

· 数据挖掘 ·

中药复方治疗类风湿性关节炎的规律
及其 Logistic 回归模型

柳春*,陈丽,梁永林
(甘肃中医学院,兰州 730000)

〔摘要〕 目的:研究中药复方治疗类风湿性关节炎的用药规律,建立中药特征与治疗类风湿性关节炎效应的数学模型,为实验研究及临床用药提供参考。方法:选取近 30 年公开发表临床疗效良好的中药治疗类风湿性关节炎复方 376 首,对复方中出现的 205 味药中使用频次最高的前 50 味药的功效、归经、药性、药味进行统计,并用多元判别分析建立 Logistic 回归数学模型。结果:祛风湿药和活血化瘀药比较活跃,其使用率为 33.33% 和 25.71%,归膀胱经的使用率为 23.68%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。采用逐步 Logistic 回归筛选主要因素,结果表明祛风湿药、活血化瘀药、平肝息风药、补虚药、解表药、清热药和归膀胱经的药均是具有治疗类风湿性关节炎效应的重要因素(回归系数 >0 ,且 $P<0.01$)。多元判别分析预测结果总符合率为 90.0%。结论:中药特征与其治疗类风湿性关节炎效应存在一定的规律,高频药是其所归功效、归经的代表用药,为临床医生选方用药提供依据。通过 Logistic 回归分析,得到结果与中医关于 RA 的病因病机、治则治法理论相吻合。

〔关键词〕 中药复方;类风湿性关节炎;规律

〔中图分类号〕 R287.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)21-0001-05

Regularity of Traditional Chinese Medicine Prescription for
Rheumatoid Arthritis and Logistic Regression Analysis

LIU Chun*, CHEN Li, LIANG Yong-lin
(Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To analyze the regularity between traditional Chinese medicine (TCM's) characteristics and treatment of rheumatoid arthritis (RA) on the basis of the modern medical research literatures, establish a mathematic model in order to give a reference for clinical study and clinical prescription for treatment of RA with TCM's. **Method:** Articles about 376 RA-treating prescriptions with TCM's published were collected during the past 30 years, in which 50 medicines were identified as high frequency in 205 RA-treating medicines, and screened to summarize the number of 50 high frequency medicines with its different function, channel tropism, property and flavor. A mathematic model was established on the multivariate discriminatory analysis. **Result:** Medicines for rheumatism (33.33%), those activating blood circulation and removing blood stasis (25.71%), and medicines of urinary bladder meridian (23.68%) were relatively active for treatment of RA and showed difference ($P<0.05$). According to the findings of the logistic regression screen, TCM's attribute to medicines for rheumatism, activating blood circulation and removing blood stasis, medicines for calming liver to stop endogenous wind heart, tonic, medicines for relieving exterior syndrome, heat-clearing medicines, and urinary bladder meridian medicines were important factors with therapeutic effect on RA (regression coefficient >0 and $P<0.01$). The coincidence was 90.0%. **Conclusion:** There are certain relationships between TCM's characteristics and its

〔收稿日期〕 20120525(010)
〔基金项目〕 甘肃省教育厅科研项目(0706B-09);甘肃中医学院中青年基金项目(06ZQ-10)
〔第一作者〕 * 柳春,副教授,博士,从事中医药信息化研究,Tel:18993031860,E-mail:lchun1@sohu.com

therapeutic effect on RA, the high frequency medicines are the representative on treatment of RA, and also give an important reference for clinical prescription. The result indicates the coincidence with relevant theories of the traditional Chinese medical science by the logistic regression analysis.

[**Key words**] herbal prescription; rheumatoid arthritis; regularity

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)^[1-4] 是一种以关节滑膜炎症为特征的慢性、全身性、自身免疫性疾病。其主要临床表现为对称性、多发性、反复发作性关节炎,以关节滑膜结构和功能异常为其主要特征,致残率高,严重危害着人们的身体健康。由于目前病因尚不明确,故现代医学对其无特殊有效的治疗方法。

RA 属中医学“痹证”范畴。中医认为,RA 是由于“正虚”、“邪侵”、“痰浊瘀血”而致。人体自身正气虚弱,精、气、血、津液等物质不足及脏腑组织等功能低下、失调,外邪侵袭机体,引起局部气血痹阻不畅,从而导致 RA 的发生。《素问·痹论》开篇即曰:“痹之安生? 歧伯对曰:风寒湿三气杂至,合而为痹也。”又曰:“所谓痹者,各以其时重感于风寒湿之气也。”“不与风寒湿气合,故不为痹。”明·李梴《医学入门·痛风》曰:“痛多痰火,肿多风湿,然痰火虽六欲七情,或病后亡津,血热已自沸腾,亦必略感外邪而后发动。”清·王清任《医林改错》有“瘀血致痹”说。

近年来,随着人们对 RA 认识的不断深入,通过大量临床实践及实验研究,中医药在 RA 的治疗中取得了很大进展^[5-9]。以往对中药治疗 RA 疗效的研究大多局限于实验药理学研究,缺乏以中医理论为基础的系统性规律性的研究。本研究对近 30 年来中医药刊物报道的治疗 RA 有良好临床疗效的复方进行收录,对其用药的疗效、归经、药性、药味等因素进行分析,找出用药规律,并构建中医治疗 RA 效应的数学模型,为临床合理用药提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 中药数据的标引 规范药名,对不同复方中出现药同名异的现象进行统一规范,标引研究的中药为《中国药典》(2010 年版)^[10]所收录的中药,并以全国中医药院校规划教材《中药学》^[11]为补充,其中同一种中药的提取成分、入药部位及炮制方法不同但功能相同者,计为一味药,共计 500 味药。

1.2 文献检索与资料收集 计算机检索近 30 年中国期刊全文数据库 (CNKI 1980.1 ~ 2011.12)、中国生物医学文献数据库 (CBM 1978.1 ~ 2011.12)、中

国科技期刊全文数据库 (VIP 1989.1 ~ 2011.12)。有效文献确认标准为:①收录公开正式发表的有关中药复方治疗 RA 临床疗效的一次文献,而经验介绍、理论探讨、综述性文献不计;②单味中药治疗 RA、或配合其他西药、或配合针灸推拿治疗 RA,中药预防 RA、中成药注射液治疗 RA 的文献均不收录;③将同一作者、同一方剂和同一治法的文献合并归一。

1.3 收录标准 被收录的复方为治疗 RA 的临床疗效总结文献,观察病例数必须在 30 例以上,并进行系统性疗效评价总有效率在 70% 以上。

1.4 建立数据库 建立“中药信息数据库”(简称“信息库”)和“治疗 RA 中药复方数据库”(简称“复方数据库”)。“信息库”中包含 500 味药的药名、功效、归经、药性、药味等信息,其中,功效的划分以《中药学》规划教材为准。“复方数据库”中包含满足收录标准的复方信息,如方名、证型、用药等。所有信息采用双人平行录入法建立数据库,并以 Visual FoxPro 为开发平台,编制用药频数统计程序,自动完成信息统计。

1.5 统计方法 采用统计软件 SPSS 17.0,对中药的功效、归经、药性、药味等因素进行 χ^2 或 Fisher's 确切概率检验,并对所有因素进行多元 Logistic 回归分析。

2 结果

符合收录标准的 376 首治疗 RA 的中药复方中,统计得到单味药 205 味,总频次 4 985 次,其中使用频次最多的前 50 味药占单味药 (205 味) 的 24.3%,其累积使用频次为 4 050 次,占总频次 (4 985 次) 的 81.2%,因此可认为这 50 味药是治疗 RA 的高频药物,具有治疗 RA 效应。高频药代表了治疗 RA 的用药特色,对治疗起着关键作用,因此,对高频用药的特征因素进行分析,并与“信息库”中的 500 味药进行对比,有利于找出用药规律,删繁就简,为临床合理用药提供依据。

2.1 功效 使用频次居前 50 位的高频药中,其功效运用有比较大的差别。其中,祛风湿药和活血化瘀药比较活跃,分别占 500 味药中相应功效药味数的 33.33% 和 25.71%,与总体率 (= 50 味高频药/

500 味药)相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单从用药味数上看,补虚药、解表药、清热药也相对较高,但由于其所在功效中药味数较多,故差异并无统计学意义,具体结果见表 1。

表 1 治疗 RA 不同功效药物的效应统计

功效分类	500 味药		前 50 味药		<i>P</i>
	味数	构成比/%	味数	使用率/%	
解表药	29	5.80	5	17.24	0.353
清热药	79	15.80	6	7.59	0.502
泻下药	14	2.80	0	0.00	0.431
祛风湿药	42	8.40	14	33.33	0.000
化湿药	8	1.60	1	12.50	0.574
利水渗湿药	33	6.60	2	6.06	0.663
温里药	11	2.20	1	9.09	1.000
理气药	24	4.80	0	0.00	0.203
消食药	9	1.80	0	0.00	1.000
驱虫药	9	1.80	0	0.00	1.000
止血药	23	4.60	0	0.00	0.218
活血化瘀药	35	7.00	9	25.71	0.010
化痰止咳平喘药	42	8.40	0	0.00	0.061
安神药	11	2.20	0	0.00	0.554
平肝息风药	17	3.40	3	17.65	0.538
开窍药	4	0.80	0	0.00	1.000
补虚药	68	13.60	9	13.24	0.412
收涩药	22	4.40	0	0.00	0.234
涌吐药	3	0.60	0	0.00	1.000
攻毒杀虫止痒药	11	2.20	0	0.00	0.554
拔毒化腐生肌药	6	1.20	0	0.00	1.000

说明:“构成比”为不同功效药物在 500 味药中所占的比例;“使用率”为前 50 味药与其所在功效药味数之比; P 值代表各功效与总体率 10% (=50/500×100%) 比较的显著性水平,后续表意义与此表相似。

2.2 归经 同一味药可能有多个归经,统计 50 味高频药的不同归经,并与 500 味药物的归经相比,得到归心包经药物的使用率最高,为 33.33%,但由于其药味数少,差异无统计学意义。其次是归膀胱经的使用率为 23.68%,与总体率相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。归肝、脾、肾三经的药味数在归经中居前 3 位,但由于这三经所包含的药味数较多,故与总体率相比,并无统计学差异。归大肠经的药使用很少,使用率仅为 1.12%,与合计率比较,有统计学差异($P < 0.05$)。其余归经与总体率相比,均无统计学差异。结果见表 2。

2.3 药味 由于每味药可能有多种药味,统计 50 味

表 2 治疗 RA 不同归经药物的效应统计

归经分类	500 味药		前 50 味药		<i>P</i>
	味数	构成比/%	味数	使用率/%	
肝	265	53.00	33	12.45	0.299
心	106	21.20	13	12.26	0.488
脾	138	27.60	17	12.32	0.462
肺	186	37.20	10	5.38	0.057
肾	133	26.60	19	14.29	0.159
胆	25	5.00	2	8.00	1.000
胃	166	33.20	9	5.42	0.072
大肠	89	17.80	1	1.12	0.006
小肠	23	4.60	0	0.00	0.218
膀胱	38	7.60	9	23.68	0.020
心包	6	1.20	2	33.33	0.119
三焦	3	0.60	0	0.00	1.000

高频药的不同药味,并与 500 味药物的药味相比,结果显示辛、苦、甘 3 种药味使用率相对较多,咸、酸、淡 3 种药味使用相对较少,涩味药没有使用,但所有药味与总体率相比,均无统计学差异。结果见表 3。

2.4 药性 使用频次居前 50 位的高频药中,其药性效应也有差异。就用药味数而言,性温、寒、平的药使用相对较多,分别为 22 味、14 味和 10 味,性热、凉的药使用较少,为 3 味和 1 味。不同药性与总体率相比均无统计学差异。结果见表 4。

表 3 治疗 RA 不同药味药物的效应统计

药味分类	500 味药		前 50 味药		<i>P</i>
	味数	构成比/%	味数	使用率/%	
酸	33	6.60	3	9.09	1.000
苦	241	48.20	26	10.79	0.740
甘	201	40.20	20	9.95	0.984
辛	196	39.20	27	13.78	0.153
咸	50	10.00	4	8.00	0.838
淡	13	2.60	2	15.38	0.865
涩	43	8.60	0	0.00	0.057

表 4 治疗 RA 中不同药性药物的效应统计

药性分类	500 味药		前 50 味药		<i>P</i>
	味数	构成比/%	味数	使用率/%	
寒	179	35.80	14	7.82	0.392
热	16	3.20	3	18.75	0.474
温	165	33.00	22	13.33	0.232
凉	34	6.80	1	2.94	0.292
平	106	21.20	10	9.43	0.859

2.5 多元 Logistic 回归分析 通过上述对单个药物特征的分析不难发现,药物的不同特征因素对其是否具有治疗 RA 效应都有不同程度的影响,有必要对其进行多因素分析,将其中起主要影响的因素找出来,因此采用 Logistic 回归筛选主要影响因素。50 味高频药具有治疗 RA 效应标记为 1,其他药标记为 0 作为因变量,药物的功效、归经、药味、药性为自变量进行逐步 Logistic 回归,方法为 Forward LR,变量筛选的门槛值为入选 0.05 与剔除为 0.1。结果见表 5。只有功效和归经 2 个因素进入了最后的回归方程,祛风湿药、活血化瘀药、平肝息风药、补虚药、解表药、清热药和归膀胱经的药均是具有治疗 RA 效应的重要因素(回归系数 >0,且 $P < 0.01$)。

表 5 多元 logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	检验统计量	P	OR
解表药	2.837	0.882	10.345	0.001	17.057
清热药	2.299	0.838	7.533	0.006	9.961
祛风湿药	4.042	0.795	25.821	0.000	56.934
化湿药	2.999	1.296	5.359	0.021	20.071
温里药	2.393	1.288	3.453	0.063	10.947
活血化瘀药	3.828	0.826	21.476	0.000	45.978
平肝息风药	3.269	0.970	11.345	0.001	26.274
补虚药	3.065	0.815	14.151	0.000	21.432
膀胱经	1.594	0.528	9.103	0.003	4.922

自由度 = 1

设 $A = \sum \text{功效回归系数} \times \text{功效值}$ (例如祛风湿药、活血化瘀药, $A = 4.042 \times 1 + 3.828 \times 1 = 7.87$); $B = \sum \text{归经回归系数} \times \text{归经值}$ (例如归膀胱经, $B = 1.594 \times 1 = 1.594$); 则 Logistic 回归方程的预测概率由下式计算:

$$P = \frac{e^{A+B+\text{常数项}}}{1 + e^{A+B+\text{常数项}}}$$

式中,常数项为 -4.945, $e = 2.718$ 。将所有研究药物的功效、归经、药性、药味取值(有则取值为 1,否则取值为 0)回代到上述回归方程中,以概率 0.5 为判断点,得到:无治疗 RA 效应的预测正确率为 99.3%,有治疗 RA 效应的预测正确率为 6.0%,总符合率为 90.0%。结果见表 6。

表 6 预测方程回代

实际有无治疗 RA 作用	预测有无治疗 RA 作用		正确率/%
	无	有	
无	447	3	99.3
有	47	3	6.0

3 讨论

本研究将中药功效、归经、药性、药味等特征因素与临床疗效总结进行比较,发现中药特征与其治疗类风湿性关节炎效应存在一定的规律。探循中药复方治疗 RA 的用药规律,找出影响其治疗效应的主要因素,为临床医生选方用药提供重要参考依据。

3.1 单因素分析 从功效分类看,祛风湿药和活血化瘀药比较活跃,用药味数明显高于其他功效,差异具有统计学意义,说明这两种功效的用药味数不但多,而且还相对集中,这些集中使用的高频药是其在功效的代表用药。临床用药时,祛风湿药中,祛风寒湿药以独活、川乌、威灵仙、乌梢蛇、木瓜、青风藤、草乌、海风藤等 8 味药为代表;祛风湿热药以秦艽、防己、桑枝、豨薟草、雷公藤等 5 味药为代表;祛风湿强筋骨药以桑寄生为代表药。活血化瘀药中,活血止痛药以川芎、乳香、没药等 3 味药为代表;活血调经药以鸡血藤、牛膝、丹参、红花等 4 味药为代表;活血疗伤药以土鳖虫为代表;破血消癥药以穿山甲为代表药。

从药物归经看,归膀胱经用药高于其他归经,差异具有统计学意义。临床用药中,以桂枝、独活、威灵仙、羌活、防风、防己、麻黄、地龙、黄柏等 9 味药为代表。

3.2 多因素 Logistic 回归分析 本研究对 Logistic 回归过程筛选出的影响 RA 效应的功效、归经 2 个因素建立对数线性模型,并用方程对有治疗 RA 效应的药物进行模拟预测计算,得到的总预测符合率为 90.0%,预测效果较好。通过 Logistic 回归分析,得到祛风湿药、活血化瘀药、平肝息风药、补虚药、解表药、清热药是 RA 的临床治疗思路,这与中医关于 RA 的病因病机理论相吻合。临床用药时,平肝息风药以全蝎、蜈蚣、地龙等药为代表;补虚药以黄芪、山药、甘草、当归、白术、杜仲、续断等药为代表;解表药以桂枝、羌活、防风、麻黄、细辛等药为代表;清热药以忍冬藤、知母、石膏、黄柏、赤芍、生地黄等药为代表。

足太阳膀胱经成为治疗 RA 的重要因素,是由于太阳又称巨阳,统摄营卫,主一身之大表,太阳又居三阳之首,为六经之藩篱。风寒袭表,太阳首当其冲,此时,正邪相争于经脉,经气不利,则见重着疼痛等症。

中医治疗 RA 以祛风、除湿、逐瘀、扶正、散寒、清热为基本准则,通过祛风湿药、活血化瘀药、平肝息风药、补虚药、解表药、清热药以及归膀胱经药物的配伍运用,达到祛风散寒、清热除湿;化痰散结、祛

基于中医传承辅助系统的治疗脂肪肝方剂用药规律分析

冯岩¹,胡建平¹,周洪¹,吴丹¹,李志更^{2*}
(1. 首都医科大学电力教学医院,北京 100073;
2. 中国中医科学院中医基础理论研究所,北京 100700)

[摘要] 目的:分析和总结中医药治疗脂肪肝的用药规律。方法:收集中国期刊全文数据库(CNKI)中中医药治疗脂肪肝的文献并建立方剂数据库,运用中医传承辅助系统软件挖掘其中的用药规律。结果:筛选治疗脂肪肝的方剂 454 首,分析得到治疗脂肪肝的常用药物、用药模式、用药规则、药物关联的网络化展示等。结论:中医药治疗脂肪肝的用药规律可通过运用中医传承辅助系统软件分析其用药模式、用药规则并进行网络化展示等方式进行较好的体现。

[关键词] 脂肪肝; 中医传承辅助系统; 组方规律

[中图分类号] R287.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)21-0005-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120827.1051.021.html>

[网络出版时间] 2012-08-27 10:51

Analysis on Composition Principles of Prescriptions for Treating Fatty Liver by Using Traditional Chinese Medicine Inheritance System

FENG Yan¹, HU Jian-ping¹, ZHOU Hong¹, WU Dan¹, LI Zhi-geng^{2*}
(1. Beijing Dianli Hospital, Beijing 100073, China;
2. Institute of Basic Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Objective: Using traditional Chinese medicine (TCM) inheritance system to analyze the

[收稿日期] 20120615(405)

[第一作者] 冯岩,医学硕士,主治医师,从事消化内科疾病的研究,Tel:13683656609,E-mail:fengyanyan2004@163.com

[通讯作者] *李志更,医学博士,助理研究员,从事中医理论及其交叉学科的研究,Tel:13811057998,E-mail:li-zhi-geng@163.com

瘀通络;息风止痉、通络止痛;益气养血、调和营卫的目的。

[参考文献]

[1] 田佳星,廖江铨,王浩,等.论类风湿性关节炎的病因病机[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(2):76.

[2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:115.

[3] 王国芬.当代名老中医对类风湿性关节炎的论治[J].浙江中医药大学学报,2010,34(5):681.

[4] 薛盟举.类风湿性关节炎的中医药内治进展[J].中西医结合研究,2010,2(3):148.

[5] 李靖,高想.朱良春教授治疗痹证药对举要[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(2):265.

[6] 寇永锋,赵新秀.类风湿性关节炎临床证型研究[J].

中华中医药学刊,2010,28(4):835.

[7] 刘端勇,李家荣,赵海梅,等.虫类药治疗类风湿性关节炎辨证用药思路[J].新中医,2009,41(12):92.

[8] 姜静岩,张喜旺.风痛宁丸治疗类风湿性关节炎的临床疗效研究[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(9):97.

[9] 金渊光.类风湿性关节炎的组方用药及其配伍规律研究[D].南京:南京中医药大学,2005.

[10] 中国药典.一部[S].

[11] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007.

[12] 王停,韩玲,荆鲁.类风湿性关节炎中药新药临床前的药效学评价[J].中国中药杂志,2006,31(16):1386.

[责任编辑 邹晓翠]

• 5 •