

文本挖掘糖尿病肾病临床试验中医诊疗特点

王文静¹, 戈娜², 郭维加², 孙惠力², 易铁钢², 李顺民^{1,2*}

(1. 广州中医药大学深圳临床医学院, 广东深圳 518033;

2. 广州中医药大学附属深圳市中医院, 广东深圳 518033)

[摘要] **目的:**利用文本挖掘技术,探索糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)临床试验中医证候特点及用药规律。**方法:**中国知网数据库(CNKI)中收集DN中医临床试验相关文献,建立Access数据库,运用SQL对数据进行处理,采用Cytoscape软件对结果可视化,分析DN临床试验中医诊疗特点。**结果:**DN临床试验中常见症状为神疲乏力、腰膝酸软、浮肿,常见病机为络脉瘀阻、伤阴耗气、血行不畅,常见证候为气阴两虚证、阴虚证、阴阳两虚证,常用方剂为六味地黄丸、补阳还五汤、真武汤,常用中药为黄芪、丹参、地黄。**结论:**DN病机特点以络脉瘀阻、气阴两虚为主,治疗以益气活血化瘀、温阳滋阴补肾为主。利用文本挖掘的方法,可以从DN临床试验文献中探索中医诊疗规律,为临床辨证用药及临床研究的深入开展提供参考依据。

[关键词] 糖尿病肾病; 文本挖掘; 诊疗特点

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0210-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060210

Diagnosis and Treatment Characteristics of Chinese Medicine in Diabetic Nephropathy with Text Mining Method

WANG Wen-jing¹, GE Na², GUO Wei-jia², SUN Hui-li², YI Tie-gang², LI Shun-min^{1,2*}

(1. Shenzhen Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China;

2. Affiliated Shenzhen Tradition Chinese Medicine Hospital to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the characteristics of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes and medicine regularity in treatment of diabetic nephropathy (DN) by using text mining technology. **Method:** Literature related to diabetic nephropathy TCM clinical trials were collected from China National Knowledge Infrastructure (CNKI). Access database was established, and SQL was used for data processing. Cytoscape software was used to visualize the results and analyze the TCM diagnosis and treatment characteristics in DN clinical trials. **Result:** In DN clinical trials, the common symptoms included spiritlessness and fatigue, soreness and weakness of waist and knees, as well as edema; common pathogenesis included obstruction of collaterals, injured Yin and consumed Qi, as well as blood flow obstruction; common syndromes included Qi and Yin deficiency syndrome, as well as Yin and Yang deficiency syndrome; commonly used formula included Liuwei Dihuang Wan, Buyang Huanwu Tang, and Zhenwu Tang; commonly used Chinese medicines included Astragali Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix, and Rehmanniae Radix. **Conclusion:** Obstruction of collaterals as well as Qi and Yin deficiency were considered as the DN pathogenesis characteristics. Supplementing Qi and activating blood circulation to remove stasis, as well as warming Yang and nourishing Yin to tonify the kidney were considered as the

[收稿日期] 20151013(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373565,81202818)

[第一作者] 王文静,博士,从事中医药防治糖尿病肾病研究工作,Tel:0755-88359666,E-mail:szszyywj@163.com

[通讯作者] *李顺民,博士生导师,主任医师,教授,从事中医药防治肾病研究工作,Tel:0755-88359666,E-mail:zyylshunmin@126.com

treatment characteristics. Using the method of text mining, we can explore the rules of TCM diagnosis and treatment in the clinical trials of diabetic nephropathy, and provide reference for clinical medication and further clinical research.

[Key words] diabetic nephropathy; text mining; diagnosis and treatment characteristics

流行病学研究资料显示,全世界有超过 3.4 亿人患有糖尿病^[1]。有研究表明,糖尿病患者大约在患病 10 年后开始出现肾脏损害^[2-3]。糖尿病肾病(DN)是糖尿病的微血管并发症之一,是终末期肾脏病的主要原因。

临床随机对照试验是检验药物疗效的重要手段,众多的临床试验为 DN 的中医治疗积累了丰富的临床经验和大量的文献资料。但如何有效对这些经验和资料进行总结和应用成为研究的难点。文本挖掘是从文本中提取有价值的信息的计算机技术,它可以完成不同文档的比较,或找出多个文档的模式及趋势。因此,文本挖掘已经成为研究、分析和总结大量临床资料的重要手段之一。近年来,有研究者运用文本数据挖掘的方法对多位著名医家的临床经验进行的总结和分析,如周强等^[4]对仝小林教授治疗 DN 的经验进行了总结和分析,肖永华等^[5]对吕仁河教授治疗 DN 的经验进行了总结和分析,苏克雷^[6]对周仲瑛教授治疗 DN 的经验进行了总结和分析,但以上研究均是针对个人临床经验,未能全面反映中医临床诊疗 DN 的特点,且从临床试验中探索 DN 诊疗特点的研究还未见报道。本文运用文本挖掘的方法^[7],对中医 DN 临床试验文献资料进行总结和分析,并从中探索中医治疗 DN 的诊疗规律,为完善中医对 DN 的认知提供参考依据。

1 方法与资料

1.1 构建词库 本研究根据数据挖掘需要,建立了相关内容的词表库,词表库的建立主要参考了中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语》(GB/T16751-1997),全国高等中医药院校规划教材《中医诊断学》(第二版)及《中国药典》(增补版)等。将同名,异(别)名的药物进行合并,对于某些名称相似,但经炮制后其药性药效发生改变的中药,如“生地黄”,“熟地黄”等,仍独立进行检索。

1.2 数据采集 登录中国知网(CNKI),以(TI = ‘糖尿病肾病’ or TI = ‘消渴肾病’ or KY = ‘糖尿病肾病’ or KY = ‘消渴肾病’ or AB = ‘糖尿病肾病’ or AB = ‘消渴肾病’) and (TI = ‘中医’ or TI = ‘中药’ or TI = ‘中医药’ or KY = ‘中医’ or KY = ‘中药’ or KY = ‘中医药’ or AB = ‘中医’ or AB = ‘中药’ or

AB = ‘中医药’)为检索策略进行检索,检索日期截止为 2015 年 6 月 28 日。将检索到的文献摘要通过人工识别筛选出临床试验相关文献依次下载并保存。

1.3 数据处理 将下载到的文献转换为.txt 格式文本,以 ANSI 编码格式保存。应用专门的文本提取工具对照关键词库对文本中的关键词进行提取并按统一格式保存为便于 Access 数据库和大型数据库(Microsoft SQL Server,SQL)处理的格式,以方便后续数据处理。

1.4 数据清洗及可视化 采集到的文献贡献度设置为相等,同一篇文章出现过的关键词均只采集 1 次。采用 Cytoscape 2.7 软件对采集的数据进行可视化处理,构建数据二维频次的网络关系,并结合专业知识进行分析。Cytoscape 是一款生物信息分析软件,核心即是网络。经 Cytoscape 2.7 可视化处理过的二维频次网络关系图中,圆圈表示 1 个节点,该节点代表被挖掘项目的具体名称,节点的大小和位置代表该挖掘项目的重要程度,与该项目的一维频次和与其他项目关连的多少相关,节点之间的连线表示项目二维频次网络关系图中互相关连。如果经分析发现结果不合理,即进行文献回溯,并根据数据及专业知识进行降噪处理。最后的结果形成可视化网络关系图,并对结果进行专业分析。

2 文本挖掘结果

经检索后,共获得文献 3 778 篇。经过筛选后最终得到 DN 中医药临床试验文献 618 篇,数据处理后得到 DN 的中医病机、中医主证、中医证候、中医方剂及中药等结果。结果分为一维频次与二维频次,一维频次结果主要体现单一证候或中药等的出现频数,二维频次结果主要体现证候或中药等的两两关系,二维频次网络关系图中节点越大、与周围节点连线越多、位置越居中,说明该圆圈代表的词条越重要。

2.1 中医主证挖掘结果 在中医主证的挖掘结果中,主证主要表现为以下症状:神疲乏力、腰膝酸软、浮肿、疼痛、少尿、血尿、口渴、肢体麻木、气短懒言。其中神疲乏力症状的出现频次要远高于其他症状,而腰膝酸软、浮肿、疼痛、少尿、血尿等症状的出现频

次比较一致(图 1)。神疲乏力与腰膝酸软是 DN 的两大主要症状,而浮肿、少尿、血尿等症状也是肾脏疾病较常出现的症状(图 2)。

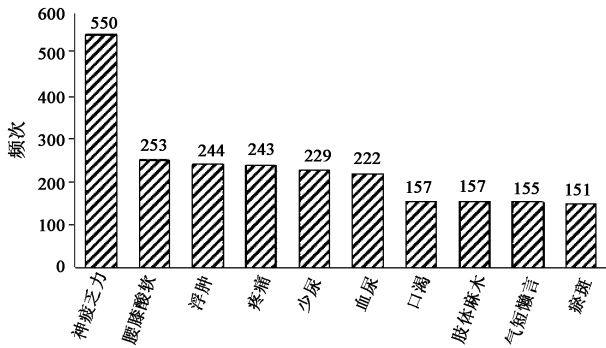


图 1 DN 中医主症一维频次结果

Fig. 1 One-dimensional results of DN TCM main symptoms

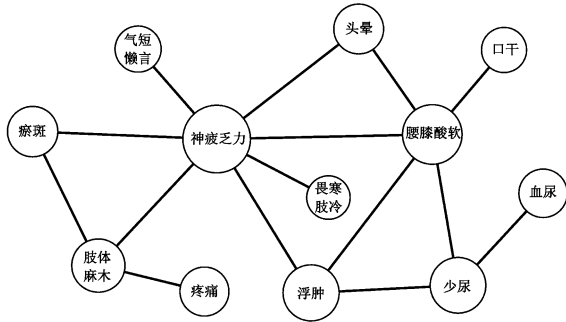


图 2 DN 中医主症二维频次网络关系

Fig. 2 Two-dimensional network diagram of DN TCM main symptoms

2.2 中医病机挖掘结果 在中医病机的文本挖掘的结果中,排在前 10 位的病机主要以瘀阻、气虚、阴虚为主,涉及脾肾两脏。由此可见,络脉瘀阻、气阴两伤、脾肾不足是 DN 最重要的中医病机(图 3)。代表络脉瘀阻的圆圈最大,与其他病机的连线最多,且基本处于所有病机的中心位置,说明络脉瘀阻在 DN 发病病机中占据重要地位,是 DN 病机的核心。另外,伤阴耗气、气化不利等“虚”的病机也在网络图中占据了相对重要的位置,成为 DN 的主要病机(图 4)。

2.3 中医证候挖掘结果 在中医证候的文本挖掘结果中,排在前 10 位的证候分别为:气阴两虚证、阴虚证、阴阳两虚证、血瘀证、气虚证、脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、阳虚证、虚证。文本挖掘结果表明,在 DN 的中医临床试验中,一系列虚证是其主要证候,在前 10 位的证候中,有 9 个证候为虚证,其中气阴两虚证是其最主要证候(图 5)。气阴两虚证、阴虚证处于所有证候的中间位置,而这 2 个证候也是和其他证候联系最多的证候。而前 10 位证候

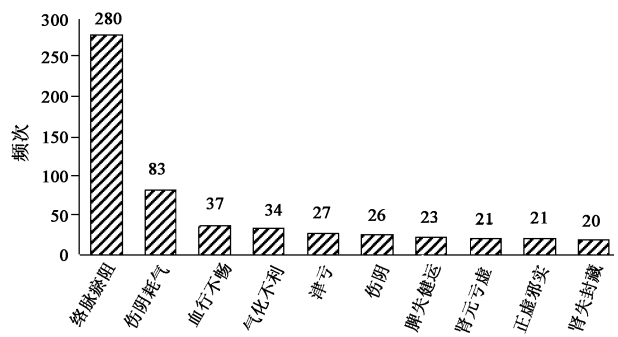


图 3 DN 中医病机一维频次结果

Fig. 3 One-dimensional results of DN TCM pathogenesis

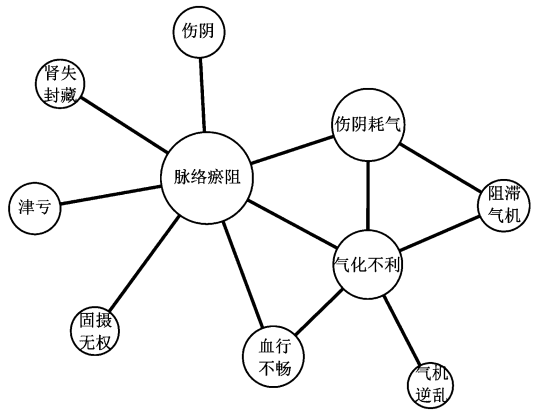


图 4 DN 中医病机二维频次网络关系

Fig. 4 Two-dimensional network diagram of DN TCM pathogenesis

中唯一的实证,血瘀证也和这 2 个证候有直接的联系。阴阳两虚证虽然一维频次较高,但从网络关系图可以看出,它并不在证候的中心位置,且与其他证候连线较少。另外,脾肾两虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证的出现,说明 DN 除了与肾直接相关外,也与肝、脾两脏密切相关,特别是与脾的关系最为密切(图 6)。

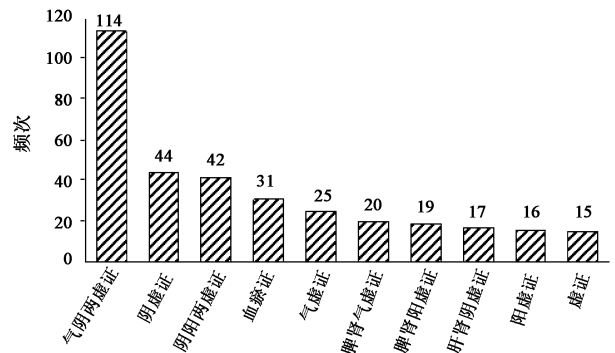


图 5 DN 中医证候一维频次结果

Fig. 5 One-dimensional results of DN TCM syndromes

2.4 中医方剂挖掘结果 在 DN 的中医临床试验中,六味地黄丸和补阳还五汤是被运用的最多的方

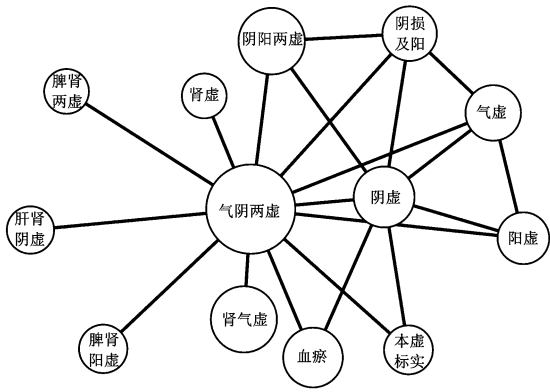


图 6 DN 中医证候二维频次网络关系
Fig. 6 Two-dimensional network diagram of DN TCM syndromes

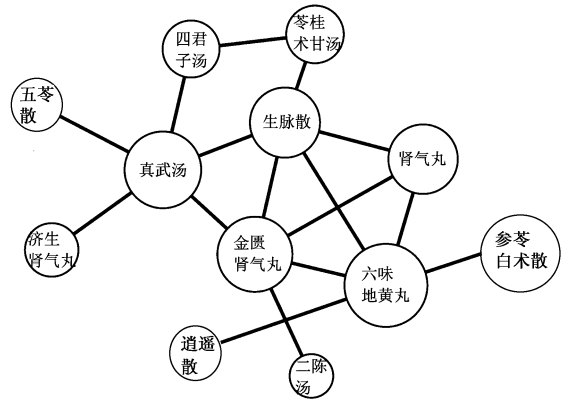


图 8 DN 中医方剂二维频次网络关系
Fig. 8 Two-dimensional network diagram of DN TCM prescriptions

剂,其次是真武汤、血府逐瘀汤和金匮肾气丸等。通过排在前十位的方剂还可以看出,临床试验中所运用的方剂主要以活血化瘀、补气养阴为主。由一维结果及二维结果来看,方剂文本挖掘结果与病机、证候的结果具有较好的一致性(图 7)。在方剂网络关系图中,金匮肾气丸、六味地黄丸、真武汤处于中央位置,是 DN 治疗的关键处方,而一维频次中较多的补阳还五汤并没有居于网络之中,说明在临床试验中,补阳还五汤较少与其他方剂合用,在 DN 的治疗中并非关键方剂(图 8)。

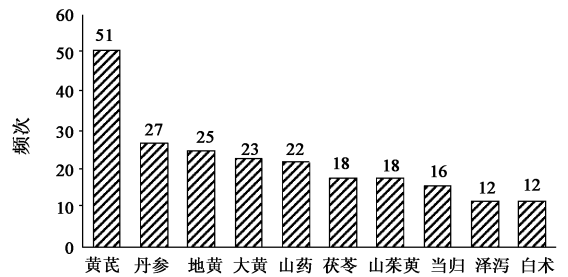


图 9 DN 中药一维频次结果
Fig. 9 One-dimensional results of DN TCM herbs

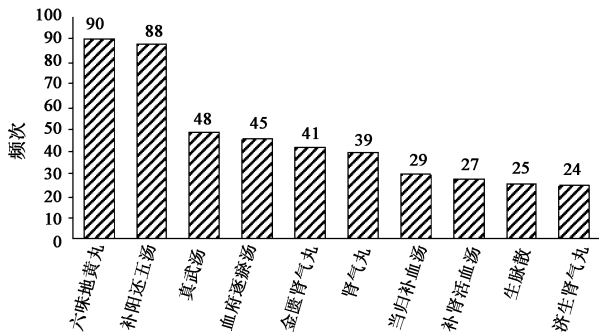


图 7 DN 中医方剂一维频次结果
Fig. 7 One-dimensional results of DN TCM prescriptions

2.5 中药挖掘结果 在 DN 中医临床试验中被使用的最多的中药前 3 位依次是:黄芪、丹参、地黄。这 3 味中药功效依次为益气、活血、养阴,与病机、证候的检索结果基本一致(图 9)。在药物组合中,黄芪、丹参、山药、茯苓 4 味药物是临床试验中治疗 DN 的核心药物,特别是黄芪,处于用药的核心地位。而其次用的较多的山茱萸、地黄、大黄、当归、泽泻等药物紧密围绕在上述 4 味药物周围,且连线密集,说明这几位药物与上述 4 味药物联系非常紧密(图 10)。

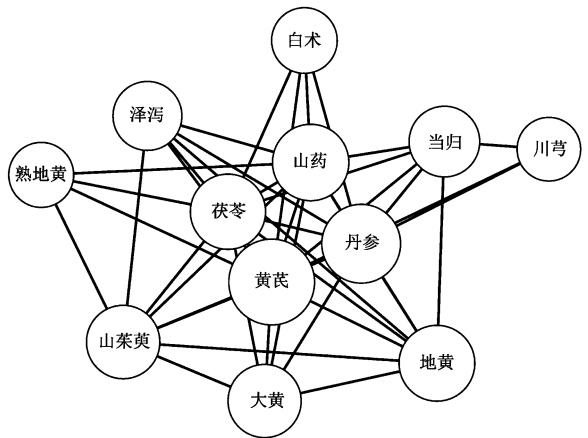


图 10 DN 中药二维频次网络关系
Fig. 10 Two-dimensional network diagram of DN TCM herbs

3 讨论

从文本挖掘结果来看,临床试验中 DN 常见症状为神疲乏力、腰膝酸软、浮肿,常见病机为络脉瘀阻、伤阴耗气、血行不畅,常见证候为气阴两虚证、阴虚证、阴阳两虚证,常用方剂为六味地黄丸、补阳还五汤、真武汤,常用中药为黄芪、丹参、地黄。

当代医家对 DN 病机的论述中,吕仁和教授提出了 DN“微型癥瘕”的病机假说^[8];吴以岭等^[9]认

为气阴两虚是 DN 的发病基础,络脉瘀阻、津凝痰聚为主要病理环节,络息成积为主要病理基础,是络脉病变导致的继发性病理改变;李雷^[10]认为 DN 是因为消渴日久,肾之气阴两虚,致脉络空虚,内生之痰瘀郁热,瘀滞在肾络,肾络阻滞,诸症丛生。以上医家的论述都说明“虚”和“瘀”是贯穿于 DN 发生发展过程中的关键点,而文本挖掘的结果也印证了这一点,且“虚”较“瘀”更为重要。临床研究的前 10 位证候中,有 9 个是虚证或与虚相关,其中处于核心位置的是气阴两虚证。《圣济总录》记载:“消渴病久,肾气受伤,肾主水,肾气虚衰,气化失常,开阖不利,能为水肿。”主要症状中处于核心位置的神疲乏力、腰膝酸软也正是气阴两虚证的表现。“瘀”在 DN 的发病过程中同样起到了重要的作用。现代研究表明, DN 患者存在不同程度的血瘀的病理状态^[11-12]。主要症状中的疼痛、肢体麻木、瘀斑即是“瘀”的体现。

基于 DN“虚”和“瘀”的发病特点,中医在 DN 发病早期已开始有针对的治疗,补肾助阳之金匱肾气丸、滋阴补肾之六味地黄丸以及益气活血化瘀之补阳还五汤是治疗的首选方剂。金匱肾气丸原名八味肾气丸,源自张仲景《金匱要略》,是治疗“虚劳腰痛”、“小便不利”之要方。研究显示,在 2 型 DN 大鼠实验中,金匱肾气丸可控制血糖、降低尿白蛋白,保护大鼠肾功能^[13-14]。六味地黄丸中熟地黄、山萸肉、山药为“三补”,牡丹皮、泽泻、茯苓为“三泻”,六味合用,肝脾肾同补而重在肾,是滋阴补肾的著名方剂。现代研究发现,六味地黄丸对足细胞具有保护作用^[15],可以减低 DN 的肾小管损伤,延缓肾脏间质纤维化的时间^[16],降低尿蛋白排泄率,并降低其他肾功能指标^[17]等。补阳还五汤本多用于中风之气虚血瘀证,在 DN 的治疗中采用补阳还五汤,充分证明了中医异病同治的特点在现代中医临床中运用。研究已证明,补阳还五汤具有改善血液流变学及血流动力学、抑制血小板聚集和抗血栓的药理作用^[18],且可明显降低糖尿病患者尿微量白蛋白排泄率^[19]。但在二维频次的网络关系中,补阳还五汤并未出现于网络图中,说明在临床试验中补阳还五汤与其他方剂联合用药的比例相对较低。在用药方面,黄芪不仅出现频次最高,而且与其他药物的连线也最多,是整个治疗的核心用药。黄芪,又称有北芪、黄耆、绵芪、百本。性甘,微温。归肺、脾、肝、肾经。有补气固表,托毒排脓,利尿,生肌的功效。常用用于气虚乏力、久泻脱肛、自汗、水肿、子宫脱垂、

慢性肾炎蛋白尿、糖尿病、疮口久不愈合等病症^[20]。现代药理学研究证实,黄芪具有保护血管内皮细胞,改善微循环^[21],降血糖,改善 DN 状态^[22-23]等药理作用。丹参一维频次仅次于黄芪,且同样居于网络关系中心位置。丹参具有活血祛瘀的功效,与其他药物一起,针对“瘀”进行治疗。研究表明,丹参能有效减低 DN 患者炎症状态,改善其肾脏血管内皮细胞功能^[24]。在中药网络关系图中,主要方剂六味地黄丸的主要成分熟地黄、山萸肉、山药、茯苓、泽泻处于其中,且山药、茯苓处于中心位置。当归、赤芍、川芎、红花等补阳还五汤的主要组成成分也都在其中。在整体用药中,黄芪、丹参、茯苓、山药处于核心位置,特别是黄芪,频次明显高于其他药物,其研究价值不言而喻。

4 小结

本研究主要是针对 DN 的中医临床试验数据进行文本挖掘,探索在当前中医临床试验中,研究人员对于 DN 的认识,研究发现在临床试验中,络脉瘀阻、气阴两虚是 DN 的主要病机,而治疗上以益气活血化瘀、温阳滋阴补肾为主。虽然该结果有一定的局限性,但也反映了中医药研究人员运用现代临床研究方法对中医药诊疗 DN 的相关特点,这对进一步深入研究中医药诊疗 DN 提供了一定的临床数据依据。

文本数据挖掘是指从文本数据中抽取有价值的信息和知识的计算机处理技术。顾名思义,文本数据挖掘是从文本中进行数据挖掘。随着计算机技术的发展,文本数据挖掘及可视化技术成为处理大数据的有力工具。近年来,中医药的临床研究越来越多,其研究数据也越来越多。如何对相关研究数据进行总结和归纳成为了亟待解决的问题之一。中医药研究可以充分利用文本数据挖掘及可视化工具,分析、总结和归纳中医药研究产生的相关数据,这样的研究结果可能对中医药诊疗规律产生积极影响及推进作用。

[参考文献]

- [1] Danaei G, Finucane M M, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants[J]. Lancet, 2011, 378(9785):31-40.
- [2] Ramsey S D, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with

- diabetes[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(3):382-387.
- [3] Cruickshanks K, Ritter L, Klein R, et al. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy [J]. *Wiscon Epid Stu Diab Retinop Ophthal*, 1993, 100(6):862-867.
- [4] 周强, 仝小林, 赵锡艳, 等. 仝小林教授治疗糖尿病肾病门诊病历数据挖掘[J]. *中医药信息*, 2013, 30(1):37-41.
- [5] 肖永华, 王世东, 李靖, 等. 吕仁和教授辨治糖尿病医案数据挖掘分析[J]. *北京中医药大学学报*, 2009, 16(3):1-4.
- [6] 苏克雷. 基于数据挖掘的周仲瑛教授治疗糖尿病肾病的病案回顾性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [7] 郭洪涛, 郑光, 张弛, 等. 利用数据挖掘技术探索类风湿关节炎与糖尿病“同证”的科学基础[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2010, 12(5):818-822.
- [8] 丁英钧, 肖永华, 傅强, 等. 糖尿病肾病“微型瘢痕”病理假说解析[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(1):27-30.
- [9] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 从络病学说论治糖尿病肾病及其相关研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2007, 21(5):5-8.
- [10] 李雷. 从络病论治糖尿病肾病[J]. *浙江中医杂志*, 2009, 42(5):268-259.
- [11] 程汉桥, 高蕊, 卫兰香, 等. 糖尿病患者中医证型与血液流变学的相关性研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 19(1):11-16.
- [12] 冯天保, 谢桂权. 糖尿病肾病肾小球硬化的中医证治探讨[J]. *新中医*, 2005, 37(4):8-10.
- [13] 金智生, 陈雪, 李甜. 金匱肾气丸对实验性2型糖尿病肾病大鼠肾脏组织NO、NOS的影响[J]. *中医药学报*, 2012, 40(1):56-59.
- [14] 杨娜, 张德宪. 金匱肾气丸结合洛丁新治疗阴阳两虚型糖尿病肾病临床观察[J]. *山东中医药大学学报*, 2011, 35(3):232-234.
- [15] 吴伟. 六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤影响的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2009.
- [16] 谭颖颖, 屈直, 张琪. 六味地黄丸含药血清减低高糖诱导的肾小管上皮细胞的氧化损伤和凋亡的研究[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(7):1566-1569.
- [17] 刘卿, 周于禄, 裴奇, 等. 六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2007, 27(6):40-43.
- [18] 付振, 张念平, 时晓东, 等. 补阳还五汤的药理研究[J]. *中国医学创新*, 2010, 7(6):178-179.
- [19] 赵华云, 刘学耀. 补阳还五汤对糖尿病微量白蛋白尿的影响[J]. *湖北中医杂志*, 2001, 23(7):17.
- [20] 雷载权, 陈松育, 高学敏. 中药学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995:280.
- [21] 徐军, 齐法莲. 黄芪对心血管疾病的药用价值及作用机制[J]. *放射免疫学杂志*, 2004, 17(2):135-136.
- [22] Zhang Y W, Wu C Y, Cheng J T. Merit of *Astragalus polysaccharide* in the improvement of early diabetic nephropathy with an effect on mRNA expressions of NF-kappa B and Ikappa B in renal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114(3):387-392.
- [23] Li X, He D, Zhang L, et al. A novel antioxidant agent, astragalosides, prevents shock wave-induced renal oxidative injury in rabbits[J]. *Urol Res*, 2006, 34(4):277-282.
- [24] 卢伟波, 杨丕坚, 李舒敏, 等. 丹参多酚酸盐对早期糖尿病肾病患者炎症细胞因子及肾血管内皮功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(2):184-187.

[责任编辑 邹晓翠]