

基于Tabu搜索算法的脉络舒通丸治疗骨外科疾病联合用药的复杂网络分析*

王旭^{1,2}, 成冯静茗¹, 谢雁鸣¹, 王连心^{1**}, 苗雨³

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700; 2. 中国中医科学院望京医院 北京 100102;
3. 中国人民大学统计学学院 北京 100872)

摘要:目的 研究目前临床工作中使用脉络舒通丸治疗骨外科疾病有效患者的用药方案特征和规律。方法 从全国11家三甲医院医院信息系统(Hospital information system, HIS)数据库中提取使用脉络舒通丸治疗骨外科疾病有效的病例共计2083例,描述其临床联合用药品种,并采用Tabu搜索算法建立复杂网络模型,利用矩阵法展示不同子网络间关系。并进行关联规则分析,尝试寻找骨外科疾病的核心处方以及各类药物之间的相关性。结果 由于结构提取出脉络舒通丸治疗骨外科疾病的中西医结合治疗方案一组,主要包括:脉络舒通丸、头孢类、肝素类、羟乙基淀粉、强骨胶囊。由矩阵展开图得出的常用联合用药10种,主要包括:苯巴比妥、青霉素类、地塞米松、右旋糖酐、红花注射液、曲马多、胰岛素类、庆大霉素、疏血通注射液。结论 除去外科手术常规用药,在使用脉络舒通丸治疗骨外科疾病的过程中可考虑以脉络舒通丸、头孢类、肝素类、羟乙基淀粉、强骨胶囊为用药方案,同时可以考虑联用红花注射液、疏血通注射液等活血中药制剂,预防下肢深静脉血栓形成及缓解肢体肿胀。

关键词: 脉络舒通丸 骨外科疾病 联合用药 真实世界研究 复杂网络分析

doi: 10.11842/wst.20210924006 中图分类号: R-058 文献标识码: A

骨外科疾病是临床工作中的常见病、多发病,可分为创伤性骨病、退行性骨病和代谢性骨病3大类,多以疼痛、活动受限为主要症状,同时具有高手术率、高住院率、住院时间长^[1]等特点,严重影响患者的生活质量。现阶段,外科手术治疗仍是骨外科疾病的主要治疗手段,疼痛和肢体肿胀是常见的并发症。肢体肿胀可能影响手术切口的愈合,继而引发术后感染、骨折不愈合甚至骨髓炎^[2],而长时间使用止痛药抑制疼痛症状又有较明显的肝肾功能损害。中医药是骨外科疾病的常用治疗手段之一,许多中药及中成药能够有效控制疼痛症状^[3]、加速创口愈合^[4]、缓解骨与关节退变^[5]及肢体肿胀,在骨外科疾病的治疗及康复过程

中均可起到积极作用,广泛应用于现阶段的骨科临床工作中。脉络舒通丸是目前中医骨伤科常用的中成药之一,具有清热解毒、化瘀通络、祛湿消肿的效用^[6],对骨外科疾病的治疗与康复过程均具有积极意义。现阶段已有研究验证了该药的临床疗效与效应机制^[6-7],但仍缺乏有高水平循证医学证据支持的相关用药方案指导,阻碍了该药的进一步应用与推广。

基于此现状,本研究通过从全国大型三甲医院信息管理系统(Hospital Information System, HIS)数据仓库^[8]中选取接受脉络舒通丸治疗的骨外科疾病切治疗有效的患者2083例,应用Tabu搜索算法开展相应复杂网络分析,为骨科临床应用脉络舒通丸治疗骨外

收稿日期:2021-09-24

修回日期:2022-06-01

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81973982):“区块链”融合深度学习的中药上市后肾损伤预警模型研究,负责人:王连心;中国中医科学院全国中医药创新骨干人才培养项目(Z0687):中药药物警戒平台构建及中医药创新骨干人才培养,负责人:王连心;中国中医科学院中央级公益性科研院所基本业务费项目(Z0597):真实世界中新农合政策对患者结局指标的中介作用分析,负责人:黎元元。

** 通讯作者:王连心,研究员,医学博士,博士生导师,研究方向为中药精准机制与药物警戒。

科疾病提供有循证证据支持的联合用药方案。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究的病例来源于中国中医科学院中医临床基础医学研究所建立的大型医院信息系统(HIS)集成数据仓库,提取全国11家三甲医院使用脉络疏通丸治疗骨外科疾病治愈或好转患者的住院信息。

1.2 纳入标准

①根据国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)编码明确诊断为骨外科疾病^[9];②年龄:18–100岁(包括18岁、100岁);③使用过脉络疏通丸超过1个疗程;④经脉络疏通丸治疗后骨外科疾病治愈或好转。本研究纳入的骨外科疾病具体包括:损伤、自行摔伤、皮肤挫伤、肌腱损伤、多处软组织损伤、手挤压伤、手开放性外伤、手损伤、手指挤压伤、手脱套脱伤、拇指创伤性截断、指开放性外伤、手肌腱断裂、前臂开放性损伤、骨折、锁骨骨折、肱骨头骨折、桡骨颈骨折、掌骨骨折、肋骨骨折、胸椎骨折、股骨骨折、髌骨骨折、胫腓骨骨折、胫腓骨开放性骨折、胫骨髁骨折、股骨粗隆间骨折、跟骨骨折、骨折内固定取出、创伤性指截断、机动车交通事故、颈椎间盘疾患、腰椎间盘突出、腰椎管狭窄、股骨头缺血性坏死。

1.3 排除标准

①合并严重心脑血管疾病、严重肝肾功能不全、血液病的患者信息排除;②合并骨肿瘤、骨结核、脊髓损伤的患者排除;③孕期、哺乳期及经期妇女排除。

1.4 结局指标的再定义

原始数据库中的治疗结局包括治愈、好转、其他、无效和死亡。为便于统计分析,本研究将治愈、好转两项划归定义为“有效”这一结局指标,而将其他、无效、死亡划归为“无效”这一结局指标,使用重新定义后的结局统计分析。本研究仅纳入“有效”这一结局指标的患者。最终纳入符合标准的患者2083例。详细纳入流程见图1。

1.5 研究方法

本研究基于以Tabu搜索算法^[10]为手段的复杂网络分析法展开。Tabu算法的运算原则为:将网络的所有构成节点集中,并将使节点的截面组内的方差最小的节点子集划分为一组。由于可人为设置分类数,故该原则可克服子集划分不充分、节点分配不平衡等常

见问题,得出的子集分类更为可靠。子网络间关系的界定方法如下:①利用Tabu搜索算法建立脉络疏通丸治疗骨外科疾病中西医结合用药的子网络和密度矩阵并计算整体网络的密度;②将密度矩阵中密度值大于整体的元素设置为1,密度值小于整体的元素0,并基于整体网络框架将密度矩阵转化为关系矩阵;③通过社群图或矩阵法描述各子网络之间的关系,使脉络疏通丸治疗骨外科疾病不同症状以及并发症的对应优效用药方案更为清晰明确。

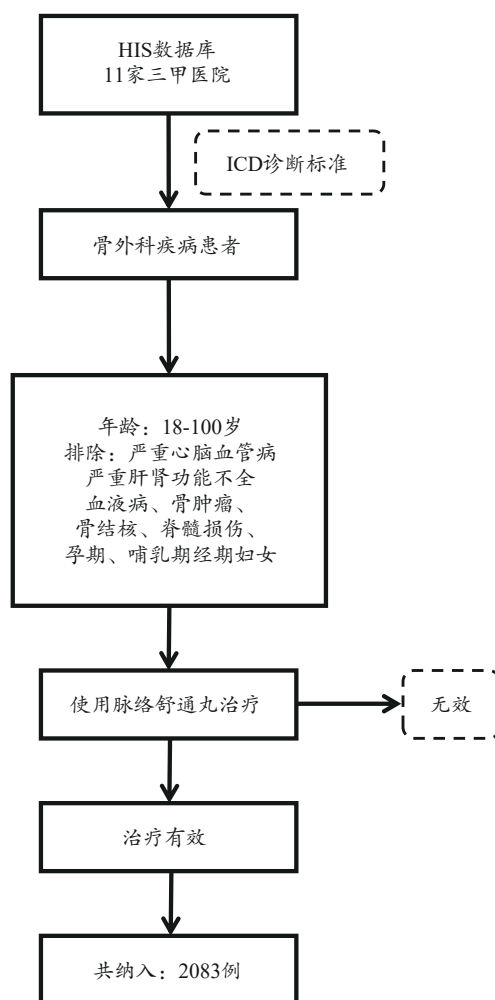


图1 研究人群的筛选过程

2 结果

2.1 中西药临联合用药的复杂网络分析

将与脉络疏通丸联合用药次数超过1次的药物纳入本研究。经统计,该人群在使用脉络疏通丸的同时核心联用中西医药物共计33种,其中核心联用西药共计24种,核心联用中药及中成药共计9种,具体药物

表1 骨外科疾病中西医结合联合用药次数

编号	药名	用药次数	编号	药名	用药次数
1	西药.头孢类	1693	18	西药.咪达唑仑	130
2	西药.苯巴比妥	985	19	中药.强骨胶囊	129
3	西药.青霉素类	681	20	西药.克林霉素	126
4	西药.地塞米松	676	21	西药.奈福泮	115
5	西药.肝素类	652	22	西药.罗哌卡因	109
6	西药.右旋糖酐	548	23	西药.芬太尼	103
7	西药.甘露醇	472	24	西药.双氯芬酸	101
8	西药.羟乙基淀粉	322	25	西药.利伐沙班	99
9	中药.红花注射液	313	26	西药.凝血酶	74
10	西药.曲马多	310	27	中药.贞芪扶正胶囊	67
11	西药.胰岛素类	300	28	中药.迈之灵片	51
12	中药.仙灵骨葆胶囊	262	29	中药.疏血通注射液	32
13	西药.羟考酮	255	30	中药.丹参注射液	26
14	西药.塞来昔布	254	31	西药.华法林	15
15	西药.氨甲环酸	197	32	西药.尼卡地平	11
16	中药.骨疏康颗粒	192	33	西药.氯诺昔康	9
17	西药.庆大霉素	178			

表2 骨外科疾病核心中西医药理

编号	药名	用药次数	编号	药名	用药次数
1	抗生素	2678	7	脱水剂	472
2	镇静催眠药	1479	8	活血化瘀中药	422
3	抗凝血药	1314	9	解热镇痛抗炎药	364
4	激素类	676	10	调血糖药	300
5	补肾强骨中药	583	11	止血药	271
6	止痛药	528	12	益气扶正中药	67

表3 中西药联合应用子网络划分

子集群	包含药物
1	胰岛素类 羟考酮 塞来昔布 凝血酶
2	华法林
3	头孢类 肝素类 羟乙基淀粉 强骨胶囊
4	罗哌卡因 贞芪扶正胶囊 氯诺昔康
5	丹参注射液
6	脉络舒通丸
7	红花注射液 骨疏康颗粒 克林霉素 利伐沙班 迈之灵片
8	甘露醇 氨甲环酸
9	苯巴比妥 青霉素类 地塞米松 右旋糖酐 曲马多 庆大霉素 疏血通注射液
10	咪达唑仑 奈福泮 芬太尼 尼卡地平
11	仙灵骨葆胶囊 双氯芬酸

名称及联合用药次数见表1,其药理作用分类见表2。根据其药理作用,可大体分为12类,其中抗生素、镇静催眠药及抗凝血药是最常见的联用西药,常用的联用

中药则以补肾强骨,活血化瘀为主。此外,根据Tabu搜索算法的子网络划分原则,这33种中西药用药构成的网络可划分为11个子结构,即11个中西药用药子群,见表3。

根据整体网络密度、子网络(子结构)密度矩阵及关系矩阵,可以得到下列11种子结构间的关系信息(图2)。图2中展示了所有子集间的两种状态:即孤立和关系。孤立状态表示对应药物组合没有与其他子结构间进行联合用药,或几率很小;而关系状态显示了不同子结构之间更为广泛的联系。结果显示子结构3与其他子结构的联系最多,说明该组子结构所含药物与其他子结构中的药物存在较多联系;子结构1、8、9次之,子结构2、4、5、6、10则为孤立状态。将矩阵展开图(图3)并进一步观察分析可知,苯巴比妥、青霉素类、地塞米松、右旋糖酐、红花注射液、曲马多、胰岛素类、庆大霉素、疏血通注射液与其他药物存在较多联系。

2.2 西药联合用药的复杂网络分析

将25种联用西药单独(见表4)提取,根据其药理作用可分为9种(见表5),其中抗生素、镇静催眠药及抗凝血药是最常见的联用西药。通过Tabu搜索算法展开复杂网络分析,西药用药构成的网络可划分为9个子结构(见表6)。根据整体网络密度、子网络(子结构)密度矩阵及关系矩阵,可以得到联用西药9个子

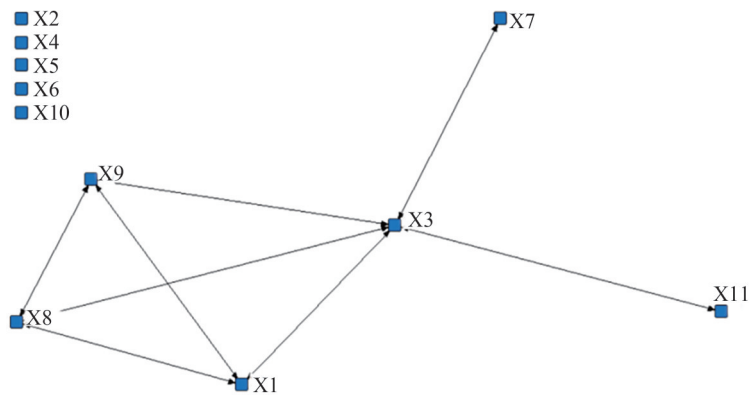


图2 11个中西药用药子群间的关系信息图

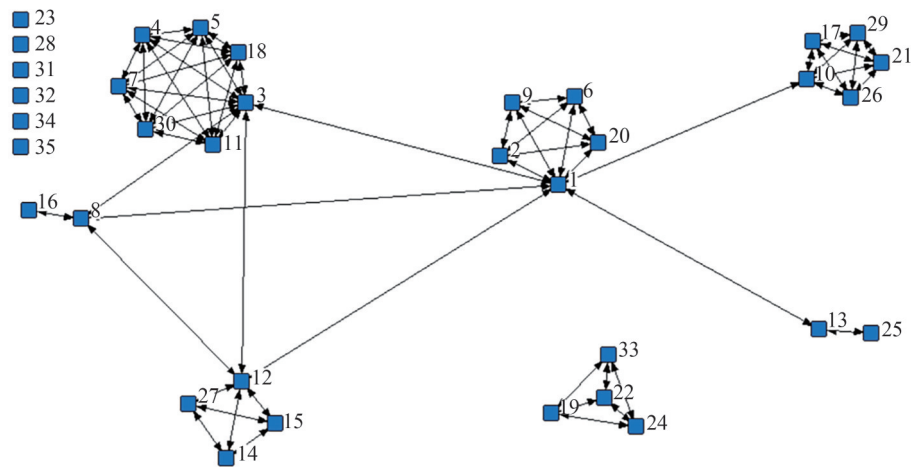


图3 11个中西药用药子群间的关系信息图展开图

表4 骨外科疾病西药联合用药次数

编号	药名	用药次数	编号	药名	用药次数
1	西药.头孢类	1693	14	西药.庆大霉素	178
2	西药.苯巴比妥	985	15	西药.咪达唑仑	130
3	西药.青霉素类	681	16	西药.克林霉素	126
4	西药.地塞米松	676	17	西药.奈福泮	115
5	西药.肝素类	652	18	西药.罗哌卡因	109
6	西药.右旋糖酐	548	19	西药.芬太尼	103
7	西药.甘露醇	472	20	西药.双氯芬酸	101
8	西药.羟乙基淀粉	322	21	西药.利伐沙班	99
9	西药.曲马多	310	22	西药.凝血酶	74
10	西药.胰岛素类	300	23	西药.华法林	15
11	西药.羟考酮	255	24	西药.尼卡地平	11
12	西药.塞来昔布	254	25	西药.氯诺昔康	9
13	西药.氨甲环酸	197			

表5 骨外科疾病核心西药药理

编号	药名	用药次数	编号	药名	用药次数
1	抗生素	2678	6	脱水剂	472
2	镇静催眠药	1479	7	解热镇痛抗炎药	364
3	抗凝血药	1314	8	调血糖药	300
4	激素类	676	9	止血药	271
5	止痛药	528			

素,地塞米松,肝素类,右旋糖酐,甘露醇,羟乙基淀粉,曲马多,胰岛素,羟考酮,塞来昔布,氨甲环酸,凝血酶与其他药物存在较多联系。

3 讨论

3.1 骨外科疾病的中医理论基础

骨外科疾病的致病因素总体可分为外因和内因两大类。外因以外伤暴力、劳损伤害、外邪入侵为主,内因则多见于先天禀赋不足或后天失养。因外伤暴力致使血液外溢,肢体肿胀,气血运行不畅,或长期从

结构间的关系信息图(图4)及展开图(图5)。根据图4,子结构1、2互相联系,其余子结构则为孤立状态。由图5进行各西药联用药物分析得,苯巴比妥,青霉

事体力劳动、筋骨损伤,气血瘀滞,致使气滞血瘀,不通则痛;或因先天禀赋不足,肾精不足,或因脾胃虚弱,水谷精微运化不利,致使精气不足,无以荣养骨髓,不荣则痛。常用的中药及中成药多基于以上两类病机组方配伍治疗,以活血化瘀,补肾强骨为主要作用。

3.2 脉络舒通丸应用的中医理论基础

骨外科疾病以疼痛、血肿、形变、活动受限等为主要表现,是临床工作中的常见病,多发病。中医基础理论认为,骨科疾病的疼痛症状多是由外伤、暴力等

创伤性因素造成瘀血内阻,血行不畅,不通则痛^[11]所致。脉络舒通丸以金银花、黄芪共为君药,清热解毒,补气托毒;黄柏、苍术、薏苡利水渗湿,退热消肿,当归、芍药缓急止痛,玄参清热凉血泻火,共为臣药;佐以水蛭、蜈蚣、全蝎活血化瘀、通络止痛;甘草调和诸药为使。诸药合用,起到化瘀通络、消肿止痛、补气托毒的作用。该药联合现代医学治疗手段,对创口愈合、缓解疼痛、消除肢体肿胀起到积极作用,对术前治疗、术后康复及预防并发症^[12]均有积极地干预作用,同时还具有治疗精索静脉曲张^[13]、糖尿病足等疾病^[14],在骨外科治疗方面具有广阔应用前景。

3.3 合用药方案分析

基于上述复杂网络分析得出的结论,结合骨外科疾病相应的疾病治疗指南及临床治疗经验,本研究筛选出以下几种脉络舒通丸治疗骨外科疾病的核心联合用药方案用于临床工作者参考。

3.3.1 中西医结合联合用药方案分析

(1)由子结构3提取的药物组合:脉络舒通丸+头孢类+肝素类+羟乙基淀粉+强骨胶囊。头孢类与肝素是外科术后常用药物,头孢类抗生素为外科术后常规的预防感染用药^[15];肝素则常用于外科术后预防下肢深静脉血栓形成^[16]。羟乙基淀粉也在骨外科治疗具有扩充血容量的作用,骨科常用与术中及术后预防各种原因引起的血容量不足;另有研究显示^[17],术前应用羟乙基淀粉能减少严重创伤骨科患者低蛋白血症的发生率,维持患者术中生命体征平稳。强骨胶囊也是骨科常用的中成药之一,具有补肾强骨止痛的临床作用,对骨质疏松^[18]及骨质疏松骨折^[19]均有较好的疗效,其主要成分为骨碎补总黄酮,具有促进骨重建、促进

表6 西药联合应用子网络划分

群	包含药物
1	头孢 庆大霉素
2	苯巴比妥 青霉素类 地塞米松 肝素类 右旋糖酐 甘露醇 羟乙基淀粉 曲马多 胰岛素类 塞来昔布 氨甲环酸 羟考酮 凝血酶
3	奈福泮
4	双氯芬酸
5	利伐沙班
6	华法林
7	罗哌卡因
8	克林霉素
9	咪达唑仑 芬太尼 尼卡地平 氯诺昔康

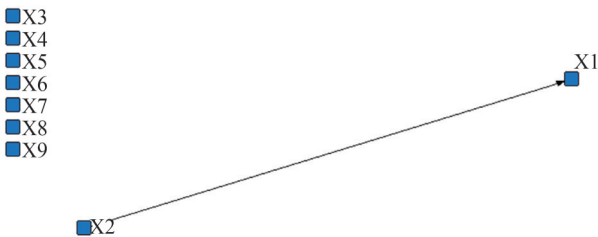


图4 9个西药用子群间的关系信息图

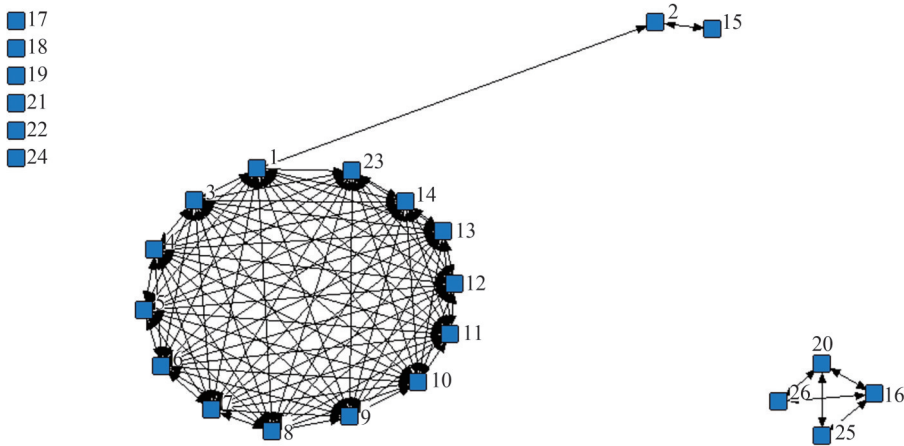


图5 9个西药用子群间的关系信息图展开图

成骨-成血管^[20]等的作用。以上药物联合使用,能够预防术后创口感染、下肢深静脉血栓形成及血容量不足,同时具有补益肾精、强筋壮骨,消肿止痛、活血化瘀的临床功效,有效缓解患者的肿胀、疼痛,促进患者的术后康复。

(2)由矩形图展开图提取的联用药物方案为:苯巴比妥+青霉素类+地塞米松+右旋糖酐+红花注射液+曲马多+胰岛素类+庆大霉素+疏血通注射液。苯巴比妥常用于骨外科手术前镇静^[21],缓解患者术前的紧张情绪;青霉素类及庆大霉素^[22]在骨外科手术常用于预防性给药,其中庆大霉素对金黄色葡萄球菌杀灭能力强,常用于治疗骨髓炎及人工关节置换术后的预防感染^[23];胰岛素常在术中与葡萄糖联合使用,用于预防患者术中血糖过高,此外,胰岛素还具有促进钾离子和镁离子进入细胞内,促进脱氧核糖核酸、核糖核酸及三磷酸腺苷合成的作用,可加强心肌供氧,在术中起到保护心肌功能的作用^[24];小剂量地塞米松常在术中用于扩充血容量、预防休克,另有研究显示关节置换术后使用地塞米松可缓解疼痛,减少住院时长^[25];右旋糖酐不仅能够扩充血容量,还能预防下肢深静脉血栓形成^[26];曲马多为人工合成可待因类似物,也是骨外科术后常用的镇痛药物^[27]之一。以上药物均为骨外科常规用药。红花注射液的主要成分红花黄色素、红花苷,具有活血祛瘀止痛作用,此外,现代药理学还证实该药能够抗氧化、抗凝血、抑制血栓形成^[28],在骨科疾病及心血管疾病治疗中均有广泛应用,脉络舒通丸与红花注射液联用,能够活血化瘀、消肿止痛,缓解骨科疾病患者的疼痛及肿胀症状,预防术后下肢深静脉血栓形成^[29]。疏血通注射液以水蛭、地龙的提取物为主要成分,具有活血化瘀、通经活络的作用,与脉络舒通丸合用,同样具有预防术后下肢深静脉血栓形成^[30]、消肿止痛的作用。

以上药物与脉络舒通丸联合治疗,能够在外治法及手术治疗的基础上,能够有效预防术后感染,缓解疼痛,同时活血化瘀,补肾强骨,促进术后康复,有助于患者尽早下地活动,加速术后康复进程。

3.3.2 西药联合用药方案分析

由矩形图展开图提取的西药联用药物有:苯巴比

妥、青霉素、地塞米松、肝素类、右旋糖酐、甘露醇、羟乙基淀粉、曲马多、胰岛素、羟考酮、塞来昔布、氨甲环酸、凝血酶。甘露醇是临床常用的脱水剂,常用与骨折术后消除肢体肿胀^[31];羟考酮、塞来昔布均是术科常用的止痛药,可用于骨外科手术镇痛^[32]和围术期镇痛^[33]及超前镇痛^[34];氨甲环酸及凝血酶多在术中用于预防出血量过大^[35]。以上药物联合脉络舒通丸治疗,同样能够在缓解疼痛,消除患肢肿胀,加速患者康复进程。

3.4 本研究的优势与局限性

HIS数据库集中了全国多家大型三甲医院的临床信息,具有样本量大、层次丰富、系统性高、真实性高的优势,近年来基于该数据库的复杂网络研究^[36-38]大量开展,成果显著,证据水平高,可为临床联合用药方案的制定提供较可靠临床证据。本研究基于HIS数据库,采用Tabu算法开展脉络舒通丸治疗骨科疾病的临床常用用药方案的复杂网络数据挖掘和分析,对临床用药方案进行了系统整合,有利于未来骨科工作中对该药的指导使用,促进临床处方高效化、合理化。

但在临床实际工作中骨科疾病的病因病机常十分复杂,鉴于HIS数据库实际为医疗实践服务,并非以科研设计为首,加之在复杂的医疗实践中可能存在的数据缺失、重复以及信息偏倚等因素,得到的结论仍存在局限性。此外,面对未来临床工作对用药方案精准可靠的需求,仍需进一步开展针对性的前瞻性研究,以国内外的最新诊疗标准、临床指南以及专家共识为依托,结合相关临床研究以及基础研究数据,完善和规范临床用药方案,为精准化治疗方案提供更有力的证据。

4 结论

综上所述,基于HIS数据库及复杂网络分析,本研究得出结论:除去外科手术常规用药,在使用脉络舒通丸治疗骨科疾病的过程中,临床医师可考虑使用脉络舒通丸、头孢类、肝素类、羟乙基淀粉、强骨胶囊联合用药方案以补益肾精、强筋壮骨,消肿止痛、活血化瘀。同时可以联合使用红花注射液、疏血通注射液等活血化瘀中药制剂用于预防下肢深静脉血栓形成,缓解肢体肿胀,促进疾病康复。

参考文献

- 1 Shervin N, Rubash H E, Katz J N. Orthopaedic procedure volume and patient outcomes: A systematic literature review. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 457: 35-41.
- 2 李景光, 陈先进, 吕维宝, 等. 经皮撬拨复位空心螺钉与切开复位钢板内固定治疗 Sanders II、III 型跟骨骨折的比较. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24(16): 1449-1455.
- 3 刘晓燕, 栗申, 陈毅楠, 等. 身痛逐瘀汤对掌骨斜行骨折临床疗效及对手功能恢复、炎症因子的影响. *中华中医药学刊*, 2020, 38(9): 89-91.
- 4 王昌兴, 董黎强, 刘琦, 等. 浓缩自体骨髓移植结合补肾活血中药对骨质疏松性骨折愈合的影响. *中医杂志*, 2014, 55(8): 699-702.
- 5 程金莲, 张翔, 潘汉升, 等. 金天格胶囊治疗原发性骨质疏松症前瞻性多中心随机双盲对照临床试验. *中华中医药学刊*, 2021, 39(1): 36-41.
- 6 李元森, 孙成磊, 古今, 等. 脉络舒通丸治疗膝关节骨性关节炎的疗效及对炎症反应因子水平的影响. *世界中医药*, 2019, 14(11): 2988-2991.
- 7 杜伟鹏, 张现峰, 马立人. 脉络疏通丸辅治急性期下肢肌间静脉血栓临床观察. *实用中医药杂志*, 2021, 37(2): 260-262.
- 8 杨薇, 谢雁鸣, 庄严. 基于 HIS“真实世界”数据仓库探索上市后中成药安全性评价方法. *中国中药杂志*, 2011, 36(20): 2779-2782.
- 9 薛力, 查莉, 李幼平, 等. 成都市第三人民医院骨科 2008~2010 年住院患者疾病及费用构成调查. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(04): 393-399.
- 10 Zhang Z, Zhang J, Wei Z, *et al.* Application of tabu search-based Bayesian networks in exploring related factors of liver cirrhosis complicated with hepatic encephalopathy and disease identification. *Sci Rep*, 2019, 9: 6251.
- 11 吕健, 张启明, 王义国, 等. 病位在骨的特异性症状. *中医杂志*, 2018, 59(3): 269-270.
- 12 陈斌, 王峰. 脉络舒通丸在股骨头坏死术后深静脉血栓预防中的效果观察. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(97): 36-37.
- 13 刘天元, 侯四川. 脉络舒通丸治疗精索静脉曲张的临床疗效与安全性分析. *世界中医药*, 2020, 15(2): 252-255.
- 14 张敏芝. 脉络舒通颗粒外洗对促进糖尿病足慢性溃疡愈合的临床疗效研究. *双足与保健*, 2019, 28(7): 48-49.
- 15 Backes M, Dingemans S A, Dijkgraaf M G W, *et al.* Effect of antibiotic prophylaxis on surgical site infections following removal of orthopedic implants used for treatment of foot, ankle, and lower leg fractures. *JAMA*, 2017, 318(24): 2438.
- 16 林庆荣, 杨明辉, 侯志勇. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021). *中华创伤骨科杂志* 2021, 23(3): 185-192.
- 17 张建中, 曲玲燕, 吴量, 等. 术中应用 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 对创伤骨科患者血清蛋白的影响机制. *中华医学杂志*, 2020, 100(27): 2138-2143.
- 18 Wei X, Xu A L, Shen H, *et al.* Qianggu capsule for the treatment of primary osteoporosis: Evidence from a Chinese patent medicine. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 108.
- 19 马勇, 司誉豪, 徐力立, 等. 强骨胶囊与维生素 D 对骨质疏松性骨折患者治疗有效性及安全性的系统评价. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(9): 1218-1223.
- 20 黄敏玲, 卢赵琦, 申震, 等. 骨碎补总黄酮干预 Notch 信号通路影响骨重建过程中成血管-成骨耦联. *中国组织工程研究*, 2021, 25(32): 5116-5122.
- 21 郑伟锋, 张祝花, 欧建辉. 盐酸硫必利、地西洋、苯巴比妥术前给药的临床分析. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(26): 62-63.
- 22 黄煜. 浓氯化钠与庆大霉素外用治疗骨科感染切口疗效的分析比较. *中国医药指南*, 2015, 13(30): 173-174.
- 23 陈安民, 王泰仪, 李贵林, 等. 庆大霉素-聚甲基丙烯酸甲酯治疗慢性骨髓炎和预防人工关节置换术后感染. *同济医科大学学报*, 1986, 15(3): 168-170.
- 24 肖锡俊, 闵龙秋. 胰岛素在心肌保护中的作用. *国外医学 麻醉学与复苏分册*, 1988, 9(5): 290-294.
- 25 Lei Y T, Huang Q, Xu B, *et al.* Multiple low-dose dexamethasone further improves clinical outcomes following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2018, 33(5): 1426-1431.
- 26 Langsjoen P H. Treatment of postsurgical thromboembolic complications. *JAMA*, 1971, 218(6): 855.
- 27 何满, 韩婧, 张咸伟. 地佐辛与曲马多用于骨科术后自控镇痛临床效果的比较. *中国当代医药*, 2018, 25(26): 118-120.
- 28 韩进庭. 红花注射液在骨折患者围手术期中的应用. *时珍国医国药*, 2010, 21(7): 1822-1823.
- 29 唐贵菊, 田源, 王继婷, 等. 中药注射液联合低分子肝素预防骨科术后深静脉血栓形成的网状 Meta 分析. *中草药*, 2021, 52(14): 4289-4306.
- 30 赵建利, 王俊, 付亚辉. 疏血通注射液预防骨科大手术后深静脉血栓的临床效果. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(10): 1283-1285.
- 31 罗一, 邓展生, 姚共和. 加减桃核承气颗粒联合甘露醇治疗胫腓骨双骨折术后患肢水肿的临床观察. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(1): 56-59.
- 32 许幸, 吴新民, 薛张纲, 等. 盐酸羟考酮注射液用于全麻患者术后镇痛的有效性和安全性: 前瞻性、随机、盲法、多中心、阳性对照临床研究. *中华麻醉学杂志*, 2013, (3): 269-274.
- 33 郝永强, 干耀恺, 朱振安. 塞来昔布对骨科围手术期镇痛的疗效评估. *中国矫形外科杂志*, 2007, 15(2): 131-133.
- 34 杨金星, 杨欣建, 李旭春, 等. 超前镇痛在骨科术后疼痛治疗中的应用. *国际骨科学杂志*, 2011, 32(3): 199-201.
- 35 周宗科, 黄泽宇, 杨惠林, 等. 中国骨科手术加速康复围手术期氨甲环酸与抗凝血药应用的专家共识. *中华骨与关节外科杂志*, 2019, 12(2): 81-88.
- 36 严明, 谢雁鸣, 孙梦华, 等. 基于 Louvain 聚类方法的连花清瘟胶囊治疗上呼吸道感染临床用药方案的复杂网络分析. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(15): 166-173.
- 37 姚瑶, 孙瀚希, 谢雁鸣, 等. 真实世界中连花清瘟胶囊(颗粒)治疗下呼吸道感染常用用药方案复杂网络分析. *中医杂志*, 2021, 62(8): 662-667.
- 38 孙梦华, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于复杂网络的鹿瓜多肽注射液治疗骨关节炎的有效方案分析. *中药药理与临床*, 2020, 36(4): 179-183.

Complex Network Analysis of Mailuo Shutong Pills in the Treatment of Orthopedic Diseases Based on Tabu Search

Wang Xu^{1,2}, Cheng Fengjingming¹, Xie Yanming¹, Wang Lianxin¹, Miao Yu³

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China; 3. School of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100872, China)

Abstract: Objective To study the characteristics and rules of the medication regimen in the real world using Mailuo Shutong Pills to treat patients with orthopedic surgery diseases. Methods From the hospital information system (HIS) database of 11 tertiary hospitals across the country, a total of 2083 cases of extract the effective cases of using Mailuoshutong pills in the treatment of orthopedic surgery diseases, collect the types of clinical combination drugs, and use the Tabu search algorithm to build the model and use the matrix method Show the relationship between different sub-networks for association rule analysis, try to find the core prescriptions of orthopedic surgery diseases and the correlation between various drugs. Results A group of integrated traditional Chinese and Western medicine treatment programs for Mailuoshutong pills for orthopedic surgery diseases are extracted from the substructure, which mainly include Mailuoshutong pills, cephalosporins, heparins, hydroxyethyl starch, and strong bone capsules. 10 commonly used combination drugs derived from the expanded matrix diagram, mainly including: sodium chloride, phenobarbital, penicillins, dexamethasone, dextran, safflower injection, tramadol, insulin, gentamicin, Shuxuetong injection. Conclusion In addition to conventional surgical medications, the use of Mailuo Shutong Pills in the treatment of bone surgery diseases can be combined with Qianggu Capsules, Honghua Injection, Shuxuetong Injection and other traditional Chinese medicine preparations for invigorating the kidney and promoting blood circulation to prevent deep vein thrombosis of the lower extremities and Relieve swelling of limbs.

Keywords: Mailuo Shutong pills, Orthopedic diseases, Medication plan, Real world study, Complex network analysis

(责任编辑: 李青)