

本文引用:叶正华,贾冕,叶晖,高明松. 甲状腺功能亢进症中药专利复方用药特点分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9): 1395-1399.

甲状腺功能亢进症中药专利复方用药特点分析

叶正华¹, 贾冕², 叶晖³, 高明松^{1*}

(1.武汉市第一医院,湖北 武汉 430022;2.世界中医药学会联合会传统知识保护中心,北京 100101;
3.北京大学第一医院,北京 100034)

【摘要】目的 基于中国知网专利数据库和 SooPAT 专利数据库信息,分析甲状腺功能亢进症中药专利复方用药规律。**方法** 使用中国知网专利数据库、SooPAT 专利数据库检索治疗甲状腺功能亢进症的中药专利复方,应用古今医案云平台(V2.2.3)统计中药应用频次,并采用聚类分析、关联分析方法探讨其药物配伍、配对规律。**结果** 共纳入 110 个治疗甲状腺功能亢进症的中药专利复方。药物属性频次分析显示,药性以苦寒、甘寒为主,多归于肝经、肺经;高频应用前 10 位的中药为夏枯草、牡蛎、白芍、黄芪、生地、黄、海藻、当归、麦冬、玄参、柴胡;关联规则算法共得到常用药对 11 对,海藻-昆布、海藻-昆布-夏枯草两组药物支持度在 15% 以上;对用药频次前 30 位的药物进行聚类分析得到六类组方;复杂网络分析得到 26 味药物组成的核心网络,夏枯草-牡蛎为最强链接药对,夏枯草-海藻次之。**结论** 甲状腺功能亢进症中药专利复方以散结消瘿为主要治法,佐以清热、软坚、化痰,代表性药物为夏枯草、海藻、昆布、牡蛎。

【关键词】 甲状腺功能亢进症;复方;专利;聚类分析;关联分析;夏枯草

【中图分类号】R255.9

【文献标志码】A

【文章编号】doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.09.014

Analysis on Characteristics of Traditional Chinese Patent Compound for Hyperthyroidism

YE Zhenghua¹, JIA Mian², YE Hui³, GAO Mingsong^{1*}

(1. Wuhan No.1 Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China; 2. Traditional Knowledge Protecting Center, World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China; 3. Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】Objective To analyze the characteristics of traditional Chinese patent compounds for hyperthyroidism base on the China Knowledge Network Infrastructure (CNKI) database and the SooPAT database. **Methods** Data of traditional Chinese medicine (TCM) patent compounds for hyperthyroidism were searched and screened in CNKI database and the SooPAT database. Frequency counting, cluster analysis and association analysis of TCM were performed using Ancient and Modern Medical Case Cloud Platform (V2.2.3) to mine and reveal the consisting rules and characteristics of these patent compounds. **Results** 110 TCM patent compounds for hyperthyroidism were enrolled. Drug attribute frequency analysis showed the herbs were predominantly bitter, cold, and sweet in properties, and mainly passed through liver and lung meridian. The top 10 frequent herbs were Xiakucao (*Prunellae Spica*), Muli (*Ostreae Concha*), Baishao (*Paeoniae Radix Alba*), Huangqi (*Astragali Radix*), Shengdihuang (*Rehmanniae Radix*), Haizao (*Sargassum*), Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Maidong (*Ophiopogonis Radix*), Xuanshen (*Scrophulariae Radix*), Chaihu (*Bupleuri Radix*). Association analysis revealed 11 pairs of herbs, the combinations of Haizao (*Sargassum*)-Kunbu (*Laminariae Thallus Eckloniae Thallus*), Haizao (*Sargassum*)-Kunbu (*Laminariae Thallus Eckloniae Thallus*)-Xiakucao (*Prunellae Spica*) had over 15% support rating. Cluster analysis based on top 30 herbs concluded 6 kinds of formulations. Network analysis generated a core network with 26 herbs, in which Xiakucao (*Prunellae Spica*)-Muli (*Ostreae Concha*) has the strongest connection, followed by Xiakucao (*Prunellae Spica*)-

【收稿日期】2020-12-07

【基金项目】湖北省自然科学基金(2013CFB368)。

【作者简介】叶正华,男,硕士,主治医师,研究方向:内分泌代谢疾病中西医结合诊治。

【通信作者】*高明松,男,硕士,主任医师,E-mail:gaoms72@163.com。

Haizao (Sargassum). **Conclusion** The main effect of traditional Chinese patent compounds for hyperthyroidism was dispersing goiter and dissipating binds, accompanied with clearing heat, softening hard and resolving phlegm. The primary herb were Xiakucao (Prunellae Spica), Haizao (Sargassum), Kunbu (Laminariae Thallus Eckloniae Thallus), Muli (Ostreae Concha).

[**Keywords**] hyperthyroidism; compound; patent; cluster analysis; association analysis; Xiakucao (Prunellae Spica)

甲状腺功能亢进症(甲亢)是由于甲状腺激素合成和分泌增加,引起循环中甲状腺激素分泌过多的临床综合征,主要表现为神经、循环等多系统兴奋及代谢亢进。甲亢的治疗方法包括抗甲状腺药物、放射性碘治疗和手术治疗,但不良反应较常见,且依然存在复发及继发性甲状腺功能减退的问题^[1]。中医没有甲亢病名,甲状腺疾病通常笼统称之为“瘰病”,根据病因及表现的不同,则有“瘰囊”“瘰瘤”“瘰气”等不同称谓。中医药在缓解甲亢相关症状、改善甲状腺激素水平、调节自身免疫反应、减少抗甲状腺药物不良反应等方面发挥积极的作用^[2],并随着对甲亢病机的认识发展,不断涌现出新的方药。本文基于国内专利申请数据库,分析甲亢中药复方专利及其用药规律,为临床治疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索中国知网专利数据库(<https://www.cnki.net/>)、SooPAT 专利数据库(<http://www.soopat.com/>),以专利名称包含“甲亢”“甲状腺功能亢进症”模糊检索相关发明专利,通过阅读题目和摘要,筛选治疗甲亢的中药复方发明专利。数据检索不设起始日期,截止日期为2020年6月7日。

1.2 纳入标准

(1)主治疾病为甲亢;(2)科技发明专利;(3)专利信息完整公布药物组成。

1.3 排除标准

(1)药物为仅由中药提取物组成的复方或单味中药;(2)以各类形式重复申请且药物组成相同的专利复方;(3)给药途径明确为非口服给药方式;(4)复方中含有已禁用药物,不宜临床使用。

1.4 数据提取方法及中药名称规范

根据纳入及排除标准,由两名研究者独立进行专利信息筛选,提取发明专利名称、申请号及中药复方组成。核对、补充、去重后,对药物名称进行规范化处理。参照《中华人民共和国药典(2020年版)》^[3]统一同一药物的不同名称,如仙灵脾统一改为淫羊藿,白菊花改为菊花等;对同一药物由于不同炮制而产生不同药性者,则不予以统一命名,如生地黄、熟地黄。

1.5 数据处理及分析

数据采用 Microsoft Excel 软件双人录入比对,构成原始数据库。并按要求将数据导入古今医案云平台客户端(V2.2.3),将提取的数据导入分析池,应用该平台数据挖掘功能,统计药物频次,并进行聚类分析;同时将数据转化为事务型数据,建立分析矩阵,导入 IBM SPSS Modeler 18.0 进行复杂网络分析、关联规则分析(最低条件支持度为 10%,最小规则置信度为 80%)。

2 结果

2.1 专利情况

共纳入 110 个中药专利复方,包含药物种类 416 种。110 件专利申请中,20 件专利获授权,但仅有 6 件专利为有效授权状态,其他 14 件曾获授权但因未缴年费为无权状态;76 件未获得授权(驳回 19 件,撤回 9 件,视为撤回 48 件);14 件处于审查阶段(2 件公开,12 件实质审查),有效授权专利仅占 5.6%。

2.2 用药性味归经分析

110 个中药专利复方用药总频次 1 537 次,最小复方由 2 味药物组成,最大复方由 33 味药物组成。对药物性味归经进行频次统计,结果显示,四气中,寒性 321 次、微寒性 295 次、平性 244 次、温性 236 次,热、大热、微温、凉性药物频次未超过 80 次;五味中,苦味 564 次、甘味 518 次、辛味 387 次、咸味 206 次,酸味 111 次,其他药味频次未超过 100 次;药物归经中,肝经 692 次、肺经 469 次、脾经 397 次、肾经 389 次、胃经 346 次、心经 318 次,其他归经频次未超过 300 次。见图 1。

2.3 用药频次分析

110 个中药专利复方中,应用频次最多的药物为夏枯草,共计 57 次,占全部处方数量的 51.8%,前 10 味药物所占处方数量比例均超过 25%。排名前 30 位的中药中,清热药:夏枯草、生地黄、知母、牡丹皮;补虚药:黄芪、白芍、当归、玄参、甘草、麦冬、山药、白术、党参、鳖甲、何首乌、枸杞子;安神药:牡蛎、酸枣仁;化痰药:海藻、昆布、黄药子、浙贝母、半夏;活血化瘀药:丹参、三棱、莪术;解表药:柴胡;利水渗湿药:茯苓、泽泻;收敛药:五味子。见表 1。

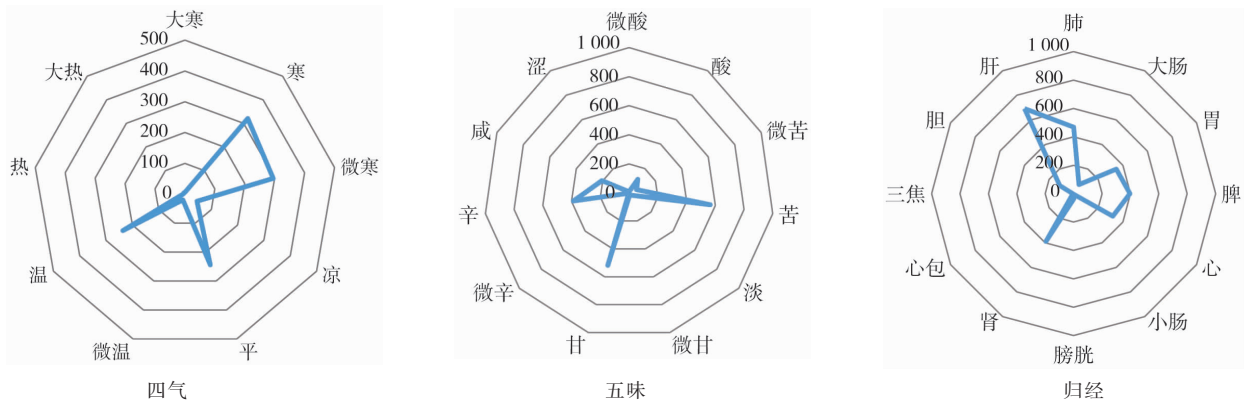


图1 药物雷达图

表1 用药频次前30位的药物

序号	中药	分类	频次/次	频率/%	序号	中药	分类	频次/次	频率/%
1	夏枯草	清热药	57	51.8	16	茯苓	利水渗湿药	23	20.9
2	牡蛎	安神药	44	40.0	17	甘草	补虚药	23	20.9
3	白芍	补虚药	36	32.7	18	党参	补虚药	19	17.3
4	黄芪	补虚药	33	30.0	19	鳖甲	补虚药	19	17.3
5	生地黄	清热药	33	30.0	20	白术	补虚药	18	16.4
6	海藻	化痰药	33	30.0	21	三棱	活血化瘀药	17	15.5
7	当归	补虚药	32	29.1	22	莪术	活血化瘀药	17	15.5
8	麦冬	补虚药	32	29.1	23	何首乌	补虚药	17	15.5
9	玄参	补虚药	31	28.2	24	五味子	收敛药	17	15.5
10	柴胡	解表药	28	25.5	25	半夏	化痰药	17	15.5
11	丹参	活血化瘀药	27	24.5	26	牡丹皮	清热药	15	13.6
13	黄药子	化痰药	24	21.8	28	泽泻	利水渗湿药	14	12.7
14	浙贝母	化痰药	24	21.8	29	知母	清热药	12	10.9
15	山药	补虚药	23	20.9	30	枸杞子	补虚药	12	10.9

2.4 关联规则分析

应用关联规则算法,去除重复组合,共得到支持度大于10%的药物组合11对。核心药物包括夏枯草、海藻、昆布、牡蛎、山药、当归、浙贝母、生地黄、黄芪、白芍、茯苓、黄药子、玄参13味药物,其中支持度最高的药对为海藻-昆布,其次支持度大于15%的药物组合为海藻-昆布-夏枯草。见表2。

表2 关联规则分析表(支持度>10%)

序号	前项中药	后项中药	支持度/%	置信度/%
1	海藻	昆布	21.82	83.33
2	海藻	昆布、夏枯草	15.46	88.24
3	夏枯草	山药、牡蛎	14.55	81.25
4	夏枯草	当归、牡蛎	14.55	81.25
5	夏枯草	浙贝母、牡蛎	12.73	85.71
6	生地黄	黄芪、白芍	11.82	84.62
7	生地黄	茯苓、牡蛎	10.91	83.33
8	海藻	昆布、牡蛎	10.91	91.67
9	牡蛎	黄药子、玄参	10.91	83.33
10	牡蛎	当归、海藻	10.91	83.33
11	夏枯草	当归、海藻	10.91	83.33

2.5 聚类分析

对用药频次前20位的药物进行聚类分析,读取分类时最低读取至第三级,可分为六类。第一类:夏枯草;第二类:白芍、麦冬;第三类:黄芪、生地黄、牡蛎、玄参;第四类:甘草;第五类:当归、海藻、昆布;第六类:浙贝母、柴胡、黄药子、丹参、白术、党参、茯苓、山药、鳖甲。见图2。

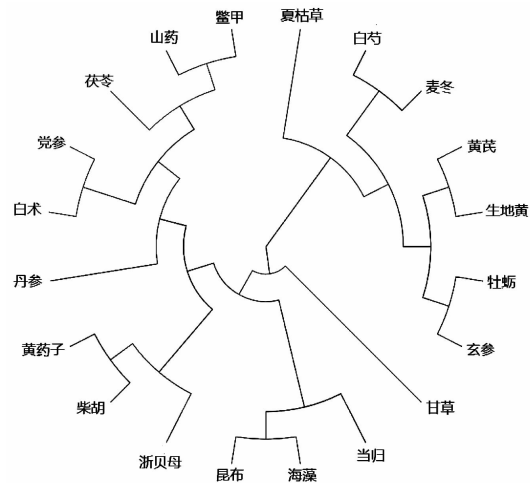
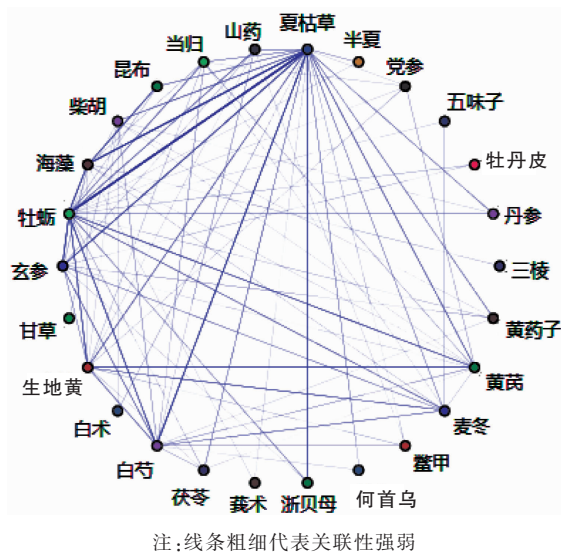


图2 药物聚类分析

2.6 复杂网络分析

通过 IBM SPSS Modeler 网络分析模块,以弱链上限 10、强链下限 100 为条件筛选核心药物,构建复杂网络分析图。结果共得到由 26 味药物组成的核心网络,夏枯草-牡蛎为最强链接药对,夏枯草-海藻次之,其他链接强度相对较明显的药对还有夏枯草-白芍、生地黄-黄芪、夏枯草-浙贝母等。见图 3。



注:线条粗细代表关联性强弱
图 3 药物复杂网络分析图

3 讨论

甲亢初起多实证,病久则由实致虚,尤以阴虚、气虚为主,以致成为虚实夹杂之证^[4]。近年来,对甲亢的病因病机认识亦有肝郁、邪毒、痰火等观点^[2],但总不离本虚标实、阴虚阳亢。中医学在丰富的临床实践中发现了治疗瘰疬的针对性药物,本研究从中药专利复方入手,通过计算药物使用频次,对药物进行聚类分析和关联分析,分析治疗甲亢的中药复方组成规律。

药物性味归经统计显示,治疗甲亢用药以苦、寒、甘为主,入肝经者药物最多。苦以泻火、燥湿,寒以清热、泻火,甘以滋补、和中,从而达到泻火解毒、和中缓急的功效。药物频次统计显示,应用频率最高的药物为夏枯草,该药辛、苦、寒,入肝、胆经,有清肝火、散郁结之功效,是治疗瘰疬痰核的要药。《本草图解》曰:“此草补养厥阴血脉,又能疏通结气,目痛瘰疬,皆系肝证,故建神功。”研究^[5]显示,该药具有免疫调节、抗炎作用,可降低 TPOAb、TGAb、TRAb 水平。夏枯草的中成药制剂也在甲状腺疾病中广泛应用^[7-8]。

高频应用前 10 位的中药总以养阴、清热、散结为主。

关联规则分析显示,支持度最高的药对为海藻-昆布,置信度最高的药物组合为海藻-昆布-牡蛎,此 3 味药常相互配伍使用。关联规则所得药物组合以夏枯草、海藻、昆布、牡蛎为核心,同当归、浙贝母、生地黄、黄芪、白芍、茯苓、黄药子、玄参等药物相互组合,整体体现化痰散结、益气养阴的功效。全小林院士认为,甲亢宜用夏枯草、黄药子、五味子,夏枯草清肝解毒、散结消肿,黄药子凉血降火、消癭解毒,五味子酸敛益阴、滋养肝血^[9]。刘媛等^[10]认为甲亢不同的证型中存在内火、痰凝的共同病机,夏枯草-半夏药对的配伍功在清热散结,清火而不滞气血,化痰而不伤阴液。

聚类分析中,夏枯草为一类,多作为君药或臣药。甘草为一类,其调和诸药,多为使药。白芍、麦冬为一类,重在敛阴平肝、养阴生津。黄芪、生地黄、牡蛎、玄参为一类,益气养阴、凉血散结,其中牡蛎善于重镇安神,更宜于甲亢合并失眠、心悸等症应用,如柴胡加龙骨牡蛎汤、牡蛎散等^[11-12];徐蓉娟治疗桥本甲状腺炎亦常用生牡蛎-浙贝母药对,化痰软坚散结^[13]。当归、海藻、昆布一组,长于活血散结,经典方剂如海藻玉壶汤;也有报道含海藻的自拟方剂可降低甲状腺素水平、缓解甲亢相关症状^[14]。第六类药物则为浙贝母、柴胡、黄药子、丹参、白术、党参、茯苓、山药、鳖甲,其中白术、党参、茯苓、山药,共奏健脾散结、理气活血之功效。

复杂网络分析中,夏枯草-牡蛎为最强链接药对,夏枯草-海藻次之,二者皆为软坚散结代表药对;在其后的链接较强药对中,夏枯草-白芍、生地黄-黄芪、夏枯草-浙贝母以软坚散结、养阴益气为法,或可作为甲亢治疗中的常用乃至核心药对。

本研究所纳入的专利中,有效授权的数量十分有限,或专利获得授权后未进行有效的维护,这与现有的其他中药复方专利的现状一致^[15],呈现申报数量大,但无效和过期专利多的缺陷^[16]。另外,由于中药复方专利一般是比照“有协同作用的组合物和制备方法”进行申请和审查,对其有效性的考察不足,不能真正反映中药复方的效应^[17]。本研究也发现诸多专利仅以小样本的临床观察为申报数据,与临床应用要求的高质量相差甚远。

从上述分析可见,治疗甲亢的中药复方以散结消瘿为主要治法,或清热解毒散结,或软坚散结,或化痰散结,同时辅以益气养阴、理气活血。其核心药物为夏枯草。复方专利申报的局限性在于甲亢的病因在专利申请信息中心不够明晰,笔者认为对甲亢合并甲状腺肿、Graves病、桥本甲状腺炎的治疗可以散结为主,而对于甲状腺炎、亚急性甲状腺炎引起的甲亢,或可以清热凉血治疗为主;也有学者注重益气,或酸甘养阴、软坚散结,在治疗甲亢的同时可保护肝功能^[18-19]。另外,对于伴有碘摄取偏高、无放射性碘摄取的患者,药物应用也应有所区分,如含碘中药的应用需要斟酌考虑^[20]。基于专利申请信息的中药复方用药规律分析,在一定程度上对甲亢处方用药信息进行了补充,对临床有一定意义,但在应用时应病证结合,精准辨证用药,方可执简驭繁,取得良好的疗效。

参考文献

- [1] DE LEO S, LEE S Y, BRAVERMAN L E. Hyperthyroidism [J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 906-918.
- [2] 李玉梅,张定华,连 瑄,等.甲状腺功能亢进的中医药研究进展[J]. *中医研究*,2020,33(5):75-78
- [3] 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,2020:517.
- [4] 周 雨,张智伟.甲状腺功能亢进症病因病机探析[J].*河南中医*, 2017,37(10):1771-1773.
- [5] 夏枯草口服液临床应用共识专家组.夏枯草口服液治疗甲状腺肿大/结节类甲状腺疾病临床应用专家共识[J].*中草药*,2020,51(8): 2082-2087.
- [6] 李心爱,祁 烁,陈晓瑜,等.夏枯草在治疗瘰疬中的经验探索[J].*中国医药导报*,2020,17(12):165-168.
- [7] 马丽芬,苏振丽,同丽娟,等.夏枯草口服液联合泼尼松治疗亚急性甲状腺炎的疗效观察[J].*陕西中医*,2015,36(8):1004-1006.
- [8] 吴胜本.夏枯草口服液在 Graves 病治疗中的应用[J].*中成药*, 2012,34(1):10-12.
- [9] 张莉莉,韦 宇,方心怡,等.夏枯草、黄药子、五味子治疗甲状腺功能亢进症经验:全小林三味小方撷萃[J].*吉林中医药*,2020,40(5): 568-570.
- [10] 刘 媛,高嘉良,孟淑华,等.夏枯草-半夏在治疗甲状腺功能亢进症中的应用[J].*北京中医药*,2014,33(8):634-635.
- [11] 袁 婕,李 红,崔 艳.牡蛎散合生脉饮对气阴两虚型甲亢患者的临床疗效及肝功能的影响[J].*世界中医药*,2017,12(7):1608-1611.
- [12] 郑文军.柴胡加龙骨牡蛎汤治疗甲亢引起的失眠焦虑症患者临床价值分析[J].*中外医学研究*,2018,16(36):130-131.
- [13] 葛芳芳,郭 磊,彭 欣,等.基于复杂系统熵网络方法探析徐蓉娟治疗桥本甲状腺炎用药规律[J].*湖南中医药大学学报*,2021,41(2):286-290.
- [14] 熊 佳.海藻治疗甲状腺疾病研究进展[J].*实用中医药杂志*, 2019,35(7):902-903.
- [15] 刘雪娇.广东省中药复方专利的现状分析及保护与发展策略研究[D].广州:广州中医药大学,2015.
- [16] 周时更,许方泳,魏晋才.我国传统医药知识产权专利申请与授权分析[J].*医学与社会*,2017,30(4):60-63.
- [17] 陈志耿,高嘉骏.论中医药知识产权保护[J].*医学与哲学(A)*, 2018,39(10):84-86.
- [18] 刘 静,朱 琰,陆德铭教授中医外科临证使用黄芪经验选萃[J].*湖南中医药大学学报*,2020,40(9):1110-1114.
- [19] 李兴梅,王燕妮,郝 尧.酸甘养阴,软坚散结方治甲亢的临床疗效及其肝保护作用观察[J].*湖南中医药大学学报*,2017,37(5): 540-543.
- [20] 朱鹏飞,李小娟.含碘中药治疗桥本甲状腺炎研究进展[J].*中国民间疗法*,2020,28(10):109-111.

(本文编辑 匡静之 周 旦)