

基于复杂网络分析国医大师周仲瑛治疗 类风湿关节炎的用药经验

朱亚梅, 李桓, 周学平*

(南京中医药大学, 国医大师周仲英工作室, 南京 210023)

[摘要] **目的:**利用复杂网络分析方法,总结国医大师周仲瑛治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的临证用药规律。**方法:**纳入符合类风湿关节炎诊断标准患者166例,845诊次,将全部诊疗信息录入结构化临床信息采集系统,应用“名老中医临床信息采集系统”的数据库进行复杂网络分析,对国医大师周仲瑛教授治疗RA的核心药物及配伍规律进行数据挖掘。**结果:**周仲瑛教授治疗RA的核心药物有青风藤、地黄、黄芪、鬼箭羽、防己、赤芍、炙僵蚕、炙全蝎、制南星、炙桂枝、黄柏等,对RA的治疗祛风除湿、清热通络、温经散寒、化痰祛瘀、扶正补虚为主。**结论:**运用复杂网络分析方法的研究结果,充分反映了周仲瑛教授对RA病机的认识、辨证思路及组方用药特色。

[关键词] 复杂网络分析; 类风湿关节炎; 辨证用药; 周仲瑛教授

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)09-0198-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016090198

Prescription Experiences of Professor ZHOU Zhong-ying in Treating Rheumatoid Arthritis Based on Complex Networks Analysis

ZHU Ya-mei, LI Huan, ZHOU Xue-ping*

(Nanjing University of Chinese Medicine, ZHOU Zhong-ying's Studios, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the prescription experiences of professor ZHOU Zhong-ying in treating rheumatoid arthritis (RA) based on complex networks analysis. **Method:** Totally 166 RA cases (845 encounters) were selected as the clinical cases, and their diagnosis and treatment information was transformed into structured electronic medical record system. Then the complex network method was used with ‘Prestigious Traditional Chinese Medicine Specialists Clinical Information Collection System’, to dig out the core herbs and prescription rules of professor ZHOU Zhong-ying for treating RA. **Result:** The core herbs used by professor ZHOU Zhong-ying for RA included *Sinomenii Caulis*, *Rehmanniae Radix*, *Astragali Radix*, *Euonymus Alatus*, *Stephaniae Tetrandrae Radix*, *Paeoniae Radix Rubra*, *Bombyx Batryticatus*, *Scorpio*, *Arisaema Cum Bile*, *Cinnamomi Ramulus*, *Phellodendri Chinensis Cortex*, etc. The main therapy for RA was based on dispelling wind and eliminating dampness, clearing heat and dredging collaterals, warming channel and expelling cold, dissipating phlegm and removing blood stasis, strengthening the body resistance and tonifying deficiency. **Conclusion:** The results of complex network analysis fully reflected professor ZHOU Zhong-ying’s clinical perceive of pathogenesis, syndrome differentiation and medication features of RA.

[Key words] complex network analysis; rheumatoid arthritis; syndrome differentiation; professor ZHOU Zhong-ying

[收稿日期] 20151208(009)

[基金项目] 江苏省科技创新团队资助项目(2007);江苏高校优势学科建设工程项目(2011)

[第一作者] 朱亚梅,博士,从事中医内科学(风湿病)研究,Tel:15951945499,E-mail:zym-1220@163.com

[通讯作者] *周学平,教授,研究员,博士生导师,从事中医内科学(风湿病)研究,Tel:025-85811642,E-mail:zxp@njutcm.edu.cn

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种临床常见的风湿免疫性疾病,主要表现为自身免疫的紊乱,进而引起滑膜炎和骨质破坏,可影响全世界 1% 的人口,发病率和致残率较高,属临床常见难治病^[1]。目前 RA 的治疗方案^[2]主要以非甾体抗炎药、慢作用抗风湿药、糖皮质激素及生物制剂等药物控制病情、改善关节功能及预后为主,但由于药物的副作用及耐受性的个人体差异等因素,部分患者疗效差强人意,RA 的治疗仍存在许多有待研究的问题。RA 属于中医“痹证”范畴,中医中药在临床上治疗本病的长期历史中积累了大量的有效方药和丰富的经验^[3]。

国医大师周仲瑛教授(以下简称“周老”)长期从事中医临床、教学、科研工作,对多种疑难病症(如心、肺、脑血管病,肝胆、脾胃疾病,免疫性疾病及肿瘤等)的治疗积累了丰富的临床经验,擅长发挥中医辨证论治的优势,具有良好的疗效^[4]。名老中医的经验为经过长期的临床经验所累积并经过反复临床验证的,数据挖掘方法的不断发展为总结名老中医的经验提供了重要手段^[5-6]。利用复杂网络分析方法分析组成复杂系统的多个元素,其内在可以因某一种潜在关系而相互连接,并形成结点,能反映其整体的、共性的部分或全部特征,在生物学、社会、商业、计算机网络等领域广泛应用^[7]。近年来也有不少学者将复杂网络引入到中药核心处方及主要加减用药的知识发现分析^[8-11],采用多尺度骨干网络分析、多层核心网络分析等方法,筛选临床数据,进行复杂网络构建,从稠密的网络中自动分析抽取核心的中药网络及其多层次的加减配伍网络^[8],从临床处方中分析获得兼具共性与个性特点的处方用药知识,实现处方网络结构分析。本研究拟通过临床信息的数据化处理,采用复杂网络分析的技术方法,对周老治疗 RA 的核心方药进行数据挖掘,解析其治疗思路,揭示其中的用药规律。

1 材料与方法

1.1 病例纳入标准^[12] 符合 1987 年美国风湿病学会的 RA 分类标准或者 2009 年美国风湿病学会与欧洲风湿病学会联合提出的 RA 诊断标准。

1.2 病例资料 本文病案来源于国医大师周仲瑛传承工作室数据库,选择在 1990 年 1 月—2015 年 1 月期间在经周老亲自诊治的 RA 患者,病案内容均由周老口述,学生电脑记录存档,病例资料内容包括患者的一般资料、四诊信息(症状、体征、苔脉等)和

实验室及相关理化检查、中西医诊断、病机归纳、处方用药、西医分类等。符合上述诊断标准,收集资料基本齐全,共 166 例,包括多次复诊,共 845 诊次,纳入本次研究。

1.3 研究方法

1.3.1 数据库说明 本研究使用数据库为隶属于“名老中医临床信息采集系统”的中医临床科研信息一体化技术平台,该系统由北京市科技计划重大项目课题的“基于信息挖掘技术的名老中医临床诊疗经验研究”课题组建立。

1.3.2 数据采集 采集病例的文本信息^[13],对采集收集的医案信息数据存在的错别字、同种药物有不同表述、一词多种表述等问题进行预处理。数据前期整理及规范录入完成后,进行数据汇总,形成数据库,以利于数据挖掘。对文本信息结构化处理并录入^[14],形成可分析的结构化数据,数据录入严格按照标准操作规程进行。

1.3.3 复杂网络分析 本研究复杂网络的构建使用了 Liquorice 系统数据挖掘平台,并通过联机分析系统进行中药配伍的直观化展示。应用的算法有:①多尺度骨干网络分析(Multiscale backbone),是一种基于统计模型的显著边发现方法,通过该算法可以将显著边留下,同时根据设定的参数值去掉其他边,置信(Wconfidence)在统计学上一般取 0.95。②多层核心网络分析(Hierarchical networks),对网络进行层次划分之后的展示,一般需要指定 2 个参数 Layer Number(层数,决定从网络中心到网络外围生成网络图的个数)和 Degree Coefficient(度系数,决定了生成图的密集程度,值越小,留下的结点越多)。本研究中设定 Layer Number = 3, Degree Coefficient = 2。这 2 种算法可以实现从稠密的复杂网络中自动分析抽取核心的中药配伍网络及其相应的多层次子网络。

2 结果

2.1 周仲瑛教授治疗 RA 核心药物及配伍规律 数据库统计频率较高药物依次为青风藤、地黄、黄芪、鬼箭羽、防己、赤芍、僵蚕、全蝎、制南星、炙桂枝、黄柏、秦艽、炒苍术、石楠藤、雷公藤、鸡血藤、广地龙、知母等药物,见表 1。基于复杂网络图分析方法,根据处方中药物的使用频次及该药与其他药物配伍的频度,结合网络图及节点大小能直观看出常用药物和使用较多药物,及与周围药物关联强度最高药物,可以分析出周仲瑛教授治疗 RA 的常用药物即核心处方,对应核心病机和主要证候等。复杂

网络图分析方法的可视化处方配伍网络见图 1, 图 1 中节点表示组成方剂的单味药, 利用每一味药物与周围药物的连线表示配伍关系, 药物节点之间的连接线的边权重即药物配伍次数, 在一定程度上表现了药物之间同时配伍应用的强度, 与表 2 中药物配伍频度相对应。图 1 可以直观地看出青风藤、地黄、黄芪、鬼箭羽、防己、赤芍、炙僵蚕、炙全蝎、制南星、炙桂枝、黄柏等处于处方配伍网络的核心, 与其他药物配伍最多。结合表 2 数据提示青风藤-地黄配伍频度最高, 其次为青风藤-鬼箭羽, 再其次为黄芪-青风藤、赤芍-青风藤、防己-青风藤、青风藤-炙全蝎、青风藤-制南星、青风藤-炙僵蚕等。

表 1 常用药物频数统计

Table 1 Frequency statistics of commonly adopted herbs in prescription

药物	频数/次	药物	频数/次	药物	频数/次
青风藤	592	黄柏	325	苍耳草	214
地黄	519	秦艽	316	当归	205
黄芪	431	苍术	307	白术	203
鬼箭羽	418	石楠藤	300	威灵仙	199
防己	371	雷公藤	296	露蜂房	198
赤芍	360	鸡血藤	288	老鹤草	196
炙僵蚕	360	广地龙	281	炮山甲	193
炙全蝎	352	知母	262	片姜黄	190
制南星	351	仙灵脾	254	川石斛	185
炙桂枝	327	炒白芍	248	鹿衔草	175

表 2 两味药物配伍组合频数统计

Table 2 Frequency statistics of commonly adopted combinations of two herbs in prescription

节点一	节点二	权重*	节点一	节点二	权重*
青风藤	地黄	387	青风藤	鸡血藤	239
青风藤	鬼箭羽	346	黄柏	地黄	233
黄芪	青风藤	309	青风藤	黄柏	233
赤芍	青风藤	298	炙全蝎	鬼箭羽	230
防己	青风藤	297	地黄	炙全蝎	229
青风藤	炙全蝎	297	知母	地黄	229
青风藤	制南星	296	鬼箭羽	石楠藤	228
炙僵蚕	青风藤	296	地黄	黄芪	226
防己	地黄	287	鬼箭羽	黄芪	226
炒苍术	黄柏	271	制南星	鬼箭羽	226
青风藤	石楠藤	268	地黄	炙僵蚕	221
炙桂枝	青风藤	265	地黄	赤芍	221
地黄	鬼箭羽	264	炙桂枝	鬼箭羽	220
秦艽	青风藤	257	防己	制南星	219
鬼箭羽	炙僵蚕	255	黄芪	制南星	218
雷公藤	青风藤	251	防己	炒苍术	216
炙桂枝	赤芍	251	赤芍	炙僵蚕	215
制南星	炙全蝎	247	黄芪	赤芍	210
炙桂枝	黄芪	246	青风藤	炒苍术	209
地黄	广地龙	244	防己	鬼箭羽	208
赤芍	鬼箭羽	242	地黄	石楠藤	207
防己	黄柏	239	黄芪	防己	203
秦艽	地黄	239	炙桂枝	制南星	203

注: * 表示药物之间的关联频度。

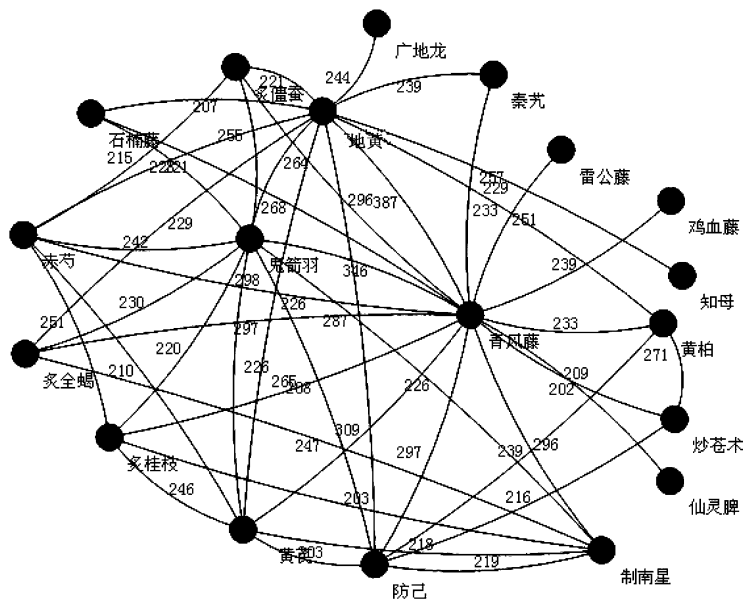


图 1 核心处方配伍网络

Fig.1 Network diagram of core prescriptions and drug combinations

2.2 周仲瑛教授治疗 RA 主要加减辨证用药特点 为进一步挖掘周老临床随证加减用药的变化规律,在去除核心方药物的基础上进行配伍规律分析,从而得到第 1 层次核心药物加减配伍子网络图——主要药物配伍(图 2),第 2 层次核心药物加减配伍子网络图——次要药物配伍(图 3),对应相应兼证和次要症状的辨证用药规律。如图所示较常配伍的药物组:制川乌、制草乌、细辛、露蜂房、威灵仙、片姜黄;当归、白芍、白术、炙甘草;桑寄生、鹿衔草、老鹤草;南沙参、北沙参、麦冬、玄参、太子参等。

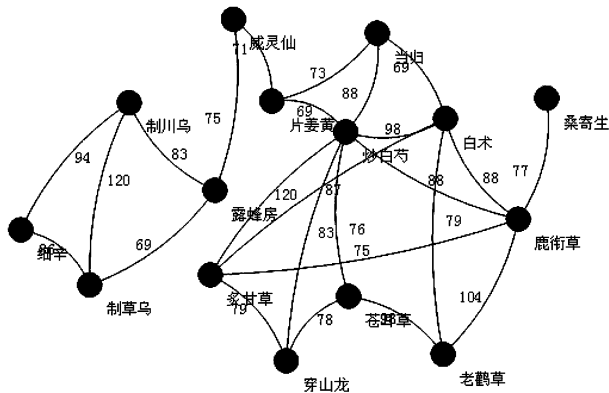


图 2 第 1 层次核心药物加减配伍子网络
Fig. 2 First-order sub-network diagram of core drug combinations

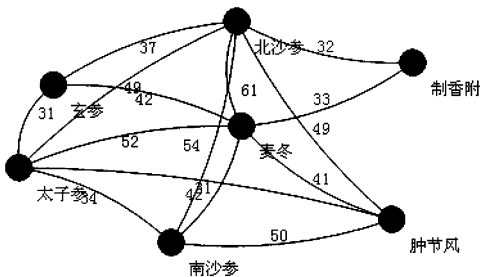


图 3 第 2 层次核心药物加减配伍子网络
Fig. 3 Second-order sub-network diagram of core drug combinations

3 讨论

3.1 从核心药物分析 RA 的基本病机 周老提出的“构建以病机为核心、病机证素为单元的辨证论治新体系”,围绕病机之间的兼夹、复合、转化关系以及疾病、系统疾病病机演变规律进行探索研究,指导临床辨识病机、处方用药^[15]。从本次研究结果可见,周老治疗 RA 的核心药物为青风藤、地黄、黄芪、鬼箭羽、防己、赤芍、炙僵蚕、炙全蝎、制南星、炙桂枝、黄柏等,通过分析研究周老的用药经验,认识 RA 的基本病机。

周老的核心用药中,以青风藤出现频次最高。周老认为 RA 的主要病机为风湿热邪阻滞经络,或

由直接感受风湿热之邪,或外感风寒湿邪蕴而化热,或由内伤脏腑功能失调,内外相因,同气相召,导致风湿热痹;故用味苦、辛之青风藤祛风除湿通络,若为湿热偏盛,则用黄柏;风湿偏盛,则用防己。RA 的病理性质属本虚标实,往往在标实之时亦寓有本虚。周老另一味核心用药是地黄,具有补益肝肾之阴的功效。盖肾主骨、肝主筋,针对的基本病机为肝肾阴虚,不能濡养筋骨,且肝肾不足,外邪易乘虚而入,发为本病。周老针对气血亏虚的病机多用黄芪。黄芪为补气养血之要药,且能益气固表、托邪外出,主入肺、脾、肝、肾经。痹症日久,耗伤气血,气血亏虚则邪气乘虚而入,流注筋骨血脉,搏结于关节而发生关节痹痛,正如《黄帝内经》所言:“血气皆少,感于寒湿,则善痹骨痛;血气皆少,善痿厥足痹。”鬼箭羽一味,苦、寒,行血通经、散瘀止痛。RA 病久,邪阻经络,气血运行失畅,津液凝滞为痰瘀,血滞热郁,经络不通,不通则痛,使本病日益难解。或用赤芍凉血化瘀,以针对血行涩滞,日久化热,瘀热胶结经络,浸淫筋骨的病机;或用制南星燥湿化痰通络,解痰瘀互结,络脉不畅,血行涩滞之机;或用炙僵蚕、炙全蝎走窜入络,搜剔逐邪,此时为痰瘀痼结、深伏经络;或用桂枝温经通脉,并能辛散络中郁热。

周老认为由于个体禀赋差异、病程长短、生活起居等因素的影响,在 RA 病机演化过程中常以“复合病机”为患,风、寒、湿、热、痰、瘀等多种病理因素相互复合、兼夹、转化,从而表现为不同而复杂的致病特点。本病多因禀赋素虚,调摄不慎,素体阳虚则风寒湿邪易侵,或阴血亏耗、经络蓄热则风湿热邪外袭,邪郁而壅,风寒湿热痰瘀互结,留于关节、筋骨、肌肉而致久痹。可见,由复杂网络分析结果所揭示的临床用药经验,能充分体现周老对本病基本病机的认识。

3.2 从核心药物配伍挖掘临证特色 周老核心组方药物主要分为五类:一是青风藤、防己等祛风除湿药,若风湿偏胜,则配伍雷公藤、秦艽等加强祛风除湿、通络止痛,用于关节游走疼痛者。二是如黄柏等清热通络类,若选用苍术、知母等配伍,则用于治疗湿热偏胜者,常表现为关节疼痛肿胀、压痛、灼热,甚则红肿,舌质红,苔黄腻等;三是炙桂枝等温经散寒类,以治疗寒湿偏胜者,如配伍制川乌、制草乌、细辛、片姜黄、威灵仙等温经散寒除湿,用于肢体关节疼痛,局部有冷感,舌质淡者;四是制南星、鬼箭羽、赤芍、炙僵蚕、炙全蝎等化痰祛瘀类,配伍地龙、露蜂房等化痰祛瘀搜风剔络药,则用于痰瘀胶结,深入骨

骹,疼痛不止,关节变形、活动不利者。五为黄芪、地黄等扶正补虚类,如配伍仙灵脾补肾阳,选用桑寄生、鹿衔草、老鹤草、穿山龙等配伍强筋壮骨,证见腰膝酸软,肌肉瘦削等;如选用当归、白芍、白术、炙甘草、鸡血藤、石楠藤等配伍益气养血和络,则用于兼有气血不足者,证见膝软乏力,短气,面色少华等。如用太子参、秦艽、玄参、南沙参、北沙参、麦冬等配伍,益气养阴清络热,用于风寒湿热久郁阻络、化热耗气伤阴者,证见午后潮热,心烦口干,疲劳乏力等。周老临证围绕病机之间的兼夹、复合、转化关系灵活处方用药。通过复杂分析网络直观清晰反映药物配伍加减变化,体现了周老辨证用药的特色。

本研究利用中医临床科研信息一体化技术平台,能够基于真实世界对临床实际数据进行知识挖掘,通过对国医大师周仲瑛教授治疗RA处方配伍结构的复杂网络分析,在一定程度上反映了周老对本病病机的认识及辨治思路。该方法对名老中医经验的传承和发掘、指导临床药物的配伍应用具有一定意义。

[参考文献]

[1] Cascão R, Rosário H S, Souto-Carneiro M M, et al. Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors[J]. *Autoim Rev*, 2010, 9(8): 531-535.

[2] Smolen J S, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. [J]. *Nat Rev Rheum*, 2015, 11(5): 276-289.

[3] 单书健. 古今名医临证金鉴(痹症卷)(上下)[M]. 北京:中国中医药出版社, 2011:1-7.

[4] 陈四清. 周仲瑛临证医案精选[M]. 北京:人民军医出版社, 2011:1-10.

[5] 龙伟,刘培勋,高静. 现代信息技术在中药复方研究中的应用[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(13): 1260-1263.

[6] 吴嘉瑞,郭位先,蔺梦娟,等. 基于数据挖掘的国医大师颜正华含桑寄生处方用药规律分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(22): 197-202.

[7] 张润顺,周雪忠,姚乃礼,等. 基于复杂网络分析的肝脾不调证的配伍特点研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2010, 12(6): 882-887.

[8] 周雪忠,刘保延,王映辉,等. 复方药物配伍的复杂网络方法研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(11): 98-100.

[9] Zhou X Z, Chen S B, Liu B Y, et al. Development of traditional Chinese medicine clinical data warehouse for medical knowledge discovery and decision support[J]. *Artif Intell Med*, 2010, 48(23): 139-152.

[10] 黄源,杨铭,陈佳蕾,等. 基于复杂网络的中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的用药配伍特点[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(15): 7-11.

[11] 罗静,徐浩,周雪忠,等. 基于复杂网络的不稳定型心绞痛中药配伍应用规律研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(12): 1420-1424.

[12] 于孟学. 风湿科主治医生1053问[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2010:1219-1230.

[13] 王映辉,刘保延,张润顺,等. 北京市名老中医诊疗信息基础数据仓库与挖掘平台的建立[C]. 广州:第二届著名中医药学家学术传承高层论坛, 2006.

[14] 张润顺,王映辉,姚乃礼,等. 名老中医电子病历中病史动态结构化数据录入规范[J]. *中国中医药信息杂志*, 2007, 14(3): 100-101.

[15] 方樑,周学平,周仲瑛. 国医大师周仲瑛教授论复合与兼夹病机证素[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(4): 973-976.

[责任编辑 邹晓翠]