

基于距离聚类结合伪BIC准则研究中医临床核心处方的 筛选方法

王颖^{1,2}, 张晓冉³, 王俊宏⁴, 房祥忠⁵, 任昕昕⁴, 柏冬^{1,2*}

(1. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西咸阳 712046; 2. 中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700; 3. 燕山大学理学院, 河北秦皇岛 066004; 4. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 5. 北京大学数学科学学院, 北京 100871)

[摘要] 目的: 该研究基于中医整体观和辨证论治的特点, 采用距离聚类、距离聚类结合伪清零指令(BIC)准则2种方法模拟医生临床诊疗过程, 挖掘某一临床医生治疗特定病证的核心处方。方法: 该研究认为中医临床处方可分为治疗主证的核心处方和治疗兼证的随证加减用药部分。利用医院信息系统(HIS)导出治疗特定疾病病历资料, 采用距离聚类、距离聚类结合伪BIC准则2种方法, 对北京中医药大学东直门医院王俊宏教授治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)气阴两虚型103首处方进行研究分析, 寻找药味数量与药味使用人群比例两者关系的最优平衡折点, 而筛选核心处方。结果: 以距离聚类结合伪BIC准则形成的核心处方筛选方法, 筛选出由石菖蒲、山楂、枸杞子、醋鸡内金、太子参等15味药组成的test4为核心处方, 经中医理论分析和王俊宏教授确认符合中医治疗ADHD的理法方药特点。结论: 以距离聚类结合伪BIC准则方法可有效整理、筛选中医临床核心处方, 而且相比于目前核心处方筛选方法, 具有符合医生临证处方过程的特点, 以期该方法为传承名老中医学术经验及中药新药开发提供一定的支持。

[关键词] 中医临床处方; 核心处方; 方法学; 经验传承

[中图分类号] R284.2; R289; R22; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)08-0179-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210311

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20201216.1152.002.html>

[网络出版日期] 2020-12-17 12:19

Research on Screening Method of Clinical Core Prescriptions of Traditional Chinese Medicine Based on Distance Clustering and Pseudo-Bic Criteria

WANG Ying^{1,2}, ZHANG Xiao-ran³, WANG Jun-hong⁴, FANG Xiang-zhong⁵, REN Xin-xin⁴, BAI Dong^{1,2*}

(1. Basic Medical School, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xiayang 712046, China;

2. Institute of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. School of Science, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, China;

4. Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

5. School of Mathematical Sciences, Peking University, Beijing 100871, China)

[Abstract] **Objective:** Based on the holistic view of traditional Chinese medicine (TCM) and the characteristics of syndrome differentiation and treatment, methods of distance clustering and distance clustering combined with pseudo-bit clear (BIC) criteria are adopted in this study to simulate the doctor's clinical prescription process, and excavate a clinician's core prescription for the treatment of a specific disease. **Method:** In this study, it was believed that the clinical prescriptions of TCM can be divided into the core prescription for

[收稿日期] 20200828(002)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09304306); 中国中医科学院中医基础理论研究所自主选题项目(YZ-1886)

[第一作者] 王颖, 在读硕士, 住院医师, 从事中医药防治心血管疾病的系统生物学研究, E-mail: wangying19891005@126.com

[通信作者] * 柏冬, 博士, 博士生导师, 副研究员, 从事中药药效物质基础研究, E-mail: baidong2000@126.com

the treatment of the main syndrome and the addition and subtraction part of the medication for the concurrent syndrome. The hospital information system (HIS) was used to export the medical records of specific diseases, and then the methods of distance clustering and distance clustering combined with pseudo-BIC criteria were adopted to analyze professor WANG Jun-hong's 103 prescriptions for the treatment of Qi and Yin deficiency type of attention deficit hyperactivity disorder(ADHD). The core prescriptions were screened by finding the optimal balance between the number of herbs and the proportion of population using the herbs. **Result:** Test4 consisted of 15 herbs such as Acori Tatarinowii Rhizoma, Crataegi Fructus, Lycii Fructus, Gallii Gigerii Endothelium Corneum, and Pseudostellariae Radix were selected as the core prescription. In analysis by TCM theory and confirmation by professor WANG Jun-hong, it was proved to meet the characteristics of TCM treatment for ADHD. **Conclusion:** Combination of distance clustering with pseudo-BIC criteria method can effectively sort and screen the core clinical prescriptions of TCM, and compared with the current core prescription screening methods, it is characterized by conforming to the doctor's clinical prescription process. This research is helpful to provide certain support for inheriting the experience from famous TCM doctors and for the development of new Chinese medicines.

[Key words] clinical prescription of traditional Chinese medicine; core prescription; methodology; inheritance of experience

临床实践中,中医药治疗疾病多是在核心处方的基础上辨证加减,对核心处方的有效挖掘一方面可以总结中医医家治疗特定病证的共性特点^[1],有助于揭示其内在的组方规律^[2],为医生提供临证思辨和治疗参考依据,是中医实现传承发展的重要举措;另一方面核心处方筛选也是新药研发的初始阶段,对新药研发有着决定性作用^[3],核心处方可有效地降低新药开发风险^[4],所以中医临床核心处方的筛选对于临床用药及新药研发有着重要作用,也是中医药现代化的重要环节。

但中医辨证论治个体化用药特点特别突显,增加了核心处方的研究难度。所以如何利用现代科学技术弥补中医在同一病证共性治疗规律探讨上的不足,数据挖掘方法为其提供了方法学的支持。目前对于核心处方的挖掘多以数据挖掘软件分析为主^[5],例如中医传承辅助平台^[6]、中医临床科研信息共享系统^[7]、中医诊疗大数据智能分析系统^[8]、古今医案云平台^[9]等,主要采用频数统计^[10]、关联规则^[11-13]、聚类算法^[14]、复杂系统熵聚类^[15]、点式互信息法^[16]、复杂网络中的多尺度骨干网^[17]和无尺度网络分析^[18]等分析方法。以上方法多是基于高频用药进行单用或组合运用,其中关联规则通过计算设置支持度和置信度而挖掘核心组合^[19];聚类方法是对样本之间进行相似性度量、分类,同类样本之间距离小,不同类样本间距离大,分类使类间的相似性达到最小,而尽可能增大类内的相似性^[20-21],进而通过对药物分类组合分析治疗用药及处方规律^[22];

复杂系统熵聚类是一种基于改进熵的层次聚类方法,提取配伍关系密切的药物组成的药对及聚类组合发掘新方^[23];点式互信息法是基于互信息数值排序确定某疗效指标的相关影响因素及中药之间相关关系的权重排序,对药-证-症-病关系及核心配伍关系的分析^[24-25];复杂网络通过计算节点度及度分布、平均距离、集聚系数等特征度量,构建复杂网络,分析中药处方药物配伍网络的核心药物及药物组合^[26-28]。但这些方法在研究过程之中缺乏处方与疗效之间关系分析,且多是对药对、核心组合、核心用药及新处方的配伍分析研究,有关核心处方筛选的研究较少,同时亦没有体现医疗实践中医生临证组方的思路,需要丰富但较难获得的病历数据,如病史、症状等信息。

本研究是在中医理论特征之一整体观的指导下,拟在使用频次和药对的研究基础之上,运用数理统计方法模拟临床医生处方的形成思路,认为临床医生在组方时可以分为两个阶段:①针对同一病证的核心主证即共性部分,选择经方、验方等相对固定的处方,即核心处方;②针对患者兼证即个性化病证部分,在核心处方的基础上随证加减药味,最终形成临床中使用的处方。所以中医临床处方可认为是由针对共性病证治疗的核心处方和针对个性兼证治疗的随证加减用药两个部分构成^[28]。核心处方药味组成相对固定,药材种类相对较少,随证加减用药部分药味组成相对变化,药材种类相对较多。

核心处方的挖掘分析需要解决的是如何获得用药与疗效之间的关系,即需要获得处方及用药后的疗效反馈信息。但目前医院广泛使用的医院信息系统(HIS)中没有疗效信息,但可以提供使用人群的基本信息。本研究认为对某一类特定病证治疗,其处方组成与使用人群比例(使用该处方患者/全部患者 $\times 100\%$)相关。按使用频次逐渐增加药味,直至形成核心处方,这些药物主要对同一病证的共性部分治疗,使用人群比例相对变化较小。随着药味继续增加,针对病证的个性部分治疗,由于患者的症状变化相对较多,药味也随之变化较多,故处方对应的使用人群比例显著降低,该过程如图1所示。本研究认为药味数量与使用人群比例关系折点对应的药物组成,应该为临床的核心处方。

本研究确定核心处方的方法:①用数学统计方法分析各药物的使用频率及药物之间的关联关系;②以相关联的药味为1个单位,逐渐增加药味组合,计算各组合使用人群的比例,绘制药味数量与使用人群比例的折线图,见图1;③寻找折线图上的折点,该折点可能就是该医生治疗该病症的核心处方。

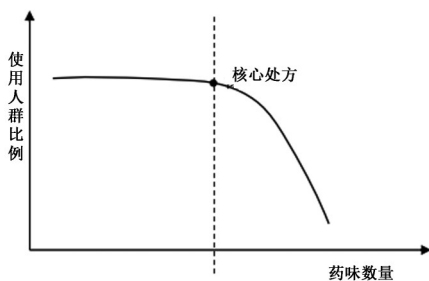


图1 药物数量与使用人群比例之间的关系

Fig. 1 Relationship between number of drugs and proportion of users

王俊宏教授是北京中医药大学博士研究生导师,主任医师,20多年一直致力于儿童注意缺陷多动障碍(ADHD)研究,对于儿科疾病研究诊疗学验俱丰。王教授根据小儿生长发育特点,突破传统的补益肝肾的治疗,从气血津液辨证,辨证ADHD多属于气阴两虚证型,组方以静宁颗粒加减治疗^[29]。本研究以对北京中医药大学东直门医院王俊宏教授治疗气阴两虚型103首处方进行研究分析,利用距离聚类方法、距离聚类结合伪贝叶斯信息准则(BIC)准则2种方法,拟寻找药味数量与药味使用人群比例之间关系的最优平衡折点,从而筛选出核心处方,同时比较这2种方法中哪一种更具可靠性。另外对比频次统计方法筛选核心处方,以期建立比

较好的中医临床核心处方筛选方法。

1 资料

1.1 处方来源 本研究病历资料和处方数据是从北京中医药大学东直门医院HIS中导出2013年10月至2016年10月王俊宏教授治疗ADHD气阴两虚型共103首处方。病例资料包括患者基本信息、诊断、处方信息,每份病历资料的处方信息包括处方用药、剂量。排除只治疗1次的患者的病历及病历资料和处方信息不完整的数据,随访治疗后及预后未明显改善的患者。

1.2 纳入标准及排除标准 处方纳入标准为:①符合美国精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)ADHD诊断标准;②符合中医气阴两虚证型证候表现^[29];③签署知情同意书。排除标准:①对药物严重过敏;②患有其他发育障碍性疾病;③伴有其他精神疾病者;④伴有严重肝肾功能不全者;⑤仅就诊1次的患者。

1.3 数据规范化 以2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)为标准^[29],对收集到的所有处方中,中药饮片名称进行规范,将同种中药的不同名称进行规范统一,保留同一药材不同的炮制品名称,如同时保留“生地黄”“熟地黄”。同时,将相关中药名称转化为软件能够处理的数据单元。

2 方法

本研究主要采用距离聚类方法、距离聚类结合伪BIC准则2种方法,另外对比频次统计筛选方法筛选核心处方。

2.1 距离聚类 现将药物按照使用频率进行距离聚类,按照下列原则:①使用系统聚类分析中的类平均法对处方药味进行距离聚类,综合伪 F ,伪 T^2 , R^2 ,半偏 R^2 统计量确定分类个数,结合中医理论确定最佳分类数。其中分类个数越少,分类中药味关联度越大;若药物分类个数越多,则主要按照使用频率入选,此时每个分类中药物关联度越小,距离越大。②距离聚类将药物分类后,计算处方药物中类内每种药物的平均使用频数(以下简称平均使用率)。

$$p_i = \frac{1}{m_i n} \sum_{l=1}^{m_i} \sum_{j=1}^n x_{lj}, i = 1, 2, 3, \dots, k. \quad (1)$$

其中, k 为分类数, m_i 是第 i 类中所含药物种类数, n 是样本药方数, x_{lj} 是第 i 类中的第 l 种药物是否在药方 j 中使用的指示函数, $x_{lj}=1$ 表示药方 j 中使用药物 l , $x_{lj}=0$ 表示药方 j 中未使用药物 l 。所以 $\sum_{j=1}^n x_{lj}$ 是

第1种药物在 n 个样本药方中的使用频数, $\sum_{i=1}^{m_i} \sum_{j=1}^n x_{ij}$

是第 i 类药物在 n 个样本药方中的累积使用频数,

$\frac{1}{m_i n} \sum_{i=1}^{m_i} \sum_{j=1}^n x_{ij}$ 则是第 i 类药物中的每种药物在 n 个样

本药方中的平均使用率。③选取最大的一类药物组合作为核心药物,然后依次向核心药物中添加平均使用频率高的药物组合。每加入新的药物组合后,计算新核心药物类的平均使用率。核心药物类(组合)的平均使用率(P_{new})计算公式如下。

$$P_{new} = \frac{\text{freq_sum} \times \text{mean_rate} + \text{freq_curr} \times \text{mean_curr}}{\text{freq_sum} + \text{freq_curr}} \quad (2)$$

其中 freq_sum 是假设已选入的核心药物类中药味数, mean_rate 是 freq_sum 种药味的平均使用率; freq_curr 是将要入选的药物类中药味数, mean_curr 是 freq_curr 种药味的平均使用率。④以处方中药物分类数对平均使用率的变化趋势作图,寻找药味数量与平均使用率下降的折点筛选核心处方。⑤规定进入核心处方中的各药物类平均使用率 > 0.6 , 同时选取药味数量与平均使用率下降的折点前4组作为核心处方。

2.2 距离聚类结合伪BIC准则法 将2.1项下筛选的核心处方作为备选核心处方,然后根据伪BIC准则按如下步骤计算分析,从而筛选核心处方。使用频率估计概率的方法给出每种药物出现概率的估计;设定伪BIC准则中的惩罚力度参数 c 值,计算不同 c 值下各备选核心处方的BIC值;选取不同 c 值下最小的BIC值所对应备选的处方,即为核心处方。

$$\text{PBIC}(T) = c \cdot k \ln n - 2 \sum_{i=1}^n \ln(p_i), p_i = \frac{\#(A_i \cap T)}{\#(A_i)} \quad (3)$$

其中 A_i 为第 i 个样本处方, $\#(A)$ 表示样本处方 A 中所包含的药物种类数, k 是所考查的处方中的药物种类数, n 为处方样本量。准则函数中第一项是对药物种类过多的惩罚, c 值用于调整惩罚力度, c 值越大惩罚力度越大,惩罚目的是限制处方中药物种类过多。准则函数中第2项是BIC准则中的-2倍的对数似然变化而成,该项是由所考察处方与样本处方的一致性得分 $p_i (i=1, 2, 3, \dots, n)$ 来计算。

2.3 频次统计 频次统计筛选方法是在核心处方分析之中,通过对处方中单个药味出现频次统计分析,能直接反映出某一药味出现的频率大小^[30]。规定核心处方中各药味平均使用率 > 0.6 。

3 结果

3.1 距离聚类方法 将医院 HIS 系统导出的数据

经统计分析后,对数据集进行距离聚类分析,得到聚类历史表见表1。

表1 132种药味聚类历史表

Table 1 Cluster history table of 132 Chinese medicine

分类数	药物聚类		药味 / 个	半偏 R^2	R^2	伪 F	伪 t^2
131	x1042	x1043	2	0.000 0	1.000	0.0	0.0
...							
28	x1011	x1013	2	0.004 9	0.760	12.2	0.0
27	CL31	CL29	96	0.011 4	0.748	12.0	5.1
26	CL37	CL27	104	0.042 3	0.706	10.2	18.0
25	CL26	x1032	105	0.008 3	0.698	10.3	3.0
24	CL25	x1031	106	0.008 7	0.689	10.4	3.1
23	x1006	x1009	2	0.006 2	0.683	10.7	0.0
22	x1024	x1027	2	0.006 2	0.677	11.0	0.0
21	x1019	x1022	2	0.006 5	0.670	11.3	0.0
20	CL36	CL32	4	0.010 9	0.659	11.4	2.9
19	x1025	CL24	107	0.011 7	0.648	11.5	4.1
18	x1010	x1016	2	0.007 8	0.640	11.9	0.0
17	CL21	CL22	4	0.009 3	0.631	12.3	1.5
16	CL23	x1007	3	0.009 4	0.621	12.7	1.5
15	CL17	CL19	111	0.036 1	0.585	11.8	11.8
14	CL20	x1005	5	0.010 8	0.574	12.2	1.8
13	CL15	x1023	112	0.014 9	0.559	12.6	4.5
12	CL16	x1012	4	0.010 2	0.549	13.3	1.3
11	CL13	x1021	113	0.015 5	0.534	13.8	4.5
10	CL11	x1020	114	0.015 8	0.518	14.6	4.4
9	x1015	x1018	2	0.011 1	0.507	15.8	0.0
8	x1017	CL10	115	0.019 1	0.488	16.9	5.2
7	CL12	CL18	6	0.017 8	0.470	18.5	2.1
6	x1008	CL28	3	0.014 2	0.456	21.1	2.9
5	CL9	CL8	117	0.031 9	0.424	23.3	8.2
4	CL7	x1014	7	0.016 5	0.407	29.3	1.6
3	CL14	CL4	12	0.039 9	0.367	37.4	4.1
2	CL3	CL6	15	0.040 1	0.327	63.2	3.3
1	CL2	CL5	132	0.327 2	0.000	0.0	63.2

根据表1结果,按照聚类分析确定分类个数的半偏 R^2 , R^2 , 伪 t^2 和伪 F 统计量原则。 R^2 统计量评价聚类效果,其值在 $0 \sim 1$, R^2 越大表示分为该类别数时每个类内的离差平方和越小,表明分类合适,通过分析上述 R^2 统计量可得出分为6,16,27个类是较合适的。半偏 R^2 是平均一次合并的效果,其值是上次分类 R^2 与该次分类 R^2 的差值,故半偏 R^2 值越大,说明上次分类合并的效果好,根据半偏 R^2 准则分为2,

27,3,4,16,6类。伪 t^2 统计量用以评价合并类的效果,值越大表明合并的两个类是分开的,即该合并不可取,应取合并前水平的聚类结果。根据伪 t^2 准则分为2,16,6,27类较合适。伪 F 统计量评价分为该类别数分类的聚类效果,伪 F 值越大表示分为该类别数分类越合理,根据伪 F 统计量可分为2,3,4,5,6,16,27类。综合上述4个统计量综合分析,获得药物分类为6,16,27类。

本研究规定在备选分类数里选择1个最优分类数,结合中医传统理论,中医临床组方用药之间有一定的相关性,聚类数目较少时,考虑药物的关联性会多一些,而聚类数目较多时考虑药物的关联性会少一些,所以选择药物聚为6类。药物分6类情况下,核心药物平均使用率随药物变化见图2。规定在同一聚类方法下,选取dif即折点明显的药物类(组合),且平均使用率>0.6的前4组核心处方。根据dif值可选取5类,1类,2类,4类,见表2。

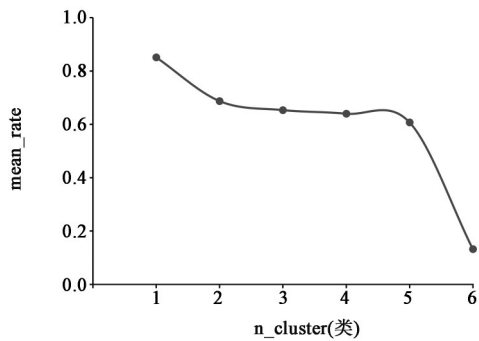


图2 药物聚为6类时核心药物平均使用率随药物类增加变化
Fig. 2 Mean_rate of core drugs varies with the increase of drugs when clustering into 6 categories

根据dif值可选取前5类时,核心药物有17种,所以核心处方为test1;根据dif值可选取1类时,核心药物有5种,所以核心处方为test2;根据dif值可选取前2类时,核心药物有11种,所以核心处方为test3;根据dif值可选取前4类时,核心药物有15种,所以核心处方test4,见表3。以上聚为6类时筛选核

表4 距离聚类筛选核心处方

Table 4 Distance cluster screening core prescription table

核心 药味 处方	组成
test1 17	石菖蒲、山楂、枸杞子、醋鸡内金、太子参、醋五味子、牡丹皮、茯苓、生地黄、制远志、陈皮、熟地黄、法半夏、麸炒白术、生龙骨、炒酸枣仁、炙黄芪
test2 5	石菖蒲、山楂、枸杞子、醋鸡内金、太子参
test3 11	石菖蒲、山楂、枸杞子、醋鸡内金、太子参、醋五味子、牡丹皮、生地黄、制远志、熟地黄、炒酸枣仁
test4 15	石菖蒲、山楂、枸杞子、醋鸡内金、太子参、醋五味子、牡丹皮、茯苓、生地黄、制远志、陈皮、熟地黄、法半夏、麸炒白术、炒酸枣仁

表2 药物聚为6类时核心药物分类

Table 2 Core drug classification table when clustered into 6 categories

排序	分类	数目	最大使用率	平均使用率	dif	dif_per
1	2	5	0.850 98	0.850 98	0.000 00	0.000 000 0
2	4	6	0.550 65	0.687 17	0.163 81	0.027 302 4
3	3	3	0.529 41	0.653 36	0.033 80	0.011 268 1
4	6	1	0.450 98	0.639 87	0.013 49	0.013 492 1
5	5	2	0.362 75	0.607 27	0.032 60	0.016 301 4
6	1	115	0.061 72	0.131 98	0.475 28	0.004 132 9

注:排序是按药物类(组合)药味使用率由大到小,dif_per是每引入1类药物的中的每种药物引起平均使用率下降的差值。

心处方见表4。

表3 药物聚为6类时,根据dif值选取的核心药物

Table 3 When clustering into 6 categories according to dif value

序列号	分类	药物	编号	排序	频数/次
1	2	石菖蒲	x1001	1	98
2	2	山楂	x1002	2	89
3	2	枸杞子	x1003	3	88
4	2	醋鸡内金	x1004	4	84
5	2	太子参	x1005	5	75
6	4	醋五味子	x1006	6	68
7	4	牡丹皮	x1007	7	63
8	4	生地黄	x1009	9	59
9	4	制远志	x1010	10	57
10	4	熟地黄	x1012	12	49
11	4	炒酸枣仁	x1016	16	41
12	3	茯苓	x1008	8	59
13	3	陈皮	x1011	11	55
14	3	法半夏	x1013	13	48
15	6	麸炒白术	x1014	14	46
16	5	生龙骨	x1015	15	41
17	5	炙黄芪	x1018	18	33

注:顺序是按照药物使用频率。

3.2 距离聚类结合伪BIC准则法 应用伪BIC准则,计算不同c值下,距离聚类筛选的核心处方的伪BIC函数值差异,见表5,进而确定核心处方。当

c分别取1.8,2.0,2.2,2.4,2.6,2.8,3.0时,伪BIC最小值所对应的处方均为test4,所以test4为核心处方。

表5 不同c值下备选核心处方的伪BIC值

Table 5 PBIC value table of the alternative core prescriptions under different c values

test	k	PBIC_1.8	PBIC_2.0	PBIC_2.2	PBIC_2.4	PBIC_2.6	PBIC_2.8	PBIC_3.0
test1	17	256.706	272.431	288.156 13	303.881 04	319.606	335.331	351.056
test2	5	334.802	339.427	344.051 94	348.676 91	353.302	357.927	362.552
test3	11	274.615	284.790	294.964 49	305.139 43	315.314	325.489	335.664
test4	15	254.801	268.676	282.550 76	296.425 67	310.301	324.176	335.523

3.3 频次统计 103首治疗ADHD气阴两虚型的方剂中共使用药味132味,其中使用频次≥30次的有19味,如表6所示,其中石菖蒲使用次数最多,达98次。使用率>0.6的药物即使用频次前7位的药物,分别为石菖蒲、山楂、枸杞子、醋鸡内金、太子参、醋五味子、牡丹皮,以上组成核心处方test5。

表6 103首方剂中使用频次≥30次的药物

Table 6 Drugs used more than 30 times in 103 first prescriptions

排序	药物	频数/次	排序	药物	频数/次
1	石菖蒲	98	11	陈皮	55
2	山楂	89	12	熟地黄	49
3	枸杞子	88	13	法半夏	48
4	醋鸡内金	84	14	麸炒白术	46
5	太子参	75	15	生龙骨	41
6	醋五味子	68	16	炒酸枣仁	41
7	牡丹皮	63	17	夏枯草	33
8	茯苓	59	18	炙黄芪	33
9	生地黄	59	19	麸炒枳实	30
10	制远志	57			

4 讨论

中医药的传承关键之一在于研究中医大家和名老中医学术思想,本研究筛选核心处方是基于临床名老中医,在长期诊疗实践中针对治疗某类特定疾病而获得的真实临床处方进行分析,并非将不同专家治疗某类疾病来源的处方进行整合。中医治疗尊崇师承流派^[31-32],所以将不同医家流派的处方放在一起进行综合筛选核心处方并不合适。由于HIS系统中没有处方有效性的相关信息,本研究认为复诊率可在一定程度体现诊疗处方的有效性,认为就诊次数≥2的处方都是有效的,所以本研究在数据清洗时去除了仅就诊1次的数据。

王俊宏教授是北京中医药大学博士研究生导

师,主任医师,20多年一直致力于儿童ADHD研究,对于儿科疾病研究诊疗学验俱丰。王教授认为ADHD发病多与小儿“脏腑娇嫩,形气未充”,“阳常有余,阴常不足”等生理病理特点有关,具有五脏常虚的特征,从气血津液辨证,其中脾、肺、肾以多气虚为主,心、肝以多阴虚为主,故临床多见气阴两虚证型,治以益气养阴,调和阴阳,安神定志,所以自拟静宁颗粒治疗ADHD气阴两虚证,静宁颗粒主要由石菖蒲、太子参、茯苓、远志、熟地黄、太子参、五味子等组成,以收气阴两补、安神定志之效^[33-36]。因此,本研究以王教授治疗ADHD气阴两虚型的处方为例,研究中医临床核心处方的筛选方法。

4.1 距离聚类 距离聚类方法是以药味之间相关性进行增减每类药味组合,通过寻找药味数量与药味使用率关系的平衡折点而进行筛选核心处方。利用核心用药组合的这一变化过程模拟临床医生临证思辨,相比较使用用药频次筛选核心处方,距离聚类方法提高了发现核心药物组合的准确性,可将使用频次相对较低但相关性高的药味筛选进入核心处方,使得核心处方筛选时不完全依赖于该药物在方剂中出现的频率。按照距离聚类方法共筛选出4组备选核心处方,药味数在5~17个。

聚为6类时,依次筛选进入核心处方中的药味组合依次为,第2类:石菖蒲、山楂、枸杞子、醋鸡内金、太子参,第4类:醋五味子、牡丹皮、生地黄、制远志、熟地黄、炒酸枣仁,第3类:茯苓、陈皮、法半夏,第6类:麸炒白术;第5类:生龙骨、炙黄芪。第2类即为test2,功效为气阴双补、安神定志兼消化积,其增加第4类滋阴、泻伏热、安神定志,即为test3;上述2类增加第3类药味组合健脾理气,即为test4;test4增加第5类加炙黄芪、生龙骨以益气补中、滋阴潜阳、重镇安神组成test1,以上分类的药味组合增减变化过程符合王教授治疗ADHD气阴两虚型基

本符合气阴双补、调和阴阳、安神定志的辨证诊疗思路,同时针对儿童脾胃较弱兼以消食化积。

距离聚类方法筛选的4组核心处方中,处方test1, test4中均包含静宁颗粒中主要药物。从图2分析, test1折点较test4更明显,结合课题组提出的科学假说,折点所对应的药味类组合即为核心处方,能明显体现核心处方与随证加减药味两部分分别相应的共性和个性的差别。test1比test4多生龙骨和炙黄芪,经王俊宏教授确认,生龙骨的主要功效为平肝、安神,治疗内风,临床中多用于治疗小儿抽动症^[37]。由于临床上疾病主证多伴发兼证,所以单一使用该方法较难判断出药味数量与药味使用率关系的数学和医学中共同的最优平衡折点。

4.2 距离聚类结合伪BIC准则 BIC起源于贝叶斯理论,主要针对模型复杂性与模型对数据集描述之间寻找最优平衡^[38]。伪BIC准则是在上述基础上变化而来,旨在控制药味数不致过多的条件下,寻找核心处方使其与样本处方一致性达到最高,从而筛选出核心处方。按照距离聚类结合伪BIC准则方法,计算test1~test4各处方不同 c 值对应的伪BIC数值,结果可见test4伪BIC数值最小。test4是在静宁颗粒主要药味的基础上增加山楂、醋鸡内金、牡丹皮、生地黄、陈皮、法半夏、麸炒白术、炒酸枣仁而成。太子参,味甘微苦,性平,归脾、肺经,益气健脾、生津润肺;熟地黄,味甘微温,归肝、肾经,具养血滋阴、填精益髓之效,二者相合,益气养阴为君;枸杞子具有补肾养肝、润肺明目等功效,目明耳聪,方能改善注意缺陷,五味子,孙思邈认为,五味子可补益五脏之气,其味酸性甘温,归肺、心、肾三经,益气生津,养阴柔筋而止多动,该病日久多伴虚热之相,生地黄滋阴清热以使邪有出路,三者为臣,益气阴而不忘邪有出路;石菖蒲,具开窍醒神、宁心益智之效,远志可祛痰开窍、安神益智,炒酸枣仁,养心安神,牡丹皮,味苦辛,性微寒,具有清热凉血活血之效,可清泻伏火,山楂、鸡内金、白术、陈皮、法半夏、茯苓共用,使脾气健运以滋先天^[39-40]。全方益气养阴为主以治本,该病多犯脑窍,开窍醒神,宁神益智以治标,同时兼顾患儿脾胃较弱生理病理特点,健脾消食。test4全方标本同治,补消结合以达治疗ADHD之效,对于治疗ADHD气阴两虚型最为符合。

伪BIC准则中 c 值的选择会影响了核心处方的选择,通过设定 c 值,计算结果显示test4的BIC数值最小。所以在距离聚类筛选结果基础上,使用伪

BIC准则进一步缩小核心处方的范围是有效的,可在距离聚类的基础上筛选出理论最优核心处方。且经王俊宏教授确认, test4符合临床实际治疗ADHD气阴两虚型辨证用药,表明距离聚类结合伪BIC准则方法相比较仅用距离聚类方法,既兼顾了药味之间的相关度,符合医生临证组方规律,又可在药味数量与使用人群比例的数学折点基础上进一步筛选出医学意义上最佳的折点,且经临床专家确认,能够较准确的筛选出理论最优核心处方。

4.3 频次统计 test5相比静宁颗粒,增加山楂、醋鸡内金、牡丹皮,而缺少茯苓、制远志、熟地黄,滋阴及安神定志作用减弱,作为核心处方治疗ADHD气阴两虚型,与王教授辨证用药相比,效果不足。频次统计方法简单易且易于推广使用,但其没有体现药味之间的相关性,且尚难筛选出临床医家针对特定疾病同一证型治疗的最优核心处方。

综上所述,以王俊宏教授诊治ADHD气阴两虚型的103首处方为例,采用距离聚类筛选出4组备选核心处方,然后使用距离聚类结合伪BIC准则筛选出核心处方test4,并与频次统计筛选的核心处方test5对比。经王俊宏教授确认, test2, test3, test5中仅含有静宁颗粒部分药味,不符合ADHD气阴两虚型的核心辨证治疗思路,而test1比test4多2味药,虽数学折点明显,但将治疗病证的个性部分的随证加减药味筛选入治疗主证的核心处方,与王教授治疗ADHD气阴两虚型核心用药不相符。因此test1, test2, test3, test5作为ADHD气阴两虚型的核心处方并不合适。test4更符合中医治疗ADHD气阴两虚型的理论原则和临床诊疗思维,表明以距离聚类结合伪BIC准则方法相结合,模拟医生临证处方的形成过程,结合临床专家经验符合整体观和辨证论治的中医临床诊疗思维,可筛选出理论最优核心处方,为核心处方的筛选提供一种较为合理的方法与思路。

本研究建立了一个较新的中医临床核心处方的筛选方法,通过整理多次就诊患者处方数据,在保证药味使用率 >0.6 且药味之间具有相关性的基础之上,采用距离聚类结合伪BIC准则模拟临床医生诊疗处方过程,寻找药味数量与使用人群比例的最优折点,可以较为明确地给出处方大小和组成,在疗效确切和处方药味较小之间寻找到可靠的平衡点,进而筛选出较为确切的理论最优核心处方。将现代数学方法引入到中医学的研究中,对中医学的宝贵资源进行合理有效地挖掘整理,找出其中的治

疗用药规律,有助于中医传承和新药研发,进而提高临床疗效,对于今后中医药的规范化运用具有一定的指导意义。下一步将利用药效学实验对核心处方的有效性进行验证,评价距离聚类结合伪BIC准则法筛选核心处方的可靠性。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 王映辉,张润顺,周雪忠,等. 名老中医经验共性规律及个性差异比较研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2009,11(6):793-799.

[2] 苏暄. 大数据,带来中医个体化诊疗新视域——访中国中医科学院常务副院长刘保延[J]. 中国医药科学,2015,5(1):1-3.

[3] 郭洁,董宇,唐健元. 中药复方新药立题依据的临床问题探讨[J]. 中国中药杂志,2017,42(5):844-847.

[4] 王红莉,潘五九,王伟明. 中药新药的处方筛选研究进展[J]. 黑龙江中医药,2015,44(5):75-76.

[5] 刘凡,李新龙,李凌香,等. 数据挖掘软件在名老中医经验传承中的应用进展[J]. 环球中医药,2019,12(10):1606-1610.

[6] 廉晓晓,郭晓霞. 基于中医传承辅助平台分析姜良铎教授治疗积聚的用药规律[J]. 中国中药杂志,2018,43(1):183-190.

[7] 朱立国,唐彬,魏戌,等. 中药治疗神经根型颈椎病的应用与配伍规律[J]. 中国医药导报,2019,16(24):127-130.

[8] 黄玉华,李园白,杨阳,等. 蔡连香从“冲任”论治妇科疾病辨证用药规律研究[J]. 中国中医药信息杂志,2017,24(3):91-95.

[9] 姜秀新,徐世杰,杨威,等. 孔伯华诊治外感病应用石膏的学术经验研究[J]. 中国中医急症,2020,29(6):1105-1109.

[10] 胡云凯,茹清静,孙涛. 基于数据挖掘探析《张聿青医案》治疗虚劳用药规律[J]. 新中医,2019,51(8):37-39.

[11] 顾浩,何文静,魏鹏路,等. 已上市中成药治疗流行性感冒的核心处方多维度挖掘与分析[J]. 中国中药杂志,2019,44(21):4738-4744.

[12] 王瑞瑞,彭继升,杨晋翔,等. 基于关联规则的杨晋翔教授治疗反流性食管炎的用药规律[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(5):606-609.

[13] 张莉,李艳,赵进东,等. 徐经世膏方调治亚健康用药规律数据挖掘[J]. 中医杂志,2018,59(6):478-481.

[14] 方明书,周军怀. 基于聚类分析研究周军怀教授五脏变法治疗功能性胃肠病的用药规律研究[J]. 中医药导报,2018,24(14):63-65.

[15] 朱春胜,聂安政,张冰,等. 基于数据挖掘的张冰教授

治疗皮肤瘙痒用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(3):597-601.

[16] 王映辉,郑红刚,谢京红,等. 利用复杂网络与点式互信息法分析挖掘名老中医用药经验研究[J]. 中国数字医学,2011,6(4):76-80.

[17] 宋观礼,刘保延,王映辉,等. 基于中医临床科研信息一体化技术平台的冠心病诊治规律研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(5):1247-1252.

[18] 何美莹,陈新林,李先涛. 基于复杂网络分析系统性红斑狼疮阴虚证中医临床核心症状及方药规律[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(16):152-160.

[19] 宫林娟. 魏子孝教授治疗亚急性甲状腺炎组方规律及核心处方网络药理学研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.

[20] 章永来,周耀鉴. 聚类算法综述[J]. 计算机应用,2019,39(7):1869-1882.

[21] 马梦羽,沈璐,文天才,等. 数据挖掘技术在中医诊疗数据分析中的应用[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(7):132-136.

[22] 郭锦晨,刘健,孙珍珍,等. 基于数据挖掘的中医药治疗风湿病关节炎的处方用药规律分析[J]. 中药药理与临床,2020,36(3):258-264.

[23] 钱红涛. 基于关联规则和复杂熵聚类研究郑启仲教授治疗儿童抽动障碍用药规律[D]. 郑州:河南中医药大学,2016.

[24] 郭峰,孙洁,马燕,等. 曾斌芳辨治慢性乙型病毒性肝炎制方用药规律[J]. 中医学报,2018,33(12):2346-2350.

[25] 王世琤,杜华,张宁. 基于复杂网络技术和点式互信息分析慢性肾脏病本虚标实证中药配伍规律[J]. 北京中医药,2020,39(6):548-552.

[26] BARABÁSI A, ALBERT R, JEONG H. Mean-field theory for scale-free random networks[J]. Physica A, 1999,272(1):173-187.

[27] 章亚东,胡孔法,杨涛,等. 基于复杂网络的中医治疗肺癌的处方推荐算法[J]. 时珍国医国药,2019,30(5):1257-1260.

[28] 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.

[29] 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.

[30] 李园白,崔蒙,杨阳,等. 中医处方的关联分析与频次统计方法异同探析[J]. 中医学报,2013,28(12):1940-1943.

[31] 郑身宏,龚慧涵,金小涿. 中医学学术流派刍谈[J]. 江苏中医药,2010,42(6):66-67.

[32] 顾国龙,张梓岗. 中医学学术流派与中医药继续教育模

- 式探讨[J]. 中医学报, 2015, 30(3): 392-395.
- [33] 朱沁泉, 王俊宏. 儿童注意力缺陷多动障碍气阴两虚证探析[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3): 407-409.
- [34] 刘应科, 任昕昕, 方琼杰, 等. 静宁颗粒治疗56例小儿多动症气阴两虚证临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(4): 49-52.
- [35] 刘应科, 王俊宏, 王珊, 等. 王俊宏教授从气阴两虚辨治儿童注意力缺陷多动症经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(8): 44-46.
- [36] 裴日旭. 基于中医传承辅助平台探讨王俊宏教授治疗儿童多动症用药规律分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [37] 曹贤佑. 基于中医传承辅助平台分析王俊宏教授治疗多发性抽动症的用药规律[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [38] 储岳中. 一类基于贝叶斯信息准则的k均值聚类算法[J]. 安徽工业大学学报: 自然科学版, 2010, 27(4): 409-412.
- [39] 周义山, 王俊宏. 基于中医传承辅助平台探讨王俊宏治疗儿童ADHD用药规律[J]. 北京中医药, 2018, 37(6): 570-572.
- [40] 方琼杰, 王俊宏, 丁一芸, 等. 静宁颗粒对注意力缺陷多动障碍模型大鼠认知能力及纹状体单胺类的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(2): 273-277.
- [责任编辑 顾雪竹]

· 书讯 ·

磁共振成像技术对胎儿腹部及盆腔检查中的应用探讨 ——评《实用磁共振成像技术》(第4版)

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 采用磁共振成像原理。当人体进入磁场后, 人体水分子中的氢质子会被磁化, 在施加射频脉冲后就会形成磁共振信号, 而信号处理后直接形成磁共振图像。MRI作为一种安全、可靠的高科技检查设备, 相比于X线辐射对人体不会产生危害, 属于目前医学影像学领域中的高端核心技术, MRI的临床应用领域也正在逐步扩大。

《实用磁共振成像技术》(第4版)由(英)凯瑟琳·韦斯特布鲁克, (美)卡罗琳·考特·罗斯, (英)约翰·塔尔伯特编著, 赵斌, 王翠艳主译, 天津科技翻译出版社2020年9月出版。该书共有12章节。书中针对胎儿的MRI发展历史进行了分析。早在1983年就已经出现了最早的胎儿MRI工作。进入90年代, 伴随MRI系统的逐渐形成, 其针对胎儿MRI技术发展带来了发展转变。例如基于二维稳态的快速成像序列与真实稳态进动快速成像序列均已形成。在腹部与盆腔检查过程中, 书中提到采用MRI技术进行消化系统优化。在针对消化系统的诊断治疗方面采用MRI进行有效控制, 保证胎儿腹部解剖结构清晰显示, 同时针对胎粪、羊水等进行天然对比剂分析, 了解食管、胃及近端小半肠羊水影响, 提出T₂WI信号内容, 建立相对轮廓光滑的分析体系, 保证胎儿食管扩张到位, 同时保证胎儿羊水正常。另一方面, 要建立肠道闭锁与狭窄表现平台, 提出胎儿中枢骨骼诊断分析体系, 确保对无胃小弯以及大弯进行区分, 建立食管扩张区域, 提高胎儿羊水正常体系, 保证胎儿血红蛋白沉淀症由于异常铁沉淀建立T₂WI低信号诊断机制。一般来说, 在孕妇32周孕检后分析孕胆囊收缩功能, 按照收缩排空原则显示胆囊内容, 如果胆囊持续不显示内容则需要继续观察胆囊发育不健全问题。例如可参考胆囊缺陷与发育不良, 亦或其他即兴症状了解肝母细胞与肝血管内皮瘤情况, 观察胎儿胆囊是否呈现梨形结构, 分析T₂WI高信号、低信号背景下胎儿的胆囊结石情况。简言之, 就是要建立超声诊断敏感体系, 确保胎儿肝脏、脾脏能够无限接近于T₂WI信号, 分析信号略高或略低行为, 保证胎儿脾脏随着孕周增长而增大情况, 建立骨髓增殖性疾病或宫内感染体系, 分析内脏转位情况。

分析泌尿生殖系统的肾上腺激素分泌状况, 了解泌尿生殖系统与该疾病的相互关联关系, 建立二者的MRI技术观察体系, 结合报告进行相关技术内容分析。为此, 应参考《实用磁共振成像技术》(第4版)内容分析胎儿肾脏在MRI皮髓部分进行深入分析, 例如分析肾皮质上限相关内容, 构建低信号肾髓的高信号、低信号信号发射体系, 主要是对胎儿泌尿系统进行正常处理, 了解其泌尿功能与尿液充盈情况进行分析, 分析其中所存在的明显高信号。在产前超声检查内容进行分析, 了解羊水过少所产生的明显受限问题进行分析, 对羊水过少胎儿的MRI检查内容进行分析, 了解双侧肾脏发育不良、肾积水、肾脏囊性疾病等情况, 并进行相应针对性分析, 了解肾皮质变薄且T₂WI信号增高问题, 深层次分析患者肾脏发育不良各种症状, 结合具体问题进行分析, 再提出具体解决方案。在该过程中, 应采用MRI中的磁共振尿路造影系统, 非常有利于分析胎儿有无梗阻和梗阻水平。针对脐带右侧的无膜覆盖物进行分析, 了解羊水内自由漂浮情况。如果为有膜覆盖, 则需要分析其是否为良性或非良性。如果是良性则可观察不予治疗, 因为治疗会增加风险性且不具备一定必要性; 如果是恶性则代表为恶性胎瘤需要进行特殊观察、诊治与治疗, 分析其肿瘤成熟性, 根据成熟性作出具体的诊治判断结果。

《实用磁共振成像技术》(第4版)一书在判断胎儿预后的腹部及盆腔内容方面非常到位, 所以有必要对胎儿实施MRI检查, 保证产前检查有效, 体现其重要检查价值。在未来, 伴随着MRI技术的快速发展, 扫描技术内容也有效优化, 确保MRI技术在胎儿产前诊断过程中发挥更重要价值作用。

(作者程雪菲, 淳安县中医院, 浙江 淳安 311700)