

基于数据挖掘中药复方治疗糖尿病用药规律探究

王世长 李 靖 彭 博 高彤彤 张 婧 张海力

(北京中医药大学东直门医院,北京,100700)

摘要 目的:基于数据挖掘技术探究中药复方治疗糖尿病的用药规律。方法:以中国方剂数据库为检索库,检索治疗“消渴”“脾瘅”“消瘅”“消渴病”“肺消”“膈消”“消中”“肾消”的中药方剂,建立中药复方治疗糖尿病方剂数据库,并采用 Excel、SPSS 22.0 软件进行频数及频率分析、因子分析、聚类分析等,进而对中药复方用药规律进行定量、定性分析并探讨其可能机制。结果:中药复方治疗糖尿病涉及方剂 605 首,中药 426 味,高频中药 93 味,甘草、麦冬、人参、茯苓、天花粉、黄连等较为常用;补气药、清热泻火药、清热燥湿药、补阴药最常选用;四气以寒、平、微寒、温、微温,五味以甘、苦、辛、微苦,归经以归肺经、脾经、心经、胃经、肾经较常选用;因子分析最后提取了 10 个公因子,累积贡献率达 33.33%,其中补虚以益气养阴、补血生津等治法为主;泻实以清热泻火、清热燥湿、利水消肿、清热凉血等为主,以扶正祛邪为主要治则;聚类分析结果得到 10 个药对或药组。结论:临床治疗糖尿病疾病多从肺、脾、胃、心、肾入手,以扶正祛邪为主要治则,多采用滋阴养血、益气健脾结合清热泻火、清热燥湿、行气活血等方法选取相应中药组方治疗。

关键词 中药复方;糖尿病;数据挖掘;频数分析;因子分析;聚类分析

Study on Medication Rules of Chinese Compound Medicine in the Treatment of Diabetes Mellitus Based on Data Mining

Wang Shichang, Li Jing, Peng Bo, Gao Tongtong, Zhang Jing, Zhang Haili

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Objective: To explore the medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) compound prescription of diabetes mellitus (DM) based on data mining technology. **Methods:** Taking the Chinese prescription database as the retrieval database, the traditional Chinese medicine (TCM) prescription for treating “消渴”, “脾瘅”, “消瘅”, “消渴病”, “肺消”, “膈消”, “消中” and “肾消” was searched to establish prescription database of TCM compound prescription in the treatment of DM, and Excel, SPSS 22 software was used for frequency analysis, factor analysis, cluster analysis etc., and then the quantitative and qualitative analysis of the regularity of TCM compound medication was conducted and its possible mechanism was discussed. **Results:** TCM compound prescription of DM involves 605 prescriptions, 426 kinds of Chinese medicine, 93 flavors of high frequency herbs. Radix Glycyrrhizae, Radix Ophiopogonis, Radix Ginseng, Poria, Radix Trichosanthis, Rhizoma Coptidis are commonly used; Qi-tonifying herbs, heat-clearing and fire-purging herbs, heat-clearing and dampness-drying herbs, yin-tonifying herbs are most commonly used; Cold, neutral, light cold, warm, and light warm of four properties of drugs; Sweet, bitter, pungent and slightly bitter of five flavors; Lung, spleen, heart, stomach and kidney channels of channel tropism were most commonly chosen; Totally 10 common factors were extracted from the factor analysis, and the cumulative contribution rate was 33.33%, among them, tonifying deficiency mainly relied on invigorating qi and yin, replenishing blood and promoting body fluid, and purging excess mainly relied on clearing heat and fire, clearing heat and drying dampness, inducing diuresis for removing edema, clearing heat and cooling blood, etc., and the main treatment principles was strengthening the vital qi and eliminating pathogenic factors; totally 10 drug groups were obtained by cluster analysis. **Conclusion:** Clinical treatment of DM is mostly from the lung, spleen and stomach, heart and kidney, and reinforcing the vital qi and eliminate the pathogenic factors is the main treatment principle. Nourishing yin and tonifying blood, invigorating qi and invigorating spleen combined with clearing heat and purging fire, clearing heat and drying dampness, promoting qi and activating blood circulation and other methods were mostly used for selecting the corresponding TCM prescription to treat the disease.

Key Words TCM compound prescription; Diabetes mellitus; Data mining; Frequency analysis; Factor analysis; Cluster analysis

中图分类号:R255.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.017

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一组由多病因 胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。临床表现多引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,是由于 以多饮、多食、多尿和体质量减轻等代谢紊乱症状群

本研究使用了国家人口与健康科学数据共享服务平台中医药学科学数据中心的中国方剂数据库

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(8160150549)

作者简介:王世长(1992.08—),男,硕士研究生在读,研究方向:肾病内分泌专业,E-mail:475038307@qq.com

通信作者:李靖(1976.07—),女,博士后,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:肾病内分泌疾病,E-mail:natashalee@163.com

为主^[1]。DM 患病率高,基数庞大,且有不断增加的趋势,其心脑血管及微血管并发症严重威胁患者健康,而目前科学水平无法根治 DM,因此改善 DM 患者生命质量,减少致死率十分重要^[2]。

“消渴病”一词最早见于唐·王焘《外台秘要》:“消渴病有三:一渴而饮水多,小便数,无脂似麸片甜者,皆是消渴病也”。而早在《黄帝内经》就有消渴、脾瘅、消瘅等病的记载^[3]。“消渴”首见于《素问·奇病论》云:“……肥者令人多满,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”。“脾瘅”出自《素问·奇病论》云:“帝曰:有病口甘者,病名为何?何以得之?岐伯曰:此五气之溢也,名为脾瘅”。《灵枢·五变篇》云:“五脏皆柔弱者,善病消瘅”。消瘅为脾胃有热,五气之溢;消渴发病实二阳结滞,化热伤阴;消瘅则血气逆留,五脏俱衰,气血亏虚。总而言之,消渴病的病机为阴虚为本,燥热为标,日久阴阳虚衰,络脉瘀阻^[4]。

本研究主要运用 4 种数据挖掘的方法进行分析:1)频数、频率分析:用中药、四气、五味、归经、功效等变量进行频数统计。2)聚类分析:根据“物以类聚”的原理,来研究事物分类的一种多元统计分析方法^[5],该方法是一种无监督学习,可以避免传统分类方法的人为主观性^[6],用于研究古方各中药之间的远近关系。3)因子分析:是从多个原始指标的相关关系入手,找到支配这种相关关系的有限的不可观测的潜在变量,并用来解释原始指标之间相关性或协方差的多元统计分析方法^[7],该方法具有消除人为主观性、化简数据的优势,通过旋转可使因子变量更具可解释性^[6]。通过因子分析找出治疗 DM 的药对或药组,进而推断 DM 总的病机、治则及常用治法。本研究通过归纳和整理中国方剂数据库中的方剂专题服务数据库中治疗“消渴”“脾瘅”“消瘅”“消渴病”“肺消”“膈消”“消中”“肾消”的古方,运用数据挖掘相关技术,总结治疗 DM 用药规律等,进而为中医临床辨治 DM 提供参考依据。

1 检索与方法

1.1 方剂来源 中国方剂数据库提供的方剂专题服务数据中治疗消渴、脾瘅、消瘅、消渴病、肺消、膈消、消中及肾消的相关的古代方剂。

1.2 中药复方检索、筛选、录入

1.2.1 中药复方检索 在方剂专题服务数据库中以“消渴”“脾瘅”“消瘅”“消渴病”“肺消”“膈消”“消中”“肾消”为检索词进行全文检索。

1.2.2 纳入标准 纳入治疗消渴、脾瘅、消瘅、消渴

病、肺消、膈消、消中、肾消中药复方。

1.2.3 数据规范 参照全国高等中医院校“十二五”规划教材《中药学》对中药药名进行规范,如淫羊藿、仙灵脾统称为淫羊藿,炒白芍、芍药、白芍统称为白芍,并且对中药按照功效进行归类,如将黄芪、党参、人参归为补气药,将熟地黄、白芍、当归归为补血药等。

1.3 资料处理与分析 通过 Excel 软件建立中药复方治疗 DM 的方剂数据库,并运用 Excel 软件进行频数、频率分析,采用 SPSS 22.0 进行因子分析、聚类分析。

2 结果

通过检索与筛选,最终确定 605 首中药复方,对中药复方进行整理,建立治疗 DM 的中药复方数据库。见表 1。

表 1 中药复方治疗 DM 方剂数据库

中药复方	甘草	人参	茯苓	天花粉	麦冬	黄连	生地黄	知母	石膏	黄芪	黄芩
萎连丸	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
棘钩子散	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
加减钱氏白术散	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
清上止消丹	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
消饮散	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
黄耆汤	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0
当归润燥汤	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
生津甘露汤	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
黄连猪肚丸	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0
耆参五味汤	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
地骨皮散	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1
三和甘露饮	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0
增损肾沥汤	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1
黄连散	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	1
栝楼丸	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
麦门冬散	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
人参饮	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
天花散	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
玉液汤	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0

2.1 频数、频率分析

2.1.1 高频中药频数、频率分析 共涉及中药 426 味,平均频数为 9.9,排除频数在平均频数以下单味中药,共剩高频中药 93 味。使用频数及频率最高为甘草,占中药复方数的 32.23%;第二为麦冬,占中药复方数的 30.08%,较甘草有所下降;第三为人参,占中药复方数的 27.10%,较麦冬比例小降;第四分为茯苓,频率均为 25.12%,第五为天花粉,频率 24.63%,第六为黄连,占中药复方数的 23.47%。前 6 味中药使用频率均超过 20,可见甘草、麦冬、人

参、茯苓、天花粉、黄连在治疗 DM 中药复方较为常用,其中以甘草最为核心。见表 2。

表 2 高频中药频数、频率分析

序号	药物	频数 (次)	频率 (%)	序号	药物	频数 (次)	频率 (%)
1	甘草	195	32.23	48	柴胡	22	3.64
2	麦冬	182	30.08	49	牡丹皮	22	3.64
3	人参	164	27.10	50	玄参	22	3.64
4	茯苓	152	25.12	51	赤石脂	22	3.64
5	天花粉	149	24.63	52	桂枝	22	3.64
6	黄连	142	23.47	53	天冬	21	3.47
7	生地黄	93	15.37	54	槟榔	21	3.47
8	知母	89	14.71	55	栀子	21	3.47
9	石膏	72	11.90	56	杏仁	20	3.31
10	黄芪	71	11.74	57	厚朴	19	3.14
11	黄芩	70	11.57	58	半夏	19	3.14
12	五味子	66	10.91	59	川芎	19	3.14
13	葛根	62	10.25	60	枇杷叶	18	2.98
14	熟地黄	58	9.59	61	胡椒	18	2.98
15	肉桂	55	9.09	62	芦根	18	2.98
16	当归	54	8.93	63	磁石	18	2.98
17	泽泻	53	8.76	64	滑石	18	2.98
18	牡蛎	47	7.77	65	铁粉	18	2.98
19	白芍	45	7.44	66	龙骨	17	2.81
20	地骨皮	44	7.27	67	犀角	16	2.64
21	铅丹	42	6.94	68	大枣	16	2.64
22	白术	40	6.61	69	小麦	16	2.64
23	大黄	39	6.45	70	丹砂	16	2.64
24	山药	37	6.12	71	桑螵蛸	16	2.64
25	乌梅	36	5.95	72	白茅根	15	2.48
26	苦参	35	5.79	73	巴戟天	15	2.48
27	枳壳	34	5.62	74	金箔	15	2.48
28	山茱萸	34	5.62	75	竹叶	15	2.48
29	生姜	33	5.45	76	桔梗	14	2.31
30	桑白皮	33	5.45	77	远志	14	2.31
31	麝香	32	5.29	78	防己	14	2.31
32	瓜蒌	32	5.29	79	白薇	13	2.15
33	菟丝子	28	4.63	80	枸杞子	13	2.15
34	木香	28	4.63	81	木通	13	2.15
35	石斛	27	4.46	82	车前子	13	2.15
36	茯神	27	4.46	83	鹿茸	13	2.15
37	陈皮	27	4.46	84	银箔	13	2.15
38	防风	26	4.30	85	冬瓜	12	1.98
39	黄柏	26	4.30	86	豆豉	12	1.98
40	牛膝	25	4.13	87	细辛	11	1.82
41	附子	25	4.13	88	莲肉	11	1.82
42	土瓜根	25	4.13	89	藿香	10	1.65
43	干姜	23	3.80	90	前胡	10	1.65
44	升麻	23	3.80	91	水银	10	1.65
45	肉苁蓉	23	3.80	92	萆薢	10	1.65
46	蜜	23	3.80	93	青皮	10	1.65
47	鸡内金	23	3.80				

2.1.2 高频中药功效频数、频率分析 补气药最为常用,占中药复方数量的 12.94%,在补气药中,以甘草、人参、黄芪等较为常用;排在第二、三位分别为

清热泻火药、清热燥湿药,频数分别为 364、273,二者较为相近,其中清热泻火药以天花粉、知母、石膏等较为常用,清热燥湿药以黄连、黄芩、苦参等较为常用。二者与补气药比较则下降较多,由此可见补气药为复方中的核心。见表 3、图 1。

表 3 高频中药功效频数、频率分析

序号	功效	中药	频数 (次)	频率 (%)
1	补气药	甘草、人参、黄芪、白术、山药、 蜜、大枣	546	12.94
2	清热泻火药	天花粉、知母、石膏、栀子、芦 根、竹叶	364	8.63
3	清热燥湿药	黄连、黄芩、苦参、黄柏	273	6.47
4	补阴药	麦冬、石斛、天冬、枸杞	243	5.76
5	利水消肿药	茯苓、泽泻、冬瓜皮子	217	5.14
6	补血药	熟地黄、当归、白芍	153	3.72
7	清热凉血药	生地黄、牡丹皮、玄参、犀角	153	3.63
8	敛肺涩肠药	五味子、乌梅、赤石脂	124	2.94
9	温里药	肉桂、附子、干姜、胡椒	121	2.87
10	发散风热药	葛根、升麻、柴胡、淡豆豉	119	2.82
11	理气药	枳壳、木香、陈皮、青皮	99	2.35
12	发散风寒药	生姜、防风、桂枝、细辛	92	2.18
13	补阳药	菟丝子、肉苁蓉、巴戟天、鹿茸	79	1.87
14	重镇安神药	磁石、龙骨、朱砂、金箔、银箔	79	1.87
15	止咳平喘药	桑白皮、苦杏仁、枇杷叶	72	1.71
16	平抑肝阳药	牡蛎、铁粉	65	1.54
17	固精缩尿止带药	山茱萸、桑螵蛸、莲子	61	1.45
18	清虚热药	地骨皮、白薇	57	1.35
19	养心安神药	茯神、小麦、远志	57	1.35
20	清热化痰药	瓜蒌、桔梗、前胡	56	1.33
21	利尿通淋药	滑石、木通、车前子、萆薢	54	1.28
22	拔毒化腐生肌药	铅丹	42	1.00
23	攻下药	大黄	39	0.92
24	开窍药	麝香	32	0.76
25	驱虫药	槟榔、水银	31	0.73
26	化湿药	厚朴、藿香	29	0.69
27	活血调经药	牛膝	25	0.59
28	清热解毒药	土瓜根	25	0.59
29	消食药	鸡内金	23	0.55
30	活血止痛药	川芎	19	0.45
31	温化寒痰药	半夏	19	0.45
32	凉血止血药	白茅根	15	0.36
33	祛风湿热药	防己	14	0.33

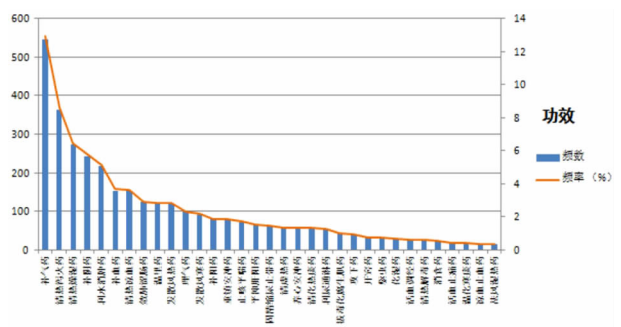


图 1 高频中药功效频数、频率分析

2.1.3 高频中药归经频数、频率分析 高频中药共涉及归经 12 条,高频中药归经前五位为肺、脾、心、胃、肾 5 条经脉,依次占高频中药数量的 18.41%、15.81%、15.27%、14.61%、12.56%,可见在治疗 DM 中药复方中,归肺、脾 2 条经脉为主,其中归肺经为核心,心经、胃经、肾经次之,同时也提示在 DM 调治肺、脾胃与心肾的重要性。见表 4、图 2。

表 4 高频中药归经频数、频率分析

序号	归经	频数(次)	频率(%)
1	肺经	1 943	18.41
2	脾经	1 668	15.81
3	心经	1 611	15.27
4	胃经	1 542	14.61
5	肾经	1 325	12.56
6	肝经	1 066	10.1
7	大肠经	551	5.22
8	胆经	338	3.2
9	膀胱经	255	2.42
10	小肠经	146	1.38
11	心包经	58	0.55
12	三焦经	49	0.46

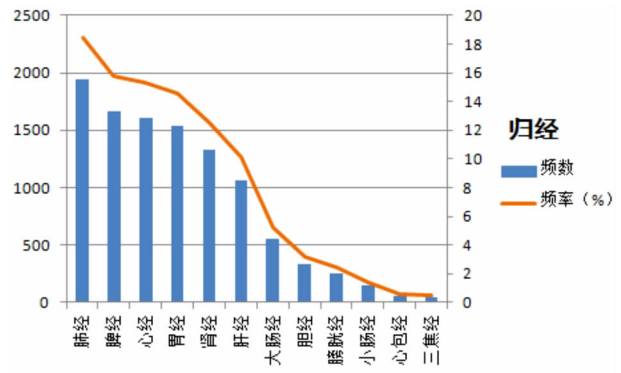


图 2 高频中药归经频数、频率分析

2.1.4 高频中药四气频数、频率分析 高频中药四气前三位分别为为寒、平、微寒、温、微温,依次占高频中药数量的 27.82%、19.50%、18.38%、13.41%、12.68%,频数均超过 400,可见在治疗 DM 中药复方中,寒、平、微寒、温、微温性药较常选用。见表 5、图 3。

表 5 高频中药四气频数、频率分析

序号	四气	频数(次)	频率(%)
1	寒	946	27.82
2	平	663	19.5
3	微寒	625	18.38
4	温	456	13.41
5	微温	431	12.68
6	凉	86	2.53
7	大热	80	2.35
8	大寒	72	2.12
9	热	41	1.21

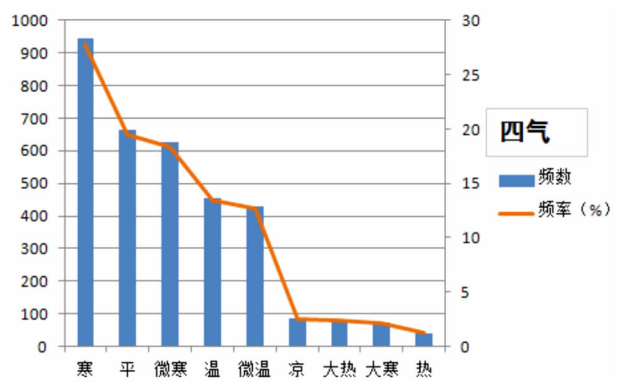


图 3 高频中药四气频数、频率分析

2.1.5 高频中药五味频数、频率分析 高频中药五味前三位为甘、苦、辛、微苦,依次占高频中药数量的 41.22%、17.06%、15.98%、9.63%,频数均超过 500,可见在治疗 DM 中药复方中,甘、苦、辛、微苦味药较常选用。见表 6、图 4。

表 6 高频中药五味频数、频率分析

序号	五味	频数(次)	频率(%)
1	甘	2 257	41.22
2	苦	934	17.06
3	辛	875	15.98
4	微苦	527	9.63
5	淡	265	4.84
6	酸	262	4.79
7	咸	212	3.87
8	涩	120	2.19
9	微甘	23	0.42

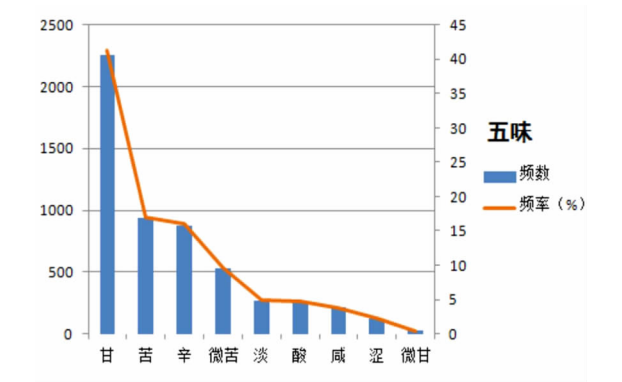


图 4 高频中药五味频数、频率分析

2.1.6 因子分析结果 对出现频数在 33 次及以上的中药进行因子分析,结果见表 7、图 5。从表 7 结果可知,球型检验的 KMO 值为 0.670 > 0.5, $P < 0.05$,说明可进行因子分析。根据特征根大于 1 的情况最后提取 10 个公因子,累积贡献率达 33.33%。见表 8。根据载荷系数大于 0.5 的原则,最终提取 5 组影响 DM 治疗的不同药物组合因子见表 9,提取结果及每组药物反映的具体治法见表 10。

表 7 KMO 和 Bartlett 的检验

取样足够度的 Kaiser-Meyer-Olkin 度量		0.670
Bartlett 的球形度检验	近似卡方	2 997.104
	df	435
	Sig.	0.000

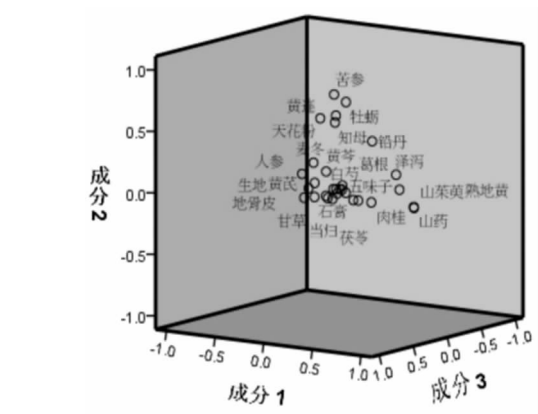


图 5 旋转空间中的成分图

2.1.7 聚类分析结果 对出现的频数在 33 次及以

上的中药进行聚类分析,分析结果及药物而组合提取的结果见图 6、表 11。

3 讨论

现代研究表明 DM 的病因和和发病机制极为复杂,至今尚未完全阐明。其不同类型 DM 病因也尽不相同,即使在同一类型中也存在着一定的差异性。总体来说,遗传因素和环境因素共同参与其发病。从胰岛β细胞合成和分泌胰岛素开始至胰岛素经血液循环到达靶器官与受体结合引发特异效应的过程中,只要某一环节出现异常均可导致 DM 的发生^[1]。

中医学中消渴病病名最早见于唐·王焘《外台秘要》:“消渴病有三:一渴而饮水多,小便数,无脂似麸片甜者,皆是消渴病也”。中医学认为,消渴的发病常因先天禀赋不足,或饮食不节,或情志失调,亦或劳倦内伤导致机体阴津亏损,燥热偏盛^[4]。《景岳全书》道:“消,销烁也,亦消耗也。凡阴阳气血日

表 8 解释的总方差

成份	初始特征值			提取平方和载入			旋转平方和载入		
	合计	方差(%)	累积(%)	合计	方差(%)	累积(%)	合计	方差(%)	累积(%)
1	3.094	10.315	10.315	3.094	10.315	10.315	2.309	7.698	7.698
2	2.736	9.121	19.435	2.736	9.121	19.435	2.296	7.653	15.350
3	2.169	7.229	26.664	2.169	7.229	26.664	1.891	6.303	21.653
4	1.629	5.431	32.095	1.629	5.431	32.095	1.859	6.196	27.849
5	1.488	4.959	37.054	1.488	4.959	37.054	1.855	6.183	34.032
6	1.367	4.557	41.611	1.367	4.557	41.611	1.678	5.593	39.625
7	1.252	4.172	45.783	1.252	4.172	45.783	1.290	4.300	43.925
8	1.142	3.807	49.590	1.142	3.807	49.590	1.287	4.289	48.214
9	1.072	3.573	53.163	1.072	3.573	53.163	1.277	4.255	52.469
10	1.024	3.414	56.577	1.024	3.414	56.577	1.233	4.109	56.577
11	0.989	3.298	59.875						
12	0.952	3.173	63.048						
13	0.888	2.959	66.006						
14	0.875	2.915	68.922						
15	0.841	2.805	71.727						
16	0.814	2.714	74.440						
17	0.762	2.541	76.981						
18	0.741	2.470	79.451						
19	0.694	2.314	81.766						
20	0.670	2.234	83.999						
21	0.600	2.001	86.000						
22	0.593	1.975	87.976						
23	0.575	1.915	89.891						
24	0.535	1.783	91.674						
25	0.512	1.706	93.381						
26	0.495	1.651	95.032						
27	0.436	1.455	96.487						
28	0.414	1.379	97.866						
29	0.350	1.168	99.033						
30	0.290	0.967	100.000						

注:提取方法:主成份分析

表 9 旋转成份矩阵^a

药物	成份									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
山茱萸	0.796				0.132					
熟地黄						0.795	0.159	-0.112		
泽泻	0.482	0.127	-0.145		0.173	0.281		0.329	-0.210	0.112
五味子		0.582			-0.133	0.235			0.285	
苦参					0.120				0.780	
牡蛎		0.680					-0.242		-0.243	
知母		0.534		0.129		0.342	0.119		0.188	-0.153
生地黄			0.584	0.351	-0.126	-0.103				
麦冬		0.275	0.487		-0.125	0.139			0.245	0.349
人参		0.306	-0.461		-0.135	0.193	-0.165	0.127		
肉桂	0.295	-0.103			0.632		0.167			0.164
桑白皮				-0.176				0.662	0.106	
枳壳				0.204		-0.122		0.600		-0.131
乌梅			-0.188	0.178	-0.123	-0.143	-0.245		0.471	0.464
生姜					0.132				-0.110	0.793

注:提取方法:主成份;旋转法:具有 Kaiser 标准化的正交旋转法;^a. 旋转在 16 次迭代后收敛

表 10 药物组合因子提取结果

序号	药物组合因子	治法
1	山茱萸、熟地黄	补益肝肾,填精益髓
2	生地黄、知母、苦参	滋阴清热
3	牡蛎、五味子	收敛固涩
4	肉桂、生姜	温阳散寒
5	桑白皮、枳壳	理气化痰

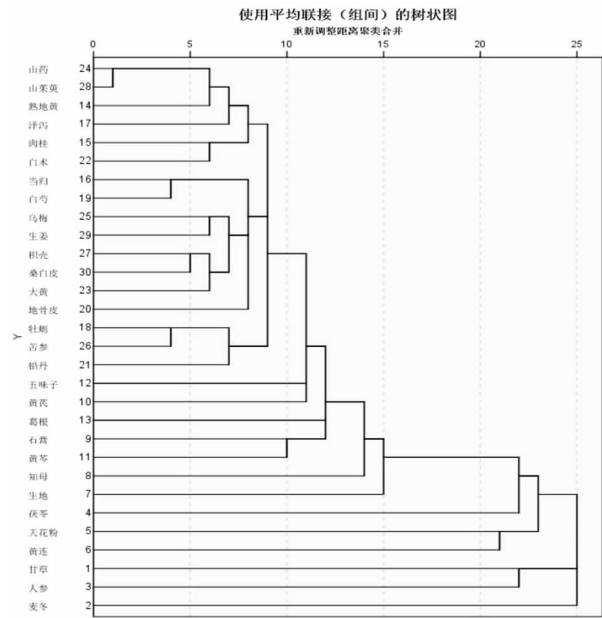


图 6 聚类分析谱系图

表 11 聚类分析药物组合提取结果

序号	药组	序号	药组
1	山药、山茱萸	6	枳壳、桑白皮
2	肉桂、白术	7	牡蛎、苦参
3	当归、白芍	8	黄芩、五味子
4	乌梅、生姜	9	黄芩、石膏
5	天花粉、黄连	10	甘草、人参

见消败者,皆谓之消”。《广韵·薛韵》曰:“渴,水尽也”。可见消渴病乃水液枯竭,气血阴阳衰败,而口渴多饮之病,其病多虚、多火,病位为肺胃肾。燥热伤肺,津液敷布失常可见口渴多饮、小便频数;燥热伤及脾胃,胃火炽盛,脾阴不足可见口渴多饮、多食易饥;水谷精微不能营养肌肉则形体消瘦;肾失濡养,开阖失职可见小便味甘。故临床根据燥热伤及部位的轻重,常将消渴分上、中、下三消论治,即《证治要诀》所言:“渴而多饮为上消(经谓膈消),消谷善饥为中消(经谓消中),渴而便数有膏为下消(经谓肾消)”^[4]。

3.1 现代医家对消渴病的见解

DM 发病机制并不单一,而是复杂多元化的。目前国内外医学界对其治疗方案较为单一,现有治疗方法的疗效也远远不能让人满意,而中医药在 DM 及其并发症的防治过程中发挥了巨大的作用。虽然各大医家持不同见解,但基本遵循中医的整体观念、辨证施治基本理论^[8]。现将部分医家对于 DM 的研究简列如下。

3.1.1 阴虚燥热论 施今墨教授^[9]认为消渴以虚为本,阴虚燥热是消渴的基本病机,消渴病乃因火炎于上,阴亏于下,水火不相既济而发病,临床上以虚证、热证为多,治疗上创立 DM 10 法:养阴生津法、益气健脾法、清热解毒法、滋肾养血法、敛精固涩法、活血化痰法、平肝潜降法、芳化醒脾法、润肠通便法、回阳固脱法^[10]。

3.1.2 脾气亏虚论 程益春教授^[11]认为脾气亏虚、肾气不足是消渴病的病理基础,强调“脾虚”

在DM病因病机中占有重要地位,提出了治疗DM以健脾益气为主要治疗大法,即“脾虚致消、理脾愈消”理论。程益春教授^[12]喜用健脾八法治疗DM:健脾清胃法、健脾润肺法、健脾调肝法、健脾养心法、健脾补肾法、健脾活血法、健脾化湿法、健脾解毒法。

3.1.3 脾瘅、消渴、消瘅分期论 吕仁和教授^[13-14]根据《黄帝内经》将消渴病分为脾瘅、消渴、消瘅三阶段。“脾瘅”,相当于DM前期,可见口甘,由多食甘美所致,若长期嗜食甘美,可使形体肥胖,甘肥厚味蕴而为热,内聚陈气阻滞气机,进一步发展可转为“消渴”,即临床期DM。而消渴病进一步发展,血脉不行,则可发为“消瘅”,即DM多种并发症。治疗上脾瘅期宜调理脏腑、疏通经络、行气解郁、健脾益气;消渴期则以减甘满、清内热、除陈气为主;消瘅期,宜标本兼顾,补脆弱之脏器,同时应注重在活血化瘀治法的基础上采用散结消聚、通活血脉之法。

3.1.4 肝肾亏虚论 查玉明教授^[15]认为肝肾阴虚是DM发病之根本,各种致病因素郁于体内化火伤阴,阴精亏损,肝肾同源,肝肾同病。燥热为其标候,湿热、湿寒是其化,气阴两虚是其常,络脉瘀阻是其常,火热湿浊瘀是其因,阴阳衰竭是其果。治疗中强调温阳化湿、健脾益气、活血化瘀。其在临床中通常将DM分为燥热证、湿证、气阴两虚证、络脉瘀阻证、阴阳虚衰证进行论治。

3.1.5 血瘀论 祝谌予教授^[16]认为DM不仅有阴虚燥热的病机,随着病程进展还会出现气阴两虚、脾肾虚衰、络脉瘀阻、阴阳衰竭的表现。其在治疗上不独执滋阴清热一法,而是把握气阴两伤、脾肾俱亏、络脉瘀阻之基本病机,以益气养阴、培补脾肾、活血化瘀为治疗大法,随证变通。祝老最早采用活血化瘀法治疗DM,开创了活血化瘀法治疗DM的先河。祝谌予认为气阴两伤、血脉瘀滞常贯穿于DM的始终,并自拟益气养阴、活血化瘀降糖基本方。

3.1.6 三因五损论 刘启庭教授^[17]认为,认为消渴之发生,乃阴阳失衡、脏腑功能失调所致,立三阴五损说。三因,即气虚、阴虚、燥热三大病理因素。消渴的基本病机,以气阴不足为本,燥热偏盛为标。五损即心、肝、脾、肺、肾五脏虚损,是消渴患者脏腑功能失调的具体体现。在治疗上从肺脾肾三脏着手,滋养培本,益气养阴,温补元阳,同时活血化瘀贯穿全程,自拟治疗消渴病基本方。

纵观历代医家及近代名医,大多认为消渴病发

病的基本病机为燥热偏盛,日久耗气伤阴,气阴两虚,最终进展为阴阳虚衰,其中可夹杂气滞、食积、痰湿、瘀血等为患。故治疗上多以益气养阴、清热泻火、滋阴清热、健脾利湿、活血化瘀为主。虽说阴虚燥热是DM的病因病机,然而各大医家对于DM的治疗方案持有不同的见解。中医的辨证是否与DM的分型及发病机制存在一定的关联性呢?牛仁秀总结2型DM中医证型与胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能的相关性提示,各研究对于各证型与胰岛素抵抗及胰岛素缺乏关系争论不一,其研究表明DM阴虚热盛证、气阴两虚证、阴阳两虚证或多或少都与胰岛素抵抗相关,但痰瘀标证是导致胰岛素抵抗的关键因素;此外,随着病程进展,胰岛素β细胞功能逐渐下降,且与气虚(阳虚)关系较为密切,可见胰岛素缺乏与本虚证(气虚或阳虚)密切相关^[18]。因此,胰岛素抵抗与胰岛素β细胞功能下降与中医证型的相关性有待进一步探讨。

3.2 高频中药功效分析

高频中药功效频数、频率分析结果表明,补气药、清热泻火药、清热燥湿药、补阴药、利水消肿药、补血药、清热凉血药较为常用,分别占总频数的12.94%、8.63%、6.47%、5.76%、5.14%、3.72%、3.63%。

3.2.1 补气药 数据统计显示历代医家治疗DM以补气药最为常用,其占总频率的12.94%,其中以甘草、人参、黄芪、白术等较为常用,这与现代部分医家的脾气亏虚论不谋而合。马国庆教授^[19]自拟益气健脾汤(黄芪30g、山药30g、太子参15g、白术15g、陈皮15g、茯苓15g、半夏15g、焦三仙各15g、炙甘草10g)治疗2型DM脾气亏虚证,患者血糖水平及消渴病症状较对照组明显改善;罗关靖等^[20]自拟益气健脾方药(黄芪30g、黄精15g、党参15g、鸡内金15g、山药30g、白术10g、茯苓10g、丹参10g)联合二甲双胍治疗2型DM患者,发现观察组较对照组血糖、糖化血红蛋白及胰岛素抵抗指数有所改善,益气健脾方能改善胰岛素抵抗,增强胰岛素的敏感性。

3.2.2 清热泻火药 清热泻火药居第2位,在中药复方中使用频率为8.63%,其中以天花粉、知母、石膏、栀子较多见。消渴病燥热为标,其中以肺胃热盛为主,燥热甚易耗气伤阴,燥热不除则阴津愈损,病情愈重,故以天花粉、知母等养阴清热之品。康小明^[21]采用四逆散合石膏汤加味(柴胡、白芍、枳实、甘草、生石膏、知母、天花粉、地骨皮、蒺藜、麦门冬、

茯苓、香附、黄连、生地黄、玄参、苍术、黄芪、山药等)治疗 2 型 DM 51 例,总有效率达 84.31%。

3.2.3 清热燥湿药 清热燥湿药居第 3 位,其所占频率为 6.47%,药用黄连、黄芩、苦参、黄柏为主。《素问·奇病论》曰:“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”。我们认为 DM 多为过食肥甘,内热中满所致。在此用以清热燥湿之药乃其内热不仅为燥热、湿热、痰热、瘀热等热邪为患亦可伤阴耗液,促其发生发展。王安军^[22]总结泻心汤研究进展提示泻心汤能显著降低模型鼠的血糖,改善糖耐量减退;降低血脂、胰岛素水平和胰岛素抵抗指数,提高胰岛素敏感指数。

3.2.4 补阴药 补阴药居第四位,占总频数的 5.76%,诸多医家喜用麦冬、石斛、天冬之属。阴虚为 DM 之本,故以养阴之品防止阴津耗竭。孔德伟^[23]以养阴消渴汤(丹参、生地黄、黄连片、麦冬、山药以及葛根各 15 g,黄精、知母、枸杞子各 12 g,甘草、枳壳各 6 g,黄芪 30 g,天花粉 20 g)治疗 2 型 DM,其观察组治疗后血糖及糖化血红蛋白水平较对照组改善明显。

3.2.5 利水消肿药 利水消肿药居第五位,占总频率的 5.14%,其中茯苓、泽泻居多。诚消渴病乃阴虚燥热属,予渗利水湿,阴伤愈重,岂不南辕北辙乎?《素问》所载:“肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”“消瘴,偏枯,肥贵人,则膏粱之疾也”。消渴病乃过食肥甘厚味之品,伤脾化湿,聚痰蕴热所发,故微佐以甘淡利湿泻热之品。查玉明教授强调治消渴病勿忘化湿,喜用甘露饮及参苓白术散加减。

3.2.6 补血药 补血药居第六位,所占比例为 3.72%,消渴病病机为阴虚燥热,阴精亏损,肝肾同源,肝肾同病,故许多医家常用滋阴养血、补益肝肾之品,如熟地黄、当归、白芍等药。陈相等^[24]对含当归的中药复方进行临床疗效分析,研究结果显示含当归的中药复方在改善 DM 胰岛素抵抗、抑制 DM 肾病和周围神经病变发展等方面具有一定疗效。

3.2.7 清热凉血药 清热凉血药居第七位,其在中药复方中所占比例为 3.63%,生地黄、牡丹皮、玄参为现各医家所常用之药。自祝谌予教授开创了活血化瘀法治 DM 的先河之后,许多医家都认可血瘀贯穿 DM 全病程,治疗中活血化瘀必不可少,牡丹皮、赤芍、丹参等既能清热凉血,又能活血化瘀之药

备受关注。

各大医家对于 DM 的中医诊治尚存一定的差异,能否依据数据挖掘及文献检索资料对 DM 诊治进行一定的归类呢?孙杰等^[25]表明中医药对 DM 的解读可以通过现代生物学手段进行,从神经内分泌调节(下丘脑、脑肠轴)、胰岛素利用组织(肝、肾、肌肉)、胰岛素生成组织(胰腺)中基因蛋白表达的变化,胰岛素灭活组织(肝脏),DM 并发症组织器官(微循环、肾、心、眼)的分子变化,肠道微生物的改变,血脂血清指标等,来研究中药对胰岛素抵抗和 DM 作用,探讨中药改善胰岛素抵抗、治疗 DM 的机制。比如气虚的治疗可以通过调节神经内分泌;肝虚可以通过治疗脂肪肝、保护肝细胞进行调节等;肾虚可以通过改善 DM 肾病及肾脏的功能来改善。因此,如何用现代生物学技术挖掘中医药文化的精华十分重要。

3.3 高频中药功效分析

高频中药功效频数、频率分析结果显示,甘草、麦冬、人参、茯苓、天花粉、黄连为高频中药所占比例较大的,分别为 32.23%、30.08%、27.10%、25.12%、24.63%、23.47%。

3.3.1 甘草 甘草为补气药,性味甘平,入心、肺、脾、胃经,具有补脾益气、清热解毒、调和诸药的功效。《药品化义》:“甘草,生用凉而泻火,主散表邪,消痈肿,利咽痛,解百药毒,除胃积热,去尿管痛,此甘凉除热之力也。炙用温而补中,主脾虚滑泻,胃虚口渴,寒热咳嗽,气短困倦,劳役虚损,此甘温助脾之功也”。甘草生用有清热泻火之功,炙用有甘温助脾之妙。各家治消渴辅以甘草其用有三:甘草气色臭味中正和平,走中宫而入脾胃,健脾益气而止消,以脾虚致消论相合,此其一也;其二,甘凉除脾胃之郁火,使脾之转津复常;三者调和诸药,各有所归。现代药理研究^[26]表明,甘草及其有效成分有保护胰腺 β 细胞、刺激胰岛素分泌、对抗胰岛素抵抗、抑制 α 葡萄糖苷酶等作用。

3.3.2 麦冬 麦冬为补阴药,性甘味微苦微寒,归心、脾、胃经,有养阴润肺、益胃生津、清心除烦的功效。《神农本草经》将麦冬列为养阴润肺的上品,言其“久服轻身,不老不饥”;《雷公炮制药性解》载:“止消渴,阴得其养;补虚劳,热不能侵。”叶天士将麦冬、黄连同用治消渴饮水。麦冬乃阳中微阴,去肺中伏火,味甘而润则滋养脾血,故可治消渴。实验研究^[27]证明麦冬能改善 DM 小鼠的血糖及糖化水平;现代药理研究^[28]证明麦冬水提物、多糖通过影响核

转录因子- κ B (NF- κ B) 通路,促进瘦素、脂联素蛋白表达,增加对胰岛素的敏感性等途径对在体大鼠或离体细胞达到降血糖作用。

3.3.3 人参 人参为补气药,性甘、微苦微温,归脾、肺、心、肾经,有大补元气、补脾益肺、生津养血之效。《神农本草经》言其味甘微寒补五脏,《本草经集注》载其能止消渴,《雷公炮制药性解》言其止渴生津,其味甘健脾补肺益肾,气血充足而渴自止,故多用于消渴病。相关研究^[29]提示,人参提取物、人参多糖等成分有增加胰岛素的敏感性、改善胰岛抵抗、促进外周组织及靶器官对糖原的利用,以及改善糖代谢紊乱等药理作用。

3.3.4 茯苓 茯苓为利水消肿药,味甘淡性平,归心、肺、脾、肾经,具有利水渗湿、健脾的作用。《神农本草经》《本草经集注》《本草经解》皆谓茯苓能止消渴,何也?茯苓色白入肺,味甘和脾,通调水道,下通膀胱,使火有去路,热去阴伤自愈,故可以治疗消渴。黄聪亮等^[30]以茯苓多糖治疗 DM 小鼠提示茯苓多糖能有效地降低血糖、血清胰岛素、胰高血糖素及血脂水平,能提高小鼠葡萄糖耐受力,改善糖耐量的异常。李琪等^[31]分析 200 例住院 DM 患者用药规律示甘草、茯苓等补气药使用频次最高。

3.3.5 天花粉 天花粉为清热泻火药,味甘微苦性微寒,归肺、胃经,具有清热泻火、生津止渴之功。《神农本草经》:“主消渴,身热,烦满,大热,补虚安中,续绝伤”。《本草汇言》:“天花粉……又其性甘寒,善能治渴,从补药而治虚渴,从凉药而治火渴,从气药而治郁渴,从血药而治烦渴,乃治渴之要药也”。其味甘微苦酸,酸能生津,故能止渴润枯,微苦降火,甘不伤胃,故能止消渴。其与麦冬、沙参、芦根、生地黄等相伍可治燥伤肺胃、气阴两伤之证,如沙参麦冬汤、参花散等。研究^[32]证明天花粉 TKL 等成分对血糖、血脂水平均有显著的调节作用,可促进糖、脂代谢良性循环。

3.3.6 黄连 黄连为清热燥湿药,性味苦寒,归心、脾、胃、肝、胆大肠经,具有清热燥湿、泻火解毒的功效。黄连为大苦大寒之品,用之降火燥湿,泻心脾之火而止渴。研究^[33]表明虽然目前黄连的降糖机制有所争议,但小檗碱促进胰岛 β 细胞的修复和再生,增加胰岛素敏感性,提高 GLP-1 水平等机制无可争议。

3.4 高频中药归经、四气五味分析

3.4.1 归经 高频中药归经频数、频率分析表明,

以归肺、脾、心、胃、肾 5 条经脉为主,可见消渴病位主要在肺,与脾胃、心肾密切相关。肺为水上之源,布散津液,燥热伤肺,津液失布则口干多饮,肺不布津则水液下行直趋尿道可见多尿。脾主运化,为胃行其津液,胃主腐熟水谷。燥热伤及脾胃,脾运失常,不能为胃行津,胃火炽盛,阴虚更重,可见口干多饮,多食易饥;脾虚不能传输水谷精微,下入小便可可见小便甘甜;精微失布,机体失于濡养,可见消瘦乏力。肾为一身阴阳之根本,禀赋不足,或热病、劳欲过度,耗伤阴精,肾阴亏虚则虚火上燔,波及心肺则口干多饮,中及脾胃则消谷善饥、乏力;开阖失司,则精微不固,小便量多味甜。各脏腑可互相影响,出现多种症状。

3.4.2 四气五味 高频中药四气、五味频数、频率分析表明,四气以寒、平、微寒、温、微温为主,五味以甘、苦、辛、微苦为主,甘苦寒能养阴清热,泻火,燥湿,以补阴药、清热泻火药、清热燥湿药为主,养阴治其本,清热泻火燥湿治其标;甘平温能益气健脾,以补气药为主,故能补益脾肺,理脾愈消;辛温走窜,理气活血,以温里药、理气药等为主,气血畅通则诸病自愈。

3.5 因子分析和聚类分析结论 因子分析可得 5 个药组,对每个药组组成中药的功效进行归纳总结,共得到 5 种 DM 的治法,再次对 5 种治法进行归纳总结,主要体现出补虚与泻实的治疗原则。其中补虚以滋阴养血、益气健脾治法为主,针对阴虚以治本;泻实以清热、化痰、行气活血为主以祛邪,防止病情进展,邪热进一步耗伤气阴。通过聚类分析,提取了 10 个常用得药对或药组,以滋阴清热、益气健脾、理气活血、补益肝肾为主。

综上所述,本研究数据挖掘结果较为理想,符合古代与现代医家对于该病的病因病机、治法用药的认知和临床实际,故可对中医临床诊治 DM 提供临床参考依据。

参考文献

- [1]葛均波,徐永健.西医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2014:87.
- [2]杨文英.中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J].中国科学,2018,48(8):812-819.
- [3]赵进喜,肖永华.吕仁和经验集[M].北京:人民军医出版社,2009:4-8.
- [4]吴勉华,王新月.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2012:384-385.
- [5]何清波,苏炳华,钱元.医学统计学及其软件包[M].上海:上海科学技术文献出版社,2003:285.

- [6] 沈毅,傅萍,孔丽娅. 数据挖掘方法在名老中医用药规律研究中的应用[J]. 中医杂志, 57(10):890-892.
- [7] 孙振球,徐勇勇. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:26.
- [8] 史丽伟,倪青. 当代名医辨治糖尿病用药经验举隅[J]. 河北中医, 2018, 40(2):165-169.
- [9] 庞博,赵进喜,王世东,等. 施今墨诊疗糖尿病学术思想与临证经验[J]. 世界中医药, 2013, 8(1):61.
- [10] 李德珍,刘恒岳. 施今墨论治糖尿病经验初探[J]. 甘肃中医, 2001, 14(4):6-7.
- [11] 徐灿坤. 程益春治疗糖尿病经验撷谈[J]. 山东中医杂志, 2010, 29(10):717-718.
- [12] 徐云生. 程益春健脾八法治疗糖尿病[J]. 山东中医药大学学报, 1998, 22(2):135-136.
- [13] 赵进喜,王世东等. 吕仁和教授诊治糖尿病与肾病学术思想与传承[J]. 现代中医临床, 2016, 23(3):2.
- [14] 傅强,王世东,肖永华,等. 吕仁和教授分期辨治糖尿病学术思想探微[J]. 世界中医药, 2017, 12(2):21-24.
- [15] 张秋兰,李全民. 脑心通胶囊治疗糖尿病合并稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国医药, 2013, 8(2):250.
- [16] 董振华. 祝湛予治疗糖尿病经验举要[J]. 中国医药学报, 1993, 8(1):43-45.
- [17] 李琪,高阳. 刘启庭辨治消渴经验撷菁[J]. 甘肃中医, 1998, 11(2):6-8.
- [18] 牛仁秀. 2 型糖尿病中医证型与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的相关性研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2008.
- [19] 陈宇. 益气健脾汤治疗 2 型糖尿病(脾气亏虚型)临床疗效观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2018.
- [20] 罗关靖,刘文华,周艳霞. 自拟益气健脾方联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的疗效分析[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(20):37-38.
- [21] 康小明. 四逆散合石膏汤加味治疗 2 型糖尿病 51 例[J]. 陕西中医, 2006, 27(12):1532-1533.
- [22] 王安军,王兴华. 泻心汤实验研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2014, 26(4):99.
- [23] 段煜,裴科,蔡皓,等. 以黄芪-山茱萸治疗糖尿病肾病为例探究药对研究的新策略[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21):3919-3926.
- [24] 陈相,范强,杨丽霞,等. 当归复方在糖尿病治疗中的运用[J]. 中医研究, 2017, 30(8):74-77.
- [25] 孙杰,刘燕,吴英杰,等. 中医药治疗 2 型糖尿病的现代生物学[J]. 世界中医药, 2018, 13(9):2367-2371.
- [26] 张明发,沈雅琴. 甘草及其有效成分的抗糖尿病药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2015, 12(1):1-5.
- [27] 何陵湘. 麦冬多糖降血糖作用的药效学观察[J]. 中国实用医药, 2007, 2(16):48-50.
- [28] 彭婉,马骁. 麦冬化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 47(2):482.
- [29] 薛涛,夏朝霞,邬丽莎,等. 人参降糖作用的研究进展[J]. 中国现代中药, 2014, 16(5):428-431.
- [30] 黄聪亮,郑佳俐,李凤林,等. 茯苓多糖对 II 型糖尿病小鼠降糖作用研究[J]. 西北药学杂志, 2016, 31(3):327-330.
- [31] 李琪,章宁静,高天,等. 200 例糖尿病患者临床用药规律分析[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(4):156-157.
- [32] 丁建营,刘春娟,郭建军,等. 天花粉化学成分的药理活性及其提取与检测方法研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(13):1859-1862.
- [33] 盖晓红,刘素香,任涛,等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(20):4922.

(2018-10-30 收稿 责任编辑:芮莉莉)