

基于复杂网络分析系统性红斑狼疮阴虚证 中医临床核心症状及方药规律

何美莹, 陈新林, 李先涛*

(广州中医药大学基础医学院, 广州 511400)

[摘要] **目的:**挖掘系统性红斑狼疮(SLE)阴虚证临床核心症状及方药,为中医临床辨证及治疗 SLE 阴虚证提供参考。**方法:**用复杂网络分析方法,通过临床回顾在广州中医药大学第一附属医院 2011 年 1 月至 2017 年 5 月病案室 322 例 SLE 患者病历以及计算机检索筛选出的 134 篇中医药治疗 SLE 的文献,对 SLE 阴虚证中医临床的症状、用药进行复杂网络构建,计算网络的拓扑性质参数,分析 SLE 阴虚证中医临床核心症状、方药、配伍规律和组方特点。**结果:**运用复杂网络分析方法得出,本研究中治疗 SLE 阴虚证的核心中药主要有生地黄、牡丹皮、赤芍、知母、黄芩、青蒿清热,山萸肉收涩,秦艽祛风湿热,鳖甲、女贞子补阴,白芍补血,茯苓、泽泻、薏苡仁利水消肿,山药、甘草片补气,制半夏化痰;核心处方为青蒿鳖甲汤、六味地黄丸;核心症状有疲乏、眠差、纳差、低热、五心烦热、盗汗、头晕、皮疹、皮肤红斑、面部鲜红蝶形红斑、斑疹暗红、脱发、腰膝酸软、关节痛、肌肉痛、耳鸣、口干、咽痛、舌红、苔少、脉细数。核心症状与证候诊断标准进行比较,有新的临床常见症状出现,即眠差、纳差、面部鲜红蝶形红斑、斑疹暗红。**结论:**SLE 以阴虚血热为主要病机,治疗应养阴生津、清热凉血、清虚热,本文运用复杂网络分析法对计算机文献检索及临床病历回顾性研究探讨 SLE 阴虚证中医临床的症方药规律得出结论与临床基本一致,可为 SLE 阴虚证中医临床辨证治疗作参考。

[关键词] 系统性红斑狼疮; 阴虚证; 复杂网络分析; 核心药物; 方药规律; 核心症状

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0152-09

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20190826

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190102.1111.010.html>

[网络出版时间] 2019-01-04 14:49

Laws of Syndrome and Prescription in Yin Deficiency Syndrome of Systemic Lupus Erythematosus Based on Complex Network Analysis

HE Mei-ying, CHEN Xin-lin, LI Xian-tao*

(Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 511400, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the laws of core symptom and traditional Chinese medicine (TCM) prescription in treatment of the Yin deficiency syndrome of systemic lupus erythematosus (SLE), in order to provide the objective basis for the treatment of SLE with TCM based on complex network. **Method:** Complex network analysis method was used to retrospectively study 322 TCM prescriptions collected from the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine between January 2011 and May 2017 and 134 literatures about treatment of SLE with TCM through computer retrieval. The topological property parameters of the complex network were calculated, and used to analyze the structure of the core network and the compatibility rule of symptom and TCM. Then the core syndrome, herbs, compatibility rules and characteristics of commonly used prescriptions for SLE were analyzed. **Result:** The results of analysis of complex network showed that the core TCM

[收稿日期] 20181009(001)

[基金项目] 国家公益性行业科研专项(201207005);国家自然科学基金项目(81403296)

[第一作者] 何美莹,在读硕士,从事临床流行病学、中医诊断学研究,E-mail:meiyingsea@foxmail.com

[通信作者] *李先涛,博士生导师,研究员,从事临床流行病学、中医证候学研究,E-mail:Lxt150@126.com

herbs for Yin deficiency syndrome of SLE mainly included Rehmanniae Radix, Moutan Cortex, Paeoniae Radix Rubra, Anemarrhenae Rhizoma, Scutellariae Radix, Artemisiae Annuae Herba, Corni Fructus, Gentianae Macrophyllae Radix, Trionycis Carapax, Ligustri Lucidi Fructus, Paeoniae Radix Alba, Poria, Alismatis Rhizoma, Coicis Semen, Dioscoreae Rhizoma, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Pinelliae Rhizoma. Core prescriptions included Qinghao Biejia Tang and Liuwei Dihuang Wan. Core syndromes included fatigue, poor sleep, anorexia, low fever, five upset heat, night sweats, dizziness, rash, skin erythema, facial red butterfly erythema, dark red rash, alopecia, weak waist and knees, joint pain, muscle pain, tinnitus, thirst, sore throat, red tongue, tongue with less fur, and thready and rapid pulse. Compared with the diagnostic criteria of the syndrome, the core symptoms included some new common clinical symptoms, such as poor sleep, anorexia, facial red butterfly erythema, dark red rash. **Conclusion:** The main pathogenesis of SLE is Yin deficiency and blood heat, so the treatment should be nourishing Yin and generating body fluid, removing pathogenic heat from blood and clearing deficient heat. In this study, the results of clinical retrospective review and computer retrieval by the complex network analysis method were basically consistent with the clinical application. It can be used as a reference for the clinical syndrome differentiation and treatment of Yin deficiency syndrome of SLE.

[**Key words**] systemic lupus erythematosus; Yin deficiency syndrome; complex network analysis; core herbs; prescription rules; core syndromes

系统性红斑狼疮(SLE)是一种机体对自身抗原发生免疫反应,产生大量以抗核抗体为代表的多种自身抗体,有多系统、多脏器损害的慢性自身免疫性疾病^[1-2]。SLE 多发于青年女性,基于《黄帝内经》“邪入于阴则痹”以及丹溪“阳常有余,阴常不足”,女子本易阴血亏虚,若先天禀赋不足,素体阴虚,劳倦过度,情志不畅,肝郁化火,灼伤肝肾阴血,致阴血愈亏而发病,故肝肾阴虚为 SLE 致病之本源,以阴虚血热最为多见,约占到 90%^[3],且长期服用激素导致药毒化热并不少见^[4],故阴虚血热为主要病机^[5-6],艾儒棣教授更是强调治疗 SLE 始终要抓“阴虚”这个本^[7]。近年来,中医药治疗 SLE 在减少西药治疗的不良反应,提高机体免疫力,减少激素用量,改善患者症状,提高患者生存质量等方面均取得了较好疗效^[8-10]。但 SLE 的中医临床证候特征、方药特点尚未经过系统整理与分析,SLE 中医临床的症状、方药规律亟待总结。复杂网络是复杂系统的高度拓扑抽象^[11]。复杂网络保留系统内部的关联关系,过滤其他冗余的信息,可以更突出复杂系统的内部特征^[12]。在中医学研究领域已有不少应用,例如,研究中药方剂配伍关系、名老中医经验传承及处方规律研究等^[13-14]。复杂网络分析可将证候特征、方药配伍信息进行深层次挖掘,得到中医证候特征、方药配伍的核心和共性规律^[15]。所以,笔者结合临床回顾性调查与计算机文献检索,运用复杂网络分析方法,对 SLE 阴虚证中医临床的症状、方药配伍规律进行挖掘,找寻 SLE 阴虚证中医临床的核心症

状、核心方药、方药配伍规律,以期为中医临床 SLE 阴虚证的辨证治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 合格研究对象 临床回顾,收集广州中医药大学第一附属医院 2011 年 1 月至 2017 年 5 月病案室 322 例 SLE 患者病历;公开发表,通过计算机检索筛选出的 134 篇中医药治疗 SLE 的文献。

1.2 病历筛选 参照美国风湿病学会(ARA)诊断标准^[16],选择明确诊断为 SLE 患者的病历。剔除对象,合并硬皮病、皮肤炎、多发性肌炎、类风湿性关节炎、干燥综合征等其他结缔组织疾病或自身免疫性疾病;合并心、肺、肾、血液、神经系统等方面的严重原发性疾病;妊娠、哺乳期妇女;资料收集不准确者。

1.3 文献筛选 纳入中医、中西医结合、名医医案、经验总结类辨证口服中药治疗 SLE 的文献,文献中有列出详细方药。排除研究对象为 SLE 相关并发症的文献,SLE 理论探讨类的文献。

1.4 文献来源与检索 检索中国知网数据库(CNKI),重庆维普数据库(VIP),万方数据库(Wan Fang Data)以及 PubMed 数据库。检索时间从各数据库建库之时起至 2018 年 9 月。检索策略:中文检索式(以 CNKI 为例),SU = (“系统性红斑狼疮” + “阴阳毒” + “红蝴蝶疮” + “SLE”) × (“中医” + “中医治疗” + “中药” + “中医药治疗” + “中医药”) - (“狼疮性肾炎” + “护理” + “针灸” + “并发症”);英文库 PubMed 检索式, (Systemic lupus erythematosus [MeSH Major Topic] OR lupus

erythematosus, systemic OR lupus erythematosus, systemic(SLE) OR systematic lupus erythematosus OR SLE) AND (traditional Chinese medicine [MeSH Major Topic] OR Chinese medicine OR TCM OR TCM treatment OR TCM herb)。

1.5 文献筛选与资料提取 将检索到的文献题录导入 Note Express 软件。用 Note Express 查重,并结合人工查重,排除重复文献;通过阅读标题及摘要,排除明显不符合纳入标准的文献;通过标题和摘要不能判定的,则下载并阅读全文后进行判断。为确保准确性,由 2 位研究者同时独立筛选文献及提取相应信息,并将结果进行交叉核对,如有分歧请第 3 位研究者进行判断。

1.6 证候诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[17] 中系统性红斑狼疮中医辨证分型,结合 SLE 数据库中的中医证候以及临床辨证,阴虚证(阴虚内热证或肝肾阴虚证),乏力,低热,口干咽痛,咽干,斑疹鲜红,脱发,五心烦热,盗汗,心悸,眩晕耳鸣,视物模糊,腰膝酸软,关节痛,肌肉痛,女性月经不调或闭经。舌红苔少或有剥脱,脉细或细数。

1.7 规范化处理 参照《中国药典》^[18],《中药大辞典》^[19]及《中药学》^[20],统一药名,如仙灵脾统一为淫羊藿;枸杞和枸杞子统一为枸杞子;生甘草和炙甘草统一为甘草等。

1.8 复杂网络构建 将最终纳入的文献及病历的症状、方药信息整理并录入到 Microsoft Excel 2010,建立中医药治疗 SLE 阴虚证的数据集,用 Gephi (Version 0. 9. 1; The Gephi Consortium, Paris, France) 软件构建复杂网络。Gephi^[21] 是一款开源且免费的用来进行网络分析的可视化软件。网络中节点代表症状或单个处方的组成药物,边代表节点之间的相互配伍关系。运用软件中“统计”分析模块,计算网络的拓扑特征参数“平均度”“网络直径”以及“特征向量中心度”。对复杂网络以 Fruchterman Reingold 布局形式进行可视化展示。根据边的权重值渲染边的粗细和颜色,权重值越大,边越粗,颜色越红;权重值越小,边越细,颜色越绿。越重要的节点越接近网络的中心点。对复杂网络的拓扑特征参数^[22-25]予以说明。①网络的连通性,指网络中任意 2 个节点具有相互作用关系,均可找到 1 条边将其相连,②节点度,指 1 个节点所拥有的邻居节点的数目,节点度越大,说明此节点越重要。根据节点度可将复杂网络分为指数网络和无尺度网络,具有幂律分布的网络为无尺度网络(scale-free network),中医药理论指

导下的处方配伍过程即有无尺度网络现象^[15]。③节点紧密度,是评价网络中 1 个节点到达其他节点的难易程度的参数,节点紧密度越高,与其他节点的关系越近。④特征向量中心度,指在网络中是重要节点的节点,与其他节点相互关联,而且与它相连的节点也是较重要的节点。因此更适合用于无向网络。⑤边的权重,指节点与节点间的相互作用关系,权重值越高,两个节点连接得越紧密,如边的权重可表示某 2 种相连接的症状或药物在多个病历或处方中出现的频度^[15]。中医症状、所用中药属于典型的复杂网络,具有潜在的配对规律,复杂网络可体现症状或药物之间是否有相互依赖的关系,将结果可视化,清晰表达结果^[26]。

2 结果

2.1 临床回顾性调查

2.1.1 年龄性别 患者年龄 9 ~ 73 岁,20 ~ 49 岁最多,平均(33.52 ± 13.03)岁。女性 293 例,男性 29 例,分别占 90.99%,9.01%。

2.1.2 病程 患者病程 1 ~ 252 个月,平均(40.23 ± 50.29)个月。

2.1.3 住院天数 患者住院天数 2 ~ 42 d,平均(11.25 ± 7.18)d。

2.1.4 中医证候 目前收集的 SLE 患者临床辨证的证候有热毒炽盛证(共 93 例,占 28.88%),风湿热痹证(81 例,25.16%),气血两虚证(56 例,17.39%),肝肾阴虚证或阴虚内热证(54 例,16.77%),脾肾阳虚证(38 例,11.80%)。本文主要对阴虚证(包括肝肾阴虚证和阴虚内热证)的中医临床症状、所用方药进行分析。

2.2 文献筛选 检索得到相关题录 2 788 篇。排除重复文献 637 篇,通过阅读文献标题和摘要,排除明显不符合纳入标准的文献 1 523 篇;通过阅读全文,排除不符合纳入标准的文献 494 篇,最终有 134 篇文章纳入研究。提取文献信息后发现 SLE 的主要中医证候涉及 19 种,排在前 5 的热毒炽盛证(72 例),阴虚内热证(41 例),脾肾阳虚证(33 例),肝肾阴虚证(30 例)以及气阴两伤证(27 例),5 种证候共占总证候数的 80.24%,为 SLE 临床最常见的 5 种证候,其中阴虚证(包括阴虚内热证和肝肾阴虚证)71 例,占 28.06%。

2.3 合格研究对象阴虚证症状的频数分析 本研究中 SLE 阴虚证临床高频症状,表明常见症状有舌红、脉细数、口干、脱发、苔少、低热、腰膝酸软、五心烦热、关节痛、肌肉痛、咽痛、头晕、疲乏、盗汗、心悸、

皮肤红斑、口舌生疮、斑疹暗红等。见表 1。

表 1 合格研究对象阴虚证临床症状频次分析

Table 1 Frequency analysis of clinical symptoms of Yin deficiency syndrome in eligible research subjects

症状	频数/次	占比/%
舌红	96	76.80
脉细数	78	62.40
口干	71	56.80
脱发	68	54.40
苔少	65	52.00
低热	59	47.20
腰膝酸软	55	44.00
五心烦热	53	42.40
关节痛	53	42.40
肌肉痛	46	36.80
咽痛	42	33.60
头晕	39	31.20
疲乏	37	29.60
盗汗	30	24.00
心悸	28	22.40
皮肤红斑	28	22.40
口舌生疮	27	21.60
斑疹暗红	26	20.80
耳鸣	25	20.00
眠差	25	20.00
月经不调	21	16.80
便秘	21	16.80
皮肤鲜红斑疹	19	15.20
皮疹	19	15.20
纳差	18	14.40
烦热不眠	17	13.60
目眩	17	13.60
苔薄白	16	12.80
面部鲜红蝶形红斑	15	12.00
关节肿痛	13	10.40
发热	11	8.80
头痛	11	8.80
苔白腻	11	8.80
潮热颧红	10	8.00
咽干	10	8.00
尿黄	10	8.00
关节酸痛	10	8.00

2.4 合格研究对象阴虚证所用方剂频次分析 本

研究中治疗 SLE 阴虚证的方剂共 39 首,常用方剂有养阴透热的青蒿鳖甲汤,填精滋阴补肾的六味地黄丸,滋阴降火的知柏地黄丸,补益肝肾、滋阴止血的二至丸,和解少阳的小柴胡汤,清热解毒、凉血散瘀的犀角地黄汤,清热解毒、凉血活血的升麻鳖甲汤等。高频方剂见表 2。

表 2 合格研究对象阴虚证方剂使用情况(频次≥2)

Table 2 Frequency analysis of prescriptions for Yin deficiency syndrome of eligible research subjects (frequency ≥ 2)

No.	方剂名称	频数/次	No.	方剂名称	频数/次
1	青蒿鳖甲汤	22	7	犀角地黄汤	3
2	六味地黄丸	19	8	升麻鳖甲汤	2
3	知柏地黄丸	11	9	首乌地黄汤	2
4	二至丸	7	10	滋阴清营汤	2
5	小柴胡汤	6	11	四妙散	2
6	红斑汤	4	12	桂枝茯苓丸	2

2.5 合格研究对象阴虚证治疗用药频次分析 本研究中治疗 SLE 阴虚证的中药涉及 188 味,常用中药有生地黄、牡丹皮、赤芍等清热凉血药,青蒿等清虚热药,知母等清热泻火药,茯苓、泽泻等利水消肿药,丹参等活血调经药,山药、甘草等补气药,女贞子、鳖甲、熟地黄等补阴药,山茱萸等收涩药。高频中药见表 3。

2.6 公开发表的合格研究对象阴虚证中医临床症状及方药复杂网络结果 将先前构建的 71 例计算机文献检索的合格研究对象阴虚证所涉及的 130 味中药及 66 种症状的 Excel 数据集分别以“节点”和“边”数据分别进行整理,保存为 Gephi 可识别的 csv. 格式文件,并导入软件。通过软件的“统计”模块,计算网络中节点的“平均度”“网络直径”和“特征向量中心度”等拓扑特征参数。此网络中平均节点度为 59.206,196 个节点中大于平均节点度的共有 77 个,将节点度 > 90 的节点的拓扑特征参数列于表 4,表明生地黄、脉细数、舌红、腰膝酸软、低热、脱发、牡丹皮、苔少、五心烦热、口干,是网络中排名前 10 的节点,他们的节点度、紧密度、特征向量中心度都非常高,是公开发表的合格研究对象阴虚证的临床常见症状及常用治疗中药。其中,中药节点中节点度最高的是生地黄,节点度为 182,紧密度为 0.946,特征向量中心度为 1,是网络中的最核心的中药节点。生地黄、牡丹皮、女贞子、知母、青蒿、山药、山茱萸、秦艽以及脉细数、舌红、腰膝酸软、低热、脱发、苔少、五心烦热、口干、关节痛、头晕、盗汗、

表 3 合格研究对象阴虚证中药使用情况(频次 ≥ 10)

Table 3 Frequency analysis of traditional Chinese medicine (TCM) for Yin deficiency syndrome of eligible research subjects (frequency ≥ 10)

No.	中药	频数/次	No.	中药	频数/次
1	生地黄	84	21	何首乌	19
2	牡丹皮	72	22	秦艽	18
3	甘草片	62	23	墨旱莲	18
4	茯苓	55	24	地骨皮	17
5	知母	45	25	陈皮	17
6	山药	44	26	半夏	17
7	泽泻	43	27	柴胡	16
8	女贞子	41	28	当归	15
9	山茱萸	41	29	白花蛇舌草	14
10	青蒿	37	30	杜仲	14
11	丹参	35	31	忍冬藤	13
12	赤芍	29	32	金银花	13
13	鳖甲	29	33	麦冬	12
14	熟地黄	24	34	酸枣仁	12
15	薏苡仁	23	35	龟甲	11
16	玄参	22	36	连翘	11
17	黄芩	22	37	牛膝	11
18	黄柏	21	38	党参	11
19	白芍	20	39	白术	11
20	枸杞子	19	40	紫草	11

咽痛、耳鸣、肌肉痛、斑疹暗红的节点度均在 110 及以上,说明这 8 味中药,15 种症状为公开发表的合格研究对象阴虚证临床很常用的核心中药及很常见的核心症状。然后对网络中节点之间的边的权重进行计算,边的权重越大,代表相连的 2 个症状或药物之间的关系越紧密,将公开发表的合格研究对象阴虚证中医临床症状、中药网络的边的权重值排前 20 的节点对列于表 5,可看出前 10 对节点的权重值均在 50 及以上,配对频度最高的是舌红-脉细数,然后依次为苔少-脉细数、舌红-低热、舌红-苔少、低热-脉细数、腰膝酸软-脉细数、腰膝酸软-舌红、五心烦热-脉细数、低热-苔少、脱发-脉细数等。

基于复杂网络的可视化的公开发表的合格研究对象阴虚证中医临床症状及用药复杂网络图(图 1),共包含 194 个节点,5 743 条边。该网络具有连通性,不包含孤立的节点,提示公开发表的合格研究对象阴虚证不存在特殊或罕见的症状或治疗用药。为了更清晰地展现核心节点,将图 1 中所有节点

表 4 公开发表的合格研究对象阴虚证中医症状及用药网络的网络拓扑性质分析

Table 4 Analysis of network topological properties of Yin deficiency syndrome TCM symptom and medication network in publicly-published eligible research subjects

节点名称	节点度	紧密度	特征向量中心度	节点名称	节点度	紧密度	特征向量中心度
生地黄	182	0.946	1	秦艽	110	0.699	0.749
脉细数	176	0.919	0.986	月经不调	109	0.697	0.770
舌红	167	0.881	0.966	丹参	108	0.694	0.718
腰膝酸软	162	0.862	0.953	目眩	107	0.692	0.736
低热	160	0.854	0.947	咽干	106	0.689	0.719
脱发	158	0.846	0.934	泽泻	105	0.687	0.745
牡丹皮	156	0.839	0.928	赤芍	105	0.687	0.703
苔少	154	0.832	0.931	玄参	104	0.684	0.726
五心烦热	151	0.821	0.910	枸杞子	104	0.684	0.721
口干	149	0.814	0.900	皮肤鲜红斑疹	103	0.682	0.700
关节痛	143	0.794	0.885	心悸	102	0.680	0.708
头晕	142	0.791	0.880	茯苓	101	0.677	0.732
盗汗	141	0.788	0.876	白花蛇舌草	101	0.677	0.711
女贞子	132	0.760	0.855	旱莲草	100	0.675	0.709
咽痛	126	0.742	0.811	口舌生疮	100	0.675	0.690
甘草	120	0.726	0.784	白芍	100	0.675	0.682
知母	119	0.723	0.805	当归	99	0.672	0.695
耳鸣	117	0.717	0.799	紫草	99	0.672	0.688
肌肉痛	116	0.715	0.769	便秘	96	0.666	0.674
青蒿	114	0.710	0.755	地骨皮	95	0.663	0.677
斑疹暗红	114	0.710	0.737	何首乌	93	0.659	0.674
山药	112	0.704	0.773	熟地黄	93	0.659	0.699
山茱萸	112	0.704	0.771	疲乏	91	0.654	0.666

度 > 100 的节点提取出来,共 39 个,形成图 2,可见节点度较大的节点有生地黄、脉细数、舌红、腰膝酸软、低热、脱发、牡丹皮、苔少、五心烦热、口干。权重值较大的节点对有舌红-脉细数、苔少-脉细数、舌红-低热、舌红-苔少、低热-脉细数、腰膝酸软-脉细数、腰膝酸软-舌红、五心烦热-脉细数、低热-苔少、脱发-脉细数等。结合平均度、网络直径、特征向量中心度和边的权重值信息,可提炼出公开发表的中医治疗 SLE 阴虚证处方特点为以生地黄、牡丹皮、女贞子、知母、青蒿、山药、山茱萸、秦艽等清热凉血、养阴清虚热药物为核心,SLE 阴虚证中医临床症状特征以脉细数、舌红、腰膝酸软、低热、脱发、苔少、五心烦热、口干、关节痛、头晕、盗汗、咽痛、耳鸣、肌肉痛、斑疹暗红为核心。

表 5 公开发表的合格研究对象阴虚证中医症状及用药关系网络边的权重值

Table 5 Analysis of weight value of Yin deficiency syndrome TCM symptom and medication relationship network edge of Yin deficiency syndrome in publicly-published eligible research subjects

节点 1	节点 2	权重值	节点 1	节点 2	权重值
舌红	脉细数	64	腰膝酸软	苔少	49
苔少	脉细数	57	五心烦热	舌红	49
低热	舌红	56	五心烦热	苔少	49
舌红	苔少	56	生地黄	脉细数	48
低热	脉细数	55	生地黄	舌红	47
腰膝酸软	脉细数	54	脱发	舌红	47
腰膝酸软	舌红	52	脱发	苔少	47
五心烦热	脉细数	51	腰膝酸软	低热	46
低热	苔少	50	腰膝酸软	脱发	45
脱发	脉细数	50	低热	五心烦热	44

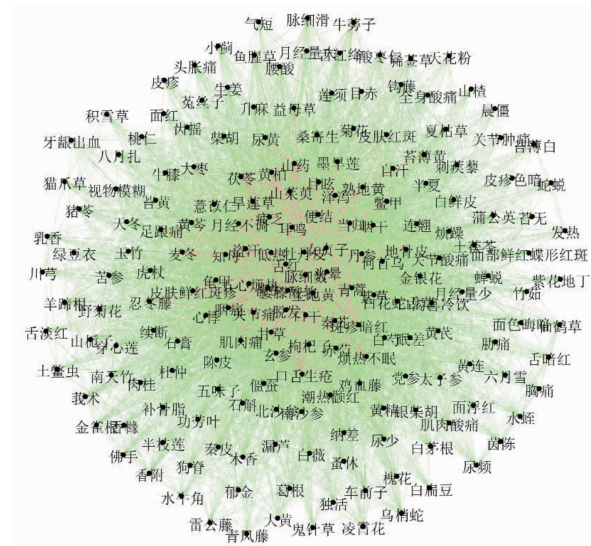


图 1 公开发表的合格研究对象阴虚证中医症状及用药关系复杂网络

Fig.1 Complex network diagram of Yin deficiency syndrome TCM symptom and medication relationship in publicly-published eligible research subjects

2.7 临床回顾的合格研究对象阴虚证中医临床症状及用药关系复杂网络结果 将先前构建的 54 例临床回顾的合格研究对象阴虚证所涉及的 125 味中药及 85 种症状的 Excel 数据集分别以“节点”和“边”数据分别进行整理,保存为 Gephi 可识别的 csv 格式文件,并导入软件。通过软件的“统计”模块,计算网络中节点的“平均度”“网络直径”和“特征向量中心度”等拓扑特征参数。此网络中平均节点度为 58.419,210 个节点中大于平均节点度的

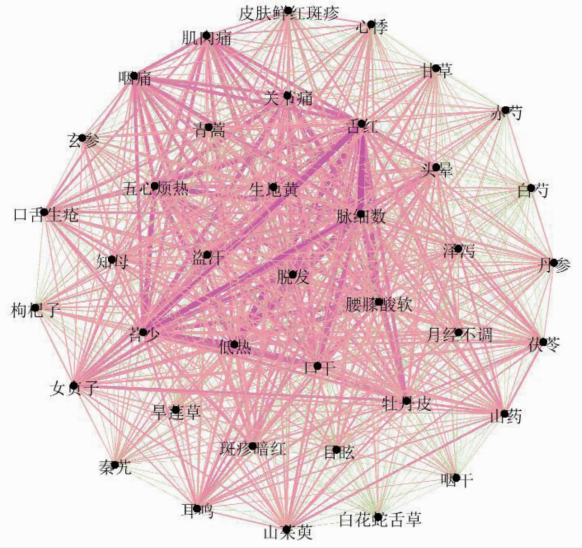


图 2 公开发表的合格研究对象阴虚证中医症状及用药关系复杂网络

Fig.2 Complex network diagram of Yin deficiency syndrome TCM symptom and medication relationship in publicly-published eligible research subjects

共有 83 个,将节点度 >100 的节点的拓扑特征参数列于表 6,表明甘草片、舌红、生地黄、茯苓、口干、疲乏、牡丹皮、眠差、皮肤红斑、皮疹,是网络中排名前 10 的节点,他们的节点度、紧密度、特征向量中心度都非常高,是临床回顾的合格研究对象阴虚证的临床常见症状及常用治疗中药。其中,中药节点中节点度最高的是甘草,节点度为 188,紧密度为 0.909,特征向量中心度为 1,是该网络中最核心的中药节点。舌红、口干、疲乏、眠差、皮肤红斑、皮疹、纳差、脱发、面部鲜红蝶形红斑、脉细数、肌肉痛、发热以及甘草、生地黄、茯苓、牡丹皮、薏苡仁、青蒿、山药、鳖甲、泽泻、知母、白芍、黄芩、半夏、赤芍的节点度均 >110,说明这 12 种症状,14 味中药为临床回顾的合格研究对象阴虚证很常见的核心症状及很常用的核心中药。

然后对网络中节点之间的边的权重进行计算,将临床回顾的合格研究对象阴虚证中医临床症状、中药网络的边的权重值排前 20 的节点对列于表 7,可看出前 10 对节点的权重值均在 15 及以上,配对频度最高的是舌红-脉细数,然后依次为苔少-脉细数、舌红-低热、舌红-苔少、低热-脉细数、腰膝酸软-脉细数、腰膝酸软-舌红、五心烦热-脉细数、低热-苔少、脱发-脉细数等。

基于复杂网络的可视化的临床回顾的合格研究对象阴虚证中医临床症状及用药复杂网络图(图

表 6 临床回顾的合格研究对象阴虚证中医症状及用药关系的网络拓扑性质分析

Table 6 Analysis of network topological properties of Yin deficiency syndrome in clinical retrospective eligible research subjects

节点名称	节点度	紧密度	特征向量中心度	节点名称	节点度	紧密度	特征向量中心度
甘草	188	0.909	1	黄芩	114	0.688	0.722
舌红	159	0.807	0.897	肌肉痛	114	0.688	0.722
生地黄	156	0.798	0.894	半夏	112	0.683	0.690
茯苓	156	0.798	0.882	赤芍	111	0.681	0.701
口干	155	0.795	0.890	发热	111	0.681	0.698
疲乏	155	0.795	0.923	山茱萸	110	0.679	0.730
牡丹皮	152	0.786	0.889	柴胡	109	0.676	0.694
眠差	145	0.766	0.853	丹参	108	0.674	0.680
皮肤红斑	143	0.760	0.857	关节肿痛	107	0.672	0.709
皮疹	136	0.741	0.847	心悸	107	0.672	0.723
纳差	136	0.741	0.817	关节痛	105	0.668	0.658
薏苡仁	131	0.728	0.782	苔薄白	103	0.663	0.663
脱发	127	0.718	0.795	白术	102	0.661	0.680
面部鲜红、蝶形红斑	127	0.718	0.812	咽痛	100	0.657	0.630
山药	123	0.708	0.766	苔白腻	100	0.657	0.662
青蒿	122	0.706	0.755	苔少	98	0.653	0.626
鳖甲	120	0.701	0.758	头痛	98	0.653	0.656
泽泻	119	0.699	0.757	酸枣仁	97	0.651	0.635
知母	118	0.697	0.770	胸闷	94	0.645	0.649
白芍	116	0.692	0.763	舌淡红	94	0.645	0.626
脉细数	116	0.692	0.737	咳嗽	91	0.639	0.594
				陈皮	90	0.637	0.627

表 7 临床回顾的合格研究对象阴虚证中医症状及用药关系网络边的权重值

Table 7 Analysis of weight value of Yin deficiency syndrome TCM symptom and medication relationship network edge in clinical retrospective eligible research subjects

节点 1	节点 2	权重值	节点 1	节点 2	权重值
生地黄	牡丹皮	29	牡丹皮	茯苓	18
甘草	生地黄	25	牡丹皮	舌红	18
甘草	茯苓	24	牡丹皮	泽泻	17
甘草	牡丹皮	23	鳖甲	生地黄	17
生地黄	茯苓	19	鳖甲	牡丹皮	17
泽泻	茯苓	19	知母	生地黄	17
知母	牡丹皮	19	生地黄	山茱萸	16
甘草片	口干	19	牡丹皮	山茱萸	16
甘草片	舌红	19	生地黄	青蒿	16
生地黄	舌红	19	口干	舌红	16

3),共包含 210 个节点,6 134 条边。为了更清晰地展现核心节点,将图 3 中所有节点度 5 100 的节点提取出来,共 36 个,形成图 4,可见节点度较大的节点有甘草片、舌红、生地黄、茯苓、口干、疲乏、牡丹皮、眠差、皮肤红斑、皮疹。权重值较大的节点对有生地黄-牡丹皮、甘草片-生地黄、甘草片-茯苓、甘草片-牡丹皮、生地黄-茯苓、泽泻-茯苓、知母-牡丹皮、甘草片-口干、甘草片-舌红、生地黄-舌红。结合平均度、网络直径、特征向量中心度和边的权重值信息,可提炼出临床回顾的中医治疗 SLE 阴虚证处方特点为以生地黄、牡丹皮、青蒿、鳖甲、知母、白芍、黄芩、赤芍、茯苓、泽泻、薏苡仁、半夏、山药、甘草等清热凉血、养阴益气、利水消肿药物为核心,SLE 阴虚证中医临床症状特征以舌红、口干、疲乏、眠差、皮肤红斑、皮疹、纳差、脱发、面部鲜红蝶形红斑、脉细数、肌肉痛、发热为核心。

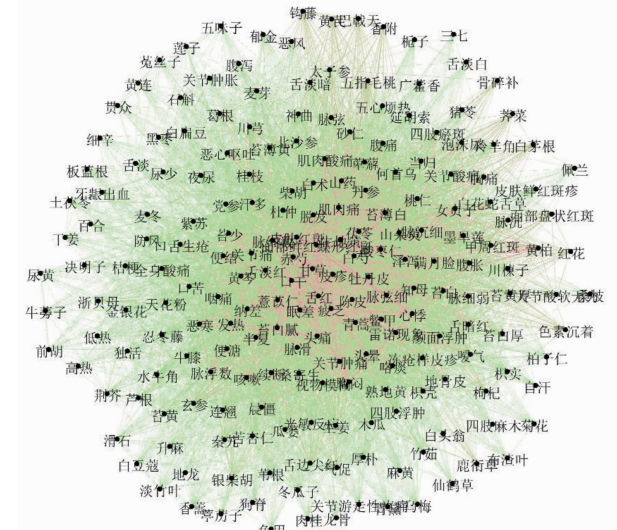


图 3 临床回顾的合格研究对象阴虚证中医症状及用药关系复杂网络

Fig.3 Complex network of Yin deficiency syndrome TCM symptom and medication relationship network in clinical retrospective eligible research subjects

3 讨论

3.1 SLE 阴虚证的中医临床核心症状、核心药物及对病机的认识 一名中医沈丕安教授从 1983 年用中医药治疗 SLE 40 余年,提出 SLE 以“虚”立论,阴虚为主,水不养火,肾火易动,内火煽灼,耗伤阴血。治疗上以“养阴清热,凉血通络”为法^[27]。基于《黄帝内经》“邪入于阴则痹”以及丹溪“阳常有余,阴常不足”,若先天禀赋不足,素体阴虚,劳倦过度,情志不畅,肝郁化火,灼伤肝肾阴血,致阴血愈亏而发病,

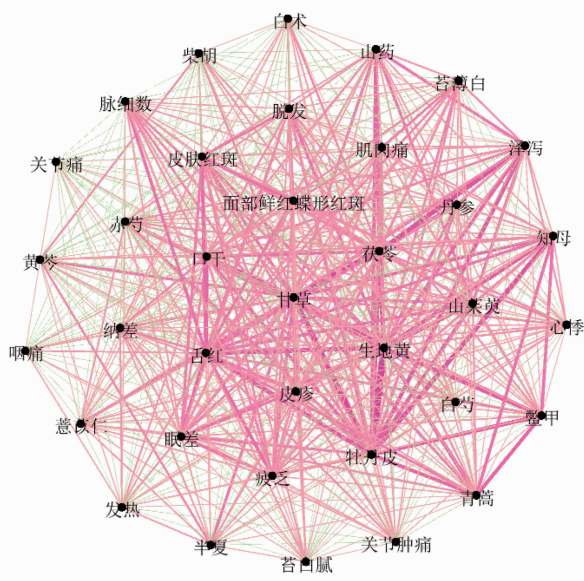


图 4 临床回顾的合格研究对象阴虚证中医症状及用药关系复杂网络
Fig. 4 Complex network of Yin deficiency syndrome TCM symptom and medication relationship in clinical retrospective eligible research subjects

故肝肾阴虚为 SLE 致病之本源,以阴虚血热最为多见^[3],长期服用激素也可致药毒化热^[4],故阴虚血热为主要病机^[28-31]。笔者将表 3 所示使用频次最高的前 30 味中药进行性味、脏腑归经分析,依次为寒性药 18 味,温性药 7 味,平性药 5 味;甘味药 17 味,苦味药 15 味,辛味药 7 味,淡味药、酸味药各 3 味,涩味药、咸味药各 2 味;归肝经者 18 味,归肾经者 17 味,归肺经者 11 味,归脾经者 9 味,归心经和胃经者 7 味,归胆经者 4 味,归大肠经、小肠经和膀胱经者 2 味。可见治疗 SLE 阴虚证首重治肝肾。对本研究临床回顾病历的同期流行病学调查证候分布,虚证排在前 3 的是气血两虚证(17.39%),肝肾阴虚证或阴虚内热证(16.77%),脾肾阳虚证(11.80%),实证排在前 2 名的是热毒炽盛证(28.88%),风湿热痹证(25.16%)。“血热则瘀”,“阴损及阳”,提示 SLE 主要病机是以肝肾阴虚火旺、气血虚为本,风寒湿热、血瘀、痰浊水饮为标,治疗应清热凉血、清虚热、养阴、补气血为主,兼祛风湿热、利水化痰、活血化瘀。

将本文中公开发表和临床回顾的合格研究对象阴虚证中医症状及用药复杂网络结果结合起来,得到清热凉血的生地黄、牡丹皮、赤芍,清热泻火的知母,清热燥湿的黄芩,清虚热的青蒿,补肝肾阴的鳖甲、女贞子,补气的山药、甘草片,补血的白芍,祛风湿热的秦艽,利水消肿的茯苓、泽泻、薏苡仁,化

痰的半夏,收涩的山茱萸 17 味核心中药以及疲乏、眼差、纳差、低热、五心烦热、盗汗、头晕、皮疹、皮肤红斑、面部鲜红蝶形红斑、斑疹暗红、脱发、腰膝酸软、关节痛、肌肉痛、耳鸣、口干、咽痛、舌红、苔少、脉细数 21 种核心症状。与上对照可知,通过复杂网络分析得到的核心症状和核心中药与 SLE 阴虚证病机基本一致,可以反映病机本质。

3.2 中医药治疗 SLE 阴虚证核心处方的分析 通过复杂网络分析所得的 17 味核心中药,以及所用方剂的频次统计,可得治疗 SLE 阴虚证的核心处方为青蒿鳖甲汤、六味地黄丸等加减。青蒿鳖甲汤源于《温病条辨》,为治疗阴虚发热证的常用方,方中鳖甲直入阴分,滋阴退热;青蒿清热透络,引邪外出,两药相配,内清外透,使阴分伏热有外达之机,正如吴鞠通自释:“此方有先入后出之妙,青蒿不能直入阴分,有鳖甲领之入也;鳖甲不能独出阳分,有青蒿领之出也。”生地黄滋阴凉血;知母滋阴降火;牡丹皮泻血中伏火。诸药共奏养阴透热之功。六味地黄丸作为补肝肾阴的经典名方^[32],出自《小儿药证直诀》,方中重用熟地黄为君药,填精益髓,滋补阴精。臣以山茱萸补肝肾、涩精;山药双补脾肾,既补肾固精,又补脾以助后天生化之源。君臣相伍,补肝脾肾,即“三阴并补”。佐以泽泻利湿泄浊;牡丹皮清泻相火;茯苓健脾渗湿,此三药合用,即“三泻”。现代医学证明六味地黄丸可调节内分泌失调,增强机体免疫力,又能抗氧化,抗细胞凋亡,起到延缓衰老的作用^[33-36]。可见,得到的核心处方即青蒿鳖甲汤、六味地黄丸所治病证与所得的核心症状基本一致,与 SLE 阴虚证基本病机和治法相应。

3.3 SLE 中医临床核心症状与证候诊断标准进行比较 将通过复杂网络分析得到的 21 种核心症状与证候诊断标准进行比较,证候诊断标准为乏力,低热,口干咽痛,咽干,斑疹鲜红,脱发,五心烦热,盗汗,心悸,眩晕耳鸣,视物模糊,腰膝酸软,关节痛,肌肉痛,女性月经不调或闭经。舌红苔少或有剥脱,脉细或细数。发现没有证候诊断标准中的咽干、心悸、视物模糊、女性月经不调或闭经,但有新的临床常见症状出现,即眠差、纳差、面部鲜红蝶形红斑、斑疹暗红,可为 SLE 阴虚证临床诊断作补充参考。

综上,本文结合临床回顾性调查与计算机文献检索,运用复杂网络对 SLE 阴虚证中医临床症状、所用方药进行了有益的挖掘探索,阐释了 SLE 阴虚证的中医临床核心症状、核心方药配伍规律,表明中医药治疗 SLE 阴虚证的核心中药和处方与 SLE

阴虚证基本病机和核心症状的高度一致性,并将核心症状与证候诊断标准相比较,为SLE临床辨证论治提供参考。

[参考文献]

[1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2014:815.

[2] Crispin J C, Liossis S N, Kis-Toth K, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances [J]. Trends Molecular Med, 2010, 16(2):47-57.

[3] 沈丕安.红斑狼疮中医临床研究[M].北京:人民卫生出版社,1997:18.

[4] 卢晓峰.增液祛斑汤治疗红斑狼疮临床体会[J].黑龙江中医药,2002,31(4):27-28.

[5] 张婉瑜,刘宏潇,冯兴华.辨治系统性红斑狼疮经验[J].中医杂志,2011,52(22):1903-1905.

[6] 王春毅,孙冬阳,陈发喜,等.陈发喜治疗系统性红斑狼疮经验[J].辽宁中医杂志,2008,35(3):334-335.

[7] 陈会茹,李振洁.艾儒棣治疗系统性红斑狼疮的经验[J].浙江中医杂志,2003,38(2):3-4.

[8] 江雪纯,钱程亮,张谨枫,等.狼疮静联合泼尼松治疗系统性红斑狼疮临床疗效[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(17):126-129.

[9] 王福祖,马辉中,周春言,等.狼疮I号方治疗系统性红斑狼疮37例[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(23):278-281.

[10] 吴军伟.加味知柏地黄汤治疗系统性红斑狼疮52例[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(7):324-326.

[11] 刘建香.复杂网络及其在国内研究进展的综述[J].系统科学学报,2009,17(4):31-37.

[12] 吕庆莉.数据挖掘与复杂网络的融合及其在中医药领域应用[J].中草药,2016,47(8):1430-1436.

[13] 朱亚梅,李桓,周学平.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[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(9):198-202.

[14] 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.

[15] 王丹妮,蒋自强,许前磊,等.基于复杂网络分析回顾性研究艾滋病中医方药规律[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(3):187-191.

[16] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Annals Rheum Dis, 2010, 69(9):1580-1588.

[17] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:111-115.

[18] 国家药典委员会.中国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2015:3-384.

[19] 南京中医药大学.中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,2006:59.

[20] 钟赣生.中药学[M].4版.北京:中国中医药出版社,2017:54-459.

[21] 邓君,马晓君,毕强.社会网络分析工具 Ucinet 和 Gephi 的比较研究[J].情报理论与实践,2014,37(8):133-138.

[22] YU H, LIU Z, LI Y J. Key nodes in complex networks identified by multi-attribute decision-making method [J]. Acta Physica Sinica, 2013, 62(2):020204.

[23] YUAN W G, LIU Y, CHENG J J, et al. Empirical analysis of microblog centrality and spread influence based on Bi-directional connection [J]. Acta Physica Sinica, 2013, 62(3):193-216.

[24] Ulrik B. A faster algorithm for betweenness centrality [J]. J Mathematical Sociol, 2001, 25(2):163-177.

[25] 刘勇,杜一.网络数据可视化与分析利器(Gephi 中文教程)[M].北京:电子工业出版社,2017:18.

[26] 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.

[27] 沈丕安.风湿病中医诊治手册[M].北京:人民军医出版社,2009:96.

[28] 李荣良,沈贤发,薛鸾.补虚泻实论治系统性红斑狼疮探讨[J].陕西中医,2017,38(8):1118-1119.

[29] 李宁,廖映焯.从“元气学说”论系统性红斑狼疮[J].河南中医,2014,34(10):1875-1876.

[30] 吴晓霞,禚国维,陈达灿.系统性红斑狼疮的中医药研究进展[J].中国中医药信息杂志,2004,11(1):84-86.

[31] 方乃青.邓志恭主任治疗系统性红斑狼疮心得[J].南京中医药大学学报:自然科学版,2002,18(5):308-309.

[32] 邓小敏,唐丽丽,陆斌,等.生脉散合六味地黄丸治疗2型糖尿病气阴两虚证[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(11):192-194.

[33] Perry B, ZHANG J, Saleh T, et al. Liuwei Dihuang a traditional Chinese herbal formula, suppresses chronic inflammation and oxidative stress in obese rats [J]. J Integr Med, 2014, 12(5):447-454.

[34] 谢宝刚,方修忠,陈颖,等.基于HPLC-UV的代谢组学方法对六味地黄丸的抗炎药效评价[J].中国中药杂志,2012,37(17):2635-2638.

[35] ZHANG W, HAO J, LIU R, et al. Soluble A β levels correlate with cognitive deficits in the 12-month-old APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease [J]. Behav Brain Res, 2011, 222(2):342-350.

[36] LI F, GONG Q H, WU Q, et al. Icaritin isolated from *Epimedium brevicornum* Maxim attenuates learning and memory deficits induced by d-galactose in rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2010, 96(3):301-305.

[责任编辑 张丰丰]