

2020年版《中国药典》肝病相关中药成方制剂的 MIE配伍网络分析

安晓玲¹, 王顺刚¹, 秦琳¹, 谭道鹏¹, 鲁艳柳¹, 何芋岐¹, 张倩茹^{1*}, 杨艳^{1,2*}

(1. 遵义医科大学药学院 国家级药学实验教学示范中心, 基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室, 贵州 遵义 563000; 2. 遵义医科大学附属医院, 贵州 遵义 563000)

[摘要] 目的:对功能主治与“肝病”相关的中药成方制剂进行药材配伍网络分析,揭示药材配伍规律。方法:以2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)(一部)为数据来源,以“肝”为检索词在中药成方制剂的功能主治项下进行检索。收集方剂信息,对药材、处方、功能主治相同但剂型不同的中药成方制剂进行合并,采用MIE方法对药材的方剂配伍关系进行量化打分,选择MIE值排名前25%的药对构建药材配伍网络。该网络以药材为网络节点,以药对的配伍关系为边。通过网络节点中心性分析发现重要药材、集群分析发现常用药材组合。随后,对药材集群相关方剂的主治疾病进行统计。采用Cytoscape 3.6.1对药材配伍网络进行可视化及拓扑结构分析。结果:2020年版《中国药典》(一部)共收录179个中药成方制剂,涉及428种药材。使用频数较高的药材有当归、白芍、甘草等,联系较强的药对有菟丝子-枸杞、陈皮-香附、墨旱莲-女贞子等。另外,每个网络集群药材对应不同的中药成方制剂及主治疾病,主要与消化疾病有关。结论:研究发现了中医临床治疗“肝病”的重要潜在药对以及常用药材组合,为揭示药材配伍规律提供理论参考,并为中药新药研究进行了方法学探索。

[关键词] 《中华人民共和国药典》;肝病;中药成方制剂;MIE;配伍网络

[中图分类号] R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)02-0199-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220115

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211115.1808.001.html>

[网络出版日期] 2021-11-16 14:35

Mutual Information Entropy Analysis of Compatibility of Traditional Chinese Patent Medicines Against Liver Diseases in *Chinese Pharmacopoeia* (2020 Edition)

AN Xiao-ling¹, WANG Shun-gang¹, QIN Lin¹, TAN Dao-peng¹, LU Yan-liu¹, HE Yu-qi¹,
ZHANG Qian-ru^{1*}, YANG Yan^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, National Demonstration Center for Experimental Pharmacy Education, Key Laboratory of Basic Pharmacology of Ministry of Education and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China;

2. Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the compatibility rule of traditional Chinese patent medicines (TCPMs) against liver diseases through network analysis. **Method:** With “liver” as the search term, TCPMs against liver diseases were retrieved from volume I of *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition), and the basic information of them was collected. TCPMs with same Chinese medicinal materials (CMMs), usage, and

[收稿日期] 20210701(016)

[基金项目] 贵州省中医药管理局项目(QZYY2017-030);贵州省科技厅项目(黔科合平台人才[2019]5657,黔科合支撑[2019]2961,黔科合平台人才[2018]5772-33);遵义医科大学优秀青年人才项目(15zy-004);遵义医科大学博士启动基金项目(F-938);遵义市科技局市校联合项目(15zy-004);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY-2016-009)

[第一作者] 安晓玲,在读硕士,从事临床药学研究,E-mail:1909943291@qq.com

[通信作者] *张倩茹,博士,副教授,从事中药活性物质筛选研究,E-mail:qrzhang_iris@foxmail.com;

*杨艳,主任药师,硕士生导师,从事临床药学、医院药学研究,E-mail:1012950284@qq.com;

indications, but different dosage forms, were unified as one formula. Mutual information entropy (MIE) of CMM couples was calculated to quantify the relationship between them, and the top 25% CMM pairs in MIE were used to construct the compatibility network, with CMM as node and the relationship between CMM pairs as the edge. Key CMM and frequently used CMM combinations were identified based on node centrality and cluster analysis, respectively. The indications of TCPMs related to the CMMs in clusters were recorded. Cytoscape 3.6.1 was employed for visualization and topology analysis of the compatibility network. **Result:** A total of 179 TCPMs, involving 428 CMMs, were retrieved. *Angelicae Sinensis Radix*, *Paeoniae Radix Alba*, and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* were identified as key CMMs with high frequency, and *Cuscutae Semen-Lycii Fructus*, *Citri Reticulatae Pericarpium-Cyperii Rhizoma*, and *Ecliptae Herba-Ligustri Lucidi Fructus* combinations had high MIE. Furthermore, the CMMs were clustered into ten groups corresponding to different diseases which, however, all belonged to digestive diseases. **Conclusion:** This study unveils potential CMM pairs and common CMM combinations against liver diseases, which can serve as a reference for revealing compatibility rules of CMMs and research and development of Chinese medicine.

[Keywords] *Chinese Pharmacopoeia*; liver disease; traditional Chinese patent medicines; mutual information entropy; compatibility network

中医脏腑学说基于中医临床实践,对人体内在脏腑的生理功能、病理变化及其相互关系进行系统分类与呈现,对指导中医临床用药起到决定作用^[1]。基于脏腑理论,肝属于五脏之一,主藏血和疏泄,具有调节消化系统、神经系统和循环系统等功能,与多种肝系疾病的发生、发展均有密切关联^[2-5]。由于中医脏腑学说强调器官的生理功能特征以及对机体的整体影响,从而导致肝系疾病临床治疗的用药情况较为复杂,表现为一方多病,多方一病的特点。例如,柴胡舒肝丸具有疏肝解郁的作用,在临床上被广泛用于治疗肝脾不和型功能性消化不良和老年女性脑卒中后抑郁症^[6-8]。六味地黄丸适用于肝肾阴虚证,通过配伍加减,形成杞菊地黄丸、知柏地黄丸、归芍地黄丸等方,可用于老年帕金森病失眠、儿童难治性肾病综合征、糖尿病、药物性高催乳素血症等疾病的治疗^[9-12];复肝灵可降低人体丙氨酸氨基转移酶、总胆红素水平,对肝脏疾病有良好的临床疗效^[13]。

互信息熵(MIE)是对随机变量之间相互依赖程度的一种无量纲度量,是一个随机变量中包含的关于另一个随机变量的信息量^[14-15]。MIE作为一种统计模型,被广泛用于图像比对、疾病分析、信息处理等数据分析^[16-19],在中医药研究领域,LI等^[20]采用MIE方法探讨络病相关方剂的配伍规律,发现当归与川芎是治疗络病的重要药物,消除了甘草的干扰。而复杂网络分析方法是事物之间内在关联的剖析,常用于揭示真实世界中隐藏的客观规律^[21],被用于解决信息学、社会安全、生物医药等多

种学科领域的实际问题^[22-25],通过复杂网络构建药材配伍网络,利用网络中的节点度和节点介数分析药材配伍规律,从而为药材用药规律提供参考^[26-28]。基于MIE复杂网络的构建与分析,可有效发现重要的元素及相互作用关系,提高预测准确度^[29-32]。目前未见有相关文献通过该方法对中医治疗肝系疾病的用药规律进行探讨。因此,为发掘中医治疗肝系疾病的用药规律和用药特点,本文基于MIE方法,采用复杂网络思路对方剂的药材配伍规律进行分析,发现重要的药对,从而为中药成方制剂的研究与开发提供思路。

1 材料与方法

1.1 数据收集及处理 以2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)(一部)为数据来源,设置“肝”为检索词,在成方制剂和单味制剂部分的功能主治项下筛选相关中药成方制剂,收集中药成方制剂的名称、处方、剂型、性味归经、功能主治等信息,建立中药成方制剂数据库。对药材组成、功能主治、给药途径、临床疾病等一致剂型存在差异的中药成方制剂进行合并,并统一称为某某方;如茵栀黄胶囊、茵栀黄颗粒,均由栀子、茵陈、黄芩、金银花4味药材组成,均具有清热解毒,利湿退黄的作用,用于湿热毒邪内蕴所致急性、慢性肝炎和重症肝炎的治疗,因此可合并为茵栀黄方。

药材名称的统一:①对同物异名的药材进行统一,如延胡索、元胡被统一为延胡索;②对炮制方法相似的药材进行统一,如白术(炒)、白术(土炒)、白术(麸炒),统称为炒白术,与白术相区别。

1.2 MIE分析 MIE是用于衡量一个随机变量所能提供的关于另一个随机变量变化信息的无量纲统计量,用于衡量事物与事物之间的相关性。假设2个离散随机变量为药材*x*与药材*y*,则两药材的MIE可以描述如下。

$$MIE(x,y)=p(x,y)\lg[p(x,y)/p(x)p(y)] \quad (1)$$

$$p(x,y)=\left[\sum_{i=1}^m I(x,y,i)/m\right] \quad (2)$$

$$p(x)=\left[\sum_{i=1}^m I(x,i)/m\right] \quad (3)$$

$$p(y)=\left[\sum_{i=1}^m I(y,i)/m\right] \quad (4)$$

式中, $p(x,y)$ 是药材*x*与药材*y*同时出现在一个处方中的概率, $p(x)$ 是药材*x*出现在处方中概率, $p(y)$ 是药材*y*出现在处方中概率, m 为总处方。MIE(x,y)值越大,则表示药对之间的联系越强。

1.3 药材配伍网络的构建与分析 药对按MIE的大小进行排序,选择排名前25%的药对构建药材配伍网络。该网络以药材为节点,以药对的MIE为加权边,依据节点相互之间的关联,采用Glay算法对网络节点进行聚类分析,集群的规模为不小于5种药材^[33]。

2 结果

2.1 中药成方制剂 2020年版《中国药典》一部共收录234个治疗肝病的中成药成方制剂,移除剂型因素,可合并为179个中药成方制剂。按药物的解剖、治疗及化学分类法对中药成方制剂的适应症进行统计,发现与消化和代谢系统相关的疾病最多,占总数的39.39%,其次为生殖泌尿系统和性激素占12.63%,神经系统占12.63%,感觉器官占9.6%,见表1。

表1 肝系疾病的化学分类法分类

Table 1 Anatomical therapeutic chemical classification of "liver" diseases

ATC分类	所占方剂数/个	比例/%
消化和代谢系统	78	39.39
生殖泌尿系统和性激素	25	12.63
神经系统	25	12.63
感觉器官	19	9.60
心血管系统	18	9.09
肌肉-骨骼系统	14	7.07
呼吸系统	6	3.03
血液和造血器官	5	2.53
皮肤病用药	4	2.02
系统用抗感染药	4	2.02

中药成方制剂的剂型以丸剂(72种),胶囊剂(54种),片剂(47种),颗粒剂(40种),口服液体剂(14种)为主,见表2。剂型较多的中药成方制剂有逍遥制剂(6种),茵栀黄制剂(5种),杞菊地黄制剂(5种),护肝制剂(4种)等。

表2 肝系疾病中药成方制剂剂型分类

Table 2 Dosage type classification of traditional Chinese patent medicines of liver diseases

剂型	频数/次	频率/%
丸剂	72	30.77
胶囊剂	54	23.08
片剂	47	20.09
颗粒剂	40	17.09
口服液体剂	14	5.98
散剂	4	1.71
滴眼剂	2	0.85
注射剂	1	0.43

179个中药成方制剂共涉及428种不重复的药材。对药材进行性味归经和频数统计,发现药材的归经以肝经(23.72%),脾经(17.47%)为主,见表3;使用频数多的药材有当归、白芍、甘草等,见表4。

表3 肝系疾病中药的归经分析

Table 3 Analysis of meridian tropism about traditional Chinese medicine of liver disease

药材归经	药材数/个	使用频数/次	使用频率/%
肝经	256	1 112	23.72
脾经	179	819	17.47
肾经	160	584	12.46
肺经	156	557	11.88
胃经	131	464	9.90
心经	123	526	11.22
大肠经	63	219	4.67
膀胱经	44	95	2.03
胆经	40	208	4.44
三焦经	10	52	1.11
小肠经	4	10	0.21
心包经	3	42	0.90

2.2 MIE分析 药材两两之间的配伍关系用MIE进行量化。428种不重复的药材形成7 988个药对,MIE控制在-0.006~0.051,平均值为0.006,排名前25%的药对共有1 997个,高MIE的药对有菟丝子-枸杞(0.051),陈皮-香附(醋制)(0.043),墨旱莲-女贞子(0.038)等,见表5。

表4 肝系疾病前20位高频药材

Table 4 Top 20 medicinal materials with high frequency of liver disease

No.	药材	频数/次	No.	药材	频数/次
1	当归	51	11	黄芪	25
2	白芍	47	12	地黄	24
3	甘草	39	13	香附(制)	22
4	熟地黄	37	14	陈皮	22
5	川芎	36	15	枸杞	20
6	茯苓	36	16	党参	19
7	柴胡	35	17	何首乌(制)	19
8	黄芩	31	18	郁金	19
9	丹参	31	19	延胡索(醋制)	18
10	木香	26	20	茵陈	17

表5 肝系疾病高MIE的前20位药对

Table 5 Top 20 drug pairs with high MIE of liver disease

No.	药材1		药材2		药对	
	药材	频数/次	药材	频数/次	配伍频数/次	MIE
1	菟丝子	11	枸杞	20	10	0.051
2	陈皮	22	香附(醋制)	22	12	0.043
3	墨旱莲	12	女贞子	11	7	0.038
4	菊花	15	枸杞	20	9	0.037
5	延胡索(醋制)	18	香附(醋制)	22	10	0.037
6	枸杞	20	熟地黄	37	13	0.036
7	熟地黄	37	茯苓	36	17	0.034
8	砂仁	12	陈皮	22	8	0.033
9	砂仁	12	香附(醋制)	22	8	0.033
10	熟地黄	37	山药	10	9	0.032
11	檀香	4	丁香	7	4	0.031
12	牡丹皮	13	山药	10	6	0.031
13	墨旱莲	12	女贞子(酒)	6	5	0.031
14	党参	19	白芍	47	13	0.030
15	香附(醋制)	22	白朮(炒)	14	8	0.030
16	熟地黄	37	川芎	36	16	0.030
17	栀子	17	黄芩	31	10	0.030
18	姜厚朴	6	豆蔻	6	4	0.029
19	何首乌(制)	19	墨旱莲	12	7	0.029
20	茯苓	36	当归	51	19	0.028

2.3 药材配伍网络分析 药材配伍网络由408个节点(药材),1970条边组成。边的颜色深浅与MIE成正比,见图1。药材配伍网络的节点按Glay法可分为10个药材集群($n>3$),同时对集群的相关方剂的主治疾病进行统计分析,见表6。

3 讨论

3.1 基于MIE的药材配伍网络 复杂网络是真实世界存在的客观关系的网络化映射,有助于发现重要的元素和元素集合,其网络拓扑结构分析有助于发现潜在的信息^[21]。尽管复杂网络被广泛用于中药配伍研究,然而,方剂中药材的复杂配伍关系难以量化,单纯基于两种药材共同使用频次构建的药材配伍网络,不能全面呈现中医临床遣方用药的潜在规律,难以反映中药方剂的用药特点。例如,甘草可调和诸药,常作为佐使药与多种药材配伍使用,因而在基于药材共同使用频次构建的中药配伍网络中具有较高使用频率,但不宜认为甘草是起到主要治疗作用的核心药材。为解决这一问题,本文采用MIE方法分析中药的配伍关系,有效呈现核心药对,更全面地体现中药方剂的用药特点。

3.2 高频使用药材 频数统计分析显示,使用频数高的药材有当归、白芍、甘草等;当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* 的干燥根,具有补血调经,活血止痛,润肠通便的功效。现代研究发现当归可通过减弱c-Jun氨基端激酶(JNK)介导的线粒体凋亡以及抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-8(Caspase-8)的表达来减少肝细胞凋亡^[34],对乙酰氨基酚与顺铂引起的药物性肝损伤也有保护作用^[35-36],也可以通过对抗损害肝脏的氧化应激来保护肝脏等^[37-38];白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* 的干燥根,主要养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛。研究发现芍药苷能下调血虚肝郁证模型大鼠脑内谷氨酸含量从而发挥治疗作用^[39],保护缺血性脑损伤大鼠海马线粒体功能^[40],调节自身免疫性甲状腺炎大鼠肠道菌群组成及多样性,改善肠黏膜屏障损伤^[41-42]。甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis*, 胀果甘草 *G. inflata* 或光果甘草 *G. glabra* 的干燥根及根茎,因其味甘性平,能缓和药性或减轻毒副作用,有调和诸药的作用^[43-44],所以在中药成方制剂配伍中使用频率较高。

3.3 重要药对 利用MIE对关联较强的药对进行筛选,MIE值越大代表药材两两之间的联系越强,MIE值最大的药对有菟丝子-枸杞、陈皮-香附(醋制),墨旱莲-女贞子等。菟丝子可滋补肝肾、固精缩尿、安胎、明目止泻^[45],枸杞可益精明目,滋补肝肾。两者联用可有效减轻雷公藤多苷造成的生精障碍大鼠模型血睾屏障的损伤^[46];陈皮可理气健脾、燥湿化痰,香附可行气解郁、调经止痛,两者联用起到舒肝理气作用,可调节脾虚胃溃疡大鼠能量代谢和

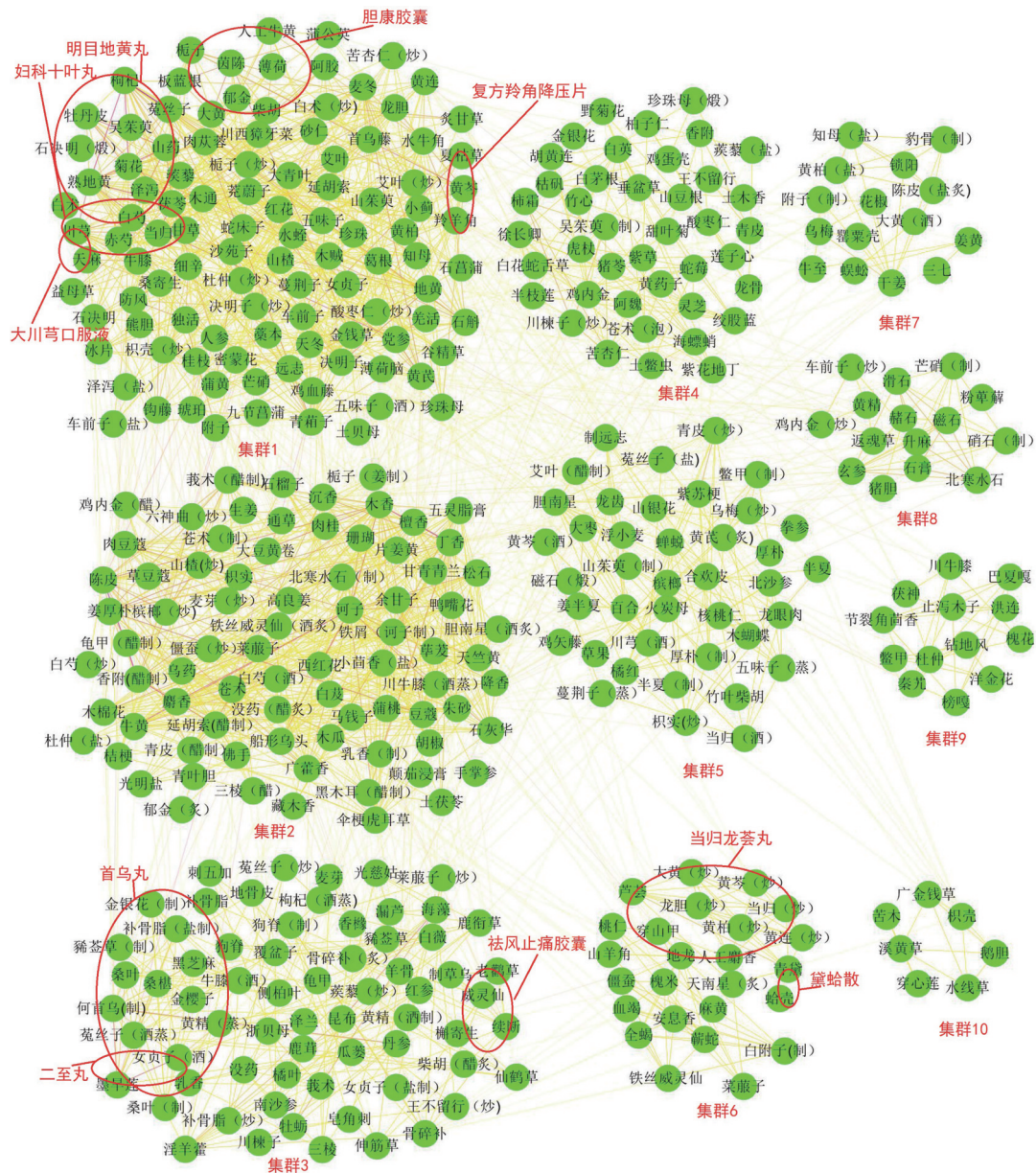


图1 肝系疾病中药成方制剂的药材配伍网络

Fig. 1 Liver disease traditional Chinese patent medicines medicinal material compatibility network

物质代谢紊乱,增强抗氧化能力从而发挥抗溃疡作用^[47],能有效消除暖气、食欲不振、恶心等消化不良症状^[48];墨旱莲、女贞子均具有补益肝肾、滋阴养血之功效,配伍使用可有效调节更年期大鼠激素稳态和脂代谢平衡^[49],显著抑制肝细胞凋亡^[50];菊花与枸杞联用,具有滋肾养肝、清热明目功效,可改善炎症和氧化应激状态,抑制血管新生,对糖尿病视网膜病变具有较好的临床疗效^[51-53];熟地黄具有补血滋阴、益精填髓功效,与枸杞配伍使用可增强补血、滋补肝肾、明目之功,两者联用可提高抗氧化能力、降低氧化应激损伤,延缓视网膜各层细胞的凋亡从而保护光诱导的小鼠视网膜损伤^[54]。

另外,檀香-丁香、党参-白芍、姜厚朴-豆蔻、茯苓-当归等药对具有较高的MIE值。表明这些药对在肝系相关疾病治疗的中药成方制剂中常被联合使用。然而,这些药材联用的作用机制、生物活性、药理药效等方面的研究则鲜有报道。因此,这些药材联用关系的发现为潜在药对的研究提供线索。

3.4 网络集群与疾病 本文以MIE排序的前25%药对构建药材网络并进行集群分析,408种药材可聚类为10个网络集群,对集群的处方组成与适应症进行分析发现,不同药材集群对应特定的中药成方制剂,可应用于肝系疾病的对症治疗。集群1的相关中药成方制剂主要用于治疗消化及代谢疾病、眼

表6 肝系疾病药材配伍网络的集群分析

Table 6 Cluster analysis of medicinal materials compatibility network of liver disease

集群	药材数/味	中药成方制剂数/个	化学分类	疾病	代表性中药成方制剂 ¹⁾
1	107	22	消化和代谢	急性肝炎、慢性肝炎、胆囊炎等	胆康胶囊、肝炎康复丸、护肝片/胶囊/颗粒/丸等
		15	感觉器官(眼科)	青光眼、急性细菌性结膜炎、白内障等	琥珀还睛丸、复明片、和血明目片等
		12	神经	失眠症、神经衰弱、癫痫等	参乌健脑胶囊、大川芎口服液、丹膝颗粒等
		12	心血管	高血压、高脂血症	安宫降压丸、复方羚角降压片、山菊降压片等
		12	泌尿生殖和性激素	先兆流产、功能失调性子宫出血、月经不调、痛经等	参茸保胎丸、春血安胶囊、妇科十味片等
2	79	14	消化和代谢	功能性消化不良、慢性胃炎、肝炎、胆囊炎等	沉香化气丸、越鞠保和丸、大黄利胆胶囊
3	66	6	泌尿生殖和性激素	遗精、更年期综合征、乳腺增生等	二至丸、七宝美髯颗粒、乳块消胶囊等
		1	肌骨骼	骨性关节炎	祛风止痛胶囊
		1	心血管	高血压、高脂血症	首乌丸
4	41	3	消化和代谢	肝炎、胃及十二指肠溃疡等	胃药胶囊、护肝宁胶囊、养正消积胶囊
5	40	1	呼吸	慢性咽炎、咽异感症	金嗓利咽丸
6	25	1	呼吸	咳嗽、支气管扩张症	黛蛤散
		1	消化和代谢	习惯性便秘、老年性便秘、痔疮等	当归龙荟丸
7	15	1	肌骨骼	重症肌无力、腰腿痛	健步丸
8	15	1	感染	急性重度感染性休克、小儿高热惊厥	紫雪散
9	13	1	消化和代谢	胆囊炎、黄疸型肝炎	十三味楞嘎散
10	7	1	消化和代谢	急性胆囊炎、胆管炎	消炎利胆片

注:¹⁾中药成方制剂有60%的药材在该集群中。

科疾病、心血管疾病、神经系统疾病、泌尿生殖和性激素疾病;如胆康胶囊临床主治胆囊炎^[55-56],护肝片、护肝胶囊用于药物性肝损伤的预防与治疗以及慢性乙型肝炎的治疗^[57-59],和血明目片用于视网膜静脉阻塞黄斑水肿、青光眼、糖尿病眼底出血等疾病的治疗^[60-62],参乌健脑胶囊治疗老年慢性失眠、小儿癫痫^[63-64]。集群2的相关中药成方制剂主要用于治疗消化及代谢疾病,如沉香化气丸、越鞠保和丸可治疗功能性消化不良^[65-66]、大黄利胆胶囊用于胆囊炎的治疗^[67]。集群8的中药成方制剂是紫雪散,具有清热解毒,止痉开窍之功效^[68],主要用于热病的治疗,方中羚羊角可以凉肝息风止痉,有效控制高热惊厥,治疗急性重度感染性休克^[69]。集群9的药材属于十三味楞嘎散,该方剂为藏族药方,临床上主要用于肝炎、胆囊炎的治疗。每个网络集群药材对应不同的中药成方制剂及主治疾病,这为疾病的临床中医治疗提供了新的参考。

4 结论

本文以肝病为适应证的中成药制剂为研究对象,依据MIE法构建并分析方剂的药材配伍网络,从而发现了重要的潜在药对和常用药材组合,为探

索中医临床用药规律、创新中药研发提供了参考,并为中药配伍规律研究开展了方法学探索。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 先小乐,常宏,丁培杰,等. 中医脏腑学说浅析[J]. 河南中医,2019,39(8):1147-1151.
- [2] 谢小峥,杨梦蝶,陈健,等. 中医肝藏功能及其脏腑关系的研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(12):101-106.
- [3] 韦昱,吴昊,唐利龙,等. 中医肝主疏泄生理功能研究现状与分析[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(9):2017-2020.
- [4] 过红玲,顾浩,王耘,等. 基于药性组合归肝经中药药理作用特征研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(13):2409-2412.
- [5] ALI M, KHAN T, FATIMA K, et al. Selected hepatoprotective herbal medicines: evidence from ethnomedicinal applications, animal models, and possible mechanism of actions [J]. Phytother Res, 2018,32(2):199-215.
- [6] 金云隆. 针刺联合柴胡疏肝丸治疗肝胃不和型功能性消化不良临床研究[J]. 陕西中医,2018,39(3):

- 400-402.
- [7] 江永美,潘小明,王慧玲,等. 柴胡舒肝丸辅助艾司西肽普兰治疗老年女性脑卒中后抑郁症的临床疗效研究[J]. 实用药物与临床,2019,22(3):299-302.
- [8] HE Z, FAN R, ZHANG C. Chaihu-Shugan-San reinforces CYP3A4 expression via pregnane X receptor in depressive treatment of liver-Qi stagnation syndrome[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019,doi:10.1155/2019/9781675.
- [9] 费春美,陈立胜,王建琼. 六味地黄丸合逍遥丸化裁方联合常规西药治疗老年帕金森病失眠(肾虚肝郁型)的效果[J]. 中外医学研究,2021,19(14):51-53.
- [10] 黄佳,王峥. 知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗儿童难治性肾病综合征的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(10):70-75.
- [11] ZHAO Y, YU J, LIU J, et al. The role of Liuwei Dihuang pills and ginkgo leaf tablets in treating diabetic complications [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2016,doi:10.1155/2016/7931314.
- [12] 陈莉茹,吴琼,郭丽,等. 桂附地黄丸治疗药物性高催乳素血症的临床效果观察[J]. 中药药理与临床,2017,33(3):206-208.
- [13] 张学昇,许传勤,刘燕,等. 中药复肝灵治疗肝脏疾病的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2015,8(33):124-125.
- [14] SOGUNMEZ N, AKTEN E D. Distinctive communication networks in inactive states of β_2 -adrenergic receptor: mutual information and entropy transfer analysis [J]. Proteins, 2020, 88 (11) : 1458-1471.
- [15] 刘杰辉,陶卓,王桂梅. 基于互信息改进的VMD算法及管道泄漏信号降噪[J]. 现代电子技术,2021,576(1):61-65.
- [16] LACHMANN A, GIORGI FM, LOPEZ G, et al. ARACNe-AP: gene network reverse engineering through adaptive partitioning inference of mutual information[J]. Bioinformatics, 2016, 32 (14) : 2233-2235.
- [17] 黄杰贤,杨冬涛,龚昌来. MIE与区域特征结合的图片匹配研究[J]. 激光与红外,2013,43(1):98-103.
- [18] 高爽,栾小丽,刘飞. 基于MIE-近红外光谱的过程模式故障检测[J]. 光谱学与光谱分析,2019,39(6):1736-1741.
- [19] BAO G, LI D, MEI Y. Key frames extraction based on optical-flow and mutual information entropy [J]. J Phys Conf Ser, 2020, doi: 10.1088/1742-6596/1646/1/012112.
- [20] LI S, ZHANG B, JIANG D, et al. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae [J]. BMC Bioinformatics, 2010, 11 (11) : 136-147.
- [21] ZHANG Q R, KONG X J, XU H Y, et al. Progress of studies on traditional chinese medicine based on complex network analysis [J]. WJTCM, 2017, 3 (3) : 28-37.
- [22] 吴明功,叶泽龙,温祥西,等. 基于复杂网络的空中交通复杂性识别方法[J]. 北京航空航天大学学报,2020,46(5):839-850.
- [23] 邢玲,邓凯凯,吴红海,等. 复杂网络视角下跨社交网络用户身份识别研究综述[J]. 电子科技大学学报,2020,49(6):905-917.
- [24] 胡晨骏,何菊,谢佳东,等. 基于复杂网络的中药半枝莲系统生物学信息挖掘方法[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(9):1506-1514.
- [25] 梁力伟,丁长松. 复杂网络在中医药领域应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(10):131-136.
- [26] 严蓓华,杨铭,陈佳蕾,等. 复杂网络在中医药方面的研究和应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(7):276-280.
- [27] LEE M J, JUNG W, KIM Y, et al. Exploring the combination and modular characteristics of herbs for alopecia treatment in traditional Chinese medicine: an association rule mining and network analysis study[J]. BMC Complement Altern Med,2018,18(1):204-210.
- [28] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med,2013,11(2):110-120.
- [29] SHIM J E, LEE I. Weighted mutual information analysis substantially improves domain-based functional network models [J]. Bioinformatics, 2016, 32(18):2824-2830.
- [30] KINNEY J B, ATWAL G S. Equitability, mutual information, and the maximal information coefficient [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111 (9) : 3354-3359.
- [31] 李海英,贺鹏,樊启猛,等. 桃红四物汤HPLC指纹图谱的总量统计矩及一次稳态投料量分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(15):37-43.
- [32] 王岩,陈耀然,韩兆龙,等. 基于互信息理论与递归神经网络的短期风速预测模型[J]. 上海交通大学学报,2021,55(9):1080-1086.
- [33] M VAN DE VELDEN, A IODICE D'ENZA, F PALUMBO, et al. Cluster correspondence analysis[J]. Psychometrika,2017,82(1):158-185.
- [34] WANG K, SONG Z, WANG H, et al. *Angelica sinensis*

- polysaccharide attenuates concanavalin A-induced liver injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 31:140-148.
- [35] CAO P, SUN J, SULLIVAN M A, et al. *Angelica sinensis* polysaccharide protects against acetaminophen-induced acute liver injury and cell death by suppressing oxidative stress and hepatic apoptosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 111: 1133-1139.
- [36] 付兆媛, 马承旭. 当归多糖对顺铂化疗H22腹水瘤小鼠所致肝脏损伤的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 4(3):68-72.
- [37] CHANG H F, LIN Y H, CHU C C, et al. Protective effects of *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, and *Schizandra chinensis* extract on liver injury in rats[J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(6):995-1009
- [38] WANG K, TANG Z, ZHENG Z, et al. Protective effects of *Angelica sinensis* polysaccharide against hyperglycemia and liver injury in multiple low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetic BALB/c mice [J]. *Food Funct*, 2016, 7(12):4889-4897.
- [39] 李伟, 王景霞, 葛阳, 等. 芍药苷对血虚肝郁证模型大鼠海马谷氨酸及其不同类型受体mRNA表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(4):1241-1244.
- [40] 陈小丽, 李红霞, 杨磊, 等. 白芍总苷预处理对缺血性脑损伤大鼠海马线粒体功能的保护作用研究[J]. *中国中医急症*, 2020, 29(3):437-440.
- [41] 牧亚峰, 向楠, 左新河, 等. 白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的影响[J]. *中草药*, 2021, 52(11):3269-3277.
- [42] WANG R, XIONG A Z, TENG Z Q, et al. Radix *Paeoniae Rubra* and Radix *Paeoniae Alba* attenuate CCl₄-induced acute liver injury: an ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry (UPLC-MS) based metabolomic approach for the pharmacodynamic study of Traditional Chinese Medicines (TCMs) [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(11): 14634-14647.
- [43] PASTORINO G, CORNARA L, SOARES S, et al. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*): a phytochemical and pharmacological review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12):2323-2339.
- [44] YANG R, YUAN B C, MA Y S, et al. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1):5-18.
- [45] KOCA-CALISKAN U, YILMAZ I, TASLIDERE A, et al. *Cuscuta arvensis* Beyr "Dodder": *in vivo* hepatoprotective effects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats [J]. *J Med Food*, 2018, 21(6):625-631.
- [46] 管斯琪, 祝雨田, 董雷, 等. “菟丝子-枸杞子”药对修复生精功能障碍大鼠血睾屏障的机制研究[J]. *中国性科学*, 2020, 29(2):100-107.
- [47] 刘岩, 刘志洋, 王馨怡, 等. 木香顺气丸对脾虚胃溃疡模型大鼠能量代谢和物质代谢的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(10):2495-2499.
- [48] 吕琪新. 沉香化气丸加多潘立酮治疗功能性消化不良餐后不适综合征37例[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2012, 20(11):517-518.
- [49] 陈马兰, 唐胤泉, 姜耘宙, 等. 女贞子和墨旱莲对更年期大鼠内分泌系统和脂代谢的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(10):2366-2368.
- [50] 赵海梅, 周步高, 王馨, 等. 二至丸预防和治疗性给药对大鼠损伤后肝细胞再生障碍的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16):128-132.
- [51] 李奕萍. 明目地黄丸联合甲钴胺治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(10):3044-3049.
- [52] 刘立伟. 芪蛭通络胶囊合杞菊地黄丸治疗非增殖期糖尿病视网膜病变临床观察[J]. *光明中医*, 2019, 34(14):2152-2154.
- [53] 吴哈哈. 石斛夜光丸的光感受器细胞保护效应及视网膜重塑相关机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [54] 王雪纯, 张伟, 郭雅图, 等. 熟地黄、枸杞子及其混合提取物对小鼠视网膜损伤的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2021, 41(1):12-17.
- [55] 黄群, 刘亚洲. 胆康胶囊联合拉氧头孢钠对慢性胆囊炎患者TNF- α 、 β -EP和SOD的影响[J]. *北方药学*, 2020, 17(4):108-109.
- [56] 李旭彤, 石庆龙, 曹双军, 等. 胆康胶囊对胆结石伴胆囊炎术后患者胆道内环境及炎症因子的影响[J]. *中国药业*, 2019, 28(24):55-57.
- [57] 赵东贤, 洪艳, 王军. 和血明目片联合视网膜激光光凝对视网膜静脉阻塞黄斑水肿患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2021, 43(6):1476-1480.
- [58] 陈彦婷, 李山祥, 何宏. 和血明目片联合胞磷胆碱钠对青光眼患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2021, 43(6): 1467-1471.
- [59] 周黎纹. 和血明目片治疗糖尿病眼底出血的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(28):74-75.
- [60] LV S, YU H, LIU X, et al. The study on the mechanism of Hugaan tablets in treating drug-induced liver injury induced by atorvastatin [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:683707.
- [61] 李晶媛, 田琦, 李树臣. 护肝片治疗结核病药物所致

- 肝损伤疗效及对生活质量影响观察[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 127-129.
- [62] 贾珍, 沈有秀, 罗梦琳. 护肝胶囊联合硫普罗宁治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(12): 3677-3681.
- [63] 郭丰义, 沈玉莲, 郭建峰. 参乌健脑胶囊治疗老年慢性失眠 60 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 230-233.
- [64] 许珂. 参乌健脑胶囊联合丙戊酸钠对癫痫患儿脑电图及血清 APN leptin 表达的影响研究[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(4): 475-477.
- [65] 吕琪新. 沉香化气丸加多潘立酮治疗功能性消化不良餐后不适综合征 37 例[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(11): 517-518.
- [66] 王飞, 刘姝, 杨成俊, 等. 越鞠保和丸联合盐酸伊托必利片治疗功能性消化不良的疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(1): 93-96.
- [67] 赵磊, 刘晓政, 郭磊, 等. 大黄利胆胶囊联合左氧氟沙星治疗急性胆囊炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(11): 2196-2200.
- [68] 吕邵娃, 武印奇, 李永吉, 等. 凉开三宝之紫雪“方”与“剂”的历史沿革[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 212-218.
- [69] 鄢家苗, 许霞. 紫雪散、参芪扶正注射液联合西医疗急性重度感染性休克疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(36): 4079-4082.

[责任编辑 顾雪竹]

· 书讯 ·

骨质疏松性骨折患者生化指标的检验

——评《临床生化检验学》

骨质疏松主要是由于多种原因导致的骨组织微细结构改变与破坏, 致使骨脆性逐渐升高, 使得患者骨质疏松性骨折的发生率逐渐增加。骨质疏松性骨折患者中, 桡骨远端骨折、胸腰段脊椎及肱骨骨折情况较为常见, 由于机体骨质量相对较差, 致使骨折后内固定物与植入物的牢固程度相对较差, 从而极易出现松动, 延缓骨折愈合过程, 有再次增加患者骨折的风险。骨质疏松患者若出现骨折情况, 则极易导致骨折部位出现疼痛、畸形甚至功能障碍等情况, 部分老年患者因对疼痛的敏感性较低, 从而极易导致漏诊、误诊出现, 因此, 应引起临床的高度重视, 对患者疾病早期诊断和早期治疗, 对患者临床预后均具有十分重要的作用。经过相关研究显示, 血清生化指标对多种疾病检测诊断及其重要。

《临床生化检验学》, 姜旭淦、鞠少卿主编, 由科学出版社 2020 年 4 月出版。探讨了不同血清生化指标检测对骨质疏松性骨折患者的诊断效果。在医学检验技术当中, 临床生物化学检验课程在医学检验技术专业中至关重要, 其主要包含生化检验技术与临床生化技术两方面的内容, 向临床提供及时、准确且有效的检验报告是其临床检验技术的核心内容。临床生物化学检验是经由生物化学、临床医学及化学等多学科相互融合而逐渐发展起来的一门交叉学科, 该学科在医学实践及医学理论中均具有至关重要的作用, 在医院检验科中占据的内容也相对较广。该书主要按照基本理论、基本知识与基本技能为原则, 章节内容依照临床生化检验学简介、实验室内的质量管理、检验方法评价、生化检验的应用技术、物质代谢的生化检验指标及器官、组织与系统疾病的生化检验指标等进行详细介绍, 从而达到循序渐进、体系清晰的介绍效果。将生化检验技术与指标的测定方法进行有效结合, 并注重相关临床指标的准确运用, 从而能够帮助广大医学生对临床生化检验学的相关内容进行全面了解, 进而为相关疾病的临床实验室诊断、预后评估及疾病预防等提供准确信息。结合检验发现, I 型胶原蛋白 C 末端交联端 (s-CTX) 能够对骨吸收情况进行较好反应, 其中的 CTX 主要在 I 型胶原分子间交联物的重要区段内存在。s-CTX 在机体内不被降解, 且不易被重新利用, 能够对胶原纤维的讲解情况进行准确反映, 此外, 该指标主要来源于成熟的胶原纤维, 其检测的敏感度及特异度均较高, 加之其检测方法相对简单, 因此, 临床中主要采用 s-CTX 指标对代谢性骨病的骨吸收状况进行判定, 并监测及评价骨量与抗骨吸收治疗。另外, I 型胶原是在骨与软骨内唯一存在的一种胶原类型, 从羧基端向氨基端延伸, 进而促进前 I 型胶原前体的形成, 并能够对 I 型胶原的合成速率进行准确反映, 若其合成速率加快则表明机体骨转换情况较为活跃。骨钙素则是经由成骨细胞与牙质细胞共同合成的一种具备特殊性质的骨蛋白, 并主要分泌非胶原蛋白, 经生成后部分能够进入骨基质并且与其结合, 致使其部分能够有效释放到血液当中。目前研究表明, 骨钙素是对骨形成速率进行准确反映的特异性指标。而血清骨特异性碱性磷酸酶则主要经由成骨细胞产生, 同时是成骨细胞成熟并具备活性的重要标志物, 对于了解成骨细胞的具体状态具有至关重要的作用。经研究显示, 与正常健康者比较, 骨质疏松性骨折患者的 s-CTX, I 型原胶原 N-端前肽及碱性磷酸酶指标均较高, 血清骨钙素水平则较低。因此, 通过结合临床生化检验学对骨质疏松性骨折患者的骨形成指标、血清骨吸收指标及骨代谢指标进行检测, 对于骨折患者病情判定及骨折情况评估等均具有至关重要的应用价值。

《临床生化检验学》具有临床与实验室相结合的特点, 注重生化检测指标等临床应用特色, 通过语言及图文并茂等方式, 帮助临床医生和检验人员对有关疾病诊断、疗效观察和预后判断等相关生化检验学的内容加深了解, 供临床和实验研究人员、医药院校师生的学习和参考。

(作者王晓琴, 枫林街道社区卫生服务中心, 上海 200030)