

基于复杂网络的2型糖尿病治疗药物分析[△]

许少杰^{1*}, 杨帆¹, 李海英¹, 邹兆重¹, 李忆琴² (1. 中山市博爱医院药学部, 广东中山 528403; 2. 中山市博爱医院内分泌科, 广东中山 528403)

中图分类号 R969.3; R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)12-1668-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.19

摘要 目的: 挖掘治疗2型糖尿病的用藥規律, 為臨床治療提供參考。方法: 收集我院2012年1月—2017年6月807例2型糖尿病患者的臨床數據資料, 借助Gephi 0.9.1軟件構建藥物配伍複雜網絡及各子網絡的可視化圖譜; 運用MATLAB R2014a軟件進行主題模型挖掘, 並從節點距離、度中心性兩個方面進行複雜網絡、子網絡和社團重疊結構分析, 篩選出治療2型糖尿病及其併發症的核心藥物。結果與結論: 本研究構建的藥物配伍複雜網絡共有節點119個, 邊24 412條, 最大邊權重為378, 使用頻次較高的藥物包括門冬胰島素注射液、氟伐他汀鈉緩釋片、鹽酸二甲雙胍片、阿卡波糖片等。該網絡的平均距離為1.89, 最大距離為4; 89.90%的藥物的距離為1或2, 各藥物間的聯繫較為緊密; 門冬胰島素注射液(0.914)、鹽酸二甲雙胍片(0.887)、伏格列波糖片(0.866)是該網絡中的核心藥物。共挖掘典型主題4個, 分別為周圍神經病變、外周血管病變、脂代謝異常、微細血管病變。子網絡分析結果顯示, 各典型主題均以降糖治療為基礎, 並輔以神經營養、降壓、調脂以及改善視網膜病變的藥物等。通過複雜網絡分析所得的用藥規律與2型糖尿病相關指南及臨床實際相符, 該方法在臨床數據挖掘中具有一定意義。

关键词 复杂网络; 数据挖掘; 2型糖尿病; 用药规律; 子网络; 社团重叠; 核心药物

Analysis of Treatment Drugs for Type 2 Diabetes Based on Complex Network

XU Shaojie¹, YANG Fan¹, LI Haiying¹, ZOU Zhaozhong¹, LI Yiqin² (1. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Bo'ai Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China; 2. Dept. of Endocrinology, Zhongshan Bo'ai Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To excavate the drug use rules of type 2 diabetes, and to provide reference for clinical treatment. METHODS: Clinical data of 807 patients with type 2 diabetes were collected from our hospital during Jan. 2012-Jun. 2017. Complex network and subnetworks for drug compatibility and their visual chromatograms were established by Gephi 0.9.1 software. MATLAB R2014a software was used for topic model mining. The complex network, subnetworks and the overlapping structures of community were analyzed in respects of node distance and degree centrality. Core drugs for type 2 diabetes were screened. RESULTS & CONCLUSIONS: The drug complication complex network established in the study included 119 nodes and 24 412 edges with maximum edge weight of 378. Drugs with high frequency included Insulin aspart injection, Fluvastatin sodium extended release tablets, Metformin hydrochloride tablets, Acarbose tablets, etc. Average distance of network was 1.89, and maximum distance was 4. The distance of 89.90% drugs was 1 or 2, and the links between the various drugs were close. Insulin aspart

- [5] GONSER S, WEBER E, FOLKERS G. Peptides and polypeptides as modulators of the immune response: thymopentin: an example with unknown mode of action[J]. *Pharm Acta Helv*, 1999, 73(2):265-273.
- [6] 国家药品不良反应监测中心. 关注胸腺肽注射剂的严重过敏反应[J]. *中国社区医师*, 2011, 27(41):8.
- [7] 蔡雪峰, 谈弋, 赵瑛, 等. 小牛血去蛋白提取物的临床应用进展[J]. *中国药师*, 2016, 19(2):338-341.
- [8] 江国庆, 范艾红. 静滴素高捷片引起局部急性坏死1例[J]. *中国药学杂志*, 1994, 29(10):627.
- [9] 陈晨, 周福永, 李静静. 小牛血去蛋白提取物注射剂致不良反应文献分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(38):3617-3618.
- [10] BOLDT J. The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units? [J]. *Anesth Analg*, 2000, 91(4):887-895.
- [11] VERMEULEN LC JR, RATKO TA, ERSTAD BL, et al. A paradigm for consensus. The university hospital consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions[J]. *Arch Intern Med*, 1995, 155(4):373-379.
- [12] 吴国豪. 白蛋白临床不合理应用及其使用指征[J]. *药物不良反应杂志*, 2008, 10(4):261-263.

[△] 基金项目: 中山市科学技术局科学事业费项目(医疗卫生)(No. 中山科发[2015]170号-2015B1180)

* 主管药师。研究方向: 临床药学主题模型构建与数据挖掘。电话: 0760-88776012。E-mail: xushaojies@163.com

(收稿日期: 2017-08-14 修回日期: 2018-05-08)

(编辑: 周 箐)

injection (0.914), Metformin hydrochloride tablets (0.887) and Voglibose tablets (0.866) were core drugs of the network. Totally 4 typical topics were excavated, including peripheral neuropathy, peripheral vascular disease, abnormal lipid metabolism and microangiopathy. Results of subnetwork analysis showed that typical topics were based on hypoglycemic therapy and supplemented by neurotrophic drugs, antihypertensive drugs, lipid regulating drugs and drugs for improvement of retinopathy. Complex network analysis showed that drug use regularity was in line with related guideline of type 2 diabetes and clinical practice. The method has practical significance of data mining in clinic.

KEYWORDS Complex network; Data mining; Type 2 diabetes; Medication rules; Subnetwork; Overlapping community; Core drugs

复杂网络可以看作是一个节点众多且节点间关系错综复杂的网络结构。随着对网络研究的深入发展,网络科学逐渐成为一门交叉学科,对计算机科学、物理学、生物学、数学乃至社会学和管理学等领域的研究均有着深远的影响。例如,阿里巴巴、腾讯、百度、京东等知名企业都在密切关注着网络数据的挖掘与分析,以期发现其中隐藏的规律并预测未来的行为^[1]。网络科学有着广泛的实际应用前景,近年来也逐渐被应用于医学领域隐性知识的探索与研究^[2]。

2013年中华医学会糖尿病学分会公布的糖尿病流行病学调查报告显示,20岁以上人群糖尿病的患病率为9.7%,约1.5亿人,我国已成为世界上糖尿病患者人数最多的国家^[3]。随着糖尿病病情的进展,患者容易出现累及心脑血管、神经、肾等多种威胁生命的慢性并发症,且相关治疗费用占全部医疗支出的绝大部分,给患者家庭及社会造成了沉重的经济负担^[3]。因此,对糖尿病及其并发症进行有针对性的药物治疗,具有重要的现实意义。为此,本研究采用复杂网络分析方法,对2型糖尿病患者的临床数据资料进行整理及网络化处理,构建药物配伍复杂网络,并对网络信息进行统计分析,同时在主题挖掘的基础上,对相应子网络中的社团重叠结构进行分析,挖掘其中隐藏的核心药物,从而归纳临床治疗2型糖尿病的用药规律,以期为其临床治疗提供数据支持与参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的2型糖尿病诊断及分型标准^[4];(2)年龄>18岁;(3)临床数据资料完整。排除标准:(1)糖耐量受损(IGT)、空腹血糖异常(IFG)者;(2)诊断为1型糖尿病患者;(3)继发性糖尿病患者;(4)妊娠期糖尿病患者;(5)其他特殊类型糖尿病患者。

1.2 研究对象

收集2012年1月—2017年6月我院收治的2型糖尿病住院患者的临床数据资料。共纳入2型糖尿病患者807例,其中,男性456例(56.51%),女性351例(43.49%);年龄24~91岁,平均年龄(51.93±14.83)岁;

首次住院471例(58.36%),再次住院336例(41.64%);平均住院时间(12.55±4.90)d;共涉及药物119种,患者用药最多的有14种,最少的有5种,平均用药(10.43±3.57)种。

1.3 研究方法

对纳入患者的临床数据资料进行回顾性分析,包括:(1)患者的住院号、性别、年龄、入院日期、住院时间、住院次数;(2)药物名称、规格、剂量、给药方式、频次及医嘱起止日期;(3)出院诊断等。

1.4 数据处理

本研究以药物为节点,药物间的配伍关系为边,药物配伍的频次为边权重(即药物联合应用的频次数)进行分析。采用SPSS 22.0软件录入数据,节点度值的正态性分布检验采用Shapiro-Wilk检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数或率表示。采用Gephi 0.9.1软件构建药物配伍复杂网络及各子网络的可视化图谱;运用MATLAB R2014a软件的“Statistics toolbox”模块对该网络信息进行主题模型挖掘^[5];借助MATLAB R2014a软件的“Network analysis toolbox”模块,从节点距离、度中心性两个方面进行复杂网络、子网络和社团重叠结构分析^[6]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物配伍复杂网络的基本数据

以807例2型糖尿病患者的临床数据资料为基础,构建对应的药物配伍复杂网络。该网络共有节点119个,边24 412条,最大边权重为378。高频(药物频次/病例数×100% > 8%)药物配伍复杂网络见图1(图中,节点颜色的深浅反映其度中心性的大小,下同)。使用频次较高的药物包括门冬胰岛素注射液、氟伐他汀钠缓释片、盐酸二甲双胍片、阿卡波糖片等,详见表1。

2.2 药物配伍复杂网络的距离分析

复杂网络中连接两个节点最短路径上的边数称为这两个节点之间的距离。该药物配伍复杂网络的平均距离为1.89,最大距离为4(距离为1表示两药直接相连,距离为2表示两药需要第3个药物间接相连,以此类推)。该网络中大多数药物(89.90%)的距离为1或2,提示各药物间的联系较为紧密,详见表2[表中,“频数”为

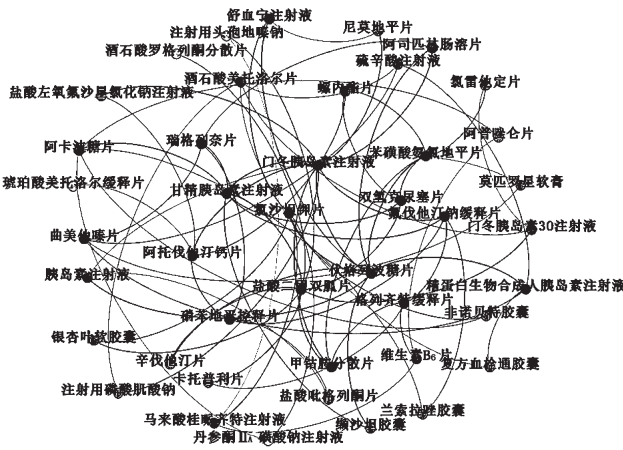


图1 高频药物配伍复杂网络

Fig 1 Drug compatibility complex network of high-frequency drugs

表1 高频药物(前20位)的使用频次

Tab 1 Frequency of high-frequency drug use(top 20)

药物	使用频次	药物	使用频次
门冬胰岛素注射液	562	阿司匹林肠溶片	273
氟伐他汀钠缓释片	432	瑞格列奈片	257
盐酸二甲双胍片	429	精蛋白生物合成人胰岛素注射液	237
阿卡波糖片	406	格列齐特缓释片	211
伏格列波糖片	387	维生素B ₆ 片	208
甲钴胺分散片	335	苯磺酸氨氯地平片	204
氯沙坦钾片	326	盐酸吡格列酮片	189
甘精胰岛素注射液	302	门冬胰岛素30注射液	178
小牛血去蛋白提取物注射液	295	马来酸桂哌齐特注射液	176
阿托伐他汀钙片	288	酒石酸美托洛尔片	159

某一特定距离在网络中出现的次数;“比率”为频数占总频数的比例;“有效率”为频数占剔除缺失样本后的总频数的比例(本研究无缺失样本);“累积率”为各距离对应有效率的合计值]。

表2 药物配伍复杂网络的距离分析

Tab 2 Distance analysis of drug compatibility complex network

距离	频数	比率,%	有效率,%	累积率,%
4	105	0.81	0.81	0.81
3	1 202	9.29	9.29	10.10
2	8 750	67.60	67.60	77.70
1	2 886	22.30	22.30	100
合计	12 943	100	100	

2.3 药物配伍复杂网络的中心性研究

中心性研究可以挖掘出复杂网络中的重要节点,具有重要的实际应用价值。本文采用标准化的度中心性(即网络中某节点与其相邻节点实际连接的边数除以该节点在网络中的理论最大连接边数)来描述某节点在网络中的重要性,节点的度中心性越大,说明其在网络中越重要^[7]。本研究结果显示,该药物配伍复杂网络中各药物节点的度中心性呈负偏态分布,119种药物中,只有少数几个药物节点的度中心性较大[门冬胰岛素注射液

(0.914)、盐酸二甲双胍片(0.887)、伏格列波糖片(0.866)、甘精胰岛素注射液(0.814)、小牛血去蛋白提取物注射液(0.783)、氟伐他汀钠缓释片(0.782)、氯沙坦钾片(0.755)、阿托伐他汀钙片(0.731)],是网络中的核心药物,详见表3。而绝大多数药物节点的度中心性均小于0.5。

表3 药物的度中心性(前16位)

Tab 3 Degree centrality of drugs (Top 16)

药物	度中心性	药物	度中心性
门冬胰岛素注射液	0.914	阿司匹林肠溶片	0.673
盐酸二甲双胍片	0.887	甲钴胺分散片	0.648
伏格列波糖片	0.866	格列齐特缓释片	0.588
甘精胰岛素注射液	0.814	精蛋白生物合成人胰岛素注射液	0.576
小牛血去蛋白提取物注射液	0.783	苯磺酸氨氯地平片	0.568
氟伐他汀钠缓释片	0.782	维生素B ₆ 片	0.549
氯沙坦钾片	0.755	阿卡波糖片	0.505
阿托伐他汀钙片	0.731	瑞格列奈片	0.498

2.4 药物配伍复杂网络的主题模型研究

本课题组前期通过主题模型研究共挖掘出4个2型糖尿病的典型主题(见表4)^[8],分别以周围神经病变、外周血管病变、脂代谢异常和微细血管病变为主要特征,4个主题的病例数之和占总病例数的90.8%,能很好地体现2型糖尿病并发症的分布特征。

表4 主题模型及分布概率^[8]

Tab 4 Topic model and distribution probability^[8]

主题主要特征	主题分布概率	节点数
周围神经病变	0.306 2	52
外周血管病变	0.257 1	55
脂代谢异常	0.218 5	48
微细血管病变	0.189 7	59

2.5 药物配伍子网络的社团重叠结构研究

复杂网络由多个子网络构成,对子网络的研究可以了解复杂网络的整体结构。在药物配伍复杂网络中,药物配伍子网络可理解为某一特定并发症患者的用药集。对子网络的社团重叠区域进行研究,可以提取出该子网络的社团重叠结构,即是子网络的核心节点,可以理解为子网络的核心药物^[6](即针对某一特定并发症患者的核心药物)。

对“2.4”项下4个典型主题分别建立相应的子网络,详见图2。以支持度10%为阈值,采用派系过滤算法(Clique percolation method, CPM)^[8]对子网络进行社团重叠结构分析,得出药物配伍子网络的核心药物,结果见表5。从图2及表5可以看出,各典型主题均以降糖为基础,辅以对治疗方案。其中,周围神经病变辅以硫辛酸注射液、甲钴胺分散片、维生素B₆片等营养神经的药物;外周血管病变辅以氯沙坦钾片、苯磺酸氨氯地平片、酒石酸美托洛尔片等降压药物;脂代谢异常辅以他汀类调脂药物;微细血管病变辅以氯沙坦钾片、复方血

栓通胶囊等具有肾脏保护作用的降压药物及改善视网膜病变的药物。

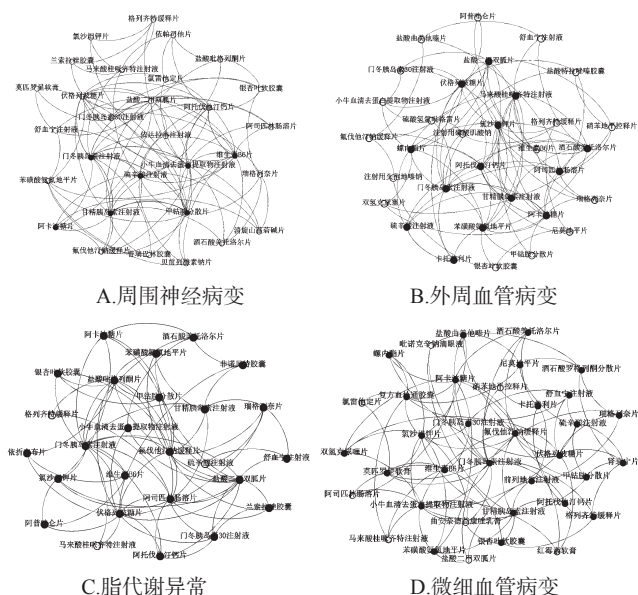


图2 药物配伍子网络

Fig 2 Drug compatibility subnetworks

表5 药物配伍子网络的核心药物

Tab 5 Core drugs in drug compatibility subnetworks

子网络(主题主要特征)	核心药物(度中心性)
周围神经病变	门冬胰岛素注射液(0.923)、甘精胰岛素注射液(0.898)、盐酸二甲双胍片(0.887)、伏格列波糖片(0.832)、硫酸辛注射液(0.830)、小牛血去蛋白提取物注射液(0.802)、甲钴胺分散片(0.788)、阿托伐他汀钙片(0.734)、维生素B ₁₂ 片(0.435)
外周血管病变	门冬胰岛素注射液(0.914)、甘精胰岛素注射液(0.909)、盐酸二甲双胍片(0.903)、阿卡波糖片(0.855)、伏格列波糖片(0.854)、马来酸桂哌齐特注射液(0.837)、阿司匹林肠溶片(0.814)、阿托伐他汀钙片(0.786)、氯沙坦钾片(0.721)、苯磺酸氨氯地平片(0.702)、酒石酸美托洛尔片(0.684)、螺内酯片(0.667)
脂代谢异常	门冬胰岛素注射液(0.891)、盐酸二甲双胍片(0.887)、伏格列波糖片(0.785)、氟伐他汀钠缓释片(0.763)、阿司匹林肠溶片(0.758)、盐酸吡格列酮片(0.574)
微细血管病变	门冬胰岛素注射液(0.905)、甘精胰岛素注射液(0.874)、伏格列波糖片(0.802)、氯沙坦钾片(0.800)、小牛血去蛋白提取物注射液(0.759)、氟伐他汀钠缓释片(0.728)、阿卡波糖片(0.667)、复方血栓通胶囊(0.648)

3 讨论

本研究以药物为节点、药物间的配伍关系为边,药物配伍的频次为边权重,构建药物配伍复杂网络,通过计算和分析复杂网络的平均距离、度中心性及社团重叠结构等特征量度,挖掘网络中隐藏的规律。网络的平均距离体现了网络中药物间联系的紧密度^[6],本研究构建的药物配伍复杂网络的平均距离为1.89,表明其中药物的联系比较紧密;节点的度中心性可提示网络中的核心药物^[7],本研究结果显示,门冬胰岛素注射液、盐酸二甲双胍片、伏格列波糖片的度中心性分别为0.914、0.887、0.866,是网络中的核心药物。

社团重叠结构是指内部节点联系紧密而与外部节点联系稀疏的结构,在药物配伍复杂网络中,可以把子网络的社团重叠结构看作某一特定并发症患者的核心治疗药物^[1]。在实际的复杂网络中,社团间存在某种程

度上的相互重叠,有些节点可以同时属于不同的社团,对社团重叠区域的节点进行研究,可以提取出子网络的核心节点^[1]。本研究中各子网络的社团重叠结构分析结果显示,周围神经病变药物配伍子网络的核心药物包括:门冬胰岛素注射液、甘精胰岛素注射液、盐酸二甲双胍片、伏格列波糖片、硫酸辛注射液、小牛血去蛋白提取物注射液、甲钴胺分散片等;外周血管病变药物配伍子网络的核心药物包括:门冬胰岛素注射液、甘精胰岛素注射液、盐酸二甲双胍片、阿卡波糖片、伏格列波糖片、马来酸桂哌齐特注射液、阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片、氯沙坦钾片、苯磺酸氨氯地平片等;脂代谢异常药物配伍子网络的核心药物包括:门冬胰岛素注射液、盐酸二甲双胍片、伏格列波糖片、氟伐他汀钠缓释片等;微细血管病变药物配伍子网络的核心药物包括:门冬胰岛素注射液、甘精胰岛素注射液、伏格列波糖片、氯沙坦钾片、小牛血去蛋白提取物注射液、氟伐他汀钠缓释片、阿卡波糖片、复方血栓通胶囊等。

糖尿病病程长、血糖控制不佳等是2型糖尿病并发症的主要危险因素^[9]。生活方式干预是2型糖尿病的基础措施,应贯彻于糖尿病治疗的始终;单纯生活方式调整未能有效控制血糖者,应开始使用口服降糖药治疗;若口服降糖药治疗效果不理想或者无效,则应使用胰岛素联合口服降糖药治疗,严格控制血糖水平以防止或延缓并发症的发生与发展^[9]。从上述研究结果可见,各子网络的核心降糖药物为门冬胰岛素注射液、甘精胰岛素注射液、盐酸二甲双胍片、伏格列波糖片等。门冬胰岛素注射液联合甘精胰岛素注射液可有效降低血糖、血脂和糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平,缩短血糖达标时间,且低血糖发生率较低^[10]。双胍类可抑制或延缓葡萄糖在胃肠道吸收,减少葡萄糖的来源,增强肌肉等外周组织摄取和利用葡萄糖,抑制葡萄糖异生,增强胰岛素的敏感性,抑制胰高血糖素的释放,减少肝糖的异生,从而发挥其降血糖作用^[11]。 α -葡萄糖苷酶是一类水解酶,可使多糖水解成为双糖或寡糖,使双糖水解成为单糖,以利于葡萄糖的吸收与利用,从而使血糖水平升高^[11]。 α -葡萄糖苷酶抑制剂(如伏格列波糖)通过抑制小肠内 α -葡萄糖苷酶的活性,减慢人体对单糖(葡萄糖与果糖)的吸收速度,从而降低餐后血糖,并在一定程度上降低空腹血糖及餐后胰岛素水平,调节胰岛素分泌状态,改善外周靶器官对胰岛素的敏感性,从而减少患者的胰岛素分泌量。该类药物与双胍类药物联合使用可更有效地改善患者的胰岛素抵抗,疗效显著,且不易引起低血糖,安全性较高^[11]。

糖尿病并发症众多,故临床在降糖的基础上,应辅以综合对症治疗。心脑血管疾病是2型糖尿病最常见的并发症,患者在控制血压和血糖的基础上,还应保护心、

脑、肾等重要靶器官,纠正代谢紊乱状态,并适当地进行抗血小板治疗^[9]。血管紧张素 II 受体阻滞药(ARB,如氯沙坦钾)作为合并心脑血管疾病的 2 型糖尿病患者的首选降压药物,可松弛患者的肾小球出球小动脉,降低肾小球毛细血管压力,在降压的同时还可降低血尿素氮、血肌酐、尿酸、尿微量白蛋白水平,从而保护患者的肾功能^[12]。大量研究表明,对于糖耐量减低的患者,应用他汀类药物可能会加快糖尿病进程;而对于伴有慢性并发症的 2 型糖尿病患者而言,他汀类药物可保护其肾功能,降低尿蛋白水平,减少视网膜黄斑水肿渗出,并可改善神经损伤,联合降糖药物对混合型血脂异常具有较好的疗效,特别是对患者三酰甘油(TG)水平的控制,甚至可助其降至正常范围内^[13-14]。小牛血去蛋白提取物作为一种多成分的生物活性物质,可增加细胞对葡萄糖和氧的摄取与利用,从而促进细胞代谢,改善细胞状态,促进组织增殖再生,在治疗 2 型糖尿病所致周围神经病变以及微细血管病变引起的疾病等方面具有广泛的应用,且疗效显著^[15]。甲钴胺是修复损伤神经组织、改善神经传导速度的药物;硫辛酸是一种天然强效的抗氧化剂,可清除体内的多种活性氧介质,通过抑制神经内氧化应激状态、扩增神经营养血管内血流量、加快神经传导速度、增强神经 Na⁺-K⁺-腺苷三磷酸(ATP)酶活性等机制来改善糖尿病周围神经病变症状。两者联合使用可起到协同增效的作用,能有效改善患者的神经传导速度^[16]。复方血栓通胶囊主治血瘀兼气阴两虚证患者的视网膜静脉阻塞,其组方中含有三七、黄芪、丹参、玄参,具有扩张血管、提高抗缺氧能力、降低血小板聚集、降低血液黏度、改善血液微循环之功效,可改善 2 型糖尿病视网膜病变患者的血液流变学,并促进视网膜出血及渗出物的吸收,使 2 型糖尿病视网膜病变患者视力及眼底病变得以改善^[17]。上述分析结果与《中国 2 型糖尿病防治指南》^[9]提倡的治疗原则基本相符,且与内分泌科临床实际应用情况基本一致。

本研究采用复杂网络分析方法,从临床数据资料中挖掘治疗 2 型糖尿病的用药规律,研究结果表明通过该方法归纳得到的用药规律具有临床实际意义。但本研究收集的病例有限,结论难免会存在一定的局限性,且未对并发症的程度及用药的剂量进行分层分析。故本课题组将在后续工作中继续完善相关病例及临床数据,并进行相对应的分层研究及验证,以便更好地为临床治疗提供数据支持及帮助。

参考文献

- [1] 武志昊.复杂网络中的重叠社团发现问题研究[D].北京:北京交通大学,2013.
- [2] 郝桂荣,龚平.复杂网络理论在祖国医学知识发现中的应用概况[J].黑龙江医药,2013,26(2):276-280.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南:2013 年版[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2-42.
- [4] 世界卫生组织非传染性疾病监测部.WHO 专家咨询报告:糖尿病的定义、诊断、分型与糖尿病并发症:摘登[J].辽宁实用糖尿病杂志,2000,8(4):52-53.
- [5] 杨帆,李海英,许少杰,等.主题模型在 2 型糖尿病治疗方案研究中的应用[J].中国药房,2017,28(23):3208-3212.
- [6] 黄源,杨铭,陈佳蕾,等.基于复杂网络的中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的用药配伍特点[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(15):7-11.
- [7] 张晓芬.基于节点重要性的复杂网络社团挖掘算法研究[D].石家庄:石家庄铁道大学,2016.
- [8] 谭建,喻小军.基于派系过滤算法的企业集群模块化应用研究[J].科技进步与对策,2008,25(12):122-124.
- [9] 方家追.2 型糖尿病危险因素和慢性并发症患病率及其危险因素分析[D].杭州:浙江大学,2015.
- [10] 周蓓,吴尧童,董萍.诺和锐联合甘精胰岛素强化治疗老年 2 型糖尿病疗效观察[J].山东医药,2014,54(40):48-49.
- [11] 郑群,皇甫焯辉.阿卡波糖联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床观察[J].中国药房,2014,25(24):2251-2253.
- [12] 赵春玉.氯沙坦联合氨氯地平治疗老年高血压合并糖尿病的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2011,4(3B):39-40.
- [13] 柳蕾,刘财德,郭英.他汀类药物与 2 型糖尿病[J].青岛医药卫生,2014,46(3):225-227.
- [14] 潘文杰,陈良苗,孙维文,等.降糖联合他汀降脂疗法对混合型血脂异常的 2 型糖尿病患者血脂的影响[J].中国药房,2015,26(32):4557-4559.
- [15] 蔡雪峰,谈弋,赵瑛,等.小牛血去蛋白提取物的临床应用进展[J].中国药师,2016,19(2):338-341.
- [16] 赵汉儒.α-硫辛酸联合甲钴胺治疗 2 型糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国药房,2011,22(8):710-711.
- [17] 王巧凡,邱晓堂,汤爱灿,等.中西医结合治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(7):805-807.

(收稿日期:2017-10-13 修回日期:2018-04-16)

(编辑:张元媛)