

• 方药研究 •

基于中医传承辅助平台探讨孟如教授治疗重症肌无力用药规律*

杨 瞳^{1,2}, 林 丽^{1△}, 孟 如¹, 詹 青³, 曹惠芬⁴, 卜文超¹, 杨 梅¹

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明, 650500; 2. 杭州市余杭区第三人民医院黄湖分院, 浙江 杭州, 311118;

3. 上海中医药大学附属第七人民医院, 上海, 200137; 4. 云南省中医中药研究院, 云南 昆明 650223)

摘要: **目的** 通过数据分析总结研究孟如教授治疗重症肌无力的组方用药规律。**方法** 应用中医传承辅助系统(V2.5)的关联规则分析、复杂熵聚类分析等数据挖掘方法对孟如教授诊治重症肌无力临床病历资料所涉及的 369 首处方中 181 味中药进行中药类别、用药频次以及药物组合、常用药对等统计分析。**结果** 经关联规则分析,得出补虚药、清热药、解表药等为常用药类,出现用药频次>20 次的高频药物有甘草、茯苓、白术、黄芪、当归、陈皮、柴胡、太子参、升麻等,其中大多为超高剂量用药;用药组合关联规则分析中,与黄芪的组合关联最为多见;药物间的关联分析得出补中益气汤为基本常用方剂。经聚类算法分析,挖掘出常用药对组合 37 个,药物核心组合 16 组,并推出可能新方 9 首。**结论** 依据数据分析结果并结合临床运用实际,得出孟如教授治疗重症肌无力重视脾肾,标本兼顾。并以益气法为主贯穿于本病的整个治疗,兼以化痰、利湿、清热、活血等,具有独到的组方用药特点和规律。

关键词: 重症肌无力;数据分析;用药规律;名医经验;孟如

中图分类号: R249; R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)03-0067-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.03.013

全国名中医孟如教授在诊治重症肌无力(myasthenia gravis, MG)等自身免疫性疾病方面有着极为丰富的临床经验及用药特色。本研究应用中医传承辅助系统软件(V2.5)对孟如教授诊治的 MG 临床病例共 27 例、190 诊次资料中的 369 首处方用药进行数据分析,通过用药类别、用药频次分析及药物间的关联规则、聚类分析等,深入探讨孟如教授治疗 MG 的组方用药规律及经验特色。

1 资料与方法

1.1 资料来源与筛选 本研究中的资料来源于孟如教授 1997 年-2010 年间诊治的 MG 临床病历资料,共有 27 例 190 诊次,从中共筛选出使用处方 369 首。

1.2 分析软件 所用中医传承辅助系统(V2.5)软件,从中国中医科学院中药研究所购得。

1.3 数据录入

1.3.1 数据预处理 将上述处方统计出的 181 味中药,参照《中华人民共和国药典》(2015 年版)^[1](以下简称《药典》)及全国十版教材《中药学》^[2]对中药名称

进行统一规范,如将“淮药”“枣皮”“寸冬”“苏条参”分别统一为“山药”“山茱萸”“麦冬”“北沙参”等。

1.3.2 录入和核对 将规范后的中药录入中医传承辅助系统(V2.5),录入完成后,由双人负责数据的审核,以确保录入数据的准确性。

1.3.3 数据分析 运用中医传承辅助系统(V2.5)中的频数分析、关联规则分析、改进的互信息法、复杂系统熵聚类法、无监督熵层次聚类法等分析方法进行组方用药规律挖掘^[3]。

2 结果

2.1 中药类别频数统计 参照《中药学》^[2]中药功效进行分类,对孟如教授治疗 MG 所涉及的 369 个处方中 181 味中药进行类别频数统计,排在前 3 位的中药类别依次为:补虚药、清热药、解表药。见表 1。

2.2 用药频次统计 369 个处方中 181 味药物使用总频数为 4 097 次,其中使用频次>20 的共 36 味,排在前 10 位的依次为:甘草、茯苓、白术、黄芪、当归、陈皮、柴胡、太子参、升麻、山药。见表 2。

收稿日期: 2020-05-10

* 基金项目: 云南省科学技术厅-云南中医学院应用基础研究联合专项资金项目[2017FF116(-012)]

第一作者简介: 杨瞳(1994-),女,硕士,住院医师,研究方向:常见疾病的证治规律研究。

△通信作者: 林丽, E-mail: 1602336898@qq.com

表 1 药物类别频数统计

序号	药物归类	频数	频率/%
1	补虚药	30	16.57
2	清热药	26	14.36
3	解表药	20	11.04
4	化痰止咳平喘药	16	8.83
5	活血化瘀药	13	7.18
6	祛风湿药	11	6.07
7	利水渗湿药	10	5.54
8	收涩药	9	4.97
9	理气药	8	4.41
10	安神药	7	3.86
11	平肝息风药	7	3.86
12	消食药	5	2.76
13	化湿药	5	2.76
14	温里药	5	2.76
15	攻毒杀虫止痒药	2	1.10
16	开窍药	1	0.55

表 2 用药频次统计(频次>20)

序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次
1	甘草	321	19	防风	56
2	茯苓	277	20	黄精	48
3	白术	272	21	女贞子	48
4	黄芪	271	22	桔梗	46
5	当归	224	23	葛根	44
6	陈皮	202	24	枳实	39
7	柴胡	193	25	北沙参	35
8	太子参	164	26	灵芝	35
9	升麻	150	27	大枣	34
10	山药	99	28	牡蛎	34
11	白芍	89	29	龙骨	30
12	半夏	86	30	人参	26
13	麦冬	80	31	枳壳	25
14	川芎	79	32	木香	22
15	五味子	72	33	砂仁	21
16	党参	69	34	蔓荆子	21
17	淫羊藿	62	35	木蝴蝶	20
18	生地黄	60	36	黄芩	20

2.3 主要用药剂量统计 对表 2 中使用频次排在前 10 位的中药用药剂量及频次进行统计,结果见表 3。

表 3 排名前 10 位中药用药剂量及频次统计

中药名称	用量	频次	中药名称	用量	频次
甘草	3	115	当归	12	26
	5	178		15	195
	10	9		20	2
	15	15	陈皮	10	6
茯苓	10	4		12	177
	12	16		15	17
	15	74	柴胡	10	4
	20	58		12	173
	25	106		15	16
	30	20	太子参	15	16
白术	10	4		25	43
	12	27		30	106
	15	240	升麻	6	2
黄芪	15	44		10	8
	25	51		12	125
	30	135		15	13
	50	29	山药	12	9
	60	2		15	19
	120	1		20	4
				30	65

2.4 基于关联规则分析的组方用药规律分析 应用关联规则挖掘方法,将支持度个数设置为 127(即支持度约为 70%),对所涉及的 369 个处方中 181 味药物进行组合频次统计及组方用药规律分析,结果详见表 4、表 5,并进行网络化展示,见图 1。

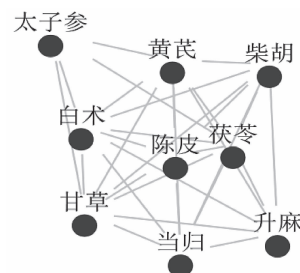


图 1 药物组合网络展示(支持度 70%)

表 4 药物组合频次统计(支持度个数为 127)

序号	药物模式	出现频次	序号	药物模式	出现频次
1	甘草,茯苓	267	41	陈皮,黄芪,茯苓	157
2	白术,甘草	255	42	柴胡,茯苓	156
3	黄芪,甘草	253	43	白术,甘草,柴胡	156
4	黄芪,白术	250	44	太子参,甘草	155
5	白术,茯苓	238	45	陈皮,黄芪,甘草,茯苓	155
6	黄芪,白术,甘草	234	46	甘草,柴胡,茯苓	154
7	白术,甘草,茯苓	233	47	陈皮,黄芪,白术,茯苓	154
8	黄芪,茯苓	225	48	黄芪,白术,柴胡	153
9	黄芪,甘草,茯苓	221	49	陈皮,黄芪,白术,甘草,茯苓	152
10	黄芪,白术,茯苓	218	50	太子参,黄芪	151
11	黄芪,白术,甘草,茯苓	214	51	黄芪,甘草,柴胡	150
12	甘草,当归	210	52	太子参,白术	149
13	黄芪,当归	206	53	太子参,茯苓	149
14	白术,当归	206	54	陈皮,当归	147
15	黄芪,白术,当归	196	55	黄芪,升麻	147
16	黄芪,甘草,当归	196	56	太子参,甘草,茯苓	146
17	白术,甘草,当归	195	57	黄芪,白术,甘草,柴胡	146
18	陈皮,甘草	191	58	甘草,升麻	145
19	当归,茯苓	188	59	当归,柴胡	145
20	黄芪,白术,甘草,当归	186	60	陈皮,黄芪,当归	144
21	甘草,当归,茯苓	184	61	白术,升麻	143
22	甘草,柴胡	183	62	太子参,黄芪,甘草	143
23	陈皮,白术	182	63	白术,柴胡,茯苓	143
24	白术,当归,茯苓	181	64	陈皮,白术,当归	142
25	陈皮,茯苓	179	65	黄芪,白术,升麻	142
26	陈皮,黄芪	178	66	黄芪,甘草,升麻	142
27	白术,甘草,当归,茯苓	178	67	太子参,黄芪,白术	141
28	陈皮,甘草,茯苓	176	68	太子参,白术,甘草	141
29	黄芪,当归,茯苓	176	69	白术,当归,柴胡	141
30	陈皮,黄芪,白术	174	70	陈皮,黄芪,白术,当归	141
31	黄芪,甘草,当归,茯苓	174	71	白术,甘草,柴胡,茯苓	141
32	黄芪,白术,当归,茯苓	172	72	太子参,白术,茯苓	139
33	陈皮,白术,甘草	171	73	白术,甘草,升麻	139
34	黄芪,白术,甘草,当归,茯苓	170	74	陈皮,甘草,当归	138
35	陈皮,黄芪,甘草	168	75	黄芪,白术,甘草,升麻	138
36	白术,柴胡	164	76	黄芪,当归,柴胡	137
37	陈皮,黄芪,白术,甘草	164	77	甘草,当归,柴胡	137
38	陈皮,白术,茯苓	162	78	太子参,白术,甘草,茯苓	137
39	陈皮,白术,甘草,茯苓	159	79	陈皮,柴胡	136
40	黄芪,柴胡	158	80	太子参,黄芪,茯苓	136

续表 4

序号	药物模式	出现频次	序号	药物模式	出现频次
81	陈皮,黄芪,甘草,当归	136	97	白术,当归,升麻	130
82	黄芪,柴胡,茯苓	134	98	黄芪,白术,当归,升麻	130
83	太子参,黄芪,甘草,茯苓	134	99	黄芪,甘草,当归,柴胡	130
84	黄芪,白术,当归,柴胡	134	100	甘草,当归,升麻	129
85	当归,升麻	133	101	黄芪,甘草,当归,升麻	129
86	升麻,柴胡	133	102	太子参,黄芪,白术,甘草,茯苓	129
87	黄芪,当归,升麻	133	103	陈皮,甘草,柴胡	128
88	陈皮,白术,甘草,当归	133	104	陈皮,当归,茯苓	128
89	太子参,黄芪,白术,甘草	133	105	白术,升麻,柴胡	128
90	黄芪,甘草,柴胡,茯苓	133	106	甘草,升麻,柴胡	128
91	白术,甘草,当归,柴胡	133	107	黄芪,白术,升麻,柴胡	128
92	陈皮,黄芪,白术,甘草,当归	133	108	升麻,茯苓	127
93	黄芪,白术,柴胡,茯苓	132	109	陈皮,黄芪,柴胡	127
94	黄芪,升麻,柴胡	131	110	陈皮,白术,柴胡	127
95	太子参,黄芪,白术,茯苓	131	111	黄芪,白术,甘草,当归,柴胡	127
96	黄芪,白术,甘草,柴胡,茯苓	131			

表 5 药物组合关联规则统计(支持度为 127,置信度>0.98)

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
1	当归,升麻 -> 黄芪	1	16	白术,柴胡,茯苓 -> 甘草	0.986 014
2	白术,当归,升麻 -> 黄芪	1	17	太子参,白术,茯苓 -> 甘草	0.985 612
3	白术,升麻,柴胡 -> 黄芪	1	18	陈皮,甘草,当归 -> 黄芪	0.985 507
4	甘草,当归,升麻 -> 黄芪	1	19	太子参,黄芪,茯苓 -> 甘草	0.985 294
5	陈皮,白术,甘草,当归 -> 黄芪	1	20	黄芪,柴胡,茯苓 -> 白术	0.985 075
6	白术,升麻 -> 黄芪	0.993 007	21	升麻,柴胡 -> 黄芪	0.984 962
7	陈皮,白术,当归 -> 黄芪	0.992 958	22	黄芪,甘草,柴胡,茯苓 -> 白术	0.984 962
8	白术,甘草,升麻 -> 黄芪	0.992 806	23	太子参,黄芪,白术,茯苓 -> 甘草	0.984 733
9	黄芪,柴胡,茯苓 -> 甘草	0.992 537	24	白术,当归,茯苓 -> 甘草	0.983 425
10	黄芪,白术,柴胡,茯苓 -> 甘草	0.992 424	25	陈皮,茯苓 -> 甘草	0.983 240
11	黄芪,当归,茯苓 -> 甘草	0.988 636	26	黄芪,茯苓 -> 甘草	0.982 222
12	黄芪,白术,当归,茯苓 -> 甘草	0.988 372	27	黄芪,白术,茯苓 -> 甘草	0.981 651
13	陈皮,黄芪,茯苓 -> 甘草	0.987 261	28	陈皮,白术,茯苓 -> 甘草	0.981 481
14	柴胡,茯苓 -> 甘草	0.987 179	29	陈皮,黄芪,茯苓 -> 白术	0.980 892
15	陈皮,黄芪,白术,茯苓 -> 甘草	0.987 013	30	陈皮,黄芪,甘草,茯苓 -> 白术	0.980 645

2.5 基于熵聚类的组方规律分析

2.5.1 基于改进互信息法的药物间关联度分析 运用系统中“数据分析”的“新方分析”功能,结合数据库中处方数量及孟老的临床经验和不同参数测试结果,

将相关度设置为“5”,惩罚度设置为“2”,得到 369 首处方中 181 味中药两两间的关联度,关联度为 0.02 以上有 37 个药对,见表 6。

表 6 基于改进的互信息法的药物间关联度分析
(关联度 5,惩罚度 2)

药对	关联系数	药对	关联系数
黄芪、茯苓	0.043 490 05	当归、骨碎补	0.023 255 21
黄芪、淫羊藿	0.035 250 25	当归、川芎	0.023 243 87
陈皮、太子参	0.032 891 09	骨碎补、肉苁蓉	0.022 666 07
太子参、人参	0.032 309 44	竹茹、黄连	0.022 168 21
当归、太子参	0.032 115 70	竹茹、桑枝	0.022 168 21
当归、茯苓	0.031 863 33	黄芪、龙骨	0.022 111 56
升麻、生地黄	0.031 484 34	生地黄、玄参	0.021 897 24
陈皮、泽泻	0.030 986 98	牛膝、肉苁蓉	0.021 651 36
当归、甘草	0.030 601 95	骨碎补、鹿衔草	0.020 765 59
黄芪、瓜蒌	0.029 417 58	半夏、茯苓	0.020 719 05
当归、玄参	0.027 490 81	当归、瓜蒌	0.020 623 33
黄芪、牡丹皮	0.027 202 64	黄芪、苍术	0.020 603 24
陈皮、北沙参	0.026 559 80	竹茹、白术	0.020 520 84
党参、芡实	0.026 543 89	柴胡、牛膝	0.020 477 05
升麻、蔓荆子	0.026 268 45	半夏、生姜	0.020 306 36
生地黄、天花粉	0.025 581 98	升麻、赤芍	0.020 304 87
升麻、太子参	0.025 579 27	牛膝、鹿衔草	0.020 124 21
竹茹、牡蛎	0.024 110 62	黄芪、柴胡	0.020 103 16
生地黄、泽泻	0.024 098 86		

2.5.2 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析
在改进的互信息法药物间关联度分析结果基础上,按照相关度与惩罚度的约束,基于复杂系统熵聚类,实现对孟老治疗 MG 低频次、高相关组合药物的数据挖掘,从中发现其组方用药的规律性。得到药物核心组合见表 7,进行网络展示见图 2。

表 7 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	竹茹 _ 枳实 _ 龙骨	9	升麻 _ 黄芪 _ 陈皮 _ 白术
2	木香 _ 砂仁 _ 半夏	10	木香 _ 远志 _ 酸枣仁
3	续断 _ 狗脊 _ 骨碎补	11	牛膝 _ 桑寄生 _ 杜仲
4	续断 _ 骨碎补 _ 萆薢	12	菟丝子 _ 牛膝 _ 萆薢
5	麦冬 _ 玄参 _ 北沙参	13	陈皮 _ 茯苓 _ 白术
6	板蓝根 _ 桑叶 _ 滑石	14	菊花 _ 桑叶 _ 忍冬花
7	薏苡仁 _ 桃仁 _ 冬瓜仁	15	蒲黄 _ 桃仁 _ 丹参 _ 红花
8	附子 _ 补骨脂 _ 炮姜	16	补骨脂 _ 莲子 _ 芡实

2.5.3 基于无监督熵层次聚类的新方分析
在以上药物核心组合提取的基础上,运用无监督熵层次聚类算法,得到可能新方 9 首,见表 8。

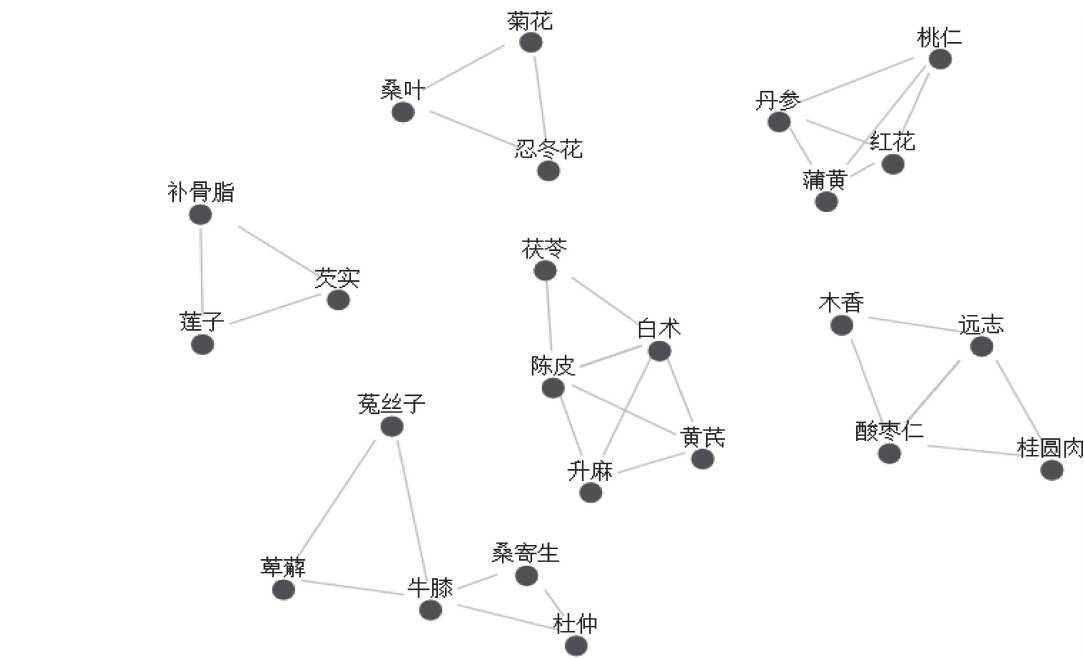


图 2 核心药物组合网络展示

表 8 基于无监督熵层次聚类的可能新方

序号	可能新方
1	竹茹 _ 枳实 _ 龙骨 _ 升麻 _ 黄芪 _ 陈皮 _ 白术
2	木香 _ 砂仁 _ 半夏 _ 远志 _ 酸枣仁
3	续断 _ 狗脊 _ 骨碎补 _ 牛膝 _ 桑寄生 _ 杜仲
4	续断 _ 骨碎补 _ 草薢 _ 菟丝子 _ 牛膝
5	麦冬 _ 玄参 _ 北沙参 _ 陈皮 _ 茯苓 _ 白术
6	板蓝根 _ 桑叶 _ 滑石 _ 菊花 _ 忍冬花
7	薏苡仁 _ 桃仁 _ 冬瓜仁 _ 蒲黄 _ 丹参 _ 红花
8	附子 _ 补骨脂 _ 炮姜 _ 莲子 _ 芡实
9	远志 _ 首乌藤 _ 酸枣仁 _ 桂圆肉

3 讨论与小结

MG 是一种神经 - 肌肉接头传递功能障碍的获得性自身免疫性疾病。临床表现为部分或全身骨骼肌无力和极易疲劳,活动后症状加重,经休息和胆碱酯酶抑制剂治疗症状可减轻^[4]。本病为常见的难治性神经疾病,目前我国 MG 的诊治主要参照《中国重症肌无力诊断和治疗指南》(2015 版)^[5]。西医治疗虽有一定疗效,但不尽满意,且治疗过程中常出现各种不良反应,甚至可致病情更顽固。文献研究及临床实践表明,中医药不仅对本病有较好的疗效,而且对其发病本质以及临床治疗已形成鲜明特色,具有独特的优势^[6]。本病归属于中医“痿证”“睑废”“虚劳”等病范畴,《素问·痿论》有“治痿者独取阳明”之说,而“虚则补之”“劳者温之”“损者益之”等治则,一直为后世所遵循^[7]。孟如教授积数十年丰富的临床经验,认为本病大多属虚,累及脾肾两脏,临床以虚损为主要表现,并具有本虚标实的病理特征,认为其基本病机特点以脾肾亏虚为本、痰浊湿热为标^[8];并在本病的长期临床治疗中取得明显效果^[9-10]。

组方用药规律研究是中医药传承和发展的核心内容之一,通过对名老中医用药规律的分析,可以阐明和总结药物应用的一般规律,直接指导临床实践,提高临床疗效^[11]。本研究应用数据挖掘法分析研究孟如教授治疗 MG 的用药规律,经关联算法分析得出,中药类别以补虚药运用最多,其次为清热药、解表药

等(见表 1)。补虚药类中补气药出现频次最高,以甘草、白术、黄芪、山药等为代表;其次为补血药、补阳药、补阴药,分别以当归、淫羊藿、女贞子等为代表。该类中药以补虚扶弱、纠正人体气血阴阳的不足为主要功效,能够扶助正气,补益精微。现代药理研究表明,该类药物可增强机体的非特异性免疫功能和细胞免疫、体液免疫功能,产生扶正祛邪的作用^[12]。补虚药的运用反映出孟如教授治疗本病注重调补脾肾,益气法贯穿于治疗始终的原则^[12]。清热药类常用滋阴清热、清热凉血药,以生地、牡丹皮为代表,体现出孟老补中有清、标本同治的辨证用药思路。解表药类中柴胡、升麻等因药性辛散升发,有升举阳气之功,能协同黄芪、人参等补益药升阳举陷,增强补中益气的作用;而葛根除解表外还具有升阳、生津止渴、止泻和通经活络之效^[12]。另外,化痰平喘药、活血化瘀药、祛风湿药、利水渗湿药等的运用,符合本病因虚致实,脾虚不运,聚津生湿化痰,痰浊阻络,以及气虚瘀阻的基本病变特点,反映出孟如教授把握病机,整体为治的组方用药思路^[9-10,12]。

本研究提炼出孟如教授治疗 MG 的常用药物有甘草、茯苓、白术、黄芪、当归、陈皮、柴胡、太子参、升麻、山药等(见表 2)。这些药物大多具有补脾、益气、养血、升阳等功效。由此说明孟如教授组方用药具有一定的方向性,对中药的选择相对固定,重点突出。从以上常用药物剂量统计来看(见表 3),甘草虽为补益药,且出现频次最高,但高频用量仅为 3 g 和 5 g,属《药典》的低、中剂量用药,不应视为组方之君臣药,实为佐使用药以助参、芪补脾益气,又调和诸药。其它常用药物中,高频用量均为《药典》最高剂量、或超最高剂量用药;其中,黄芪有 1 次用量达《药典》最高剂量的 4 倍(120 g)。查看原始病历资料,该病例为 1 名 MG II B 型(中度全身型)^[13]患者,女性,27 岁,有 MG 病史 2 年余,病情加重 1 月,来诊时四肢及全身肌肉无力明显,双眼上睑下垂,伴有吞咽困难,进食极少。孟老辨证为中气不足为主,重用黄芪(120g)明显加强补中益气、升阳举陷的作用,并配伍党参、白术、柴胡、升麻、当归、山药、陈皮、茯苓、法半夏等药物治疗;症状减轻后,继而分别以黄芪 60 g、50 g、30 g 等用药剂

量为主组方用药,配伍其他补益、升阳、化痰、利湿等药物持续治疗2年余,病情得到缓解。

根据国家卫健委2012年公布,并于2014、2018年新增“既是食品又是中药材”的中药名单得出,本研究中常用药物除柴胡、升麻外,均属药食同源之品,安全性极高,传统上可如上述高剂量使用。有研究显示,柴胡一般无明显毒性,给大鼠灌服柴胡煎剂10 mL/kg(6 g 柴胡/50 mL)近1月也仅出现肝细胞质稍显粗大颗粒状的不良反应^[14]。也有研究显示,口服升麻根的提取成分CS 31.3 g/kg后,小鼠才会出现异常步态等毒副现象^[15],由此表明柴胡、升麻二药也有较高的安全性。因而孟如教授所用超过《药典》最高剂量的常用药物具有较高的安全性。孟老超高剂量重用这些补益、升举之药治疗MG,意在加强其相应的药力,作为组方中的君、臣之药使用,能明显提高临床疗效,体现出其组方用药的思路与特点。

现代药理研究表明,黄芪总皂苷具有正性肌力作用,黄芪总黄酮和总皂苷能保护缺血缺氧的心肌^[2]。相关研究显示,MG病人用黄芪复方治疗后辅助性T细胞降低,抑制性T细胞升高,CD4⁺/CD8⁺比值降低,能抑制乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab)的生成^[16-17]。实验室研究也显示,黄芪复方治疗MG模型大鼠,大鼠的神经肌肉接头产生新生轴突,突触小泡数量增加^[18]。最新研究显示,黄芪的一些活性成分具有免疫调节作用,其治疗MG具有多成分、多靶点的特点,认为黄芪可能参与治疗MG作用的靶点与相关通路,发现其通过多种活性成分作用于多靶点,为临床应用黄芪治疗本病提供了新的方向^[19]。黄芪所具有的多重补虚作用,决定了其在辨治MG的组方用药中的重要地位,不可或缺。另有研究显示,淫羊藿能双向调节免疫功能,抑制T、B淋巴细胞的增殖应答,并能降低免疫复合物滴度^[20];生地、北沙参、麦冬等能双向调节免疫或抑制体液免疫^[21];等等。由此表明,中药在改善MG细胞免疫、体液免疫异常方面具有独特功效。中医药的这一优势,对于MG这类病情顽固、病程漫长,需长期治疗者显得尤为适用^[6]。

本研究经关联算法分析,得出孟如教授治疗MG的常用药物组合111个(见表4),如甘草、茯苓、白

术、甘草,黄芪、甘草,黄芪、白术等;得出用药组合关联规则分析结果30条(见表5),其中与黄芪组合关联密切的有23条。经过聚类算法分析,得出常用药对37个(见表6),如黄芪-茯苓、黄芪-淫羊藿、陈皮-太子参、当归-茯苓等;得出药物核心组合有16组(见表7)。并由药物间的关联得出,孟如教授治疗MG以补益名方——补中益气汤为核心组方的运用规律,较好地验证了孟老以益气法为主贯穿本病治疗始终的经验特色^[22]。这与2017年《基于专家共识法的MG中医证候筛选研究》中初步确定的MG(痿证)中医证候分型、治则及遣方用药归类^[23]基本一致。有关补中益气汤的Meta分析研究提示,补中益气汤加减治疗MG可显著提高临床疗效,改善中医证候和临床症状,降低血清中AChR-Ab水平,且安全性较好。方中黄芪为君药,可“壮脾胃,益元气,温分肉,实腠理”(《本草备要》);生白术补脾胃,去劳倦,长肌肉;党参补脾胃,润肺生津;当归补生五脏,生肌肉,与黄芪合为益气养血生肌之当归补血汤;陈皮理气行滞;升麻载甘温之药上行,升中焦之清气,以充实卫表之气;柴胡能引下元清气上升,升柴并用,携诸药共升提下陷之中气,助升发舒布阳气;炙甘草可长肌肉,坚筋骨,倍力。诸药合之,共奏健脾运,补气虚,充精血,升阳气之功,则痿证可愈^[24]。

本研究基于熵层次聚类分析得出孟如教授治疗MG的可能新方有9首(见表8),如①竹茹、枳实、龙骨、升麻、黄芪、陈皮、白术,②木香、砂仁、半夏、远志、酸枣仁,③续断、狗脊、骨碎补、牛膝、桑寄生、杜仲,④续断、骨碎补、萆薢、菟丝子、牛膝,⑤麦冬、玄参、北沙参、陈皮、茯苓、白术,等等。这些可能的新方还有待于进一步得到临床验证和深入的理论探讨。

以上研究结果较好地验证了孟如教授辨治MG的临床经验,客观地反映出其组方用药的规律性,进而发现一些潜在的隐性用药规律。为进一步传承研究其学术经验提供客观确实的数据依据,对中医药治疗本病有一定的临床指导意义。

参考文献:

[1] 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,2015:10.
- [2] 钟赣生. 中药学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016:8.
- [3] 杨洪军,唐仕欢,卢朋. 中医传承辅助平台的开发与应用[M]. 福州:福建科学技术出版社,2013:11-14.
- [4] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:416-420.
- [5] 李柱一. 中国重症肌无力诊断和治疗指南 2015[J]. 中华神经科杂志,2015,48(11):934-940.
- [6] 况时祥,况耀望,李艳. 中医药治疗重症肌无力的特色、优势和潜力[J]. 贵阳中医学院学报,2019,41(1):32-35.
- [7] 张伯礼,吴勉华. 中医内科学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2017:538-544.
- [8] 詹文涛,孟如. 难治病中医证治精华[M]. 昆明:云南科技出版社,2000:77-80.
- [9] 林丽,曹惠芬. 孟如教授辨治重症肌无力经验举要[J]. 云南中医学院学报,1998(4):34-35.
- [10] 林丽,曹惠芬,孟如. 中医辨证论治重症肌无力临床总结[J]. 云南中医中药杂志,2000(3):15-16.
- [11] 杨洪军,申丹,唐仕欢,等. 方药纵横:中药成方制剂用药规律分析[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:8.
- [12] 林丽,詹青,曹惠芬. 孟如教授学术思想研究[J]. 云南中医学院学报,2010,33(5):44-48.
- [13] 詹青,曹惠芬,林丽,等. 重症肌无力西医分型与中医辨证论治的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2007,17(4):472-474.
- [14] 郑虎占,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用(第四卷)[M]. 北京:学苑出版社,1998:3706-3707.
- [15] 郑虎占,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用(第一卷)[M]. 北京:学苑出版社,1997:914.
- [16] 牛广华,孙旭,张春明,等. 黄芪复方对重症肌无力患者淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(4):305-308.
- [17] 刘萍,张静生. 黄芪复方对 EAMG 大鼠血清 IL-4、IFN- γ 、TGF- β 水平的影响研究[J]. 中医药学刊,2004(9):1611-1612.
- [18] 张静生,孙巍,刘萍,等. 黄芪复方对实验性自身免疫性重症肌无力模型大鼠神经肌肉接头超微结构的影响[J]. 中国临床康复,2006(35):20-22.
- [19] 梁玉华,李亦聪,邓太平,等. 基于网络药理学的黄芪治疗重症肌无力的机制研究[J]. 广东药科大学学报,2020,36(2):242-248.
- [20] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:3-311.
- [21] 沈丕安. 现代中医免疫病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:85-96.
- [22] 林丽,曹惠芬,詹青. 孟如教授诊治重症肌无力思辨特点[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(7):486-487.
- [23] 吕志国,王健,徐鹏,等. 基于专家共识法的双重肌无力中医证候筛选研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2017,19(1):1-6.
- [24] 陈秒旬,陈舸,郑耿东,等. 补中益气汤治疗重症肌无力疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(11):1861-1870.