

中药治疗类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎用药规律研究*

□吕毅斌** (江中药业股份有限公司 南昌 330096)

李立 王志飞 郑光 郭洪涛 姜森 吕爱平**

(中国中医科学院临床基础所 北京 100700)

摘要:本研究以中国生物医学文献数据库为载体,类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎为研究对象,采用数学和统计的方法,获取高频率、协同出现的关键药对,探寻中医治疗这3种疾病的用药规律。结果显示,当归、黄芪、桂枝、芍药等为中药治疗类风湿性关节炎核心药物。牛膝、茯苓、黄柏、大黄等为治疗痛风核心药物。当归、独活、牛膝、白芍等为治疗骨性关节炎核心药。分析结果可知中医在治疗类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎时,大都采用活血化瘀的治疗方法。此外,在治疗类风湿性关节炎和骨性关节炎时多采用祛风湿法,在治疗痛风时多采用利水湿法。

关键词:类风湿性关节炎 痛风 骨性关节炎 文本挖掘 用药规律

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.05.032

类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎是关节类疾病中的常见病多发病,中医药对这3种疾病有较好疗效,目前已被医学界公认,近年诸多医家对这3种疾病的中药用药规律开展了研究^[1-3],但尚无对此类疾病用药规律的共性进行总结分析的报道。辨证论治是中医的精髓,“异病同治”是在此原则指导下产生的中医最基本的治疗原则之一,类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎在西医学中同属于关节类疾

病,在中医学中同属于“痹证”。因此,这3种疾病的病机可能存在相同之处,用药组方原则也可能存在共同点,本研究希望通过现代的数据统计分析方法,对大量相关文献进行收集分析,建立中药运用相关性网络图谱,分析中药治疗类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎的用药规律,并尝试探讨三者的异同点,为临床药物筛选、合理组方提供依据。

一、材料与方法

1. 数据收集

收稿日期: 2010-10-13

修回日期: 2010-10-15

* 科技部“十一五”国家科技支撑计划项目(2006BAI04A10):基于二次临床研究的中医药治疗类风湿性关节炎的临床评价,负责人:吕爱平;国家科学技术部“重大新药创制”科技重大专项项目(2009ZX09502-0190):基于辨证论治治疗RA中药新药药效评价动物模型研制及其应用研究,负责人:吕爱平;国家科学技术部创新方法学专项项目(2008IM020900):中医药科学方法研究——中医药科学方法总论研究,负责人:吕爱平;国家自然科学基金项目(30902003):基于生物网络构建技术的中药寒热药性科学基础,负责人:姜森;中国中医科学院自主选题项目(Z0134):关节性疾病病证结合临床基础研究,负责人:姜森。

** 联系人:吕毅斌,副主任中药师,主要研究方向:中药新产品研发,Tel:0791-8112809,E-mail:lyb@jzjt.com;吕爱平,博士生导师,研究员,主要研究方向:疾病证候分类,E-mail:lap64067611@126.com。

登录中国生物医学文献数据库(CBM),在主题检索下检索关键词“类风湿性关节炎”。经过检索,出现款目词、主题词、命中文献数,合并检索主题词,共得到文献 13994 篇。采用同样的方法检索,得到相关“痛风”文献 4093 篇,得到相关“骨性关节炎”文献 4763 篇(检索截止日期:2010 年 9 月 27 日)。

2. 文本数据处理

将收集来的数据,按照先后顺序整合到一个平面文件(后缀 TXT)里面,以 ANSI 编码格式保存。然后,利用专有的文本提取工具(正申请软件著作权),对“数据收集”中下载的非结构化的 TXT 文本数据进行信息提取,保存成格式化的、便于数据库(Access)和大型数据库(Microsoft SQL Server,SQL)处理的格式。我们提取的信息主要是机标关键词(包括核心和非核心两种类型,以下简称关键词)。提取出来的数据,首先存入 Access 数据库,作为我们下一步数据处理的材料,然后导入 SQL 中进行下一步的挖掘分析。

3. 数据挖掘以及分析

根据“文本数据处理”中生成的 Access 数据库,将“结果”数据表导入 SQL 中,以“Table_Initial”为表名称,针对“序号”和“机标关键词”进行处理。为了方便处理,我们将“序号”和“机标关键词”两个字段分别用 PMID 和 DescriptorName 来表示。

假设在同一篇文章中出现的关键词,在关键词这一抽象层面上部分反映整篇文章的信息。并且,就某一具体的文献来说,相关的关键词之间存在着“共同出现”这一基本事实。这种协同出现不是随机的,而是蕴含有一定的意义^[6],尤其是在以很高的频率、协同出现的关键词对,在一定的程度上,反映了全国乃至世界科研工作者对它们的重视程度。更重要的是,针对目前的文本挖掘技术来说^[4-6],这些协同出现的关键词,是很好的基础素材。

基于上面的分析,首先要从初始数据表(Table_Initial)中构造针对每一篇文献共同出现的关键词对。因此,我们构造了关键词组合算法,来实现这一工作。该关键词组合算法的核心,就是对同一篇文章中出现的关键词进行配对,然后去除冗余的关键词对,再将构造出来的关键词对,输出到关键词对数据表中(DN_pairs),供以后分析使用。

经过关键词组合算法的构造,得到名为 DN_pairs 的数据表。经过观察数据发现表 DN_pairs 存在大量相同的关键词对,这些数据,对于数据分析来说,大部分属于噪音,对此,我们将相同的关键词儿对进行合并处理,只保留它们出现的频数。这一工作,我们构造关键词对频数统计的算法来实现。该统计算法,将关键词对以及其出现的频数,输出到名为 DN_pairs_frqcy 的数据表中。在数据表 DN_pairs_frqcy 内,所有的关键词对,都只出现一次,并且都有一个出现的频数(Frequency)。

4. 数据的可视化

从数据表 DN_pairs_frqcy 中抽出不同频数的关键词对,用 Cytoscape 2.7 进行可视化处理,得到类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎的网络图,选取频数较高的两层网络图进行分析。

二、结 果

1. 治疗类风湿性关节炎的中药网络图(见图 1~2)

图 1 中每一个小圆圈内药物为检索文献中治疗类风湿性关节炎所涉及到的出现频次 7~10 次的中药,出现频次在 11~45 次的药物形成的网络图 2,线上数字代表两种药物应用的频次,可见黄芪、甘草、桂枝、当归、川芎、防己、地龙、全蝎、威灵仙、芍药、知母、乳香、没药、川乌、草乌、白芍、雷公藤、独活、羌活为中药治疗类风湿性关节炎常用核心药物,并以乳香和没药、草乌和川乌、白芍和雷公藤、羌活和独活成对的出现,其他药物则多交叉配伍。

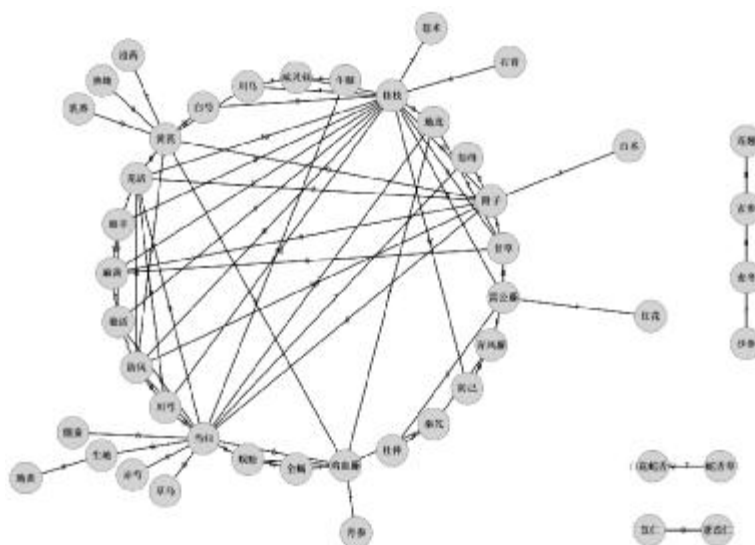


图 1 治疗类风湿性关节炎中药网络第 1 层

2. 治疗痛风的中药网络图(见图 3~4)

图 3 中每一个小圆圈内药物为检索文献中治疗痛风所涉及到的出现频次 5~7 次的药物, 出现频次在 8~24 次的药物形成的网络图 4。由图 4 可知, 苍术、黄柏、牛膝、防己、大黄、薏苡仁、土茯苓、茯苓为治疗痛风常用的核心药物。

3. 治疗类骨性关节炎的中药网络图(见图 5~6)

图 5 中每一个小圆圈内药物为检索文献中治疗骨性关节炎所涉及到的出现频次 10~22 次的药物, 出现 17~22 次的药物形成的网络图 6。由图 5 可知, 当归、杜仲、牛膝、川芎、独活、白芍、甘草、威灵仙为治疗骨性关节炎常用中药, 图 6 中当归、独活、牛膝、白芍为核心药。

三、讨 论

异病同治是中医学中非常具有特色的一种治疗方法, 指同一种疾病, 由于发病的时间、地点, 以及病人机体的反应性不同, 或处于不同的发展阶段, 所表现的证候不同, 从而治法不同。也就是说中医在治疗疾病时不是着眼于病的异同, 而是着眼于“证”的异同, 遵循“证同治亦同, 证异治亦异”。类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎虽为 3 种不同疾病, 但在中医学中同属于“痹证”, 其证候特点中可能会存在相同点。方剂可以认为是中医辨证论治体系的数据集合, 我们探索采用文本挖掘技术, 使隐含在数据中的配伍规律以更直观更易理解方式进行表述, 以探求治疗此 3 种疾病的用药规律, 从而指导临床用药。

由以上网络图可以发现, 中药治疗类风湿性关节炎常用的药物以活血药(川芎、乳香、没药)、祛风湿药(防己、全蝎、威灵仙、雷公藤、独活)为主, 体现了治疗以活血化瘀、祛风湿止痛治法为主。中药治疗痛风常用的药物以活血药(丹参、川芎、牛膝)、利水渗湿药(薏苡仁、土茯苓、茯苓)、清热药(大黄、黄柏)、芳香化湿药(苍术)等药物为主, 治疗方法以活血化瘀、清热燥湿、利水消肿为主。中药治疗骨性关节炎常用的药物以活血药(川芎、牛膝)、祛风湿药(威灵仙、独活)、补血药(当归、白芍)等药物为主。据此分析, 中药在治疗类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎时, 都针对瘀血这个病理产物, 活血药物的应用体现了活血化瘀法是治疗这 3 种病时多共同采用的方法, 除此共

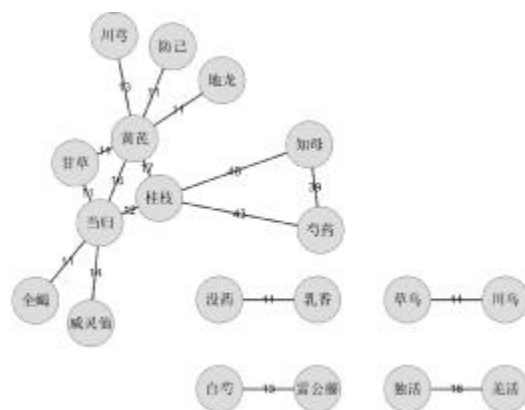


图 2 治疗类风湿性关节炎中药网络第 2 层

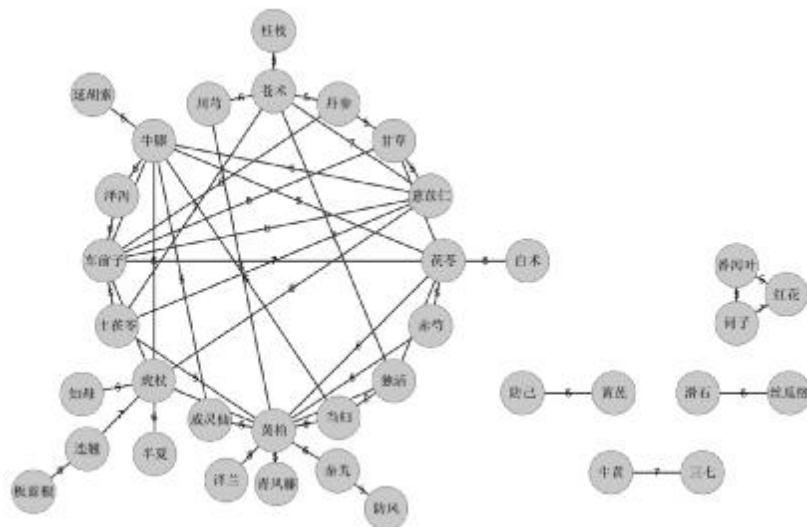


图 3 治疗痛风中药网络第 1 层

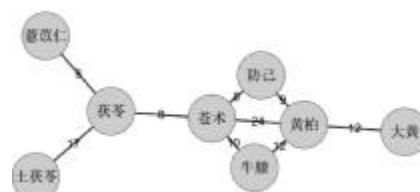


图 4 治疗痛风中药网络第 2 层

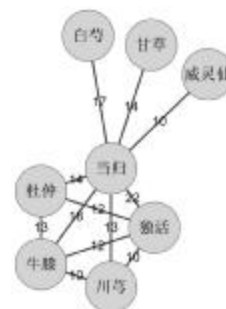


图 6 治疗骨性关节炎中药网络第 2 层

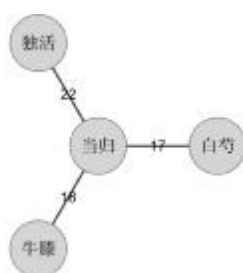


图5 治疗骨性关节炎中药网络第1层

性之外, 治疗类风湿关节炎及骨性关节炎多倾向于祛风湿, 治疗痛风多倾向于利水湿。痹证多有风寒湿热之邪, 侵袭筋骨、肌肉、关节, 引起气血运行不畅, 或瘀血或痰湿, 郁阻于关节筋脉而发病, 本研究所得出的结论正可与该类疾病的病机相佐证。除此之外, 还有许多其他功效药物也被运用于这两类疾病的治疗中, 例如温里药(干姜、附子、草乌)、补虚药(黄芪、杜仲、鹿角胶、西洋参)、解表药(桂枝)等, 虽然这些药物使用频率较低, 多为经验性用药或结合现代中药药理研究结果, 但也体现现代中医人在治疗关节类疾病时的灵活性, 多样性, 将辨病与辨证结合, 综合治疗的特色。

通过总结和梳理大量中药治疗类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎的文献及用药, 总结此3种疾病的用药规律, 可以看出, 中医在治疗类风湿性关节炎、痛风及骨性关节炎时, 都多采用活血化瘀的治疗方法, 除此之外, 在治疗类风湿性关节炎及骨性关节炎时多采用祛风湿法, 在治疗痛风时多采用利水湿法。

参考文献

- 1 周鲁, 宋航, 曾琳琳, 等. 中药复方治疗类风湿性关节炎的用药规律. 四川中医, 2004, 22(12):23-24.
- 2 孙益, 杨国平, 童培健. 中医治疗痛风临床资料的计算机分析. 浙江中医药, 2009, 41(4):61-62.
- 3 刘向前, 姚共和, 杨锦华. 骨关节炎内服中成药用药特点分析. 浙江中医药, 2005, 26(7):40-42.
- 4 Jeffrey W Seifert. Data mining: An overview. CRS Report RL31798, 2004.
- 5 Brigitte Mathiak, Silke Eckstein. Five steps to text mining in biomedical literature. In Proceedings of the Second European Workshop on Data Mining and Text Mining for Bioinformatics, held in Conjunction with ECML/PKDD in Pisa, Italy, 2004, 24:47-50.
- 6 Andrea Campagna, Rasmus Pagh. Finding associations and computing similarity via biased pair sampling. 2009 Ninth IEEE International Conference on Data Mining, 2009:61-70.

The Medication Regularity of Traditional Chinese Medicine Against Rheumatoid Arthritis, Gout and Osteoarthritis

Lv Yibin¹, Li Li², Wang Zhifei², Zheng Guang², Guo Hongtao², Jiang Miao², Lv Aiping²

(1. Jiangzhong Pharmaceutical Co.Ltd, Nanchang 330006, China;

2. Institute of Basic Research In Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: In this research, we select Chinese BioMedical Literature Database as vector to analyze the Chinese herb medication regularity of rheumatoid arthritis, gout and osteoarthritis. The high frequency and synergism herbs pattern are obtained. The results show that The key herbs of traditional Chinese medicine treatment of rheumatoid arthritis are Dang Gui (Radix Angelica), Huang Qi (Astragalus membranaceus (Fisch.)Bunge), Gui Zhi (Rhizoma pinelliae), Shao Yao (Radix paeoniae alba) and so on. The key herbs of traditional Chinese medicine treatment of gout are Niu Xi (Achyranthes bidentata), Fu Ling (Wolfiporia cocos), Huang Bai (Phellodendron amurense Rupr.), Dai Huang (Rhizoma et Radix Rhei) and so on. The key herbs of traditional Chinese medicine treatment of osteoarthritis are Dang Gui (Radix Angelica), Du Huo (Radix angelicae biseratae), Niu Xi (Achyranthes bidentata), Bai Sao (Radix paeoniae alba). The results suggest that the TCM treatment of rheumatoid arthritis, gout and osteoarthritis usually use the treatment of promoting blood circulation. In addition, the therapy method of Dispelling Wind-wet usually used in treating rheumatoid arthritis and osteoarthritis, the therapy method of promoting urination usually used in treating gout.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Gout, Osteoarthritis, Text mining, Medication regularity

(责任编辑:李沙沙, 责任译审:吕爱平)