

以聚类分析法分析南征教授治疗消渴肾病用药规律[※]

● 刘 乐¹ 南 征^{2▲}

摘 要 目的:探讨南征教授治疗消渴肾病的用药规律。方法:通过聚类分析法对南征教授治疗消渴肾病的病例进行收集整理,将使用频数 ≥ 90 次的药物、总使用频率达 81.48% 以上的中药进行 R 型聚类分析,从而明确各药的主治功能和适用范围。结果:得到 6 个关系密切的聚类组和 10 个常用药对组。结论:以聚类分析法分析南征教授治疗消渴肾病用药规律,发现南征教授治疗消渴肾病用药多以滋阴、通络、解毒、化痰、补泻脏腑为主。

关键词 聚类分析法;消渴肾病;用药规律

消渴肾病(糖尿病肾病)是由于糖尿病引起的一种临床常见并发症,是严重危害人们健康和生命的常见病、多发病和疑难病,其发病率日趋增长。“消渴肾病”病名由南征教授首次提出,于 2010 年全国科学技术名词审定委员会公布,并正式收入《中医药学名词》一书中^[1]。首届全国名中医南征教授对消渴肾病有数十年的临床治疗经验,为深入挖掘南征教授治疗消渴肾病的用药规律,传承南征教授学术思想,现将南征教授近期治疗消渴肾病的医案进行整理,并且对所用药物进行聚类分析,总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部病例资料来自 2016 年 3 月 - 2018 年 2 月期间南征教授治疗的消渴肾病门诊患者,病例资料内容皆为南征教授本人亲自诊治,学生记录存档,具体内容为每位就诊者的一般情况、现病史、既往史、诊断、方药和理化检查指标等。共收集 351 例

※基金项目 吉林省科技厅医药领域重点科技研发项目(No. 017201191)

▲通讯作者 南征,男,主任医师,博士研究生导师,终身教授,国家名老中医药专家传承工作室建设项目专家,国务院政府特殊津贴专家。擅长治疗糖尿病、糖尿病并发症及心、脑、肾等疑难病症。Email:nanzheng001@aliyun.com

•作者单位 1. 长春中医药大学(吉林 长春 130117); 2. 长春中医药大学附属医院(吉林 长春 130021)

病例资料,其中男患 195 例,女患 156 例,平均年龄 55 岁,病程最短 6 个月,最长 36 年。

1.2 诊断标准 参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[2]拟定的中医诊断标准,参照 2015 年《糖尿病肾病临床规范化治疗——指南解析》^[3]拟定的西医诊断标准。

1.3 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准的患者病例;(2)由南征教授亲自诊治并开具中药汤剂处方的患者病例;(3)首诊病例;(4)内容翔实可靠、记录全面的病例。

1.4 排除标准 (1)内容缺失、遗漏或不清晰的病例;(2)非南征名老中医工作室存档的病例。

1.5 方法

1.5.1 医案数据预处理 为了确保数据的准确和规范,需要对数据进行预处理,删除无效数据,并对丢失数据进行补充。

1.5.1.1 药品名称的规范 参照《中华人民共和国药典》(2010 年版)和《中药大辞典》等对医案中涉及到的中药名称进行规范。具体包括:中药的别名、俗名都要统一为正规的通用名称;合写的中药名都要统一进行拆分书写。

1.5.1.2 中药药类的规范 药物分类参照《中药大辞典》。

1.5.1.3 证候的规范 参照《中华人民共和国国家标准——中医临床诊疗术语》^[4]、《消渴肾病(糖尿病

肾病)研究》^[5]、《临床中医内科学》^[6]对病例中出现的证候名称进行规范整理。

1.5.2 建立数据库 将病例数据输入数据库,包括患者的姓名、性别、年龄、治法、方药等。按照方药的有无进行变量记录,有者记为“1”,无者记为“0”。

1.5.3 统计方法 将数据采用 SPSS 22.0 的频数分析软件和 R 型聚类分析方法进行分析统计。

2 结果

2.1 药物聚类分析的结果 将使用中药的频数 90 次以上,总使用率达 81.48% 以上的中药进行 R 型聚类分析,通过此方法得到 6 个关系密切的聚类组,见表 1。

表 1 药物聚类分析结果

编号	常用药物
Y1	知母、人参、葛根、生地黄、玉竹、黄连、地骨皮
Y2	僵蚕、蝉蜕、络石藤、五倍子、覆盆子、益母草、土茯苓
Y3	茜草、小蓟、生地炭、侧柏叶炭、蒲黄炭、仙鹤草、郁金
Y4	豨莶草、穿山龙、秦艽、茯苓、泽泻、薏苡仁
Y5	枳实、大黄、竹茹、藿香、牡蛎
Y6	黄芪、黄精、丹参

2.2 聚类分析药对的结果 通过聚类分析可以得出 10 个常用药对,见表 2。

表 2 聚类分析药对结果

编号	药物	编号	药物
A1	金荞麦、木蝴蝶	A6	柴胡、升麻
A2	桃仁、红花	A7	儿茶、川贝
A3	猫爪草、山慈菇	A8	黄芪、丹参
A4	知母、生地黄	A9	僵蚕、蝉蜕
A5	金银花、紫花地丁	A10	枳实、竹茹

3 讨论

3.1 药组分析

3.1.1 知母、人参、葛根、生地黄、玉竹、黄连、地骨皮七味药合用 知母清热泻火,生津润燥,善治疗热病烦渴、内热消渴,《神农本草经》认为其“主消渴热中,除邪气,肢体浮肿,下热,滋化源之阴”,所以为药组中较重要一味^[7];此外生地黄、玉竹能滋阴生津润燥,黄连、地骨皮可清热泻火凉血,其中玉竹润心肺,生地黄滋肝肾,黄连清心胃实火,地骨皮降肝肾虚火,诸药同

用可以滋阴润燥清热凉血;人参能大补元气,补脾益肾生津,可以在益气的同时健运中焦使肾精得其来源;葛根则不仅能解肌退热,归阳明经,更能升举清阳之气,《本草从新》言“能起阴气,散郁火”^[8],在此中与人参同用鼓舞脾胃阳气上升,能更好地生津止渴,缓解上消之口干、口渴等症。消渴肾病是由消渴病之气阴两虚日久化热发展而来,因此益气升清,滋阴清热为治疗消渴肾病之大法,所以此组为治疗消渴肾病的主要药组。

3.1.2 僵蚕、蝉蜕、络石藤、五倍子、覆盆子、益母草、土茯苓七味药合用 僵蚕、蝉蜕两味药均为虫类药,南征教授善用虫类药搜剔通络法治治疗消渴肾病的水肿和蛋白尿,南征教授常说:“风生水起,无风不起浪,风起波浪水浊,风停波止水自清”^[9],因此常用僵蚕、蝉蜕等虫类药取其飞散走窜之功,从而搜肝经之邪风,通肾络中气血,用以消除水肿、降低尿蛋白;络石藤祛风通络,益母草活血祛瘀、利水消肿,与僵蚕、蝉蜕合用增强其通络益肾之功;五倍子酸寒收敛,覆盆子固精缩尿,两药合用补益肝肾,有助于恢复肾与膀胱气化功能,改善消渴肾病中尿频、尿急的症状;土茯苓解毒除湿,通利关节。七药相合,共奏解毒通络益肾之功。南征教授提出毒损肾络是消渴肾病的病机关键,并于 2001 年提出了消渴肾病“毒损肾络”的病机假说^[10]。毒损肾络是指邪阻肾络,郁久蕴毒,阻滞络脉致肾元亏损,最后导致肾体用俱虚,上面七药合用意在于解毒通络益肾,导瘀毒之邪从小便而去,临床效果颇佳。

3.1.3 茜草、小蓟、生地炭、侧柏叶炭、蒲黄炭、仙鹤草、郁金七味药合用 茜草、小蓟能够凉血止血,祛瘀消肿,两药均善治血热所致尿血;生地炭、侧柏叶炭、蒲黄炭三种炭都具有止血功能,其中蒲黄炭化瘀通经之效较强,可使止血而不留瘀;仙鹤草止血补虚益气力;郁金治吐衄尿血兼能行气解郁。七味药合用凉血开郁散滞,使得止血而不留瘀,对于减少消渴肾病患者尿中隐血可以起到很好的疗效。

3.1.4 豨莶草、穿山龙、秦艽、茯苓、泽泻、薏苡仁六药合用 其中豨莶草、穿山龙、秦艽均可祛风除湿,豨莶草亦可补肝肾,穿山龙功兼活血通络止痛,秦艽还可舒筋络、清虚热;茯苓渗湿而健脾;泽泻渗湿而泄热,专泄肝、肾之火;薏苡仁渗湿而除痹。六药相配,在通经活络同时增强利水祛湿功效,既可减轻消渴肾病中出现的四肢麻木、腰脚酸痛等症状,又使得小便自利,气分水湿得除,利水消肿之功效倍增,健脾除湿

通经活络同时导湿浊之邪从小便而去。此组药对于消渴肾病伴有严重浮肿及脾虚泄泻患者效果明显,亦适用于消渴肾病伴有高血压、痛风的患者。

3.1.5 枳实、大黄、竹茹、藿香、牡蛎五药合用 竹茹能清胃降逆除哕;藿香和胃化湿祛浊;枳实行气除胀满,消积导滞;大黄泻热毒,破积滞,行瘀血,枳实、大黄合用可使瘀血、热毒、湿浊之邪向下从大便而出;牡蛎能够固精收涩,可使清瘀泻滞之时而无伤肾中精气之虞。南征教授应用五药相配清化湿浊,消瘀导滞,主要用于治疗消渴肾病日久水毒蓄积、湿浊内蕴之证。

3.1.6 黄芪、黄精、丹参三药合用 黄精上可入肺以养阴润肺,中可入脾以滋补脾胃,下可入肾补阴填精,可谓上、中、下三焦之气阴同补;黄芪益气固表,利尿消肿;丹参活血通经。三药相合,益气活血补虚,补而不滞,益而不瘀,对于消渴肾病之气阴两虚兼瘀之证有显著疗效,为南征教授所常用。

3.2 药对分析

3.2.1 金荞麦与木蝴蝶 金荞麦清热解毒,排脓祛瘀;木蝴蝶清肺利咽,疏肝和胃。二药合用清热利咽,解毒通络,为南征教授运用清咽利喉法治疗消渴肾病常用药对,主张病在下取其上,上下同治之说,《内经》云:“肾足少阴之脉……上贯肝膈,入肺中,循喉咙,夹舌本。”咽喉为足少阴肾经所过之处,亦为胃经、肝经所经之处,为一身只要^[11]。故消渴肾病的治疗与咽喉关系紧密。

3.2.2 桃仁与红花 二药均有祛瘀通经的作用,桃仁破瘀之力强于红花,红花消肿止痛功效胜于桃仁,合用可相互促进,具活血消肿、祛瘀止痛之作用^[12]。南征教授主张瘀血常贯穿消渴肾病之始终,因此在治疗消渴肾病时常配伍桃仁、红花等活血化瘀之药。

3.2.3 猫爪草与山慈菇 猫爪草清热利湿解毒;山慈菇消痰散结,正如《本草新编》曰:“山慈菇正消痰之药,治痰而怪病自除也。”^[13]两药相合清热解毒,消痰散结。南征教授认为中医的邪毒应有内外之分,外毒多具有传染性、流行性,而内毒多为脏腑气血失调所致的气滞、痰凝、血瘀、湿阻、水停等病理产物在体内蕴积过多而导致的邪胜则化毒邪,这类毒邪既是病理产物,也是致病因素,相互作用,恶性循环。消渴肾病与内毒因素的关系密切,只有抓住这一病理环节,才抓住消渴肾病迁延不愈的根本,所以用此二药搭配为伍,以达到清毒邪,散瘀结的效果。

3.2.4 知母与生地黄 知母归肺、胃、肾经,上滋肺

阴,中生胃津,下滋肾水,是治疗消渴要药;生地黄滋阴清热,凉血生血。知母与生地黄为消渴方之君药,二药合用增强其滋阴清热之功。消渴肾病乃消渴病日久化热,酿成郁毒继而损害肾脏而来,因此滋阴清热之法是治疗消渴肾病之基础。

3.2.5 金银花与紫花地丁 金银花清气分热,解血分毒,也是治疗咽喉肿痛的要药;紫花地丁能清热解毒,散结消痈,还是治疗尿路感染的主药。二药伍用利咽喉、清尿路上下同治,清热解毒之功得到加强。南征教授认为消渴肾病发展日久则其主要矛盾为毒邪,即热毒、湿毒、瘀毒、浊毒,治疗关键在于解毒^[14]。因此在治疗消渴肾病后期常用金银花、紫花地丁配伍大黄、厚朴、竹茹、藿香、益母草等药导湿热瘀毒之邪从两便而出。

3.2.6 柴胡与升麻 二药均具有疏散退热,升举阳气的作用。柴胡疏肝行气于左,升麻行阳明之气于右,二药合用,一左一右,提升之力增强。南征教授常将柴胡、升麻配伍白术、党参与滋阴药共用来治疗消渴肾病之脉象沉迟微弱、气阴两虚、中气下陷之证,临床常收到满意的疗效。

3.2.7 儿茶与川贝 儿茶止血生肌敛疮;川贝清热化痰,善于治疗肺虚久咳、肺热燥咳。南征教授用儿茶配伍川贝,研末舌舔服或敷于口腔溃疡处,以生肌敛疮,对于消渴肾病后期疮疡久溃不收有较佳疗效。

3.2.8 黄芪与丹参 黄芪固卫气,补气升阳,利水消肿;丹参入血分,活血化瘀,化瘀生新,凉血止痛。两药合用,气血同治,益气通脉,祛瘀止痛,可对于消渴肾病之气虚血瘀之证起到不可替代的作用。

3.2.9 僵蚕与蝉蜕 僵蚕熄风止痉,散风止痛,升多降少;蝉蜕轻清升散,善走皮腠。僵蚕、蝉蜕两味药相互为用,升散之力增强,又均为虫类药,取其飞散走窜之功。南征教授善用虫类药搜剔通络法治疗消渴肾病的水肿和蛋白尿,卓有成效。

3.2.10 枳实与竹茹 枳实善破积消滞,消痞除胀,能通大便;竹茹清胃除烦,下气消痰,清热止呕。二药伍用,相得益彰,能清胆胃之热,降胆胃之逆,和胃止呕^[15]。用于治疗消渴肾病中焦热盛、湿热上逆的患者。

通过聚类分析得到的聚类组及药对是在治疗消渴肾病中主要使用的药物,充分体现了南征教授治疗消渴肾病的用药规律。从目前对消渴肾病的认识来看,补肾解毒通络是治疗消渴肾病的主要途径^[16]。消渴肾病患者通常具有虚、瘀、痰、毒的病理特点^[17],

因此南征教授常用滋阴、通络、解毒、化痰、补泻脏腑之法治疗消渴肾病,疗效显著。

参考文献

[1]南征,朴春丽,何泽,等.消渴肾病诊治新论[J].环球中医药,2012,5(8):598-600.

[2]中华医学会糖尿病分会.中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中国医学前沿杂志,2015,7(3):26-89.

[3]于睿超,汤曦,付辛,糖尿病肾病临床规范化治疗——指南解析[J].西部医学,2015,27(2):161-163,167.

[4]国家技术监督局.中国临床诊疗术语[S].北京:中国标准出版社,1997.

[5]南征.消渴肾病(糖尿病肾病)研究[M].长春:吉林科学技术出版社,2001:42-49.

[6]王永炎.临床中医内科学[M].北京:北京出版社,1994:1941-1945.

[7]南劲松,南红梅.南征用药心得十讲[M].北京:中国医药科技出版社,2016:16-17.

[8]吴仪洛.本草从新[M].天津:天津科学技术出版社,2003:79-80.

[9]何泽.名老中医南征教授治疗消渴病学术思想及临证经验[J].

光明中医,2016,31(3):331-334.

[10]何泽,南征,姜喆,等.糖尿病“毒损肾络”病机假说研究[A].吕仁和.中医治疗糖尿病及其并发症的临床经验、方案与研究进展-第三届糖尿病(消渴病)国际学术会议论文集[C].北京:国际文化出版公司,2002:425-427.

[11]朴春丽.南征教授治疗消渴肾病经验[J].长春中医药大学学报,2011,27(6):947-948.

[12]吕景山.施今墨对药[M].北京:人民军医出版社,1996:251-252.

[13]韩笑,朴春丽.南征教授诊治消渴痛风经验探讨[J].国医论坛,2015,30(2):31-32.

[14]南一,南红梅,何泽.南征教授治疗消渴肾病(糖尿病肾病)的经验[J].长春中医学院学报,2004,20(3):8-9.

[15]苏庆英.中医临床常用对药配伍[M].北京:人民卫生出版社,2010:131-132.

[16]邓悦,南红梅,赵贤俊,等.南征教授治疗糖尿病特色简析[J].中医药学刊,2003,21(9):1455-1457.

[17]南红梅,南劲松.南征医学文集[M].长春:长春出版社,2008:252-253.

(收稿日期:2018-03-27)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第 47 页)

[22]Shiomi - Sugaya N, Komatsu K, Wang J, et al. Regulation of secondary follicle growth by theca cells and insulin - like growth factor 1 [J]. J Reprod Dev, 2015, 61 (3) :161 - 168.

[23] Mehta BN, Chimote NM, Chimote MN, et al. Follicular fluid insulin like growth factor - 1 (FF IGF - 1) is a biochemical marker of embryo quality and implantation rates in vitro fertilization cycles [J]. J Hum Reprod Sci, 2013, 6 (2) : 140 - 146.

[24] Kafi M, Mesbah SF, Davoodian N, et al. Fine Structures of the Oocyte in Relation to Serum, Follicular Fluid Steroid Hormones and IGF - I in the Ovulatory - Sized Follicles in One - Humped Camel (Camelus dromedarius) [J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2014, 6 (1) : 57 - 61.

[25] Aad PY, Echterkamp SE, Spicer LJ. Possible role of IGF2 receptors in regulating selec-

tion of 2 dominant follicles in cattle selected for twin ovulations and births [J]. Dourest Anim Endocrinol, 2013, 45 (4) :187 - 195.

[26] Lee SR, Kim SH, Chae HD, et al. Influence of vascular endothelial growth factor on the expression of insulin - like growth factor - II, insulin - like growth factor binding protein - 2 and 5 in human luteinized granulosa cells [J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28 (11) :917 - 920.

[27]王建芬,张治芬.超排卵周期血清及卵泡液中胰岛素样生长因子 II 的水平及其与妊娠的关系[J].中华妇产科杂志,2005,40(9):640-641.

[28]乔杰.生育力保护与生殖储备[M].北京:北京大学医学出版社,2013:83.

[29] McNatty KP, Heath DA, Hudson NL, et al. The conflict between hierarchical ovarian follicular development and superovulation treatment

[J]. Reproduction, 2010; 140(2) :287 - 294.

[30] Kaprova - Pleskacova J, Stoop H, Brüggewirrh H, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: factors influencing gonadal histology including germ cell pathology [J]. Mod Pathol, 2014, 27(5) :721.

[31] Nilsson EE, Skinner MK. Kit ligand and basic fibroblast growth factor interactions in the induction of ovarian primordial to primary follicle transition. Mol Cell Endocrinol, 2004, 214 (1 - 2) :19 - 25.

[32] Erik HP, Grete BA. Stem cell factor and c - Kit in human primordial germ cells and fetal ovaries. Mol Cell Endocrinol, 2005, 234 (1 - 2) : 1 - 10.

[33] Driancourt MA, Reynaud K, Cortvrindt R, et al. Roles of KIT and KIT LIGAND in ovarian function. Rev Reprod, 2000, 5 (3) :143 - 52.

(收稿日期:2018-03-05)

(本文编辑:蒋艺芬)