

基于临床诊疗文献的中药防治肥胖症 组方及配伍规律研究

张秀刚¹, 雷蕾², 尹爱宁², 彭锦^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700)

[摘要] **目的:**分析中药防治肥胖症的组方及配伍规律。**方法:**依据研究目的,检索中国生物医学文献数据库(CBM),共纳入有效文献167篇。采用人工方式从中医临床诊疗文献中收集与疾病证候、方剂、中药相关信息,运用频数统计、关联规则和复杂网络等分析方法进行中药配伍特点的研究。**结果:**筛选出临床治疗肥胖症处方209首,确定了前10位常用高频药物。通过关联规则挖掘得到588个中药组合,并初步确定治疗肥胖症的核心药物及基本方。**结论:**通过分析,提示茯苓、泽泻、白术、山楂为治疗肥胖症的核心药物。治以健脾益气、祛湿化痰为主,并根据不同兼证,酌情配伍具有理气、泻下、活血等功效的药物,以达到标本同治的目的。

[关键词] 肥胖症; 数据挖掘; 配伍规律

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)02-0186-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016020186

Analysis on Composition and Compatibility Principles of Chinese Medicine Can Prevent and Treat Obesity Based on Literature of Clinical Diagnosis and Treatment

ZHANG Xiu-gang¹, LEI Lei², YIN Ai-ning², PENG Jin^{1*}

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the composition and compatibility principles of the Chinese medicine that can prevent and treat obesity. **Method:** The 167 valid references were included after retrieving the Chinese biomedical literature database (CBM) according to the research purpose. We collected the information related to disease syndrome, prescription, and Chinese medicine from clinical treatment of traditional Chinese medicine (TCM) literature by artificial way. Then we analyzed the compatibility characteristics of Chinese medicine using frequency statistics, association rules and complex network analysis methods. **Result:** We screened out 209 prescriptions for obesity in clinical used, and identified the top ten high-frequency commonly used medicines. 588 Chinese medicinal combinations were obtained by association rules, and the core herbs and basic prescriptions for obesity were determined preliminarily. **Conclusion:** Poria, Alismatis Rhizoma, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma and Crataegi Fructus were core herbs for obesity by analyzing. The mechanism was related to replenishing spleen and Qi, expelling dampness and phlegm, and supplemented with cathartic, Qi-regulating drugs, and blood activating herbs according to actual pathogenic condition to achieve the purpose of curing.

[Key words] obesity; data mining; composition and compatibility principles

[收稿日期] 20150520(012)

[基金项目] 国家“十二五”科技支撑计划项目(2012BAI41B03);中医药行业科研专项项目(201307003)

[第一作者] 张秀刚,在读硕士,从事中医养生保健与健康研究, Tel:010-64014411-3350, E-mail: ironman90s@163.com

[通讯作者] * 彭锦,主任医师,研究员,从事中医养生保健研究, Tel:010-64014411-3310, E-mail: pengjin2000@163.com

肥胖症 (obesity) 是一种由多种因素引起的慢性代谢性疾病, 近年来, 随着我国经济社会的发展和国民收入的增长, 人们的生活水平不断提高、饮食结构的改变, 超重和肥胖人群已接近总人口的 1/4, 成为影响居民健康的重要疾患^[1-2]。马立芳等^[3]抽取 1360 名成人, 分析其结果示超重和肥胖发生率分别为 30.7% 和 10.9%, 超重和肥胖者中有 46.3% 患高血压, 10.7% 患糖尿病, 31.0% 血脂异常, 其危害性逐渐受到人们的广泛关注。

中医治疗肥胖症长期以来积累了丰富的经验^[4], 为分析中药疗法防治肥胖症的中药组方及配伍规律, 本文基于中医药临床文献报道的治疗肥胖的方剂, 使用关联规则挖掘算法, 探索中药的高频组合以及强关联规则。并结合中医理论, 分析中药组方及配伍规律, 筛选出较为合理的药对和处方, 为肥胖症临床诊疗及预防保健提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 1985—2014 年的文献来源于由中国医学科学院医学信息研究所开发研制中国生物医学文献数据库 (CBM) 的文摘性文献, 参照纳入标准与排除标准, 共纳入 167 篇文献, 并从中国知网, 万方数据库, 中文科技期刊数据库下载全文; 药食同源中药范围来自原卫生部公布的《关于进一步规范保健食品原料管理的通知》中既是食品又是药品的 87 味中药^[5]。

1.2 检索策略 本文分别以“肥胖症”和“超重”为主题词, 并组配中医疗法, 中药疗法、中医药疗法、中西医结合疗法这 4 个副主题词在中国生物医学文献数据库检索至今的相关文献, 下载全文后采用人工摘录的方式, 从文献中收集与证候、方剂、中药相关的信息, 录入 Excel 中, 为进一步分析做准备。

1.3 纳入标准 ①临床文献, 即研究对象为人类, 文献类型包括临床试验、对照试验、随机对照试验、Meta 分析、临床文献、对比研究、有效性研究、病例报告、多中心研究。②疗法 (对照试验组中的试验组) 为中药、食疗 (包括药食两用的药物) 等药物治疗。

1.4 排除标准 ①综述、理论探讨、动物实验研究的报道; ②西医 (包括现代营养学) 临床试验文献; ③回顾性分析, 即没有对病例采用治疗, 而是将以往的病例资料用来为某种目的进行分析的文献。

1.5 数据的规范化 由于中药存在异名现象, 因此本文根据 2010 年版《中国药典》, 《中华本草》以及中国中医科学院中医药信息研究所编制的《中医药

标准表》对中药名称进行规范, 将多个异名统一到 1 个正名。

1.6 方法介绍 本文使用关联规则和复杂网络分析了中药疗法防治肥胖症的中药组方及配伍规律。关联规则挖掘具有如下 2 个重要的属性, 支持度: $P(A \cup B)$, 即 A 和 B 这 2 个项集在事务集 D 中同时出现的概率。置信度: $P(B | A)$, 即在出现项集 A 的事务集 D 中, 项集 B 也同时出现的概率^[6]。本文使用 Rapidminer 5.2 作为研究工具, 设置了支持度最小阈值和置信度最小阈值, 计算出药物的高频组合以及药物之间的强关联关系, 进而探讨中药连发治疗肥胖症的中药组方规律。

复杂网络则是将复杂系统内部的各个部件抽象为节点, 部件之间的关系抽象为边, 那么就构成了一个具有复杂连接关系的网络, 中药构成的复杂网络可具有复杂网络的特性, 可以使用复杂网络的参数来研究中药的用药特点和组合规律^[7]。本文使用本文分别使用 5.2 和 Cytoscape 2.8 作为分析工具, 计算了节点的度 (degree) 和中间中心度 (betweenness centrality), 并且在网络图上使用节点大小和边的宽度表示出来。

2 结果

2.1 肥胖症常用中药和药食同源类中药频次数分析 在 167 篇临床文献中, 治疗肥胖症的方剂共有 209 首, 其中使用频率最高的是自拟方, 即医生根据患者的不同的证候和症状开出的处方, 共 167 首, 这体现了中医辨证论治的个体化诊疗特色。方剂中包含的中药有 213 味总使用频数为 1752 次, 药食同源类中药是指介于保健品与药品之间, 既有药品的治疗疗效又有食品的安全性、稳定性的中药, 药食同源中药范围来自原卫生部公布的《关于进一步规范保健食品原料管理的通知》中既是食品又是药品的 87 味中药^[5]。频数排序前 10 位中药及药食同源类中药见表 1; 中药疗法防治肥胖症常用中药与药食同源类中药气、味、归经频数对比见图 1。

由图 1 和表 1 可见, 临床治疗肥胖症使用高频次数中药多具有健脾祛湿之功, 如茯苓、泽泻、白术、苍术、黄芪、陈皮等, 又有消导之药, 如大黄、山楂等, 消补兼施, 并多为甘、淡之药, 归脾胃经, 且多为药食同源类中药, 因此, 把药食同源类中药和食物组成的具有保健、治疗、预防及增强体质作用的食疗药膳融入日常膳食, 可以使肥胖者能在必需膳食中获得食物营养和药物防治调理双重作用^[8]。

2.2 肥胖症常见证候和症状频次数分析 辨证论

表 1 排序前 10 位的中药和药食同源类中药

Table 1 Top 10 Chinese materia medica and affinal Chinese materia medica and diet

No.	中药		药食同源类中药	
	名称	频数/次	名称	频数/次
1	茯苓	91	茯苓	91
2	泽泻	85	山楂	84
3	山楂	84	荷叶	45
4	白术	76	陈皮	42
5	大黄	65	甘草	40
6	黄芪	51	决明子	39
7	半夏	49	薏苡仁	28
8	荷叶	45	山药	27
9	苍术	43	葛根	18
10	陈皮	42	桃仁	16

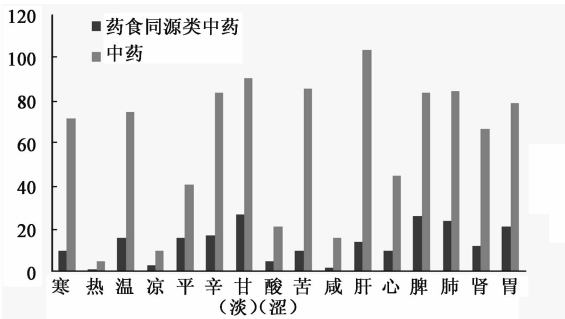


图 1 中药及药食同源类中药气、味、归经频数对比
Fig. 1 Comparison of properties, tastes and meridian tropism frequency of Chinese materia medica and kind of affinal Chinese materia medica and diet

治是中医治疗疾病的基础。因此,本文分析了 167 篇临床文献中的证候和症状,频次数排列前 10 位的证候和症状分别见图 2,3。

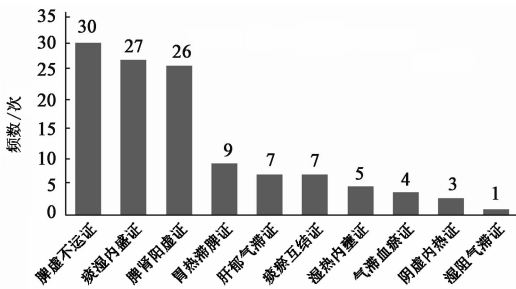


图 2 肥胖症常见证候频数分布
Fig. 2 Frequency distribution of TCM common syndrome of obesity

由图 2,3 可见,肥胖症临床最常见证候的 3 种证候分别是脾虚不运证、脾肾阳虚证及痰湿内盛证,症状除形体肥胖外,多伴有乏力、腹胀、胸闷、嗜睡、舌苔白腻等表现。

2.3 采用关联规则分析肥胖症常用中药与证候间关系

2.3.1 中药间相互组合关系 为了筛选出治疗肥

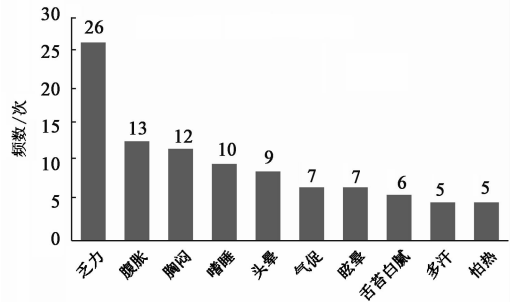


图 3 肥胖症常见高频症状分布
Fig. 3 High frequency distribution of common syndrome of obesity

胖症的常用中药组合,以及中药之间的强关联关系,本文采用关联规则挖掘算法进行计算。将规范后的治疗肥胖症的方剂按照 Rapidminer 5.2 要求的格式输入后,选择关联规则计算算子,设定支持度最小阈值为 5%,置信度最小阈值为 5%,相关度 1.0。计算得到了 588 个中药组合以及它们的支持度和置信度。支持度与置信度分别排列前 10 位的中药组合见表 2。

在表 2 中,支持度最高的药物组合为“山楂,泽泻”,说明这 2 个中药共同出现的次数最多;置信度最高的药物组合为“大黄,泽泻->山楂”,说明在大黄、泽泻出现的时候,山楂出现的频次数最高。

2.3.2 常见证候与中药关联性分析

复杂网络分析是一种数理分析模型与方法,在医学研究领域如分子结构研究、功能发现,新药研发等方面都有应用,是构成复杂系统各元素间关系的一种表达形式,在一定适应证的条件下,具有稳定结构的复方组配知识发现问题^[9]。为了研究针对证候的用药规律,本文运用无复杂网络方法对包含证候诊断的 129 篇临床诊疗文献中的处方进行分析。129 个处方中,包括中药 178 味,涉及证候 21 个。将方剂和证候按照 Cytoscape 2.8 要求的数据格式进行输入,然后进行网络分析,发现网络共包含 199 个节点,网络密度为 0.029。然后,本文对节点的度(degree)和中间中心度(betweenness centrality)进行了计算。度可以用网络中与该点有直接联系的点的数目来计算,在 1 个药物网络中,如果 1 味中药与很多其他中药之间存在直接联系,那么该中药就居于中心地位。中间中心度指 1 味中药在其他中药之间相连的最短路径上担当“中介”角色的程度。在 1 个网络中,如果 1 味中药处于许多其他中药之间的路径上,可以认为该中药居于重要地位。笔者研究发现,与痰湿内盛证关系有连接并且中间中心度最大的中药为:荷叶、泽泻、苍术、茯苓、陈皮等,与阴虚内热证有连接并且

表 2 支持度与置信度分别排列前 10 位的中药组合

Table 2 Top 10 Chinese materia medica combinations in supporting and confidence

No.	支持度排序前 10 位			置信度排序前 10 位		
	中药组合	支持度/%	置信度/%	中药组合	置信度/%	支持度/%
1	山楂->泽泻	26.79	66.67	大黄,泽泻->山楂	96.67	13.88
2	泽泻->山楂	26.79	65.88	白术,苍术->茯苓	94.44	8.13
3	白术->茯苓	25.84	71.05	大黄,山楂,茯苓->泽泻	93.75	7.18
4	茯苓->白术	25.84	60.00	大黄,泽泻;茯苓->山楂	93.75	7.18
5	泽泻->茯苓	20.57	50.59	党参->白术	92.86	12.44
6	茯苓->泽泻	20.57	47.78	桂枝->茯苓	92.86	6.22
7	白术->泽泻	18.66	51.32	熟地黄->茯苓	92.86	6.22
8	泽泻->白术	18.66	45.88	大腹皮;山楂->泽泻	92.31	5.74
9	半夏->茯苓	17.70	77.08	大黄,泽泻,白术->山楂	92.31	5.74
10	茯苓->半夏	17.70	41.11	半夏,苍术->茯苓	90.91	9.57

中间中心度最大的中药为泽泻、茯苓、牡丹皮、山药、熟地黄。

节点的大小表示度的大小,连线的粗细表示中间中心度的大小,红色表示中药,黄色表示证候。以肥胖症高频证候脾虚不运证为例,证候与中药关联性见图 4。

节点的大小表示药物网络中的度(degree)的大小,中药与证候连线的粗细表示节点之间的中间中心度(betweenness centrality)的大小。由图 4 可以看出,与脾虚不运证关联最密切的中药是茯苓,其次分别是山楂、大黄、苍术等中药。

3 讨论

3.1 健脾益气、祛湿化痰为肥胖症主要治法 肥胖症是高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病等多种疾病发生的主要危险因素^[10-11]。本文通过分析得出脾虚不运、痰湿偏盛是其基本病机。食欲亢进,过食肥甘,湿浊集聚体内,化为膏脂,湿浊化热,胃热滞脾而形成肥胖;或又脾虚日久,运化失常,湿浊内生,或肝失疏泄、气滞血瘀,或肾虚虚衰,不能化气行水,由虚证转为实证或虚实夹杂之证^[12]。通过对肥胖症方剂的药物使用频次数及证候频次数进行分析,发现治疗肥胖症的药物多为健脾益气、祛湿化痰之品,证候多为脾虚、湿盛、痰阻之证,因此治疗该病,应以健脾益气、祛湿化痰为主要治法,并根据不同兼证,酌情配伍具有补阳、活血、理气、泻下等功效药物,以达到标本同治的目的。

3.2 茯苓、泽泻、白术、山楂为治疗肥胖症的核心药物 运用频数统计和关联规则分析,共筛选出茯苓、泽泻、山楂、白术、大黄、黄芪、半夏、荷叶、陈皮、苍术等 10 味常用药物,并初步确定茯苓、泽泻、白术、山楂为治疗肥胖症的核心药物。其中茯苓甘、淡、平;

归心、脾、肺、肾经,具有渗湿利水、健脾和胃、宁心安神的功效,《用药心法》载:茯苓,淡能利窍,甘以助阳,除湿之圣药也。味甘平补阳,益脾逐水;泽泻甘、寒,归肾、膀胱经,有利水渗湿、泄热之功;白术甘、苦,温,归脾、胃经,可益气健脾、燥湿利水、止汗、安胎;山楂酸、甘,微温,归脾、胃、肝经,消食化积,行气散瘀,《本草纲目》谓:化饮食,消肉积,癥瘕,痰饮痞满吞酸,滞血胀痛。

茯苓、白术、泽泻三药,为《伤寒论》五苓散方的重要组成,三药相伍可增强利水渗湿、补脾健运之功,泽泻、白术相伍,又是《金匱要略》泽泻汤的组方,可有效治疗肥胖症患者清阳不升,浊阴上犯所致的眩晕、嗜睡等常见证,现代研究证实泽泻汤有显著降血脂效果^[13];《医学衷中参西录》云山楂擅入血分为化瘀要药,且能消化饮食积滞,以治肉积尤效,若以甘药佐之,化瘀血而不伤新血,开郁气而不伤正气,其性尤平和。四药合用,补脾气、助脾运,使血和肝柔而弗郁得解。故临床可以此四药为基础组方随证加减治疗肥胖症。

3.3 证症-方药-效分析模式可为肥胖症的治疗提供组方依据 通过分析疾病常见证候、症状、组方、疗效,可以发现肥胖症分型证治的一般用药规律,即在核心药物的基础上根据不同证候辨证施治:脾虚不运者,可配伍枳实、苍术、厚朴、薏苡仁、川芎等理气燥湿药以增强补气健脾之功;痰湿内盛者,可配伍化痰祛湿之品,如陈皮、半夏、苍术、山药等药物以燥湿化痰、理气消痞;脾肾阳虚者,可配伍桂枝、黄芪、淫羊藿、附子、党参等药物以温补脾肾、利水化饮。由此可见,证症-方药-效分析模式可为肥胖症的治疗提供组方依据。

本文采用的是词频统计法,对临床证候、症状、

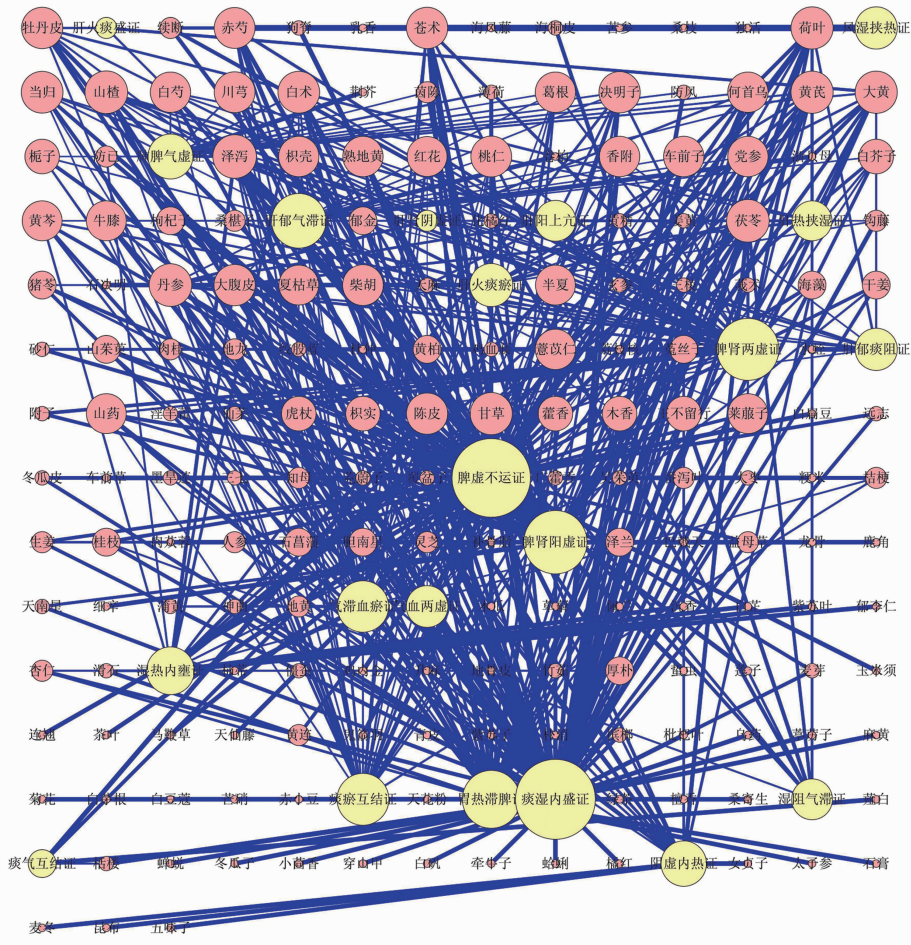


图 4 常见证候与中药复杂网络
Fig. 4 Complex network of TCM common syndrome and Chinese materia medica

方剂、中药之间进行关联分析,对中医药隐性知识进行挖掘分析,除了提示和印证中医药常用的用药规则外,希望能对不常用的且有临床疗效的经验用药进行文献方法验证,为肥胖症临床诊疗及预防保健提供参考。

【参考文献】

[1] 武阳丰,马冠生,胡永华,等. 中国居民的超重和肥胖流行现状[J]. 中华预防医学杂志, 2005, 39(5): 22-26.
 [2] 王志静,任铁生,王梅松,等. 肥胖与糖尿病发病的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 1999(1): 28-29.
 [3] 马立芳,郭红卫,何霏娜,等. 成人超重和肥胖的危害及影响因素分析[J]. 环境与职业医学, 2007, 24(4): 375-378.
 [4] 李镇,容悦莹,王淑美,等. 中药组方配伍的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 223-226.
 [5] 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知[J]. 中国食品卫生杂志, 2002, 14(3): 58-59.
 [6] 雷蕾,崔蒙,秘仲凯. 关联规则挖掘在治疗肺癌组方中药发现中的应用研究[J]. 中国中药杂志, 2010,

35(16): 2192-2195.
 [7] 雷蕾,杨策,温先荣,等. 基于复杂网络的心绞痛血瘀证中药组方研究[J]. 世界中医药, 2013, 8(9): 1101-1104.
 [8] 张松峰,雷蕾,方锐,等. 防治阿尔茨海默病药食同源类中药配伍规律研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(11): 22-24.
 [9] 周雪忠,刘保延,王映辉,等. 复方药物配伍的复杂网络方法研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(11): 98-100.
 [10] James A. Obesity in China: causes and solutions [J]. Chinese Medical Journal, 2007, 120(11): 1043-1050.
 [11] 张笑梅,朱燕波,姜博,等. 肥胖与生存预后及生活质量关系的差异性证据综述[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(11): 1104-1108.
 [12] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 440-441.
 [13] 朱广伟,张贵君,汪萌. 不同配伍比例的泽泻汤降血脂作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 31(1): 189-191.

【责任编辑 邹晓翠】