◆用药规律◆

基于数据挖掘探究古籍文献中糖尿病肾脏病的证候演变及用药规律

文晓晨[1]，马晓燕[2]，宫成军[2]

1. 辽宁中医药大学，辽宁 沈阳 110032；2. 辽宁中医药大学附属医院，辽宁 沈阳 110032

［摘要］**目的：**应用数据挖掘技术分析古代医家对糖尿病肾脏病（DKD）证候演变的认识及用药规律。**方法：**基于《中华医典》建立DKD病位、病性要素和方药数据库，使用SPSS modeler 18.0软件进行关联规则分析、网络关系挖掘，运用Gephi分析软件进行知识图谱可视化分析，应用SPSS26.0软件进行方剂药物聚类分析。**结果：**共检索出167条既有DKD相关病位要素又有相关病性要素的条文，共9种病位要素，以肾为主，其次为心、肺等；共16种病性要素，以火（热）为主，其次为阴虚、津（液）伤等。DKD病位、病性要素关联规则分析结果显示，胃-火（热）、胃+肾-火（热）、胃+心-火（热）、胃+肺-火（热）关联较密切；网络关系挖掘结果显示，肾-火（热）、肾-阴虚、肾-津（液）伤等关联较密切。知识谱图可视化分析结果显示，病位要素以肾、心、肺、脾、胃、肝等表述最多，病性要素以火（热）、阴虚、气虚、津（液）伤、燥、血虚、阳虚、痰等表述最多；模块化区分示肾、心、肺等形成共现层次接近的要素群；阳虚、痰、湿等形成共现层次接近的要素群。共检索出方剂416首，根据使用频次得出常用药物46种，药性以寒、温、平为主；药味以甘、苦、辛为主；归经以肾、肺、心为主；以补虚药、清热药、利水渗湿药、收涩药为主。聚类分析结果得出6条核心处方，内涵六味地黄丸、生脉饮、白茯苓丸、桑螵蛸散、熟干地黄散、金匮肾气丸、济生肾气丸、四物汤等。**结论：**糖尿病肾脏病的证候总体呈“热-虚-瘀”的演变规律，热多属虚热，湿为核心，瘀血贯穿始终。以益气养阴、清热润燥生津、健脾补肾、化湿利水消肿、活血化瘀为主要治则。

［关键词］糖尿病肾脏病；证候规律；用药规律；数据挖掘技术

［中图分类号］R587.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）08-0001-12

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.08.001

Research on the Evolution of Syndromes and Medication Rules of Diabetic Kidney Disease in Ancient Literature Based on Data Mining

WEN Xiaochen, *MA Xiaoyan*, *GONG Chengjun*

Abstract：Objective： To analyze the evolution of syndromes and medication rules of diabetic kidney disease (DKD) of ancient physicians based on data mining. **Methods：** Based on the *Chinese Medical Code*, the database of disease-location syndrome elements, disease-nature syndrome elements and prescriptions of DKD was established. SPSS modeler 18.0 software was used for association rules analysis and network relationship mining. Gephi analysis software was used for visual analysis of knowledge maps, and SPSS26.0 software was used for clustering analysis of prescriptions and medicines. **Results：** A total of 167 articles related to nature of disease factors and locational syndrome factors of DKD were retrieved,

［收稿日期］2022-04-16
［修回日期］2022-12-23
［基金项目］辽宁省自然基金指导计划（2019-ZD-0439）；全国名老中医药专家传承工作室建设项目（〔2022〕75号）
［作者简介］文晓晨（1992-），女，医学博士，主治医师，E-mail：2399592338@qq.com。
［通信作者］宫成军（1972-），男，医学硕士，主任医师，E-mail：hongjunxue25@126.com。

including 9 disease–location syndrome elements, mainly kidney, followed by heart and lung, etc; and 16 disease–nature syndrome elements, mainly fire (heat), followed by yin deficiency, fluid (humor) consumption, etc. The results of association rules analysis of disease–location and disease–nature syndrome elements of disease factors of DKD showed that the following elements were closely related: stomach–fire (heat), stomach and kidney–fire (heat), stomach and heart–fire (heat), stomach and lung–fire (heat); the results of network relationship mining showed that the following elements were closely related: kidney–fire (heat), kidney–yin deficiency, and kidney–fluid (humor) consumption. The results of visual analysis of knowledge maps showed that the disease–location syndrome elements were most expressed in kidney, heart, lung, spleen, stomach and liver, and the disease–nature syndrome elements were most expressed in fire (heat), yin deficiency, qi deficiency, fluid (humor) consumption, dryness, blood deficiency, yang deficiency, phlegm, etc; modularization showed that kidney, heart and lung form a group of elements with similar co–occurrence levels, and yang deficiency, phlegm and dampness form a group of elements with similar co–occurrence levels. A total of 416 prescriptions were retrieved. According to the frequency of use, 46 commonly–used drugs were obtained, mainly with cold, warm and mild as the medicinal nature, with sweet, bitter and acrid as medicinal flavors, mainly with kidney, lung and heart as channel entry, and with medicines mainly for supplementing deficiency, clearing heat, promoting urination and percolating dampness, and astringency. The cluster analysis results showed that there were 6 core prescriptions, including Liuwei Dihuang Pills, Shengmai Decoction, Baifuling Pills, Sangpiaoxiao Powder, Shugandihuang Powder, Jinkui Shenqi Pills, Jisheng Shenqi Pills, Siwu Decoction, etc. **Conclusion:** The syndrome of DKD generally shows the evolution rules of "heat–deficiency–blood stasis". Most of the heat belongs to deficiency–heat, with dampness as the core and blood stasis throughout. The primary therapeutic principles are to boost qi and nourish yin, clear heat, moisten dryness, promote fluid production, fortify the spleen and supplement the kidney, remove dampness, promote urination and alleviate swelling, and invigorate blood and dissolve stasis.

Keywords: Diabetic kidney disease; Syndrome rules; Medication rules; Data mining

糖尿病肾脏病(DKD)是糖尿病(DM)微血管并发症之一，以持续性白蛋白尿排泄增加和(或)肾小球滤过率进行性下降为临床特征，全球30%～50%的终末期肾脏病患者由DKD所致，已成为我国中老年人终末期肾脏病的首要病因[1]。中医药在控制DKD尿蛋白和延缓肾损害方面具有独特优势。正确认识DKD的证候规律、总结出完善的方药治则是DKD临床辨治的重要前提。DKD归属于中医学肾消、消肾、下消、肾渴、内消的范畴[2-3]。本研究对《中华医典》[4]中的DKD病位、病性、方药数据进行整理，通过数据挖掘技术分析出古代医家辨治DKD的脏腑病机演变和用方遣药之规律，为中医药治疗DKD的理论研究提供数据支撑，为临床诊疗提供指导和借鉴。

1 研究资料与方法

1.1 文献来源与检索策略 以“肾消”“消肾”“下消”“肾渴”“内消”为检索词进行检索，收集《中华医典》[4]中有关诊治DKD的医经类、诊法类、综合医术类、医案类等古籍文献。

1.2 纳入标准 既有DKD病位要素又有病性要素的条文；治疗DKD方剂及药物的条文；治疗DKD单方的条文。

1.3 排除标准 病位要素和(或)病性要素表述不明；治疗DKD的方剂药物组成不完整；仅有治疗DKD的方剂方名，但无具体药物组成；主治病症包含“肾消”“消肾”“下消”“肾渴”“内消”检索词，但DKD非主病。

1.4 数据库建立与数据规范

1.4.1 数据库的建立 参照纳入标准和排除标准处

理文献，对符合要求的文献进行二次整理，双人核对，因不同检索词重复出现的文献取其一，构建DKD相关病位、病性要素和方剂古籍文献数据库。

1.4.2 数据规范 参照病位证素19项[5]，并结合中医脏象理论构建肾系[6]、心系[7]、肺系[8]、脾系[9]、肝系[10]病位特征，建立脏腑病位要素10项，包括肾、膀胱、心、小肠、肺、大肠、脾、胃、肝、胆，规范文献病位要素。参照病性要素31项，包括(外)风、寒、暑、湿、(外)燥、火(热)、痰、饮、水停、虫积、食积、毒、脓、气滞、气闭、血瘀、血热、血寒、气虚、气陷、气不固、气脱、血虚、阴虚、亡阴、阳虚、亡阳、精(髓)亏、津(液)伤、阳浮、阳亢，规范文献病性要素[5]。古籍文献中对病位要素和病性要素的论述呈灵活多样的状态，如“肾消，乃肝肾阴虚”，统归为病性要素：阴虚，病位要素：肝、肾。

1.5 规范中药药名 将古籍数据库中的方剂参照《中华人民共和国药典》[11]、《中华本草》[12]、《中药学》[13]等进行中药药名标准化，使中药名称与炮制方法表述多样者统一规范。如鸡脞脞和鸡脞规范为鸡内金；甘草因炮制方法不同规范为甘草和炙甘草；茯苓因多部位入药，规范为茯苓、赤茯苓、白茯苓、茯神。确保统一规范化中药名的同时，最大程度保留古籍文献原意。

1.6 数据分析方法 将古籍数据库中的内容转换成数据挖掘软件可以识别的格式，并完成描述性统计。应用SPSS modeler 18.0软件进行关联规则分析和网络关系挖掘。运用Gephi分析软件进行知识图谱可视化分析。应用SPSS26.0软件进行药物聚类分析。

2 研究结果

2.1 DKD相关病位、病性要素

2.1.1 DKD相关病位要素频数分布结果 见表1。本研究共检索出DKD相关病位要素条文167条，共9种病位要素。DKD病位要素以肾为主，其次为心、肺。

2.1.2 DKD相关病性要素频数分布结果 见表2。本研究共检索出DKD相关病性要素条文167条，共16种病性要素。DKD病性要素多以火(热)为主，其次为阴虚、津(液)伤、湿、血瘀等。

表1 DKD相关病位要素频数分布结果

序号	病位	频数(次)	频率1(%)	频率2(%)
1	肾	166	99.40	36.32
2	心	76	45.51	16.63
3	肺	57	34.13	12.47
4	胃	42	25.15	9.19
5	膀胱	42	25.15	9.19
6	脾	39	23.35	8.53
7	肝	22	13.17	4.81
8	大肠	10	5.99	2.19
9	小肠	3	1.80	0.66
10	胆	0	0	0

注：频率1=病位要素频数/条文总数×100%；频率2=病位要素频数/病位要素总频数×100%

表2 DKD相关病性要素频数分布结果

序号	病性	频数(次)	频率1(%)	频率2(%)
1	火(热)	138	82.63	18.33
2	阴虚	108	64.67	14.34
3	津(液)伤	101	60.48	13.41
4	气虚	98	58.68	13.01
5	燥	74	44.31	9.83
6	血虚	52	31.14	6.91
7	精(髓)亏	46	27.54	6.11
8	气不固	28	16.77	3.72
9	阳虚	25	14.97	3.32
10	湿	16	9.58	2.12
11	水停	15	8.98	1.99
12	血瘀	15	8.98	1.99
13	痰	14	8.38	1.86
14	寒	10	5.99	1.33
15	饮	7	4.19	0.93
16	气滞	6	3.59	0.80

注：频率1=病性要素频数/条文总数×100%；频率2=病性要素频数/病性要素总频数×100%

2.1.3 DKD相关病位、病性要素关联规则分析结果 应用SPSS modeler 18.0软件对9种病位要素和16种病性要素进行关联规则分析。采用Apriori算法，前项设为病位要素，后项设为病性要素，最低条件支持度设为10.0%，最小规则置信度设为95.0%，采用提升度>1.1作为筛选条件。支持度指病位要素和病性要素的组合在所有条文中所占的百分比。置信度指病位要素出现时，病性要素同样出现的百分比。

根据表3可知，胃-火(热)、胃+肾-火(热)、胃+心-火(热)、胃+肺-火(热)关联较密切。

表3　DKD相关病位、病性要素关联规则分析结果

序号	前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
1	胃	火(热)	25.15	97.62
2	胃+肾	火(热)	24.55	97.56
3	胃+心	火(热)	13.77	100
4	胃+肺	火(热)	10.18	100

2.1.4　DKD相关病位、病性要素网络关系挖掘结果　应用SPSS modeler 18.0软件对9种病位要素和16种病性要素进行网络关系挖掘。病位、病性要素两两之间的联系以线条表示，线条越粗提示二者关联越密切。弱链接上限为20，强链接下限为35。见图1。可知肾-火(热)、肾-阴虚、肾-津(液)伤、肾-气虚、火(热)-阴虚、火(热)-津(液)伤、肾-心、火(热)-气虚、肾-燥、气虚-阴虚的关联较密切。

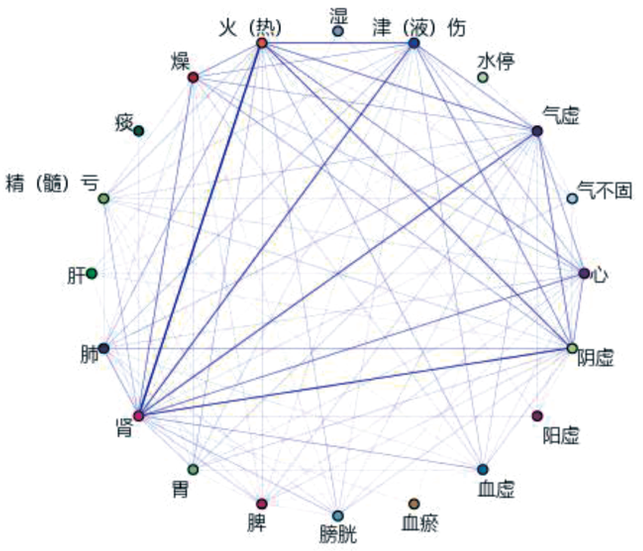


图1　DKD相关病位、病性要素网络关系图

2.1.5　DKD相关病位、病性要素关系可视化知识图谱　以DKD相关病位、病性要素为节点，2种节点在同一条文同时出现记为1次，得到元素两两对应边数据。将节点数据和边数据录入Gephi分析软件，类型设为无向图。应用Frunchterman-Reingold(FR)网络布局算法，调整重力、速度等参数形成图谱，逐步调整节点、边、标签等参数，最终得到病位要素和病性要素的核心网络知识图谱，见图2。节点的直径越长、颜色越深代表该要素的连接度越高；两节点之间边的粗细和颜色代表两要素间的共现情况，边越粗、颜色越深，代表两节点之间的共现度越高。

本可视化分析共有25个节点，4 676条边，合并重复节点之间的共现关系，共显示288条边。病位要素以肾、心、肺、脾、胃、肝等表述最多，病性要素以火(热)、阴虚、气虚、津(液)伤、燥、血虚、阳虚、痰等表述最多。

模块化区分示肾、心、肺、胃、膀胱、脾、肝、火(热)、阴虚、津(液)伤、气虚、燥、血虚、精(髓)亏、气不固、寒形成共现层次接近的要素群(红色)；阳虚、痰、湿、水停、饮、血瘀、气滞、大肠、小肠形成共现层次接近的要素群(蓝色)。

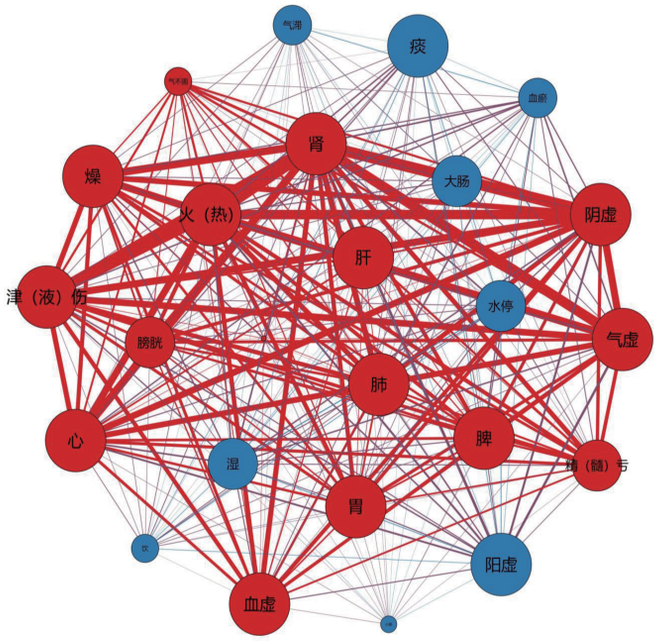


图2　DKD相关病位、病性要素关系可视化知识图谱

2.2　DKD相关方剂药物

2.2.1　常用药物频数分布结果　见表4。本研究最终纳入416首方剂，包含224种中药，药物使用总频数3 571次。使用频率＞5%的药物为常用药物，共46种，累计使用频数2 799次。

2.2.2　常用药物的性、味、归经分布结果　对46种常用药物的药性、药味、归经进行分析，见图3、图4、图5。结果示常用药物的药性以寒、温、平为主；药味以甘、苦、辛为主；归经以肾、肺、心为主。

2.2.3　常用药物的功效分布结果　见表5、图6。46种常用药物中，以补虚药、清热药、利水渗湿药、收涩药为主，其中补虚药以补气药为首，其次为补阴药、补血药、补阳药。

2.2.4　DKD方剂药物关联规则分析

2.2.4.1　药物关联规则分析结果　应用SPSS modeler 18.0软件对224种药物进行关联规则分析，采用Apriori算法，最低条件支持度设为10.0%，最小规则置信度设为80.0%，采用提升度＞1.6作为筛选条件。得到4组药物二阶关联结果，见表6；14组药物三阶关联结果，见表7；5组药物四阶关联结果，见表8。

支持度前5的药对依次为牡丹皮-泽泻、牡丹皮-山茱萸、牡丹皮+泽泻-山茱萸、牡丹皮+山茱萸-泽泻、牡丹皮+山茱萸-山药、山药+泽泻-山茱萸、山药+泽泻-牡丹皮。

表4　DKD方剂常用药物频数分布结果

中药	频数（次）	频率1（%）	频率2（%）	中药	频数（次）	频率1（%）	频率2（%）
熟地黄	156	37.50	4.37	龙骨	52	12.50	1.46
人参	140	33.65	3.92	牡蛎	47	11.30	1.32
麦冬	137	32.93	3.84	甘草	46	11.06	1.29
五味子	133	31.97	3.72	牛膝	46	11.06	1.29
泽泻	119	28.61	3.33	玄参	43	10.34	1.20
天花粉	107	25.72	3.00	黄柏	40	9.62	1.12
地黄	103	24.76	2.88	石斛	38	9.13	1.06
白茯苓	97	23.32	2.72	石膏	37	8.89	1.04
黄芪	94	22.60	2.63	磁石	36	8.65	1.01
山茱萸	94	22.60	2.63	远志	35	8.41	0.98
黄连	89	21.39	2.49	鹿茸	33	7.93	0.92
山药	83	19.95	2.32	葛根	31	7.45	0.87
茯苓	78	18.75	2.18	川芎	30	7.21	0.84
肉桂	75	18.03	2.10	黄芩	29	6.97	0.81
牡丹皮	65	15.63	1.82	枸杞子	28	6.73	0.78
菟丝子	65	15.63	1.82	天冬	27	6.49	0.76
当归	64	15.38	1.79	地骨皮	25	6.01	0.70
知母	64	15.38	1.79	杜仲	25	6.01	0.70
鸡内金	63	15.14	1.76	赤石脂	24	5.77	0.67
炙甘草	55	13.22	1.54	巴戟天	22	5.29	0.62
肉苁蓉	54	12.98	1.51	车前子	22	5.29	0.62
桑螵蛸	53	12.74	1.48	覆盆子	22	5.29	0.62
附子	52	12.50	1.46	蕈蘑	21	5.05	0.59

注：频率1=频数/方剂总数×100%；频率2=频数/药物使用总频数×100%

表5　DKD方剂常用药物的功效分布结果

中药	频数（次）	频率（%）	中药	频数（次）	频率（%）
补虚药	1 067	38.12	安神药	123	4.39
清热药	602	21.51	活血化瘀药	76	2.72
利水渗湿药	337	12.04	消食药	63	2.25
收涩药	326	11.65	平肝熄风药	47	1.68
温里药	127	4.54	解表药	31	1.11

注：频率=频数/常用药物使用总频数×100%

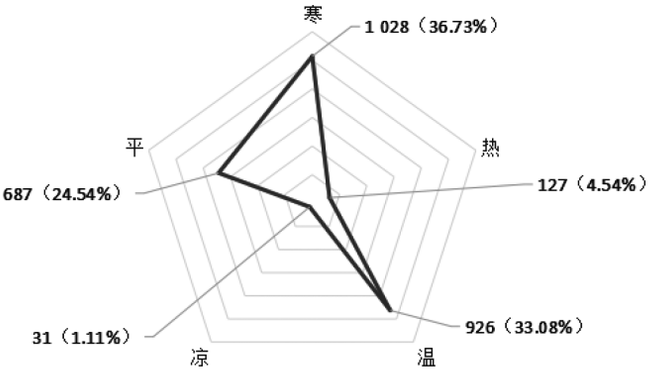


图3　DKD方剂常用药物的药性分布结果

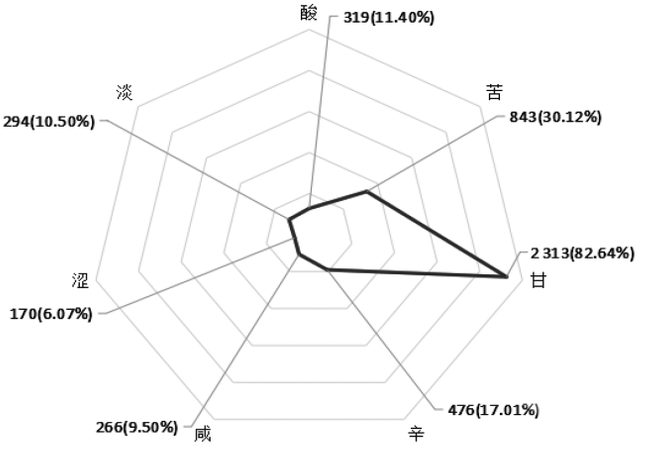


图4　DKD方剂常用药物的药味分布结果

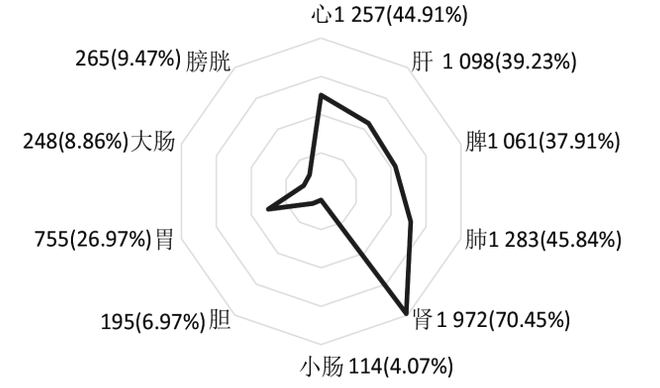


图5　DKD方剂常用药物的归经分布结果

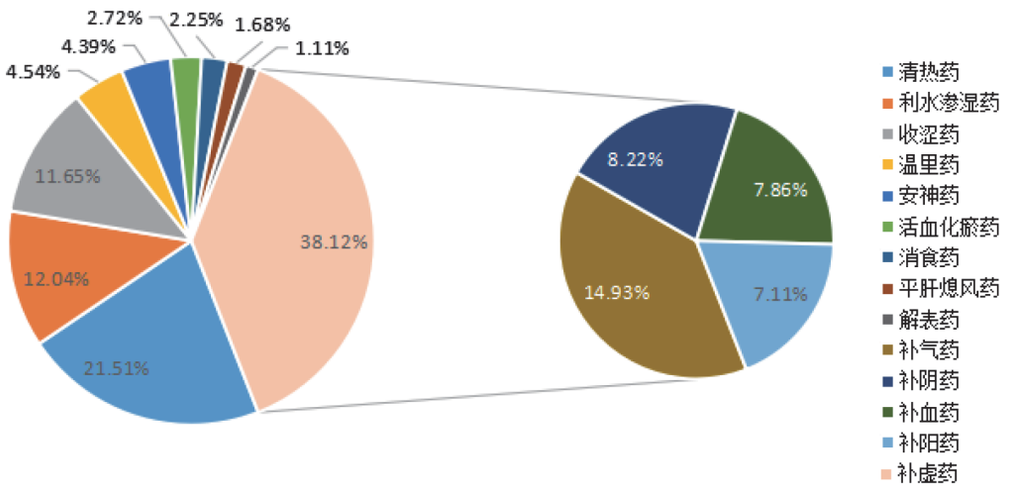


图 6　DKD 方剂常用药物的功效分布结果

表 6　DKD 方剂药物二阶关联结果

序号	前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
1	牡丹皮	泽泻	15.63	86.15
2	牡丹皮	山茱萸	15.63	80.00
3	玄参	人参	10.34	90.70
4	玄参	熟地黄	10.34	88.37

表 7　DKD 方剂药物三阶关联结果

序号	前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
1	牡丹皮+泽泻	山茱萸	13.46	82.14
2	牡丹皮+山茱萸	泽泻	12.50	88.46
3	牡丹皮+山茱萸	山药	12.50	86.54
4	山药+泽泻	山茱萸	12.50	86.54
5	山药+泽泻	牡丹皮	12.50	82.69
6	山药+熟地黄	山茱萸	11.78	89.80
7	山茱萸+泽泻	牡丹皮	11.54	95.83
8	山茱萸+泽泻	山药	11.54	93.75
9	牡丹皮+山药	山茱萸	10.82	100
10	牡丹皮+山药	泽泻	10.82	95.56
11	牡丹皮+熟地黄	泽泻	10.58	84.09
12	鸡内金+人参	熟地黄	10.10	83.33
13	鸡内金+熟地黄	人参	10.10	83.33
14	白茯苓+麦冬	黄芪	10.10	80.95

表 8　DKD 方剂药物四阶关联结果

序号	前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
1	牡丹皮+山茱萸+泽泻	山药	11.06	93.48
2	牡丹皮+山药+山茱萸	泽泻	10.82	95.56
3	山药+山茱萸+泽泻	牡丹皮	10.82	95.56
4	牡丹皮+山药+泽泻	山茱萸	10.34	100
5	黄芪+麦冬+人参	熟地黄	10.10	80.95

2.2.4.2　**方剂药物网络关系挖掘结果**　应用 SPSS modeler 18.0 软件对 224 种药物进行网络关系挖掘。中药两两之间的联系以线条表示，线条越粗提示二者关联越密切。

弱链接上限设为 30，强链接下限设为 45，仅显示高于 20 的链接，见图 7。熟地黄-人参、熟地黄-五味子、熟地黄-麦冬、熟地黄-泽泻、麦冬-人参等药物组之间的关系比较密切。

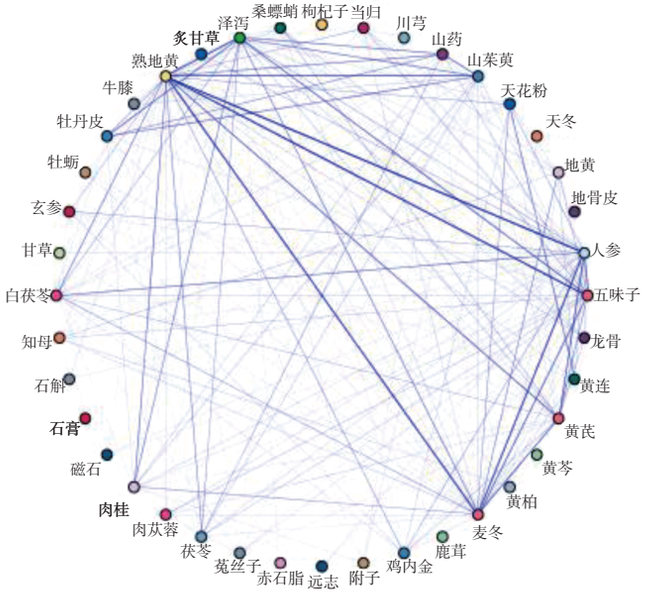


图 7　DKD 方剂药物网络关系图

2.2.4.3　**方剂药物关系知识图谱可视化**　以 224 种药物为节点，2 种中药节点在同一条文同时出现记为 1 次，得到节点两两对应的边数据。将节点数据和边数据录入 Gephi 分析软件，类型设为无向图。应用

FR 网络布局算法，调整重力、速度等参数形成图谱，逐步调整节点、边、标签等参数，最终得到224 种中药核心网络知识图谱，见图 8。节点越大、颜色越深表示该中药连接度越高。边的粗细和颜色代表两两中药的共现情况，边越粗、颜色越深代表2 味中药的共现度越高。

本次可视化分析共有 244 个节点，18 272 条边，合并重复节点之间的联系，共在图中显示 3 548 条边。可见古籍文献中治疗 DKD 的中药以人参、麦冬、熟地黄、地黄、五味子、茯苓、泽泻、天花粉等共现频率最多。模块化区分示第 1 层次为小茴香、苦楝子药对；第 2 层次为熟地黄、黄芪、人参、白茯苓、炙甘草、鸡内金、龙骨、牡蛎、玄参、地骨皮、石斛、磁石、桑螵蛸、赤石脂等；第 3 层次为麦冬、五味子、地黄、天冬、当归、知母、黄柏、川芎等；第 4 层次为黄芩、葛根、石膏、防风、连翘、白术、升麻、栀子等；第 5 层次为泽泻、茯苓、附子、牡丹皮、山茱萸、牛膝等；第 6 层次为黄连、天花粉、生姜、藕节等。

2.2.4.4　常用药物聚类分析结果　为明确具体处方规律，应用 SPSS26.0 软件对 46 种常用药物进行聚类分析。通过聚类分析，得出 6 条核心处方。见表 9、图 9。第 1 类：覆盆子、菟藘、石斛、鸡内金、玄参、熟地黄、天花粉、黄连；第 2 类：炙甘草、远

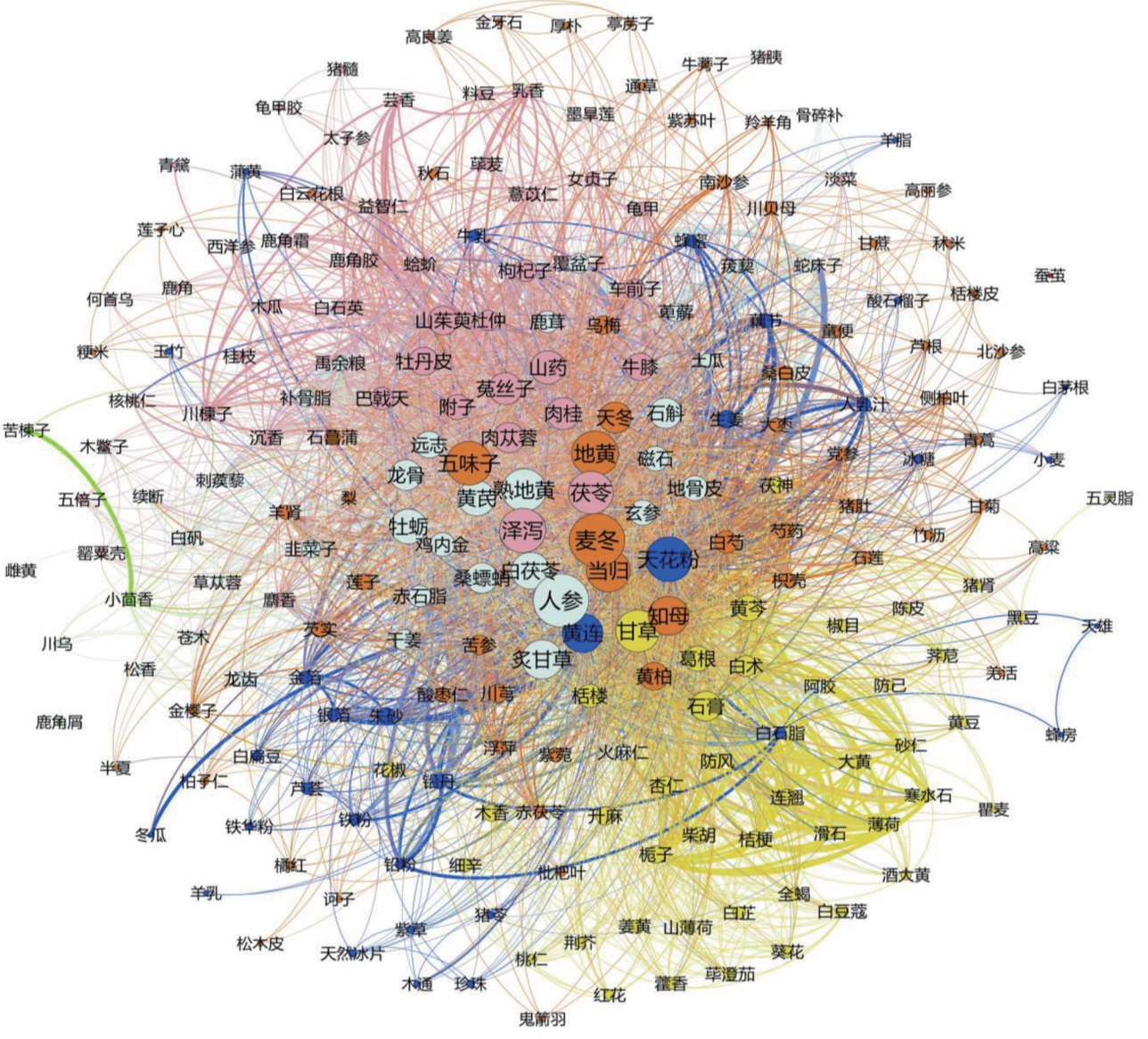


图 8　DKD 方剂药物关系可视化知识图谱

志、人参、桑螵蛸、龙骨、黄芪、牡蛎、白茯苓、枸杞子；第3类：鹿茸、地骨皮、肉苁蓉、巴戟天、赤石脂、磁石、杜仲、菟丝子；第4类：牛膝、车前子、肉桂、附子、山茱萸、山药、牡丹皮、泽泻、茯苓；第5类：甘草、石膏、葛根、黄芩；第6类：麦冬、天冬、知母、黄柏、地黄、当归、川芎、五味子。

表9　DKD方剂常用药物核心处方

序号	功效	核心处方
1	滋阴清热，健脾益气，清热利湿	覆盆子、萆薢、石斛、鸡内金、玄参、熟地黄、天花粉、黄连
2	益气养阴，补肾固精	炙甘草、远志、人参、桑螵蛸、龙骨、黄芪、牡蛎、白茯苓、枸杞子
3	补益肾阳	鹿茸、地骨皮、肉苁蓉、巴戟天、赤石脂、磁石、杜仲、菟丝子
4	温肾化气，利水消肿	牛膝、车前子、肉桂、附子、山茱萸、山药、牡丹皮、泽泻、茯苓
5	清热生津，健脾祛湿	甘草、石膏、葛根、黄芩
6	益气补血，活血化瘀	麦冬、天冬、知母、黄柏、地黄、当归、川芎、五味子

3　讨论

3.1　DKD证候规律探究

3.1.1　DKD总体呈“热-虚-瘀”的演变规律　DM归属于中医学消渴病范畴，消渴病首见于《素问·奇病论》，依据病因病机不同，可细分为消瘅、脾瘅等。《灵枢·五变》有云：“五脏皆柔弱者，善病消瘅。”先天禀赋不足，五脏柔弱，素体阴虚，气血阴阳不得相济，此为DM的内因。“五气之溢也，名曰脾瘅……此肥美之所发也……其气上溢，转为消渴”，过食肥甘厚味，久坐少动，脾胃中焦枢纽失健，积热内蕴，伤津耗液，消谷善渴，发为消渴；情志失调，肝郁气滞，或忧思过度，中焦气机郁滞，郁而化火，火热灼烧肺胃之津，发为消渴；房劳过度，精亏阴损，虚火内旺，上灼肺胃，以致肾虚、胃热、肺燥，发为消渴。以上为DM的外因。DM总体以阴虚为本、燥热为标，病位主要在肺、脾(胃)、肾，尤以肾为关键。肾为先天之本、元阴元阳封藏之所，肾阴亏虚，虚火内生，上可燔肺而烦渴，肺不得输布津液，津液趋下致尿频量多；中可燔灼脾胃而消谷，脾虚不能运化水谷，肌肉失于濡养而消瘦；后天不资先天，肾失濡养，气化封藏失常，水谷精微下注，小便味甘。正如《临证指南

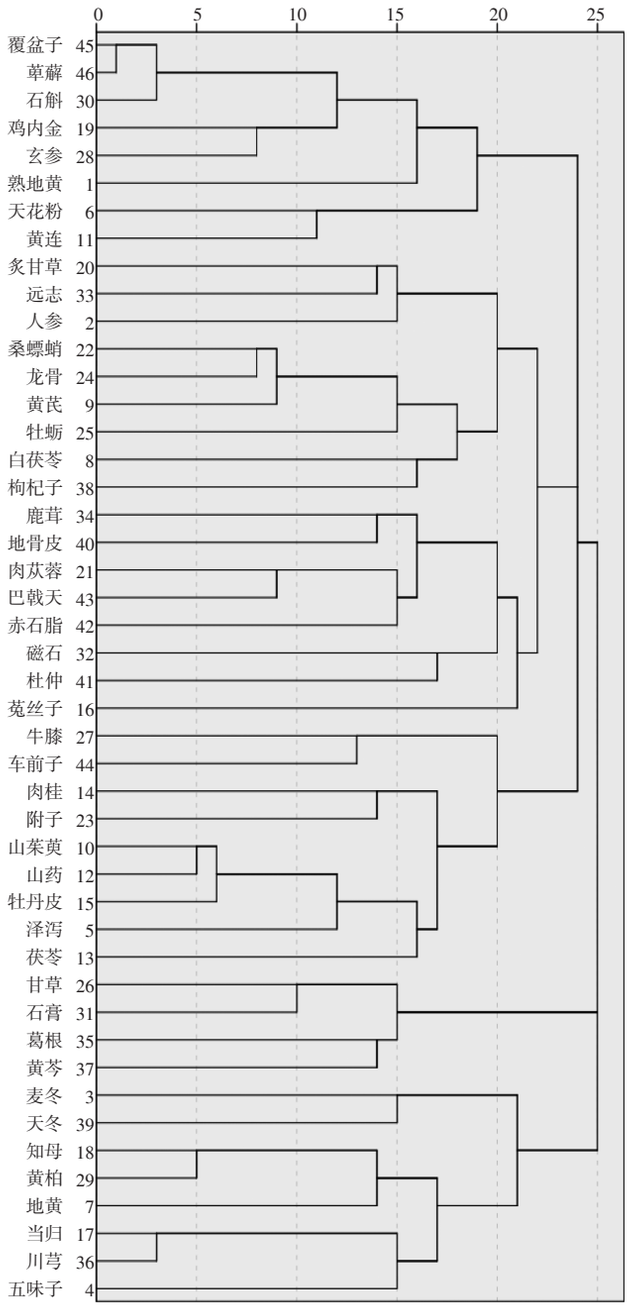


图9　DKD方剂常用药物聚类分析树状图

医案·三消》所评：“三消一证，虽有上中下之分，其实不越阴亏阳亢，津涸热淫而已。”观其证候规律，初以郁热津伤为主，继而气阴两虚，久病入络，血脉瘀滞，痰湿内生，与瘀血互结变生他疾，后期阴损及阳，阴阳俱虚。

DKD是DM的并发症之一，归属于中医学肾消、下消等范畴。DKD的病位五脏均有涉及，尤以肾为要。肾阳不足，封藏失职，精微外泄，致尿

频、尿浊、尿中泡沫增多；肾精不足，阴虚内热，腰府失养，骨髓不充，致口干咽燥，双目干涩，手足心热，腰酸膝软无力；肾元不足，不能充分温养后天，脾气易虚；消渴脾虚，迁延日久，失治误治，后天不能濡养先天，真元虚损益甚，脾肾两虚，气化失常，痰湿内生，阻碍气机，清阳不升，浊阴不降，以致头目昏眩，困倦乏力，胸闷脘痞，大便溏薄；湿浊趋下，久蕴下焦，肾失分清泌浊之功，导致尿浊、尿中泡沫迁延反复。可见 DKD 初期多以热、虚、湿为主。肝为五脏之贼，与肾精血同源、母子相生，肝气调达对血脉的通畅和脏腑藏泻至关重要。情志失调，肝气郁滞，肝失疏泄，则气血津液运行不畅，脉阻络瘀，水湿丛生，郁久化热。《临证指南医案》有云：“初病在经，久病在络。”病久瘀阻肾络，湿热与瘀互结，久羁肾络，化生癥积，进一步损伤肾络，促进精微下注。可见 DKD 中期以湿热、虚、瘀为主。瘀与湿既是病理产物，也是影响 DKD 进展的关键因素。总体因虚致实，湿、瘀内生，痰湿、湿热、瘀热互结，由实致虚，湿伤气，热伤阴，瘀损络，使肾虚益甚，形成恶性循环。至 DKD 后期，阴损及阳，气血阴阳俱亏，浊毒内蕴，转为虚劳，此期多以“虚”与“毒”为要。

3.1.2 DKD 病位要素特点 本研究共检索出 9 种病位要素，由多到少依次为肾、心、肺、胃、膀胱、脾、肝等，其中肾的相关文献 166 条，占比高达 99.40%，这与 DKD 的病机相符。观其演变，肾虚致气化封藏失职，精微外泄，可见腰酸膝软、尿频、尿浊、尿中有泡沫，甚则气不化水，水液外溢，而致水肿；肾内寄元阴元阳，为一身阴阳之根本，肾阴、肾阳不足，可致心肾阴虚、心肾阳虚，心脉不畅而传于心系，临床可见胸闷、胸痛、心悸、脉结代等；肾虚日久，子盗母气，肺肾气虚，卫外失责，以致 DKD 患者易感外邪而复发或加重；肝肾同源，肾阴不足，水不涵木，肝阳偏亢，阳化风动，临床可见视物昏花，眩晕耳鸣，头胀痛，甚则引发中风。可见 DKD 五脏均有涉及，且内含五行生克制化的规律特点。

3.1.3 DKD 病性要素特点 本研究共检索出 16 种病性要素，从多到少依次为火（热）、阴虚、津（液）伤等，其中火（热）的相关文献共 138 条，占比高达 82.63%。分析可视化知识图谱可知，阳虚以及湿、血瘀等病理产物为共现层次接近的要素群，这与 DKD 中期、后期的病程演变相符。DKD 初始多从火（热）论治，以阴虚燥热、津液亏损为主，中期气血津液运行不畅，兼见诸多病理产物，如湿、血瘀等，后期多阴损及阳，阴阳俱虚。

3.1.3.1 明辨火（热）之阴阳虚实 《景岳全书》曰：“凡治三消证者，必当察其脉气、病气、形气，但见本元亏竭及假火等证，必当速救根本，以资化源。”探究 DKD 的病性要素，首应辨明阴、阳、虚、实、寒、热，以防存谬。消渴之热来源有三：食积化热、阴虚化热、湿郁化热。消渴诸证虽以火（热）迁延上、中、下三消为主，但发展至 DKD 阶段，阴虚、阳虚者众多，此时火（热）多属虚热，如《幼幼集成》有言：“渴而小便数，膏浊不禁为下消，肾热也。虽为火盛水衰之证，然由虚热者多，实热者少。”水少火多阳实阴虚，水多火少阴实阳虚，辨治之时重在泻实补虚，使得阴阳、虚实、寒热归于平衡。肾水本寒，虚则为热；心火本热，虚则为寒。肾水枯竭，心火阳实，应为阳实阴虚，上下俱热，绝非上实热下虚寒。

3.1.3.2 湿为 DKD 的重要病理因素 DM 患者脏腑功能失调，肾不能气化，脾不能运化，肺不能通调，津液输布障碍，酿生痰湿。DKD 早、中期以热、虚、湿、瘀为病机关键，虚以气阴两虚为主，热有虚热、湿热之别，湿邪黏腻重着，久羁于肾，湿伤肾气；或化为湿热，伤及肾阴，加重肾的损伤，以致缠绵难愈。至中、晚期肾阳衰败，气化无道，湿凝为痰，痰湿与瘀胶结，则浊毒渐生；湿邪弥漫三焦，清阳不得升，浊阴不可降，脏腑气机升降出入失职，形成恶性循环。可见湿为 DKD 的重要病理因素，并随着病程进展，逐步化为痰、浊、毒等，是 DKD 病机的核心病性要素。

3.1.3.3 血瘀贯穿 DKD 始终 血瘀是 DKD 重要的病性要素，其形成原因有四：一为阴虚致瘀，因虚火煎灼津液，脉道涩滞致瘀；二为气虚致瘀，因气虚无力行血，血停脉中致瘀；三为气滞血瘀，因湿邪不去，阻滞气机，气滞不行致瘀；四为阳虚致瘀，因 DKD 后期阴损及阳，阴阳俱虚，阳虚寒凝而致瘀。瘀血存在于 DKD 各个病程阶段，是 DKD 的致病因素。瘀血阻于肾络，甚则化生肾中微型癥

积，使肾络失养，发为DKD。瘀血又是影响DKD转归的重要因素，瘀血会加重肾络损伤，使病情迁延难愈，趋于恶化。

3.1.4 DKD的证候规律 结合病位、病性要素的关联规则分析、网络关系挖掘和知识图谱可视化分析，参照脏象辨证的证型规范[14]，将主要证素以“脏象病位+病性”的方式结合，可以得到基础证(1种病位要素+1种病性要素)、复合证(1种病位要素+2种病性要素，或1种病性要素+2种病位要素)和兼证(仅由病性要素组成)。基础证包括肾阴虚证、肾气虚证、肾阳虚证、肾精亏虚证、肾气不固证、心火炽盛证、心气虚证、心阴虚证、心血虚证、肺阴虚证、肺气虚证、脾气虚证、胃阴虚证、肝郁气滞证、肝阳上亢证等。由于DKD属本虚标实或虚实夹杂，证候复杂，基础证不能完全代表证候规律，故本研究仅探究复合证与兼证。参照“热-虚-瘀”的病机规律：DKD早期以热、虚、湿为主，其热多为阴虚燥热，虚为气阴两虚。中期以热、虚、瘀为主，其热多为湿热，在气阴两虚基础上，出现湿热、血瘀等病理产物，络损加重，加速病情进展。至晚期则以虚、毒为要，气血阴阳俱虚，痰瘀浊毒内蕴，络损已极。故复合证依次为脾肾气虚证、肺肾气虚证、心肾阴虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、心肾阳虚证等；兼证包括湿热证、痰湿证、痰饮内停证、气虚血瘀证、气滞血瘀证、阴虚血瘀证、阳虚血瘀证等。以上证型均符合DKD病机理论。湿、湿热、血瘀等病性要素在各证型中兼见，各病程阶段普遍存在，可见即使早期湿、血瘀等症状不显，也要在辨治过程中酌情化湿、活血。与此同时，湿、瘀等病性要素多与气滞和阳虚病性要素同见，故在DKD早、中期辨治应兼顾理气，中、晚期则应注重阴阳双补。

3.2 DKD用药规律

3.2.1 DKD方剂常用药物分析 治疗DKD方剂常用药物的频数分析结果显示，熟地黄、人参、麦冬、五味子、泽泻是古代医家治疗DKD使用频数较高的中药。熟地黄性温、味甘，归肝、肾经，有补血滋阴、益精填髓之功；生地黄性寒、味甘，归心、肝、肾经，有清热凉血、养阴生津之效；鲜地黄性寒、味甘苦，归心、肝、肾经，侧重于凉血止血。现代研究表明，地黄能降低血糖、血脂、24 h尿白蛋白排泄率、血尿酸，其主要成分环烯醚萜苷类、地黄多糖类等可通过干预炎症、抗氧化应激、抗凋亡等多种机制延缓DKD的发生发展[15-16]。人参性微温，味甘、微苦，归脾、肺、心经，有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智之功。人参皂苷可通过抗炎、抗氧化、改善肾纤维化和细胞凋亡等途径改善肾组织形态、延缓DKD进展[17-18]。麦冬性微寒，味甘、微苦，归心、肺、胃经，有养阴生津、润肺清心的功效，麦冬皂苷D具有抑制炎症和抗氧化应激的药理活性，显著改善DKD大鼠的肾功能[19]。五味子性温，味酸、甘，归肺、心、肾经，有收敛固涩、益气生津、补肾宁心的功效。五味子醇提液通过上调抗氧化因子核因子红细胞衍生2相关因子2、血红素氧合酶-1及其下游靶基因的表达改善氧化应激损伤[20]。泽泻性寒，味甘、淡，归肾、膀胱经，有利水渗湿、泻热、化浊的功效，利水不伤阴，坚阴不泻肾，攻邪不伤正。

3.2.2 DKD方剂常用药物性、味、归经及功效分析 通过分析DKD方剂常用药物的性、味、归经，可知药性多寒、温、平，药味偏甘、苦、辛，归经以肾、肺、心为主，其次为肝、脾。常用药物多以补虚药、清热药、利水渗湿药为主，其中补虚药以补气药为首，辅以收涩药、温里药、活血化瘀药。药性方面，甘能补能和能缓、补益和中，苦能泄能燥能坚、燥湿坚阴，辛能散能行、可行气血。用方遣药取其药性归经，共奏清热补虚、活血化瘀、利水化湿之功。

3.2.3 DKD方剂药对与核心处方 通过药物关联规则可分析出牡丹皮与泽泻、山茱萸、山药组成的药对，药物网络关系挖掘可得出熟地黄与人参、麦冬、五味子、泽泻组成的药对，两部分药对中，熟地黄、牡丹皮、泽泻、山茱萸、山药的关联较多，内含六味地黄丸化裁。六味地黄丸原方以熟地黄滋补肾阴、填精益髓，山茱萸色赤入心、补养肝肾，山药色白入肺、补脾固肾，此为三补；泽泻利湿泄浊，茯苓淡渗脾湿，牡丹皮清泻虚热，此为三泻。三补三泻，共奏滋阴补肾之功。现代药理学研究发现六味地黄丸对早期DKD具有较好的治疗作用，其机制可能与降低肾脏过度免疫应答和减轻炎症反应、改善血流动力学、促进基质金属蛋白酶活化、降解胶原蛋白积累等多种途径和通路有关[21]。此外，

药物网络关系中，人参、麦冬、五味子可组成生脉饮，有益气养阴生津的功效，也是治疗 DKD 临证加减之妙方。

对治疗 DKD 方剂的 224 种中药进行可视化知识图谱模块化分析，可以得出 6 类共现层次接近的药物群。第 1 层次药物由疏肝解郁、理气止痛调中类药物组成。第 2 层次药物多为健脾益气、清热利湿、滋阴益肾精类药物。第 3 层次药物由清热养阴生津、养血活血类方药组成。第 4 层次药物以解表药为主。第 5 层次药物以补肾阴、温肾阳类药物为主。第 6 层次药物以其他类药物如补虚药、平肝熄风药、重镇安神药等为主。

为明确具体核心处方及治则，针对 224 种中药中的 46 种常用中药进行聚类分析，最终得出 6 类方药。第 1 类方药有滋阴清热、健脾益气、清热利湿之效，可归为白茯苓丸加减。白茯苓丸出自《太平圣惠方》，原方中鸡内金、白茯苓健脾祛湿，石斛、玄参、熟地黄、天花粉滋阴清热，黄连清脾泻心，萆薢清热利湿，人参补气生津，磁石、覆盆子、蛇床子益肾固精，共奏清胃泻心、滋阴清热、健脾益气、清热利湿之效。第 2 类方药有益气养阴、补肾固精之功，可视为桑螵蛸散合熟干地黄散加减。桑螵蛸补肾固精；龙骨、牡蛎平肝潜阳、镇心安神、收敛涩精；枸杞子滋补肝肾、养血益精；人参补气生津；远志、白茯苓健脾益气、养心安神。此类药主归心、肾二经，重在益气养阴的同时，补肾涩精、宁心安神。第 3 类方药以补益肾阳为主。鹿茸、肉苁蓉、巴戟天、杜仲、菟丝子均为补肾阳要药；赤石脂收涩，磁石补肾益精、安神纳气，地骨皮凉血降火，取阴中求阳之意。此类方药适用于 DKD 中晚期，阴损及阳，肾阳虚衰。第 4 类方药有温肾化气、利水消肿之效，为济生肾气丸加减。仲景治渴善用肾气丸，后《太平惠民合剂局方》将方中桂枝改为肉桂，干地黄改为熟地黄，并调整药物用量，使其具有温阳化气、调和阴阳、益精填髓的功效。肾气丸方中熟地黄、山茱萸、山药三味补肝脾、益精血；制附子补火助阳，肉桂引火归元；泽泻清泻肾火，防熟地黄滋腻，牡丹皮清肝胆相火，解山茱萸温燥，茯苓健脾渗湿，助山药健脾。济生肾气丸在肾气丸基础上加车前子、牛膝，利阴中之滞，气化于精以利水行，适用于 DKD 肾虚水肿。第 5 类方药以清热生津、健脾祛湿为主。肺与肾金水相生，胃为五脏之本，本类方药归肺、胃经为主，清肺胃之热使津液不衰，适用于早期 DKD 燥热津伤。第 6 类方药有益气补血、活血化瘀的功效，内含四物汤加减，此类方药适用于 DKD 气血两虚伴血瘀兼证。

综合聚类分析 6 类方药功效，古代医家治疗 DKD 常用方药隐含白茯苓丸、桑螵蛸散、熟干地黄散、金匮肾气丸、济生肾气丸、四物汤等名方，治则涵盖益气养阴、清热润燥生津、健脾补肾、化湿利水消肿、活血化瘀。

4 小结

本研究认为 DKD 证候总体呈“热-虚-瘀”的演变规律，热多属虚热，湿为核心，瘀血贯穿始终。证型依次为脾肾气虚证、肺肾气虚证、心肾阴虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、心肾阳虚证等；兼证包括湿热证、痰湿证、痰饮证、血瘀证等。针对其证候演变，治则上涵盖益气养阴、清热润燥生津、健脾补肾、化湿利水消肿、活血化瘀等。病机及用药规律与现代医学理论存在密切关联，以期为现代中医药治疗 DKD 的理论研究提供古籍文献数据支撑，为临床诊疗提供指导和借鉴。

[参考文献]

[1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志，2021，37(3)：255-304.
[2] 张蕾，刘旭生. 糖尿病肾病中医病名源流探索性研究[J]. 辽宁中医杂志，2012，39(1)：52-54.
[3] 刘华明，刘丽梅. 糖尿病肾病别于其他慢性肾脏病的中医认识发微[J]. 中医学报，2017，32(11)：2088-2090.
[4] 裘沛然. 中华医典[M]. 长沙：湖南电子音像出版社，2017.
[5] 朱文锋，甘慧娟. 证素内容的辨析[J]. 中医药导报，2005，11(1)：11-13.
[6] 沈卫星，吴承玉，吴承艳，等. 肾系病位特征与基础证的研究[J]. 南京中医药大学学报，2012，28(1)：12-14.
[7] 吴承玉，丁以艳，吴承艳，等. 心系病位特征与基础证的研究[J]. 南京中医药大学学报，2012，28(1)：1-2，19.
[8] 徐征，吴承玉，吴承艳，等. 肺系病位特征与基础证的研究[J]. 南京中医药大学学报，2012，28(1)：3-5.
[9] 章莹，吴承玉，吴承艳，等. 脾系病位特征与基础证的研究[J]. 南京中医药大学学报，2012，28(1)：6-8.
[10] 史话跃，吴承玉，吴承艳，等. 肝系病位特征与基础证的研究[J]. 南京中医药大学学报，2012，28(1)：9-11.
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020版·一部)[M]. 北

京：中国医药科技出版社，2020.
[12] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海：上海科学技术出版社，1999.
[13] 高学敏，王永炎，颜正华. 中药学[M]. 北京：中国中医药出版社，2011.
[14] 杨涛，徐征，吴承玉. 略论藏象辨证与证素辨证的关系[J]. 南京中医药大学学报，2016，32(5)：405-408.
[15] 王之，简桂花，汪年松. 地黄治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2019，20(4)：363-365.
[16] 管陈安，叶华茂，徐光标，等. 熟地黄提取物对糖尿病肾病大鼠AKT/GSK-3β信号通路及足细胞上皮间质转化的影响[J]. 浙江医学，2021，43(4)：358-363，457.
[17] SU W Y，LI Y，CHEN X，et al. Ginsenoside Rh1 Improves Type 2 Diabetic Nephropathy Through AMPK/PI3K/Akt-Mediated Inflammation and Apoptosis Signaling Pathway[J]. Am J Chin Med，2021，49(5)：1215-1233.
[18] 沈炳香，王法财，周艺，等. 人参皂苷Rh2调控盘状结构域受体1对糖尿病大鼠肾纤维化和细胞凋亡的影响[J]. 南方医科大学学报，2021，41(7)：1107-1113.
[19] QIAO Y，JIAO H，WANG F，et al. Ophiopogonin D of Ophiopogon japonicus ameliorates renal function by suppressing oxidative stress and inflammatory response in streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats[J]. Braz J Med Biol Res，2020，53(7)：e9628.
[20] 董奥，谭小月，孔琪，等. 五味子醇提液对糖尿病肾病小鼠氧化应激的保护作用及机制研究[J]. 中草药，2019，50(24)：6038-6044.
[21] 朱泽兵，侠晨辉，郭科婷，等. 基于网络药理学探讨六味地黄丸治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2020，21(4)：340-343，381.

（责任编辑：吴凌）

《新中医》杂志稿约

《新中医》是由广州中医药大学与中华中医药学会共同主办的中医药学术期刊，1969年创刊。标准刊号：ISSN 0256-7415，CN 44-1231/R，2020年由原月刊改为半月刊，期刊代号，国内：46-38，国外：SM186。根据国家的有关标准和科技期刊的编排规范，对来稿做出如下要求。**一、征稿内容** 实验研究、网络药理学、用药规律、文献综述、经方古方、临床证治、肿瘤研究、针灸推拿、特色疗法、调研报告、思路方法、名医传承、经典古籍、临证医案等。**二、来稿要求** 主题鲜明，论点明确，论据充分，文字精炼，内容真实，资料可靠，数据准确，数据比较应做统计学处理。**三、来稿格式** 参照本刊格式。**四、投稿方式** 在线投稿。投稿时需同时上传单位投稿证明。网址：http://xzy.ijournal.cn。**五、文责自负** 作者如有侵权行为，本刊不负连带责任。署名人的顺序由作者决定。依照《著作权法》，本刊对文稿有修改权、删节权，修改稿未按时寄回视作自动撤稿。**六、稿件采用** 需与编辑部签订论文著作权转让书，并及时寄回《新中医》编辑部档案室。编辑部地址：广州市番禺区广州大学城外环东路232号广州中医药大学办公楼《新中医》编辑部。邮编：510006。电话：020-39354129。