· 临床经验 ·

基于数据挖掘国医大师郑新治疗慢性肾衰竭灌肠方药规律研究

刘承玄　欧阳晓琴　杨　敬　熊维建

慢性肾衰竭（chronic renal failure，CRF）是随慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）进展，而出现的以肾功能减退或衰竭，机体代谢紊乱、内环境失衡为主要表现的临床疾病[1]。本病知晓率低，合并症多，残死率高[2]，病情进一步发展，肾脏替代治疗不可避免，给患者个人、家庭、社会造成严重负担[3,4]。国医大师郑新从事临床工作 60 余载，主要致力于肾脏疾病的诊治，创立了“肾病三因论”“肾病多瘀论”，从虚实两个方面对 CRF 进行了阐释，郑老认为，脏腑虚损导致瘀血浊毒壅塞六腑，为其主要病机，六腑以通为用，以降为顺，治疗当以“益气温阳扶正、活血泻浊解毒”为治则、治法，排泄体内瘀血浊毒[5]。郑老在辨证运用口服用药的同时，还辨证采用中药灌肠，研究表明，中药灌肠可以控制 CRF 患者毒素水平，延缓病情进展，控制相关并发症[6]。组方用药规律研究是中医药传承、发展的核心和关键[7]，因此，分析国医大师郑新治疗 CRF 用药规律，具有一定临床价值。

资料与方法

1　资料来源　本研究以 2000 年 2 月—2010 年 2 月重庆市中医院肾病科郑新教授治疗的 CRF 医案为基础，按纳入与排除标准进行筛选。研究经重庆市中医院伦理委员会批准（No.2019-ky-41，No.2020-ky-5）。

2　纳入及排除标准

2.1　纳入标准　（1）患者肾脏损害病史 >3 个月；（2）肾小球滤过率 <60 mL/（min · 1.73 m^2）或血肌酐 >133 μmol/L；（3）中药使用途径为水煎后灌肠或中药结肠透析（2~3 次/周），连续使用时间 > 0.5 个月；（4）医案记录完整，方药无缺失。

2.2　排除标准　（1）急性肾损伤所致的肾功能异常；（2）CKD 基础上合并急性加重（如合并感染、心力衰竭等）；（3）处方缺失或不完整；（4）患者具备肾脏替代治疗指征，或已开始肾脏替代治疗。

3　数据录入　筛选后共纳入处方 717 首，由一名研究人员提取文献所载药物，参照《中华人民共和国药典》（2015 年版）[8] 对药物进行规范化处理（如川牛膝、怀牛膝，统一为牛膝，炙甘草、生甘草，统一为甘草），并录入中医传承辅助平台系统（V2.5）。另一研究人员核查、校对录入信息。

4　数据分析　使用中医传承辅助平台系统（V2.5）“数据分析”模块中“方剂分析”功能，对中药处方进行用药频次、组方规律、核心处方、关联规则、聚类等分析[9,10]。其中用药频次分析中，按照药物、归经、四气、五味频次由高到低排序；对核心药物进行用药模式分析时，设置支持度个数为 150，置信度为 0.9；无监督熵聚类方法分析时，设置相关度为 8，惩罚系数为 2。

结　　果

1　用药频次分析

1.1　药物使用频次（表 1）　纳入方剂涉及药物共 179 味，按用药频次由高到低排序，用药频次≥ 49 的药物有 14 味，其中大黄、牡蛎、蒲公英出现频率 > 60%，明显高于其他药物，98.32% 的方剂使用了大黄。

1.2　药物归经频次（表 2）　按药物归经频次从高到低进行排序，依次为肝、胃、脾、肾、心、大肠、心包、胆、肺、膀胱、小肠、三焦，其中归肝、胃、脾、肾经的药物，出现频率 >10%。

1.3　药物四气、五味频次（表 3、4）　按药物四气频次从高到低进行排序，依次为寒、温、平、热、凉，寒性药物出现频率 >65%，明显高于其他药性出现频率。按药物五味频次从高到低进行排序，依次为苦、甘、辛、咸、酸且以甘、苦味为主。

基金项目：重庆市科研机构绩效激励引导专项（No. cstc2018jxjl130023）；重庆市科卫联合中医药项目（No. 2019ZY3130）

作者单位：重庆市中医院肾病科，成都中医药大学第四临床医学院，重庆市中医研究院国医大师郑新传承工作室（重庆 400021）

通讯作者：熊维建，Tel，023-67983677，E-mail：chiptalent@cdutcm.edu.cn

DOI：10. 7661/j. cjim. 20210118. 002

中国中西医结合杂志

表 1　药物使用频次统计　［次（%）］

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	大黄	705（98.32）	8	槐花	126（17.57）
2	牡蛎	596（83.12）	9	红花	99（13.81）
3	蒲公英	432（60.25）	10	六月雪	89（12.41）
4	丹参	277（38.63）	11	益母草	86（11.99）
5	附子	235（32.78）	12	土茯苓	58（8.09）
6	黄芪	158（22.04）	13	甘草	58（8.09）
7	龙骨	131（18.27）	14	当归	49（6.83）

表 2　药物归经频次统计　［次（%）］

序号	经络	频次	序号	经络	频次
1	肝经	3 026（24.54）	7	心包	983（7.97）
2	胃经	1 626（13.19）	8	胆	704（5.71）
3	脾经	1 524（12.36）	9	肺	514（4.17）
4	肾经	1 296（10.51）	10	膀胱	194（1.57）
5	心经	1 224（9.93）	11	小肠	88（0.71）
6	大肠经	1 139（9.24）	12	三焦	12（0.10）

表 3　药物四气频次统计　［次（%）］

序号	药性	频次	序号	药性	频次
1	寒	2 676（66.75）	4	热	253（6.31）
2	温	630（15.71）	5	凉	16（0.40）
3	平	434（10.83）			

表 4　药物五味频次统计　［次（%）］

序号	药性	频次	序号	药性	频次
1	苦	2 181（39.73）	4	咸	673（12.26）
2	甘	1 574（28.68）	5	酸	259（4.72）
3	辛	802（14.61）			

表 5　用药组合及频次

序号	药物组合	频次	序号	药物组合	频次
1	大黄，牡蛎	590	9	附子，牡蛎	205
2	蒲公英，大黄	428	10	大黄 附子，牡蛎	203
3	蒲公英，牡蛎	403	11	蒲公英，丹参	182
4	蒲公英，大黄，牡蛎	399	12	蒲公英，丹参，大黄	179
5	丹参，大黄	273	13	蒲公英，丹参，牡蛎	171
6	大黄，附子	233	14	蒲公英，丹参，大黄，牡蛎	168
7	丹参，牡蛎	229			
8	丹参，大黄，牡蛎	225	15	黄芪，大黄	152

表 6　用药规则分析

序号	药物组合	置信度	序号	药物组合	置信度
1	附子，大黄	0.99	9	蒲公英，丹参，牡蛎，大黄	0.98
2	蒲公英，大黄	0.99	10	黄芪，大黄	0.96
3	附子，牡蛎，大黄	0.99	11	蒲公英，丹参，牡蛎	0.94
4	蒲公英，牡蛎，大黄	0.99	12	蒲公英，丹参，大黄，牡蛎	0.94
5	牡蛎，大黄	0.99	13	蒲公英，牡蛎	0.93
6	丹参，大黄	0.99	14	蒲公英，大黄，牡蛎	0.93
7	蒲公英，丹参，大黄	0.98	15	蒲公英，大黄，牡蛎	0.92
8	丹参，牡蛎，大黄	0.98	16	蒲公英，丹参，大黄，牡蛎	0.92

表 7　核心处方聚类分析

序号	核心处方	序号	核心处方
1	白茅根，金银花，野菊花	9	白茅根，金银花，石菖蒲
2	白芍，半夏，生姜	10	竹茹，陈皮，半夏，生姜
3	党参，熟地黄，山药	11	党参，熟地黄，枸杞子
4	熟地黄，泽兰，鹿角霜	12	泽兰，皂角刺，侧柏叶
5	黄芪，牡蛎，当归	13	黄芪，牡蛎，茯苓
6	牡蛎，当归，蒲公英	14	牡蛎，蒲公英，茯苓
7	白花蛇舌草，猪苓，苍术	15	白花蛇舌草，菟丝子，玄参
8	猪苓，苍术，牛膝	16	牛膝，龙骨，草豆蔻

表 8　无监督熵聚类新处方分析

序号	新处方	序号	新处方
1	白茅根，金银花，野菊花，石菖蒲	5	黄芪，牡蛎，当归，茯苓
2	白芍，半夏，生姜，竹茹，陈皮	6	牡蛎，当归，蒲公英，茯苓
3	党参，熟地黄，山药，枸杞子	7	白花蛇舌草，猪苓，苍术，菟丝子，玄参
4	熟地黄，泽兰，鹿角霜，皂角刺，侧柏叶	8	猪苓，苍术，牛膝，龙骨，草豆蔻

2　组方规律分析

2.1　用药模式（表 5、6）　核心用药为大黄、牡蛎、蒲公英、丹参、附子、黄芪。进行用药模式分析，按药物组合出现频次从高到低进行排序，大黄－牡蛎、蒲公英－大黄、蒲公英－牡蛎、蒲公英－大黄－牡蛎，是出现频次最高的组合。按药物组合置信度高到低进行排序，附子、蒲公英、牡蛎、丹参等药物，均与大黄存在强烈关联，置信度≥ 99%。

3　新方分析（表 7、8）　对 16 组核心药对进一步进行聚类分析，获得 8 组新处方。

讨　论

CRF 属于中医学“水肿”“肾劳”“虚劳”“关格”“溺毒”“癃闭”等范畴，《素问·汤液醪醴论篇》提出“平治于权衡，去宛陈莝……开鬼门、洁净府”等治法，国医大师郑新在此基础上提出“肾病多瘀论”，郑老认为，所谓“瘀”，非独瘀血，而是湿、

中国中西医结合杂志

毒、浊、瘀等病理产物瘀滞的病理状态，而“开鬼门、洁净府”，当是指使邪有去处[11]。对于脏腑邪实，《伤寒论》中就记载了“蜜煎导”“猪胆汁导”治法。现代医学认为，肠道是体内毒素排泄的重要通道，CRF 时，肠道毒素的排泄量可升至 80%[12]。中药灌肠可以抑制肠道菌群生长，从而减少肠腔内蛋白分解，从而减少肠道毒素的生成[13]，毒性产物经肠黏膜毛细血管进行交换，中药有效成分经黏膜吸收，进入血液中发挥作用，可避免药物损耗，降低的毒副作用[14,15]。因此，中药肠灌肠能够增加 CRF 患者毒素的肠道排泄，缓解症状、保护残余肾功能、延缓病程进展。

本研究对 717 首郑老治疗 CRF 的中药灌肠方进行了数据挖掘，98.32% 的处方含有大黄，其次为牡蛎、蒲公英、丹参、附子、黄芪，且以大黄为核心，形成高频出现的药对，如大黄 – 牡蛎、蒲公英 – 大黄、蒲公英 – 牡蛎、蒲公英 – 大黄 – 牡蛎。用药规则分析显示，附子、蒲公英、牡蛎、丹参等药物，均与大黄存在强烈关联，当方中出现附子时，大黄出现的概率 >99%，方中出现蒲公英时，大黄出现的概率 >99%。据此可以推测，郑老治疗 CRF 灌肠方剂，以大黄为君药，牡蛎、蒲公英、丹参、附子、黄芪为臣药，大黄泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经，可荡涤六腑瘀浊，使五脏安定，故有“将军”之称[16]；牡蛎重镇安神，潜阳补阴，软坚散结，收敛固涩，既可收敛固摄正气，又可潜镇肝阳；蒲公英清热解毒，利尿散结，既可散体内浊毒，亦可清浊毒内蕴所化之热；丹参活血化瘀通经，散血中瘀滞；附子补火助阳，温化水饮湿浊；黄芪补气固表，且兼利尿，一入脾经，补脾气以化水湿，一入肺经补肺气以御外邪。以上反映出 CRF 以浊毒内蕴为主要矛盾，同时存在正虚血瘀、蕴毒化热等矛盾，故施以牡蛎、蒲公英、丹参、附子、黄芪，以固摄、解毒、活血、温阳、益气。

药物归肝、胃、脾、肾经的比例≥ 10%，肾主水，尿液的生成有赖于肾阳的气化，肝主疏泄，可调畅气、血、水的运行，尤其可调畅三焦气机，维持三焦水道通畅[17]，肾气不化，肝失疏泄，瘀浊不得出，邪气害及脾胃，故用药多归肝、胃、脾、肾经。药物五味多以苦甘为主，《金匮要略心典》曰：“苦者，能泻，能燥，能坚”，《黄帝内经》曰“肾欲坚，急食苦以坚之，以苦补之”，故可泻其瘀浊，燥其水湿，坚其气阴[18]；味甘者，能补、能和、能缓，《灵枢·终始》指出：“阴阳俱不足……可将以甘药”，甘味药多入脾经，故以调理中焦脾胃而补益脏腑虚损。同时方中寒凉的药物使用占 67.15%，温热者占 22.02%，反映出 CRF 脏腑虚损以气阳不足为主，瘀浊郁久化热的特点，其代表药对为大黄、附子，《金匮要略》曰“胁下偏痛发热，其脉弦紧，此寒也，以温药下之，宜大黄附子汤也”，体现了苦辛通降法理论[19]。16 组核心处方，按其功效可分为补益类，如核心处方 3、4、5、11 等；攻邪类，如核心处方 1、7、9、10 等。获得的 8 组新处方功效，处方 1 清热解毒利湿，处方 2 理气化痰，处方 3 健脾益肾，处方 4 补肾活血，处方 5 益气健脾，处方 6 活血散结，处方 7 滋阴清热利湿，处方 8 燥湿利水。

综上，本研究通过对郑老治疗 CRF 灌肠方药进行数据挖掘，反应出郑老对 CRF 诊治的学术思想，即本病具有本虚标实、寒热错杂的特征，脏腑虚损导致瘀血浊毒壅塞六腑是其主要病机，其虚在脏，其实在腑，疾病多有“瘀”为患。瘀血浊毒是本病的病理产物，壅塞六腑是本病后期最主要的矛盾，当以“益气温阳扶正、活血泻浊解毒”为治则、治法，中药灌肠可以使中药直达病所，发挥通腑泻浊的功效。可供临床用药参考，并进一步对其进行验证。

利益冲突：本研究纳入病历资料由国医大师郑新提供，研究仅对方药进行分析，未涉及任何患者个人信息，无利益冲突。

参 考 文 献

[1] 陈香美，倪兆慧，刘玉宁，等 . 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南 [J]. 中国中西医结合杂志，2015，35（9）：1029–1033.

[2] Stevens PE，Levin A.kidney disease：improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. Evaluation and management of chronic kidney disease：synopsis of the kidney disease：improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med，2013，158（11）：825–830.

[3] Liyanage T，Ninomiya T，Jha V，et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease：a systematic review[J]. Lancet，2015，385（9981）：1975–1982.

[4] 王文仪，梁鸿，芦炜 . 终末期肾病患者治疗费用负担分析与政策建议 [J]. 中国卫生资源，2018，21（2）：121–126.

中国中西医结合杂志

[5] 熊维建，雷蕾，骆言 . 国医大师郑新运用补肾健脾、活血通络法治疗慢性肾衰竭的临证经验 [J]. 中医临床研究，2017，9（17）：59–61.

[6] 包能，于翔，陈笑，等 . 结肠透析联合中药灌肠治疗慢性肾脏病的 Meta 分析 [J]. 中医药导报，2018，24（14）：87–92.

[7] 肖祖林，吴驻林，张维晴，等 . 中医传承辅助系统研究中医药的现状与思考 [J]. 中医药导报，2019，25（8）：17–20.

[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，2015.

[9] 唐仕欢，申丹，卢朋，等 . 中医传承辅助平台应用评述 [J]. 中华中医药杂志，2015，30（2）：329–331.

[10] 王波，周荣荣，唐仕欢 .《中医方剂大辞典》中消渴病方剂“核心药物 – 作用靶点”关联性挖掘研究 [J]. 中国中药杂志，2018，43（19）：3919–3926.

[11] 张晓雷，马家驹，王玉光 . 试论“开鬼门，洁净府”当为“打开门户，祛除府之邪气”[J]. 北京中医药，2015，34（7）：551–552.

[12] 孟嫣，孟元，赵文景 . 结肠透析配合中药灌肠治疗慢性肾脏病 3~4 期临床观察 [J]. 北京中医药，2018，37（4）：312–314.

[13] 朱芸芸，钟瑜，陈钦，等 . 中药结肠透析对慢性肾脏病肠道微生态的影响 [J]. 光明中医，2017，32（18）：2733–2735.

[14] 宋光明，李慧娥，张莉 . 中医一体化序贯疗法治疗慢性肾脏病的思路 [J]. 光明中医，2018，33（7）：1062–1064.

[15] 温玉玮 . 肾康栓治疗慢性肾脏疾病Ⅲ ~ Ⅳ期（湿浊血瘀证）患者的疗效观察 [J]. 中国新药杂志，2017，26（21）：2568–2572.

[16] 巴元明，胡刚明，王林群，等 . 大黄治疗慢性肾衰竭临床应用及炮制研究 [J]. 山东中医药大学学报，2018，42（6）：552–556.

[17] 王彤，张月红，宋锦华，等 . 刘秀萍从肝论治慢性肾脏病经验 [J]. 北京中医药，2018，37（1）：62–65.

[18] 张静雅，曹煌，许浚，等 . 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药，2016，47（2）：187–193.

[19] 水光兴，殷勋，桑栋，等 . 大黄附子汤保护慢性肾脏病患者线粒体功能的临床随机对照研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志，2018，19（1）：31–33.

（收稿：2019–09–08　在线：2021–03–10）

责任编辑：赵芳芳

中国中医药信息学会男科分会 2022 年学术年会征文通知

由中国中医药信息学会男科分会主办，湖北省中医院承办的中国中医药信息学会男科分会换届大会暨 2022 年学术年会、第六届中国中西医结合男科高峰论坛、第五届中国中西医结合男科青年论坛将于 2022 年 4 月在武汉召开。本次会议采取线上 + 线下相结合形式，线下会场设在武汉市。本次大会主要内容包括泌尿男科疾病热点聚焦、专家面对面、名中医经验传承、经方（药）在临床中的应用、科室与个人品牌建设、南北专病对话、名医论坛、泌尿男科疑难病例解析等专题报告。征文通知如下。

征文内容：男科疾病基础和临床研究；中医、中西医泌尿男科诊疗新技术、新方法、新进展；信息技术在泌尿男科学中的应用；生殖系统感染与炎症疾病中西医结合诊疗新进展；性医学、生殖医学、心理学等相关泌尿男科知识的研究进展；特色疗法治疗泌尿男科疾病的临床经验和体会；历代泌尿男科文献的发掘、整理与继承；男科疾病的相关检验学；男科名老中医学术经验传承及临证应用；其他与泌尿男科学相关的研究。

征文要求：所投论文必须是未公开发表的学术论文，以论文摘要形式投稿，摘要应包括研究题目、目的、方法、结果及结论，字数 800 ~ 1 200 字，不含图表。并写明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮政编码、联系电话及电子邮箱。论文一律用 Word 文档格式排版；字体格式：宋体，小 4 号字，1.5 倍行距；论文发至 zyyxxnk@126.com（稿件收到会自动回复），电子邮件主题栏注明“2022 年武汉年会征文”字样。

截稿时间：2022 年 3 月 20 日（以邮件发送时间为准）。

中国中西医结合杂志