

抗实验性肝损伤中药复方的用药规律研究

苏克剑*, 张乐, 陆国红[#](上海交通大学医学院附属仁济医院南院药剂科, 上海 201112)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2292-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.37

摘要 目的:探究抗实验性肝损伤中药复方的用药规律。方法:以“实验性肝损伤”“中药复方”“保护作用”等为主题,检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库中中与抗实验性肝损伤中药复方用药规律有关的相关文献,对纳入研究基本信息、中药分类、单味中药使用率与共现频率进行描述性分析;采用K-means聚类模型和SPSS Modeler中的Apriori算法对使用率排名前10位的药物进行聚类分析(聚类方与重要性)和关联分析。结果:检索到相关文献498篇,最终纳入有效文献70篇,涉及51种中药复方,包括111味中药。用药种类以清热药、补虚药、活血化瘀药为主;其中药物种类最多的是清热类,有34味;使用频次最高的是补虚药,有63次(使用率为25.82%);使用率最高的单味中药是柴胡(占总数的25.49%);共现频率最高的药对是柴胡-丹参。聚类分析结果共得到5个聚类方,即柴胡-丹参-当归-甘草、黄芪-当归-白花蛇舌草、茵陈-郁金-虎杖、柴胡-丹参-茵陈、五味子-甘草;重要性预测结果显示,在聚类方中五味子最重要、虎杖最不重要。关联分析共得到13条药组关联规则,但支持度与置信度均较低。结论:抗实验性肝损伤中药复方的组成以清热药、补虚药为主,但是用药配伍多样,相互关联度较低。

关键词 中药复方;抗实验性肝损伤;用药规律;聚类分析;关联分析

Study on the Medication Rules of TCM Complex Formulas for Anti-experimental Liver Injury

SU Kejian, ZHANG Le, LU Guohong (Dept. of Pharmacy, South Branch of Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201112, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the medication rules of TCM complex formulas for anti-experimental liver injury. METHODS: Using “experimental liver injury” “TCM complex preparations” “protection effect” as themes, related literatures about medication rules of TCM complex formulas for anti-experimental liver injury in CJFT, Wanfang database and VIP database were retrieved, and general information, distribution, use frequency and co-occurrence frequency of single herbal medicine were descriptively analyzed. K-means clustering model and Apriori in SPSS Modeler were adopted for cluster analysis (clustering side and importance) and correlation analysis in medicines with top 10 use frequency. RESULTS: 498 related literatures were retrieved, and 70 valid literatures were involved totally, including 51 TCM complex formulas and 111 Chinese herbal medicines. It was mainly drug for clearing heat, restoring vital energy and blood circulation. Drugs for clearing heat were most widely used (34 varieties), drugs for restoring vital energy showed the highest use frequency, with 63 times (25.82%); *Prunella vulgaris* had the highest frequency in single herbal medicines (accounting for 25.49%); and *P. vulgaris-Salvia miltiorrhiza* had the highest co-occurrence frequency in drug pairs. 5 clustering sides were obtained in clustering analysis, which were *P. vulgaris-S. miltiorrhiza-Angelica sinensis - Glycyrrhiza uralensis*, *Astragalus membranaceus-A. sinensis-Hedyotis diffusa*, *Artemisia scoparia-Curcuma wenyujin-Polygonum cuspidatum*, *P. vulgaris-S. miltiorrhiza-A. scoparia*, *Schisandra chinensis-G. uralensis*. Importance prediction showed, *S. chinensis* was the most important and *P. cuspidatum* was the least important. 13 drug pair rules were obtained from correlation analysis, and both support and confidence degrees were low. CONCLUSIONS: The TCM complex formulas for anti-experimental liver injury are mainly based on drugs for clearing heat and restoring vital energy, while the compatibility is varied, and correlation degree is relatively low.

KEYWORDS TCM complex formulas; Anti-experimental liver injury; Medication rules; Cluster analysis; Correlation analysis

肝损伤是指由各种原因(非外伤因素)导致的肝实质细胞受损、肝功能降低,继而引发肝功能及结构发生变化,严重时可为肝衰竭;其常见病因包括病毒性感染、使用药物或化学毒物、酗酒、自身免疫反应等^[1]。在药物研究过程中,常通过实验性肝损伤模型来评价药

物的肝保护效果。中药复方抗实验性肝损伤主要通过辨证论治,注重整体观念,多药合理配伍,作用在肝损伤发生的各个阶段,其治疗效果日益受到重视^[2]。本研究通过检索数据库,整理搜集中药复方对各类实验性肝损伤保护作用的文献,旨在探究其用药规律,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、中

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:021-34506113。E-mail:sukejian@renji.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:021-34506151。E-mail:luguohong@renji.com

文科技期刊数据库。主题词为“实验性肝损伤”“中药复方”“保护作用”;检索时限设为“不限”;检索条件为“模糊”。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)中药复方制剂对实验性肝损伤保护作用的文献;(2)文献中列出了中药复方的主要组成。

1.2.2 排除标准 (1)综述、讲座等;(2)化学药或生物制品对实验性肝损伤保护作用的文献;(3)单味中药或其提取物的相关文献;(4)重复发表的文献。

1.3 资料处理与统计学方法

严格按照纳入与排除标准处理文献,通过 Excel 2013 软件整理抗实验性肝损伤中药复方的文献,利用 SPSS Modeler 18.0 软件进行数据处理和统计。采用描述性分析、聚类分析、关联分析等方法进行分析。

2 结果与分析

2.1 描述性分析结果

2.1.1 纳入研究基本信息 初检出相关文献 498 篇,依据纳入与排除标准得到有效文献 70 篇,合并文献中相同复方制剂,最终纳入研究的中药复方为 51 种,共包括 111 味药材。纳入的中药复方剂型多样,其中胶囊剂 20 种、汤剂 7 种、冲剂 5 种、口服液 5 种、片剂 4 种、合剂 3 种、颗粒剂 3 种、丸剂 3 种、散剂 1 种。

实验性肝损伤模型主要包括四氯化碳(CCl₄)致小鼠肝损伤模型、D-氨基半乳糖(D-GalN)致小鼠急性肝损伤模型、硫代乙酰胺(TAA)致小鼠肝损伤模型等^[3]。使用的对照药物有联苯双酯、水飞蓟素、护肝片、云芝肝泰等保肝药物。

2.1.2 中药分类 依据 2014 年版《中药大辞典》的分类标准^[4],将纳入的 111 味中药进行分类,分类情况见表 1。

表 1 111 味中药分类情况

Tab 1 Classification of 111 Chinese herbal medicines

药物分类	中药味数	使用频次	使用率, %
清热药	34	58	23.77
补虚药	25	63	25.82
活血化瘀药	10	31	12.70
利水渗湿药	9	33	13.52
解表药	7	19	7.79
理气药	6	10	4.10
化痰止咳平喘药	4	4	1.64
止血药	3	3	1.23
收涩药	3	10	4.10
化湿药	3	3	1.23
消食药	2	2	0.82
安神药	1	3	1.23
平肝息风药	1	1	0.41
外用药	1	1	0.41
温里药	1	1	0.41
泻下药	1	2	0.82

由表 1 可知,药物种类最多的是清热类,有 34 味中药;使用频次最高的是补虚药,使用频次为 63 次,使用率为 25.82%。

2.1.3 单味中药的使用频率 纳入的 111 味中药中,柴胡的使用频次最高,共计 13 次,使用率为 25.49%。使用率在 10% 以上的中药有 10 味,详见表 2。

表 2 使用率在 10% 以上的中药

Tab 2 Chinese herbal medicines with use frequency more than 10%

药物	使用频次	使用率, %
柴胡	13	25.49
黄芪	12	23.53
茵陈	12	23.53
丹参	11	21.57
虎杖	10	19.61
五味子	8	15.69
甘草	7	13.73
郁金	7	13.73
白花蛇舌草	7	13.73
当归	6	11.76

2.1.4 共现频率 梳理出含有高频使用药物的所有处方,利用 SPSS Modeler 18.0 进行统计分析,考察各药物之间的共现频率关系,结果见图 1(线条越粗表示链接越强,说明药物同时出现的概率越大)。

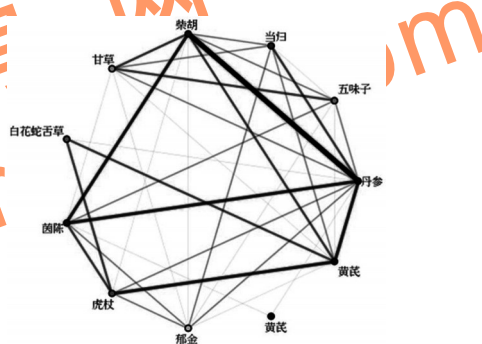


图 1 各药物之间的共现频率关系

Fig 1 Co-occurrence frequency relation among the Chinese herbal medicines

由图 1 可知,在各处方中柴胡-丹参的共现频率最高,相对较高的药对还包括柴胡-茵陈、茵陈-丹参、丹参-黄芪、黄芪-虎杖。

2.2 聚类分析结果

2.2.1 聚类方分析 在所有入选的中药复方中,对使用率排名前 10 位的药物,构建 K-Means 聚类模型,经过分析得到 5 个聚类方,分别为:(1)柴胡-丹参-当归-甘草;(2)黄芪-当归-白花蛇舌草;(3)茵陈-郁金-虎杖;(4)柴胡-丹参-茵陈;(5)五味子-甘草。

2.2.2 重要性分析 预测各个药物在聚类方组成中的重要性。结果,五味子最重要,虎杖最不重要,详见图 2。

2.3 关联规则分析结果

对使用率排名前 10 位的药物,采用 SPSS Modeler 软件中的 Apriori 算法,构建关联规则模型,参数设定为:支持度 $\geq 5\%$,置信度 $\geq 50\%$,挖掘处方中的药物关系(前项 \rightarrow 后项),即处方中前项与后项关联关系的强弱。

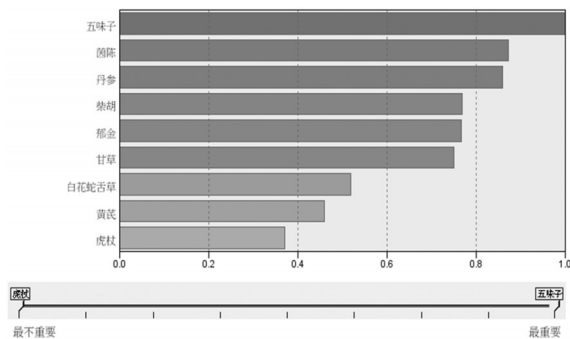


图2 药物的重要性预测

Fig 2 Importance prediction of the Chinese herbal medicines

其中,支持度指药物A与药物B同时在一个处方出现的概率;置信度指在药物A出现的处方中同时出现药物B的概率。结果,得出药组的关联规则13条,详见表3。

表3 高频使用药物的药组关联规则

Tab 3 Drug pair related rules of the high-frequency used Chinese herbal medicine

后项	前项	支持度, %	置信度, %
柴胡	丹参	21.57	54.55
丹参	当归	11.76	50.00
茵陈	柴胡+丹参	11.76	50.00
丹参	茵陈+柴胡	7.84	75.00
柴胡	茵陈+丹参	7.84	75.00
白花蛇舌草	虎杖+黄芪	7.84	50.00
丹参	虎杖+黄芪	7.84	50.00
虎杖	黄芪+丹参	7.84	50.00
黄芪	白花蛇舌草+虎杖	5.88	66.67
虎杖	白花蛇舌草+黄芪	5.88	66.67
郁金	当归+丹参	5.88	66.67
柴胡	当归+丹参	5.88	66.67
丹参	五味子+甘草	5.88	66.67

3 讨论

在抗实验性肝损伤的中药复方中,药物使用类别主要以清热药、补虚药、活血化瘀药为主。中医认为,肝损伤多伴随着湿、热、瘀等病理因素,造成体内湿热积聚、血行不畅。清热药具有清热解毒的功效,可清除体内湿热、排除毒邪^[5];补益药具有健魄益气、养血滋阴等作用;活血化瘀药可改善体内气机不畅、湿热内蕴导致的血瘀状态^[6]。

本研究结果显示,在各中药复方中柴胡的使用率最高,与其他药物的共现概率也较高。柴胡既能透表退热、疏肝解郁,又可升举阳气。柴胡皂苷具有保护肝细胞溶酶体膜和线粒体的作用,能促进毛细管内胆汁的排除,对肝损伤有显著的抗损伤作用,使肝内蓄积的肝糖原及核酸大部分恢复正常或接近正常,使血清转氨酶活力下降,并可抑制纤维增生,促进纤维的吸收而达到保肝、养肝之目的^[7]。

此外,抗实验性肝损伤的中药复方经常会使用到黄芪、茵陈、丹参。黄芪多糖具有多种免疫调节作用,黄芪

中的黄酮类物质具有清除自由基和保肝的作用^[8]。此外,黄芪还具有促进肝细胞白蛋白合成、抑制间质胶原合成、增强网状内皮系统功能、改善巨噬细胞吞噬功能、诱导干扰素生成的作用,能提高淋巴细胞转化率,达到抗肝损伤的目的^[9]。

药理研究表明,茵陈具有保肝、利胆、降血脂、降血压、扩张冠脉、抗肿瘤等作用。茵陈的活性成分主要为挥发油、萜类香豆素、色原酮类、黄酮类、绿原酸等,有促进胆汁分泌和排泄的作用。茵陈中的色原酮是强利胆成分,其能抑制 β -葡萄糖醛酸苷酶活性,从而使葡萄糖醛酸不被分解,加强肝脏解毒作用^[10]。丹参被广泛应用于心脑血管疾病的治疗,近年来也成为临床上治疗肝病的常用药。丹参酮能提高血中超氧化物歧化酶的活性,具有较强的抗脂质过氧化和自由基清除作用,从而改善肝细胞线粒体的功能,稳定生物膜,减轻肝细胞损伤^[11]。丹参素能够抑制和减轻急慢性肝损伤时肝细胞的变性、坏死,保护肝细胞膜和细胞器。另外,丹参素还能促进肝内胶原蛋白的降解,具有改善肝脏血液循环、抗肝纤维化、防止肝硬化发生的作用^[12]。

聚类分析是一种在没有先验知识的情况下,进行的数据分析和数据挖掘,是一种较为新颖的研究方法^[13]。在本次聚类分析中,药物重要性预测排首位的是五味子。五味子能够可逆性抑制肝细胞内转氨酶活性,五味子素对肝细胞有一定保肝作用,并能加速肝组织再生。有研究报道,五味子有助于肝细胞蛋白质的合成,从而使线粒体恢复和增加,相应的酶活性增高,肝细胞得以恢复和再生,从而发挥降酶保肝作用^[14]。

从药物的共现情况分析来看,共现概率最高的药对是柴胡-丹参,关联规则得出的支持度数据同样证实了此结果。但是,由于本研究的样本量不大,而且各中药复方的组成丰富多变,在得到的13条关联规则中,最大的支持度为21.57%(置信度54.55%)<30%,最高的置信度为75.00%(支持度7.84%)<80%,支持度和置信度都相对偏低。

虽然依据筛选标准最终入选的中药复方仅为51种,研究样本量较小,给出的数据参考价值有限,但是研究将数据挖掘的技术应用到了中药复方配伍中,可以获得更加全面、深层次及潜在的循证药学依据^[15],有利于相互借鉴、优化处方组成,从而提高药物疗效。

参考文献

- [1] 孙铁锋,王平,张春莉.中药治疗肝损伤的研究进展[J].药学研究,2014,33(12):715-717.
- [2] 翁芳娟.简述具有保肝作用的常用中药复方制剂[J].海峡药学,2013,25(4):267-269.
- [3] 姬琦,马秋霞.中药对四氯化碳致急性肝损伤保护作用的研究进展[J].海军医学杂志,2012,33(5):353-357.

210种中成药说明书妊娠禁忌标注情况调查分析

黄丽*, 罗圣平, 罗晓波, 谭秋红(株洲市中心医院药剂科, 湖南株洲 412000)

中图分类号 R984 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)16-2295-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.16.38

摘要 目的:为妊娠期中成药的药物咨询提供参考。方法:收集我院2016年1—6月使用的中成药说明书,参考2015年版《中国药典》(一部)中妊娠禁用、忌用、慎用药材和饮片,依据《中国药典》及2010年版《临床用药须知》中“注意”项,对比分析药品说明书妊娠禁忌标注存在的问题。结果:《中国药典》中收录妊娠禁用、忌用、慎用药材和饮片共计99种。我院除儿童专用中成药外的210种中成药说明书中,含禁用药材的有32种,含慎用药材的有61种,仅21种标注与所含药材相符。在含禁用、慎用药材的93种中成药说明书中,《中国药典》收录有27种,《中国药典》未收录而《临床用药须知》收录的有13种,两者均收录的有17种,但三者禁忌标注一致的仅有6种。在含禁用药材的32种中成药说明书中,明确标注禁用的有6种,标注为忌用或慎用的有17种,缺禁忌标注的有9种。在含慎用药材的61种中成药说明书中,标注为禁用或忌用的有29种,明确标注为慎用的有15种,缺禁忌标注的有17种。在117种不含禁用、忌用、慎用药材的中成药说明书中,标注妊娠期忌用的有8种,标注妊娠期禁用的有18种。结论:大部分中成药说明书妊娠禁忌标注欠规范,与《中国药典》或《临床用药须知》一致性差。药师除应遵照《中国药典》《临床用药须知》及药品说明书提供药物咨询外,对缺妊娠禁忌标注的中成药可通过分析所含药材的妊娠禁忌分类来判断。使用中药并不代表安全用药,且某些中成药中含有西药成分,因此药师应对妊娠期使用中成药的患者进行用药教育。考虑到中药注射剂新的、严重的不良反应较多,其不良反应存在不可预测性,因此对于妊娠期患者药师应建议避免使用中药注射剂。

关键词 中成药;药品说明书;中国药典;临床用药须知;妊娠禁忌

Investigation and Analysis of Pregnancy Contraindication in Package Inserts of 210 Kinds of Chinese Patent Medicines

HUANG Li, LUO Shengping, LUO Xiaobo, TAN Qiuhong (Dept. of Pharmacy, Zhuzhou Central Hospital, Hunan Zhuzhou 412000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for drug consultation of Chinese patent medicine (CPM) in pregnancy. **METHODS:** Package inserts of CPM in our hospital during Jan.-Jun. 2016 were collected. Referring to the prohibited, contraindicated and caution materials and decoction pieces in *Chinese Pharmacopoeia* (part 1, 2015 edition), based on “note” item in *Chinese Pharmacopoeia* and *Clinical Application Guidelines* (2010 edition), problems existing in pregnancy contraindication labeling of package inserts were compared and analyzed. **RESULTS:** There were 99 kinds of prohibited, contraindicated and caution materials and decoction pieces in 210 kinds of CPM package inserts. Only 21 kinds of package inserts were consistent with the contraindication materials in the Chinese Pharmacopoeia and Clinical Application Guidelines. In the 93 kinds of package inserts containing prohibited or caution materials, 27 kinds were included in the Chinese Pharmacopoeia, 13 kinds were not included in the Chinese Pharmacopoeia but included in the Clinical Application Guidelines, and 17 kinds were included in both. Only 6 kinds of package inserts had consistent contraindication labeling with the Chinese Pharmacopoeia and Clinical Application Guidelines. In the 32 kinds of package inserts containing prohibited materials, 6 kinds clearly labeled prohibited, 17 kinds labeled as contraindicated or caution, and 9 kinds had no contraindication labeling. In the 61 kinds of package inserts containing caution materials, 29 kinds labeled as prohibited or contraindicated, 15 kinds clearly labeled as caution, and 17 kinds had no contraindication labeling. In the 117 kinds of package inserts not containing prohibited, contraindicated or caution materials, 8 kinds labeled as contraindicated in pregnancy, and 18 kinds labeled as prohibited in pregnancy. **CONCLUSION:** Most of the CPM package inserts have unstandardized pregnancy contraindication labeling, with poor consistency with the Chinese Pharmacopoeia or Clinical Application Guidelines. In addition to consulting the Chinese Pharmacopoeia, Clinical Application Guidelines and the package insert for drug consultation, the pharmacist can judge the pregnancy contraindication classification of the CPM by analyzing the pregnancy contraindication classification of the contained materials. The use of Chinese medicine does not represent safe use, and some CPMs contain Western medicine components, so the pharmacist should educate patients using CPMs in pregnancy. Considering the new and serious adverse reactions of Chinese medicine injections, their adverse reactions are unpredictable, so for pregnant patients, the pharmacist should advise to avoid using Chinese medicine injections.

[4] 南京中医药大学. 中药大辞典: 缩印版[M]. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 588-591.

[5] 林慧, 梅全喜, 孔祥廉, 等. 蛇黄肝汤对小鼠急性肝损伤的保护作用研究[J]. 中国药房, 2011, 22(43): 4038-4040.

[6] 王京丽, 周超凡. 中草药及其制剂对肝损伤的研究概述[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3371-3373.

[7] 田利鲜. 柴胡的药理作用和临床运用[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(1): 59-60.

[8] 陈建真, 吕圭源, 叶磊, 等. 黄芪黄酮的化学成分与药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2009, 28(10): 1314-1316.

[9] 任志萍. 黄芪现代药理学研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2010, 18(3): 33-35.

[10] 董岩, 王新芳, 崔长军, 等. 茵陈蒿的化学成分和药理作用

研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(4): 874-876.

[11] 陈连剑, 李停, 李成. 丹参酮Ⅱ_A抗大鼠肝星状细胞氧应激脂质过氧化作用的研究[J]. 中药材, 2003, 26(7): 504-509.

[12] 郑元义, 戴立里, 王文兵, 等. 丹参素治疗肝纤维化及其作用机制研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(5): 288-290.

[13] 汪涛, 鲍远程. 聚类分析在中药复方研究中的应用[J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(2): 121-122.

[14] 金顺姬. 五味子的保肝作用研究[J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(6): 28.

[15] 刘嘉辉, 吕东勇, 何洁茹, 等. 基于数据挖掘对国医大师治疗肝硬化用药规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4328-4331.

*主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0731-28561908。
E-mail: 379356549@qq.com

(收稿日期: 2016-08-26 修回日期: 2017-03-31)
(编辑: 刘明伟)