

· 临床论著 ·

基于聚类分析和关联规则对寻常型银屑病 中药内服用药规律的研究

王俊月¹ 李裕思² 邓浩¹ 卢传坚^{1,3}

摘要 **目的** 探究中医药内服治疗寻常型银屑病的用药规律。**方法** 检索中国知网(CNKI)数据库、中国生物医学(CBM)文献数据库和中国中医药期刊(TCMLARS)文献数据库,对1979—2019年12月所有报道中医药内服治疗寻常型银屑病临床文献进行查找。利用WPS Office Excel 2016建立数据库和规范数据,统计药物的使用及功效,对高频药物应用SPSS 22.0进行聚类分析和利用SPSS Clementine 12.0进行关联规则分析。**结果** 最终符合要求的文献1 650篇,方剂671首,共使用单味中药331味,累及频数15 571次。使用频数前3位药类分别为清热药(46.9%)、补虚药(14.5%)、活血化瘀药(12.8%);使用频数前5位中药分别为生地黄(873)、赤芍(615)、当归(568)、牡丹皮(557)、土茯苓(556)。41味高频中药(频次>100)出现频数占总比71.8%,聚类分析可分为7个聚类方,关联规则分析得到31条药组。**结论** 中医药内服治疗寻常型银屑病多从血分论治,以凉血、养血、活血为普遍用药规律,清热解毒、补虚贯穿其中。

关键词 寻常型银屑病; 用药规律; 聚类分析; 关联规则分析

Literature Research on Medication Rules of Oral Administration of Chinese Herbs in Treatment of Psoriasis Vulgaris Based on Cluster Analysis and Association Rules

WANG Jun-yue¹, LI Yu-si², DENG Hao¹, and LU Chuan-jian^{1,3} *1 Psoriasis Clinical and Basic Research Team, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 2 Graduate School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405); 3 Guangdong Provincial Key Laboratory of Clinical Research on Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120)*

ABSTRACT **Objective** To observe the medication rules of oral administration of Chinese herbs (CHs) in treatment of psoriasis vulgaris. **Methods** Related articles on oral administration of CHs in treatment of psoriasis vulgaris were retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine disc (CBM), and Traditional Chinese Medical Literature Analysis and Retrieval System (TCMLARS) from 1979 to December 2019. WPS Office Excel 2016 was used to establish database and standardize data. The functions and flavors were analyzed. The frequency analysis and cluster analysis were conducted in high frequency CHs with SPSS 22.0. The association rules analysis were conducted in high frequency CHs with SPSS Clementine 12.0. **Results** Totally 1 650 related literatures were included, involving 671 prescriptions, 331 CHs with 15 571 times of frequency. The top 3 kinds of CHs were clearing heat herbs (46.9%), tonifying deficiency herbs (14.5%), activating blood and resolving stasis herbs (12.8%). The top 5 CHs were *Radix Rehmanniae* Recen (873), *Radix Paeoniae Rubra* (615), *Radix Angelicae Sinensis* (568), *Cortex Moutan Radicis* (557), and *Rhizoma Smilacis Glabrae* (556). Cluster analysis was performed in 41 CHs with over 100 frequencies, and 7 cluster groups were obtained. Through cor-

基金项目: 广东省省级科技计划项目(No. 2017B030314166); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者支持经费(No. 国中医药人教函[2018]288号)

作者单位: 1. 广东省中医院银屑病临床和基础研究团队(广州 510120); 2. 广州中医药大学研究生院(广州 510405); 3. 广东省中医证候临床研究重点实验室(广州 510120)

通讯作者: 卢传坚, Tel: 020-81887233, E-mail: luchuanjian888@vip.sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200522. 307

relation analysis, 31 correlated rules of herb pairs and combinations were obtained. **Conclusions** Treatment of psoriasis vulgaris by oral administration of CHs was mainly started from blood. Cooling blood, nourishing blood, activating blood is the general rules, by penetrating with clearing heat and detoxifying, supplementing deficiency.

KEYWORDS psoriasis vulgaris; medication rule; cluster analysis; association rules analysis

银屑病是一种慢性炎症性的、免疫介导的、具有遗传倾向的、多基因相关的、系统性皮肤病。目前全球有银屑病患者 1.25 亿^[1],我国总患病率为 0.72%,达到 1 000 万患者^[2],发病率呈升高趋势。寻常型银屑病是银屑病最常见的一种类型,约为总数的 80%~90%^[3]。虽然该病本身并非威胁患者生命,但对患者生活质量造成严重影响^[4],常伴随严重危害人类健康的并发症^[5],对个人、家庭、社会和国家造成相当大的经济负担^[6,7]。国内外对银屑病的病因和发病机制做了大量研究,但至今尚不明确,主要与遗传因素、感染因素和免疫因素密切相关,尚无根治办法^[8],大部分治疗能够迅速有效地缓解患者症状,却面临易复发和长期使用可能导致不良反应的困境^[9]。近年来国内外有关中医药治疗银屑病的临床研究报道、系统评价逐渐增多^[10-12]。本研究应用聚类分析和关联规则分析等方法,对近年来中医药内服治疗寻常型银屑病的临床研究文献进行数据挖掘,总结其用药规律,为临床治疗该病的遣方用药提供参考。

资料与方法

1 文献检索与管理 进入中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)数据库、中国生物医学(China Biology Medicine disc, CBM)文献数据库和中国中医药期刊(Traditional Chinese Medical Literature Analysis and Retrieval System, TCMLARS)文献数据库检索页面,检索词包括:①银屑病、牛皮癣、白疔、松皮癣、疔风、蛇虱;②中医、中药、中草药、中成药、中西医;检索式为①AND②。

文献资料的管理用 NoteExpress 对文献进行管理、查重和精简,最后根据题录下载全文。文献检索采用 2 人独立背靠背方式进行,确保检索结果的准确性和可重复性。

2 纳入标准 含有中医药内服治疗寻常型银屑病临床有效的文献,处方中具有明确的中药组成、剂量。

3 排除标准 (1)动物实验研究类、综述类的文献;(2)重复发表的论文或重复引用的文献内容;(3)对于一稿多投的文献,仅收录其中资料最全面的 1 篇;

(4)两篇文章中用药、辨证分型以及病例数等内容相似,仅选择资料最完整的 1 篇;(5)资料来源不明,与临床实际情况明显不符的文献。

4 文献数据的纳入与分析

4.1 数据库的建立 文献资料的提取采用 WPS Office Excel 2016 建立数据库,将文献涉及到的方药建立 Excel 表头,同时附上该文献的题目、杂志名称、期刊号、页数、作者名称等文献信息。由 2 人分别录入数据,并进行 2 次检验。

4.2 中药名称的规范 参照《中药大辞典》^[13]、《中华人民共和国药典版(2010 版)》、《中药学》^[14]权威书籍,对文献中使用的中药异名、别名、省略字等进行规范。比如“银花”“双花”统一为“金银花”,“生槐米”“槐米仁”统一为“槐花”,“蝉衣、净蝉衣”统一为“蝉蜕”,“蚤休”“七叶一枝花”统一为“重楼”。两味药合写的拆开,比如“二冬”统一为“天冬”“麦冬”。

5 数据数字化 利用二分类法,将规范后的药物,按照“有”标为“1”,“无”标为“0”,导出 WPS Office Excel 2016。

6 统计学方法 将核对后的 Excel 数据库导出 SPSS 格式,应用 SPSS 22.0 统计药物的使用及功效和对高频药物进行聚类分析,利用 SPSS Clementine 12.0 对高频药物进行关联规则分析。

结 果

1 文献检索结果 通过检索,最终纳入符合要求的文献 1 650 篇,涉及含有具体命名的方剂 671 首,文献检索流程图见图 1。

2 治疗寻常型银屑病单味中药分类(表 1,2) 治疗寻常型银屑病使用单味中药 331 味,累及频数 15 571 次,使用频数前 3 位中药类别为清热药[46.9%(7 302/15 571)]、补虚药[14.5%(2 262/15 571)]、活血化瘀药([12.8%(1 999/15 571)]);使用频次前 5 位中药分别为生地黄(873)、赤芍(615)、当归(568)、牡丹皮(557)、土茯苓(556)。由于文献中涉及药味较多,故取其使用频数>100 次的前 41 味中药进行统计分析,总频数为 11 183 次,占中药使用总频次的 71.8%(11 183/15 571)。

表 4 41 味高频中药关联规则分析结果

后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度	功效
生地黄	白茅根	13.51	83.25	1.38	清热凉血止血
	槐花	15.13	82.71	1.37	清热凉血止血
	玄参	18.88	81.65	1.35	清热凉血
	大青叶	11.95	81.07	1.34	清热凉血解毒
	水牛角	10.75	79.61	1.32	清热凉血
	赤芍	43.49	78.54	1.30	清热凉血
	麦冬	10.18	76.39	1.26	清热凉血养阴
	板蓝根	14.36	76.36	1.26	清热凉血解毒
	紫草	33.03	70.66	1.17	清热凉血
	防风	17.12	70.66	1.17	清热凉血解表
	金银花	26.03	70.11	1.16	清热凉血解毒
	土茯苓+赤芍	17.54	88.31	1.46	清热凉血解毒
	白鲜皮+赤芍	17.75	84.46	1.40	清热凉血燥湿
	生甘草+赤芍	16.69	81.78	1.35	清热凉血补虚
	金银花+赤芍	13.72	81.44	1.35	清热凉血解毒
	丹参+赤芍	17.40	78.05	1.29	清热凉血活血
	鸡血藤+赤芍	10.18	77.78	1.29	清热凉血活血
	金银花+当归	10.54	76.51	1.27	凉血补血、解毒
	金银花+土茯苓	11.10	75.80	1.25	清热凉血解毒
	土茯苓+当归	14.14	75.00	1.24	凉血补血、解毒
	生甘草+土茯苓	15.28	74.54	1.23	凉血解毒补虚
	当归+赤芍	18.67	73.49	1.22	凉血补血
	紫草+生甘草	13.30	73.40	1.21	清热凉血补虚
	白鲜皮+当归	14.85	73.33	1.21	凉血燥湿补血
	紫草+土茯苓	16.69	72.88	1.21	清热凉血解毒
	丹参+白鲜皮	14.00	70.71	1.17	凉血活血解毒
红花	桃仁	12.59	78.65	4.43	活血化瘀
当归	川芎	13.72	82.99	2.08	补血活血
丹参	鸡血藤+赤芍	10.18	74.31	2.05	清热凉血活血
赤芍	紫草+丹参+生地黄	10.26	77.93	1.79	清热凉血活血
	紫草+生地黄	23.34	70.30	1.62	清热凉血

讨 论

银屑病属中医学“白疔”的范畴,寻常型银屑病的基本证候常见血热证、血燥证和血瘀证^[15-17],一般认为患者素体血热,感受风邪,以致血热生风,风盛化燥,发为本病;风燥伤阴血,而致阴虚血燥,肌肤失养,皮肤出现干燥、起白屑;热入营血,煎熬血液,形成血瘀;瘀血日久,郁而化热,加剧血热。故针对寻常型银屑病的治疗多从血分论治,以凉血、养血、活血中药治疗,清热解毒、补虚贯穿其中。

本研究中药频数分析结果显示,治疗寻常型银屑病最常用的中药类别为清热药、补虚药、活血化瘀药。寻常型银屑病患者由于素体血分郁热,毒热蕴于营血,故应选用清热药中清热解毒、清热凉血之品,如生地、赤芍、牡丹皮、土茯苓等;血热妄行,溢于外脉,形成瘀血,加之久病入络,气血推行不利,必生瘀滞,故多用活血化瘀之品,如丹参、鸡血藤、红花、川芎等;血热耗液

伤阴,血虚失养发为血燥,应在补虚药中多用养血润燥之品,如当归等。有研究报道上呼吸道链球菌的感染能诱发和加重银屑病^[18]。本研究分析发现,用药频次最高的中药分别为生地黄和赤芍。生地黄,性寒,味甘苦,归心、肝、肾经。现代药理学研究,生地黄可以扩张血管,减低毛细血管的通透性,抑质血管内皮炎症,具有调节免疫的作用^[19]。赤芍,苦,微寒,归肝经。赤芍总苷的现代药理研究亦证实其有抗凝血、抗血栓、改善微循环、抗炎等作用^[20]。有研究表明,清热药生地、赤芍、牡丹皮、白花蛇舌草等可抗炎,抑制表皮细胞增长和体液免疫,还能有效地促进细胞免疫,降低皮损以及血浆中神经肽的含量,从而抑制角质形成细胞的分裂^[21]。

中药内服治疗寻常型银屑病中药应用范围广,单味中药有 331 味,但是频次>100 次中药仅有 41 味,说明中医治疗寻常型银屑病药物种类选择相对集中,规律可寻。通过系统聚类分析可见,中医药治疗寻常型银屑病聚 7 类合适。所含药物组合分别为活血化瘀类药物组合,清热解毒、利水渗湿类药物组合,益气养阴、补血凉血类药物组合,解表祛湿类药物组合,清热燥湿解毒类药物组合,凉血、补血、活血类药物组合和止血类药物组合。药物组合结果表明,中药内服治疗寻常型银屑病多以活血、凉血、养血补血为主,同时兼顾清热解毒、益气养阴、祛湿等。与前期文献^[22]研究中医外用药治疗寻常型银屑病治疗原则相同,均从血分论治,兼以祛风除湿,客观证实了“外治之理即内治之理”的学术观点,不同之处在于内服药在攻邪同时注重固本,使用熟地、黄芪、麦冬等,外服药则直达病所,重用蛇床子、白矾、雄黄等杀虫止痒。

关联规则网络分布图可提示药物之间的关联程度大小,关联规则分析结果显示:常用药对和药组主要由清热凉血解毒药、活血化瘀药、养血润燥药、燥湿药、补虚药等组成。其中红花+桃仁、当归+川芎、丹参+鸡血藤+赤芍等提升度均大于 2,表明这些药对和药组在银屑病的治疗中有更大的发挥空间。红花性辛温,功效活血化瘀、调经止痛,桃仁性苦,可活血祛瘀,现代药理学研究提示两者均具有抗炎、提高免疫力的作用^[23,24],关联分析中红花+桃仁提升度最高,提示临床诊疗血瘀证银屑病患者时,可选择加用红花、桃仁活血化瘀、调节免疫。当归和川芎作为置信度和提升度均高的药对,提示在临床用于治疗寻常型银屑病是常用药对,同时也说明在血燥证患者中可增加使用,达到养血活血的功效。据 31 条药对和药组的资料显示,上述体现出的药物组合能一定程度上反映出治疗血热、血

燥、血瘀证型,兼夹风、湿、毒、虚为患的寻常型银屑病用药,可以作为临床治疗寻常型银屑病用药的指导参考。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Guptar R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis[J]. *Curr Derm Rep*, 2014, 25(3): 61-78.
- [2] 魏娟. 银屑病的发病机制与临床诊断进展[J]. *黑龙江医学*, 2005, 29(5): 344-346.
- [3] Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58(5): 826-850.
- [4] Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problem in daily activities and social life[J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(3): 299-303.
- [5] Paris R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2): 377-385.
- [6] Schoffski O, Augustin M, Prinz J, et al. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007, 5(3): 209-218.
- [7] Beyer V, Wolverton SE. Recent trends in systemic psoriasis treatment costs [J]. *Arch Dermatol*, 2010, 146(1): 46-54.
- [8] 闫玉红,郭洁,卢传坚. 精准医学背景下的银屑病中医药研究思路探讨[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(3): 432-435.
- [9] 卢传坚,喻靖傑,邓浩,等. 口服中成药治疗银屑病的研究进展[J]. *皮肤科学通报*, 2018, 35(1): 96-104,10.
- [10] Xue CC, Lu CJ, Zhang SQ, et al. Evidence-based clinical Chinese medicine: Volume 2: Psoriasis vulgaris [M]. Singapore: World Scientific Publishing Company, 2016: 13-20.
- [11] Deng S, May BH, Zhang AL, et al. Topical herbal formulae in the management of psoriasis: systematic review with meta-analysis of clinical studies and investigation of the pharmacological actions of the main herbs [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(4): 480-497.
- [12] Zhang CS, Yu JJ, Parker S, et al. Oral Chinese herbal medicine combined with pharmacotherapy for psoriasis vulgaris: a systematic review[J]. *Int J Dermatol*, 2014, 53(11): 1305-1318.
- [13] 南京中医药大学主编. *中药大辞典* [M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 80.
- [14] 黄兆胜主编. *中药学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 35-517.
- [15] 卢传坚,曾召,谢秀丽,等. 1979-2010年寻常型银屑病文献证候分布情况分析[J]. *中医杂志*, 2012, 53(11): 959-961.
- [16] 李桃花,瞿幸. 银屑病中医证候分布规律研究[J]. *中医杂志*, 2011, 52(6): 544-546.
- [17] 张广中,王萍,王莒生,等. 2651例寻常型银屑病中医证候分布和演变规律研究[J]. *中医杂志*, 2008, 49(10): 894-896.
- [18] 常建民,鲍迎秋,朱铁君. 银屑病与链球菌感染的关系[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2000, 14(2): 126-127.
- [19] 王朴. 生地黄的现代药理研究与临床应用[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2008, 6(8): 986.
- [20] 王琳琳,丁安伟. 赤芍总苷对大鼠血瘀证模型的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2011, 27(6): 552-555.
- [21] 赵炳南主编. *简明中医皮肤病学* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 190-194, 322-348.
- [22] 王俊月,邓浩,卢传坚,等. 基于聚类分析和因子分析对寻常型银屑病中医外治用药规律的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(5): 561-565.
- [23] 易善勇,官丽莉,杨晶,等. 红花药理作用及其开发与应用研究进展[J]. *北方园艺*, 2015, (5): 191-195.
- [24] 赵永见,牛凯,唐德志,等. 桃仁药理作用研究近况[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(4): 888-890.

(收稿: 2020-03-12 在线: 2020-06-15)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶