

本文引用:姚心怡,邓奕辉.基于国家专利的中药复方治疗桥本甲状腺炎的用药规律研究[J].湖南中医药大学学报,2023,43(7):1296-1300.

基于国家专利的中药复方治疗桥本甲状腺炎的用药规律研究

姚心怡¹,邓奕辉^{2*}

1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208

〔摘要〕目的 基于中医传承辅助平台,对桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)的专利中药复方进行数据挖掘,分析组方用药规律。**方法** 检索中国知网专利数据库及国家知识产权局获取治疗 HT 的专利中药复方,在 Excel 2019 建立数据库,进行中药频次及功效统计,运用中医传承辅助平台 V2.5 进行组方规律、潜在新方等分析并进行复杂网络图展示。**结果** 筛选出治疗 HT 的专利中药复方 52 首,涉及中药 247 味。使用频次居前 3 位的药物分别是夏枯草、黄芪、柴胡,高频药物以归肝经、脾经为主。中药类别主要为补虚药、清热药、活血化痰药。高频药物组合为“夏枯草,柴胡”“夏枯草,黄芪”“黄芪,茯苓”等。重要关联规则有“玄参-黄芪”“玄参-夏枯草”“牡蛎-柴胡”等。核心组合有“党参-川芎-枳壳”等。新方有“党参-川芎-枳壳-栀子”等。**结论** 专利中药复方主要通过疏肝清热、化痰散结、扶正补虚治疗 HT,在新药研发时,可考虑使用夏枯草、黄芪、柴胡等为处方核心药物配伍加减。

〔关键词〕 桥本甲状腺炎;中药复方;专利;数据挖掘;中医传承辅助平台;夏枯草;黄芪;柴胡

〔中图分类号〕R259

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.07.023

Medication rules of the national patented TCM compound formulas for Hashimoto thyroiditis

YAO Xinyi¹, DENG Yihui^{2*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 Objective To analyze the medication rules of the patented TCM compound formulas for Hashimoto thyroiditis (HT) by the data mining of these formulas on the TCM inheritance assistance platform. **Methods** CNKI patent database and China National Intellectual Property Administration were searched to obtain TCM compound formulas for HT; a database was then established in Excel 2019 and the frequency and actions of Chinese medicines used in those formulas were counted; TCM inheritance assistance platform V2.5 was applied to analyzing the medication rules and potential new formulas, and to displaying complex network diagrams. **Results** Fifty two TCM compound formulas for HT were screened, involving 247 Chinese medicines. The top three Chinese medicines in frequency were Xiakucao (Spica Prunellae), Huangqi (Radix Astragali seu Hedysari), and Chaihu (Radix Bupleuri); the high-frequency medicines mainly accessed to the liver meridian and the spleen meridian. The Chinese medicines mainly included 3 types: tonic medicines, interior heat-clearing medicines, and circulating blood and transforming stasis medicines. The high-frequency combinations were Xiakucao (Prunellae Spica) + Chaihu (Bupleuri Radix), Xiakucao (Prunellae Spica) + Huangqi (Astragali Radix), Huangqi (Astragali Radix) + Fuling (Poria) etc. The important association rules included Xuanshen (Scrophulariae Radix)-Huangqi (Astragali Radix), Xuanshen (Scrophulariae Radix)-Xiakucao (Prunellae Spica), Muli (Ostreae Concha)-Chaihu

〔收稿日期〕2022-11-09

〔基金项目〕湖南省科技厅湖南省科技创新团队项目(2020RC4050)。

〔第一作者〕姚心怡,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治内分泌疾病。

〔通信作者〕*邓奕辉,女,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:644138330@qq.com。

(Bupleuri Radix) etc. The core combinations included Dangshen (Codonopsis Radix)-Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Zhike (Aurantii Fructus) etc. The new formula included Dangshen (Codonopsis Radix)-Chuanxiong (Chuanxiong Rhizoma)-Zhike (Aurantii Fructus)-Zhizi (Gardeniae Fructus) etc. **Conclusion** The patented TCM compound formulas mainly treat HT by smoothing the liver and clearing heat, transforming phlegm and dissipating nodules, and reinforcing healthy qi and tonifying the deficiency. The modified combinations with Xiakucao (Prunellae Spica), Huangqi (Astragali Radix), Chaihu (Bupleuri Radix) etc. as core medicines can be used to develop new drugs.

[**Keywords**] Hashimoto thyroiditis; TCM compound formula; patent; data mining; TCM inheritance assistance platform; Xiakucao (Prunellae Spica); Huangqi (Astragali Radix); Chaihu (Bupleuri Radix)

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT),是一种常见的自身免疫性疾病,以甲状腺弥漫性肿大、特异性抗体升高为主要表现。其特点是淋巴细胞弥漫性浸润甲状腺^[1],造成甲状腺进行性损害及甲状腺功能下降,同时会增加甲状腺癌发病率^[2],影响女性生殖功能^[3-4],部分可导致认知功能障碍^[5]。据2022年1项荟萃分析显示,女性患病率为17.5%,男性患病率为6.0%,女性HT的患病风险高于成年男性^[6]。目前,临床上暂无特异性针对甲状腺抗体的药物,虽有部分研究认为补充硒元素对于降低特异性抗体有一定效果^[7-8],但疗效并不确切。西医治疗中,在甲状腺功能减退期首选激素替代治疗;但在未出现甲状腺功能异常时,缺乏有效的干预措施^[9]。因此,多数HT患者常常进展为亚临床甲状腺功能减退或甲状腺功能减退^[10]。

由于西医治疗后症状、指标改善不明显,而中医在改善症状,减小甲状腺体积^[11],降低抗体甚至抑制癌变^[12]等方面有独特的优势,促使很多患者寻求中医药治疗,中医的相关研究也逐渐受到重视。专利中药复方是中医临床实践的结晶,其疗效肯定,可重复率高。本文运用数据挖掘方法,挖掘治疗HT的专利中药复方的用药规律,以期对HT的新药研发提供新思路。

1 资料与方法

1.1 数据来源

登陆中国知网中的专利数据库及国家知识产权局中国专利公布公告网,以“桥本甲状腺炎”“中药”为检索词,专利申请时间为2002年1月1日至2022年10月1日,得到治疗桥本甲状腺炎的专利中药复方。

1.2 纳入标准

(1)主治HT的药物;(2)用法为内服中药处方。

1.3 排除标准

(1)药物中含有西药或中药提取物的处方;(2)外用的专利处方;(3)饮料、食品类专利;(4)药物组成、用量相同的专利仅录入1次。

1.4 数据的规范及录入

采用Excel 2019软件,将符合条件的专利文献中的专利号、专利申请时间、专利公布时间、发明人、中药组成等信息录入数据库。参照《中华人民共和国药典》^[13]《中华本草》^[14]《中药学》^[15]对中药名称进行规范化处理,如“八月扎”规范为“预知子”,“七叶一枝花”规范为“重楼”,仙灵脾规范为“淫羊藿”,红枣规范为“大枣”等,同一中药因炮制方法不同使药用功效发生变化则分别录入,如“甘草”与“炙甘草”。

1.5 数据统计与分析

采用Excel 2019软件对数据库的中药频次、功效进行统计,运用中医传承辅助平台V2.5中的“数据分析系统”设置合理的支持度和置信度,对中药复方进行关联规则分析,并展示相关复杂网络;设置合适的相关度和惩罚度,进行中药复方的新方分析(包括挖掘方剂中的新组合和新处方等)。

2 结果

2.1 一般资料

纳入专利中药复方52首,共247味中药,累计出现567次,平均每首复方中含有10.90味中药。

2.2 中药归经

对247味中药进行统计分析,治疗HT的专利中药复方中,药物主要归肝经(231次)、脾经(172次)。详见图1。

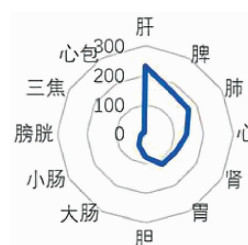


图1 中药归经

2.3 高频中药频次统计及功效类别

频次≥5 次的药物共有 28 味,使用频次居前 3 位的分别为夏枯草、黄芪、柴胡。详见表 1。参照《中药学》^[15]对高频中药进行功效分析,并进行降序排列,其中,使用频次最高的为补虚药(67 次),其余依次为清热药(58 次)、活血化瘀药(29 次)等。详见表 2。

表 1 高频中药频次(频次≥5 次)分布表

药物	频次/次	药物	频次/次	药物	频次/次
夏枯草	19	当归	8	牡蛎	6
黄芪	17	玄参	7	党参	6
柴胡	15	莪术	7	瓜蒌皮	5
茯苓	14	白术	7	连翘	5
浙贝母	11	陈皮	7	金银花	5
郁金	10	板蓝根	6	炙甘草	5
黄芩	10	鳖甲	6	乌药	5
甘草	9	川芎	6	橘核	5
香附	9	生地黄	6		
白芍	9	丹参	6		

2.4 关联分析

由于置信度个数、支持度设置过高时没有出现统计结果或仅有较少结果。因此,设置支持度个数为 5,置信度 0.6,获得常用药物组合 27 对,包含中药 15 味,按照频次由高到低依次为“夏枯草,柴胡”“夏枯草,黄芪”等,详见表 3。获得关联规则 16 条,按置信度由高到低依次为“玄参-黄芪”“玄参-夏枯草”等,详见表 4。经关联规则分析后,形成治疗 HT 的专利中药复方复杂配伍网络图,组成药物为夏枯草、柴胡、黄芪、茯苓、白芍、玄参、浙贝母、白术、牡蛎、郁金、香附、当归、党参、黄芩、炙甘草,详见图 2。

2.5 新方提取的核心组合

采用平台中的“新方分析”,将相关度设置为 8,惩罚度设置为 2,对 52 项中药复方药物进行分析,得到“党参、川芎、枳壳”“板蓝根、甘草、五味子”“白芥子、海浮石、肉桂”等药物核心组合。详见表 5—6。

表 2 高频中药功效分析

类别	药名	累计频次/次
补虚药	黄芪、甘草、白芍、当归、白术、鳖甲、党参、炙甘草	67
清热药	夏枯草、黄芩、玄参、板蓝根、生地黄、连翘、金银花	58
活血化瘀药	郁金、莪术、川芎、丹参	29
理气药	香附、陈皮、乌药、橘核	26
化痰止咳平喘药	浙贝母、瓜蒌皮	16
解表药	柴胡	15
利水渗湿药	茯苓	14
平肝息风药	牡蛎	6

表 3 HT 专利中药复方常用药物组合表

序号	药物组合	频次/次	序号	药物组合	频次/次
1	夏枯草, 柴胡	10	15	白术, 柴胡	5
2	夏枯草, 黄芪	9	16	当归, 柴胡	5
3	黄芪, 茯苓	7	17	柴胡, 牡蛎	5
4	黄芪, 白芍	7	18	炙甘草, 茯苓	5
5	黄芪, 柴胡	6	19	夏枯草, 香附	5
6	玄参, 黄芪	6	20	夏枯草, 党参	5
7	柴胡, 香附	6	21	夏枯草, 白术	5
8	浙贝母, 夏枯草	6	22	夏枯草, 当归	5
9	夏枯草, 玄参	6	23	夏枯草, 白芍	5
10	黄芩, 香附	5	24	夏枯草, 牡蛎	5
11	郁金, 柴胡	5	25	夏枯草, 黄芪, 柴胡	5
12	夏枯草, 郁金	5	26	夏枯草, 玄参, 黄芪	5
13	浙贝母, 黄芪	5	27	夏枯草, 柴胡, 牡蛎	5
14	柴胡, 茯苓	5			

表 4 HT 专利中药复方的关联规则分析

序号	关联规则	置信度/%
1	玄参-黄芪	0.857
2	玄参-夏枯草	0.857
3	牡蛎-柴胡	0.834
4	党参-夏枯草	0.833
5	牡蛎-夏枯草	0.833
6	黄芪, 柴胡-夏枯草	0.833
7	玄参, 黄芪-夏枯草	0.833
8	夏枯草, 玄参-黄芪	0.833
9	白芍-黄芪	0.778
10	白术-柴胡	0.714
11	白术-夏枯草	0.714
12	玄参-夏枯草, 黄芪	0.714
13	香附-柴胡	0.667
14	柴胡-夏枯草	0.667
15	当归-柴胡	0.625
16	当归-夏枯草	0.625

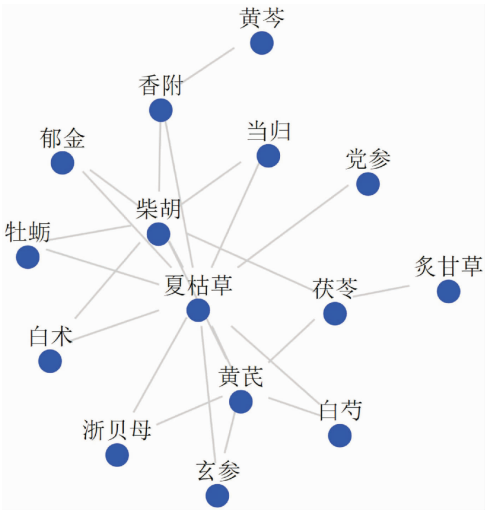


图 2 HT 专利药物的复杂网络图

表 5 治疗桥本甲状腺炎的中药复方新方提取核心

序号	核心组合 1	核心组合 2
1	党参、川芎、枳壳	党参、川芎、栀子
2	板蓝根、甘草、五味子	甘草、枸杞子、干姜
3	白芥子、海浮石、肉桂	白芥子、海浮石、泽漆
4	柴胡、夏枯草、白术	生地黄、乌药、丹参、山奈
5	玄参、浙贝母、蒲公英	白芍、黄芪、玄参、知母

表 6 新处方组合

序号	新方组合
1	党参、川芎、枳壳、栀子
2	板蓝根、甘草、五味子、枸杞子、干姜
3	白芥子、海浮石、肉桂、泽漆
4	柴胡、夏枯草、白术、生地黄、乌药、丹参、山奈
5	玄参、浙贝母、蒲公英、白芍、黄芪、知母

3 讨论

中医古籍中并无 HT 病名,但根据临床症状,可将 HT 归属于中医学“癭病”范畴。本研究通过分析 HT 专利中药复方发现,高频中药有夏枯草、黄芪、柴胡、茯苓、浙贝母、郁金、黄芩、香附等,主要为补虚、清热、活血化瘀、理气、化痰止咳平喘等类别中药。众多医家认为,HT 以肝郁、脾肾亏虚为本,气滞、痰浊、血瘀为标,为本虚标实之证^[16]。初期多以肝气郁结为主,中期以肝火旺盛、心肝阴虚多见,后期多脾肾阳虚、寒痰凝聚、痰瘀互结之证^[17]。治疗上,张兰等^[17]根据不同时期的病机进行分期论治:急性期多选用理气类药物;中期虚实夹杂,多用清热类药物,兼用补虚药;晚期以正虚为主,兼有标实,多用补虚药,辅以化痰、活血类药物。

中药归经结果显示,治疗 HT 的中药以归肝经、脾经为主,与此前相关研究结果一致^[18]。《济生方·癭瘤论治》记载“癭瘤者多有喜怒不节、忧思过度而成斯疾焉。”HT 的病机与情绪密切相关,史话跃等^[19]认为,肝系疾病的病位特征多与情志有关,例如情绪抑郁、急躁易怒等均为肝病特征。故 HT 的病位以肝为主,此外,HT 常伴有脾胃受损^[20],肝病则气机失疏、木郁克土或忧思伤脾,脾虚则酿生痰湿,痰湿又可以加重气滞,两者相合于颈部,发为此病。

夏枯草为使用频率最高的中药,夏枯草清肝明目、消肿散结。现代研究表明,夏枯草可明显降低甲状腺相关性抗体甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体的滴度^[21-22]。黄芪是补气药中的清补之品,补气力强,补而善升,补而不滞,具有补气升阳、利水消肿、行滞通痹之功,《本草汇言·草部山草类》谓其为补肺健脾、实卫敛汗、祛风运毒之药。柴胡长于升肝胆清阳,疏肝郁火,其可和解少阳,疏肝解郁,与夏枯草配伍,可清肝胆之热与郁滞。药理学研究表明,柴胡皂苷 A 可以降低血清自身抗体水平^[23]。茯苓为除湿行水之圣药,有利水渗湿、健脾宁心之功。《神农本草经百种录·上品》载茯苓:“主胸胁逆气,忧恚,惊邪恐悸,心下结痛,寒热烦满,咳逆,皆脾虚不能化水,痰饮留结诸经之疾。”浙贝母清热化痰、开郁散结,以祛痰为要,与夏枯草相合,散结消肿之功倍增。《本草逢源·山草部》云:“同青黛治人面恶疮,同连翘治项上结核。皆取其开郁散结、化痰解毒之功。”

基于关联规则的处方用药分析中,出现频率较高的药物组合为:(1)夏枯草,柴胡;(2)夏枯草,黄芪;(3)黄芪,茯苓;(4)黄芪,白芍;(5)黄芪,柴胡;(6)玄参,黄芪;(7)柴胡,香附;(8)浙贝母,夏枯草;(9)夏枯草,玄参;(10) 黄芩,香附。基于复杂网络发现的核心药物有夏枯草、柴胡、黄芪等,其配合化痰、利水、养阴类药物使用最多。夏枯草、柴胡主入肝经、胆经,能疏肝清热。黄芪主入脾经,能健脾益气。HT 发病主要责于肝脾二脏,治疗上多以清热疏肝、益气养阴为主,辅以化痰散结。药物组合切合 HT 发病机制,即以肝、脾、肾三脏功能失常为主,气滞、痰浊、血瘀为标,HT 为本虚标实之证,与临床多以消癭散结、疏肝清热、扶正补虚为治法相符。

中医传承辅助平台发现治疗 HT 的 5 个新方:新方 1(党参、川芎、枳壳、栀子)能益气健脾行气。其中,党参健脾益气,川芎、枳壳行气破积,少佐栀子清热,适用于脾虚气滞、热势不显之证。新方 2(板蓝根、甘草、五味子、枸杞子、干姜)能健脾补肾、化痰散结。其中,干姜燥脾湿以绝生痰之源,五味子敛肺金、滋肾水,散收参合,祛痰化饮,枸杞子滋补肝肾,板蓝根散结消肿,甘草调和诸药,适用于脾肾不足、痰湿内生之证。新方 3(白芥子、海浮石、肉桂、泽漆)能温化寒痰、化痰除滞。其中,白芥子、海浮石温化寒痰,软坚散结,配合肉桂补火助阳,泽漆加强散结消肿,适用于 HT 后期脾肾阳虚、痰瘀互结之证。新方 4(柴胡、夏枯草、白术、生地黄、乌药、丹参、山奈)能疏肝行气、健脾活血,适用于肝郁脾虚之证。新方 5(玄参、浙贝母、蒲公英、白芍、黄芪、知母)能滋阴清热、消癭散结。其中,黄芪、白芍补益气阴,玄参、知母、蒲公英滋阴清热,浙贝母助其散结消肿解毒,适用于气阴两虚、阴火偏亢之证。

本文通过中医传承辅助平台,分析 HT 专利中药复方用药规律,为新的处方用药提供借鉴。但由于复方数量有限,以及未能从证型等角度进行分类总结,研究有待进一步深入,且新方组合具体的疗效尚需要通过临床实践进行全面评价。

参考文献

[1] BOROWCZYK M, JANICKI A, DWORACKI G, et al. Decreased staging of differentiated thyroid cancer in patients with chronic lymphocytic thyroiditis[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2019, 42(1): 45-52.

[2] 粟敦涛, 欧阳辉, 李新营. 桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状瘤相关性研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(5): 606-612.

[3] 金晓慧, 李 静. 多囊卵巢综合征与自身免疫性甲状腺病相关性研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(1): 35-39.

[4] 王祎祎, 汪 沙, 段 华. 自身免疫性甲状腺疾病与子宫内膜异位症的相关性研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(2): 138-141.

[5] 袁莉莉, 栾 迪, 杨 倩, 等. 甲状腺疾病与认知障碍的研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(6): 368-371.

[6] HU X J, CHEN Y Q, SHEN Y T, et al. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Public Health, 2022, 10: 1020709.

[7] 景 洁, 权金星, 姜盼盼. 硒在自身免疫性甲状腺病中作用机制的研究现状[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(3): 236-240.

[8] 胡隆庆, 钱 贝, 祁凯健, 等. 我国硒的环境分布及其与甲状腺疾病关系研究[J]. 安全与环境工程, 2022, 29(5): 13-21.

[9] 王 迪, 梁伟娟, 许雷鸣, 等. 桥本甲状腺炎西药治疗进展[J]. 医学综述, 2021, 27(22): 4501-4505.

[10] FERRARI S M, RAGUSA F, ELIA G, et al. Precision medicine in autoimmune thyroiditis and hypothyroidism[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 750380.

[11] 吴英萍, 吴小翠, 张永杰. 加味门冬清肺饮联合左甲状腺素钠片治疗桥本甲状腺炎气阴两虚证临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(11): 27-30.

[12] 韩 静, 刘守尧, 夏仲元. 中医药干预桥本氏甲状腺炎作用机制的实验研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4207-4209.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[14] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 1[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.

[15] 钟赣生. 中药学[M]. 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2017.

[16] 王李宁, 牟淑敏. 扶正解毒消癭方治疗正虚痰毒瘀互结型桥本甲状腺炎临床研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(2): 205-208.

[17] 刘 婧, 杨 凯, 董佳妮, 等. 张兰中西医结合治疗桥本氏病经验总结[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(9): 1319-1321.

[18] 司富春, 宋雪杰. 中医治疗桥本甲状腺炎的证候分布和方药规律文献研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(8): 701-707.

[19] 史话跃, 吴承玉, 吴承艳, 等. 肝系病位特征与基础证的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(1): 9-11.

[20] 周静鑫, 金 健, 刘巧巧, 等. 辛开苦降法干预桥本甲状腺炎思路探析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2818-2820.

[21] 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.

[22] 张艺梁, 胡瑞学, 赵 晖, 等. 夏枯草制剂治疗桥本甲状腺炎系统评价与试验序贯分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5777-5788.

[23] 潘 翱, 陈 静, 赖 舒. 柴胡皂苷 A 减轻大鼠自身免疫性甲状腺炎抑制 NLRP3 炎症小体激活[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(3): 267-272.

(本文编辑 贺慧娥)