

中药治疗成人斯蒂尔病的用药规律研究

严瑶琦¹, 苗丽丽¹, 孙静², 谢志军¹

1. 浙江中医药大学基础医学院、公共卫生学院, 浙江 杭州 310053
2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005

[摘要] 目的: 探讨分析中药治疗成人斯蒂尔病(AOSD)的用药规律。方法: 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊(VIP)、中国学术期刊数据库(万方数据), 通过整理相关文献, 建立数据库, 并用统计软件对中药治疗AOSD的用药规律进行分析。结果: 47篇治疗AOSD的文献中, 涉及中药229味, 累计使用1153次; 单味药中使用频率较高的前5味药分别是甘草(3.04%)、知母(2.95%)、牡丹皮(2.60%)、黄芩(2.60%)、生地黄(2.60%); 按功效归类则清热药(35.76%)所占比例最大, 其次为补虚药(18.48%), 解表药(9.38%)、利湿药(9.11%)和祛风湿药(5.72%)。清热药以清热解毒和清热凉血药为主; 补虚药以补气和补阴药为主。结论: AOSD的治疗有其自身的特点, 用药以清热药解毒凉血、补虚药益气养阴为主, 兼以解表药、利湿药和祛风湿药等共同治疗。

[关键词] 成人斯蒂尔病; 中药; 用药规律

[中图分类号] R593.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415(2018)03-0033-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.009

Study of Administration Rule of Chinese Medicine for Adult Onset Still's Disease

YAN Yaoqi, MIAO Lili, SUN Jing, XIE Zhijun

Abstract: **Objective:** To explore and analyze the administration rule of Chinese medicine for adult onset still's disease (AOSD). **Methods:** China national knowledge internet (CNKI), VIP Journal Integration Platform (VIP) and China Science Periodical Database (Wanfang data) were searched to sort out related literatures and establish a database. The administration rule of Chinese medicine for AOSD was analyzed via statistical software. **Results:** Among 47 pieces of literature for AOSD, 229 kinds of Chinese medicine and 1153 times of administration frequency were found. The top 5 medications applied in single medicine in terms of administration frequency were radix glycyrrhiza(3.04%), rhizoma anemarrhenae(2.95%), cortex moutan(2.60%), radix scutellariae(2.60%) and dried radix rehmanniae(2.60%). In terms of efficiency, heat-clearing medicine(35.76%) accounted for the biggest frequency, followed by tonifying medicine(18.48%), exterior-releasing medicine(9.38%), dampness-draining medicine(9.11%), and wind-dampness-dispelling medicine(5.72%). Heat-clearing medicine mainly included heat-clearing and detoxifying medicine as well as heat-clearing and blood-cooling medicine. Tonifying medicine mainly included qi-tonifying medicine and yin-tonifying medicine. **Conclusion:** Treatment for AOSD has its own characteristics. The medication mainly focuses on heat-clearing medicine to detoxify and cool blood, as well as tonifying medicine to tonify qi and nourish yin, which combined with exterior-releasing medicine, dampness-draining medicine, wind-dampness-dispelling medicine and other medicine.

Keywords: Adult onset still's disease; Chinese medicine; Administration rule

成人斯蒂尔病(Adult-onset Still's Disease)是一组以发热、关节痛和(或关节炎)、皮疹、肌痛、淋巴结肿大、白细胞增多为主要表现的综合征。原指系统性起病的幼年慢性关节炎, 但相似疾病也可发生于成年

人, 故称为成人斯蒂尔病。成人斯蒂尔病的发病年龄从14~83岁不等, 好发于青壮年(16~35岁), 女性患病率稍高于男性^[1]。本病的病因和发病机制未明, 一般认为与感染、遗传和免疫异常等多种因素有关^[2-3]。

[收稿日期] 2017-09-30

[作者简介] 严瑶琦(1992-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗风湿免疫病。

[通信作者] 谢志军, E-mail: xzj575@163.com。

西医对此病尚无根治方法,非甾体类抗炎药(NSAID)、糖皮质激素和免疫抑制剂是治疗本病的主要药物,但长期大量使用有明显的毒副作用,且部分患者常规药物治疗不理想,病情难以控制^[4]。中医药在提高本病临床疗效和减轻激素不良反应方面发挥了积极作用,不少中医药文献中蕴含着诊治本病的丰富经验,值得深入挖掘和整理。基于此,笔者采用文献研究的方法,结合数据挖掘技术,将中医临床治疗本病的有效方药进行归纳、整理,总结本病的中医遣药组方规律,为临床治疗本病提供可借鉴的经验。

1 资料与方法

1.1 资料来源 中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊(VIP)、中国学术期刊数据库(万方数据)中中医药治疗成人斯蒂尔病的相关文献。

1.2 检索策略 三大数据库检索词都为“成人斯蒂尔病”,检索方法 CNKI 和万方数据库为主题检索, VIP 为检索任意字段检索,检索时限 CNKI 为 1979—2017 年,万方为 1999—2017 年, VIP 为 1989—2017 年,检索日期为 2017 年 9 月 22 日,其余各项默认设置。其中 CNKI 检索出 411 篇,万方检索出 335 篇, VIP 检索出 91 篇。按照纳入和排除标准筛选文献。

1.3 纳入标准 ①有关中医或中西医结合治疗成人斯蒂尔病并有明确处方用药的各种临床研究文献,包括病例报告、病例对照研究、随机对照研究、专方专药研究等;②第一次文献。

1.4 排除标准 ①三大数据库之间交叉重复的文献;②综述类、理论探讨类、动物实验类、科普类以及没有明显起效的医案;③文献中没有明确的药物组成或仅提供部分药物组成;④一稿多投或同一研究从不同角度发表的文章,只取其中一篇,其余不计。

1.5 中药名称的规范 中药名称及分类按全国普通高等教育中医药类精编教材《临床中药学》^[5]和《中药大辞典》^[6]标准进行规范。如将淡附片统一为附子;元参统一为玄参;丹皮统一为牡丹皮;银花统一为金银花等。

1.6 统计学分析 对纳入文献的处方药物输入 Excel 表,建立中药治疗成人斯蒂尔病的数据库,并对每味药物的使用频数及频率进行统计分析。出现频率(%)=(某药频次/文献量);相对频率(%)=(某药频次/所有药物频次总和)。

2 结果

2.1 文献检索结果 从上述数据库检索出相关文献后,通读全文,参照纳入标准和排除标准,最终收录目标文献 47 篇。

2.2 文献中所用中药概况 见表 1。47 篇治疗成人斯蒂尔病的文献中共涉及中药 229 味,累计使用 1153 次,平均每味药物使用 5.03 次。使用频率最高的五味药分别是甘草(3.04%)、知母(2.95%)、牡丹皮(2.60%)、黄芩(2.60%)、生地黄(2.60%)。使用频率超过 1% 的中药共有 26 味,累计使用频次为 502 次,累计频率为 43.54%。

表 1 常用中药统计表

| 中药名 | 频次(n) | 累计频次(n) | 出现频率(%) | 相对频率(%) | 累计频率(%) |
|-----|-------|---------|---------|---------|---------|
| 甘草 | 35 | 35 | 74.47 | 3.04 | 3.04 |
| 知母 | 34 | 69 | 72.34 | 2.95 | 5.98 |
| 牡丹皮 | 30 | 99 | 63.83 | 2.60 | 8.59 |
| 黄芩 | 30 | 129 | 63.83 | 2.60 | 11.19 |
| 生地黄 | 30 | 159 | 63.83 | 2.60 | 13.79 |
| 连翘 | 25 | 184 | 53.19 | 2.17 | 15.96 |
| 石膏 | 25 | 209 | 53.19 | 2.17 | 18.13 |
| 柴胡 | 22 | 231 | 46.81 | 1.91 | 20.03 |
| 青蒿 | 22 | 253 | 46.81 | 1.91 | 21.94 |
| 薏苡仁 | 21 | 274 | 44.68 | 1.82 | 23.76 |
| 半夏 | 19 | 293 | 40.43 | 1.65 | 25.41 |
| 黄芪 | 18 | 311 | 38.30 | 1.56 | 26.97 |
| 金银花 | 17 | 328 | 36.17 | 1.47 | 28.45 |
| 麦冬 | 17 | 345 | 36.17 | 1.47 | 29.92 |
| 赤芍 | 16 | 361 | 34.04 | 1.39 | 31.31 |
| 白芍 | 15 | 376 | 31.91 | 1.30 | 32.61 |
| 茯苓 | 15 | 391 | 31.91 | 1.30 | 33.91 |
| 滑石 | 13 | 404 | 27.66 | 1.13 | 35.04 |
| 黄柏 | 13 | 417 | 27.66 | 1.13 | 36.17 |
| 玄参 | 13 | 430 | 27.66 | 1.13 | 37.29 |
| 苍术 | 12 | 442 | 25.53 | 1.04 | 38.33 |
| 丹参 | 12 | 454 | 25.53 | 1.04 | 39.38 |
| 当归 | 12 | 466 | 25.53 | 1.04 | 40.42 |
| 地骨皮 | 12 | 478 | 25.53 | 1.04 | 41.46 |
| 防风 | 12 | 490 | 25.53 | 1.04 | 42.50 |
| 秦艽 | 12 | 502 | 25.53 | 1.04 | 43.54 |

2.3 中药功效分析 见表 2。229 味中药按功效进行分类后,统计发现清热药(35.73%)和补虚药(17.78%)所占比例最大,解表药(9.37%)、利湿药(9.11%)和祛风湿药(5.72%)次之,此五类药累计频率达到 77.71%。

表2 中药功效分类统计表

| 药物种类 | 药味数 | 出现频次 | 相对频率(%) | 累计频率(%) |
|-----------|-----|------|---------|---------|
| 清热药 | 47 | 412 | 35.73 | 35.73 |
| 补虚药 | 33 | 205 | 17.78 | 53.51 |
| 祛风湿药 | 24 | 66 | 5.72 | 59.24 |
| 解表药 | 20 | 108 | 9.37 | 68.60 |
| 利湿药 | 20 | 105 | 9.11 | 77.71 |
| 活血化痰药 | 17 | 61 | 5.29 | 83.00 |
| 化痰药 | 9 | 36 | 3.12 | 86.12 |
| 行气药 | 9 | 25 | 2.17 | 88.29 |
| 止咳平喘药 | 8 | 13 | 1.13 | 89.42 |
| 消食药 | 7 | 22 | 1.91 | 91.33 |
| 温里药 | 7 | 12 | 1.04 | 92.37 |
| 化湿药 | 6 | 33 | 2.86 | 95.23 |
| 安神药 | 6 | 12 | 1.04 | 96.27 |
| 止血药 | 3 | 12 | 1.04 | 97.31 |
| 平肝潜阳药 | 3 | 6 | 0.52 | 97.83 |
| 息风止痉药 | 3 | 13 | 1.13 | 98.96 |
| 收涩药 | 3 | 5 | 0.43 | 99.39 |
| 泻下药 | 2 | 4 | 0.35 | 99.74 |
| 开窍药 | 1 | 2 | 0.17 | 99.91 |
| 攻毒杀虫去腐敛疮药 | 1 | 1 | 0.09 | 100 |

2.4 清热药和补虚药应用情况 见表3、表4。清热药以清热解表和清热凉血药为主，累计频率占清热药的53.40%；补虚药以补气药和补阴药为主，累计频率占补虚药的80.00%。

表3 清热药应用情况

| 药物种类 | 药味数 | 出现频次 | 相对频率(%) | 累计频率(%) |
|-------|-----|------|---------|---------|
| 清热解热药 | 23 | 113 | 27.43 | 27.43 |
| 清热凉血药 | 7 | 107 | 25.97 | 53.40 |
| 清热泻火药 | 8 | 94 | 22.82 | 76.21 |
| 清热燥湿药 | 5 | 56 | 13.59 | 89.81 |
| 清虚热药 | 4 | 42 | 10.19 | 100 |

表4 补虚药应用情况

| 药物种类 | 药味数 | 出现频次 | 相对频率(%) | 累计频率(%) |
|------|-----|------|---------|---------|
| 补气药 | 12 | 105 | 51.22 | 51.22 |
| 补阴药 | 13 | 59 | 28.78 | 80.00 |
| 补血药 | 4 | 32 | 15.61 | 95.61 |
| 补阳药 | 4 | 9 | 4.39 | 100 |

3 讨论

成人斯蒂尔病是一种临床发病率较低的自身免疫

性疾病。临床多以高热、一过性皮炎、咽痛、关节炎和(或)关节痛为主要表现，伴有周围粒细胞明显增高，肝、脾及淋巴结肿大等多系统受累。目前，西医尚未阐明本病病因及发病机制，缺乏特异性的诊断方法，无统一的治疗方案。临床主要应用非甾体类抗炎药、糖皮质激素、改善病情抗风湿药等以缓解病情发展、防治并发症及预防复发。但长期或大量使用这些药物会产生不良的毒副作用。因此，努力探索能提高成人斯蒂尔病疗效的治疗方案，并减少其并发症及药物不良反应是临床迫切需要解决的问题。

中医学中无成人斯蒂尔病的病名记载。本病起病急，多为内外合邪致病，内由素体阳盛或阴虚内热，脏腑积热；外由复感时邪，或感受风湿热邪或感受风寒湿邪从阳化热，病邪或循卫气营血内传，或侵犯经络、关节、皮肤、血脉，重者可累及脏腑，阻碍气机，形成湿、热、瘀、毒、虚交织的状态。本病初期以邪实为主，多为风、湿、热、毒、瘀；后期可因疾病本身或药物干预而伤及正气，形成气阴两虚。故本病的病机特点可归纳为本虚标实。正如《诸病源候论》所言：“热毒从脏腑出，攻于手足，故手足指皆肿赤焮痛也。”现代医家根据其临床表现，多将其归属于温病、痹证、热痹、虚劳和内伤发热等范畴^[7]。而由此带来的对其病因病机的认识也不尽相同。何宜霖等^[8]认为本病多是由于机体素盛，伏热内蕴，复感温热病邪，热与痰结，犯于皮肉筋脉骨节而发病。而有学者认为，正气亏虚，寒邪直入，气血阻滞，肝脾肾三脏经络痹阻而成本病^[9-10]。范永升^[11]在热痹基础上，根据本病临床特点提出“热疹痹”概念，认为本病病机为风湿热毒，痹阻气血。李海^[12]认为本病乃中气不足，气血亏虚，虚寒内生，阳气外浮所致发热，本在正虚，发热仅为标象。

虽中医学对成人斯蒂尔病的认识上亦无统一的认识，但从本次研究中可以发现，清热药(35.73%)和补虚药(17.78%)所占比例最大；其次是解表药(9.37%)、利湿药(9.11%)和祛风湿药(5.72%)。由此可以看出，中医药对本病的治疗主要从清热、补虚、解表和利湿等角度入手。其中，补虚药中补气药和补阴药累计所占比例达到80.00%，推测气阴两虚是本病的重要病机之一；清热药中，清热解热药和清热凉血药累计所占比例超过50%。其中清热凉血药药味数虽与清热解热药相差16味，但用药频次只相差6次，说明医家

在选择清热凉血药物的选择上更为集中,这从表1中前5味高频用药中清热凉血药占了2味亦可看出。

高频用药中的生地黄、牡丹皮、赤芍等药药性苦寒,均有清热凉血的作用,主要用于治疗营分、血分热证。若患者见之发热、皮疹、关节痛等表现且辨证为血热证者多加用此类药物。而现代药理研究显示,三药提取物具有抗炎作用,可以通过多途径抑制天然和特异性免疫反应发挥镇静、降温、解热等作用^[13-15]。石膏、知母、淡竹叶等药清热泻火、除烦止渴,知母尚有滋阴润燥之功。现代药理作用证实,知母与淡竹叶均有退热作用^[16-17]。石膏退热作用强,起效快,与知母配伍,协同退热,疗效明显。且石膏可减少血管通透性而具有抗炎作用^[18]。黄芩性味苦寒,清热燥湿、泻火解毒。现代药理研究显示,黄芩苷、黄芩素对关节炎症有抑制作用,且无毒副作用^[19]。甘草生用清热解毒,制用益气健脾,还可调和诸药。现代药理研究表明,甘草具有双向免疫调节作用,且具有类激素样作用,可抑制关节炎症及肿胀^[20-21]。

中医药治疗成人斯蒂尔病疗效可靠,尤其在中西医结合减毒增效方面明显优于单纯西医治疗。本研究通过近20年的临床相关文献进行分析,初步发现中药治疗成人斯蒂尔病主要以清热药和补虚药为主,其中清热药尤以清热解毒和清热凉血、补虚药尤以补气和补阴为主的用药规律,期望能为中医临床治疗本病提供借鉴。

[参考文献]

- [1] Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 564-572.
- [2] Wang FF, Huang XF, Shen N, et al. A genetic role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) in adult-onset Still's disease[J]. *Arthrit Res Ther*, 2013, 15(3): 65.
- [3] Chen DY, Chen YM, Chen HH, et al. The associations of circulating CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells and TGF- β with disease activity and clinical course in patients with adult-onset Still's disease[J]. *Connect Tissue Res*, 2010, 51(5): 370-377.
- [4] Castañeda S, Blanco R, Gonzálezgay MA. Adult-onset Still's disease: Advances in the treatment[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(2): 222-238.
- [5] 张廷模. 临床中药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 63-354.
- [6] 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.
- [7] 谢富仪, 纪伟. 中医对成人 still 病的认识及治疗进展[J]. 右江民族医学院学报, 1994, 16(2): 68-70.
- [8] 何宜霖, 汲泓. 卫气营血理论在成人斯蒂尔病辨证中的应用[J]. 吉林中医药, 2014, 34(1): 20-22.
- [9] 潘文奎. 中医对变应性亚败血症的探讨[J]. 辽宁中医杂志, 1987, 15(6): 40-43.
- [10] 郭瑞观, 朱慕娟, 潘美珍. 汪洋老中医治变态反应性亚败血症经验[J]. 新中医, 1979, 11(3): 6-8.
- [11] 包洁, 李正富, 王新昌, 等. 范永升教授成人斯蒂尔病中医诊治特色探析[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(3): 261-263.
- [12] 李海. 运用补中益气汤治愈变应性亚败血症一例[J]. 河南中医, 1984, 4(4): 27.
- [13] 王朴. 生地黄的现代药理研究与临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(8): 986.
- [14] 张健萍, 李连珍, 赵红江, 等. 牡丹皮的化学成分、药理作用及临床应用研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(5): 295-297.
- [15] 王云. 牡丹皮有效成分药理及分析方法研究进展[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(16): 63-64.
- [16] 王爱芳, 华卫国, 徐永康. 对白虎汤清热原理及知母退热成分的初步研究[J]. 上海中医药杂志, 1981, 15(6): 43-45.
- [17] 刘明, 吴启南, 宋秋桦, 等. 淡竹叶清热作用药效植物基础研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 1934-1936.
- [18] 杨素德. 中药药对石膏-知母配伍的化学成分变化及药效学研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [19] 张艳. 黄芩苷和黄芩素的抗炎和免疫调控作用研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [20] 李晓冰, 何小鹏, 刘彪, 等. 甘草多糖对 H22 荷瘤小鼠的免疫调节作用[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4): 363-367.
- [21] 张明发, 沈雅琴. 甘草酸及其昔元甘草次酸的糖皮质激素样作用[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 33-35.

(责任编辑: 冯天保)