

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.11.019

文献研究

基于文本挖掘的中医药治疗类风湿关节炎骨破坏用药规律

程仕萍^{1,2}, 贾冬梅², 周平生³, 吕诚², 吕爱平^{2,4}, 谭勇^{2*}

(1. 上海中医药大学学科建设办公室, 上海市蔡伦路 1200 号, 201203; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所; 3. 江西中医药大学国际教育学院; 4. 香港浸会大学中医药学院)

摘要 目的 总结中医药治疗类风湿关节炎骨破坏的常用药物及药物配伍规律。方法 检索中国生物医学文献数据库及中国期刊全文数据库中应用中药复方治疗类风湿关节炎骨破坏的相关文献, 运用基于敏感关键词频数统计的数据分层算法, 对纳入文献中所有药物进行一维频次和二维关系分析, 并将高频用药进行可视化处理, 提取核心药物配伍组合。结果 共纳入 81 篇文献, 包括 46 首复方、129 味中药。单味药物使用频次最高者为黄芪 (16 次, 34.78%), 其次为白芍、甘草 (15 次, 32.61%); 配伍组合频次最高者为白芍-甘草 (9 次, 19.57%), 其次为当归-甘草 (7 次, 15.22%)、黄芪-当归 (6 次, 13.04%) 等。将药物进行可视化呈现后显示权重最高的药物为甘草, 其次为独活、白芍、黄芪、骨碎补、丹参、当归。结论 治疗类风湿关节炎骨破坏的有效中药复方以益气养血药为主, 以补肾、活血、祛风湿为辅, 体现祛邪与扶正标本兼治的治疗思路。

关键词 类风湿关节炎; 骨破坏; 用药规律; 文本挖掘; 敏感关键词频数统计

中医药对于类风湿关节炎骨破坏的治疗作用逐渐成为新的研究热点, 学界由此开展了大量的临床及实验研究, 从骨质破坏的影像学进展、骨破坏相关细胞因子的表达、成骨细胞及破骨细胞功能等不同角度, 直接或间接观察并验证了中医药在抑制、改善类风湿关节炎骨破坏方面的作用^[1-5]。中药复方是指在辨证审因决定治法以后, 选择合适的药物酌定用量, 按照组成原则妥善配伍而成的一组药物^[6], 是中医临床药物治疗的主要手段^[7]。由于中医诊疗方式的特殊性, 同一医家对患同一疾病的不同个体, 或是不同医家对患同一疾病的同一个体选方用药不尽相同, 由此产生了大量个性化的诊疗经验, 这是中医辨证论治优势的体现, 但也为标准化治疗和新药研发带来困扰。因此, 挖掘分析不同医家对同一病证诊治经验中的共性内容, 提取其用药规律, 对于深入研究中医药作用机理、指导临床用药及新药研发有重要的促进作用。

近年来利用文本挖掘技术对类风湿关节炎、强直性脊柱炎、糖尿病等多种疾病的证治规律进行分析, 取得了丰硕的研究成果, 为中医组方规律的研究积累了丰富、可靠的经验^[8-12]。本研究采用现有的临床研究及实验研究文献资料, 运用基于敏感关键词频数统计的数据分层算法, 分析现代医家应用中药复方治疗类风湿关节炎骨破坏方面的基本用药规律, 寻找常用药物及药物组合, 希望为相关临床应用提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 文献来源及检索方式

以“类风湿关节炎 and 骨破坏”“类风湿关节炎 and 骨侵蚀”“类风湿关节炎 and 骨修复”为检索词, 在中国生物医学文献数据库 (SinoMed, 1978 年 1 月至 2014 年 3 月) 进行关键词检索; 以“类风湿关节炎”和“骨破坏”“类风湿关节炎”和“骨侵蚀”“类风湿关节炎”和“骨修复”为检索词, 在中国期刊全文数据库 (CNKI, 1980 年 1 月至 2014 年 3 月) 进行主题词检索。

基金项目: 国家自然科学基金 (81403209, 81503388); 中国中医科学院自主选题 (Z0412)

* 通讯作者: tcmtanyong@126.com

1.2 文献纳入标准

中药复方（包括中成药）治疗类风湿关节炎骨破坏的临床研究或实验研究文献。主要疗效评价标准至少包括下列一项：X 线、CT、MRI、超声等影像学观察到的骨破坏的延缓或改善；血清/关节液/关节组织中与骨破坏进展密切相关的实验指标的改善。

1.3 文献排除标准

重复发表的文献；仅以摘要形式发表、资料不全的文献；研究结果为阴性的文献。

1.4 算法构建

利用课题组专有的文本提取工具（软件著作权登字第 0261882 号，登记号 2010SR073409）对下载的非结构化文献文本数据进行信息提取，将文献中单味中药视作每首复方的关键词，运用基于敏感关键词频数统计的数据分层算法^[8]，对所有药物进行一维频次和二维关系分析。

1.5 数据可视化处理

根据以上计算得到的数据表，抽取出不同频次的关键词对，导入 Cytoscape 2.8 软件进行可视化处理，形成可视化网络图。

2 结果

共纳入文献 81 篇，中药复方 46 首。

2.1 中医药治疗类风湿关节炎骨破坏药物使用情况
46 首中药复方共包含 129 味中药，使用总频次为 416，其中黄芪的使用频次最高，其次为白芍、甘草。使用频次≥5 的中药共 36 味，如表 1 所示，36

表 1 中医药治疗类风湿关节炎骨破坏高频药物
(频次≥5) 使用情况

中药	频次	频率 (%)	中药	频次	频率 (%)
黄芪	16	34.78	川乌	7	15.22
白芍	15	32.61	鸡血藤	7	15.22
甘草	15	32.61	白术	6	13.04
青风藤	14	30.43	没药	6	13.04
独活	11	23.91	防风	6	13.04
当归	10	21.74	全蝎	6	13.04
骨碎补	10	21.74	续断	6	13.04
丹参	9	19.57	知母	6	13.04
川芎	9	19.57	桑寄生	5	10.87
附子	8	17.39	乌梢蛇	5	10.87
生地黄	8	17.39	熟地黄	5	10.87
威灵仙	8	17.39	马钱子	5	10.87
淫羊藿	8	17.39	牛膝	5	10.87
薏苡仁	7	15.22	地龙	5	10.87
秦艽	7	15.22	赤芍	5	10.87
麻黄	7	15.22	蜈蚣	5	10.87
补骨脂	7	15.22	防己	5	10.87
桂枝	7	15.22	细辛	5	10.87

味中药占总药味的 27.90%，但其使用频次共计 276，占总频次的 66.35%，为高频使用药物。

2.2 中医药治疗类风湿关节炎骨破坏药对使用情况

以上高频药物两两联用组合出现频次最高的是白芍-甘草，其次为当归-甘草、黄芪-当归等，使用频次≥5 的药物组合共 26 个，具体见表 2。

表 2 中医药治疗类风湿关节炎骨破坏高频药对
(频次≥5) 使用情况

中药组合	频次	使用频率 (%)	中药组合	频次	使用频率 (%)
白芍-甘草	9	19.57	川芎-当归	5	10.87
当归-甘草	7	15.22	独活-生地黄	5	10.87
白芍-黄芪	6	13.04	独活-威灵仙	5	10.87
白芍-防风	6	13.04	黄芪-骨碎补	5	10.87
白芍-骨碎补	6	13.04	黄芪-甘草	5	10.87
黄芪-当归	6	13.04	黄芪-丹参	5	10.87
黄芪-青风藤	6	13.04	附子-甘草	5	10.87
白芍-麻黄	5	10.87	桂枝-白芍	5	10.87
白芍-当归	5	10.87	桂枝-防风	5	10.87
桂枝-麻黄	5	10.87	桂枝-附子	5	10.87
白芍-附子	5	10.87	知母-白芍	5	10.87
白芍-白术	5	10.87	知母-防风	5	10.87
川芎-甘草	5	10.87	知母-桂枝	5	10.87

2.3 中医药治疗类风湿关节炎骨破坏药物联用情况

将药物联用频次数据导入 Cytoscape 2.8 分析软件，可得到药物使用规律的二维网络图，为避免结果过于冗繁，只选取联用频次≥2 的药物进行可视化呈现，具体见图 1 所示。图中灰色节点代表中药，两节点之间的连线代表中药之间的联用关系，节点的大小代表根据药物与其他药物联用情况得出的药物权重，权重越大则节点越大。图 1 示，权重最高的药物为甘草，其次为独活、白芍、黄芪、骨碎补、丹参、当归，上述药物的权重值达到所有药物总权重值的 25%，可以视作中医药治疗类风湿关节炎骨破坏的核心药物，与其他多种药物具有广泛的联用关系。

在上述权重较高的药物中，黄芪、白芍、当归、甘草的两两联用频次均在 5 次以上，提示这 4 味中药不仅具有较高的使用频次和与其他药物较密切的联用关系，更形成一组高频联用组合，具体见图 2。

此外，独活、骨碎补、丹参分别作为使用频次和与其他药物联用频次最高的祛风除湿、补肾强骨、活血化瘀药物，均与黄芪-当归-白芍-甘草组合有较高频的联用关系，同时这 3 味药物之间的联用也较为广泛，具体见图 2。

生血之源; 更用当归益血和营, 以使阳生阴长, 气旺血生”, 是补气生血的良方。芍药甘草汤方中芍药酸寒, 养血敛阴柔肝, 甘草甘温, 健脾益气缓急, 二药相伍, 酸甘化阴, 调和肝脾, 缓急止痛之效显著。两方在类风湿关节炎的治疗中均有广泛应用, 体现出补益气血作为基础治疗在类风湿关节炎骨破坏治疗中的重要地位。此外, 独活、骨碎补、丹参分别作为使用频次和与其他药物联用频次最高的祛风除湿、补肾强骨、活血化瘀药物, 不仅对应了历代医家所论述的类风湿关节炎骨破坏病机中肾虚骨骼失养、风寒湿邪痹阻及瘀血阻络 3 大基本要素, 且均与黄芪-当归-白芍-甘草组合有较高频的联用关系, 同时这 3 味药物之间的联用也较为广泛, 体现了补肾、活血、祛风湿作为特色治疗在类风湿关节炎骨破坏治疗中的重要性。现代药理研究显示, 黄芪可促进 B 细胞的活化、增殖, 刺激巨噬细胞活性^[15-16]; 当归多糖可以提高小鼠腹腔巨噬细胞的功能和脾脏自然杀伤细胞的杀伤活性^[17]; 白芍可以促进成骨细胞存活、增强成骨细胞的碱性磷酸酶活性, 还具有抑制破骨细胞存活的作用^[18]; 甘草多糖能激活小鼠腹腔巨噬细胞, 提高其吞噬能力和能量代谢水平^[19]; 独活挥发油能够抑制 N-脂肪酰基乙醇胺水解酶的水解活性, 降低脂多糖诱导的细胞炎症因子的表达, 具有一定的抗炎作用^[20]; 骨碎补总黄酮含药血清在肿瘤坏死因子 α 介导的炎症环境下能够促进成骨细胞增殖, 减少成骨细胞凋亡^[21]; 丹参能在体外抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖, 诱导细胞凋亡^[22], 而丹参骨髓腔内注射可抑制破骨细胞生成, 对早期激素性股骨头缺血性坏死有预防作用^[23]。

总之, 本研究基于敏感关键词频数统计的数据分层算法, 探索现代医家在应用中药复方治疗类风湿关节炎骨破坏方面的基本用药规律, 找到了常用中药及其配伍组合, 可为临床用药及中药新药研发提供参考。

参考文献

- [1] 姜泉, 殷海波, 罗成贵, 等. 清热活血方药治疗类风湿关节炎骨破坏 2 年期放射学研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(4): 343-347.
- [2] 罗薇, 付倩, 阎小萍. 补肾壮骨法治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2813-2816.
- [3] 寻晓庆, 熊新贵, 陈疆, 等. 痹肿消汤对活动期类风湿关节炎骨侵蚀的作用: 与甲氨蝶呤联合柳氮磺胺吡啶效

- 果比较 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(41): 7696-7699.
- [4] 刘维, 周艳丽, 张磊, 等. 痹祺胶囊治疗类风湿关节炎远期疗效观察 [J]. 天津中医药, 2005, 22(3): 201-202.
- [5] 董宏生, 王和天, 李春红, 等. 痹愈汤对类风湿关节炎骨破坏和修复的 tunkl 实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(10): 751-753.
- [6] 路晓钦, 高月. 中药复方现代化药理研究方法进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(1): 59-61.
- [7] 徐砚通. 方剂配伍的现代科学内涵探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 465-469.
- [8] 严诗楷, 赵静, 窦圣姍, 等. 基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 249-259.
- [9] ZHENG G, JIANG M, HE X, et al. Discrete derivative: a data slicing algorithm for exploration of sharing biological networks between rheumatoid arthritis and coronary heart disease [J]. BioData Min, 2011, 4: 18. doi: 10.1186/1756-0381-4-18.
- [10] 杨静, 田景平, 谭勇, 等. 基于文本挖掘方法探索冠心病药-证对应规律研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 319-322.
- [11] 丁晓蓉, 吕毅斌, 王志飞, 等. 基于文本挖掘技术分析类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎和哮喘中医用药规律 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2010, 12(5): 828-832.
- [12] 王敏智, 郭洪涛, 郑光, 等. 基于证候要素定向文本挖掘类风湿性关节炎中药配伍规律 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(2): 207-209.
- [13] 陈建新, 杨洪军, 陈畅, 等. 基于数据挖掘的中药新药临床前研发“三步走”的研究策略初探 [J] // 中国中西医结合学会. 2010 年全国中药学术研讨会论文集. 北京: 中国中西医结合学会, 2010: 209-211.
- [14] 谭勇, 郭洪涛, 郑光, 等. 利用文本挖掘技术探索中医药治疗疾病的用药规律 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2010, 12(5): 823-827.
- [15] 项杰, 王育斌. 黄芪多糖在宿主抵抗李斯特菌中的作用 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2007, 28(6): 741-743.
- [16] 杨小敏, 徐晓武. 黄芪皂苷对小鼠腹腔巨噬细胞的免疫增强作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(9): 804-807.
- [17] 储岳峰, 李祥瑞, 胡元亮. 9 种中药成分对小鼠免疫细胞活性的影响 [J]. 南京农业大学学报, 2004, 27(1): 97-100.
- [18] 贾敏, 张寒. 白芍总苷对体外培养的成骨细胞和破骨细胞的影响 [J]. 西北药学杂志, 2010, 25(5): 357-359.

- [9] 程安玮, 金征宇, 万发春. 甘草多糖对小鼠腹腔巨噬细胞的激活作用 [J]. 食品科学, 2007, 28(12): 431-434.
- [20] 孙文畅, 杨隆河, 邱彦, 等. 独活挥发油对 N-脂肪酰基乙醇胺水解酶的抑制作用及抗炎作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(22): 3161-3166.
- [21] 黄志明, 欧阳桂林, 肖涟波, 等. 骨碎补总黄酮在肿瘤坏死因子 α 介导下对成骨细胞凋亡的影响 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(2): 173-178.
- [22] 蒋红, 刘青松, 凡瞿明, 等. 丹参体外抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2010, 4(4): 425-429.
- [23] 瓦庆德, 张天宏, 李振威, 等. 丹参骨髓腔内注射对兔股骨头坏死破骨细胞数量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 176-178.

Medication Principles of Chinese Medicine Treating Rheumatoid Arthritis Bone Destruction: Based on Text Mining

CHENG Shiping^{1,2}, JIA Dongmei², ZHOU Pingsheng³, Lü Cheng², Lü Aiping^{2,4}, TAN Yong²

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203; 2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. International Education Institute, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine; 4. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University)

ABSTRACT Objective To summarize commonly used herbs and herbs compatibility law in treating rheumatoid arthritis bone destruction. **Methods** The authors reviewed the related literature of Chinese herbal prescriptions treating rheumatoid arthritis bone destruction from China Biology Medicine disc and Chinese Journal Full-text Database. Made one dimensional frequency and two dimensional relationship analysis on all herbs in included literature by data slicing algorithm method based on sensitive keywords frequency statistics. High frequency herbs were processed visually. Core herbs compatibility combinations were extracted. **Results** There were 81 papers included in total, including 46 prescriptions and 129 herbs. The herb used alone with top frequency was Huangqi [*Radix Astragali seu Hedysari*] (16 times, 34.78%), Baishao [*Radix Paeoniae Alba*] and Ganciao [*Radix Glycyrrhizae*] second (15 times, 32.61%). The compatibility combination with top frequency was Baishao-Ganciao (9 times, 19.57%), Danggui [*Radix Angelicae Sinensis*] -Ganciao (7 times, 15.22%) second, Huangqi-Danggui (6 times, 13.04%) third. After the data of herbs were processed visually, the herb with highest weight was Ganciao followed by Duhuo [*Radix Angelicae Pubescentis*], Baishao, Huangqi, Gusuibu [*Rhizoma Drynariae*], Danshen [*Radix Salviae Miltiorrhizae*] and Danggui prescription. **Conclusion** Effective Chinese herbal prescription treating rheumatoid arthritis bone destruction were based on herbs of benefiting Qi and nourishing blood and aided by herbs of invigorating kidney, activating blood circulation, as well as dispelling wind and dampness. The treatment thought of treating both manifestation (eliminating pathogen) and root cause of disease (strengthening vital Qi) was showed.

Keywords rheumatoid arthritis; bone destruction; medication principle; text mining; sensitive keywords frequency statistics

(收稿日期: 2015-09-14; 修回日期: 2015-11-07)

编辑: 崔京艳

欢迎关注《中医杂志》微信公众号

欢迎关注《中医杂志》微信公众号。我们会根据每期杂志中报道的内容, 结合中医药领域的热点问题与人物, 针对大家感兴趣的研究动态、医药资讯、专家团队、名医经验、临床心得、学术活动等进行推送。大家可以在文后留言, 发表您的看法和观点。编辑部会将优秀回复随推送进行展示, 方便各位读者以公众号为桥梁, 进行深入地学术交流与讨论。公众号中会提前发布每期杂志的目录, 欢迎大家回复把您感兴趣的内容告诉我们。我们会根据大家的意见, 选择相应内容进行重点介绍。此外, 我们还会将编辑们处理稿件过程中的体会、经验介绍给大家, 方便各位作者处理论文撰写、投稿、修改中存在的问题, 拉近我们和广大读者、作者之间的距离。

扫一扫 关注

