

· 临床论著 ·

基于网络分析中医药治疗系统性 红斑狼疮疾病用药规律

牟艳嫣¹ 谢冠群¹ 郑卫军¹ 周顺波¹ 张纪如²
叶红¹ 段涵敏¹ 蒋晴雨²

摘要 **目的** 基于数据挖掘技术对中医药治疗系统性红斑狼疮(SLE)处方用药规律进行探索和分析。
方法 检索中国知网(CNKI)数据库、万方数据(Wanfang Data)知识服务平台、维普(VIP)中文生物医学期刊数据库、中国生物医学(CBM)文献数据库,建立 SLE 处方数据库。采用书目共现分析软件(BICOMB 2.0)提取数据,SPSS 25.0 统计分析,并应用社会网络分析软件 UCINET 6.0 进行复杂网络分析,通过 Net-Draw 2.084 制作可视化网络图。**结果** 筛选出符合纳入标准的文献 205 篇,涉及初诊处方 275 张,其中包括 330 味中药,累计用药频次 3 791 次。对前 63 味高频中药进行复杂网络分析得出核心基本方的组成为牡丹皮、生地黄、甘草,常用方剂为犀角地黄汤、四妙勇安汤、六味地黄汤。**结论** 通过数据挖掘技术结合复杂网络分析技术得出的结果与大部分名医专家的观点基本一致,但研究存在一定偏倚,需要进一步收集大数据来证实用药规律。

关键词 系统性红斑狼疮;数据挖掘;复杂网络;可视化;用药规律

Analysis on Medication Rules of Traditional Chinese Medicine in Treating Systemic Lupus Erythematosus Based on Complex Network MOU Yan-yan¹, XIE Guan-qun¹, ZHENG Wei-jun¹, ZHOU Shun-bo¹, ZHANG Ji-ru², YE Hong¹, DUAN Han-min¹, and JIANG Qing-yu² ¹ Basic Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053); ² Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053)

ABSTRACT **Objective** To explore and analyze the medication rules of Chinese medical prescriptions in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) based on data mining technology. **Methods** Retrieved were literature databases of China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP Chinese Medical Journal Database, and China Biology Medicine (CBM), and the SLE prescription database established. BICOMB 2.0 was used to extract high-frequency drug and treatment data. SPSS 25.0 was used for description and analysis. UCINET 6.0 was used for complex network analysis, and NetDraw 2.084 was used to make a visual network diagram. **Results** Totally 205 literatures in line with the inclusion criteria were selected, involving 275 prescriptions for initial diagnosis, including 330 kinds of Chinese herbs, with a cumulative frequency of 3 791 times. Through the complex network analysis of the first 63 kinds of high frequency Chinese herbs, it was concluded that the core basic prescriptions were *Cortex Moutan*, *Radix Rehmanniae*, licorice. The commonly used prescriptions were Xijiao Dihuang Decoction, Simiao Yongan Decoction, and Liuwei Dihuang Decoction. **Conclusions** The results obtained by data mining technology combined with complex network analysis technology were basically consistent with the views of most famous experts. But the research had some bias. It is necessary to further collect big data to confirm the rules of medication.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81403289)

作者单位:1. 浙江中医药大学基础医学院(杭州 310053); 2. 浙江中医药大学第二临床医学院(杭州 310053)

通讯作者:郑卫军, Tel: 0571-86613770, E-mail: deardangjun@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200508. 305

KEYWORDS systemic lupus erythematosus; data mining; complex network; visualization; medication rules

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是自身免疫介导的、以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病^[1]。本病多发于青年女性,以皮肤损害、关节表现为主,属中医学“红蝴蝶疮”“蝴蝶斑”“阴阳毒”等范畴。不同医家对本病的病因病机认识不同,证型分类较多,其治疗经验亦有所差异。课题组前期文献研究发现,SLE的分型达83种之多,其中热毒炽盛、脾肾阳虚、风湿热痹、肝肾阴虚、阴虚内热、气阴两虚证较为常见^[2]。近年来,数据挖掘技术被广泛应用于中医药领域,诸多专家认为数据挖掘技术可以在中医药传承领域发挥重大作用^[3-5]。数据挖掘和复杂网络技术的联合应用,可探索更深层次、更整体化的关联规则。目前SLE在中医药方面的研究以个人经验用药规律探讨为主,缺乏大数据分析和深度的挖掘研究。即使在一定程度上实现了对专家用药规律的挖掘,但“百花齐放,百家争鸣”的局面使诸家经验难以形成统一的认识^[6]。因此,本研究广泛收集中医药治疗SLE的典型病例,采用数据挖掘联合复杂网络方法,探讨临床有效处方中药配伍以及整体网络关系,以期更好认识SLE的病机、传承名老中医的用药经验,为中医临床治疗SLE提供有益的参考。

资料与方法

1 文献来源 查阅包括中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)数据库、万方数据(Wanfang Data)知识服务平台、维普(VIP)中文生物医学期刊数据库、中国生物医学(China Biology Medicine, CBM)文献数据库,并采用NoteExpress 3.2软件管理文献。

2 纳入标准 文献内容包括有具体病案,病案内容必须包括:(1)有明确SLE诊断;(2)治疗处方包含中药组成及剂量;(3)处方有效(患者症状得以改善);(4)仅提取患者初诊的处方数据。

3 排除标准 (1)综述、基础研究类文献;(2)不同患者处方完全相同,仅保留1次;(3)对于重复发表的病案,仅保留1次。

4 方法

4.1 检索策略 (“系统性红斑狼疮”+“狼疮”+“狼疮性肾炎”+“SLE”+“狼疮性血管炎”)×(“病案”+“典型病例”+“医案”+“验案”)×(“中医”+“中西医结合”+“中药”);检索时间限定:建库时间起至2018年

11月。

4.2 数据规范化 以《中华人民共和国药典》^[7]及《中药学》^[8]记载的中药正名为标准,规范药名。如同种中药已有多名药名,将其进行统一,如:七叶一枝花、蚤休、重楼统一为重楼。对于同种中药不同的炮制方法进行统一,如金银花、金银花炭统一为金银花。若处方中出现多味中药合并的现象,将其拆分并规范,如将“焦三仙”拆分并规范为山楂、神曲、麦芽。

4.3 数据分析 通过Excel 2013建立SLE处方数据库。采用SPSS 25.0软件对一般情况进行描述性分析。采用BICOMB 2.0软件提取处方信息,运用UCINET 6.0软件进行复杂网络分析^[9],并通过NetDraw 2.084生成可视化结构图。具体方法见图1。

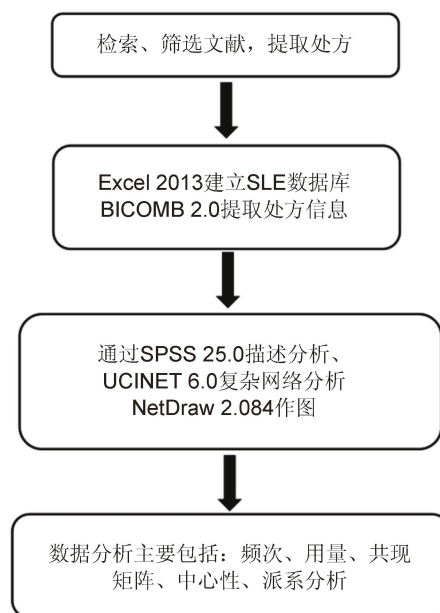


图1 方法流程图

结 果

1 文献检索结果(图2) 共检索到701篇文献。除去重复发表、综述、基础研究等文献290篇,最终纳入文献205篇,纳入处方275张。

2 治疗SLE中药使用频次、用量结果(表1) 275张处方中,涉及中药330味,使用频次3791次。高频中药(前20味,频次>46次)累积频次占40.83%(1548/3791),其中频次最高的5味中药依次是牡丹皮、生地黄、甘草、赤芍、黄芪。

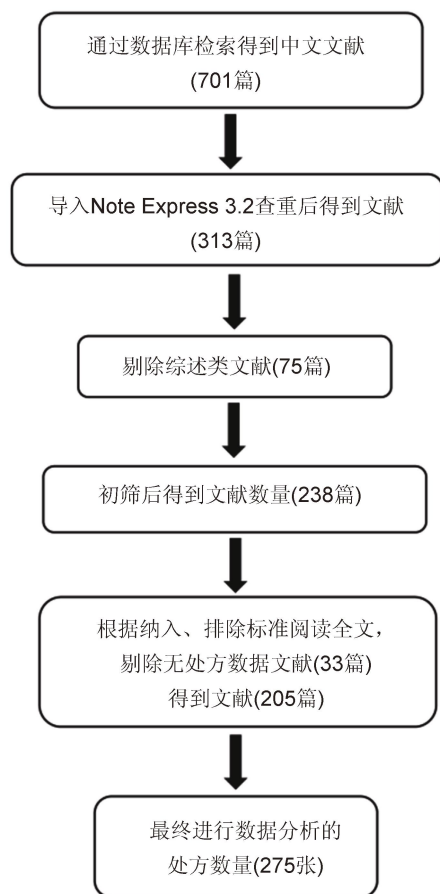


图2 文献检索结果

3 复杂网络分析

3.1 共现矩阵分析描述 275 张处方 3 791 频次中药通过 BICOMB 2.0 分析软件生成中药共现矩阵。高频药对分别有:生地黄-牡丹皮(105)、赤芍-牡丹皮(75)、牡丹皮-甘草(66)、生地黄-甘草(66)、生地黄-赤芍(63)等(表2)。高频药对中涉及最多的单味中药依次是牡丹皮、生地黄、甘草、赤芍、茯苓、金银花、青蒿、玄参、水牛角、知母、白花蛇舌草、黄芪、山药、山茱萸,与本次研究的高频单味中药相吻合,表明高频单味中药所配伍的药对同样是核心配伍。

3.2 中心性分析 对 3 791 次的前 70.5% 中药(共 63 味,频次 ≥ 18 次)共现情况进行复杂网络分析,通过 NetDraw 2.084 作图(图3),得到依据点度中心度大小生成的网络图。图中牡丹皮、生地黄、甘草等 11 味中药(红色倒三角)位于最中心,为最核心中药,在其周围的有秦艽、泽泻等 5 味中药(黄色田字框)位于相对中心位置,属于次核心中药。以此类推。

3.3 凝聚子群——派系分析 以临界值为 15,对 63 味中药共现矩阵进行二值化处理(即中药共现数 >15 次的为 1, ≤ 15 次的为 0),运用 Clique 算法^[9]分析,最小尺度=8,得到 12 个子群(即 12 个基本方,每个基本方中药组成 ≥ 8 味)。进一步对 12 个基本方进行聚类分析,结果汇总见表3。

表1 治疗 SLE 高频中药(前 20 味,频次 >46)使用频次、用量结果

序号	中药名	频次(次)	用量(g)	序号	中药名	频次(次)	用量(g)
1	牡丹皮	146	11.97 $\pm$ 3.03	11	丹参	66	19.46 $\pm$ 8.14
2	生地黄	145	19.04 $\pm$ 8.15	12	白术	62	13.32 $\pm$ 4.75
3	甘草	131	7.55 $\pm$ 4.55	13	知母	60	12.50 $\pm$ 6.36
4	赤芍	98	14.70 $\pm$ 5.17	14	当归	59	12.19 $\pm$ 3.71
5	黄芪	90	30.97 $\pm$ 17.93	15	山药	55	22.56 $\pm$ 7.54
6	茯苓	86	18.78 $\pm$ 7.33	16	玄参	55	16.75 $\pm$ 6.50
7	白花蛇舌草	85	24.04 $\pm$ 6.99	17	泽泻	51	16.76 $\pm$ 6.87
8	金银花	72	23.00 $\pm$ 7.63	18	水牛角	50	24.10 $\pm$ 11.62
9	青蒿	69	18.32 $\pm$ 8.21	19	黄芩	50	13.98 $\pm$ 6.56
10	山茱萸	69	12.36 $\pm$ 2.53	20	白芍	49	18.80 $\pm$ 10.13

表2 治疗 SLE 高频中药配伍情况分布

序号	中药名	频次(次)	序号	中药名	频次(次)	序号	中药名	频次(次)
1	生地黄-牡丹皮	105	9	青蒿-生地黄	49	17	茯苓-牡丹皮	42
2	牡丹皮-赤芍	75	10	金银花-牡丹皮	49	18	玄参-生地黄	42
3	牡丹皮-甘草	66	11	山茱萸-牡丹皮	49	19	山药-牡丹皮	40
4	生地黄-甘草	66	12	金银花-赤芍	48	20	玄参-牡丹皮	40
5	赤芍-生地黄	63	13	生地黄-金银花	46	21	知母-牡丹皮	39
6	白花蛇舌草-牡丹皮	55	14	牡丹皮-水牛角	45	22	知母-生地黄	39
7	白花蛇舌草-生地黄	51	15	水牛角-生地黄	44	23	茯苓-黄芪	39
8	牡丹皮-青蒿	50	16	甘草-赤芍	44	24	茯苓-甘草	39

可分为虚、实两类。实证类(方 2、3、6)可分为两小类,方 3、6 包含水牛角、玄参,增强清热凉血的作用;方 2 则更侧重于清热解毒活血。其余子群归为虚证类,可分为三小类,其中方 1、5、7、8、10、12 为一类,增强补气、解毒的作用;方 4、9 为一类,增加补气养血之效;方 11 为一类,以滋阴补肾益气为主。以上五类可反映治法以清热凉血解毒、活血化瘀、补益肝肾为主,间接反映本研究所涉及的证型以热毒炽盛型、阴虚内热型、气滞血瘀型多见。

全国名中医范永升教授认为热毒血瘀阴亏是 SLE 的主要病机,提出了解毒祛瘀滋阴法是治疗 SLE 的常用治法,并根据临床经验总结出以水牛角、大青叶、白花蛇舌草、赤芍、牡丹皮、升麻、生地黄、麦冬为主药的解毒祛瘀滋阴方^[13]。国医大师周仲瑛教授认为“瘀热相搏”是 SLE 等内科难治病的共同的病理基础,以凉血化瘀的犀角地黄汤为主治疗,常用中药有水牛角、生地黄、牡丹皮、赤芍、制大黄、栀子、紫草等^[14]。第四批全国老中医药专家学术经验继承导师冯兴华教授善用滋阴法治疗风湿病,认为 SLE 是以肝肾阴虚为本,热毒血瘀水饮为标,其中在治疗 SLE 时对于阴虚内热型常用青蒿鳖甲汤合二至丸加减,常用基本方组成是青蒿、牡丹皮、丹参、赤芍、生地黄、知母、女贞子、旱莲草;对于脾肾亏虚型选用黄芪四君子汤合六味地黄或左归丸加减,常用基本方组成是黄芪、党参、白术、茯苓、枸杞子、生地黄、山茱萸、女贞子、旱莲草、牡丹皮、山药、菟丝子^[15, 16]。而高频配伍和复杂网络凝聚子群分析得到的新的治疗 SLE 的方剂大多针对 SLE 的常见证候,且与 SLE 的基本病机认识相一致。无论虚、实证,常见核心中药包括牡丹皮、生地黄、甘草、赤芍、白花蛇舌草、金银花、丹参,其中虚证类中常见茯苓、黄芪、山药、当归、白术、白芍、山茱萸、熟地黄、女贞子、泽泻;实证类中常见青蒿、玄参、水牛角、知母。以上大部分核心中药与上述 3 位中医名家经验方基本吻合,而各医家针对 SLE 相关病机的用药经验也将进一步丰富 SLE 的临床治疗。

基于复杂网络分析中医药治疗 SLE 用药规律,研究结果与各医家经验大体一致,可供临床参考。但本研究处方数量仍然较少,结果存在偏倚。后期研究主要着力于收集更大量的数据,探索不同证型中药使用上的差异,研究结果有望为中医临床治疗 SLE 提供更有力的参考价值。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊治指南(2003 年)[J]. 现代实用医学, 2003, 15(12): 764-769.
- [2] 谢志军, 谢冠群, 范永升. 系统性红斑狼疮的二型九证辨治法探讨[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(11): 182-183.
- [3] 吕庆莉. 数据挖掘与复杂网络的融合及其在中医药领域应用[J]. 中草药, 2016, 47(8): 1430-1436.
- [4] 周雯静, 金周慧, 刘灵力. 数据挖掘在中医药研究中的应用述评[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(10): 131-133.
- [5] 陶永鹏, 刘朝霞, 项聪. 大数据背景下有关中医药现代化思路的探讨[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 470-473.
- [6] 姚美村, 袁月梅, 艾路, 等. 数据挖掘及其在中医药现代化研究中的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(5): 20-23.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 3-266.
- [8] 钟赣生主编. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 1-482.
- [9] 刘军主编. 整体网分析: UCINET 软件实用指南[M]. 上海: 上海人民出版社, 2014: 1-306.
- [10] 陈楠楠, 方永光, 黄世林. 黄世林论治系统性红斑狼疮经验[J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 25-26.
- [11] 韩淑花, 唐今扬, 周彩云. 房定亚教授应用中药治疗系统性红斑狼疮经验总结[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(7): 881-882.
- [12] 蔺爽, 李辉, 于森, 等. 四妙勇安汤研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(1): 84-86.
- [13] 范永升, 温成平, 李学铭, 等. 激素并用解毒祛瘀滋阴法治疗系统性红斑狼疮的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(10): 626-627.
- [14] 周学平, 吴勉华, 潘裕辉, 等. 周仲瑛从瘀热辨治系统性红斑狼疮的临证思路与经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(3): 232-235.
- [15] 周翔. 冯兴华教授运用滋阴法治疗风湿病临床经验总结[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [16] 张婉瑜, 刘宏潇. 冯兴华辨治系统性红斑狼疮经验[J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1903-1905.

(收稿: 2019-11-19 在线: 2020-06-11)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶