

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.01.018

文献研究

系统性红斑狼疮证型及用药规律现代文献研究

朱震¹, 张世勤¹, 高治国², 汪悦^{3*}

(1. 南京中医药大学第二临床医学院, 江苏省南京市仙林大道 138 号, 210023; 2. 南京中医药大学信息技术学院; 3. 南京中医药大学第一临床医学院)

摘要 **目的** 基于现代文献探讨系统性红斑狼疮的证候分布及用药规律。**方法** 检索中国知识资源总库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库中医药治疗系统性红斑狼疮的相关文献, 时间限定为从数据库创立至 2014 年 9 月。提取纳入文献证候及用药信息, 进行统一规范化处理后建立系统性红斑狼疮中医治疗数据库, 对其证型、药物及其类别进行频数分析, 统计支持度、置信度等项目, 对高频药对进行关联规则分析。**结果** 最终纳入文献 106 篇, 提取证型 49 个, 涉及中药 291 味。证型出现频次最高的前 5 位依次为热毒炽盛 (40)、阴虚内热 (30)、脾肾阳虚 (25)、肝肾阴虚 (21)、气阴两虚 (21); 单味药出现频次最高的前 5 位依次为生地黄 (131)、牡丹皮 (110)、甘草 (84)、黄芪 (83)、茯苓 (81); 出现频次 >10 次的 69 味药物类别出现频次前 5 位的依次为补虚药 (814)、清热药 (862)、活血化瘀药 (172)、利水渗湿药 (179)、祛风湿药 (61); 药物中关联度较好的药对共 15 对, 支持度最高的前 5 位依次为牡丹皮—生地黄, 赤芍—生地黄, 赤芍—牡丹皮, 生地黄—玄参, 生地黄—知母。**结论** 系统性红斑狼疮病理性质总属本虚标实, 虚常表现为阴虚、气虚, 热邪、瘀血是主要致病因素, 故临证补虚为必要治疗手段, 而凉血散瘀法是临床常用治疗大法。

关键词 系统性红斑狼疮; 证候; 用药规律; 文献研究

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及多系统多器官的炎症性自身免疫性结缔组织病, 临床表现复杂多样, 病因和发病机制尚未完全阐明^[1]。糖皮质激素和免疫抑制剂的应用是目前临床治疗的主要手段, 但其具有明显的毒副作用。随着中医学研究的进展, 中医药在提高临床疗效和减轻糖皮质激素不良反应方面发挥了积极的作用。医药文献中蕴含着诊治疾病的丰富经验, 值得挖掘、整理和继承。基于此, 本研究采用文献研究法, 结合现代数据挖掘技术, 将临床中医药治疗 SLE 的有效方剂进行归纳、整理, 总结证治及遣药组方规律, 以探讨现代中医治疗 SLE 的临证特点, 为临床辨治本病提供可借鉴的诊治经验。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知识资源总库 (CNKI)、维普中文科

技期刊数据库 (VIP)、中国学术期刊数据库 (万方数据) 中医药治疗 SLE 的相关文献, 时间限定为从数据库创立至 2014 年 9 月。以“系统性红斑狼疮”为检索词, 检索项选择“题名或关键词”, 其余各项默认设置, 按照纳入和排除标准筛选文献。

1.2 文献纳入及排除标准

纳入中医药治疗 SLE 的疗效观察、疗效分析、临床报道, 选择具备明确的 SLE 中医证候并提供治疗方剂的文献; 排除个案报道、西医治疗介入的医案、动物实验、综述类、机理探讨、科普类文献, 以及没有明显起效的医案或实验用药医案。

1.3 文献评价与筛选方法

根据纳入及排除标准对检索到的文献题目、摘要进行阅读, 剔除不合格文献。对初步筛选后的文献进行全文阅读, 进行二次筛选, 数据、方药、治法完全相同者按 1 篇文献统计, 同一作者的多篇文献方药、治法相同者按 1 篇统计。

1.4 数据规范化处理

1.4.1 证型规范 参照《中医临床诊疗术语·证候部分》^[2]及《中药新药临床研究指导原则》(试

基金项目: 江苏省 2012 年度普通高校研究生科研创新计划

* 通讯作者: wangyuephd@126.com

行)》^[9]中相关标准统一证型名称,如热毒亢盛、毒热炽盛、毒热壅滞、热毒内陷统一为热毒炽盛;对于以上标准规范中未涉及又不便于规范者,按原文献予以保留,如阴虚毒瘀证;文献中有组方用药但无明确证型者,通过以方测证得出基本证型。

1.4.2 中药名称规范 根据《中华本草》^[10]及文献考证对药物名称进行规范统一,如将“重楼”“草河车”“七叶一枝花”统一为“蚤休”。

1.5 建立数据库

逐条录入纳入文献的证型、方名及药物组成,系统梳理后采用 Microsoft Excel 2010 建立 SLE 中医治疗数据库,将数据结构化后导入 SPSS 20.0 统计软件进行统计分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件,对纳入文献的证型、药物及其类别进行频数分析,统计支持度、置信度,对高频药对进行关联规则分析。

2 结果

最终纳入文献 106 篇,提取证型 49 个,涉及中药 291 味。

2.1 证型分析

49 个证型共计出现 251 次,其中出现频次 ≥ 2 的 27 个证型具体名称及出现情况见表 1。

表 1 系统性红斑狼疮常见证型分布情况(频次 ≥ 2)

证型	频次	频率 (%)	证型	频次	频率 (%)
热毒炽盛	40	15.9	气滞血瘀	4	1.6
阴虚内热	30	12.0	肝郁脾虚	4	1.6
脾肾阳虚	25	10.0	痰瘀互结	3	1.2
肝肾阴虚	21	8.4	肾阳虚	3	1.2
气阴两虚	21	8.4	肾阴亏虚	2	0.8
瘀热痹阻	12	4.8	痰热凝滞	2	0.8
脾肾两虚	8	3.2	湿热内蕴	2	0.8
阴虚毒瘀	7	2.8	热邪壅肺	2	0.8
热入营血	6	2.4	肝风内动	2	0.8
风湿热痹	6	2.4	热毒入营	2	0.8
气虚血瘀	6	2.4	心阳虚	2	0.8
正虚邪恋	6	2.4	气分热盛	2	0.8
气血亏虚	5	2.0	阴虚毒盛	2	0.8
阳虚水泛	4	1.6			

2.2 药物类别分析

291 味药物累计出现 2940 味次。根据《中药学》^[11]的分类方法对药物进行分类,出现频次 > 10 的 69 味药物及其类别具体为:1) 补虚药: 23 味, 814 次, 27.7%, 包括甘草、黄芪、白术、当归、山药、女贞子、白芍、党参、熟地黄、枸杞子、麦冬、墨旱莲、何首乌、太子参、鳖甲、淫羊藿、菟

丝子、黄精、石斛、沙参、杜仲、龟甲、玉竹; 2) 清热药: 22 味, 862 次, 29.3%, 包括生地黄、牡丹皮、赤芍、玄参、知母、水牛角、白花蛇舌草、黄芩、金银花、紫草、青蒿、石膏、黄柏、连翘、黄连、栀子、地骨皮、忍冬藤、蚤休、板蓝根、白薇、白鲜皮; 3) 活血化瘀药: 6 味, 172 次, 5.9%, 包括丹参、鸡血藤、益母草、牛膝、红花、川芎; 4) 利水渗湿药: 5 味, 179 次, 6.1%, 包括茯苓、泽泻、薏苡仁、车前子、猪苓; 5) 祛风湿药: 3 味, 61 次, 2.1%, 包括秦艽、雷公藤、桑寄生; 6) 解表药: 3 味, 61 次, 2.1%, 包括柴胡、桂枝、升麻; 7) 收涩药: 2 味, 71 次, 2.4%, 包括山茱萸、五味子; 8) 温里药: 1 味, 29 次, 1.0%, 附子; 9) 泻下药: 1 味, 20 次, 0.7%, 大黄; 10) 理气药: 1 味, 19 次, 0.6%, 陈皮; 11) 止咳化痰平喘药: 1 味, 15 次, 0.5%, 半夏; 12) 化湿药: 1 味, 11 次, 0.4%, 厚朴。

2.3 高频用药分析

291 味药物出现频次 ≥ 20 的 43 味药物频次及频率由高到低排序见表 2。

表 2 系统性红斑狼疮高频用药使用情况(频次 ≥ 20)

药物	频次	频率 (%)	药物	频次	频率 (%)
生地黄	131	4.46	金银花	37	1.26
牡丹皮	110	3.74	麦冬	35	1.19
甘草	84	2.86	秦艽	35	1.19
黄芪	83	2.82	紫草	34	1.16
茯苓	81	2.76	青蒿	32	1.09
赤芍	77	2.62	鸡血藤	31	1.05
丹参	71	2.41	附子	29	0.99
玄参	69	2.35	墨旱莲	26	0.88
白术	63	2.14	薏苡仁	26	0.88
知母	62	2.11	何首乌	25	0.85
当归	61	2.07	石膏	25	0.85
山茱萸	56	1.90	太子参	25	0.85
山药	53	1.80	鳖甲	24	0.82
水牛角	49	1.67	柴胡	24	0.82
女贞子	48	1.63	益母草	24	0.82
白花蛇舌草	47	1.60	黄柏	23	0.78
泽泻	47	1.60	桂枝	21	0.71
白芍	43	1.46	淫羊藿	21	0.71
党参	42	1.43	大黄	20	0.68
黄芩	41	1.40	连翘	20	0.68
熟地黄	41	1.40	菟丝子	20	0.68
枸杞子	37	1.26			

2.4 药物关联分析

将关联规则分析的最小支持度阈值设为 15%, 最小置信度阈值设为 30%, 由频繁项集模式提取

SLE 的治疗用药中关联度较好的药对共 15 对, 具体见表 3。

表 3 系统性红斑狼疮高频药对关联规则分析

药物 A	药物 B	频次	支持度 (%)	A 对 B 的置信度 (%)	B 对 A 的置信度 (%)
牡丹皮	生地黄	88	35.06	67.18	80.00
赤芍	生地黄	61	24.30	46.56	79.22
赤芍	牡丹皮	59	23.51	53.64	76.62
生地黄	玄参	58	23.11	84.06	44.27
生地黄	知母	52	20.72	83.87	39.69
生地黄	水牛角	48	19.12	97.96	36.64
牡丹皮	玄参	48	19.12	69.57	43.64
牡丹皮	水牛角	46	18.33	93.88	41.82
白术	黄芪	45	17.93	54.22	71.43
牡丹皮	知母	43	17.13	69.35	39.09
赤芍	玄参	42	16.73	60.87	54.55
山药	山茱萸	41	16.33	73.21	77.36
白术	茯苓	41	16.33	50.62	65.08
玄参	知母	38	15.14	61.29	55.07
茯苓	山茱萸	38	15.14	67.86	46.91

3 讨论

本研究参照《中医临床诊疗术语·证候部分》和《中药新药临床研究指导原则(试行)》, 对证型进行界定和统一, 最终提取 SLE 的中医证型 49 个, 涉及脏腑辨证、气血津液辨证、卫气营血辨证等多种辨证体系, 其中出现频次较高的证型为热毒炽盛证、阴虚内热证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气阴两虚证、瘀热痹阻证, 累积频率达 59.5%。根据证型中蕴涵的病性信息, 可知目前多数医家认为 SLE 病理性质属本虚标实, 以虚为本, 阴虚、气虚为其主要证候, 其中阴虚出现频次达 86 次, 气虚出现频次达 49 次, 明显高于阳虚、血虚证候; 以实为标, 多见热、毒、瘀等致病因素, 其中热邪最为常见, 出现频次达 109 次, 其次为毒、瘀, 三者明显高于湿、痰、寒、暑、风邪出现频次。

在用于治疗 SLE 的药物中, 补虚药、清热药为主要药物, 两者累积频率达 57%, 其中清热药使用频率高于补虚药, 活血化瘀药、利水渗湿药为治疗的次要药物, 其累积频率达 16.2%, 祛风湿药、解表药为辅助治疗用药。提示临床治疗 SLE 以清热、补虚为主要大法, 辅以活血化瘀、利水渗湿等手段, 根据病情配合祛风除湿、解表等方法。综上, 本病的发病机制在目前临床主要归于脏腑亏虚, 邪热壅盛, 病理因素有热邪、瘀血、湿邪、风邪、气滞, 其中以热邪、瘀血为主, 故祛邪以清热散瘀为要。

在单味药的频次统计中, 排序第 1、2 位的生地黄、牡丹皮均属清热凉血药, 且清热凉血药累积频率占清热药物的 54.5%, 并常配合活血化瘀药, 可知当代医家治疗 SLE 时重视凉血化瘀, 重视“瘀热”在本病中的致病作用。热毒耗伤营阴, 熏蒸煎熬, 血液不能畅行, 瘀阻经脉, 致瘀热相搏, 热、瘀两种病理因素互为因果, 相互搏结, 多脏传变, 损及多个脏腑经络, 即所谓“邪热久羁, 无由以泄, 血为热搏, 留于经络, 败为紫血”。20 世纪 70 年代, 周仲瑛教授^[1]提出“瘀热”病机理论, 认为瘀热是瘀和热两种病理因素互相搏结、胶结形成的具有新特质的病理因素, 在诸多疑难病症中存在, 治疗当如叶天士“入血就恐耗血动血, 直须凉血散血”, 采用凉血散瘀法。此观点在本研究中也得到了验证。从药物间关联分析可知, 现代方支持度前 8 者均为清热药组合, 其中牡丹皮与生地黄支持度最高, 为临床常见配伍, 其核心药物水牛角、生地黄、赤芍、牡丹皮可组成凉血化瘀名方犀角地黄汤。水牛角功类犀角, 以生地黄、水牛角之大寒清君火, 赤芍、牡丹皮之微寒平相火, 四药相合解血毒以清营, 凉血以泄络热, 使斑黄阳毒皆净。因血热炽盛, 易灼津耗液, 损伤营阴, 故常配伍滋阴生津增液之品, 如玄参、知母壮水以滋化源。

通过文献整理分析得知, SLE 总因先天禀赋不足或后天失于调摄, 五脏虚损, 易感外邪, 三焦疏泄不利, 化热致瘀生痰而变证丛生, 补虚为必要治疗手段, 虚常表现为阴虚、气虚, 故补虚以益气养阴为要。热邪为本病的主要病理因素, 热毒之邪深入血分, 临床重视清热凉血, 清解血分之热。瘀热是重要致病因素, 凉血散瘀法可清解血分热毒, 消散血中瘀滞, 是临床常用治疗大法。故素体虚弱, 气阴不足, 瘀热内盛, 内侵脏腑是 SLE 的常见病因病机, 热邪、瘀血是主要致病因素, 临证治疗 SLE 应重视瘀热的致病作用。

本研究借鉴统计学方法, 在系统整理 SLE 现代文献的基础上, 对证型、治疗方剂、药物进行统计分析, 分析当代医家对本病的证治认识, 挖掘中医治疗本病用药和配伍规律, 旨在更好地指导临证实践, 开拓思路, 提高临床疗效, 为中医优势病种的理论创新及临床研究提供依据和指导。

参考文献

- [1] 蒋季杰. 现代红斑狼疮病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 20.
- [2] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语: 证候部分 [M].

北京: 中国标准出版社, 1997.

④ 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

⑤ 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草

[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009.

⑥ 钟赣生. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.

⑦ 周仲瑛, 吴勉华, 周学平, 等. “瘀热相搏证”的研究 [J]. 世界中医药, 2010, 5(4): 232-235.

Modern Literature Research on The Syndrome and Medication Rule of Systemic Lupus Erythematosus

ZHU Zhen¹, ZHANG Shiqin¹, GAO Zhiguo², WANG Yue³

(1. Second Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province, 210023; 2. Information Technology School, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine; 3 First Clinical Medical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the syndrome distribution and herb use rule of systemic lupus erythematosus based on modern Literatures study. **Methods** Retrieve related literatures from the China Knowledge Resources Integral Databases, Vip Database of Chinese Scientific and Technical Periodicals and Wanfang database on traditional Chinese medicine treatment of systemic lupus erythematosus. Literatures from the beginning of the database to September 2014 were collected. Extract the information on syndrome and herb use from the included literatures. After standardized processing of the information, the traditional Chinese medicine treatment database for systemic lupus erythematosus would be established, frequency of the syndromes, herbs and their categories would be analysed, degree of support, confidence and other items would be calculated, association rules for high frequency medicine would be analysed. **Results** Totally 106 literatures were included, 49 syndrome types were extracted, 291 Chinese medicine were involved. The top five frequency of syndromes appeared are followed by toxic heat flourishing (40), internal heat due to yin deficiency (30), Yang deficiency of spleen and kidney (25), Yin deficiency of liver and kidney (21), deficiency of both Qi and Yin (21); The highest frequency of single herb medicine appeared in the top five are followed by Sheng Dihuang (*Radix Rehmanniae recens*, 131), Mudan Pi (*Cortex radices Paeoniae suffruticosae*, 110), Gancao (*Radix Glycyrrhizae*, 84), Huangqi (*Radix Astragali*, 83), and Fuling (*Sclerotium Poriae*, 81). The top five types of the 69 kinds of herbs with occurrence frequency more than 10 times are followed by tonic medicine (814), heat clearing herbs (862), promoting blood circulation and removing blood stasis medicine (172), diuretics for eliminating dampness (179), rheumatism medicine (61). There are 15 pairs of herbs with closer degree of relation, the highest degree of support of the top five are followed by Mudan Pi (*Cortex radices Paeoniae suffruticosae*) & Sheng Dihuang (*Radix Rehmanniae recens*), Chishao (*Radix Paeoniae rubrae*) & Sheng Dihuang (*Radix Rehmanniae recens*), Chishao (*Radix Paeoniae rubrae*) & Mudan Pi (*Cortex radices Paeoniae suffruticosae*), Sheng Dihuang (*Radix Rehmanniae recens*) & Xuanshen (*Radix Scrophulariae*), Sheng Dihuang (*Radix Rehmanniae recens*), Zhimu (*Rhizoma Anemarrhenae*). **Conclusion** The pathological nature of systemic lupus erythematosus generally belongs to root deficiency and branch excess. The deficiency often has yin deficiency and Qi deficiency. Heat evil and blood stasis are the main pathogenic factors. Therefore, reinforcing deficiency is a necessary method, while cooling blood and removing blood stasis is commonly used clinical treatment method.

Keywords systemic lupus erythematosus; syndrome; the laws of medicine application; literature research

(收稿日期: 2015-09-06; 修回日期: 2015-09-15)

[编辑: 崔京艳]