

• 数据挖掘与循证医学 •

基于 Apriori 和 MIE 算法分析关节炎中药制剂用药规律及核心药对的潜在作用机制

翟桐, 杜佳璐[#], 任雪阳, 孙梦豫, 黎明霞, 刘薇, 和映玉, 李仙仙, 邓清月, 折改梅*
北京中医药大学中药学院, 北京 100029

摘要: 目的 基于 Apriori 和 MIE 算法分析并总结《中国药典》2020 年版中关节炎成方和单味制剂的用药规律。方法 检索《中国药典》2020 年版一部中治疗关节炎的成方制剂和单味制剂的信息。运用 WPS Office Excel 软件建立数据库, 应用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件中 Apriori 算法、MIE 算法和 Cytoscape 3.9.1 进行关联规则分析、药对相关分析等。选取 MIE 分析和关联规则分析中置信度和支持度相对较高的核心药物, 进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析, 并进行成分-靶点-通路分析。结果 共收集 102 个成方制剂和 8 个单味制剂, 涉及中药 271 味, 包含毒性中药 42 味, 依频次高低排序前 6 的中药为当归、红花、乳香、没药、防风 and 独活。功效以祛风湿、补虚、活血化瘀为主, 归经以肝经、脾经和肾经为主, 四气以温为主, 五味以辛为主。其中大毒中药 6 味, 小毒中药 19 味, 有毒中药 17 味, 依频次高低排序前 4 的毒性中药为制川乌、制草乌、马钱子、樟脑。关联规则分析得到“没药-乳香”“乳香-没药-当归”等配伍最常见。MIE 分析得到“党参-白芍”“狗脊-淫羊藿”等强相关潜在药对。其中, MIE 分析和关联规则中支持度与置信度较高的药对为“当归-川芎”, 药组为“当归-川芎-白芷”。网络药理学分析显示主要潜在活性成分为 β -谷甾醇、豆甾醇、杨梅酮、阿魏酸等, 核心靶点为 PTGS2、HSP90AB1、CASP3、Bcl-2、PTGS1、Bax 等, 主要涉及包含癌症相关通路、花生四烯酸代谢通路、亚油酸通路等。集群分析成方制剂以治疗风寒湿痹症为主。结论 关节炎为正虚邪实证, 治疗应以扶正驱邪、宣通脏腑、调达经络为主。毒性中药使用较多且用量较大, 可增强疗效, 但应该严格控制用量, 防止中毒现象的发生。核心药对“当归-川芎”、核心药组“当归-川芎-白芷”的活性成分能够通过多种途径作用于多靶点防治关节炎。

关键词: 关节炎; 数据挖掘; 用药规律; 毒性中药; MIE; 网络药理学; 当归-川芎; 当归-川芎-白芷

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)09-3027-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.09.017

Analysis of medication rules and potential mechanism of core drug pairs of traditional Chinese medicine preparation for arthritis based on Apriori and MIE algorithm

ZHAI Tong, DU Jialu, REN Xueyang, SUN Mengyu, LI Mingxia, LIU Wei, HE Yingyu, LI Xianxian, DENG Qingyue, SHE Gaimei

College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To analyze and summarize the medication rules of prescription and single preparations for the treatment of arthritis contained in the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition) by Apriori and MIE algorithm. **Methods** To retrieve information on prescription and single flavor preparations for the treatment of arthritis in Part 1 of the *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition). WPS Office Excel was used to establish database. Apriori and MIE algorithm of the IBM SPSS Modeler 18.0 software and Cytoscape 3.9.1 were used to analyze the

收稿日期: 2023-11-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074121); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82104531)

作者简介: 翟桐 (2002—), 女, 在读本科。E-mail: zhaitong0425@163.com

#共同第一作者: 杜佳璐 (2003—), 在读本科。E-mail: d18747159088@163.com

*通信作者: 折改梅, 博士生导师, 研究员, 从事中 (民族) 药药效成分和新药创制研究。E-mail: shegaimei@126.com

association rules, correlation of couplet medicines and, etc. MIE analysis and association rules were used to select core drugs with relatively high confidence and support, and gene ontology (GO) functional enrichment analysis, Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis, and component-target-pathway analysis were performed. **Results** A total of 102 prescription preparations and eight single preparations were collected, including 271 traditional Chinese medicines (TCMs), of which 42 were toxic TCMs. The top six TCMs ranked according to the frequency were Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*), Honghua (*Carthami Flos*), Ruxiang (*Olibanum*), Moyao (*Myrrha*), Fangfeng (*Saposhnikoviae Radix*), and Duhuo (*Angelicae Pubescentis Radix*). The main effects are dispelling rheumatism, tonifying deficiency, promoting blood circulation and removing blood stasis. The main meridians are liver meridian, spleen meridian, and kidney meridian. The four *qi* are mainly warm, and the five flavors are mainly pungent. There are six large toxic TCMs, 19 small toxic TCMs, and 17 toxic TCMs. The top four toxic TCMs ranked according to frequency were Zhichuanwu (*Aconiti Radix Cocta*), Zhicaoowu (*Aconiti Kusnezoffii Radix Cocta*), Maqianzi (*Strychni Semen*) and camphor. Through association rule analysis, the compatibility of “Myrrha-Olibanum” and “Olibanum-Myrrha-Angelicae Sinensis Radix” are the most common things. Through MIE analysis, “Dangshen (*Codonopsis Radix*)-Baishao (*Paeoniae Radix Alba*) and Gouji (*Cibotii Rhizoma*)-Yinyanghuo (*Epimedii Folium*)” are strong correlative of potential couplet medicines. Among them, the drug pair with high support and confidence in MIE analysis and association rules was “Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*)-Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*)”, and the drug group was “*Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma*-Baizhi (*Angelicae Dahuricae Radix*)”. Network pharmacology analysis showed that the main potential active ingredients were β -sitosterol, stigmaterol, myricanone, ferulic acid and others, the core targets were PTGS2, HSP90AB1, CASP3, Bcl-2, PTGS1, Bax and other core targets, and the pathways mainly included cancer related pathway, arachidonic acid metabolic pathway, linoleic acid pathway, etc. Cluster analysis showed that the prescription preparation is mainly used to treat wind-cold dampness arthralgia. **Conclusion** Arthritis is positive deficiency and evil syndrome, main treatment methods is assistance righteousness, eliminating unhealthy trends and dredging the viscera and channels and collateral. Toxic traditional Chinese medicine is widely used in the treatment of arthritis, the dosage is large, which can enhance the curative effect, but the dosage should be strictly controlled to prevent the occurrence of poisoning. The active ingredients of the core drug pair of “*Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma*” and the core drug group of “*Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma-Angelicae Dahuricae Radix*” can prevent and treat arthritis by acting on multiple targets through multiple pathways.

Key words: arthritis; data mining; medication rules; toxic traditional Chinese medicine; MIE; network pharmacology; *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma*; *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma-Angelicae Dahuricae Radix*

关节炎主要包括类风湿性关节炎、骨性关节炎等，是一种以疼痛、肿胀、僵硬和运动障碍为特征的退行性疾病^[1]。其严重时可能会导致功能丧失，给患者及其家庭和社会带来沉重负担^[2]。现代医学专注于口服或外用非甾体抗炎药、透明质酸钠等以及外科手术等方法进行治疗。关节炎属于中医学中“痹病”的范畴，其病机多为外感湿邪、气血瘀阻。一般遵循扶正驱邪、祛风除湿的治法^[3]。

互信息熵 (mutual information entropy, MIE) 反映 2 个变量之间相关性的强弱^[4]，作为一种统计模型被用于图像比对、信息处理等数据分析^[5-6]。复杂网络是对事物之间内在关联的剖析，被用于解决交通、社交安全、中医药等多领域的实际问题^[7-9]。中成药涉及中药种类多、信息量大。因此，基于 MIE 值对成方制剂中的药对进行复杂网络的构建与分析，可以有效地发现重要药对以及主治疾病。

《中国药典》2020 年版 (下文简称“药典”) 作为最权威的国家药品标准，其收录的中成药类别具有广泛的代表性，临床使用较为普遍。目前尚无对

其中关节炎中成药用药规律特点的研究，故本研究对药典中收录的治疗关节炎的中成药进行归纳和统计，探讨其用药规律特点，以期为临床的合理辨证使用提供参考，为进一步的新药开发提供理论依据和数据支持。研究路线如图 1 所示。

1 数据与方法

1.1 资料来源及检索策略

分别以“关节炎”“痹症”“痹病”“痹”“骨”“关节”作为关键词检索药典“成方制剂和单味制剂”部分，收集并整理治疗关节炎的中成药。

1.2 纳入标准

根据功能与主治项的具体描述确定是否录入该处方，如检索“骨”会出现治疗骨折症状的处方则不进行录入。保留组方相同但剂型不同的中成药。

1.3 资料提取

按“1.1”项下检索策略双人检索药典“成方制剂和单味制剂”部分，收集治疗关节炎的中成药的信息。将每种中成药的名称、中药组成等信息录入 WPS Office Excel 表格，建立治疗关节炎的中成药

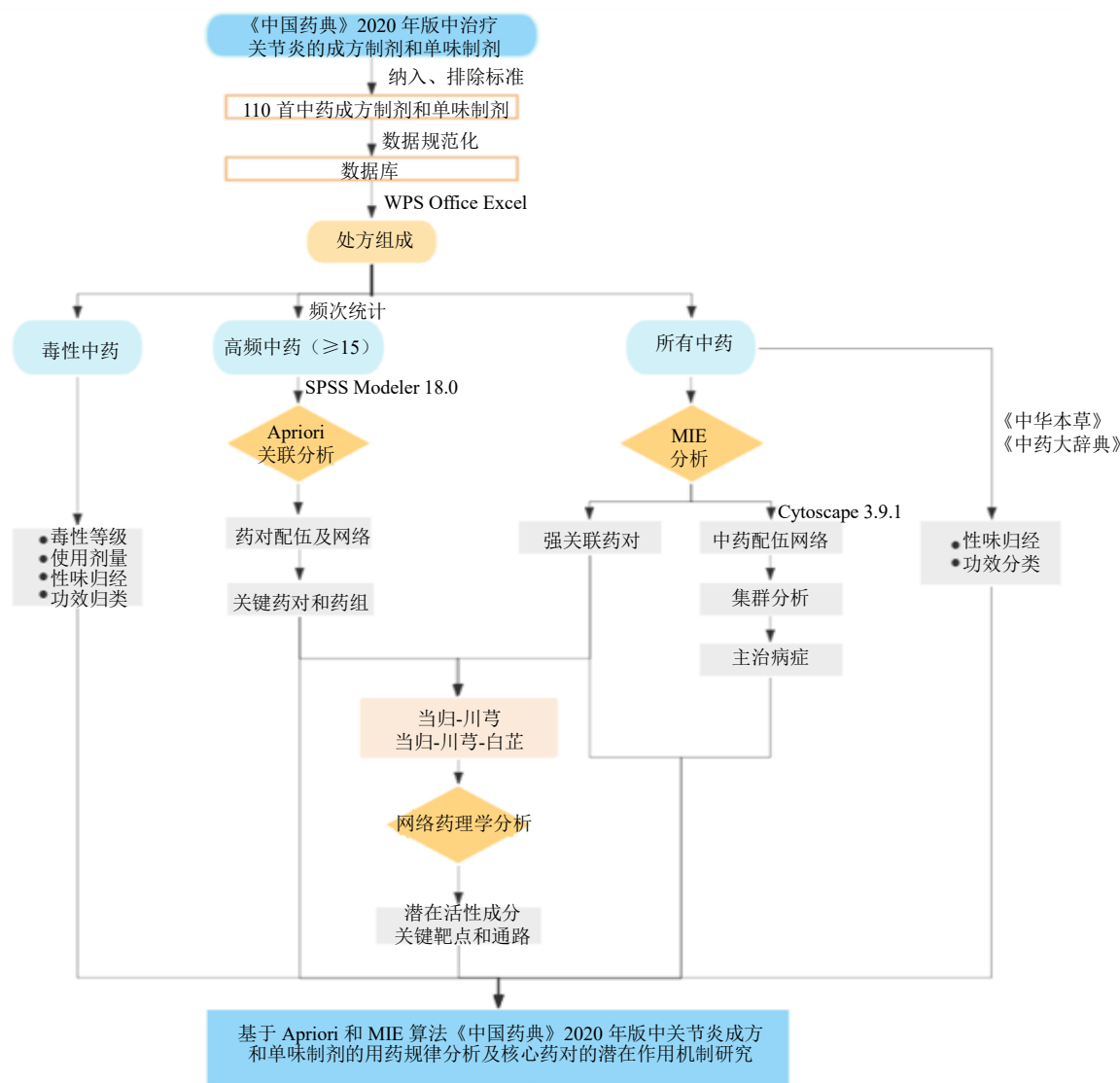


图1 研究技术路线

Fig. 1 Technology route of research

数据库。

1.4 数据规范

本研究中参照药典“药材与饮片”部分对中药名称进行统一及规范，若药典未收录，则参照《中华本草》《中药大辞典》等书籍。本研究保留因炮制方法或产地不同，且在药典“药材与饮片”中有记载的中药名称，如“地黄与熟地黄”“川乌与制川乌”“草乌与制草乌”等；按照《临床中药学》（第3版）^[10]对中成药的组方药味进行名称规范，如盐补骨脂、补骨脂统一为补骨脂；炒白芍、酒白芍、白芍统一为白芍。

1.5 数据处理方法

1.5.1 数据统计方法 运用 WPS Office Excel 软件

统计纳入成方制剂中全部中药及毒性中药的使用频次、功效分类、性味归经。运用《临床中药学》（第3版）分类方法将中药按功效分类。参照药典对中药治疗关节炎的271味中药进行性味归经统计。若药典未收录，则参照《中华本草》《中药大辞典》等书籍进行补充。

1.5.2 关联规则分析 将全部中药规范后的数据建立二分表录入 IBM SPSS Modeler 18.0 软件进行关联规则分析，统计相关强度较高的中药。条件支持度为包含前项的处方数占总处方数的百分比；规则支持度指同时包含前项与后项的处方数占全部处方数的百分比；置信度为条件支持度与规则支持度的百分比，即前项出现的情况下后项出现的概率^[11]。提升度用于

衡量关联规则前项出现提升后项出现的程度,若提升度 >1 ,认为前项和后项之间有良好的相关性^[12]。

1.5.3 MIE 分析 MIE 用于衡量事物与事物之间的相关性。假设 2 个离散随机变量为药材 x 与药材 y , 则两药材的 MIE 可以如下描述。MIE(x, y) 值越大,则表示药对之间的联系越强。

$$\text{MIE} = p(x, y) \lg[p(x, y)/p(x)p(y)]$$

$$p(x, y) = \left[\sum_{i=1}^m I(x, y, i) / m \right]$$

$$p(x) = \left[\sum_{i=1}^m I(x, i) / m \right]$$

$$p(y) = \left[\sum_{i=1}^m I(x, i) / m \right]$$

$p(x, y)$ 是药材 x 与药材 y 同时出现在一个处方中的概率, $p(x)$ 是药材 x 出现在处方中概率, $p(y)$ 是药材 y 出现在处方中概率, m 为总处方, i 表示符合该情况下处方的个数

1.5.4 药材配伍网络的构建与分析 药对按 MIE 的大小进行排序,选择排名前 25% 的药对构建药材配伍网络。该网络以药材为节点,以药对的 MIE 为加权边,依据节点相互之间的关联,采用 Cytoscape 3.9.1 中 Glay 法对网络节点进行聚类分析,集群的规模为不小于 5 种药材^[13]。

1.6 网络药理学分析

通过检索中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 和中医百科全书数据库 (ETCM, <http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php>) 以及查阅文献,收集当归、川芎和白芷 3 味中药的活性成分。在 TCMSP 数据库中,以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选条件,在 ETCM 数据库中,以定量评估类药性 (quantitative estimate of drug-likeness, QED) > 0.67 为筛选条件,同时结合相关文献,共同筛选出 3 个中药的活性成分。将活性成分合并、去重后获取对应蛋白靶点。将蛋白靶点数据输入 UniProt 蛋白质数据库,选择物种为人,统一名称和写法,剔除无对应基因名称的蛋白。将上述数据库所得结果合并,即获得“当归-川芎”药对和“当归-川芎-白芷”药组活性成分对应靶点数据集。在 OMIM (<http://www.omim.org/>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 和 Genecards (<https://www.genecards.org/>) 数据库收集关节炎相关的基因靶点,建立疾病靶点数据集。运用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对交集靶点进行基因本体

(gene ontology, GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析,并运用微生信在线作图平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行可视化。运用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制成分-靶点-通路网络图。

2 结果

2.1 纳入处方情况

通过检索药典,共纳入 110 个处方,包括 102 个成方制剂和 8 个单味制剂。

2.2 中药数据分析

2.2.1 中药使用频次分析 治疗关节炎的 110 个中成药处方中,共计 271 味中药,其中包括毒性中药 42 味。对 271 味中药进行频次统计,结果按照降序排列,其中使用频次 ≥ 10 的中药共 38 味,使用频次较高的为当归 (37 次)、红花 (30 次)、乳香 (27 次)、没药 (25 次) 等,见表 1。毒性中药使用频次较高的为制川乌 (18 次)、制草乌 (17 次)、马钱子 (15 次)、樟脑 (15 次) 等,见表 2。经统计,在治疗关节炎的 110 首中成药处方中有 94 首中成药处方中含有至少 1 味毒性中药。

2.2.2 中药功效类别分析 对治疗关节炎的 271 味中药进行功效类别统计,其中 79 味不常用中药 (如鬼画符、阴阳枫等) 因《临床中药学》(第 3 版) 等参考书目中未收载,尚不清楚其所归属的功效类别,故在本部分统计中未计入,对余下 192 味中药的功效分类进行统计。中药的功效分类频次居前 3 的是祛风湿药、补虚药、活血化瘀药,见表 3。祛风湿药多具有辛温之性,主入肝、肾经,能够祛除关节、经络等处的风寒湿邪,以此来达到舒筋、通络、通痹、止痛的作用。补虚药可补充人体气血阴阳之不足,消除机体虚弱症状。活血化瘀药可活血通络、消散阻滞、通经止痛。3 类药对关节炎等痹症都可起到治疗作用^[14]。

2.2.3 中药归经分析 治疗关节炎的 271 味中药中鬼画符、羊耳菊等 41 味中药未查到归经记载,故对余下 230 味中药归经进行统计,频次共 2 927 次,其中归经频次最高为肝经,其次为脾经、肾经、心经和肺经等,见表 4。毒性中药中八角枫、四块瓦等 4 味中药未查到归经记载,故仅对余下 38 味毒性中药进行归经频次统计。38 味毒性中药的归经频次共计 404 次,其中频次最高为肝经,其次为脾经、心经、肾经和肺经等,见表 5。肝主疏泄,维持气机

表1 治疗关节炎成方制剂和单味制剂的中药使用频次分析

Table 1 Analysis of frequency of TCMs in prescription and single preparations for treating arthritis

序号	中药	频次	剂量区间/g	常用剂量/g	频率/%	序号	中药	频次	剂量区间/g	常用剂量/g	频率/%
1	当归	37	3.75~500.00	6~12	3.11	20	威灵仙	16	18~300	6~10	1.35
2	红花	30	0.911~1 000.000	3~10	2.52	21	樟脑	15	3.84~200.00	—	1.26
3	乳香	27	3.6~230.7	3~5	2.27	22	马钱子	15	4.5~375.0	0.3~0.6	1.26
4	没药	25	2.21~230.7	3~5	2.10	23	麻黄	15	1.5~625.0	2~10	1.26
5	防风	24	2.21~188.00	5~10	2.02	24	肉桂	14	11~750	1~5	1.18
6	独活	24	1.0~230.7	3~10	2.02	25	赤芍	13	3.75~262.50	6~12	1.09
7	川芎	23	5~330	3~10	1.93	26	三七	12	0.33~204.00	3~9	1.01
8	牛膝	22	6~220	5~12	1.85	27	秦艽	12	3.75~500.00	3~10	1.01
9	白芷	20	7.5~1 000.0	3~10	1.68	28	木香	12	2.21~230.70	3~6	1.01
10	桂枝	19	2.21~1 250.00	3~10	1.60	29	骨碎补	12	3.75~1476.60	3~9	1.01
11	制川乌	18	2.21~500.00	1.5~3.0	1.51	30	地龙	11	2.21~180.00	5~10	0.93
12	甘草	18	6~500	2~10	1.51	31	白芍	11	10~200	6~15	0.93
13	制草乌	17	10~500	1.5~3.0	1.43	32	薏苡仁	10	13.28~800.00	9~30	0.84
14	续断	17	2.21~384.50	9~15	1.43	33	细辛	10	7.2~300.0	1~3	0.84
15	羌活	17	2.21~300.00	3~10	1.43	34	熟地黄	10	36.0~922.8	9~15	0.84
16	木瓜	17	2.21~313.00	6~9	1.43	35	附子	10	2.21~266.00	3~15	0.84
17	川牛膝	17	2.21~432.00	5~10	1.43	36	杜仲	10	3~108	6~10	0.84
18	苍术	17	3.6~600.0	3~9	1.43	37	丹参	10	22.5~500.0	10~15	0.84
19	冰片	17	0.75~120.00	0.15~0.30	1.43	38	大黄	10	2.21~62.00	3~15	0.84

未写明常用剂量的药物为药典未收载药物。

Drugs that do not indicate the usual dosage are not included in the Chinese Pharmacopoeia.

表2 毒性中药治疗关节炎的毒性分类、频次和用量分析

Table 2 Toxicity classification, frequency and dosage analysis of toxic TCMs in treatment of arthritis

药物	毒性	频次	最小用量/g	最大用量/g	平均用量/g	药物	毒性	频次	最小用量/g	最大用量/g	平均用量/g
制川乌	有毒	18	2.21	500	87.24	蛇床子	小毒	1	20	20	20
制草乌	有毒	17	10	500	98.81	艾叶	小毒	1	20 000	20 000	20 000
马钱子	大毒	15	4.50	375	84.98	仙茅	有毒	1	69	69	69
樟脑	小毒	15	3.84	200	65.22	水蛭	小毒	1	110	110	110
附子	有毒	10	2.21	266	106.9	山豆根	有毒	1	14.4	14.4	14.4
生川乌	大毒	7	12	750	136	蕲蛇	有毒	1	0.75	0.75	0.75
全蝎	有毒	7	1.5	21	9.02	红大戟	小毒	1	50	50	50
土鳖虫	小毒	6	16	204	62.54	洋金花	有毒	1	6	6	6
草乌	大毒	6	16	50	33	急性子	小毒	1	76.8	76.8	76.8
天南星	有毒	5	9	1 000	290.56	毛两面针	小毒	1	76.8	76.8	76.8
香加皮	有毒	4	7.2	30	15.18	丁公藤	小毒	1	2 500	2 500	2 500
雪上一	大毒	4	23	80	48.75	红茴香根	大毒	1	200	200	200
枝蒿						半夏	有毒	1	14.3	14.3	14.3
透骨草	小毒	3	5	40	16.67	猪牙皂	小毒	1	7.5	7.5	7.5
地枫皮	小毒	3	6	81	39	四块瓦	有毒	1	25	25	25
蜈蚣	有毒	3	2.21	15	7.21	八角枫	小毒	1	1 500	1 500	1 500
朱砂	有毒	2	2.21	4.42	3.315	大种半	小毒	1	76.8	76.8	76.8
苦杏仁	小毒	2	7.5	30	18.75	边莲					
木鳖子	有毒	2	24	76.8	50.4	大皂角	小毒	1	28.8	28.8	28.8
金钱白	有毒	2	2.21	4.42	3.315	丢了棒	小毒	1	76.8	76.8	76.8
花蛇						昆明山	大毒	1	2 500	2 500	2 500
两面针	小毒	2	48	152	92.27	海棠					
芫花	有毒	2	1 500	3 000	2 250	祖师麻	小毒	1	1 100	1 100	1 100

表3 治疗关节炎成方制剂和单味制剂中的中药功效分类

Table 3 Efficacy classification of TCMs in prescription and single preparations for treating arthritis

功效	频次	频率/%	功效	频次	频率/%
祛风湿	27	14.06	息风止痉	5	2.60
补虚	27	14.06	化湿	4	2.08
活血化瘀	26	13.54	泻下	3	1.56
清热	21	10.94	消食	3	1.56
解表	14	7.29	化痰	3	1.56
利水渗湿	12	6.25	止咳平喘	2	1.04
温里	10	5.21	收涩	2	1.04
理气	10	5.21	安神	2	1.04
止血	8	4.17	驱虫	1	0.52
开窍	6	3.13	平肝潜阳	1	0.52
攻毒杀虫去腐敛疮	5	2.60			

表4 治疗关节炎成方制剂和单味制剂中的中药性味归经统计

Table 4 Statistics of property, flavor and meridian tropism of TCMs in prescription and single preparations for treating arthritis

归经	频次	频率/%	药性	频次	频率/%	药味	频次	频率/%
肝经	738	25.21	温	498	42.64	辛	699	35.96
脾经	542	18.52	平	247	21.15	苦	560	28.81
肾经	403	13.77	微温	106	9.08	甘	406	20.88
心经	370	12.64	寒	95	8.13	微苦	80	4.12
肺经	266	9.09	微寒	92	7.88	酸	64	3.29

表5 治疗关节炎成方制剂和单味制剂中的毒性中药的性味归经统计

Table 5 Statistics of property, flavor and meridian tropism of toxic TCMs in prescription and single preparations for treating arthritis

归经	频次	频率/%	药性	频次	频率/%	药味	频次	频率/%
肝经	108	26.73	热	65	41.40	辛	122	47.66
脾经	102	25.25	温	52	33.12	苦	97	37.89
心经	81	20.05	平	13	8.28	甘	16	6.25
肾经	78	19.31	大热	10	6.37	咸	12	4.69
肺经	20	4.95	寒	8	5.10	微辛	3	1.17

疏通畅达。肝血亏虚，筋骨失濡，可见肢体疼痛、屈伸受限^[15]。脾主运化、统血，脾失健运，四肢肌肉失养，则会导致四肢软弱无力甚至痿废。故治疗关节炎疾病时，药物多归肝、脾经。

2.2.4 中药药性分析 治疗关节炎的 271 味中药中鬼画符等 15 味中药未查到药性记载，余下 256 味中药药性频次共计 1 168 次，药性频次最高为温，其次为平、微温、寒和微寒等，见表 4。42 味毒性中药药性频次共计 157 次，频次最高为热，其次为

温、平、大热和寒等，见表 5。温具有“温通”的作用，可祛邪通络，从而使“瘀”得通，湿邪则散^[16]。

2.2.5 中药药味分析 治疗关节炎的 271 味中药中鬼画符等 15 味中药未查到药味记载，余下 256 味中药的药味频次共计 1 944 次，频次最高为辛，其次为苦、甘、微苦和酸等，见表 4。42 味毒性中药药味频次共计 256 次，其中频次最高为辛，其次为苦、甘、咸和微辛等，见表 5。辛味药具有辛温助阳、解表祛邪、辛畅气机、辛润通络等功效^[17]。

2.3 毒性中药的毒性等级分类及用量

毒性中药的毒性分类及用法用量按照药典的定量分级分为大毒、有毒、小毒3类。经统计,42味毒性中药中大毒6味、小毒19味、有毒17味,其中大毒、小毒、有毒的中药使用频次最多的分别为马钱子、樟脑、制川乌。运用WPS Office Excel软件对毒性中药用量进行分析,最大用量>500g的毒性中药有生川乌750g、天南星1000g、祖师麻1100g、八角枫1500g、丁公藤2500g、昆明山海棠2500g、芫花条3000g、艾叶20000g,平均用量最大的毒性中药为艾叶,见表2。

2.4 中药关联规则分析

基于IBM SPSS Modeler 18.0软件的Apriori算法,设置支持度(条件)为15.0%,置信度为50.0%,最大前项数为5,对频次≥15次的高频中药(共23味)进行关联规则分析并绘制网络图(图2),其中连线粗细表示关联程度。关联规则结果见表6、7。

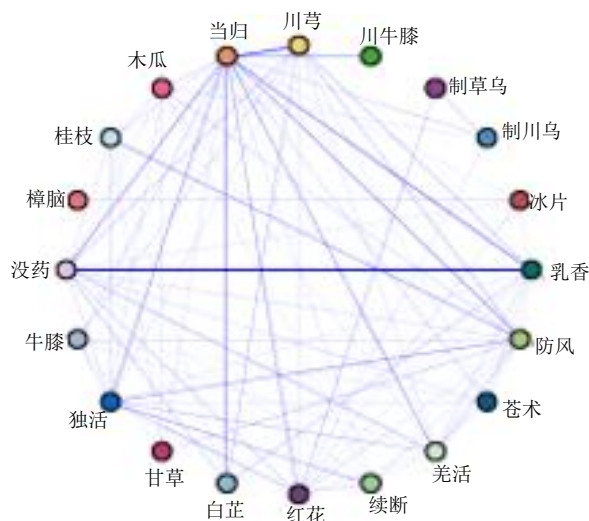


图2 高频中药关联规则图

Fig. 2 Association rules display diagram of high frequency TCMs

表6 高频中药二项关联规则分析结果

Table 6 Analysis results of binomial association rule of high frequency TCMs

后项	前项	支持度/%	规则支持度/%	置信度/%	提升度	后项	前项	支持度/%	规则支持度/%	置信度/%	提升度
乳香	没药	22.727	20.909	92.000	3.748	当归	制川乌	16.364	9.091	55.556	1.652
没药	乳香	24.545	20.909	85.185	3.748	防风	甘草	16.364	9.091	55.556	2.546
当归	川芎	20.909	17.273	82.609	2.456	川芎	白芷	18.182	10.000	55.000	2.630
当归	羌活	15.455	11.818	76.471	2.273	桂枝	防风	21.818	11.818	54.167	3.136
当归	白芷	18.182	13.636	75.000	2.230	防风	独活	21.818	11.818	54.167	2.483
当归	川牛膝	15.455	10.909	70.588	2.099	独活	防风	21.818	11.818	54.167	2.483
独活	续断	15.455	10.909	70.588	3.235	当归	独活	21.818	11.818	54.167	1.610
防风	桂枝	17.273	11.818	68.421	3.136	没药	苍术	15.455	8.182	52.941	2.329
红花	制草乌	15.455	10.000	64.706	2.373	当归	苍术	15.455	8.182	52.941	1.574
红花	续断	15.455	10.000	64.706	2.373	麻黄	木瓜	15.455	8.182	52.941	3.882
独活	羌活	15.455	10.000	64.706	2.966	防风	木瓜	15.455	8.182	52.941	2.426
没药	羌活	15.455	10.000	64.706	2.847	麻黄	羌活	15.455	8.182	52.941	3.882
当归	乳香	24.545	14.545	59.259	1.762	乳香	羌活	15.455	8.182	52.941	2.157
樟脑	冰片	15.455	9.091	58.824	4.314	独活	桂枝	17.273	9.091	52.632	2.412
制川乌	制草乌	15.455	9.091	58.824	3.595	川芎	当归	33.636	17.273	51.351	2.456
当归	木瓜	15.455	9.091	58.824	1.749	麻黄	甘草	16.364	8.182	50.000	3.667
防风	羌活	15.455	9.091	58.824	2.696	续断	独活	21.818	10.909	50.000	3.235
当归	防风	21.818	12.727	58.333	1.734	乳香	白芷	18.182	9.091	50.000	2.037
当归	没药	22.727	12.727	56.000	1.665	没药	白芷	18.182	9.091	50.000	2.200
制草乌	制川乌	16.364	9.091	55.556	3.595	红花	独活	21.818	10.909	50.000	1.833

表7 高频中药3项关联规则分析结果

Table 7 Analysis results of trinomial association rule of high frequency TCMs

后项	前项	支持度/%	规则支持度/%	置信度/%	提升度
白芷	川芎、当归	17.273	9.091	52.632	2.895
防风	川芎、当归	17.273	9.091	52.632	2.412
乳香	川芎、当归	17.273	9.091	52.632	2.144
当归	乳香、没药	20.909	10.909	52.174	1.551

结果显示,共产生 44 条规则,其中药对 40 条,3 味药组 4 条。在药对关联规则分析中,规则支持度最高的药对是乳香-没药,为 20.909%;置信度最高的药对是乳香-没药,为 92%;提升度>2 的药对有 32 条。在 3 味药组关联规则分析中,规则支持度最高的是当归→乳香-没药,为 10.909%;置信度最高的是白芷→川芎-当归、防风→川芎-当归、乳香→川芎-当归,为 52.632%;提升度>2 的 3 味

药组有 3 条。

2.5 MIE 分析

中药两两之间的配伍关系用 MIE 进行量化。271 味不重复的药材形成 5 187 个药对,MIE 控制在-0.008 2~0.120 0,排名前 25%的药对共有 1 297 个,高 MIE 的药对有没药-乳香(0.120 0)、川芎-当归(0.067 4)、桂枝-防风(0.058 7)等,见表 8。

表8 高 MIE 的前 20 位药对

Table 8 Top 20 drug pairs with high MIE

序号	药材 1	药材 2	MIE	序号	药材 1	药材 2	MIE
1	没药	乳香	0.120 0	11	制草乌	制川乌	0.050 5
2	川芎	当归	0.067 4	12	枳壳	牡丹皮	0.048 8
3	桂枝	防风	0.058 7	13	麻黄	木瓜	0.048 2
4	樟脑	冰片	0.057 7	14	麻黄	羌活	0.048 2
5	党参	白芍	0.056 7	15	草乌	生川乌	0.048 1
6	狗脊	淫羊藿	0.055 7	16	白芷	当归	0.047 5
7	续断	独活	0.055 6	17	羌活	独活	0.047 2
8	狗脊	熟地黄	0.053 2	18	淫羊藿	熟地黄	0.047 2
9	麻黄	没药	0.050 9	19	独活	防风	0.046 7
10	僵蚕	全蝎	0.050 8	20	三七	冰片	0.046 2

2.6 中药配伍网络分析

中药配伍网络由 230 个节点(药材),1 275 条边组成。边的颜色深浅与 MIE 成正比,见图 3。中药配伍网络的节点按 Glay 法可分为 11 个药材集群,同时对前 5 个集群的相关方剂的主治疾病进行统计分析,见表 9。因余下的集群中所含药味未包含 60%成方制剂中所含有的药味,因此未进行分析。集群分析的结果显示,关节炎相关方剂的主治疾病为风寒湿痹证,该疾病多因人体正气不足而腠理开放,易感受风寒湿邪,出现气血瘀滞,经脉不通,关节肿痛症状^[18]。不同集群对应主治疾病不同。集群 1 主要治疗风寒湿痹、风湿瘀痛,如安阳精制膏

有舒筋活血、追风散寒之效;集群中 82 味中药性味以辛、温为主,主归肝经。集群 2 主要治疗类风湿性关节炎,正虚邪实为基本病机,瘀血是病因也是病理产物^[19],如通痹片可祛风胜湿、散寒止痛;集群中 38 味中药性味以辛、温为主,主归肝、脾经。集群 3 可用于治疗风湿热痹,由感受风热湿邪,气血经脉瘀滞筋骨关节引起,因此治疗时多从清热、除湿入手^[20],如滑膜炎片用于清热祛湿、活血通络;集群中 22 味中药性味以苦、寒为主,主归肝经。集群 4 的中华跌打丸有消肿止痛、活血祛瘀之效。集群 5 可用于治疗风湿骨痛和风寒湿痹,如云香祛风止痛酊和钻山风糖浆均有祛风除湿、活血止痛之效。

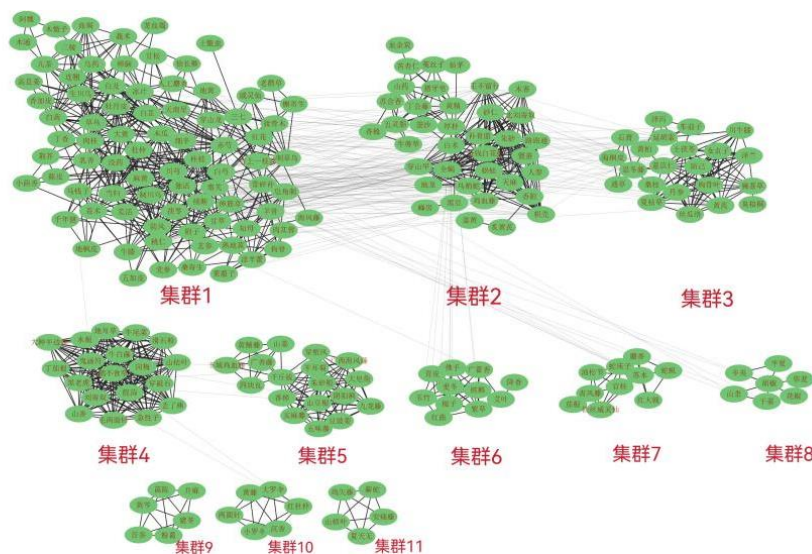


图 3 关节炎疾病中药成方制剂和单味制剂的中药配伍网络

Fig. 3 Compatibility network of TCMs in prescription and single preparations for treating arthritis

表 9 关节炎疾病中药配伍网络的集群分析

Table 9 Cluster analysis of compatibility compatibility network of TCMs in arthritis

集群	药材数/味	成方制剂数/个	疾病	代表性中药成方制剂*
1	82	9	风寒湿痹	安阳精制膏、阳和解凝膏、万灵五香膏
		5	风湿瘀痛	沈阳红药胶囊、天和追风膏、三七伤药片
		3	骨性关节炎	骨痛灵酊、抗骨增生丸、壮骨关节丸
		1	类风湿性关节炎	尕痹片
2	38	2	类风湿性关节炎	通痹片
		1	风寒湿痹	麝香风湿胶囊
3	22	5	风湿热痹	滑膜炎片、豨桐丸、痛风定片
4	23	1	风湿瘀痛	中华跌打丸
5	21	1	风湿骨痛	云香祛风止痛酊
		1	风寒湿痹	钻山风糖浆

* 《中国药典》2020年版成方制剂有≥60%的药味在该集群中。

*prescription preparations in *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition) have ≥ 60% of the pharmaceutical flavor in this cluster.

2.7 网络药理学分析

乳香和没药是临床常用相须配伍的 2 味药，有关“乳香-没药”药对的化学成分和药理作用研究较多，“乳香-没药”药对中的挥发油类成分是发挥抗炎作用的主要化学成分^[21]，其治疗关节炎的作用机制是抗氧化、抑制破骨、抑制促炎细胞因子的表达和增加抗炎细胞因子的表达^[22]，主要通路为流体剪切应力与动脉粥样硬化、晚期糖基化终末化产物-晚期糖基化受体（advanced glycation end products-advanced glycosylation end-product specific receptor, AGE-RAGE）信号通路、白细胞介素-17 信

号通路等^[23]。“当归-川芎”常常配对使用，尤其多见于一些治疗妇科疾病的名方^[24]。目前，“当归-川芎”药对和“当归-川芎-白芷”药组治疗关节炎的研究较少。本研究经关联规则分析与 MIE 分析发现，“当归、川芎、白芷”关联性较强，推测其为治疗关节炎的核心药味，因此对“当归-川芎”药对以及“当归-川芎-白芷”药组开展网络药理学研究。当归活性成分共 12 个，川芎活性成分共 21 个，白芷活性成分共 21 个，见表 10。“当归-川芎”药对和“当归-川芎-白芷”药组的药物靶点均为 127 个，关节炎的疾病靶点 1366 个。“当归-川芎”与关节炎交集靶点

表 10 活性成分
Table 10 Active ingredients

中药	成分名称	编号	中药	成分名称	编号
当归	β -谷甾醇 (beta-sitosterol)	C1	川芎	阿魏酸松柏酯 (coniferyl ferulate ^[26])	CX15
	豆甾醇 (stigmasterol)	C2		洋川芎内酯 A (senkyunolide A ^[26])	CX16
	维生素 A (retinol)	A1		维生素 A (retinol)	A1
	3-O-反式-阿魏酰奎尼酸 (3-O-trans-ferulylquinic acid)	A2		3-O-反式-阿魏酰奎尼酸 (3-O-trans-ferulylquinic acid)	A2
	homosenkyunolide H	DG1		阿魏酸 (ferulic acid ^[26])	A3
	homosenkyunolide I	DG2		洋川芎内酯 I (senkyunolide I ^[26])	A4
	异丁香酚 (isoeugenol)	DG3	白芷	亚油酸乙酯 (mandenol)	B1
	茴香酸 (anisic acid)	DG4		别欧前胡素 (alloisoimperatorin)	BZ1
	藜本内酯 (ligustilide ^[25])	DG5		白芷乙素 (ammidin)	BZ2
	绿原酸 (chlorogenic acid ^[25])	DG6		异欧前胡素 (isoimperatorin)	BZ3
	阿魏酸 (ferulic acid ^[25])	A3		蛇床子内酯 (cnidilin)	BZ4
	洋川芎内酯 I (senkyunolide I ^[25])	A4		油酸乙酯 (ethyl oleate)	BZ5
川芎	亚油酸乙酯 (mandenol)	B1		新比克白芷内酯 (neobyakangelicol)	BZ6
	杨梅酮 (myricanone)	CX1		5-[2'(R)-hydroxy-3'-methyl-3'-butenyl-oxy] furocoumarin	BZ7
	黑麦碱 (perlolyrine)	CX2		白当归脑 (byakangelicol)	BZ8
	川芎萜内酯 (wallichilide)	CX3		水合氧化前胡素 (4-[(2S)-2,3-dihydroxy-3-methylbutoxy]furo-[3,2-g]chromen-7-one)	BZ9
	谷甾醇 (sitosterol)	CX4		sen-byakangelicol	BZ10
	叶酸 (folic acid)	CX5		胆固醇 (cholesterin)	BZ11
	川芎嗪 (tetramethylpyrazine)	CX6		邻苯二甲酸双 [(R)-2-乙基己基酯]	BZ12
	大黄酚 (chrysophanol)	CX7		珊瑚菜内酯 (phellopterin)	BZ13
	(Z)-4,5-dihydro-6,7-trans-dihydroxy-3-butylidene phthalide	CX8		别欧前胡素 (prangenidin)	BZ14
	(Z)-4,5-dihydro-6,7-cis-dihydroxy-3-butylidene phthalide	CX9		2-linoleoylglycerol	BZ15
	洋川芎内酯 G (senkyunolide G)	CX10		methyl icoso-11,14-dienoate	BZ16
	洋川芎内酯 H (senkyunolide H)	CX11		环氧前胡醚 (prangenin)	BZ17
	洋川芎内酯 J (senkyunolide J)	CX12		欧前胡素 (imperatorin)	BZ18
	洋川芎内酯 N (senkyunolide N)	CX13		β -谷甾醇 (β -sitosterol)	C1
	Z-藜本内酯 (Z-ligustilide ^[26])	CX14		豆甾醇 (stigmasterol)	C2

41 个;“当归-川芎-白芷”与关节炎交集靶点 41 个。

2.7.1 交集靶点 GO 功能富集与 KEGG 信号通路分析 将“当归-川芎”和“当归-川芎-白芷”与关节炎的 41 个交集靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 富集分析经 $P < 0.01$ 筛选后,选取前 10 个生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组成 (cellular component, CC) 条目可视化, BP 主要富集在单萜类代谢、长链脂肪酸生物合成、缺氧反应、对外源性刺激的反应等; CC 主要富集于分泌颗粒腔、细胞质、大分子复合物、胞外区、富含 ficolin-1 的颗粒

管腔等区域; MF 主要富集在血红素结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性,配体激活的序列特异性 DNA 结合、类固醇结合等,见图 4-A。KEGG 富集分析后通路主要包含癌症相关通路、花生四烯酸代谢通路、亚油酸通路等,选取前 20 个 KEGG 通路富集分析结果进行可视化,见图 4-B。

2.7.2 成分-靶点-通路分析 将“当归-川芎”的 29 个活性成分、41 个交集靶点、KEGG 排名前 20 的通路和“当归-川芎-白芷”的 47 个活性成分、41 个交集靶点、KEGG 排名前 20 的通路分别导入 Cytoscape3.9.1 软件进行分析,如图 5、6 所示,红

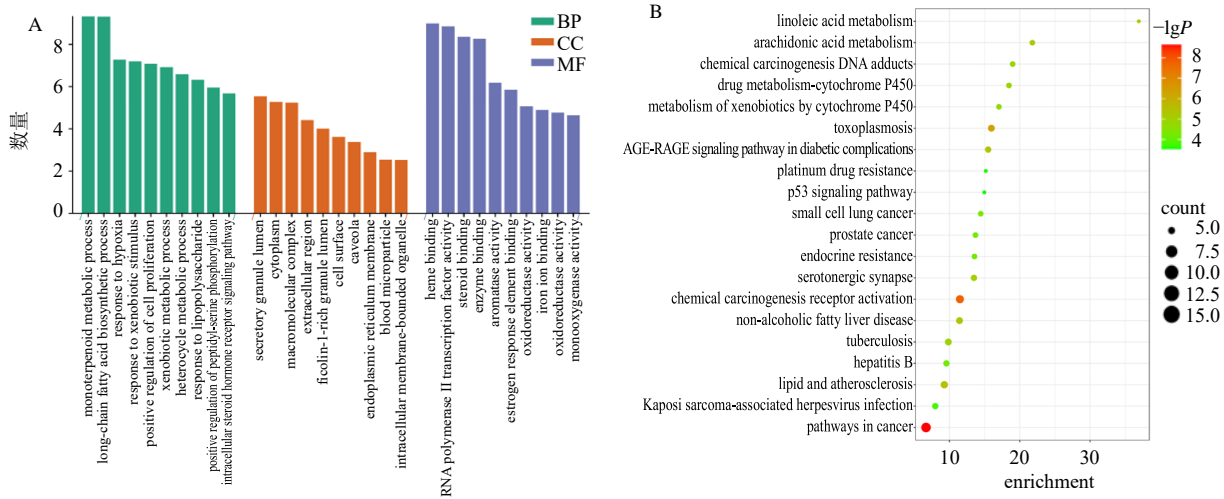


图 4 交集靶点 GO 功能富集 (A) 与 KEGG 信号通路 (B) 分析

Fig. 4 GO functional enrichment (A) and KEGG signaling pathway (B) analysis of intersection targets

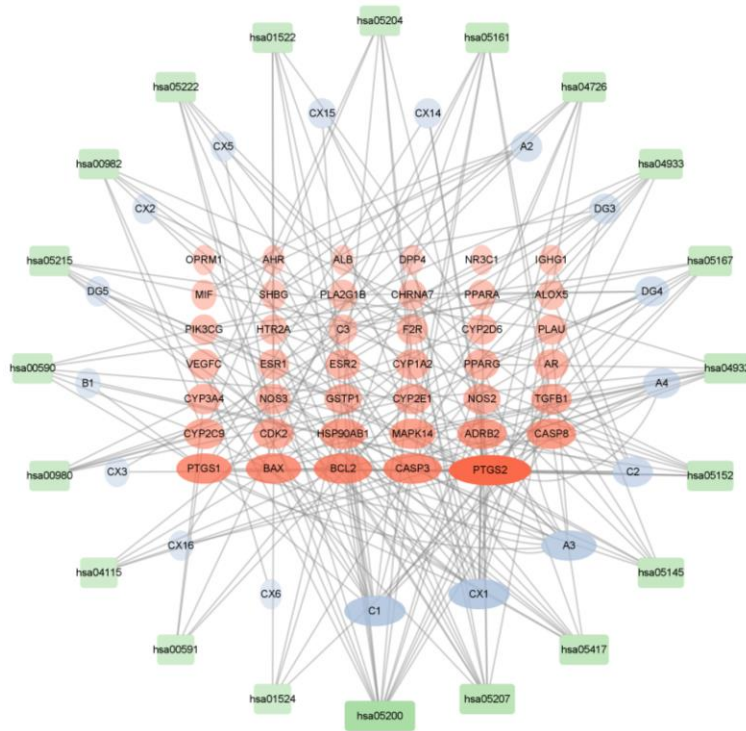


图 5 “当归-川芎”成分-靶点-通路分析

Fig. 5 Component-target-pathway analysis of “*Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma*”

色为靶点、蓝色为活性成分、绿色为通路，颜色越深、节点越大说明该成分度 (degree) 值越大。活性成分编号见表 10。

3 讨论

本研究对药典中治疗关节炎成方制剂和单味制剂中 271 味中药使用频次进行排序，使用频次排名前 6 的中药为当归、红花、乳香、没药、防风、独

活。当归具有补血活血的作用，适用于血虚、血瘀兼寒凝所致诸痛，是中医药古籍中治疗“痹症”的核心高频用药^[27]。“当归-川芎”药对出自宋代《太平惠民和剂局方》的“芎归汤”，当归偏于补血养血，川芎偏于活血行气可散邪，具有通脉除痹之效^[28]。红花性味温、辛，归心、肝经，具有活血通经、散瘀止痛之效。乳香香窜，偏于行痹，宜用于风湿痹

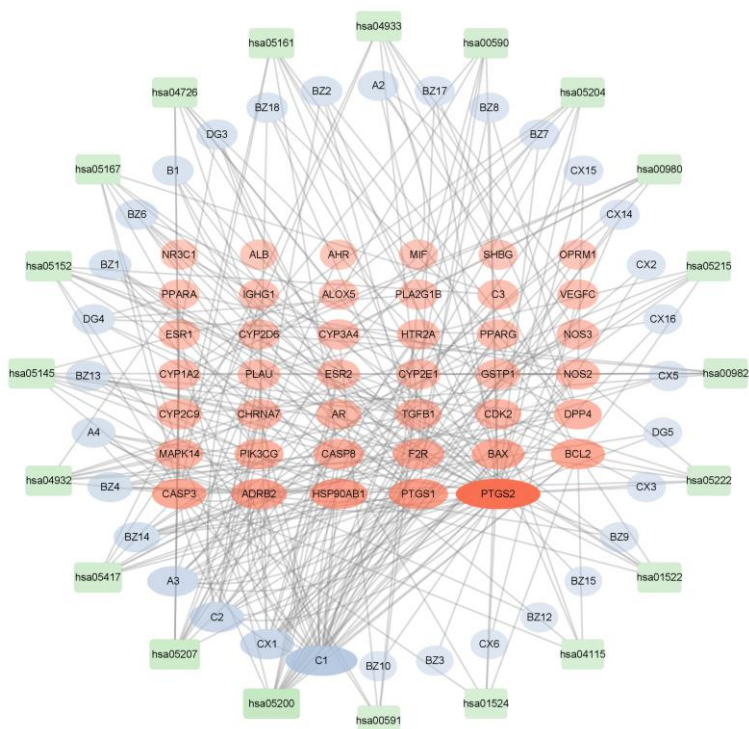


图6 “当归-川芎-白芷”成分-靶点-通路分析

Fig. 6 Component-target-pathway analysis of “*Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma-Angelicae Dahuricae Radix*”

痛、筋脉拘挛；没药偏于活血化瘀，多用于瘀血较重的疼痛。对使用频次 ≥ 15 的23味中药进行关联规则分析以及MIE分析可知，“乳香-没药”药对关联程度较高，最早在华佗《中藏经》卷下的大圣通神乳香膏中使用，外用治疗发背痈疽、诸毒疮肿。《医学衷中参西录》中有多达22首方药使用乳香-没药^[29]。《本草纲目》曰：“乳香活血，没药散血，皆能止痛消肿生肌。故二药每相兼用。”现代药理学表明，“乳香-没药”药对具有明确的止痛消炎作用，乳香的三萜酸和没药的倍半萜类成分发挥主要作用，并且二者合用可以抑制血小板的聚集^[30]。“防风-桂枝”“防风-独活”作为常用药对被使用，防风具有祛风、解表、胜湿、止痉之效^[31]。独活善行，祛腰膝筋骨间风寒湿邪所致的下焦之病症^[32]，除深伏于筋骨之间的邪气以除痹^[33]。3项药组中规则支持度最高的为“当归-乳香-没药”。乳香、没药、川芎为活血化瘀药，防风、桂枝为解表药，独活为祛风湿药，当归为补血药，这提示在治疗关节炎使用药材方面补血药与活血化瘀药、祛风湿药和解表药之间存在较强的关联性。血为气之母，气为血之帅，使用活血药治疗气血瘀滞，补血药增补正气，气血流通，经络通畅，疼痛得以治疗；祛风湿药与解表药共用祛外邪除湿，体现关节炎疾病祛风除湿、补

益气血的主要治法。

毒性中药运用历史悠久，在治疗重疾和顽疾方面发挥重要作用^[34]。经统计，毒性中药主归肝经，药性以热为主，药味以辛为主。通过对药典中治疗关节炎的成方制剂中42味毒性中药的分析可见，频次排名前3依次为制川乌、制草乌、马钱子、樟脑。因马钱子易引起严重的毒性反应，临床常用马钱子炮制品，或通过配伍减毒^[35]。4种毒性中药均有抗炎作用，能够在一定程度上起到治疗关节炎的作用^[36-37]。对中成药治疗关节炎的42味毒性中药的毒性等级及用量统计可知，大毒药物使用较少且剂量较小。经统计可发现，在治疗关节炎的110种中成药处方中，有94种中成药处方中含有至少1味毒性中药，表明毒性中药在治疗关节炎中较为常见。

本研究采用了关联规则分析和MIE分析，Apriori算法是关联规则中的经典算法，算法简单，易于实现，被广泛用于药对关联强度分析中。由于Apriori仅针对高频中药进行分析，不能兼顾所有中药。为进一步挖掘中药配伍情况，本研究同时采用MIE分析，通过计算MIE值，得到所有药对的相关性强弱。2种方法共同使用，可以更好地挖掘常用药对，如“党参-白芍”“狗脊-淫羊藿”在关联规则结果中没有涉及，但通过MIE分析体现较高的相关性。

由网络药理学分析得到,药对“当归-川芎”防治关节炎的潜在活性成分包括 β -谷甾醇、阿魏酸和杨梅酮等,通过调节前列腺素内过氧化物合成酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、半胱氨酸蛋白水解酶 3 (cystathione aspartase 3, CASP3)、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)、PTGS1 等靶点发挥作用。药组“当归-川芎-白芷”防治关节炎的潜在活性成分包括 β -谷甾醇、阿魏酸、杨梅酮和豆甾醇等,通过调节 PTGS2、PTGS1、热休克蛋白 90AB1 (heat shock protein 90 alpha family class B member 1, HSP90AB1) 等靶点发挥作用。 β -谷甾醇、豆甾醇等植物甾醇具有免疫抗炎作用^[38]。 β -谷甾醇可以通过抑制软骨细胞凋亡和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路,减轻骨关节炎的炎症和软骨退行性病变^[39]。杨梅酮可调节炎症因子水平,表现出抗炎活性^[40-41]。有研究发现阿魏酸通过调节 PTGS2、CASP3 等靶点,调控癌症通路、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等信号通路,从而抑制氧化应激反应、炎性反应、软骨细胞凋亡等来治疗关节炎^[42]。研究发现,类风湿性关节炎的发病机制与铁下垂有关,并鉴定出基因 *PTGS2* 与铁下垂高度相关,当细胞发生铁下垂时,*PTGS2* 的表达会增加^[43]。HSP90AB1 可在软骨保护性培养基中富集,并免疫沉淀磷酸甘油醛脱氢酶 (reduced glyceraldehyde-phosphate dehydrogenase, GAPDH)。细胞外 GAPDH 与 L1 细胞黏附分子 (L1 cell adhesion molecule, L1CAM) 相互作用并抑制致癌行为,而细胞内 GAPDH 下调 p38 同时发挥抗炎作用^[44]。CASP3 是治疗骨关节炎的关键候选靶点^[36]。细胞凋亡受 Bcl-2 家族等多种基因的调控,在维持组织和细胞的稳态中起着关键作用^[45]。李田洋等^[46]通过建立膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 家兔模型探究药物对软骨细胞凋亡的调控与作用机制,发现药物能够促进 Bcl-2 表达,降低 Bax 水平,抑制 KOA 家兔软骨细胞的凋亡,保护关节软骨细胞,减轻 KOA 软骨细胞的炎症损伤^[47]。

4 结论

本研究通过对药典中治疗关节炎的中成药进行数据挖掘和分析,得到了中成药治疗关节炎以扶正驱邪、宣通脏腑、调达经络为主的用药规律,发现常用配伍药组为“没药-乳香”“乳香-没药-当归”等。

强相关药对“当归-川芎”、药组“当归-川芎-白芷”中的潜在活性成分有 β -谷甾醇、豆甾醇、杨梅酮和阿魏酸等,作用于 PTGS2、HSP90AB1、CASP3、Bcl-2、Bax、PTGS1 等多靶点,通过调控癌症相关通路、花生四烯酸代谢通路、亚油酸通路等多种信号通路发挥作用,为后续“当归-川芎”药对、“当归-川芎-白芷”药组治疗关节炎的作用机制研究提供了思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘馨, 罗家麒, 胡雯皎, 等. 中医外治法治疗膝关节炎的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(22): 64-68.
- [2] 张潇斌, 马玉宁, 颜晓, 等. 基于数据挖掘探讨中药热熨治疗膝骨关节炎用药规律及其毒性中药的应用 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1483-1493.
- [3] 李欣同. 中医药治疗膝骨关节炎的临床研究进展 [J]. 中国疗养医学, 2022, 31(12): 1266-1269.
- [4] 刘杰辉, 陶卓, 王桂梅. 基于互信息改进的 VMD 算法及管道泄漏信号降噪 [J]. 现代电子技术, 2021, 44(1): 53-57.
- [5] 黄杰贤, 杨冬涛, 龚昌来. 互信息熵与区域特征结合的图像匹配研究 [J]. 激光与红外, 2013, 43(1): 98-103.
- [6] 高爽, 栾小丽, 刘飞. 基于互信息熵-近红外光谱的过程模式故障检测 [J]. 光谱学与光谱分析, 2019, 39(6): 1736-1741.
- [7] 吴明功, 叶泽龙, 温祥西, 等. 基于复杂网络的空中交通复杂性识别方法 [J]. 北京航空航天大学学报, 2020, 46(5): 839-850.
- [8] 梁力伟, 丁长松. 复杂网络在中医药领域应用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(10): 131-136.
- [9] 李红叶, 于啊香, 孙梦豫, 等. 基于复杂网络-关联规则-模糊联合的菟丝子保健食品组方设计与评价研究 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 540-550.
- [10] 王建, 张冰. 临床中药学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [11] 李胜, 李金松, 阎伟. 基于数据挖掘技术分析针灸治疗膝骨关节炎的选穴规律 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2021, 19(3): 210-216.
- [12] 张磐, 丁冷允, 姜宁, 等. 基于支持度-置信度-提升度的配网自动化系统数据挖掘算法及应用 [J]. 电测与仪表, 2019, 56(10): 62-68.
- [13] van de Velden M, D'Enza A I, Palumbo F. Cluster correspondence analysis [J]. *Psychometrika*, 2017, 82(1): 158-185.
- [14] 李露. 基于清代医案的痹证处方用药规律研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.

- [15] 侯卫, 杜时雨, 汤小虎. 基于数据挖掘和网络药理学的痰瘀痹阻型类风湿关节炎的用药规律及机制分析 [J]. 云南中医中药杂志, 2023, 44(2): 57-63.
- [16] 王威, 翟华强, 孙文燕. 类风湿关节炎常用中药的药性特点初步分析 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(7): 62-65.
- [17] 何晓芳, 陈霞, 郑新璐, 等. 辛味药在类风湿关节炎治疗中的应用 [J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(5): 40-43.
- [18] 王金, 陈娴, 王承祥, 等. 膝骨性关节炎中医治疗进展 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(9): 1331-1334.
- [19] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [20] 李玉来, 李娜, 白平, 等. 赵凯教授治疗风湿热痹临证经验 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(2): 164-167.
- [21] 周宜, 邓蓝冰, 周游宇, 等. 基于网络药理学的乳香-没药药对药效机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(7): 2338-2347.
- [22] 雷经纬, 周小海, 卢敏, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨“乳香-没药”治疗膝骨关节炎的作用机制 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(3): 143-151.
- [23] 唐开强, 穆晓红, 叶超, 等. 乳香-没药治疗类风湿性关节炎的网络药理学和生物信息学分析 [J]. 世界中医药, 2021, 16(12): 1797-1803.
- [24] 袁可欣, 谭艺, 张成玲, 等. 基于网络药理学和分子对接的“当归-川芎”药对作用机制研究 [J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2021, 43(10): 77-83.
- [25] 李晓晨, 李天娇, 包永睿, 等. 基于“质-量”双标的当归质量分析方法研究 [J]. 中草药, 2023, 54(22): 7313-7318.
- [26] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(9): 3307-3314.
- [27] 李蒋凤, 何东初. 基于细胞异质性探索当归抗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中医药导报, 2022, 28(11): 17-22.
- [28] 熊永辉. 基于医籍文献人用历史的痹病用药规律挖掘 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35(20): 3431-3435.
- [29] 余玮, 李苗, 张聪伟. 张锡纯运用乳香、没药经验 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(8): 1238-1240.
- [30] 蒋海峰, 宿树兰, 欧阳臻, 等. 乳香、没药提取物及其配伍对血小板聚集与抗凝血酶活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 160-165.
- [31] 曹思思, 史磊, 孙佳琳, 等. 防风的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(1): 95-102.
- [32] 周璐丽, 曾建国. 独活化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(12): 1739-1748.
- [33] 周子齐, 关雪峰, 杨永菊. 独活寄生汤治疗膝骨关节炎机制的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2859-2862.
- [34] 辛小红, 蒋洁, 马洪艳, 等. 小金丹治疗类风湿关节炎探微 [J]. 中医药导报, 2020, 26(16): 206-208.
- [35] 张莉, 李莉, 杜冠华. 中药马钱子毒的历史认识与现代研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 191-194.
- [36] 王瑞, 王秋红. 川乌炮制历史沿革以及现代应用研究进展 [J]. 中南药学, 2021, 19(5): 915-920.
- [37] 吴雪青, 于捷, 谈贝, 等. 开窍中药在神经病理性疼痛治疗中的作用研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2022, 51(5): 523-533.
- [38] 文静, 陈海伟, 袁鸣, 等. 植物甾醇的生物学功能和在动物生产中的应用 [J]. 现代畜牧科技, 2023(2): 60-62.
- [39] Lou C, Lin C H, Wang W D, *et al.* Extracts of *Oldenlandia diffusa* protects chondrocytes *via* inhibiting apoptosis and associated inflammatory response in osteoarthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116744.
- [40] 李乐乐, 范红艳. 杨梅黄酮药理作用机制的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(3): 227-229.
- [41] 袁鑫茹, 张丹参. 大黄酚药理作用的研究进展 [J]. 神经药理学报, 2020, 10(6): 34-40.
- [42] 陈晓灵, 崔欣然, 陈珺, 等. 阿魏酸治疗骨关节炎的网络药理学研究 [J]. 海峡药学, 2022, 34(1): 10-15.
- [43] He X, Zhang J Q, Gong M L, *et al.* Identification of potential ferroptosis-associated biomarkers in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1197275.
- [44] Sun X, Li K X, Figueiredo M L, *et al.* Generation of the chondroprotective proteomes by activating PI3K and TNF α signaling [J]. *Cancers*, 2022, 14(13): 3039.
- [45] Cheleschi S, Tenti S, Lorenzini S, *et al.* Synovial fluid regulates the gene expression of a pattern of microRNA *via* the NF- κ B pathway: An *in vitro* study on human osteoarthritic chondrocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8334.
- [46] 李田洋, 高小凤, 王宝娟, 等. 骨炎消巴布剂对膝骨关节炎家兔软骨细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1647-1652.
- [47] Tu B Z, Fang R, Zhu Z. Comprehensive analysis of arachidonic acid metabolism-related genes in diagnosis and synovial immune in osteoarthritis: Based on bulk and single-cell RNA sequencing data [J]. *Inflamm Res*, 2023, 73(5): 955-970.

[责任编辑 潘明佳]