

基于关联规则和因子分析研究糖尿病肾病中药组方用药规律

刘保松, 白明, 苗明三^{*} (河南中医药大学, 郑州 450046)

摘要: 目的 挖掘中医药治疗糖尿病肾病的组方用药规律。方法 以中国知网、万方医学网 2012 年 1 月—2018 年 6 月收录的期刊文献为资料来源, 使用 Excel 2013、SPSS Modeler 14.1、SPSS Statistics 19.0 统计软件为工具, 对纳入标准的中药进行关联规则分析和因子分析。结果 在纳入标准的 215 首方剂中, 使用频数 ≥ 30 的高频药物共 28 种, 其中黄芪(143 次, 66.5%), 茯苓(113 次, 52.6%), 丹参(97 次, 45.1%), 山药(86 次, 40.0%), 当归(73 次, 34.0%)最为常见。糖尿病肾病治疗的药物四气以寒(11 次, 39.2%)、平(10 次, 35.7%)为主, 五味中甘味(23 次, 50.0%)为主, 归经中肝经(16 次, 20.0%)、脾经(14 次, 17.5%)居多, 使用最多的药物类别为补虚药(912 次, 39.3%), 活血化瘀药(307 次, 13.2%), 关联规则分析中发现关联强度最高的药对组合为 12 种, 因子分析中提取 6 个公因子。结论 糖尿病肾病的治疗多以甘温药黄芪(补虚药)为主, 临床上可与苦寒药丹参, 甘平药茯苓等组合使用, 以及可随证配伍活血化瘀、清热等药物。

关键词: 糖尿病肾病; 用药规律; 数据挖掘; 中药组方

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)07-0781-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.07.002

引用本文: 刘保松, 白明, 苗明三. 基于关联规则和因子分析研究糖尿病肾病中药组方用药规律[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 781-785.

Medication Rules and Factor Analysis for Traditional Chinese Medicine Treating Diabetic Kidney Disease Based on Data Mining

LIU Baosong, BAI Ming, MIAO Mingsan^{*} (Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) for treating diabetic kidney disease (DKD). **METHODS** The article for TCM treatment for DKD in CNKI and Wanfang Med Online from January 2012 to June 2018 were searched. The data was entered into Excel 2013 to set up a database, the factor analysis and association rules were used to analyze core medication combinations by SPSS Statistics 19.0 and SPSS Modeler 14.1. **RESULTS** A total of 215 prescriptions were included. Totaled 28 Chinese medicines were used ≥ 30 times, the high frequency medicines were *Astragali Radix*, *Poria cocos* Wolf, *Salvia miltiorrhiza* Bunge, *Dioscoreae Rhizoma* and *Angelica sinensis* Diels. In terms of property of a medicine, the major Chinese medicines were cold and plain. In terms of flavour, the major Chinese medicines were sweet. In terms of meridian tropism, the major Chinese medicines were the liver and spleen. These high frequency medicines were deficiency-nourishing drugs and invigorating blood circulation and eliminating stasis drugs. Totally 12 core medication combinations were mined through association rules. Six common factors extracted from factor analysis. **CONCLUSION** The most commonly used drug is *Astragali Radix* for treating DKD. In clinical, it can be combined with *Salvia miltiorrhiza* Bunge and *Poria cocos* Wolf in the treatment of DKD. At the same time, it can supplement some medicines, such as heat-clearing drugs and invigorating blood circulation and eliminating stasis drugs and so on.

KEYWORDS: diabetic kidney disease; medication rule; data mining; Chinese medicine prescription

糖尿病肾病是糖尿病微血管病变最严重的并发症, 具有较高的发病率和死亡率。糖尿病肾病是糖代谢异常、脂代谢紊乱、氧化应激、肾脏血流动力学改变等多种因素共同作用的结果, 有效控制血糖水平是治疗的基础^[1-2]。糖尿病肾病属中医“肾消”“尿浊”等范畴, 在控制血糖的基础上, 对后期肾脏病变的治疗是临床控制糖尿病肾病常用的手段^[3]。近年来, 较多研究者认为中医药治疗

糖尿病肾病有独特疗效, 形成了从肝论治^[4]、从脾论治^[5]、从肺论治^[6]、从肾论治^[7]、从心论治^[8]等多种辨证论治的治疗思路。传统中医药复方和现代中成药制剂是中医药治疗糖尿病的两大重要手段, 由于中医秉持辨证论治, 临床使用多为药对组合, 造成研究数据信息量较大, 利用现代统计软件可以对中药方剂数据库进行建模, 构建出药物关联复杂的网络图, 可以较直观地体现出药物

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项(2017ZX09301071); 国家国际合作基地(国科外函[2016]65 号)

作者简介: 刘保松, 男, 硕士生 Tel: 18337176120 E-mail: liubaosong647@163.com *通信作者: 苗明三, 男, 博士, 教授 Tel: (0371)65962546 E-mail: miaomingsan@163.com

相互作用的关系,挖掘出潜在配伍规律。还有较多学者将其应用到名中医经验传承^[9]、处方规律^[10]、症候分类^[11]等方面。因此运用现代统计技术对已有方剂进行分析,有利于总结中医临床用药规律,让中医用药更加具有客观性和科学化,也是中药创新必不可少的道路。

1 资料与方法

1.1 检索策略

在中国知网和万方医学网数据库中,联合使用“中药”和“糖尿病肾病”为主题,使用“高级检索”功能进行搜索,时间是2012年1月—2018年6月,共检索到1 763篇期刊文献。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:选择中药复方治疗糖尿病肾病的临床研究。排除标准:剔除实验研究、综述、联合用药、无具体药物或单味中药等文献。经初步筛选出215篇期刊文献,将文献中215首方剂的基本方进行录入处理,加减方舍去,以此建立中药组方治疗糖尿病肾病的数据库。

1.3 数据处理

药物名称、分类、性味归经等均参照中国药典2015年版^[12]和《中药学》^[13]进行规范,如某味中药有不同名称则统一为一种名称,如“川穹”统一为“川芎”,“丹皮”统一为“牡丹皮”等。如一味中药有多个性味归经,则全部统计入内。因中药炮制后,其性味、功效等发生改变,故在统计时将不同炮制品归为不同药物,如生地黄主养阴生津、清热凉血,熟地黄性转微温而以补血见长。

1.4 统计方法

将符合标准的215首方剂中的全部中药逐一输入Excel 2013建立数据库,对数据库中的中药进行分类排序,使用SPSS Modeler 14.1和SPSS Statistics 19.0进行统计学处理。

2 结果

2.1 单味中药使用情况

将文献中所涉及到的215首方剂中全部中药进行排序,可以看出总共有231种中药,累计频率出现2 322次。在215首方剂中,使用频数 ≥ 30 的药物共28种,累计出现1 513次。使用频数最高的前五味中药分别是黄芪(143次,66.5%)、茯苓(113次,52.6%)、丹参(97次,45.1%)、山药(86次,40.0%)、当归(73次,34.0%);使用频数最低

的药物有白僵蚕、半边莲、薄荷、北沙参等,仅出现1次。结果见表1。

表1 单味中药使用情况(频数 ≥ 30)

Tab. 1 Application of single Chinese medicine (frequency ≥ 30)

药物名称	使用频数	百分比/%	药物名称	使用频数	百分比/%
黄芪	143	66.5	枸杞子	42	19.5
茯苓	113	52.6	附子	40	18.6
丹参	97	45.1	太子参	40	18.6
山药	86	40.0	牡丹皮	38	17.7
当归	73	34.0	金樱子	38	17.7
生地黄	70	32.6	芡实	37	17.2
川芎	63	29.3	菟丝子	36	16.7
熟地黄	62	28.8	五味子	36	16.7
益母草	60	27.9	葛根	36	16.7
泽泻	55	25.6	麦冬	35	16.3
大黄	52	24.2	桃仁	34	15.8
党参	50	23.2	白芍	32	14.9
白术	43	20.0	陈皮	30	13.9
红花	42	19.5	桂枝	30	13.9

2.2 药物功效分类使用情况

依据数据库中记录的215首方剂,对其全部中药的功效进行分类统计分析。从图1可以看出,231种中药涵盖16种功效分类,而使用频数最多的前5类是补虚药(912次,39.3%)、活血化瘀药(307次,13.2%)、清热药(243次,10.5%)、利水渗湿药(216次,9.3%)和收涩药(153次,6.6%)。结果见图1。

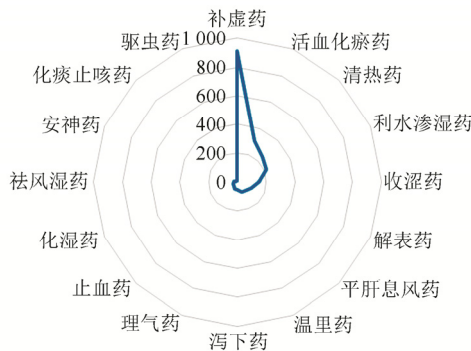


图1 药物分类归纳统计

Fig. 1 Classification and statistics of drugs

2.3 药性药味使用情况

依据《中药学》和中国药典2015年版分类标准,对纳入标准的高频药物(使用频数 ≥ 30)药性、药味进行统计分析。如果一味中药有多个药性、药味,则全部统计在内。在231味中药中,频数 ≥ 30 的中药共有28味,累计出现46次药味。可以看出甘(23次,50.0%)、苦(12次,23.9%)药味

最为常见,药性寒(11次,39.2%)、平(10次,35.7%)、温(7次,25.0%)居多。结果见图2。

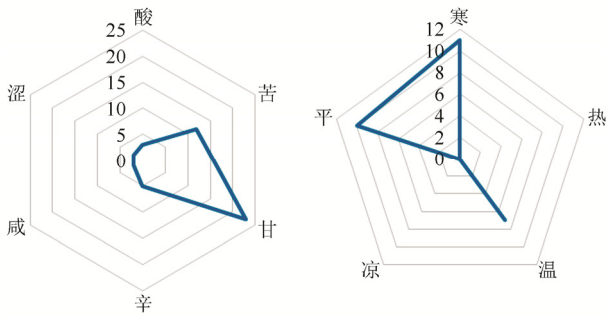


图2 药物药味、药性归纳统计
Fig. 2 Statistics flavour and properties of drugs

2.4 药物归经使用情况

依据《中药学》和中国药典2015年版分类标准,对纳入标准的高频药物(使用频数 ≥ 30)进行药物归经统计分析。如果一味中药有多个归经,则全部统计在内。在231味中药中,频数 ≥ 30 的中药共有28味,累计出现80次归经。可以看出肝经(16次,20.0%)、脾经(14次,17.5%)、心经(13次,16.2%)、肾经(13次,15.8%)最为常见。结果见图3。

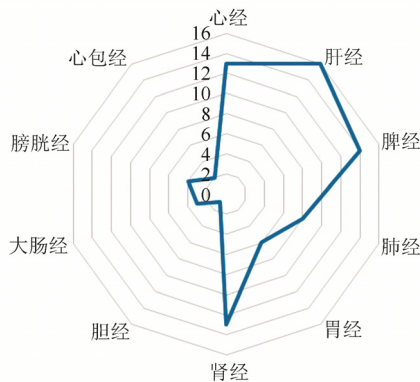


图3 药物归经归纳统计
Fig. 3 Statistics of meridian tropism

2.5 高频药物关联规则分析^[14]

对高频药物(使用频数 ≥ 40),使用SPSS Modeler 14.1统计软件进行关联规则分析,建立“数据源→类型→网络”的关联规则数据流,并使用Apriori建模进一步挖掘出药物之间的配伍关系,设置支持度 $>10\%$,置信度为85%,最大前项数为5,提升 ≥ 1 等条件挖掘出常用方剂中的潜在药物组合,共计得到核心药对组合12个。全部药物组合的提升度都 >1 ,说明这些药物组合在统计学上均有意义^[15]。以黄芪为核心药物,12个核心

药对组合的统计结果见表2,关联“网络化展示”见图4。

表2 高频药物之间的关联规则分析
Tab. 2 Analysis of association rules between drugs (frequency ≥ 40)

药物组合	支持度/%	置信度/%	提升度
黄芪-川芎-丹参	15.741	94.118	1.320
黄芪-白术	13.889	93.333	1.309
黄芪-益母草-丹参	12.037	92.308	1.295
黄芪-生地黄-茯苓	11.111	91.667	1.286
黄芪-川芎-当归	11.111	91.667	1.286
黄芪-丹参-茯苓	21.296	91.304	1.281
黄芪-山药-丹参-茯苓	10.185	90.909	1.275
黄芪-红花	14.815	87.500	1.227
黄芪-生地黄-川芎	14.815	87.500	1.227
黄芪-益母草	19.444	85.714	1.202
黄芪-熟地黄-丹参	12.963	85.714	1.202
黄芪-生地黄-山药	12.963	85.714	1.202

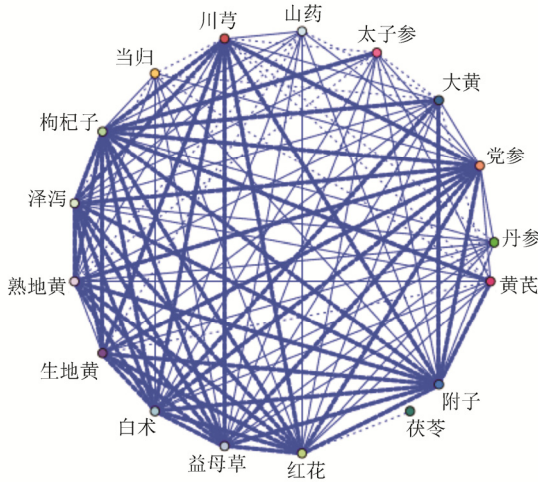


图4 高频药物之间关联网络展示
线条粗细程度表示2种药物间关联度的强弱。
Fig. 4 Association network display between high frequency drugs
The thickness of the line indicated the strength of the correlation between the two drugs.

2.6 高频药物因子分析^[16]

对高频药物(使用频数 ≥ 40),使用SPSS Statistics 19.0统计软件进行因子分析,得出KMO统计量为0.725,说明适合做因子分析,且适合度较高。Bartlett球形检验, P 值=0.000,说明适合做因子分析。采用主成分分析法可以看出,初始特征值 >1 的成分6个,因此抽取了公因子6个,因子累计贡献率共55.804%,即表示可以涵盖大部分信息,通过具有Kaiser标准化的全体旋转法得到旋转成分矩阵,结果见表3。把药物归入其贡献值最高的公因子内,可见因子1:丹参、生地黄、川

黄、当归(补虚药-泻下药-补虚药-补虚药), 因子 4 中含有茯苓、附子(利水渗湿药-温里药), 因子 5 中含有红花、党参、黄芪、枸杞子(活血化瘀药-补虚药-补虚药-补虚药), 可见“补虚”药在中医药治疗糖尿病肾病中发挥重要作用, 临床多以黄芪、当归、党参等补虚药为主, 以活血化瘀、清热等药配伍使用。

通过对中医治疗糖尿病肾病的临床研究文献归纳统计, 初步分析了其临床用药规律, 结果表明, 治疗糖尿病肾病中药处方中, 补虚药黄芪使用最多, 发挥重要作用, 常与丹参、川芎、生地、黄、茯苓等活血化瘀药、清热药和利水渗湿药进行配伍使用。在对糖尿病肾病药物进行筛选的过程中, 可使用该数据挖掘所得潜在药对或单味药进行深层次的研究, 以期挖掘潜在的治疗糖尿病肾病的中药、药对或组方。本研究通过数据挖掘的方法, 总结并归纳中药用药规律, 为中医临床诊治糖尿病肾病用药提供参考。

REFERENCES

- [1] LEVEY A S, CORESH J, BALK E, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. *Ann Int Med*, 2003, 139(2): 137-147.
- [2] INCI A, SARI F, OLMAS R, et al. Soluble Klotho levels in diabetic nephropathy: relationship with arterial stiffness [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(15): 3230-3237.
- [3] JIANG S, LIU Z H. Prevention and treatment of diabetic nephropathy: a long way to go [J]. *Chin J Prac Intern Med*(中国实用内科杂志), 2017, 37(3): 185-188.
- [4] 丁香, 衡先培. “肝为罢极之本”对糖尿病防治思路的启示 [J]. *中医药临床杂志*, 2018, 30(5): 833-835.
- [5] 李景, 周旭升, 戴梅, 等. 魏执真缓脾法治疗糖尿病 [J]. *北京中医药*, 2018, 37(6): 533-534.
- [6] DENG Y, WQANG D. Discussion on the treatment of pre-diabetes from the viscera syndrome differentiation [J]. *Clin J Tradit Chin Med*(中医药临床杂志), 2018, 30(1): 8-10.
- [7] 许建峰, 宋芊, 靳冰, 等. 高普教授从肾论治老年糖尿病 [J]. *中医药学报*, 2015, 43(1): 89-91.
- [8] 刘诗蓉, 黄宇虹. 消渴的五脏辨证论治 [J]. *光明中医*, 2013, 28(5): 1012-1014.
- [9] CHAI H, ZHANG DX, QU H, et al. Correlation analysis of the rules of prescription and medication of coronary heart disease after percutaneous transluminal coronary intervention treated by professor Shi Dazhuo [J]. *World Chin Med*(世界中医药), 2018, 13(8): 1957-1960.
- [10] 邵峰, 曾普华, 邵文辉, 等. 防治原发性肝癌膏方用药规律研究 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(9): 64-66.
- [11] WANG D L, ZHAO Y Y, CHEN J L. Analysis of traditional Chinese medicine syndromes and medication rules of cholelithiasis [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*(广州中医药大学学报), 2018, 35(5): 801-805.
- [12] 中国药典[S]. 2015.
- [13] 窦昌贵. 中药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2013.
- [14] WAQNG L L, FU T F, DU J Y, et al. The Application advantages and limitations of association rules analysis based on spss clementine in traditional Chinese medicine data mining [J]. *J Yunnan Univ Tradit Chin Med*(云南中医学院学报), 2016, 39(6): 98-102.
- [15] 熊平. 数据挖掘算法与Clementine实践[M]. 北京: 清华大学出版社, 2011.
- [16] 房赤, 雍苏南, 孙克伟. 基于因子分析和关联规则挖掘中医治疗黄疸病用药配伍规律 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(4): 993-995.
- [17] TONG X L, ZHOU Q, ZHAO L H, et al. Experience on syndrome differentiation and treatment of diabetic nephropathy [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2014, 29(1): 144-146.
- [18] MA J C, ZHANG H L, MA Z L, et al. Study on the drug-symptomatic correspondence of chinese medicine patent formulas of diabetes based on RST [J]. *Pharm Today*(今日药), 2018, 28(1): 60-62, 69.
- [19] GUO Y Z, ZHANG L, WANG X Y, et al. Medication law analysis of type-2 diabetic nephropathy on the basis of data investigation [J]. *Med Pharm J Chin PLA*(解放军医药杂志), 2018, 30(1): 9-12.
- [20] ZHANG X X, CAO S, MIAO M S, et al. Astragalus in diabetes and its complications of application [J]. *China J Chin Med*(中医学报), 2011, 26(11): 1323-1325.
- [21] 胡彩虹, 徐坤, 孙静, 等. 黄芪多糖对老年糖尿病大鼠糖脂代谢的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6): 1453-1455.
- [22] LI Z Q, JU Y Y, CHEN Q Q, et al. Protective effect of astragaloside IV on early kidney damage in diabetic mellitus rats and its mechanism [J]. *Chin J Clin Pharm Therap*(中国临床药理学与治疗学), 2018, 23(3): 255-262.
- [23] HUA J, WANG C X, ZHENG X Y, et al. Clinical observation on treatment of early type 2 diabetic nephropathy with huangqi shengmai yin and compound danshen tablets combined with conventional therapy [J]. *J New Chin Med*(新中医), 2017, 49(5): 47-50.
- [24] 田硕, 白明, 苗明三, 等. 姜黄素对大鼠糖尿病模型的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2): 53-55.
- [25] HOU Z J, MIAO M S. Analysis of active site and characteristic of hypoglycemic traditional chinese medicine [J]. *China J Chin Med*(中医学报), 2013, 28(11): 1679-1681.
- [26] WANG G, LUO Y, TANG X Z. Analysis on the Characteristics of Diabetic Nephropathy Staging and Traditional Chinese Medicine Syndrome Distribution [J]. *Guangming J Chin Med*(光明中医), 2018, 33(11): 1529-1531.
- [27] LIU J, ZHANG L. The medication rule of tcm medicine treatment for early diabetic nephropathy base on data mining [J]. *Guiding J Tradit Chin Med and Pharm*(中医药导报), 2018, 24(1): 60-63.

收稿日期: 2018-07-27

(本文责编: 曹粤锋)