

治疗二型糖尿病胰岛素抵抗中药复方用药规律分析

高尔宁 杨鸿 刘钊 钟菊迎

【摘要】 目的 基于中医传承辅助系统软件,分析和总结中医药治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的用药规律,并根据用药规律对新方剂做出预测。**方法** 收集中国期刊全文数据库(CNKI)中中医药治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的文献并建立方剂数据库,运用中医传承辅助系统软件集成的无监督数据挖掘方法挖掘其中的用药规律。**结果** 筛选治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的方剂 115 首,分析得到治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的 35 味常用药物、26 种用药模式及药物关联关系、22 个新方核心组合及 11 个新处方。**结论** 中医药治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的用药规律可通过中医传承辅助系统软件分析其用药模式、用药规则等方式得到体现,分析结果可为该病的新药处方发现、临床方剂应用或其基础研究提供有益的参考和依据。

【关键词】 二型糖尿病胰岛素抵抗; 中医传承辅助系统; 组方规律

【中图分类号】 R781.6+4 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.023

胰岛素抵抗是二型糖尿病主要发病机制之一,在二型糖尿病患者中患病率超过 80%,深入分析中医药治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的用药规律,可为中医临床治疗和新药开发提供参考。中医传承辅助系统是在中医药行业科研专项研究中开发的一款用于名老中医经验继承、临床医师个体经验总结、方剂组方规律分析以及新药处方发现的软件,具有数据录入、数据管理、数据查询、数据分析、网络可视化展示等功能。该软件集成了改进关联度系数法^[1]、复杂系统熵聚类法^[2]以及无监督熵层次聚类^[3]等数据挖掘方法十分适合对具有混合性、离散性又具有连续性的中医药文献中的方剂数据进行统计分析。为此,本文主要通过收集现代期刊文献中治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的方剂,通过运用“中医传承辅助系统软件”分析了中医药治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的用药规律,并在此基础上进行了新方分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

进入中国期刊全文数据库检索页面,选择跨库初级检索,检索项为“题名”,检索词为“胰岛素抵抗”,时间范围是 2007~2012 年,匹配选项是“模糊”,其他选项设为“默认”,

基金项目:中国中医科学院基本科研业务费自主选题课题(ZZ2012007)

作者单位:100700 北京市中医药防治重大疾病基础研究重点实验室,中国中医科学院医学实验中心

作者简介:高尔宁(1979-),硕士,研究实习员。研究方向:代谢性疾病基础研究。E-mail: gaoer2003@hotmail.com

通讯作者:杨鸿(1971-),女,博士,副研究员。研究方向:代谢性疾病及心脑血管中西医结合基础研究。E-mail: lesliel8029@hotmail.com

共检索到 3947 篇文献。

1.2 选择标准

从 3947 篇文献中选择包含二型糖尿病胰岛素抵抗的文献。排除文献综述类,实验研究类以及个别重复出现的文章。依据上述选择标准,在 3947 篇文献中筛选出 115 首方剂,记做 115 条数据记录。

1.3 中药名称的规范

参考《中华人民共和国药典》2010 年版第一部上的中药名称,对文献中出现的中药名称进行了统一规范,如生地统称为地黄,川芍统称为赤芍,生黄芪统称为黄芪,麦门冬统称为麦冬。

1.4 数据库建立

选择“中医传承辅助系统”的数据管理模块中的“方剂管理”,将整理好的方剂数据逐一进行录入,建立关于二型糖尿病胰岛素抵抗的方剂数据库,并对所录入的数据进行审核。

1.5 数据分析

通过“中医传承辅助系统”中“数据分析”模块中“方剂分析”功能,进行组方规律分析。

1.5.1 药物频次统计 将方剂中每味药物的出现频次按照由高到低排序,并可以导出 Excel 文件。

1.5.2 基于改进关联度系数法分析两两药物间关联度 药对之间的相关性有正相关和负相关之分,同时出现或者同时不出现为正相关,不能同时出现为负相关。通过计算数据库中两两药物之间的关联度系数,来表示药对之间的相关性^[1]。该算法不仅可以描述变量之间的线性关系,也可以描述变量之间的非线性关系,十分适合中药方剂药物之间关联度的分析。首先选择合适的相关系数和惩罚系数,然后点击提取组合按钮,可以得到 115 首方剂中两两药物之间的关

联度系数。

1.5.3 基于复杂系统熵聚类的核心组合分析 以改进关联度系数算法分析得到的结果为基础,再进一步进行复杂系统熵聚类分析^[2],可以得到 2~3 味药的核心组合,其计算规则是根据两两药物之间的关联系数值来判断这两种药物是否是亲密变量,如果三个变量之间任意两个变量都是亲密变量,那么这三个变量就聚成一堆,依次类推,直到算法收敛,即不能再往堆里加任何元素。复杂系统熵聚类方法是一种不需人工监督的模式发现算法,它能自发的提取出信息量最大的组合,聚出来的组合内元素的相关都特别大。它可以定性定量地发现药物之间的相关性,所以不仅可以挖掘出名医名家经验的核心组合,还可以挖掘出隐藏于方剂配伍之中的而没有被临床医家所重视的核心组合,非常适合用于新药处方的发现。

1.5.4 基于无监督的熵层次聚类的新处方分析 在核心组合分析的基础上,点击提取组合按钮,通过无监督的熵层次聚类分析,可以得到用于新方聚类的核心组合,在此基础上进一步聚类得到新药处方。

1.6 应用软件

中医传承辅助系统软件 v1.1 版本,由中国中医科学院中药研究所杨洪军教授提供。

2 结果

2.1 药物频次统计

对录入的 115 条方剂中所包含的单味中药进行“频次统计”,可得到 178 种药物频次从高到底的排序。使用频次在 10 次以上的有 35 味。

2.2 基于改进关联度系数法分析得到的两两药物间关联度 根据数据库中的方剂数量,选择合适的相关系数和惩罚

表 1 二型糖尿病胰岛素抵抗方剂中出现频次 10 次或 10 次以上的中药

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	黄芪	81	19	半夏	20
2	地黄	52	20	水蛭	18
3	丹参	48	21	桃仁	18
4	黄连	46	22	五味子	16
5	葛根	45	23	川芎	16
6	山药	43	24	知母	16
7	苍术	33	25	佩兰	15
8	白术	32	26	泽泻	15
9	茯苓	31	27	薏苡仁	13
10	麦冬	29	28	柴胡	13
11	当归	29	29	鬼箭羽	12
12	玄参	27	30	黄芩	12
13	天花粉	25	31	红花	11
14	甘草	22	32	太子参	11
15	陈皮	22	33	党参	10
16	大黄	22	34	山楂	10
17	黄精	21	35	白芍	10
18	赤芍	20			

系数,进行聚类分析得到 178 种药物中的两两关联系数,其中关联系数在 0.02 以上的有 38 对,见表 2。

2.3 基于复杂系统熵聚类分析得到的药物核心组合

以改进关联度系数算法分析得到的结果为基础,再进一步进行复杂系统熵聚类分析,得到 21 种 2 味药的核心组合(见表 3),以及 5 种 3 味药的核心组合(见表 4)。

表 2 基于改进关联度系数法的药物间关联度分析

药对	关联系数	药对	关联系数	药对	关联系数
柴胡 白术	0.0320662	黄连 黄精	0.02190953	白芍 白蒺藜	0.02164995
甘草 细辛	0.0294268	白芍 煨姜	0.02164995	白芍 蒲公英	0.02164995
白芍 猪苓	0.02822852	白芍 钩藤	0.02164995	白芍 银翘	0.02164995
白芍 乌梅	0.02822852	白芍 忍冬藤	0.02164995	党参 大青叶	0.02164995
白芍 地黄	0.02779663	白芍 砂仁	0.02164995	白芍 肉桂	0.02137116
甘草 肉桂	0.02673221	白芍 补骨脂	0.02164995	党参 菟丝子	0.02137116
柴胡 大黄	0.02565515	白芍 鹿茸	0.02164995	苍术 干姜	0.02137089
柴胡 香附	0.02346286	白芍 生蒲黄	0.02164995	白芍 黄连	0.02121872
当归 川芎	0.02341548	白芍 熟附子	0.02164995	当归 石斛	0.02109778
甘草 干姜	0.02340463	白芍 制附子	0.02164995	柴胡 茯苓	0.02088627
当归 白术	0.02294731	白芍 丹皮	0.02164995	苍术 丹参	0.02058780
黄连 桂枝	0.02286538	白芍 龟甲	0.02164995	薏苡仁 水蛭	0.02053574

表 3 治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的
2 味药核心组合(支持度为 18%)

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	丹参,黄芪	43	12	山药,丹参	24
2	地黄,黄芪	39	13	玄参,黄芪	23
3	山药,黄芪	36	14	当归,黄芪	23
4	黄芪,葛根	34	15	茯苓,黄芪	22
5	黄芪,黄连	33	16	丹参,黄连	22
6	丹参,地黄	27	17	地黄,葛根	21
7	地黄,黄连	26	18	黄芪,黄精	21
8	苍术,黄芪	26	19	山药,地黄	20
9	白术,黄芪	25	20	麦冬,黄芪	20
10	丹参,葛根	25	21	苍术,黄连	20
11	黄连,葛根	24			

表 4 治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的
3 味药核心组合(支持度为 18%)

序号	药物模式	频次
1	丹参,黄芪,黄连	20
2	地黄,黄芪,黄连	20
3	丹参,黄芪,葛根	24
4	山药,丹参,黄芪	22
5	丹参,地黄,黄芪	25

2.4 网络图展示

网络图展示可以显示出药物核心组合中所包含的中药药物之间的关联性,图 1 为 18% 支持度下用药模式的分析结果。结果显示,黄芪、地黄、葛根与其他药物的关联较多,在配伍中属于应用比较广泛的药物。其他药物多与其直接或间接相关。

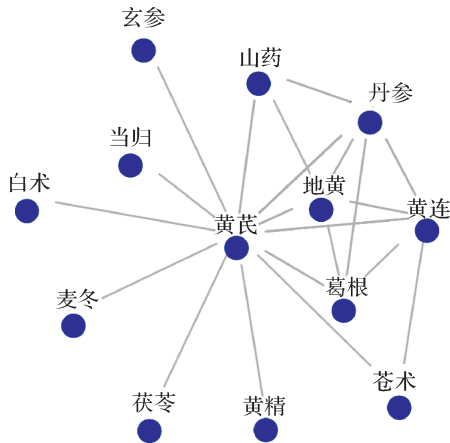


图 1 分析结果的网络化展示

2.5 基于无监督的熵层次聚类的新方分析

根据数据库中方剂的数量,结合经验判断和不同参数下

的数据预读,选择相关系数为 10,惩罚系数为 5,进行聚类分析,在此基础上再点击提取组合按键,得到 22 个核心组合,在此基础上进一步聚类得到 11 个新处方。结果见表 5、表 6。

表 5 用于新方聚类的核心组合

序号	核心组合 1	序号	核心组合 2
1	麦冬,白芥子,天花粉	12	麦冬,柴胡,干姜
2	黄芪,水蛭,黄精	13	黄芪,赤芍,地龙
3	薏苡仁,佩兰,法半夏	14	薏苡仁,佩兰,厚朴
4	薏苡仁,茯苓,白术	15	茯苓,白术,桑白皮
5	白芥子,天花粉,地黄	16	天花粉,地黄,地龙
6	苍术,陈皮,茯苓	17	苍术,茯苓,桑白皮
7	黄连,葛根,虎杖	18	黄连,葛根,干姜
8	葛根,丹参,桂枝	19	丹参,桂枝,山药
9	桃仁,大黄,山药	20	桃仁,桂枝,山药
10	太子参,知母,夏枯草	21	太子参,知母,天花粉
11	甘草,柴胡,山萸肉,生姜	22	甘草,柴胡,山茱萸,麻黄

表 6 基于无监督的熵层次聚类的新处方

序号	候选新处方
1	麦冬,白芥子,天花粉,柴胡,干姜
2	黄芪,水蛭,黄精,赤芍,地龙
3	薏苡仁,佩兰,法半夏,厚朴
4	薏苡仁,茯苓,白术,桑白皮
5	白芥子,天花粉,地黄,地龙
6	苍术,陈皮,茯苓,桑白皮
7	黄连,葛根,虎杖,干姜
8	葛根,丹参,桂枝,山药
9	桃仁,大黄,山药,桂枝
10	太子参,知母,夏枯草,天花粉
11	甘草,柴胡,山茱萸,生姜,麻黄

3 讨论

现代中医研究认为 2 型糖尿病胰岛素抵抗属于本虚标实的病证,以阴虚为本,燥热为标。临床患者也以气阴两虚证最为常见,且此阶段持续时间较长,疾病后期则正气不足,可见血瘀、痰阻和湿热等实邪表现^[4-5]。从运用中医传承辅助系统软件进行的 2 型糖尿病胰岛素抵抗中医临床用药规律来看,26 种用药模式中所包含的 12 味中药均是频次居于前 12 位的中药,基本上可以认为这 12 味中药是治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的核心用药,其相互配伍模式也就是核心用药组合模式,代表着医家常用用药规律。这 12 味药物包含了益气养阴的黄芪、白术、山药、麦冬;清热燥湿凉血的黄连、葛

根、苍术、玄参、地黄、活血通脉的丹参,利水渗湿的茯苓等,与临床“益气养阴、清化湿热痰浊、活血化痰”等用药的思路相一致。同时,现代药理研究也显示黄芪、地黄、丹参、黄连等中药具有改善糖尿病胰岛素抵抗的作用,其配伍使用可以达到增效的作用^[6-9]。

在 3 味药物核心组合中,出现频次最高的是“黄芪,地黄,丹参”,而这 3 味药恰是所有方剂中所包含的 178 种中药中出现频次最高的 3 味中药,这说明出现频次较大的中药其组合模式往往较多,这也是软件中熵方法的思路体现。这种组合模式的发掘能够为新药的开发研究提供有益的参考和依据^[7-8]。

研究所得到的 11 个新处方是基于中医传承辅助系统软件所集成的数学算法对数据库中 178 味治疗二型糖尿病胰岛素抵抗药物中关联度最大的 2 味和 3 味药物进行分析得到,可再通过聘请有临床经验的专家对新处方进行判断和评价来确立用于治疗二型糖尿病胰岛素抵抗的新药研发的候选处方。

参 考 文 献

- [1] 赵亚丽. 一类复杂系统的熵方法研究[D]. 北京:中国科学院自动化研究所, 2005.
- [2] 唐仕欢, 陈建新, 杨洪军, 等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现新思路[J]. 世界科学技术(中医药现代), 2009, 11(2): 225-228.
- [3] Hongjun Yang, Jianxin Chen, Shihuan Tang, et al. New Drug R&D of traditional Chinese medicine; role of data mining approaches[J]. Journal of Biological systems, 2009, 17(3): 329-347.
- [4] 柳红芳, 李洁, 李慧萍, 等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗患者中医证候特征及血脂水平的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 16(1): 1-4.
- [5] 肖燕倩, 杨志新, 郭美珠. 2 型糖尿病胰岛素抵抗(IR)与中医辨证分型的相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(4): 743-745.
- [6] 周俐, 张曙辉, 于珍, 等. 黄芪对糖尿病胰岛素抵抗及血脂脂联素影响的临床研究[J]. 新中医, 2007, 39(5): 82-83.
- [7] 吕秀芳, 孟庆宇, 郭新民. 地黄水提液对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及 resistin 基因 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(20): 2182-2184.
- [8] 高芳, 岳桂华, 王庆斌. 黄连素改善 II 型糖尿病患者胰岛素抵抗的临床研究[J]. 甘肃中医, 2002, 15(6): 34-36.
- [9] 赵纪刚. 复方丹参注射液治疗 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的临床研究[J]. 河北中医, 2007, 29(6): 549-550.

(收稿日期:2014-01-02)

(本文编辑:黄凡)

对《伤寒论》少阴急下三证的体质学认识

王昀 赵进喜

【摘要】 学习《伤寒论》少阴病篇,必定会涉及到“少阴急下三证”这一重要概念,若要明晓这个概念,就必须知道“少阴病”的实际含义和“急下”的成因。古往今来,有关“少阴急下三证”的争论持续不休,有真实假虚说,中阴溜府说,因虚致实说,少阴温病说等不一而足。在丰富了少阴急下三证学术认识的同时亦造成了学术认识的混乱。而纵观古今医论,鲜有从体质入手认识少阴急下三证者,东直门医院赵进喜教授提出的三阴三阳体质学说,笔者认为可以很好的解释这一争论。本文以文献为依据,首先讨论各个主流争议学说的观点,进而阐述赵教授运用体质学说处理该问题,并列举赵教授两则相关临床医案。最后得出了少阴急下三证实际是少阴体质的人所得的阳明系统病之阳明腑实证的结论。

【关键词】 伤寒论; 少阴急下三证; 三阴三阳; 体质

【中图分类号】 R222.2 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.024

作者单位:100700 北京中医药大学第一临床医学院[王昀(七年制硕士研究生)],东直门医院内分泌科(赵进喜)

作者简介:王昀(1989-),2007 级在读七年制硕士研究生。研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症研究。E-mail: wangyun-bucm1989@126.com

通讯作者:赵进喜(1965-),博士,教授,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症。E-mail: zhaojinxi@126.com

在《伤寒论》少阴病篇中,少阴急下三证即是在下述三条条文中体现:(320)少阴病,得之二三日,口燥咽干者,急下之,宜大承气汤;(321)少阴病,自利清水,色纯青,心下必痛,口干燥者,急下之,宜大承气汤;(322)少阴病,六七日,腹胀不大便者,急下之,宜大承气汤。关于这三条条文中“少阴急下”的理解,古往今来,众多前贤见仁见智。有因“少阴虚寒,少阴禁下”而认为这三条实际是阳明病急下危证用于与少阴病鉴别者而不是少阴本病者,有认为是因少阴