

已上市中成药治疗肾阳虚证的“病-症-药”超网络分析及核心处方发现

俞成诚, 王 念, 关 双, 冷媛媛, 刘 溪, 宋 祺, 顾 浩, 于亚南, 王 忠, 刘 骏*

中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 应用超网络法分析主治肾阳虚证的上市中成药, 以期挖掘其临床应用、关键用药及核心处方, 探寻中医药复方应用规律。**方法** 从中成药数据库和药智网中收集治疗肾阳虚证已上市中成药, 在文献数据库中检索其临床研究, 观察应用情况; 以中成药涉及的疾病和症状及中药作为超网络的节点, 采用 Apriori 算法对节点间关联规则进行分析, 以相应支持度和置信度的关联组合作为超网络的边, 构建肾阳虚证“病-症-药”超网络; 使用 Cytoscape3.9.1 软件进行网络可视化和拓扑分析, 以药物超度值衡量网络中节点的重要性, 由此挖掘肾阳虚证的主要疾病、核心处方和药物配伍规律。**结果** 筛选出 191 个复方, 涉及药味 293 种, 疾病 43 种, 症状 19 种; 其中 64 个复方有临床应用报道; 肾阳虚证核心处方是鹿茸、肉苁蓉、淫羊藿、地黄、枸杞、人参、菟丝子、补骨脂、杜仲和附子, 主要疾病是失眠和阳痿。**结论** 基于超网络筛选治疗肾阳虚证的核心处方, 从多维度体现中医药异病同治思维, 为临床诊疗与新药研发提供一定参考。

关键词: 肾阳虚; 中成药; 超网络; 核心处方; 鹿茸; 肉苁蓉; 淫羊藿; 地黄; 枸杞子; 人参; 菟丝子; 补骨脂; 杜仲; 附子; 失眠; 阳痿

中图分类号: R285; 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)24-8153-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.24.020

“Disease-symptom-herb” supernetwork analysis and core formula discovery of postmarketing Chinese patent medicines for treatment of kidney-*yang* deficiency

YU Cheng-cheng, WANG Nian, GUAN Shuang, LENG Yuan-yuan, LIU Xi, SONG Qi, GU Hao, YU Ya-nan, WANG Zhong, LIU Jun

Institute of Clinical Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To analyze the postmarketing Chinese patent drugs with the main kidney-*yang* deficiency by using the supernetwork method, in order to explore its clinical application, core herbs and core formula, and explore the application law of traditional Chinese medicine formula. **Methods** From the Chinese patent medicine database and the network of medicine intelligence network, we collected the postmarketing Chinese patent medicines for the treatment of kidney-*yang* deficiency syndrome, searched their clinical studies in the literature database, and observed their applications. The diseases and symptoms involved in Chinese patent medicines and traditional Chinese medicines were used as the nodes of the supernetwork, and the Apriori algorithm was used to analyze the association rules among the nodes, and the association combinations with the corresponding support and confidence were used as the edges of the supernetwork to construct the "disease-symptom-herb" supernetwork for kidney-*yang* deficiency. Network visualization and topological analysis were performed using the Cytoscape3.9.1 software, and the importance of nodes in the network was measured by hyperdegree of herbs, from which the main diseases, core prescriptions and drug compounding patterns of kidney-*yang* deficiency syndrome were mined. **Results** A total of 191 formulas were selected, involving 293 kinds of medicine, 43 diseases and 19 symptoms; Among them, 64 formulas were reported for clinical application; The core formulas of kidney-*yang* deficiency were *Lurong* (*Cervi Cornu Pantotrichum*), *Roucongong* (*Cistanches Herba*), *Yinyanghuo* (*Epimedii Folium*), *Dihuang* (*Rehmanniae Radix*), *Gouqizi* (*Lycii Fructus*), *Renshen* (*Ginseng Radix et Rhizoma*), *Tusizi* (*Cuscutae Semen*), *Buguzhi* (*Psoraleae Fructus*), *Duzhong* (*Eucommiae Cortex*), and *Fuzi* (*Aconiti Lateralis Radix Praeparata*). The main diseases were insomnia and impotence. **Conclusion** Based on the core formula of the treatment of kidney-*yang* deficiency, it reflects the thinking of TCM different diseases from multiple dimensions, and provides a certain reference for clinical diagnosis and treatment and new herb research and development.

收稿日期: 2023-08-13

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目; 冠心病气滞血瘀证演变的多组学融合网络核心结构可塑性研究 (CI2021A05033)

作者简介: 俞成诚 (1998—), 女, 硕士生, 研究方向为中医药防治心脑血管疾病机制研究。Tel: 17354007116 E-mail: yuchengcheng2021@126.com

*通信作者: 刘 骏 (1981—), 女, 博士生导师, 研究员, 研究方向为方剂组学指导下的复方药理机制研究、中医药临床试验设计方法学研究。Tel: 15010529005 E-mail: franlj1104@aliyun.com

Key words: kidney-yang deficiency; Chinese patent medicines; supernetwork; core formula; *Cervi Cornu Pantotrichum*; *Cistanches Herba*; *Epimedii Folium*; *Rehmanniae Radix*; *Lycii Fructus*; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Cuscutae Semen*; *Psoraleae Fructus*; *Eucommiae Cortex*; *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; insomnia; impotence

肾阳虚证是指机体阳气虚损过度, 温煦功能失调而引起的一类虚寒病症^[1], 诸多疾病在发展过程中均可出现该证型, 如阳痿、失眠、糖尿病后期^[2]、老年功能性便秘^[3-4]、原发性骨质疏松^[5]及围绝经期综合征^[6]等。在异病同治的思想指导下, 尽管疾病不同, 但均表现出肾阳虚证候时候通常采用相同的治法, 处方用药时也有相同或相似之处, 目前有大量已上市中成药能够治疗具有肾阳虚证候特征的疾病, 但上市后的中成药围绕肾阳虚证治疗的疾病、症状以及药物的配伍规律尚不明确。

目前有研究通过网络对已上市中成药进行“病-症-方-药”的规律探究^[7], 得到了具有重要临床意义的结论, 但仅对疾病、症状、药物构建单层网络分析不足以揭示中药复方有效治疗疾病的机制, 无法体现“病-症-药”之间的关系。超网络^[8]是数据规模大、连接复杂且网络嵌套网络的多层网络, 其节点和边的含义与单层网络不同, 不再单独描述为一个节点或一个边, 超网络中的超边用于表示给定集合中的组合偏好和组合移动, 而节点表示给定集合的网络。超网络近年来广泛应用于医学领域, 如胡瑞学等^[9]通过对中西医诊疗急性脑梗死超网络的构建分析不同诊疗要素对脑梗死过程差异的影响; 李蝉秀等^[10]基于阿尔茨海默症数据构建脑功能超网络, 以分析脑影像特征与基因的关联。此外, 基于遗传算法的演化超网络的研究对急性白血病、肺癌等数据集进行分类, 其结果的分类准确率和可读性更为显著^[11]。本研究运用超网络法构建肾阳虚证“病-症-药”网络, 通过对网络中超边、节点超度等的分析, 描述层间关系, 发现关键药物、常见疾病及症状, 挖掘核心处方, 探讨该证型下异病同治的用药规律, 试为临床诊疗和中成药新药研发提供新思路。

1 材料与方法

1.1 资料收集

1.1.1 上市后中成药数据库与处方筛选标准 中成药价值评估信息数据库 (<http://crd.release.daodikeji.com>) 是综合国家中药药品注册数据库、国家药品审评数据库等建立的中成药信息数据库, 广泛汇集 2020 年以前上市公开的中成药信息, 如药品的功效、类别、不良反应等多项内容。本研究检索整理

该库建库至 2021 年 10 月 1 日的数据库, 并结合以“肾阳虚、肾阳亏虚、肾阳虚损、肾虚寒、肾阳不足、肾阳虚衰、肾阳衰惫、肾阳衰微、命门火衰、肾阴阳两虚”为关键词检索药智网 (2020 年 1 月—2022 年 12 月) 中治疗肾阳虚证的中成药信息, 建立规范化数据库, 按功效主治、中药通用名合并搜索以获得处方来源。

将搜索到的处方进行标准化整理, 排除名称重复、中药组成相同和中药组成相同的处方, 中药组成不全的处方通过蒲标网 (<https://db.ouryao.com/>) 查找补全; 并去除中成药中含有的化学药成分和炮制方法。

1.1.2 上市后中成药的临床研究 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、Embase、Cochrane Library 以及 Web of Science 等数据库中上市后中成药治疗肾阳虚证的临床研究文献, 检索时限均为建库至 2023 年 6 月 15 日。中文检索词主要为“上市中成药名称”、肾阳虚、肾阳虚证、临床研究、临床观察、随机对照试验、系统综述以及 Meta 分析等; 英文检索词主要为“上市中成药名称”、Shen Yang Xu、kidney-yang deficiency、kidney yang deficiency、kidney deficiency、observational study、clinical trial、randomized controlled trial、RCT、systematic review、Meta analysis 等, 检索策略采取主题词与自由词相结合的方式。英文摘要来自于中文期刊的, 算作中文期刊, 不计入英文文献。

纳入标准: (1) 公开发表的期刊论文; (2) 单一用药或联合化学药常规治疗; (3) 全文发表的文献。

排除标准: (1) 联合外用疗法 (针灸、推拿等理疗); (2) 学位论文; (3) 会议论文; (4) 综述。

1.2 数据标准化

1.2.1 中成药信息标准化 将去重后所得处方按照说明书中“功能主治”和“中药组成”中逐词切分的方式, 将疾病、症状、中药 3 部分进行术语统一规范。为保证研究的严谨准确性, 研究者在中成药复方及临床文献筛选、数据提取以及有疑问的中成药及其数据分类过程中, 以 3 人以上讨论决定, 整理中成药的药品名称、功能主治、功效、处方组成等信息。

(1) 疾病信息标准化: 根据国际疾病分类 (international classification of diseases, ICD10/11) 编码^[12]对中成药说明书中涉及的疾病进行规范, 将逐词切分后的疾病关键词在 ICD10/11 检索, 保留检索结果, 作为疾病网络的节点, 因 ICD11 包括传统医学疾病名称, 故疾病规范时存在中医病名和西医病名共同存在的可能。

(2) 症状信息标准化: 将逐词切分后的症状关键词在《中医临床常见症状术语规范》中检索对比, 保留检索结果, 未收录的症状名称则保持统一, 作为疾病网络的节点。其中与《术语》中意思不完全相同的关键词, 经讨论后决定删除或保留。如疲劳统一为疲乏、虚弱; 老年体虚统一为体虚; 尿少、小便点滴统一为小便不利等。

(3) 中药信息标准化: 根据《中国药典》^[13]、《中药学》^[14]对说明书中的中药名称进行规范化处理, 去除化学药成分、辅料和炮制方法等。如鹿茸(去毛)/鹿茸片统一为鹿茸、制何首乌(豆酒炙)统一为何首乌、金樱子(肉/提取物)统一为金樱子、山茱萸(酒制)统一为山茱萸等。规范后的结果作为中药网络节点。

1.2.2 文献信息标准化 将“1.1.2”项得到的临床研究文献用 EndNoteX9.0 进行整理汇总, 运用 Excel 2019 软件进行梳理归纳。

1.3 数据挖掘

1.3.1 描述性分析 采用 Excel 2019 进行频次统计, 计算并统计肾阳虚证中成药涉及疾病、症状及单味药使用的频率^[16], 单味药用药次数占总用药次数的比例, 以及治疗肾阳虚证的已上市中成药剂型和兼证的分布情况。

1.3.2 常用中成药临床应用分析 对检索到的中英文文献构成进行描述, 将文献数量 ≥ 10 的处方文献进行提取, 内容包括处方、作者、对应疾病、干预措施、疗程、效果及结局指标等。

1.3.3 肾阳虚证“病-症-药”关联规则分析 运用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件中 Apriori 算法插件对已上市中成药治疗肾阳虚证的疾病、症状、药物 3 类术语进行分析^[16], 挖掘复方药物配伍规律和症状、疾病内在联系, 设置最小支持度为 10%, 置信度为 80%, 最大前项数为 1, 以疾病、症状、药物为节点, 符合支持度 $\geq 10\%$ 、置信度 $\geq 80\%$ 的关联组合为超网络的边。

1.3.4 肾阳虚证相关药物、症状及疾病单层网络构

建及单层网络核心节点识别 同一类数据的节点关联关系构成单层网络, 在各层网络中, 综合考虑介数中心性 (betweenness centrality, BC)、接近中心性 (closeness centrality, CC) 和度中心性 (degree centrality, DC)^[17], 筛选各层网络核心节点。

1.3.5 肾阳虚证“病-症-药”超网络构建 以单层网络为基础, 疾病、症状、药物存在任意两者或者三者之间的相关关系, 此时将两两或者 3 个异质节点之间的连边可视为 1 条超边, 构建已上市中成药治疗肾阳虚证多层网络 (以下简称肾阳虚证超网络), 通过计算肾阳虚证超网络中的节点超度值识别整个超网络的核心节点, 节点超度值^[18]也称超度中心性, 即包含该节点超边数量。点重要性与其所处的超边数量呈正相关。所得结果导入 Cytoscape 3.9.1 进行网络可视化。

1.3.6 超网络核心节点识别及核心处方发现 计算中药在整个“病-症-药”超网络的跨越 3 层网络的节点超度值并排序, 取排序前 10 的药物, 结合频次大于 30 的药物分析, 得到肾阳虚证超网络的核心药物, 进而筛选出治疗肾阳虚证核心处方。

同理, 计算治疗肾阳虚证主要疾病的药物跨 3 层网络的节点超度值并排序, 取排序前 10 的药物, 从而发现其主要疾病的核心处方。

1.3.7 处方相似度比较分析及主要疾病药物配伍分析 比较筛选出的治疗肾阳虚证核心处方与本研究筛选的高频药物相似性, 以及肾阳虚证核心处方与核心疾病关联的核心处方的相似性; 并分析已上市中成药治疗肾阳虚证的主要疾病的用药配伍规律。

2 结果与分析

2.1 描述性结果分析

检索得到 233 种中成药, 分别按照国药准字号、商品名、处方名去重筛选保留唯一值, 最终纳入中成药处方 190 个。

2.1.1 功效统计 根据已上市中成药治疗肾阳虚证的功效分布 (图 1-a), 肾阳虚证的中成药绝大多数以扶正为主, 辅以安神、祛瘀等。

2.1.2 兼证统计 根据已上市中成药治疗肾阳虚证兼证分布 (图 1-b), 可以发现肾阳虚证兼证主要包括脾阳虚证、气血两虚和精血亏虚证等。

2.1.3 疾病、症状频次统计 对 190 个处方中的病症进行统计分析, 共 43 个疾病, 19 个症状, 选取频次排名前 10 的疾病 (阳痿、失眠等) 与症状 (疲劳、头晕和排尿频繁等) 进行展示, 见图 2。

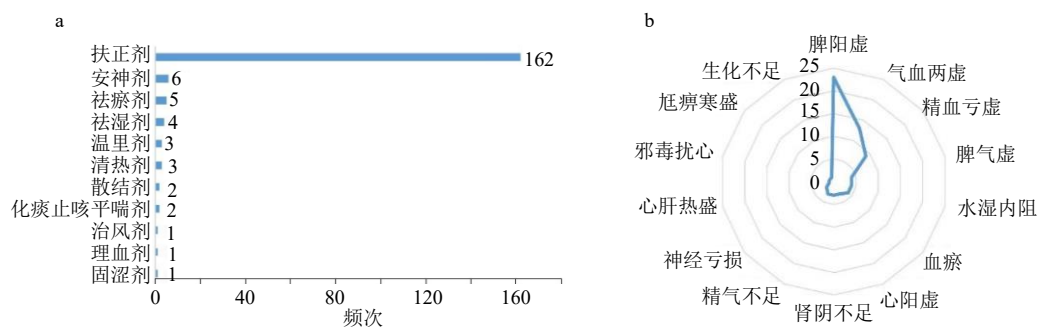


图 1 已上市中成药治疗肾阳虚证功效 (a) 和兼证 (b) 统计

Fig. 1 Efficacy (a) and concurrent evidence (b) of postmarketing Chinese patent medicines for treatment of kidney-yang deficiency

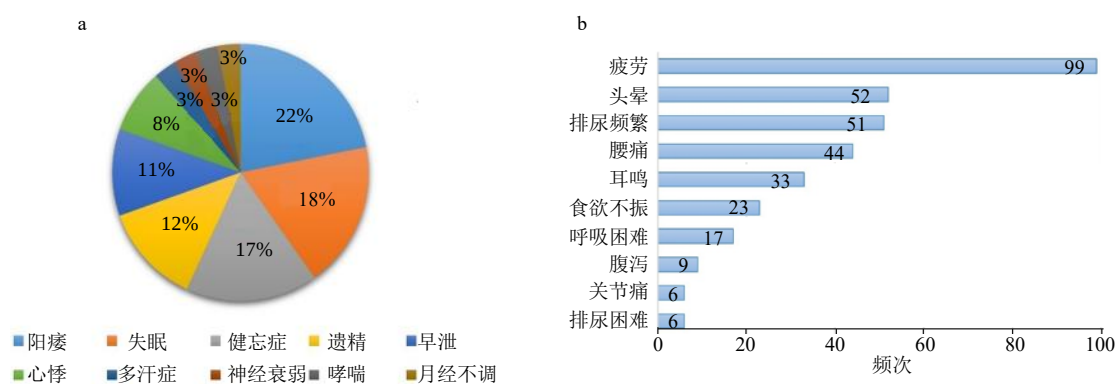


图 2 肾阳虚证的疾病 (a) 和症状 (b) 的频次统计

Fig. 2 Frequency statistics of diseases (a) and symptoms (b) of kidney-yang deficiency

2.1.4 中药频次统计 对 190 个处方中的中药进行统计分析, 涉及单味药 293 种, 出现频次 > 30 的药物见表 1。

2.2 肾阳虚证常见中成药临床应用情况

在 190 个中成药中有 64 个处方有临床文献报道, 其中英文文献 135 篇, 中文文献 672 篇, 其中中文涉及随机对照试验文献 146 篇, 观察性研究 180 篇, 系统综述及 Meta 分析 83 篇, 病例报道等文献 263 篇。选取出现频次前 10 的处方进行展示, 中成药中文临床文献分布见图 3。有随机对照试验报告的中成药有 16 个, 如复方玄驹胶囊、右归丸等, 其具体疗程、效果等信息如表 2 所示。

2.3 肾阳虚证“病-症-药”关联规则分析

通过关联规则分析挖掘出复方药物配伍规律和症状、疾病内在联系, 肾阳虚证主要症状对应的药物见表 3, 如疲劳对应的中药有淫羊藿、枸杞和人参等, 头晕对应的中药有淫羊藿、枸杞和鹿茸等。

表 1 中药频次统计 (频次 > 30)

Table 1 Frequency statistics of traditional Chinese medicines (frequency > 30)

序号	药物	频次	频率/%
1	淫羊藿	105	5.13
2	地黄	73	3.56
3	枸杞	71	3.47
4	鹿茸	67	3.27
5	人参	67	3.27
6	肉苁蓉	61	2.98
7	菟丝子	52	2.54
8	补骨脂	46	2.25
9	黄芪	46	2.25
10	当归	42	2.05
11	肉桂	41	2.00
12	巴戟天	39	1.91
13	杜仲	39	1.91
14	五味子	37	1.81
15	茯苓	35	1.71
16	牛膝	33	1.61
17	附子	33	1.61
18	锁阳	32	1.56

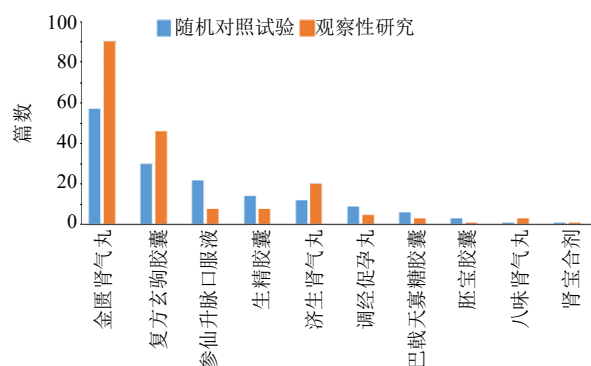


图 3 中成药中文临床文献统计

Fig. 3 Chinese clinical literature statistics of Chinese patent medicines

表 2 主要中成药临床应用情况

Table 2 Clinical application of main Chinese patent medicine

处方	纳入文献	疾病	干预措施		治疗组有效率/%	疗程/周	结局指标
			治疗组	对照组			
复方玄驹胶囊	史银花 ^[19]	不孕不育	复方玄驹胶囊	维生素 E	97.50	12	精子总数、精子密度、精液果糖含量以及精浆中性 α-葡萄糖苷酶活性
右归丸	陈丽笙等 ^[20]	多囊卵巢综合征	达英-35+右归丸	达英-35		9	血中内分泌激素、腹部盆腔 B 超、子宫及卵巢的 3 个径线、子宫内膜厚度及每侧卵巢内卵泡数目、子宫与卵巢体积
金匱腎氣丸	黄召谊等 ^[21]	2 型糖尿病合并高脂血症	金匱腎氣丸煎剂	舒降之、格华止		12	血糖及血脂、脂联素、血管活性物质
心宝丸	张贵生等 ^[22]	病态窦房结综合征	环磷腺苷葡胺+心宝丸	环磷腺苷葡胺	96.90	4	总心率、平均心率、最小心率的变化和临床症状改善情况
济生腎氣丸	邓翠 ^[23]	阳虚血瘀型糖尿病肾病	济生腎氣丸加减	格列奈片、阿托伐他汀钙片、盐酸贝那普利片口服	88.23	8	尿蛋白排泄率、尿微量白蛋白、三酰甘油、24 h 尿蛋白定量
四神丸	程晓华等 ^[24]	溃疡性结肠炎	美沙拉秦+四神丸	美沙拉秦	89.13	12	血红蛋白、血沉、C-反应蛋白、前列腺素 E ₂ 、白三烯 B ₄ 和血小板活动因子水平及 Mayo 积分、每日平均腹泻次数
生精胶囊	王永顺 ^[25]	男性不育症	对照组基础上加用生精胶囊	维生素 E 软胶囊、强的松	91.84	12	精子密度、活力、活动率, 精子顶体酶功能、配偶受孕与否
青娥丸	白爱国 ^[26]	绝经后妇女冠心病	青娥丸	抗心绞痛药物		32	心绞痛发作频率、常规 12 导联心电图、Holter 24 h 缺血总负荷、雌二醇、NO、低密度脂蛋白胆固醇水平的变化
参仙升脉口服液	危义兵等 ^[27]	缓慢性心律失常	参仙升脉口服液	山莨菪碱片	90.50	4	胸闷、心悸、黑朦、晕厥等症状, 心率
强骨胶囊	殷建伟等 ^[28]	膝骨性关节炎	依托考昔片+强骨胶囊	依托考昔片	95.45	4	膝关节活动度、主观疼痛程度、病情程度和关节液炎症因子水平
桂附地黄丸	吴永建等 ^[29]	盆底功能障碍	盆底康复治疗联合桂附地黄丸	盆底康复治疗联合雌三醇阴道涂抹	96.77	8	72 h 尿失禁次数、尿垫试验、阴道动态压力、Kupperman 评分、生活质量
调经促孕丸	赵颖等 ^[30]	排卵障碍性不孕症	调经促孕丸+来曲唑	来曲唑	90.60	9	血中内分泌激素、子宫及卵巢的 3 个径线、子宫内膜厚度及每侧卵巢内卵泡数目、子宫与卵巢体积
八味腎氣丸	王晓赞等 ^[31]	肾阳亏虚型强直性脊柱炎	美洛昔康片、八味腎氣丸	美洛昔康片、安慰剂	92.10	12	中医证候积分、疗效, 脊柱疼痛评分、脊柱活动度指标、AS 疾病活动指数评分、AS 功能指数评分、炎症指标、生活质量
巴戟天寡糖胶囊	蔡志诚等 ^[32]	肠易激综合征	常规治疗基础上加用巴戟天寡糖胶囊	常规治疗基础上, 加用氟西汀	92.86	2	胃肠道症状程度评分
胚宝胶囊	陈怡等 ^[33]	肾阳虚证	胚宝胶囊口服	紫河车胶囊口服	93.02	4	临床症状、体征、证候积分
肾宝合剂	吴洪等 ^[34]	慢性肾炎	慢肾宝合剂	慢肾宁合剂	63.34	24	疾病综合疗效、主要症状及体征、尿红细胞计数、24 h 尿蛋白定量

2.4 单层网络分析结果

2.4.1 疾病层网络分析结果 本研究所收集的已上市中成药治疗肾阳虚证涉及 43 种疾病, 网络图见图 4; 其网络层核心节点是阳痿、失眠、遗精等, 网络特征具体参数见表 4。

2.4.2 症状层网络分析结果 本研究所收集的已上市中成药治疗肾阳虚证涉及 19 种症状, 网络图见图 4; 其网络层核心节点是疲劳、腰痛、头晕等, 网络特征具体参数见表 4。

2.4.3 药物层网络分析结果 收集的已上市中成药治疗肾阳虚证涉及 293 味中药, 网络图见图 4; 其

表 3 常见症状对应中药
Table 3 Core symptoms correspond to traditional Chinese medicines

症状	中药	支持度/%	置信度/%	症状	中药	支持度/%	置信度/%
疲劳	淫羊藿	55.26	60.95	排尿频繁	蛇床子	15.26	34.48
	枸杞	37.37	59.15		山茱萸	15.26	34.48
	人参	35.26	59.70		蚕蛾	12.63	45.83
	鹿茸	35.26	58.21	腰痛	刺五加	8.42	31.25
	地黄	34.21	53.85		蛤蚧	8.42	31.25
	肉苁蓉	32.11	57.38		白术	7.89	40.00
	菟丝子	27.37	57.69		丹参	7.89	33.33
	黄芪	24.21	65.22		黄精	6.84	30.77
	补骨脂	24.21	50.00		狗肾	6.32	33.33
	肉桂	21.58	41.46		续断	5.79	36.36
头晕	淫羊藿	55.26	31.43	耳鸣	丁香	5.79	36.36
	枸杞	37.37	36.62		砂仁	5.26	40.00
	鹿茸	35.26	44.78		干姜	5.26	30.00
	人参	35.26	34.33		鹿茸	35.26	31.34
	地黄	34.21	33.85		冬虫夏草	6.32	33.33
	肉苁蓉	32.11	37.70		金樱子	5.26	40.00
	菟丝子	27.37	36.54	食欲不振	沙苑子	5.26	30.00
	黄芪	24.21	41.30		黄柏	5.26	30.00
	当归	21.05	32.50		刺五加	8.42	37.50
	巴戟天	20.53	41.03	呼吸困难	淫羊藿	8.95	82.35
排尿频繁	淫羊藿	55.26	33.33		枸杞	8.95	52.94
	枸杞	37.37	30.99		人参	8.95	47.06
	地黄	34.21	35.38		甘草	8.95	35.29
	肉苁蓉	32.11	32.79		鹿茸	8.95	35.29
	补骨脂	24.21	34.78		地黄	8.95	35.29
	巴戟天	20.53	43.59	腹泻	干姜	5.26	30.00
	山药	15.79	43.33				

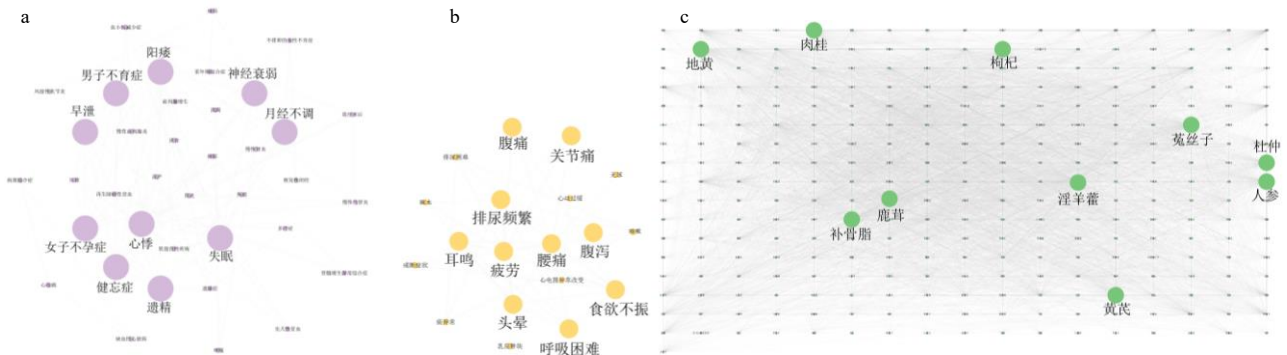


图 4 疾病 (a)、症状 (b)、药物 (c) 各层网络图 (节点大小与其重要性呈正比)
Fig. 4 Network diagram of each layer of disease (a), symptom (b), herb (c) (node size is proportional to its importance)

网络层核心节点包括淫羊藿、人参、肉桂等，网络特征具体参数见表 4。

2.5 “病-症-药”超网络分析结果

已上市中成药治疗肾阳虚证“病-症-药”多层网络及参数见图 5 和表 5，其中跨越 3 层的超边 157 条，跨越 2 层的超边 136 条。

2.6 基于超网络的肾阳虚证核心处方及相关疾病分析

肾阳虚证药物节点超度分布如表 6 所示，综合

跨越“病-症-药”3 层超边超度值和跨越“病-药”或“症-药”的 2 层超边超度值，得到肾阳虚证超网络核心药物：鹿茸、肉苁蓉、淫羊藿、地黄、枸杞、人参、菟丝子、补骨脂、杜仲和附子，并梳理与核心处方中超度值≥25 的药物（鹿茸、肉苁蓉、淫羊藿）所关联的疾病和症状，得到其治疗的主要疾病是阳痿、遗精、早泄和健忘症等，主要症状有疲劳、耳鸣和头晕等，具体见图 6。

表 4 肾阳虚证超网络各层网络特征

Table 4 Network characteristics of various layers in kidney-*yang* deficiency supernetwork

网络层	点数	边数	平均邻居数量	网络直径	特征路径长度	聚类系数	网络密度	网络异质性	网络中心度
疾病	43	96	5.41	6	2.54	0.67	0.16	0.70	0.31
症状	19	42	5.13	3	1.74	0.61	0.34	0.62	0.45
药物	291	5571	38.42	4	2.00	0.80	0.13	0.96	0.52
超网络	352	8386	47.65	4	1.96	0.79	0.14	0.97	0.51

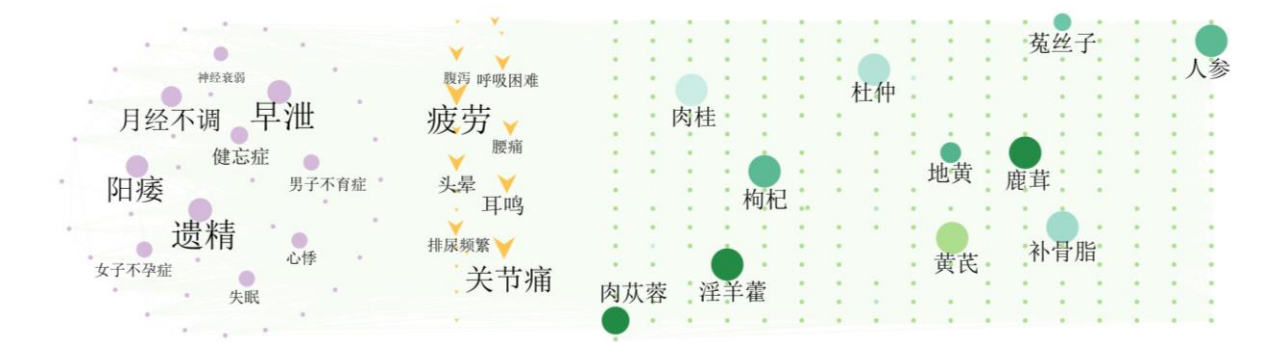


图 5 肾阳虚证超网络图 (紫色、黄色、绿色分别表示疾病、症状、药物，节点大小与其超度值呈正比)

Fig. 5 Kidney-*yang* deficiency supernetwork diagram (purple, yellow and green indicate diseases, symptoms, and herbs, respectively, and the node size is proportional to their hyperdegree)

表 5 疾病、症状、药物多层网络核心节点

Table 5 Diseases, symptoms, and herb layer network core nodes

疾病	DC	CC	BC	症状	DC	CC	BC	药物	DC	CC	BC
阳痿	171	0.66	0	疲劳	224	0.73	0.05	淫羊藿	221	0.73	0.04
失眠	141	0.62	0	腰痛	178	0.67	0.04	人参	197	0.70	0.04
遗精	140	0.62	0	头晕	176	0.67	0.02	肉桂	196	0.69	0.05
健忘症	123	0.61	0	排尿频繁	173	0.66	0.03	地黄	189	0.68	0.03
心悸	105	0.59	0	耳鸣	148	0.63	0.01	鹿茸	188	0.68	0.02
早泄	105	0.59	0	食欲不振	124	0.61	0.02	枸杞	179	0.67	0.02
月经不调	58	0.54	0	呼吸困难	122	0.60	0.01	补骨脂	177	0.67	0.02
女子不孕症	55	0.54	0	腹泻	77	0.56	0	黄芪	175	0.66	0.02
男子不育症	52	0.54	0	关节痛	71	0.55	0	杜仲	173	0.66	0.02
神经衰弱	45	0.53	0	腹痛	63	0.54	0	菟丝子	172	0.66	0.02

表 6 肾阳虚证超网络药物节点超度值分布
Table 6 Distribution of hyperdegree of herb nodes in kidney-yang deficiency supernetwork

节点	2 层节点超度值	节点	3 层节点超度值
巴戟天	5	鹿茸	25
五味子	4	肉苁蓉	25
韭菜子	4	淫羊藿	25
山茱萸	3	地黄	16
山药	3	枸杞	15
何首乌	3	人参	15
当归	3	菟丝子	12
锁阳	2	补骨脂	6
蛇床子	2	杜仲	4
黄芪	2	附子	4

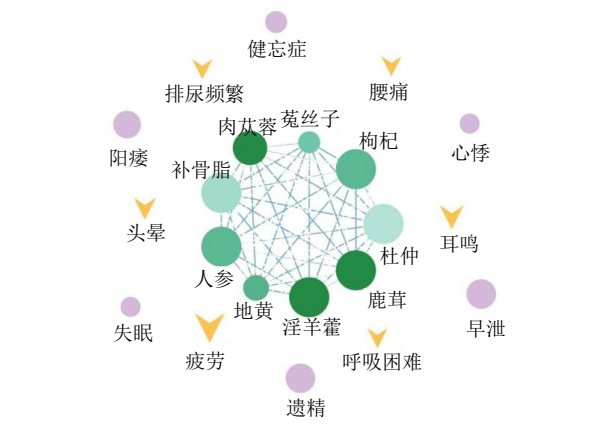
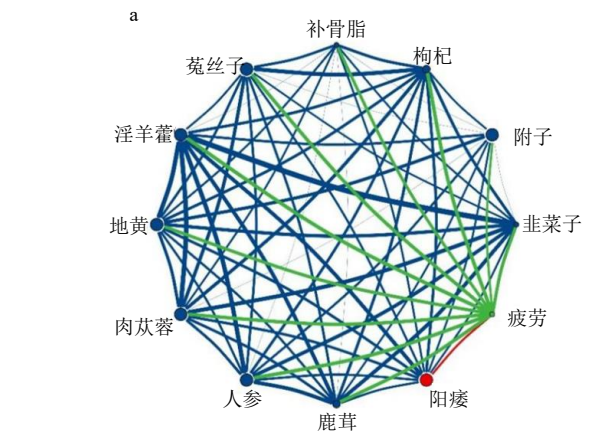


图 6 肾阳虚证超网络核心药物及相关疾病、症状 (颜色深浅和节点大小与超度值和关联性呈正比)
Fig. 6 Core herbs and related diseases and symptoms of kidney-yang deficiency supernetwork (color depth and node size are proportional to the hyperdegree and association)



在疾病网络中, 选取核心节点 BC、CC、DC 值任意两两排序第 1 的疾病分别是失眠、阳痿, 计算其超度值, 筛选其核心处方。如表 7 所示, 得到失眠的核心处方是淫羊藿、五味子、地黄、肉苁蓉、人参和鹿茸; 阳痿的核心处方是淫羊藿、枸杞、地黄、肉苁蓉、人参、菟丝子、鹿茸、补骨脂、韭菜子和附子。阳痿肾阳虚证、失眠肾阳虚证“病-症-药”关联如图 7 所示。

2.7 处方相似性比较和主要疾病药物配伍情况

如图 8 所示, 已上市中成药治疗肾阳虚证的核心处方与高频药物的共同药物组成是淫羊藿、地黄、鹿茸、人参、肉苁蓉、枸杞、菟丝子和补骨脂; 阳痿肾阳虚证和失眠肾阳虚证核心处方的共有药物组成是淫羊藿、地黄、鹿茸、人参、肉苁蓉。

表 7 阳痿、失眠肾阳虚证核心处方药物超度值
Table 7 Core formula herb hyperdegree for Impotence, Insomnia, kidney-yang deficiency.

疾病	药物	超度值	疾病	药物	超度值
阳痿	淫羊藿	5	失眠	淫羊藿	5
	枸杞	5		地黄	5
	地黄	5		肉苁蓉	5
	肉苁蓉	5		鹿茸	5
	鹿茸	5		人参	3
	人参	3		五味子	2
	菟丝子	3			
	补骨脂	2			
	韭菜子	2			
	附子	2			

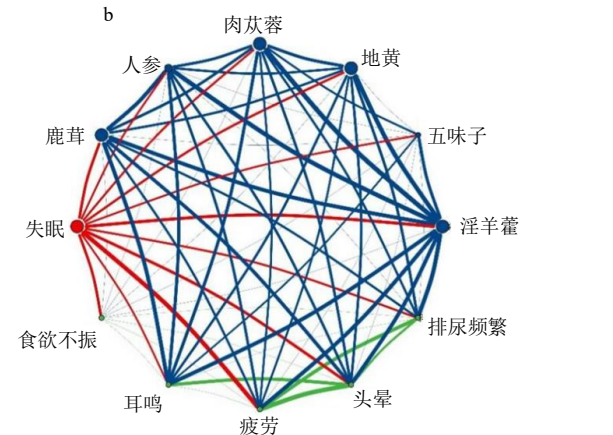


图 7 阳痿 (a)、失眠 (b) 肾阳虚证核心处方网络
Fig. 7 Core formula network of impotence (a), insomnia (b) of kidney-yang deficiency

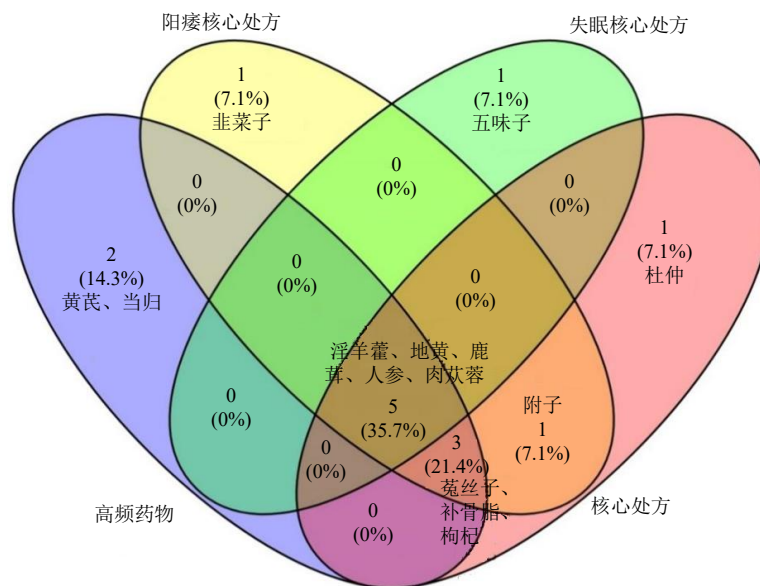


图 8 核心处方与高频药物

Fig. 8 Core formulas and high-frequency herbs

选取置信度 $\geq 90\%$ 的药对展示已上市中成药治疗肾阳虚证主要疾病阳痿、失眠的主要药物配伍情况,如在治疗阳痿的中成药中常用药对有枸杞-韭菜子、淫羊藿-菟丝子-枸杞等,治疗失眠常用药对有五味子-肉苁蓉、地黄-当归等,如表8所示。

3 讨论

3.1 上市后中成药治疗肾阳虚证的临床应用情况分析

通过文献检索分析发现,本研究涉及的 190 个中成药中 63 个中成药有临床应用报道,其中 16 个中成药有随机对照试验文献报道。如复方玄驹胶囊^[19]在临床治疗不孕不育通过观察精子总数、精子密度、精液果糖含量等结局指标,其总有效率高达 97.50%;右归丸^[20]治疗多囊卵巢综合征与单独服用达英-35 的对照组在血中内分泌激素、腹部盆腔 B 超、子宫及卵巢等尺寸指标方面的差异有显著性意义 ($P<0.05$);金匱肾气丸^[21]煎服与对照组舒降之、格华止口服治疗 2 型糖尿病合并高脂血症两组血糖及血脂、脂联素、血管活性物质等结局指标均差异有显著性意义 ($P<0.05$)。总体来看,随机对照试验文献报道的 16 个处方临床有效率均较高,或两组指标差异性显著。但临床疗效评价结局主观性强,缺乏高质量的临床证据支持上市后中成药的临床使用,因此肾虚证中成药的后续开发和寻找高质量临床证据支撑临床应用尤为重要。

3.2 上市后中成药治疗肾阳虚证的共性用药规律分析

本研究可以发现,由于同证具有相同的病机,上市后中成药治疗肾阳虚证的用药上具有一些共性特征,如鹿茸、肉苁蓉、淫羊藿、地黄、枸杞、人参、菟丝子、补骨脂、杜仲和附子。不同于高频药物分析,通过超网络分析可以看出鹿茸和肉苁蓉在肾阳虚证使用中的重要性高于其使用频次,也体现了对于肾阳虚患者而言,应用补肾阳的药物的重要性。现代药理研究^[35]发现,肉苁蓉中的苯乙醇苷类成分能够释放体内相关递质和激素,起到抗疲劳、提高身体机能的作用;鹿茸在骨骼系统、肾脏疾病男科等疾病中应用广泛^[36],能有效改善性功能、增强免疫作用。

高频药物分析及超网络分析结果均显示地黄和枸杞 2 个滋补阴血的药物属于常用药物、核心药物。在补阳药中, 配伍枸杞、地黄等滋阴药, 合张景岳所言“善补阳者, 必于阴中求阳, 使阳得阴助而生化无穷”^[37]。研究发现高剂量枸杞多糖能显著改善肾阳虚不育大鼠的生殖功能^[38]; 熟地黄可通过特异性的大麻素 2 型受体激动活性, 调控成骨细胞和破骨细胞的功能^[39]。

此外,本研究以目前上市后中成药治疗肾阳虚证最主要的疾病——阳痿和失眠为例,采用超网络的方法进行核心处方的分析,发现两者核心处方均使用了针对肾阳虚证共同病机的共性药物:淫羊藿、

表 8 肾阳虚证主要疾病配伍情况

Table 8 Kidney-*yang* deficiency of the main disease compatibility situation

疾病	药物配伍	支持度/%	置信度/%	疾病	药物配伍	支持度/%	置信度/%
阳痿 枸杞	韭菜子	26.32	90.00	失眠 五味子	肉苁蓉	34.38	90.91
	菟丝子、枸杞	23.68	100.00		人参、肉苁蓉	21.88	100.00
	杜仲、枸杞	21.05	100.00		人参、鹿茸	21.88	100.00
	补骨脂、枸杞	21.05	100.00		肉苁蓉、淫羊藿	18.75	100.00
	杜仲、地黄	21.05	100.00		山茱萸	15.63	100.00
	肉桂、枸杞	18.42	100.00		人参、肉苁蓉、淫羊藿	15.63	100.00
	附子、枸杞	18.42	100.00		人参、鹿茸、淫羊藿	15.63	100.00
	鹿茸、枸杞	18.42	100.00		人参、地黄	15.63	100.00
	肉桂、地黄	18.42	100.00		鹿茸、地黄	15.63	100.00
	淫羊藿	18.42	100.00	地黄	当归	12.50	100.00
补骨脂	蛇床子	18.42	100.00		山药	12.50	100.00
	补骨脂、肉苁蓉	18.42	100.00		甘草	12.50	100.00
地黄	肉桂、淫羊藿	15.79	100.00		鹿茸	12.50	100.00
	锁阳、淫羊藿	15.79	100.00		黄芪、肉苁蓉	12.50	100.00
	黄芪、肉苁蓉	15.79	100.00		菟丝子、人参	12.50	100.00
	肉桂、附子、枸杞	15.79	100.00		肉苁蓉、地黄	12.50	100.00
	肉桂、菟丝子、枸杞	15.79	100.00		黄芪、肉苁蓉、淫羊藿	12.50	100.00
	附子、菟丝子、枸杞	15.79	100.00		菟丝子、人参、肉苁蓉	12.50	100.00
	杜仲、菟丝子、枸杞	15.79	100.00		人参、五味子、肉苁蓉	12.50	100.00
	杜仲、肉苁蓉、枸杞	15.79	100.00		五味子、肉苁蓉、地黄	12.50	100.00
	补骨脂、枸杞、淫羊藿	15.79	100.00	肉苁蓉	菟丝子、人参	12.50	100.00
	菟丝子、鹿茸、枸杞	15.79	100.00		菟丝子、人参、鹿茸	12.50	100.00
鹿茸	菟丝子、肉苁蓉、枸杞	15.79	100.00		人参、五味子、鹿茸	12.50	100.00
	肉桂、附子、地黄	15.79	100.00		肉苁蓉、地黄	12.50	100.00
	肉桂、菟丝子、地黄	15.79	100.00		肉苁蓉、鹿茸、地黄	12.50	100.00
	附子、菟丝子、地黄	15.79	100.00	淫羊藿	狗鞭	12.50	100.00
	杜仲、菟丝子、地黄	15.79	100.00		补骨脂	12.50	100.00
	杜仲、肉苁蓉、地黄	15.79	100.00		何首乌、甘草	12.50	100.00
	菟丝子、鹿茸、地黄	15.79	100.00		黄芪、肉苁蓉	12.50	100.00
	韭菜子、地黄	15.79	100.00		黄芪、肉苁蓉、鹿茸	12.50	100.00
	附子、人参	15.79	100.00				
肉苁蓉	黄芪、地黄	15.79	100.00				
	锁阳、地黄	15.79	100.00				
	补骨脂、菟丝子、地黄	15.79	100.00				

地黄、肉苁蓉、人参和鹿茸，此与治疗肾阳虚证的核心处方一致，完全体现了“异病同治”的精髓。

3.3 上市后中成药治疗肾阳虚证主要疾病的异质性分析

本研究发现，尽管同属肾阳虚证，由于疾病的特殊性和患者的个体化差异，临床上针对不同疾病

的特征有其用药的特殊性。如以目前上市后中成药治疗肾阳虚证最主要疾病阳痿和失眠为例，采用超网络的方法进行核心处方的分析，发现两者核心处方除了针对同一肾阳虚证病机的共有药物外，用药各有其侧重。失眠核心处方独有的药物是五味子，在现代药理研究中，五味子木脂素通过调节失眠大

鼠的下丘脑 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 及 5-羟基吲哚乙酸 (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA) 水平, 达到催眠效果^[40]。失眠的药物配伍中排名最高的组合为地黄、当归、山药、山茱萸, 上述药物皆为为滋补肾之气血阴阳之佳品, 其中地黄滋补肝肾、山药健脾益气, 山茱萸补养肝肾之阴, 其配伍可见于六味地黄丸, 当归养血活血、通调血脉, 可助诸药运化, “善补阳者必于阴中求阳”, 故从本组配伍中虽多为滋补肝肾之阴药, 但其对肾阳的发生起到重要作用, 且诸药性温, 能够少火生气, 更好的温助肾阳。失眠一证, 乃阳不入阴, 阴平阳秘, 精神乃治, 阴阳离决, 精气乃绝, 故患者由于肝肾之阴不足, 不能涵养一身之阳气, 故寐差眠少。甘草配伍何首乌、淫羊藿, 甘草益气化痰, 又称为“国老草”, 在大量方剂中均使用甘草, 其亦可以作为使药, 根据其不同的炮制, 在不同的方中功效不同, 如炙甘草归于心、脾、肺、胃经, 能够健脾助运、益气温阳, 在补阳药方中运用可促进诸药的吸收。何首乌苦、温, 入心、肾经, 功擅以肝补肾, 淫羊藿又名仙灵脾, 能补肾阳, 强筋骨, 祛风湿。何首乌与淫羊藿的配伍常用于补肾阳的方剂中, 如龟鹿补肾丸, 但由于何首乌炮制前有毒, 甘草能解毒并缓和药性。

阳痿核心处方独有的药物是韭菜子、附子、枸杞、补骨脂和菟丝子。以韭菜子、附子和枸杞为例, 酒炙韭菜子可通过调节脂质、N-乙酰基糖蛋白等多通路发挥温补肾阳的作用^[41]; 附子水溶性提取物^[42]可增强羟基脲所致“阳虚”大鼠的体液免疫, 降低其死亡率; 枸杞可影响下丘-垂体-性腺轴功能, 进而增强生殖系统功能^[43]。阳痿的治疗中配伍排名最高的组合为补骨脂、淫羊藿及肉桂, 其中补骨脂温肾助阳、纳气、止泻, 《药性论》记载补骨脂“主男子腰疼, 膝冷囊湿, 逐诸冷痹顽, 止小便利, 腹中冷。”《日华子本草》记载其能“兴阳事, 治冷劳, 明耳目。”淫羊藿补肾阳, 强筋骨, 肉桂引火归元, 能纳肾气; 阳痿为宗筋失养而弛纵, 阴茎痿弱不起, 临房举而不坚, 或坚而不能持久之病, 在治疗时以滋补肝肾、温肾助阳、强壮筋脉为治, 补骨脂、淫羊藿能补肾壮阳, 地黄、枸杞等药滋补肝肾之阴、养精血, 附子、杜仲、菟丝子、韭菜子、锁阳等温肾壮阳, 肉桂引火归元, 鹿茸为血肉有情之品, 对于体弱或者年老患者, 能够快速吸收, 黄芪益气, 使人精力充沛, 气血流通。

3.4 超网络分析“病-症-药”网络的优势

本研究采用的超网络分析的处方结果, 与单纯高频分析或单层网络分析结果相比更为全面。高频分析核心处方仅考虑药物在已上市中成药中出现的频次, 不考虑药物针对不同疾病、症状的用药规律变化。单层网络结果分析同样如此, 仅考虑药物与药物、症状与症状、疾病与疾病的关系, 割裂了“病-症-方-药”之间的联系。

超网络具有多层、多级、多维等特性, 分析已上市中成药从整体出发, 更符合真实世界遣方用药情况。本研究通过超网络分析已上市中成药治疗肾阳虚证的核心处方, 将疾病、症状、药物 3 个维度通过超边串联, 更直观地展示连接“病-症-药”3 层超边和连接“病-药”或“症-药”的 2 层超边, 以节点超度排名第 1 的药物鹿茸为例, 通过“鹿茸-耳鸣”“鹿茸-疲劳-健忘症”等超边, 发现已上市中成药治疗肾阳虚证的常见症状是疲劳、耳鸣、头晕、腰痛和排尿频繁; 常见疾病有失眠、早泄、阳痿、遗精和健忘症。

在临床诊疗过程中, 常在辨证明确的基础上, 结合疾病本身进行药物加减治疗。本研究超网络分析方法, 识别多层网络核心节点, 筛选出治疗肾阳虚证的核心处方, 揭示中成药治疗肾阳虚证的用药特点及规律, 能够对中成药的临床应用及新药研发提供一定的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 白璐铭, 尚德阳. 肾阳虚证病位证候要素探析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 199-202.
- [2] 尚乘, 刘春莹, 谭颖颖, 等. 真武汤合补阳还五汤治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病临床研究 [J]. 现代中医药, 2022, 42(5): 98-101.
- [3] 黄业保, 刘春强. 中医药治疗慢传输型便秘的实验研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 87-89.
- [4] 徐森. 金匱肾气丸配合左氏立极针治疗肾阳虚证老年功能性便秘的疗效观察 [J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42(7): 47-49.
- [5] 王继红, 罗纳新, 韦琦丽, 等. 督灸配合右归丸治疗肾阳虚型围绝经期综合征疗效观察 [J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(3): 262-267.
- [6] 郭胜男, 戚晓楠, 姚啸生, 等. UPLC-MS/MS 对肾阳虚原发性骨质疏松临床代谢标志物筛查研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(10): 1410-1415.
- [7] 关双, 刘骏, 王朋倩, 等. 基于已上市中成药治疗气血两虚证的处方用药规律分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2020,

- 47(8): 134-137.
- [8] Denning P J. The science of computing [J]. *Am Sci*, 1989, 77(4): 333-335.
- [9] 胡瑞学. 中西医诊疗急性脑梗死超网络特性及诊疗要素的差异分析 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [10] 李蝉秀, 郝小可, 张道强. 基于超网络的基因和脑影像关联分析 [J]. 模式识别与人工智能, 2017, 30(9): 841-849.
- [11] 王进, 黄萍丽, 孙开伟, 等. 基于演化学习超网络的微阵列数据分类 [J]. 江苏大学学报: 自然科学版, 2014, 35(1): 56-62.
- [12] Ramrakhiani N S, Le M, Yeo Y, *et al.* Validity of international classification of diseases, tenth revision, codes for cirrhosis [J]. *Dig Dis*, 2020, 39: 243-246.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [14] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [15] 王念, 冷媛媛, 刘骏, 等. 已上市中成药治疗小儿上呼吸道感染的核心处方挖掘 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1801-1809.
- [16] 顾浩, 何文静, 魏鹏路, 等. 已上市中成药治疗流行性感冒的核心处方多维度挖掘与分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(21): 4738-4744.
- [17] Lü L Y, Chen D B, Ren X L, *et al.* Vital nodes identification in complex networks [J]. *Phys Rep*, 2016, 650: 1-63.
- [18] 胡枫, 赵海兴, 马秀娟. 一种超网络演化模型构建及特性分析 [J]. 中国科学: 物理学 力学 天文学, 2013, 43(1): 16-22.
- [19] 史银花. 复方玄驹胶囊治疗不孕不育临床研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(4): 124-125.
- [20] 陈丽笙, 周金汤. 达英-35 配合右归丸加减治疗多囊卵巢综合征临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(9): 794-796.
- [21] 黄召谊, 陈广, 雷宏伟. 金匱肾气丸治疗 2 型糖尿病并发高脂血症的临床研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(11): 2457-2459.
- [22] 张贵生, 张婷婷, 瞿玲玲, 等. 心宝丸联合环磷腺苷葡胺治疗病态窦房结综合征 32 例临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(12): 1412-1413.
- [23] 邓翠. 济生肾气丸治疗阳虚血瘀型糖尿病肾病临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(6): 50-52.
- [24] 程晓华, 张秋丽, 巩小琳, 等. 四神丸联合美沙拉秦治疗溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1085-1088.
- [25] 王永顺. 生精胶囊治疗男性不育症临床观察 [J]. 新中医, 2013, 45(9): 42-44.
- [26] 白爱国. 青娥丸加减治疗绝经后妇女冠心病的临床研究 [J]. 心血管康复医学杂志, 2002, 11(4): 373-376.
- [27] 危义兵, 吴楚才. 参仙升脉口服液治疗缓慢性心律失常的临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(9): 33-34.
- [28] 殷建伟, 常强省, 杨占军, 等. 强骨胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(6): 1447-1451.
- [29] 吴永建. 桂附地黄丸联合盆底康复治疗盆底功能障碍的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 174-177.
- [30] 赵颖, 郑文字, 王琴, 等. 调经促孕丸联合来曲唑治疗排卵障碍性不孕症的临床研究 [J]. 中国医学创新, 2023, 20(16): 115-118.
- [31] 王晓赞, 陈晓旭, 金舒纯, 等. 八味肾气丸治疗肾阳亏虚型强直性脊柱炎随机、双盲、安慰剂对照临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(4): 56-61.
- [32] 蔡志诚, 欧阳赣粤, 罗敬福, 等. 巴戟天寡糖胶囊和氟西汀治疗肠易激综合征的效果比较 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(31): 39-41.
- [33] 陈怡, 金蕴, 虞和永. 胚宝胶囊治疗肾虚虚证的临床研究 [J]. 中国现代应用药学, 2008, 25(S2): 690-691.
- [34] 吴洪, 张炜, 韦哲. 慢肾宝合剂治疗慢性肾炎随机对照临床试验 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(12): 56-57.
- [35] 李媛, 宋媛媛, 张洪泉. 肉苁蓉的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2010, 29(1): 7-11.
- [36] 胡艳红, 颜鑫, 雷燕, 等. 鹿茸的化学成分、药理作用与临床应用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 47-52.
- [37] 李志庸. 张景岳医学全书 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 1575.
- [38] 南亚昀, 李阳, 丁红英, 等. 枸杞多糖对肾阳虚不育大鼠模型精子质量及生殖功能的影响 [J]. 山西中医, 2020, 36(11): 56-59.
- [39] 胡思婧, 练晨霞, 张奇, 等. 熟地黄的大麻素 2 型受体激动剂活性及对骨代谢的调控作用研究 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6481-6491.
- [40] 张羽翀, 王梦阳, 林慧娇, 等. 五味子木脂素对氯苯丙氨酸致失眠大鼠的催眠作用 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 861-863.
- [41] 魏玉玲, 赵慧亮, 田俊生, 等. 基于核磁代谢组学的酒炙韭菜子温肾助阳作用机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 116-121.
- [42] 丁光霞, 胡定华, 李菊仙. 川附子水溶性提取物对“阳虚”小鼠免疫功能的影响 [J]. 陕西中医, 1985, 6(7): 299.
- [43] 李泓. 枸杞及其有效成分的药理学研究进展 [J]. 中草药, 1995, 26(9): 490-494.

[责任编辑 潘明佳]