

中医药治疗化学性肝损伤的用药规律研究

薛宁 许永亮

宝丰县中医院 河南平顶山 467400

摘要: 目的: 探究中医药治疗化学性肝损伤的用药特点, 为化学性肝损伤的临床用药提供参考。方法: 通过万方数据库(WF)及中国知网(CNKI)检索并筛选建库至今公开发表的中医药治疗化学性肝损伤的临床研究类文献, 收集其有效处方, 对其包含的中药进行频数分析、关联规则分析和聚类分析。结果: 共纳入符合标准的处方81首, 中药189味, 其中甘草、柴胡、白术等药物累计频次较高, 药性以微寒、平、寒居多, 药味以苦、甘居多, 归经以脾、肝、肺为主, 功效分类以补虚药、利水渗湿药最常见。通过关联规则分析, 得到核心药对11对; 聚类分析将药物大致分为4类。结论: 研究发现中医药治疗化学性肝损伤以补虚药、利水渗湿药、清热药为主, 常与药性微寒、平、寒, 药味苦、甘, 归脾、肝、肺经的药物配伍使用, 对临床上治疗化学性肝损伤具有参考意义。

关键词: 肝损伤; 中医药; 频次分析; 关联规则分析; 聚类分析; 用药规律

化学性肝损伤 (Chemical liver injury, CLI) 是指由酒精、某些药物及环境中的有毒物质引起的肝损伤^[1]。中医古籍中并未专门记载“化学性肝损伤”病名, 根据其“胁痛、黄疸、腹水、右肋肋部肿块”等临床特征将其归属于“胁痛、黄疸、鼓胀、癥积”等范畴。中医药在治疗和预防肝脏疾病上具有其独特的优势, 如疗效显著、安全性高、较少加重肝脏负担、显著提高患者生存质量等。众医家对 CLI 进行辨证论治时, 证异方异, 但核心内涵不变, 用药之间存在着一定的规律。然而, 潜在的用药规律难以直观发现, 故本研究通过数据挖掘技术对临床方药进行频次分析、关联规则分析及聚类分析, 以探究中医药治疗化学性肝损伤的用药特点, 为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

以“化学性肝损伤”、“酒精性肝损伤”、“药物性肝损伤”、“中医药”、“方剂”为主题词, 检索中国知网(CNKI)、万方数据库(WF)建库至今公开发表的中医药治疗化学性肝损伤的临床类研究。

1.2 文献选择

1.2.1 纳入标准

符合检索条件; 中医药治疗 CLI 的临床研究类文献; 治法以中药复方内服为主, 剂型为中成药、汤剂; 中药处方

有效且组成明确。

1.2.2 排除标准

排除综述、Meta 分析、数据挖掘、动物实验研究及基础类研究文献; 临床治疗未有明确疗效的文献; 中药处方具体组成不详; 单方制剂; 治法以非中药复方内服为主。

1.3 数据处理

将符合标准的中药名称录入表格, 建立 Excel 文件。根据 2020 版《中国药典》^[2] 和《中药学》^[3] 对中药名称进行规范化处理; 不同炮制方法的中药按标准统一录入。

1.4 数据分析

建立 Excel 数据库, 分析所纳药物功效分类、归经、性味等的频次; 采用 Clementine 12.0 对高频药物进行关联规则分析; 运用 SPSS 25.0 统计软件进行聚类分析^[4]。

2 结果

2.1 中药治疗 CLI 高频药物频数、性味归经、功效分类统计

筛选出 78 篇符合标准的文献, 纳入 81 首处方。将其包含的中药进行频数统计, 获得中药 189 味, 累计频数 889 次。纳入中药 189 味, 最终选取高频药物 15 味, 累计频数 399 次。对频次 ≥ 16 的 15 味中药进行频数、性味、归经、功效分类的统计^[5], 结果见表 1。

表 1 中药治疗 CLI 高频药物使用频次、性味、归经、功效分类情况

药物	频次	频率	药性	药味	归经	功效分类
甘草	48	12.03%	平	甘	心肺脾胃	补虚药
柴胡	46	11.53%	微寒	辛苦	肝胆肺	解表药
白术	34	8.52%	温	甘苦	脾胃	补虚药
白芍	31	7.77%	微寒	苦酸	肝脾	补虚药
茵陈	31	7.77%	微寒	苦辛	脾胃肝胆	利水渗湿药
丹参	29	7.27%	微寒	苦	心肝	活血化瘀药
茯苓	29	7.27%	平	甘淡	心肺脾肾	利水渗湿药
栀子	22	5.51%	寒	苦	心肺三焦	清热药
黄芩	21	5.26%	寒	苦	肝胆脾大肠小肠	清热药
山楂	21	5.26%	平	酸	肝	消食药
垂盆草	18	4.51%	凉	甘淡	肝胆小肠	清热药
五味子	18	4.51%	温	酸甘	肺心肾	固涩药
泽泻	18	4.51%	寒	甘淡	肾膀胱	利水渗湿药
大黄	17	4.26%	寒	苦	脾胃大肠肝心包	泻下药
郁金	16	4.01%	寒	辛苦	肝胆心肺	活血化瘀药

在频数 ≥ 16 的15味中药中，使用频数最高的前5味药物是甘草、柴胡、白术、白芍、茵陈；药性频数累计399次，药性微寒（137）、平（98）、寒（94）居多；药味累计频数640次，其中苦（247）、甘（165）、辛（93）居多；归经共有12种，累计频数1243次，脾经（211）、肝经（209）、肺经（200）较多；功效分类共涉及8类，累计频数399次，以补虚药（113）、利水渗湿药（78）、清热药（61）、解表药（46）、活血化瘀药（45）较常见。

2.2 中药治疗 CLI 高频药物关联规则分析

采用 Clementine 12.0 分析软件对高频药物进行关联规则分析，见图1；通过 Apriori 建模挖掘潜在的药对，设最大前项数为5，提升 > 1 ，置信度 $> 90\%$ ，支持度 $> 11\%$ ，得到核心药物组合11种^[6]，见表2。

表 2 中药治疗化学性肝损伤高频药物间药物组合

序号	药物组合	置信度 (%)	支持度 (%)	提升
1	柴胡 - 郁金 - 茯苓	100.00	12.20	1.78
2	柴胡 - 丹参 - 白芍 - 白术	100.00	12.20	1.78
3	柴胡 - 丹参 - 白芍 - 甘草	91.67	14.63	1.63
4	柴胡 - 丹参 - 白术 - 甘草	91.67	14.63	1.63
5	柴胡 - 五味子 - 茵陈	90.00	12.20	1.60
6	茵陈 - 五味子 - 柴胡	90.00	12.20	2.38
7	甘草 - 垂盆草 - 白芍	90.00	12.20	1.54
8	白术 - 茯苓 - 白芍	90.00	12.20	2.17
9	柴胡 - 茯苓 - 白芍	90.00	12.20	1.60
10	甘草 - 丹参 - 白芍 - 白术	90.00	12.20	1.54
11	甘草 - 丹参 - 白芍 - 白术 - 柴胡	90.00	12.20	1.54

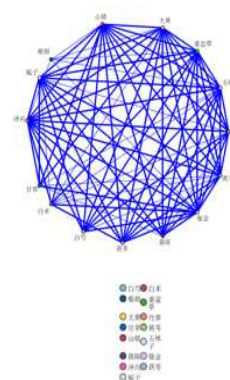


图 1 中药治疗化学性肝损伤高频药物关联网络化展示

2.3 中药治疗 CLI 高频药物聚类分析

使用 SPSS 25.0 分析软件对高频药物进行聚类分析^[7]，可将药物分为4类，见表3。聚类分析谱系图见图2。

表 3 中药治疗化学性肝损伤高频药物（频数 ≥ 16 ）聚类分析表

类别	药物
I类	垂盆草、五味子、白芍、丹参
II类	栀子、大黄、茵陈
III类	山楂、泽泻、黄芩、郁金
IV类	白术、茯苓、甘草、柴胡

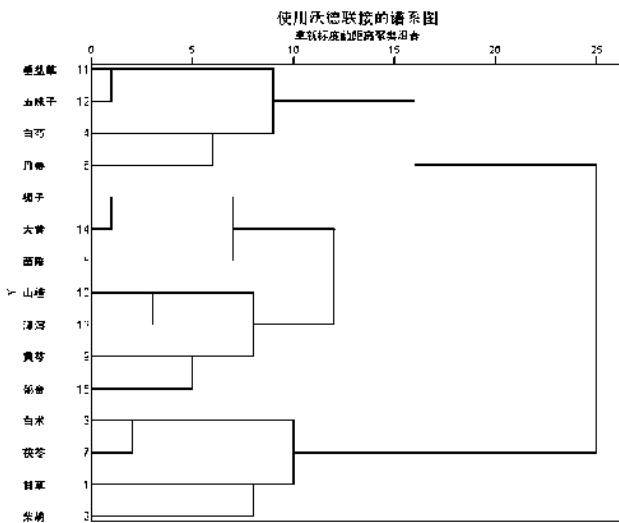


图2 中药治疗化学性肝损伤高频药物聚类分析谱系图

3 讨论

中医学将 CLI 归于“胁痛、黄疸、癥积、鼓胀”范畴。中医理论认为因酒毒之邪、药毒之邪或外来有毒之邪侵袭机体，使肝脏功能失调、脾胃受损或肝肾阴血亏虚，产生湿、热、毒、瘀、痰等病理因素，各种病理因素相互作用，致使肝失疏泄、脾失健运、肾阴亏虚而发病^[8]。化学性肝损伤在中医学中没有统一的证型分类标准和治则，故其治疗主要是针对临床表现进行辨证论治，兼以调节整体^[9]。

药物频次分析结果显示，中医治疗 CLI 以补虚药、利水渗湿药及清热药为主。中医学中虽无此病明确的治则，但可针对不同临床症状而辨证论治，治法如补肝益肾、清热利湿、疏肝健脾、活血化瘀法等。药物的性味以微寒、苦甘居多，微寒可清热，苦能降泄，甘能补能调。药物的归经以脾、肝、肺经为主，脾主运化，脾健则水谷津液得以正常运化，痰湿则消，肝主疏泄，肺主气，气行则血行，气血运行通畅，则瘀血得化。使用频数最高的药物功效分类是补虚药，其中使用频次最高的是甘草。甘草，味甘性平，归心肺脾胃经，可补脾益气，清热解毒，缓急止痛，调和诸药，用于脾胃虚弱，倦怠乏力，痲疹疮毒，四肢挛急疼痛^[10]，现代药理研究表明，甘草能抗炎、抗肝纤维化、解毒、抗肿瘤、调免疫等^[11]。

通过关联规则分析得到 11 种核心药物组合，其中核心药物组合为柴胡-郁金-茯苓、柴胡-丹参-白芍-白术、柴胡-丹参-白芍-甘草，其包含的药物与频次分析的前 7 味高频药物较一致，且是名方“逍遥散”的重要组成部分。柴胡，为肝经引经药，能疏肝解郁、疏散退热，具有抗炎、

抗肝损伤、抗抑郁、调节免疫的作用^[12]。郁金，可活血止痛、行气解郁、利胆退黄，具有抗炎保肝、抗肝癌、降脂等作用^[13]。茯苓，能够利水渗湿、健脾宁心，能抗炎、抗肿瘤、降血糖等^[14]。丹参，可活血化瘀、清心除烦、凉血消痈，具有抗肝纤维化、抗炎、抗血栓等作用^[15]。白芍，养血调经、柔肝止痛、平抑肝阳，临床上用于治疗胁痛、头痛眩晕等，具有保肝、保护心血管、抗炎、镇痛、抗氧化等作用^[16]。白术，可健脾益气、燥湿利水等，能抗炎、抗凝血、抗肿瘤、降血脂、降血糖、增强免疫等^[17]。逍遥散，出自《太平惠民和剂局方》，为“解郁”名方，功效疏肝健脾、养血调经，用于肝郁脾虚所致的郁闷不舒、胸胁胀痛、头晕目眩等。现代药理学研究表明，逍遥散抗抑郁作用显著，其发挥抗抑郁作用的主要药物包括柴胡、白芍、白术等^[18]，柴胡、白芍、白术三药配伍可疏肝理气、柔肝止痛、健脾益气，配以甘草可增强补虚之功，且可清热解毒，配茯苓可利水渗湿，配郁金可增强理气解郁之功，且可活血、利胆退黄，配丹参可活血化瘀，诸药配伍，共奏疏肝健脾、清热利湿、活血解毒之功，这与化学性肝损伤的病机相符合。从关联规则分析结果可以看出：在治疗化学性肝损伤时，临床上治疗此病的方药比较集中，其中补虚药、清热药、利水渗湿药、活血化瘀药占有重要地位。

通过聚类分析可将高频药物大致分为 4 类：（1）白芍、垂盆草、丹参、五味子：研究表明，垂盆草具有抗纤维化、保肝、抑制脂质积累的作用^[19]，五味子具有保肝、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、降血脂血糖、调节免疫等作用^[20]，四药配伍，共行清热、补虚、柔肝、活血之功；（2）栀子、茵陈、大黄：此三药为治疗湿热黄疸的经典方剂-茵陈蒿汤的组成药物，此汤源于《伤寒论》，功效清热解毒、利湿退黄，现代药理学研究表明，其可利胆退黄、抗肝损伤、抗肝纤维化、防治脂肪肝，临床上常用于治疗黄疸和肝损伤^[21]；（3）黄芩、泽泻、郁金、山楂：黄芩，清热泻火、除湿止血，能抗炎、抗肝癌、抗氧化等^[22]；泽泻，具有保肝、降血脂、抗炎、抗氧化损伤等作用^[23]；山楂，能够保肝、降糖降脂、抗肿瘤等^[24]，四药配伍，共奏清热利湿、健脾活血之功；（4）白术、甘草、茯苓、柴胡：此为逍遥丸的主要组成部分，功效疏肝健脾养血，对治疗 CLI 具有重要价值。聚类分析得出的药物分类结果为经典名方的加减方及新的药物组合，这对临床治疗化学性肝损伤的组方用药具有借鉴意义。

综上,本研究收集了公开发表的中医药治疗 CLI 的临床研究类文献,归纳统计其包含的中药处方,并采用数据挖掘技术分析其用药规律,了解到临床治疗 CLI 的常用药及配伍规律,可为临床上治疗 CLI 的遣方用药提供参考。

参考文献:

[1] 彭定利,孙丽萍,庞杰,等.蜂花粉抗化学性肝损伤研究进展[J].中国蜂业,2013,64(Z1):44-47.

[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020.5.

[3] 钟赣生主编.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2016.8.

[4] 薛宁,郭桓博,马瑞雪,等.基于数据挖掘的中医药治疗消化性溃疡用药特点研究[J].中草药,2022,53(03):799-805.

[5] 朱正望,朱平生,苗明三.基于关联规则和聚类分析的中医药治疗腹泻用药规律研究[J].中药药理与临床,2020,36(06):206-209.

[6] 陈亚楠,朱星昊,苗明三,等.中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药规律分析[J].中国现代应用药学,2020,37(05):542-548.

[7] 朱正望,苗明三,朱平生.基于数据挖掘的中医药治疗肝损伤临床用药规律研究[J].中药新药与临床药理,2023,34(02):273-278.

[8] 叶丽红,赵冬耕,俞晶华,等.补精复方防治化学性肝损伤的中医理论基础和安全性实验[J].时珍国医国药,2011,22(02):424-425.

[9] 付双楠,朱平生,高达.中医药防治化学性肝损伤的研究进展[J].中医学报,2017,32(03):449-454.

[10] 姜雪,孙森凤,王悦,等.甘草药理作用研究进展[J].化工时刊,2017,31(07):25-28.

[11] 李冀,李想,曹明明,等.甘草药理作用及药对配伍比例研究进展[J].上海中医药杂志,2019,53(07):83-87.

[12] 辛国,赵昕彤,黄晓巍.柴胡化学成分及药理作用研究进展[J].吉林中医药,2018,38(10):1196-1198.

[13] 袁晓旭,杨明明,赵桂琴.郁金化学成分及药理作用研究进展[J].承德医学院学报,2016,33(06):487-489.

[14] 崔鹤蓉,王睿林,郭文博,等.茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].西北药学杂志,2019,34(05):694-700.

[15] 万新焕,王瑜亮,周长征等.丹参化学成分及其药理作用研究进展[J].中草药,2020,51(03):788-798.

[16] 叶先文,夏澜婷,任洪民,等.白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展[J].中草药,2020,51(07):1951-1969.

[17] 顾思浩,孔维崧,张彤,等.白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J].中华中医药学刊,2020,38(01):69-73.

[18] 王学,叶晓琳,刘小波,等.逍遥散抗抑郁作用的研究现状[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(16):212-220.

[19] 杨迎迎,万新焕,刘英男,等.垂盆草化学成分及药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(18):4341-4348.

[20] 白文宇,王厚恩,王冰瑶,等.五味子化学成分及其药理作用研究进展[J].中成药,2019,41(09):2177-2183.

[21] 候金燕,窦志华.茵陈蒿汤保肝作用研究进展[J].中医药导报,2015,21(19):88-91.

[22] 黄雪雪,陈莉,余丽双.黄芩成分分析及药理作用研究进展[J].贵州中医药大学学报,2020,42(02):79-82+90.

[23] 刘珊珊,郭杰,李宗艾,等.泽泻化学成分及药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(07):1578-1595.

[24] 封若雨,朱新宇,张苗苗.近五年山楂药理作用研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(05):715-718.

作者简介:

薛宁(1997—),女,汉族,河南安阳人,硕士,主要从事中医药防治消化疾病研究