

中医药治疗脾肾阳虚型原发性肾病综合征组方规律的数据挖掘分析

黄 黄¹ 唐易帛¹ 吴国庆^{2▲}

摘 要 **目的:**分析中医药治疗脾肾阳虚型原发性肾病综合征的组方规律,为中医药治疗提出新思路。**方法:**从中国知网、万方数据库、维普数据库检索2002年—2022年中医药治疗脾肾阳虚型原发性肾病综合征的文献,使用2021版Excel、SPSS Modeler 18.0、SPSS 26.0软件,对用药数据进行多方面解析。**结果:**共纳入中药处方92首,所用中药131味,用药总频次1070次,其中,高频中药34味,使用频次较高的有茯苓、白术、黄芪等;补虚药、利水渗湿药为最常见中药类别;使用甘、辛味,温、平性中药为主,主归脾、肾经;分析得到54组强关联组合,6首药物新方。**结论:**现代中医药治疗脾肾阳虚型原发性肾病综合征以补脾益肾为主,以补虚药、利水渗湿药最为常见,性味多为辛甘温,主入脾、肾经,常辨证配伍温里、活血化瘀中药。

关键词 原发性肾病综合征;脾肾阳虚型;中医药治疗;组方规律;数据挖掘;关联聚类分析

原发性肾病综合征(Primary nephrotic syndrome, PNS)是由多种原发性的肾脏疾病导致肾小球滤过膜受损害,引起严重蛋白尿及一系列临床表现的一组症候群^[1]。PNS以大量蛋白尿(主要为白蛋白)为基本特征,高度水肿、低白蛋白血症、高脂血症为其主要伴随症状。本病病程迁延,治疗难度较高,可持续进展为终末期肾病^[2]。现代临床治疗方案常以糖皮质激素、细胞毒类药物、降脂药、抗凝药等药物联合为主,但易复发、激素依赖、药物不良反应多也成为该治疗方案当前所面临的难题。PNS可归属于中医学“水肿”“腰痛”“虚劳”等范畴^[3]。近年来众多医家在基础治疗的同时结合中医辨证论治,在增强疗效、减轻不良反应、提高患者生存质量方面取得了良好疗效^[4-6]。

本研究检索了中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang Database)、维普中文科技期刊数据库(VIP Chinese Scientific Journal Database)等数据库中2002年—2022年关于中医药治疗脾肾阳虚型PNS的文献,运用数据挖掘方法对治疗脾肾阳虚型PNS的中药方剂进行处理,分析其遣方用药规律,为中医药治疗脾

肾阳虚型PNS提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 文献来源 检索2002年—2022年CNKI、VIP、万方等数据库发表的关于中医药治疗脾肾阳虚型PNS的临床文献,以“肾病综合征、肾综、肾风、脾肾阳虚型、中西医结合治疗、中药、名医经验、临床观察、临床疗效”等作为主题词和关键词进行扩展检索。

1.2 文献纳入标准 (1)符合PNS的诊断标准^[7],中医辨证分型为脾肾阳虚型;(2)患者年龄、性别不限;(3)文献类型包括回顾性研究、临床观察、名老中医验案;(4)治疗方案为单纯中药复方口服或中药复方结合西药治疗,其中,中药复方需有明确的组成及剂量,剂型为汤剂、颗粒剂及其他加工制剂;(5)有明确的观察指标(如24 h尿蛋白定量、尿微量白蛋白检测等)及规范的疗效评价标准,且经评定治疗有效者。

1.3 文献排除标准 (1)动物实验、经验总结、Meta分析;(2)雷同的文献;(3)研究结果无效的文献。

1.4 数据录入及药物规范 采取双人独立录入原则,将所有处方数据输入2021版Excel中,进行筛选、药名规范化、数据核对处理,建立中药治疗脾肾阳虚型PNS数据库。参考2020版《中华人民共和国药典》^[8]及《中药学》^[9]进行规范处理:规范中药名称,如“仙灵脾”“千两金”统一为“淫羊藿”,“山萸肉”“山芋肉”“枣皮”统一为“山茱萸”等;规范中药性味,如微

▲通信作者 吴国庆,男,主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:中医药防治肾脏病。E-mail:13970986129@163.com

• 作者单位 1.江西中医药大学(江西南昌330006);2.江西中医药大学附属医院(江西南昌330006)

寒、寒、大寒归为寒,微温、温归为温等。

1.5 数据分析 采取双人核对原则,确保数据的准确性。运用Microsoft Excel 2021软件对规范化后的中药的用药次数、中药功效分类、性味归经等数据进行分析;运用SPSS Modeler 18.0软件进行关联规则及核心组方解析;使用SPSS 26.0软件进行系统聚类分析。

2 结果

2.1 中药频次统计 经文献检索及筛选,共纳入文献92篇,得到有效处方92首。92首处方中,共用131味中药,总频次为1070次。高频中药共计34味,累计用药频率≥80%,使用频次前10位的中药依次为茯苓、白术、黄芪、制附子、泽泻、山药、党参、干姜、山茱萸、淫羊藿。见表1。

表1 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的高频药物

药物	频次(次)	频率(%)	药物	频次(次)	频率(%)
茯苓	74	6.92	桂枝	21	1.96
白术	61	5.70	白芍	18	1.68
黄芪	58	5.42	丹参	18	1.68
制附子	54	5.05	牛膝	18	1.68
泽泻	44	4.11	熟地黄	18	1.68
山药	35	3.27	大腹皮	14	1.31
党参	32	2.99	麸炒白术	14	1.31
干姜	32	2.99	炙甘草	14	1.31
山茱萸	32	2.99	陈皮	12	1.12
淫羊藿	32	2.99	杜仲	11	1.03
芡实	29	2.71	金樱子	11	1.03
甘草	28	2.62	益母草	11	1.03
菟丝子	27	2.52	巴戟天	10	0.93
猪苓	25	2.34	川芎	10	0.93
肉桂	23	2.15	薏苡仁	10	0.93
车前子	22	2.06	肉苁蓉	9	0.84
当归	22	2.06	生姜	9	0.84

2.2 中药性味归经统计 中药性味归经统计结果显示,治疗脾肾阳虚型PNS的中药药性以温性(53味,407次)、平性(31味,339次)、寒性(36味,188次)为主,见表2;药味以甘味(70味,768次)、辛味(47味,361次)、苦味(53味,261次)为主,见表3;药物归经以脾经(60味,636次)、肾经(49味,553)、肝经(61味,363次)为主,见表4。

2.3 中药功效分类统计 参考《中华人民共和国药典》及《中药学》对所用中药进行功效分类,结果显示用药频次前3位依次为补虚药(35味,435次)、利水渗湿药(14味,194次)、温里药(6味,119次)。见图1。

表2 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的药物药性统计

药性	味数	频次(次)	频率(%)
温	53	407	38.04%
平	31	339	31.68%
寒	36	188	17.57%
热	6	121	11.31%
凉	5	15	1.40%

表3 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的药物药味统计

药味	味数	频次(次)	频率(%)	药味	味数	频次(次)	频率(%)
甘	70	768	71.78	酸	9	86	8.04
辛	47	361	33.74	涩	6	47	4.39
苦	53	261	24.39	咸	10	33	3.08
淡	7	158	14.77				

表4 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的药物归经统计

归经	味数	频次(次)	频率(%)	归经	味数	频次(次)	频率(%)
脾经	60	636	59.44	膀胱经	18	142	13.27
肾经	49	553	51.68	大肠经	13	50	4.67
肝经	61	363	33.93	心包经	4	30	2.80
心经	30	351	32.80	胆经	7	20	1.87
肺经	46	346	32.34	小肠经	5	19	1.78
胃经	41	232	21.68	三焦经	1	1	0.09

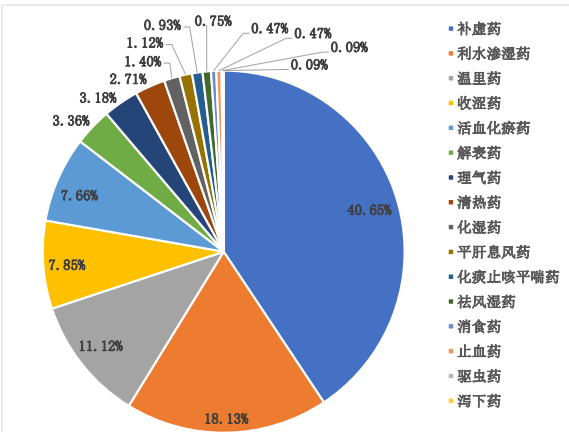


图1 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的药物功效分类结果图

2.4 药物关联规则分析 通过SPSS Modeler 18.0的Apriori算法构建中药关联模型。以最低支持度20%,最小置信度80%,最大前项为5,增益>1为条件,通过关联规则解析,寻找组方规律。运行Apriori算法,总计筛选出54条组合。在2味药物组合关联中,支持度最高药对为茯苓+白术(66.304%),见表5。在3味药物组合关联中,支持度最高药对为茯苓+制附子+白术(43.478%),见表6。在4味药物组合关联中,支持度最高药对为白术+制附子+黄芪+茯苓(28.261%),见表

7. 对治疗脾肾阳虚型PNS方剂中高频药物进行药物关联可视化分析,结果见图2。

表5 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的药物二项关联规则分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	增益
茯苓	白术	66.304	85.246	1.060
茯苓	制附子	58.696	81.481	1.013
茯苓	泽泻	47.826	90.909	1.130
黄芪	淫羊藿	34.783	87.500	1.388
白术	干姜	34.783	87.500	1.320
茯苓	党参	34.783	90.625	1.127
茯苓	山茱萸	34.783	87.500	1.088
茯苓	干姜	34.783	84.375	1.049
黄芪	当归	23.913	90.909	1.442
白术	桂枝	22.826	80.952	1.221

表6 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的药物三项关联规则分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	增益
茯苓	制附子-白术	43.478	85.000	1.057
茯苓	白术-黄芪	41.304	84.211	1.047
茯苓	泽泻-白术	38.043	88.571	1.101
白术	泽泻-制附子	30.435	85.714	1.293
茯苓	泽泻-制附子	30.435	89.286	1.110
茯苓	干姜-白术	30.435	85.714	1.066
茯苓	淫羊藿-黄芪	30.435	82.143	1.021
白术	干姜-茯苓	29.348	88.889	1.341
白术	泽泻-黄芪	28.261	84.615	1.276
茯苓	泽泻-黄芪	28.261	88.462	1.100
黄芪	淫羊藿-茯苓	27.174	92.000	1.459
白术	干姜-制附子	25.000	86.957	1.311
茯苓	干姜-制附子	25.000	82.609	1.027
白术	干姜-泽泻	23.913	95.455	1.440
茯苓	党参-白术	23.913	100.000	1.243
茯苓	干姜-泽泻	23.913	90.909	1.130
茯苓	山茱萸-泽泻	23.913	90.909	1.130
茯苓	党参-黄芪	23.913	86.364	1.074
泽泻	山茱萸-白术	22.826	80.952	1.693
黄芪	山药-白术	22.826	80.952	1.284
茯苓	山茱萸-白术	22.826	85.714	1.066
茯苓	山药-白术	22.826	85.714	1.066
茯苓	山药-制附子	22.826	80.952	1.006
泽泻	猪苓-茯苓	21.739	80.000	1.673
黄芪	淫羊藿-白术	21.739	85.000	1.348
茯苓	山药-泽泻	21.739	90.000	1.119
茯苓	淫羊藿-白术	21.739	85.000	1.057
泽泻	猪苓-白术	20.652	89.474	1.871
白术	猪苓-泽泻	20.652	89.474	1.349
白术	党参-泽泻	20.652	84.211	1.270
茯苓	党参-泽泻	20.652	100.000	1.243

表7 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的药物四项关联规则分析

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)	增益
白术	制附子-黄芪-茯苓	28.261	84.615	1.276
茯苓	制附子-白术-黄芪	28.261	84.615	1.052
白术	泽泻-制附子-茯苓	27.174	84.000	1.267
茯苓	泽泻-制附子-白术	26.087	87.500	1.088
白术	泽泻-黄芪-茯苓	25.000	82.609	1.246
茯苓	泽泻-白术-黄芪	23.913	86.364	1.074
茯苓	干姜-泽泻-白术	22.826	90.476	1.125
白术	干姜-泽泻-茯苓	21.739	95.000	1.433
茯苓	干姜-制附子-白术	21.739	85.000	1.057
白术	干姜-制附子-茯苓	20.652	89.474	1.349
白术	泽泻-制附子-黄芪	20.652	89.474	1.349
白术	党参-泽泻-茯苓	20.652	84.211	1.270
茯苓	泽泻-制附子-黄芪	20.652	89.474	1.112

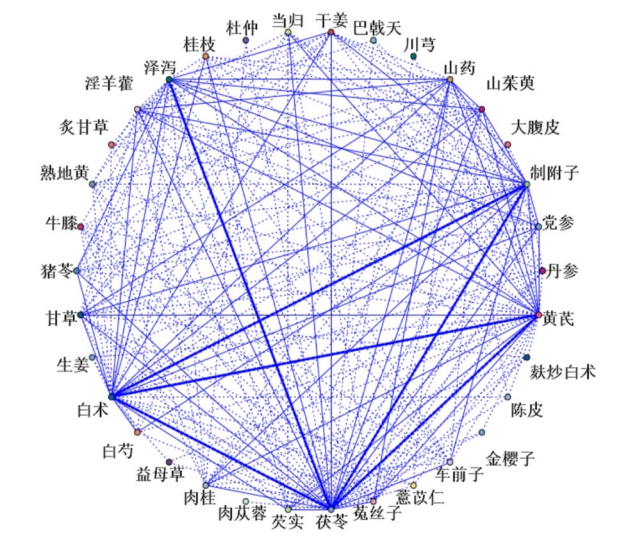


图2 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的高频药物关联网络图

2.5 高频药物聚类分析 将高频药物数据导入SPSS 26.0,聚类分析后得到树状图(见图3)。当距离为20时,从图中得到6组治疗脾肾阳虚型PNS的潜在核心基础方剂。第一组:白芍、生姜、制附子;第二组:大腹皮、陈皮、桂枝、益母草;第三组:茯苓、党参、白术、干姜、炙甘草、泽泻、猪苓、山茱萸;第四组:熟地黄、杜仲、肉桂、车前子、牛膝;第五组:芡实、金樱子、当归、川芎、菟丝子、麸炒白术、黄芪、淫羊藿、丹参、巴戟天;第六组:甘草、薏苡仁、山药。

3 讨论

3.1 病因病机 PNS可归属于中医学“水肿”“腰痛”等范畴。“水肿”一词首次出现在《素问·水热穴论》:

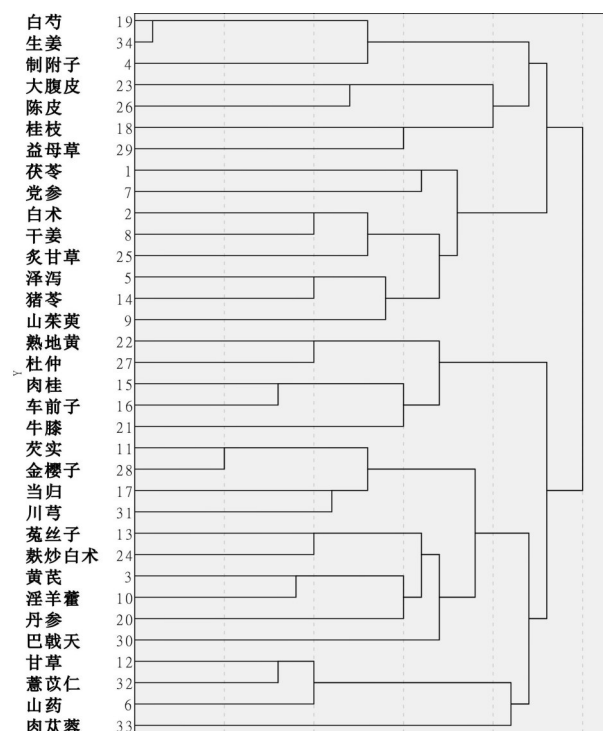


图3 中医药治疗脾肾阳虚型PNS处方的高频药物聚类分析图

“故水病下为胕肿……肾为水肿。”本病病因病机变化多样,邪毒内侵、脏气虚弱、瘀阻湿蕴等因素相互作用导致病势缠绵难愈,基本病机为本虚标实,本虚以肺、脾、肾脏腑亏虚为主,标实则风、寒、湿、热、瘀、毒等邪气。皮持衡教授^[10]认为,本病主要的外因为风寒湿之邪乘虚入侵,脾肾虚损为本,湿热、瘀毒相互搏结为标,因而临床上水肿易反复,甚至导致病情进一步发展。相关研究^[11]表明,脾肾阳虚证是肾病综合征最常见的证型。褚会敏等^[12]通过对近10年中医药治疗肾病综合征文献进行可视化分析,认为脾肾阳虚证可成为本病近几年新兴研究热点及突破方向。治疗上,严用和在《济生方·水肿门》云:“水肿为病,皆由真阳怯少,劳伤脾胃,脾胃既寒,积寒化水。盖脾者土地,肾者水也。”该文提出水肿多为虚证且与脾肾两虚有关,并提出温脾暖肾的治疗方法。《景岳全书·肿胀》言:“水肿证以精血皆化为水,多属虚败,治宜温脾补肾,此正法也。”因此补肾健脾为脾肾阳虚型PNS的主要治法。

3.2 高频药物总析 本研究结果发现,在131味治疗脾肾阳虚型PNS的药物中,高频药物有34味,用药频次为858次,占总用药频次的80.19%,使用频次前10位的药物依次为茯苓、白术、黄芪、制附子、泽泻、山药、党参、干姜、山茱萸、淫羊藿。茯苓性平,味甘淡,

功能利水渗湿健脾,有调节水液代谢、延缓肾间质纤维化进展等作用^[13]。白术苦温燥湿利水,甘温健脾补气,具有抗血小板聚集、调节脂类代谢等作用^[14]。黄芪甘温补虚,能补气益卫固表、利水消肿,具有提高免疫功能、减少肾损伤等作用^[15]。泽泻入肾、膀胱经,甘淡渗湿,能促进水、钠、钾的排出,具有良好的利尿作用,还能调节血脂,改善高脂血症^[16]。山药性味甘平,能补脾肺肾气阴,具有调节免疫、降血脂等作用^[17]。党参味甘而平,能补中益气,有增强机体免疫功能、延缓肾纤维化的作用^[18]。干姜辛热助阳,祛除里寒,能改善血管微循环,减少肾脏损伤^[19]。制附子由生附子炮制而成,毒性大大降低,辛热补火助阳,具有保护血管内皮、治疗肾脏疾病等作用^[20]。淫羊藿性温、味辛,有补肾壮阳之效,现代研究表明其具有改善肾脏血流量作用,可减轻肾损伤^[21]。山茱萸味酸能收敛固涩,有改善蛋白尿、抗氧化等作用^[22]。综上所述,使用频次前10位的药物均有保护肾脏、抗肾损害的作用。

3.3 药物功效分类及性味归经分析 92首处方中所用药物按中药功效分类可归属为16类,使用频率较高的为补虚药、利水渗湿药。诸多医家^[23-25]认为,正气亏虚是PNS发病的关键,常兼夹湿、热、瘀、毒等病理产物,因此补脾益肾为脾肾阳虚型PNS的基本治疗方法,常用健脾益气药如党参、黄芪等,补肾助阳药如淫羊藿、菟丝子等,辨证配伍利水渗湿药如茯苓、猪苓以消水肿,或温里药如附子、干姜以暖虚寒,或收涩药如山茱萸、芡实以摄精微,或活血化瘀药如丹参、牛膝以化瘀血,或解表药如桂枝、生姜以散表邪,或理气药如大腹皮、陈皮以行气滞,从而达到标本兼治的目的。

脾肾阳虚型PNS治疗药物以温性,甘、辛味,归脾、肾、肝经的药物为主。温性药物能温里、补阳、祛寒,而又无大热之品耗伤阴液之虞,如黄芪、淫羊藿等。甘能补虚、和中、调和诸药。《素问·藏气法时论》言:“肾苦燥,急食辛以润之,开腠理,致津液,通气也。”宋代许叔微指出:“譬如釜中有水,以火暖之,其釜若以板覆之,则暖气上腾,故板能润也。若无火力,水气则不能上,此板则终不得润也。”阳气虚衰,肾气化功能失司,水液输布失常,机体失于濡润而生“燥”,可见水肿、小便不利等阳虚水停之症,还可见口干口渴、大便干结等干燥之症^[26]。辛味能宣通行散,腠理得开,津液才能正常输布,故言以辛润之。肺、脾、肾三脏为本病主要病位,且与肝存在密切关系。罗仁等^[25]认为,肝在肾病中的作用不可忽视,脾统血,肝藏血,肾藏精,精血同源,肝主疏泄,肝气调达使脾胃运

化、肾精藏泄正常运行。肝的脏腑功能失调,脾胃运化失司,影响津液输布,则发为水肿;肾精固摄无权,致使精气外漏,则形成蛋白尿。由此可见,在肾病的治疗过程中,肝、脾、肾三脏密切相关。

3.4 药物关联规则分析 通过关联规则分析发现,以“茯苓-白术”“茯苓-制附子”“茯苓-泽泻”等支持度较高。茯苓健脾渗湿、宁心安神,白术健脾燥湿、补益中气。白术健脾补气从而运化水湿,茯苓淡渗利水使湿有出路,运利结合,水湿可祛,两者配伍,是培土制水的经典药对^[27]。附子辛热,功能补火助阳,《古今名医方论》言:“茯苓得附子则补火生土,使水有所归;附子得茯苓则而水有所摄。”茯苓、附子合用源于《伤寒论》的真武汤,功能温肾阳、健脾气、利水饮,达到治疗脾肾阳虚、水湿内停的目的^[28]。泽泻善于祛三焦、膀胱之水,茯苓配泽泻,祛水湿之力加强;泽泻配茯苓,利水而不伤脾气,两药相伍,使中焦得运,水道通调,水湿之邪能从小便出^[29]。综上所述,脾肾阳虚型 PNS 的治疗用药以健脾补虚药为主,常常配伍利水渗湿药、温里药,这与脾肾阳虚型 PNS 本虚标实的基本病机相符。

3.5 高频药物聚类分析 通过聚类分析得到 6 首新处方。

新方 1:白芍、生姜、制附子。三药俱为真武汤组成药物,其中,附子-白芍为常用配伍。附子温肾助阳,化气利水,兼暖脾土运水湿;白芍柔肝敛阴,利小便行水气,又防附子燥热伤阴;生姜既助附子温阳散寒,又配芍药散邪行水。三药同用,共奏温阳敛阴利水之功。

新方 2:大腹皮、陈皮、桂枝、益母草。陈皮理气健脾;桂枝温阳化气;大腹皮、益母草利水消肿。四药同用,使气行则水行,水肿得消。

新方 3:茯苓、党参、白术、干姜、炙甘草、泽泻、猪苓、山茱萸,为理中汤合五苓散加减。茯苓、猪苓健脾利水湿;泽泻性寒直达肾与膀胱,与山茱萸相伍补肾利水;党参、白术、干姜、炙甘草为理中汤组成,功能温中散寒,兼制泽泻之寒。诸药合用,可温脾肾利水湿。

新方 4:熟地黄、杜仲、肉桂、车前子、牛膝。熟地黄滋阴益精,寓阴中求阳;杜仲温补肾阳;肉桂温肾助阳;车前子、牛膝合用利尿消肿,与肉桂相伍助阳化气利水。该新方善于温补肾阳、利尿消肿。

新方 5:芡实、金樱子、当归、川芎、菟丝子、麸炒白术、黄芪、淫羊藿、丹参、巴戟天。芡实、金樱子、菟丝

子补肾固精,淫羊藿、巴戟天温益肾阳,诸药同用,肾精得以固摄不外泄;当归补血活血;川芎、丹参活血化瘀;黄芪、麸炒白术健脾益气,使血行而不瘀滞。PNS 患者常出现大量蛋白尿,而血液高凝状态、易形成血栓等为其伴随症状,因此固摄精微、活血化瘀应贯穿治疗始终^[30],该新方兼具减少蛋白尿、活血化瘀的作用。

新方 6:甘草、薏苡仁、山药。山药平补脾肺肾阴,薏苡仁健脾渗湿,甘草甘平,三药并用,健脾胃而不滋腻,利水湿而不伤阴。

从以上 6 首新处方可以看出,脾肾阳虚型 PNS 的治疗在健脾暖肾的基础上,兼用利水渗湿、活血化瘀等法随证治之。

4 小结

本研究对现代中医药治疗脾肾阳虚型 PNS 的文献进行数据挖掘,总结中医药治疗脾肾阳虚型 PNS 的用药和组方规律,并通过聚类分析得到 6 首新方,可为该病的临床治疗提供思路 and 方向。然而本研究尚有不足之处,如纳入的文献处方相对较少,总结出的用药规律具有一定的局限性,此外,得到的新组方还需进一步临床验证。

参考文献

- [1]王海燕,赵明辉.肾脏病学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2020:794-799.
- [2]WADA T, ISHIMOTO T, NAKAYA I, et al. A digest of the evidence-based clinical practice guideline for nephrotic syndrome 2020[J].Clin Exp Nephrol, 2021,25(12):1277-1285.
- [3]陈佳.肾病综合征中医治疗的研究进展[J].中国当代医药,2022,29(20):40-43.
- [4]黄苗,王世东,肖永华,等.国医名师吕仁和应用中医药联合激素治疗原发性肾病综合征经验初探[J].环球中医药,2016,9(10):1265-1267.
- [5]吴社泉,张晓娟,陈彩凤,等.梁宏正教授治疗水肿经验[J].光明中医,2018,33(1):33-35.
- [6]尹聪,赵昶璐,高继宁,等.高继宁从脾肾辨治原发性肾病综合征[J].中医临床杂志,2022,34(3):421-424.
- [7]王永钧,鲁盈.原发性肾病综合征的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J].上海中医药杂志,2006,51(10):51-52.
- [8]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,2020:3-402.
- [9]钟麟生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2021:105-812.
- [10]徐义峰,周晓慧,李福生,等.皮持衡教授治疗肾病综合征经验撷英[J].光明中医,2021,36(14):2322-2324.
- [11]周婵,王铁良.中医药治疗脾肾阳虚型肾病综合征的研究进展[J].

(下转第 63 页)