并发症等缺陷,研究表明大多数的 LDH 患者经牵引、理疗、推拿或针灸等保守治疗即可缓解临床症状和体征^[7]。中医药在治疗腰椎间盘突出症上有着独特的优势,因其临床疗效显著而成为一种常用的保守治疗方式。徐昌伟教授是全国第五批名老中医药专家学术经验继承指导老师、湖北省知名中医,在长达 60 余年的中医骨伤科临床诊疗及研究过程中,擅长运用中医辨证思维,在辨证施治的基础上运用内外结合、整体与局部并重的治疗方针,在诊治腰椎间盘突出症上有着独特的见解。为进一步挖掘与传承其临床经验及学术思想,发挥中医特色优势,本研究利用中医传承辅助平台(V3.5),结合网络药理学以及分子对接等方法分析徐昌伟教授治疗腰椎间盘突出症的用药规律及其作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 收集 2010 年 1 月-2018 年 6 月由荆州市中医医院徐昌伟主任开具处方且第一诊断为腰

椎间盘突出症的病例资料 200 例。诊断标准:①有腰部受寒、外伤、劳损等病史;②直腿抬高试验阳性;③腰部疼痛或放射痛伴下肢麻木无力,咳嗽喷嚏时疼痛加重;④腰部 CT 平扫、X 线摄片检查、MRI 检查结果为阳性;⑤符合前 3 项中的两项异常结合第④项即可确诊。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合腰椎间盘突出症的诊断标准;②内服中药复方汤剂治疗或同时使用中药复方外用治疗;③诊治过程及病案信息完整。排除标准:①符合腰椎间盘突出症诊断,但有腰椎手术史;②处方中有运用非甾体类或其他止痛类,非纯中药治疗;③诊治过程中断且病案信息未完善。

1.3 数据整理及规范化处理 由 2 名研究者将符合纳入标准的原始病案信息以双人单机的方式,用标准格式录入 Excel 表格,由独立的第 3 名研究者进行核查及修正,参考全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》《中药大辞典》以及《中华人民共和国药典》(2020 版)对中药名称、性味归经等进行统一化处理:①药物别名的统一,如“全虫”统一“全蝎”,“牛夕”统一为“牛膝”;②药物因炮制方法不同而名称不同者,若炮制前后功效无显著差异则统一录入,如“炙甘草”“生甘草”统一为“甘草”;否则分开录入,如“干姜”和“生姜”,“熟地黄”和“生地黄”;③性味归经的统一,如“微温”统一为“温”。

1.4 数据分析 采用中医传承辅助平台(V3.5)进行统计分析,点击数据管理-数据上传-覆盖上传,将规范后的“徐昌伟-腰痹病”病例数据库以 Excel 形式上传平台,建立“徐昌伟-腰痹病”病例数据库。采用频率分析、关联规则分析、聚类分析等方法进一步分析处方中的药物及其四气五味归经、关联药对和核心处方,总结徐昌伟教授治疗腰椎间盘突出症的

用药规律。

1.5 网络药理学研究

1.5.1 核心中药处方靶点与腰椎间盘突出症疾病靶点筛选 将处方分析中所得高频药物在 TCMSP 数据库(<https://tcmsp-e.com/>)中依次检索,以药物口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug-likeness, DL)≥0.18 作为条件筛选出活性成分,通过其 MOL.ID 号搜寻成分作用靶点。利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)对上述靶点进行基因名转换,并筛除没有靶点的活性成分,从而获得所需核心处方潜在靶点。运用 Gene Cards(<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)数据库筛选疾病靶点,以“lumbar disc herniation”为检索词,获取腰椎间盘突出症的疾病靶点,将靶点进行汇总整理并剔除重复基因。

1.5.2“药物-活性成分-疾病靶点”网络图构建及蛋白相互作用分析 在 Venny2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)中导入所得疾病靶点及药物靶点,生成韦恩图,得到交集靶点。使用 Cytoscape3.9.2 软件实现“成分-靶点-药物”网络可视化。将交集靶点导入 String 平台(<https://string-db.org/>),物种设置为“Homo sapiens”,取最高置信度 0.9,隐藏游离基因节点,得到蛋白相互作用网络,构建(PPI)数据库;将互作网络信息导入 Cytoscape3.9.2 中,并对其进行分析,保存网络分析结果,使用 Cytoscape 中的 Generate style from statistics 工具,用节点大小应反映 Degree 的大小,节点越大 Degree 值越大;边的粗细用于反映 Combine score 的大小,边越粗 Combine score 越大,挑选核心的靶点做出蛋白相互作用网络图。

1.5.3 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析 为进一步阐述核心处方作用于腰椎间盘突出症的作

用机制,通过 Metascape 在线数据库(<https://metascape.org/>)对获得的关键靶点进行生物学过程的 GO、KEGG 功能富集分析,并通过微生信平台进行可视化绘图。

1.6 分子对接 为进一步明确核心处方作用于腰椎间盘突出症的内在分子机制,将拓扑学参数排名靠前的的大分子和小分子进行分子对接。通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取并建立核心药物对接小分子库,通过 Alphafold 数据库(<https://alphafold.ebi.ac.uk/>)得到关键靶点蛋白质晶体结构。首先,使用 AutoDock Tools5.6 对蛋白质晶体结构进行清除水分子、加氢与电荷处理操作,并进行受体结构准备工作。使用 Open Babel 及 Autodock 程序对小分子库进行拆分等准备工作。使用 Autodock 程序进行对接,最终结果导入 PyMOL (<https://pymol.org/2/>)进行对接结果的可视化。

2 结果

2.1 病案数据挖掘研究

2.1.1 高频药物统计及药效分类 共得到符合条件的药物 179 味,其中川芎、当归、杜仲、牛膝使用频率均>60%,见表 1。参考《中药学》,按照功效对药物进行归类 and 统计,结果发现活血化瘀类药物出现频数最多,共 63 次;其次为补虚类药物,出现了 57 次,药效分类见表 2。

2.1.2 药物四气、五味、归经 经过统计分析,发现 179 味中药的性味以温平、辛苦甘为主,多归肝、脾、肾三经,见图 1。

2.1.3 基于关联规则的组方规律分析 在“关联规则分析”中,设定支持度为 80%,置信度为 95%,得到药物组合共 60 条,按核心药物组合置信度由高至低排序,前 30 对组合见表 3。分别设定支持度 40%、60%、80%,置信度 0.95,得到网络拓扑图,见图 2。

表 1 徐昌伟治疗 LDH 中药的频次统计(前 20 位)

序号	药物	频次	频率(%)	序号	药物	频次	频率(%)
1	川芎	189	94.50	11	桑寄生	78	39.00
2	当归	188	94.00	12	秦艽	72	36.00
3	杜仲	147	73.50	13	伸筋草	70	35.00
4	牛膝	133	66.50	14	独活	70	35.00
5	延胡索	114	58.50	15	路路通	69	34.50
6	血竭	106	53.00	16	全蝎	69	34.50
7	枳实	105	52.50	17	丹参	68	34.00
8	乌梢蛇	94	47.00	18	半枝莲	66	33.00
9	桂枝	83	41.50	19	白花蛇舌草	63	31.50
10	续断	81	40.50	20	防风	63	31.50

表 2 徐昌伟治疗 LDH 中药的功效频次统计(前 10 位)

序号	功效	频次	频率(%)	序号	功效	频次	频率(%)
1	活血化瘀类	63	31.50	6	清热类	21	10.50
2	补虚类	57	28.50	7	利水渗湿类	17	8.50
3	祛风湿类	41	20.50	8	化湿类	17	8.50
4	理气类	36	18.00	9	平肝息风类	10	5.00
5	解表类	29	14.50	10	止咳平喘类	8	4.00

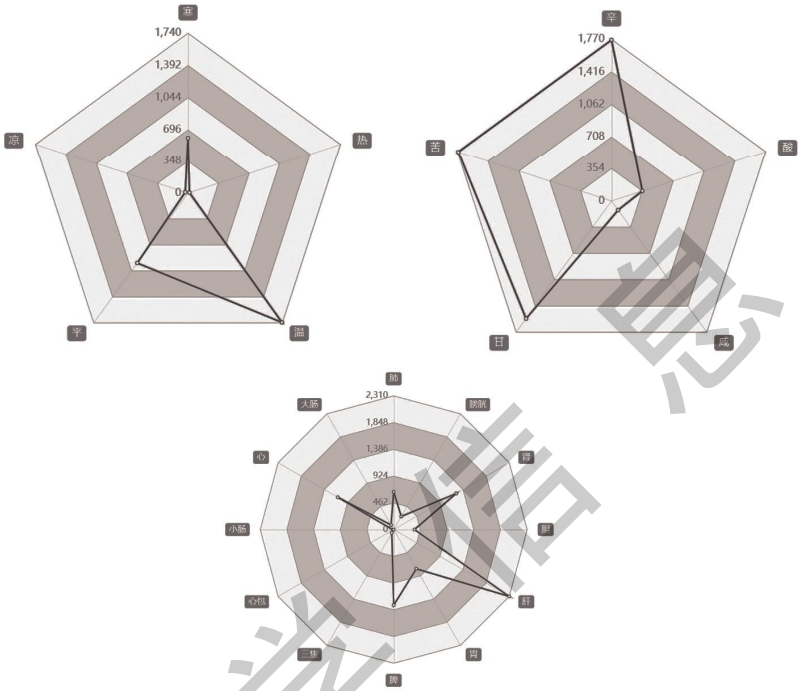
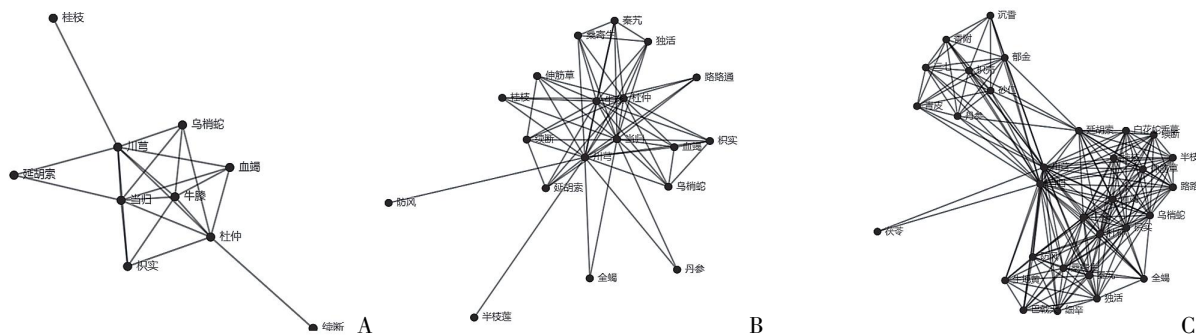


图 1 徐昌伟治疗 LDH 的性味归经分析图

表 3 徐昌伟治疗 LDH 常用核心药物组合关联规则(频次前 30 位)

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	川芎,牛膝,枳实→杜仲	1	16	当归,杜仲,牛膝,血竭→川芎	0.99
2	当归,牛膝,枳实→川芎	1	17	杜仲,牛膝,乌梢蛇→川芎	0.99
3	当归,枳实→川芎	1	18	当归,杜仲,血竭→川芎	0.99
4	牛膝,枳实→杜仲	1	19	当归,牛膝→川芎	0.98
5	当归,杜仲,枳实→川芎	1	20	川芎,牛膝→当归	0.98
6	续断→杜仲	1	21	川芎,牛膝,枳实→当归	0.98
7	当归,牛膝,枳实→杜仲	1	22	当归,血竭→川芎	0.98
8	当归,杜仲,牛膝,枳实→川芎	1	23	当归→川芎	0.98
9	川芎,当归,牛膝,枳实→杜仲	1	24	川芎,杜仲,牛膝,血竭→当归	0.98
10	当归,杜仲,牛膝→川芎	0.99	25	当归,牛膝,血竭→川芎	0.98
11	当归,杜仲→川芎	0.99	26	川芎,牛膝,血竭→当归	0.98
12	当归,乌梢蛇→川芎	0.99	27	川芎,杜仲,牛膝,枳实→当归	0.98
13	当归,杜仲,乌梢蛇→川芎	0.99	28	杜仲,牛膝,枳实→川芎	0.97
14	牛膝,乌梢蛇→川芎	0.99	29	川芎,血竭→当归	0.97
15	当归,牛膝,乌梢蛇→川芎	0.99	30	川芎,杜仲,牛膝→川芎	0.97



注:图中 A、B、C 支持度分别为 40%、60%、80%,置信度均为 0.95。

图 2 药物网络拓扑展示

2.1.4 核心组合统计分析 利用“聚类分析”功能,将“聚类数”列为 3,通过 kmeans 算法+聚类提取出核心方剂,得到 3 组聚类组合,反映了徐昌伟治疗 LDH 处方中配伍关系相对密切、固定的 3 组药物,即核心处方,见表 4。

2.2 基于网络药理学研究核心药物治疗 LDH 的机制

2.2.1 筛选核心中药成分与作用靶点 基于中药频数

分析,川芎、当归、杜仲、牛膝为使用频次>60%的高频药物,故选这 4 味药物作为徐昌伟治疗 LDH 的核心组方进行分析。通过 TSMCP 数据库筛选及文献补充,获得川芎、当归、杜仲、牛膝的活性成分分别为 7、2、28、22 个,根据活性成分 MOL.ID 号找到对应靶点各 29、67、259、240 个。通过 UniProt 数据库对以上靶点进行基因名转换,并筛选没有靶点的活性成分后共得到潜在靶点 144 个。由于活性成分较多,选

表 4 聚类分析统计表

序号	聚类组合	频次	频率(%)
1	川芎-杜仲-当归-牛膝-路路通-续断	65	32.50
2	杜仲-川芎-当归-桑寄生-全蝎-秦艽	58	29.00
3	当归-川芎-枳壳-三七-郁金-砂仁	53	26.50

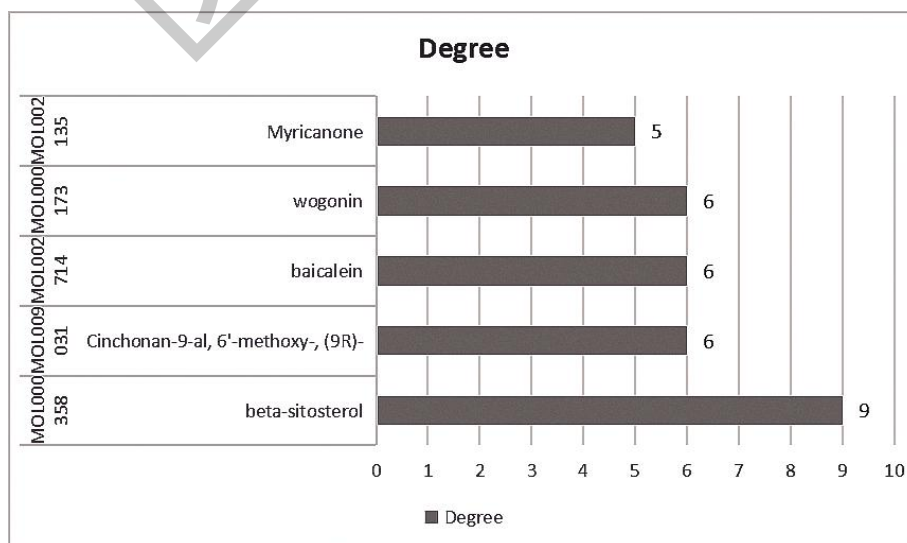


图 3 徐昌伟治疗腰椎间盘突出症的核心活性成分

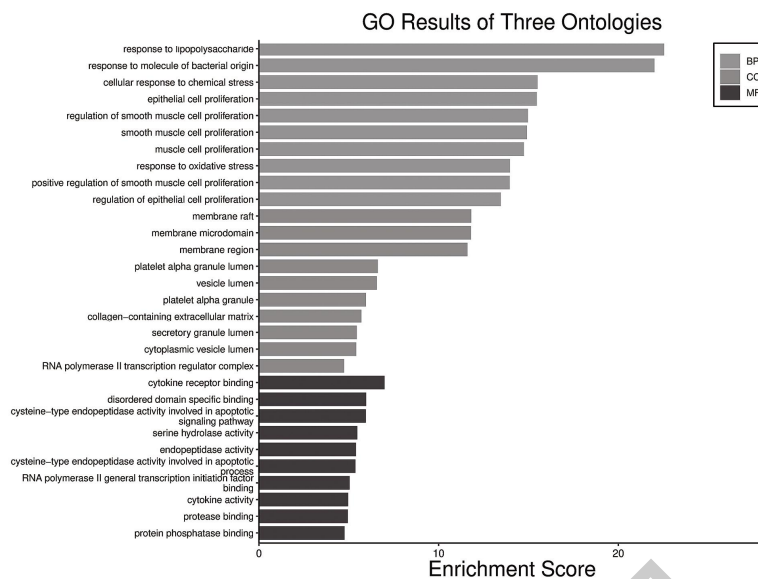


图 7 GO 富集分析

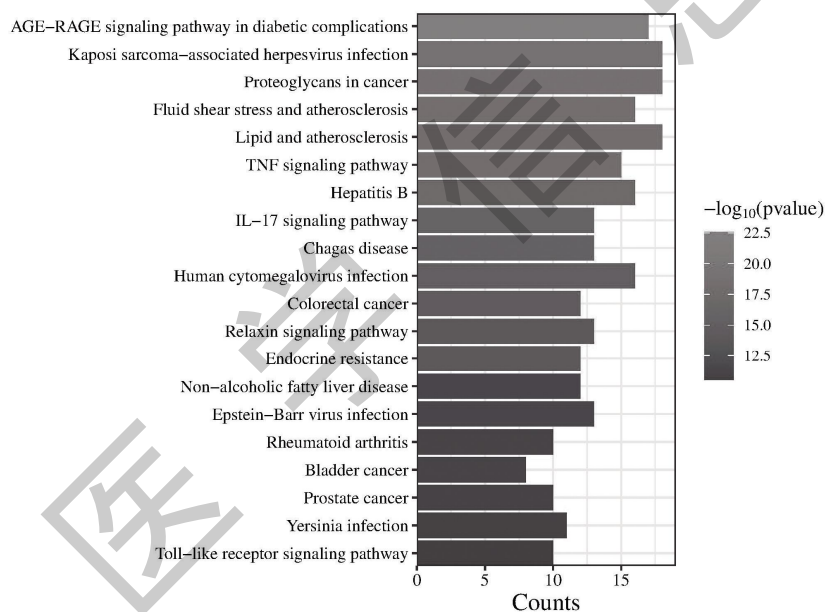


图 8 KEGG 富集分析

Toll 样受体信号通路,见图 8。

2.3 分子对接结果 将节点度值排名第一的活性成分 β -谷甾醇为配体,PPI 网络中度值排名前 3 的靶基因 AKT1、IL6、TNF 为受体分别通过 Autodock-

Tools1.5.6 软件进行分子对接。活性成分 β -谷甾醇与靶点 AKT1、IL6、TNF 分子结合能分别为 -7.3、-7.2、-7.1。分子对接结合热能 < -5.0 kcal/mol 表示结合活性较好,小于 -7.0 kcal/mol 表示有强烈的结合活性。结果显示,各靶点与 β -谷甾醇之间均有强

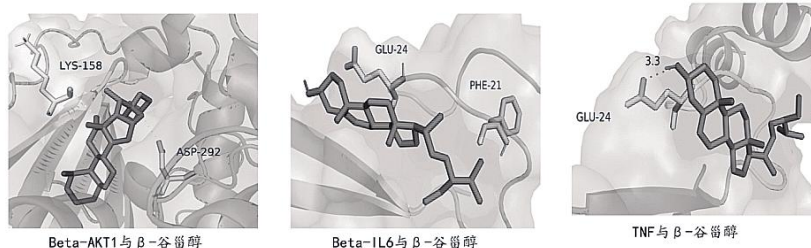


图 9 核心靶点与成分分子对接图

烈的结合活性。在 PyMOL 中进行可视化分析,结果见图 9。

3 讨论

3.1 用药规律 LDH 是骨科常见的腰腿痛疾患之一^[8], 中医古代文献中没有腰椎间盘突出症的病名,但《医林改错》中记载有“凡肩痛、臂痛、腰疼、腿疼,或周身疼痛,总名曰痹症。”《医学心悟》曰:“腰痛拘急,牵引腿足。”《儒门事亲·痛证》云:“夫妇人腰胯疼痛两脚麻木,恶寒喜暖者,乃是风寒湿痹。”此与腰椎间盘突出症之症状如出一辙。故 LDH 应归为中医“腰痛”“腰腿痛”“腰痹”等范畴^[9]。

根据药物使用频次分析结果显示,徐老治疗 LDH 的药物以活血化瘀药(川芎、延胡索、牛膝、血竭)、补虚药(杜仲、续断、当归)、祛风湿药(独活、乌梢蛇、秦艽、伸筋草、路路通、桑寄生)为主。其中以行气活血药的使用频次最高。川芎、当归、杜仲、牛膝为使用频次较高的 4 味药物,此 4 味药物为徐老自拟方舒筋汤的主要组成。徐老认为 LDH 发病多为本虚标实,正气虚弱,肾气不足,复感外邪以致气血不通不荣则发为本病,病机关键在于以肝肾为其本,气血为其道,挟风、寒、湿为其标^[10]。治疗上提出“重在调气血,补肝肾,祛风寒湿”的原则。

本研究结果显示,徐老治疗 LDH 常用药药性以温性、平性为主,五味以辛、苦、甘为主温药于人,温和宜人,所谓寒邪得温则散,气血得温则行,而平药药性平和,可调和诸药,既不会寒凉伤阳,也不会过于温燥伤阴。徐老偏重于温平药,正因其二者可温通经络,行气活血,祛风散寒、温和补虚。所谓五味入五脏,《素问·至真要大论》曰:“酸先入肝,苦先入心,甘先入脾。”《素问·至真要大论》曰:“肝苦急,急食甘以缓之”“肝欲散,急食辛以散之,用辛补之,酸泻之”“脾欲缓,急食甘以缓之,用苦泻之,甘补之”,辛味能行能散,功在散寒解表、温经、行气血;苦味入肝,可清热、燥湿、泻火;甘味能和能缓,功在和中缓急。辛、苦、甘三味共奏祛风寒湿、补益肝肾、行气活血之功。

徐老用药大多归肝(2305 次)、脾(1304 次)、肾(1249 次)三经。中医学认为腰为肾之府,肾主骨而藏精生髓,肝主筋而藏血,脾主肌肉^[11]。早在《内经》中就有所体现,《素问·阴阳应象大论》指出:肝主筋,肾主骨,肾充则骨强,肝充则筋健,又云“清阳实四肢。”《素问·脉要精微论》曰:“腰者,肾之府……郁怒伤肝

则诸筋纵弛,忧思伤脾则胃气不行,二者又能为腰痛之冠,故并及之。”《素问·痿论》曰:“脾主肌肉……阳明者,五藏六府之海,主润宗筋,宗筋主束骨而利机关也。”结合徐老用药归经可得,筋骨之病首要责之肝与肾,其次责于脾胃。言明了肝肾、脾胃与腰之关系。肾精充足,则腰脊有力,肾精亏虚,则腰脊不举,足不任地。肝血盈满则筋力劲强,关节屈伸有力灵活,肝血亏虚则筋脉失于濡养,关节拘急。脾胃虚弱则无法充分滋养骨骼肌肉,外邪入侵经络则致气血运行受阻发为本病。徐老治疗 LDH 通过使用辛、苦、甘之品,温平并用,以补肝肾强筋骨、行气活血、祛风湿、健脾的方法,恢复腰部筋骨的正常生理功能。

徐老治疗 LDH 患者时,往往注重“因地制宜”。中医学认为,人与自然和谐统一,疾病的发生发展过程,就是人与自然界中诸多因素共同作用的结果。地域气候条件、生活习惯差异化,使人在患病时的特征有所不同,因此在用药时应考虑地域治病的特异性。早在《内经》中,就将致病因素与生活地域环境二者紧密联系起来,提出不同地域环境治病特点不同,《素问·五常政大论》曰:“阴阳之气,高下之理,太少之异也……”。荆州地处湖北省中南部,位于江汉平原腹地,属亚热带季风湿润气候区^[12]。此地常年气候潮湿,尤其夏季炎热多雨,多湿则易外感湿邪,加之人们夏季多贪凉,饮食多肥甘厚味,饥饱失常,易损伤脾气,则脾失健运,湿浊内生,外湿与内湿结合,浸淫关节筋脉,气血运行不畅,则导致疼痛反复发作^[13]。故徐老在用药上常加以杜仲、牛膝、桑寄生、秦艽等祛风湿药。另外,有患病日久,迁延难愈者,徐老明确指出“当加以虫类药”,如全蝎、乌梢蛇等。虫类药为“血肉有情之品”,常用于通络、化瘀、镇痉、止痛等^[14]。虫类药善走窜,可作用于全身经络,尤善治疗顽痹^[15]。

由聚类分析得到 3 组药物组合,组方 1 为徐老自拟方舒筋汤加减,方中杜仲味甘性温,牛膝味苦性平,二者均入肝肾二经,合用则补益肝肾、强筋壮骨、祛风湿^[16]。川芎性辛温,《景岳全书·本草正》曰:“川芎,其性善散,又走肝经,血中之气药也”,因而川芎具有活血行气,祛风止痛的功效。现代药理学研究表明^[17],川芎中的川芎嗪等成分,有着抗血小板聚集,促进机体微循环,降低神经细胞膜通透性,清除氧自由基,降低机体内氧化应激反应,从而改善患者局部炎症及疼痛程度的作用。当归味甘、辛,为温药,入肝、心、脾经,善于补血活血止痛,川芎以行气为要,

当归以养血为主,两者合用气血兼备,共奏补血活血,行气祛风止痛之效。路路通可祛风湿、通经络、散瘀止痛。续断既补肝肾,又行血脉,还续筋骨。现代网络药理学表明^[18],续断中重要成分熊果苷可通过 NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路保护和激活软骨细胞,从而延缓软骨退化。组方 2 为经典方独活寄生汤加减,桑寄生作为中医药学中治疗风湿痹痛的常用药,味苦甘,性平,归肝、肾经,有补肝肾、强筋骨、祛风湿之效。现代药理学研究表明^[19],桑寄生具有一定的抗炎镇痛、抗肿瘤、降血压、降血脂、抗氧化、保护神经等药理作用。LDH 后期久病入络,加以全蝎可入络搜风,通络止痛。秦艽性辛、苦,归胃、肝、胆经,具有祛风湿、清湿热、止痹痛的功效,治痹症通用,无论寒热新旧虚实兼表与否皆可。组方 3 为徐老常用方和营通气散加减,方中川芎味辛气温,可活血行气,祛风止痛,当归味甘辛,性温,入肝、心、脾经,可补血活血止痛,二者合用,则补血而不滞,活血而不伐,共奏补血活血、行气祛风止痛之效。《药鉴》言枳壳“消心下痞塞之痰,泄腹中滞寒之气”,与郁金相配可行气活血、解郁止痛,与砂仁相配伍可达到补肾健脾的功效。三七味甘、微苦,性温,归肝、胃经。微苦泻散,甘补温通,既散瘀止血、消肿定痛,又兼能补虚。

结合徐老思想,对其用药规律分析,其一,徐老提倡肝肾为本,注重气血辨证;其二,中焦脾胃为后天之本,不补脾胃则肝肾无以滋养;其三,因地制宜,常用祛风湿药;其四:善用虫类药物治疗顽痹。

3.2 作用机制 将徐老治疗腰椎间盘突出症的高频药物进行网络药理学研究,其中关键的成分包括 β -谷甾醇、6'-甲氧基-(9R)-9-醛金鸡纳糖-9-醛、黄芩苷、汉黄芩素、肉豆蔻酮等。目前认为腰椎间盘突出症腰腿疼痛主要为机械压迫、炎症化学刺激、自身免疫反应、神经根黏连以及电生理机制等一种或多种机制共同导致^[20]。椎间盘中央胶质样部分髓核变性是椎间盘退化导致腰背痛发生的主要原因,而各种促炎介质,包括肿瘤坏死因子(TNF)和白介素-1 β 已被证明在人类退行性椎间盘组织中显著上调,研究表明 TNF、IL-6 等促炎介质可破坏髓核组织代谢平衡,加速髓核细胞凋亡从而加快椎间盘退化^[21,22]。 β -谷甾醇属于植物甾醇,主要有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等药理作用^[23]。可以通过抑制白介素-1 β 和白介素-6 的表达,减少毒性 T 细胞的增殖来发挥抗炎作用以及抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路来影

响小胶质细胞极化来减少神经炎症从而减轻疼痛^[24]。汉黄芩素具有抗氧化、抗炎、神经保护等作用^[25]。汉黄芩素主要通过抑制炎症相关酶和减少促炎基因的表达到来发挥抗炎作用^[26]。黄芩苷是一种天然黄酮类化合物^[27],具有抗炎、抗凋亡和抗氧化作用,可通过促进 PI3K/Akt 通路来减弱 TNF- α 激活的人类髓核细胞凋亡^[28]。综上,徐老治疗腰椎间盘突出症主要是靠核心组方发挥其抗炎、抗氧化、抗凋亡、免疫调节等多种机制实现。

为探究药物有效成分治疗 LDH 的作用机制,本研究构建了活性成分与疾病的 PPI 网络,得到核心作用靶点,如肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-6(IL-6)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT1)等。目前认为 LDH 的发生与椎间盘应力分布不均、炎症、自身免疫等机制有关。LDH 发生过程中,随着髓核组织破裂病变,会因突出部分压迫椎管引发损伤,从而导致炎症的发生及炎症因子分泌,常见椎间盘炎症因子有 TNF、IL-6、IL-8 等。TNF 又称 TNF- α ,是一种能参与全身炎症的细胞信号蛋白,可刺激 IL-6 的产生。研究表明^[29,30],TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等在椎间盘细胞老化中发挥重要作用。

富集分析结果提示徐老治疗腰椎间盘突出症疾病靶点通路主要涉及 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路等。研究表明^[31],AGE-RAGE 介导的相互作用可能是椎间盘病理学的重要因素。椎间盘本身分泌的炎性细胞因子 TNF、IL-17、IL-6 是椎间盘性变引发腰背痛的主要原因^[32]。分子对接结果表明核心组方中关键活性成分与核心靶点蛋白分子均具有较强的结合能力。

通过对徐老门诊病例处方进行的数据挖掘、网络药理学分析,结果表明徐昌伟主任治疗腰椎间盘突出症重在补益肝肾、活血化瘀、祛风除湿,兼顾护脾胃,用药以温平为主。核心组方中的 β -谷甾醇、6'-甲氧基-(9R)-9-醛金鸡纳糖-9-醛、黄芩苷、汉黄芩素、肉豆蔻酮等活性成分通过 AGE-RAGE、IL-17、TNF 等信号通路作用于 TNF、IL6、AKT1 等靶点蛋白,并通过其抗炎、抗氧化、抗凋亡、免疫调节等多种机制治疗腰椎间盘突出症。

参考文献:

- [1]覃鸿图.腰椎间盘突出症临床症状及体征与影像学区域定位的相关性研究[D].南宁:广西中医药大学,2023.
- [2]何玉钦,郭崇秋,黄亚丽,等.微针刀联合中医正骨手法治疗腰

- 椎间盘突出症 44 例[J].中国中医药科技,2024,31(4):737-739.
- [3]张清福,乔宇,王昕,等.椎板间入路经皮椎间孔镜下髓核摘除术治疗 L_{4/5} 腰椎间盘突出症的短期疗效分析 [J]. 骨科,2024,15(2):169-172.
- [4]符碧峰,霍路遥,冯天笑,等.从经筋理论探讨腰椎间盘突出症的病因病机[J].天津中医药大学学报,2022,41(6):812-816.
- [5]聂颖,刘鑫,卢敏,等.卢敏教授“内外兼治”“筋骨并举”论治腰椎间盘突出症[J].湖南中医药大学学报,2022,42(9):1507-1511.
- [6]董丽丽,程倩,李凤.中医特色护理配合康复训练在保守治疗腰椎间盘突出症患者中的应用[J].四川中医,2024,42(3):208-213.
- [7]吕亚希,庞争争,朱元宵,等.麦肯基疗法联合腰部核心肌力训练治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J].中国康复,2020,35(5):244-246.
- [8]陈千,毛田,李聿琦,等.尪痹胶囊联合体外冲击波治疗风寒湿滞型腰椎间盘突出症 40 例[J].湖南中医杂志,2024,40(5):58-60.
- [9]曹盼举,田永衍,吴建民,等.腰椎间盘突出症古代中医文献溯源[J].陕西中医药大学学报,2018,41(3):16-18.
- [10]张朝驹,何川,刘伟,等.徐昌伟分期论治骨伤科疾患经验[J].湖北中医杂志,2015,37(5):31-32.
- [11]郝小刚,周国徽,闫宏旭,等.基于肝肾理论探讨腰椎间盘突出症[J].吉林中医药,2021,41(11):1412-1415.
- [12]高华东,邓艳君,费强,等.1961-2018 年荆州市气候变化特征分析[J].湖北农业科学,2020,59(16):66-71.
- [13]陈宇,马武开从湿论治骨关节炎的经验[J].贵州中医药大学学报,2023,45(4):9-12.
- [14]向玮,卢思俭.卢思俭主任医师运用虫类药治痹经验[J].风湿病与关节炎,2020,9(9):45-47,52.
- [15]张美昱,王丽敏.虫类药在痹症治疗中的应用探寻[J].中国卫生标准管理,2023,14(21):132-136.
- [16]邓梦,马斌祥,关永林,等.基于网络药理学探讨“杜仲-牛膝”治疗腰椎间盘突出症的分子机制[J].中医药通报,2022,21(9):48-54.
- [17]张猛,梁一博,孔德奇.川芎联合酮咯酸氨丁三醇治疗慢性颈肩腰腿痛的效果观察[J].临床医学,2020,40(1):120-121.
- [18]Wang C,Gao Y,Zhang Z,et al.Ursolic acid protects chondrocytes, exhibits anti-inflammatory properties via regulation of the NF- κ B/NLRP3 inflammasome pathway and ameliorates osteoarthritis[J].Biomed Pharmacother,2020,130:110568.
- [19]熊辉,李哲,于永洲,等.基于网络药理学和分子对接技术研究桑寄生抗炎的作用机制[J].承德医学院学报,2023,40(1):5-11.
- [20]Luo X,Liu J,Wang X,et al.Mechanism exploration of Osteoking in the treatment of lumbar disc herniation based on network pharmacology and molecular docking [J].J Orthop Surg Res,2024,19(1):88.
- [21]Gao S,Wang C,Qi L,et al.Bushen Huoxue Formula Inhibits IL-1 β -Induced Apoptosis and Extracellular Matrix Degradation in the Nucleus Pulposus Cells and Improves Intervertebral Disc Degeneration in Rats[J].J Inflamm Res,2024,17:121-136.
- [22]Li Z,Yang H,Hai Y,et al.Regulatory Effect of Inflammatory Mediators in Intervertebral Disc Degeneration [J].Mediators Inflamm,2023,2023:6210885.
- [23]Khan Z,Nath N,Rauf A,et al.Multifunctional roles and pharmacological potential of β -sitosterol: Emerging evidence toward clinical applications [J].Chem Biol Interact,2022,365:110117.
- [24]Zheng Y,Zhao J,Chang S,et al. β -Sitosterol Alleviates Neuropathic Pain by Affect Microglia Polarization through Inhibiting TLR4/NF- κ B Signaling Pathway[J].J Neuroimmune Pharmacol,2023,18(4):690-703.
- [25]孙梦菲,欧阳竞锋,吴春阳,等.汉黄芩素减轻 LPS 诱导 BV-2 细胞炎症并保护 SH-SY5Y 细胞的机制[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(20):62-69.
- [26]李会东,杨学钰,郭文帆,等.汉黄芩素调节炎症通路对膝骨关节炎大鼠炎性损伤的影响[J].世界临床药物,2023,44(6):552-560.
- [27]Chmiel M,Stompor -Goracy M.Promising Role of the Scutellaria baicalensis Root Hydroxyflavone -Baicalein in the Prevention and Treatment of Human Diseases [J].Int J Mol Sci, 2023,24(5):4732.
- [28]Liu Y,Liu DK,Wang ZW,et al.Baicalein alleviates TNF- α -induced apoptosis of human nucleus pulposus cells through PI3K/AKT signaling pathway [J].J Orthop Surg Res,2023,18(1):292.
- [29]Gong Y,Qiu J,Jiang T,et al.Maltol ameliorates intervertebral disc degeneration through inhibiting PI3K/AKT/NF- κ B pathway and regulating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J].Inflammopharmacology,2023,31(1):369-384.
- [30]朱炯,马雪建,岳宗进,等.基于网络药理学和分子对接探讨独活寄生汤治疗腰椎间盘突出症的作用机制[J/OL].颈腰痛杂志,1-14(2024-05-30)[2024-06-11].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1117.R.20240529.1703.014.html>.
- [31]宋雨.SIRT3 调控线粒体稳态在 AGEs 诱导椎间盘退变中的作用及机制研究[D].武汉:华中科技大学,2020.
- [32]何川,庞启雄,陈洪卫,等.腰椎间盘突出症中医证型与血清炎症因子相关性分析[J].长江大学学报(自然科学版),2020,17(4):97-100.

收稿日期:2024-06-27;修回日期:2024-07-16

编辑/王萌