

基于从心论治的方药治疗特应性皮炎的 Meta 分析及用药规律研究^Δ

朱正金^{1*}, 赵一丁², 李美红², 赵志金², 申晓颖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(2025)05-0577-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.014



摘要 目的:系统评价从心论治方药治疗特应性皮炎(AD)的疗效与安全性,并采用数据挖掘方法分析其用药规律。方法:计算机检索数据库 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库中公开发表的从心论治方药治疗 AD 的相关随机对照试验(观察组采用内服从心论治方药或联合其他疗法;对照组采用不含从心论治方药的疗法,如西药、安慰剂等),检索年限为建库至 2024 年 6 月。由 2 名研究者独立进行文献筛选与数据提取,使用 Cochrane 系统评价手册对纳入研究进行质量评价,采用 RevMan 5.4、Stata 17.0 软件进行统计学分析。对提取的药物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 16 项随机对照试验研究,总样本量为 1 114 例(观察组 563 例,对照组 551 例)。Meta 分析结果显示,观察组方案在提高总有效率($RR=1.20, 95\%CI=1.13\sim 1.28, P<0.000\ 01$)、痊愈率($RR=2.05, 95\%CI=1.31\sim 3.21, P=0.002$)、显效率($RR=1.84, 95\%CI=1.50\sim 2.26, P<0.000\ 01$)、降低特应性皮炎严重程度评分($MD=-6.21, 95\%CI=-9.08\sim -3.35, P<0.000\ 1$)、皮肤病生活质量指数评分($MD=-2.16, 95\%CI=-3.36\sim -0.96, P=0.000\ 4$)、皮损面积评分($MD=-4.58, 95\%CI=-7.59\sim -1.56, P=0.003$)等方面均显著优于对照组,差异均有统计学意义;两组患者瘙痒程度评分($MD=-0.87, 95\%CI=-2.05\sim 0.31, P=0.15$)、不良反应发生率($RR=0.50, 95\%CI=0.22\sim 1.18, P=0.11$)的差异无统计学意义。数据挖掘结果显示,共纳入 13 首方剂,包括 59 味中药,药物出现总频次为 122 次。从心论治方药治疗 AD 的高频药物和核心药物为茯苓、甘草、淡竹叶、白术、山药、龙骨、牡蛎、薏苡仁、连翘、白茅根和金银花,常用药对包括茯苓-甘草、茯苓-白术等。结论:从心论治方药治疗 AD 临床疗效显著,可明显改善患者病情严重程度,提高生活质量,缩减皮损面积,且具有良好的安全性。数据挖掘显示其高频药物和核心药物用药遵循以清心镇心安神为主,兼以健脾平肝的配伍特点。基于纳入的文献总体质量偏低,存在发表偏倚,对于从心论治方药治疗 AD 的疗效和安全性,仍需要开展更多高质量、多中心、大样本的随机临床试验加以验证。

关键词 特应性皮炎;从心论治;Meta 分析;用药规律;数据挖掘

Meta-Analysis and Medication Patterns of Atopic Dermatitis from Heart-Based Treatment Formulas^Δ

ZHU Zhengjin¹, ZHAO Yiding², LI Meihong², ZHAO Zhijin², SHEN Xiaoying¹, 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 evaluate the efficacy and safety of heart-based treatment formulas for atopic dermatitis (AD), and to analyze medication patterns through data mining techniques. **METHODS:** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Data, and VIP were retrieved to collect relevant randomized controlled trials (RCT) of heart-based treatment formulas for AD from the establishment of the database to Jun. 2024 (the observation group was treated with heart-based treatment formulas or combined with other therapies, the control group received Western medicine and placebo). Two researchers independently performed literature screening and data extraction, assessed study quality by using the Cochrane Collaboration's Handbook for Systematic Reviews, and conducted statistical analysis with RevMan 5.4 and Stata 17.0 software. After standardizing the extracted drug names, Microsoft Excel 2019 was used to calculate the frequency and occurrence of high-frequency drugs. SPSS Modeler 18.0 software was employed for analyzing drug association rules, and Cytoscape 3.10.1 was used to draw a complex network diagram of traditional Chinese medicines. **RESULTS:** Sixteen RCT were included, with a total sample size of 1 114 cases (563 cases in the experimental group and 551 cases in the control group). Meta-analysis showed that, compared with the control group, the regimen of observation group could improve the total effective rate ($RR=1.20, 95\%CI=$

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81704087);第二批省级中医药青年科技骨干人才项目(No. 2023-ZQNY-011);陕西省高水平中医药重点学科建设项目(No. SX2YY2DXK-2024004)

* 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

1. 13-1. 28, $P < 0.000\ 01$), recovery rate ($RR = 2.05, 95\%CI = 1.31-3.21, P = 0.002$), and significant effective rate ($RR = 1.84, 95\%CI = 1.50-2.26, P < 0.000\ 01$), decrease the score of specific dermatitis severity ($MD = -6.21, 95\%CI = -9.08--3.35, P < 0.000\ 01$), the score of dermatology quality of life ($MD = -2.16, 95\%CI = -3.36--0.96, P = 0.000\ 4$), and score of area of skin lesion ($MD = -4.58, 95\%CI = -7.59--1.56, P = 0.003$), the differences were statistically significant. There were no significant differences in score of itch degree ($MD = -0.87, 95\%CI = -2.05-0.31, P = 0.15$) and incidence of adverse drug reactions ($RR = 0.50, 95\%CI = 0.22-1.18, P = 0.11$) between two groups. Data mining indicated that a total of 13 prescriptions were enrolled, including 59 traditional Chinese medicines, with a total frequency of 122 times. The high-frequency drugs and core drugs of heart-based treatment formulas for AD were respectively *Poria cocos*, *licorice*, *Lophatherum gracile*, *Atractylodes macrocephala koidz*, *Rhizoma dioscoreae*, *Os draconis*, *Crassostrea gigas*, *semen coicis*, *Fructus Forsythiae*, *Imperatae rhizoma* and *Lonicerae japonicae flos*. The commonly used drug pairs included *Poria cocos-licorice*, *Poria cocos-Atractylodes macrocephala koidz*. CONCLUSIONS: The clinical efficacy of heart-based treatment formulas for AD is significant, which can effectively improve the severity of disease and quality of life, reduce the area of skin lesion with higher safety. Data mining revealed that the high-frequency and core herbs predominantly follow the compatibility principle of clearing heart fire, tranquilizing the heart, and quieting the spirit, supplemented by fortifying the spleen and pacifying the liver. Based on the low overall quality of the included literature and publication bias, the efficacy and safety of the treatment results of heart-based treatment formulas for AD still need to be verified by more high-quality, multi-center, large sample RCT.

KEYWORDS Atopic dermatitis; Heart-based treatment formulas; Meta-analysis; Medication patterns; Data mining

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是由遗传与环境相互作用导致的慢性炎症性皮肤病。临床上,AD的主要表现包括剧烈的瘙痒感、红斑以及丘疹等类似湿疹的皮肤损害,患者常伴有过敏性鼻炎、哮喘等呼吸系统疾病^[1]。全球流行病学数据显示,成人中AD的发病率为2%~10%^[2],而在儿童中发病率高达15%~20%^[3],且逐年呈持续上升趋势^[4]。AD为全球非致命性皮肤病中负担最重的一种疾病,患者反复“瘙痒-搔抓-瘙痒”的恶性循环不仅严重影响患者及其家庭成员的身心健康和睡眠质量,也给社会经济带来了巨大压力^[5-6]。尽管AD的发病机制尚未完全明确,但已有研究结果表明,其发病与皮肤屏障功能受损、氧化应激、免疫紊乱、皮肤微生物群落异常及神经系统敏化等因素有关^[7-8]。目前,现代医学治疗AD主要依赖于保湿剂、抗组胺药、糖皮质激素等传统药物^[9]。近年来,新型生物制剂和小分子靶向药物被广泛应用于临床,虽明显提高了临床疗效,但停药后复发率较高,且不良反应及高昂的价格降低了患者治疗依从性^[10-12]。

AD属于中医学“四弯风”范畴,鉴于该病患者常伴随失眠、焦虑、抑郁等精神异常症状^[13],故中医学认为其发病与心密切相关。有较多中医学者基于“脏腑理论-从心论治”原则来治疗AD,并取得了显著临床疗效。近年来,国内外发表了多篇从心论治方药治疗AD的随机对照试验(RCT),但多为单中心研究,其疗效及安全性尚缺乏充分的循证医学证据。为此,本研究采用系统评价方法分析从心论治方药治疗AD的疗效与安全性,并采用数据挖掘技术分析其用药规律,以期为临床研究提供坚实的科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:国内外公开发表的从心论治方药治疗AD的RCT。(2)研究对象:明确诊断为AD的患者,不限年龄、病程等;诊断标准参考Williams、Hanifin及Rajka中的AD诊断标准。(3)干预措施:观察组采用内服从心论治方药或联合其他疗法(纳入研究的方药主要功效有清心、镇心、宁心和泻心等,

不限制剂型);对照组采用不含从心论治方药的疗法,如西药、安慰剂等。(4)结局指标:总有效率、痊愈率、显效率、特应性皮炎严重程度评分(SCORAD)、皮肤病生活质量指数(DLQI)、瘙痒程度评分、皮损面积评分和不良反应发生率。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。(5)排除标准:非RCT;综述、会议摘要和动物实验等;重复发表、数据雷同或无法获取原文的文献。

1.2 文献检索

计算机检索PubMed,the Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据库和维普数据库,检索时间为各数据库建库至2024年6月。中文检索词为“特应性皮炎/异位性皮炎/特应性湿疹”“中医/中医药/中草药/从心论治/清心/镇心/泻心/宁心/养心/补心”和“随机对照”等;英文检索词为“dermatitis, atopic/atopic dermatitis/atopic eczema”“traditional chinese medicine/Chinese herb/treatment from heart/clear away the heart fire/calm the heart/remove the heart/nourish the heart”和“randomized controlled trial”等。均采用主题词与自由词相结合的方式检索。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者严格按照纳入与排除标准,独立筛选文献与提取数据,并将结果进行交叉核验。若遇分歧,由第3名研究者协商裁决。资料提取主要包括第一作者、发表年份、研究类型、分组方式、样本量、年龄、病程、干预措施和结局指标等。

1.4 质量评价标准

采用Cochrane系统评价手册5.1.0对纳入研究进行质量评价,评价内容包括随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果和其他倚倚来源。质量评价由2名研究者独立完成,并将其评价结果交叉核验。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件对纳入研究进行统计学分析。采用相对危险比(RR)、均数差(MD)为效应指标,并计算

95% CI, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 χ^2 对纳入研究进行异质性检验,若 $P > 0.1, I^2 < 50\%$,则认为研究间异质性小,采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型,并进一步寻找其异质性来源。采用 Stata 17.0 软件进行 Egger's 检验及绘制漏斗图,判断纳入研究是否存在发表偏倚。

1.6 数据挖掘

1.6.1 数据提取与规范:提取纳入研究中的中药方剂组成,按照《中华人民共和国药典:一部》(2020年版)和《中药学》对中药名称进行规范,如“生甘草”统一为“甘草”,“生薏苡仁”统一为“薏苡仁”“淮山药”统一为“山药”,“生龙骨”统一为“龙骨”,“生牡蛎,煅牡蛎”统一为“牡蛎”等。

1.6.2 统计学处理:运用 Microsoft Excel 2019 软件统计药物使用的频次与频率,使用 SPSS Modeler 18.0 软件进行高频药物之间的关联规则分析,将关联规则分析结果构建成“network.xlsx”文件以及“type.xlsx”文件,导入 Cytoscape 3.10.1 软件构建网络。利用 Cytoscape 内部插件 Centiscape 2.2 进行网络拓扑分析,计算出度值(Degree),以 Degree 值的平均数为阈值,筛选出核心药物。

2 结果

2.1 文献检索结果

经检索获得 787 篇相关文章,剔除重复文献后获得 472 篇,阅读标题和摘要排除不符合主题的文献 442 篇,通过仔细阅读全文后最终获得符合纳入与排除标准的文献 16 篇^[14-19],其中 1 篇为英文文献^[20],15 篇为中文文献^[14-19,21-29],见图 1。

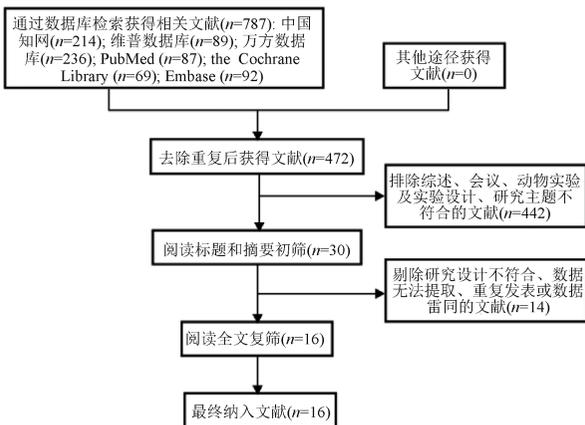


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入文献的基本信息

本研究共纳入 16 篇文献,总样本量为 1 114 例,其中观察组 563 例,对照组 551 例。纳入的研究中,观察组干预方式不完全相同,但均以从心论治理论为法。纳入文献的基本信息见表 1。

2.3 纳入研究的质量评价

纳入的 16 篇 RCT 研究中,10 篇^[14,16-18,20,23-24,26-27,29]采用随机数字表法,2 篇^[17,20]采用密闭信封进行分配隐藏,3 篇^[14,20,28]采用盲法,6 篇^[17-18,25-28]有退出或失访情况,所有研究均不存在选择性报告结果和其他偏倚来源。纳入研究的质

量评价结果见图 2。

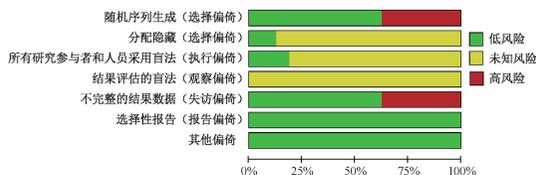


图 2 纳入研究的偏倚风险

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总有效率:14 篇文献^[14-17,19,21-29]报告了总有效率,经异质性检验,各研究间存在明显异质性($P = 0.003, I^2 = 58\%$)。敏感性分析发现,文献^[15]和文献^[23]2 项研究对异质性影响明显,剔除上述 2 篇文献再次检验,提示剩余研究间异质性较小($P = 0.12, I^2 = 33\%$),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($RR = 1.20, 95\% CI = 1.13 \sim 1.28, Z = 5.61, P < 0.000 01$),见图 3。

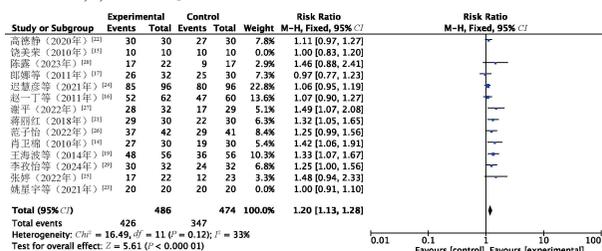


图 3 观察组与对照组患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

2.4.2 痊愈率:13 篇文献^[14-17,19,22-29]报告了痊愈率,经异质性检验,各研究间异质性较小($P = 0.93, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组患者的痊愈率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR = 2.05, 95\% CI = 1.31 \sim 3.21, Z = 3.14, P = 0.002$),见图 4。

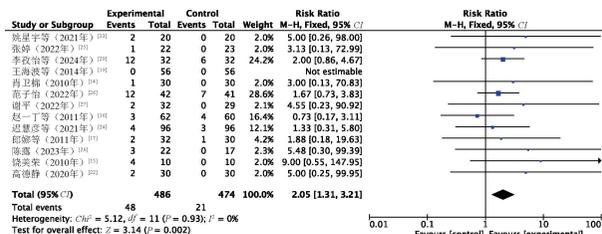


图 4 观察组与对照组患者痊愈率比较的 Meta 分析森林图

2.4.3 显效率:14 篇文献^[14-17,19,21-29]报告了显效率,经异质性检验,各研究间存在异质性($P = 0.04, I^2 = 44\%$)。敏感性分析发现,文献^[24]对异质性影响最为明显,剔除该文献后再次检验,提示各研究间异质性较小($P = 0.16, I^2 = 28\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组患者的显效率显著高于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.84, 95\% CI = 1.50 \sim 2.26, Z = 5.82, P < 0.000 01$),见图 5。

2.4.4 SCORAD 评分:13 篇文献^[14-15,17-19,22-29]报告了 SCORAD 评分,经异质性检验,各研究间存在明显异质性($P < 0.000 01, I^2 = 88\%$)。敏感性分析及亚组分析发现前后异质性变化不显著,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组患者的 SCORAD 评分显著低于对照组,差异有统计学意义

表 1 纳入文献的基本信息

文献	病例数		平均年龄/岁 (x̄±s, 范围)		病程/(x̄±s, 年)		干预措施	对照措施	疗程/周	结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组				
肖卫棉(2010年) ^[14]	30	30	12.19±3.12	12.64±3.57	4.62±1.13	4.26±1.36	淮莲饮+外用药物	氯雷他定片+外用药物	4	①②③④⑥⑦⑧
饶美荣(2010年) ^[15]	10	10	13.80±2.23	13.50±1.92	9.70±1.92	11±1.74	清心培土内服方+清心培土外洗方	左西替利嗪片+糠酸莫米松软膏+安慰剂	12	①②③④⑤⑧
赵一丁等(2011年) ^[16]	62	60	22.15±7.72	23.20±8.22	11.67±6.07	11.55±7.58	龙牡汤内服及外敷	氯雷他定片+0.1%丁酸氢化可的松乳膏	8	①②③⑤⑧
郎娜等(2011年) ^[17]	32	30	10.50±5.97	10.52±5.76	—	—	龙牡汤内服及外敷	氯雷他定片+丁酸氢化可的松乳膏	8	①②③④⑤
赵一丁(2013年) ^[18]	31	33	19.74±8.97	18.97±8.03	11.87±4.49	11.94±6.38	镇心安神1号、2号方内服及外敷	氯雷他定片+0.1%丁酸氢化可的松乳膏	8	④⑥⑦
王海波等(2014年) ^[19]	56	56	13.36±5.03	—	—	—	健脾安神方+复方黄柏液	氯雷他定片+复方黄柏液	8	①②③④⑤
Gu等(2015年) ^[20]	16	14	6-16	—	—	—	培土清心颗粒	安慰剂	12	⑤⑧
蒋丽红(2018年) ^[21]	30	30	22.24±2.34	21.83±2.36	6.41±0.31	6.35±0.36	龙牡汤1号、2号方+外用糖皮质激素	外用糖皮质激素	8	①③⑤⑧
高德静(2020年) ^[22]	30	30	5.50±2.70	6.03±2.76	4.30±0.48	3.65±0.44	自拟清心泻脾方颗粒+丙酸氟替卡松乳膏+润肤剂	丙酸氟替卡松乳膏+润肤剂	4	①②③④
姚星宇等(2021年) ^[23]	20	20	12.7±7.12	12.45±8.15	7.55±4.59	8.35±6.23	加减健脾清心方+盐酸左西替利嗪片+复方甘草酸苷片	盐酸左西替利嗪片+复方甘草酸苷片	12	①②③④⑥
迟慧彦等(2021年) ^[24]	96	96	—	—	—	—	中药饮片1号、2号方内服及外敷	氯雷他定片+丁酸氢化可的松乳膏	8	①②③④⑤⑦⑧
张婷(2022年) ^[25]	22	23	6.70±1.91	6.33±3.09	3.14±2.70	3.64±2.41	清心健脾方+祛湿散外敷+基础治疗	祛湿散外敷+基础治疗	4	①②③④⑤⑦
范子怡(2022年) ^[26]	42	41	14.81±1.81	14.85±1.42	3.65±2.44	4.34±2.32	连苓汤+0.03%他克莫司软膏	依巴斯汀片+0.03%他克莫司软膏	4	①②③④⑤⑥⑧
谢平(2022年) ^[27]	32	29	14.53±4.32	14.93±4.21	4.06±1.70	4.86±2.07	中药复坤清心汤+双歧杆菌乳杆菌三联活菌+基础治疗	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片+基础治疗	6	①②③④⑦⑧
陈露(2023年) ^[28]	22	17	41.86±12.8	33.65±17.2	6.341±7.22	6.794±7.45	清心镇肝汤颗粒+糠酸莫米松软膏	糠酸莫米松软膏+中药赋形颗粒	4	①②③④⑧
李孜怡等(2024年) ^[29]	32	32	21.46±5.33	20.27±5.17	2.12±5.51	1.94±5.46	镇肝清心熄风汤+氯雷他定片+0.1%他克莫司软膏	氯雷他定片+0.1%他克莫司软膏	4	①②③④⑤

注:①总有效率;②痊愈率;③显效率;④SCORAD评分;⑤DLQI评分;⑥瘙痒程度评分;⑦皮损面积评分;⑧不良反应发生率;“—”表示未报告。

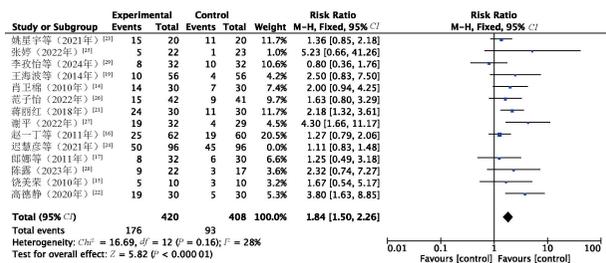


图 5 观察组与对照组患者显效率比较的 Meta 分析森林图

($MD = -6.21, 95\% CI = -9.08 \sim -3.35, Z = 4.24, P < 0.000 1$), 见图 6。对纳入研究按照不同疗程进行亚组分析, 采用随机效应模型合并效应量, 结果显示, 观察组患者的 SCORAD 评分在疗程 < 6 周亚组 ($MD = -7.09, 95\% CI = -10.67 \sim -3.51, Z = 3.88, P = 0.000 1$) 和 ≥ 6 周亚组 ($MD = -5.46, 95\% CI = -10.05 \sim -0.88, Z = 2.34, P = 0.02$) 中均低于对照组, 差异均有统计学意义。

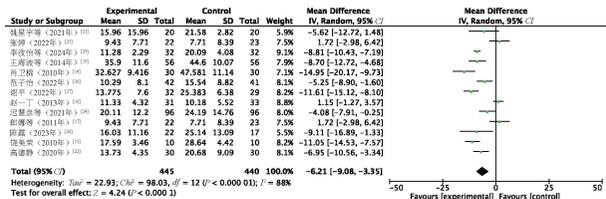


图 6 观察组与对照组患者 SCORAD 评分比较的 Meta 分析森林图

2.4.5 DLQI 评分: 10 篇文献^[15-17, 19-21, 24-26, 29] 报告了 DLQI 评分, 经异质性检验, 各研究间存在明显异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 88\%$)。敏感性分析及亚组分析发现前后异质性变化不显著, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 观察组患者的 DLQI 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD =$

$-2.16, 95\% CI = -3.36 \sim -0.96, Z = 3.54, P = 0.000 4$), 见图 7。

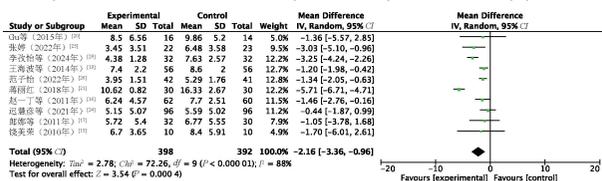


图 7 观察组与对照组患者 DLQI 评分比较的 Meta 分析森林图

2.4.6 瘙痒程度评分: 4 篇文献^[14, 18, 23, 26] 报告了瘙痒程度评分, 经异质性检验, 各研究间存在明显异质性 ($P < 0.000 01, I^2 = 95\%$)。敏感性分析发现前后异质性变化不显著, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 观察组患者的瘙痒程度评分与对照组相当, 差异无统计学意义 ($MD = -0.87, 95\% CI = -2.05 \sim 0.31, Z = 1.44, P = 0.15$), 见图 8。

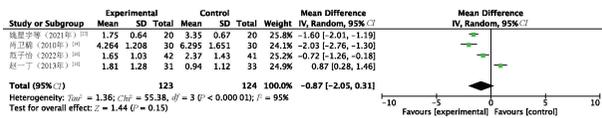


图 8 观察组与对照组患者瘙痒程度评分比较的 Meta 分析森林图

2.4.7 皮损面积评分: 5 篇文献^[14, 18, 24-25, 27] 报告了皮损面积评分, 经异质性检验, 各研究间存在明显异质性 ($P = 0.03, I^2 = 64\%$)。敏感性分析发现前后异质性变化不显著, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 观察组患者的皮损面积评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($MD = -4.58, 95\% CI = -7.59 \sim -1.56, Z = 2.97, P = 0.003$), 见图 9。

2.4.8 不良反应发生率: 9 篇文献^[14-16, 20-21, 24, 26-28] 报告了不良反应发生率, 其中 2 篇^[21, 26] 均报告无不良反应,

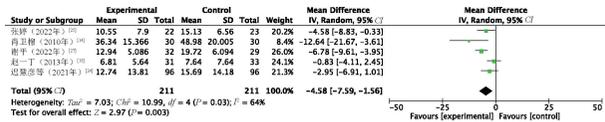


图9 观察组与对照组患者皮损面积评分比较的 Meta 分析森林图

7篇^[14-16,20,24,27-28]报告两组患者出现轻微不良反应,共19例,其中观察组6例,对照组13例。经异质性检验,各研究间异质性较小($P=0.73, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,观察组与对照组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=0.50, 95\%CI=0.22\sim 1.18, Z=1.59, P=0.11$),见图10。

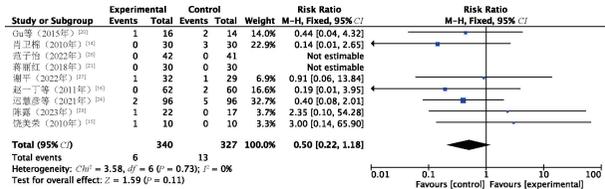


图10 观察组与对照组患者不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图

2.5 发表偏倚检验

采用漏斗图对总有效率进行发表偏倚检验,结果显示,漏斗图左右分布不对称,偏向于右侧,见图11;结合 Egger's 检验结果, $P=0.004<0.05$,提示本研究可能存在潜在的发表偏倚。

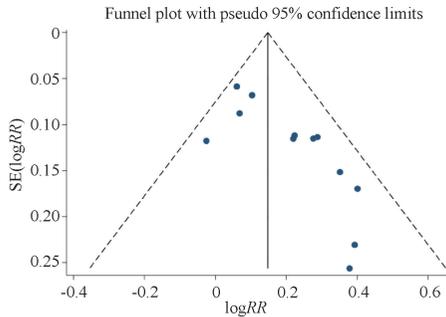


图11 总有效率的发表偏倚漏斗图

2.6 数据挖掘

2.6.1 中药频率分析:纳入的16篇文献中包括13首方剂,共涉及59味中药,药物出现总频次为122次,其中频次 ≥ 4 次的中药有茯苓、甘草、淡竹叶、白术、山药、龙骨、牡蛎、薏苡仁、连翘和白茅根。频次 ≥ 3 次的高频药物统计见表2。

表2 高频药物统计(频次 ≥ 3 次)

中药	频次/次	频率/%	中药	频次/次	频率/%
茯苓	9	7.38	连翘	4	3.28
甘草	8	6.56	白茅根	4	3.28
淡竹叶	7	5.74	太子参	3	2.46
白术	6	4.92	牡丹皮	3	2.46
山药	5	4.10	金银花	3	2.46
牡蛎	4	3.28	黄芩	3	2.46
龙骨	4	3.28	防风	3	2.46
薏苡仁	4	3.28	地肤子	3	2.46

注:频率=该药的频次/药物总频次 $\times 100\%$ 。

2.6.2 药物关联规则:采用 Apriori 算法对高频次药物进行关联规则分析,设置支持度 ≥ 0.16 ,置信度 ≥ 0.75 ,最大前项为

1,计算出两项关联规则共23条,见表3。

表3 中药关联规则分析

中药1	中药2	同现频次	支持度%	置信度/%
茯苓	甘草	8	61.54	75.00
茯苓	白术	6	46.15	83.33
白术	山药	5	38.46	80.00
茯苓	山药	5	38.46	80.00
甘草	山药	5	38.46	100.00
牡蛎	龙骨	4	30.77	75.00
龙骨	牡蛎	4	30.77	75.00
茯苓	龙骨	4	30.77	75.00
茯苓	牡蛎	4	30.77	75.00
白茅根	连翘	4	30.77	75.00
连翘	白茅根	4	30.77	75.00
淡竹叶	连翘	4	30.77	75.00
白茅根	薏苡仁	4	30.77	75.00
薏苡仁	白茅根	4	30.77	75.00
白术	薏苡仁	4	30.77	75.00
茯苓	薏苡仁	4	30.77	75.00
甘草	薏苡仁	4	30.77	75.00
甘草	白茅根	4	30.77	75.00
白术	黄芩	3	23.08	100.00
茯苓	黄芩	3	23.08	100.00
甘草	防风	3	23.08	100.00
甘草	牡丹皮	3	23.08	100.00
甘草	金银花	3	23.08	100.00

2.6.3 药物复杂网络图构建:基于关联规则分析,将数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件并进行拓扑分析获取 Degree 值,计算 Degree 值的平均数为6.64,其中 Degree 值 >6.64 的核心药物有甘草、茯苓、白术、淡竹叶、白茅根、薏苡仁、山药、金银花和连翘。中药复杂网络关系图见图12,图中包括22个节点和73条边,以节点大小和颜色反映 Degree 值的大小,节点越大则 Degree 值越大,边越粗表明药物间联系越紧密。

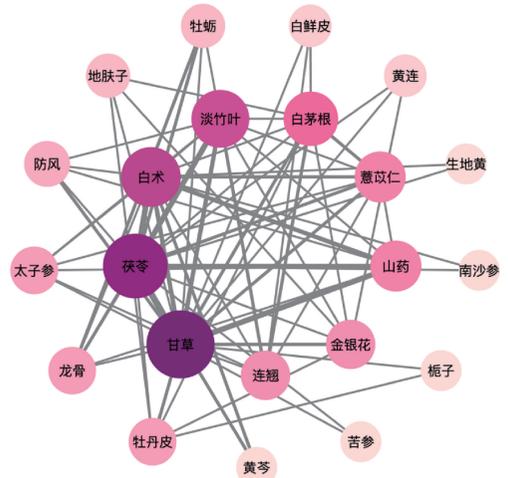


图12 中药复杂网络关系图

3 讨论

《黄帝内经》中记载,“有诸形于内,必形于外”。皮肤病虽形于外而发于内,没有内乱,不得外患。中医学从心论治皮肤病理论可追溯到《素问·至真要大论》,其记载“诸痛痒症,皆属于心”,指出凡痛症、痒症、疮疡的发病皆与心密切相关。AD 属于中医学“四弯风”范畴,以剧烈瘙痒为主要症状,而瘙痒为患者主观不适感受,为心之所发。心主神明,藏神,为精神之所

舍,可调节身心精神状态。若心神失舍,则心神不宁,情志不畅,从而引发或加重瘙痒,正如《重广补注黄帝内经素问》中记载,“心寂则痛微,心躁则痛甚,百端之起,皆自心生,痛痒疮疡,生于心也”。心为阳脏,五行属火,《血证论》中记载,“火者,心之所主”,表明火之邪气易入心。《诸病源候论·浸淫疮候》中记载,“粟疮作痒,属心火内郁”,心火炽盛,火热之邪蕴走肌表,灼伤津液,则可见肌肤红肿灼热伴发瘙痒。心主血脉,诸血者皆属于心,心气充则推动血脉,贯注全身,对肌肤起到营养和滋润作用。若心血热盛,易生风动血,AD患者皮损常表现为瘙痒灼热、渗出倾向;若心血不足,化燥生风,肌肤失养,AD患者常表现为暗红斑片、皮肤干燥瘙痒,甚至因反复搔抓出现局部皮肤苔藓样变。此外,《灵枢·邪客》中记载,“心者,五脏六腑之大主也”,若心神失调,会影响其余四脏功能紊乱,基于中医整体观理论,四脏生理功能失调又能影响于心,从而导致疾病迁延难愈、反复发作。从发病人群来看,AD多见于儿童,心常有余是小儿生长发育的生理特点,名医陈达灿认为小儿AD瘙痒是由心火亢盛所致,其治法多以清心、镇心为主^[30]。马婉婷等^[31]基于“心为五脏六腑之大主”理论提出治疗AD当以清心泻火、培土济水,养血活血、疏肝健脾,镇心安神、重镇止痒为法。卢亮等^[32]基于“诸痛痒疮,皆属于心”理论提出治疗AD当以清心泻火止痒、祛风养血止痒、镇心安神止痒为法。有研究发现,AD与睡眠障碍呈双向关系,并可能形成恶性循环,提出改善睡眠是治疗AD的一个关键方法^[33]。该研究也与中医心神失调病机相契合,心神调和,阴阳交加,昼精夜瞑,瘙痒主观症状则减轻;若心神不宁,瘙痒加重,则阴阳失调而不寐。马梦茜等^[34]的现代机制研究发现,以镇心安神为主的方药作用于AD小鼠,其可通过调节氧化应激而抑制炎症反应,达到改善AD的作用。综上所述,心的生理功能失调与AD发病密切相关,其主要病机包括心神失调、心火亢盛、心血失养。因此,从心论治是治疗AD的一大关键理论。

本研究运用系统评价方法分析从心论治方药治疗AD的疗效,共纳入16篇RCT,Meta分析结果显示:(1)采用从心论治方药治疗的观察组患者的总有效率、痊愈率和显效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);(2)观察组方案在降低SCORAD评分、DLQI评分和皮损面积评分方面均优于对照组方案,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组患者瘙痒程度评分的差异无统计学意义($P = 0.15$);(3)在安全性方面,9篇文献均未报告严重不良反应,有7篇文献报告两组少数患者出现了头晕、嗜睡、腹痛和腹泻等不适,共19例,其中观察组6例,对照组13例,症状均为轻微,停药或干预后消失,整体安全性良好,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P = 0.11$)。在Meta分析过程中,发现各研究间存在显著异质性,个别结局指标在进行亚组分析与敏感性分析后其结果前后变化不明显,仔细探究原因,可能与各研究间基线水平(年龄、病程等)、中医证型、中医治法、中药方剂及疗程等不同有关。

进一步的用药规律研究发现,从心论治方药治疗AD的高频药物和核心药物为茯苓、甘草、淡竹叶、白术、山药、龙骨、牡蛎、薏苡仁、连翘、白茅根、金银花,常用药对包括茯苓-甘草、茯苓-白术等。其中,茯苓可宁心安神,配合白术、山药、薏苡仁可发挥健脾之效;淡竹叶、连翘皆入心经,可清泻心火;龙骨、牡蛎

既可镇心安神止痒,又可平肝熄风;白茅根、金银花清热凉血解毒,防治血热;少佐甘草调和诸药。诸药合用,以清心镇心安神为主,兼以健脾平肝。本研究所显示的用药规律也符合小儿心常有余、肝常有余、脾常不足的生理特点。提取方剂药物组成时发现,多首从心论治方药中使用了生牡蛎或煅牡蛎以发挥镇心安神止痒之功,查阅《中华人民共和国药典:一部》(2020年版)^[35],牡蛎具有重镇安神之效,再结合雷超芳等^[36]的研究,本研究将生牡蛎、煅牡蛎统一为牡蛎以规范化研究。已有研究证明了氧化应激在AD的发生、发展中发挥着重要作用,其可诱导炎症反应,加剧AD患者皮肤屏障功能受损,通过抗氧化可有效缓解AD症状^[37-38]。现代药理学研究结果表明,茯苓的有效成分茯苓多糖对1,1-二苯基-2-苦苯肼自由基(DPPH)具有较强的清除力,且其提取物能上调抗氧化相关蛋白水平,从而发挥抗氧化作用^[39-40]。竹叶黄酮提取物可通过上调核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1/醌氧化还原酶1(Nrf2/HO-1/NQO1)信号通路,从而发挥防止细胞氧化损伤的作用^[41]。Uslusoy等^[42]研究发现,连翘提取物能通过上调小鼠谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶的表达,具有良好的抗氧化作用。龙骨、牡蛎的主要成分为碳酸钙,均含有多种微量元素^[43]。研究发现,牡蛎多糖可通过激活核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)信号通路,进而抑制氧化应激^[44]。以龙骨、牡蛎为君药的龙牡皮炎方,可以通过促进AD小鼠模型活性氧的清除,提高总抗氧化能力,进而抑制氧化应激^[34]。由此可见,从心论治方药治疗AD的作用机制之一可能是通过调控氧化应激来实现的。

本研究存在的不足点:(1)纳入研究数量较少,总样本量偏少,且仅有3篇文献运用盲法,仅有2篇文献实施分配隐藏,导致总体质量评价偏低;(2)Egger's检验和漏斗图结果显示,本研究存在潜在的发表偏倚,可能与部分阴性结果未报道有关,在一定程度上会导致高估临床疗效;(3)各研究间基线水平(年龄、病程等)、中医证型、中医治法、中药方剂及治疗疗程等不完全相同,在一定程度上导致研究结果异质性;(4)数据挖掘纳入的方剂数量较少,且只对高频药物及核心药物进行分析,仅提供基本用药规律参考,还需回归中医因时、因地、因人辨证论治之根本。

综上所述,基于当前的证据,从心论治方药治疗AD临床疗效显著,可明显改善患者病情严重程度,提高生活质量,缩小皮损面积,且安全性良好。中医临床处方遣药时,针对病位在心的AD患者,可在辨证的基础上,考虑选用茯苓、甘草、淡竹叶、白术、山药、龙骨、牡蛎、薏苡仁、连翘、白茅根和金银花等药物灵活加减。鉴于纳入的文献总体质量偏低,存在发表偏倚,上述结果仍需要开展更多高质量、多中心、大样本的随机临床试验加以验证。

参考文献

- [1] STÄNDER S. Atopic dermatitis[J]. N Engl J Med, 2021, 384(12): 1136-1143.
- [2] SILVERBERG J I, MOHAWK J A, CIRULLI J, et al. Burden of disease and unmet needs in atopic dermatitis: Results from a patient survey[J]. Dermatitis, 2023, 34(2): 135-144.
- [3] SCHULER C F 4th, BILLI A C, MAVERAKIS E, et al. Novel insights into atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023,

- 151(5): 1145-1154.
- [4] AHN K, KIM B E, KIM J, et al. Recent advances in atopic dermatitis[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 66: 14-21.
 - [5] EYERICH K, GOODERHAM M J, SILVESTRE J F, et al. Real-world clinical, psychosocial and economic burden of atopic dermatitis: results from a multicountry study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024, 38(2): 340-353.
 - [6] GU C Y, YAO X, LI W. Burden of disease; the current status of the diagnosis and management of atopic dermatitis in China[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(16): 5370.
 - [7] KRAFT M T, PRINCE B T. Atopic dermatitis is a barrier issue, not an allergy issue[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019, 39(4): 507-519.
 - [8] LI H G, ZHANG Z, ZHANG H, et al. Update on the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 61(3): 324-338.
 - [9] MANDLIK D S, MANDLIK S K. Atopic dermatitis: new insight into the etiology, pathogenesis, diagnosis and novel treatment strategies [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(2): 105-125.
 - [10] ZHAO A Q, PAN C L, LI M. Biologics and oral small-molecule inhibitors for treatment of pediatric atopic dermatitis: opportunities and challenges[J]. *Pediatr Investig*, 2023, 7(3): 177-190.
 - [11] NARLA S, SILVERBERG J I. Safety of oral Janus kinase inhibitors in the treatment of Moderate-to-Severe atopic dermatitis [J]. *Dermatitis*, 2023, 34(5): 366-386.
 - [12] BUTALA S, CASTELO-SOCCIO L, SESHADRI R, et al. Biologic versus small molecule therapy for treating moderate to severe atopic dermatitis: clinical considerations [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(5): 1361-1373.
 - [13] GHANI H, JAMGOCHIAN M, PAPPERT A, et al. The psychosocial burden associated with and effective treatment approach for atopic dermatitis: a literature review [J]. *J Drugs Dermatol*, 2021, 20(10): 1046-1050.
 - [14] 肖卫棉. 淮莲饮治疗特异性皮炎临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
 - [15] 饶美荣. 清心培土法治疗特异性皮炎的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
 - [16] 赵一丁, 姚春海, 朗娜, 等. 龙牡汤治疗青年及成人期特异性皮炎的疗效观察及生活质量评价[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2011, 10(4): 215-218.
 - [17] 郎娜, 迟慧彦, 余远遥, 等. 龙牡汤治疗特异性皮炎的临床疗效评价[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2011, 10(6): 356-358.
 - [18] 赵一丁. 镇心安神方治疗特异性皮炎的随访疗效分析及免疫调节作用研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
 - [19] 王海波, 刘海春, 王振清. 健脾安神中药治疗特异性皮炎[J]. *吉林中医药*, 2014, 34(12): 1255-1257.
 - [20] GU S X, ZHANG A L, COYLE M E, et al. Chinese herbal medicine granules (PTQX) for children with moderate to severe atopic eczema: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16: 294.
 - [21] 蒋丽红. 龙牡汤治疗青年及成人期特异性皮炎的临床疗效[J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(10): 108-110.
 - [22] 高德静. 自拟清心泻脾方治疗儿童中、重度特异性皮炎(心脾积热证)临床疗效观察[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
 - [23] 姚星宇, 陈力, 石红乔. 加减健脾清心方治疗特异性皮炎临床疗效观察[J]. *养生保健指南*, 2021(43): 48-49.
 - [24] 迟慧彦, 黄尧洲, 李贻奎, 等. 镇心安神法治疗特异性皮炎多中心随机对照研究[J]. *中国药业*, 2021, 30(20): 87-90.
 - [25] 张婷. 清心健脾法联合祛湿散治疗心火脾虚型特异性皮炎的疗效观察及对 IL-4 的影响[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
 - [26] 范子怡. 连苓汤治疗儿童特异性皮炎(心火脾虚证)的临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
 - [27] 谢平. 复坤清心汤联合双歧治疗青少年特异性皮炎(心火脾虚证)的临床疗效初探[D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
 - [28] 陈露. 陈彤云清心镇肝汤治疗特异性皮炎心肝火旺证的临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
 - [29] 李孜怡, 林欢儿, 万欣荣, 等. 镇肝清心熄风汤治疗特异性皮炎临床观察[J]. *河北中医*, 2024, 46(4): 570-573.
 - [30] 贾金靖, 林颖, 莫秀梅, 等. 陈达灿教授辨治特异性皮炎经验撷菁[J]. *河北中医*, 2021, 43(1): 21-24.
 - [31] 马婉婷, 王清滢, 崔晗, 等. 基于“心为五脏六腑之大主”理论辨证论治特异性皮炎[J]. *世界中西医结合杂志*, 2024, 19(4): 835-839.
 - [32] 卢亮, 孙丹, 耿蒙利, 等. 基于“诸痛痒疮, 皆属于心”理论探讨特异性皮炎中西医发病机制及中医药治疗策略[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(4): 105-108.
 - [33] CHANG Y S, CHIANG B L. Sleep disorders and atopic dermatitis: a 2-way street? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(4): 1033-1040.
 - [34] 马梦茜, 吴思琪, 王清滢, 等. 龙牡皮炎方对特异性皮炎小鼠氧化应激的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(5): 88-95.
 - [35] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:180.
 - [36] 雷超芳, 陈志刚, 王岳青, 等. 基于文献挖掘探析脑卒中后抑郁方药规律研究[J]. *环球中医药*, 2022, 15(9): 1550-1556.
 - [37] BERTINO L, GUARNERI F, CANNAVÒ S P, et al. Oxidative stress and atopic dermatitis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(3): 196.
 - [38] RAIMONDO A, SERIO B, LEMBO S. Oxidative stress in atopic dermatitis and possible biomarkers: present and future[J]. *Indian J Dermatol*, 2023, 68(6): 657-660.
 - [39] 李燕凌, 张志旭, 胡令. 茯苓多糖抗氧化性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2012, 24(8): 1126-1128.
 - [40] FANG C L, PAUL C R, DAY C H, et al. Poria cocos (Fuling) targets TGFβ/Smad7 associated collagen accumulation and enhances Nrf2-antioxidant mechanism to exert anti-skin aging effects in human dermal fibroblasts[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(5): 729-736.
 - [41] YU Y, LI Z M, CAO G T, et al. Bamboo leaf flavonoids extracts alleviate oxidative stress in HepG2 cells via naturally modulating reactive oxygen species production and Nrf2-Mediated antioxidant defense responses[J]. *J Food Sci*, 2019, 84(6): 1609-1620.
 - [42] USLUSOY F, NAZIROĞLU M, ÖVEY İ S, et al. Hypericum perforatum L. supplementation protects sciatic nerve injury-induced apoptotic, inflammatory and oxidative damage to muscle, blood and brain in rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(1): 83-92.
 - [43] 张晗, 张磊, 刘洋. 龙骨、牡蛎化学成分、药理作用比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(13): 1839-1840.
 - [44] GAO S, SHI J, WANG K, et al. Protective effects of oyster protein hydrolysates on alcohol-induced liver disease (ALD) in mice: based on the mechanism of anti-oxidative metabolism [J]. *Food Funct*, 2022, 13(16): 8411-8424.

(收稿日期:2024-09-01 修回日期:2024-11-22)