

基于国家专利的中药复方治疗湿疹及特应性皮炎用药规律研究

邵灵洋, 王海

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学 2021 级中医儿科学专业研究生(邵灵洋); 黑龙江中医药大学附属第一医院儿科二科(王海)

作者简介: 邵灵洋(1998-), 女, 黑龙江中医药大学 2021 级硕士研究生在读。研究方向: 中医治疗小儿湿疹

通讯作者: 王海, E-mail: 782955547@qq.com

【摘要】 目的 运用数据挖掘分析国家专利中药复方治疗湿疹及特应性皮炎的用药规律, 旨在为新药研发和基础研究指明方向。**方法** 检索国家知识产权局专利库中治疗湿疹及特应性皮炎的中药复方专利, 借助中医传承辅助平台 V2.5, 通过文献计量法、数据挖掘分析法、关联规则分析法等对其进行统计分析, 通过 SPSS Modeler 18.0 构建关联规则网络图, 并借助 SPSS 26.0 进行聚类分析等。**结果** 本研究共纳入治疗湿疹及特应性皮炎的内服中药复方 425 项, 涉及 380 味中药, 药物性味均以苦、寒为主, 苦参、黄柏、地肤子、白鲜皮等为核心药物, 多属肝经、胃经、肺经、脾经。对可能的新的方剂的进一步研究。**结论** 初步归纳出“清热利湿, 祛风止痒”是中医临床应用于湿疹及特应性皮炎的基本原则, 同时数据挖掘为临床防治提供新的理论依据。

【关键词】 湿疹; 特应性皮炎; 数据挖掘; 中医传承辅助平台

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.01.019

【中图分类号】 R751.05 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)01-0080-05

Study on medication rules in the treatment of eczema and atopic dermatitis based on national patent Chinese herbal compound prescriptions SHAO Lingyang, WANG Hai. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

【Abstract】 Objective To analyze the medication rules of national patent Chinese herbal compound prescriptions for eczema and atopic dermatitis based on data mining in order to direct the development of new medicines and basic researches. **Methods** We searched for Chinese herbal compound patents for the treatment of eczema and atopic dermatitis in the State Intellectual Property Office's patent database, and we statistically analyzed those patents using the bibliometric approach, data mining analysis, association rule analysis, etc. Using the TCM Heritage Assist Platform V2.5, we created association rule network diagrams using SPSS Modeler 18.0 and made cluster analysis using SPSS 26.0. **Results** This study examined 380 herbal medicines used in a total of 425 internal Chinese herbal compound formulas for the treatment of eczema and atopic dermatitis. All of the medicines were bitter and cold in nature, with Kushen, Difuzi, Huangbai and Baixianpi serving as the main ingredients; the majority of them functioned through the liver, stomach, lung, and spleen meridians. Further investigation into potential new prescriptions was made. **Conclusion** The fundamental principle of "clearing heat and dampness, dispelling wind and relieving itch" is summarized as the main principle of clinical application of TCM for eczema and atopic dermatitis, and data mining provides new theoretical foundation for clinical prevention and therapy.

【Keywords】 Eczema; Atopic dermatitis; Data mining; TCM heritage assist platform

湿疹作为炎症性皮肤病, 其特征包括反复发作、皮损多形、渗出倾向、自觉瘙痒、易成慢性等^[1], 临床上发病率较高, 1 岁以下婴儿湿疹的患病率达 15%^[2], 中国 1~7 岁儿童湿疹的患病率为

12.94%^[3], 可将其分为特应性湿疹和非特应性湿疹。特应性皮炎属于慢性炎症性皮肤病, 主要表现为皮肤干燥伴有瘙痒和湿疹样皮疹^[4]。二者的发病机制同属迟发型 IV 型变态反应^[5], 即特应性皮炎

在某个阶段的表现 为湿疹,而湿疹本身是个涵盖范围大、病因广的疾病,故而本次研究将二者的国家专利中药复方一同收集。

对于湿疹和特应性皮炎,西医临床上多通过糖皮质激素、局部免疫调节剂、抗组胺药物等治疗,虽可暂缓相关症状,但长期疗效不够理想,且不良反应较多^[6]。中医早在《黄帝内经素问·玉机真藏论篇》中有“浸淫”记载,认为其由平素禀赋不耐,湿热内生,复感风寒湿热,浸淫肌肤所致。治以除湿止痒为主,兼以清热、健脾等法。现今对于此病缓解病情、降低复发率、提高生活质量等方面中医见效颇丰。

中国中医科学院所研发的中医传承辅助平台,可助发掘名老中医的经验,分析规律,研发新药所设^[7]。通过将人工智能、数据挖掘等与中医药特点、临床实际相结合,以中医数据分析为基,构架中医传承特色辅助工具^[8]。

目前,临床观察及信号通路探索中药治疗湿疹及特应性皮炎的相关研究较多^[9],但是以国家专利为基础,针对该病证的药物配伍规律研究不多见。本项研究借助中医传承计算平台 V2.5、SPSS 26.0 和 SPSS Modeler 18.0,对国家知识产权局中国专利公布公告官网中治疗湿疹及特应性皮炎的中药复方深入探索,以期为其新药研发和临床应用奠定理论基础。

1 资料与方法

1.1 数据来源

登录“中国专利公布”官网,在“高级查询”栏中选择“发明公布/授权”,在“文字/名称”栏中输入“湿疹/中药”,“湿疹/中成药”^[10],“特应性皮炎/中药”,“特应性皮炎/中成药”等关键字,时间从建立数据库开始到 2022 年 12 月 31 日为止,对其进行初步检索及筛选,得出最后的结果。

1.2 纳入标准

纳入中国专利数据库中治疗湿疹及特应性皮炎的内服中药复方专利及含中药提取物的专利。

1.3 排除标准

排除湿疹及特应性皮炎外用中药复方的专利;非治疗的专利;保健品、饮品及食品类专利。

1.4 数据规范及录入

中药药物名称规范参照《中华人民共和国药典》^[11],如将“薏仁”改为“薏苡仁”等,药物组成相同的仅录入 1 次。本研究利用中医传承辅助平台 V2.5,根据平台数据模板,将中药复方数据以 Excel 形式录入数据库^[10]。

1.5 数据分析

进入中医传承辅助平台 V2.5,在“数据分析”中

点击“统计分析”,可以根据输入的药物,进行性味归经和功效的统计。点击“方剂分析”后可进行“药物频次统计”。点选“关联规则”,设置支持度个数和置信度,点击“用药模式”“规则分析”^[10],导出后打开 SPSS Modeler 18.0 构建网络展示图,数据导入 SPSS 26.0 软件,进行系统聚类分析。

2 结果

2.1 中药复方专利公布情况

经过检索和筛选共纳入治疗湿疹及特应性皮炎的内服中药复方 425 项。公布时间为 1994 年 1 月至 2022 年 12 月,专利公布时间及数量情况见图 1。

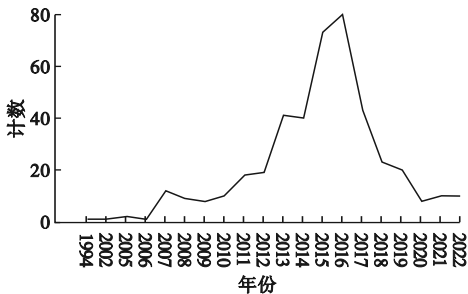


图 1 内服中药复方专利公布情况

2.2 性味归经、功效分析

内服中药复方涉及 380 味中药,四气、五味、归经分析结果分别见表 1,图 2~4。

表 1 内服中药复方四气、五味统计

四气	频次	频率(%)	五味	频次	频率(%)
寒	2 591	53.42	苦	2 785	38.63
温	1 300	26.80	甘	2 094	29.05
平	699	14.41	辛	1 740	24.14
凉	218	4.49	咸	239	3.32
热	42	0.87	酸	223	3.09
			涩	128	1.78

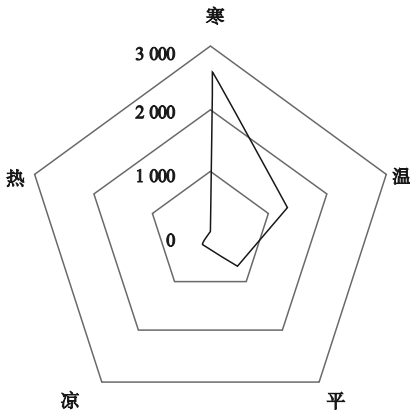


图 2 内服药物四气雷达图

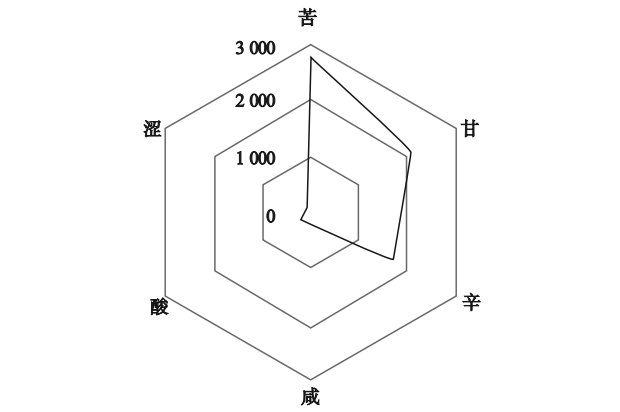


图 3 内服药物五味雷达图

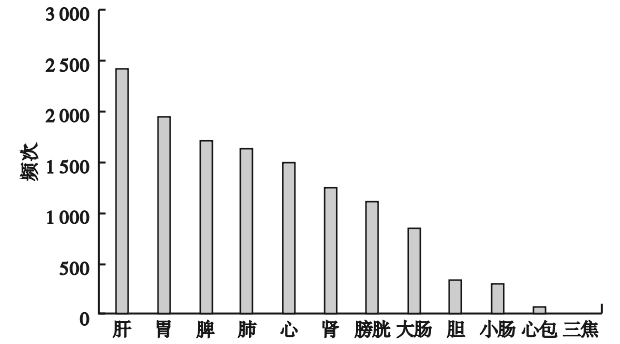


图 4 内服药物归经统计图

2.3 药物使用频次分析

内服中药复方药物频次统计分析,得出使用频次 ≥ 60 次的药物共 39 味,见表 2。

表 2 内服中药复方使用频次 (频次 ≥ 60)

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	苦参	197	13	金银花	95
2	白鲜皮	186	14	薏苡仁	88
3	甘草	182	15	牡丹皮	87
4	黄柏	149	16	黄芩	80
5	地肤子	144	17	土茯苓	78
6	防风	131	18	茯苓	70
7	蛇床子	107	19	赤芍	68
8	生地黄	107	20	紫草	67
9	当归	103	21	连翘	66
10	苍术	101	22	白术	64
11	荆芥	101	23	泽泻	62
12	蝉蜕	97	24	蒲公英	60

2.4 药物关联规则分析

选择“关联规则”,将内服中药复方药物的支持度个数和置信度分别设置为 10 和 0.8,结果见表 3、表 4,网络展示见图 5。

表 3 内服中药复方药物高频组合 (频数 ≥ 60)

序号	用药组合	频次	序号	用药组合	频次
1	苦参-白鲜皮	113	10	黄柏-地肤子	68
2	黄柏-苦参	102	11	苦参-苍术	68
3	苦参-甘草	92	12	苦参-防风	65
4	甘草-白鲜皮	88	13	甘草-地肤子	65
5	苦参-地肤子	87	14	苦参-荆芥	64
6	地肤子-白鲜皮	84	15	甘草-防风	63
7	黄柏-白鲜皮	74	16	荆芥-防风	63
8	黄柏-甘草	70	17	甘草-生地黄	61
9	苦参-蛇床子	70	18	防风-白鲜皮	60

表 4 内服中药复方药物关联规则

序号	关联规则	置信度
1	黄芩-黄柏-牡丹皮 $\rightarrow$ 苦参	1
2	黄芩-苍术-白鲜皮 $\rightarrow$ 苦参	1
3	黄柏-荆芥-地肤子-白鲜皮 $\rightarrow$ 苦参	1
4	荆芥-地肤子-牡丹皮 $\rightarrow$ 苦参	1
5	荆芥-地肤子-蛇床子-白鲜皮 $\rightarrow$ 苦参	1
6	苦参-当归-防风-赤芍 $\rightarrow$ 甘草-生地黄	1
7	荆芥-连翘-白鲜皮 $\rightarrow$ 苦参	1
8	黄柏-苍术-金银花 $\rightarrow$ 苦参	1
9	黄柏-苍术-地肤子-蛇床子 $\rightarrow$ 苦参	1

2.5 药物系统聚类分析

将内服药物使用频次 ≥ 60 次的中药进行系统聚类分析,聚类方法选择组间联接,区间为 Pearson 相关性,选择谱系图,得到内服药物谱系图 6,当距离为 5 时,可分为 3 组,见表 5。

表 5 内服潜在新处方

组号	内服潜在中药处方
C3	荆芥-蛇床子-蝉蜕-泽泻-紫草-赤芍-茯苓-牡丹皮-土茯苓
C2	土茯苓-甘草-黄柏
C1	黄柏-甘草-防风

3 讨论

现代研究表明,湿疹常为内外因相互作用的结果^[5],主要与遗传、免疫、饮食、药物、居住环境及感染、气候等因素有关^[12]。而中医学湿疹和特应性皮炎均可属“浸淫疮”“奶癣”等范畴,自古医家普遍认为其以“湿”为主,可兼“风”夹“热”,又因小儿脏腑娇嫩,首推脾胃为先,故在治疗上往往采取健脾利水或除湿解毒之法^[13]。

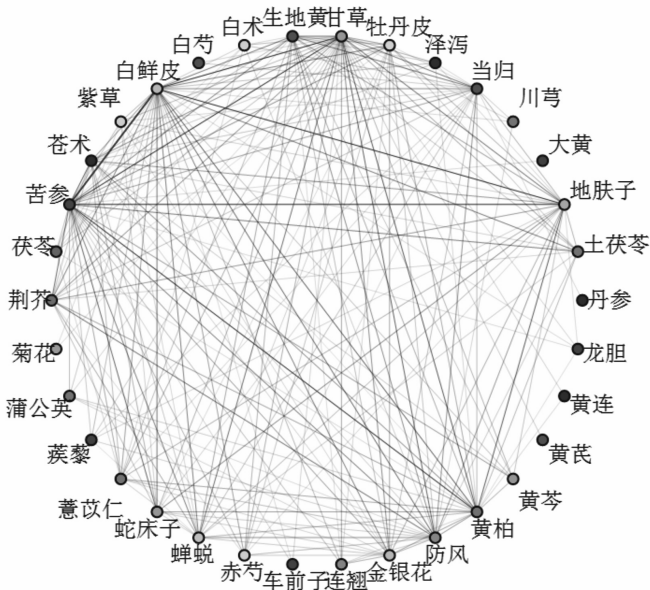


图 5 内服中药复方药物关联规则网络图

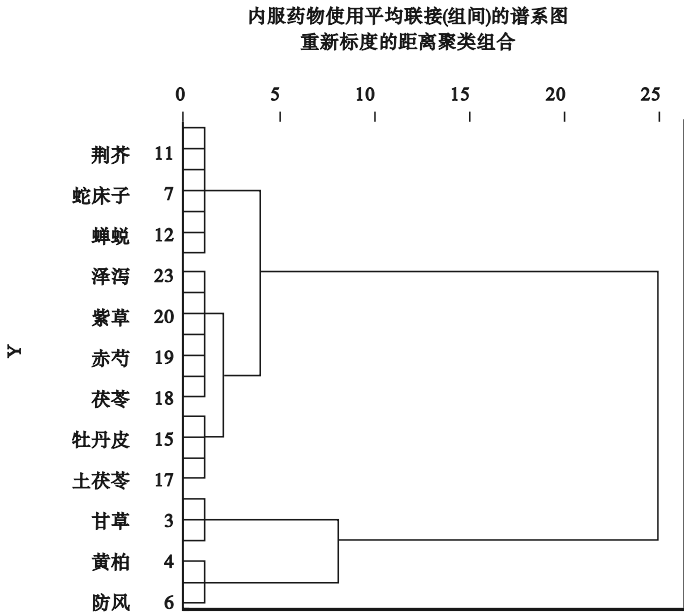


图 6 内服高频药物谱系图

本研究经过检索和筛选共纳入治疗湿疹及特应性皮炎的内服中药复方 425 项,涉及内服 380 味中药,收集的专利公布时间为 1994 年 1 月至 2022 年 12 月。其中,2013~2018 年国家专利数据库中公布的湿疹及特应性皮炎的中药复方专利居多,但近几年可能因为专利的不及时更新呈断崖式下降。

药物分析显示其四气寒性为首,五味中苦味为主,多归肝、胃、肺、脾经,高频使用药物有苦参、黄柏、白鲜皮、地肤子、蛇床子、防风等。

苦参性寒味苦,长于清热燥湿、祛风杀虫^[11],对于皮肤炎症和变态反应性疾病疗效良好^[14],现代药

理研究证实苦参主要含生物碱类、黄酮类、三萜皂苷类等化合物^[15],广泛应用于湿疹等皮肤病的治疗。

黄柏长于清下焦湿热,临床上常用于治疗各种湿热及阴虚火旺之证。其所含的黄酮类、生物碱类等化学成分,可降糖、抗炎、抑菌、抗氧化^[16],对治疗湿热壅结型湿疹及特应性皮炎等疗效良好。

白鲜皮临床上多用于治疗风热及湿热证型湿疹。白鲜碱、梌酮、黄柏酮等是其中所含的指标性,有良好的抗炎止痒杀菌作用^[17]。

地肤子有清热利湿、祛风止痒之功^[11],对于多种皮肤疾病如湿疹、荨麻疹等疗效佳。主要活性成

分皂苷类具有抗炎、抗过敏、抗瘙痒等作用^[18]。

蛇床子素是蛇床子的主要成分,不仅可抗炎、抗氧化、抗菌止痒^[19],且可治免疫系统疾病^[20],具有治疗过敏性疾病以及自身免疫疾病的潜在价值。

防风中所含的挥发油类、色原酮类和香豆素类成分^[21],使其具有解热、镇痛、抗炎、抗过敏、抗氧化等方面的药效^[22]。

以方测证,以上高频药物体现了湿疹多从“湿”论治,归经提示应予健脾、疏肝、清肺热之法,与现代医家提出的“内风多责之于肝,内湿多责之为脾^[23]”、“从肺论治”等想法不谋而合,指向湿疹证型以湿热居多,其治则多为健脾利湿、祛风止痒、清热凉血等。

高频药对多为清热类药物,如黄柏-白鲜皮,黄柏-苦参,苦参-地肤子等,共奏清热利湿之功。高置信度关联规则有黄芩-黄柏-牡丹皮→苦参,黄柏-荆芥-地肤子-白鲜皮→苦参,苦参-当归-防风-赤芍→甘草-生地黄,荆芥-连翘-白鲜皮→苦参,其中核心药物有苦参、黄柏、蛇床子、白鲜皮等。由此可见,临床上湿疹及特应性皮炎多为风热和湿热证型,以清热利湿、祛风止痒为基本治则。

基于对内服高频药物的聚类分析,得到 3 组潜在内服新处方,其中“荆芥-蛇床子-蝉蜕-泽泻-紫草-赤芍-茯苓-牡丹皮-土茯苓”清热凉血,燥湿祛风,“土茯苓-甘草-黄柏”清热利湿,“黄柏-甘草-防风”清热解毒,祛风胜湿。

4 结论

本研究通过中医传承辅助平台挖掘出国家专利中药复方治疗湿疹及特应性皮炎的常用药物有黄柏、苦参、地肤子、白鲜皮等,初步总结了中医药治疗湿疹及特应性皮炎主要以清热利湿、祛风止痒为基本治则以及用药规律,同时通过关联规则分析和聚类分析,为进一步研究治疗湿疹及特应性皮炎提供了新的方向。

参考文献

[1] 刁庆春,刘毅. 湿疹(湿疮)中医诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2021,20(5):517-521.

[2] de Lusignan S,Alexander H,Broderick C,et al. The epidemiology of eczema in children and adults in England:A population-based study using primary care data[J]. Clin Exp Allergy,2021,51(3):471-482.

[3] Guo Y,Li P,Tang J,et al. Prevalence of atopic dermatitis in

Chinese children aged 1-7 years[J]. Sci Rep,2016,6:29751.

[4] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组,特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. 中华皮肤科杂志,2020,53(2):81-88.

[5] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 2 版. 南京:江苏凤凰科学技术出版社,2017:753.

[6] Fang Z,Lu W,Zhao J,et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis:a pilot study[J]. Eur J Nutr,2020,59(5):2119-2130.

[7] 唐仕欢,申丹,卢朋,等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):329-331.

[8] 刘凯,王艳国. 中医传承辅助平台在中医药研究中应用现状[J]. 山东中医杂志,2015,34(5):392-394.

[9] Weyandt G,Breitkopf C,Werner RN,et al. German S1 guidelines for the diagnosis and treatment of perianal dermatitis (anal eczema) [J]. J Dtsch Dermatol Ges,2020,18(6):648-657.

[10] 梁彪,高家治,滕卉茹,等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨国家专利中药复方治疗肛周湿疹的用药规律及作用机制[J]. 中医临床研究,2022,14(4):1-10.

[11] 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.

[12] 毛晓晖,黄燕. 婴幼儿湿疹的发病相关因素研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2018,18(66):31-32.

[13] 张霞. 从中医“治未病”角度浅析婴儿湿疹[J]. 中国中西医结合儿科学,2018,10(2):180-182.

[14] 苏佳昇,李晓霞,蒋雅娴,等. 苦参化学成分与药理作用研究进展[J]. 湖北农业科学,2021,60(1):5-9.

[15] 马雪宁,杨素清,张君成,等. 苦参药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(1):152-156.

[16] 李嘉诚,吴岚,蔡同凯,等. 黄柏化学成分及其药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志,2018,36(5):389-391.

[17] 陈佳骏,杨姐姐. 白鲜皮及其活性成分抗炎止痒机制研究进展[J]. 江西中医药,2020,51(5):77-80.

[18] 邵荣杰,邵世宏. 地肤的各药用部位药用价值研究进展[J]. 中草药,2015,46(23):3605-3610.

[19] Zhang L,Wu Y,Yang G,et al. Design,synthesis and biological evaluation of novel osthole-based derivatives as potential neuroprotective agents[J]. Bioorg Med Chem Lett,2020,30(24):127633.

[20] Xu R,Liu Z,Hou J,et al. Osthole improves collagen-induced arthritis in a rat model through inhibiting inflammation and cellular stress[J]. Cell Mol Biol Lett,2018,23:19.

[21] 辛国,李鑫,黄晓巍. 防风化学成分及药理作用[J]. 吉林中医药,2018,38(11):1323-1325.

[22] 曹思思,史磊,孙佳琳,等. 防风的化学成分及药理作用研究进展[J]. 现代中药研究与实践,2021,35(1):95-102.

[23] 王奕霖. 湿疹的中医病因病机[J]. 长春中医药大学学报,2018,34(1):79-81.

(收稿日期:2023-06-25)