

张炳厚治疗慢性肾小球肾炎用药规律聚类分析

孔繁飞¹, 杨丽平^{2*}, 杨 阳³, 沈 毅¹, 钟柳娜¹, 关 伟¹

(1. 北京同仁堂中医医院, 北京市东城区西打磨厂街 46 号, 100051; 2. 中国中医科学院望京医院; 3. 中国中医科学院中医药信息研究所)

基金项目: 国家中医药管理局全国名老中医传承工作室建设项目; 北京市中医管理局“医药兼通”领军人才培养项目

摘要 目的 采用数据挖掘方法分析张炳厚治疗慢性肾小球肾炎 (CGN) 的治疗思路 and 用药规律。方法 选择张炳厚专家门诊 CGN 患者 80 例、共计 252 诊次的处方资料, 设计病例报告表、采集资料并建立数据库, 统计药物使用频率并分析常用药物的功效和药性、药味、归经分布, 量化常用药物的性味、归经后采用最长距离法进行分层聚类。结果 80 例 CGN 患者共使用中药 232 味, 4272 频次。使用频率 >10% 的药物有 33 味, 其中前五位分别为熟地黄、龟甲、石韦、土茯苓、炒白术。常用药物中补虚药、清热药、利水渗湿药为常用类别, 药性中构成比最高的为平性 (36.36%), 药味中构成比最高的为甘味 (78.79%), 药物归经中构成比最高的为肾经 (48.48%)。33 味药物按药性聚为 8 类时临床意义清晰。结论 张炳厚教授治疗 CGN 用药药性平寒、药味甘苦, 以补肾健脾、清利湿热解毒为治疗大法, 且补法、清法并重。

关键词 慢性肾小球肾炎; 名医经验; 张炳厚; 聚类分析

慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis, CGN) 占我国尿毒症病因之首位, 故其早期防治不容忽视^[1]。临床研究证实, 中医药辨证论治 CGN 能有效延缓其氮质血症的发生和发展^[2]。张炳厚教授是首都医科大学附属北京中医医院国家中医药管理局重点专科肾病科的学术带头人, 他提出“治肾八法”, 创制地龟汤类方治疗各类慢性肾脏病, 临床验证其疗效显著。为了深入探讨其治疗 CGN 的经验, 本研究以近年来张老师治疗本病的临床病例为基础, 运用频次分析和聚类的方法分析其用药规律, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 病例纳入标准

①符合 CGN 西医诊断标准^[3]且慢性肾脏病分期为 1-2 期^[4], 24 小时尿蛋白定量 <3.5 g; ②中药治疗前停用激素或免疫抑制剂; ③西医基础治疗 (优质低蛋白饮食, 控制血压) 配合口服中药汤剂; ④临床资料完整可靠; ⑤中药治疗后理化检查或体征好转, 好转标准参照《慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定 (试行方案)》^[5]。

1.2 病例排除标准

①继发性肾小球疾病或其他类型慢性肾脏病患者; ②合并严重感染、恶性高血压、恶性肿瘤等危急重症者; ③治疗期间新发其他病症, 以其他病症为主症进行治疗者。

1.3 一般资料

选择 2009 年 1 月至 2012 年 12 月在北京同仁堂中医医院张炳厚教授专家门诊就诊的 CGN 患者 80 例, 其中男 23 例, 女 57 例, 年龄 5~80 岁, 平均 (43.2 ± 17.32) 岁, 共计 252 诊次。

2 方法

2.1 药物筛选与规范

采用病例报告表记录患者一般信息 (姓名、性别、出生年月、病历号) 及临床信息 (主诉、现病史、检查检验结果、诊断、辨证、立法、处方用药)。按照病例报告表所包含的内容收集临床资料, 用 Excel 建立数据库, 并对相应字段进行统一处理, 所有中药名、中药功效、性味、归经以《中药学》^[6]记载的正名为准。

2.2 中药药性量化方法

参考文献 [7] 制定药性多值量化规则: ①对药物四气统一量化, 记录为 1 个特性, 其中大寒、

* 通讯作者: yanglpwj@163.com, 13520234531

寒、微寒和凉分别计为 -10、-7、-4 和 -2; 大热、热、温和微温分别计为 10、7、5 和 2; 平性计为 0。②对药物五味量化, 含某味计为 10, 不含计为 0; 同一味的不同程度如辛和微辛分别计为 10 和 7; 根据五味记录的先后顺序不同, 第 1 味的数值保持不变, 第 2、第 3 味数值为从原数值分别减去 2 和 4; 淡和涩作为单独味数值化。③对药物归经单独量化, 含某归经计为 10, 不含计为 0; 依据药物归经记录先后顺序, 若有 3 个及以下归经除第 1 归经保持数值不变外, 其他依次在原数值上减去 2; 若有 3 个以上归经, 则归经数值分别计为 5 (第 4 归经) 和 4 (第 5 归经)。

2.3 数据分析方法

运用 SPSS 17.0 软件统计方剂中药物使用频次及频率, 频率 = (频次/方剂数) × 100%, 使用频率 = (分类总频次/全部药物总频次) × 100%。采用 Matlab 统计工具箱中的 Cluster 函数对中药量化的性味、归经进行分层聚类, 数据经标准化处理, 采用最长距离法进行聚类。

3 结果

3.1 张炳厚治疗 CGN 常用药物频率统计

252 张处方共使用药物 232 味, 共 4272 次, 其中单味药使用频率 > 10% 的中药有 33 味, 其具体名称及常用剂量见表 1。

3.2 张炳厚治疗 CGN 常用药物功效统计

使用频率 > 10% 的 33 味中药按功效统计分为 7 类, 补虚药、清热药、利水渗湿药为张炳厚治疗 CGN 常用药物类别, 累计使用频率为 63.14%, 见表 2。

3.3 张炳厚治疗 CGN 常用药物性味、归经统计

使用频率 > 10% 的 33 味中药按药性分析, 构成比由高到低依次为平 (36.36%)、寒 (21.21%)、温 (15.15%)、微温 (9.09%)、大热 (6.06%)、凉 (6.06%)、微寒 (3.03%)、热 (0)、大寒 (0); 按药味分析, 构成比由高到低依次为甘 (78.79%)、苦 (27.27%)、辛 (18.18%)、淡 (12.12%)、酸 (9.09%)、涩 (6.06%)、咸 (3.03%); 按归经分析, 构成比由高到低依次为肾经 (48.48%)、肝经 (45.45%)、脾经 (39.39%)、心经 (30.30%)、肺经 (24.24%)、膀胱经 (21.21%)、胃经 (15.15%)、大肠经 (12.12%)、小肠经 (3.03%)、胆经 (0)、心包经 (0)、三焦经 (0)。

3.4 张炳厚治疗 CGN 常用药物药性聚类分析

对使用频率 > 10% 的 33 味中药根据其药性进行聚类分析, 结合临床意义将其聚为 8 类, 见表 3。

表 1 张炳厚治疗 CGN 常用药物使用频率及其剂量范围

药物	频次	频率 (%)	剂量 (g)
熟地黄	245	97.22	15 ~ 40
龟甲	221	87.70	20 ~ 30
石韦	209	82.94	10 ~ 50
土茯苓	203	80.56	15 ~ 50
炒白术	199	78.97	10 ~ 40
甘草	197	78.17	10 ~ 30
黄芪	166	65.87	20 ~ 80
生地黄	159	63.10	10 ~ 30
土大黄	156	61.90	15 ~ 60
山药	123	48.81	15 ~ 30
茯苓	115	45.63	10 ~ 80
泽泻	104	41.27	20 ~ 40
莲子	100	39.68	6 ~ 40
黄柏	94	37.30	6 ~ 50
当归	84	33.33	10 ~ 30
蒲公英	70	27.78	15 ~ 50
锁阳	68	26.98	10 ~ 40
炮附片	63	25.00	6 ~ 30
马齿苋	62	24.60	30
灵芝	62	24.60	6 ~ 20
肉桂	59	23.41	9 ~ 20
覆盆子	45	17.86	30 ~ 50
滑石	42	16.67	15 ~ 30
茯苓皮	40	15.87	15 ~ 40
棕榈炭	39	15.48	15 ~ 30
蝉蜕	33	13.10	10 ~ 12
菟丝子	31	12.30	20 ~ 50
阿胶	30	11.90	15 ~ 20
小蓟	28	11.11	15 ~ 40
党参	27	10.71	20 ~ 30
篇蓄	26	10.32	15 ~ 25
麻黄	26	10.32	6 ~ 10
赤小豆	26	10.32	20 ~ 30

表 2 张炳厚治疗 CGN 常用药物功效统计

药物类别	药物(频次)	分类总频次	使用频率 (%)
补虚药 补血药	熟地黄(245)、当归(84)、阿胶(30)	1391	32.56
补阴药	龟甲(221)		
补气药	炒白术(199)、甘草(197)、黄芪(166)、山药(123)、党参(27)		
补阳药	锁阳(68)、菟丝子(31)		
清热药 清热解毒药	土茯苓(203)、土大黄(156)、蒲公英(70)、马齿苋(62)	744	17.42
清热凉血药	生地黄(159)		
清热燥湿药	黄柏(94)		
利水渗湿药 利尿通淋药	石韦(209)、滑石(42)、篇蓄(26)	562	13.16
利水消肿药	茯苓(115)、泽泻(104)、茯苓皮(40)、赤小豆(26)		
收涩药 固精缩尿止带药	莲子(100)、覆盆子(45)	145	3.39
温里药	炮附片(63)、肉桂(59)	122	2.86
止血药 收敛止血药	棕榈炭(39)	67	1.57
凉血止血药	小蓟(28)		
安神药	灵芝(62)	62	1.45

表 3 张炳厚治疗 CGN 常用药物药性聚类分析结果

类别	药物 (频次)	总频次	主要性味、归经及功效
I 类	炒白术 (199)、甘草 (197)、黄芪 (166)、党参 (27)、山药 (123)、茯苓 (115)、莲子 (100)	927	甘,平,归脾、胃经;益气健脾
II 类	土茯苓 (203)、蒲公英 (70)、蝉蜕 (33)、阿胶 (30)、当归 (84)、灵芝 (62)、小蓟 (28)、锁阳 (68)、覆盆子 (45)、菟丝子 (31)	654	甘,平,归肝经;补虚、清热解毒、固涩
III 类	熟地黄 (245)、龟甲 (221)、生地黄 (159)	625	甘,寒,归肾、肝经;滋补肝肾
IV 类	石韦 (209)、土大黄 (156)、黄柏 (94)、篇蓄 (26)、棕榈炭 (39)	524	苦,寒,归肺、膀胱经;利水渗湿、清热
V 类	泽泻 (104)、茯苓皮 (40)、滑石 (42)	186	甘,淡,寒,归膀胱、肾经;利水渗湿
VI 类	炮附片 (63)、肉桂 (59)、麻黄 (26)	148	辛,热,归肾、肺经;补火助阳
VII 类	马齿苋 (62)	62	酸,寒,归肝、大肠经;清热解毒、凉血止血、止痢
VIII 类	赤小豆 (26)	26	甘、酸,平,归心、小肠经;利水消肿、解毒排脓

4 讨论

本研究分析张炳厚教授治疗 CGN 常用药物,结果显示熟地黄和龟甲使用频率分别为 97.22%、87.70%,在所有用药频率中分别占第 1 位和第 2 位,而这两味药正是张老师所创地龟汤的君药。张老师认为,六味地黄丸为缓补肾阴虚亏的主方,适用于病程短、虚不甚之证,故在治疗肾病中摒弃其他医家喜用的六味地黄丸类方,而从滋阴降火立法,以大补阴丸为基础,创制地龟汤类方治疗慢性肾脏病^[8]。地龟汤由熟地黄、龟甲、黄芪、当归、石韦、土茯苓、土大黄、炒白术组成,方中熟地黄、龟甲为君药,培补真阴,治慢性肾脏病肾阴虚之本;黄芪、当归为臣药,益气补血;石韦泄热利水,土茯苓、土大黄清热解毒,共为佐药,治疗慢性肾脏病邪实之标;炒白术益气健脾,培补后天。诸药合用,滋补肾阴以固其本,利水解毒以祛其标。

将使用频率 > 10% 的 33 味药物进行功效和性味、归经方面的梳理,结果显示,补虚药、清热药、利水渗湿药为张老师治疗 CGN 的常用药物类别,这也体现了 CGN 以肾阴虚为本,湿热、水湿、血热、血瘀、浊毒及肝阳上亢为标,本虚标实、虚实相兼的病性。临床选用甘、寒,归肾、肝经之补虚药,滋阴降火;甘、温,归脾、肺、胃经之补虚药,益气健脾;苦、寒,归肾经之清热药,泄相火坚阴;甘、淡,归膀胱经之利尿通淋药,利水渗湿。药性中“四气”以平、寒为主,各占 36.36% 和 21.21%。常用药物中仅 3 味辛热之品,其中附子、肉桂味甘而大热,能补火而助阳,用治肾阳虚证及脾肾阳虚证,取“阳中求阴”之意;麻黄辛散苦泄,主入肺与膀胱经,上宣肺气,下输膀胱,为治疗颜面浮肿的经验用药。“五味”以甘、苦为主,分别为 78.79% 和 27.27%。张景岳云“阴虚多热者,宜补之以甘凉,而辛燥之类不可用。”选药平寒、甘苦,正合经旨。

常用药药性聚类结果为 8 类,选择有代表性的类别进行分析如下:① I 类 7 味药 (炒白术、甘草、黄芪、党参、山药、茯苓、莲子)。在地龟汤基础上,大量使用益气健脾之品是张老师治疗 CGN 的一大特点,黄芪和茯苓最多用至 80g。其意有六,其一,针对水肿,朱丹溪提出治疗水肿要“大补中宫”,强调“水肿因脾虚不能制水,水渍妄行,当以参、术补脾,使脾气得实则自健运”,故治疗 CGN 水肿多以健脾补中立法^[9];其二,蛋白尿被视为水谷精微,脾主运化,包括运化水谷和运化水湿两方面,大补脾气有利于分清泌浊;其三,黄芪、山药大补肺气,取其通调水道、下达膀胱之功能;其四,脾胃虚弱、食少便溏者,非大补阴丸所宜,益气健脾可杜其弊^[10];其五,CGN 患者易感冒,补益中气可益气固表,体现“治未病”思想;其六,慢性肾脏病在肾虚的同时常伴有脾虚 (脾气虚、脾阳虚) 的存在,故慢性肾脏病必须脾肾同调,治疗上需加入益气健脾之品。② III 类 3 味药 (熟地黄、龟甲、生地黄)。熟地黄甘温质润入肾,补肾阴、生肾血,为治肾要药,古人云其“大补五脏真阴”,“大补真水”。龟甲补肾敛虚火潜阳,滋阴力最强,《本草通玄》言其“补肾、补血,皆以养阴也”。阴虚内热之象较重者,张老师常生地黄与熟地黄同用,取其甘寒养阴,苦寒泄热,入肾经而滋阴降火,养阴津而泄伏热之功。③ IV 类 5 味药 (石韦、土大黄、黄柏、篇蓄、棕榈炭)。张老师认为,湿热是 CGN 的重要病机,在上,上焦不利,肺卫失宣,易外感;在下,下注膀胱,尿少而黄,壅阻于肾,肾失封藏,精微不固。针对湿热内蕴之证,须治以清热解毒利尿。石韦药性寒凉,能清肺,肺为水之上源,源清则水道通,兼可止血,正切合 CGN 多见尿道刺激、尿潜血、易外感的特征;土大黄可疏风祛湿、杀虫止痒、清热解毒;土茯苓利湿去热,能入络,搜剔湿热之蕴

毒。张老师临床喜将石韦、土茯苓、土大黄合用，取其清热解毒、分清泌浊之功。但本研究土茯苓聚类结果归至 I 类，与张老师立法稍有出入。通过以方测证，得出肾阴虚、脾失健运、湿热毒内蕴为 CGN 的主要证型。

本研究通过采集张炳厚教授治疗 CGN 的有效医案，以频次分析和聚类分析为基础进行数据挖掘，结果显示，张老师治疗 CGN 以地龟汤为核心处方，用药平寒、甘苦，补法、清法并重，认为肾阴虚、脾失健运、湿热毒内蕴为主要证型，以补肾健脾、清利湿热解毒为治疗大法。本研究从客观上反映了张老师治疗 CGN 的经验和学术思想，为我们临床治疗 CGN 提供了参考和借鉴。但是受到数据挖掘技术的局限、方法的选择及样本量较小的影响，本研究未能完全反映张老师治疗 CGN 的所有学术思想，如针对 CGN 蛋白尿、血尿、高血压、水肿、肌酐、尿酸等的经验用药通过关联分析和聚类分析均未很好体现，尚需要进一步深入挖掘。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为. 实用内科学 [M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 2265.
- [2] 陈继红,孙伟,魏连波,等. 中医辨证治疗对慢性肾脏病 3 期患者肾小球滤过率和尿蛋白定量的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 299-302.
- [3] 王海燕,郑法雷,刘玉春,等. 原发性肾小球疾病分型与诊断及诊断标准专题座谈会纪要 [J]. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131-134.
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.
- [5] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾小球肾炎的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(6): 8-10.
- [6] 高学敏. 中药学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [7] 姚美村. 基于人工神经网络方法的中药功效归类研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(7): 689-691.
- [8] 张炳厚. 神医怪杰张炳厚 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 104.
- [9] 赵文景. 张炳厚教授学术思想与临床经验总结及应用虫类药经验的研究 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2011: 14.
- [10] 常峰,赵凯声,张胜容,等. 滋阴清利汤治疗阴虚火旺型慢性肾功能衰竭 38 例临床观察 [J]. 北京中医, 2005, 24(4): 199-201.

Research on ZHANG Binghou's Medication Experience in Treating Chronic Glomerulonephritis Based on Cluster Analysis

KONG Fanfei¹, YANG Liping², YANG Yang³, SHEN Yi¹, ZHONG Liuna¹, GUAN Wei¹

(1. Beijing Tongrentang Hospital of Chinese Medicine, Beijing 100051; 2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To analyze ZHANG Binghou's medication experience in treating chronic glomerulonephritis (CGN) by data mining. **Methods** The prescribing information on 80 patients (252 visits) in specialist clinic of ZHANG Binghou was selected. The Case Report Form was designed, information was collected and the database was established. The frequency, effectiveness, medicinal property, flavors and channel entry of herbs were analyzed. The hierarchical cluster was performed with the longest-distance method after quantifying the nature, flavor and channel entry of commonly used herbs. **Results** Totally 232 herbs (4272 frequencies) were used in 80 CGN patients. There were 33 herbs with a frequency higher than 10%. The top 5 herbs were Shudihuang (*Radix Rehmanniae Praeparata*, 熟地黄), Gujia (*Carapax et Plastrum Testudinis*, 龟甲), Shiwei (*Folium Pyrrosiae*, 石韦), Tufuling (*Rhizoma Smilacis Glabrae*, 土茯苓) and Chaobaizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma Frictum*, 炒白术). The deficiency-supplementing herbs, heat-clearing herbs, as well as water-disinhibiting and damp-percolating herbs were commonly used. The most frequently used herbs were with plain nature (36.36%), sweet flavor (78.79%) and entry into kidney channel (48.48%). The clinical significance was clear when 33 herbs were clustered into 8 categories according to their nature. **Conclusion** Prof. ZHANG Binghou often uses herbs with plain or cold nature and sweet or bitter flavor to treat CGN according to kidney-supplementing spleen-strengthening therapy and heat-clearing dampness-disinhibiting and detoxication therapy.

Keywords chronic glomerulonephritis; experience of famous doctor; ZHANG Binghou; cluster analysis

(收稿日期: 2014-02-08; 修回日期: 2014-03-11)

编辑: 崔京艳