

- [9] ECHEVARRIA G, ELGUETA F, FIERRO C, et al. Nitrous oxide (N₂O) reduces postoperative opioid induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans [J]. Br J Anaesth, 2011, 107(6): 959-965.
- [10] HSU CW, SUN SF, CHU KA, et al. Monitoring sedation for bronchoscopy in mechanically ventilated patients by using the Ramsay sedation scale versus auditory-evoked potentials [J]. BMC Pulm Med, 2014, 14: 15.
- [11] 王庚, 吴新民. 瑞芬太尼复合麻醉患者术后急性阿片类药物耐受的发生[J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(5): 389-392.
- [12] 李玉珍, 梁启胜. 阿片类药物诱导的痛觉过敏研究新动向[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2017, 38(6): 563-567.
- [13] 顾喜燕, 于泳浩, 王志宏, 等. 自噬在瑞芬太尼诱发切口痛大鼠痛觉过敏中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(12): 1485-1488.
- [14] 魏昕, 章蔚, 柴小青. 褪黑素对吗啡导致的痛觉过敏及脊髓星形胶质细胞的作用研究[J]. 安徽医药, 2014, 18(1): 15-19.
- [15] PALLER CJ, CAMPBELL CM, EDWARDS RR, et al. Sex-based differences in pain perception and treatment [J]. Pain Medicine, 2009, 10(2): 289-299.
- [16] KAYE AD, BALUCH A, KAYE AJ, et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibitors and preemptive analgesia in acute pain management [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2008, 21(4): 439-445.
- [17] 朱晓昌, 支连军, 王爽, 等. 氟比洛芬酯预防瑞芬太尼麻醉后的痛觉过敏[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(9): 889-891.
- [18] 陈佳磊, 王秋实, 邹志田. 帕瑞昔布钠对肺移植缺血再灌注损伤的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(1): 28-31.
- [19] 路建, 周红梅, 周清河, 等. 帕瑞昔布钠复合右美托咪定对老年病人术后颈内静脉球部血浆兴奋性氨基酸和 β 淀粉样蛋白水平的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2017, 37(10): 1167-1170.

(收稿日期: 2018-09-23, 修回日期: 2018-10-24)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.038

◇ 药物与临床 ◇

基于数据挖掘对中药治疗糖尿病合并骨质疏松的规律分析

康凌汝, 简小兵

作者单位: 广州中医药大学附属广州中医院内分泌科, 广东 广州 510405

通信作者: 简小兵, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治糖尿病及其并发症, E-mail: j_xiaobing@126.com

摘要: **目的** 利用数据挖掘研究分析治疗糖尿病合并骨质疏松的中药使用规律。 **方法** 通过检索数据库包括中国知网数据库(2007年2月至2019年7月)、万方数据知识服务平台(2009年1月至2019年7月)、维普中文科技期刊数据库(2006年1月至2019年7月)近10年关于糖尿病合并骨质疏松的文献建立数据库。采用数据挖掘技术, 分析高频率的中药以及药物之间关联。 **结果** 通过纳入标准及排除标准筛选出中医药治疗糖尿病合并骨质疏松文献146篇, 共纳入54个处方95种中药。其中频数高的中药为牛膝、当归、淫羊藿、山药、黄芪、山萸肉、枸杞子、丹参、骨碎补、补骨脂、熟地, 中药种类以助阳药、活血祛瘀药、补气药、养血药、祛风湿药为主, 经聚类分析后得出4类高频率中药, 关联规则分析出两种中药相关的有6条, 3种中药相关的有26条。 **结论** 糖尿病合并骨质疏松中医治疗上使用助阳药的频数最多, 其次是活血化瘀药及补气药; 药物之间配伍的原则多以温补肾阳为治法, 兼以滋阴、养血、补气等治疗。

关键词: 糖尿病/中药疗法; 骨质疏松/中药疗法; 补阳; 活血祛瘀; 补气药; 数据挖掘; 聚类分析; 关联规则

Data mining-based analysis of traditional Chinese medicine in treating diabetes mellitus combined with osteoporosis

KANG Lingru, JIAN Xiaobing

Author Affiliation: Department of Endocrinology, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China

Abstract: **Objective** To explore the usage rule of traditional Chinese medicine in treating diabetes mellitus combined with osteoporosis based on data mining. **Methods** The database was established by searching CNKI (from Feb. 2007 to July 2019), Wanfang database (from Jan. 2009 to July 2019), VIP database (from Jan. 2006 to July 2019) for literatures on diabetes complicated with osteoporosis in recent 10 years. The data mining was used to analyze the association between high frequency Chinese medicines and drugs. **Results** Through inclusion criteria and exclusion criteria, 146 literatures on the treatment of diabetes combined with osteoporosis by traditional Chinese medicine were screened out, involving 54 recipes and 95 herbs. The high frequency herbs were Radix Achyranthis Bidentatae, Angelicae Sinensis Radix, Epimedii Folium, Dioscoreae Rhizoma, Astmgali Radix, Corni Fructus, Lycii Fructus, Salviae Miltiorrhizae, Drynariae Rhizoma, Psoraleae Fructus, Rehmanniae Radix Praeparata. The main drug categories were yang-

strengthening drugs, blood-activating and blood-stasis removing drugs, qi invigorating drugs, blood-nourishing drugs and wind-damp-dispelling. Four categories of high frequency Chinese medicines were identified by cluster analysis. Association rule analysis results in 6 association rules for drug pairs and 26 association rules for the compatibility of 3 drugs. **Conclusions** In traditional Chinese medicine treatment of diabetic osteoporosis, yang-strengthening drugs are the most frequently used, followed by blood-activating and blood-stasis removing drugs and qi invigorating drugs. The principle of compatibility of drugs is to warm and tonify the kidney-uang, and to nourish Yin, blood and tonify Qi.

Key words: Diabetes mellitus/drug therapy (TCD); Osteoporosis/drug therapy (TCD); Reinforcing yang; Blood-activating and blood-stasis removing; Qi-reinforcing drugs; Data mining; Cluster analysis; Association rule

骨质疏松在糖尿病的并发症中较为常见^[1]。有文献研究在1型糖尿病中,合并骨质疏松症的病人为48%~72%,而2型糖尿病的患病概率为20%~60%^[2]。骨质疏松症状可见疼痛,甚至会造成骨折的后果,对病人的生活质量造成影响,还会带给家庭、社会在经济上极大的负担,最严重的还会危及到生命^[3];另外,糖尿病合并骨质疏松的发病机制比较复杂,部分降糖药物亦会影响到骨密度,使其在防治及治疗上加大了难度。目前该病的西医治疗的效果较好,但价格昂贵,远期的效果未完全明确,并且有部分病人无法耐受其所带来的不良反应^[4]。中医药治疗糖尿病合并骨质疏松有其自身的优势,内服汤药配合外治法,能调节骨代谢,减轻临床症状,提高生活质量。施展中医中药治疗的优势,灵活运用,增强疗效,缓解病人的症状^[5]。

目前,关于糖尿病合并骨质疏松治疗的研究很少,特别是中医药治疗,而处方的选择范围很广,对这些药物的数据挖掘统计与分析较少。通过数据挖掘,能够从中发现用药规律,从数据中提炼潜在有效的治疗方法,然后使用相关的科学统计方法进行分析,找出相同点及不同点,对指导临床用药、新药开发提供有益的线索与启示^[6]。因此,本研究采用聚类分析,关联规则分析,Apriori算法等方法,通过收集中医药治疗糖尿病合并骨质疏松的相关文献,分析其中药的使用频率和药物的组合。进一步探讨中医治疗糖尿病合并骨质疏松的规律,为糖尿病合并骨质疏松的临床治疗提供有价值的用药指导。

1 资料与方法

1.1 文献数据收集 检索文献以“糖尿病合并骨质疏松、消渴骨痿、痿证、中医药、中医”等为关键词,检索的数据库包括万方(2009年1月至2019年7月)、中国知网(2007年2月至2019年7月)、维普中文科技期刊(2006年1月至2019年7月)。采用noteexpress软件进行文献管理。

1.2 纳入标准 (1)符合糖尿病合并骨质疏松的西医诊断标准及中医诊断标准,年龄、性别等不限^[7]; (2)治疗方案包含中医药治疗,并有明确写明药物

组成成分的,文献结论有明确说明该药物治疗后有效,汤药、中成药、颗粒剂等药物剂型不限;(3)文献中辨证论治包含不同方剂者,分别纳入统计^[8]。

1.3 排除标准 (1)同一证型或多次就诊中加减用药者,只保留基础方;(2)多个研究中使用同一方剂者或重复发表的文献,只保留1次;(3)综述类文献或meta分析类文献^[8]。

1.4 药名规范化 根据《中华人民共和国药典》^[9]中记载的正式名将中药药名统一更改,例如淮山药、淮山统一改为山药,仙灵脾、淫羊藿统一为淫羊藿等。

1.5 资料筛选与整理 经检索,去除重复下载后一共检索到378篇文献,排除重复发表75篇,采用同一方剂进行不同研究的56篇,以排除标准为则共剔除101篇文献,最终纳入文献146篇。阅读全文后共纳入54个处方,其中使用的中药为95种。采用Excel 2003输入数据,建立糖尿病合并骨质疏松中药用药数据库,通过IBM SPSS statistics 24.0软件对数据进行频率分析、聚类分析,采用SPSS modeler软件对数据进行关联规则分析。

2 结果

2.1 药物频数及频率分析 纳入统计的95种中药中,药物的总使用频数为565次,每种中药最少使用1次,最多使用35次,其中使用频数超过10次的药物一共有15种,分别为牛膝、当归、淫羊藿、山药、黄芪、山萸肉、枸杞子、丹参、骨碎补、补骨脂、熟地、杜仲、菟丝子、续断、白术,以频数降序排列为:淫羊藿(35次,6.19%)、熟地(32次,5.66%)、黄芪(31次,5.49%)、山药和丹参(25次,4.42%)、山萸肉(24次,4.25%)、牛膝和枸杞子(23次,4.07%)、骨碎补(21次,3.72%)、当归(20次,3.54%)、补骨脂(18次,3.19%)、杜仲(17次,3.01%)、白术(13次,2.3%)、菟丝子(12次,2.21%)、续断(11次,1.95%)。

2.2 药物种类的频数及频率分析 根据《中华人民共和国药典》的分类方法,将纳入统计的95种中药进行分类,一共可分为19个类别,其中出现频率前10的药物类别为:收敛药、活血祛瘀药、补气药、养血药、祛风湿药、滋阴药、清热凉血药、利水渗湿

药、助阳药、安神药,以频数降序排列结果为:助阳药(118次,20.88%)、活血祛瘀药(90次,15.93%)、补气药(87次,15.40%)、养血药(60次,10.62%)、祛风湿药(51次,9.03%)、滋阴药(43次,7.61%)、收敛药(25次,4.42%)、利水渗湿药(19次,3.36%)、清热凉血药(16次,2.83%)、安神药(14次,2.48%)。

2.3 药物聚类分析 将上述频数超过10次的15种中药,通过SPSS statistics软件进行系统聚类分析,将其分为2~7类如图1,根据中医基础理论及其余中医相关理论,经过分析认为将其分为4类较为合理,分别为:骨碎补、补骨脂、杜仲、续断、菟丝子为聚一类,黄芪、山药、白术、枸杞子为聚二类,丹参、牛膝、熟地、当归为聚三类,淫羊藿、山茱萸为聚四类。

2.4 药物关联规则分析 采用SPSS modeler软件通过Apriori算法,利用关联规则对使用频率前15名中药进行分析,设置规则为前项→后项,支持度≥20%,置信度≥80%,可得出治疗糖尿病合并骨质疏松常见药对如表1,再将后项设置为2,得出3种中药之间的关联规则,如表2。

经分析可得出中医药治疗糖尿病合并骨质疏松的常见药对组成情况。再设置强链接与弱链接,中药之间的关联强弱以粗线和细线表示其程度,根据关联规则分析后,将药物之间的关联以网络图形式进行展现,如图2,可得出淫羊藿与黄芪、熟地,熟地与淫羊藿、山药之间的关联最为密切。

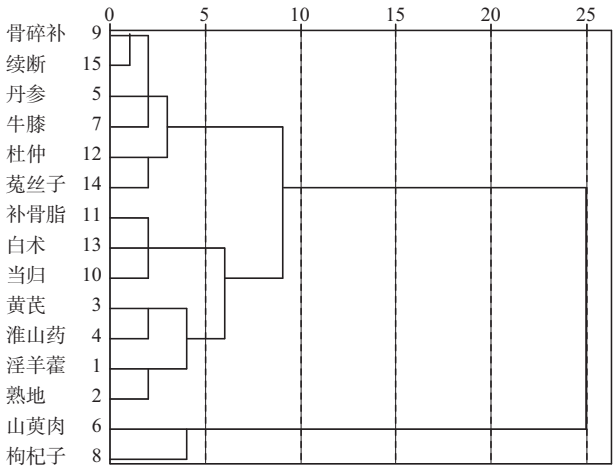


图1 治疗糖尿病合并骨质疏松的常见中药药物聚类分析树状图

表1 治疗糖尿病合并骨质疏松的常用药对关联规则/%

编号	规则	支持度	置信度
1	淮山药→熟地	46.30	88.00
2	菟丝子→熟地	22.22	83.33
3	补骨脂→黄芪	33.33	83.33
4	补骨脂→淫羊藿	33.33	83.33
5	续断→淫羊藿	20.37	81.82
6	丹参→淫羊藿	46.30	80.00

表2 治疗糖尿病合并骨质疏松的常用3味药关联规则/%

编号	规则	支持度	置信度
1	淫羊藿→骨碎补+黄芪	22.22	100.00
2	熟地→山茱萸+淮山药	31.48	94.12
3	熟地→牛膝+淮山药	24.07	92.31
4	熟地→枸杞子+淮山药	24.07	92.31
5	熟地→淮山药+淫羊藿	24.07	92.31
6	熟地→骨碎补+黄芪	22.22	91.67
7	淫羊藿→补骨脂+熟地	20.37	90.91
8	淫羊藿→骨碎补+枸杞子	20.37	90.91
9	淫羊藿→骨碎补+丹参	20.37	90.91
10	淫羊藿→当归+黄芪	20.37	90.91
11	淫羊藿→山茱萸+黄芪	20.37	90.91
12	淫羊藿→黄芪+熟地	37.04	90.00
13	淫羊藿→丹参+熟地	25.93	85.71
14	黄芪→熟地+淫羊藿	38.89	85.71
15	熟地→山茱萸+牛膝	24.07	84.62
16	淮山药→山茱萸+熟地	35.19	84.21
17	淫羊藿→补骨脂+丹参	22.22	83.33
18	黄芪→补骨脂+牛膝	20.37	81.82
19	淫羊藿→补骨脂+牛膝	20.37	81.82
20	黄芪→补骨脂+熟地	20.37	81.82
21	熟地→骨碎补+枸杞子	20.37	81.82
22	淫羊藿→山茱萸+丹参	20.37	81.82
23	淫羊藿→枸杞子+丹参	20.37	81.82
24	淫羊藿→补骨脂+黄芪	27.78	80.00
25	黄芪→补骨脂+淫羊藿	27.78	80.00
26	淫羊藿→骨碎补+熟地	27.78	80.00

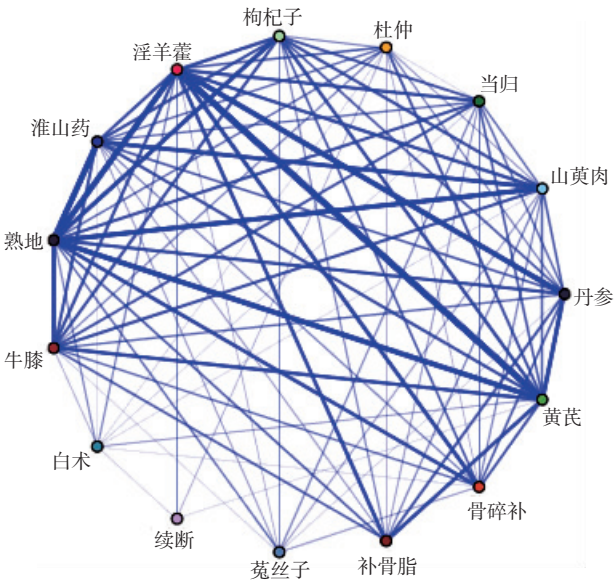


图2 治疗糖尿病合并骨质疏松的常见中药药物关联图

3 讨论

糖尿病合并骨质疏松的中医药治疗的文献大多数是通过实验研究来表达出来的,通过数据挖掘分析有效治疗的中药组成,采用各类算法对其进行分析分类,找出其中有效规律。手工检索各大数据库得到的可靠数据是保证统计结果准确的基础。

核心药物分析后,淫羊藿、熟地、黄芪、山药、丹参、山萸肉、牛膝、枸杞子、骨碎补、当归这10种药物的使用频率较多,糖尿病合并骨质疏松的病机与肝脾肾密切相关,同时也与气血密不可分。熟地、淫羊藿、枸杞子均具有填精益肾之功效,骨碎补、牛膝有续筋接骨之功效,黄芪、山药补益后天之脾阳,当归、丹参养血柔肝活血,这10种药物的功效亦与肝脾肾三脏及气血均有密切关系。

通过对药类进行分析,得到的结果是助阳药所占的比例最多。助阳药多性温,可补肾温阳,药味为甘,能补能和能缓。糖尿病合并骨质疏松属慢性疾病,此类病人大多病程日久,损伤元气,虚不受补^[10],用药宜缓和,用药味为甘类的补阳药如菟丝子、杜仲,可平缓温补肾阳。聚类分析聚一类中骨碎补、补骨脂、杜仲、续断、菟丝子,这五味药性皆属于温,归经为肝肾两经,温能温中散寒,温阳补火,治疗上可俱速宜益火之源,以培右肾之元阳,而神气自强矣^[11]。《素问·痿论》对骨痿的症状及病机有所描述,临床可见腰膝酸软,双下肢乏力,甚则难以站立,面色晦暗,部分会出现牙齿干枯、头发稀疏灯光表现,认为肾为水脏,水不胜火,过劳或大热使阴液亏虚,肾精亏损,最终至髓减骨枯^[12],《医经精义》所说“肾藏精,精生髓,……髓足则骨强”,均说明了肾脏作为先天之本,决定了骨的生长及发育。肾精的盛衰密切关系到骨的强弱,说明不仅仅脏腑中的肾脏对骨的影响,在病理情况下,久病伤阳,命门火衰,肾阳虚损,导致肾的温煦功能下降,不能温养筋骨腰膝。该分析结果切合糖尿病合并骨质疏松的基本病机及治法^[13]。

血本当濡养百骨经脉,枯涸则不营养则脉空,《医宗必读·痿》提出,痿是由于气血亏虚,血气不足所导致^[14]。《寿世保元·戊集五卷》认为病因与血瘀有关,血属阴,血虚则属于阴虚,阴虚内热,至筋骨弛张无力,四肢萎软,则为气血两虚症^[15]。消渴日久,血瘀停滞经脉,可以导致气血运行不畅,气滞则无法运送营养物质至脏腑、筋骨等全身各处,导致筋脉、骨髓、肌肉等失去濡养,继而出现骨痿的临床症状^[16]。关联分析中,淫羊藿与熟地、黄芪关联性最强,淫羊藿与熟地配伍,不仅温补肾阳,还可滋阴养血。而黄芪属于补气类药物,糖尿病合并骨质疏松病机中气虚血瘀贯穿整个病程,气为血帅,血为气之母,气虚无力推动血行^[17],加予补气药、养血药,气行则血行,血液充盈,则全身脏腑得以充盈,水谷精微得以化生,气血生化源源不绝,相辅相成,则病痛以除^[18]。

本研究通过采取数据挖掘对中医药治疗糖尿病合并骨质疏松治疗的用药规律进行分析,初步总

结了糖尿病合并骨质疏松的用药规律,同时也通过分析糖尿病合并骨质疏松的基本中医病机对该规律进行了简单的印证。但由于目前祖国医学对治疗糖尿病合并骨质疏松的研究较少,所检索的文献有限,样本数据较少,可能造成统计学上的误差。希望通过本次分析对日后临床研究糖尿病合并骨质疏松中医药治疗提供有益的指导意义,对于指导临床用药、新药开发提供有益的线索与启示。

参考文献

- [1] 王毅.甲状旁腺激素和25羟维生素D对2型糖尿病患者并发骨质疏松症的影响[J].安徽医药,2018,22(10):1901-1904.
- [2] 糖尿病合并骨质疏松中医诊疗标准[J].糖尿病天地(临床),2016,10(12):554-559.
- [3] SCHWARTZ AV.Efficacy of osteoporosis therapies in diabetic patients[J].Calcified Tissue International,2017,100(2):165-173.
- [4] 贺生才,潘华山,荆纯祥,等.中医“肾主骨生髓”理论联合运动疗法治疗糖尿病骨质疏松患者的疗效观察[J].广州中医药大学学报,2019,36(10):1508-1514.
- [5] 朱琦琦,戴芳芳.糖尿病性骨质疏松症的中医研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(9):1331-1335.
- [6] 徐鹏,张艺缤,吕志国,等.基于数据挖掘的中医药治疗重症肌无力用药规律分析[J].北京中医药大学学报,2018,41(12):1041-1046,1051.
- [7] 刘福志,张殿尧,吴香萍.阿仑膦酸钠治疗2型糖尿病骨质疏松病人的效果及对骨代谢指标的影响[J].安徽医药,2019,23(6):1230-1233.
- [8] 徐鹏,张艺缤,吕志国,等.基于数据挖掘的中医药治疗重症肌无力用药规律分析[J].北京中医药大学学报,2018,41(12):1041-1046,1051.
- [9] 成建军,毛逸斐.《中华人民共和国药典》与《现代汉语词典》中药同药异名例析[J].学报编辑论丛,2017:162-166.
- [10] 马如风,郭鱼波,王丽丽,等.糖尿病性骨质疏松的中医病因病机分析和临床研究进展[J].中华中医药学刊,2016,34(8):1803-1806.
- [11] 夏木西卡玛尔,古丽娜尔.对老年性骨质疏松症的分析及预防[J].医学信息,2015,28(22):212.
- [12] 徐文霞,舒琼琼,方朝晖.试从“治痿独取阳明”论治糖尿病骨质疏松症[J].河北中医,2019,41(7):1094-1097.
- [13] 杨利芳.观察复方地龙片联合阿法骨化醇胶丸、碳酸钙咀嚼片治疗糖尿病合并骨质疏松的疗效[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(30):178.DOI:10.3969/j.issn.2095-6681.2018.30.134.
- [14] 张杰文,谢政权,林靖,等.季兵从肾虚血瘀论治糖尿病骨质疏松经验[J].湖南中医杂志,2018,34(5):41-42.
- [15] 邓昶,周明旺,付志斌,等.骨质疏松症的中医病因病机及其治疗进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(8):1105-1111.
- [16] 何伟.从肝脾肾及其体用关系论原发性骨质疏松症的中医病机[J].陕西中医药大学学报,2018,41(5):10-13.
- [17] 熊雪松,余显霞.2型糖尿病与骨质疏松症相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1):130-135.
- [18] 宋光明,张莉.基于治未病理论探讨从肝脾肾防治糖皮质激素性骨质疏松症[J].内蒙古中医药,2018,37(1):107-108.

(收稿日期:2019-07-26,修回日期:2019-09-23)