

类风湿性关节炎与骨质疏松的中医用药规律及交互可视化分析

钟丽雁 舒建龙

(广西国际壮医医院风湿病科,南宁市 530000,电子邮箱 916106658@qq.com)

【摘要】 **目的** 探讨类风湿性关节炎(RA)与骨质疏松的中医用药规律,并对两者用药进行交互可视化分析。**方法** 计算机检索多个国内外数据库中有关中医药治疗 RA、骨质疏松的文献,筛选疗效及组方明确的处方。应用 SPSS Clementine 12.0 进行关联规则分析,应用 SPSS 21.0 进行聚类分析,并运用 Cytoscape 2.7 进行药物的交互作用可视化处理。**结果** 治疗 RA 使用较高频次的药物有当归、甘草、桂枝、白芍等,治疗骨质疏松使用较高频次的药物有熟地黄、淫羊藿、杜仲、仙茅等。在治疗 RA 方面,共获 25 条关联药物,为祛风除湿、活血通络类药物;在治疗骨质疏松方面,共获 22 条关联药物,为补肾壮阳、养血益阴类药物。聚类分析结果显示,中医治疗 RA 及骨质疏松常用的药物均以补肾壮阳、活血化瘀通经为主。两种疾病的交互式可视化分析网络图均提示,药物主要以补肾壮阳为主,兼以祛风除湿、活血通经、养阴生津。**结论** 两种疾病存在共同的用药规律特点。RA 以补肾壮阳、活血化瘀、祛风除湿止痛为治则,骨质疏松以补肾壮阳、活血化瘀、益气养阴为治则。

【关键词】 类风湿性关节炎;骨质疏松;用药规律;交互;可视化分析

【中图分类号】 R 681 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 0253-4304(2019)16-2128-05

DOI:10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2019. 16. 29

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、骨质疏松虽为两种不同疾病,但两者均好发于女性,其中 RA 常见于 35~50 岁的女性,而女性绝经后激素水平下降易出现骨质疏松^[1]。同时有学者认为继发性骨质疏松是 RA 常见并发症之一,而且是 RA 患者骨和关节受累的一种早期表现^[2]。RA 致残率非常高,主要由骨侵蚀引起患者关节畸形、功能丧失所致。目前西医尚无有效的药物抑制骨破坏。而中医药治疗 RA 骨侵蚀疗效较好,副作用小,逐渐成为研究的新热点。近年来,中医药治疗 RA、骨质疏松的证治规律研究取得了显著的进展,探索可同时治疗这两类疾病的中医药用药规律,对于临床具有一定的指导意义。本研究采用数据可视化处理,分析现代医家治疗 RA 及骨质疏松的用药规律,以及两种疾病“同治”的证据,以期为临床治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源 由两名研究人员在中国知网期刊数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库(VIP)、PubMed、Embase、博硕士学位论文数据库、成果专利数据库进行检索,检索时间为 2000 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日。以“题名、关键词、摘要”作为检索入口,主要以“中医药”“类风湿性关节炎”“traditional Chinese medicine”“rheumatoid arthritis”为

检索词。

1.2 文献筛选标准 (1) 纳入标准:① 研究文献的类型属于临床研究或专家经验;② 研究对象经过临床确诊为 RA 或骨质疏松;③ 纳入的方药经过临床研究结果疗效确切。(2) 排除标准:① 未进行临床研究的理论性探讨或综述研究;② 文献中方药不全、组成说明不清楚或者药物剂量不清楚,经联系文章作者后仍未获得结果者;③ 研究结果提示疗效不肯定;④ 动物实验。(3) 剔除标准:① 文献中研究联合有针灸推拿、中药外治等治疗方法,且不排除其对疗效的影响;② 文献中方剂非汤剂,如免煎剂、农本方等;③ 文献题名虽不一致,但研究内容中方药一致。

1.3 数据规范 参照第 7 版《中药学》^[3] 对药名进行标准化处理,如将姜半夏统一录为半夏,将川断统一录为续断。

1.4 数据录入 将获得的证型、方药组成等资料录入 Excel 2013,建立数据集,由两名研究人员独立录入审核,确保数据的准确性。

1.5 数据分析 采用 SPSS Clementine 12.0 软件对信息进行关联性分析,选用 Apriori 算法建立数据挖掘模型,最低条件支持度为 14%,最小规则置信度为 75%,最大前项数为 3,提升度大于 1.0;采用 SPSS 21.0 软件对数据进行描述性分析、聚类分析;采用 Cytoscape 2.7 软件进行药物的交互作用可视化处理。

作者简介:钟丽雁(1973~),女,在职研究生,副主任医师,研究方向:壮瑶医风湿病。

2 结果

2.1 证型分布情况 最终纳入180篇有关RA的文献,共8500例患者,RA主要证型为寒湿痹阻、肝肾亏虚、湿热痹阻。见表1。最终纳入102篇有关骨质疏松的文献,共5720例患者,骨质疏松主要证型为脾肾阳虚、肝肾亏虚、气滞血瘀。见表2。

表1 RA证型分布

证型	频数	频率
瘀血痹阻	3	5.08%
寒湿痹阻	21	35.59%
肝肾亏虚	12	20.34%
湿热痹阻	14	23.73%
气血亏虚	4	6.78%
痰瘀痹阻	5	8.47%

表3 治疗RA处方中使用频数大于和等于12次的药物

药物	频数	药物	频数	药物	频数	药物	频数
当归	94	苍术	39	茯苓	25	淫羊藿	16
甘草	90	麻黄	38	熟地黄	24	乳香	16
桂枝	82	桑寄生	37	防己	23	穿山龙	15
白芍	73	全蝎	36	知母	22	白芥子	14
黄芪	71	白术	36	伸筋草	22	草乌	14
独活	60	蜈蚣	36	黄柏	21	石膏	14
防风	58	地龙	36	土茯苓	21	豨莶草	14
川芎	57	细辛	35	续断	20	海风藤	14
鸡血藤	46	青风藤	34	乌梢蛇	20	补骨脂	13
羌活	44	川乌	33	没药	19	党参	13
杜仲	43	丹参	32	桃仁	18	雷公藤	13
威灵仙	42	薏苡仁	32	生地	18	白花蛇舌草	13
秦艽	42	红花	29	木瓜	18	土鳖虫	12
牛膝	40	附子	29	桑枝	18	胆南星	12
赤芍	39	忍冬藤	27	徐长卿	17	姜黄	12

表4 治疗骨质疏松处方中使用频数大于10次的药物

药物	频数	药物	频数	药物	频数	药物	频数
熟地黄	66	丹参	38	当归	20	龙骨	17
淫羊藿	64	甘草	38	五灵脂	20	半夏	14
杜仲	56	麦冬	38	人参	20	肉苁蓉	14
仙茅	51	白芍	36	黄精	19	女贞子	13
党参	49	牛膝	32	鹿角胶	18	巴戟天	12
补骨脂	48	龙骨	28	三七	18	牡丹皮	11
鳖甲	46	枸杞	27	桃仁	18	续断	11
全蝎	44	龟板	23	地龙	17	砂仁	11

2.3 关联分析结果 采用Apriori算法分别对RA类191首方剂、骨质疏松类113首方剂进行分析。在治疗RA方面,共纳入25条关联规则药物(见表5);在治疗骨质疏松方面,共纳入22条关联规则药物(见表6);对这些药物进行Web图分析,得到关联网状

表2 骨质疏松证型分布

证型	频数	频率
肾精不足	5	8.20%
脾肾阳虚	22	36.07%
肝肾亏虚	16	26.23%
气滞血瘀	14	22.95%
气血亏虚	4	6.56%

2.2 药物使用频次 在治疗RA方面,共纳入191首方剂,共221味药,药物使用总频次为2256次,平均药物使用频次为12次,使用频数大于和等于12次的药物见表3。在治疗骨质疏松方面,共纳入113首方剂,共136味药,药物使用总频次为1180次,平均药物使用频次为10次,使用频数大于10次的药物见表4。

图后进行调整(见图1、图2)。在治疗RA方面,具有强关联的药物是白芥子、胆南星、金银花、雷公藤、土鳖虫、姜黄、海风藤、穿山龙、徐长卿;在治疗骨质疏松方面,具有强关联的药物有牡丹皮、砂仁、续断、半夏、巴戟天、女贞子。

表5 治疗 RA 用药的关联规则表

前项	后项	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
白芍	秦艽,甘草	14.66	75.00	11.00
当归	川芎,桂枝	16.75	93.75	15.71
	川芎,独活	15.18	82.76	12.57
	杜仲,独活	14.66	82.14	12.04
	杜仲,甘草	15.18	79.31	12.04
	羌活,防风	14.66	78.57	11.52
	川芎,白芍	14.66	78.57	11.52
	防风,独活	18.85	77.78	14.66
	独活,桂枝,甘草	14.14	77.78	11.00
	川芎,甘草	17.80	76.47	13.61
	川芎	29.84	75.44	22.51
独活	杜仲,甘草	15.18	75.86	11.52
	羌活,防风	14.66	75.00	11.00
防风	羌活,当归	14.14	81.48	11.52
	杜仲,独活	14.66	75.00	11.00
甘草	桑寄生,独活	14.14	81.48	11.52
	独活,桂枝	17.80	79.41	14.14
	杜仲,独活	14.66	78.57	11.52
	白术	18.85	77.78	14.66
	防风,桂枝	19.90	76.32	15.18
	白芍,桂枝,当归	15.18	75.86	11.52
	川芎,白芍	14.66	75.00	11.00
	独活,当归	20.94	75.00	15.71
桂枝	白芍,甘草,当归	14.66	78.57	11.52
	白术,甘草	14.66	75.00	11.00

表6 治疗骨质疏松药物的关联规则表

前项	后项	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
鳖甲	补骨脂,党参,淫羊藿	14.16	81.25	11.50
党参	黄精,淫羊藿	15.04	76.47	11.50
杜仲	补骨脂,鳖甲,淫羊藿	15.04	76.47	11.50
	地龙	15.04	82.35	12.39
熟地黄	白芍,麦冬	15.93	88.89	14.16
	麦冬	33.63	84.21	28.32
	麦冬,淫羊藿	16.81	84.21	14.16
	仙茅,杜仲	20.35	82.61	16.81
	麦冬,杜仲	19.47	81.82	15.93
	党参,杜仲	17.70	80.00	14.16
	牛膝,淫羊藿	15.93	77.78	12.39
	全蝎,杜仲	19.47	77.27	15.04
仙茅	党参,杜仲,熟地黄	14.16	81.25	11.50
	甘草,党参	15.93	77.78	12.39
	丹参,淫羊藿	18.58	76.19	14.16
	丹参,熟地黄	18.58	76.19	14.16
	丹参,补骨脂	17.70	75.00	13.27
淫羊藿	黄精	16.81	89.47	15.04
	五灵脂	17.70	85.00	15.04
	补骨脂,鳖甲	18.58	80.95	15.04
	枸杞,熟地黄	15.04	76.47	11.50
	白芍,仙茅	15.04	76.47	11.50

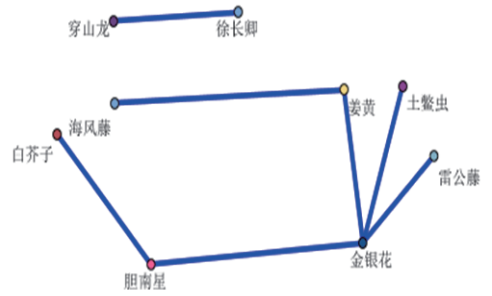


图1 治疗 RA 药物的关联规则网状图

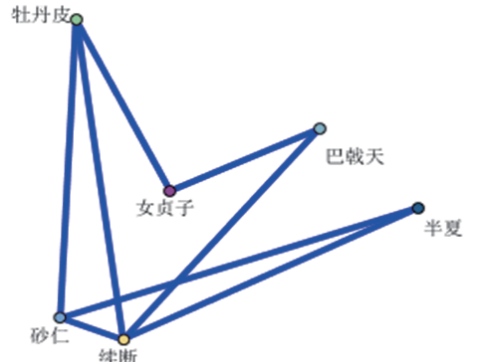


图2 治疗骨质疏松药物的关联规则网状图

2.4 聚类分析结果 对表3、表4中的高频药物分别进行系统聚类分析,得到冰柱图(图3、图4)和树状图(图5、图6),结果提示治疗 RA 及骨质疏松的药物均以补肾助阳、活血通经、养阴生津药为主。治疗 RA 的药物聚类成(乳香、没药……木瓜、土鳖虫)(熟地黄、淫羊藿……鸡血藤、白花蛇舌草)(苍术、黄柏……赤芍、生地)(威灵仙、伸筋草……桂枝、白术),治疗骨质疏松的药物聚类成(巴戟天、牡丹皮……麦冬、白芍)(全蝎、半夏……杜仲、牛膝)(三七、肉苁蓉……枸杞、女贞子)(党参、鳖甲……仙茅、补骨脂)。

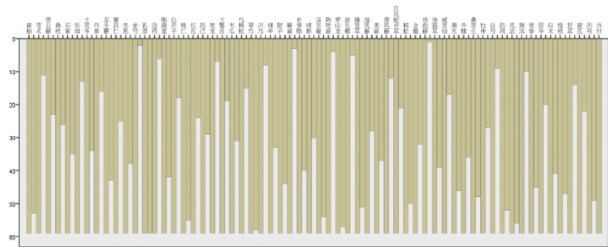


图3 治疗 RA 的高频药物聚类冰柱图

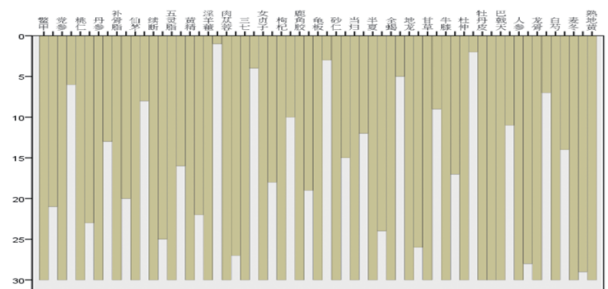


图4 治疗骨质疏松的高频药物聚类冰柱图

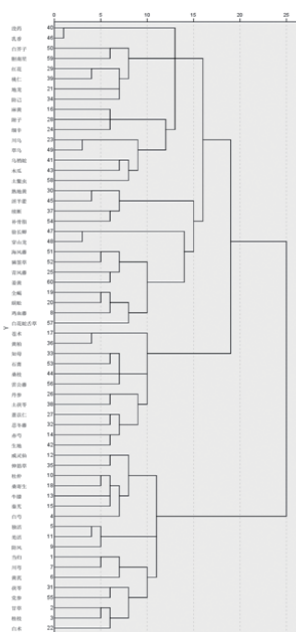


图5 治疗RA的高频药物聚类树状图

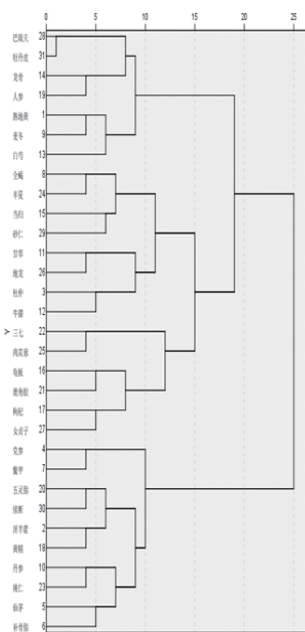


图6 治疗骨质疏松的高频药物聚类树状图

2.5 治疗RA与骨质疏松药物的交互中药网络图 可视化处理后得到两者药物交互时使用情况的网络图(见图7);根据相互联系程度,得到14组配伍药物,连线越密,说明配伍的频次越高。见表7。

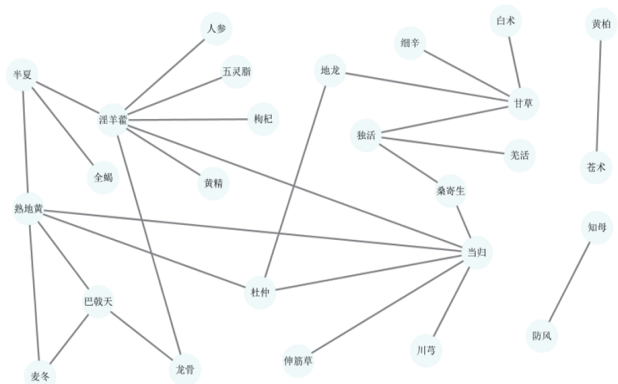


图7 治疗RA与骨质疏松药物的交互可视化网络图

表7 治疗RA与骨质疏松的交互可视化药物配伍关系

前项	后项	主要功效
半夏	淫羊藿、全蝎、熟地黄	补肾壮阳,祛风除湿,活血通经
熟地黄	当归、杜仲、巴戟天、麦冬	补肾壮阳,养阴生津,通经
麦冬	巴戟天、熟地黄	补肾壮阳,养阴生津
巴戟天	熟地黄、麦冬、龙骨	补肾壮阳,养阴生津
龙骨	巴戟天、淫羊藿	补肾壮阳
淫羊藿	人参、当归、五灵脂、枸杞、黄精、龙骨、半夏	补肾壮阳,养阴生津,祛风湿,通经络
杜仲	熟地黄、地龙、当归	补肾壮阳,活血通经
当归	杜仲、桑寄生、淫羊藿、伸筋草、川芎	补肾强筋,祛风湿,益气活血通经
桑寄生	当归、独活	补肾强筋,祛风湿,通经络
独活	甘草、羌活、桑寄生	祛风除湿,通经络
甘草	独活、地龙、细辛、白术	祛风除湿,通经络
地龙	甘草、杜仲	补肾强筋,通经络
黄柏	苍术	清热燥湿,祛风
知母	防风	清热燥湿,祛风

3 讨论

3.1 证型及药物频数分析 RA的证型主要为寒湿痹阻、肝肾亏虚、湿热痹阻,骨质疏松则为脾肾阳虚、肝肾亏虚、气滞血瘀,两者均出现阳虚血瘀之证。药物频数分析结果显示,治疗RA使用较高频次的药物有当归、甘草、桂枝、白芍等,其中当归使用频次达94次,治疗骨质疏松使用较高频次的药物有熟地黄、淫羊藿、杜仲、仙茅,其中熟地黄使用频次达66次,两种药物均以补肾壮阳、活血通经为主。

3.2 关联性分析 在治疗RA方面,共获25条关联

药物,关联性较强的是穿山龙、徐长卿、海风藤、白芥子、胆南星、金银花、姜黄、土鳖虫、雷公藤;在治疗骨质疏松方面,共获22条关联药物,关联性较强的是牡丹皮、女贞子、巴戟天、砂仁、续断、半夏。关联分析结果提示,在临床上治疗RA常用的关联性较强的药物为祛风除湿、活血通络类,治疗骨质疏松常用的关联性较强的药物为补肾壮阳、养血益阴类药物。

3.3 聚类分析 由树状图可见,中医治疗RA常用的药物以补肾壮阳(黄芪、杜仲、牛膝)、活血化瘀通经(当归、桂枝、川芎、鸡血藤)为主,辅以祛风湿止痛(羌活、独活、威灵仙)等,体现了治疗以补肾壮阳、活血化瘀、祛风湿止痛的治则;中药治疗骨质疏松常用

的药物以补肾壮阳(淫羊藿、杜仲、补骨脂)、活血化瘀通经(全蝎、丹参)为主,辅以益气养阴(熟地黄、党参、麦冬)等,体现了治疗以补肾壮阳、活血化瘀、益气养阴的治则。每组聚类组合都有其适合的临床症状及证型,需要医者辩证选用。

3.4 交互式可视化分析 分析治疗 RA 与骨质疏松药物的交互式可视化分析网络图发现,药物主要以补肾壮阳为主,兼以祛风除湿、活血通经、养阴生津,主要药物有熟地黄、当归、淫羊藿等。

RA 主要表现为关节疼痛、功能障碍、肿胀,从中医学分析,寒主收引,会直接影响到脉络的通畅,而交互式可视化分析结果显示大部分药物性热,如此才能破除寒水、解除疼痛。《内经》云“阳气者,精则养神,柔则养筋”,《素问·六节藏象论》云“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”,太极动而生阳,静而养阴,动则养筋,静则养神。阳气状态恢复,则筋骨不利症状也得以消失,故药物以补肾壮阳为主。“诸湿肿满,皆属于脾”,肿胀为湿的凝聚,湿不流通,脾阳不振无以运化水湿,则现肿胀,所以交互结果中出现较多祛风湿药。阳气恢复以助水湿运化,则疼痛、功能障碍、肿胀症状才能得以消除。RA 感寒而发,结果中出现的苍术、防风等祛风燥湿药亦验证了这一点。

对于骨质疏松,《素问·痿论》曰“肾者水藏也,今水不胜火,则骨枯而髓虚,故足不任身,发为骨痿”,肾虚血亏,化源不足,寒凝血瘀,发为本病^[4];《素问·痿论篇》云“骨枯髓减,发为骨痿”,这即为骨质疏松症重要发病机制。《素问》曰“肾主身之骨髓”“其充在骨”“肾气乃伤高骨乃坏”^[5],《素问·逆调论篇三十四》中提及“肾者水也,而生于骨。肾不生则髓不能满,故寒甚至骨也”,《素问·气穴论篇第五十八》云“积寒留舍,荣卫不居,卷肉缩筋,肋肘不得伸,内为骨痹”^[6],以上均说明骨质疏松由肾阳不足,化源无力,致寒凝血瘀是主要发病机制,这与本研究结

果出现补肾壮阳、活血通经类药物符合。

两者交互结果提示补肾壮阳、活血通经类药物具有一定关联,因此其用药特点中肯定存在一定的规律性,即 RA 和骨质疏松的患者在发病的过程中都出现了阳虚血瘀的症状,这也说明“异病同治”是客观存在的,两种疾病“同治”是有科学基础的。

3.5 小结 RA 和骨质疏松均为慢性疾病,因此阳虚血瘀在这两种患者中均常见,治疗 RA 及骨质疏松所使用的药物均以补肾壮阳、活血通经类药物为主,这反映了“异病同治”存在的客观规律。其中,RA 常用的药物以补肾壮阳、活血化瘀通经为主,辅祛风湿止痛等,体现了补肾壮阳、活血化瘀、祛风湿止痛的治则;骨质疏松常用的药物以补肾壮阳,活血化瘀通经为主,辅以益气养阴等,体现了补肾壮阳、活血化瘀、益气养阴的治则。

参 考 文 献

- [1] 林坦,高飞,吴燕芳,等. 50例绝经后高疾病活动期的女性类风湿关节炎骨密度的临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志,2018,24(1):48-51,58.
- [2] 庞学丰,廖家瑜,李玉玲,等. 骨痿安汤联合西药改善类风湿关节炎继发骨质疏松60例临床观察[J]. 风湿病与关节炎,2018,7(7):26-27,44.
- [3] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:81-495.
- [4] 刘维,张磊,吴沅峰. 补肾活血法治疗老年骨质疏松症100例随机对照研究[J]. 中医杂志,2015,56(9):769-772.
- [5] 任之强,阎晓霞,晋大祥,等. 原发性骨质疏松症血瘀与骨代谢关系研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(5):1838-1840.
- [6] 柳承希,任艳玲. 古代文献对骨质疏松症的认识[J]. 中华中医药杂志,2014,29(7):2089-2092.

(收稿日期:2019-03-22 修回日期:2019-06-25)

● 本刊对统计学符号及统计学方法的要求

按 GB 3358-82《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用如下:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数仍用 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 s_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 $\chi^2 = 10.306$, $P = 0.001$; $t = 4.713$, $P = 0.000$)。以上符号均用斜体。

关于资料的统计学分析:对于定量资料,应根据实验或调查设计类型和资料的条件选用合适的统计学分析方法,不能盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据实验或调查设计类型、列表中定性变量的性质和分析目的选用合适的统计学分析方法,不能盲目套用 χ^2 检验;对于回归分析,应结合专业知识和散布图选用合适的回归类型,不能盲目套用简单直线回归分析。