

新安医家徐春甫《古今医统大全》治疗消渴用药规律及生物信息学分析*

李家劼¹, 徐慧茹¹, 奚德荣¹, 袁慧伦¹, 方朝晖^{2,3}, 江爱娟¹, 申国明^{1△}

(1. 安徽中医药大学中西医结合学院, 安徽 合肥 230012;

2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031;

3. 安徽省中医药科学院中医药防治糖尿病研究所, 安徽 合肥 230031)

摘要: **目的** 探究新安医家徐春甫所著《古今医统大全》中治疗消渴方剂的用药规律, 以及高频药对治疗消渴的相关机制。**方法** 基于《古今医统大全》搜集治疗消渴的 66 首方剂构建中药数据库, 使用 Office 2016、IBM SPSS Modeler 18.0 及 SPSS 26.0 分别对所用中药进行使用频数、四气五味、归经、功效分类、关联规则、聚类规则及药物因子的分析, 通过 BATMAN-TCM 对高频关联药对人参-麦冬的潜在靶点进行疾病与 KEGG 生物学通路富集的两种功能分析。**结果** 66 首治疗消渴方剂中共使用中药 148 味, 用药频数达 563 次, 使用频数前 5 位分别是人参、甘草、天花粉、茯苓、麦冬。所用中药药性以寒温并用, 药味以甘、苦、辛并举, 归经以脾(胃)、肺(大肠)、肾(膀胱)经为主, 前两种功效类别为补虚药与清热药。关联规则分析得到 27 对中药 2 项关联组合, 16 组 3 项关联组合, 其中人参-麦冬是 2 项关联中支持度最高的用药组合, 关联图中人参-甘草-麦冬之间关系紧密。聚类分析得到 9 组药物, 因子分析得到 10 个公因子。生物信息学分析出人参-麦冬药对潜在靶点关联的疾病 247 种, KEGG 通路 157 条, 与消渴相关的疾病有 4 种, 相关通路有 14 条。**结论** 徐春甫以及各古代医家结合消渴阴虚燥热的基本病机, 法以养肺降火润燥、清热理气和胃、滋阴补肾固精, 寒温并用治疗消渴, 治疗以白虎加人参汤、三黄丸、人参白术汤、六味地黄丸之类等方为主, 人参-麦冬药对治疗消渴存在神经活性配体-受体相互作用等 14 条可能的作用通路。

关键词: 古今医统大全; 消渴; 糖尿病; 中药; 用药规律; 生物信息学; 徐春甫

中图分类号: R255.4

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2022)05-0070-09

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.05.015

《古今医统大全》为明代著名新安医家徐春甫所著, 始纂于明嘉靖三十五年(1556 年), 后共成书 100 卷, 位列中国“十大医学全书”之首。全书著述颇丰, 囊括了明代以前我国诸多的重要医学典籍和医学成就, 并在国外产生了一定影响。消渴, 作为传统医学病名, 现代医学中以糖尿病(diabetes mellitus, DM)多见。在多种因素的影响下, 我国成人糖尿病患病率持续升高, 达到 11.9%, 是世界上糖尿病患者最多的国家^[1]。伴随着糖尿病患病率在中国和世界其他国家中的不断增长, 给社会 and 经济发展带来了较大负担^[2]。近年来, 中医药防治糖尿病工作取得较好成果, 新安医学学术理论得到充分发挥^[3], 中医药治疗糖尿病的优势

突显^[4-5]。为进一步探究《古今医统大全》在治疗糖尿病临床应用方面的参考价值, 传承古代中医临床经验, 本文整理《古今医统大全》论治消渴的 66 首方剂, 通过数据挖掘与生物信息学技术, 结合消渴论治的学术思想, 分析、总结中药治疗消渴的用药规律及其可能存在的作用机制。

1 资料与方法

1.1 资料来源 方剂来源于《古今医统大全》卷之五十二“消渴门”所载药方篇, 篇中包含消渴通治剂、上消诸剂、中消诸剂、下消诸剂、酣饮消渴证剂、强中消渴证剂等, 整理得到治疗消渴的方剂共 66 首。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准: 1) “消渴门”

收稿日期: 2022-08-03

* 基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(202104j07020006); 国家重点研发计划(2018YFC1704202, 2020YFE0201800); 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项(JDZX2015123); 方朝晖安徽省名中医工作室(2019-8-515)

第一作者简介: 李家劼(1998-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治糖尿病。

△通信作者: 申国明, E-mail: shengm_66@163.com

所载药方篇中用药记载完整的方剂;2)方剂用药采用内服治疗。排除标准:1)“消渴门”所载治法篇中出现的方剂;2)药方篇中的易简诸方;3)方剂记录不全,或治疗用法不明确;4)方剂重复出现。

1.3 数据录入及规范化 严格遵守数据规范化的要求,将所载方剂用药由两人分别录入 Office 2016,第三人通过查阅《古今医统大全》筛选、审核所录数据,以确保数据的准确性,再统一合库,构建中药数据库。以 2020 年版《中华人民共和国药典》^[6]为依据,参照全国高等中医药教材《中药学》^[7]统一规范中药名称,如麦门冬统一为麦冬,破故纸统一为补骨脂,瓜蒌仁统一为瓜蒌子,条芩统一为黄芩等,以及整理药物的性味归经、功效分类。因书中多首方剂出现了甘草(半生半炙)的记载,即甘草与炙甘草同时使用,故此次数据明确区分甘草和炙甘草,以保证数据的真实性。

1.4 数据分析 1)描述性分析:使用 Office 2016 对方剂用药进行分析,统计药物的使用频数以及四气五味、归经、功效分类的频数、频率;2)关联规则分析:对使用频数 ≥ 5 次的中药,采用 IBM SPSS Modeler 18.0 中的 Apriori 模块进行关联规则分析,并绘制中药关联复杂网络图;3)聚类分析:对使用频数 ≥ 5 次的中药,通过 SPSS 26.0 统计软件进行系

统聚类分析,度量区间采用平方 Euclidean 距离,使用 Ward 联接方法得到树状聚类谱系图;4)因子分析:药物的主成分因子分析通过 SPSS 26.0 中的降维模块进行,并对因子展开适应型检验,包括 KMO 检验、Bartlett 球形检验;5)生物信息学分析:运用中药分子机制研究在线生物信息学分析工具 BAT-MAN-TCM(bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine)^[8],输入以上数据挖掘分析得出的方剂高频关联药对,对药对有效成分的潜在靶点进行疾病与 KEGG(Kyoto encyclopedia of genes and genomes)生物学通路富集的两种功能分析。

2 结果

2.1 中药频数分析 66 首治疗消渴的方剂中共使用中药 148 味,用药总频数达 563 次,其中频数 ≥ 5 次的有 30 味,使用频数最高的为人参,达 29 次(43.94%),其次为甘草、天花粉、茯苓、麦冬等(见表 1)。

2.2 中药四气五味及归经频数分析 对《古今医统大全》治疗消渴方剂中所使用的 148 味中药,进行四气五味、归经的频数统计,共涉及 7 种药性、9 种药味、12 条归经。具体分析得出药性以寒温并用,药味以甘、苦、辛并举,中药归经以脾(胃)、肺(大肠)、肾(膀胱)经为主(见表 2~表 4)。

表 1 《古今医统大全》治疗消渴方剂的高频中药频数情况(频数 ≥ 5 次)

中药	频数/次	频率/%	中药分类	中药	频数/次	频率/%	中药分类
人参	29	43.94	补虚药	熟地黄	9	13.64	补虚药
甘草	23	34.85	补虚药	泽泻	9	13.64	利水渗湿药
天花粉	22	33.33	清热药	大黄	8	12.12	泻下药
茯苓	20	30.30	利水渗湿药	黄柏	8	12.12	清热药
麦冬	20	30.30	补虚药	茯神	6	9.09	利水渗湿药
黄芪	18	27.27	补虚药	桔梗	6	9.09	化痰药
黄连	17	25.76	清热药	苦杏仁	6	9.09	化痰药
知母	16	24.24	清热药	肉桂	6	9.09	温里药
五味子	15	22.73	收涩药	升麻	6	9.09	解表药
炙甘草	15	22.73	补虚药	乌梅	6	9.09	收涩药
葛根	14	21.21	解表药	白术	5	7.58	补虚药
生地黄	13	19.70	清热药	柴胡	5	7.58	解表药
石膏	12	18.18	清热药	木香	5	7.58	理气药
当归	10	15.15	补虚药	山茱萸	5	7.58	收涩药
黄芩	10	15.15	清热药	枳壳	5	7.58	理气药

表 2 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药药性频数情况

序号	药性	中药数	出现频率 / %	使用频数 / 次	使用频率 / %
1	寒	38	25.68	146	25.93
2	平	37	25.00	125	22.20
3	温	35	23.65	83	14.74
4	微寒	18	12.16	91	16.16
5	微温	14	9.46	90	15.99
6	凉	4	2.70	20	3.55
7	大热	2	1.35	8	1.42

表 3 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药药味频数情况

序号	药味	中药数	出现频率 / %	使用频数 / 次	使用频率 / %
1	甘	67	45.27	359	63.77
2	苦	54	36.49	169	30.02
3	辛	54	36.49	151	26.82
4	咸	17	11.49	31	5.51
5	酸	13	8.78	48	8.53
6	涩	12	8.11	24	4.26
7	淡	6	4.05	43	7.64
8	微苦	4	2.70	74	13.14
9	微甘	1	0.68	6	1.07

表 4 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药归经频数情况

序号	归经	中药数	出现频率 / %	使用频数 / 次	使用频率 / %
1	肺	61	41.22	323	57.37
2	肝	57	38.51	148	26.29
3	脾	56	37.84	276	49.02
4	胃	55	37.16	248	44.05
5	肾	54	36.49	224	39.79
6	心	46	31.08	244	43.34
7	大肠	28	18.92	93	16.52
8	膀胱	17	11.49	46	8.17
9	小肠	8	5.41	22	3.91
10	胆	8	5.41	43	7.64
11	心包	2	1.35	9	1.60
12	三焦	2	1.35	9	1.60

2.3 中药功效分类频数分析 参照全国中医药教材《中药学》,对《古今医统大全》治疗消渴方剂中的全部药物进行功效分类,共出现 19 类,其中中药数>20 功效分类为补虚药、清热药(见表 5)。

表 5 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药功效分类情况

序号	中药分类	中药数	出现频率 / %	使用频数 / 次	使用频率 / %
1	补虚药	29	19.59	173	30.73
2	清热药	22	14.86	129	22.91
3	收涩药	12	8.11	38	6.75
4	解表药	12	8.11	43	7.64
5	安神药	10	6.76	18	3.20
6	化痰药	10	6.76	26	4.62
7	利水渗湿药	9	6.08	46	8.17
8	活血化瘀药	7	4.73	13	2.31
9	理气药	7	4.73	18	3.20
10	泻下药	6	4.05	13	2.31
11	温里药	5	3.38	11	1.95
12	化湿药	5	3.38	12	2.13
13	平肝熄风药	4	2.70	7	1.24
14	祛风湿药	3	2.03	6	1.07
15	开窍药	2	1.35	2	0.36
16	消食药	2	1.35	3	0.53
17	拔毒化腐生肌药	1	0.68	3	0.53
18	止血药	1	0.68	1	0.18
19	驱虫药	1	0.68	1	0.18

2.4 中药关联规则分析 通过关联规则,对《古今医统大全》治疗消渴方剂所用中药进行分析,取使用频数≥5 次的中药作为关联对象。二项关联时,最小支持度设为 9%,最小置信度设为 65%,按规则支持度大小排序,得到 27 对中药关联组合。三项关联时,最小支持度设为 7%,置信度均为 100%,得到 16 组中药关联组合。从关联结果可以看出药物关联多与补虚药、清热药组合(见表 6~表 7)。设置阈值为绝对、强链接较粗,可链接大小显示强/正常/弱类别,生成高频中药关联规则复杂网络图,从关联网络图可以得知人参-甘草-麦冬之间关系紧密(见图 1)。

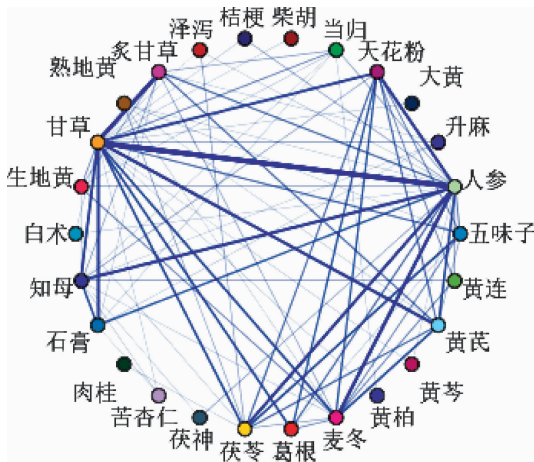


图 1 高频中药关联规则复杂网络图

表 6 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药 2 项关联情况

2 项关联药物组合 后项→前项	支持度 1%	置信度 1%	增益
人参→麦冬	30.30	65.00	1.48
人参→知母	24.24	75.00	1.71
茯苓→五味子	22.73	66.67	2.20
知母→石膏	18.18	83.33	3.44
人参→石膏	18.18	75.00	1.71
茯苓→熟地黄	13.64	66.67	2.20
茯苓→泽泻	13.64	66.67	2.20
人参→茯神	9.09	100.00	2.28
人参→桔梗	9.09	100.00	2.28
茯苓→肉桂	9.09	83.33	2.75
知母→茯神	9.09	83.33	3.44
石膏→苦杏仁	9.09	83.33	4.58
知母→苦杏仁	9.09	83.33	3.44
石膏→升麻	9.09	83.33	4.58
知母→升麻	9.09	83.33	3.44
泽泻→肉桂	9.09	66.67	4.89
麦冬→茯神	9.09	66.67	2.20
柴胡→苦杏仁	9.09	66.67	8.80
升麻→苦杏仁	9.09	66.67	7.33
苦杏仁→升麻	9.09	66.67	7.33
黄柏→苦杏仁	9.09	66.67	5.50
当归→苦杏仁	9.09	66.67	4.40
柴胡→升麻	9.09	66.67	8.80
石膏→桔梗	9.09	66.67	3.67
茯苓→桔梗	9.09	66.67	2.20
黄柏→升麻	9.09	66.67	5.50
当归→升麻	9.09	66.67	4.40

表 7 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药 3 项关联情况

3 项关联药物组合 后项→前项	支持度 1%	置信度 1%
人参→知母-麦冬	7.58	100
人参→茯神-知母	7.58	100
人参→白术-茯苓	7.58	100
茯苓→白术-甘草	7.58	100
人参→白术-甘草	7.58	100
知母→苦杏仁-石膏	7.58	100
石膏→苦杏仁-甘草	7.58	100
知母→苦杏仁-甘草	7.58	100
人参→桔梗-甘草	7.58	100
石膏→升麻-炙甘草	7.58	100
知母→升麻-石膏	7.58	100
知母→升麻-炙甘草	7.58	100
茯苓→熟地黄-五味子	7.58	100
人参→泽泻-甘草	7.58	100
知母→当归-石膏	7.58	100
知母→石膏-炙甘草	7.58	100

2.5 中药聚类分析 为进一步归纳总结常用中药组合,对《古今医统大全》治疗消渴方剂的频数≥5 次的 30 味中药进行系统聚类分析(见图 2)。聚类分析结果显示,药物聚类分为 9 种,效果较好,并按照临床用药规律概括其主要功效(见表 8)。

表 8 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药聚类分析情况

聚类	药物组合	主要功效
C1	升麻、柴胡、苦杏仁	透热养阴、润肠通便
C2	知母、石膏	清气泄热、除烦止渴
C3	木香、枳壳	行气调中
C4	桔梗、白术	宣肺健脾益气
C5	黄芩、大黄	清热泻火
C6	肉桂、山茱萸、泽泻、熟地黄、茯苓、五味子	滋阴生津、补肾益精、健脾利水
C7	人参、甘草	补气清热生津
C8	麦冬、黄芪	益气养阴、生津止渴
C9	天花粉、黄连	清热泻火、生津止渴

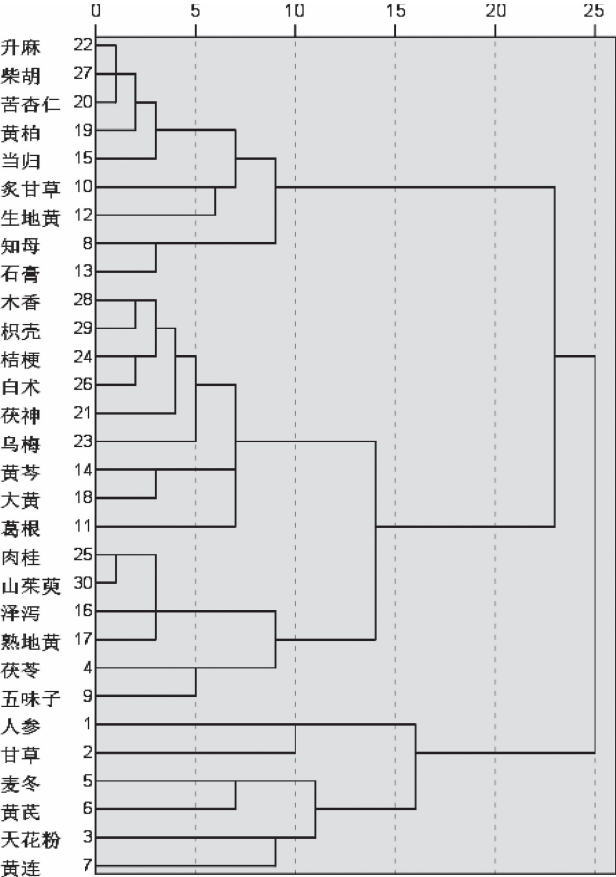


图 2 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药聚类分析图

2.6 中药因子分析 为验证总结《古今医统大全》治疗消渴方剂的常用治法及基础组方,对频数 ≥ 5 次的 30 味中药进行因子分析,Kaiser-Meyer-Olkin=0.564, Bartlett 球形度检验: $\chi^2=919.388, df=435, P=0$, 表示具备统计学意义。坐标图建立时横轴表示中药因子序号,纵轴表示特征值,得到碎石图(见图 3),因子的重要程度根据图中点间连线坡度的陡缓度进行判断。根据“旋转元件矩阵”生成中药旋转空间元件图(见图 4),可直观看出各中药之间的空间分布与聚集关系。提取方法采用主成分分析,进行 Kaiser 标准化最大方差旋转,特征根 >1 时,中药累计贡献率为 73.426%,选取载荷系数 >0.4 的变量组成公因子,共得到 10 个公因子(见表 9)。

2.7 人参-麦冬药对的生物信息学分析 人参-麦冬作为 2 项关联中支持度最高的用药组合,单味药使用频数亦位居前列,在排除常用使药甘草(炙甘草)的影响下,关联规则网络图中两药链接最粗,故对人参-麦冬药对做以下生物信息学分析,得到成分-靶点-通路/疾病关联网络(见图 5)。

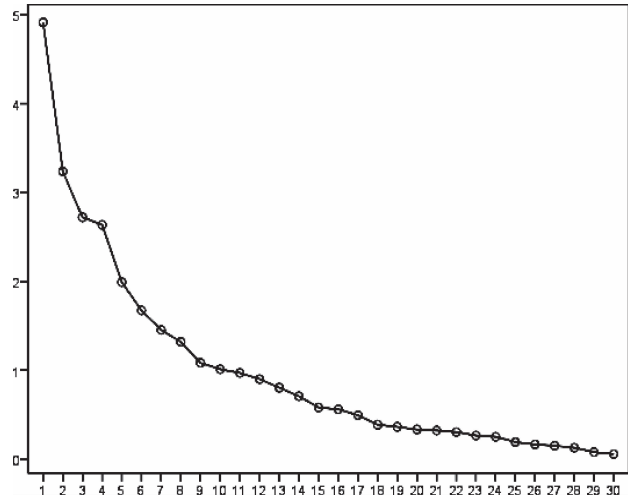


图 3 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药因子分析碎石图

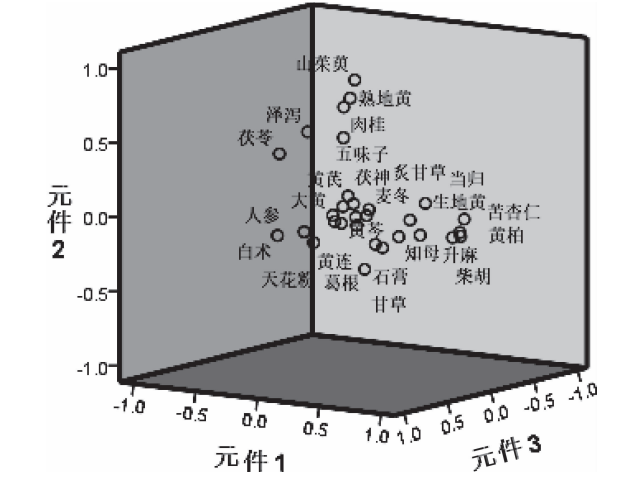


图 4 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药旋转空间元件图

表 9 《古今医统大全》治疗消渴方剂的中药因子分析情况

公因子	药物组成	因子贡献率/%	来源书中方剂(不唯一)
F1	柴胡、升麻、苦杏仁、黄柏、当归、石膏、炙甘草	14.964	生津甘露汤
F2	山茱萸、熟地黄、肉桂、泽泻	9.659	加减肾气丸
F3	白术、茯苓、桔梗	8.395	人参白术汤
F4	茯神、知母、人参	6.613	麦门冬饮子
F5	黄芪、麦冬	6.023	地黄饮子
F6	木香	5.920	-
F7	黄芩、大黄	5.714	加减三黄丸
F8	黄连、乌梅、甘草	5.542	-
F9	枳壳、生地黄	5.354	地黄饮子
F10	葛根、天花粉、五味子	5.241	麦门冬饮子

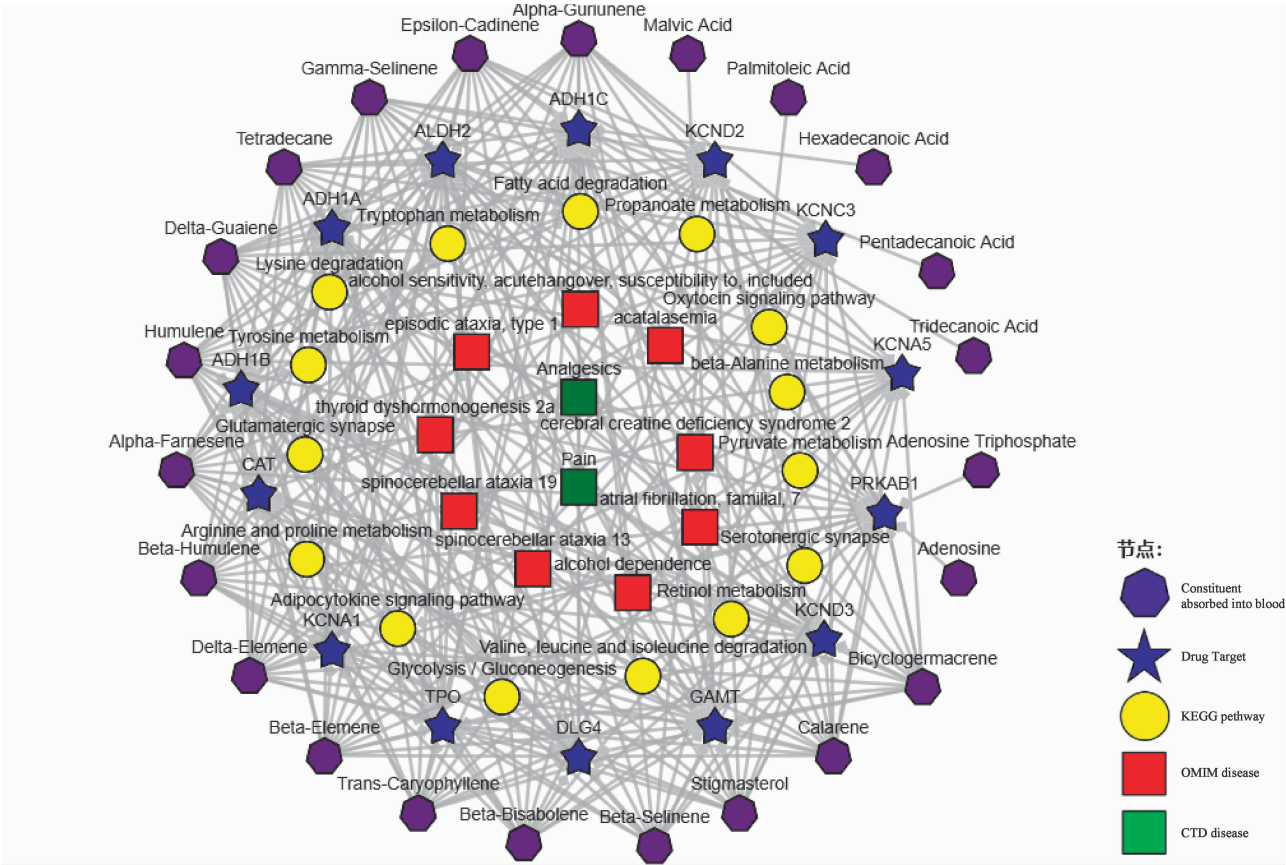


图 5 人参-麦冬药对的成分-靶点-通路/疾病关联网络图

2.7.1 人参-麦冬药对疾病富集分析 基于 OMIM 数据库(online mendelian inheritance in man)疾病基因关联对人参-麦冬药对进行疾病富集分析, 设置 score cutoff=80, 得到药对化合物成分的潜在靶点关联的疾病 247 种, 潜在靶点数 ≥ 2 个的有 15 种(见表 10), 已知其中与消渴相关的疾病有非胰岛素依赖型糖尿病、酒精依赖、眼底白斑视网膜、肥胖。再设置 adjusted P -value <0.05 , 表中显著相关的疾病有 10 种, 包括酒精依赖、精神分裂症、叶酸敏感型神经管缺陷、副神经节瘤和胃间质肉瘤、Dravet 综合征、眼底白斑视网膜、丙酸血症、巨幼细胞性贫血、易感性嗜铬细胞瘤、胃肠道间质瘤。

2.7.2 人参-麦冬药对通路富集分析 基于中药分子机制研究的生物信息学, 对人参-麦冬药对进行 KEGG 生物学通路富集分析, 设置 score cutoff=80, 得到药对潜在靶点相关的 KEGG 通路 157 条, 再设置 adjusted P -value <0.05 , 得到显著相关的通路 37 条, 其中潜在靶点数 ≥ 15 个的通路 16 条(见表 11), 其中与消渴(糖尿病)相关的生物学通路有神经活性配体-受体相互作用通路、5-羟色胺能突触、嘌呤代

表 10 人参-麦冬药对 OMIM 疾病富集分析情况

序号	OMIM ID	疾病名称	潜在靶点数/个
1	OMIM:125853	非胰岛素依赖型糖尿病	3
2	OMIM:103780	酒精依赖	3
3	OMIM:181500	精神分裂症	3
4	OMIM:601634	叶酸敏感型神经管缺陷	3
5	OMIM:114500	大肠癌	3
6	OMIM:606864	副神经节瘤和胃间质肉瘤	3
7	OMIM:114480	乳腺癌	3
8	OMIM:607208	Dravet 综合征	2
9	OMIM:136880	眼底白斑视网膜	2
10	OMIM:606054	丙酸血症	2
11	OMIM:601665	肥胖	2
12	OMIM:104300	阿尔茨海默病	2
13	OMIM:261100	巨幼细胞性贫血	2
14	OMIM:171300	易感性嗜铬细胞瘤	2
15	OMIM:606764	胃肠道间质瘤	2

表 11 人参-麦冬药对 KEGG 通路富集分析情况

序号	通路 ID	KEGG 通路	潜在靶点数/个
1	hsa04080	神经活性配体-受体相互作用	51
2	hsa04723	内源性大黄麻素信号通路	28
3	hsa04726	5-羟色胺能突触	24
4	hsa00230	嘌呤代谢	22
5	hsa04260	心肌收缩	21
6	hsa04727	GABA 能突触	20
7	hsa01200	碳水化合物代谢	19
8	hsa04728	多巴胺能突触	19
9	hsa04725	胆碱能突触	18
10	hsa00190	氧化磷酸化	17
11	hsa00330	精氨酸和脯氨酸代谢	17
12	hsa04020	钙信号通路	17
13	hsa00280	缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解	16
14	hsa04724	谷氨酸能突触	16
15	hsa04713	昼夜节律的调控	15
16	hsa04921	催产素信号通路	15

谢^[9]、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能突触、碳水化合物代谢、胆碱能突触^[10]、氧化磷酸化^[11]、精氨酸和脯氨酸代谢、钙信号通路、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解^[12]、谷氨酸能突触、昼夜节律的调控、催产素信号通路^[13]。

3 讨论

3.1 消渴属热,分内外虚实,寒温为治

《古今医统大全》载^[14]:“夫消渴本乎热也,而热有内外虚实之分。”根据对所用中药药性药味的分析可以发现,治疗消渴的方剂寒温并用,具体药以甘温、苦寒、辛温之品。用药如《内经》所言,以甘苦之剂治疗热淫,以甘为泻,以辛为润。观察中药功效分类情况可知,清热药使用频数位居第 2,前 20 位高频中药有天花粉、黄连、知母、生地黄、石膏、黄芩、黄柏 7 种清热药。关联规则中,包含清热药组合知母-石膏,以及围绕两药与多种补虚药形成的 2 项、3 项关联组合,知母与石膏皆味辛、甘寒,均入肺、胃经,均可清热泻火,功善气分热盛证,其中知母兼入肾经,善于滋阴降火,于清中有润,多用于里热盛而津伤,如阴虚火旺所致口渴多饮之消渴病^[15],临床上,2 药常相须为用,石膏配伍知母,更能增强其清热泻火、除烦止渴的效用,聚

类 C2 中亦出现 2 药组合。聚类 C5(因子 F7)、C9 均有清热泻火之功,不同的是 C9 亦有生津止渴之效。因子 F8 黄连与乌梅 2 药酸苦相伍,达到清热燥湿而不伤阴、涩肠生津而不碍邪的作用效果,共奏清热泻火、调中解毒之功。因子 F10 源于麦门冬饮子加减变化,天花粉、葛根与五味子均奏润燥止渴之效,以治消渴阴虚燥热。

3.2 消渴三焦受病,分上中下为治

3.2.1 上焦受病,治以养肺降火润燥 徐春甫引刘完素《三消论》言:“消渴之疾,三焦受病也,有上消、中消、肾消。”上焦受病,多饮、食少,燥在上焦,属于肺,又称“膈消病”。中药归经频数所示,肺经用药使用频数排名第一。膈消者,《古今医统大全》中载以白虎加人参汤主之,方中所用人参、甘草位居用药频数前 2 位^[16]。以人参、甘草为代表的补虚药使用频数位居第一,在关联规则中,与人参、甘草相关联的组合较为常见,尤以 3 项关联为多。聚类 C7 亦是因人参、甘草为组合,奏补气清热生津之功,C7 与 C2 知母、石膏相合实乃白虎加人参汤方,治上焦消渴引饮。因子 F1 中炙甘草以调和诸药为用,F8 中甘草助黄连、乌梅清热生津之效。而对于心火刑炼肺金所致上焦渴,则宜降心火清肺热,以知母、黄柏加升麻,引清气上升而渴自止^[17],在关联规则中出现较多且 3 药之间相互组合。徐春甫认为,降火润燥而不效者,宜升清气,可投知母、黄柏、升麻合用;聚类 C1 与因子 F1 用药源于东垣生津甘露汤,除包含 3 药外,又伍柴胡以升提清气,合石膏、当归等共奏养肺降火润燥之效。郭乃刚等^[18]临床报道,生津甘露汤通过提高胰岛素分泌功能、减少胰岛素抵抗,有效控制了血糖,并改善了患者中医证候,从而达到治疗脾虚胃热型 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)的良好效果。

3.2.2 中焦受病,治以清热理气和胃 中焦受病,多饮、多食且渴,小便黄,热在中焦,属于胃,又称“消中”。徐春甫将加减三黄丸列为“消渴通治剂”,在三黄丸中大黄与黄连、黄芩相配伍,聚类 C5 与因子 F7 皆有体现。调胃承气汤与三黄丸中均有大黄,对于胃与大肠热结而渴者,以大黄为主,辅以清热药,荡涤肠胃,走而不守,通便泄热以清热泻火。聚类 C4 与因子 F3、F6 伍用人参可构成人参白术汤,书中归为“中消诸剂”,可治胃膈瘴热烦满,饥不欲食,而成中消。“夫五味入于口,藏于胃,脾为之行其精气。溢在脾……此人必素食甘美而多肥……故其气上溢,为消渴”。《内

经》以脾胃为重,认为过食肥甘、内热炽盛是消渴主要病机^[19]。在此基础上,结合中药归经频数来看,归脾、胃经的药物总使用频数在各表里经结合的总频数中达到第一,进一步明确了脾胃两脏腑对于消渴发病的重要性。因此,对于中焦消渴,饮食入于胃,若传输过急,津液未生,食后则饥,乃胃中有火,以黄芩、石膏清泄胃火主之,又常配以理气药,如聚类 C3 木香、枳壳,健脾和胃,行气调中,以治过食肥甘所致脘腹胀满、气而上溢为渴。

3.2.3 下焦受病,治以滋阴补肾固精 下焦受病,小便多而淋浊如膏油,形瘦,下焦阴虚,属于肾,又称“肾消”。李东垣认为“肾消”宜以六味地黄丸之类。徐春甫将其类方归为“下消诸剂”,如:加减肾气丸、加减八味丸、补肾地黄丸等,体现为聚类 C6 与因子 F2。其中熟地黄质润滋腻,滋补肾阴效佳,与收涩药五味子、山茱萸合用固肾益精;茯苓健脾渗湿,治肾阴亏虚、失于固摄所致尿频量多;肉桂则以益肾引火归原与泽泻清泄火热,是为治肾气虚耗,热之所作。结合中药分类功效分析,除补虚药、清热药外,用药最多的为收涩药,是以针对消渴下焦受病伴小便淋浊之症,行补肾涩精、收敛固摄之功。而对于肾气不足、肾水枯竭,不能上润心火,心火上炎,不能既济肾水,而致心烦燥渴,可加聚类 C7、C8 与因子 F5,以人参、黄芪佐六味地黄丸之类益气生津止渴,以麦冬养心阴、清心火而除烦。

3.3 人参-麦冬药对治疗消渴的相关疾病/通路特点

通过对高频关联药对人参-麦冬的生物信息学分析,发现化合物成分潜在靶点 ≥ 2 的关联疾病中,非胰岛素依赖型糖尿病、酒精依赖、眼底白斑视网膜炎、肥胖与消渴均相关,其中以非胰岛素依赖型糖尿病(即 T2DM)与消渴最为相关,其典型症状“三多一少”亦是消渴的主要临床表现。目前认为肥胖症、不健康的饮食包括酒精依赖型饮酒等不少生活方式都是引致 T2DM 的重要因素^[20]。伴眼底白斑视网膜炎等多种疾病发生的糖尿病视网膜病变,在 T2DM 病史超过 15 年的患者中发生率高达 78%,是最常见的糖尿病微血管并发症,严重者可致失明^[21]。除以上几种相关疾病,疾病富集分析得到的精神分裂症、叶酸敏感型神经管缺陷、副神经节瘤和胃间质肉瘤、丙酸血症、巨幼细胞性贫血、胃肠道间质瘤等多种疾病,与 T2DM 之间的相关性研究尚须深入。经过 KEGG 通路富集分析,筛选得到的神经活性配体-受体相互作用通路,与人参-麦冬药对化合物成分相关的潜在靶点数高达

51 个,推测药对可能通过促进配体-受体的相互作用以改善体内神经细胞的生理功能。研究表明,生肌化腐方通过上调糖尿病伤口愈合小鼠模型皮肤组织匀浆中的内核通路、神经活性配体-受体相互作用,有效提高了糖尿病伤口愈合的进程^[22],证实了神经活性配体-受体相互作用通路对治疗糖尿病的相关影响。对于 5-羟色胺能突触、GABA 能突触、氧化磷酸化等富集通路,相关实验研究亦有证明其在 T2DM 发病或治疗方面发挥的重要作用^[23-28],表明人参-麦冬药对治疗消渴具有一定研究价值,可进一步通过实验等方法进行研究,以开拓靶向治疗 T2DM 的新思路。

4 结论

通过对《古今医统大全》治疗消渴方剂的遣方用药进行数据挖掘,结合“消渴门”所载治法篇论述,揭示了消渴阴虚燥热的基本病机,从消渴属热、分内外虚实以及三焦受病立论,以养肺降火润燥、清热理气和胃、滋阴补肾固精立法,不拘泥于一脏一腑的单独论治;具体用药以寒温并用,治疗以白虎加人参汤、三黄丸、人参白术汤、六味地黄丸类方等为主,形成了论治消渴的重要思路与方法。本研究基于徐春甫所著《古今医统大全》,探索了古代医家治疗消渴的用药规律,以期为现代临床治疗 T2DM 提供重要参考,但通过生物信息学分析得到的神经活性配体-受体相互作用通路等作用机制仍需实验、临床的进一步验证。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室.国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J].中华内科杂志,2022,61(3):249-262.
- [2] 郭立新.2021 年糖尿病领域年度重大进展回顾[J].中华糖尿病杂志,2022,14(1):1-8.
- [3] 方朝晖,赵进东.新安医学与消渴浅析[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(11):1187-1188.
- [4] 马迪,张芸,吴燕.糖尿病汗出异常的中医辨治体会[J].云南中医学院学报,2014,37(5):84-87.
- [5] 高中祖.《内经》论消渴[J].云南中医学院学报,2000,23(4):44-47.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2015:1-389.
- [7] 钟麟生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2016:16-389.
- [8] LIU Z, GUO F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of tradi-

- tional Chinese medicine[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146.
- [9] 孟祥龙, 刘晓琴, 宁晨旭, 等. 生、熟地黄通过 AMPK 介导 NF- κ B/NLRP3 信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5627–5640.
- [10] 李思颖, 李佳川, 宋琴, 等. 基于“关键成分-潜在靶点-核心通路”交互网络的酒蒸黄连生物碱-石菖蒲挥发油配伍防治糖尿病认知功能障碍机制研究[J]. *中草药*, 2021, 52(19): 5910–5921.
- [11] 王芬, 张丽萍, 王锐, 等. 葛根芩连汤对 KKAy 糖尿病小鼠 TLR4/IKK β /NF- κ B 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(6): 1–6.
- [12] 马丽娜, 毛新民, 马晓丽, 等. 蛋白干预对气阴两虚 2 型糖尿病大鼠氨基酸代谢谱的影响[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(22): 4226–4233.
- [13] 李彦彦, 袁国跃. 催产素与糖尿病的研究进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(12): 1083–1086.
- [14] 徐春甫. 古今医统大全[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 967–992.
- [15] 李迈, 邱连利, 杨丽霞, 等. 全小林教授治疗糖尿病的中药用药特点分析[J]. *中医研究*, 2022, 35(2): 83–88.
- [16] 李慧, 冯皓月, 岳仁宋, 等. 加减白虎加人参汤颗粒治疗 2 型糖尿病(火热炽盛型)量效关系的研究[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(1): 172–176.
- [17] 武子健, 王丽, 张仁国. 金元四大家治疗消渴用药规律探析[J]. *山东中医药大学学报*, 2021, 45(3): 362–367.
- [18] 郭乃刚, 陈号, 秦书彦. 生津甘露汤化裁治疗 2 型糖尿病脾虚胃热证临床观察[J]. *河北中医*, 2020, 42(7): 981–985.
- [19] 罗万宇, 王小平. 《黄帝内经》消渴探析[J]. *山东中医药大学学报*, 2018, 42(4): 292–295.
- [20] MALONE J I, HANSEN B C. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus(T2DM)? Or is it the opposite?[J]. *Pe-diatri Diabetes*, 2019, 20(1): 5–9.
- [21] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482–548.
- [22] JIANG J S, ZHANG Y, LUO Y, et al. The identification of the biomarkers of Sheng-Ji Hua-Yu formula treated diabetic wound healing using modular pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 726158.
- [23] 徐立, 李兆波, 王冲, 等. 外周 5-羟色胺系统与糖尿病及其并发症防治关系的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(22): 2803–2809.
- [24] SABE S A, FENG J, LIU Y, et al. Decreased contractile response of peripheral arterioles to serotonin after CPB in patients with diabetes[J]. *Surgery*, 2018, 164(2): 288–293.
- [25] LI J, CASTEELS T, FROGNE T, et al. Artemisinin target GABA_A receptor signaling and impair α cell identity[J]. *Cell*, 2017, 168(1–2): 86–100.
- [26] 曾媛, 包春容, 唐勇, 等. 荔枝核提取物对 2 型糖尿病大鼠认知障碍的改善[J]. *中成药*, 2016, 38(3): 672–676.
- [27] CHEN F, DONG R R, ZHONG K L, et al. Antidiabetic drugs restore abnormal transport of amyloid- β across the blood-brain barrier and memory impairment in db/db mice[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 101: 123–136.
- [28] BATISTA T M, JAYAVELU A K, WEWER A J, et al. A cell-autonomous signature of dysregulated protein phosphorylation underlies muscle insulin resistance in type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(5): 844–859.

(上接第 69)

- [18] 李伟霞, 泥文娟, 王晓艳, 等. 当归化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 40–47.
- [19] 朱家红, 徐春燕, 穆欣艺, 等. 当归多糖联合阿糖胞苷对移植性人白血病小鼠模型肝脏的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(1): 121–125.
- [20] 曹颜冬. 当归化学成分及药理作用的分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(2): 93–95.
- [21] 李鸿昌. 对中药羌活化学成分及药理作用的研究[J]. *当代医药论丛*, 2019, 17(15): 195–197.
- [22] 李冀, 李想, 曹明明, 等. 甘草药理作用及药对配伍比例研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2019, 53(7): 83–87.
- [23] 徐坤元, 荀筱雯, 刘文科. 威灵仙的临床应用及其用量探究[J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(5): 875–877.
- [24] 夏伦祝, 徐先祥, 张睿. 威灵仙总皂苷对角叉菜胶致炎大鼠的抗炎作用[J]. *安徽中医学院学报*, 2009, 28(3): 41–43.
- [25] 汪永忠, 邓龙飞, 韩燕全, 等. 威灵仙总皂苷对佐剂性关节炎(AA)大鼠 IL-6、IL-10 及滑膜中 p-JAK2、p-STAT3 表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1): 86–90.
- [26] 黄帝内经灵枢[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 414.
- [27] 朱琴芳. 乌梢蛇配伍临床应用举隅[J]. *云南中医学院学报*, 1996, 19(1): 31–32.
- [28] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京中医药大学出版社, 1994: 190.
- [29] 李伟, 徐洪亮, 王慧芳, 等. 100 例肩周炎的中医证型规律分析[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2017, 25(9): 58–60.