

基于偏序结构和药性理论的“方-药-量-性”共性关联分析

文成当智^{1,2}, 仁真旺甲³, 尕藏扎西¹, 格日多杰⁴, 才让南加¹, 俞佳^{3*}, 热增才旦¹

(1. 青海民族大学药学院, 西宁 810007; 2. 都兰县蒙藏医医院, 西宁 816100;
3. 成都中医药大学民族医药学院, 成都 611137; 4. 青海省黄南自治州藏医院, 西宁 811300)

[摘要] 目的:探索藏族医(简称藏医)“方-药-量-性”关系复杂而共性关联突出,难以揭示隐形特异性藏医药临床用药规律等科学问题的解决方法。方法:该研究基于属性偏序结构、“味性化味”矢量结构模型、聚类分析等方法,分析《中华人民共和国卫生部药品标准藏药(第一册)》收载184首藏医临床常用方剂的“方-药-量-性”关系。结果:方-药关系分析发现诃子、红花等11个最大共有属性组方,是分类配伍的关键组方,可以有效分类治疗隆病、赤巴病、血热病等8类方剂,在方剂中三果汤散、六味良药散等调节三因和辅助脏腑功能类组方药物的共有性最强。药-量关系分析发现,诃子、红花、石榴子、余甘子等用量最高,表明这些组方药物一般以君药形式入药,而豆蔻、草果等六味良药散组方药物虽频次较高,但剂量较低,主要起着调节方剂整体药性和保护脏腑的作用,而麝香、牛黄、渣驯等藏医特效药物,频次虽高但剂量很低,具有增强药性,引药患处的作用。量-性关系分析发现属于凉性方剂较多,占75.6%,发现有67首方剂因其组方剂量不同而产生药性与功效不相符的现象。结论:藏医方剂中存在很多共性组方和共性用法,如不对这些共性关联加以处理,会出现任何疾病均以这些共性关联为核心的结果,却无法解开隐性的关键因素。因此,在“方-药-量-性”等多维层面同时注重敏感性和特异性规律,才能更有效地揭示藏医临床用药思想。

[关键词] 藏族药; 味性化味; 偏序结构; 方-药-量-性; 关联研究

[中图分类号] R284.2;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)09-0184-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210515

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210225.1140.001.html>

[网络出版日期] 2021-2-26 10:54

Generic Association Analysis on "Prescription-Formula-Dosage-Property" of Tibetan Medicine Based on Partial Order Structure and Property Theory

WENCHENG Dang-zhi^{1,2}, RENZHEN Wang-jia³, GAZANG Zha-xi¹, GERI Duo-jie⁴, CAIRANG Nan-jia¹,
YU Jia³, REZENG Cai-dan¹

(1. College of Pharmacy, Qinghai Nationalities University, Xining 810007, China;

2. Doulan County Mongolia and Tibetan Medicine Hospital, Xining 816100, China;

3. School of Ethnic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137,
China; 4. Huangnan Tibetan Hospital, Xining 811300, China)

[Abstract] **Objective:** In view of the complexity of the "Prescription-Formula-Dosage-Property" relationship of Tibetan medicine and the outstanding common relationship, it is difficult to reveal the hidden and specific rules of clinical medication of Tibetan medicine. **Method:** Based on the attribute partial order structure and the vector structure model of "Ro-Nus-Zhu-Rjes" (Taste, Post-Digestive Tastes and Potency), clustering analysis and other methods and software, this study analyzed the "Prescription-Formula-Dosage-Property"

[收稿日期] 20200718(003)

[基金项目] 青海省科技厅项目(2018-ZJ-708);国家自然科学基金项目(81803851);教育部人文社会科学研究一般项目(18XJC870004)

[第一作者] 文成当智,博士,副教授,从事藏药药性与藏医药信息化研究,E-mail:wenchengdangzhi@aliyun.com

[通信作者] *热增才旦,博士,教授,从事中藏药药效物质基础研究,Tel:0971-8818159,E-mail:rezengcd@163.com;

*俞佳,讲师,从事民族医药资源与信息化,E-mail:13515094@qq.com

relationship of 184 commonly used prescriptions in the 1995 edition of the standards issued by the Ministry of Tibetan medicine (SIMTM). **Result:** Among them, the analysis of the relationship between prescription and formula found that 11 prescriptions with the largest common attribute, such as *Chebulae Fructus* and *Carthami Flos*, were the key components of classification and compatibility, which could effectively classify the 8 kinds of prescriptions for the treatment of lung disease, tripa disease and blood fever. Among them, the san Yin and auxiliary viscera function prescriptions, such as Sanguotang powder and Liuwei Liangyao powder, had the strongest commonality. According to the analysis of relationship between formula and dosage, the dosage of *Chebulae Fructus*, *Carthami Flos*, pomegranate seed, *Phyllanthi Fructus* was the highest, which suggested that these drugs were often used as primary drugs, while the Liuwei Liangyao powder, such as *Amomi Fructus Rotundus* and *Tsaoko Fructus*, had a higher frequency but a lower dose, which mainly played a role in regulating the overall drug property of the prescription and protecting the viscera. The Tibetan medicine-specific drugs including *Moschus*, *Bovis Calculus*, and *Zhaxun*, which were used in a high frequency but very low dose, had the effect of enhancing the drug property and guiding the affected part. According to the analysis of the relationship between dosage and property, there were many prescriptions belonging to cool nature, accounting for 75.6%. It was found that 67 prescriptions did not conform to the efficacy due to their different dosage. **Conclusion:** There are many common components and common usages in Tibetan medicine prescriptions. If these common associations are not treated, it will lead to the result that all diseases take these common associations as the core, but the hidden key factors cannot be solved. Therefore, it is necessary to pay attention to sensitivity and specificity at the multi-dimensional level of "prescription-formula-dosage-property", so as to reveal the clinical medication thought of Tibetan medicine more effectively.

[Key words] Tibetan medicine; Ro-nus-zhu-rjes; partially ordered structure; prescription-formula-dosage-property; relevance research

“方-药-量-性”关系是探讨临床处方剂量、方剂药性、治疗效果之间关系的核心环节^[1],是理论与临床衔接的内在辨证规律。近年来,有研究团队提出了方药量效关系的研究方法^[2],梁力伟等^[3]提出了基于重叠社区的“方-药”关系研究,傅延龄^[4]提出了量效关系研究意义,可见方剂组方与剂量、药性、疗效等内在关系研究是现阶段面临的重大研究问题。张蕙缨^[5]基于新式概念提出了属性偏序结构算法,可有效提高“方-药”规则挖掘的响应效率。对于藏族医(简称藏医)方剂研究而言,诃子等共性组方比较突出,使显性的敏感性组方研究较多,而隐形特异性“方-药”关联挖掘不够、组方剂量研究不够重视。因此,整理藏医“方-药-量-性”关系,对藏医临床隐形用药规律的挖掘和促进符合临床实际的“药-量”关系研究至关重要。

1995年版《中华人民共和国卫生部药品标准藏药(第一册)》^[6](简称《部颁标准》)是目前藏医方剂的组方和剂量等多种领域的重要参考文献,也是目前收录藏族药(简称藏药)方剂数量最多的国家标准,其中收录藏医临床常用方剂200首,这些方剂既是古籍文献记载的经典方剂,也是藏医临床上最

常用的方剂。本研究引用属性偏序结构算法和“味性化味”矢量结构模型,构建藏药“凉温”阈值算法模型,对《部颁标准》方剂进行研究,为藏医“方-药-量-性”关系及信息化研究提供新的思路与方法。

1 方法

1.1 数据来源 基于《四部医典》^[7]《晶珠本草》^[8]《藏药晶镜本草》^[9]《部颁标准》等文献,整理藏药“味性化味”理论中六味-十七效-凉温之间的关系,并收集《部颁标准》收录藏药方剂组方药物的六味和剂量。

1.2 构建“凉温”阈值算法模型 “味性化味”矢量结构模型^[10]分析得到的十七效依然具有多维和复杂的特点,临床上直接用于评价方剂药性具有一定的困难,而“凉温”是评价方剂药性的重要指标,也是常用指标,也有翻译成“二力”。因此,将多维十七效降维为二维的凉温药性,本研究基于《金巴四部医典注释》^[11]《祖先口述》^[12]《蓝琉璃》^[13]等文献记载的46 656种和63种六味组合的十七效,对十七效进行 Pearson 相关分析,以凉效、热效、重效、轻效等五源所对应的功效中比重最高的4种药性为特征,以根据 Pearson 相关系数进行特征降维^[14],见公式

①②。其中凉和热、重和轻均为相克关系,且热效和轻效主要来自“火源”和“风源”,是温性的主要来源,而凉效和重效主要来自“水源”和“土源”,是凉性的主要来源。根据其相克关系,可得到重轻复合值(X)和凉热复合值(Y)的二维函数关系,见公式③

$$\begin{bmatrix} \text{凉}_y \\ \text{热}_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{凉 稀 软 钝 柔 动 重 稳 糙 轻 润} \\ \text{热 干 锐 燥 轻 糙 动 稳 润 重 温} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0.86 & 0.67 & \dots & -0.63 \\ 1 & 0.89 & 0.71 & \dots & -0.71 \end{bmatrix} \quad ①$$

$$\begin{bmatrix} \text{重}_x \\ \text{轻}_x \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \text{重 柔 稳 润 钝 稀 软 凉 温 热 燥} \\ \text{轻 燥 糙 锐 动 热 干 凉 寒 柔 温} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0.94 & 0.83 & \dots & -0.57 \\ 1 & 0.98 & 0.96 & \dots & -0.54 \end{bmatrix} \quad ②$$

式中x代表“重-轻”维度,y代表“凉-热”维度。

$$X = \text{轻}_x - \text{重}_x, Y = \text{热}_y - \text{凉}_y \quad ③$$

④。将46 656种和63种六味组合的十七效值导入函数,得到以苦(8.0, -83.5);甘(-108.1, -70.9);酸(-20.7, 72.9);辛(121.5, 93.7)4个点为顶点凉温阈值区域,见图1。设其阈值区域为“凉温”阈值模型,模型中X值和Y值越高,则表现为温性,反之则为凉性。

$$T=f(X, Y), (X, Y) \in M \quad ④$$

其中T为凉温阈值,M是凉温区域的点集。

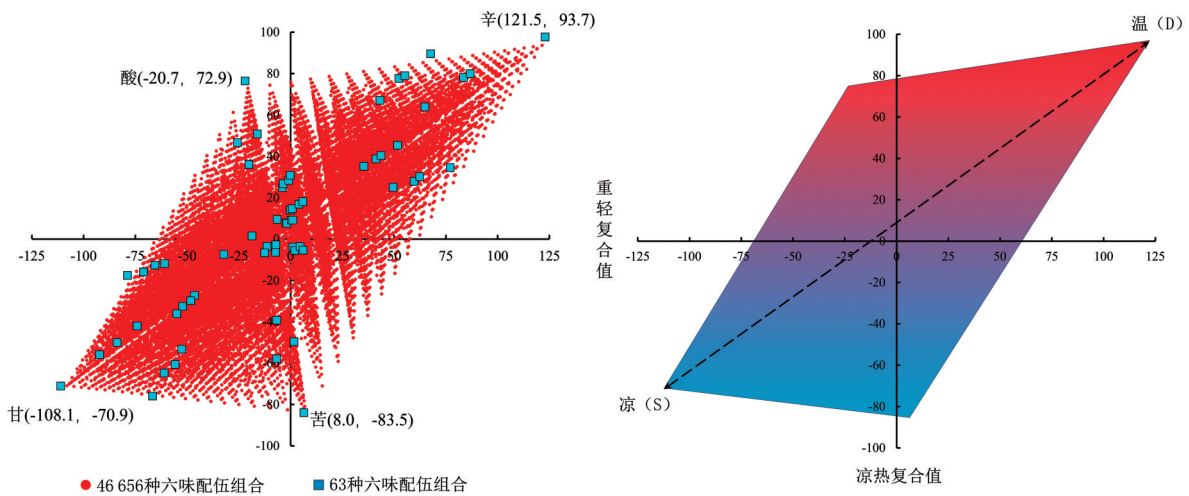


图1 藏药凉温阈值区域模型

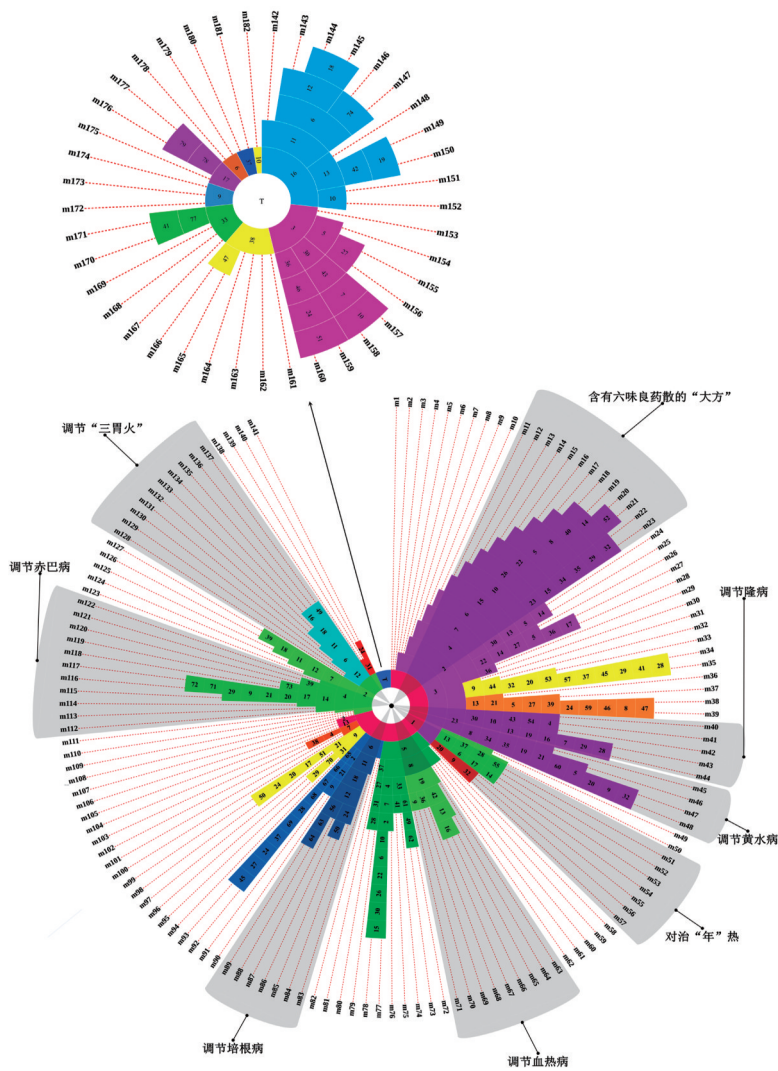
Fig. 1 Threshold area model of cold and hot natural properties of Tibetan medicine

1.3 数据分析 属性偏序结构算法能有效挖掘事物的共有属性和独有属性,从而揭示其普遍性和特异性,本研究基于该算法的原理^[15],在Python编程语言下编辑算法。以txt文本文件建立《部颁标准》方剂和其组方数据集,应用属性偏序结构算法分析“方-药”关系并进行可视化处理。应用相对用量分析方法^[16]和SPSS Statistics 20.0进行“药-量”关系分析。应用“味性化味”^[17]矢量结构模型 $R_m = \sum_{n=1}^n (B_1 T_1 D_1 + B_2 T_2 D_2 + \dots + B_n T_n D_n)$ 分析《部颁标准》收录方剂十七效,导入“凉温”阈值算法模型,分析“量-性”关联,并与藏医古籍文献^[18-25](简称古籍文献)收录剂量下的药性进行对比分析,以“方-药-量-性”层面研究《部颁标准》收录方剂组方、剂量的合理化、规范化提供新方法。

2 结果

2.1 “方-药”关系 《部颁标准》收录的200首方剂,对于八味沉香散、八味沉香丸等组方药物相同而剂型不同的方剂只保留一种,并排除组方含有化学药

物的方剂后共得到184首方剂,应用属性偏序算法,分析“方-药”关系,发现最大共有属性依次为诃子、红花、干姜、木香、甘草、蒺藜、麝香、枳椇、豆蔻、茜草、肉豆蔻11个组方,即依次为不存在上一个组方时的高频组方,如诃子不在时红花频次最高。这些组方是诸多方剂的共性组方,也是分类配伍的关键组方,如共有属性为干姜所对应的七味酸藤果丸、十味豆蔻丸、五味石榴丸、七味槟榔散、十三味青兰散、十五味黑药丸等均为温性方剂,具有高度的配伍相似性。共有属性为诃子的子属性又可分为7类,依次类推,见图2。该方法能有效发现方剂的内在关系,在《部颁标准》收录方剂中“方-药”关联较强的主要有调节隆的方剂、调节赤巴病的方剂、调节培根病的方剂、调节黄水病的方剂等8大类,其中调节隆病的方剂中有诃子、木香、沉香、肉豆蔻为共有属性;调节赤巴病的方剂中以红花、天竺黄、牛黄、枳椇等为共有属性;调节培根病的方剂中以诃子、豆蔻、芫荽、石榴子等为共有属性;对治“年”热(常指疫热、感染等)方剂中以诃子、木香、铁棒锤、翼首



1~70.组方;m1~m184.方剂

图2 《部颁标准》收载方剂“方-药”属性偏序结构

Fig. 2 Attribute partial sequence structure of prescriptions and drugs recorded in SIMTM

草、榜嘎等为共有属性;调节黄水病方剂有乳香、决明子、黄葵子等共有属性等,对每一类选取5种共有属性,见表1,提示这些病证也是藏医临床常见的病证,且这些组方是针对不同病证的关键配伍组方,具有很高的敏感性,而特异性较低。因此,挖掘藏医临床用药规律时需要考虑这些共性关联,且在合理情况下排除这些共性组方,才能挖掘到内在特异性组方和隐形用药规律。

2.2 “药-量”关系 藏药主要以方剂的形式应用于临床,组方药物在方剂中频次与剂量并不是直接相关,仅靠频次无法确定其临床药物用度,因此,本研究参照相对用量的算法^[26],优化组方药物相对用量分析方法^[16],并结合藏医临床实际用药,首先每一方剂剂量归一化,然后为提高剂量辨别度,方剂剂量放大100倍,调整184首方剂的组方药物剂量,累

表1 基于属性偏序结构的《部颁标准》收载方剂的共性组方挖掘

Table 1 Mining common drugs recorded in SIMTM

No.	共有属性	方剂功效
1	诃子、木香、沉香、肉豆蔻、广枣	调节隆病
2	红花、天竺黄、牛黄、榜嘎、渣驯	调节赤巴病
3	诃子、豆蔻、葶苈、石榴子、山奈	调节培根病
4	诃子、木香、藏木香、铁棒锤、麝香	对治“年”热
5	诃子、余甘子、毛诃子、宽筋藤、悬钩木	调节血热病
6	诃子、乳香、毛诃子、决明子、黄葵子	调节黄水病
7	红花、石榴子、豆蔻、葶苈、肉桂	调节“三胃火”

计求和组方药物在方剂中所占剂量比例与方剂频次之积,公式见式⑤。

$$\text{组方药物相对用量} = \sum_{n=1}^{\infty} \left(\text{频次}_n \times \frac{\text{组方剂量}(\text{g})}{\sum \text{组方剂量}(\text{g})} \right) \quad \text{⑤}$$

式中 n 表示所含某组方的方剂数量。

分析相对用量,发现诃子、红花、石榴子、余甘子等组方药物用量最高,表明这些组方药物入药时剂量较高,一般以君药形式入药,豆蔻、草果、肉桂、肉豆蔻、丁香等虽频次较高,但入药时剂量较低,主要起着调节三因,保护脏腑的作用,而麝香、牛黄、渣驯、熊胆等为藏医特效药物,频次虽高但剂量很低,在方剂中起着增强药性,引药患处的作用,见表2。

表2 《部颁标准》收载方剂组方药物频次和用量

Table 2 Frequency and dose of formula drugs in SIMTM

组方	频数/次	相对用量/g	组方	频数/次	相对用量/g
诃子	116	1 524.7	绿绒蒿	27	239.1
红花	92	900.5	兔耳草	26	172.0
木香	77	672.4	穆库尔没药	25	141.1
豆蔻	65	395.7	藏茜草	25	205.9
余甘子	65	683.8	甘青青兰	23	202.6
天竺黄	52	86.8	乳香	23	123.7
葶苈	51	334.1	熊胆	21	33.7
肉豆蔻	51	230.0	岩白菜	19	205.0
丁香	51	238.2	藏木通	18	171.0
麝香	48	36.5	石菖蒲	17	97.5
鸭嘴花	47	332.5	藏紫草	16	172.5
毛诃子	46	352.5	沙棘	16	114.5
石榴子	46	703.0	朱砂	15	65.4
渣驯	44	262.9	广枣	15	128.8
藏木香	37	395.9	光明盐	14	78.0
波棱瓜子	36	191.2	全蝎	14	104.9
牛黄	36	54.0	悬钩木	13	170.5
榜嘎	36	321.7	蒺藜	13	227.6
肉桂	33	194.4	冬葵果	13	133.2
干姜	33	257.5	小伞虎耳草	13	63.2
铁棒锤	32	188.9	决明子	12	61.8
草果	31	142.0	木棉花	12	68.0
獐牙菜	31	277.1	刀豆	12	66.4
降香	31	262.4	山矾叶	12	80.0
甘草	31	260.3	大托叶云实	12	98.3
檀香	30	172.3	芫荽	12	65.5
沉香	30	260.3	葡萄	12	67.9
寒水石	25	516.7	黄葵子	12	59.4
宽筋藤	28	308.2	角茴香	11	84.0
紫草茸	27	195.1	胡椒	11	65.2

《部颁标准》收载的方剂中,有60首方剂组方剂量在“古籍文献”能够检索到,经过对比发现,《部颁标准》中寒水石、石榴子、藏木香等剂量低于“古籍文献”记载,肉豆蔻、豆蔻、草果、天竺黄、丁香等六味良药散的剂量也低于“古籍文献”记载,且熊胆、牛黄、麝香等特效药物剂量相差悬殊,如对于牛黄而言,“古籍文献”剂量为《部颁标准》剂量的20.3倍,熊胆为11.6倍,麝香为9.3倍,见表3。可见相比于“古籍文献”,《部颁标准》收载方剂剂量比较均匀、特效药物剂量低等特点。

表3 《部颁标准》与“古籍文献”记载方剂组方药物剂量均值

Table 3 Mean dose of prescriptions recorded in SIMTM and ancient literature

组方药物	《部颁标准》	“古籍文献”
寒水石	24.3	49.3
熊胆	1.1	12.8
铁棒锤	11.1	19.5
牛黄	0.4	8.0
甘青青兰	11.0	4.7
麝香	0.7	6.3
石榴子	18.2	22.9
冰片	6.2	1.7
没药	5.2	9.7
干姜	9.6	141
沉香	8.1	3.9
肉桂	6.3	9.5
余甘子	13.4	10.5
藏木香	12.3	15.0
豆蔻	5.4	7

2.3 “量-性”关系 药性随剂量而改变,研究方剂药性,首先要确定其组方剂量,根据《部颁标准》记载的组方剂量,应用“味性化味”矢量结构模型分析每个方剂十七效并进行聚类,发现其中凉效、钝效、重效、稀效、糙效等突出,可将方剂分为极温性、温性、平性、凉性、极凉性等五大类,其中凉性方剂最多,见图3。

十七效分析结果导入凉温阈值算法模型,发现分布在 $T=f(X, Y)(X>0 \cap Y>0)$ 区域,相对温性方剂有三味干姜散、驱虫丸、五味石榴丸、七味酸藤果丸等27首,占方剂总数的13.7%,其中三味干姜散的温性阈值最高,同样在临床上也是代表性极温类方剂。分布在 $T=f(X, Y)(X \leq 0 \cap Y \leq 0)$ 区域,相对凉性的有三臣散、五味獐牙菜汤散、三味蒺藜汤散、五味甘露滋

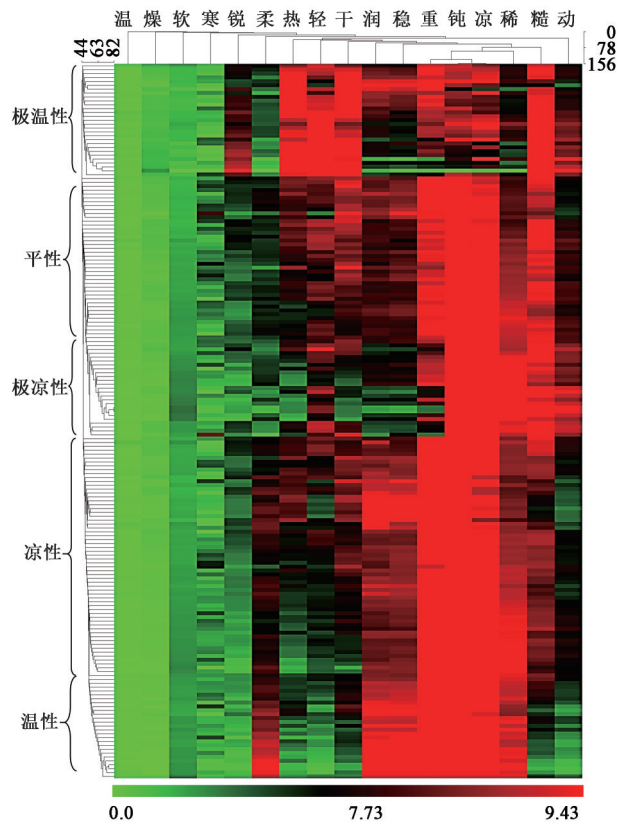


图3 方剂药性聚类热图
Fig. 3 Cluster heat map of prescription property

补丸、九味牛黄丸、五味黄连丸等共有149首,占总方剂的75.6%,其中三臣散的凉性阈值最高,位于模型最左下方,见图4。其中130首方剂凉温药性吻合于藏医理论、临床用药,然而也有67首方剂凉温阈值与方剂实际记载功效不相符,如石榴健胃丸所记载的功效为“治疗热寒紊乱、胃火衰弱、培根黏液引起微管堵塞等病机,具有安置精华的作用”,主要对治培根过盛性寒性疾病。但其在凉温区域模型中位于 $X=-27.4, Y=10.3$,“重轻复合值”较低,重效突出,方剂整体药性为平性,根据十七效之间的相关系数,重效与柔效、稳效、润效等高相关,而这些药性均为生培根病的作用,不符合其功效,然而根据《甘露药库》^[27]记载的剂量,分析发现其凉温阈值为 $X=20.0, Y=39.1$,倾向于热、轻向量,方剂整体药性为温性,符合其功效。同理,五味金色丸、五鹏丸、三十五味沉香丸等67首方剂与所记载的功效有偏差。因此,对于这些药性与功效不符的方剂进行文献考证,发现方剂组方与“古籍文献”高度相同,而剂量记载相差很大。通过 X 和 Y 二维层面分析“药性距离”,即 $|X_a - X_b|$ 值为重轻复合值距离(a 为《部颁标准》, b 为“古籍文献”),以 $|Y_a - Y_b|$ 为凉热复合值距离,距离越大说明药性相差越大,分析发现2种距离

中任意一项 >5 的有46首, >20 的有18首, >25 的有9首,偏差最大的是十味黑冰片丸,见表4,可见这些存在剂量异议的方剂在确定方剂组方药物的本原剂量以及临床用药时需要进一步研究和考证。

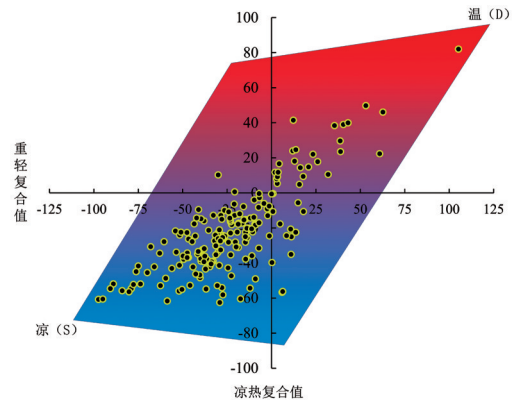


图4 《部颁标准》收载方剂在凉温区域模型中的分布
Fig. 4 Distribution of area model of cold and hot of prescriptions recorded in SIMTM

表4 《部颁标准》与“古籍文献”剂量下的药性距离(≥ 20)

Table 4 Drug resistance distance under dose of SIMTM and ancient literature (≥ 20)

方剂	X_a	Y_a	X_b	Y_b	$ X_a - X_b $	$ Y_a - Y_b $
七味槟榔散	39.1	29.7	15.3	46.4	23.8	16.7
七味血病丸	-52.7	-43.1	-78.7	-58.3	26.0	15.3
十七味大鹏丸	-38.6	-34.8	-65.7	-47.1	27.1	12.3
二十五味鹿角丸	-7.8	-4.0	-37.4	-24.2	29.6	20.2
四味光明盐汤散	24.3	22.0	-6.2	-17.4	30.5	39.5
八味沉香丸	0.3	-7.5	-30.9	-24.7	31.2	17.2
九味石榴丸	13.2	23.9	-27.9	9.4	41.1	14.5
十味黑冰片丸	-39.2	-14.3	35.2	20.5	74.4	34.8
石榴健胃散	-27.4	10.3	20.0	39.1	47.4	28.8
十味豆蔻丸	-5.0	-2.7	21.0	8.5	25.9	11.3
六味木香散	5.2	11.8	29.2	21.5	23.9	9.7
五味角蒿油	2.4	-10.6	25.4	-8.4	22.9	2.3
三味红汤散	-26.5	-62.5	-4.0	-49.3	22.5	13.2
十一味维命散	-15.7	-12.0	5.5	5.3	21.2	17.3
石榴日轮丸	-44.4	-22.6	-23.8	-6.3	20.6	16.3
二十五味鹿角丸	-7.8	-4.0	-37.4	-24.2	29.6	20.2
七味宽筋藤汤散	-8.6	-22.2	-24.3	-43.5	15.7	21.2
九味渣驯丸	-7.2	-18.4	-3.2	-39.6	3.9	21.3

注: X_a 、《部颁标准》剂量下的方剂重轻复合值; X_b 、“古籍文献”剂量下的重轻复合值; $|X_a - X_b|$ 、《部颁标准》与“古籍文献”剂量下的重轻复合值距离; Y_a 、《部颁标准》剂量下的方剂凉热复合值; Y_b 、“古籍文献”剂量下的凉热复合值; $|Y_a - Y_b|$ 、《部颁标准》与“古籍文献”剂量下的凉热复合值距离。

3 讨论

3.1 “方-药”关系 “方-药”关系是辨方论药的核心内容,临床医生是通过分析组方药性和剂量,以及配伍结构来确定一个方剂的药性。因此,研究“方-药”关系,对临床用药知识发现研究具有积极意义,诸多以往的藏药方剂和组方规律研究主要集中在组方频次、关联规则等分析,然而方药一同分析较少,从而“方-药”关系比较模糊,属性偏序结构^[28]分析方法能有效而直观地分析方剂及其组方药物关系,本研究应用该方法对《部颁标准》收录的184方剂进行分析,发现共有诃子、红花、干姜、木香、甘草、蒺藜、麝香、枳椇、豆蔻、茜草、肉豆蔻11个组方为共有属性,涵盖方剂182首,其余的五味甘露药浴散和三味甘露散共有性最差,特有性最高。共有属性诃子所对应的方剂有108首,是最大共有属性,可见诸多方剂中含有诃子,这存在多种因素,藏医认为诃子六味和十七效俱全,在方剂中有平衡药性的作用,治疗疾病时具有平衡三因的功效。另也有文化因素,藏医认为诃子是万药之王,药师佛手持诃子,体现了诃子的价值,在合适的方剂中提倡入组诃子进行配伍。以诃子为共有属性的子层面又有木香、余甘子、豆蔻、麝香、丁香、藏木香、红花7个子共有属性,其中木香子层面又有红花、乳香、藏木香、铁棒锤4个子共有属性,红花所对应的有34首方剂,含有六味良药散组方药物红花、天竺黄、丁香、肉豆蔻、草果、豆蔻的方剂有13首,均为多组方的“大方”,其组方药物数量均值为26味,可见藏医“大方”配伍均有诃子、木香及六味良药散等组方药物,是注重三因的整体平衡和保护脏腑功能的体现,也是改变整方药性的关键组方,在临床上一般“大方”对治复杂性疾病,提示藏医治疗慢性复杂性疾病时这些组方以高频高关联形式出现。乳香所对应的9首方剂中,含有沉香的均为治疗隆病方剂,而含有毛诃子的均为治疗黄水病方剂,可见,隆型疾病和黄水疾病均有诃子、木香、乳香等共有属性,而沉香和毛诃子是鉴别分类的关键组方。藏木香对应的均为治疗“查隆”病(血液病和隆病混合型疾病)的方剂,而铁棒锤对应的均为治疗“年”热的方剂。诃子、余甘子的子共有属性中毛诃子所对应的方剂共有20首,均为清血热、平衡三因类方剂。诃子、豆蔻为共有属性对应的方剂13首,其中含有芫荽的均为助胃火类方剂,其余方剂功效均与肾病有关,而且红花、石榴子、豆蔻、芫荽为共有属性的7首方剂以及干姜、芫荽、豆蔻为共有属性的5首方剂均

为助胃火类方剂,可见助胃火、治疗培根疾病时豆蔻和芫荽是关键组方,然而只有豆蔻而没有芫荽时主要针对肾寒等疾病。以诃子和麝香为共有属性的方剂共有5首,其中六味野牛血丸和八味野牛血散有没药、熊胆、野牛血等共有组方,两者均以治疗食道溃疡、痞瘤、癌变等功效为主。十一味金色散和甘露灵丸有枳椇、铁棒锤、渣驯、波菱瓜子、黑冰片、角茴香等共有组方,两者均有清热解毒、对治瘟疫、消除亚玛(是指一种脑虫)等功效。以红花、天竺黄、牛黄、枳椇以及红花、熊胆为共有属性时所对应的均为治疗赤巴性疾病。

可见藏医治疗隆病时以木香、沉香、乳香等配伍的八味沉香散等方剂为主;治疗赤巴病以红花、牛黄、枳椇等配伍的八味主药散为主;治疗培根病以豆蔻、芫荽、石榴子等配伍的五味石榴散为主;治疗瘟热和疫热等是以诃子、木香、铁棒锤、麝香、藏菖蒲等配伍的五鹏丸为主;在治疗黄水病以乳香、决明子、黄葵子等配伍的十味乳香丸为主;治疗复杂疾病以含有六味良药散的“大方”为主,以上这些是藏医临床常用的“方-药”关系,也是最大共有性关系。也有发现有组方不合理等问题,如治疗黄水病的十八味党参丸、十五味乳鹏丸、二十五味儿茶丸等方剂均有三味黄水药、五鹏丸共有组方,然而“方-药”关系分析时十八味党参丸不含铁棒锤而与其余两者分离,经查阅文献发现,《部颁标准》记载为川贝,而《临床札记·札记精粹》等均记载为铁棒锤,是因为误译导致。

对于研究藏医治疗某一疾病用药规律时,应同时挖掘敏感性关联和特异性关联,且在合理的情况下需排除共性关联进行分析,否则就会出现对于任何疾病均以诃子为核心的组方用药规律,却无法挖掘和揭示内在隐形的特异性组方。

3.2 “药-量”关系 方剂药性因组方不同而发生改变,同样也会因组方剂量不同而改变,剂量是改变方剂药性的关键因素,而藏药方剂的具有多组方、剂量不一的特点。引用组方药物相对用量分析发现,《部颁标准》收录方剂中诃子、红花、木香、豆蔻、余甘子、天竺黄等组方频次最高,而引用相对用量分析发现,诃子、红花、石榴子、余甘子、寒水石、藏木香等用量最高,可见诃子、红花、余甘子等具有高频次、高用量的双重特点,且用量分析结果更加接近临床实际用药,以上6种组方命名的方剂有37首,占总方剂的20.1%,可见这些组方一般以君药形式入药。豆蔻、草果、肉桂、肉豆蔻、丁香等虽频次

较高,但入药时剂量较低,主要起着调节凉温药性以及包含脏腑的作用,而麝香、牛黄、渣驯、熊胆等为藏医特效药物,频次虽高但剂量很低,在方剂中起着增强药性,引药患处的作用,表明以上剂量规律是藏医临床用药的共性特点。

在临床用药时基于以上的共性规律,对于具体疾病通过“择病施量”,提高临床用药的灵活性和有效性。《部颁标准》记载的组方和剂量与藏医“古籍文献”对比,也存在有待考证的问题,如在十八味欧曲丸中铁棒锤剂量为100 g,远高于诃子剂量2.5 g,一般临床用药时诃子为铁棒锤的解毒配伍,需诃子的量高于或等于铁棒锤的量,表明该方剂量不符合藏医理论,经考证《零星方剂汇集》的秘诀补遗剂量^[29]记载诃子和铁棒锤均为2两,是等量关系,《藏医金方集锦》^[30]记载诃子200 g,铁棒锤80 g,《临床札记·札记精粹》^[20]记载诃子4两,铁棒锤0.5两,可见文献记载均以诃子的剂量大于铁棒锤的剂量。另《部颁标准》记载方剂的组方剂量相比于“古籍文献”具有剂量均匀、特效药物剂量低等特点,这些问题可能来自现代疾病与古代比较具有一定的差异,或人们生活水平医疗水平等巨大变化等众多因素引起。研究对于药与量关系,需在整理和辨证文献记载,但其核心应位于临床,通过临床安全性、有效性评价为核心的“药-量”关系研究,才能理清古今剂量演变历程,确定合理和科学的“药-量”关系。

3.3 “量-性”关系 在临床上,功效的记载对医者选择药物起到决定性的作用,因为功效直接描述疾病,是对应于病证,而功效是由药性辨证而来,药性对应于病机,是临床用药的核心规律。对于方剂而言剂量是改变药性的直接因素。因此,如何确定方剂“量-性-效”关系是提高临床安全用药、合理用药的关键问题,确定其内在关系可以通过辨证方剂药性把控,是以藏医药理论为依据,也可以通过临床实际疗效把控,是以循证医学方法为依据,在理论与实证相连的转化医学模式下才能研究其关系。

《部颁标准》中属于温性方剂占13.7%,属于凉性方剂占75.6%,凉性方剂较多。发现其中有67首方剂的药性分析结果与功效记载之间有一定出入,如温性方剂因其凉性组方剂量过多,引起整方药性偏凉,反之亦然,对比“古籍文献”记载剂量与《部颁标准》记载剂量下的方剂药性,其中十味黑冰片丸的药性偏差最大,该方功效为治疗温胃消食,破积利胆,用于隆病,食积不化,恶心,培根痞瘤,胆囊炎,胆结石,寒性胆病及黄疸^[5]。可见该方以培根和

隆等寒因引起的胆囊结石及胆汁外溢等疾病,然而根据《部颁标准》记载剂量,方剂药性偏凉,与功效不符,“古籍文献”记载剂量正好与功效吻合。其次偏差最大的为石榴健胃散,本为具有辅助胃火、安置精华功效的温性方剂,但以《部颁标准》记载剂量,方剂药性偏凉,其余方剂以此类推。

方-药-量-性内在关系是藏医临床用药的辨证理论依据,贯彻整个临床实践。本研究基于偏序结构和“味性化味”矢量结构模型,为藏药方剂进行方药量性关联研究提出了新的思路与方法,也为再版《部颁标准》时在方剂组方药物考证、组方本原剂量分析、方剂功效辨证等方面提供理论和方法学参考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 王慧美,王安娜,韩雅丽,等. 龙骨牡蛎不同剂量配比的适用性模型构建研究——基于博弈论模型构建的海洋中药药对研究思路与方法[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(7):1327-1335.
- [2] 何莉莎,宋攀,赵林华,等. 方药量效关系临床研究概况[J]. 中医杂志,2019,60(1):80-84.
- [3] 梁力伟,丁长松,黄辛迪,等. 基于重叠社区的“方-药”网络经方配伍规律分析[J]. 中草药,2020,51(2):496-506.
- [4] 傅延龄. 中药量效关系核心科学问题及其研究思路[J]. 北京中医药,2016,35(6):513-516.
- [5] 张蕙纓. 基于属性偏序结构理论的扶阳派医案知识发现[D]. 广州:广州中医药大学,2019.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 药品标准·藏药[M]. 北京:中华人民共和国卫生部药典委员会,1998:34-76.
- [7] 宇妥·云丹贡布. 四部医典[M]. 藏文版. 拉萨:西藏人民出版社,1982:66-68.
- [8] 帝玛尔·丹增彭措. 晶珠本草[M]. 北京:民族出版社,2005:3-4
- [9] 嘎秀. 藏药晶镜本草[M]. 北京:民族出版社,2007:210
- [10] 文成当智,贡保东知,贡却拉姆,等. 藏族药药性量化的新方法——“味性化味”矢量结构模型构建[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(19):147-154.
- [11] 金巴才旺. 金巴四部医典注释(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2006:23-143
- [12] 苏喀·罗珠杰布. 祖先口述(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2016.
- [13] 第司·桑杰嘉措. 蓝琉璃(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2011:223-227.
- [14] LIANG Z H, ZHANG G, LI Z P, et al. Deep learning for acupuncture point selection patterns based on

- veteran doctor experience of Chinese medicine [J]. IEEE BIBM, 2012, doi: 10.1109/bibmw.2012.6470346.
- [15] 洪文学,李少雄,张涛,等. 大数据偏序结构生成原理[J]. 燕山大学学报,2014,38(5):388-393,402.
- [16] 文成当智,格日多杰,切尼项毛,等. 基于多中心临床医案和“方剂-药性-功效-疾病”的藏族医治疗高血压用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(15):3143-3150.
- [17] 文成当智,贡保东知,东改措,等.《四部医典》用药规律——“味性化味”理论的科学内涵分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(5):201-207.
- [18] 青海省藏医药研究院编. 零星方剂汇集(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2014:81-434.
- [19] 拉隆堪布. 秘诀方剂·长寿甘露(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2014:240-296.
- [20] 贡直元丹加措. 临床札记·札记精粹(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2005:111-434.
- [21] 青海省藏医药研究院. 藏医药大典(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2011:5-810.
- [22] 曼杰扎西杨. 药王宝库(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2007:303-460.
- [23] 青海省藏医药研究院. 中国藏医药大典(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2011:12-836.
- [24] 贡直元丹加措. 藏医诊治论文选(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2002:81-434.
- [25] 贡曼贡却潘达. 零星秘诀集(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2004:2-196.
- [26] 顾作林,袁同山,李芳,等. 中医方药量化研究中“相对药量”的数学模型体系[J]. 数学的实践与认识,2010,40(9):154-157.
- [27] 青海省藏医药研究院. 中国藏医药大典[M]. 北京:民族出版社,2011:90-832.
- [28] 郑存芳,李少雄,栾景民,等. 偏序结构环形图:一种大数据偏序结构可视化新方法[J]. 燕山大学学报,2014,38(5):409-415.
- [29] 尕玛额拉旦增成来热杰. 零星方剂汇集(藏文)[M]. 北京:民族出版社,2014:612-613.
- [30] 图巴才让,贡却陈来. 藏医金方集锦(藏文)[M]. 西宁:青海民族出版社,1992:64-65.

[责任编辑 顾雪竹]