

中药治疗登革热的文献分析

朱如婷¹, 余锋², 朱敏², 洪永敦²

(1. 广州中医药大学, 广东广州 510006; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510006)

摘要:【目的】采用数据挖掘技术探讨中药治疗登革热的用药特点。【方法】计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方数据库(Wanfang)、中国生物医学文献数据库(CBM), 收集并筛选符合要求的研究文献并建立处方数据库, 采用频数分析、关联规则分析、聚类分析等数据挖掘技术探讨中药治疗登革热的用药特点。【结果】依据文献的纳入与排除标准共筛选得到文献32篇, 纳入处方58首, 涉及中药101味, 总的药物使用频次为580次。高频药物(使用频次 ≥ 10 次)有20味, 频次居前的药物为甘草、黄芩、石膏、连翘、金银花、牡丹皮、赤芍、淡竹叶、青蒿、水牛角等。101味中药根据药效可归为16类, 使用频率居于前5位的药物类别分别为清热药、补益药、解表药、化湿药、利水渗湿药。对20味高频药物进行关联规则分析后共得到常用药物组合7个, 核心药对有牡丹皮-水牛角、石膏-知母、赤芍-生地、牡丹皮-生地等; 对20味高频药物进行聚类分析后共得到中药聚类组合5个。【结论】中药治疗登革热原则总以清热解毒、凉血化瘀为主, 兼以扶正解表。选方以“银翘散”辛凉透邪, 以“白虎汤”清泻气分热, 以“犀角地黄汤”清解血分热毒, 以“半夏藿香汤”化湿和胃, 化浊避秽。

关键词: 登革热; 中药; 用药特点; 清热解毒; 凉血化瘀; 扶正解表; 数据挖掘; 文献分析

中图分类号: R373.3³

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)10-2282-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.10.041

Literature Analysis of Chinese Medicine in the Treatment of Dengue Fever

ZHU Ru-Ting¹, YU Feng², ZHU Min², HONG Yong-Dun²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the medication features of Chinese medicine in the treatment of dengue fever with data mining methods. **Methods** The literatures were retrieved from the databases of CNKI, VIP, Wanfang and CBM, and then the related data which meet the criteria were screened out for creating a database of prescriptions. Data mining methods such as frequency analysis, association rule analysis and cluster analysis were adopted to explore the characteristics of Chinese medicine in the treatment of dengue fever. **Results** A total of 32 literatures were screened out according to the inclusion and exclusion criteria, and 58 prescriptions were included and 101 Chinese drugs were involved. There were 20 high-frequency used drugs (frequency ≥ 10 times), and the most frequently-used drugs were Radix Glycyrrhizae (*Gancao*), Radix Scutellariae (*Huangqin*), Gypsum Fibrosum (*Shigao*), Fructus Forsythiae (*Lianqiao*), Flos Lonicerae (*Jinyinhua*), Cortex Moutan (*Mudanpi*), Radix Paoniae Rubra (*Chishao*), Herba Lophatheri (*Danzhu*), Herba Artemisiae Annuae (*Qinghao*), Cornu Bubali (*Shuiniujiao*), etc. The 101 herbal medicines can be classified into 16 categories according to their efficacy, and the top 5 drug categories in terms of frequency of use are heat-clearing drugs, tonic drugs, exterior-releasing drugs, dampness-resolving drugs, and diuresis-inducing and dampness-draining drugs. A total of 7 herbal combinations were obtained after the association rule analysis of 20 high-frequency drugs, and the core pairs were *Mudanpi-Shuiniujiao*, *Shigao-Rhizoma Anemarrhenae (Zhimu)*, *Chishao-Radix Rehmanniae (Shengdihuang)*, *Mudanpi-Shengdihuang*, etc. A total of 5 Chinese medicine clusters were obtained after the

收稿日期: 2020-10-11

作者简介: 朱如婷(1994-), 女, 硕士研究生; E-mail: 541834226@qq.com

通讯作者: 洪永敦(1964-), 男, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师; E-mail: hongyongdun@163.com

基金项目: 广州市科技计划项目(编号: 201508020263)

clustering analysis of 20 high-frequency drugs. **Conclusion** The principle of medication with Chinese medicine in treating dengue fever is mainly focused on clearing pestilential pathogen, cooling blood and resolving stasis, assisted by strengthening healthy *qi* to release exterior syndrome. The following formulas can be chosen: *Yin Qiao Powder* for expelling pathogen with pungent-cool herbs, *Baihu Decoction* for clearing heat in the *qi* system, *Xijiao Dihuang Decoction* for clearing heat toxin in blood system, and *Banxia Huoxiang Decoction* for resolving dampness and harmonizing the stomach, resolving turbidity and eliminating filth.

Keywords: dengue fever; Chinese medicine; medication features; clearing pestilential pathogen; cooling blood and resolving stasis; strengthening healthy *qi* to release exterior syndrome; data mining; literature analysis

登革热是一种由登革病毒经蚊媒传播引起的急性虫媒传染病,以出疹、高热、肌肉骨骼酸痛、淋巴结肿大为主要临床表现,严重者可出现出血、休克甚至死亡^[1]。随着全球气候变暖、生态环境改变以及经济与交通的迅速发展,我国登革热的流行风险呈逐年上升趋势,流行区域在全国蔓延扩展^[2-3]。据报道,2019年我国登革热流行区域已扩展至28个省份,报告病例超两万多例,已经严重威胁居民健康,加重社会经济负担^[4]。目前临床上尚无特异性治疗登革热的西药及疫苗,现有的一些病毒抑制剂治疗具有一定的局限性,体内抗病毒效果欠佳,且存在一定的毒副作用,长期使用还会导致耐药性产生^[3,5]。现有研究^[1,6]提示,中医药在治疗登革热方面具有独特优势。本研究通过采用数据挖掘技术,分析中药治疗登革热的用药特点,以期临床运用中药治疗登革热提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献资料来源 以主题词 = “登革热” and (全文 = “中医” or 全文 = “中药”)为检索式,检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)数据库、万方(Wanfang)数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)等国内主要数据库,检索从各库建库时间至2020年10月发表的中文文献。

1.2 文献资料的筛选 文献的纳入标准如下:为中药治疗登革热临床疗效观察的研究文献;研究样本量 ≥ 15 例;诊疗方案以中药汤剂为主;处方药物组成完整,临床疗效确切。以下文献予以排除:会议论文、动物研究、病例报道、综述类文献;非内服汤剂;无具体处方内容及疗效不显

著或无效的文献;重复发表及无法获得全文的文献。

1.3 数据规范 参照全国高等中医院校规划教材《中药学》^[7]及《中药大辞典》^[8]对录入中药加以统一规范。如将“生石膏”规范为“石膏”,“广藿香”规范为“藿香”,“丹皮”规范为“牡丹皮”,“元参”规范为“玄参”,“银花”规范为“金银花”,“薏米”“苡仁”规范为“薏苡仁”等。

1.4 数据录入与分析 将筛选得到的文献中的处方药物录入Microsoft Excel 2019。处方若是在基础方上随证加减的,仅录入基础方药物;相同研究中随法选方的,分开录入处方。采用Excel 2019进行中药频数分析,采用SPSS Statistics 23.0统计软件中的系统聚类算法对高频中药(使用频次 > 10 次)进行聚类分析,采用SPSS Modeler 18.0的Apriori算法对高频药物进行关联规则分析。

2 结果

2.1 药物频数及频率分析 共检索得到相关文献883篇,依据文献的纳入与排除标准共筛选得到文献32篇,纳入处方58首,涉及中药101味,总的药物使用频次为580次。高频药物(使用频次 ≥ 10 次)有20味。其中频率最高的为甘草(68.97%),其次为黄芩(50.00%)、石膏(44.83%)、连翘(43.10%)、金银花(36.21%)、牡丹皮(31.03%)、赤芍(31.03%)等。结果见表1。

2.2 药物功效分类 101味中药根据药效可归为清热药、解表药、补益药、化湿药、利水渗湿药、化痰止咳平喘药等16类,使用频率居于前5位的药物类别分别为清热药、补益药、解表药、化湿药、利水渗湿药,累计频率达87.58%。其

表1 治疗登革热文献处方药物中使用频次 ≥ 10次中药分布
Table 1 Distribution of the herbs with the medication frequency being or over 10 times in the prescriptions for dengue fever recorded in the issued literature

序号	药物	频次 (次)	频率 (%)	序号	药物	频次 (次)	频率 (%)
1	甘草	40	68.97	11	柴胡	14	24.14
2	黄芩	29	50.00	12	知母	14	24.14
3	石膏	26	44.83	13	半夏	14	24.14
4	连翘	25	43.10	14	葛根	13	22.41
5	金银花	21	36.21	15	板蓝根	13	22.41
6	牡丹皮	18	31.03	16	藿香	12	20.69
7	赤芍	18	31.03	17	栀子	12	20.69
8	淡竹叶	17	29.31	18	生地黄	12	20.69
9	青蒿	16	27.59	19	大青叶	11	18.97
10	水牛角	15	25.86	20	玄参	10	17.24

中, 清热药使用频次最多, 且以清热凉血、清热解毒和清热泻火的药物为主。结果见表2。

2.3 高频药物关联规则分析 设置支持度 $\geq 20\%$, 置信度 $\geq 90\%$, 运用SPSS Modeler 18.0的Apriori算法对20味高频药物进行关联规则分析, 共得到7个关联规则。支持度和置信度最高的2组药对分别为“牡丹皮-水牛角”“石膏-知母”, 结果见表3与图1。图1的关联规则展示图反映了药物之间的关联程度, 线条粗细表示药物间关联度强弱。由图1

表2 101味治疗登革热文献处方药物的功效分类
Table 2 Therapeutic action categories of the 101 herbs in the prescriptions for dengue fever recorded in the issued literature

功效归类	味数 (味)	频次 (次)	频率 (%)	功效归类	味数 (味)	频次 (次)	频率 (%)
清热药(29味)				化湿药	7	36	6.21
清热解毒	11	89	15.34	利水渗湿药	7	32	5.52
清热凉血	9	100	17.24	化痰止咳平喘药	5	24	4.14
清热泻火	5	64	11.03	止血药	4	6	1.03
清热燥湿	3	37	6.38	活血化瘀药	4	9	1.55
清虚热	1	16	2.76	消食药	3	10	1.72
解表药(16味)				祛风湿药	3	4	0.69
发散风热	9	39	6.72	收涩药	2	3	0.52
发散风寒	7	21	3.62	理气药	2	3	0.52
补益药(14味)				祛寒药	2	4	0.69
补气	9	62	10.69	泻下药	1	7	1.21
滋阴	4	11	1.9	平肝熄风药	1	1	0.17
养血	1	1	0.17	开窍药	1	1	0.17

可知, 甘草、黄芩、石膏之间关系最密切。

2.4 高频药物系统聚类分析 运用SPSS Statistics 23.0统计软件中的系统聚类算法对20味高频药物进行聚类分析, 结合相关中医学理论, 共得到中药聚类组合5个。结果见表4、图2。

3 讨论

登革热属中医学“瘟疫”范畴, 好发于夏秋季, 病因多为正气不足, 感受疫疠邪气, 病机主要为热毒内盛、毒瘀交阻, 中医证素包括“湿、

表3 治疗登革热文献处方的20味高频药物的关联规则分析

Table 3 Association rule analysis of the 20 high-frequency herbs in the prescriptions for dengue fever recorded in the issued literature

序号	药物组合	支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
1	牡丹皮-水牛角	25.862	93.333	3.007
2	石膏-知母	24.138	92.857	2.071
3	赤芍-生地黄	20.690	91.667	2.954
4	牡丹皮-生地黄	20.690	91.667	2.954
5	石膏-栀子	20.690	91.667	2.045
6	牡丹皮-水牛角+赤芍	20.690	91.667	2.954
7	甘草-牡丹皮+石膏	20.690	91.667	1.329

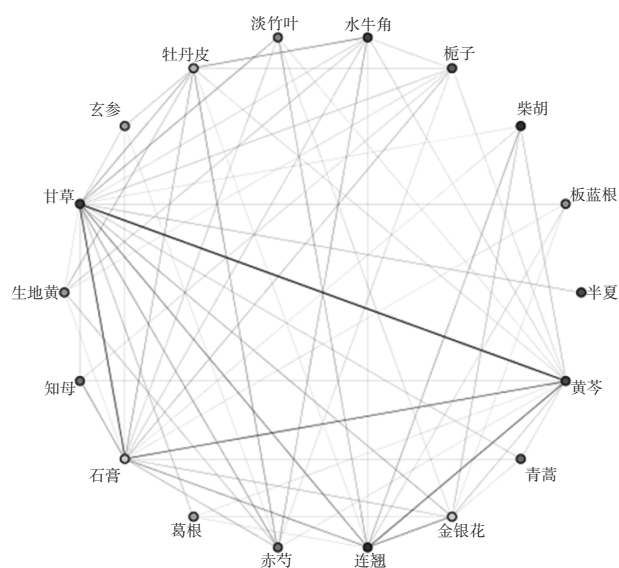


图1 治疗登革热文献处方的20味高频药物的关联规则网络展示图

Figure 1 Network diagram of the association rules of the 20 high-frequency herbs in the prescriptions for dengue fever recorded in the issued literature

表 4 治疗登革热文献处方的 20 味高频药物的
聚类分析结果

Table 4 Clustering results for the 20 high-frequency
herbs in the prescriptions for dengue fever
recorded in the issued literature

序号	中药
C1	石膏、生地黄、知母、栀子、水牛角、玄参、牡丹皮、赤芍
C2	半夏、藿香
C3	金银花、葛根、柴胡、青蒿、淡竹叶、板蓝根、连翘、大青叶
C4	黄芩
C5	甘草

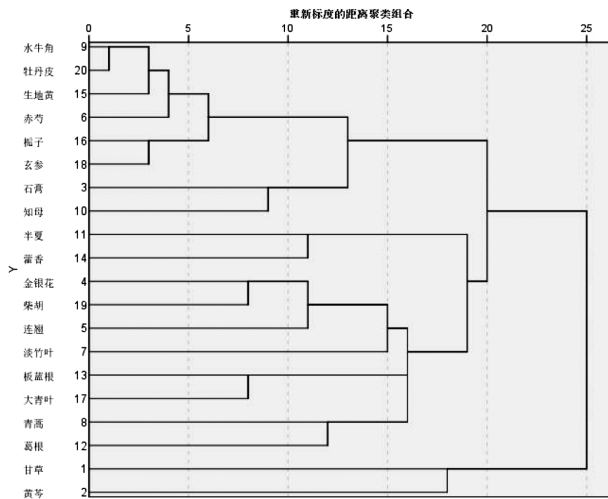


图 2 治疗登革热文献处方的 20 味高频药物的聚类树状图
Figure 2 Dendrogram for cluster analysis results of the
20 high-frequency herbs in the prescriptions for dengue
fever recorded in the issued literature

瘀、热、毒”。中医药治疗该病有一定的疗效，但各医家理论无法完全统一，临证遣方用药繁杂多样。

本研究采用数据挖掘技术分析近年来发表的临床研究文献中治疗登革热的中药处方特点。分析结果显示，治疗登革热文献处方药物使用频率居前的药物有甘草、黄芩、石膏、连翘、金银花、牡丹皮等。甘草味甘性平，具有解毒、调和药性之功，《本草图经》谓其“解百毒，为众药之要”。研究^[9-10]表明，甘草具有多种有效活性成分，可通过降低炎症因子的释放、抑制花生四烯酸环氧酶途径等减少前列腺素 E2(PGE2)的合成，进而发挥抗炎作用。甘草酸具有糖皮质激素样作用，具有较好的抗病毒效果。黄芩味苦性寒，清热泻火及燥湿解毒之力强，其有效成分黄芩苷可

干扰和阻滞病毒复制，对多种病毒具有较好的抗病毒作用，且毒副作用小^[11-12]。石膏味甘辛，性大寒，善清肺胃火，可用于治疗各种热病，《本草经疏》谓其“大寒而兼辛甘，能除大热”。研究^[13-14]表明，石膏可通过抑制体温调节中枢起到退热作用。此外，石膏富含多种微量元素，与药物成分结合后可进入细胞达到抗病毒作用。金银花、连翘性寒，配伍出自《温病条辨》名方银翘散，具有辛凉宣解之功。金银花有效成分绿原酸、金丝桃苷及连翘有效成分连翘酯苷 A 均可抑制病毒复制，并可调节免疫功能，增强抵抗力^[15]。牡丹皮性味辛苦微寒，善入血分，清营血热，其有效成分丹皮酚具有明显消炎、抗菌、抑制病毒等作用^[16]。

治疗登革热文献处方药物的药效归类结果显示，清热药、补益药、解表药这 3 类药使用最多，其中清热药中更以凉血解毒类中药多见。登革热为暑湿疫毒致病，初起在肺卫，进一步入里化热，又因传变迅速，随即深入营血，正如叶天士谓“温邪上受，首先犯肺，逆传心包”。治法遵循《温热论》中所言，在卫可汗之，治以辛凉解表，因暑湿疫毒极易入营入血，需早施凉血散血以先安未受邪之地，此为中医整体辨治观念的体现。另外，《黄帝内经》言“邪之所在，皆为不足”，强调正气在疾病过程中的作用，因而施治中常配伍补益剂以扶正。可见，临床治疗登革热以清解疫毒、凉血化瘀为主要治则，兼以扶正解表，切合本病病机特点。

对治疗登革热文献处方的 20 味高频药物的关联规则分析结果显示，常用药物组合有牡丹皮-水牛角、石膏-知母、赤芍-生地黄、牡丹皮-生地黄等。其中牡丹皮、赤芍、水牛角、生地黄为《备急千金要方》名方犀角地黄汤的药物组成，善清血分热毒。水牛角咸寒，清营凉血而解热毒为君，生地黄甘苦而寒，清热凉血而养阴津为臣，佐以牡丹皮、赤芍凉血活血而散瘀。诸药配伍，凉血止血而不留瘀，热清血宁而不动血。石膏、知母入肺胃经，为张仲景常用药物配伍组合。石膏辛甘大寒以清泻，知母苦寒质润而偏滋，两药配伍，清中有润，润中有散，而清热除烦之力更胜。

治疗登革热文献处方的 20 味高频药物的聚类分析结果显示，可将高频药物归为 5 个聚类。核心

组方C1(石膏、生地黄、知母、栀子、水牛角、玄参、牡丹皮、赤芍)均由清热凉血、泻火解毒类中药组成,可视作白虎汤、犀角地黄汤加减化裁而来。现代药理研究^[17]表明,犀角地黄汤可通过抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的表达,抑制巨噬细胞的趋化及吞噬作用,减少相关炎症因子的释放,从而减轻炎症,发挥抗炎作用。白虎汤可通过降低机体TNF- α 、白细胞介素6(IL-6)的水平,从而抑制PGE2分泌,起到降温作用^[18]。核心组方C2(半夏、藿香)的配伍组成出自明代吴又可《温疫论》半夏藿香汤,具有芳香避秽、化湿和中功效。《温热暑疫全书》言“疫气多湿”,《温疫论》言“伤寒时疫,皆能传胃”,提示瘟疫的治疗需重视从湿论治,顾护脾胃。核心组方C3(金银花、葛根、柴胡、青蒿、淡竹叶、板蓝根、连翘、大青叶)由辛凉平剂银翘散加减化裁而来,方中金银花、连翘轻清透散,并走于上,既能宣肺透表,又清热解毒;淡竹叶味辛质轻入肺经,善清气分热;柴胡入少阳,葛根入阳明,合则发表解肌,清解二经之热;大青叶、板蓝根性寒善解毒。此皆辛凉与清解相配,可芳香避秽,透达内郁之温邪。动物及临床研究^[19-21]表明,银翘散含数十种活性成分,具有良好的抗病毒活性,其机理可能与阻滞机体应激、抑制免疫应答等有关;同时其还具有抗炎、退热作用。核心组方C4(黄芩)与核心组方C5(甘草)提示登革热的治疗以清热解毒为主。

综上,本数据挖掘分析结果提示,近年来发表的临床研究文献中治疗登革热的中药处方特点如下:治疗原则总以清解疫毒、凉血化瘀为主,兼以扶正解表。选方用药以“银翘散”辛凉透邪;以“白虎汤”清泻气分热;以“犀角地黄汤”清解血分热毒;以“半夏藿香汤”化湿和胃,化浊避秽。用药特点切合叶天士卫气营血辨治理论,并重视顾护脾胃,可为临床选用中药提供一定参考。但因本文数据挖掘未能根据辨证分型分析中药治疗登革热的用药规律,研究结论有待今后进一步的临床研究加以证实。

参考文献:

[1] 李思怡,潘华峰,陈楚杰,等.基于登革热防控经验之岭南中医药防控急性传染病的特色及优势探讨[J].中国民族民间医药,2019,28(11):1-5.

- [2] 马海芳.登革热流行病学的研究进展[J].职业与健康,2020,36(1):137-139,144.
- [3] 张复春.中国登革热现状[J].新发传染病电子杂志,2018,3(2):65-66,60.
- [4] 刘起勇.我国登革热流行新趋势、防控挑战及策略分析[J].中国媒介生物学及控制杂志,2020,31(1):1-6.
- [5] 侯凌欣,鞠翰,展鹏.抗登革病毒药物化学研究新进展[J].药学学报,1-22[2020-04-17].<http://kns.cnki.net/http://kns.gzzyy.qfcl.com:2222/kcms/detail/11.2163.R.20200310.1633.017.html>.
- [6] 陈腾飞,刘清泉.中医对登革热的研究进展[J].中国中医急症,2016,25(7):1345-1347.
- [7] 陈蔚文.中药学[M].北京:人民卫生出版社,2013.
- [8] 南京中医药大学.中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,2006.
- [9] 李想,李冀.甘草提取物活性成分药理作用研究进展[J].江苏中医药,2019,51(5):81-86.
- [10] TOSHIHITO N, MASAYA F, KOSUKE O, et al. Effects of traditional Kampo drugs and their constituent crude drugs on influenza virus replication in vitro: suppression of viral protein synthesis by Glycyrrhizae Radix [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 3230906.
- [11] 张春辉,邢雪琨,张慧.黄芩的药理作用研究[J].中兽医医药杂志,2020,39(2):98-100.
- [12] 王剑,侯林,陈亚乔,等.黄芩提取物体外抗病毒药理学研究[J].中成药,2017,39(9):1924-1927.
- [13] 孙姝.石膏的药理作用与微量元素的探究[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(5):170.
- [14] 周灏.石膏清热作用的物质基础及作用机制[J].中医学报,2015,30(6):860-862.
- [15] 陈冉,王婷婷,李开铃,等.免疫调节抗病毒中药的特性与应用[J].中草药,2020,51(6):1412-1426.
- [16] 翟春梅,孟祥瑞,付敬菊,等.牡丹皮的现代药理学研究进展[J].中医药信息,2020,37(1):109-114.
- [17] 欧海亚,吕东勇,吴树铎,等.基于网络药理学探讨犀角地黄汤作用机制[J].中药新药与临床药理,2018,29(3):372-380.
- [18] 吴佳霖,吕邵娃,孙亚丽,等.白虎汤对不同大鼠发热模型解热机制的研究[J].中南药学,2018,16(4):492-495.
- [19] 徐海青,贾妮.论银翘散现代临床应用[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(2):164-167.
- [20] 白辰,刘铁钢,徐竞男,等.基于网络药理学的银翘散合桑菊饮加减方、麻杏石甘汤加减方与抗病毒西药作用机制比较——以2018初冬流行性感冒轻症为例[J].中医杂志,2019,60(11):928-934.
- [21] 朱文凯,梁海燕,马平川,等.中药抗病毒活性及其作用机制的研究进展[J].江苏中医药,2019,51(6):86-89.

【责任编辑:贺小英】