

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2021.21.005

基于复杂网络社团发现算法的2型糖尿病证候演变及用药特点研究

邢颖¹, 皮敏², 张润顺³, 刘保延⁴, 文天才⁴✉

1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街16号, 100700; 2. 深圳市中医院; 3. 中国中医科学院广安门医院; 4. 中国中医科学院中医药数据中心

[摘要] **目的** 分析2型糖尿病(T2DM)证候演变及用药规律。**方法** 基于590例T2DM患者3861诊次电子病历数据,提取患者就诊时间、西医病名、中医病名、证候诊断、中药处方和中药剂量数据建立数据库,利用复杂网络社团发现算法和桑基图对早、中、晚期患者的证候演变特点及药物变化规律进行分析。**结果** 早期T2DM患者证候主要表现为热证和血瘀证,中期主要为热证、阴虚、气虚和血瘀证,而晚期病位主要在肾,主要证候表现为阳虚、血瘀以及气虚证。出现明显证候分期转化集中在前6诊次(平均76.37天);55%的患者治疗前后证候分期未发生改变;发生证候分期转化的患者中,早、中期患者分别在平均38.85天、76.37天时证候转化率最高,为15.23%、7.09%。在不同证候分期下发生证候转化和未转化的7类患者中,首诊为早期的证候未转化患者群与证候转化患者群用药相似度较高,均以黄连(平均剂量分别为29 g和24 g,以下均为平均剂量)为核心中药,黄连与黄芩(12 g)、大黄(8 g)、干姜(9 g)、半夏(12 g)连接最紧密。证候转化患者新增以黄芪(26 g)为主药的中药社团。首诊为中期的证候未转化患者以黄连(26 g)为首要核心中药,各社团间的中药节点连接紧密。首诊为中期的证候转变患者用药与前者相比增加了水蛭(6 g)、鸡血藤(24 g)、桂枝(15 g)。首诊为晚期的证候未转变患者用药与早、中期患者用药差别很大,晚期患者以黄芪(39 g)为首要核心中药,黄芪与桂枝(15 g)、鸡血藤(25 g)、水蛭(10 g)、当归(14 g)、白芍(16 g)连接紧密。**结论** T2DM的证候整体呈由实到虚的演变,早期证候以热证为主,中期证候以热证兼有气虚证或阴虚证为主,而晚期证候多为气、血、阴、阳、精虚证,血瘀证贯穿T2DM全程;血瘀可能是导致T2DM中期患者病情进一步恶化的主要因素;病情稳定的患者用药中,早、中期患者以黄连的核心配伍用药为主,而晚期患者则以黄芪的核心配伍用药为主,活血化瘀类中药的使用比例随着病情加重逐渐增大。

[关键词] 2型糖尿病;证候演变;用药特点;复杂网络;社团发现算法;桑基图;真实世界研究

证候演变具有动态时相性,空间上的“证”和时间上的“候”既处于不同维度,又包含多种组合,可见证候演变规律的研究是一个复杂的命题^[1],既往相关研究多采用临床调查的方法^[2-4]。由于2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)多病因、长病程、多阶段的慢性疾病特点,其证候表现在不同人群、不同阶段、不同分期当中存在很大差异,证候演变极为复杂。现有临床研究多是关

于T2DM某一期或某一类人群的证候演变规律调查,对认识其长期病程中的证候演变特点具有一定的局限性^[5-6]。本研究基于真实世界的电子病历数据,尝试运用复杂网络社团发现算法和桑基图的数据挖掘方法,以可视化的方式分析T2DM不同分期的证候分布特点、证候演变规律以及证候演变下的用药配伍特点,以期对证候演变规律的研究提供更多思路与方法。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从中国中医科学院中医药数据中心临床数据库

基金项目:国家自然科学基金(81774158);中国中医科学院创新工程(CI2021A00509);“三名工程”中国中医科学院刘保延首席研究员中医针灸临床评价方法创新团队(SZSM201612001)

✉ 通讯作者:wtsnake@163.com,(010)64089655

中筛选 2005 至 2010 年的 T2DM 患者门诊电子病历数据,提取患者编码、就诊时间、西医病名、中医病名、证候诊断、中药处方和中药剂量数据,采用 Excel 2019 建立数据库。数据筛选标准如下:1) 病历中中西医病名、中医证候诊断和中药名称填写完整;2) 中医主要诊断为“消渴”,且西医诊断为“2 型糖尿病”;3) 年龄≥18 岁;4) 总就诊次数≥3 次,总就诊时间≥30 天,相邻诊次时间跨度在 7~30 天。

1.2 数据标准化和证候分期

参照《消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准》^[7]、《糖尿病中医诊疗标准》^[8]、《International traditional Chinese medicine guideline for diagnostic and treatment principles of diabetes》^[9] 将原始数据进行如下分期:1) 将符合 I 期或“郁、热”阶段证候表现的患者证候判定为早期;2) 属于 II 期或“虚”阶段证候表现的患者证候判定为中期;3) 属于 III 期或“损”阶段证候表现的患者证候判定为晚期。

参考《证素辨证学》^[10] 将证候诊断拆分成病位证素和病性证素;参照《中华人民共和国药典》^[11] 对中药名称进行规范、统一。

1.3 数据分析方法与过程

利用 Gephi 0.9.2 建立 T2DM 证候和中药无向加权复杂网络,节点代表证素或中药,边代表证素对或药对(公式 1)。其中, Deg 代表加权重, G 代表网络, v_i 代表 G 中第 i 个节点。 $e(i, j)$ 代表节点 i 与 j 之间是否存在边,存在则取值为 1, 否则为 0。 w_i 表示节点 i 的权重,在证候网络中 w_i 取值 1, 中药网络中为该中药平均使用剂量。

$$\text{Deg}(v_i) = w_i \sum_{ij \in G} e(i, j)$$

(公式 1)

使用 Gephi 0.9.2 内置的复杂网络社团发现算法,即 Fast Unfolding 算法^[12] 对证候或中药网络进行社团划分以发现其核心组成规律。在复杂网络中,有的节点之间的连接较为紧密,有的较为稀疏,节点之间连接紧密的部分可以被看成一个社团,而社团间连接相对稀疏^[13-14], Fast Unfolding 算法是以模块度为指标进行社团划分^[12,15-17]。

根据各诊次数据分布得到具代表性的时点作为本研究观察终点,利用 Origin 9.1 绘制不同人群证候演变桑基图。桑基图又称为热平衡图或能量流程图^[18],由边、流量、节点组成,节点代表不同分类以划分能量流动的不同阶段或分区,边连接不同

阶段或分区的节点,代表着流动的能量或数据^[19-20]。本研究运用桑基图展示 T2DM 证候分期的演变特点,其中节点为证候分期,边为诊次,边的宽度表示某诊次证候分期人群数据流量。最后,基于桑基图分析结果构建不同证候演变人群的中药组方加权复杂网络,并进行社团划分以发现证候演变与用药之间的关系。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共筛选得到 590 例患者共 3861 个诊次的电子病历数据。按首诊分期,早期为 228 例,中期 230 例,晚期 132 例。所有诊次涉及病性证素 48 种,病位证素 25 种,中药 445 种。

早期患者男性占比更多,中、晚期患者女性占比更多。年龄多分布在 41~60 岁(303/590,51.36%),三期年龄分布基本一致。157 名患者病程数据缺失,在其余 433 名患者中 272 例患者(62.82%)病程为 1~10 年,三期病程分布基本一致,详见表 1。

表 1 590 例 2 型糖尿病患者不同证候分期基本情况 [例(%)]

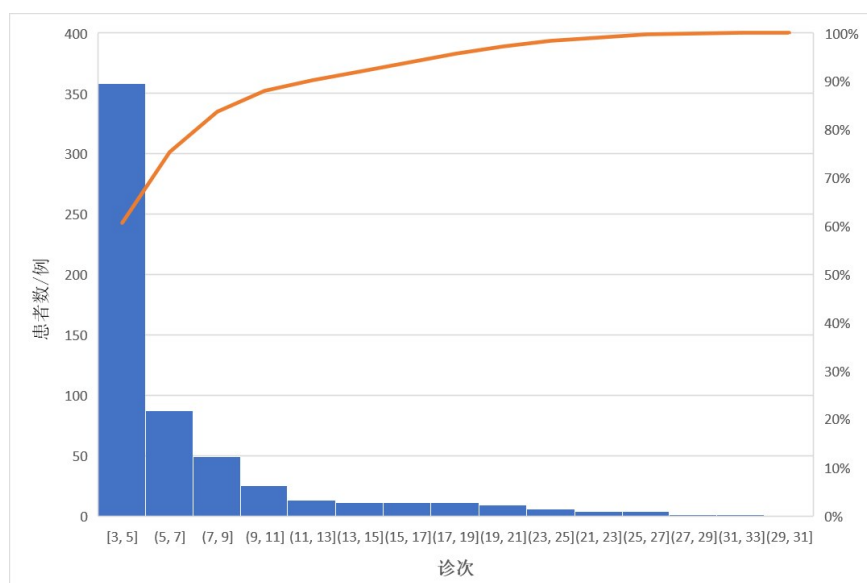
项目	早期	中期	晚期	合计
性别				
男	148(25.08)	91(15.42)	47(7.97)	286(48.47)
女	80(13.56)	139(23.56)	85(14.41)	304(51.53)
年龄				
18~40 岁	48(8.14)	22(3.73)	21(3.56)	92(15.59)
41~60 岁	117(19.83)	128(21.69)	58(9.83)	303(51.36)
61~80 岁	62(10.51)	78(13.22)	50(8.47)	189(32.03)
>80 岁	1(0.17)	2(0.34)	3(0.51)	6(1.02)
病程/年*				
<1	26(6.00)	22(5.08)	20(4.62)	66(15.24)
1~10	116(26.79)	120(27.71)	91(21.02)	272(62.82)
11~20	28(6.47)	29(6.70)	40(9.24)	86(19.86)
>20	1(0.23)	4(0.92)	7(1.62)	8(1.85)

注: *157 例患者病程数据缺失。

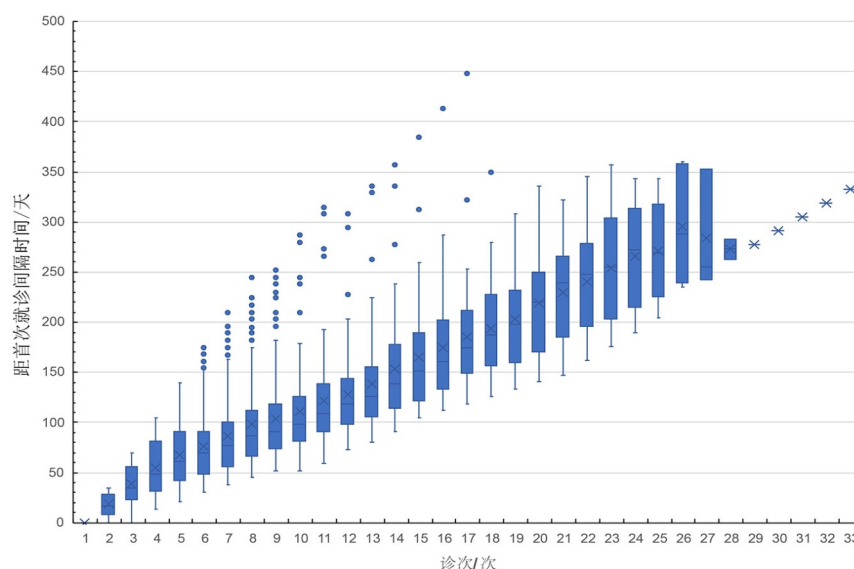
在诊次分布中,多数患者在 3~5 次之间(358 例,60.68%),平均就诊 6.65 次(图 1a)。在所有患者中,自第 6 诊次开始,距离首诊时间间隔逐渐加大。在达 13 诊次前,距离首诊时间间隔变化幅度较为稳定,但这之后则开始大幅波动并出现较多离群值,其中最长达 450 天(图 1b)。

2.2 不同证候分期下的复杂网络社团划分

在所有诊次数据中,属于早期的证候复杂网络可以划分为两个社团,社团 1 和社团 2 分别占原始



a 诊次累积分布图



b 各诊次距首诊天数箱线图

图1 590例2型糖尿病患者诊次及就诊间隔时间分布图

证候节点的50%和41.67%。其中社团1“热”节点度最大,与湿、痰、气滞、肝、脾、胃、肠节点连接最紧密;社团2“血瘀”节点度最大,与经络节点连接最为紧密,且证候社团1的中药节点与社团2的血瘀、经络节点紧密相连(图2a)。

属于中期的证候网络可划分为两个社团。社团1和社团2分别占原始证候节点的60.42%和35.42%。其中社团1以“阴虚”和“热”节点度最大,与痰、心、肾、津亏节点连接最紧密;社团2以“气虚”和“血瘀”节点度最大,与湿、脾、胃、经络、肝、气滞节点连接最紧密,且证候社团

1与社团2存在密切关联(图2b)。

属于晚期的证候网络可划分为三个社团,社团1、社团2、社团3分别占原始证候节点的为46.81%,23.40%和23.40%。社团1以“肾”节点度最大,与阴虚、精亏、肝、热节点连接最紧密;社团2以“阳虚”“血瘀”节点度最大,与经络节点连接最紧密;社团3以“气虚”节点度最大,与血虚、脾、胃节点连接紧密,三个社团之间的连接较为紧密(图2c)。

2.3 T2DM证候分期演变规律

观察所有患者前10次治疗(到达第11诊次,

平均 122.09 天) 的证候分期及演变结果可以发现, 大多数患者在相邻两个诊次间证候分期基本保持不变 (图 3a)。证候分期与首诊相比保持不变的患者比例随诊次增加逐渐降低, 降至第 6 个诊次 (平均 76.37 天) 后维持在 55% 上下小幅度波动, 逐渐趋于稳定 (图 3b)。自第 6 个诊次后, 证候分期从早期向中、晚期及中期向晚期转化的比例基本稳定在 20% 左右 (图 3b)。

从图 3b 可以看出, T2DM 患者出现明显证候转变多集中在前 6 诊次, 因此本研究截取所有患者第 1~6 诊次间证候分期数据绘制桑基图, 不足 6 次视为失访。从证候演变桑基图 (图 4) 分析结果发

现, 大多数患者治疗始末证候分期保持不变; 失访患者比例从第 4 个诊次 (平均 50.15 天) 后逐渐增加; 首诊为早期的患者经 2 次治疗到达第 3 个观察时点 (平均 38.85 天) 时证候向中、晚期恶化率最高 (15.23%); 首诊为中期的患者经 5 次治疗到达第 6 个观察时间 (平均 76.37 天) 时证候向晚期恶化率最高 (7.09%)。

2.4 T2DM 证候演变下的中药使用特点

截取所有患者前 6 诊次中药数据, 以首诊证候分期为基线, 对比患者在第 2~6 诊次间发生证候转化者与始终未转化者的中药复杂核心网络及社团划分结果 (图 5) 可以发现:

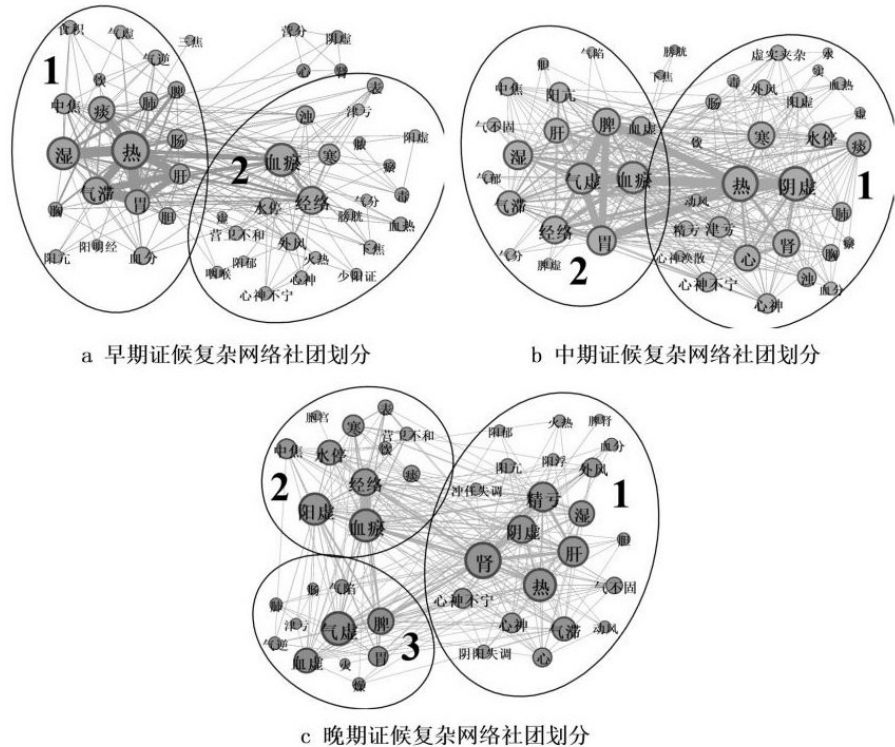


图 2 590 例 2 型糖尿病患者不同分期证候网络社团划分图

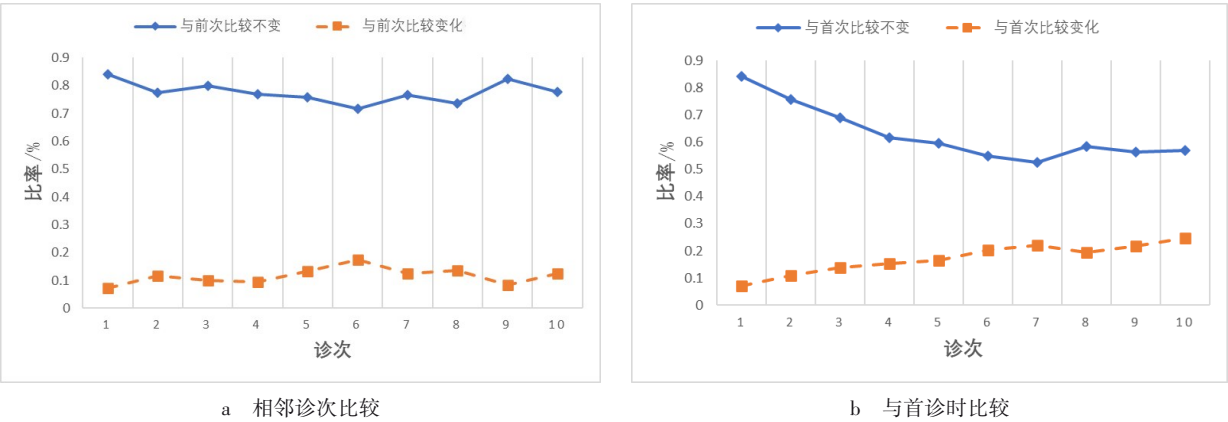


图 3 590 例 2 型糖尿病患者证候分期转化情况

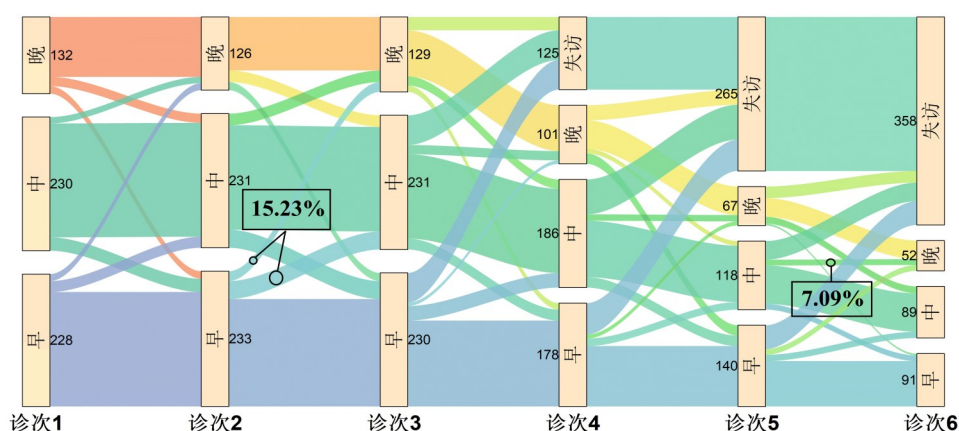


图4 590例2型糖尿病患者各期证候前6个诊次证候演变桑基图

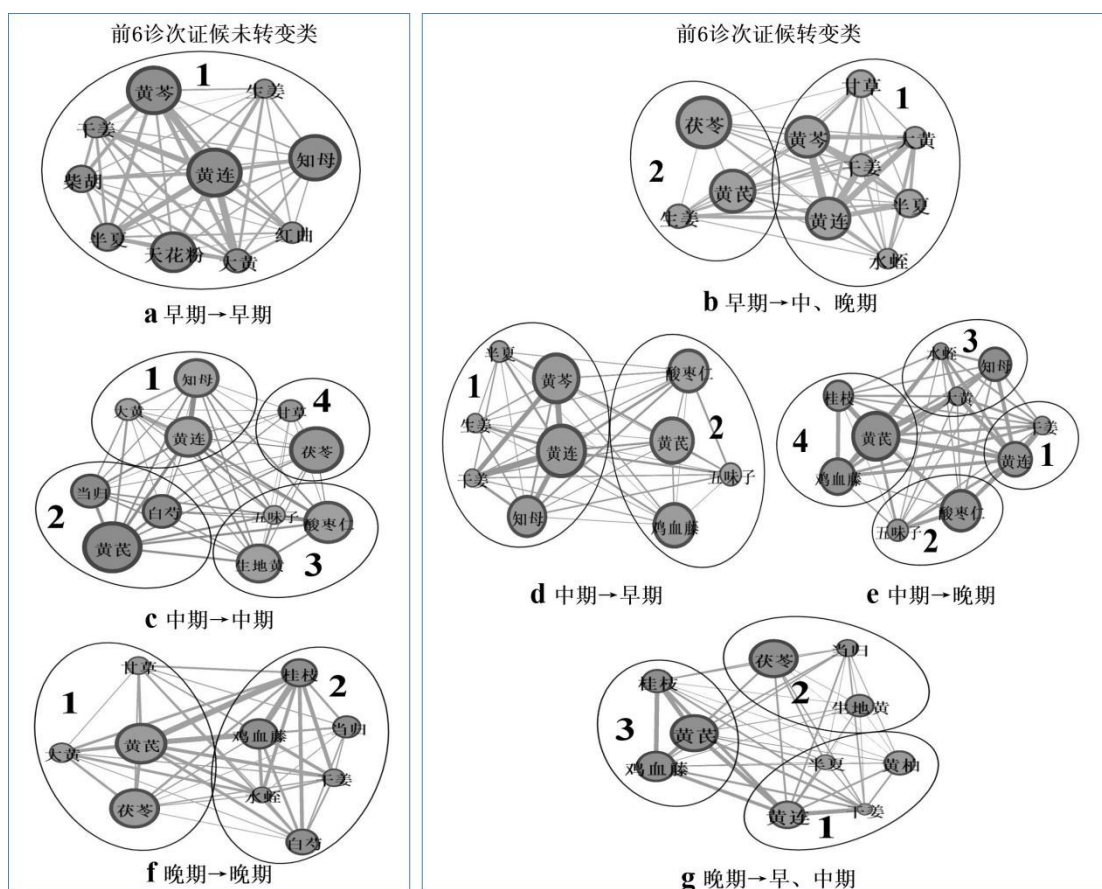


图5 590例2型糖尿病患者不同分期前6个诊次证候未转变和转变患者核心中药社团划分对比图

1) 首诊为早期的患者: 证候未转化者前10味中药同属一个社团, 黄连加权重度最大(平均剂量为29 g, 以下均为平均剂量), 与黄芩(12 g)、大黄(8 g)、干姜(9 g)、半夏(12 g)连接最紧密(图5a)。证候转化者中药分为两个社团, 社团1中黄连加权重度最大(24 g), 与黄芩(23 g)、大黄(6 g)、干姜(6 g)、半夏(9 g)连接紧密; 社团2中因茯苓的剂量最大(47 g)导致其加权重度最大, 但茯苓与其他节点之间连接稀疏; 黄芪(26 g)加权重度虽

不及茯苓, 但与社团1药物连接更紧密(图5b)。

2) 首诊为中期的患者: 证候未转化者中药网络分为4个社团, 加权重度最大的药物分别是黄连(26 g)、黄芪(30 g)、酸枣仁(30 g)、茯苓(33 g), 其中社团1、2、3的药物之间连接最为紧密, 分别属于清热类、滋阴生津类补气、滋阴养血类中药(图5c)。证候向早期转变的患者用药以社团1为主, 黄连(25 g)加权重度最大, 与黄芩(25 g)、知母(15 g)、干姜(4 g)之间连接最紧密, 但与社

团 2 中药连接稀疏 (图 5d); 证候向晚期转变者核心用药分为 4 个社团, 各社团之间连接紧密程度区别不大, 但与图 6c 相比明显新增了水蛭 (6 g)、桂枝 (15 g)、鸡血藤 (24 g) 等具有活血化瘀通络功效的中药节点 (图 5e)。

3) 首诊为晚期的患者: 证候未发生转变与发生转变患者用药差异较大。晚期证候未转变患者中药社团 1 以黄芪加权重度最大 (39 g), 社团 2 以鸡血藤 (25 g) 加权重度最大, 且社团 2 以当归 (14 g)、桂枝 (15 g)、鸡血藤 (25 g)、水蛭 (10 g)、白芍 (16 g) 等养血活血通络类药物为主, 各药物之间均紧密相连 (图 5f); 证候发生转变患者社团 1 的黄连 (12 g)、干姜 (3 g) 与社团 3 的黄芪 (22 g)、鸡血藤 (20 g)、桂枝 (10 g) 连接较为紧密, 而与其他药物之间连接稀疏 (图 5g)。

3 讨论

本研究发现 T2DM 患者多为 40~60 岁的中年人群, 病程主要在 10 年内, 主要是因为中年人罹患 T2DM 风险较高^[21]。早期与中、晚期患者相比在年龄和病程分布上基本一致, 但在性别分布上, 早期男性占比更高, 而中晚期女性则占比更高。相关研究表明, 女性发生糖尿病并发心血管疾病^[22]、抑郁症^[23]、骨质疏松症和癌症^[24]等疾病的几率高于男性, 原因可能在于不同性别的某些潜在的生物学差异, 如体内脂肪的分布不同以及女性在确诊为糖尿病后得到的护理较男性更差^[22]。

综合本研究结果来看, T2DM 的证候整体呈由实到虚的演变, 早期证候以热证为主, 中期证候以热证兼有气虚证或阴虚证为主, 而晚期证候多为气、血、阴、阳、精虚证, 血瘀证贯穿 T2DM 全程; T2DM 早期患者的证候以热证为核心, 且热常与痰、湿、气滞、血瘀等病理因素相结合, 病位集中在脾、胃、肝、胆、肠, 可表现为脾胃湿热、肝胆湿热、胃肠湿热、肝胆郁热、痰热瘀结等复合证候。从中医理论角度来看, 中满内热为 T2DM 早期的核心病机, 其热可以为胃热、肠热、肠胃俱热, 也可以兼见胆热、肝热, 或夹湿夹痰^[25]。临床流行病学调查结果显示, T2DM 早期以肝胃火盛、肝郁气滞、痰瘀化火为主要表现^[26]; 湿热内蕴等病机与糖尿病早期关系密切^[5]; 痰热互结证为早期患者主要证型^[27]。T2DM 中期患者的证候以热证、阴虚、气虚、血瘀证为主, 病位仍然集中在中焦脾

胃。这主要是由于随着病程进展, 热邪持续伤阴耗气虚象渐显, 此阶段虚为表象, 热是根源, 可见热盛伤津、阴虚火旺、气阴两虚、上热下寒等虚实夹杂的临床表现^[28]。徐正正^[29]通过对 157 例 T2DM 患者的回顾性临床调查结果亦显示, 阴虚证在病程 10 年以上的患者中呈现了高度普遍性。T2DM 晚期的患者证候主要分为三类: 46.81% 的患者主要表现为肝肾阴虚精亏证, 23.40% 的患者表现为阳虚寒凝、经络血瘀证, 还有另外 23.4% 的患者表现为脾胃气血两虚。由此可见, T2DM 晚期临床常表现为不同器官的严重损害, 其病机核心可概括为“衰”, 即脏腑气血阴阳的亏耗。并且, 由于正气虚衰, 久病入络, 血脉瘀阻, 气血不畅又可以导致痰、瘀、浊、毒等多种病理产物的堆积, 因此晚期证候通常以虚证为主, 同时血瘀、浊毒的症状也比早中期表现更明显^[30]。

本研究结果显示, 瘀血贯穿 T2DM 早、中、晚期始终, 也是导致 T2DM 合并症的主要原因。T2DM 血瘀证多因病程日久, 正气亏损, 气虚无力推动血运或阴血亏耗, 气血运行失畅导致。由证候社团划分结果可知, T2DM 多为经络瘀阻, 这符合“经年宿病, 病必在络; 久痛必入络, 气血不行”的特点。研究表明, 运用活血化瘀法治疗糖尿病及并发症疗效显著^[31-32], 其作用机制可能在于活血化瘀中药具有扩张血管、加快血流、增加血流量, 从而达到抑制纤维组织增生、纠正并改善血液流变性、消除微循环障碍的作用^[33]。临床经验显示, 瘀血相关病症在起病初期常病情隐匿, 待症状自觉明显时, 实则病程已久^[34]。这表明糖尿病“血瘀”证候往往呈现出随病情发展逐渐加重的特点, 即糖尿病早中期患者仅是在血糖升高的同时伴有不同程度的络脉损伤, 但随着病程进展血瘀逐步加重, 直至晚期并发症阶段出现直观明显的微血管和大血管病变^[35]。因此, 现代医家如仝小林、程益春、查玉明等均主张将活血化瘀贯穿糖尿病治疗全程, 恰当地运用活血化瘀法是影响疗效的关键^[36]。

T2DM 各期患者用药特点整体呈现以黄连为核心的早中期用药和以黄芪为核心的晚期用药, 用药多注重不同的配伍以发挥不同的疗效。本研究结果显示, 55% 的患者按照此治疗大方向有助于保持病情稳定。黄连在早、中期患者的用药中占据核心地位, 黄连主清热泻火燥湿, 归心、脾、胃、肝、胆、肠经, 切中早中期以热为核心病机以及以中焦为核心病位的疾病特点。研究显示, 黄连的核心有

效成分小檗碱在降糖、调节胰岛素分泌、调节胰岛 β 细胞凋亡方面均具有明显效果^[37-38]。但黄连性味苦寒,易伤脾胃,因此在剂量上需要注意根据患者的不同分期灵活变化。早中期患者正值火热内盛时,此时黄连用量宜大。本研究结果显示,黄连在此阶段剂量在 24~29 g。相关研究^[39-40]也表明,糖尿病早中期患者的黄连用量宜大,大剂量的黄连整体降糖效果比小剂量明显。在以黄连为核心药物的基础上,早中期患者需要灵活配伍以应对具体临床情况。如针对黄连苦寒的特性,常配伍干姜顾护脾胃,又能体现辛开苦降的治疗原则;早期热盛的患者可配伍黄芩、知母、天花粉以增加清热泻火之力,同时又可防止热盛伤阴;针对痰热互结的患者可配伍半夏、红曲以化痰消浊;也可与柴胡等疏肝解郁类药物配伍以平郁热;针对中期患者热邪伤气阴的特点,黄连又可与黄芪、白芍、五味子、酸枣仁等补气或养阴类药物配伍。T2DM 晚期患者的用药特点与早中期差别较大,此期以黄芪为核心药物,多配伍鸡血藤、水蛭、桂枝、白芍等,切中晚期虚、瘀的证候特点。对比早、中、晚三期证候未转变患者用药可以发现,早、中期活血化瘀类药物并未占据核心中药社团,直至晚期才大量使用此类药物,符合糖尿病“血瘀”证候随着病情发展逐渐加重的特点。

早期证候向中晚期证候转化和中期证候向晚期证候转化的患者占 20% 左右,且用药与上述证候保持稳定的患者有明显差异。其中中期患者证候向晚期恶变的患者增加了桂枝、鸡血藤、水蛭活血药,故该类患者活血化瘀类用药要比证候未转变的患者比例高很多,因此我们认为瘀血可能是导致部分中期患者疾病进一步向晚期恶化的重要因素。桑基图的结果显示,早期患者相比中期患者发生证候恶化更早且比例更高,分析其原因可能在于,早期患者以实热相关证候表现为主,病情进展较快,较容易出现气虚和阴虚相关表现。相关流行病学调查显示,许多早期患者往往发病伊始即为热证和气虚、阴虚证同时出现^[6],并且早期热型证候患者病程持续较短,病情容易进展,而气阴两虚型患者病程持续相对较长^[28]。此外,少部分中晚期患者存在“中期证候向早期证候转化”与“晚期证候向早、中期证候转化”转化的情况。因中晚期患者证候较为复杂,临床中单纯虚证或者单纯实证患者非常少见,往往是虚、实、寒、热兼夹,在治疗过程中出现证候波动较为正常,并且同一患者在治疗全

过程中因不同医生对病情认知的不同也会出现证候判定的波动。

综上,本研究运用复杂网络社团划分算法、桑基图等数据挖掘方法基于 590 例 T2DM 患者真实世界电子病历数据,总结了 T2DM 证候演变规律和证候与用药配伍之间的关系,可为 T2DM 临床诊疗决策提供借鉴。但由于本研究数据来源限制,导致纳入病例数目较少且中途存在脱落,研究结果未能完整反映出 T2DM 证候长期演变全貌,未来将继续收集更广泛的 T2DM 人群数据对该结果进一步验证。

参考文献

- [1] 李梢. 从维度与阶度探讨中医证候的特征及标准化方法[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 1-4.
- [2] 石白, 倪青. 糖尿病证候研究思路与方法的现状及展望[J]. 环球中医药, 2019, 12(8): 1281-1286.
- [3] 李建生, 张海龙, 王海峰, 等. 慢性阻塞性肺疾病证候演变特点临床调查[J]. 中医杂志, 2017, 58(9): 772-776.
- [4] 王至婉, 李建生, 余学庆, 等. 支气管哮喘不同时期证候演变规律的临床调查研究[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(2): 136-139.
- [5] 牟新, 周迪夷, 庄爱文, 等. 2 型糖尿病和糖尿病肾病人群的中医证候演变规律[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3707-3710.
- [6] 任明, 霍达, 孙晓, 等. 糖尿病前期中医证型分布与演变规律的多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2018, 59(9): 769-772.
- [7] 吕仁和, 张洁荣, 高彦彬. 消渴病(糖尿病)中医分期辨证与疗效评定标准[J]. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54-56.
- [8] 仝小林, 倪青, 魏军平, 等. 糖尿病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 540-547.
- [9] LIAN F, NI Q, SHEN Y, et al. International traditional Chinese medicine guideline for diagnostic and treatment principles of diabetes[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(4): 2237-2250.
- [10] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 162-228.
- [11] 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, 2010.
- [12] BLONDEL VD, GUILLAUME JL, LAMBIOTTE R, et al. Fast unfolding of communities in large networks[J]. J Stat Mech-Theory E, 2008, 32(10): 155-168.
- [13] 孟彩霞, 李楠楠, 张琰. 基于复杂网络的社团发现算法研究[J]. 计算机技术与发展, 2020, 30(1): 82-86.
- [14] LIU B, ZHOU X, WANG Y, et al. Data processing and analysis in real-world traditional Chinese medicine clini-

- cal data: challenges and approaches[J]. Stat Med, 2012, 31(7):653-660.
- [15] 杨晓光, 朱保平. 基于复杂网络的社团发现算法[J]. 南京理工大学学报, 2016, 40(3):267-271.
- [16] ZHOU X, CHEN S, LIU B, et al. Development of traditional Chinese medicine clinical data warehouse for medical knowledge discovery and decision support[J]. Artif Intell Med, 2010, 48(2/3):139-152.
- [17] ZHOU X, PENG Y, LIU B. Text mining for traditional Chinese medical knowledge discovery: a survey[J]. J Biomed Inform, 2010, 43(4):650-660.
- [18] SCHMIDT M. The sankey diagram in energy and material flow management: part I: history[J]. J Ind Ecol, 2008, 12(1):82-94.
- [19] 周忠凯, 赵继龙, 林佳璐, 等. 桑基图的可视化图式在建成环境领域的应用[J]. 山东建筑大学学报, 2017, 32(6):536-544.
- [20] WONGSUPHASAWAT K, GOTZ D. Exploring flow, factors, and outcomes of temporal event sequences with the outflow visualization[J]. IEEE Trans Vis Comput Graph, 2012, 18(12):2659-2668.
- [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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [22] WOODWARD M, PETERS SA, HUXLEY RR. Diabetes and the female disadvantage[J]. Womens Health (Lond), 2015, 11(6):833-839.
- [23] HALEEM DJ, SHEIKH S, FAWAD A, et al. Fasting leptin and glucose in normal weight, over weight and obese men and women diabetes patients with and without clinical depression[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3):757-764.
- [24] MORLING JR, BALKAU B, WILD SH. Diabetes in women: a life-course approach[J]. Menopause Int, 2013, 19(2):87-95.
- [25] 岳仁宋, 王帅, 陈源, 等. 2 型糖尿病早期从火热论治的思考[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9):1691-1692.
- [26] 全小林, 毕桂芝, 甄仲, 等. 2518 例肥胖 2 型糖尿病中医证型分类研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(1):26-28.
- [27] 张延群, 和贵章, 韩清, 等. 2080 例糖尿病中医流行病学调研报告小结[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(12):45-47.
- [28] 冷雪, 谷丽艳, 朱芳. 2 型糖尿病中医证型流行病学调查及其中医病因病机初探[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3):732-735.
- [29] 徐正正. 不同病程糖尿病患者的证候特征[J]. 中医杂志, 2000, 41(1):44-45, 4.
- [30] 关婷婷, 吴淑馨, 杨晓晖, 等. 吕仁和从“虚损劳衰”认识糖尿病及其并发症病机演变经验[J]. 北京中医药, 2020, 39(11):1147-1149.
- [31] 董振华, 季元. 祝谌予治疗糖尿病慢性并发症的经验[J]. 中医杂志, 1997, 38(1):12-14.
- [32] 施赛珠, 陈剑秋, 石志芸. II 型糖尿病中的瘀血证和益气活血药预防其血管病变的疗效观察[J]. 中医杂志, 1989, 30(6):21-24.
- [33] 王景尚, 殷惠军, 陈可冀. 活血化瘀防治糖尿病血管病变作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(11):1397-1400.
- [34] 王磊, 郭翔宇, 刘铜华. 刘铜华“从瘀论治”糖尿病经验[J]. 中医杂志, 2011, 52(S1):35-36.
- [35] 周水平, 全小林, 徐远. 络病的基本概念与病理特点探析[J]. 中医药学刊, 2002, 20(6):724-726.
- [36] 全小林. 糖尿病中医药临床实践循证指南[M]. 北京: 科学出版社, 2016:39-45.
- [37] 马伯艳, 李寒, 李云凤, 等. 黄连及其有效成分降糖作用的研究进展及量效关系[J]. 中成药, 2019, 41(12):2970-2973.
- [38] COK A, PLAISIER C, SALIE MJ, et al. Berberine acutely activates the glucose transport activity of GLUT1[J]. Biochimie, 2011, 93(7):1187-1192.
- [39] 张先慧, 张艳红, 胡照娟, 等. 不同剂量黄连的辛开苦降方降糖效应研究及思考[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5):1547-1549.
- [40] 全小林, 刘文科, 徐国良, 等. 黄连治疗糖尿病的临床剂量及用药经验[J]. 中医杂志, 2011, 52(18):1604-1605.

Laws of Syndrome Evolution of Type 2 Diabetes Mellitus and the Medication Characteristics based on Community Discovery Algorithm in Complex Network

XING Ying¹, PI Min², ZHANG Runshun³, LIU Baoyan⁴, WEN Tiancai⁴

1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 4. National Digital Center of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Objective To analyze the laws of syndrome evolution of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the

medication characteristics, thereby providing references for clinical syndrome differentiation and treatment.

Methods The data was collected from the electronic medical records of 3861 visits of 590 T2DM patients. Records on patient visit time, disease name of western medicine and traditional Chinese medicine, syndromes, Chinese herbal prescriptions and dosage were extracted to establish a database, and the community discovery algorithm in complex network and Sankey diagram were used to analyze the law of syndrome evolution and medication characteristics of early, middle and late onset of T2DM. **Results** Heat pattern and blood stasis pattern were commonly seen in the early-onset of T2DM, while the main syndromes of the middle-onset of T2DM were heat pattern, *yin* deficiency pattern, *qi* deficiency pattern and blood stasis pattern. For the late-onset of T2DM, the disease was mainly located in the kidney, and *yang* deficiency pattern, blood stasis pattern and *qi* deficiency pattern were mostly common. The obvious change of patterns was concentrated in the first six visits (average 76.37 days); 55% of the patients' pattern stages did not change before and after treatment; among the patients with pattern stage changes, the highest syndrome deterioration rate was 15.23% and 7.09% in early-onset and middle-onset, respectively, with an average of 38.85 days and 76.37 days. There were seven types of patients with pattern transformation and non-transformation under different pattern stages. For patients diagnosed as early-onset of T2DM for the first visit, without or with transformations, Huanglian (*Rhizoma Coptidis*) was the core herb (the average dose was 29 g and 24 g respectively; and the following estimates were all expressed as the average dose), and was closely connected with Huangqin (*Radix Scutellariae*, 12 g), Dahuang (*Radix et Rhizoma Rhei*, 8 g), Ganjiang (*Rhizoma Zingiberis*, 9 g), Banxia (*Rhizoma Pinelliae*, 12 g); patients with transformations had a new community of Chinese herbal medicine with Huangqi (*Radix Astragali*, 26 g) as the core. For the patients who were at middle-onset of T2DM with no transformation at the first visit, Huanglian (*Rhizoma Coptidis*, 26 g) was the primary core herb, with closely links among the communities; if the pattern was transformed at the first visit, Shuizhi (*Hirudo*, 6 g), Jixueteng (*Caulis Spatholobi*, 24 g) and Guizhi (*Ramulus Cinnamomi*, 15 g) were newly added in the Chinese herbal medicine community. The medication characteristics of the patients who were at late-onset of T2DM at first visit of unchanged pattern were significantly different with those at early-onset and middle-onset of T2DM; Huangqi (39 g) was the primary core herb for late-onset of T2DM, which was closely connected with Guizhi (*Ramulus Cinnamomi*, 15 g), Jixueteng (*Caulis Spatholobi*, 25 g), Shuizhi (*Hirudo*, 10 g), Danggui (*Radix Angelicae Sinensis*, 14 g) and Baishao (*Radix Paeoniae Alba*, 16 g). **Conclusion** The syndrome evolution of T2DM is characterized by the evolution from excess to deficiency. In the early stage, the syndrome is mainly heat syndrome; in the middle stage, the syndrome is mainly heat syndrome with *Qi* deficiency or *yin* deficiency, while in the late stage, the syndrome is mostly deficiency of *Qi*, blood, *Yin*, *Yang* and essence. Blood stasis syndrome goes through the whole stages of T2DM. Blood stasis may be the main factor leading to the further deterioration of middle-onset of T2DM. In the patients with stable condition, Huanglian (*Rhizoma Coptidis*) as the core herb was mainly used at early-onset and middle-onset of T2DM, while Huangqi (*Radix Astragali*) was used as the core herb at late-onset. The proportion of Chinese herbal medicine aimed at invigorating blood and dissolving stasis gradually increased with the aggravation of the disease.

Keywords type 2 diabetes mellitus; syndrome evolution; medication characteristics; complex network; community discovery algorithm; Sankey diagram; real-world study

(收稿日期: 2020-08-04; 修回日期: 2021-06-30)

[编辑: 柴倩云]