

- [8] 刘丽秀,李翊,王婷婷,等.温度控制对中药直肠滴入干预妊娠恶阻的影响[J].陕西中医药大学学报,2016,39(6):94-96.
- [9] 王婷婷,刘丽秀,梁格婷.插入深度控制对中药直肠滴入干预妊娠恶阻的影响[J].亚太传统医药,2015,11(10):80-81.
- [10] 傅山.傅青主女科[M].北京:人民卫生出版社,2006:43.
- [11] 赵芸.抑肝和胃饮治疗妊娠恶阻肝胃不和证22例[J].江苏中医药,2014,46(9):36-37.
- [12] 刘丽,刘进哲,胡喜姣,等.妊娠恶阻孕妇中医证型分布及精神心理状态分析[J].世界中西医结合杂志,2020,15(4):601-604.
- [13] KIM HY, CHO GJ, KIM SY, et al. Pre-pregnancy risk factors for severe hyperemesis gravidarum: korean population based cohort study[J]. Life (Basel), 2020, 11(1):12.
- [14] 中医研究院西苑医院.岳美中医话集[M].北京:中医古籍出版社,1981:68-72.
- [15] 姬李岩,张建伟.浅析苏叶黄连汤在妊娠恶阻中的应用[J].江西中医药,2017,48(10):78-80.
- [16] 吴秋玲.中医优势治疗技术丛书·灌肠[M].北京:科学出版社,2014:2-3.
- [17] 欧阳振波,尹倩,全松,等.中、美、加、英妊娠期恶心呕吐及妊娠剧吐诊治指南的解读[J].现代妇产科进展,2017,26(11):875-877.
- [18] 杨亚飞,郭亚兰,刘阿惠.溃结灌肠方直肠滴入治疗溃疡性结肠炎的临床疗效观察[J].广西中医药大学学报,2021,24(2):31-35.
- [19] 赵瑞玲,王晓玲,葛文彤,等.947家医疗机构直肠滴入疗法在儿科使用的现状及思考[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(23):1812-1816.
- [20] 石捷.清肝退黄合剂直肠滴入治疗急性黄疸型肝炎疗效观察[J].山西中医药大学学报,2020,21(6):418-420.
- [21] 朱金凤,陈建荣.中药直肠给药研究进展[J].中华中医药杂志,2013,28(3):768-771.

(收稿日期:2021-09-01,修回日期:2021-10-26)

引用本文:张洁,陈雪妍,姚美丹,等.中医药治疗糖尿病便秘用药规律探讨[J].安徽医药,2023,27(2):404-408.

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.045.

◇ 药物与临床 ◇



中医药治疗糖尿病便秘用药规律探讨

张洁¹,陈雪妍²,姚美丹³,林素斌¹,简小兵¹

作者单位:¹广州中医药大学附属广州中医医院内分泌科,广东 广州 510145;

²广州中医药大学第四临床医学院,广东 深圳 518000;

³广州中医药大学第一临床医学院,广东 广州 510080

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内分泌疾病及其并发症,

Email:j_xiaobing@126.com

摘要: **目的** 探求治疗糖尿病便秘的中药组方规律。**方法** 自2021年1—7月从CNKI、CBM、VIP、WANFANG中筛选关于应用中药治疗糖尿病便秘的临床试验文献110篇,搜集组方用药后运用频数统计、关联规则、聚类分析和因子分析方法,探讨其中的用药配伍规律。**结果** 最终纳入104首中药复方,涉及125味中药,结果显示用药频次≥10的有27味中药,药物功效以补益为主,性味多甘温,主要归脾、胃、肺三经,关联规则分析得到15条;聚类分析结果选取出8组具有关联性的药组;通过因子分析方法,得到公因子11个。**结论** 中医药治疗糖尿病便秘以养阴生津为主,同时结合消渴病的病机特点,灵活运用温阳、活血、理气类药物。

关键词: 糖尿病并发症; 便秘; 中草药; 数据挖掘; 用药规律

Discussion on the rules of Chinese medicine for diabetic constipation

ZHANG Jie¹, CHEN Xueyan², YAO Meidan³, LIN Subin¹, JIAN Xiaobing¹

Author Affiliations:¹Department of Endocrinology, Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510145, China;²The Fourth Clinical School of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518000, China;³The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510080, China

Abstract: **Objective** To explore the rule of Chinese medicine formulae for diabetic constipation therapy. **Methods** From January to July 2021, 110 clinical trials on the application of Chinese herbal medicines for diabetic constipation were screened from CNKI, CBM, VIP, and WANFANG, and the frequency statistics, association rules, clustering, and factor analysis methods were used after col-

lecting the grouped prescriptions to explore the drug combination rules among them. **Results** A total of 104 Chinese medicine compounds involving 125 Chinese medicines were finally included, and the results showed that there were 27 Chinese medicines with a frequency of ≥ 10 . The efficacy of the medicines was mainly tonic, sweet and warm in nature, and mainly belonged to the spleen, stomach and lung meridians. Fifteen association rules were obtained from the analysis of association rules. Eight groups of medicine groups with associations were selected from the results of cluster analysis. Eleven common factors were obtained by the factor analysis method. **Conclusion** Diabetic constipation is treated by Chinese medicine mainly by nourishing yin and promoting fluid, while combining the pathological characteristics of achalasia with the flexible use of warming Yang, invigorating blood and regulating qi drugs.

Key words: Diabetes complications; Constipation; Drugs, Chinese herbal; Data mining; Medication rule

便秘是糖尿病(diabetes mellitus, DM)常见的症状,发生率约占60%^[1],也称为糖尿病便秘(diabetic constipation, DC),可伴有粪质干涩、排便周期时间长、排便不畅等临床表现。现代医学普遍认为,糖尿病病人长期的高血糖状态导致的自主神经病变、胃肠动力降低、胃肠功能紊乱、肠道菌群失调等造成了结肠张力下降、运动缓慢、排空延迟,最终导致便秘^[2-3]。目前西医处理方法除常规控制血糖以解除对肠道的抑制作用外,常予缓泻剂、粪便软化剂,如开塞露、乳果糖等对症处理,虽能收获较好的短期疗效,但具有药物依赖性,停药后便秘可再发,甚至机体对这些药物敏感性降低,便秘症状无法有效缓解,长此以往可给病人带来较大的心理负担,加重其血糖波动,甚至可诱发或加重心、脑血管等并发症^[4]。

DC属中医“便秘”“消渴”范畴^[5],中医对消渴及其并发症的防治有丰富的认识,对DC的治疗手段有较多选择,且临床报道与阐述颇多^[6],但其用药配伍存在复杂多样的问题,难以被临床医生掌握运用。本研究自2021年1—7月收集已报道使用中药治疗DC的临床研究,探求其中的处方用药配伍规则,为临床诊治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以CNKI、VIP、WANFANG、CBM数据库为资料来源。中文检索词包括“糖尿病性便秘”“糖尿病便秘”“消渴”“便秘”“中医药”“中药”“草药”“中医”,检索日期从建库起至2021年1月。

1.2 文献筛选标准

1.2.1 纳入标准 (1)中医药治疗DC的随机临床对照研究。(2)DC诊断标准明确,DM诊断标准以1999年WHO提出的诊断标准作为依据,便秘所采用的诊断标准均为国际或国内同行公认的通用标准,并通过结肠镜或X线钡剂灌肠排除肠道器质性病变。(3)治疗组以中药内服为干预措施,对照组采用西药治疗、安慰剂或空白对照等措施。(4)疗效确切,标准有效率大于75%,中医疗效准确。

1.2.2 排除标准 (1)动物实验、综述、经验总结、理论探讨、病案分析类型的文献。(2)治疗措施为单

味中药或中药提取物。(3)以中药熏洗、足浴、敷贴等非口服途径给药。(4)方剂药物记录不完整或仅出现方名而无明确方药。(5)重复方剂。(6)结局指标不可用。

1.3 建立数据库 选取文献中组方用药内容,双人独立录入Microsoft Excel 2020,并交叉核对。药名的规范主要参考2012年人民卫生出版社出版的由陈蔚文主编的《中药学》,该书没有收录的药物以2020年版《中国药典》为参考规范。药名规范示例:“玉茸”统一为“肉苁蓉”;“仙灵脾”统一为“淫羊藿”;“元参”统一为“玄参”等(注:因“生地黄”与“熟地黄”药性差别大,故保留炮制词)。

1.4 统计学方法 中药出现频次及其性味、归经使用Microsoft Excel 2020进行统计分析。关联规则分析使用SPSS Clementine 12.0中的Apriori版块进行。聚类因子分析使用SPSS 22.0软件。

2 结果

四个数据库共检索到文献1 482篇(CNKI=200; WANFANG=616; CBM=552; VIP=114),排除其中的重复文献,根据纳入及排除标准筛选后,最终得到文献110篇,对于文献中药味及药量均相同的复方仅统计一次,最终得到中药复方104首。

2.1 药物频次分析 录入的中药复方共包含药物125味,频次 ≥ 10 次的有27味中药,见表1。这些高频中药按功效分类包括:(1)补益药共14味(占比51.9%):黄芪、当归、麦冬、肉苁蓉、白术、甘草、白芍、黄精、太子参、玉竹、党参、牛膝、何首乌、山药;(2)清热药4味(14.8%):玄参、生地黄、天花粉、知母;(3)理气药3味(占比11.1%):枳实、厚朴、枳壳;(4)泻下药2味(7.40%):大黄、火麻仁;(5)活血化瘀药2味(占比7.40%):桃仁、丹参;(6)化痰止咳平喘药2味(占比7.40%):苦杏仁、瓜蒌。

2.2 药物四气、五味、归经统计 对所出现的药物性味和归经进行频数统计,结果得出,温、寒、平、凉、热分别为292、164、31、14、3次,甘、苦、辛、咸、涩、酸分别为627、489、246、121、26、16次;药物归经频数统计显示,归脾、胃、肺经居前3位,分别为476、430、407次。

表1 治疗糖尿病便秘的单味中药频数分布(频次≥10)

药物	频次/次	药物	频次/次
黄芪	57	白芍	21
生地黄	54	丹参	20
当归	48	苦杏仁	18
麦冬	45	黄精	16
肉苁蓉	45	太子参	15
火麻仁	44	党参	15
玄参	43	何首乌	15
桃仁	38	山药	13
白术	32	天花粉	13
枳实	32	瓜蒌	12
大黄	30	知母	11
厚朴	26	牛膝	10
甘草	23	玉竹	10
枳壳	22		

2.3 基于关联规则的药物分析 为进一步挖掘高频药物之间的配伍规则,在Clementine 12.0的Apriori模版,调整支持度为15%,置信度为80%,最大前项数5,关联规则为“后项→前项”,可以得出基本可靠的数据分布规律,其中支持度为前项与后项同时出现的频率,置信度表示当前项出现时,后项也出现的概率,提升度与相关性呈正相关。结果共得出15项关联规则,分别得到1条药对、9条3味中药药组和5条4味中药药组规则,由置信度从高到低排列(表2),所有规则提升度均>1,表明规则之间均存在关联性。

表2 出现频次>10药物组合的关联规则

后项	前项	支持度	置信度	提升度
生地黄	麦冬+玄参	29.81	96.77	1.86
生地黄	麦冬+火麻仁	19.23	95.00	1.83
生地黄	麦冬+火麻仁+玄参	17.31	94.44	1.82
生地黄	麦冬+玄参+黄芪	15.38	93.75	1.81
生地黄	火麻仁+玄参	20.19	90.48	1.74
玄参	麦冬+火麻仁	19.23	90.00	2.18
玄参	麦冬+火麻仁+生地黄	18.27	89.47	2.16
麦冬	火麻仁+玄参+生地黄	18.27	89.47	2.07
麦冬	玄参+生地黄	32.69	88.24	2.04
麦冬	玄参+生地黄+黄芪	16.35	88.24	2.04
黄芪	肉苁蓉+麦冬	15.38	87.50	1.63
麦冬	火麻仁+玄参	20.19	85.71	1.98
生地黄	麦冬	43.27	82.22	1.52
黄芪	肉苁蓉+火麻仁	21.15	81.82	1.52
玄参	麦冬+生地黄	35.58	81.08	1.96

2.4 聚类分析 对频次≥10次的27味中药使用SPSS 22.0软件进行聚类分析,生成树状聚类图,见图1。其中纵轴为中药变量,横轴代表中药间的距离,越短的相连距离说明同质性越高,说明二者关

系更为密切。根据树状图所得规则对中药进行分类,得到结果见表3。

2.5 因子分析 运用SPSS22.0软件对频次≥10的药物进行因子分析。结果显示:相关系数检验(kaiser-meyer-olkin,KMO)的值为0.53($P<0.001$),采用主成分分析法、最大方差法进行旋转并结合实际用药情况,选取载荷系数绝对值>0.4,最终提取出11个公因子,见表4。

3 讨论

3.1 糖尿病便秘病机认识 《秘传证治要诀》“三消,小便既多,大便便秘”。说明消渴病中常伴有便秘。消渴的基本病机为阴虚燥热,阴虚乃津液不足,与燥热之邪煎灼津液互为因果,致肠道失润。另一方面,消渴病久,阴损及阳,阳气虚衰,温煦推动能力减退,则易排便干涩或无力,同时久病入络,血脉瘀滞,津液不行,也可致肠道失司。总的来说,消渴病不同阶段的病机特点,均可诱发或加重便秘。

全小林^[7]总结消渴病程为郁、热、虚、损四个过程,其中便秘等胃肠病多见于虚证阶段,以脾虚、气阴两虚或阳虚为主。因此,与一般的便秘不同的是,DC大多为虚秘,而其他类别的便秘还可有气滞、湿热等实秘证型。

3.2 药物性味与归经 从药物性味来看,治疗DC所用的中药大多为甘温之品,甘能补能缓,温即行气温阳而通下。DC病机为阴虚肠燥,属本虚标实,故治疗应重点围绕补虚和通下两大原则。从药物归经看,DC与脾、胃、肺密切相关,与一般便秘有所区别,故有其独特的临床特点。《素问·至真要大论》记载了脾胃与津液运行之间的关系,若脾胃气虚,可致水液运化功能失调,津液停聚形成水湿,则阻碍中焦气机而出现大便异常,表现为溏结或硬涩;另一方面,大肠津液直接禀受于脾胃的纳运协调,脾胃虚失其转输,气血津液无以化生,均可导致便秘。此外,肺主通调水道,并可协调大肠气机,间接影响大肠的传导功能,这表明治疗DC过程中可从肺脏入手,疏通上焦气机,下焦乃通,所谓病在下者从上取之。从归经可以看出,DC与上中焦关系密切,与上消的肺热阴虚、中消的胃热津亏及脾胃气阴两虚有关,由此可推断,DC初始阶段的病机特点由燥热津亏向气阴两虚及脾胃气虚发展,最终成为阴阳两虚及血瘀阻络,这与林兰教授^[8]对消渴病机发展变化规律的认识有相似之处。

3.3 高频药物分析 在治疗DC的中药中,使用频率在10次及以上的共27种,居于前10位的高频药物以补益药为主,并佐以活血药和理气药。《伤寒

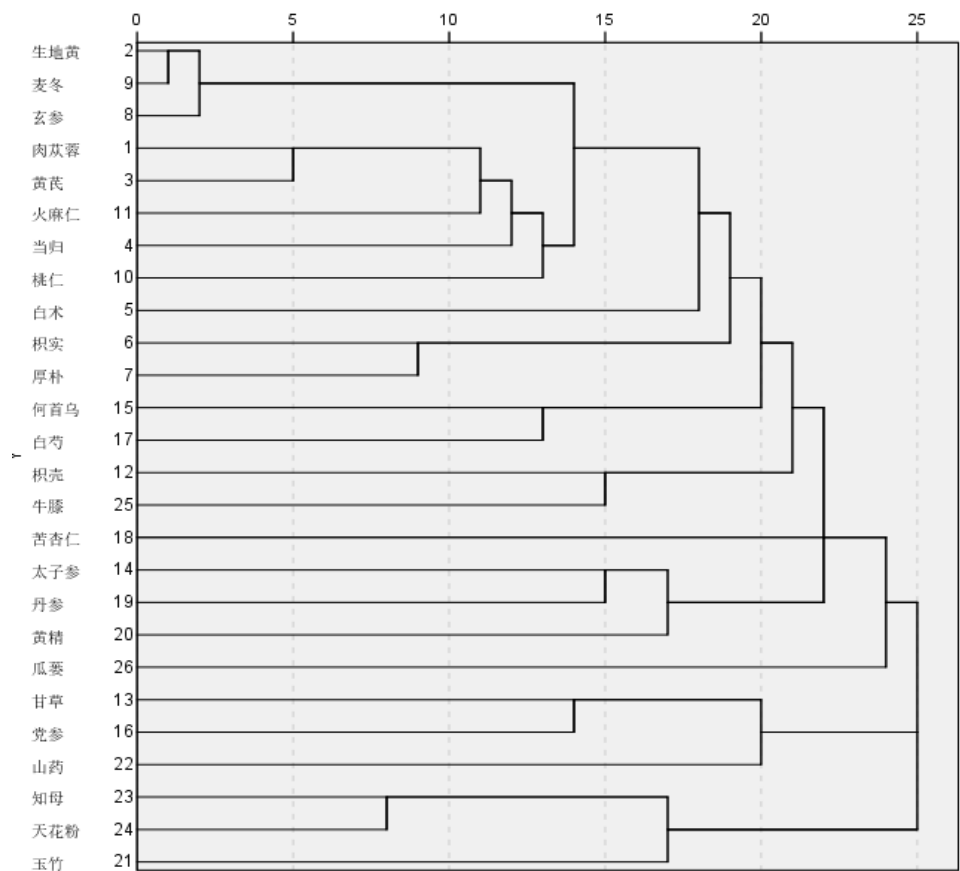


图1 高频药物系统聚类谱系图

表3 聚类分析树状图的药组提取结果

序号	组成
C1	生地黄、麦冬、玄参
C2	肉苁蓉、黄芪、火麻仁、当归、桃仁
C3	枳实、厚朴
C4	何首乌、白芍
C5	枳壳、牛膝
C6	太子参、丹参、黄精
C7	甘草、党参、山药
C8	知母、天花粉、玉竹

表4 组方中药的因子分析

公因子	成分
F1	生地黄、玄参、麦冬
F2	玉竹、知母、天花粉
F3	肉苁蓉、何首乌、当归、白芍、牛膝
F4	枳实、厚朴
F5	太子参、丹参
F6	白术、山药、大黄
F7	郁李仁、何首乌、玉竹
F8	肉苁蓉、黄芪、黄精
F9	当归、甘草
F10	玉竹、白芍、瓜蒌
F11	山药、苦杏仁、桃仁

注：提取方法包括主成分分析法与旋转法（具有 Kaiser 标准化的正交旋转法，旋转在 16 次迭代后收敛）。

论》“阳明病，自汗出，若发汗，小便自利者，此为津液内竭，虽硬不可攻之”即阳明病津竭便结，提示大便不下者除实证外，还可因虚致秘，应导之或润之^[9]。DC 由消渴病进一步发展而来，病性多虚，故治疗原则为补虚润肠。此外，衡先培教授^[10]认为，DC 多以气滞痰瘀为标，故活血、理气类药物为治标所设。其中生地黄的使用频率最高，生地黄性寒味甘，质润，滋肾水而生阴津，为治疗消渴及肠燥便秘的要药。

3.4 关联规则分析 在规则分析中，置信度最高组合为“玄参→麦冬+生地黄”，来源于《温病条辨》中的增液汤，玄参咸寒润下；麦冬补胃阴，养阴液；生地黄补肾阴，共奏以养阴增液润肠，即“若欲通之，必先充之”之义，正切中 DC 病机特点。现代药理表明，增液汤可通过调节体内胃动素和生长抑素含量从而促进胃肠道蠕动，改善便秘症状^[11]。其他组合均为增液汤与黄芪、肉苁蓉及火麻仁之间的配伍，说明了在治疗中，益气温阳不可或缺，DC 多为慢性病程，病久则容易出现气虚及阴阳两虚等病机变化，故以黄芪补肺脾之气，促津生，使津布，合增液汤达“增水推舟”之效；肉苁蓉性温，能滋肾阳，振奋肠中之气；火麻仁味甘性平，主润肠通便，《本草新编》云其止消渴而小水能行，多用于实证便秘，与生

地、麦冬等滋润肠道药物配伍意义在于,火麻仁能推动肠道滞气从而排出软化的大便。

3.5 聚类与因子分析 结合聚类分析和因子分析,二者所涉及的统计方法有所差异,但出现相似的结果同时具备统计学意义的结果显示如下:C1-F1、C8-F2、C3-F4、C6-F5等。

C8-F2药组(知母-天花粉-玉竹)三者共奏清热生津润燥之功,适用于消渴初期肺胃燥热型便秘。因子分析F10、F11中杏仁降气理肺,瓜蒌理气宽胸以宣肺郁,下布津液于大肠,体现了“提壶揭盖”及“治上消者当宣润其肺”的治疗原则。两组药组均从上焦出发,通过清肺热及降肺气,使肺布散精微功能正常以滋大肠之津。

C1-F1药组(生地黄-玄参-麦冬)在规则分析也有体现,与增液承气汤相比,去大黄、芒硝,恐重用泻下之剂会使津液耗伤更甚。C7药组(甘草-党参-山药)以健脾益气生津为特点,可用于脾胃气阴两虚型便秘。C3-F4药组(枳实-厚朴)厚朴下气佐以枳实行气消痞,以复脾胃升降之机而助纳运;C5药组(枳壳-牛膝)牛膝能补能泄,引药下行,合枳壳下气宽肠,消积导滞。以上药组的配伍特点,一方面兼顾了中消的胃热津亏,以增液汤为基础方达养阴增液之功,中消后期可发展为气阴两虚,需配伍健脾类药物以助脾胃化生气血津液之源;另一方面,脾胃亏虚可致中焦气机升降失常,灵活运用理气药使中焦升降有序而腑气自通,符合“六腑以通为用,以降为顺”之义。

C6-F5等药组多用于消渴病后期。消渴病久,病位可累及肾,出现肾阴亏虚甚至阴阳两虚,肾开窍于二阴而司二便,肾阴不足则大肠失之濡润,肾阳不足则无力推动大肠传导;同时阳气亏虚,气血运行的动力不足,可导致瘀血阻滞肠络,加重便秘。由此可见,此阶段以多虚、多瘀为特点。C6-F5药组(太子参-丹参)中太子参益气生津,符合吴至久等认为的便秘乃“病在气,伤在津”之义^[12],合丹参活血化瘀通络,疏通津液布散通道。邢颖等^[13]研究表明,气虚血瘀阴阳两虚证是T2DM最常见的证候,且大多证候在短期内不会产生太大变化,这说明消渴病程中血瘀是不可忽视的重要病机,故灵活应用活

血化瘀法在DC的治疗中具有重要参考价值。二者配伍可在消渴不同时期使用。C6中加入一味黄精补肾益精以滋大肠,所谓“肾主五液,津液盛,则大便调和”,适用于肾阴亏虚证。C2药组(肉苁蓉-黄芪-火麻仁-当归-桃仁)以益气温阳、活血通便为主,适用于消渴病后期阳虚血瘀型便秘。C4药组(何首乌-白芍)中何首乌补益精血,润肠通便,合白芍养阴合营,适用于气血亏虚型便秘,益气养血从而推陈致新。

综上,本研究对治疗DC的中药复方应用数据挖掘方法进行了展示与系统讨论,论述其用药配伍规律,为临床辨证施治提供参考与数据支持。

参考文献

- [1] MAFFI P, SECCHI A. The burden of diabetes: emerging data[J]. Dev Ophthalmol, 2017, 60: 1-5.
- [2] WATSON LE, PHILLIPS LK, WU T, et al. Longitudinal evaluation of gastric emptying in type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 154: 27-34.
- [3] MA Q, LI Y, LI P, et al. Research progress in the relationship between type 2 diabetes mellitus and intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109138. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109138.
- [4] 张礼玉, 支晶晶, 陈晓雯. 黄芩胶囊治疗肠燥阴亏夹瘀型糖尿病性便秘 30 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(3): 21-25.
- [5] 曹雯, 曹琳, 范尧夫, 等. 养阴和胃方治疗糖尿病性便秘的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(33): 3689-3692.
- [6] 王菁, 朱延涛, 楼百层. 近 5 年中医药治疗糖尿病性便秘研究进展[J]. 新中医, 2021, 53(5): 6-9.
- [7] 仝小林. 脾瘕新论: 代谢综合征的中医认识及治疗[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018: 8-13.
- [8] 王泽, 王秋虹, 林兰. 林兰教授治疗糖尿病胃轻瘫经验拾粹[J]. 四川中医, 2019, 37(7): 8-11.
- [9] 许永智, 周红娟, 杨晓媛, 等. 浅谈《伤寒论》便秘的论治[J]. 中医药通报, 2020, 19(1): 17-19.
- [10] 丁香, 衡先培. 衡先培治疗糖尿病便秘经验[J]. 中医临床杂志, 2018, 30(5): 857-859.
- [11] 于凡, 熊洪艳, 梁玲, 等. 增液汤对便秘模型大鼠血清 MTL 和 SS 含量的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(12): 61-63.
- [12] 吴至久, 张蜀, 赵兵, 等. 从“病在气, 伤在津”论治便秘[J]. 河北中医, 2017, 39(10): 1562-1564.
- [13] 邢颖, 皮敏, 张润顺, 等. 对 2826 名 2 型糖尿病患者证候-治法-中药对应关系及时序演变规律的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(6): 527-537.

(收稿日期: 2021-10-01, 修回日期: 2021-11-26)