

利用属性距离矩阵研究《局方》方剂功效倾向性

韩楠*, 贾波, 沈涛, 雍小嘉

(成都中医药大学基础医学院, 成都 610075)

[摘要] **目的:**研究《太平惠民和剂局方》中大量缺乏功效说明古方的功效倾向性。**方法:**以组方药物的各种属性为基础,构建方剂功效属性距离矩阵,通过功效属性距离矩阵计算元组矢量的属性权重,利用平均值法、最陡峭下降法、拉格朗日中值法、信息量法从药物归纳方剂的功效。**结果:**为量化结果比较,利用“准确率”标准评价上述 4 种方法对《局方》方剂进行属性约减的准确性。通过实验得到上述 4 种方法的属性约减准确率分别为:61.5% (平均值法),79.2% (最陡峭下降法),68.2% (拉格朗日中值法),70.8% (信息量法)。**结论:**平均值法结果繁杂,最陡峭下降法结果简约,拉格朗日中值法具有较好的折中性,信息量法结果受阈值影响可变动。几种方法可相互参照,相互补充。

[关键词] 《太平惠民和剂局方》;属性距离矩阵;方剂功效;属性约减

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)22-0198-04

Study on Tendency of Effects in Prescriptions of Peaceful Benevolent Dispensary Based on Attribute Distance Matrix

HAN Nan*, JIA Bo, SHEN Tao, YONG Xiao-jia

(School of Basic Medical, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] **Objective:** To study the tendency of effects with no descriptions in Prescriptions of Peaceful Benevolent Dispensary. **Method:** Based on the attributes of medicines in formulae, the attribution distance matrix was developed and applied to compute the weights of attributes in a tuple vector. The methods of average value, steepest descent, Lagrange mean value, and information quantity were applied to induce the efficiency of formula based on component medicines. **Result:** To quantify the results, the precision measure was used to evaluate the effectiveness of effect attribution reduction among these four methods by using different formulae in Prescriptions of Peaceful Benevolent Dispensary. By experiments, the precision of efficiency attribution reduction among these four methods is 61.5%, 79.2%, 68.2%, 70.8%, respectively. **Conclusion:** The results of average value method may be complex, the results of steepest descent method may be simple, the Lagrange mean value method may be a trade-off solution, and the results of information quantity method will be changeable based on thresholds. These methods can cross-refer and complement each other.

[Key words] Prescriptions of Peaceful Benevolent Dispensary; attribution distance matrix; effect; attribute reduction

《太平惠民和剂局方》(简称《局方》)是由北宋政府官办药局太平惠民和剂局编纂,是我国历史上

第一部由政府制定的成药典。其中所收录记载的方剂通过长期临床观察,行之有效。但是《局方》中大量方剂缺乏对其功效的描述。

中药复方是由多味药物组成,单味中药都具有多功用的特点,但组成复方后,并非每味药物的所有功效都在配方中体现出来,即方剂的功效不等于组成药物之功效的简单总和,而是通过配伍控制药物

[收稿日期] 20110419(011)

[通讯作者] * 韩楠,博士研究生,从事内科疾病复方配伍规律的理论、实验及临床研究, Tel: 13438082292, E-mail: hannan722@gmail.com

功用的发挥方向,从而减少临床运用方药的随意性。复方中的药物之间具有相互协同制约的作用,这些作用以及剂量、剂型均可影响方剂的功效。近年来,数据挖掘技术正逐渐被广泛运用到方剂配伍规律的研究中,在此本文以组方药物的各种属性(功效和剂量)为基础,利用基于属性相似度的高维数据归约方法^[1-2],从药物功效归纳方剂的功效,为《太平惠民和剂局方》中大量缺乏功效说明的古方研究找寻新的出路。

1 方剂功效属性距离矩阵构建方法

将方剂定义为一个元组,视为空间矢量。方中的每一味药物为其属性矢量,方剂功效则为这些单位矢量的加权和矢量。所加的权重是指经过计算得到的方剂每个功效的分值,是通过频数和药物功效的相关度组合得到^[2]。为了对方剂进行量化表达,本文采用彭京等人^[1]提出的属性距离矩阵方法计算不同方剂间功效的矢量距离,具体要点如下:

(1) 将方剂表中的每个属性定义为基于一个多维空间的单位矢量,属性矢量的定义如下:

定义1(属性矢量)^[1] 设 e_1, e_2, \dots, e_n 是属性值域, $E^n = (e_1 \times e_2 \times \dots \times e_n)$ 是 n 维矢量集合。设 f_1, f_2, \dots, f_d 是空间 E^n 中的矢量, $f_i = (v_{i,1}, v_{i,2}, \dots, v_{i,n}), v_{i,k} \in e_k$, 称 $c \cdot f_i$ 为属性矢量, $i = 1, \dots, d, c$ 为非负实数。

(2) 计算方剂功效最短属性距离。利用最短属性距离计算方法^[1] 计算任意 e_i 和 e_j 之间属性矢量距离 $d(e_i, e_j)$ 。算法基本思想如下: *i*) 首先对已知的属性矢量之间的路径集合 P (已获取的属性间相似规则) 进行排序; *ii*) 建立任意 $e_i, e_j \in E (i, j = 1, \dots, d)$ 之间初始矢量距离矩阵 $M (d \times d)$, 遍历每条已知路径集合。利用 Floyd 最短路径计算方法^[3] 判断加入此条路径后其他属性矢量与属性矢量 $p \cdot u$ 或 $p \cdot v$ 之间是否存在更小的距离, 如果有则替换, 同时将其加入一个更新属性集合; *iii*) 根据已有的属性集合, 计算彼此间在加入此条路径后是否有更小的距离, 如果有则替换, 直到所有的路径处理完成为止。

例1. 设某个方剂功效属性为 (I, J, K) , 设 $P = \{ \langle I, J, 2 \rangle, \langle J, K, 3 \rangle \}$, 即属性 I 和 J 之间的距离为 2, 属性 J 和 K 之间的距离为 3, 则可推出 I 和 K 之间属性矢量距离为 5。

(3) 构建属性距离矩阵。属性距离矩阵定义如

下^[1]:

定义2(属性距离矩阵) 设 M 为 $n \times n$ 的矩阵, $n = |E|$, 如果任意 $i, j \in [1, \dots, n]$, 矩阵中每个元素 $m_{i,j} = \alpha \cdot \xi(f_i, f_j) = \alpha \cdot |f_i| \cdot \cos(f_i, f_j)$, 其中 α 为常数, 则称 M 为属性集 E 的属性距离矩阵, 记为 M_E 。

$\cos(f_i, f_j)$ 的计算方法如下^[1]:

$$\cos(e_i, e_j) = \begin{cases} 1 & \text{if } d(e_i, e_j) = 0 \\ d(e_i, e_j) / \varphi & \text{if } 0 < d(e_i, e_j) < \varphi \\ 0 & \text{if } d(e_i, e_j) \geq \varphi \end{cases} \quad (1)$$

其中 $d(e_i, e_j)$ 表示功效 e_i 和 e_j 之间的属性矢量距离, φ 表示属性矢量之间夹角。

借助方剂功效属性距离矩阵, 我们可以计算元组矢量的属性权重。设元组矢量 u 对应的属性集合的取值为 (u_1, u_2, \dots, u_d) , 则称 u 在属性 $f_k, k = 1, \dots, d$ 上的权重 $w(f_k)$ 为:

$$w(f_k) = M \cdot \cos(u, f_k) = M \cdot \frac{\xi(u, f_k)}{|u|} = M \cdot \frac{\sum_{j=1}^d u_j \cdot \cos(f_j, f_k)}{\sqrt{\sum_{i=1}^d \sum_{j=1}^d (\cos(f_i, f_j) \cdot u_i \cdot u_j)}} \quad (2)$$

其中, M 为规范因子, 本文中 $M = 100$ 。

例2. 以二陈汤为例, 其标准功效为: 燥湿, 化痰, 理气, 和中, 利用公式(1)和(2)计算得到其属性权重值分别为: 130.815(燥湿), 117.045(化痰), 68.85(理气), 16.524(和中)。

2 方剂功效属性约减

2.1 方法 通过系列计算, 每首方剂可以得到一个功效集合。以四君子汤为例, 经过归纳得到的基本功效为: 补气, 健脾, 利尿, 安神, 生津, 燥湿, 止汗, 安胎, 补肺, 止痛, 缓急, 和胃, 利湿, 养心, 消肿。功效信息过多(15种), 必须进行约减, 对每个元组求取代表属性。文中采用如下4种方法对方剂功效进行约减: ① 平均值法^[2]; ② 最陡峭下降法^[2]; ③ 拉格朗日中值法^[2]; ④ 信息量法。前3种方法在文献[2]中已经介绍, 此处不再赘述, 本文提出了第4种“信息量法”对方剂功效属性进行约减, 算法具体思路如下:

求前 n 个权重最大的属性, 这些权重的和与总权重和之比大于指定的阈值。对应属性集合的数学描述如下:

$$\{c_j \mid j = 1, \dots, k, k > 0, \sum_{i=1}^k w(c_k) \geq \varepsilon \cdot \sum_{i=1}^{L(C)} w(c_i) \text{ and } \sum_{i=1}^{k-1} w(c_k) < \varepsilon \cdot \sum_{i=1}^{L(C)} w(c_i)\} \quad (3)$$

其中, C 表示按照权重降序排列的属性列表; c_i 表示其中第 i 个属性; $L(C)$ 表示属性列表长度; $w(c_i)$ 表示第 i 个属性的权重, 利用公式(2)计算; ε 表

示阈值, $\varepsilon \in (0, 1]$ 。

2.2 结果 本文选取《局方》中收录的 788 首方剂, 利用上述 4 种对方剂进行属性约减, 随机选取其中 10 个具有已知功效的名方, 约减结果如表 1 所示, 其中信息量法阈值 $\varepsilon = 0.25$ 。

表 1 《局方》部分方剂属性约减

方名	标准功效	平均值法	最陡峭下降法	拉格朗日中值法	信息量法
四君子汤	益气健脾	补气 健脾 养胃	健脾 补气	补气 健脾 利湿 和胃	健脾 补气
香苏散	疏散风寒, 理气和中	止痛 调经 行气 疏肝	和胃 解郁 解表 调经 健脾	行气 和胃 疏肝 止痛	行气 止痛
升麻葛根汤	解肌透疹	止痛 健脾 透疹 缓急 补气 止泻 升阳 散热	解表 平肝	解表 止痛 透疹 升阳	止痛 解表 升阳 止泻
人参败毒散	散寒祛湿, 益气解表	止痛 行气 消痞 化痰 消食 疏肝 健脾 止咳	解表 化痰	止痛 解表 化痰 行气	止痛 化痰 解表 行气
凉膈散	泻火通便, 清上泻下	解毒 利咽 清热 泻火 凉血 散热 攻下 利湿	解毒 清热	解毒 清热 疏风 散热	解毒 清热 散热
香薷散	祛暑解表, 化湿和中	燥湿 化湿 和胃 利湿 发汗 解表 健脾	和胃 解表 发汗 利湿	和胃 燥湿 利湿 消肿	利湿 和胃
参苓白术散	益气健脾, 渗湿止泻	止泻 健脾 燥湿 补气 止带 养胃 和胃 化湿	健脾 补气	健脾 补气 和胃 化湿	健脾 补气 和胃
牡蛎散	敛阴止汗, 益气固表	止汗 固表 补气 健脾 升阳	固表 补气	固表 止汗 补气 收敛	固表 止汗
苏子降气汤	降气平喘, 祛痰止咳	止痛 降气 调经 健脾 化痰 燥湿 止呕 缓急	活血 降气	止痛 活血 降气 燥湿	止痛 活血 消痞
二陈汤	燥湿化痰, 理气和中	化痰 行气 燥湿 降气 止痛 消痞 散结	化痰 解郁	燥湿 化痰 行气 消痞	化痰 燥湿

本文引入如下“准确率”标准评价上述 4 种方法对《局方》方剂进行属性约减的准确性。准确率定义为功效结果与符合古方记载的比例, 形式化描述如下:

$$P = \frac{|C_{reduction} \cap C_{standard}|}{|C_{reduction}|} \quad (4)$$

其中 $C_{reduction}$ 表示约减结果, $C_{standard}$ 表示古方记载结果。

通过实验得到上述 4 种方法的属性约减准确性分别为: 61.5% (平均值法), 79.2% (最陡峭下降法), 68.2% (拉格朗日中值法), 70.8% (信息量法)。

3 讨论

通过结果显示, 这 4 种功效取舍方法得出的结果不存在互相包含的情况。4 种功效约减方法具有不同的适用范围: 按平均值获得的功效结果较为全面, 但对于药味数多的方剂就显得过于繁杂, 如人参败毒散; 而根据最陡峭下降法得出的结果有的又大

简约, 使一些重要的功效被舍去, 对包含药味数多的方不利, 例如参苓白术散; 拉格朗日中值法具有较好折中性, 结果介于两者之间, 与标准功效描述具有较高的吻合度, 例如牡蛎散; 信息量法受阈值变化影响, 结果不固定, 阈值取的越大, 约减后的功效越多。因而, 4 种方法可相互参照, 相互补充完善。

此外, 以上的结果对一些方剂的功效倾向性分析存在较大的偏差, 如对苏子降气汤的功效归纳, 其标准功效为: 降气平喘, 祛痰止咳; 平均值法归纳功效为: 止痛, 降气, 调经, 健脾, 化痰, 燥湿, 止呕, 缓急; 最陡峭下降法归纳功效为: 活血, 降气; 拉格朗日中值法归纳功效为: 止痛, 活血, 降气, 燥湿; 信息量法归纳功效为: 止痛, 活血, 消痞。在 7 版《方剂学》教材^[4]中苏子降气汤的标准功效为“降气平喘, 化痰止咳”, 可以看出以上 4 种方法均没有得出“平喘止咳”的功效。是什么原因造成这样的结果呢? 因为受时间条件的限制, 目前的药物功效矢量权重只是通过频数加药物功效的相关度组合得到, 没有考虑

基于钙调磷酸酶-活化 T 细胞核因子 3 信号转导通路探究 四逆汤治疗心力衰竭的分子机制

党万太,苗维纳*,杨晓放,童妍

(成都中医药大学 基础医学院,成都 610075)

[摘要] 目的:分析钙调磷酸酶-活化 T 细胞核因子 3(CaN-NFAT3)信号转导通路在四逆汤治疗心衰过程中的分子机制。方法:取 SPF 级 SD 大鼠 60 只,分 10 只作为空白对照组外,余 50 只采用连续 ip 盐酸阿霉素($0.0025 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每周 1 次,连续 6 周)方法复制大鼠心力衰竭模型,待造模成功后将动物分为模型对照组与四逆汤高、中、低剂量($5.6, 2.8, 1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)治疗组,用四逆汤水煎液治疗 8 d 后,分别检测 CaN 的活性、心肌钙含量、去磷酸化 NFATc 蛋白的相对表达。结果:四逆汤水煎液高、中剂量治疗组 CaN 活性均明显低于模型组($P < 0.01$)、钙含量明显升高($P < 0.01$)、大鼠心肌组织中去磷酸化 NFATc/ β -actin 吸光度比值较模型对照组显著降低($P < 0.01$)。结论:CaN-NFAT3 信号转导通路的抑制为四逆汤治疗心力衰竭的关键分子机制。

[关键词] 钙调磷酸酶-活化 T 细胞核因子 3;四逆汤;心衰;分子机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)22-0201-04

[收稿日期] 20110324(020)

[第一作者] 党万太,硕士,Tel:15281087388,E-mail:dwt123-dwt@163.com

[通讯作者] *苗维纳,教授,Tel:13679042753,E-mail:miaoweina2004@yahoo.com.cn

如:病因、病机、症状等因素对方剂功效的影响,而在实际应用中上述因素会对方剂整体的功效产生很大影响。

4 结语

利用本文所提的基于属性距离矩阵的数据归约方法预测方剂功效的意义在于可以有效地补充古方中大量缺失的功效说明,为方剂功效研究提供了一种从药物属性归纳方剂功效的新方法。在具体实际应用中利用计算机处理大量的古方文献数据可以极大地提高中医文献研究的工作效率,减少人工操作可能产生的误差。

采用数据挖掘技术对方剂功效研究目前还处于起步阶段,存在诸多不足,我们将以中医理论为基础,计算机作为辅助手段,借鉴文献[5-7]中所提的中药数据挖掘方法对古方文献研究进行深层次探索。

[参考文献]

[1] 彭京,唐常杰,元昌安,等.一种基于概念相似度的

数据分类方法[J].软件学报,2007,18(2):311.

[2] 雍小嘉,彭京,韩佩玉,等.采用空间矢量方法判断方剂功效倾向新论[J].辽宁中医杂志,2005,32(7):660.

[3] 彭京.基于生物启发计算的知识发现关键技术研究与应用[D].成都:四川大学,2006.

[4] 邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003.

[5] 乔少杰,唐常杰,韩楠,等.基于模糊神经网络的方剂功效约简算法[J].四川大学学报:工程科学版,2008,40(2):107.

[6] 乔少杰,唐常杰,韩楠,等.基于依赖模式集挖掘组方药物多维配伍规律[J].四川大学学报:工程科学版,2007,39(4):134.

[7] 尚尔鑫,范欣生,段金殿,等.基于三维图形化数据挖掘方法的四物汤类方配伍规律研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):217.

[责任编辑 聂淑琴]