

基于中医传承辅助系统的郁病防治方剂组方配伍规律研究

孙世光^{1,2*}, 陈丽静², 殷丽华³, 孙蓉⁴

- (1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355;
2. 山东中医药大学第二附属医院, 山东省中西医结合医院, 济南 250001;
3. 北海医院, 山东烟台 265701; 4. 山东省中医药研究院, 济南 250014)

[摘要] 目的: 揭示中药方剂防治郁病的组方配伍规律。方法: 检索中国知网数据库(CNKI)郁病防治方剂, 采用中医传承辅助系统软件, 对筛选出的郁病防治方剂进行组方配伍规律分析。结果: 筛选出符合标准的郁病防治方剂 252 个, 涉及中药 239 味; 郁病防治方剂中出现频次 ≥ 25 药物 30 个, 支持度 $\geq 25/50$ 药物组合 142/17 条, 关联规则(支持度 ≥ 25 , 置信度 ≥ 0.9) 10 条, 核心组合 26 个, 新方剂 5 个。结论: 郁病防治以柴胡类方剂疏肝解郁理气为主, 辅以活血化痰、化痰开窍等药物。

[关键词] 郁病; 抑郁障碍; 方剂; 组方配伍; 关联规则; 聚类分析; 数据挖掘; 中医传承辅助系统

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0226-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015020226

Analysis on Compatible Principles of Prescriptions for Depression Disease by Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System

SUN Shi-guang^{1,2*}, CHEN Li-jing², YIN Li-hua³, SUN Rong⁴ (1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China; 2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine/Shandong Provincial Hospital of Integrated Medicine, Ji'nan 250001, China; 3. Department of Pharmacy, Yantai Beihai Hospital, Yantai 265701, China; 4. Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the compatible principles of the prescriptions for depression disease by using traditional Chinese medicine inheritance support system (TCMISS). **Method:** The prescriptions for depression disease in China national knowledge infrastructure (CNKI) were collected and analyzed using data mining method. **Result:** Based on the analysis of 252 cases of prescriptions, 30 of 239 herbs (frequency ≥ 25) were found to be commonly used in clinic, and 142 or 17 couplet medicines (support ≥ 25 or 50, respectively), 10 association rules (support ≥ 25 and confidence ≥ 0.9), 26 core combinations and 5 new prescriptions were obtained from the database. **Conclusion:** TCMISS is a helpful tool for the research of traditional Chinese medicine. The prescriptions for prevention and cure of depression disease are mainly composed of Bupleurum, supplemented by herbs to activate blood circulation and herbs to dissipate phlegm for resuscitation, and so on.

[Key words] depression disease; depressive disorder; prescription; composition and compatibility principle; association rules; cluster analysis; data mining; traditional Chinese medicine inheritance support system

郁病是由七情过极, 导致脏腑阴阳气血失调, 脑神不利而引起的, 以心情抑郁、情绪不宁、胸部满闷、胁肋胀痛、或易哭善怒、或自觉咽中如有异物梗阻等为主要临床表现的病证。中医郁病与西医抑郁障碍相当, 包括抑郁症以及癔症、

焦虑性神经症、情感性精神障碍等抑郁状态^[1-2]; 而国际公认治疗抑郁障碍药物主要有经典三环/多环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等, 但其受到药物经济因素和疗效/不良反应风险比的影响和制约^[3]; 而

[收稿日期] 20140411(020)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81302887); 山东省中医药科技发展计划项目(2011-107, 2013-103); 山东省科技发展计划项目(2014GSF119034)

[通讯作者] * 孙世光, 在读博士, 从事方剂配伍规律与证候动物模型构建及其评价研究, Tel: 0531-82436123, E-mail: S. G. SUN@hotmail.com

中医药治疗失眠则以“整体观念”为指导思想,采用“辨证论治”治疗原则,对不同证型失眠患者采取不同治疗法则和方药,体系了现代医学个体化治疗的特色;因此,发掘中医方剂,创新中药新药成为当务之急。

中医传承辅助系统软件集成了改进的互信息法、复杂系统熵聚类、无监督熵层次聚类数据挖掘方法,实现了临床信息、疾病信息、证候信息、中药信息及方剂信息等数据的管理、检索、分析等功能,可用于名老中医经验继承、临床医师个体经验总结、方剂组方规律分析及新药新处方发现等领域^[4-6]。本文基于中医传承辅助系统软件,收集整理中医药防治郁病方剂并建立数据库,运用软件中的现代信息处理技术,挖掘其中所蕴含的药物关联法则,揭示郁病防治的药物组合模式、核心用药及配伍规律,为临床遣方用药和创新药物提供指导。

1 文献资料

1.1 资料来源 中国知网(CNKI)高级检索页面,检索项选择“关键词”,检索词设定“郁病”或“抑郁”,匹配选择“精确”,发表时间设定 2008 年 1 月 1 日—2013 年 12 月 31 日,其余项默认,共检索到文献 9 749 篇。

1.2 方剂筛选 纳入标准:选择中医和中西医结合临床辨证治疗郁病的相关文献,以及专家经验介绍、理论探讨等含有方剂对郁病进行防治或论述的文献;排除标准:方药组成介绍不完整、实验研究文献、重复出现的文献;中药饮片品名及炮制规格依据《中国药典》(2010 年版)规定,例如甘草与炙甘草、酸枣仁与炒酸枣仁、何首乌与制何首乌分属不同药味。依据上述标准,共筛选出治疗郁病方剂 252 个,涉及中药 239 味。

1.3 数据录入 由专人将筛选出的方剂录入到中医传承辅助系统;其中,只对基本方进行录入,加减法中药物不进行录入;再由双人负责录入数据审核,以保证数据库的真实可靠。

1.4 数据分析 通过中医传承辅助系统数据分析方剂分析功能,进行方剂组方规律分析。数据分析操作过程:①方剂提取,通过中医疾病查询项提取治疗“郁病”方剂;②药物频次统计,通过药物频次排序计算;③组方规律分析,基于关联规则的方剂组方规律分析;④新方分析,基于复杂系统熵聚类的核心组合分析和基于无监督熵层次聚类的新处方分析。

2 方法与结果

2.1 频次统计 点击“频次统计”,对筛选出防治郁病的 252 个方剂所涉及的 239 味中药进行频次排序,出现频次 ≥ 25 的中药有 30 味,见表 1。

2.2 组方规律 点击“规律分析”进行基于关联规则的组方配伍规律分析;先设置支持度 25,点击“用药模式”进行药物组合出现频次排序,出现频次 ≥ 25 的药物组合有 147 个(其中,出现频次 ≥ 50 的药物组合有 17 个),涉及中药 22 味,见表 2,图 1;再设置置信度 0.9,点击“规则分析”进行关联规则分析,出现频次 ≥ 25 的药物组合用药规则有 10 条,见表 3,图 1。

表 1 郁病方剂药味出现频次排序(频次 ≥ 25)

Table 1 Rank of prescriptions for depression by occurrence frequently (requery ≥ 25)

No.	中药	频次	No.	中药	频次	No.	中药	频次
1	柴胡	166	11	远志	63	21	栀子	33
2	郁金	117	12	陈皮	62	22	牡蛎	33
3	白芍	116	13	丹参	57	23	炒酸枣仁	31
4	当归	102	14	大枣	55	24	黄芩	29
5	石菖蒲	101	15	炙甘草	54	25	党参	28
6	川芎	100	16	白术	53	26	薄荷	26
7	茯苓	95	17	枳壳	52	27	生姜	26
8	甘草	93	18	合欢皮	51	28	枳实	26
9	制半夏	71	19	酸枣仁	48	29	茯神	25
10	香附	65	20	龙骨	34	30	人参	25

表 2 郁病方剂药物组合模式(频次 ≥ 50)

Table 2 Drug combination modes of prescriptions for depression (requery ≥ 25)

No.	药物组合	频次	No.	药物组合	频次
1	柴胡,白芍	97	10	白芍,茯苓	60
2	柴胡,郁金	83	11	柴胡,香附	56
3	柴胡,当归	79	12	柴胡,白芍,当归	54
4	柴胡,茯苓	72	13	甘草,白芍	52
5	柴胡,川芎	71	14	白芍,郁金	52
6	郁金,石菖蒲	70	15	柴胡,白芍,茯苓	52
7	柴胡,甘草	66	16	柴胡,枳壳	51
8	白芍,当归	64	17	柴胡,制半夏	50
9	柴胡,石菖蒲	64			

表 3 郁病方剂药物关联规则(支持度 ≥ 25 ,置信度 ≥ 0.9)

Table 3 Drug association rules of prescriptions for depression (support ≥ 25 confidence ≥ 0.9)

No.	关联规则	置信度
1	薄荷→柴胡	1
2	枳壳→柴胡	0.980 769
3	(白芍,枳壳)→柴胡	0.972 973
4	(川芎,枳壳)→柴胡	0.972 222
5	(枳壳,香附)→柴胡	0.966 667
6	(陈皮,枳壳)→柴胡	0.965 517
7	(川芎,枳壳,香附)→柴胡	0.962 963
8	(川芎,白芍,枳壳)→柴胡	0.961 538
9	(炙甘草,白芍)→柴胡	0.937 500
10	(白芍,合欢皮)→柴胡	0.923 077

2.3 新方分析 点击“新方分析”进行基于复杂系统熵聚类和无监督熵层次聚类的新方分析。设置相关度 8,惩罚度

12, 点击“聚类”进行复杂系统熵聚类, 演化出2味药核心组合161个(略), 3味药核心组合22个及4味药核心组合4个, 见表4; 点击“提取组合”进行无监督熵层次聚类分析, 可得到治疗郁病新方剂5个, 见表5。

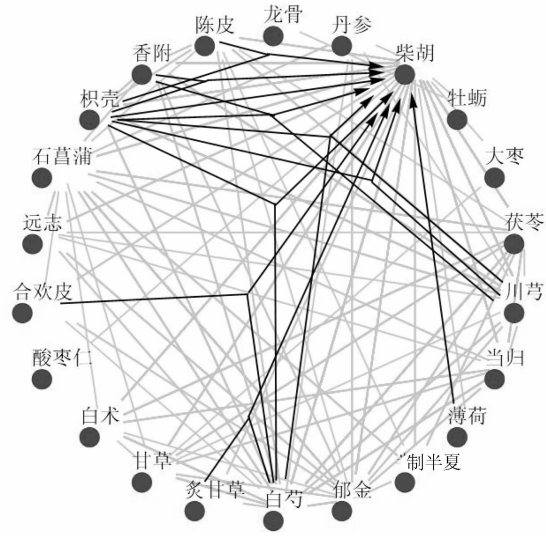


图1 郁病方剂药物组合模式(灰线)及关联规则(黑线)网络
Fig. 1 Drug combination modes (gray line) and association rules (black line) of prescriptions for depression

表4 郁病方剂药物核心组合

Table 4 Drug core combinations for new prescriptions for depression by cluster analysis

No.	核心组合	No.	核心组合
1	白芍, 当归, 白术	14	牡蛎, 黄芩, 桂枝
2	白芍, 茯苓, 白术	15	生姜, 黄芩, 人参
3	制半夏, 生姜, 大黄	16	牡蛎, 桂枝, 大黄
4	制半夏, 生姜, 人参	17	炒酸枣仁, 夜交藤, 合欢花
5	赤芍, 红花, 麝香	18	远志, 郁金, 合欢皮
6	川芎, 桃仁, 地龙	19	川芎, 香附, 枳壳
7	川芎, 红花, 地龙	20	陈皮, 香附, 枳壳
8	川芎, 黄芩, 大枣	21	竹茹, 胆南星, 冰片
9	生姜, 黄芩, 大枣	22	竹茹, 胆南星, 麝香
10	川芎, 红花, 大枣	23	柴胡, 薄荷, 白芍, 当归
11	川芎, 香附, 大枣	24	石菖蒲, 郁金, 山药, 远志
12	生姜, 香附, 大枣	25	石菖蒲, 郁金, 山药, 丹参
13	薄荷, 当归, 制半夏	26	生姜, 黄芩, 桂枝, 大黄

3 讨论

中医传承辅助系统软件可实现对药物之间关联性的定量描述、核心组合演化与提取、新方剂发现等功能, 强调相关性分析, 可以提取低频次高相关的组合, 适合隐形经验的挖掘与发现。该软件界面友好、使用便捷、运算速度快, 为中医

表5 郁病新方剂

Table 5 New prescriptions for depression by cluster analysis

No.	候选方剂
1	柴胡, 薄荷, 当归, 白芍, 陈皮, 枳壳, 香附
2	远志, 石菖蒲, 郁金, 山药, 地龙
3	薄荷, 制半夏, 生姜, 人参, 当归
4	丹参, 石菖蒲, 郁金, 山药
5	竹茹, 胆南星, 冰片, 麝香

学术传承提供了有益的工具。

中医药理论治疗郁病的基本原则是理气开郁、攻补兼施、怡情养性。对于实证, 首先要理气开郁, 并根据是否有血瘀、化火、痰结、湿滞、食积等, 分别采用活血、降火、化痰、祛湿、消食等法; 应注意理气不要耗气, 活血而不能伤血, 清热而不伤脾胃, 祛痰而不伤正。虚证需根据所损及脏腑及气血阴阳亏虚不同而补之, 可采用养心安神、补肾益脑、调理脾胃、滋养肝肾等法; 对于脑神失养、脑神机能低下者应注重补气养血、益精填髓。此外还应注重心理疏导, 对于虚实夹杂者应视虚实偏重而虚实兼顾。

本研究采用中医传承辅助系统软件, 分析CNKI文献报道的郁病防治方剂, 用药频次和关联规则均提示郁病防治以柴胡类方剂疏肝解郁为主, 辅以理气、活血化痰、化痰开窍等药物, 这也与中华中医药学会2008年发布的《中医内科常见病诊疗指南(中医病证部分)》治疗原则基本一致; 而基于中医传承辅助系统数据挖掘功能, 得到防治郁病的26个核心组合和5个新处方, 则为基础或临床研究提供了有益的线索。但核心组合及新处方的临床价值尚需要通过溯源、临床医生的判读、临床试验的研究等进一步评判。

[参考文献]

[1] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南(中医病证部分)[M]. 北京: 中国中医药杂志社, 2008: 144.
 [2] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)[M]. 北京: 中国中医药杂志社, 2008: 294.
 [3] Finkel R, Clark M A, Cubeddu L X. Lippincott's illustrated reviews: pharmacology [M]. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 142.
 [4] 杨洪军, 赵亚丽, 唐仕欢, 等. 基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(9): 706-710.
 [5] 唐仕欢, 陈建新, 杨洪军, 等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术——中医现代化, 2009, 11(2): 225-228.
 [6] 唐仕欢, 陈建新, 杨洪军, 等. 基于复杂系统熵方法的抗肺癆方剂组方规律研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(24): 3368-3370.

[责任编辑 邹晓翠]