

## 基于中医临床文献分析糖尿病周围神经病变的用药规律

张伏芝<sup>1,2</sup>, 蔺亚东<sup>2</sup>, 雷蕾<sup>3</sup>, 高文静<sup>2</sup>, 侯敏<sup>1,2</sup>, 亢力<sup>3</sup>, 任钧国<sup>2\*</sup>

1. 北京中医药大学西苑临床医学院, 北京 100029;
2. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所中药药理北京市重点实验室, 北京 100091;
3. 中国中医科学院中医药信息研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的:研究中医治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的临床用药规律。方法:收集2008—2019年中国知网(CNKI), 万方数据库, 中国生物医学文献服务系统(SinoMed)和维普数据库中发表的主题为“糖尿病周围神经病变”与“中医”的文献以及PubMed数据库中检索词为(diabetic peripheral neuropathy)AND TCM的文献, 筛选后建立数据库, 采用频次统计、关联规则和构建复杂网络的数据统计方法, 分析中医临床用药的疗效、频次、性味归经、常用药对及核心处方等规律。结果:纳入治疗DPN的文献461篇, 涉及中药275种, 总使用频次6 361次。频数统计结果显示出现频次最高的中药为黄芪; 各类药物功效中以活血祛瘀药使用最多, 其次为补气药; 药物性味以甘味、温性为主; 药物归经以入肝经药物居多。关联规则分析得到支持度最高的药对为当归-黄芪, 复杂网络分析得到的核心中药为黄芪、当归、川芎、鸡血藤、桂枝、红花、地龙、赤芍、丹参、桃仁。结论:该研究较为全面地分析了中医临床治疗DPN的用药规律, 发现补气血兼活血祛瘀、通络止痛是该病的主要治疗手段, 这一发现可为DPN的中医临床用药和中药新药开发提供参考。

**[关键词]** 糖尿病周围神经病变; 关联规则; 糖尿病; 归经; 药对; 药性; 用药规律

**[中图分类号]** R22; R24; R587.1; R28; R9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)13-0199-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201150

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200304.1358.005.html>

**[网络出版日期]** 2020-3-4 15:32

### Analysis on Medication Rules of Traditional Chinese Medicine for Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy Based on Clinical Literature

ZHANG Fu-zhi<sup>1,2</sup>, LIN Ya-dong<sup>2</sup>, LEI Lei<sup>3</sup>, GAO Wen-jing<sup>2</sup>, HOU Min<sup>1,2</sup>, KANG Li<sup>3</sup>, REN Jun-guo<sup>2\*</sup>

1. Xiyuan Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Institute of Basic Medical Sciences, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
3. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Method:** The literature published in China Knowledge Resource Integrated Database (CNKI), Wanfang Database, China Biomedical Literature Service System (SinoMed), VIP Database and PubMed from 2008 to 2019 were retrieved by setting the topics of diabetic peripheral neuropathy and TCM. After screening, a database was established to analyze the medication rules (efficacy, frequency, flavor and meridian tropism, common couplet medicinals and core medicines) of TCM by

**[收稿日期]** 20191216(008)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301018); 首都卫生发展科研专项(首发2018-2-4175); 中国中医科学院基本科研业务费自主选题(ZZ11-027)

**[第一作者]** 张伏芝, 在读硕士, 从事中药药理学研究, E-mail: zhangfuzhi007@163.com

**[通信作者]** \*任钧国, 博士, 博士生导师, 从事中药药理学研究, E-mail: reek2003@163.com

frequency statistics, association rules and data statistical methods of constructing complex networks. **Result:** A total of 461 papers for treatment of DPN were included in this study, including 275 kinds of TCM and a total frequency of 6 361 times. Astragali Radix had the highest frequency. Among all kinds of medicinal materials, activating blood circulation and removing stasis was the most commonly used medicine, followed by Qi-invigorating medicine. Flavor of medicines was mainly sugariness and warm, and most of their meridian tropism was liver meridian. After the analysis by association rules, the couplet medicinals with the highest support was Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix. The core medicines obtained by complex network analysis were Astragali Radix, Angelicae Sinensis Radix, Chuanxiong Rhizoma, Spatholobi Caulis, Cinnamomi Ramulus, Carthami Flos, Pheretima, Paeoniae Radix Rubra, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma and Persicae Semen. **Conclusion:** This study comprehensively analyzes the medication rules of TCM clinical treatment of DPN. The main treatment methods of TCM for DPN are invigorating Qi and blood, activating blood circulation and removing stasis, activating meridians to stop pain, which can provide guidance for the TCM clinical use and new Chinese medicines research and development of DPN.

**[Key words]** diabetic peripheral neuropathy (DPN); association rules; diabetes; meridian tropism; couplet medicinals; medicinal properties; medication rules

糖尿病周围神经病变(DPN)是指在排除其他原因的情况下,糖尿病患者出现与周围神经功能障碍相关的症状或体征的疾病,患者临床症状常表现为四肢末端对称性麻木、蚁行,温度觉减退,痛觉减退,针刺样疼痛等<sup>[1]</sup>。该病是一种发病率高、病程长且发病后致残率、致死率高的糖尿病并发症,据有关数据显示,中国糖尿病患者人数以1.14亿人次高居世界第一,而DPN的发病率已达到糖尿病总人数的50%以上<sup>[2]</sup>。DPN发病机制较为复杂且未完全揭示清楚,研究普遍认为细胞内高糖环境会激发多元醇通路<sup>[3]</sup>、蛋白激酶C信号通路<sup>[4]</sup>,并产生糖基化终末产物<sup>[5]</sup>,加剧氧化应激反应<sup>[6]</sup>,这些变化均会造成神经纤维损伤,而且糖尿病患者体内神经组织中一系列促炎信号通路的激活也会使得神经病变加剧<sup>[7]</sup>。

中医古籍中无DPN的对应病名,历代医家根据该病的临床表现将其归纳为消渴合并痹证、痿证范畴<sup>[8]</sup>。基于这一认识,中医已针对DPN的防治进行了大量的临床口服用药实践与研究,并已取得积极有效的研究成果,证明了中医药在DPN的治疗中发挥着积极的作用<sup>[9-11]</sup>。但临床辨治DPN缺乏统一标准,选方用药各异,如何在众多文献中高效发掘有利信息变得尤为重要。本研究拟利用数据挖掘方法,通过分析中医临床已发表文献中所用方剂的常用药物,对常用药物进行功效分类、性味归经统计、药对挖掘以及核心药物网络的构建,以总结DPN的中医用药共性规律,为临床治疗DPN提供指导。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源** 以中国知网(CNKI),中国科技期刊数据库(维普数据库,VIP),中国生物医学文献服务系统(SinoMed),万方数据库为文献来源,检索主题为“糖尿病周围神经病变”与“中医”,并以检索式为[(diabetic peripheral neuropathy)AND TCM]检索PubMed数据库,检索时间设置为2008年1月至2019年12月,剔除其中重复文献,共得到1 896篇文献。

### 1.2 文献纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)研究对象为人。(2)符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》<sup>[12]</sup>中制定的DPN西医诊断标准:①明确的糖尿病病史;②诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;③临床症状和体征与DPN的表现相符;④有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者,5项检查(踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉)中任意1项异常;无临床症状者,5项检查中任意2项异常,临床诊断为DPN。(3)治疗措施包含口服中药。

**1.2.2 排除标准** (1)动物实验类文献;(2)文献综述、研究进展、经验总结等非实验性文献;(3)以足疗、熏洗、针灸、护理等非口服中药疗法为单一治疗方法的文献。经筛选最终纳入符合条件文献共计461篇。见图1。

**1.3 建立文献数据库** 将纳入文献导入中国科学院中医药信息研究所自主研发的中医药文献数据结构化处理系统(临床版),该软件内置相应的标准词表,用该软件抽提文献的“题名,研究方法,

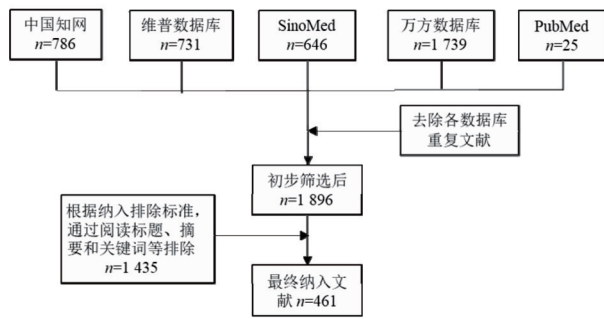


图1 DPN中医临床文献的纳入与排除流程

Fig. 1 Inclusion and exclusion flowchart of TCM clinical literature of DPN

研究结果,期刊,期页,方名,药物组成”信息,建立数据库。由2名研究生人工校对软件抽取结果——根据原文献信息补充缺失数据,更正错误数据。以2015年版《中国药典》<sup>[13]</sup>中的中药名称为标准,对抽提得到的药物进行正异名规范化处理,如将“山茱萸”“枣皮”“山芋肉”统一为“山萸肉”;“薏米”“薏苡”“苡仁”统一更正为“薏苡仁”;“老翁须”“银花藤”更正为“忍冬藤”;“红藤”更正为“大血藤”等。使用中医药数据挖掘系统(<http://tcmminer.cintcm.com:8023/tcm/disuserlogin.do>)中的数据拆分模块将药方的中药进行拆分。

#### 1.4 数据分析

##### 1.4.1 药物使用频次及其对应的性味、功效分析

使用 Microsoft Excel 2013 和 Microsoft Access 2013 统计中药使用频次。以《中药学》教材<sup>[14]</sup>为标准,补充中药的性味及功效并统计频次。

**1.4.2 关联规则分析** 使用中医药数据挖掘系统中的关联规则模块挖掘药物间高频药对。关联规则使用以下属性来判别2个或多个变量之间的规律性:①支持度  $P(AB)$ ,代表A,B甚至更多事务同时出现的概率;②置信度  $P(B|A)$ ,代表在事务A出现的前提下,事务B也出现的概率<sup>[15]</sup>。同时,设置支持度>5%。

**1.4.3 中药复杂网络构建与核心网络提取** 将拆分后的中药药方导入 Liquorice 平台<sup>[16]</sup>,以处方中的药物为节点,某一药物与同一处方中存在的其他药物之间的联系为边,构建带有边权重的中药复杂网络,设置置信度>95%,抽提该网络的多尺度骨干结构<sup>[17]</sup>,设置节点度>51,得到治疗 DPN 的中药核心网络。

## 2 结果

**2.1 单味中药的使用频次统计** 从461篇文献中抽提出中药共计275种,总使用频次6361次,其中

使用频率>1.00%的高频中药共25种,其中临床使用最多的中药是黄芪,其频数高达378次,占药物总使用频次的5.94%,当归、川芎、桂枝、鸡血藤分列第2~5位,见表1。

表1 治疗 DPN 使用频率>1.00% 的高频中药

Table 1 High-frequency traditional Chinese medicine (TCM) for treating DPN with frequency>1.00%

| No. | 药物  | 频数/次 | 频率/% | 分类    |
|-----|-----|------|------|-------|
| 1   | 黄芪  | 378  | 5.94 | 补气药   |
| 2   | 当归  | 313  | 4.92 | 补血药   |
| 3   | 川芎  | 262  | 4.12 | 活血祛瘀药 |
| 4   | 桂枝  | 228  | 3.58 | 发散风寒药 |
| 5   | 鸡血藤 | 219  | 3.44 | 活血祛瘀药 |
| 6   | 地龙  | 214  | 3.36 | 平肝息风药 |
| 7   | 红花  | 209  | 3.29 | 活血祛瘀药 |
| 8   | 赤芍  | 196  | 3.08 | 清热凉血药 |
| 9   | 丹参  | 195  | 3.07 | 活血祛瘀药 |
| 10  | 桃仁  | 163  | 2.56 | 活血祛瘀药 |
| 11  | 白芍  | 162  | 2.55 | 补血药   |
| 12  | 甘草  | 159  | 2.50 | 补气药   |
| 13  | 生地黄 | 145  | 2.28 | 清热凉血药 |
| 14  | 牛膝  | 144  | 2.26 | 活血祛瘀药 |
| 15  | 水蛭  | 97   | 1.52 | 活血祛瘀药 |
| 16  | 葛根  | 94   | 1.48 | 发散风热药 |
| 17  | 木瓜  | 80   | 1.26 | 祛风湿药  |
| 18  | 山药  | 79   | 1.24 | 补气药   |
| 19  | 全蝎  | 76   | 1.19 | 平肝息风药 |
| 20  | 麦冬  | 76   | 1.19 | 补阴药   |
| 21  | 细辛  | 75   | 1.18 | 补阴药   |
| 22  | 附子  | 74   | 1.16 | 温里药   |
| 23  | 熟地黄 | 74   | 1.16 | 补血药   |
| 24  | 川牛膝 | 68   | 1.07 | 活血祛瘀药 |
| 25  | 茯苓  | 66   | 1.04 | 利水渗湿药 |

**2.2 药物功效频次的统计** 药物功效使用频次见表2,临床选用治疗 DPN 的药物共有29类,其中活血祛瘀药使用频次最高,共1631次,且该类药物中使用最多的药物为川芎。其次为补气药、补血药及平肝息风药等,使用频次最低的为驱虫药。

**2.3 药物性味及归经频次的统计** 统计治疗 DPN 中药的性味及归经频次,结果发现性味中甘味、苦味、辛味、咸味、酸味、淡味、涩味、温性、寒性、平性、热性和凉性的使用频数分别为3252,2756,2343,544,502,175,38,2839,1825,1382,156,125次;其

表2 DPN治疗中药的功效频次统计

Table 2 Frequency statistics of efficacy of TCM for treating DPN

| No. | 功效分类  | 频数/次  | 使用最多的药物 | No. | 功效分类                | 频数/次 | 使用最多的药物 |
|-----|-------|-------|---------|-----|---------------------|------|---------|
| 1   | 活血祛瘀药 | 1 631 | 川芎      | 16  | 清热燥湿药               | 84   | 黄柏      |
| 2   | 补气药   | 825   | 黄芪      | 17  | 芳香化湿药               | 77   | 苍术      |
| 3   | 补血药   | 642   | 当归      | 18  | 理气药                 | 75   | 陈皮      |
| 4   | 平肝息风药 | 438   | 全蝎      | 19  | 清热解毒药               | 47   | 忍冬藤     |
| 5   | 清热凉血药 | 424   | 赤芍      | 20  | 止血药                 | 33   | 三七      |
| 6   | 祛风湿药  | 375   | 木瓜      | 21  | 消食药                 | 27   | 山楂      |
| 7   | 补阴药   | 355   | 麦冬      | 22  | 安神药                 | 27   | 酸枣仁     |
| 8   | 发散风寒药 | 327   | 桂枝      | 23  | 清虚热药                | 15   | 地骨皮     |
| 9   | 利水渗湿药 | 172   | 茯苓      | 24  | 止咳平喘药               | 14   | 桑白皮     |
| 10  | 补阳药   | 151   | 杜仲      | 25  | 攻下药                 | 14   | 大黄      |
| 11  | 温里药   | 142   | 附子      | 26  | · <sup>1)</sup>     | 12   | 牛七      |
| 12  | 发散风热药 | 121   | 葛根      | 27  | 外用及其他 <sup>2)</sup> | 10   | 丝瓜络     |
| 13  | 清热泻火药 | 119   | 天花粉     | 28  | 润下药                 | 4    | 火麻仁     |
| 14  | 化痰药   | 101   | 半夏      | 29  | 驱虫药                 | 2    | 大腹皮     |
| 15  | 收涩药   | 90    | 山萸肉     |     |                     |      |         |

注:<sup>1)</sup>文献[14]中未包含牛七、大米、萝卜、藤梨根、云黄连、鹰嘴豆6味药材,故未进行分类;<sup>2)</sup>单一药物范畴,特指以外用为主要使用形式,但其中有部分药物可内服的药物种类<sup>[14]</sup>。

归经肝、脾、心、肺、肾、胃、膀胱、心包、大肠、胆、小肠以及三焦的使用频数分别为3 846, 2 605, 2 190, 2 062, 1 497, 1 164, 656, 472, 341, 334, 17, 12次。其中,性味中包含甘味、苦味、辛味、温性的药物使用较多,药物归经以肝经、脾经为主。

**2.4 药对使用情况** 设置支持度>30%,置信度>80%,采用关联规则挖掘治疗DPN的常用中药药对,见表3。结果显示支持度最大的药对为当归-黄芪,达57.11%,说明在所有药对中,当归和黄芪共同出现的概率最大;置信度最大的药对为鸡血藤-黄芪,达89.95%,说明在鸡血藤存在的情况下,黄芪出现的概率最大。

**2.5 中药核心网络的构建** 使用Liquorice平台构建并抽取药物核心网络,见图2。药物与药物之间具有连线表示二者在同一个药方中出现,连线上的数字表示二者共同出现的频次,设置节点度>51,抽提出治疗DPN的中药核心网络,组成该网络各节点的节点度见表4,结果发现治疗DPN的核心中药为黄芪、当归、川芎、鸡血藤、桂枝、红花、地龙、赤芍、丹参、桃仁。

### 3 讨论

DPN在中医上虽无相应病名,但根据其临床表现,可与《普济方》中“消肾口干,眼涩阴痿,手足烦痛”,《兰室密藏》中“上下齿皆麻,舌根强硬,肿胀,

表3 治疗DPN的常用中药药对

Table 3 Commonly used TCM couplet medicinals for treating DPN

| No. | 前项  | 后项 | 支持度   | 置信度   |
|-----|-----|----|-------|-------|
| 1   | 当归  | 黄芪 | 57.11 | 84.66 |
| 2   | 川芎  | 黄芪 | 48.49 | 85.88 |
| 3   | 川芎  | 当归 | 46.12 | 81.68 |
| 4   | 桂枝  | 黄芪 | 43.10 | 87.72 |
| 5   | 鸡血藤 | 黄芪 | 42.46 | 89.95 |
| 6   | 地龙  | 黄芪 | 41.38 | 89.72 |
| 7   | 红花  | 黄芪 | 39.01 | 86.60 |
| 8   | 赤芍  | 黄芪 | 37.93 | 89.80 |
| 9   | 丹参  | 黄芪 | 36.21 | 86.15 |
| 10  | 赤芍  | 当归 | 35.56 | 84.18 |
| 11  | 桃仁  | 黄芪 | 30.60 | 87.12 |
| 12  | 桃仁  | 当归 | 30.39 | 86.50 |

四肢痿弱,前阴如冰”等相对应,可将其归为消渴合并痹证、痿证范畴,该病为本虚标实之证,本虚指脾肾亏虚,标实指瘀血、痰浊,其中瘀血贯穿于疾病始末。历代中医大都以此立论,但由于临床辨治DPN缺乏统一标准,且存在地域用药及临床用药经验差异,导致临床治疗该疾病的用药规律各异,本文拟采用数据挖掘的方式对所发表文献进行统计与梳理,以期为中医临床治疗DPN提供参考。

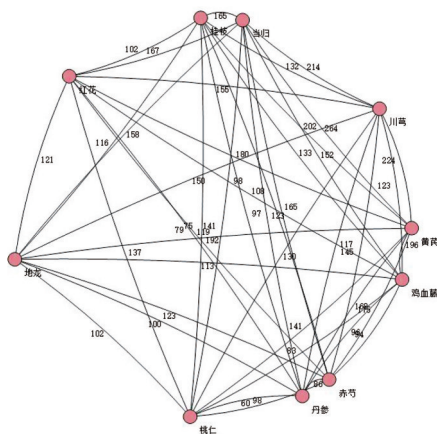


图2 治疗DPN的中药核心网络

Fig. 2 Chinese medicine core network for treatment of DPN

表4 治疗DPN的核心中药的节点度

Table 4 Node degrees of core Chinese medicines for treatment of DPN

| No. | 中药  | 节点度 |
|-----|-----|-----|
| 1   | 黄芪  | 111 |
| 2   | 当归  | 103 |
| 3   | 川芎  | 86  |
| 4   | 鸡血藤 | 76  |
| 5   | 桂枝  | 73  |
| 6   | 红花  | 63  |
| 7   | 地龙  | 59  |
| 8   | 赤芍  | 58  |
| 9   | 丹参  | 54  |
| 10  | 桃仁  | 51  |

在中医临床治疗DPN的单味中药统计中,黄芪的使用频次最高,黄芪味甘,性微温,归脾、肺经,具有良好的补气作用;同时,现代研究表明,黄芪中的黄芪甲苷<sup>[18]</sup>与黄芪多糖<sup>[19]</sup>均有改善DPN的作用。频次排名第2位的当归味辛而活血化瘀,可补血亦可活血止痛,现代研究发现当归可减轻缺氧时神经元的变性,并可调控血管内皮生长因子的激活过程,提示当归在保护损伤神经及促进神经再生方面具有重要作用<sup>[20]</sup>。频次排名第3~5位分别为川芎、桂枝、鸡血藤,川芎既可活血行气,亦可祛风止痛,为“血中气药”;桂枝温经通阳,可治疗风寒湿痹;鸡血藤被称为“血分之圣药”,有祛瘀血、生新血的功效。DPN患者病机上以气虚血瘀,营卫不和为要,黄平教授认为可从“血痹”论治DPN,可采用活血、通痹类药物<sup>[21]</sup>,这与川芎、桂枝、鸡血藤3味药材的功效相对应。频次排名第6位的地龙善于通络止痛,邓君启等<sup>[22]</sup>研究发现地龙中蚓激酶可以降低糖

尿病患者体内血浆黏度、血小板聚集率、纤维蛋白原和全血黏度水平,提示地龙可通过改善血液循环从而减少糖尿病患者周围神经的缺血缺氧性损伤。

在DPN的发展过程中,瘀血既为病理产物又为新的致病因素<sup>[23]</sup>,且DPN患者存在血黏度增高的病理特征<sup>[24]</sup>,这一点与本研究中药物功效统计结果相印证,即治疗DPN的药物中使用最多的是活血祛瘀类药物,其次是补气、补血类药物。《黄帝内经》中提到:“风、寒、湿三气杂至,合而为痹。”风病有外风、内风之分,外风宜疏散,可使用发散风寒药物,内风宜平息,可使用平肝息风类药物。祛风湿类药物可祛除人体风邪与湿邪,部分药物可缓解DPN患者的痹痛<sup>[25]</sup>。药物的性味统计结果显示,具有甘味的药物最多,甘味药可补益人体,辅助正气<sup>[26]</sup>,以改善DPN患者气血两虚甚至在疾病发展过程中最终走向阴阳两虚的病证。苦味药泻火燥湿,可祛除DPN患者体内痰湿之邪。辛味药物能散能行,可促进气血流通,现代研究发现伞形科辛味中药可抗血小板凝聚<sup>[27]</sup>,辛味药物可减少贯通DPN始末的血瘀现象。归经统计结果显示,入肝经药物出现频率最高,肝为厥阴之脏,若肝气郁结化火,可影响肺、脾、胃及肾的功能,使肺热灼津、脾胃气机不利从而聚湿生痰、肝肾阴液不足而引起气血亏虚,治疗DPN的入肝经药物可通过疏肝气、清肝火、养肝血等方法达到调肝的作用<sup>[28]</sup>;归脾经药物通过疏通脾气,可使脾气健运,从而将水谷精微及时疏布至四肢,缓解DPN患者四肢麻木发力的症状。

药对中最常出现的是当归-黄芪、川芎-黄芪、川芎-当归、地龙-黄芪、桂枝-黄芪等,这进一步说明了黄芪在DPN临床用药中的重要性。黄芪与当归为常用药对组合,当归可补血活血,黄芪为补气益气之良药,两者配伍可气血双补,中医理论有“血为气之母”和“气能生血”之说,故两者合用,可起到补气养血作用。川芎、当归配伍使用,早在《普济本事方》中便有记载,两者合用名曰“佛手散”<sup>[29]</sup>,可活血、养血、行气且润燥相济,当归之润可治川芎辛燥,川芎辛燥又可抑制当归之腻。药对中置信度的大小可以反映药物之间联系的紧密程度,本研究发现支持度>30%的药对中,联系较为紧密的药对有鸡血藤-黄芪、桂枝-黄芪、地龙-黄芪,鸡血藤、桂枝、地龙三者均能通络,与黄芪配伍可改善DPN患者气虚阻络的特点。

如果将抽提得到的中药作为节点,同一处方中同时出现的药物之间的联系作为边,可以得到一个

药物网络。在DPN治疗中,这些药物的选择不是随机的,而是遵从了中医对人体的病机认识,且组方时医生会有意识地选择相互间有联系的中药进行组方,因此构建的中药网络不是随机网络,其具有复杂网络的特性<sup>[30]</sup>。本研究最终得到的核心药物为黄芪、当归、川芎、鸡血藤、桂枝、红花、地龙、赤芍、丹参、桃仁。节点度的大小可反应该节点在网络中的重要程度,符合临床方剂组成依据君臣佐使结构的思路,在此方中则黄芪和当归最为重要,黄芪使气旺则血行,当归可补血兼活血散瘀,这与DPN本虚标实宜补养疏散的特点相吻合。桃仁、红花、丹参、川芎均可活血祛瘀,桃仁、红花是活血化瘀常用药对<sup>[31]</sup>,桃仁性平质重沉降,善破脏腑瘀血,红花性温质轻升浮,善通经络之瘀血,丹参性微寒而润,可活血化瘀不伤气血,川芎为“血中气药”,可行一身之血,两者兼备可达到破全身瘀血之功,以达到祛除患者体内瘀血的目的。桂枝与川芎药对古方中多有运用,两者配伍集辛温通行于一体,可治疗DPN风湿寒痹,证见关节肌肉酸痛者。桂枝、地龙、鸡血藤均具有的通经活络止痛之功,不仅符合在DPN中医临床治疗中所广泛应用的清代叶天士提出的“久病入络”“通络法”的治疗方法<sup>[32]</sup>,且能切实改善DPN患者的疼痛症状。

本研究首先统计了治疗DPN的常用中药、中药功效及性味归经,再用关联规则的方法挖掘出相应中药药对组合,最后构建中药复杂网络。这种方法不仅总结了DPN临床治疗中的单味中药使用情况,还发掘了药对组合使用规律,可为中医治疗DPN提供参考。利用复杂网络中多尺度骨干分析方法抽取出的核心药物网络也在一定程度地反映了中医临床治疗DPN常用补气血兼活血祛瘀、通络止痛的治疗手段。本研究总结了现代中医治疗DPN的临床经验,通过数据挖掘方式对近年来中医治疗DPN的处方进行总结与分析,这不仅能为DPN的中医临床实践提供参考,还可为DPN的中药复方新药开发提供思路。但本文对相关药物的分析仅停留在中医理论水平层面,后续可应用现代科学技术手段开展相关药物的药理作用、物质基础等研究<sup>[33]</sup>,以期更好地揭示中医药治疗DPN的科学内涵。

[参考文献]

[1] 方朝晖,吴以岭,赵进东. 糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016年版)[J]. 中医杂志, 2017, 58(7):625-630.

[2] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 8th edition [EB/OL]. <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>, 2017-11-14/2019-12-15.

[3] OATES P J. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy[J]. Int Rev Neurobiol, 2002, 50:325-328.

[4] KOYA D, KING G L. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications [J]. Diabetes, 1998, 47(6):859-866.

[5] NEGRE-SALVAYRE A, SALVAYRE R, AUGÉ N, et al. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications [J]. Antioxid Redox Sign, 2009, 11(12):3071-3109.

[6] KAUR S, PANDHI P, DUTTS P. Painful diabetic neuropathy: an update[J]. Ann Neurosci, 2011, 18(4):168-175.

[7] NORIKAZU K, DAICHI K, FUMIHIRO S, et al. Pharmacological regulation of neuropathic pain driven by inflammatory macrophages[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11):2296.

[8] 张欢,袁有才,张效科. 中医防治糖尿病周围神经病变现状[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(5):126-130.

[9] 王平,崔鹏,洪杨洋. “当归四逆汤”治疗寒凝血瘀型糖尿病周围神经病变优效性的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3):661-664.

[10] 冯峰,邹庆玲. 中药治疗糖尿病周围神经病变临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8):2008-2013.

[11] 张嘉豪,郑朝阳,庞琳蓉. 桃红四物汤加味治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(7):951-956.

[12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015.

[14] 颜正华. 中药学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2015.

[15] 雷蕾,崔蒙,秘仲凯. 关联规则挖掘在治疗肺癌组分中药发现中的应用研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16):2192-2195.

[16] ZHOU X Z, CHEN S B, LIU B Y, et al. Development of traditional Chinese medicine clinical data warehouse for medical knowledge discovery and decision support [J]. Artif Intell Med, 2010, 48(2/3):139-152.

[17] SERRANO M A, BOGUÑÁ M, VESPIGNANI A.

- Extracting the multiscale backbone of complex weighted networks[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(16):6483-6488.
- [18] 尤良震, 林逸轩, 方朝晖, 等. 黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24):4700-4706.
- [19] 向盈, 魏军平. 黄芪多糖防治糖尿病及其并发症的作用机理研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(4):555-557.
- [20] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6):1023-1028.
- [21] 孔梦梦, 黄平. 从“血痹”论治糖尿病周围神经病变的临证经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(5):457-459.
- [22] 邓君启, 王侠, 刘会芳, 等. 蚓激酶联合氟伐他汀治疗糖尿病合并脑梗死的疗效及对患者神经功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(19):2771-2774, 2778.
- [23] 柴可夫, 张熙芮. 从虚、瘀、痰论治糖尿病周围神经病变[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9):1940-1941.
- [24] 陈晓雯, 王定远, 池建淮. 早期糖尿病周围神经病变的危险因素及中医证型分析[J]. 新中医, 2011, 43(5):38-40.
- [25] 张小丽, 张明发, 杨智锋, 等. 祛风湿中药镇痛抗炎的药性研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(11):2386-2396.
- [26] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药, 2016, 47(4):533-539.
- [27] 郭宇飞, 杨洪军, 王燕平, 等. 伞形科辛味中药抗血小板聚集的作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(12):1629-1631, 1693.
- [28] 吴灵敏, 杨叔禹, 闫冰. 从肝论治糖尿病周围神经病变[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(8):39-41.
- [29] 白鹤, 李沛清, 刘洁, 等. 佛手散的传统功用与现代研究关联分析[J]. 中成药, 2014, 36(3):601-604.
- [30] 周雪忠, 刘保延, 王映辉, 等. 复方药物配伍的复杂网络方法研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(11):98-100.
- [31] 杨凯麟, 曾柳庭, 葛安琪, 等. 基于网络药理学探讨桃仁-红花药对活血化瘀的分子机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(12):2208-2216.
- [32] 方朝晖, 赵进东. 从叶天士辛润通络法论治糖尿病周围神经病变[J]. 天津中医药, 2013, 30(7):410-411.
- [33] 刘建勋, 任钧国. 源于中医临床的中药复方功效的现代研究思路与方法[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(7):1372-1379.

[责任编辑 刘德文]