

基于数据挖掘分析古今医家治疗糖尿病肾脏疾病用药规律

张梦莹^{1,2,3}, 徐浩凡⁴, 王文佳^{1,2,3}, 周水平^{3,5}, 胡蕴慧^{1,2,3}

1. 天津天士力数智中医药科技有限公司, 天津 300410
2. 天士力生物医药股份有限公司, 天津 300193
3. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 300410
4. 南加州大学凯克医学院, 美国 洛杉矶 90033
5. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

[摘要] 目的: 基于数据挖掘分析古代医家治疗糖尿病肾脏疾病的用药规律, 并基于真实世界研究与网络邻近度分析对用药规律进行验证。方法: 借助第五版《中华医典》检索内服药物治疗糖尿病肾脏疾病的中药方剂, 通过中医传承辅助平台统计处方中药物的性味归经、使用频率, 分析药物关联规则、核心药物组合和高频中药组合。利用真实世界数据及网络邻近度分析分别对古籍中药特性、使用频率和核心药物组合进行古今对比的初步验证。结果: 《中华医典》中纳入治疗糖尿病肾脏疾病方剂376首, 涉及中药310味。药性最多为寒性药, 次之为温性药; 药味最多为甘味药, 次之为苦味药; 归经主要归肾经。单味中药使用频次前5的是麦冬、人参、茯苓、甘草、瓜蒌。关联规则分析得到支持度 ≥ 20 的124个药物组合, 以及置信度 ≥ 0.9 的15组药物组合。在真实世界结果中共纳入治疗糖尿病肾脏疾病患者30 972人次, 涉及中药444味。用药药性以寒性最多, 温性次之; 药味以苦味最多, 甘味次之; 归经以肾经为主, 肝经次之。古籍中用药频次前5的中药在真实世界研究中的排名总占比都小于5%。聚类分析得到6个核心药物组合, 且每组核心药物与糖尿病肾脏疾病计算的Z-score都小于-4。结论: 糖尿病肾脏疾病的病因以肝肾亏虚为主, 脾、肺、心失调为辅, 古代医家在治疗糖尿病肾脏疾病时, 不仅注重补虚以扶正, 还常配合清热泻火, 佐以利水渗湿及收敛摄精。在方剂化裁方面, 尤为重视金匱肾气丸或六味地黄丸的运用。

[关键词] 糖尿病肾脏疾病; 中医古籍; 数据挖掘; 用药规律; 真实世界研究; 网络邻近度

[中图分类号] R259; R277.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 01-0008-10
DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.01.002

Analysis of Medication Rules of Ancient and Modern Physicians in Treating Diabetic Kidney Disease Based on Data Mining

ZHANG Mengying^{1,2,3}, XU Haofan⁴, WANG Wenjia^{1,2,3}, ZHOU Shuiping^{3,5}, HU Yunhui^{1,2,3}

1. Tianjin Tasly Digital Chinese Medicine Technology Co., Ltd., Tianjin 300410, China; 2. Tasly Biopharmaceuticals Co., Ltd., Tianjin 300193, China; 3. State Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 300410, China; 4. Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles CA 90033, USA; 5. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: **Objective:** To analyze the medication rules of ancient physicians in treating diabetic kidney disease (DKD) based on data mining, and to validate these rules through real-world studies and network proximity analysis. **Methods:** The fifth edition of the *Zhong Hua Yi Dian* (*Collection of Traditional Chinese Medical Books*) was

[收稿日期] 2025-06-04
[修回日期] 2025-12-22
[作者简介] 张梦莹 (1992-), 女, 助理研究员。
[通信作者] 胡蕴慧 (1986-), 女, 研究员。

utilized to retrieve oral traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions for DKD. The Traditional Chinese Medicine Inheritance Computing System was employed to statistically analyze the properties, flavors, meridian entries, and usage frequencies of the Chinese medicinal herbs in the prescriptions. This was followed by an analysis of herbal association rules, core herbal combinations, and high-frequency herbal combinations. Real-world data and network proximity analysis were then used to conduct a preliminary comparative validation of the characteristics and usage frequency of Chinese medicinal herbs, and core herbal combinations between ancient and modern practices. **Results:** A total of 376 prescriptions for DKD from the *Zhong Hua Yi Dian* were included, involving 310 distinct herbs. Cold-natured herbs were the most frequently used, followed by warm-natured herbs; sweet-flavored herbs were the most common, followed by bitter-flavored herbs. The primary meridian entry was the kidney meridian. The top-five most frequently used single herbs were *Ophiopogonis Radix*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Poria*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, and *Trichosanthis Fructus*. Association rule analysis identified 124 herbal combinations with a support degree ≥ 20 and 15 herbal combinations with a confidence level ≥ 0.9 . The real-world study included 30 972 patient visits for DKD, involving 444 distinct herbs. Cold-natured herbs were the most used, followed by warm-natured herbs; bitter-flavored herbs were the most common, followed by sweet-flavored herbs. The primary meridian entry was the kidney meridian, followed by the liver meridian. The rankings of the top-five herbs recorded in the ancient Chinese medical texts all fell within the top 5% of all herbs used in the real-world study. Cluster analysis identified six core herbal combinations, and the *Z*-scores calculated for the association between each core combination and DKD were all less than -4 . **Conclusion:** The etiology of DKD is primarily attributed to liver-kidney deficiency, accompanied by dysfunction of the spleen, lung, and heart. In treating DKD, ancient physicians not only focused on tonifying deficiency to strengthen healthy qi but also on clearing heat and purging fire, assisted by promoting diuresis, percolating dampness, and inducing astringency to secure essence. In terms of prescription modification and application, particular importance was placed on the use of *Jingui Shenqi Pills* or *Liuwei Dihuang Pills*.

Keywords: Diabetic kidney disease; Ancient Chinese medical texts; Data mining; Medication rules; Real-world study; Network proximity

糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病较为常见的微血管并发症之一,是由于长期高血糖对肾脏造成损害,导致肾脏功能逐渐丧失的一种疾病,DKD的主要临床表现包括蛋白尿、高血压、肾功能减退等,若治疗不及时可发展为肾衰竭^[1]。近年来,随着人们物质生活水平的提高,糖尿病的发病率呈现出上升趋势,并且出现了年轻化的特点。根据世界卫生组织的数据,预计到2045年全世界糖尿病患者人数将达到7亿^[2]。目前,DKD缺乏有效治疗药物,西医治疗以改变生活方式、调整饮食、控制血糖、控制血压、使用降脂药物为主,难以延缓疾病的进展,对减少终点结果的效果并不显著^[3]。中医对DKD的认识源远流长,其治疗理念和方法具有独特优势。在中医理论中,DKD可归属于中医学消渴、水肿、虚劳、

关格、肾消等范畴。中医认为DKD的病因主要与禀赋不足、外感六淫、饮食不节、情志失调、劳逸过度等有关,病机特点为本虚标实、虚实夹杂,与肾、脾、肺等功能失衡有关。本研究借助《中华医典》第五版、中医传承辅助平台、真实世界数据以及网络邻近度分析方法,挖掘、分析、验证中药治疗DKD的组方规律。

1 研究方法

1.1 数据来源 方药数据来源于《中华医典》第五版,该电子丛书收录中国历代医学古籍1 156部。

1.2 选方依据及标准 DKD在中医学中以“消渴”“肾消”“消肾”“下消”“肾渴”等为关键词检索,选取主治症状、处方用药等记载明确的文献,“消渴后水肿”“消渴后尿浊”“消渴后胀满”“渴利后成水

肿、痈疽”“消渴后小便不利”等与DKD现代认识相关的文献方药也应录入。

1.3 纳入标准 根据古籍原文的上下文描述,确定是否本文或者本段落是对DKD的描述,如果是,则对描述中的方剂进行整理提取,提取的内容包括:方剂名称、古籍对方剂的描述、古籍的出处、方剂的组成、药物剂量、炮制方法、使用方法的描述。需要注意的是方剂名称、使用方法即使原文中无直接描述该方剂仍可保留,其他内容(方剂描述、古籍出处、方剂组成)必须存在。

1.4 排除标准 在古籍文献中,提及“消渴”“肾消”“消肾”“下消”“肾渴”等关键词字眼,但是详读文献发现其表述并不与DKD相符;在方药组成中,只有方剂名称无具体药物组成;在剂型方面,非常见的丸、散、汤、丹等内服剂型;不同书籍中重复引用的医案,仅收录其中之一;在医案中,仅有单纯论述性文字记载,无记录患者、无具体病情介绍。

1.5 数据规范化处理 中药名称的规范化处理:对收录的所有方剂的中药组成进行整体整合,删除重复后,剩余所有方剂涉及的中药列表,每个中药参考《中药学》^[4]及《中华人民共和国药典》^[5]进行规范化处理。需要注意的是同一中药有不同的炮制方法,建议保留不同炮制方法的中药。对于古籍中比较生僻的中药,查找后发现无法标准化,可按照原来中药名称保留。方剂名称规范化处理:方剂命名若原文献有提及方名者,按照原文献给出的方名命名,如有同名者,则按方剂出现的先后次序在其后标注阿拉伯数字“1、2、3……”,如“黄芪汤1、黄芪汤2”“地黄引子1、地黄引子2”等等。若原文献未给出方名时,则统一称为“无名方”,按方剂出现的先后次序在其后标注数字以区别,如“无名方1”“无名方2”等等。方剂组成按照中药名称规范化处理后逐个替代所有方剂中的中药。

1.6 数据统计与分析 借助中医传承辅助平台,在“组方规律分析-数据管理”模块,按照示例数据的格式,将Excel表格中的数据进行格式的转换并上传平台。在“数据分析-统计分析”模块,依据上传的数据对中药进行性味归经、功效统计。在“数据分析-方剂分析”模块,设置支持度个数20,置信度90%,对上传数据进行关联规则分析、聚类分析。

1.7 药材特性-真实世界数据分析 为了验证中医传承辅助平台中的用药规律,本研究以2012年至2022年期间北京6家三甲医院中被诊断为DKD的患者为研究对象,提取其中的临床电子病历,经筛选共纳入30 972份。鉴于真实世界中临床数据表现形式的多样性,在研究过程中借助《国际疾病分类第10版》(ICD-10)对诊断信息进行标准化处理,同时参考《中华人民共和国药典》^[5]和《中药学》^[4]对中药数据进行规范和整理。这一方法有助于确保数据的一致性和准确性,为后续的分析 and 研究提供可靠的基础。

1.8 核心组方-DKD的网络邻近度分析 为了验证用药规律中总结的核心组方治疗DKD的整体药物效果,本研究借助数智中药创新平台(<http://10.9.18.65:8200/ui/#/frontend/workflow/workflow-modules>)“数据库”板块中“中药成分靶基因”“疾病靶基因”功能,分别进行核心组方靶点收集、DKD靶点收集,并通过“网络分析”模块中的“网络邻近度”计算核心组方治疗DKD的潜力。疾病相关基因在背景网络上并不是随机分布的,而是趋向于聚集形成局部的模块,称为疾病网络模块。可通过计算药物(X)与疾病(Y)的网络邻近度(network proximity),定义为 $d(X, Y)$,来评估药物对疾病的影响,具体如下^[6]:

$$d(X, Y) = \frac{1}{\|X\|} \sum_{x \in X} \min_{y \in Y} d(x, y)。$$

其中, $d(x, y)$ 表示药物靶点(x)与疾病基因(y)的最短路径长度。药物与疾病网络邻近度的显著性通过随机抽样的方式计算Z-score值来评估。在随机抽样中,保持药物靶点不变,随机抽取的疾病基因保持与实际的疾病基因有着相同的数目及相似的度分布(在背景网络上相似的度分布),随机抽样次数为1 000。计算公式如下:

$$Z\text{-score} = \frac{d - \mu}{\delta}。$$

其中, μ 、 δ 分别是通过随机抽样计算的药物与疾病网络邻近度的均值与标准偏差,该值越小,结果越显著。核心组方与DKD网络邻近度的显著性通过随机抽样方式计算Z-score值来评估。Z-score值越小,说明核心组方治疗DKD的潜力越大。当 $Z\text{-score} \leq -0.15$ 时,定义药物网络上更接近疾病;当 $Z\text{-score} \leq -2$ 时,认为是显著接近的;当 $Z\text{-score} < -4$ 时,认为是高可信接近的,提示药物对疾病治疗越显著^[6-8]。

2 结果

2.1 用药频次统计 见表1。共收集方剂376首,方剂中共使用中药310味,中药使用总频次2 648次,平均每个方剂使用中药7.04味。其中使用频次≥15次的中药有42味,共计使用频次1 816次,占总使用频次的68.58%,在所有使用中药中,频次排名前5的中药依次是:麦冬112次,人参111次,茯苓107次,甘草105次,瓜蒌90次。

表1 高频中药使用频次(频次≥15次)

位次	药物名称	频次(次)	位次	药物名称	频次(次)
1	麦冬	112	22	肉苁蓉	29
2	人参	111	23	石膏	29
3	茯苓	107	24	牡丹皮	28
4	甘草	105	25	龙骨	27
5	瓜蒌	90	26	菟丝子	27
6	熟地黄	79	27	牛膝	25
7	生地黄	79	28	地骨皮	23
8	黄连	78	29	附子	23
9	五味子	73	30	铅丹	22
10	黄芪	70	31	磁石	22
11	泽泻	65	32	远志	22
12	知母	60	33	鹿茸	20
13	肉桂	47	34	黄柏	20
14	山茱萸	45	35	玄参	19
15	当归	41	36	苦参	18
16	牡蛎	39	37	鸡内金	16
17	天花粉	38	38	芍药	16
18	葛根	37	39	茯神	15
19	山药	35	40	川芎	15
20	桑螵蛸	30	41	白术	15
21	黄芩	29	42	赤石脂	15

2.2 药物性味归经统计 见图1,其中红色线条代表中医传承辅助平台,蓝色线条代表真实世界研究。中医传承辅助平台统计显示,药性以寒(884)、温(714)、平(450)为主,药味以甘(1 564)、苦(814)、辛(477)为主,归经主要归肾(1 193)、肺(1 051)、心(1 016)、脾(963)、肝(797)经。真实世界研究结果显示,药性以寒(172)、温(142)、平(94)为主,药味以苦(224)、甘(191)、辛(160)为主,归经主要归肾(238)、肝(164)、肺(142)、脾(128)、心(104)经。

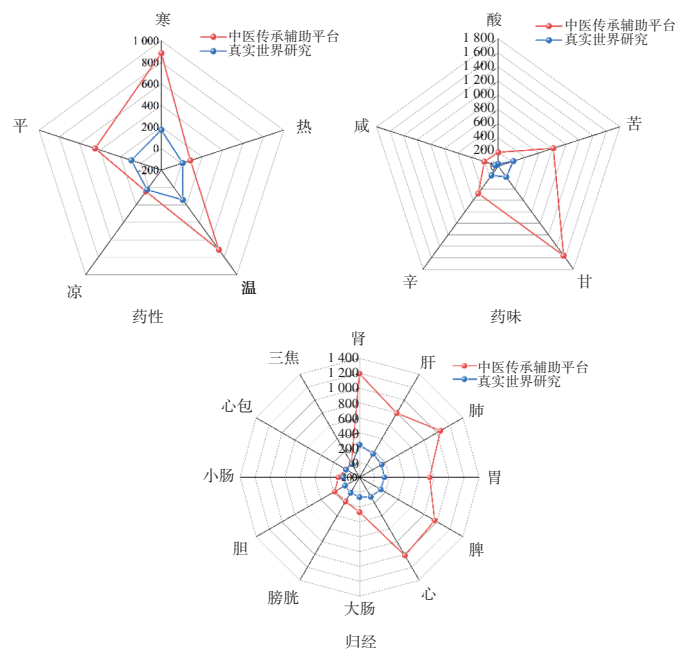


图1 中医传承辅助平台与真实世界研究中药物性味归经分布雷达图

2.3 药物功效统计 见图2。310种中药主要涉及20种中药功效的分类,以补虚类为主,清热类、利水渗湿类、收涩类次之。

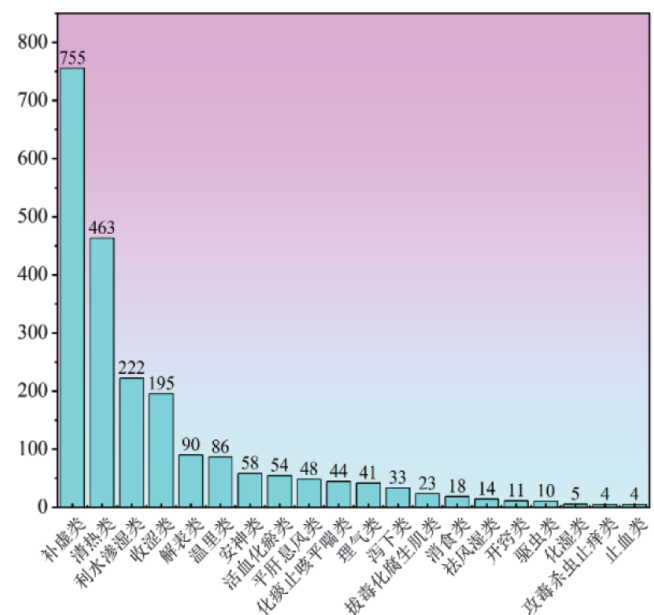


图2 中医传承辅助平台用药功效统计条形图

2.4 基于关联规则分析的组方规律分析 见表2、表3、图3。设置支持度≥20、置信度≥0.9,376首治疗DKD的中药方剂中出现频次≥20次的中药组合有124个,其中前5位为人参-甘草、麦冬-人参、人

参-茯苓、麦冬-甘草、茯苓-泽泻。依据关联规则，置信度 ≥ 0.9 的中药组合共15个，包括山茱萸、牡丹皮 $\rightarrow$ 泽泻、山茱萸、牡丹皮 $\rightarrow$ 茯苓、茯苓，牡丹皮 $\rightarrow$ 山茱萸等。将关联规则分析所得结果可视化，得到核心药物关联规则网络展示图，全面地呈现古籍治疗DKD所采用基本药物为山药、山茱萸、牡丹皮、泽泻、熟地黄、茯苓、肉桂、五味子、麦冬、黄芪、人参、知母、甘草等。

2.5 基于聚类分析的组方规律分析 见图4~5、表

4。在中医传承辅助平台中选择聚类分析功能，将“聚类个数”设置为6，选择k-means聚类算法绘制核心药物聚类分析图，结合最终分析结果共总结出6组核心药物组合。

2.6 真实世界数据用药频次、功效统计 见表5、图6。中医传承辅助平台药物频次分析排名前5的药物在真实世界研究中排名总占比都小于5%。444种中药主要涉及20种中药功效的分类，以清热类为主，补虚类次之。

表2 药物关联规则分析表(支持度 ≥ 20 且频次 ≥ 20 次)

药物	频次(次)	药物	频次(次)	药物	频次(次)	药物	频次(次)
人参, 甘草	58	茯苓, 山茱萸	31	人参, 泽泻	24	瓜蒌, 牡蛎	22
麦冬, 人参	55	麦冬, 人参, 甘草	30	茯苓, 山茱萸, 山药	24	麦冬, 甘草, 黄芪	22
人参, 茯苓	51	麦冬, 人参, 黄芪	30	人参, 茯苓, 五味子	24	人参, 当归	22
麦冬, 甘草	49	麦冬, 人参, 茯苓	30	麦冬, 甘草, 生地黄	24	熟地黄, 山茱萸, 山药	22
茯苓, 泽泻	47	茯苓, 肉桂	30	甘草, 熟地黄	24	泽泻, 山茱萸, 牡丹皮	21
麦冬, 茯苓	45	熟地黄, 山茱萸	29	麦冬, 茯苓, 黄芪	24	茯苓, 泽泻, 山茱萸, 山药	21
人参, 黄芪	45	甘草, 瓜蒌	29	生地黄, 泽泻	24	甘草, 肉桂	21
茯苓, 熟地黄	44	人参, 瓜蒌	29	茯苓, 瓜蒌	24	五味子, 肉苁蓉	21
麦冬, 生地黄	43	瓜蒌, 知母	29	麦冬, 生地黄, 五味子	24	瓜蒌, 泽泻	21
人参, 五味子	40	生地黄, 黄芪	28	麦冬, 茯苓, 五味子	23	茯苓, 熟地黄, 黄芪	21
麦冬, 熟地黄	39	甘草, 泽泻	28	麦冬, 茯苓, 熟地黄	23	人参, 甘草, 五味子	21
麦冬, 黄芪	39	茯苓, 山药	28	麦冬, 泽泻	23	茯苓, 牡丹皮	21
麦冬, 瓜蒌	39	麦冬, 人参, 熟地黄	28	人参, 知母	23	人参, 甘草, 泽泻	21
人参, 熟地黄	38	山茱萸, 山药	27	人参, 熟地黄, 五味子	23	甘草, 知母	21
茯苓, 五味子	38	熟地黄, 肉桂	27	甘草, 石膏	23	茯苓, 山茱萸, 牡丹皮	20
茯苓, 甘草	38	麦冬, 人参, 五味子	27	麦冬, 熟地黄, 生地黄	23	人参, 肉桂	20
熟地黄, 泽泻	37	茯苓, 泽泻, 肉桂	27	麦冬, 熟地黄, 黄芪	23	茯苓, 熟地黄, 五味子	20
麦冬, 五味子	36	五味子, 泽泻	27	泽泻, 山药	23	人参, 生地黄, 五味子	20
麦冬, 黄连	36	人参, 茯苓, 黄芪	26	熟地黄, 山药	23	茯苓, 熟地黄, 肉桂	20
甘草, 黄芪	35	人参, 五味子, 黄芪	26	熟地黄, 泽泻, 肉桂	23	甘草, 葛根	20
甘草, 生地黄	34	甘草, 五味子	26	茯苓, 泽泻, 山茱萸	23	麦冬, 五味子, 黄芪	20
熟地黄, 五味子	34	黄连, 知母	26	甘草, 当归	23	茯苓, 泽泻, 牡丹皮	20
茯苓, 黄芪	33	泽泻, 牡丹皮	26	人参, 葛根	23	茯苓, 熟地黄, 山药	20
五味子, 黄芪	33	茯苓, 熟地黄, 泽泻	26	麦冬, 肉桂	23	麦冬, 人参, 熟地黄, 黄芪	20
瓜蒌, 黄连	33	茯苓, 生地黄	25	茯苓, 泽泻, 山药	22	麦冬, 生地黄, 黄芪	20
人参, 茯苓, 甘草	33	麦冬, 人参, 生地黄	25	人参, 甘草, 黄芪	22	黄连, 牡蛎	20
生地黄, 五味子	32	泽泻, 山茱萸	25	人参, 熟地黄, 生地黄	22	熟地黄, 泽泻, 山茱萸	20
人参, 生地黄	32	麦冬, 知母	25	泽泻, 山茱萸, 山药	22	生地黄, 肉桂	20
熟地黄, 黄芪	31	茯苓, 熟地黄, 山茱萸	25	麦冬, 茯苓, 甘草	22	茯苓, 熟地黄, 山茱萸, 山药	20
泽泻, 肉桂	31	人参, 熟地黄, 黄芪	25	人参, 茯苓, 熟地黄	22	人参, 生地黄, 黄芪	20
熟地黄, 生地黄	31	熟地黄, 当归	24	山茱萸, 牡丹皮	22	熟地黄, 牡丹皮	20

表3 药物组合关联规则(置信度≥0.9)

序号	药物组合	置信度
1	山茱萸, 牡丹皮→泽泻	0.95
2	山茱萸, 牡丹皮→茯苓	0.91
3	茯苓, 牡丹皮→山茱萸	0.95
4	泽泻, 山药→茯苓	0.96
5	泽泻, 山茱萸, 山药→茯苓	0.95
6	茯苓, 泽泻, 山药→山茱萸	0.95
7	茯苓, 泽泻, 山茱萸→山药	0.91
8	茯苓, 牡丹皮→泽泻	0.95
9	泽泻, 山药→山茱萸	0.96
10	茯苓, 肉桂→泽泻	0.90
11	熟地黄, 山茱萸, 山药→茯苓	0.91
12	茯苓, 熟地黄, 山药→山茱萸	1.00
13	泽泻, 山茱萸→茯苓	0.92
14	牡丹皮→泽泻	0.93
15	熟地黄, 山药→山茱萸	0.96

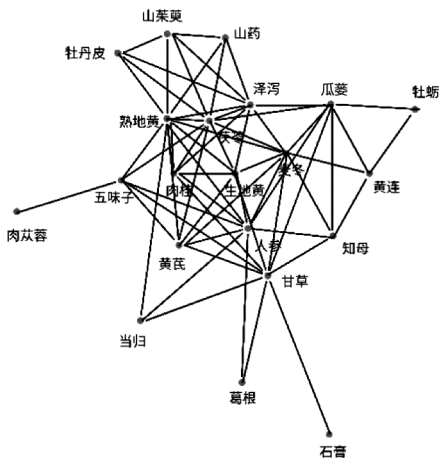


图3 关联规则网络图(支持度≥20, 置信度≥0.9)

表4 基于k-means聚类算法核心药物组合

类别	核心药物组合	频数(次)
1	苦楝子, 冬葵根, 茴香, 麝香, 莱菔子, 鹿角, 蚕茧, 紫苏子	42
2	人参, 麦冬, 五味子, 甘草, 知母, 生地黄, 茯苓, 熟地黄	66
3	山茱萸, 茯苓, 熟地黄, 泽泻, 肉苁蓉, 山药, 牡丹皮, 五味子	114
4	甘草, 麦冬, 干姜, 生地黄, 人参, 木香, 肉桂, 黄芪	38
5	黄连, 瓜蒌, 生地黄, 麦冬, 天花粉, 人参, 牡蛎, 葛根	39
6	瓜蒌, 茯苓, 甘草, 铅丹, 麦冬, 人参, 牡蛎, 葛根	76

2.7 核心药物组合-DKD网络邻近度分析结果 见表6。在“中药成分靶基因”模块中获得6组核心药物组合靶点分别是2 294个、2 011个、1 531个、1 935个、1 534个以及1 696个,“疾病靶基因”模块

方剂聚类分析图(kmeans算法+聚类)

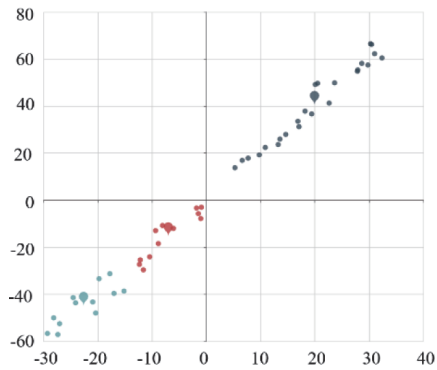


图4 基于k-means聚类算法方剂聚类分析图

方剂聚类分析图(kmeans算法+回归模拟)

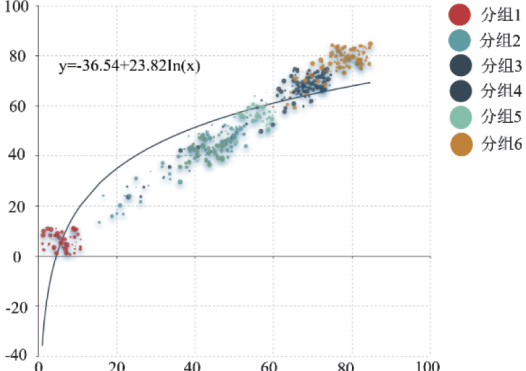


图5 基于k-means聚类算法方剂聚类分析图及回归模拟

表5 真实世界研究用药频次前30味中药统计表

位次	药物名称	使用人次	占比(%)	位次	药物名称	使用人次	占比(%)
1	茯苓	9 665	0.23	16	牛膝	4 709	3.60
2	黄芪	9 343	0.45	17	山茱萸	4 633	3.83
3	丹参	7 916	0.68	18	酸枣仁	4 429	4.05
4	白术	7 339	0.90	19	麦冬	4 422	4.28
5	当归	6 586	1.13	20	川芎	4 411	4.50
6	知母	6 324	1.35	21	苍术	4 132	4.73
7	黄连	5 912	1.58	22	陈皮	4 086	4.95
8	生地黄	5 691	1.80	23	赤芍	4 063	5.18
9	瓜蒌	5 589	2.03	24	天花粉	3 712	5.41
10	甘草	5 386	2.25	25	泽泻	3 602	5.63
11	白芍	5 378	2.48	26	桂枝	3 500	5.86
12	柴胡	5 333	2.70	27	桑叶	3 399	6.08
13	半夏	5 099	2.93	28	太子参	3 334	6.31
14	葛根	4 760	3.15	29	厚朴	3 184	6.53
15	黄芩	4 735	3.38	30	党参	3 169	6.76

中获得DKD靶点1 189个, 分别把核心组方及DKD的网络邻近度计算后, 获得不同核心药物组合-DKD

网络邻近度计算值，Z-score 值越小，说明核心药物组合与 DKD 越相关，网络邻近度分析结果进一步提

示核心药物组合治疗 DKD 具有极大的潜能。

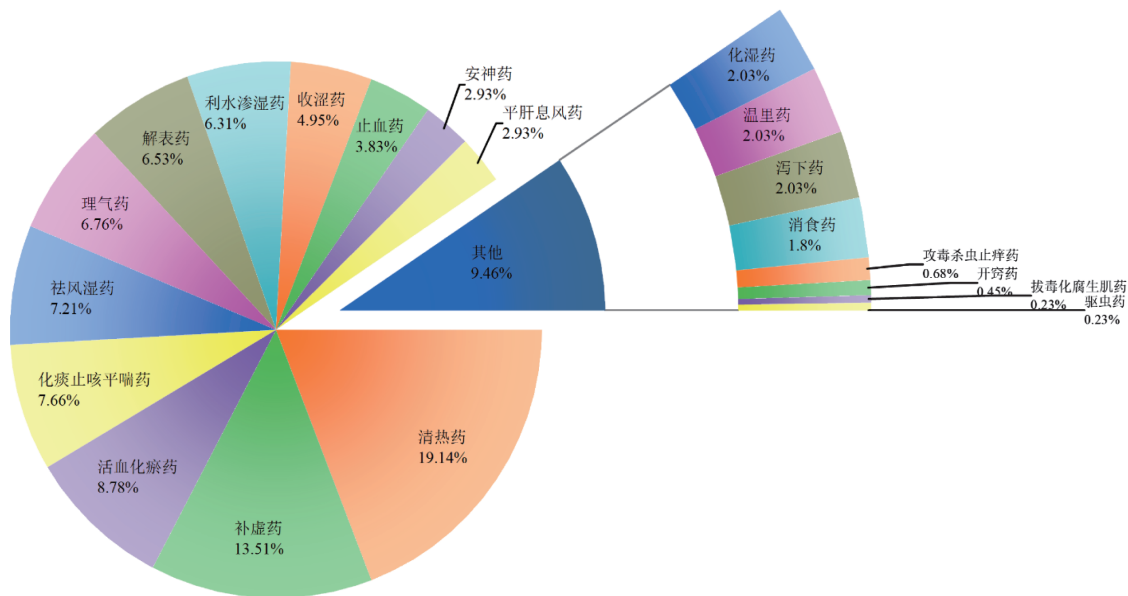


图6 真实世界研究用药功效统计饼状图

表6 基于网络邻近度分析核心药物组合结果

核心药物组合	核心药物组合 靶点(个)	DKD 靶点(个)	proximity_distance (d)	proximity_ Z-score(z)	mean_of_d_in_random_ simulation	sd_of_d_in_random_ simulation
核心药物组合 1	2 294	1 189	0.967 547 520	-8.678 126 237	1.086 030 598	0.013 653 072
核心药物组合 2	2 011	1 189	0.903 743 316	-12.175 486 610	1.076 793 583	0.014 213 006
核心药物组合 3	1 531	1 189	0.830 695 114	-17.026 352 540	1.055 778 390	0.013 219 700
核心药物组合 4	1 935	1 189	0.875 365 711	-14.100 889 780	1.068 936 220	0.013 727 539
核心药物组合 5	1 534	1 189	0.837 685 251	-15.666 255 850	1.060 052 223	0.014 194 009
核心药物组合 6	1 696	1 189	0.856 507 937	-15.022 106 210	1.065 204 444	0.013 892 626

3 讨论

DKD是糖尿病常见的微血管并发症之一，是由糖尿病引起的慢性肾脏疾病，其主要临床表现为蛋白尿、肾小球滤过率下降，最终发展为终末期肾脏疾病。DKD通常与长期高血糖状态有关，可导致肾脏结构和功能障碍，最终可能进展为慢性肾功能衰竭。在一项国际糖尿病联合会对未来糖尿病患者估测研究中发现，依据2019年糖尿病患者的患病情况9.3%(4.63亿人)，预测到2045年糖尿病患者将会上升到10.9%(7亿人)^[9]。目前，针对DKD的治疗主要是以减少尿蛋白和保护肾脏功能为主，其针对性的药物包括血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂及新型降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白2等^[10]，虽然以上药物在治疗DKD上起到了一定作用，

但DKD的治疗仍然面临诸多挑战，包括疾病进展的不可预测性、治疗效果的个体差异以及治疗药物的不良反应等。中医药在DKD上显现出独特的治疗优势。中医称DKD为消渴病肾病，是由于长期“糖毒”状态导致的肾脏损害。这种病变在中医理论中被认为是由于消渴病长期未得到有效控制，体内的“糖毒”弥漫，同时伴随着多种病理产物，这些病理产物共同损伤肾脏的络脉，形成肾络癥瘕，即DKD^[11-13]。在《糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南》^[14]中，将DKD分为早、中、晚3期，在治疗方面，早期重清热、通络滞；中期重益肾、开络痹；晚期重化浊、攻络积。

中医传承辅助平台统计显示，古籍中治疗DKD用药以寒药为主，温药次之，且真实世界研究数据

中也发现以寒主温次的用药规律,说明在治疗DKD时,中医理论在临床实践中得到了较好的延续和应用,寒凉药物的使用符合中医对DKD的认识。DKD属于消渴病的范畴,糖尿病的基本病机是阴虚燥热,阴虚为本,燥热为标。阴虚内热会导致患者出现口干、口渴、心烦、尿黄等一派内热之象,使用寒药可以清热、泻火、滋阴,从而减轻症状,另外寒药中的滋阴药物可以帮助滋养阴液,缓解阴虚引起的症状,如五心烦热、潮热盗汗等。部分寒药还具有利水渗湿的作用,可以帮助改善肾脏的排泄功能,减轻DKD患者水肿的症状。DKD患者随着病情发展会出现阴损及阳,肾脏阳气受损出现肾阳虚的症状,如畏寒、四肢不温、腰膝酸冷等。在这种情况下,使用温药可以帮助温补肾阳,改善肾阳虚的症状,此外中医认为阴阳相互依存,长期的阴虚可能导致阳虚,反之亦然。在DKD患者中,如果出现阴阳两虚的情况,使用温药可以温助阳气,帮助恢复阴阳平衡。

中医传承辅助平台统计显示,古籍中治疗DKD用药总体以甘为主,苦药次之。在中药药性理论中,甘味药物通常具有“能补、能和、能缓”的作用,对于DKD患者来说,由于长期疾病导致的体质虚弱,甘味药物可以帮助补充体力,增强机体的抵抗力;甘味药物还有助于调和药性,与其他药物配合使用时,可以减轻药物的不良反应,保护脾胃,促进药物的吸收和利用。苦味药物在中医中常用于清热燥湿、泻火解毒。DKD患者往往存在阴虚内热的情况,苦味药物可以帮助清除体内的热邪,减轻炎症反应;此外,苦味药物还具有泻下作用,可以帮助患者排出体内的毒素和废物,减轻肾脏的负担,对于DKD患者的肾功能保护有一定的积极作用。而现代DKD患者中合并症和并发症较多,现代医者除了“本虚”外,还更加重视“标实”的病理特点,他们认为单纯依靠甘味药物的补益作用可能难以满足治疗需求。此外,苦味中药在DKD治疗中的应用也得到了研究支持。例如,小檗碱等苦味成分被证实具有改善胰岛素抵抗和肾脏保护的作用^[15],苦味中药如黄连等在调节糖脂代谢方面也有显著效果^[16]。因此,甘味药物的使用频率相对降低。这一研究结果表明,古籍与现代数据的差异反映了中医理论在传承中的发展。古籍中的用药规律为现代中医治疗DKD奠定了基础,

但现代医家根据现代疾病特点和临床实践,对用药规律进行了调整和优化。

中医传承辅助平台统计显示,古籍中治疗DKD归经以归肾经为主,脾肺心肝四脏为辅,这一分析结果也验证了《黄帝内经》中“五脏柔弱者,善病消瘴”的论述。在中医理论中,肾脏主水液,藏精,主纳气。而DKD患者的主要临床表现为蛋白尿,蛋白尿在中医理论中被认为是“精微外泄”,与肾的封藏功能受损有关,精微物质不能正常封藏,从而出现蛋白尿,肾脏功能受损,主水液功能下降,进而出现患者水肿的病理表现,因此DKD患者以肾脏亏虚为主,药物使用多归肾经。脾肺心肝四脏为辅,这与肝的疏泄功能、脾的运化功能、肺的宣发肃降功能以及心主宰血脉功能都有着密切的关系。而现代,由于饮食结构、生活习惯、环境因素等多种因素的影响,疾病谱发生了显著变化。现代DKD患者常伴有多种并发症,如心血管疾病等。虽然心、肝、肾、脾、肺的功能失调仍然是重要的病理因素,但在整体治疗中,以归肾经为主肝经仅次之,现代治疗注重调节肝经,认为当前患者肝郁气滞的病理特点更加突出^[17-18],因此,肝经药物的使用频率仅次于肾经。结合古今用药规律,治疗DKD应遵循以肝肾两经为主,兼顾心脾肺三脏的用药原则。

中医传承辅助平台统计显示,古籍中治疗DKD以补虚类药物为主,清热类、利水渗湿类、收涩类次之。DKD往往与脾肾亏虚有关,表现为气虚、血虚、阴虚、阳虚等不同的证候^[19]。补虚类药物的使用是为了针对这些证候进行调理,以恢复和增强机体的正气,改善肾脏功能,延缓疾病进展。对于清热类药物,在中医理论中,DKD可能伴有热毒内蕴、湿热下注等病理状态,这些状态表现为体内热量过多或代谢产物堆积,导致炎症反应、氧化应激增加,进而加剧肾脏损伤^[20-21]。此外,DKD患者常常会出现水湿内停和精微下泄的症状,这与脾肾两脏的运化功能失调有关。利水渗湿和收涩类药物的使用是为了调节体内水液平衡,减少病理性液体积聚,保护和修复肾脏功能^[22]。而在现代治疗DKD中,清热药物的使用频率高于补虚药物,这一规律也正与真实世界用药中的五味以苦为主以甘为辅的结果相契合。引起古今差异的原因之一在于,现代中医理论在继承古籍经验的基础上,结合现代疾病特点,提出了

新的理论和治疗方法。例如,“内热致癥”理论认为,DKD早期以热邪为主要矛盾,治疗重在引邪透邪,截断其传变入里的趋势^[23]。此外,现代医学还强调从炎症角度入手治疗DKD是可行的^[24]。

中医传承辅助平台关联规则分析结果显示,人参-甘草、麦冬-人参、人参-茯苓、麦冬-甘草、茯苓-泽泻以及麦冬-茯苓等被高频使用,这些药物的高频使用与统计数据中显示的高频药物如麦冬、人参、茯苓、甘草等相一致。不仅如此,在真实世界数据研究中也发现,这些药物的使用频次排名也非常靠前,反映出它们在治疗DKD中的重要性。人参作为一种重要的补气药,能够补脾益肾,对于改善气虚症状和增强机体抵抗力具有显著作用。茯苓则以其利水渗湿的特性,有效治疗因水湿停滞引起的水肿和小便不利等症状,从而有助于提升肾脏的排泄功能。麦冬则以其滋阴生津的功效,特别适用于治疗肺燥干咳和津伤口渴等症状。药物规则分析发现,山茱萸、牡丹皮、泽泻、茯苓、山药、熟地黄、肉桂这几种药物的不同组合具有高置信度,这些药物组合是金匱肾气丸或六味地黄丸组方中的核心组合,且这些组合出现在了其他方剂中,使用次数较多,而且配伍紧密,不仅说明了其在传统中医方剂中占据核心地位,也说明了它们在治疗DKD上显现出良好的临床应用价值。

聚类分析的6类核心药物组合中,频数最高、Z-score最小包括:山茱萸、茯苓、熟地黄、泽泻、山药、牡丹皮、肉苁蓉、五味子,这些药物组合与金匱肾气丸或六味地黄丸的加减方相符合。金匱肾气丸具有温补肾阳、化气行水的功效。研究发现在西医治疗的基础上联合运用金匱肾气丸治疗早期DKD,能够明显降低患者尿蛋白排泄率、血肌酐、血脂、血糖、血压,减少胰岛素抵抗,改善肾脏血流动力及肾脏炎症状态,提高肾小球滤过率,预防肾小球硬化,延缓DKD患者进入终末期肾病的进展^[25]。在一项纳入22篇临床文献,总样本量为1 686例的研究中发现,金匱肾气丸(汤)联合西医常规治疗可提高DKD临床总有效率,降低24 h尿蛋白定量、尿蛋白排泄率、血肌酐水平和尿素氮水平,疗效明显优于单纯西医治疗^[26]。六味地黄丸滋阴补肾,有大量研究发现六味地黄丸具有增强免疫力,改善糖脂代谢、保护肾功能、调节血压、抗衰老等药理作用^[27-30]。

综上,本研究依托中医传承辅助平台分析得出《中华医典》中治疗DKD的方剂常用中药包括麦冬、人参、茯苓、甘草、瓜蒌;核心药物组合由山茱萸、茯苓、熟地黄、泽泻、山药、牡丹皮、肉苁蓉、五味子组成,该药物组合与金匱肾气丸或六味地黄丸的加减方高度契合。此外,真实世界数据与网络邻近度分析共同验证了上述中药特性、使用频率及核心药物组合的合理性。

[参考文献]

- [1] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组,姜世敏,方锦颖. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(6): 484-487.
- [2] REYNOLDS L, LUO Z, SINGH K. Diabetic complications and prospective immunotherapy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1219598.
- [3] BRENNER B M, COOPER M E, ZEEUW D D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. *New England Journal of Medicine*, 2001, 345(12): 861-869.
- [4] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [6] GUNEY E, MENCHE J, VIDAL M, et al. Network-based in silico drug efficacy screening[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 10331.
- [7] CHENG F, DESAI R J, HANDY D E, et al. Network-based approach to prediction and population-based validation of in silico drug repurposing[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2691.
- [8] FANG J S, ZHANG P Y, ZHOU Y D, et al. Endophenotype-based in silico network medicine discovery combined with insurance record data mining identifies sildenafil as a candidate drug for Alzheimer's disease[J]. *Nat Aging*, 2021, 1(12): 1175-1188.
- [9] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019, 157: 107843.
- [10] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Supplement_1): S175-S184.
- [11] 王春梅,郭冀萍,汤利红. 论“糖毒”与糖尿病[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(10): 16-18.
- [12] 依秋霞,李敬林,生生,等. 浅析“糖毒”与糖尿病肾病发病机制[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6): 1139-1140.

- [13] 刘蕊蕊, 岳仁宋, 赵雯雯, 等. 糖毒新识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 26-27.
- [14] 中华中医药学会, 北京中医药大学东直门医院, 北京中医药大学. 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(4): 580-592.
- [15] YANG X, HU C, WANG S, et al. Clinical efficacy and safety of Chinese herbal medicine for the treatment of patients with early diabetic nephropathy[J]. Medicine, 2020, 99(29): e20678.
- [16] 卢方晋, 丁丽琴, 曹世杰, 等. 调节糖脂代谢的苦味中药的化学及生物学研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3834-3840.
- [17] 吴艺高, 马国庆. 2型糖尿病从“肝脾论治”的思路探讨[J]. 临床个性化医学, 2024, 4(3): 1464-1468.
- [18] 李雪青, 张正旭, 杜佳佳, 等. 基于《百证赋》行间涌泉探讨“肝肾同治”在糖尿病肾病中的应用[J]. 中医学, 2024, 13(10): 2587-2591.
- [19] 冯慧, 胡杰, 朱晓云, 等. 糖尿病肾病中医病机探析[J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(5): 521-523.
- [20] 孙鲁英, 孙卫卫, 周少峰, 等. 中医药防治慢性肾脏病的临床证据及效应机制[J]. 生物医学转化, 2022, 3(3): 31-44, 63.
- [21] 彭电, 黄娟, 丑安, 等. 中药治疗慢性肾脏病的研究进展[J]. 中医药导报, 2022, 28(3): 135-142.
- [22] 范馨予, 李凤, 于洪伟, 等. 基于数据挖掘探讨中药复方治疗糖尿病肾脏病气阴两虚兼血瘀证用药规律 [J]. 中医学, 2024, 13(8): 1791-1802.
- [23] 王珍, 王梦迪, 刘笑慈, 等. 王耀献教授从热邪论治糖尿病肾病经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(5): 379-380.
- [24] RAYEGO-MATEOS S, RODRIGUES-DIEZ R R, FERNANDEZ-FERNANDEZ B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030[J]. Kidney International, 2023, 103(2): 282-296.
- [25] 黄柳慧, 向少伟. 金匱肾气丸治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 大众科技, 2019, 11(21): 76-78, 103.
- [26] 荣红国, 邢叶一祎, 郭慧娟, 等. 金匱肾气丸(汤)治疗糖尿病肾病的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国药物经济学, 2024, 19(6): 33-44.
- [27] 巫朝伦, 苗立成, 宋青. 加味四二汤合六味地黄丸加减对早期糖尿病肾病疗效及对患者免疫功能影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(7): 903-905.
- [28] 宋晓燕, 陈蕾, 齐晓燕. 六味地黄丸对早期糖尿病肾病患者红细胞醛糖还原酶活性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(12): 1087-1090.
- [29] 孙传花, 杜毅. 六味地黄丸的组方解读及临床应用[J]. 光明中医, 2010, 25(9): 1722-1724.
- [30] 廖欣, 王海燕, 王祚邦, 等. 六味地黄加味方治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(9): 13-15.
- [责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]