

2020 年版《中国药典》(一部)补肾功效中药成方制剂数据挖掘分析

龙 衍^{1,2}, 留雅婷³, 邹 博¹, 陈铮甲¹, 罗新筠¹, 吴泳蓉³, 周 青^{1*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410021; 2. 湖南中医药大学中医证转化重点实验室, 湖南 长沙 410208;

3. 湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410208)

摘要: **目的** 对具有“补肾”功效的中药成方制剂进行数据挖掘分析,为进一步规范其中药成方制剂提供参考,揭示其用药规律并发现潜在新方。**方法** 以 2020 年版《中国药典》(一部)为数据来源,筛选具有补肾功效的相关中药成方制剂,收集处方、剂型、性味归经、功能主治、用法用量、注意事项等信息,运用 Microsoft Excel 2019 建立数据库进行频次分析;运用 SPSS modeler 18 对使用频次 ≥ 20 次的药物进行关联规则分析和复杂网络分析;运用 SPSS Statistics 26.0 统计软件对使用频次 ≥ 20 次的中药进行系统聚类分析和因子分析。**结果** 收录中药成方制剂 192 个,涉及 308 味中药。发现存在相关禁忌不明、疗程未明确等不足。剂型以丸剂最多,主要治疗生殖泌尿系统和性激素相关疾病,肝肾不足是最常见的证型,补肾气是最常用的治法;熟地黄、茯苓、当归是出现频次最高的 3 种药物,性味甘、温多见,肝经频次最高,补虚药运用最广;熟地黄-山茱萸、熟地黄-山药+茯苓是置信度或支持度最高的药物组合,提取了 9 个公因子,发现了 5 个聚类新方,构建了核心药物网络。**结论** 研究发现了其制剂基本规范中的不足,发掘了常用药对、核心药物组合及聚类新方,为进一步规范其中药成方制剂说明提供参考,并为中医临床治疗用药、新药研发提供文献依据。

关键词: 《中国药典》;补肾;中药成方制剂;数据挖掘;熟地黄

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)06-0104-10

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.06.021

Data Mining Analysis of Traditional Chinese Medicine Formulations with Kidney-Tonifying Effects in the 2020 Edition of the Chinese Pharmacopoeia (Part I)

LONG Yan^{1,2}, LIU Yating³, ZOU Bo¹, CHEN Zhengjia¹, LUO Xinyun¹, WU Yongrong², ZHOU Qing¹

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410021, China;

2. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Traditional

Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 3. College of Traditional Chinese Medicine,

Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

ABSTRACT: Objective To conduct data mining analysis on the traditional Chinese medicine preparations with the effect of "tonifying the kidney", to provide a reference for the further standardization of traditional Chinese medicine preparations, to reveal their medication rules and to discover potential new prescriptions. **Methods** Taking the 2020 edition of "Chinese Pharmacopoeia" (Part I) as the data source, the relevant traditional Chinese medicine preparations with the effect of invigorating the kidney were screened, and the information were collected. such as prescription, dosage form, nature, flavor, meridian, function and indication, usage and dosage, precautions, etc. Microsoft Excel 2019 established a database for frequency analysis; used SPSS modeler 18 to perform association rule analysis and complex network analysis on drugs with a frequency of ≥ 20 times; used SPSS Statistics 26.0 statistical software to perform systematic cluster analysis

基金项目: 国家自然科学基金区域联合创新项目(U20A20408);国家自然科学基金面上项目(82074450);“湖南省性与生殖健康中医临床医学研究中心”项目(湘科计 2020SK4014);湖南省高层次卫生人才 225 工程培养资助项目(湘卫函 2019196 号);湖南省研究生创新课题(CX20220802);湖南中医药大学“一方”研究生创新项目(2022YF09)

作者简介: 龙 衍(1995-),男,在读博士研究生,E-mail: 895652712@qq.com

* **通信作者:** 周 青(1970-),女,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中医药防治男性疾病,E-mail: supergoon@163.com

and analysis of traditional Chinese medicine with a frequency of ≥ 20 times for factor analysis. **Results** A total of 192 traditional Chinese medicine preparations were included, involving 308 traditional Chinese medicines. It was found that there are some deficiencies such as unclear contraindications and unclear courses of treatment. The most common dosage forms are pills, which mainly treat diseases related to the genitourinary system and sex hormones. Insufficiency of liver and kidney is the most common syndrome type, and tonifying kidney Qi is the most commonly used treatment. Gan and Wen are more common, the frequency of liver meridian is the highest, and the tonic medicine is the most widely used; Rehmannia glutinosa-dogwood, Rehmannia glutinosa-yam+Poria are the drug combinations with the highest confidence or support. Nine common factors were extracted, and 5 were found. A new clustering method was used to construct a core drug network. **Conclusion** The study found the deficiencies in the basic specifications of its preparations, and explored the commonly used drug pairs, core drug combinations and clustered new prescriptions, which provided a reference for further standardizing the description of Chinese medicine formulations, and provided information for clinical treatment of traditional Chinese medicine and new drug research and development. Literature basis.

KEY WORDS: Chinese Pharmacopoeia; tonifying kidney; traditional Chinese medicine preparations; data mining; Rehmannia glutinosa

在中医哲学理论中,肾是五脏之本,十二经络之根。肾藏先天之精,即人体原始生命物质,故肾被称为“先天之本”。《素问·上古天真论》:“女子……二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。男子……二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子……七八,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”。可见肾中精气盛衰变化关系于人的生长发育全程。

由于肾的生理特点,临床以虚证为常见,多与肝、脾等脏合病,易夹水湿、瘀血等病理因素,所以治疗多以补肾为主,兼以祛湿、清热、活血化瘀等。2020 年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)(一部)共收录补肾功效中药成方制剂共 192 种,于各大系统的疾病均有对应方剂治疗,但目前尚未有文献对其进行系统研究。基于此,本文拟通过分析《中国药典》所载具有补肾功效的中药成方制剂,对其药物组成、功能主治、剂型、用法用量及注意事项进行分析,用以为新药研发提供文献依据,并为临床的合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 资料收集与整理 以 2020 年版《中国药典》(一部)为数据来源,设置“肾”为检索词,在成方制剂和单味制剂部分的功能主治项下筛选具有补肾功效的相关中药成方制剂,收集中药成方制剂的中药处方、剂型、性味归经、功能主治、用法用量、注意事项等信息,建立中药成方制剂数据库。对仅剂型存在差异的而其余一应相同的中药成方制剂进行合并,并统一称为某

某方,如六味地黄丸、六味地黄软胶囊、六味地黄浓缩丸、六味地黄胶囊、六味地黄颗粒,均由熟地黄、山药、茯苓、泽泻、牡丹皮、山茱萸 6 味药材组成,均具有滋阴补肾的作用,用于肾阴亏损、头晕耳鸣、腰膝酸软、骨蒸潮热、盗汗遗精、消渴的治疗,因此可合并为六味地黄方。

按 2020 年《中国药典》(一部)“药材和饮片”部分对药材名称进行统一:①同物异名的药材如熟地、熟地黄均统一为熟地黄;②炮制方法相似的药材如白术有炒制、土炒、麸炒,均规范为炒白术。

1.2 数据录入与分析 运用 Microsoft Excel 2019 建立数据库,提取纳入中成药处方进行录入,对录入药物进行使用频次、性味、归经、用法用量、功效类别、注意事项等进行频数分析。运用 SPSS modeler 18 对使用频次 ≥ 20 次的药物进行关联规则分析和复杂网络分析;运用 SPSS Statistics 26.0 统计软件对使用频次 ≥ 20 次的中药进行系统聚类分析和因子分析。统计与分析由 2 人独立交叉核查完成,以确保结果的准确性。

2 结果

2.1 中药成方制剂

2.1.1 剂型分析 2020 年版《中国药典》(一部)中共收载可用于补肾的中成药 192 种,统计各中成药剂型,结果显示,常用剂型经胃肠道给药的共 191 种,有丸剂(62 个)、片剂(42 个)、胶囊剂(35 个)、颗粒剂(28 个)、口服液体剂(20 个)、膏剂(3 个)、酒剂(1 个)7 种;不经胃肠道给药有外用膏剂(1 个)1 种。具体结果见表 1。制剂较多的中成药方剂有六味地黄方(5

个)、杞菊地黄方(4 个)、更年安方(3 个)、千金止带方(3 个)、刺五加方(3 个)、古汉养生精方(3 个)等。

表 1 补肾功效中成药剂型分类			
给药方式	剂型	总数/个	占比/%
经胃肠给药	丸剂	62	32.29
	片剂	42	21.86
	胶囊剂	35	18.23
	颗粒剂	28	14.58
	口服液体剂	20	10.42
	膏剂	3	1.56
	酒剂	1	0.52
	外用膏药	1	0.52
不经胃肠给药	外用膏药	1	0.52

2.1.2 主治疾病的化学分类法分类 2020 年版《中国药典》(一部)共收录 192 个补肾类的中药成方制剂,移除剂型因素,可合并为 153 个中药成方制剂。按解剖、治疗及化学分类法对中药成方制剂的适应症进行统计,发现与生殖泌尿系统和性激素相关的疾病最

多(55 个,27%),其次为心血管系统的疾病(28 个,14%)、神经系统疾病(26 个,13%)。见图 1。

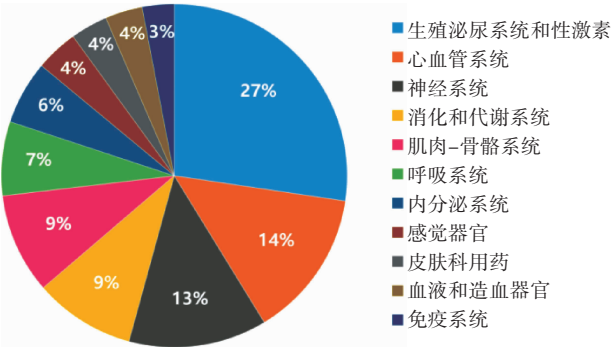


图 1 肾系疾病化学分类法分类

2.1.3 肾系疾病证型分析 2020 年版《中国药典》(一部)153 个中药成方制剂中,根据主治功效,统计主治疾病的中医证型,总计有肾虚(55 个)、肝肾虚(48 个)、心肾虚(7 个)、脾肾虚(26 个)、肺肾虚(5 个)、心肝肾虚(2 个)、肺脾肾虚(2 个)、心脾肾虚(2 个)和未标明证型(6 个)9 大类,其中肝肾不足是出现频次最高的中医证型(24 个)。见表 2。

表 2 补肾功效中成药主治中医证型分类			
分类	证型	数量/个 (占比)	中药制剂
肾虚		55(35.95%)	
	肾虚未分型	19(12.42%)	青娥丸、前列舒丸、微达康口服液、缩泉丸(胶囊)、丹鹿通督片、丹膝颗粒、妇宝颗粒、灵泽片、穿龙骨刺片、糖脉康片(胶囊/颗粒)、复方滇鸡血藤膏、男康片、三金片、骨疏康胶囊(颗粒)、天紫红女金胶囊、孕康合剂(颗粒)、消渴丸、参芪降糖片(胶囊)、苏子降气丸
	肾阳虚	15(9.80%)	右归丸、四神丸(片)、全杜仲胶囊、龟鹿补肾丸、龟龄集、蚕蛾公补片、桂附地黄口服液(丸/胶囊)、锁阳固精丸、强阳保肾丸、肾宝合剂、肾宝糖浆、添精补肾膏、复方皂矾丸、腰痛丸(片)、济生肾气丸
	肾阴虚	4(2.61%)	六味地黄丸(浓缩丸/软胶囊/胶囊/颗粒)、更年安丸(片/胶囊)、通乐颗粒、舒筋通络颗粒
	肾气虚	8(5.23%)	七味都气丸、普乐安片(胶囊)、苁蓉益肾颗粒、益肾灵颗粒、癃闭舒胶囊、萆薢分清丸、强肾片、保胎丸
	肾精虚	7(4.58%)	五子衍宗丸(片)、补肾益精丸、龟鹿二仙膏、补肾益脑丸(片)、安神补脑液、古汉养生精口服液(片/颗粒)、养血生发胶囊
	真元不足	2(1.31%)	蛤蚧补肾胶囊、培元通脑胶囊
肝肾虚		48(31.37%)	
	肝肾不足	24(15.69%)	七宝美髯颗粒、天麻丸、天麻醒脑胶囊、生血宝合剂(颗粒)、白蚀丸、宁神补心片、再造生血片(胶囊)、壮骨关节丸、妇宁康片、尕痹片(颗粒)、抗骨增生丸(胶囊)、妙济丸、金花明目丸、降脂灵片(颗粒)、参乌健脑胶囊、参茸保胎丸、春血安胶囊、骨仙片、保心片、健步丸、益脑宁片、斑秃丸、障眼明片、茂明颗粒

续表 2			
分类	证型	数量/个 (占比)	中药制剂
肝肾虚	肝肾亏损/ 肝肾两亏(虚)	13(8.50%)	天麻祛风补片、石斛夜光丸、归芍地黄丸、西汉养生口服液(滋肾健脑液)、壮骨伸筋 胶囊、补肾养血丸、独活寄生丸(合剂)、首乌丸、活力苏口服液、培坤丸、琥珀还睛 丸、寄生追风酒、祛风止痛丸(片/胶囊)
	肝肾阴虚	11(7.19%)	乙肝养阴活血颗粒、二至丸、天麻首乌片、耳聋左慈丸、杞菊地黄口服液(丸/片/胶 囊)、坤宝丸、软脉灵口服液、明目地黄丸、复方益肝灵胶囊、复明片、天智颗粒
心肾虚		7(4.58%)	
	心肾亏虚	3(1.96%)	三宝胶囊、健脑丸、健脑胶囊
	心肾不交	2(1.30%)	乌灵胶囊、灵莲花颗粒
	心肾阴虚	1(0.66%)	心元胶囊
	心肾不足	1(0.65%)	五味子颗粒(糖浆)
脾肾虚		26(16.99%)	
	脾肾两虚(亏)	10(6.54%)	千金止带丸(大蜜丸/水丸)、无比山药丸、全鹿丸、补益地黄丸、健脑补肾丸、益肾化 湿颗粒、桑葛降脂丸、理中丸、养正消积胶囊、养血饮口服液
	脾肾阳虚	11(7.19%)	肠胃宁片、阳和解凝膏、痰饮丸、固本益肠片、固本统血颗粒、肾康宁片(胶囊/颗粒)、 调经促孕丸、刺五加片(胶囊/颗粒)、肾炎舒片、生白合剂(生白口服液)、桂附理中丸
	脾肾不足	4(2.61%)	补白颗粒、补益族藜丸、肾炎康复片、通便片(胶囊)
	脾虚肾气不固	1(0.65%)	固本咳喘片
肺肾虚		5(3.27%)	
	肺肾两虚	2(1.31%)	百令胶囊、金水宝片(胶囊)
	肺肾阴虚	2(1.31%)	百合固金口服液(丸/片)、麦味地黄丸
	肺肾气虚	1(0.65%)	补肺活血胶囊
心肝肾虚		2(1.31%)	
	肝肾阴虚、心肝火旺	1(0.65%)	女珍颗粒
	心肝肾不足、气阴两虚	1(0.65%)	益脑片
肺脾肾虚		2(1.31%)	
	肺、脾、肾虚	1(0.65%)	茂风固表颗粒
	肺脾气虚、肾不纳气	1(0.65%)	固肾定喘丸
心脾肾虚		2(1.31%)	
	心脾两虚、脾肾不足	1(0.65%)	刺五加脑灵合剂
	心脾肾亏虚	1(0.65%)	甜梦口服液(胶囊)
未标明证型		6(3.92%)	壮腰健身丸、安神宝颗粒、肾复康胶囊、恒古骨伤愈合剂、蚝贝钙咀嚼片、滋补生发片

2.1.4 补肾中药制剂补肾分类 2020 年版《中国药典》(一部)153 个中药成方制剂中,根据其功能,统计其治疗疾病的补肾分类。其中主要以滋阴为主的归类为补肾阴(30 个),壮阳为主的归类为补肾阳(33 个),肾之阴阳双补的归为补肾气(49 个),补肾填精的归类为补肾精(37 个),肾之阴阳、肾精同补的归类为补肾精、肾气(4 个)。其中补肾气的中药制剂最多,占比 32.03%,见表 3。

表 3 补肾功效中成药补肾分类		
补肾分类	总数/个	占比/%
肾气	49	32.03
肾精	37	24.18
肾阳	33	21.57
肾阴	30	19.61
肾精、肾气	4	2.61

2.1.5 制剂说明规范情况分析 2020 年版《中国药典》(一部)153 个中药成方制剂中,有 18 个成方制剂明确指出其用药疗程,占比为 11.84%,其余 134 个中药成方制剂均未明确给出用药疗程。另对 153 个中药成方制剂的用药禁忌进行分析,有 56 个中药成方制剂明确指出用药禁忌,其余 97 个均为禁忌不明或没有禁忌。在用药禁忌统计中,经期、孕、产妇及哺乳期禁忌最多,为 21 个(26.92%),其余禁忌情况统计见表 4。

表 4 补肾功效中成药禁忌情况		
相关禁忌	总数/个	占比/%
经期、孕、产妇及哺乳期	21	26.92
饮食禁忌(烟、酒、生冷、辛辣、刺激、油腻)	14	17.95
与主治相反体质、症状禁忌	12	15.38
感冒发热咳嗽	9	11.54
引起胃肠道症状	7	8.97
引起肝功能、肾功能损伤可能	4	5.13
高血压、心脏病	3	3.85
相关成分(洋金花、格列苯脲等)禁忌	2	2.56
青光眼	1	1.28
低血压	1	1.28
心肺肾功能不全	1	1.28
精神病史	1	1.28
引起皮肤过敏症状	1	1.28
急性肾炎水肿	1	1.28
合计	78	100

2.2 补肾功效中药成方制剂处方中药分析

2.2.1 频次分析 将 153 种不同处方的补肾功效中药成方制剂的中药处方录入 Microsoft Excel 2019 进行频次统计,得出共计 308 味中药,药物总频次为 1 626 次,出现频次最高的中药为熟地黄(65 次),使用频次≥25 的中药共计 18 味。具体见表 5。

2.2.2 药味、药性频次分析 将 153 种不同处方不同剂型的补肾中药成分制剂的中药进行药性和药味频次分析,得出药味分布占比排序为甘(1 114 次,43.28%)、苦(631 次,24.51%)、辛(526 次,20.44%)、酸(124 次,4.82%)、咸(109 次,4.23%)、涩(70 次,2.72%);药性分布占比排序为:温(765 次,45.16%)、寒(426 次,25.15%)、平(413 次,24.38%)、热(48 次,2.83%)、凉(42 次,2.48%)。见图 2、图 3。

表 5 补肾功效中成药使用频次大于、等于 25 次中药					
序号	药物	频数/次	序号	药物	频数/次
1	熟地黄	65	10	五味子	32
2	茯苓	52	11	何首乌	29
3	当归	51	12	杜仲	29
4	枸杞子	45	13	补骨脂	28
5	山药	44	14	牛膝	27
6	菟丝子	38	15	生地黄	25
7	黄芪	36	16	丹参	25
8	淫羊藿	32	17	泽泻	25
9	白芍	32	18	肉苁蓉	25

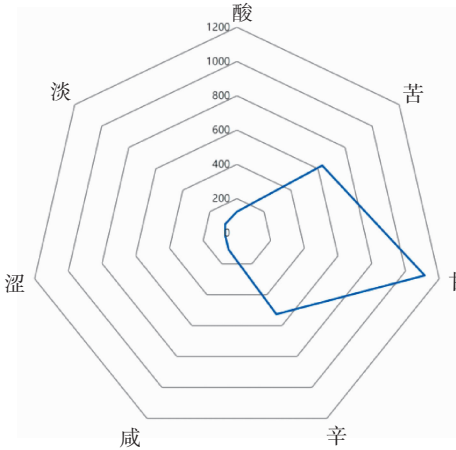


图 2 补肾功效中成药药味雷达图

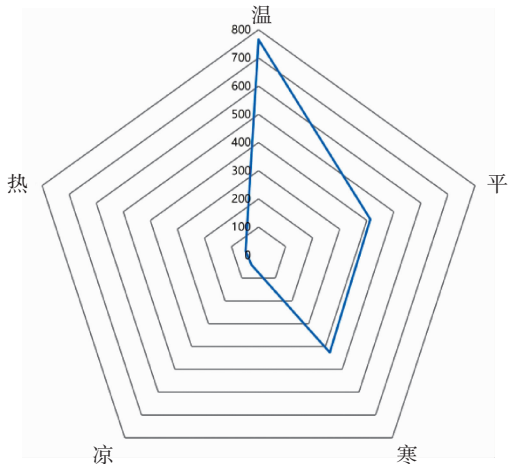


图 3 补肾功效中成药药性雷达图

2.2.3 药物归经频次分析 将 153 种不同处方不同剂型的补肾中药成分制剂的中药进行药物归经频次分析,得出药物归经占比排序为肝经(1 014,24.50%)、肾经(928,22.42%)、脾经(601,14.52%)、心经(490,11.84%)、肺经(485,11.72%)、胃经

(278,6.72%)、大肠经 (127,3.07%)、膀胱经(116, 2.80%)、胆经(52,1.26%)、心包经(31,0.75%)、小肠经(10,0.24%)、三焦经(7,0.17%)。见图 4。

2.2.4 药物功效分类频次分析 将 153 种不同处方不同剂型的补肾中药成分制剂的中药进行药物功效分类频次分析,得出药物功效分类频次从大到小排序为补虚药(738 次)、清热药(157 次)、活血化瘀药(142 次)、利水渗湿药(101 次)、收涩药(95 次)、祛风湿药(94 次)等。见表 6。

2.3 药物关联规则分析 使用 SPSS Modeler 18.0 软件进行药物关联度分析,并且 Apriori 算法用于观察不同药物的配伍关系。设置支持度百分比大于等于 12%、置信度百分比大于等于 80%、最大预测数设定为 3 对中药的配伍进行药物关联度分析,最终得到了 18 条中药配伍关联度,按置信度百分比对结果进行

表 6 补肾功效中成药功效分类

序号	功效	频数/次	序号	功效	频数/次
1	补虚药	738	11	理气药	38
2	清热药	157	12	化痰止咳平喘药	23
3	活血化瘀药	142	13	止血药	23
4	利水渗湿药	101	14	化湿药	21
5	收涩药	95	15	消食药	14
6	祛风湿药	94	16	开窍药	11
7	解表药	73	17	攻毒杀虫止痒药	5
8	安神药	62	18	泻下药	4
9	温里药	53	19	驱虫药	1
10	平肝熄风药	40			

排序,熟地黄-山茱萸是置信度最高的药对,熟地黄-山药+茯苓是支持度最高的药物组合。见表 7。

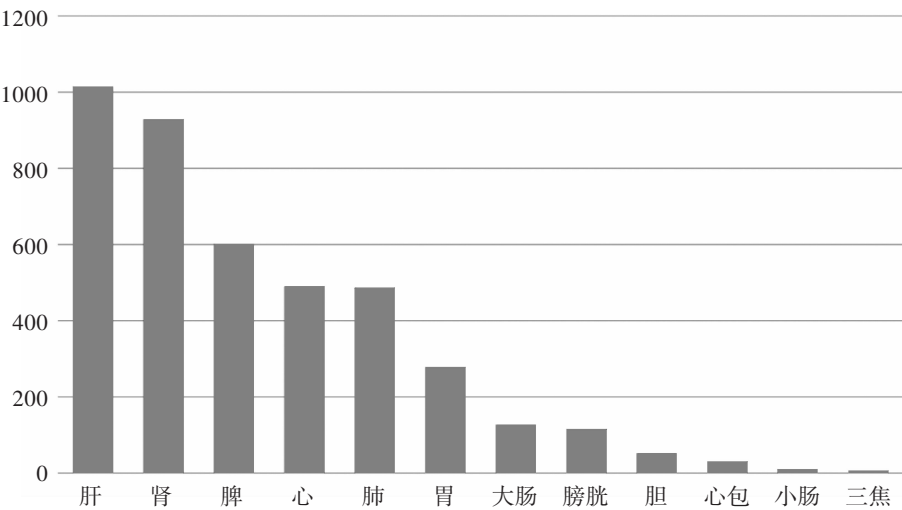


图 4 补肾功效中成药药物归经

表 7 补肾功效中成药常用药物组合

前项	后项	支持度/%	置信度/%	提升度	前项	后项	支持度/%	置信度/%	提升度
熟地黄	山茱萸	13.07	95.00	2.34	山药	山茱萸+熟地黄	12.42	84.21	2.93
山药	泽泻+茯苓	13.07	95.00	3.30	茯苓	山药+熟地黄	19.61	83.33	2.45
熟地黄	牡丹皮	13.07	90.00	2.12	熟地黄	泽泻+山药	14.38	81.82	1.93
熟地黄	泽泻+山药+茯苓	12.41	89.47	2.11	熟地黄	山药+茯苓	20.26	80.65	1.90
山药	泽泻	16.34	88.00	3.06	泽泻	牡丹皮	13.07	80.00	4.90
茯苓	泽泻+山药	14.38	86.36	2.54	山药	牡丹皮	13.07	80.00	2.78
茯苓	牡丹皮	13.07	85.00	2.50	茯苓	山茱萸	13.07	80.00	2.35
山药	山茱萸	13.07	85.00	2.96	茯苓	泽泻	16.34	80.00	2.35
熟地黄	泽泻+茯苓	13.07	85.00	2.00	熟地黄	肉苁蓉	16.34	80.00	1.88

2.4 因子分析 使用 SPSS Statistics 26.0 统计软件进行因子分析,结果显示 KMO=0.648, Bartlett 球形度检验 $P=0$, 认为变量间存在较强的依赖性,符合因子分析标准。采用主成分分析法,选取凯撒正态化最大方差法旋转得到旋转成分矩阵成分图。见图 5。利用主成分提取法,累计总方差解释为 65.65%,可提取公因子数为 9 个。见表 8。

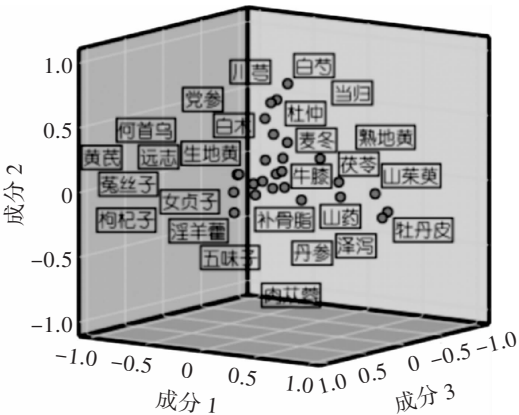


图 5 旋转成分矩阵成分图

表 8 补肾中成药高频药物公因子信息

公因子	因子贡献率/%	药物
F1	13.02	熟地黄、茯苓、山药、泽泻、山茱萸、牡丹皮
F2	9.48	当归、白芍、党参、川芎
F3	7.97	枸杞子、菟丝子、淫羊藿、女贞子
F4	6.31	五味子、麦冬
F5	6.26	生地黄、黄芪、杜仲
F6	6.15	牛膝
F7	5.63	何首乌、丹参
F8	5.60	肉苁蓉
F9	5.24	补骨脂、白术、远志

2.5 聚类分析 使用 IBM SPSS Statistics 26.0 数据分析软件对使用频次 ≥ 20 的中药进行系统聚类分析,使用组间联接方法进行数据处理,得出谱系图。见图 6。分析得出 5 个新方,C1:生地黄、五味子、麦冬;C2:熟地黄、茯苓、山药、泽泻、山茱萸、牡丹皮;C3:当归、白芍、补骨脂、牛膝、杜仲、党参、白术、川芎;C4:黄芪、枸杞子、菟丝子、肉苁蓉、淫羊藿、远志;C5:何首乌、丹参、女贞子。

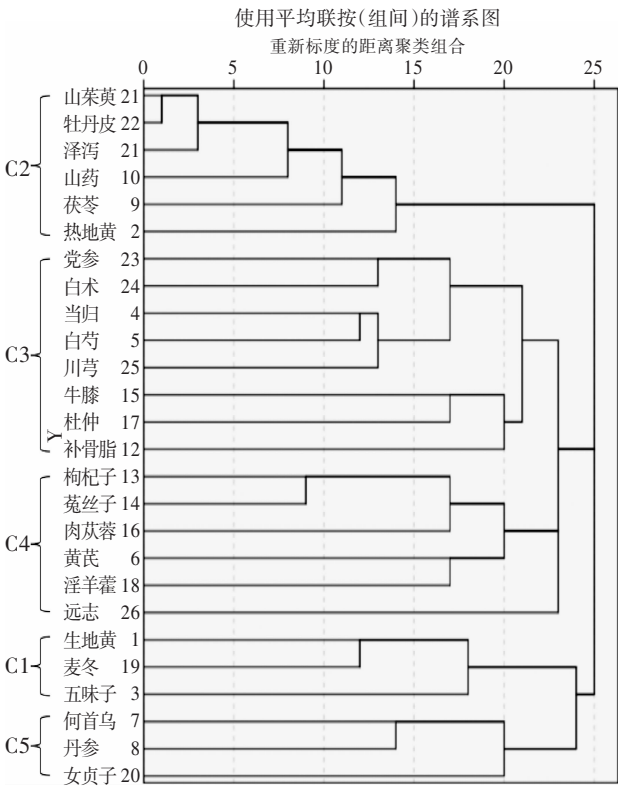


图 6 补肾功效中成药高频药物聚类分析谱系图

2.6 复杂网络分析 运用 IBM SPSS Modeler 18.0 数据分析软件将使用频次 ≥ 20 味的中药进行复杂网络分析,通过粗线、细线来表示药物之间的强弱程度,可得知熟地、茯苓、山药、枸杞子、当归、菟丝子、黄芪、淫羊藿、白芍之间的联系较强。见图 7。

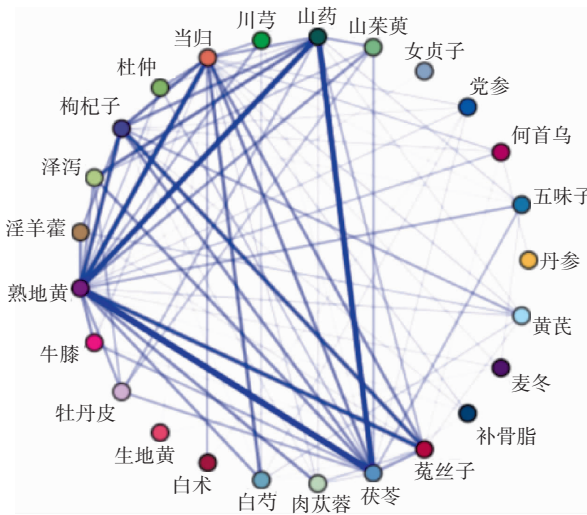


图 7 复杂网络图

3 讨论

3.1 补肾功效中药成方制剂基本情况 《素问·至真要大论》提出:“夫五味入胃,各归所喜……久而增气,

物化之常也,气增而久,夭之由也。”食物、药物各有其脏腑归属,长期服用会产生“增气”的良性效应^[1],故绝大多数补肾功效中药制剂采用胃肠道的给药方式。据统计,在 2020 年版《中国药典》(一部)所有成方制剂和单味制剂中丸剂占比 24.7%^[2],补肾功效的中药成方制剂中,丸剂的比例更是高达 32.29%。肾系疾病虚证多见,正适合以不良反应发生率低、药效缓和持久的丸剂治疗。肾藏精,主生殖,故主治以泌尿生殖系统与性激素的疾病最多;主治中医证型分类显示,肾虚常与其他四脏相兼而发病。这其中又尤其与肝的关系密切,肾藏精,肝藏血,精血同源。临床中,肝肾不足最易引发泌尿生殖系统的疾病,如男性不育症^[3]、慢性前列腺炎^[4]、勃起功能障碍^[5]、早泄^[6]、更年期综合征^[7]等。补肾分类中,补肾气、肾精的中药制剂最多。肾藏精,精化气,气分阴阳。补益肾之精气,亦是补益肾之阴阳,阴阳互根互用,生化无穷,泉源不竭。金匱肾气丸是补益肾气的代表方剂,研究表明,金匱肾气丸有抗氧化^[8]、衰老^[9]、调节免疫^[10]等功能,对老年疾病、泌尿生殖系统疾病、内分泌系统疾病均有治疗作用。2020 版《中国药典》所录济生肾气丸、六味地黄丸均是此方化裁而来。在用药疗程方面,仅有 18 个(11.84%)中药成方制剂明确指出其用药疗程。禁忌症方面,有 56 个(36.60%)中药成方制剂明确禁忌。服药疗程和服药禁忌均为临床合理用药的重要依据,进一步规范用药疗程和服药禁忌十分必要。服药禁忌中以经期、孕、产妇及哺乳期最多,这是因为补肾功效中药成方制剂中不乏活血作用等药物。其次为饮食禁忌(烟、酒、生冷、辛辣、刺激、油腻),饮食不当有碍药物吸收,甚至与药性相冲。

3.2 补肾功效中药成方制剂处方中药分析 在补肾功效中药成方制剂用药频次分析中,熟地黄频次最高。熟地黄是六味地黄方、百合固金方、耳聋左慈丸等经典方剂的君药,《本草纲目》云:“填骨髓,长肌肉,生精血,补五脏、内伤不足,通血脉,利耳目,黑须发”。熟地黄有抗衰老、抑制中枢、调节免疫和内分泌等作用^[11]。茯苓频次第二,常作为臣药或佐药出现,有加强疗效和治疗兼症的作用。杨明明等^[12]发现茯苓等药与熟地黄合煎较单药能显著增强小鼠学习记忆能力。《临证指南医案》云:“黄帝论病,本乎四气,其论药方,推气味”。甘味药出现频次最高,苦、辛次之。甘味药能

补、能缓、能和,有补虚、和中、缓急、调和药性之用^[13]。甘苦为伍,能合化气阴以清热,功专阴虚内热之证;甘辛能化阳理中、平肝息风,擅疗脾肾阳虚、肝肾阴虚之证。《素问·至真要大论》云:“寒者热之,热者寒之”。温性药出现频次最高,当温肾祛寒以治阳虚阴寒之证;平性药次之,取其平补阴阳、缓补图功,以免滋腻壅滞碍胃;寒性药第三,主治阴虚内热,补而兼清,清而不凉。药物归经肝、肾经频次最高,肝肾在五行生化、精血藏泄、阴阳、相火等生理功能方面密切关联,刘玉莲等^[14]在 CNKI 中检索得到“肝肾同源”理论研究领域的相关文献 729 篇,基于此理论治疗帕金森病、抑郁症、肾性贫血、糖尿病等疾病均多有报道。功效分类中,以补虚药最多,兼以清热、活血化瘀、祛湿等,清补兼施,补而不滞。

3.3 补肾功效中药成方制剂处方数据挖掘分析 药物关联规则分析发现,熟地黄-山茱萸的置信度最高。熟地黄以补为主,山茱萸以敛为要,有滋补肝肾、养血固精之功效。该药对在阿尔兹海默病^[15]、缺血性脑卒中^[16]多有应用,作用靶点为 PTGS2、CHRM1、CHRM2、HTR2A、MAOB 等^[15]。熟地黄-茯苓-山药、山药-泽泻、熟地黄-肉苁蓉等药对支持度较高,说明他们经常在方剂中同时出现。因子分析结可提取 9 个公因子。F1 为六味地黄丸,与聚类分析 C2 相同,出自钱乙的《小儿药证直诀》,是补肾的经典方剂,具有抗氧化衰老、调节免疫、降血糖、抑制血栓形成等作用^[17-18],研究发现^[19]其能通过调控 MAP3K1、SOX2 的蛋白表达来抑制乳腺癌的生长。F2 为四物汤去熟地黄加党参,重补益脾气,养血调经,能上调心肌组织 VEGF、b-FGF 表达,促进血管新生,改善心室重构^[20]。F3 为五子衍宗丸加减而成,重在温肾填精,可以下调大鼠睾丸组织 Bax、VDAC1、Cyp D 蛋白表达,阻止 Caspase 蛋白家族激活,改善大鼠的生精功能^[21-22]。F4+F1 则为麦味地黄丸,F4+人参则为生脉散,临床多用治疗内分泌系统、呼吸系统、心血管系统疾病^[23-25]。F5 为生地、黄芪、杜仲,三药分擅清热养阴、益气固表、强腰健膝,合用则助气阴增劲力,均是补肾功效中药制剂中的常见药物。F6 为牛膝,为臣药、佐药则助药力,有补肝肾强筋骨之效;为使药则有引药下行直达病所之功。现代研究发现牛膝有抗骨质疏松^[26]、抗炎^[27]、保护肾脏^[28]、抗肿瘤^[29-30]、免疫调节^[31]等作用。F7 为何首

乌、丹参,常合用治疗高脂血症^[32]、冠心病心绞痛^[33]等。F8为肉苁蓉,是苁蓉益肾颗粒的君药,临床证明其能治疗糖尿病肾病^[34-35]、慢性肾脏病^[36]、前列腺增生^[37]等疾病,改善肿瘤化疗后副作用^[38]等。F9为补骨脂、白术、远志,能补脾肾之精,治健忘症。聚类分析得出5个新方,分别主治气阴虚、肾阴虚、脾肾虚、肾精虚、肝肾虚。其中C1擅补气阴清虚热;C2“三补三泄”,组方六味地黄丸;C3功专补脾肾、强腰膝、祛风湿;C4能填肾精充髓海,能治健忘、阿尔兹海默病、痴呆等疾病;C5长补肝肾乌发。诸方各有偏重,重在补益,缓攻图存,而无闭门留寇之碍。复杂网络分析发现,熟地黄、茯苓、山药、枸杞子、当归、菟丝子、黄芪、淫羊藿、白芍之间的联系较强,熟地黄是绝对的药物核心,其有“精血形质中第一纯厚之药”的美誉,能影响血液系统^[39]、抗肿瘤^[40]、免疫调节^[41]等。

4 结论与展望

本文以“补肾”为主要治法的中药成方制剂为研究对象,对其中药处方进行基本情况分析和数据挖掘,从而发现了其制剂基本规范中的不足、常用药对、核心药物组合及聚类新方,为进一步规范其中药成方制剂说明提供参考,并为中医临床治疗用药、新药研发提供文献依据。本研究发现2020年版《中国药典》(一部)中的补肾中药成方制剂存在服药禁忌不明、疗程不规范等不足,在临床推广或非中医专业临床医生的使用过程中产生了限制,加强传统中药方剂的现代药理学研究,进一步规范其使用说明,仍是中药成方制剂改进的重点方向。另外,现代人体质、病因较古人有较大差异,但补肾中药成方制剂源方多来自于经典方剂,缺乏现代创新与补充,应根据现代研究及临床用药不断完善及发展。

参考文献:

- [1] 蒋璐,杜武勋,王智先,等.慢病治疗下的复方中药汤剂剂型发展探讨[J].辽宁中医杂志,2015,42(6):1298-1300.
- [2] 赵舒婷,杨白雪,谢佳蓉,等.物料属性研究在中药丸剂质量控制中的应用进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(3):259-265.
- [3] 李湛民,胡世隆,刘铁军,等.益肾活血方治疗高龄肾虚血瘀型男性不育的疗效观察[J].中华男科学杂志,2021,27(6):530-534.
- [4] 刘晓詠,于旭东,刘梦雨,等.应用数据挖掘技术探究针灸在治疗慢性前列腺炎与前列腺增生症选穴思路的特点与区别[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(5):133-138.
- [5] 陈亚飞,汤轶波,王忠,等.基于数据挖掘技术分析王琦治疗勃起功能障碍的用药规律[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(5):802-807.
- [6] 吴金鸿,王世民,张李博,等.国医大师王世民辨治早泄验案[J].湖南中医药大学学报,2021,41(8):1146-1149.
- [7] 陈玉玲,朱明曦,刘晓艳.自拟滋补肝肾组方对更年期综合征患者性激素水平、血脂水平及子宫内膜厚度的影响[J].临床和实验医学杂志,2018,17(11):1192-1196.
- [8] 蔡铭,熊凡,任婕,等.金匱肾气丸对延长秀丽线虫寿命及抗氧化机制的研究[J].湖北中医药大学学报,2021,23(6):5-8.
- [9] 梁华,梁尔新,王燕,等.经典补益剂与其对应虚证在衰老过程中相关性探析[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(4):1-4.
- [10] 安玉兰,曹昌霞,田玉梅,等.金匱肾气丸合补中益气汤加减治疗绝经后骨质疏松症的疗效及对免疫炎症因子的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(6):69-75.
- [11] 常富业,李云,孙莹,等.熟地黄抗衰、养生与美容作用探要[J].中华中医药学刊,2012,30(2):283-285.
- [12] 杨明明,王慧娜,缪红,等.熟地黄、山茱萸、茯苓单煎液与合煎液中毛蕊花糖苷、没食子酸煎出量的变化[J].中国药房,2017,28(31):4350-4354.
- [13] 顾晔,赵建辉,钟玲.浅论叶天士对甘味药的临床应用[J].中华中医药杂志,2019,34(8):3800-3802.
- [14] 刘玉莲,刘政,季博.基于CiteSpace的“肝肾同源”理论研究图谱可视化分析[J].中国医药导报,2021,18(29):14-17,24.
- [15] 许原,王冰,任路,等.基于网络药理学的熟地黄-山茱萸药治疗阿尔茨海默病的作用机制分析[J].实用中医内科杂志,2021,35(11):9-11,147-148.
- [16] 王瀚泽,高歌,杨芊芊,等.基于网络药理学技术探讨熟地黄-山茱萸药对在缺血性脑卒中后遗症期的治疗机制研究[J].中国中药杂志,2020,45(24):6020-6027.
- [17] LIN D,ZENG Y,TANG D,et al. Study on the mechanism of Liuwei Dihuang Pills in treating parkinson's disease based on network pharmacology[J]. Biomed Res Int, 2021,2021:4490081.
- [18] WANG G,ZENG L,HUANG Q, et al. Exploring the molecular mechanism of Liuwei Dihuang Pills for treating diabetic nephropathy by combined network pharma-

- cology and molecular docking[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 7262208.
- [19] 郑里翔, 权威, 周露, 等. 六味地黄丸对三阴性乳腺癌 MAP3K1、SOX2 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 5-8, 259-260.
- [20] 魏英, 王钰莹, 姚观平, 等. 加味四物汤促进血管新生改善急性心肌梗死大鼠心功能[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(6): 612-616.
- [21] 刘红娟, 吴德玲, 童小慧, 等. 五子衍宗丸干预线粒体通透性转换孔抑制精子凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 34-39.
- [22] 陈望强, 马健雄, 江雪娟, 等. 五子衍宗丸对生精障碍大鼠生精功能的保护作用研究[J]. 中药材, 2020(12): 3010-3016.
- [23] 陈继玲, 任珍珍, 王劭敏, 等. 玉泉丸合生脉散联合二甲双胍治疗气阴两虚证 2 型糖尿病临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(11): 1553-1556.
- [24] 王天娇, 庞立健, 刘森, 等. 吕晓东运用生脉散合经方治疗肺病经验[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 34-36.
- [25] 吕佳誉, 崔向宁, 苏文革. 基于网络药理学探讨生脉散治疗心律失常作用机制[J]. 中医学报, 2021, 36(1): 153-159.
- [26] EUN S Y, CHEON Y H, PARK G D, et al. Anti-osteoporosis effects of the eleutherococcus senticosus, achyranthes japonica, and atractylodes japonica mixed extract fermented with nuruk[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3904.
- [27] GE X, WANG Y, YU S, et al. Anti-inflammatory activity of a polypeptide fraction from achyranthes bidentate in amyloid β oligomers induced model of alzheimer's disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 716177.
- [28] WANG S, ZENG M, LI B, et al. Corrigendum to "raw and salt-processed achyranthes bidentata attenuate LPS-induced acute kidney injury by inhibiting ROS and apoptosis via an estrogen-like pathway [biomed. pharmacother. 129 (2020) 110403]"[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111987.
- [29] JU Y, LIANG H, DU K, et al. Isolation of triterpenoids and phytosterones from achyranthes bidentata Bl. to treat breast cancer based on network pharmacology [J]. Nat Prod Res, 2021, 35(24): 5939-5942.
- [30] SINGH R K, VERMA P K, KUMAR A, et al. Achyranthes aspera L. leaf extract induced anticancer effects on dalton's lymphoma via regulation of PKC α signaling pathway and mitochondrial apoptosis[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 274: 114060.
- [31] FAN S, WANG Y, ZHANG Y, et al. Achyranthes bidentata polysaccharide activates nuclear factor- κ B and promotes cytokine production in J774A.1 cells through TLR4 / MyD88 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 753599.
- [32] 綦向军, 周润吉, 刘惠平, 等. 中成药治疗高脂血症的处方规律分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4277-4284.
- [33] 苏瑾, 周荣荣, 郭非非, 等. 基于整合药理学的舒冠颗粒治疗心绞痛分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1425-1435.
- [34] 范佳莹, 龚文波, 陈霞波. 苁蓉益肾颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病的疗效及其对代谢的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 28(5): 321-325.
- [35] 林苗, 吴志平, 陈仲汉. 苁蓉益肾颗粒对老年 2 型糖尿病肾病患者肾功能、炎症因子及微循环指标的影响[J]. 中药材, 2019, 42(6): 1425-1429.
- [36] 朱军军. 苁蓉益肾颗粒联合西药治疗老年慢性肾脏病肾阳虚证临床疗效评价[J]. 新中医, 2020, 52(4): 63-66.
- [37] 程建安, 邵春奇, 顾雪娅. 苁蓉益肾颗粒联合盐酸坦洛新缓释片治疗前列腺增生所致夜尿症 40 例[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(3): 217.
- [38] 黄景玉, 黄博. 苁蓉益肾颗粒治疗肿瘤化疗后骨髓抑制的疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9): 1416-1420.
- [39] 周艳, 孙菲菲, 张振凌, 等. 基于网络药理学探讨熟地黄临床用于治疗贫血的潜在作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 179-183, 289-291.
- [40] ZHANG J, LYU J, WANG S, et al. Three new 2,2'-difurylketone derivatives and two new chromones from the rehmanniae radix praeparata[J]. Chem Biodivers, 2021, 18(10): e2100237.
- [41] ZHOU Y, WANG S, FENG W, et al. Structural characterization and immunomodulatory activities of two polysaccharides from rehmanniae radix praeparata[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 186: 385-395.

(收稿日期: 2023-09-25)