

· 临床论著 ·

329 例系统性红斑狼疮中医药治疗 数据挖掘及作用机制研究

郭锦晨^{1,2} 刘健³ 付书璠³ 冯焯^{1,4}

摘要 **目的** 挖掘中医药治疗系统性红斑狼疮(SLE)的处方用药规律,并探索核心配伍药物可能的作用机制。**方法** 检索中国知网(CNKI)、万方数据(WanFang Data)知识服务平台、维普(VIP)中文科技期刊数据库、中国生物医学(CBM)文献数据库中中医药治疗 SLE 的文献,构建方药数据库,通过频次统计、关联规则、系统聚类及因子分析对处方用药规律进行分析,通过 BATMAN-TCM 对核心配伍药物进行疾病富集及 KEGG 通路分析。**结果** 329 首处方涉及中药 317 味,涉及 19 大类,清热药、补虚药、活血化瘀药位居前 3 位,用药频次达 4 687 次,频数>40 次共计 30 味。关联规则得到二项关联组合 27 项,三项关联组合 21 项,关联网络图显示生地黄—牡丹皮之间关系最密切。系统聚类得到 18 组药物聚类组合。因子分析共提取出 21 个公因子。生地黄—牡丹皮配伍富集的生物学通路有 47 条,与 SLE 相关的信号通路有 3 条。**结论** SLE 以阴虚内热为本,毒、热、瘀为标,治法以养阴清热为核心,核心药物配伍的作用机制可能是通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、酶磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)和神经活性配体受体相互作用信号通路实现。

关键词 系统性红斑狼疮; 中药; 数据挖掘; 网络药理学; 用药规律; 机制

Data Mining and Mechanism of Chinese Herbal Treatment in 329 Systemic Lupus Erythematosus Patients GUO Jin-chen^{1,2}, LIU Jian³, FU Shu-fan³, and FENG Ye^{1,4} 1 Graduate School, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei (230012); 2 Key Laboratory, Xin'an Medical Ministry of Education, Hefei (230038); 3 Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei (230031); 4 Department of Hematology, First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510405)

ABSTRACT Objective To observe the prescription medication laws of Chinese medicine in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE), and to study possible mechanism of action of core compatible herbs. **Methods** Retrieved were the literature on the treatment of SLE with Chinese medicine in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WanFang Data Knowledge Service Platform (WanFang Data), VIP Chinese Scientific Journal Database (VIP), China Biology Medicine Literature Database (CBM). And a prescription database was built up. Prescription medication laws were analyzed by frequency statistics, association rules, systemic clustering, and factor analysis. Disease enrichment and KEGG pathway analysis on core compatible herbs were performed using BATMAN-TCM. **Results** The 329 prescriptions covered 317 flavors of Chinese herbs, involving 19 categories. Heat-clearing herbs, tonic herbs, and blood stasis promoting herbs ranked the top 3. The frequency of medication was 4 687, and totally 30 flavors occurred with the frequency over 40. According to the association rules, 27 two-item association combinations and 21 three-item association combinations were obtained. The association network diagram

基金项目: 国家中医药重点学科中医痹病学建设项目(No. 国中医药发[2009]30号); 国家临床重点专科中医风湿病科建设项目(No. 财社[2013]239号)

作者单位: 1. 安徽中医药大学研究生院(合肥 230012); 2. 新安医学教育部重点实验室(合肥 230038); 3. 安徽中医药大学第一附属医院风湿病科(合肥 230031); 4. 广州中医药大学第一附属医院血液病科(广州 510405)

通讯作者: 刘健, Tel: 0551-65169318, E-mail: liujianahzy@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200726. 304

showed that the relationship between *Rehmannia glutinosa* and *Moutan cortex* was the closest. Systemic clustering obtained 18 drug cluster combinations. A total of 21 common factors were extracted by factor analysis. There were 47 biological pathways enriched by the compatibility of *Rehmannia glutinosa* and *Moutan cortex*. There were 4 signal pathways related to SLE. **Conclusions** Yin deficiency and internal heat was the essence of SLE, toxin, heat, and blood stasis were its superficialities. Nourishing yin and clearing away heat could be taken as the core of the treatment methods. The mechanism of core drugs compatibility might be achieved by regulating the signal pathways of adenylylated-activated protein kinase (AMPK), enzyme phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), and neuroactive ligand receptor interactions.

KEYWORDS systemic lupus erythematosus; Chinese herbs; data mining; network pharmacology; medication laws; mechanism

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 好发于青年女性, 是累及多器官的全身性自身免疫性结缔组织病, 病因复杂, 与遗传、免疫、内分泌及感染等因素有关, 临床表现为关节痛、皮肤红斑、发热等^[1]。糖皮质激素及环磷酰胺等免疫抑制剂是临床常用治疗药物, 但可能造成 SLE 患者感染程度加重, 增加病死率。中医药治疗 SLE 具有免疫多效性及双向调节的特点, 可以缓解病情, 减少西药产生的不良反应, 调节全身机能, 有效提高患者的生活质量^[2]。本研究收集整理了近 35 年中医药治疗 SLE 的临床医案文献, 并对其用药规律和潜在作用机制进行了分析, 以期对 SLE 的临床辨治和实验研究提供参考。

资料与方法

1 诊断标准 参照 1997 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 修订的 SLE 诊断标准^[3]。

2 文献纳入标准 (1) 所选文献均为中医药治疗 SLE 的临床病案, 诊断明确; (2) 治疗处方为中药汤剂且有明确的药物组成、剂量; (3) 文献中认定此方剂服之疗效确切; (4) 治疗以中药为主。

3 排除标准 (1) 综述性文献、科普文章、实验研究文献等; (2) 合并多发性肌炎、类风湿关节炎、干燥综合征等其他结缔组织疾病或自身免疫性疾病; (3) 合并心、肺、肾、血液、神经系统等严重原发性疾病。

4 资料来源 通过检索中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据 (WanFang Data) 知识服务平台、维普 (VIP) 中文科技期刊数据库、中国生物医学 (China Biology Medicine, CBM) 文献数据库 1985 年 1 月—2020 年 1 月发表的中医药治疗 SLE 的临床文献。分别以“系统性

红斑狼疮”“红蝴蝶疮”“红斑痹”“阴阳毒”等词进行精确扩展检索。共检索到中文文献 1 694 篇, 阅读题目及摘要排除综述、重复文献、干预措施不符合等文献, 最终纳入文献 131 篇, 中医药治疗 SLE 的医案处方 329 首。

5 数据录入及预处理 所有数据采用双人原则录入 Excel 2010 表格, 并进行筛选、规范化命名、核查等, 建立数据库。数据录入后, 须仔细核对并进行逻辑检查, 以确保相对精准的病案数据。规范中药名称, 以《中华人民共和国药典》^[4] (2015 年版) 为标准, 同时参考《中药学》^[5], 将别名统一, 合并同类药物, 如肥知母, 毛知母统一为知母、干地黄、鲜地黄统一为地黄, 生、炒薏苡仁统一为薏苡仁。

6 数据分析 (1) 描述性分析: 利用 Microsoft Excel 2010 对录入的二分类中药进行频次、频率药类分析; (2) 关联规则分析: 采用 IBM SPSS Modeler 18.0 中 Apriori 算法对使用频数 ≥ 20 次中药进行二项关联、三项关联分析, 根据药物之间的关联关系绘制复杂网络图; (3) 聚类分析: 采用 SPSS Statistics 22.0 软件对中药进行系统聚类分析, 归纳总结医家常用中药组合; (4) 因子分析: 采用 SPSS Statistics 22.0 软件降维模块进行主成分因子分析, 运用 KMO 检验和 Bartlett 球形检验对因子进行适应型检验; (5) 作用机制分析: 将核心配伍中药录入到中药作用机制在线分析体系 BATMAN-TCM^[6], 对核心配伍中药的疾病富集及 KEGG 通路进行分析。

结 果

1 中药类别及频数分析 (表 1、2) 329 首处方涉及中药 317 味, 19 大类, 其中清热药、补虚药、活血化瘀药位居前 3 位。317 味中药用药频次达 4 687 次, 其中用药频数 > 100 次有 5 味, 依次为生地黄、牡丹皮、甘草、黄芪、赤芍, 频数 > 40 次共计 30 味。

表 1 中药类别及频数分析

功效分类	味数	频数(次)	频率(%)
清热药	64	1 706	36.40
补虚药	46	1 215	25.92
活血化瘀药	26	415	8.85
利水渗湿药	23	308	6.57
祛风湿药	30	209	4.46
解表药	21	173	3.69
收涩药	13	136	2.90
平肝息风药	13	96	2.05
理气药	17	81	1.73
止血药	11	78	1.66
化痰止咳平喘药	18	76	1.62
化湿药	5	44	0.94
消食药	6	36	0.77
安神药	6	35	0.75
泻下药	6	27	0.58
温里药	6	25	0.53
攻毒杀虫止痒药	3	10	0.21
开窍药	2	9	0.19
涌吐药	1	8	0.17

表 2 高频中药(频数>40)频数及频率分布

中药	频数(次)	频率(%)	中药	频数(次)	频率(%)
生地黄	204	62.01	女贞子	68	20.67
牡丹皮	181	55.02	水牛角	66	20.06
甘草	163	49.54	麦冬	65	19.76
黄芪	113	34.35	山茱萸	64	19.45
赤芍	107	32.52	黄芩	61	18.54
青蒿	96	29.18	紫草	57	17.33
茯苓	95	28.88	山药	57	17.33
白花蛇舌草	94	28.57	秦艽	55	16.72
丹参	88	26.75	泽泻	51	15.50
知母	81	24.62	鳖甲	51	15.50
当归	76	23.10	墨旱莲	49	14.89
白术	75	22.80	太子参	48	14.59
金银花	75	22.80	连翘	46	13.98
玄参	73	22.19	党参	41	12.46
白芍	70	21.28	地骨皮	41	12.46

2 基于关联规则的用药规律(表 3、4,图 1) 使用 SPSS Modeler 18.0 为挖掘工具,设置支持度为 10%,置信度为 70%,得到二项关联组合 27 项,按频数由高到低排序,支持度最高的组合为生地黄—牡丹皮,置信度最高的组合为女贞子—墨旱莲。设置支持度为 12%,置信度为 70%,得到三项关联组合 21 项,按频数由高到低排序,支持度最高的组合为生地黄—甘草—牡丹皮,置信度最高的组合为牡丹皮—水牛角—赤芍。二项、三项药物关联多为清热药之间的相互组合。从关联网络图可以看出生地黄—牡丹皮之间关系最密切。

表 3 中医药治疗 SLE 处方用药二项关联分析

二项关联组合	频数(次)	支持度(%)	置信度(%)
生地黄-牡丹皮	139	55.02	76.80
牡丹皮-青蒿	70	29.18	72.92
生地黄-青蒿	69	29.18	71.88
生地黄-知母	68	24.62	83.95
牡丹皮-知母	59	24.62	72.84
生地黄-玄参	57	21.28	81.43
牡丹皮-水牛角	57	20.06	86.36
生地黄-金银花	55	22.80	73.33
生地黄-水牛角	54	20.06	81.82
生地黄-麦冬	46	19.76	70.77
牡丹皮-紫草	46	17.33	80.70
女贞子-墨旱莲	44	14.89	89.80
牡丹皮-山药	43	17.33	75.44
赤芍-紫草	40	17.33	70.18
生地黄-紫草	40	17.33	70.18
牡丹皮-鳖甲	40	15.50	78.43
青蒿-鳖甲	39	15.50	76.47
牡丹皮-泽泻	39	15.50	76.47
生地黄-连翘	38	13.98	82.61
生地黄-鳖甲	37	15.50	72.55
茯苓-泽泻	36	15.50	70.59
黄芪-党参	28	12.16	70.00
生地黄-土茯苓	28	11.55	73.68
牡丹皮-益母草	27	11.25	72.97
生地黄-黄柏	27	10.33	79.41
知母-黄柏	25	10.33	73.53
生地黄-牛膝	25	10.33	73.53

表 4 中医药治疗 SLE 处方用药三项关联分析

三项关联组合	频数(次)	支持度(%)	置信度(%)
生地黄-甘草-牡丹皮	67	27.05	75.28
生地黄-青蒿-牡丹皮	58	21.28	82.86
生地黄-赤芍-牡丹皮	58	22.49	78.38
牡丹皮-知母-生地黄	50	20.67	73.53
生地黄-水牛角-牡丹皮	47	17.33	82.46
牡丹皮-白花蛇舌草-生地黄	41	14.89	83.67
牡丹皮-水牛角-赤芍	39	13.07	90.70
牡丹皮-赤芍-甘草	39	15.50	76.47
赤芍-水牛角-生地黄	38	16.41	70.37
生地黄-玄参-牡丹皮	38	14.59	79.17
牡丹皮-白花蛇舌草-甘草	36	14.29	76.60
牡丹皮-青蒿-甘草	36	15.20	72.00
生地黄-赤芍-甘草	36	15.50	70.59
生地黄-金银花-牡丹皮	35	13.07	81.40
生地黄-金银花-甘草	34	14.29	72.34
黄芪-白术-茯苓	34	14.29	72.34
青蒿-鳖甲-牡丹皮	33	12.16	82.50
牡丹皮-紫草-赤芍	33	12.16	82.50
生地黄-女贞子-牡丹皮	32	12.46	78.05
生地黄-鳖甲-牡丹皮	31	12.16	77.50
牡丹皮-紫草-生地黄	31	12.16	77.50

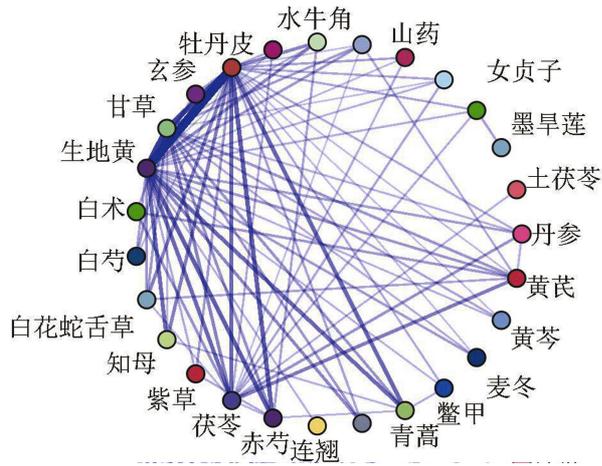


图 1 高频中药关联规则复杂网络图

3 基于系统聚类分析的用药规律(表 5) 采用 SPSS Statistics 22.0 对药物进行系统聚类,取频数 ≥ 20 次中药进行分析,度量区间采用平方 Euclidean 距离,通过 Ward 方法构建树状聚类,共得到 18 组药物聚类组合。

表 5 中医药治疗 SLE 处方用药聚类分析

聚类	中药组合	主要功效
C1	桃仁、红花、川芎、牛膝	活血通络
C2	益母草、何首乌	活血养血
C3	薏苡仁、莪术、半枝莲、陈皮、党参	清热健脾、解毒化痰
C4	生石膏、栀子、黄连、蒲公英、连翘	清热泻火、解毒利湿
C5	黄芩、柴胡	和解少阳
C6	重楼、白茅根	清热解毒凉血
C7	淫羊藿、桂枝、菟丝子	温补肝肾
C8	枸杞子、太子参	益气养阴
C9	秦艽、鸡血藤	祛风湿、活血通络
C10	白薇、青风藤	祛风湿、清热解毒
C11	土茯苓、黄柏	清热解毒利湿
C12	玄参、麦冬、知母	滋阴清热凉血
C13	青蒿、鳖甲、地骨皮	养阴透热
C14	水牛角、紫草、赤芍	清热凉血、解毒消斑
C15	当归、白芍、白花蛇舌草、金银花	清热解毒、养血活血
C16	黄芪、白术、茯苓	益气健脾
C17	女贞子、墨旱莲、泽泻、山药、山茱萸、熟地黄	滋补肝肾
C18	牡丹皮、生地黄	清热养阴、凉血活血

4 基于因子分析的用药规律(表 6,图 2、3) 采用 SPSS Statistics 22.0 软件对频数 ≥ 20 次中药进行因子分析,结果显示: Bartlett 球形检验 $P=0$ ($P>0.001$), $KMO=0.613$, $\chi^2=5857.397$, $df=1830$,表明适合进行因子分析。采用主成分分析法,进行方差最大化旋转,特征根 >1 时,用药累计贡献率为 66.027%,提取载荷系数绝对值 >0.4 的中药变量组成公因子,共提取出 21 个公因子。横轴为因子序号,纵轴表示特征值大小,生成碎石图(图 2),根据点间联

线坡度的陡缓程度可比较因子的重要程度。根据“旋转元件矩阵”生成旋转空间元件图(图 3),能直观看出各变量之间的聚集关系。

表 6 中医药治疗 SLE 处方用药因子分析

公因子	中药组成	因子贡献率(%)
F1	泽泻、山药、山茱萸、熟地黄、茯苓	4.342
F2	生石膏、栀子、黄连、黄芩、连翘	4.059
F3	青蒿、鳖甲、白薇、地骨皮	3.966
F4	淫羊藿、桂枝、白术	3.868
F5	水牛角、紫草、赤芍、牡丹皮	3.734
F6	桃仁、红花、川芎	3.680
F7	当归、白芍、川芎	3.384
F8	青风藤、黄精、土茯苓	3.315
F9	女贞子、墨旱莲	3.226
F10	秦艽、鸡血藤	3.078
F11	陈皮、党参	3.046
F12	薏苡仁、莪术、丹参	3.039
F13	益母草、何首乌、重楼、牛膝	2.969
F14	白花蛇舌草、菟丝子	2.778
F15	枸杞子、僵蚕、石斛	2.764
F16	半枝莲	2.700
F17	玄参、麦冬	2.690
F18	知母、黄柏	2.504
F19	白茅根	2.366
F20	蝉蜕	2.313
F21	蒲公英	2.203

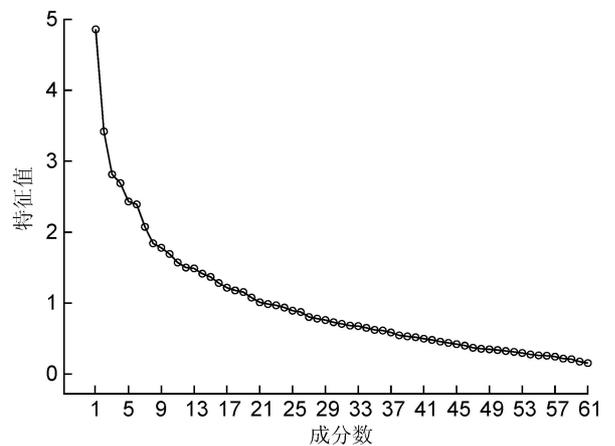


图 2 处方中药因子分析碎石图

5 基于 BATMAN-TCM 分析生地黄、牡丹皮治疗 SLE 的潜在作用机制

5.1 分析生地黄、牡丹皮配伍疾病富集(表 7)

将“Score cutoff”设为 80,“Adjust P-value”设为 0.05,结果生地黄、牡丹皮配伍富集的疾病共有 60 种。其中,潜在靶标数目 ≥ 3 个的有 10 种,见表 7。与 SLE 相关的疾病有心血管疾病、非特指疼痛、炎症、精神病、呼吸系统疾病。

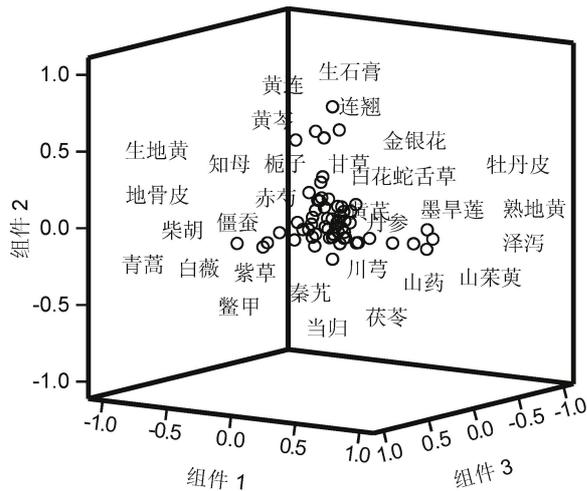


图 3 处方中药旋转空间元件图

表 7 生地黄、牡丹皮配伍疾病富集分析

序号	疾病名称	潜在靶标个数(个)
1	脊髓和延髓肌萎缩	5
2	心血管疾病,未指明	7
3	前列腺癌	5
4	乳腺癌	5
5	疼痛,非特指	5
6	炎症	5
7	动脉粥样硬化	5
8	帕金森病	8
9	精神病	3
10	呼吸系统疾病	3

5.2 分析生地黄、牡丹皮配伍的潜在作用信号通路(表 8) 在潜在靶标的生物信息学分析结果中,生地黄、牡丹皮配伍富集的生物学通路有 47 条,其中潜在参与的靶标数≥3 个的通路见表 8。其中与 SLE 相关的信号通路为神经活性配体受体相互作用信号通路、AMPK 信号通路、PI3K/Akt 信号通路。

讨论

SLE 是一种累及多脏器的自身免疫学疾病,以自身抗体产生和免疫复合物清除障碍并导致组织损伤为特征。中医学根据其临床特征称之为“周痹”“阴阳毒”“红蝴蝶疮”“红斑痹”等,病因病机多为素体虚弱,真阴不足,瘀热内生,痹阻脉络,外侵肌肤,内损脏腑,常由外感、劳累、情志不畅、日晒、产后等引发^[7]。

本病辨证要点重在分清标本缓急,其来势急者,初起多热毒炽盛,表现为高热不退,蝶疮流注,严重者热毒弥漫三焦,五脏六腑俱损,上入巅脑为危重。在急性活动期按照“急则治其标”的原则,以祛邪为主,多清热解毒、凉血祛瘀等法。通过用药频数分析,治疗 SLE 药物类别以清热药为主,涵盖清热凉血、清虚热、清热

表 8 KEGG 通路分析

序号	通路 ID	KEGG 通路名称	潜在靶标个数(个)
1	hsa04728	多巴胺能突触	11
2	hsa00140	甾体激素生物合成	3
3	hsa00590	花生四烯酸代谢	4
4	hsa02010	ABC 运输车	4
5	hsa04114	卵母细胞减数分裂	5
6	hsa04152	AMPK 信号通路	6
7	hsa04390	Hippo 信号通路	11
8	hsa04726	5-羟色胺能突触	4
9	hsa03320	PPAR 信号通路	3
10	hsa04913	卵巢甾体生成	3
11	hsa04916	黑素生成	4
12	hsa04976	胆汁分泌	4
13	hsa04080	神经活性配体受体相互作用	27
14	hsa04151	PI3K-Akt 信号通路	6

解毒、清热泻火、清热燥湿五大类。基于关联规则的用药规律,其中 31 项均为清热药之间的相互组合,如生地黄、牡丹皮、青蒿、知母、玄参、水牛角、金银花、赤芍、紫草、黄柏等,多为《外台秘要》犀角地黄汤、《温病条辨》青蒿鳖甲汤加减变化,体现了清热透邪、凉血养阴、祛瘀消斑、解毒利湿等治法的配伍。聚类 C4 和 C11 均具有清热解毒利湿之效,但 C4 清泄上、中二焦邪热为主,C11 以下焦湿热为主。聚类 C5 黄芩、柴胡为和解少阳的经典组合,疏泄少阳邪热。聚类 C6 和 C14 均可清热解毒凉血,但 C14 中水牛角、紫草还可凉血解毒消斑。以上验证了 SLE 急性活动期以祛邪为主的急则治其标的原则。

因急性期热毒炽盛,壅滞血脉,灼伤营阴,且“肝肾阴虚”为本,故祛邪同时滋补肝肾之阴以为辅。此外,在疾病发展过程中,还可因肝气郁结导致气滞血瘀或气郁化火,邪热渐退,可表现为阴虚火旺,肝肾阴虚。所以药类排名第二的是补虚药,多为益气、滋阴、养血之品,如山药、太子参、黄芪、麦冬、女贞子、墨旱莲等。二项关联中女贞子—墨旱莲滋补肝肾,为《医便》名方二至丸,二项、三项关联中清热药还多与麦冬、山药、鳖甲等益气养阴之品配伍。聚类 C8 中枸杞子、太子参益气养阴、滋补肝肾。聚类 C12 和 C18 均可滋阴清热凉血,C12 为增液汤去生地加知母而成,意在滋阴之上辅以清热之效。聚类 C13 与因子 F3 为青蒿鳖甲汤的主要组成,具有养阴透热之功。聚类 C17 与因子 F1、F9 以二至丸和六味地黄丸为基础方的聚类,山药益气养阴、补脾滋肾,山茱萸、熟地黄滋养肝肾之阴,是为“三补”,配伍泽泻祛湿泻浊,加上二至丸,6 味药以滋阴为主,紧扣 SLE 阴虚之病机本质。因子 F18 知母、黄柏与知柏地黄丸相关,黄柏能制膀胱、命门阴中

之火,知母能消肺金,去火保阴,《本草正》云:“知母佐黄柏滋阴降火,有金水相生之义”,可视为滋阴降火的降维。

疾病过程中热毒浸淫,血热交结,血不循经,溢于脉外形成瘀斑,且阴虚生内热,气虚血易瘀,为防正虚邪恋,故治疗上益气、养阴、清热、祛瘀诸法常相配合使用,且活血化瘀贯穿本病始终。二项关联中清热药还与泽泻、益母草、牛膝等利湿泄浊、活血通络之品配伍。聚类 C1 与因子 F6 中桃仁、红花是经典活血祛瘀组合,川芎通行一身之气血,牛膝导热而引血下行,共奏活血祛瘀之效。聚类 C9 与因子 F10 中秦艽、鸡血藤除活血通络外还可祛风除湿。因子 F15 在枸杞子、石斛滋阴之时配伍僵蚕以化痰通络。结合关联网络图,生地黄—牡丹皮配伍尤为经典,三项关联中有 11 项包含了此组合,且关联网络最密切,二者配伍共奏清热养阴、凉血活血之功,兼顾热病阴伤、血热血瘀的病机特点。现代研究生地黄对免疫、血液、内分泌、心脑血管及神经系统等方面均有一定的作用,抑制炎症介质释放,具有免疫增强活性^[8]。牡丹皮亦具有保肝护肾、抗菌消炎、抗过敏、保护心血管、神经保护、增强免疫力等多种药理作用^[9,10]。

疾病后期多阴损及阳,故 SLE 稳定期以气阴两虚、脾肾阳虚为多,此外,SLE 患者长期服用激素、免疫抑制剂对胃肠道刺激大,容易出现纳差、恶心、厌食、消化不良等症状,治疗上宜益气养阴、阴阳双补、补益脾胃、补益肝肾,以扶正固本为主。二项关联中茯苓—泽泻、黄芪—白术—茯苓益气健脾利湿,有助于疾病后期脾肾阳虚,水湿泛滥所致水肿等症,聚类 C16 进一步验证了该规则。聚类 C7 与因子 F4 中淫羊藿滋肾壮阳,桂枝辛散温通,助阳化气,菟丝子益阴补阳,补肾养肝温脾,三药配伍温阳为主,一则疾病后期阴损及阳^[11],二则有助于驱逐伏邪出表,三则防止激素撤减期阳虚反应。因子 F7 为四物汤去熟地黄,免除滋腻之性,可视为对养血活血治法的降维,令气血通畅。

利用中药作用机制分析工具 BATMAN-TCM 去挖掘高频关联核心配伍生地黄—牡丹皮配伍治疗 SLE 的内在机制,发现在这两种药物配伍所富集的疾病中,心血管疾病、非特指疼痛、炎症、精神病、呼吸系统疾病与 SLE 都具有相关性,在 SLE 中心脏受累以心包炎最为常见,其次是心肌炎,可见气短、心前区疼痛等。55%~90% 患者在活动期可见关节痛、肌炎等关节、肌肉症状。常见的呼吸系统病变有胸膜炎、急慢性狼疮性肺炎等,SLE 合并弥漫性出血性肺泡炎病死率极高^[12]。神经活性配体受体相互作用信号通路是

质膜上所有与细胞内外信号通路相关的配体的集合,在生理上与神经功能关系最为密切^[13],生地黄—牡丹皮可能通过此通路治疗 SLE 中出现的神经精神系统症状,如疼痛、头晕、注意力下降等。研究表明,氧化应激异常与 SLE 发病密切相关^[14],AMPK 可以直接使 Raptor 磷酸化,使 mTORC1 的活性抑制,从而促进自噬的发生,减少炎症因子的产生。PI3K/Akt 信号通路参与多种生理过程,活化的 PI3K 激活 Akt,信号进一步转导,Akt 激酶能调控下游多条信号通路的活性,在免疫调节、自噬等方面参与 SLE 发病^[15]。研究发现,丹皮酚通过靶向作用于环氧合酶使得 PI3K/Akt/核转录因子失活,从而降低内质网应激反应^[16]。生地黄环烯醚萜类成分梓醇^[17,18]具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多种生物学效应,可通过 AMPK 通路防止过氧化导致的细胞损伤,还可激活 PI3K/Akt 通路,增加 SOD 的浓度,提高抗氧化能力。由此推测,生地黄—牡丹皮配伍可能通过 AMPK 和 PI3K/Akt 信号通路提高 SLE 患者抗氧化、抗免疫、抗炎能力。

综上,本研究通过将数据挖掘与网络药理学技术相结合,对中医药治疗 SLE 的医案处方进行分析,发现真阴亏耗,阴阳失调,气血失和是 SLE 的发病基础,阴虚内热为本,毒、热、瘀为标,随着 SLE 的不同发展阶段,毒、热、瘀的表现程度也有所不同。疾病后期还可阴损及阳,脾肾阳虚,水湿泛滥。处方常以犀角地黄汤、青蒿鳖甲汤、六味地黄丸、二至丸、增液汤、四物汤等为基础,治法以养阴清热为核心,清热透邪、凉血解毒、祛瘀消斑、祛风除湿、益气养血、温阳诸法随症配伍,可为 SLE 的临床用药提供新的参考。但其作用机制还需实验、临床的进一步验证与探讨。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 彭婷,裴华.自噬相关基因 mTOR 信号通路在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[J].医学研究生学报,2020,33(1):62-66.
- [2] 陈薇薇,苏励,苏晓,等.当代医家中医药辨治系统性红斑狼疮的思路和方法[J].中华中医药学刊,2019,37(4):922-924.
- [3] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(9): 1725.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2015 年版一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:24-580.

- [5] 钟赣生主编. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 16-389.
- [6] Liu Z, Guo F, Wang Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine[J]. Sci Rep, 2016, 16(6): 21146.
- [7] 赵静, 曹洪欣. 曹洪欣论治系统性红斑狼疮经验[J]. 中医杂志, 2018, 59(3): 199-202.
- [8] Han Y, Jung HW, Lee JY, et al. 2, 5-Di-hydroxyacetophenone isolated from *Rehmanniae Radix* preparata inhibits inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated RAW264. 7 macrophages[J]. J Med Food, 2012, 15(6): 505-510.
- [9] Chen B, Ning M, Yang G. Effect of paeonol on antioxidant and immune regulatory activity in hepatocellular carcinoma rats[J]. Molecules, 2012, 17(4): 4672-4683.
- [10] Chena N, Liu DF, Soromou LW, et al. Paeonol suppresses lipopolysaccharide induced inflammatory cytokines in macrophage cells and protects mice from lethal endotoxin shock[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28(3): 268-276.
- [11] 李正富, 吴德鸿, 王新昌, 等. 范永升诊治系统性红斑狼疮相关间质性肺疾病经验总结[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3938-3941.
- [12] 徐敏, 黄钟洲, 郭芝璇, 等. 系统性红斑狼疮治疗指南解读及活动性判断[J]. 皮肤科学通报, 2018, 35(3): 287-295, 238.
- [13] 潘玲珍. 蜘蛛香药物依赖性评价的毒理基因组学研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2011.
- [14] 彭岚, 邵宗鸿. 系统性红斑狼疮代谢组学研究进展[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(11): 1753-1757.
- [15] 代玉芳, 向诗非, 何三山, 等. 羟氯喹通过 PI3K/Akt 通路对系统性红斑狼疮外周血单个核细胞凋亡的作用研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 99-103.
- [16] Fan LL, Song B, Sun GP, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced resistance to doxorubicin is reversed by paeonol treatment in human hepatocellular carcinoma cells[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62627.
- [17] Bao Q, Shen X, Qian L, et al. Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice[J]. Kor J Physiol Pharmacol, 2016, 20(2): 153-160.
- [18] Huang C, Cui Y, Ji L, et al. Catalpol decreases peroxynitrite formation and consequently exerts cardioprotective effects against ischemia/reperfusion insult[J]. Pharm Biol, 2013, 51(4): 463-473.

(收稿: 2020-01-27 在线: 2020-08-25)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

《中国中西医结合杂志》第 16 次荣获“百种中国杰出学术期刊”

2019 年 11 月 19 日, 中国科技论文 2018 年统计结果在京发布。《中国中西医结合杂志》被收录为“中国科技核心期刊”并再次荣获“百种中国杰出学术期刊”。

中国科学技术信息研究所每年出版《中国科技期刊引证报告》发布中国科技论文与引文数据库收录的中国科技论文核心期刊的二十余项文献计量指标, 从 1999 年开始以此为基础, 研制了中国科技期刊综合评价指标体系, 对期刊进行综合评定。2018 年引证报告中, 《中国中西医结合杂志》在中西医结合期刊中总评分排名第 1, 与去年一致; 影响因子排名第 1, 较去年提升 1 名; 总被引频次排名第 2, 与去年一致。2002 年开始, 中国科学技术信息研究所每年评选一次百种中国杰出学术期刊。此次是《中国中西医结合杂志》自 2002 年首次评选以来, 第 16 次入选, 充分彰显我刊的学术影响力。

杂志的发展离不开广大作者、读者以及专家的大力支持, 在此表示由衷的感谢。杂志也愿与广大科研工作者一起努力, 共同促进中西医结合事业发展。