

# 基于中医传承辅助平台 对老年性痴呆防治方剂核心药物组合的筛选研究

刘根<sup>1</sup>, 贺文彬<sup>1,2\*</sup>, 赵子强<sup>1</sup>, 楚世峰<sup>2</sup>, 陈乃宏<sup>1,2</sup>

(1. 山西中医学院, 中医脑病学山西省重点实验室 & 脑藏象学山西省高等学校  
重点实验室, 太原 030619; 2. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

**[摘要]** 基于中医传承辅助平台,对抗老年性痴呆方剂核心药物组合的筛选研究。**方法:**提取《中医方剂大辞典》中对老年性痴呆具有治疗作用的方剂,应用中医传承辅助平台(V 2.5)软件,录入方剂信息,构建数据库,使用软件的关联规则、改进的互信息法、复杂系统熵聚类等数据挖掘算法,分析治疗老年性痴呆的方剂中常用的药物、组合规则、显性及隐性药对、分析方与症的相关性及发现新方。**结果:**通过对 102 首抗老年性痴呆方剂所含药物的频次统计分析,得出抗老年性痴呆的常用药 30 个,其中人参、远志、茯苓、石菖蒲位居前 4 位;通过对其 102 首方剂的关联规则分析,得出使用频次较高的药对 20 个,其中人参与远志、远志与石菖蒲、人参与石菖蒲为常用药对的前 3 位;通过方症相关性规律发现《中医方剂大辞典》中治疗老年性痴呆方剂的核心药物组合与人参、远志、石菖蒲、茯苓相关性最大;通过改进的互信息法和复杂系统熵聚类的数据挖掘算法发现关联系数较高的隐性药对 40 个及演化新方 2 个。**结论:**《中医方剂大辞典》中治疗老年性痴呆方剂的核心组合成分与开心散吻合度最高,其方剂和组成药物对记忆力减退状况具有较为明确的治疗意义,挖掘得到的新方具有潜在的临床应用价值。

**[关键词]** 《中医方剂大辞典》;老年性痴呆;中医传承辅助平台;开心散

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0223-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070223

## Screening of Core Herbal Combinations in Anti-Alzheimer Prescriptions by Using Traditional Chinese Medicine Inheritance System

LIU Gen<sup>1</sup>, HE Wen-bin<sup>1,2\*</sup>, ZHAO Zi-qiang<sup>1</sup>, CHU Shi-feng<sup>2</sup>, CHEN Nai-hong<sup>1,2</sup>

(1. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Key Laboratory  
of Chinese Medicine Encephalopathy & Higher Education Key Laboratory of Brain Science,  
Taiyuan 030619, China; 2. Institute of Medicine, Chinese Academy of Medical Science,  
Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the screening methods of core herbal combinations of anti-Alzheimer prescriptions by using Traditional Chinese Medicine Inheritance System (TCMIS). **Method:** The traditional medical prescriptions for anti-Alzheimer in *Dictionary of Chinese Medicine Prescriptions (DCMP)* were selected and TCMIS V2.5 was used to input the prescription information and construct the database. The commonly used herbs, combination principles, Dominance & Recessive herb pairs and the correlations between prescriptions and symptoms were analyzed and new prescriptions were developed with data mining methods such as association rules, improved mutual information method and complex system entropy clustering. **Result:** The 30 commonly used herbs were concluded based on the statistic frequency analysis of 102 anti-Alzheimer prescriptions. Ginseng Radix et

**[收稿日期]** 20151016(017)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81473375,81273629);山西省基础研究计划项目(2014011047-2);山西省回国留学人员科研项目(2013-134);山西中医学院 2011 计划培育项目(PY2011-4)

**[第一作者]** 刘根,硕士,从事中医药防治脑病的基础和临床研究,Tel:15103407449,E-mail:18636909449@163.com

**[通讯作者]** \*贺文彬,博士,教授,硕士生导师,从事中医脑藏象学研究,Tel:0351-3179977,E-mail:hewb@sxtcm.com

Rhizoma, Polygalae Radix, Acori Poria and Tatarinowii Rhizoma ranked top four in frequency. The 20 commonly used herb pairs were concluded based on the association rules analysis of 102 anti-Alzheimer prescriptions. Ginseng Radix et Rhizoma-Polygalae Radix, Polygalae Radix-Tatarinowii Rhizoma, and Ginseng Radix et Rhizoma and Tatarinowii Rhizoma ranked top three among the commonly used herb pairs. In accordance with the correlations between prescriptions and symptoms, the core herbal combinations for anti-Alzheimer prescriptions in DCMP were greatly correlated with Ginseng Radix et Rhizoma, Polygalae Radix, Tatarinowii Rhizoma and Acori Poria. The 40 new core combinations and 2 newly developed prescriptions were concluded based on improved mutual information method and complex system entropy clustering in 102 prescriptions for anti-Alzheimer. **Conclusion:** The ingredients in core combinations of anti-Alzheimer prescriptions were highly coincided with those in Kaixin San in DCMP, with clear treatment significance for memory loss. The two newly developed prescriptions for anti-Alzheimer found by TCMIS V2.5 have some clinical value.

[**Key words**] *Dictionary of Chinese Medicine Prescription*; Alzheimer disease; Traditional Chinese Medicine Inheritance System V2.5; Kaixin San

老年性痴呆, 又称阿尔兹海默病 (Alzheimer disease, AD), 是与人口老龄化密切相关的神经退行性病变。在“世界阿尔茨海默病 2015 年度报告”<sup>[1]</sup>中指出 AD 是当今和未来人类所面临的全球公共健康和社会保健的最大挑战之一, 报告显示全球患有痴呆的人数呈现逐年增长, 而新发病例的区域分布中亚洲所占比例最高, 约占总数的 49%。

目前国际上治疗这种疾病大多采用在生物医学模式指导下开发的一些化学合成药物, 这些研究常常围绕某些靶点开展, 例如:  $A\beta$  一直被认为是防治 AD 的重要靶点<sup>[2]</sup>。而且对于老年痴呆的研究经费在不断增加, 防治老年痴呆的药物除了一些短期缓解临床症状的药物外, 很多新兴的药物却在临床实验阶段宣告失败, 而且现有的药物并不足以应对老年性痴呆这一世界性公共健康难题。2014 年国际工作组 (IWG) 发布了 AD 诊断标准修订版 (IWG-2)<sup>[3]</sup>, 其中明确将 AD 的诊断和治疗期提前到无症状期, 无症状期的诊断却只能依赖于生物标记物, 这种所谓的提前诊断与治疗是否能够达到预期的效果, 无疑需要经过大量的临床统计。中医讲求辨证论治, 辨证论治的对象也集中表现于“症”即包含症状和体征两方面, 也可认为是症状和舌脉等要素共同构成了中医特有的概念“证”, 而症状在疾病的诊断过程中则占有非常重要的地位<sup>[4]</sup>。轻度认知功能障碍 (MCI) 是指在痴呆 (主要是指老年性痴呆, 即 AD) 和正常衰老之间的一种临床状况, 表现在记忆减退与年龄不相称, 但没有达到目前 AD 的诊断标准。MCI 虽然已经出现了临床症状, 但毕竟属于 AD 的发病早期。中医对于这种有症状可循的疾病恰恰可以发挥其辨证论治的优势。为了初步探讨老年性痴

呆的中医防治规律, 为临床提供指导, 同时为老年性痴呆防治的新药开发提供参考, 本文基于中医传承辅助系统 (V2.5) 对《中医方剂大辞典》中治疗老年性痴呆方剂的规律性作出初步的研究。

《中医方剂大辞典》<sup>[5]</sup> 的出版对中医方剂学的发展具有里程碑的意义, 其收载上自秦汉, 下迄 1986 年底, 1 800 余种中医药及有关文献中有方名的方剂 9 万余首, 为临床用药提供了可靠和丰富的文献资料, 其中虽然没有针对老年性痴呆的特定方剂, 但是研究人员结合老年性痴呆的国际诊断标准以及中华人民共和国国家标准《中医临床诊疗术语》疾病部分并根据老年性痴呆的特有症状表现, 通过大量的文献阅读工作筛选出最具典型意义的中医治疗方剂, 参考《中医症状学研究》<sup>[6]</sup> 一书对所有的方剂主治症状进行了相对合理的规范化处理, 排除主治中病机分析部分, 只针对症状而言。然后对其进行整理、挖掘和分析, 这不仅有利于总结老年性痴呆的中医防治规律, 还可为中药新药的开发利用提供处方来源和研究依据, 具有重要的现实意义和应用价值。

## 1 资料与方法

**1.1 处方来源** 《中医方剂大辞典》中方剂主治或功效中含有与“记”、“忘”、“智”、“痴”、“呆”等关键字的所有方剂。

**1.2 处方筛选** 为防止工作量大而产生遗漏, 本研究采取分批阅读与核实然后统一处理的搜集方法, 具体筛选标准 (注如果出现矛盾情况, 以上一级筛选标准为主), ①主治和功效中虽然含有关键字, 但与改善记忆力无关者。②方剂名异实同者, 取其主治叙述详尽者录入。③主治中虽含有关键字, 排除

含有中风或脑外伤所致的记忆力减退的方剂。④主治中虽含有关键字,排除含有癩狂阳证导致的记忆力减退方剂。⑤主治中虽含有关键字,排除具有急性发作表述的相关方剂(注可明确体现某些病引起的突发性记忆力减退者需排除)。⑥主治中虽含有关键字,但不为主要者(不为首次见症;不为主要阐述)注:功效或主治中具有可改善记忆力、语言表达及视力状况中两者除外。⑦不具备主治内容,但功效中包含凸显增强记忆力或兼有改善语言表达和视力状况的表述(注功效小于 3 种但具有明确增强记忆表述的除外)。通过筛选,共收集明确体现治疗老年性痴呆的方剂 102 首。

**1.3 规范化处理** ①方剂所含药物的规范化处理:方剂所含药物名参考 2015 年版《中国药典》<sup>[7]</sup>进行规范化处理为正名(注所有药物别名可依据《中华本草》<sup>[8]</sup>先规范为药物正名);②方剂主治和功效的规范化处理:对一些缺乏主治的方剂,将择选具有益智、恢复记忆力、恢复视力的功效术语转化为智力减退、健忘等主治术语。将主治和功效中凡具有记忆力减退表述的统称为“健忘”;凡具有益智功效或主治中有智力减退表述的统称为“智力减退”;凡具有抗痴呆功效或主治中涉及痴呆描述的表述则统称为“痴呆”(注个别特殊的症状,遵循原文内容录入)。

**1.4 方剂的录入与核对** 将筛选的方剂由专人录入中医传承辅助系统(V2.5)。在完成录入后,再由双人负责录入数据源的审核,以确保数据源的准确。

**1.5 数据分析** 利用组方规律分析、新方分析(包括聚类分析、提取组合、网络化展示、挖掘方剂中的新组合和新处方等)进行相应的规律分析,通过中医传承辅助系统中“数据分析”模块中的药症关联性分析功能,进行相应的规律分析。统计分析方法为该软件自带的挖掘算法。

## 2 结果

**2.1 治疗老年性痴呆常用药物频次分析** 在 102 个治疗老年性痴呆的方剂中涉及药物 173 种,通过“频次统计”,得到治疗老年性痴呆方剂中使用频次 $\geq 9$ 的前 30 味药物,见表 1。

**2.2 基于关联规则的抗老年性痴呆常用药物组合模式分析** 应用关联规则挖掘算法,将支持度设置为“21”(20.5%,表示至少在 21 首方剂中出现),得到常用药对 20 个,见表 2;将药物间关联规则置信度设为 0.6,并按药物首字母排序,见表 3;抗老年性痴呆方剂核心组方“网络化展示”,见图 1。

表 1 在抗老年性痴呆方剂中出现频次 9 次或以上的药物

Table 1 Herbs with frequency of 9 or more in anti-Alzheimer prescriptions

No.	药物	频数/次	No.	药物	频数/次	No.	药物	频数/次
1	人参	66	11	酸枣仁	25	21	巴戟天	14
2	远志	66	12	白术	21	22	肉苁蓉	13
3	石菖蒲	58	13	柏子仁	19	23	附子	13
4	茯苓	50	14	肉桂	17	24	牛膝	12
5	茯神	39	15	菟丝子	16	25	龙骨	12
6	生地黄	30	16	朱砂	16	26	山茱萸	11
7	当归	29	17	山药	16	27	白芍	11
8	麦冬	28	18	五味子	16	28	黄芪	11
9	熟地黄	27	19	天冬	16	29	地骨皮	10
10	甘草	26	20	枸杞子	15	30	半夏	10

表 2 基于关联规则的抗老年性痴呆常用药物组合模式(支持度 20.5%)

Table 2 Patterns of commonly-used herb combinations for anti-Alzheimer based on association rules (supporting ratio 20.5%)

No.	药物模式	频数/次	No.	药物模式	频数/次
1	人参,远志	49	11	人参,茯苓,石菖蒲	26
2	远志,石菖蒲	47	12	远志,茯神	25
3	人参,石菖蒲	45	13	石菖蒲,茯神	25
4	人参,茯苓	42	14	地黄,远志	25
5	茯苓,远志	40	15	麦冬,人参	24
6	人参,远志,石菖蒲	36	16	麦冬,远志	23
7	人参,茯苓,远志	35	17	人参,当归	23
8	人参,茯神	32	18	人参,远志,茯神	23
9	茯苓,石菖蒲	30	19	人参,茯苓,远志,石菖蒲	23
10	茯苓,远志,石菖蒲	27	20	人参,石菖蒲,茯神	22

**2.3 抗老年性痴呆方剂药症关联性分析** 应用药症关联性分析功能得出了“健忘”,“智力减退”,“痴呆”的老年性痴呆典型症状与数据库药物的相关性网络化展示,见图 2~4。

**2.4 基于复杂熵聚类算法的潜在药物组合及新方分析** 应用复杂系统熵聚类算法分析,得到关联系数较高的潜在药对 40 个,见表 4。通过软件集成的熵层次聚类算法,挖掘得到可聚类成新方的组合,这些组合中对应的两个组合可以聚合成抗老年性痴呆的新方(药物组成不同于 102 首已有方剂),其中,用于新方聚类的组合有 2 对,见表 5;2 对药物组合聚合成 2 个新方,见表 6。



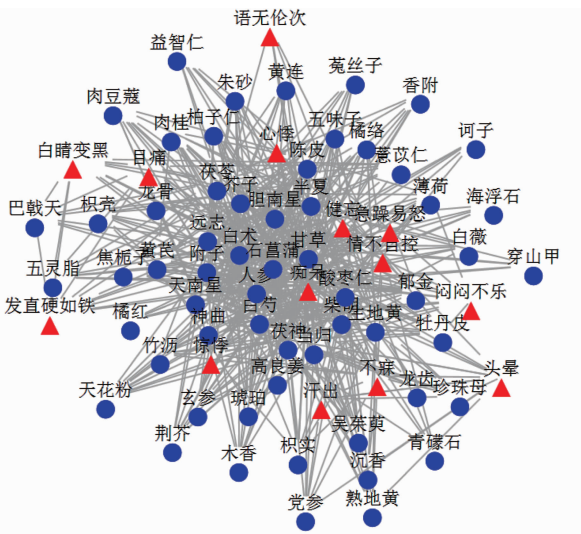


图 4 以痴呆为主症的药症关系网络

Fig. 4 Network of relationships between herbs and symptoms that are based on dementia

### 3 讨论

本研究涉及药物 173 种,数据呈现离散型。为确保提取的常用药对和核心组合既有一定的数量,又有一定的指导意义,本次分析时支持度设置为“21”(20.5%),获得治疗老年性痴呆的常用药对(表 2),核心组合(图 1)。发现抗老年性痴呆方剂的核心组合与人参、远志、石菖蒲、茯苓 4 味药密切相关。

在中医历代医书中并没有对老年性痴呆病的专门论述,但老年痴呆是以记忆力减退为主要临床表现的疾病,在非典型 AD<sup>[3]</sup> 的临床症状中还有视力和语言功能受损的相关临床表现,在历代方剂主治中与老年性痴呆相关症状的表述非常多,与记忆力相关的症状表述数量就十分可观,如可规范为术语健忘的主治有不善记、多忘、迷忘、忘事等,功效有益记性、令其不忘等;由于益智药对防治老年性痴呆有积极的作用,因此,将具有益智等功效的术语转化为症状术语智力减退,以方便发现药症之间的关系;中医学术语痴呆病与老年性痴呆临床表现较为接近,将主治痴呆病等所有症状规范为术语痴呆。规范化处理后的与老年痴呆密切相关的 3 个主治症状可以通过药症网络展示图明确其与治疗药物的相互关系,药症网络展示图(图 2~4)直观的展示了在与老年性痴呆典型症状相关的药物中人参、远志、石菖蒲、茯苓 4 味居于中心区域,以“健忘”、“智力低下”主治症状药症关系图最为明显。

本研究通过严格的筛选标准和较为全面的筛选方法,综合分析得出古今抗老年性痴呆方剂的核心

表 4 抗老年性痴呆方剂中的潜在药对

Table 4 Recessive herb pairs of prescriptions for anti-Alzheimer

No.	药物 1	药物 2	关联系数
1	肉苁蓉	杜仲	0.081 854 05
2	五味子	柏子仁	0.070 213 79
3	麦冬	柏子仁	0.066 202 46
4	肉苁蓉	枸杞子	0.065 856 22
5	肉苁蓉	石斛	0.063 841 88
6	肉苁蓉	续断	0.063 195 44
7	肉苁蓉	五味子	0.060 667 07
8	肉苁蓉	山药	0.060 667 07
9	山茱萸	巴戟天	0.060 066 37
10	肉苁蓉	牛膝	0.058 811 31
11	麦冬	当归	0.055 511 18
12	玄参	丹参	0.052 562 68
13	山茱萸	山药	0.051 184 89
14	远志	芥子	0.050 256 97
15	五味子	丹参	0.049 905 30
16	山药	柏子仁	0.049 640 66
17	山茱萸	覆盆子	0.048 278 56
18	远志	地骨皮	0.045 540 81
19	牛膝	覆盆子	0.045 421 35
20	山茱萸	川牛膝	0.045 376 29
21	牛膝	山药	0.045 091 06
22	甘草	巴戟天	0.044 001 85
23	麦冬	防风	0.042 978 38
24	肉苁蓉	知母	0.042 839 09
25	远志	五味子	0.042 834 22
26	远志	山药	0.042 834 22
27	熟地黄	附子	0.042 444 26
28	菟丝子	杜仲	0.042 405 52
29	附子	高良姜	0.041 791 33
30	肉苁蓉	丁香	0.041 791 33
31	肉苁蓉	锁阳	0.041 791 33
32	肉苁蓉	川牛膝	0.041 791 33
33	丹参	桔梗	0.041 579 19
34	半夏	天南星	0.041 265 19
35	远志	杜仲	0.040 707 74
36	甘草	肉苁蓉	0.040 591 63
37	山茱萸	柏子仁	0.040 582 72
38	麦冬	人参	0.040 440 56
39	巴戟天	锁阳	0.040 218 49
40	麦冬	黄柏	0.039 220 93

表 5 用于新方聚类的药物组合

Table 5 Herb combinations for clustering of new prescriptions

No.	药物组合 1	药物组合 2
1	肉桂, 附子, 泽泻	天冬, 麦冬, 熟地黄
2	茯苓, 茯苓, 人参	肉苁蓉, 菟丝子, 巴戟天

表 6 基于复杂系统熵层次聚类的治疗老年性痴呆新方

Table 6 New prescriptions for anti-Alzheimer based on complex system entropy clustering

No.	新方组合
1	肉桂, 附子, 泽泻, 天冬, 麦冬, 熟地黄
2	茯苓, 茯苓, 人参, 肉苁蓉, 菟丝子, 巴戟天

组合是历代名方或其中的主要药物, 其与开心散吻合度最高, 开心散又称为远志散, 首见于《千金方·备急千金要方》卷十四, 全方由石菖蒲、远志、人参、茯苓 4 味药组成, 主治好忘。此与纪荣芳等<sup>[9]</sup>挖掘结果基本一致, 近年来国内外研究人员已围绕开心散进行了广泛的研究<sup>[10]</sup>, 这也从另一方面证实其研究的价值。

因此, 古今抗老年性痴呆方剂的核心方可以视为是开心散。数据挖掘的本意在于从大量的数据中发现新的规律, 通过“中医传承辅助系统”运用改进的互信息法<sup>[11]</sup>、复杂系统熵聚类<sup>[12-13]</sup>, 无监督的熵层次聚类<sup>[14]</sup>等算法不仅可以挖掘出临床医家方剂的核心组合, 还可挖掘出隐藏于方剂配伍之中的而没有被医家所重视的药对组合。通过分析得到潜在药对 40 个(表 4), 抗老年性痴呆新方 2 首(表 6)。本研究运用的筛选药物方法是在中医理论与数据挖掘理论指导下的一次尝试。研究者在中药新药的开发过程中加入了一些中西临床特色, 目的是增加新药的开发价值。需指出的有以下几方面: 首先, 此药物筛选方法的特点是在大量文献信息的规范化处理过程中融合了数据挖掘参与人员的合理判断, 这种转化的合理性需要专家评估, 而且数据挖掘参数的设置同样需要专家修正, 但本研究已将在这些因素影响下的误差降到理论最小值; 其次, 中医辨证要素是症状和体征的结合体, 由于研究资料的特点, 缺乏舌脉的相关信息, 因此, 从中医辨证论治的角度讲, 还存在不足之处, 但本研究更侧重中医方剂学文献

的创新性研究。再次, 候选新方与潜在药对是由“中医传承辅助系统”所集成的数据挖掘算法挖掘得到, 为临床治疗和新药开发提供了一定的指导和参考, 但其是否合理尚需进一步论证。

[参考文献]

[1] Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. World Alzheimer's Report 2015 [C]. London: Alzheimer's Disease International, 2015.

[2] 王延江, 卜先乐. 阿尔茨海默病的防治研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(21): 2153-2157.

[3] Dubois B, Feldman H H, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [J]. Lancet Neurol, 2014, 13 (8): 614-629.

[4] 王天芳, 王佳佳, 唐利龙, 等. 关于中医术语“症”、“症状”及“体征”的界定[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(1): 22-25.

[5] 彭怀仁. 中医方剂大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 73.

[6] 张启明, 刘保延, 王永炎. 中医症状学研究[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2013: 78-96.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 7.

[8] 国家中医药管理局《中华本草》编委会编. 中华本草 1~10[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 32.

[9] 纪荣芳, 牛建昭, 许树强, 等. 从数据挖掘角度看中医药治疗健忘与痴呆[J]. 中日友好医院学报, 2006, 20(6): 337-340.

[10] 张博, 黄树明. 开心散治疗老年性痴呆的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 193-196.

[11] 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): 706-709.

[12] 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—中医药现代化, 2009, 11(2): 225-228.

[13] 陈建新. 中医证候的复杂系统建模及其与疾病的相关性研究[D]. 北京: 中国科学院研究生院, 2008.

[14] Yang J, Chen J, Wang S H, et al. New drug R & D of traditional Chinese medicine: role of data mining approaches [J]. J Biol Syst, 2009, 17(3): 329-347.

[责任编辑 邹晓翠]