基于 R 语言探讨从肾论治五脏疾病的用药规律 和临床应用 $^{\Delta}$

庞晓霞^{1,2}*,但文超³,徐哲宇¹,李慧美²,李 深²#(1.北京中医药大学研究生院,北京 100029; 2.中国中医科学院广安门医院肾病科,北京 100053; 3.首都医科大学附属北京中医医院皮肤科,北京 100010)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1423-06 DOI 10.14009/j. issn. 1672-2124. 2024. 12. 004



摘 要 目的:基于数据挖掘方法,分析《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版) 所收录的体现从肾论治五脏疾病治疗思路的中成药的用药配伍规律和临床应用。方法:筛选整理《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版) 中的相关中成药数据,运用 R 语言(V4.3.2) 对数据进行分析。结果:共纳入中成药处方 194首,包括 331 味中药,涉及 46 种病证。核心药物为熟地黄、茯苓和当归等 17 味。药物归经以归肾经、肝经为主,四气多为温性、平性,五味多为甘味、苦味。核心药物组合包括"茯苓-熟地黄""山药-茯苓"等 15 对,药物组合相关性最高的为"附子-肉桂""泽泻-牡丹皮-茯苓-山药",潜在药物群有 5 类。临床证素多以肝肾阴虚、脾肾阳虚、瘀血、痰湿水饮为主;治疗以精血并治、阴阳平调、虚实兼顾为核心;在眩晕、耳鸣耳聋、腰痛、痹证等肾系类,肝系类以及气血津液类中应用较多。结论:《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版) 中体现从肾论治五脏疾病的中药多为补益类、利水渗湿类、活血化瘀类药物。本研究可为中医从肾论治五脏疾病的用药规律和临床应用情况提供一定的参考,为新药开发奠定基础。关键词 从肾论治;五脏疾病;数据挖掘;用药规律;临床应用

Medication Rules and Clinical Application of Treating Diseases of the Five Internal Organs from the Perspective of Kidney Function Based on R Language $^{\Delta}$

PANG Xiaoxia^{1,2}, DAN Wenchao³, XU Zheyu¹, LI Huimei², LI Shen²(1. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Nephrology, Guang' anmen Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100053, China; 3. Dept. of Dermatology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: Based on data mining, to analyze the compatibility regularity and clinical application of Chinese patent medicine included in the Pharmacopoeia of the People's Republic of China; Part I (2020 edition), with the treatment thoughts of treating diseases of the five internal organs from the perspective of kidney function. METHODS: Data related to Chinese patent medicine in the Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Part I (2020 edition) were screened and collated, which were analyzed by using R language (V4. 3. 2). RESULTS: A total of 194 formulas of Chinese patent medicine were enrolled, with 331 flavours of Chinese medicine and 46 syndromes included. The core drugs included 17 flavours of Rehmanniae radix praeparata, Poria cocos and Angelicae sinensis radix. The drug meridians were mainly kidney and liver, the four Qi were mostly warm and calm, the five flavours were mostly sweet and bitter. The core drug combinations included 15 pairs of "Poria cocos-Rehmanniae radix praeparata" and "Rhizoma dioscoreae-Poria cocos", the drug combinations with the highest correlation was "Aconiti lateralis radix praeparata-Cinnanmomi cortex" and "Alisma orientale-Cortex moutan-Poria cocos-Rhizoma dioscoreae", and there were 5 potential drug groups. The clinical syndromes were mainly liver-kidney Yin deficiency, spleen-kidney Yang deficiency, blood stasis and phlegm-damp; the treatment was based on the combined treatment of essence and blood, the balance of Yin and Yang; which were more frequently applied in renal system, liver system, Qi, blood and fluid disease including vertigo, tinnitus and deafness, lumbago and paralysis. CONCLUSIONS: The Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Part I (2020 edition) embodies that the Chinese patent medicine treating diseases of the five organs from the perspective of kidney function primarily include drugs that nourish and replenish, promote

Δ基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81973675);中央高水平中医医院临床科研业务费资助项目(No. HLCMHPP2023039)

^{*}硕士研究生。研究方向:中西医结合防治慢性肾脏病。E-mail:pxx125521@163.com

[#]通信作者:主任医师,博士生导师。研究方向:中西医结合防治慢性肾脏病。E-mail:lishen58173@163.com

diuresis, activate blood circulation, and remove blood stasis. This study can provide certain references for the medication rules and clinical application of traditional Chinese medicine treating diseases of the five internal organs from the perspective of kidney function, which lays a foundation for new drug development.

KEYWORDS Treating disease from the perspective of kidney function; Diseases of the five internal organs; Data mining; Medication rule; Clinical application

基于中医整体观念中的"五脏一体观",从肾论治五脏疾 病由来已久,汉代张仲景基于滋肾阴泄心火的治疗思路,以黄 连阿胶汤治疗少阴寒化证之"心中烦,不得卧",开创了从肾论 治五脏疾病的先河。后代医家不断完善和发展从肾论治五脏 疾病的治疗思想,现已广泛应用于肿瘤化疗后骨髓抑制、强直 性脊柱炎、新型冠状病毒感染后遗症等现代医学治疗干预效 果有限的内外妇儿疾病及杂病中[14]。但其现代临床实践情 况以个人小样本医疗经验为主,缺乏系统性的量化挖掘,不利 于从肾论治五脏疾病这一治疗思想的学术发展和临床实践。 《中华人民共和国药典:一部》(2020年版,以下简称"《中国药 典》")收载了大量的经典名方,其在现代临床实践过程中具有 良好的疗效和安全性,具有较大的分析挖掘价值。因此,本研 究旨在运用数据挖掘技术,对《中国药典》所收载的体现从肾 论治五脏疾病治疗思路的中成药进行用药规律和临床应用的 研究,以期为指导现代医疗实践、提高临床用药疗效提供思路 和参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据资料来源于《中国药典》。

1.2 纳入标准

功能或主治中体现"补肾""益肾""滋肾""温肾""固肾" "填精"和"益髓"的中成药。

1.3 排除标准

(1)药物组成为单味药或提取物,如普乐安片、百令胶囊; (2)药物组成相同但剂型、制备工艺不同者,仅录入1个,如五子衍宗丸、五子衍宗片为药物相同但剂型不同的中成药,仅录入五子衍宗丸;(3)药物组成含非天然药物,如卵磷脂、格列本脲。

1.4 数据库建立与数据规范

将中成药的处方名、药物组成、功效、主治和临床症状录入 Microsoft Excel 数据库,并由 2 名研究人员核实,以确保数据的准确性。根据《中国药典》中的"药材与饮片"部分规范涉及的中药名称,对同一中药炮制方法不同者进行统一命名,如"五味子(蒸)""五味子(酒制)"统一规范为"五味子";根据"十四五"规划教材《中医诊断学》对临床症状进行规范,如"经水量少"统一规范为"月经量少"。

1.5 数据分析

通过 Microsoft Excel 软件进行药物频数、性味、归经统计。利用 R 语言(V4. 3. 2)的 arules 程序包分析处方组成的关联规则,并利用 arulesViz 程序包对关联规则可视化;根据 Jaccard 系数计算两两处方之间的相似度并进行可视化。通过 NbClust 包为层次聚类数的选择提供客观依据,并借助 factoextra 包进行可视化。利用 psych 程序包计算两两中药之间的 Phi 相关系数^[5],并通过 pheatmap 进行可视化。最后,通过 tidyverse 程

序包计算中药、症状之间的共现次数,并运用 Vosviewer 与 Cytoscape 3.10 软件进行展示。

2 结果

2.1 单味中药频次统计

本研究共纳入中成药处方 194 首,涉及药物 331 味,累计药物使用频次 1 741 次;其中,使用频次 \geq 25 次的药物有17 味,占总用药次数的 35.99%,将这 17 味药物称为高频药物,见表 1。

表 1 用药频次≥25 次的高频药物(n=1.741)

						,	
序号	药物	频次/次	占比/%	序号	药物	频次/次	占比/%
1	熟地黄	63	3. 62	10	白芍	31	1. 78
2	茯苓	57	3. 27	11	淫羊藿	30	1.72
3	当归	48	2. 76	12	补骨脂	29	1. 67
4	枸杞子	45	2. 58	13	泽泻	28	1.61
5	山药	44	2. 53	14	杜仲	27	1.55
6	黄芪	43	2. 47	15	何首乌	26	1.49
7	菟丝子	37	2. 13	16	地黄	25	1.44
8	五味子	35	2.01	17	丹参	25	1.44
9	牛膝	33	1. 90				

2.2 药类频次分析

根据《中国药典》药物分类标准,对 331 味中药进行分类。 其中,使用频次>50 次的中药类别有 8 类,占总用药次数的 76.91%,将其称为高频药类,见表 2。

表 2 药类频次≥50 次的高频药类(n=1 741)

序号	药类	频次/次	占比/%
1	补益类	786	45. 15
2	利水渗湿类	107	6. 15
3	活血化瘀类	94	5. 40
4	清热类	86	4. 94
5	固涩类	82	4. 71
6	温里类	59	3. 39
7	理气类	53	3. 04
8	解表类	52	2. 99

2.3 性味归经统计

药物的四气分析得出,频次最高的为温性、平性。药物的 五味分析得出,频次最高的为甘味、苦味。归经分析得出,所 用的中药多归肾、肝二经。

2.4 基于关联规则的组方规律

使用 R 语言对 194 首中成药处方进行关联规则分析。根据支持度大小排序,得出频次>30 次的 15 个核心药物组合,见表 3。设置最小置信度为 0.90,最小支持度为 0.10,最大前项数为 5,获得 11 条中药组合关联规则,见表 4。利用 arules Viz 程序包对关联规则可视化,见图 1。

2.5 处方相似度分析

本研究中,处方最大用药味数为 36 味,最小用药味数为 2 味,平均用药味数为(12±6.45)味。两两处方之间的相似度可视化见图 2。

表 3 核心药物组合统计

		טיאו	- 1/1/11/1	-1 -76 F1	
序号	药物组合	频次/次	序号	药物组合	频次/次
1	茯苓,熟地黄	50	9	山药,泽泻,茯苓	33
2	山药,茯苓	47	10	茯苓,泽泻,熟地黄	32
3	山药,熟地黄	42	11	枸杞子,熟地黄	31
4	茯苓,山药,熟地黄	38	12	牡丹皮,熟地黄	30
5	泽泻,茯苓	37	13	山茱萸,熟地黄	30
6	泽泻,山药	36	14	枸杞子,菟丝子	30
7	泽泻,熟地黄	33	15	熟地黄,山药,泽泻	30
8	当归,熟地黄	33			

表 4 药物关联规则分析

后项	前项	置信度	支持度	提升度
泽泻	牡丹皮,山药	1.00	0. 10	5. 25
熟地黄	牡丹皮,泽泻	1.00	0.11	2. 33
熟地黄	牡丹皮,山药	1.00	0.10	2. 33
熟地黄	茯苓,牡丹皮	1.00	0.11	2. 33
熟地黄	牡丹皮,山药,泽泻	1.00	0.10	2. 33
熟地黄	茯苓,牡丹皮,泽泻	1.00	0.10	2. 33
山药	熟地黄,泽泻	0.95	0.12	3. 17
茯苓	熟地黄,泽泻	0.95	0.12	2.44
茯苓	山药,熟地黄,泽泻	0. 94	0.12	2. 44
茯苓	牡丹皮,泽泻	0. 94	0.10	2. 42
山药	茯苓,泽泻	0.91	0. 14	3.05

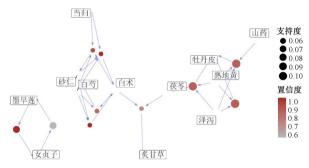


图 1 中成药关联规则网络图

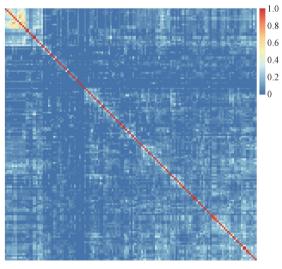


图 2 处方相似性图谱

2.6 聚类结果

根据中医基础知识和专家临床经验,最终确定聚类数为5类。两两中药之间的Phi相关系数见图3,共现网络见图4,聚类展示见图5。

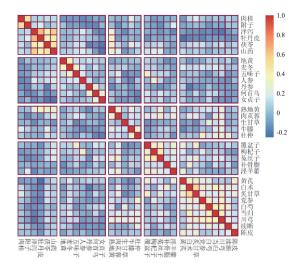
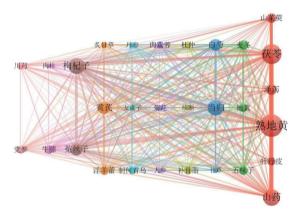


图 3 中药 Phi 相关系数



节点越大,频数越高;同一颜色代表划分为同一聚类。

图 4 共现网络图

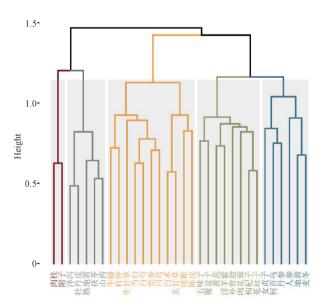


图 5 中药聚类分析结果

2.7 临床主治病证分析

204个临床主治病证可归类为13个科别的46种病证,总频次为235次。频次排序居前3位的病证科别依次为肾系类

(51 次, 21.70%)、肝系类(45 次, 19.15%)和气血津液类(40次,17.02%)。主治的优势病证(频次 \geq 10次)共4种,分别为眩晕(38次)、耳鸣耳聋(17次)、腰痛(16次)和痹证(11次)。运用Cytoscape 3.10软件对处方的症状进行共现网络展示,见图 6。

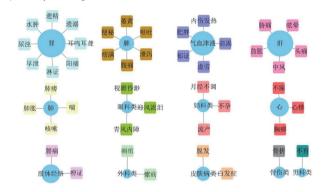


图 6 从肾论治临床主治病证

2.8 临床证素分析

对 194 首中成药处方进行证素分类后发现,临床证素中,肝肾阴虚证占比最大(49次,占36.84%),其次为脾肾阳虚证(20次,占15.04%)。运用 OriginLab 对证型进行展示,见图 7。

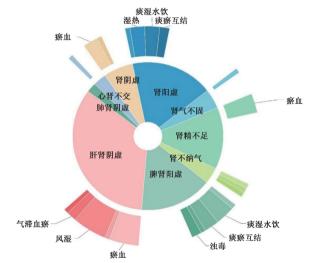


图 7 临床证素分布图

2.9 临床症状-中药关联性分析

整体分析纳入的 331 味中药与 204 个临床主治病证药物 关联性发现,腰酸、眩晕和耳鸣为临床常见症状。治疗腰酸 时,常用药物为熟地黄、当归、菟丝子、茯苓和枸杞子,且腰酸-熟地黄为强相关;治疗眩晕时,常用药物为熟地黄、茯苓、山 药、何首乌和枸杞子,见图 8。

3 讨论

结合数据挖掘结果分析,《中国药典》所收录的体现从肾论治的194首中成药处方、331味药物中,使用频次最多的3味中药为熟地黄、茯苓和当归。熟地黄、当归均为补血药。熟地黄具有补血滋阴、益精填髓的功效,《景岳全书》认为熟地黄为"精血形质中第一品纯厚之药";熟地黄可显著升高血液中的红细胞、血红蛋白水平,具有明显的促进造血功效^[67]。

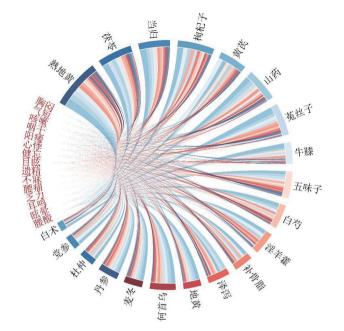


图 8 中药-临床主治病证核心网络

当归补血活血,当归多糖可提高小鼠血清促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子和白细胞介素 3 水平,并通过调节细胞因子水平促进体内造血^[8]。精血同源,精能化血,血能生精,先天之精充盛,则五脏之精赖之有源。《素问·水热穴论》中记载,"肾者,胃之关也,关门不利,故聚水而从其类也"。肾的开合失司,则水液不能正常输布排泄,而成痰饮、格拒等证。茯苓可利水渗湿,使水湿之邪从下焦得出,助肾主水生理功能的正常运行,以治疗津液输布失常类疾病。上述药物可通过与其他药物配伍发挥协同增效效果,如金匮肾气丸、右归丸和七宝美髯丹等。

本研究对 331 味药物进行归类,结果显示,从肾论治所用 药类主要为补益类、利水化湿类和活血化瘀类,与临床证素中 多虚证、兼夹瘀血和痰湿水饮相符合。《素问·三部九侯论》中 记载,"实则泻之,虚则补之"。补益类药物可以补虚扶弱,补 益五脏之气血阴阳,扶助先后天之本。肺主通调水道,脾主运 化水饮,肺脾功能失调,水液输布障碍,则见肺胀、水肿、痰饮 等病。而肾主水、《冯氏锦囊秘录·方脉自汗盗汗合参》中记 载,"盖肾主五液",从肾论治水液代谢病配伍利水渗湿药可发 挥不同程度的利尿作用,如猪苓、泽泻抑制肾小管对钠离子的 重吸收:茯苓素抗醛固酮:泽泻增加心钠素的含量等[9]。肾藏 一身之元阴元阳,肾之阳气具有推动、温煦、振奋气血的作用, 《医理真传·卷二》中记载,"阳气不足,稍有阻滞,则百病丛 生"。肾阳气虚,则血行推动无力,见血脉瘀滞,故五脏之血瘀 诸症可从肾论治。全国名中医王阶基于"血管-脏腑-证治"之 间的关联,强调运用补肾活血通脉法治疗心肌梗死后心力衰 竭、慢性静脉功能不全、下肢深静脉血栓形成等静脉系统 疾病[10]。

结合药物聚类分析结果,得到5类常用药物组合。(1)聚类1为肉桂、附子组合。肉桂、附子为大辛大热之品,可补火助阳,且肉桂可引火归原,使肾元虚衰之浮阳回归下焦。《本

草求真》中记载,肉桂"大补命门相火,益阳治阴"。肉桂常与 附子配伍,治疗肾阳不足,命门火衰,腰膝冷痛诸疾,如右归 丸、济生肾气丸等[11]。阳虚则寒,寒瘀密切相关,《素问·调经 论》中记载,"寒独留,则血凝泣,凝则脉不通"。《神农本草 经》中记载附子主"破癥坚积聚,血瘕"。研究结果表明,附子 多糖可降低中性鞘磷脂酶的活性和神经酰胺含量,从而改善 血管平滑肌细胞钙化[12]。《药性论》中记载,肉桂"主破血,通 利月闭"。附子和肉桂配伍,既可以补火助阳以资生之本,又 可以逐瘀通脉破瘀之标。(2)聚类2为泽泻、牡丹皮、山药、熟 地黄和茯苓的组合,出自六味地黄丸,本研究中多个高频药对 和关联规则中高置信度的药物组合也均出自该方。结合症状-中药关联性分析发现, 六味地黄丸加减配伍多用于治疗腰痛、 眩晕、耳鸣病证。《素问·脉要精微论》中记载,"腰者,肾之 府";《灵枢·海论》中记载,"脑为髓之海"。肾阴不足,髓窍失 养,故见腰痛、眩晕、耳鸣。 六味地黄丸可通过稳定 Ⅰ型、Ⅱ型 胶原蛋白含量及其基因表达,保护椎间盘细胞外基质[13]。现 代药理学研究结果表明,六味地黄丸具有神经保护、提高免疫 功能、调节内分泌等作用[14-17],在2型糖尿病、骨质疏松、恶性 肿瘤等疾病的防治中疗效显著[18-20]。(3)聚类3为牛膝、杜 仲、生甘草、当归、白芍、党参、川芎、白术、炙甘草、续断和陈皮 组合,出自八珍汤与独活寄生汤。八珍汤益气补血。天津中 医药大学张伯礼教授认为,虚实辨证,气血当先[21]。气血冲 和,则五脏充盛。杜仲、续断和牛膝均可补肝肾强筋骨,牛膝 的有效成分山柰酚可通过抑制破骨细胞自噬和成骨细胞凋亡 起到保护骨骼的作用[22]。独活寄生汤可能通过靶向基质细胞 衍生因子-1/ 趋化因子 CXC 基序受体 4/核因子 κB 通路中的 多个分子来抑制促炎介质的产生和腰椎间盘细胞外基质的降 解,以缓解腰痛症状[23]。(4)聚类 4 为五味子、覆盆子、黄芪、 淫羊藿、补骨脂、肉苁蓉、枸杞子和菟丝子。该聚类为五子衍 宗丸加减,五子衍宗丸可补肾填精种子,其机制可能与调节肠 道菌群从而提高精子质量有关[24]。淫羊藿补肾阳、祛风湿、强 筋骨,可温阳鼓舞气血,与补骨脂、肉苁蓉相配,无附子、肉桂 过于温燥伤阴之谀而共奏补肾阳益精血之功。以上诸药加减 的补肾助阳健骨方可健脾益气,补肾阳强筋骨,增加骨密度, 改善伤锥形态,促进脾肾气阳两虚证老年骨质疏松性脊柱压 缩性骨折患者的骨愈合[25]。(5)聚类 5 为女贞子、何首乌、丹 参、人参、地黄和麦冬。 其中女贞子、何首乌可肝肾精血同补, 合丹参补中寓通,合人参、麦冬、地黄气阴双补兼降肾之虚火。 综上可知,从肾论治药物组合以益肾为根,强调阴阳平调,精 血同补。

从肾论治五脏疾病的临床主治病证广泛,多见肾系类、肝系类和气血津液类病,体现了中医滋水涵木、益火补土的整体观念。《素问·阴阳应象大论》中记载,"肾生骨髓,髓生肝"。肾属水,肝属木,肾为肝之母脏,虚则补其母,治肾即是治肝,故滋水涵木法在胁痛、鼓胀、眩晕等肝系病中应用较多。动物研究结果表明,给予左归丸补肾治疗可改善肝肾精血亏虚证动物模型的肝再生^[26]。临床研究结果表明,补肾健脾中药可以促进 Th9 细胞的恢复,与核苷(酸)类似物有协同增效治疗

慢性乙型肝炎的作用^[27]。肾为先天之本,为人体脏腑阴阳之本。《景岳全书·传忠录·命门余义》中记载,"命门(即肾)为元气之根,为水火之宅。五脏之阴气,非此不能滋;五脏之阳气,非此不能发"。肾阳虚不能温煦振奋脾阳,脾阳化生并布散水谷精微失司,气血生化乏源,津液输布障碍,故临床证素多见脾肾阳虚,兼夹实证以痰湿水饮为主,病证以水肿、肥胖、虚劳等气血津液类病多见。临床中,益火补土法在气血津液类病多有应用,如真武汤、实脾散等。

综上所述,从肾论治五脏疾病常用药物性温、平,味甘、苦,多归肾、肝经;组合相关性最高的为"附子-肉桂""泽泻-牡丹皮-茯苓-山药";药物组合具有温阳、益阴、补血、益气、渗湿、活血的作用,注重精血并治,阴阳平调,虚实兼顾,其临床证素以肝肾阴虚、脾肾阳虚、瘀血、痰湿水饮多见,在眩晕、耳鸣耳聋、腰痛、痹证等肾系病、肝系病和气血津液病中应用较多。

本研究可为探究中医从肾论治五脏疾病的用药规律和临床应用情况提供一定的参考。本研究的不足之处在于,以《中国药典》收载的中成药处方为研究对象,存在选择偏倚,具有一定的局限性。后期研究将结合中国知网、Web of Science等数据库中从肾论治五脏疾病的最新研究进展文献,以期为从肾论治五脏疾病提供更多的临床指导,为基于从肾论治五脏疾病的中药新药研发奠定前期基础。

参考文献

- [1] 陈朝远, 李晓凤, 陈汉江, 等. 基于五脏相通理论从肾论治抽动障碍[J]. 中医学报, 2023, 38(12); 2505-2511.
- [2] 康宁,王宇立,方志红.基于"诸寒收引,皆属于肾"探讨从肾论治胃癌化学疗法后骨髓抑制[J].上海中医药杂志,2023,57(11):17-21.
- [3] 李璇, 庞亚飞, 张兰玲, 等. 补肾强督治尪汤加减治疗强直性 脊柱炎合并心血管受累患者的临床观察[J]. 中国医院用药评 价与分析, 2024, 24(6): 667-671.
- [4] 张芹,周思远,刘如秀.名中医刘如秀从肾论治新型冠状病毒感染后心律失常经验[J].陕西中医,2023,44(11):1606-1608
- [5] 但文超,赵国桢,何庆勇,等.中医药处方数据挖掘的常见问题辨析与展望[J].中国中药杂志,2023,48(17):4812-4818.
- [6] GONG P Y, TIAN Y S, GUO Y J, et al. Comparisons of antithrombosis, hematopoietic effects and chemical profiles of dried and rice wine-processed Rehmanniae Radix extracts [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 231: 394-402.
- [7] BIAN Z, ZHANG R, ZHANG X, et al. Extraction, structure and bioactivities of polysaccharides from Rehmannia glutinosa; A review [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 305; 116132.
- [8] TIAN Y, SHEN X, HU T, et al. Structural analysis and bloodenriching effects comparison based on biological potency of Angelica sinensis polysaccharides [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1405342.
- [10] 李军, 孙语男, 王阶. 基于"血管-脏腑-证治"防治泛血管疾病的中医思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(10): 187-

- 195.
- [11] 侯小涛, 陈晓璐, 郝二伟, 等. 基于谱效关系的肉桂改善肾阳 虚作用的质量标志物(Q-Marker)研究[J]. 中草药, 2021, 52 (9); 2597-2607.
- [12] 陈燕亭,宋艳,陆立鹤.附子多糖抑制血管平滑肌细胞钙化的神经酰胺机制[J].中山大学学报(医学科学版),2020,41(1):69-75.
- [13] 徐无忌,李悦,原超. 六味地黄丸含药血清对椎间盘 I 型和 II 型胶原表达的影响[J]. 中国组织工程研究,2013,17(26):4857-4864.
- [14] 张雪, 佟玉良, 夏天利, 等. 六味地黄丸人血、人脑成分分析 [J]. 中成药, 2023, 45(11); 3534-3539.
- [15] 陶鹏宇. 六味地黄丸通过 PI3k/mTOR/AKt 通路防治糖尿病肾病的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [16] CHENG X R, QI C H, WANG T X, et al. Characteristics of the traditional Liu-Wei-Di-Huang prescription reassessed in modern pharmacology[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(2): 103-121.
- [17] SUN X Y, WU B, GENG L G, et al. Xiaokang Liuwei Dihuang decoction ameliorates the immune infertility of male rats induced by lipopolysaccharide through regulating the levels of sex hormones, reactive oxygen species, pro-apoptotic and immune factors [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111514.
- [18] ZHENG W J, WANG G F, ZHANG Z, et al. Research progress on classical traditional Chinese medicine formula Liuwei Dihuang pills in the treatment of type 2 diabetes [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109564.

(上接第1422页)

- [21] Department of Health & Social Care. DHSC reporting requirements for medicines shortages and discontinuations [EB/OL]. (2021-04-21) [2024-07-01]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment _ data/file/979531/DHSC_Reporting_Requirements_for_Medicines_Shortages_and_Discontinuations.pdf.
- [22] The Association of the British Pharmaceutical Industry. Notification and management of medicines shortages: best practice guidelines [EB/OL]. [2024-07-01]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/237064/dh_063441.pdf.
- [23] British Generic Manufacturers Association. Notification and management of medicines shortages: best practice guidelines [EB/OL] [2024-07-01]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment _ data/file/237071/dh_063440_1_.pdf.
- [24] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发医疗机构短缺药品分类分级与替代使用技术指南的通知: 国卫办药政函[2019]625号[EB/OL]. (2019-07-12)[2024-07-01]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/18/content_5453139.htm.
- [25] 刘青泽,韩月,朱虹,等. 国内外短缺药品监测预警体系对比 分析[J]. 中国药业, 2019, 28(18): 1-4.

- [19] 白津硕. 六味地黄丸治疗肝肾阴虚型原发性骨质疏松症临床疗效的荟萃分析[D]. 辽宁中医药大学, 2018.
- [20] 于彬,顾恪波,王逊,等. 孙桂芝治疗恶性黑色素瘤经验[J]. 北京中医药,2016,35(12):1153-1155.
- [22] WONG S K, CHIN K Y, IMA-NIRWANA S. The osteoprotective effects of kaempferol: the evidence from in vivo and in vitro studies [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3497-3514.
- [23] LIU Z C, WANG Z L, HUANG C Y, et al. Duhuo Jisheng decoction inhibits SDF-1-induced inflammation and matrix degradation in human degenerative nucleus pulposus cells in vitro through the CXCR4/NF-κB pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(6): 912-922.
- [24] 王永超,赵慧玲,宋蕾,等.基于肠道菌群探讨五子衍宗丸对少弱精子症的作用[J].中华中医药学刊,2023,42(3):219-222.
- [25] 李儒杰,寇楠,庞超平,等.补肾助阳健骨方对脾肾气阳两虚证老年骨质疏松性脊柱压缩性骨折患者的临床疗效[J].中成药,2024,46(1):337-339.
- [26] 李瀚旻, 高翔. "肾生骨髓,髓生肝"的科学内涵[J]. 中医杂志, 2006, 47(1): 6-8.
- [27] 刘肄辉, 张永华, 刘莉, 等. Th9 细胞在乙肝病毒感染炎症过程中的变化及健脾补肾法对其的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(1): 128-130.
 - (收稿日期:2024-05-30 修回日期:2024-08-12)
- [26] The Economist Intelligence Unit Limited. Cancer medicines shortages in Europe: policy recommendations to prevent and manage shortages [EB/OL]. [2024-07-01]. https://www.esmo.org/content/download/199478/3584846/1/Cancer-Medicines-Shortages-in-Europe.pdf.
- [27] World Health Organization. Addressing the global shortages of medicines, and the safety and accessibility of children's medication [EB/OL]. (2016-0324) [2024-07-01]. https://apps. who. int/ gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_42-en. pdf.
- [28] European Association of Hospital Pharmacists. Position paper on medicines shortages [EB/OL]. [2024-07-01]. https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_position_paper_on_medicines_shortages_june_2019.pdf.
- [29] World Health Organization. Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems[J]. WHO Drug Information, 2016, 30(2): 180-185.
- [30] European Medicine Agency. Good practice guidance for communication to the public on medicines 'availability issues [EB/OL].

 (2019-07-04) [2024-07-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guidance-communication-public-medicines-availability-issues en.pdf.
- [31] 张伶俐, 陈哲, 曾力楠, 等. 全球短缺药品监测制度的循证评价[J]. 中国药房, 2017, 28(34): 4753-4758.
 - (收稿日期:2024-08-02 修回日期:2024-11-14)