

• 数据挖掘与循证医学 •

基于数据挖掘探讨中药复方治疗气阴两虚型 2 型糖尿病的用药规律

吴挺超¹, 何茗芪², 冯皓月^{2*}, 岳仁宋², 吴绍祺², 温川飙³

1. 成都市第二人民医院, 四川 成都 610011

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

3. 成都中医药大学, 四川 成都 610075

摘要: **目的** 挖掘中药复方治疗气阴两虚型 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的用药规律。**方法** 从中国知网、维普中文平台、中国生物医学文献系统、万方知识平台和 PubMed 数据库检索相关的临床研究, 建立数据库, 通过 SPSS Statistics 和 SPSS Modeler 软件对复方进行药物剂型、频数、药性、药味、归经、剂量、关联规则和系统聚类分析, 深入挖掘处方用药规律。**结果** 共有 241 首复方, 175 味中药纳入数据库中。黄芪、生地黄和山药是气阴两虚型 T2DM 治疗复方使用频率最高的单药。黄芪、山药和丹参在所有复方中的整体应用剂量偏大, 而五味子、黄连和甘草的应用剂量偏小。丹参是夹瘀兼证中最常应用的活血化瘀药, 黄连和知母是夹热兼证最常应用的清热药, 黄连和苍术是夹痰/夹湿兼证应用最高频的除湿药。复方中药的药性以寒性和平性为主, 药味以甘味和苦味为主, 药物归经以肺经、脾经和肾经居多。气阴两虚型 T2DM 治疗复方中潜在支持度最高的对药及角药分别是“黄芪-生地黄”和“黄芪-生地黄-山药”。高频药物聚类分析显示存在 5 个潜在的核心处方。**结论** 数据挖掘较为全面地揭示了气阴两虚型 T2DM 治疗复方的用药规律, 为气阴两虚型 T2DM 的临床和科研工作提供了思路借鉴。

关键词: 2 型糖尿病; 气阴两虚证; 数据挖掘; 黄芪; 生地黄; 山药; 丹参; 黄连; 知母; 苍术

中图分类号: R289; R283.21

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)14-4811-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.018

Medication rule analysis of traditional Chinese medicine compound in treatment of type 2 diabetes mellitus with *qi* and *yin* deficiencies based on data miningWU Tingchao¹, HE Mingmin², FENG Haoyue², YUE Rensong², WU Shaoqi², WEN Chuanbiao³

1. Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610011, China

2. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

3. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: **Objective** To explore the medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) formulas in treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) with *qi* and *yin* deficiencies. **Method** Relevant clinical researches were retrieved from CNKI, VIP, SinoMed, Wanfang, and Pubmed databases. A database was established, and SPSS Statistics and SPSS Modeler softwares were adopted to analyze the herb dosage form, single-herb frequency, herb property, herb flavor, meridian tropism, dose, hierarchical clustering, and association rule, so as to deeply explore the medication rules of compound prescriptions. **Results** A total of 241 compound prescriptions and 175 herbs were included in the data mining. Huangqi (*Astragali Radix*), Shengdihuang (*Rehmanniae Radix*), and Shanyao (*Dioscoreae Rhizoma*) were the most frequently used single-herbs in the treatment of T2DM with *qi* and *yin* deficiencies. The overall dosages of *Astragali Radix*, *Dioscoreae Rhizoma*, and Danshen (*Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*) in all compound prescriptions were relatively large, while the dosages of Wuweizi (*Schisandrae Chinensis Fructus*), Huanglian (*Coptidis Rhizoma*), and Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*) were small. *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* was the most commonly used herb for invigorating blood and removing stasis in blood-stasis accompanied syndrome; *Coptidis Rhizoma* and

收稿日期: 2024-03-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174236)

作者简介: 吴挺超, 博士, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病的临床研究。Tel: 18782976915 E-mail: 513025801@qq.com

*通信作者: 冯皓月, 博士。Tel: 18380446685 E-mail: 971937505@qq.com

Zhimu (*Anemarrhenae Rhizoma*) were the most commonly used herbs for clearing heat in heat accompanied syndrome; *Coptidis Rhizoma* and Cangzhu (*Atractylodis Rhizoma*) were the most commonly used herbs for removing dampness in phlegm or dampness accompanied syndrome. Cold and neutral are the high-frequency herb properties of the compound prescriptions; Sweet and bitter are the high-frequency herb flavors; Lung meridian, spleen meridian, and kidney meridian are the high-frequency herb meridian tropisms. The couplet and triangular herbs with the highest support degree are “*Astragali Radix-Rehmanniae Radix*” and “*Astragali Radix-Rehmanniae Radix-Dioscoreae Rhizoma*”, respectively. Five potential core prescriptions were existed by cluster analysis of high-frequency herbs. **Conclusion** The data mining comprehensively reveals the medication rules of compound for T2DM with *qi* and *yin* deficiencies, which provides references and ideas for clinical and scientific research work on T2DM with *qi* and *yin* deficiencies.

Key words: type 2 diabetes mellitus; syndrome of *qi* and *yin* deficiencies; data mining; *Astragali Radix*; *Rehmanniae Radix*; *Dioscoreae Rhizoma*; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; *Coptidis Rhizoma*; *Anemarrhenae Rhizoma*; *Atractylodis Rhizoma*

由于气阴两虚证候在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者中的占比较高, 针对该证型的治疗方案一直是糖尿病中医临床研究的热点之一。目前在病证的中医内科治疗方面已经有了大量的临床报道, 其内服方药包括了经方、时方、经验方、中成药制剂和药膳食疗等。《糖尿病中医药临床询证实践指南》^[1]基于对已有中医药循证医学成果的汇总, 根据证据级别的高低对糖尿病气阴两虚证的治疗给出了推荐方药——增液汤(《温病条辨》)合生脉散(《医学启源》)加减。基于证据级别给出权威建议, 是目前国内外制定临床指南及专家共识的规范化方法, 其优势在于能够给出目前最佳证据支撑的方案, 但也会导致许多有价值的治疗方药由于研究设计上的缺陷而逐渐被边缘化甚至忽略。

“数据挖掘”一词最早于 1995 年在加拿大举办的“知识发现和数据挖掘第一届国际学术会议”中被提出, 是指从海量数据中挖掘有用知识和隐藏模式的过程^[2]。近年来数据挖掘技术也逐渐向中医药研究领域渗透, 被相关学者用于挖掘方药配伍组合、探索方证对应关系、总结名医学术思想、分析中药指纹图谱和归纳针灸取穴规律等^[3-4]。现有的糖尿病数据挖掘研究多着眼于糖尿病本病及其并发症, 罕有针对糖尿病单一证型的探索。由于地域时期、学说流派、处方习惯等存在的差异, 目前已报道的 T2DM 气阴两虚证相关处方用药存在配伍组合和药味剂量繁杂多样的问题, 难以被临床医师吸收并掌握运用。本研究将通过数据挖掘技术, 对文献数据库中气阴两虚型 T2DM 治疗处方的共性规律进行探索, 分析其高频单药、性味归经、药味剂量及核心配伍等, 为该病证的临证遣方用药提供借鉴参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

目标数据库包括中国知网 (CNKI)、维普中文期刊服务平台 (VIP)、中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data) 和 PubMed 数据库。中文检索词包括“2 型糖尿病”“糖尿病”“消渴”“中药”“中医药”“气阴两虚”“气阴亏虚”“益气养阴”“补气养阴”等。英文检索词包括“type 2 diabetes mellitus”“diabetes”“T2DM”“Chinese medicine”“traditional Chinese medicine”“qi-yin deficiency”“qi and yin deficiency”“supplementing qi and nourishing yin”“strengthening qi and nourishing yin”等。检索日期为各数据库建库起至 2024 年 1 月。以 CNKI 为例, 其检索策略为 [篇名: 2 型糖尿病+糖尿病+脾瘕+消渴 (精确)] AND [全文: 中药+中医药+草药+中医 (精确)] AND [篇文摘: 气阴两虚+气阴不足+气阴亏虚+益气养阴+补气养阴+益气滋阴+补益气阴 (精确)]。

1.2 文献筛选标准

1.2.1 纳入标准 (1) 中医药干预气阴两虚型 T2DM 或益气养阴法干预 T2DM 的临床研究; (2) 符合目前全球通用的 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[5]; (3) 干预措施包括中药复方。

1.2.2 排除标准 (1) 动物实验、理论探讨、个案报道、经验总结、综述方面的文献; 以糖尿病并发症或合并症为主要治疗目的的文献; (2) 干预措施为单味中药或中药提取物的文献; (3) 以足浴、熏洗、敷贴、注射等非口服途径给药的文献; (4) 药味和 (或) 药量报告不完整的文献。

1.3 药名规范与数据库建立

以《中国药典》2020 年版^[6]为标准对药物名称

进行规范,同时删除产地用词和炮制用词,如将“淮山药”“炒山药”统一为“山药”,但由于“熟地黄”与“生地黄”药性差别较大,且在同一处方中存在生熟联用的情况,经课题组讨论决定保留炮制词。用 Endnote 软件^[7]进行文献汇总和管理;提取合格文献中的信息,包括药物、剂量、剂型和主治证型,双人双机单独录入 Microsoft Excel 365 软件并复查核对。

1.4 数据分析

以《中国药典》2020 年版为标准,对每味中药

的性味归经以及功效进行补充,通过 IBM SPSS Statistics 26.0 软件和 IBM SPSS Modeler 18.0 软件进行数据挖掘。GraphPad Prism 8.0 软件用于图形绘制。

2 结果

2.1 文献纳入情况

5 个数据库共检索到 16 437 篇文献,排除重复文献 10 684 篇,严格按照纳入及排除标准筛选后最终得到 663 篇文献,文献筛选流程见图 1。排除药物、药味和剂量完全一致的重复处方后,最终纳入中药复方 524 首。

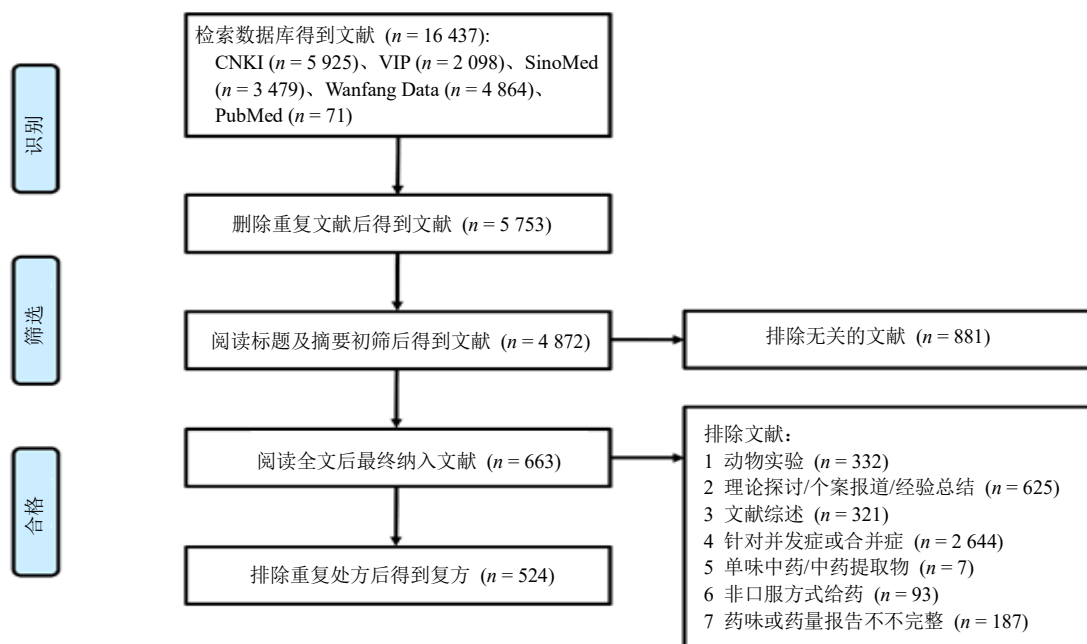


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Screening process of literature

2.2 证候分布统计

524 首中药复方中共有 401 首处方在文献中明确规定了所治疗的 T2DM 证候,证候统计结果见图 2。从图中可以看到,有 66.33% (266 首) 的处方针对的是没有兼夹证的 T2DM 气阴两虚证,其余处方均针对的是合并有兼夹证的气阴两虚证候,兼夹证出现比例由高到低依次是“夹瘀证”“夹热证”“夹痰证”和“夹湿证”。

2.3 剂型分布统计

对复方应用的剂型进行统计,统计结果见图 3。其中汤剂剂型占比最大 (69.47%, 364 首), 其次是胶囊和颗粒剂型, 而袋泡茶和膏方出现的频次最少 (未经国务院药品监督管理部门审查批准上市的成药均在图 3 中标注了“未上市”, 如院内制剂、自制

药品等, 与已上市中成药分而统计)。

2.4 单药频次分析

所有纳入处方共涵盖中药 219 种, 其中出现频次大于 40 的药物有 34 种, 见表 1。高频用药按功效划分包括: (1) 滋阴类 12 种 (占比 35.3%): 生地黄、麦冬、玄参、山茱萸、知母、枸杞子、黄精、熟地黄、玉竹、北沙参、女贞子、石斛; (2) 补气类 7 种 (占比 20.6%): 黄芪、山药、人参、太子参、甘草、党参、西洋参; (3) 活血化瘀类 7 种 (占比 20.6%): 丹参、当归、赤芍、牡丹皮、川芎、水蛭、红花; (4) 除湿类 4 种 (占比 11.8%): 茯苓、苍术、白术、泽泻; (5) 生津止渴类 3 种 (占比 8.8%): 葛根、天花粉、五味子; (6) 清热泻火类 1 种 (占比 2.9%): 黄连。

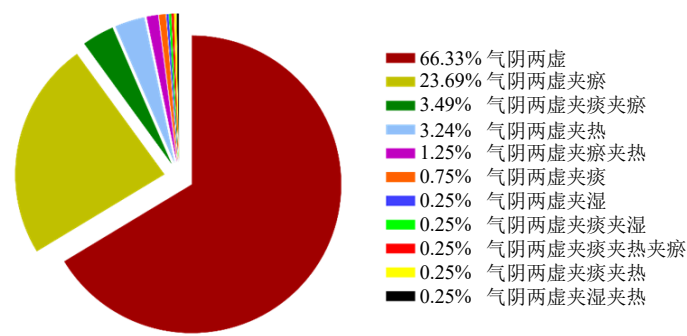


图 2 证候分布统计

Fig. 2 Distribution statistics of TCM syndromes

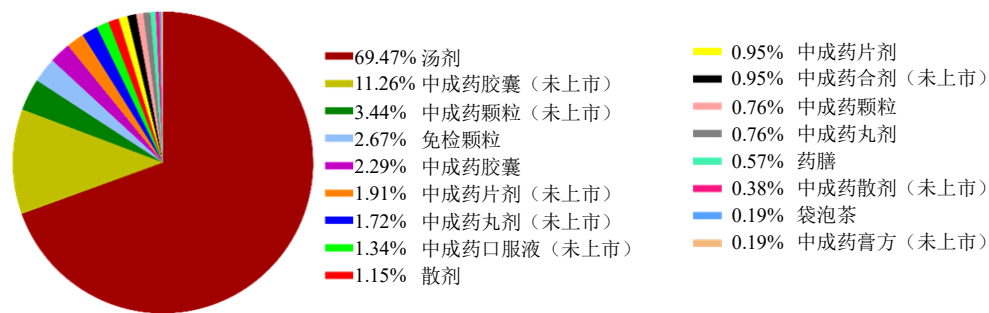


图 3 剂型分布统计

Fig. 3 Distribution statistics of dosage forms

表 1 高频中药频数分布 (频次>40)

Table 1 Frequency distribution of high frequency TCMs (frequency > 40)

药物	频次	占比/%	药物	频次	占比/%
黄芪	448	85.50	苍术	104	19.85
生地黄	290	55.34	甘草	96	18.32
山药	273	52.10	党参	83	15.84
丹参	241	45.99	熟地黄	74	14.12
葛根	238	45.42	当归	63	12.02
麦冬	238	45.42	白术	62	11.83
天花粉	222	42.37	赤芍	62	11.83
五味子	167	31.87	牡丹皮	59	11.26
玄参	153	29.20	泽泻	59	11.26
山茱萸	143	27.29	川芎	56	10.69
黄连	134	25.57	玉竹	55	10.50
知母	123	23.47	北沙参	53	10.11
枸杞子	121	23.09	西洋参	48	9.16
人参	117	22.33	水蛭	46	8.78
太子参	116	22.14	女贞子	44	8.40
茯苓	111	21.18	红花	42	8.02
黄精	108	20.61	石斛	41	7.82

2.5 单药剂量分析

对出现频次排在前 20 位的高频单药的用量进行统计, 见图 4。通过 Tukey's test 对异常值进行检验, 将异常值定义为大于“上四分位数+1.5 倍四分位间距 (interquartile range, IQR)”或小于“下四分位数-1.5 倍 IQR”, 图 4 中离散的小圆点即为异常值点。排除异常值后, 每味中药所对应图形的上、下边缘线分别代表最大值、最小值, 矩形箱体的上、下边线分别代表上、下四分位数, 矩形箱体中的横线代表中位值。矩形箱体的高度即为 IQR, 可反映数值的波动。从箱线图显示的结果来看, 山药、丹参、天花粉和太子参在不同复方中的用量差异较大, 而五味子、黄连、茯苓的用量差异较小。在用量大小方面, 黄芪、山药、丹参、天花粉和太子参的整体剂量偏大, 五味子、黄连和甘草的剂量偏小。

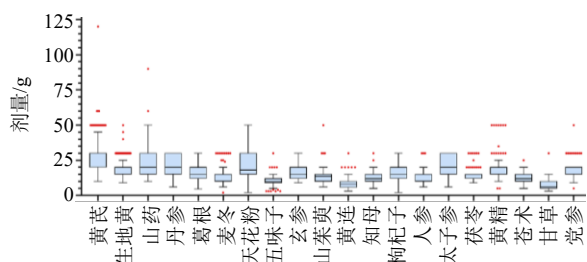


图 4 高频药物剂量箱线图 (频次前 20 位)

Fig. 4 Boxplot of dosage of high frequency TCMs (top 20 frequency)

2.6 证候与药物的关联分析

为了解各药物在气阴两虚证及其各个兼证中的应用情况, 本研究对高频单药 (出现频次>40 次) 在单个证候类别中的使用情况进行统计, 见图 5 (考虑到夹痰证与夹湿证在兼证中所占比例较小, 且痰与湿属同一类病理产物, 临床上难以截然分辨, 故将二者合并统计)。以黄芪在夹痰证中的应用为例, 在夹痰证中使用黄芪的概率=夹痰证中使用黄芪的频数/所有高频药物在夹痰证中出现的频数。图 5 所示的热图中小方格的颜色越红, 则表示该方格所对应的高频药物在该证候中出现的频率越高。从热图中可以看到, 黄芪与生地黄在各证候类别中出现的频率均较高, 在气阴两虚证中黄芪、生地黄和山药是使用频次最多的。在夹痰证所应用的高频活血化瘀药中, 丹参使用的频率最高, 当归、赤芍、川芎和水蛭的使用频率接近, 而使用红花的处方相对偏少。在夹热证的用药情况上, 黄连和知母是使用最

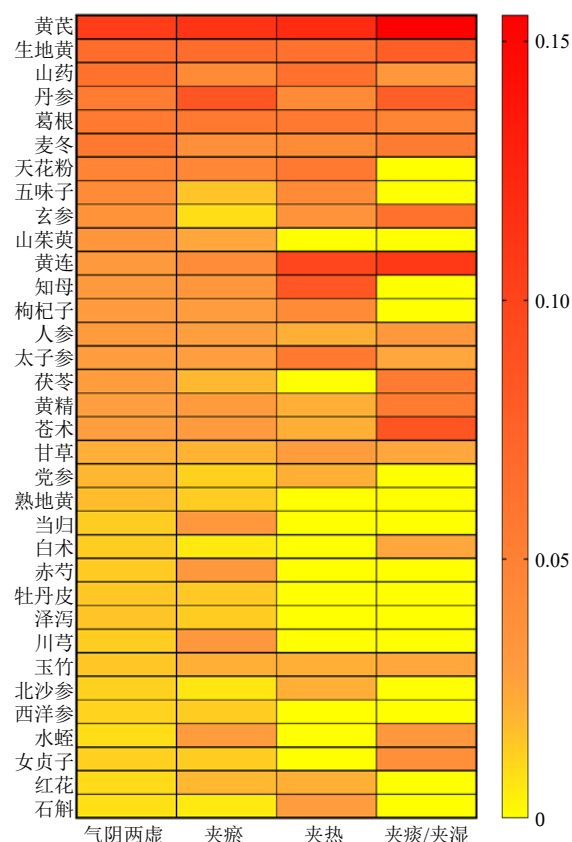


图 5 高频药物在气阴两虚证及其各个兼证中应用情况热图
Fig. 5 Heat map of application of high frequency TCMs in qi and yin deficiency syndrome and each concurrent syndrome

多的清热类药物, 在人参、太子参、党参、北沙参和西洋参 5 种具有益气功效的参类之品中, 出现频率最高的是太子参。在夹痰/夹湿证中, 具有燥湿除湿功效的高频用药里黄连和苍术是应用最多者。此外, 本研究还对各高频药物 (频次前 20 位) 在各兼证类别中的剂量使用情况进行统计, 并通过箱线图进行了展示 (图 6)。

2.7 药物性能分析

中药的性能包括药性、药味和归经。对所有处方的药性进行统计, 结果显示微寒药出现的频次最多, 其次是平性药和寒性药。药味统计结果提示出现频次最多的前 3 类药味依次为甘味、苦味和微苦。归经统计显示 219 种药物涵盖了 12 类归经, 其中肺经、脾经和肾经占比最大, 见表 2。

2.8 药物关联规则分析

关联规则分析是一种挖掘频繁项集的数据分析手段, 本研究基于 Apriori 算法对气阴两虚型 T2DM 处方中潜在的对药和角药进行探索。Apriori 算法

主要通过支持度和置信度来衡量项集的规则强度。在本研究中，支持度指的是药物 A 和药物 B 同时使用的概率。置信度是使用药物 A 的同时也使用了药物 B 的概率。设定最小支持度为 20.00%，最小置信度为 20.00%，最大前项为 2，共挖掘得到 144 条关联规则，两药及 3 药组合的关联规则分别见表 3、4。

表 3 两药组合的关联规则
Table 3 Association rules of two-herb combination

药物组合	支持度/%	置信度/%	药物组合	支持度/%	置信度/%
生地黄⇒黄芪	49.43	89.31	葛根⇒生地黄	25.19	55.46
黄芪⇒生地黄	49.43	57.81	生地黄⇒葛根	25.19	45.52
山药⇒黄芪	48.66	93.41	天花粉⇒生地黄	25.00	59.01
黄芪⇒山药	48.66	56.92	生地黄⇒天花粉	25.00	45.17
葛根⇒黄芪	42.18	92.86	山茱萸⇒黄芪	24.81	90.91
黄芪⇒葛根	42.18	49.33	黄芪⇒山茱萸	24.81	29.02
丹参⇒黄芪	41.41	90.42	天花粉⇒葛根	24.24	57.21
黄芪⇒丹参	41.41	48.44	葛根⇒天花粉	24.24	53.36
麦冬⇒黄芪	39.69	87.39	丹参⇒山药	23.85	52.08
黄芪⇒麦冬	39.69	46.43	山药⇒丹参	23.85	45.79
天花粉⇒黄芪	39.31	92.79	天花粉⇒麦冬	22.71	53.60
黄芪⇒天花粉	39.31	45.98	麦冬⇒天花粉	22.71	50.00
山药⇒生地黄	30.92	59.34	五味子⇒山药	21.95	68.86
生地黄⇒山药	30.92	55.86	山药⇒五味子	21.95	42.12
丹参⇒生地黄	29.58	64.58	葛根⇒麦冬	21.56	47.48
生地黄⇒丹参	29.58	53.45	麦冬⇒葛根	21.56	47.48
麦冬⇒生地黄	29.01	63.87	山茱萸⇒山药	21.37	78.32
生地黄⇒麦冬	29.01	52.41	五味子⇒麦冬	21.37	67.07
五味子⇒黄芪	28.44	89.22	天花粉⇒丹参	21.37	50.45
黄芪⇒五味子	28.44	33.26	麦冬⇒五味子	21.37	47.06
葛根⇒山药	27.29	60.08	丹参⇒天花粉	21.37	46.67
山药⇒葛根	27.29	52.38	山药⇒山茱萸	21.37	41.03
玄参⇒黄芪	27.10	92.81	玄参⇒生地黄	20.99	71.90
黄芪⇒玄参	27.10	31.70	生地黄⇒玄参	20.99	37.93
麦冬⇒山药	26.53	58.40	黄连⇒黄芪	20.42	79.85
山药⇒麦冬	26.53	50.92	黄芪⇒黄连	20.42	23.88
天花粉⇒山药	25.57	60.36	知母⇒黄芪	20.23	86.18
葛根⇒丹参	25.57	56.30	黄芪⇒知母	20.23	23.66
丹参⇒葛根	25.57	55.83	枸杞子⇒黄芪	20.04	86.78
山药⇒天花粉	25.57	49.08	黄芪⇒枸杞子	20.04	23.44

借助 Cytoscape 软件对药物间的关联规则进行可视化（图 7），节点间的连线越粗，代表这 2 个节点药物之间的关联度越高，圆形节点越大，则代表与之相关联的药物数量越多。

2.9 聚类分析

对出现频次>40 的高频药物进行系统聚类分析，组间联接作为聚类方法，平方欧式距离作为测量区间，Z 得分作为转换值的标准化方式，分析结果见图 8。从图 8 所示的谱系图中可以看到，当将这些高频药物聚为 7 类时，聚类结果显示有 5 组潜

在的药物组合：组 1（牡丹皮、泽泻、茯苓、山药、山茱萸、熟地黄、党参、白术、甘草）；组 2（天花粉、知母、麦冬、五味子、北沙参）；组 3（赤芍、川芎、当归、红花、水蛭）；组 4（太子参、黄精、玄参、苍术、丹参、葛根、黄芪、生地黄）；组 5（黄连、人参、枸杞子、五味子、玉竹、石斛）。

3 讨论

3.1 证候分布分析

在本研究的文献纳排标准中，并未对合并有其他兼夹证的气阴两虚型 T2DM 进行排除，在现实的

表 4 3 药组合的关联规则
Table 4 Association rules of three-herb combination

药物组合	支持度/%	置信度/%	药物组合	支持度/%	置信度/%
山药, 生地黄⇒黄芪	29.77	96.30	天花粉, 生地黄⇒黄芪	23.66	94.66
黄芪, 生地黄⇒山药	29.77	60.23	黄芪, 生地黄⇒天花粉	23.66	47.88
山药⇒黄芪, 生地黄	29.77	57.14	天花粉⇒黄芪, 生地黄	23.66	55.86
黄芪, 山药⇒生地黄	29.77	61.18	黄芪, 天花粉⇒生地黄	23.66	60.19
黄芪⇒山药, 生地黄	29.77	34.82	黄芪⇒天花粉, 生地黄	23.66	27.68
生地黄⇒黄芪, 山药	29.77	53.79	生地黄⇒黄芪, 天花粉	23.66	42.76
葛根⇒黄芪, 山药	26.72	58.82	葛根⇒黄芪, 生地黄	23.47	51.68
山药, 葛根⇒黄芪	26.72	97.90	黄芪, 丹参⇒山药	23.47	56.68
山药⇒黄芪, 葛根	26.72	51.28	黄芪, 生地黄⇒葛根	23.47	47.49
黄芪, 山药⇒葛根	26.72	54.90	山药⇒黄芪, 丹参	23.47	45.05
黄芪, 葛根⇒山药	26.72	63.35	黄芪, 山药⇒丹参	23.47	48.24
黄芪⇒山药, 葛根	26.72	31.25	山药, 丹参⇒黄芪	23.47	98.40
生地黄, 丹参⇒黄芪	26.15	88.39	葛根, 生地黄⇒黄芪	23.47	93.18
黄芪, 丹参⇒生地黄	26.15	63.13	黄芪, 葛根⇒生地黄	23.47	55.66
黄芪, 生地黄⇒丹参	26.15	52.90	丹参⇒黄芪, 山药	23.47	51.25
丹参⇒黄芪, 生地黄	26.15	57.08	黄芪⇒山药, 丹参	23.47	27.46
黄芪⇒生地黄, 丹参	26.15	30.58	黄芪⇒葛根, 生地黄	23.47	27.46
生地黄⇒黄芪, 丹参	26.15	47.24	生地黄⇒黄芪, 葛根	23.47	42.41
黄芪, 生地黄⇒麦冬	25.76	52.12	葛根⇒黄芪, 天花粉	22.71	50.00
麦冬⇒黄芪, 生地黄	25.76	56.72	天花粉⇒黄芪, 葛根	22.71	53.60
黄芪, 麦冬⇒生地黄	25.76	64.90	黄芪, 葛根⇒天花粉	22.71	53.85
黄芪⇒生地黄, 麦冬	25.76	30.13	黄芪, 天花粉⇒葛根	22.71	57.77
生地黄, 麦冬⇒黄芪	25.76	88.82	黄芪⇒葛根, 天花粉	22.71	26.56
生地黄⇒黄芪, 麦冬	25.76	46.55	葛根, 天花粉⇒黄芪	22.71	93.70
山药⇒黄芪, 麦冬	25.19	48.35	山药, 五味子⇒黄芪	20.61	93.91
黄芪, 山药⇒麦冬	25.19	51.76	山药⇒黄芪, 五味子	20.61	39.56
麦冬⇒黄芪, 山药	25.19	55.46	黄芪, 山药⇒五味子	20.61	42.35
黄芪, 麦冬⇒山药	25.19	63.46	黄芪⇒山药, 五味子	20.61	24.11
黄芪⇒山药, 麦冬	25.19	29.46	五味子⇒黄芪, 山药	20.61	64.67
山药, 麦冬⇒黄芪	25.19	94.96	黄芪, 五味子⇒山药	20.61	72.48
山药⇒黄芪, 天花粉	25.00	47.99	天花粉⇒黄芪, 麦冬	20.42	48.20
山药, 天花粉⇒黄芪	25.00	97.76	麦冬⇒黄芪, 天花粉	20.42	44.96
黄芪, 山药⇒天花粉	25.00	51.37	黄芪, 天花粉⇒麦冬	20.42	51.94
天花粉⇒黄芪, 山药	25.00	59.01	黄芪, 麦冬⇒天花粉	20.42	51.44
黄芪, 天花粉⇒山药	25.00	63.59	黄芪⇒天花粉, 麦冬	20.42	23.88
黄芪⇒山药, 天花粉	25.00	29.24	天花粉, 麦冬⇒黄芪	20.42	89.92
葛根⇒黄芪, 丹参	24.05	52.94	葛根, 麦冬⇒黄芪	20.23	93.81
黄芪, 丹参⇒葛根	24.05	58.06	葛根⇒黄芪, 麦冬	20.23	44.54
葛根, 丹参⇒黄芪	24.05	94.03	麦冬⇒黄芪, 葛根	20.23	44.54
黄芪, 葛根⇒丹参	24.05	57.01	黄芪, 葛根⇒麦冬	20.23	47.96
丹参⇒黄芪, 葛根	24.05	52.50	黄芪, 麦冬⇒葛根	20.23	50.96
黄芪⇒葛根, 丹参	24.05	28.12	黄芪⇒葛根, 麦冬	20.23	23.66

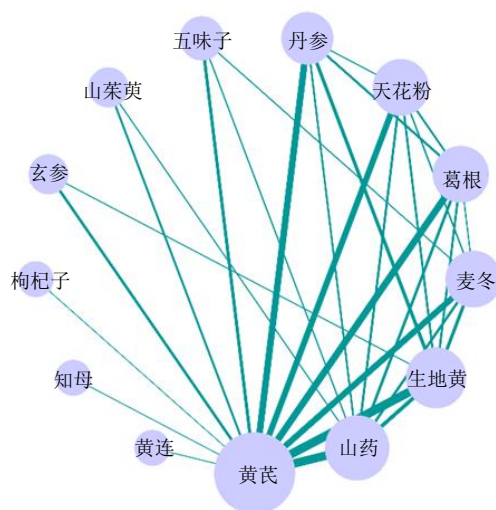


图 7 关联规则网络视图

Fig. 7 Network diagram of association rules

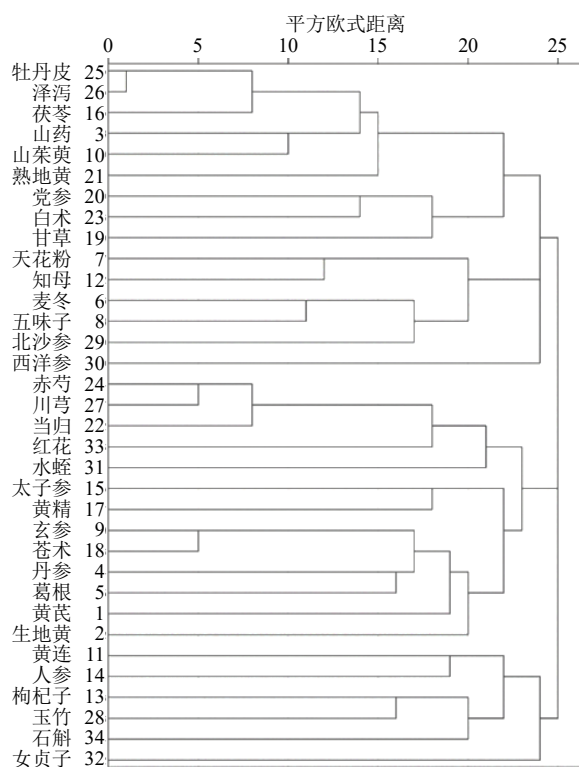


图 8 高频用药系统聚类树状图

Fig. 8 Dendrogram of hierarchical clustering for high frequency TCMs

临床诊疗工作中，合并兼证的病患是极其常见的，尤其是罹患 T2DM 这一慢性复杂病种的患者。证候分布统计结果显示所有纳入的复方中，有 33.67% 的处方针对的是合并了兼夹证的气阴两虚证候，兼夹证种类包括“夹瘀证”“夹热证”“夹痰证”和“夹湿证”，其中瘀、痰、湿在《糖尿病中医药临床询证

实践指南》糖尿病本病篇章中被列为了该病的常见兼证^[1]。气阴两虚型 T2DM 患者由于气虚推动血行无力，加之阴液亏损，脉道不充，血行更加涩滞，易致瘀血内生，形成夹瘀兼证。气虚运化水液无力，机体津液输布障碍则生痰饮水湿之患，从而导致夹痰和夹湿兼证的发生。气阴两虚是 T2DM 患者证候发展演变至中期阶段的关键证型，早期多为火热邪毒为患，火热长期耗气伤阴导致了中期气阴两虚证候的出现，进入中期证候阶段的患者往往还留有余热，即所谓“炉烟虽熄，灰中有火”，形成气阴两虚夹热证候。血脉瘀阻导致津液环流不利，水液进一步停聚可加重痰湿内生，痰湿留滞阻碍气之运行，又可加重血行瘀阻，余热煎熬津液，可炼液成痰，痰湿瘀血久郁化热，亦能助长火势，故最终可形成多种兼证齐聚的局面。

3.2 剂型分布分析

本研究对所有纳入复方的剂型进行了统计，结果显示涉及的剂型种类丰富，提示临床上可根据患者的具体情况灵活选择剂型。对于病情较重、气阴两虚程度较深的 T2DM 患者，依据李杲“汤者荡也，去大病用之”之论，可优先选用汤剂或颗粒剂迅速补益人体亏耗之气阴。待汤药起效，病势渐缓，则可换用更便于服用及携带的胶囊剂、片剂及丸剂等。与汤剂相比，此类剂型吸收较为缓慢，但更加节省药材，药效也更为持久，也适合 T2DM 这一慢性疾病患者长期调养应用，所谓“丸者缓也，舒缓而治之也”。另外值得一提的是，药膳和袋泡茶剂虽然在本研究纳入的复方中所占比例较少，但作为较为新颖的剂型其依然值得引起重视。药膳是中医和中国饮食文化融合的产物，在《周礼·天官·疾医》中即有“以五味、五谷、五药养其病”的相关论述，在辨证的前提下合理选用相应性味的药食同源之品并制成美味膳食，在平衡机体气血阴阳的同时，也能够同时向患者传输糖尿病日常饮食调护的理念，是一种更容易让排斥药物治疗的患者接受的方式。本研究纳入的药膳复方仅有 3 首，其烹饪方式包括了药膳馒头^[8]、药膳羹^[9]和药膳汤^[10]，未来随着中医药膳食疗在糖尿病领域的临床研究不断展开，相信会有更多的药膳烹饪形式呈现给 T2DM 患者。袋泡茶则是一种制剂工艺较为简易、携带和使用都很便捷的剂型，《中国药典》2015 年版首次载录了中药袋泡茶剂型，标志着该剂型的发展正式进入了新的阶段^[11]。与丸剂、片剂和胶囊剂相比，袋泡茶剂的另一个适用

于糖尿病患者的特点是其保留了汤剂增进病患饮水量的特色,有利于阴液不足者补充水液。以《医学启源》记载的益气养阴名方“生脉散”为例,其用法为“长流水煎,不拘时服”,现有袋泡用法^[12]“各药材粉碎后置于专用袋泡纸袋,倒入沸水闷泡 30 分钟,随服”。

需要指出的是,在纳入的研究中,绝大部分中成药相关剂型(包括胶囊、膏方、合剂、口服液、片剂、散剂)的文献均未提供单味药的详细剂量,故本研究对剂量的统计集中于汤剂和免煎颗粒剂,而这其中汤剂占据了 95% 以上的比例,所以本研究对剂量的分析应视为汤剂剂型复方得出的结论。

3.3 高频用药分析

本研究的高频用药统计结果显示,滋阴类药物和补气类药物所占的比例最多,这与本研究关注的气阴两虚证型是契合的。在所有复方药物中,黄芪是出现频次最多的(448 次),作为益气补中之要药,通过合理的配伍,其常被用于治疗脾虚气虚陷证、肺卫气虚证、正虚毒陷证、气虚络瘀证等各种以气虚为主要矛盾的病证。相关的药理研究表明,黄芪及其有效成分(黄芪总黄酮、黄芪总皂苷和黄芪多糖)能够通过调节胰岛素受体信号通路、抗炎、调节免疫、抑制醛糖还原酶等途径发挥对糖尿病及其多种并发症的治疗作用^[13]。生地黄是出现频次次的药物(290 次),也是滋阴类药物中占比最多者,其性甘寒质润,是养阴生津的代表性药物之一。生地黄多以复方的形式出现在糖尿病的相关研究中,而单药或其提取物的报道较少,研究显示生地黄单药、有效成分及其复方能够改善相关 T2DM 模型的胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能损伤、肠道菌群失衡和氧化应激状态^[14]。活血化瘀类药物占比次之,血瘀证候作为糖尿病的重要兼证,其治疗亦得到了广大医师的重视。在活血化瘀药物中,丹参是出现频次最多者。相关的动物实验及临床研究显示,丹参通过改善大血管及微血管病变发挥了对糖尿病的治疗作用,其主要机制涉及改善氧化还原状态、抑制细胞凋亡和抑制炎症反应^[15]。

3.4 证候与药物的关联分析

本研究对各高频药物在气阴两虚证及其兼证中的使用情况进行统计(图 5),结果显示黄芪与生地黄在各证候类别中的使用情况相似,均属于高占比药物,提示黄芪及生地黄对于气阴两虚各兼证是较为普适的药物。从图 6 高频药物剂量分布箱线图

中可以看到,黄芪在各兼证中的使用剂量相似,而生地黄在夹热证中的整体应用剂量偏大,在夹湿/夹痰证中的剂量偏小。生地黄性味苦寒,兼具泄热之功,尤其适用于热盛伤阴者,《本经逢原·卷二·隰草部》有述:“干地黄……病患虚而有热者宜加用之”,故对于兼夹热证的患者可酌情加大剂量。其次,地黄质润而滞,若服用剂量过大易有滋腻碍胃之弊,《本草蒙筌》对此有论:“地黄……若服过多,其性缠滞,每于胃气亦有亏尔”,因此,痰湿兼证的患者需要适当减少生地黄用量,以防阻脾碍胃,导致内湿进一步滋生。

在夹瘀证所应用的高频活血化瘀药中,丹参的使用频率亦是最高的,其性味平和,祛瘀而不伤正,同时还兼有一定的补益功效,《神农本草经》记载其具有“益气”之功,《妇人明理论》言其“一味丹参,功同四物,能补血活血”,《太平圣惠药方·卷第九十五》所收录的丹参酒方(丹参切制后于酒中浸泡)能够“神五脏,令人不病”。因此,对于病证进入了中后期虚损阶段的气阴两虚夹瘀型 T2DM 患者而言,丹参是众多活血化瘀药物中的一味优选之品。

夹热证用药情况分析显示,黄连和知母是使用频次最高的清热类药物。黄连性味大苦大寒,《名医别录》记载其能够“止消渴”,被认为是最重要的降糖中药之一,相关的药理研究显示,黄连中的生物碱能够通过多靶点途径改善机体的糖代谢紊乱及糖尿病引起的心、脑、肾等靶器官的损伤^[16]。知母亦为性味苦寒之品,主入阳明气分,功能滋阴泻火,《神农本草经》称其“主消渴,热中……补不足,益气”,有报道显示知母提取物可回调关键蛋白烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶[泛醌]1 α 亚复合物亚基 6 (reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide dehydrogenase [ubiquinone] 1 α subcomplex subunit 6, Ndufa6) 和环磷酸腺苷依赖型 II 型调节亚基 β (cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase type 2-beta regulatory subunit, Prkar2b) 的表达水平而缓解了 T2DM 模型大鼠肝脏的异常脂肪酸代谢^[17]。

在夹痰/夹湿证中,黄连和苍术是具有燥湿除湿功效的高频用药里应用最多者。黄连除了具有强大的泻火解毒功效外,其燥湿之力亦不容忽视,清代名医徐灵胎对此有述:“凡药能去湿者必增热,能除热者必不能去湿,惟黄连能以苦燥湿,以寒除热,一举而两得焉”,尤其适用于湿热相合的患者。黄连

在各兼证中的剂量分析（图 6）显示其在夹热证和夹痰/夹湿证的应用剂量较大，在气阴两虚主证中的整体应用剂量最小。这与临床的实际应用情况相符，对于病证进入虚损阶段的 T2DM 患者而言，若要取黄连的降糖功效，其使用剂量应小，此乃舍性取用法，舍黄连的苦寒药性而取其降糖效用，以免苦寒伤中，进一步损伤气阴^[18]，而对于兼夹热邪和（或）湿邪之人，可短期适当加大剂量，取其清热燥湿之功。苍术味苦、辛，性温，苦温以燥湿，辛香以助运，是治疗湿阻中焦的重要药物，《本草纲目》谓苍术能“治痰湿留饮，或挟瘀血成窠囊”，基于痰浊和瘀血均是糖尿病的重要病理产物，该药亦常被加入复方中用于 T2DM 的治疗。苍术用于糖尿病的治疗常以复方的形式出现，单药的报道极少，常静娟^[19]观察了白虎加苍术汤联合二甲双胍治疗中焦湿热型 T2DM 的疗效，结果显示与对照组（单用二甲双胍）相比，治疗组在改善糖脂相关指标及中医证候方面均有优势。在苍术提取物的研究方面，Li 等^[20]报道苍术挥发油能够有效降低链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠的血糖，并提高其血清胰岛素样生长因子-1 含量。另一个值得关注的结果是玄参虽为滋阴清热之品，但其在夹痰/夹湿证的整体使用剂量上还要高于其他证候类别（图 6），对此，明代医家杜文燮在《药鉴·新刻药鉴卷之二·玄参》有论：“诚为整肃枢机之剂……又痰药用之，即能消痰，何也？气理，则痰自清也”。赵洪伟等^[21]报道，以玄参水煎液 ig 能够改善脾虚水湿不化模型大鼠的消化功能及脂代谢相关指标，并提出玄参具有利湿功效，值得进一步深入探索。

3.5 药物性能分析

对复方中所有药物的药性统计结果显示，寒性和平性药所占的比例最多，药味以甘味和苦味之品为主。甘味能补，多具补虚之效，甘寒之品多能补养阴液，甘平之品益气而无伤阴之弊，恰好契合气阴不足之病机。苦味能泄、苦以坚阴，苦寒之品多具有清除热邪的作用，防止火热进一步伤阴，从而有利于阴液保存。药物归经统计结果显示，肺、脾、肾 3 经占据了最多的比例。肺为华盖，水之上源，喜润而恶燥，参与了人体津液的敷布，若燥热伤肺，肺不布津，津液无以上承润泽口咽，则可见烦渴喜饮，津液敷布失司直趋下行则小便频数，故当重视补养肺之气阴。脾主运化，能布散精微，脾气亏虚不能正常转输水谷精微，精微下注膀胱，则小便味

甜，精微无以濡养肢身肌肉，则形体日渐瘦削，故当注重补益脾气。另外，肾阴的滋补亦当引起关注，肾阴为一身阴气之源，《景岳全书》有“五脏之阴气，非此不能滋”之说，肾阴亏耗，虚火上炎心肺则口渴喜饮，中灼脾胃则消谷善饥，肾失濡养，固摄开阖失司，精微水液直趋下注，可见尿多味甘。

3.6 对药和角药分析

对药指的是临床上相对固定的 2 味中药的配伍组合，而角药则是 3 味中药的固定配伍，对药和角药作为复方的重要组成元素，对其进行挖掘有利于更好地了解复方创造者的处方思路与配伍经验。本研究通过设置 Apriori 算法的最大前项为 2，对所有纳入复方中潜在的对药和角药进行了探索。其中两药组合关联规则挖掘结果包括了黄芪-生地黄、黄芪-葛根和黄芪-山药等，3 药组合关联规则包括了黄芪-生地黄-山药、黄芪-生地黄-丹参、黄芪-山药-葛根等。

其中“黄芪-生地黄”组合的支持度最高，在目前的糖尿病相关文献报道中，“黄芪-生地黄”药对主要用于糖尿病足溃疡的治疗。Lau 等^[22]报道“黄芪-生地黄”煎液 ig 能够有效促进糖尿病足溃疡模型大鼠的创面愈合，其机制可能与其抗炎功效及增强局部成纤维细胞增殖活性有关。“黄芪-山药”组合的支持度次之，李雪嘉等^[23]研究显示，黄芪-山药水提液显著降低了链脲佐菌素诱导的 T2DM 模型大鼠的空腹血糖，并能修复其胰腺及肝肾病理损伤，粪便代谢组学研究结果提示该药对的抗糖尿病作用可能通过调节脂质代谢、能量代谢和氨基酸代谢等多条代谢通路实现。“黄芪-葛根”药对组合首见于清代李用粹所著的《证治汇补》：“黄芪葛根汤，治酒郁……黄芪一两，葛根五钱，煎服”，刘倩等^[24]研究显示，黄芪-葛根煎液调节糖脂代谢的疗效与调控糖尿病模型大鼠脂肪组织的腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK）信号通路相关，且黄芪-葛根配伍给药组对通路上关键蛋白表达的调节要优于黄芪和葛根单一给药组。

在现有的文献报道中，针对药对的探索性研究较多，而对于 3 药联合之角药的研究则较为稀缺。高红莉等^[25]报道了以“黄芪-生地黄-丹参”煎液干预能够有效降低糖尿病模型大鼠（四氧嘧啶诱导）的血糖、血脂及血液黏度，并提高血清胰岛素水平，氧化应激指标的改善还提示其疗效机制可能与抗氧化作用相关。除此之外的角药组合则罕有报道。

3.7 聚类结果分析

系统聚类分析的算法原理是将 K 个样本视为 K 类,接着将计算距离最近的两者归为一个新类,得到 $K-1$ 类,不断重复进行 2 个距离最近类的合并,直至将全部样本合并为一类^[26]。通过对高频药物进行系统聚类,得到了 5 个潜在的处方组合:组 1 (牡丹皮、泽泻、茯苓、山药、山茱萸、熟地黄、党参、白术、甘草)为六味地黄丸合四君子汤,六味地黄丸为滋阴补肾的代表方,四君子汤为益气健脾的代表方,两方合用共奏益气养阴之功;组 2 (天花粉、知母、麦冬、五味子、北沙参)为沙参麦冬汤加减而成,该方为清养肺胃之代表方,原为秋燥伤及肺胃阴分所设,现被广泛用于温病及内伤杂病中肺胃阴伤的证治;组 3 (赤芍、川芎、当归、红花、水蛭)为桃红四物汤加减而成,破血逐瘀之品水蛭的加入使得原方行血之力大增,适用于兼夹血瘀者;组 4 (太子参、黄精、玄参、苍术、丹参、葛根、黄芪、生地黄)为祝谌予教授自拟的“降糖对药方”^[27]加减而成,功能益气养阴活血,方中苍术用于糖尿病取“止漏浊、敛脾精”之效,苍术虽性燥但伍以凉润之玄参,可制其偏而取其长^[28];组 5 (黄连、人参、枸杞子、五味子、玉竹、石斛)为生脉散加减,以枸杞、玉竹、石斛易麦冬,并辅以降糖圣药黄连,尤适用于余热未清的气阴两虚证患者。

3.8 研究创新点

现有的糖尿病数据挖掘研究多关注疾病本身,而忽略了“证候”这一中医学独有的诊断概念。中医临床讲究病证结合,作为首个聚焦 T2DM 气阴两虚证复方数据挖掘的探索,本研究的临床指导性更强。在数据挖掘方法方面,除了对复方数据的整体统计分析之外,本研究创新性地对兼夹证也进行了探索,深入挖掘了高频药物在兼夹证的应用规律,并通过热图及箱线图进行了较为全面的展示。此外,本研究还对复方剂型进行了深入探讨,更为立体地呈现了气阴两虚型 T2DM 的复方应用现状。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 仝小林. 糖尿病中医药临床循证实践指南 (2016 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2016: 22, 24.
- [2] 李婷婷. 面向交通与物流领域数据挖掘技术研究现状及应用综述 [J]. 青海交通科技, 2022, 34(2): 12-19.
- [3] 高苏雅, 李怡, 姚鉴玲, 等. 关联分析和互信息熵联合探究《中国药典》胃病相关中药成方制剂用药规律 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6006-6016.
- [4] 吴林伟, 王雁南, 李素丽. 数据挖掘技术在名老中医经验传承中的应用进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 115-118.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (上) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [6] 中国药典 [S]. 三部. 2020: 1-6.
- [7] Gotschall T. Resource review: EndNote 21 desktop version [J]. *J Med Libr Assoc*, 2023, 111(4): 852-853.
- [8] 林丰兰, 叶彬华, 陈桂铭, 等. 玉泉散馒头辅助治疗气阴两虚型 2 型糖尿病 40 例 [J]. 福建中医药, 2014, 45(4): 9-10.
- [9] 陆侃, 吴坚, 周静, 等. 辨证施膳应用于糖尿病气阴两虚型患者的临床观察 [A] // 中华中医药学会糖尿病分会全国中医药糖尿病大会 (第十九次) 资料汇编 [C]. 合肥: 中华中医药学会糖尿病分会, 2018: 161-162.
- [10] 黄庆宁. 药膳治疗糖尿病疗效观察 [A] // 第七届国际营养药膳高层论坛论文集 [C]. 苏州: 中华中医药学会, 2007: 77-79.
- [11] 赵嘉祺, 陈建萍, 傅超美, 等. 中药袋泡茶剂的现代定位与关键问题分析 [J]. 中药材, 2017, 40(12): 2978-2983.
- [12] 罗佳波, 原雪梅, 冯启玲, 等. 中药汤剂的改进: 生脉饮袋泡茶剂和煎剂的研究 [J]. 中成药研究, 1984, 6(10): 10-11.
- [13] Hong K F, Liu P Y, Zhang W, *et al*. The efficacy and safety of *Astragalus* as an adjuvant treatment for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Integr Complement Med*, 2024, 30(1): 11-24.
- [14] 田文国, 刘毅, 盖晓红, 等. 地黄治疗 2 型糖尿病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7575-7584.
- [15] Jia Q Q, Zhu R Y, Tian Y M, *et al*. *Salvia miltiorrhiza* in diabetes: A review of its pharmacology, phytochemistry, and safety [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152871.
- [16] Pan L L, Zhai X, Duan Z H, *et al*. Systematic review and meta-analysis of *Coptis chinensis* Franch.-containing traditional Chinese medicine as an adjunct therapy to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 956313.
- [17] 门丽影, 张涛, 武舒佳, 等. 定量蛋白质组学研究揭示知母可缓解 2 型糖尿病模型大鼠肝脏代谢异常 [J]. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3888-3900.
- [18] 吴挺超, 岳仁宋, 何茗菡. 岳仁宋运用“同气相求”理论辨治糖尿病经验 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019,

- 25(7): 947-949.
- [19] 常静娟. 中医证候与证治临床疗效的初步量化研究: 以白虎加苍术汤治疗消渴(中焦湿热型)为例 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [20] Li H Z, Wang Y T, Tian Y X, *et al.* *Atractylodes chinensis* volatile oil up-regulated IGF-1 to improve diabetic gastroparesis in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(4): 520-526.
- [21] 赵洪伟, 刘树民, 张宁, 等. 玄参对脾虚水湿不化大鼠模型的影响及其肝脏代谢组学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 82-89.
- [22] Lau K M, Lai K K, Liu C L, *et al.* Synergistic interaction between *Astragali Radix* and *Rehmanniae Radix* in a Chinese herbal formula to promote diabetic wound healing [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1): 250-256.
- [23] 李雪嘉, 郭茜, 张娜, 等. 黄芪-山药药对治疗 2 型糖尿病大鼠的粪便代谢组学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11): 1360-1367.
- [24] 刘倩, 范颖, 李新, 等. 黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠脂肪组织 AMPK 信号通路的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 102-105.
- [25] 高红莉. 黄芪、生地黄、丹参配伍治疗糖尿病的实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2003.
- [26] 吴永海. 基于系统聚类的沥青路面车辙养护区域划分 [J]. 城市道桥与防洪, 2022(4): 154-157.
- [27] 吴梅香, 吕嘉婧, 罗秀, 等. 施今墨降糖对药方对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响 [J]. 江西中医药, 2022, 53(7): 60-62.
- [28] 庞博, 赵进喜, 王世东, 等. 祝谌予诊疗糖尿病学术思想与临证经验 [J]. 世界中医药, 2013, 8(2): 174-178.

[责任编辑 潘明佳]