

活血化瘀法对寻常型银屑病炎症细胞因子和疗效影响的Meta分析及用药规律研究[△]

朱正金^{1*},闫小宁²,李美红²,陈璐²,贾晨阳¹,李文彬^{2#}(1.陕西中医药大学第一临床医学院,陕西 咸阳 712046; 2.陕西省中医院皮肤科,西安 710003)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)09-1102-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.018



摘要 目的:系统评价活血化瘀法对寻常型银屑病炎症细胞因子和疗效的影响,并采用数据挖掘方法总结该治法治疗寻常型银屑病的用药规律。方法:计算机检索中国知网、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、the Cochrane Library、Embase数据库中公开发表的有关活血化瘀法治疗寻常型银屑病的随机对照试验,检索时限均为建库至2023年9月。由2名研究者独立进行文献筛选和数据提取,采用改良Jadad量表对纳入研究进行质量评估,使用Stata 17.0软件进行Meta分析。对提取的中药名称进行规范化处理后,利用Microsoft Excel 2019软件统计高频药物的使用频次和频率,使用SPSS Modeler 18.0软件进行药物关联规则分析,并利用Cytoscape 3.10.1软件绘制中药复杂网络图。结果:共纳入15篇文献,总样本量为1541例(脱落10例,实际纳入1531例),其中观察组770例(脱落6例,实际纳入764例,采用活血化瘀为主要功效的方药或联合其他疗法),对照组771例(脱落4例,实际纳入767例,采用不以活血化瘀为主要功效的方药或采用西医疗法)。Meta分析结果显示,观察组患者的炎症细胞因子表达水平优于对照组,差异有统计学意义($SMD=-1.243, 95\%CI=-1.785\sim-0.701, P=0.000$)。炎症细胞因子的亚组分析结果显示,与对照组比较,观察组患者的白细胞介素(IL)2、IL-4、IL-10、IL-17、IL-23、肿瘤坏死因子 α 、 γ 干扰素表达水平显著改善,差异均有统计学意义($P<0.05$);而两组患者IL-18水平的差异无统计学意义($P=0.708$);观察组患者的总有效率高于对照组($RR=1.211, 95\%CI=1.157\sim1.268, P=0.000$),银屑病皮损面积及严重程度指数评分低于对照组($WMD=-2.756, 95\%CI=-3.359\sim-2.153, P=0.000$),差异均有统计学意义;两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=0.838, 95\%CI=0.581\sim1.208, P=0.344$)。数据挖掘结果显示,共纳入15首方剂,涉及57味中药,药物出现总频次为181次,使用频次 ≥9 次的中药有7味。关联规则分析结果显示,活血化瘀法治疗寻常型银屑病所使用的高频药物和核心药物包括红花、当归、桃仁、丹参、鸡血藤、生地黄、土茯苓、甘草等,常用药对包括桃仁-红花、桃仁-当归、红花-当归等。结论:活血化瘀法可改善寻常型银屑病炎症细胞因子表达水平,调控炎症反应,缓解银屑病皮损症状,提高临床疗效,其使用的高频药物及核心药物为红花、当归、桃仁、丹参、鸡血藤、生地黄、土茯苓、甘草等。未来仍需要高质量、大样本、多中心的随机双盲临床研究对以上研究结果加以验证。

关键词 寻常型银屑病;活血化瘀法;炎症细胞因子;Meta分析;用药规律;数据挖掘

Meta-Analysis on Effects of Activating Blood Circulation and Removing Blood Stasis on Inflammatory Cytokines and Efficacy in Psoriasis Vulgaris and Medication Rules[△]

ZHU Zhengjin¹, YAN Xiaoning², LI Meihong², CHEN Lu², JIA Chenyang¹, LI Wenbin²(1. The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2. Dept. of Dermatology, Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the effects of activating blood circulation and removing blood stasis on inflammatory cytokines and efficacy in psoriasis vulgaris and medication rules. METHODS: CNKI, VIP, Wanfang Data, CBM, PubMed, the Cochrane Library and Embase databases were retrieved to collect randomized controlled trials (RCT) of method of activating blood circulation and removing blood stasis in the treatment of psoriasis vulgaris. The retrieval time was from the establishment of the data base to Sept. 2023. Literature screening and data extraction were independently conducted by two researchers. The quality of included studies was evaluated by the modified Jadad scale. Meta-analysis was performed by Stata 17.0. After the extracted names of traditional Chinese medicine were normalized, the frequency of high-frequency drug use were counted by Microsoft Excel 2019, the drug association rules were analyzed by SPSS modeler 18.0, and the complex network diagram of traditional Chinese medicine was drawn by Cytoscape 3.10.1. RESULTS: A total of 15 studies were included, with a total sample size of 1541 cases (10 cases dropped, 1531 cases actually included), including 770 cases in the observation group (6 cases dropped, 764 cases actually included, received formula of activating blood circulation and removing blood stasis as the main effectand or combined with other therapy), 771 cases in the control group (4 cases dropped, 767 cases actually included, received

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82174386);第二批省级中医药青年科技骨干人才项目(No. 2023-ZQNY-011);陕西省重点研发计划一般项目(No. 2021SF-409)

* 硕士研究生。研究方向:皮肤病的基础与临床研究。E-mail:1415892655@qq.com

通信作者:主任医师,博士,硕士生导师。研究方向:银屑病的中医作用机制研究。E-mail:349314241@qq.com

formula do not primarily focus on activating blood circulation and removing blood stasis or utilize Western medical treatments). Meta-analysis showed that the expression level of inflammatory cytokines in the observation group was better than that in the control group, with statistically significant difference ($SMD = -1.243$, 95% CI = -1.785 – -0.701 , $P=0.000$). Subgroup analysis of inflammatory cytokines showed that compared with the control group, the expression levels of interleukin (IL) 2, IL-4, IL-10, IL-17, IL-23, tumor necrosis factor α and gamma interferon in observation group were significantly improved, with statistically significant difference ($P < 0.05$), there was no significant difference in IL-18 level between two groups ($P=0.708$). The total effective rate of observation group was higher than that of control group ($RR = 1.211$, 95% CI = 1.157 – 1.268 , $P=0.000$), and PASI score was lower than that of control group ($WMD = -2.756$, 95% CI = -3.359 – -2.153 , $P=0.000$), the differences were statistically significant. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($RR = 0.838$, 95% CI = 0.581 – 1.208 , $P=0.344$). Date mining showed that a total of 15 prescriptions were enrolled, including 57 traditional Chinese medicines. The total frequency of drugs was 181 times, and frequency of 7 traditional Chinese medicines were ≥ 9 times. Results of association rule analysis showed that high-frequency drugs and core drugs used in the treatment of psoriasis vulgaris by activating blood circulation and removing blood stasis included *Carthami flos*, *Angelicae sinensis radix*, *Juglandis semen*, *Radix salviae*, *Spatholobus suberectus dunn*, *Rehmannia glutinosa*, *Smilacis Glabrae Rhizoma*, and *licorice*. And the commonly used drug pairs included *Juglandis semen-Carthami flos*, *Juglandis semen-Angelicae sinensis radix*, *Carthami flos-Angelicae sinensis radix*. CONCLUSIONS: The method of activating blood circulation and removing blood stasis can improve the level of inflammatory cytokines in psoriasis vulgaris, regulate the inflammatory response, relieve the symptoms of psoriasis lesions, and improve the clinical efficacy. The high-frequency drugs and core drugs used are *Carthami flos*, *Angelicae sinensis radix*, *Juglandis semen*, *Radix salviae*, *Spatholobus suberectus dunn*, *Rehmannia glutinosa*, *Smilacis Glabrae Rhizoma*, and *licorice*. However, high-quality, large sample, multi-center randomized double-blind clinical trials are still needed to verify the above research results in the future.

KEYWORDS Psoriasis vulgaris; Method of activating blood circulation and removing blood stasis; Inflammatory cytokines; Meta-analysis; Medication rules; Data mining

银屑病是一种免疫介导的慢性、复发性、炎症性皮肤病,约90%的银屑病临床类型属于寻常型银屑病,典型特征表现为鳞屑性红斑或斑块^[1]。全球流行病学调查结果显示,银屑病患病率为2%~3%,超过1.25亿人受累,给患者健康与社会公共健康带来了极大的双重负担^[2-4]。相关研究结果表明,炎症细胞因子及辅助性T细胞在银屑病发病机制中发挥着重要作用^[5-7]。西医治疗银屑病主要以国内外指南推荐的方案为主,例如,生物制剂被用于中重度寻常型银屑病的靶向治疗,可提高临床疗效,在短期内能明显控制病情,但停药后复发率较高,长期使用易出现不良反应,且费用昂贵^[8-9]。因此,不断探索和研发具有更高疗效、高安全性且为广大患者所接受的银屑病治疗方案仍是医学科研界的长期挑战,而中医药治疗银屑病长期备受关注,其优势逐渐脱颖而出。研究认为,血瘀是寻常型银屑病的基本病机和关键病理环节,活血化瘀法是治疗寻常型银屑病的关键所在^[10-11]。近年来,有较多研究结果表明活血化瘀法可调节寻常型银屑病患者的炎症细胞因子表达水平,但多为单中心研究,缺乏相应的循证医学证据。本研究拟采用系统评价方法分析活血化瘀法对寻常型银屑病炎症细胞因子和临床疗效的影响,并运用数据挖掘技术分析其用药规律,旨在为临床研究提供科学的证据支持。

1 资料与方法

1.1 Meta分析

1.1.1 纳入与排除标准:(1)研究类型为国内外公开发表的运用活血化瘀法治疗寻常型银屑病的随机对照试验(RCT)研究。(2)研究对象是明确诊断为寻常型银屑病的患者,西医诊断标准可参考《中国临床皮肤病学》和《中国银屑病诊疗指南(2023版)》等,中医诊断标准可参考《中药新药临床研究指导

原则(试行)》等中的“白疕”诊断标准。(3)干预措施。观察组患者采用活血化瘀类方药或联合其他疗法(纳入研究中所采用方药的主要功效为“活血化瘀”,不限剂型、剂量、用法及疗程);对照组患者采用不以活血化瘀类方药为主的疗法(纳入研究中所采用方药以清热解毒等功效为主或采用西医疗法)。(4)结局指标。①主要结局指标为炎症细胞因子,包括白细胞介素(IL)2、IL-4、IL-10、IL-17、IL-18、IL-23、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)。②次要结局指标为总有效率、银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)评分、不良反应发生率,总有效率=(治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。(5)排除标准,①非RCT研究;②系统评价、会议、指南、动物实验等文献;③结局指标不包括炎症细胞因子的文献;④重复发表、无法获取全文及数据不完整的文献。

1.1.2 文献检索策略:计算机检索中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、the Cochrane Library和Embase等数据库。中文检索词为“银屑病/白疕/松皮癣”“血瘀证/活血化瘀/活血散瘀/活血祛瘀”“中医药”和“随机对照试验”等;英文检索词为“Psoriasis/Pustulosis of Palms and Soles/Pustulosis Palmaris et Plantaris/Palmoplantar Psoriasis/Pustular Psoriasis of Palms and Soles”“Promoting blood circulation for removing blood stasis/Blood activating stasis removing/Activating blood”“Traditional Chinese medicine”和“Randomized controlled trial”等。均采用主题词与自由词相结合的方式,检索各数据库建库至2023年9月公开发表的关于活血化瘀法治疗寻常型银屑病的相关文献。

1.1.3 文献筛选与资料提取:使用 Endnote 20 软件及手动剔除重复发表的文献,初步阅读文题和摘要排除明显不符合相关标准的文献,再进一步获取并阅读全文筛选。提取的资料包括纳入研究的基本信息、样本量、病程、干预措施、疗程、结局指标等。均由 2 名经过培训的在读硕士研究者独立进行文献筛选和资料提取,并将其结果进行交叉核对。若有分歧,则须由第 3 名研究者协商解决。

1.1.4 文献质量评价:采用改良 Jadad 量表为文献质量评价标准,包括 11 个条目,总分为 7 分。评分标准主要包括随机序列产生、分配隐藏、盲法、撤出与退出。1~3 分为低质量研究,4~7 分为高质量研究。为了避免主观偏见,纳入文献的质量评价由 2 名研究者独立完成,并将结果进行交叉核对。

1.1.5 统计学方法:采用 Stata 17.0 软件对纳入研究进行 Meta 分析,二分类变量采用相对危险比 (RR) 为效应指标,连续性变量采用均数差 (WMD) 和标准化均数差 (SMD) 为效应指标,各效应量均以 95% CI 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Q 检验与 I^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 提示研究间异质性小,采用固定效应模型;若 $P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$, 提示研究间存在异质性,采用随机效应模型,并进一步进行敏感性分析或亚组分析寻找异质性来源。采用漏斗图、Egger's 检验分析纳入研究是否存在潜在的发表偏倚。

1.2 数据挖掘

1.2.1 数据提取与规范:提取纳入研究的中药方剂组成,并参照《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版)对中药名称进行规范,如将“生丹参”统一为“丹参”,“炙甘草”统一为“甘草”,“生地”统一为“生地黄”等。

1.2.2 统计学方法:将已规范后的中药录入 Microsoft Excel 2019 软件建立数据库,并统计药物使用的频次与频率。将 Excel 数据导入 SPSS Modeler 18.0 软件,选择 Apriori 算法节点进行建模,设置置信度 ≥ 0.80 ,支持度 ≥ 0.4 ,最大前项为 1,进

行高频药物之间关联规则分析。在关联规则分析基础上,将数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件,绘制复杂网络图。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索获得相关文献 1956 篇,通过阅读相关文献的参考文献获得文献 1 篇,剔除重复发表的文献 726 篇,阅读文题和摘要后去除不符合相关标准的文献 1189 篇,对剩余 42 篇文献阅读全文,最终纳入文献 15 篇^[12-26],均为中文文献,见图 1。

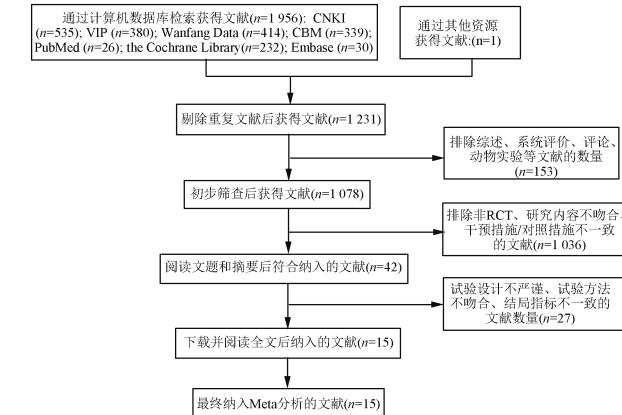


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本信息与质量评价

本研究共纳入 15 篇文献,总样本量为 1541 例(脱落 10 例,实际纳入 1531 例),其中观察组 770 例(脱落 6 例,实际纳入 764 例),对照组 771 例(脱落 4 例,实际纳入 767 例)。经改良 Jadad 量表严格进行质量评价发现,有 7 篇属于高质量文献,其余 8 篇为低质量文献。纳入文献的基本信息与质量评价见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 炎症细胞因子:15 篇文献^[12-26]报告了炎症细胞因子水

表 1 纳入文献的基本信息与质量评价

文献	病例数		平均年龄/岁($\bar{x} \pm s$)		病程($\bar{x} \pm s$)		干预措施		疗程	结局指标	Jadad 量表评分/分
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组			
崔飞婵等(2006 年) ^[12]	28	28	38.5	39.0	4.1 年	4.8 年	化瘀消银方	复方氨肽素片	30 d	①	3
董文启等(2015 年) ^[13]	35	35	37.68 ± 11.23	37.72 ± 10.99	(13.89 ± 11.56) 年	(12.69 ± 12.25) 年	复元活血汤	阿维 A 胶囊	12 周	①②③	3
宋印娥等(2017 年) ^[14]	70	70	41.02 ± 5.39	40.76 ± 5.32	(6.41 ± 1.00) 年	(6.49 ± 1.03) 年	养血通络方+对照组方案	阿维 A 胶囊	8 周	①②④	3
米宜静等(2018 年) ^[15]	37	38	40.07 ± 14.51	43.34 ± 16.01	(6.67 ± 2.33) 个月	(6.78 ± 2.43) 个月	解毒化瘀汤	复方青黛胶囊	8 周	①	2
陈萍等(2019 年) ^[16]	98	98	37.4 ± 7.5	34.7 ± 6.8	(7.6 ± 1.5) 年	(7.3 ± 1.4) 年	化瘀消银汤+对照组方案	窄谱中波紫外线	8 周	①②④	4
崔彦君(2020 年) ^[17]	65	65	38.19 ± 4.08	38.12 ± 4.16	(3.28 ± 0.97) 年	(3.21 ± 0.96) 年	活血散瘀汤+阿维 A 胶囊	阿维 A 胶囊	12 周	①②③	4
康康等(2020 年) ^[18]	52	52	65.63 ± 2.28	65.59 ± 2.71	(13.58 ± 4.22) 个月	(13.61 ± 3.25) 个月	活血化瘀方+窄谱中波紫外线+对照组方案	阿维 A 胶囊	8 周	①②③④	4
杨桂莲等(2020 年) ^[19]	48	48	44.87 ± 5.36	45.37 ± 5.48	(10.48 ± 3.09) 年	(11.47 ± 3.52) 年	温阳活血化瘀汤+窄谱中波紫外线+白凡士林软膏	阿维 A 胶囊+白凡士林软膏	3 个月	①②④	4
杨扬等(2021 年) ^[20]	38	39	47.23 ± 9.65	45.87 ± 11.09	(5.81 ± 4.72) 年	(6.01 ± 5.43) 年	玉屏消银方+穴位埋线+对照组方案	阿维 A 胶囊+卡泊三醇软膏	8 周	①②③④	3
王家昌(2021 年) ^[21]	41	41	40.75 ± 2.65	40.69 ± 2.59	(2.36 ± 0.53) 年	(2.40 ± 0.52) 年	散瘀消银汤+对照组方案	阿维 A 胶囊+卡泊三醇软膏+窄谱中波紫外线	3 个月	①②③	3
刘秀玲等(2022 年) ^[22]	56	56	38.22 ± 8.54	36.95 ± 8.40	(4.73 ± 1.91) 年	(5.12 ± 1.98) 年	活血解毒方+窄谱中波紫外线	窄谱中波紫外线	2 个月	①②③④	4
王晓晓等(2022 年) ^[23]	49	49	36.73 ± 3.92	37.25 ± 3.42	(7.31 ± 1.68) 年	(7.28 ± 1.51) 年	化瘀消银汤+对照组方案	窄谱中波紫外线	8 周	①②④	4
苗春澍等(2022 年) ^[24]	56	57	34.78 ± 5.27	36.17 ± 6.11	(7.02 ± 2.14) 年	(7.13 ± 1.57) 年	开玄消银汤+中药药浴+对照组方案	窄谱中波紫外线	8 周	①②③	3
李明路等(2023 年) ^[25]	40	40	36.51 ± 5.72	36.82 ± 4.31	(10.28 ± 1.16) 个月	(10.67 ± 0.97) 个月	解毒化瘀汤+刺络放血	维 A 酸/哈西奈德乳膏	8 周	①②	3
郭雯等(2023 年) ^[26]	51	51	39.54 ± 4.58	39.57 ± 4.62	(8.01 ± 2.02) 年	(7.95 ± 2.07) 年	活络效灵丹	复方氨肽素片	1 个月	①②	4

注:①炎症细胞因子;②总有效率;③PASI 评分;④不良反应发生率。

平,经异质性检验,各研究间异质性显著($P < 0.001, I^2 = 97.9\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者的炎症细胞因子表达水平优于对照组,差异有统计学意义($SMD = -1.243, 95\% CI = -1.785 \sim -0.701, Z = 4.5, P = 0.000$)。亚组分析结果显示,与对照方案比较,活血化瘀法可显著改善寻常型银屑病患者的IL-2、IL-4、IL-10、IL-17、IL-23、TNF- α 、IFN- γ 表达水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而在

改善IL-18水平方面,与对照方案相当,差异无统计学意义($P = 0.708$),见表2。

2.3.2 总有效率:13篇文献^[13-14,16-26]报告了总有效率,经异质性检验,各研究间异质性较小($P = 0.530, I^2 = 0.0\%$),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.211, 95\% CI = 1.157 \sim 1.268, Z = 8.180, P = 0.000$),见图2。

表2 炎症细胞因子水平的亚组分析

炎症细胞因子	纳入研究数量/项	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P	$I^2/\%$		SMD(95%CI)	P
IL-2	3 ^[16,22-23]	0.000	95.30	随机	-1.680(-2.770~-0.589)	0.003
IL-4	4 ^[16,20,22-23]	0.000	95.10	随机	1.259(0.332~2.186)	0.008
IL-10	3 ^[16,22-23]	0.671	0.00	固定	0.981(0.774~1.187)	0.000
IL-17	4 ^[21-22,25-26]	0.001	80.70	随机	-2.279(-2.878~-1.680)	0.000
IL-18	3 ^[12,15,19]	0.000	97.50	随机	-0.365(-2.273~-1.543)	0.708
IL-23	2 ^[21,26]	0.032	78.20	随机	-2.133(-2.915~-1.350)	0.000
TNF- α	8 ^[13-15,17,19,21,24-25]	0.000	92.70	随机	-2.123(-2.781~-1.465)	0.000
IFN- γ	7 ^[16,18-20,22-23,25]	0.000	92.10	随机	-1.956(-2.590~-1.322)	0.000

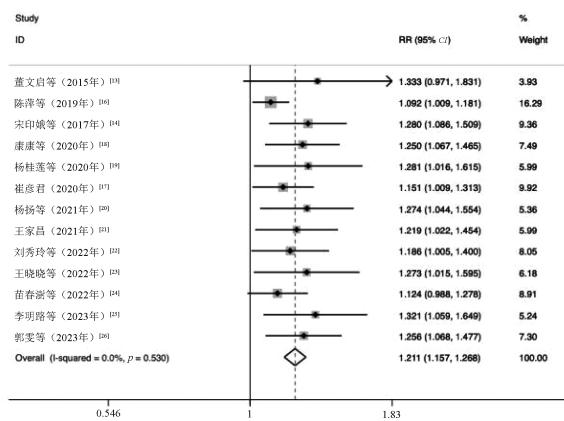


图2 总有效率的Meta分析森林图

2.3.3 PASI评分:7篇文献^[13,17-18,20-22,24]报告了PASI评分,经异质性检验,各研究间异质性显著($P = 0.018, I^2 = 61.0\%$),敏感性分析发现其前后异质性变化不明显,故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,观察组患者的PASI评分显著低于对照组,差异有统计学意义($WMD = -2.756, 95\% CI = -3.359 \sim -2.153, Z = 8.960, P = 0.000$),见图3。

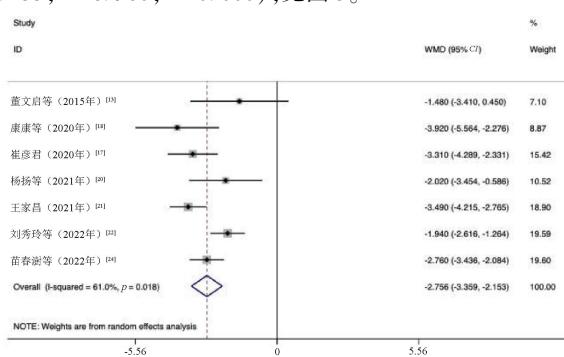


图3 PASI评分的Meta分析森林图

2.3.4 不良反应发生率:7篇文献^[14,16,18-20,22-23]报告了不良反应发生情况,不良反应主要包括头痛、口干、眼睛干涩、肝功能异常,以及皮肤干燥、瘙痒、脱屑,症状轻微,经过治

疗或停药后即消失。经异质性检验,各研究间异质性显著($P = 0.956, I^2 = 0.0\%$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($RR = 0.838, 95\% CI = 0.581 \sim 1.208, Z = 0.950, P = 0.344$),见图4。

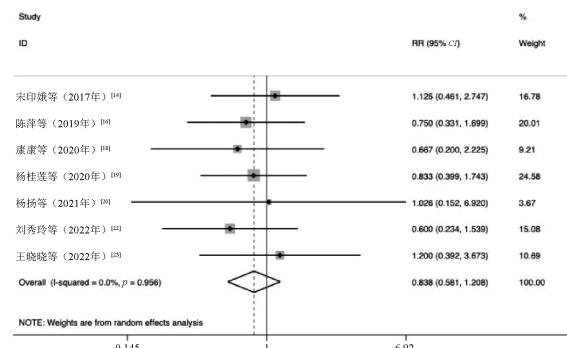


图4 不良反应发生率的Meta分析森林图

2.4 敏感性分析

采用逐一剔除单个研究的方法对15篇文献进行敏感性分析,结果显示,合并的效应量变化幅度均在95%CI之间,说明本次Meta分析结果比较稳健;相较而言,文献[16]中的IL-4指标对合并的效应量影响较大,说明该研究可能是导致异质性来源之一,剔除该研究后合并的效应量未发生显著变化($SMD = -1.359, 95\% CI = -1.857 \sim -0.860$),提示结果可靠,见图5。

2.5 发表偏倚检验

对总有效率进行发表偏倚检验,以13篇文献汇总的RR为横坐标,其对数值标准误的倒数为纵坐标,绘制漏斗图,图中文献左右分布不对称,集中分布在右侧,见图6。Egger's检验结果显示 $P = 0.000$,综合提示本研究可能存在潜在的发表偏倚。

2.6 数据挖掘

2.6.1 药物频率分析:对15篇文献的中药方剂进行药物频率分析,共涉及57味中药,药物出现的总频次为181次,其中使用频次 ≥ 9 次的药物分别为红花、桃仁、当归、甘草、丹参、鸡血

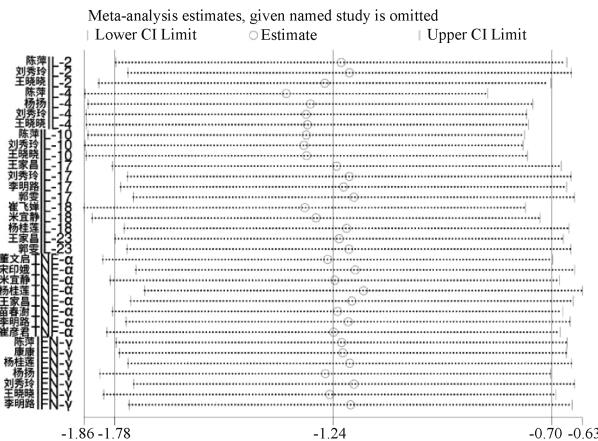


图 5 炎症细胞因子的敏感性分析

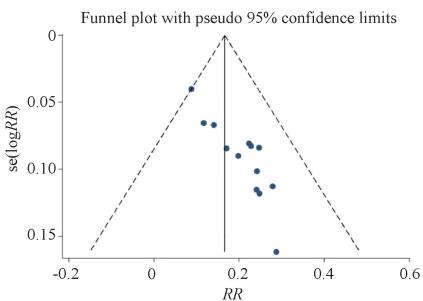


图 6 总有效率的发表偏倚漏斗图

藤、土茯苓。将使用频次 ≥ 4 次的药物按降序进行排列,其频次和频率见表 3。

表 3 高频药物统计

中药	频次/次	频率/%	中药	频次/次	频率/%
红花	13	7.18	赤芍	6	3.31
桃仁	12	6.63	白鲜皮	5	2.76
当归	11	6.08	板蓝根	4	2.21
甘草	10	5.52	陈皮	4	2.21
丹参	9	4.97	莪术	4	2.21
鸡血藤	9	4.97	金银花	4	2.21
土茯苓	9	4.97	牡丹皮	4	2.21
白花蛇舌草	8	4.42	玄参	4	2.21
生地黄	7	3.87			

2.6.2 药物关联规则分析:采用 Apriori 算法对 15 篇文献涉及的高频药物进行关联规则分析,设置置信度 ≥ 0.80 ,支持度 ≥ 0.4 ,最大前项为 1,计算出两项关联规则共 19 条,见表 4。

2.6.3 复杂网络分析:在关联规则分析基础上,将数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件绘制复杂网络图,获取核心药物包括红花、当归、桃仁、丹参、生地黄、土茯苓、甘草等,见图 7。图 7 中,节点代表药物,线条代表药物间的关系;节点越大,颜色越深,表示该药物出现的频次越高;线条越粗,颜色越深,表示药物间联系越强。

3 讨论

目前,银屑病的发病机制尚未完全明确,研究结果表明,与免疫、遗传、环境等因素相互作用有关^[27]。研究发现,银屑病发病可由辅助性 T 细胞包括 Th1、Th2、Th17 等异常活化并释放大量炎症细胞因子(如 IL-4、IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 等),刺激角质形成细胞过度增殖而产生相关炎症细胞因子及趋化

表 4 药物关联规则分析表

中药 A	中药 B	同时出现频次/次	支持度	置信度
桃仁	红花	13	0.87	0.92
红花	桃仁	12	0.80	1.00
桃仁	当归	11	0.73	0.82
红花	当归	11	0.73	0.82
当归	甘草	10	0.67	0.80
桃仁	甘草	10	0.67	0.90
红花	甘草	10	0.67	1.00
桃仁	丹参	9	0.60	0.89
红花	丹参	9	0.60	0.89
当归	土茯苓	9	0.60	0.89
丹参	白花蛇舌草	8	0.53	0.88
桃仁	白花蛇舌草	8	0.53	0.88
红花	白花蛇舌草	8	0.53	0.88
土茯苓	生地黄	7	0.47	0.86
当归	生地黄	7	0.47	0.86
甘草	赤芍	6	0.40	1.00
当归	赤芍	6	0.40	0.83
桃仁	赤芍	6	0.40	0.83
红花	赤芍	6	0.40	1.00

注:支持度为两者同时出现的概率;置信度为前者出现时,后者出现的概率。

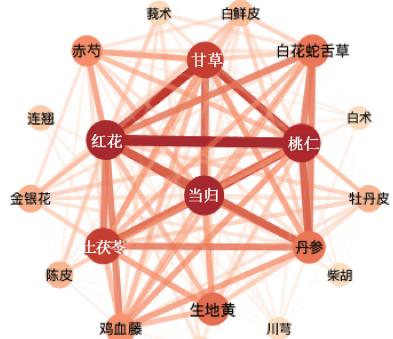


图 7 中药复杂网络关系图

因子^[28]。趋化因子可募集免疫细胞加剧对皮损的破坏,炎症细胞因子能进一步诱导辅助性 T 细胞活化或增殖,形成炎症循环,这在诱发和维持银屑病持续发展中发挥着重要作用^[29-30]。Th1 与 Th2 均属于 CD4 $^{+}$ T 细胞, Th1 可调节细胞免疫,介导细胞免疫应答,主要分泌 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 等促炎细胞因子;Th2 介导体液免疫应答,可参与分泌 IL-4、IL-10 等抗炎细胞因子^[31-33]。正常情况下,Th1 驱动的炎症反应与 Th2 免疫抑制相互拮抗,使 Th1/Th2 细胞处于动态平衡状态,若 Th1/Th2 平衡漂移则会导致银屑病的发生或病情加重^[34]。Th17 主要通过分泌 IL-17,刺激中性粒细胞和巨噬细胞浸润,促进银屑病皮损形成,而由中性粒细胞和巨噬细胞等分泌的 IL-23 可促使 Th17 细胞产生 IL-17,在银屑病发病机制中发挥着核心作用^[35]。各炎症细胞因子之间也可相互促进,形成级联反应,维持银屑病炎症持续发展^[36]。目前,西医治疗银屑病主要以国内外指南推荐的局部用药、系统用药和物理疗法为主要治疗手段,其中生物制剂如 TNF- α 抑制剂、IL-17 抑制剂、IL-23 抑制剂等的靶向治疗明显提高了临床疗效,也再次证明了炎症细胞因子在银屑病发生、发展中的重要地位。但使用生物制剂的患者停药后反跳现象突出,长期的疗效及安全性仍需进一步观察^[27]。

银屑病属于中医学“白疕”范畴,《诸病源候论》中记载,“干癥,但有匡郭,皮枯索,痒,搔之白屑出是也。皆是风湿邪气,客于腠理,复值寒湿,与血气相搏所生”,指出银屑病的病机为风寒湿三气外客肌表,与血气相搏而发病。从古至今,历代医家对银屑病的病机认识虽各具特色,但广泛认可银屑病当“从血论治”。“血”与银屑病的发生、发展关系密切,可分为血瘀、血热、血燥三型立论,其中血瘀是银屑病发病初始病机并贯穿银屑病发生、发展的整个环节:各种致病因素下导致机体气机失调,气滞则血行不畅,形成血瘀证;瘀血久羁,进一步化热则成血热证;热盛则生毒,热毒壅盛易灼伤阴血,日久化燥生风而成血燥证。著名中医专家赵炳南提出“经脉阻滞,气血凝结”为银屑病的基本病机,治法宜活血化瘀行气^[37];名医秦万章老先生认为银屑病应当重视血瘀,活血为先,后又提出“血热为先,血瘀贯穿始终”的新血证论思想^[38-39];国医大师禤国维主张银屑病当从血热毒瘀、血虚毒瘀、脾虚毒瘀三型辩证论治,其血瘀为基础病机,并且强调银屑病皮损顽固性关键在于瘀血凝滞肌肤,日久深愈,坚不可破^[40]。现代医学认为,血瘀型银屑病患者多伴有不同程度的血液流变学改变和皮损局部微循环障碍,因此,活血化瘀法是治疗银屑病的关键所在^[26]。

基于上述中西医对银屑病发病机制的认识,本研究检索了有关活血化瘀法对寻常型银屑病炎症细胞因子影响的RCT研究,采用科学的循证医学方法,试图客观评价活血化瘀法对寻常型银屑病炎症细胞因子表达的影响,并利用数据挖掘技术分析其用药规律,以期为临床研究提供客观数据支持。本研究共纳入15篇文献,Meta分析结果显示:(1)主要结局指标炎症细胞因子,活血化瘀法可改善寻常型银屑病炎症细胞因子的表达水平($SMD = -1.243, 95\% CI = -1.785 \sim -0.701$)。亚组分析结果显示,与对照方案相比,活血化瘀法对促炎细胞因子IL-2、IL-17、IL-23、TNF- α 、IFN- γ 的表达有明显的抑制作用,对抗炎细胞因子IL-4、IL-10的表达有明显的上调作用,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而对IL-18水平的影响,两组方案的差异无统计学意义($P = 0.708$);(2)次要结局指标,采用活血化瘀法治疗的观察组患者的总有效率($RR = 1.211, 95\% CI = 1.157 \sim 1.268$)、PASI评分($WMD = -2.756, 95\% CI = -3.359 \sim -2.153$)均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示活血化瘀法在提升临床疗效方面更具优势,与吕萌等^[41]的研究结果相符。7篇文献报告,两组患者出现头痛、口干、眼睛干涩、肝功能异常,以及皮肤干燥、瘙痒、脱屑等轻微不良反应,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P = 0.344$)。炎症细胞因子作为本研究的主要结局指标,其异质性检验结果显示,各研究间存在异质性,进行敏感性分析与亚组分析后其结果变化不明显,可能与各研究使用的药物、疗程及检测方法等不尽相同有关。进一步对纳入文献的中药方剂组成进行用药规律分析发现,活血化瘀法治疗寻常型银屑病的高频药物和核心药物为红花、当归、桃仁、丹参、鸡血藤、生地黄、土茯苓、甘草等,常用药对包括桃仁-红花、桃仁-当归、红花-当归等。其中,桃仁、红花、丹参具有活血化瘀的功效,当归、鸡血藤既养血又活血,诸药共奏“瘀血去而新血生”之效;同时,佐以生地黄、土茯苓、甘草,发挥清热凉血解毒之功,防治血热。现代药理学研究发现,桃仁提取物可抑制TNF- α 、IL-6等炎症细胞因子表达,桃仁

蛋白能促进IL-2、IL-4分泌,具有明显的抗炎作用^[42];红花含有红花多糖和红花黄色素等化学成分,可刺激IL-4的释放和抑制IL-1 β ,从而缓解炎症反应^[43];当归发挥生物学效应的主要物质为当归多糖,其能下调TNF- α 的表达,缩小炎症性损伤的级联效应^[44];丹参的主要化学成分为丹参酮类化合物,能降低IL-6、TNF、IL-1 β 等促炎细胞因子的表达水平^[45];鸡血藤水提取物能缓解肥大细胞和T细胞浸润,降低TNF- α 水平,调节促炎性趋化因子的表达^[46]。另外,活血化瘀方药可改善微循环和血液流变学,降低毛细血管通透性,调节皮肤局部炎症反应和皮肤组织细胞代谢等^[47]。

综上所述,当前证据表明,活血化瘀法可改善寻常型银屑病炎症细胞因子表达水平,提高临床疗效。提示活血化瘀法治疗寻常型银屑病的促愈机制与抗炎有关,能抑制促炎细胞因子分泌,同时促进抗炎细胞因子表达,缓解银屑病皮损炎症反应。针对血瘀型银屑病患者,临床遣方用药时可考虑在红花、当归、桃仁、丹参、鸡血藤、生地黄、土茯苓、甘草等药物基础上进行加减。本研究也存在一定的局限性:(1)文献数量较少,且所纳入的研究均未采用盲法,导致方法学质量评价总体偏低;(2)漏斗图及Egger's检验结果显示本研究存在发表偏倚,可能与阴性结果的研究未发表有关;(3)观察组所使用的活血化瘀类中药的种类、剂量、用法等不完全相同,在一定程度上增加了研究结果的异质性;(4)炎症细胞因子的个别亚组分析纳入的文献数量较少,可能影响合并结果的价值性;(5)数据挖掘只针对核心及高频药物进行分析,仅提供基本用药规律参照,在一定程度上能解决部分临床问题,但还需回归中医个体化灵活辩证之根本。基于纳入文献总体质量偏低、存在发表偏倚,对于其结果的解释未来仍需要开展更多高质量、大样本、多中心的随机双盲临床试验进一步验证。

参考文献

- [1] GRIFFITHS C E M, ARMSTRONG A W, GUDJONSSON J E, et al. Psoriasis[J]. Lancet, 2021, 397(10281): 1301-1315.
- [2] 李慧贤,胡丽,郑焱,等.基于全球疾病负担(GBD)大数据的中国银屑病流行病学负担分析[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(4): 386-392.
- [3] MAHIL S K, SMITH C H. Psoriasis biologics: a new era of choice[J]. Lancet, 2019, 394(10201): 807-808.
- [4] BRIDGMAN A C, FITZMAURICE C, DELLAVALLE R P, et al. Canadian burden of skin disease from 1990 to 2017: results from the global burden of disease 2017 study[J]. J Cutan Med Surg, 2020, 24(2): 161-173.
- [5] SINGH R, KOPPU S, PERCHE P O, et al. The cytokine mediated molecular pathophysiology of psoriasis and its clinical implications[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12793.
- [6] AFONINA I S, VAN NUFFEL E, BEYAERT R. Immune responses and therapeutic options in psoriasis[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(6): 2709-2727.
- [7] GRIFFITHS C E, BARKER J N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis[J]. Lancet, 2007, 370(9583): 263-271.
- [8] ISKANDAR I Y K, WARREN R B, LUNT M, et al. Differential drug survival of second-line biologic therapies in patients with psoriasis: observational cohort study from the British association of dermatologists biologic interventions register (BADBIR) [J]. J

- Invest Dermatol, 2018, 138(4): 775-784.
- [9] MANSOURI B, PATEL M, MENTER A. Biological therapies for psoriasis [J]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13(12): 1715-1730.
- [10] 尼玛白珍, 徐佳. 基于《四圣心源》探析寻常型银屑病血瘀证的辨治 [J]. 北京中医药, 2023, 42(7): 786-788.
- [11] 李美红, 孙丹, 李文彬, 等. 克银汤治疗血瘀型银屑病的临床观察 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(4): 445-447.
- [12] 崔飞婵, 刘秀坚, 周世锋. 化瘀消银方对寻常型银屑病患者血清 IL-15、IL-18 水平的影响 [J]. 中国中医药科技, 2006, 13(2): 111.
- [13] 董文启, 陈德监. 复元活血汤加味治疗慢性斑块型银屑病临床观察 [J]. 四川中医, 2015, 33(9): 130-131.
- [14] 宋印娥, 李峰, 李雅琴, 等. 养血通络中药治疗斑块型银屑病疗效及对 IL-6、TNF- α 、VEGF 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(21): 2298-2301.
- [15] 米宜静, 米柏岳. 解毒化瘀汤治疗寻常型银屑病(血瘀热结证)临床效果及对血清中 TNF- α 、CRP、IL-8 的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(1): 15-18.
- [16] 陈萍, 李丽, 李玉蕊, 等. 化瘀消银汤对患者 Th1、Th2 细胞相关因子和血液高凝状态的影响 [J]. 中医药学报, 2019, 47(4): 70-73.
- [17] 崔彦君. 活血散瘀汤联合阿维 A 胶囊对寻常型银屑病(血瘀证)的临床疗效 [J]. 中外医学研究, 2020, 18(35): 144-146.
- [18] 康康, 王生, 王婧, 等. 活血化瘀方加减联合窄谱中波紫外线对老年寻常型银屑病患者血清 TGF- β 1、ESM-1 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1473-1477.
- [19] 杨桂莲, 黄咏梅. 温阳化瘀方联合中波紫外线对银屑病患者 hs-CRP、PA、IFN- γ 水平的影响 [J]. 四川中医, 2020, 38(10): 182-186.
- [20] 杨扬, 唐苏为, 罗燕青, 等. “线-药”两联疗法治疗稳定期寻常型银屑病血瘀证的疗效及对血清白细胞介素-4 和干扰素- γ 水平的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(1): 49-52.
- [21] 王家昌. 散瘀消银汤综合疗法治疗重度斑块状银屑病临床效果及复发率探讨 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(26): 120-122.
- [22] 刘秀玲, 付雪梅, 郑成彬. 窄谱中波紫外线配合活血解毒方对血瘀型银屑病患者血液流变学及血清 Th1/Th2 细胞因子和 IL-17 表达的影响 [J]. 中国美容医学, 2022, 31(1): 102-107.
- [23] 王晓晓, 王小媛, 康乐. 化瘀消银汤对血瘀型寻常型银屑病患者血清 Th1、Th2 细胞因子及 CCL17 水平的影响 [J]. 医学临床研究, 2022, 39(10): 1569-1571.
- [24] 苗春澍, 李娜, 李翔宇, 等. 开玄消银汤联合中药药浴治疗寻常型银屑病临床研究 [J]. 陕西中医, 2022, 43(11): 1535-1539.
- [25] 李明路, 郭晓莉, 于亚明, 等. 解毒化瘀汤联合刺络放血疗法对血瘀热结证寻常型银屑病患者血清炎性因子及 CREB 信号传导通路相关蛋白表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(3): 579-583.
- [26] 郭雯, 郭建辉, 邢雅娟, 等. 活络效灵丹加味方治疗血瘀型银屑病的效果及对血液流变学和血浆内皮素的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(2): 184-189.
- [27] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2023 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2023, 56(7): 573-625.
- [28] ZHANG P, SU Y W, LI S Y, et al. The roles of T cells in psoriasis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1081256.
- [29] ZHOU X, CHEN Y D, CUI L, et al. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(1): 81.
- [30] ARMSTRONG A W, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review [J]. JAMA, 2020, 323(19): 1945-1960.
- [31] NAKAYAMA T, HIRAHARA K, KIMURA M Y, et al. CD4 $^{+}$ T cells in inflammatory diseases: pathogenic T-helper cells and the CD69-Myl9 system [J]. Int Immunol, 2021, 33(12): 699-704.
- [32] ROSS S H, CANTRELL D A. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes [J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36: 411-433.
- [33] BAUTISTA-HERRERA L A, DE LA CRUZ-MOSSO U, MORALES-ZAMBRANO R, et al. Expression of MIF and TNFA in psoriatic arthritis: relationship with Th1/Th2/Th17 cytokine profiles and clinical variables [J]. Clin Exp Med, 2018, 18(2): 229-235.
- [34] DENG Y, CHANG C, LU Q. The inflammatory response in psoriasis: A comprehensive review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50(3): 377-389.
- [35] SHARMA A, UPADHYAY D K, GUPTA G D, et al. IL-23/Th17 axis: a potential therapeutic target of psoriasis [J]. Curr Drug Res Rev, 2022, 14(1): 24-36.
- [36] CHIRICOZZI A, ROMANELLI P, VOLPE E, et al. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1): 179.
- [37] 姜春燕, 张广中, 孙丽蕴, 等. 赵炳南白疕三方应用阐微 [J]. 北京中医药, 2019, 38(9): 863-865.
- [38] 范斌, 王洁, 李斌, 等. 秦万章辨治银屑病经验 [J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(1): 17-19.
- [39] 陈思婷, 连侃, 周蜜, 等. 秦万章从“瘀热”辨治寻常型银屑病经验拾萃 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 3016-3018.
- [40] 曲永彬, 范瑞强. 禊国维治疗银屑病经验 [J]. 中医杂志, 2006, 47(9): 654.
- [41] 吕萌, 沈萃萃, 闫玉红, 等. 活血化瘀方药或联合其他疗法治疗寻常型银屑病有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(2): 211-216.
- [42] 张妍妍, 韦建华, 卢澄生, 等. 桃仁化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 234-241.
- [43] 杨宇, 黄兴琳, 江忠敏, 等. 中药红花化学成分与药理作用研究新进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 119-126.
- [44] 闫安, 谢云亮. 当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织氧化应激水平及炎症因子表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 123-127.
- [45] 毛美玲, 谢丽钰, 罗文宽, 等. 丹参及其有效成分对心血管系统的药理机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 120-124.
- [46] 廖佳伟, 金晨, 陈志, 等. 鸡血藤化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6866-6877.
- [47] 赵娜, 安骏腾, 王艳心. 针药并用治疗寻常型银屑病血瘀证的疗效观察及对皮损程度及 Nesfatin-1 水平的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(10): 1081-1085.

(收稿日期:2024-03-11 修回日期:2024-05-09)