

基于关联分析探究中药治疗类风湿关节炎 核心药物及药对

王 琼 梁倩倩 王拥军 李金龙 陈 岩

(上海中医药大学脊柱病研究所、上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

摘 要 目的:采用现代计算机技术与统计学分析相结合的方法对国内公开发表的中药汤剂治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)文献进行研究,探究中药治疗 RA 核心药物及配伍药对,为中药治疗 RA 研究提供借鉴及新思路。方法:全面收集国内期刊公开发表的、治疗 RA 具有一定临床疗效的中药处方,采用 Excel2010 软件建立治疗 RA 药物数据库,进行频数分析,然后采用 IBM SPSS Modeler 14.1 软件进行购物篮分析。结果:总计纳入 304 篇文献,326 个中药处方,共使用药物 252 味,药物使用总频率为 3789,高频药物(频数大于 20)为甘草、当归、桂枝、黄芪、地黄、白芍、秦艽、独活、川芎、鸡血藤、牛膝、防风等 55 味。已使用药物中强关联药对 4 组:桂枝、甘草与白芍组,当归、川芎组,当归、地黄组及当归、黄芪组。推测具有潜在关联规则药物为当归、川芎及甘草,当归、秦艽及地黄,当归、独活及地黄等 9 条,且几乎所有相关配伍中均有当归。结论:中药汤剂治疗 RA 核心药物为当归,核心药对为以当归为中心选配川芎、甘草、秦艽、独活、地黄、黄芪、桂枝、杜仲、牛膝或白芍。

关键词 类风湿关节炎 现代文献 购物篮分析法 核心药物 核心药对 当归

中图分类号 R287.2 **文献标识码** A **文章编号** 1672-397X(2015)02-0071-04

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)以慢性、对称性、破坏性多关节炎为主要临床表现,主要累及双手、腕、膝和足关节,是一种致残性多关节滑膜炎为特征的自身免疫病。中医药在治疗(或辅助治疗)RA 上具有一定的优势^[1]。但目前国内各医家辨证、用药各有专长,不同医家对疾病理解不同,辨证用药各有千秋。因此,本研究着力于跳出辨证论治局限,对国内公开发表的中药汤剂治疗 RA 有效的药物进行研究,探究中药治疗 RA 高频药物,在此基础上,采用购物篮分析法,探寻各中药方中具有关联作用的中药对,以期从新的视角探寻中药汤剂治疗 RA 的核心药对,为中药治疗 RA 临床及科研提供新思路。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

1.1.1 研究类型 纳入:(1)队列研究、病例对照研究、随机对照研究、现场试验以及社区试验;(2)临床医生对 RA 的中药复方治疗体会、经验或个案报道。

排除:(1)综述、系统评价等二次文献;(2)不以疗效为核心研究对象的研究,如临床经济学、安全性评价等;(3)重复发表的研究;(4)同一研究小组对同一处方疗效进行不同方面阐述的研究;(5)基于古代方书进行相关分析研究文献。

1.1.2 患者类型 以 1987 年美国风湿病学会制定的或 2009 年美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟提出的新的 RA 分类及诊断标准诊断的成年人(大于 18 岁)原发性 RA 患者^[2-3]。纳入:研究患者病情处于活动期。排除:(1)处于孕期或哺乳期等特殊时期女性患者;(2)动物试验,细胞组织及体外试验等非人类研究;(3)和合并其他疾病的临床研究。

1.1.3 干预措施 纳入:文献研究分组中含中药汤剂组(包括中药复方、单体的水煎制剂),且中药汤剂组具有一定临床疗效,包括:(1)中药汤剂组 VS 非中药汤剂组的中药汤剂组;(2)中药汤剂组间对比中,若二者均有一定临床疗效,则纳入临床疗效较显著组。排除:(1)中药提纯物,商业化片剂、胶囊或散

基金项目:教育部“创新团队发展计划”(IRT1270);国家自然科学基金重点项目(81330085);国家自然科学基金重大国际合作项目(81220108027);国家自然科学基金面上项目(81173278);全国优秀博士学位论文作者专项资助(201276);上海市青年科技启明星计划(12QA1403200);上海市自然科学基金(11ZR1437100);上海中医药大学“085 工程”中医药学一流学科建设项目“引导创新计划”(085ZY1204);国家中医临床研究基地(LYTD-01)

剂等成品药,或以此种类型为主药的中药复方;(2)直接磨粉吞服、酒煎等非水煎制剂;(3)外洗、熏蒸及离子导入等外用中药。

1.1.4 结局标准 中药汤剂治疗(或辅助治疗)RA具有一定临床疗效的处方中全部中药。纳入文献应含中药处方的全部药物或主要药物组成。若处方为经典方药,则应包含完整方名及出处。若存在主方及典型病案并存研究,以主方为主。

1.2 检索策略 以“类风湿性关节炎”、“类风湿关节炎”、“类风关”、“痹症”、“历节”、“中药”、“中医”、“中医药”及“中草药”为检索词,以主题检索和自由检索相结合方式以 SinoMed 为检索平台,全面检索《中国生物医学文献数据库》有关中药汤剂治疗 RA 临床研究文献,将“人类”设为限定检索类型。检索时间为数据库建库至 2014 年 2 月 18 日。

1.3 文献筛选与数据提取 由两名研究者独立进行文献检索,根据纳入标准和排除标准进行文献筛选,根据数据提取表提取数据。数据提取表包括文章标题、研究类型、患者是否有明确诊断标准(何种诊断标准)、采用中药处方方名及药物、是否具有明确临床疗效等。若遇分歧,讨论解决或咨询第三方裁决。保留全部原始数据,以便复查。

1.4 药物名称、剂量规范化处理 采用《中药学》(黄兆胜,2011年,人民卫生出版社)中药物名称对中药名进行规范化处理。在剂量处理上,不限药物剂量,只要方药中使用了该味药,不管多少克,均作为一味药纳入本研究中。

1.5 数据分析和处理 采用 Excel 2010 进行方药录入及频数统计分析,筛选出高频使用药物。IBM SPSS Modeler14.1 进行药物之间的关联分析,通过“类型”和“设为标志”两个节点进行数据结构化处理。“类型”中,将使用频数大于 5 药物对名义变量“中药”进行赋值,初步建立“网络图”节点,探寻处方中已使用的、频数大于 5 的药物关联相关图。后建立 Apriori 关联分析节点,探寻相关药物关联规则。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果 共检索文章 2178 篇,通过阅读标题和摘要排除 1764 篇,阅读全文排除 110 篇,总计纳入 304 篇文献。2 位研究者进行文献筛选 kappa 值为 0.91,表明一致性良好。全面阅读全文,得到口服中药复方治疗 RA 药方 326 个,药物 252 种,3789 药次(药物个数)。

2.2 单味高频使用药物探索 所有药方使用的 249 种药物中,每种药物最少使用 1 次,最多使用

162 次,中位数为 3,每种药物平均使用 (14.97 ± 26.70) 次。其中有 88 味中药使用频次为 1 次,27 种为 2 次,18 种 3 次,11 种 4 次,10 种 5 次。使用频次从高到低排名中,前 36 味中药为甘草、当归、桂枝、黄芪、地黄、白芍、秦艽等使用频次在 40 次及 40 次以上,使用频次 20 次以上中药占有所有使用药味的 81.0%,具体使用频次及百分比见表 1。

表 1 治疗 RA 高频药物频数表(频数 ≥ 20)

药物	频率	有效百分比	药物	频率	有效百分比
甘草	162	4.3	知母	46	1.2
当归	152	4	茯苓	45	1.2
桂枝	120	3.2	丹参	44	1.2
黄芪	117	3.1	附子	43	1.1
地黄	113	3	蜈蚣	43	1.1
白芍	102	2.7	黄柏	42	1.1
秦艽	93	2.5	苍术	41	1.1
独活	92	2.4	忍冬藤	40	1.1
川芎	87	2.3	海风藤	34	0.9
鸡血藤	86	2.3	土茯苓	33	0.9
牛膝	84	2.2	续断	31	0.8
防风	82	2.2	桑枝	29	0.8
威灵仙	73	1.9	党参	28	0.7
青风藤	71	1.9	桃仁	28	0.7
薏苡仁	69	1.8	蜂房	26	0.7
桑寄生	68	1.8	生姜	26	0.7
羌活	67	1.8	豨签草	26	0.7
麻黄	63	1.7	淫羊藿	26	0.7
川乌	60	1.6	雷公藤	25	0.7
乌梢蛇	60	1.6	金银花	24	0.6
赤芍	59	1.6	地鳖虫	24	0.6
白术	54	1.4	木瓜	23	0.6
地龙	53	1.4	白芥子	22	0.6
杜仲	53	1.4	草乌	22	0.6
细辛	53	1.4	络石藤	21	0.6
全蝎	51	1.3	没药	21	0.6
防己	46	1.2	乳香	20	0.5
红花	46	1.2			

2.3 高频药物内部联系之间探索

2.3.1 药物关联网络图 采用 IBM SPSS Modeler 14.1 建立节点图,网络分析结果中,强链接药对,甘草与当归关联频数为 79,当归与地黄、当归与川芎及甘草与白芍关联频数为 68,当归与黄芪为 66,甘草与桂枝为 65,甘草与地黄为 61,当归与桂枝为 58,当归与秦艽为 57,当归与白芍为 56,桂枝与白芍为 55,桂枝与地黄为 53,当归与独活为 52,秦艽与独活为 51,地黄与白芍为 49,甘草与防风为 48,甘草与地黄为 47,独活与羌活为 46,当归与牛膝为 46,当归与防风为 45。具体如图 1 所示,其中线条的

粗细与关联频数呈正比, 关联频数越大线条越粗, 关联频数越小, 线条越细。为方便阅读, 绘制去除网络图中颜色较浅线条(弱关联线)以及影响全局的超强关联线(当归与甘草)后的网络图(图 2)。图 2 中, 可清晰看到强关联药物被划分成 4 个组: 桂枝、甘草与白芍组, 当归、川芎组, 当归、地黄组及当归、黄芪组。

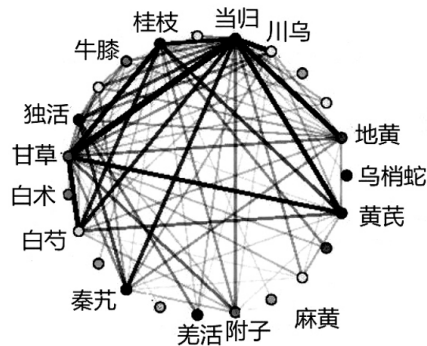


图 1 药物关联度网络图

注: 药物间线条粗细与药物关联度呈正比, 线条越粗, 药物关联度越强。

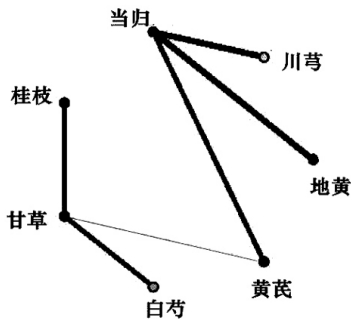


图 2 药物关联度网络图(去除超强关联及极弱关联线后)

注: 药物间线条粗细与药物关联度呈正比, 线条越粗, 药物关联度越强

2.3.2 药物使用规则 建立 Apriori 关联分析模型, 设定最低条件支持度为 10%, 最小规则置信度为 80%, 探究药物使用规则。共得出 9 条规则, 有效事物数为 326, 支持度为 10.43%~13.19%, 置信度为 80.00%~89.19%, 提升效率为 1.74~1.94 倍, 部署能力为 1.23%~2.45%。规则具体解释(以第 1 条规则为例): 使用川芎和甘草的方药为 43 个, 占全部处方的 13.19%, 在这些处方中, 有 88.37% 的处方使用了当归。推测未来潜在组方中(单纯从药物角度考虑), 同时使用这三种

药物的处方所占比例为 11.66%, 如果使用此三种药物相配伍, 会使临床有效的可能提升 1.92 倍(也就是在随机选择药物情况下, 使用这三种配伍会使临床有效率提升 1.92 倍, 换言之, 这三种药物具有潜在的配对关联)。此外, 推测该关联规则(这三种药物相配合)还适用于其他的 1.53% 处方。余药物潜在关联规则见表 2。

3 讨论

目前国际普遍认可 RA 的治疗原则为早期治疗、联合用药、个体化治疗及功能锻炼。药物治疗主要包括非甾体抗炎药、生物及非生物抗类风湿药物以及植物药^[4]。中医药在类风关治疗上具有重要地位, 临床上常配合西医西药辅助治疗 RA, 具有一定临床疗效。但由于中药治疗 RA 存在药物剂型、个人用药习惯上的差异, 具有较大的临床异质性。为此, 本研究制定了严格的纳入与排除标准, 以最大限度降低纳入文献的异质性, 从研究类型、剂型、RA 病情期以及疗效四个方面最大程度保证了纳入研究的一致性。此外, 本研究跳出传统“辨证—组方—选药”思维模式, 单纯从目前医家使用药方中探寻治疗 RA 高频药物及核心配伍药对, 具有一定的临床与科研使用价值。

与同类研究相似, 本研究亦发现治疗 RA 的核心药物为桂枝、黄芪、当归、川芎、地黄、白芍、秦艽、独活等。而甘草位于诸药之首, 原因可能为甘草具有缓急止痛功效, 可用于 RA 急性期的关节疼痛、拘挛, 也可能为甘草作为诸方中调和药性的“使药”, 广泛存在各药方中。余高频使用药物中, 桂枝祛风散寒, 白芍补血柔肝、平肝止痛(肝主筋, RA 为筋脉挛急), 黄芪、当归、地黄补气活血, 川芎、秦艽、独活祛风湿、止痹痛。在已使用药物关联配伍方面, 桂枝、甘草、白芍为桂枝汤主要成分, 散邪敛汗, 调节肌表之营卫。以当归为核心药物配以川芎、地黄或

表 2 药物关联规则结果

药物使用规则	实例	支持度(%)	置信度(%)	规则支持(%)	提升	部署能力
当归、川芎、甘草	43	13.19	88.37	11.66	1.92	1.53
当归、秦艽、地黄	42	12.88	85.71	11.04	1.86	1.84
当归、独活、地黄	40	12.27	80.00	9.82	1.74	2.45
当归、秦艽、川芎	38	11.66	81.58	9.51	1.77	2.15
当归、川芎、地黄	37	11.35	86.49	9.82	1.88	1.53
当归、川芎、黄芪	37	11.35	89.19	10.12	1.94	1.23
当归、川芎、桂枝	35	10.74	80.00	8.59	1.74	2.15
当归、杜仲、牛膝	34	10.43	85.29	8.90	1.85	1.53
当归、川芎、白芍	34	10.43	85.29	8.90	1.85	1.53

黄芪使用,当归具有补血、活血止痛作用,配合川芎养血活血通脉,配合地黄补血养血通脉,配合黄芪补气活血。在预测药物使用潜在规则上,也是以当归使用为主线,辅以祛风、除湿、散寒、柔肝、舒筋、祛风湿、止痹痛药物,如当归、桂枝、地黄在桂枝疏风散寒基础上补血养血,当归、黄芪与川芎配伍,更增强补血活血之效,当归、白芍与川芎配伍在柔肝舒筋基础上养血活血。中医认为 RA 属“痹病”、“历节”范畴,以风、寒、湿、热、痰、瘀痹阻经络气血为基本病机,因此以祛风通络为基本治疗原则,治疗应祛风、散寒、除湿、清热、化痰、行瘀,兼顾“宣痹通络”。本研究发现,中药治疗 RA 的重要核心药物为当归,以当归之养血、活血来祛风散寒,所谓“治风先治血,血行风自灭”。

目前普遍认为单味药物中治疗 RA 具有显著临床疗效的为雷公藤及白芍,其中雷公藤总皂苷及白芍总苷为主要活性物质,从现代药物学研究上看,雷公藤及白芍均有不同程度的调节免疫作用,而 RA 又属自身免疫性疾病,从中医角度讲,白芍养血柔肝,雷公藤祛风除湿、通络止痛及活血消肿,均可缓 RA 之筋肉挛急之证,因此二者在治疗 RA 上均具有一定临床疗效。但本研究发现中药汤剂中雷公藤使用率偏低,原因可能为:(1)临床上多将雷公藤总皂苷作为单体药物直接应用于临床而另外辅以汤剂治疗;(2)临床上多用中药汤剂与雷公藤总皂苷相比以体现中医辨证施治优势。

本研究发现,当归作为治疗 RA 中药汤剂中超高频率使用药物,而现代研究中有关当归作为单味药物治疗 RA 临床研究较少见,多是作为汤剂中的一味药物与其他药物联合使用。现代药理研究发现当归含有藁本内酯、当归酮、香荆芥酚、阿魏酸、丁二酸、当归多糖等物质,具有与白芍总苷、雷公藤总皂苷相似的调节机体免疫作用^[9]。目前有关当归作为单味药物治疗 RA 的临床报道较少见,可能原因为:(1)曾有尝试对当归及其有效成分干预 RA 进行研究,但得出了阴性结果,未进行报道;(2)对此进行过探索的人员本身较少。最近有学者对当归中重要成分之一的阿魏酸对关节炎临床疗效进行研究,发现阿魏酸能显著提高 RA 患者疗效,并能影响血清血管内皮生长因子及肿瘤坏死因子- α 表达水平^[6],但这些探索性研究都还处于起步阶段。这也就是本课题进行中药治疗 RA 核心药物及药对研究的主要目的所在:在文献分析的基础上探究中医药治疗 RA 核心药物及药对,为后续中药治疗 RA 科学研究

提供新思路。

综上,本研究基于文献研究单纯从中药药物使用的角度探索治疗 RA 的核心药物,结果可在一定程度上反映中药治疗 RA 临床用药习惯。作为新的临床经验总结,一方面可客观、快速、全面反映中药治疗 RA 的用药习惯,一方面购物篮分析得到的具有关联作用的药对可能形成新的组方,为中医临床选药及科研提供参考。此外,本研究方法可对其他疾病核心药物或药对探索具有一定的启示作用。

参考文献

- [1] 黄燕,王承德,陈伟,等.类风湿性关节炎诊疗指南.中国中医药现代远程教育,2011,9(11):150
- [2] Arnett FC,Edworthy SM,Bloch DA,et al.The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.Arthritis & Rheumatism,1988,31(3):315
- [3] Aletaha D,Neogi T,Silman AJ,et al.2010 rheumatoid arthritis classification criteria:an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.Arthritis & Rheumatism,2010,62(9):2569
- [4] 王吉耀,栗占国.内科学.北京:人民卫生出版社,2010:1105
- [5] 杨铁虹,贾敏,梅其炳.当归多糖对小鼠免疫功能的调节作用.中成药,2005,27(5):563
- [6] 李芳,姚建华,田溢卿,等.阿魏酸钠对类风湿关节炎患者血清 VEGF 和 TNF- α 表达的影响.中国药房,2007,18(23):1794

第一作者:王琼(1987-),女,硕士研究生,研究方向:炎症性关节炎临床与基础研究。

通讯作者:王拥军,医学博士,教授,博士生导师。yjwang8888@126.com

收稿日期:2014-05-13

编辑:韦杭吴宁

