

# 基于复杂网络的心绞痛血瘀证中药组方研究

雷蕾<sup>1</sup> 杨策<sup>1</sup> 温先荣<sup>1</sup> 邢雁辉<sup>1</sup> 刘骏<sup>2</sup> 王忠<sup>2</sup>

(1 中国中医科学院中药信息研究所,北京,100700; 2 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京,100700)

**摘要** 作者基于中医临床文献数据,从临床治疗心绞痛血瘀证的方剂出发,使用复杂网络算法构建了中药网络,计算了中药的点中心度(degree)、中间中心度(betweenness centrality)和接近中心度(closeness centrality),以及使用凝聚子图 CONCOR 迭代相关收敛法分析了中药的聚类情况。结果发现丹参、川芎、黄芪、红花、赤芍的点中心度、中间中心度和接近中心度都较高,为治疗心绞痛血瘀证的核心药物。聚类结果显示,中药可聚类为 27 个子群,其中 4 个子群(中药组合)在中药新药处方筛选上有一定的应用价值。为了分析处方内部中药可能的配伍关系,作者对子群进行了二级凝聚子群分析,进一步计算了二级子群的密度,并结合中医理论给出了解释。结论:复杂网络算法可以有效辅助治疗心绞痛血瘀证中药组方的研究。

**关键词** 复杂网络;心绞痛血瘀证;中心度;凝聚子图;ucinet 软件

## Study on Formulating Rules of Chinese Herbal Formula for Treating Angina Blood Stasis Syndrome

Lei Lei<sup>1</sup>, Yang Ce<sup>1</sup>, Wen Xianrong<sup>1</sup>, Xing Yanhui<sup>1</sup>, Liu Jun<sup>2</sup>, Wang Zhong<sup>2</sup>

(1 Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100193, China;

2 Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**Abstract** Based on clinical data of TCM formula for treating angina blood stasis syndrome, a Chinese herbal network for treatment of angina blood stasis syndrome was built up by using scale-free network, degree centrality, betweenness centrality and closeness centrality of Chinese herbs were calculated, and subgroup analysis was performed by using CONCOR method. It was found that salvia miltiorrhiza, rhizoma ligustici wallichii, astragalus root, safflower and radix Notoginseng exhibit high centrality, indicating they were crucial component of the formula to treat of angina blood stasis syndrome. Twenty seven subgroups were discovered, four subgroups are valuable for new TCM formula design. In order to analyze potential compatibility of Chinese herbs, CONCOR analysis was performed on subgroups to obtain network density, and provided explanations from Chinese medicine theory. Conclusion: Scale-free network calculation is a useful method to design TCM formula for treating angina blood stasis syndrome.

**Key Words** Scale-free Network; Angina blood stasis syndrome; Centrality; Subgroup analysis; Ucinet

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.09.035

冠心病作为临床常见的生活方式相关疾病,是主要的公共健康问题之一<sup>[1]</sup>,主要影响人群为老年人<sup>[2]</sup>。2011 年,通过对近 40 年冠心病中医证候特征的研究文献分析,毛静远等人发现冠心病为本虚标实的疾病,其中标实中以血瘀为首(22 101 例次占 28.10%)<sup>[3]</sup>。在冠心病的证候分布中,血瘀证是很重要的一個证候类型<sup>[4]</sup>。但是由于本证兼证复杂,病机转化多端,临证时辨证论治,用药灵活多样,因此有必要对心绞痛血瘀证的临床方剂组方规律进行研究,为临床治疗提供参考。如果将每味中药看作一个节点,药物组配关系看作边,那么临床方剂就可以形成一个复杂网络<sup>[5]</sup>,可以使用复杂网络研究方法分析中药网络的特点和规律,从而揭示中药的配伍规律<sup>[6]</sup>。事实上,复杂网络已经用于方剂的配伍规律研究,张润顺等<sup>[7]</sup>使用复杂网络分析

了肝脾不调证的配伍特点,李明等<sup>[8]</sup>分析了汉唐止痛方剂的特点,高株焯等<sup>[9]</sup>分析了冠心病证候-治法-中药的关系。我们在本文以治疗冠心病心绞痛血瘀证的临床文献为基础,使用复杂网络来分析治疗血瘀证的中药组方规律,找到关键中药和中药组合,并得到了一些有意义的结果。

## 1 材料与方法

1.1 资料来源 本试验使用的数据来自中国中医科学院中药信息研究所研制开发的《中医临床诊疗文献数据库》,数据库由人工摘录的方式从中医临床治疗文献中收集与疾病证候、方剂、中药相关信息<sup>[10]</sup>。

本试验根据关键词“心绞痛”和“血瘀证”在《中医临床诊疗文献数据库》中筛选 1988 年以来的中医药临床文献 655 篇,收集信息包括证候名称、临床使用方剂

名称和方剂组成。

1.2 复杂网络算法介绍<sup>[11]</sup> 如果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,通常称之为复杂网络。复杂网络有3个基本统计特征,包括小世界(Small World)特征、二是无尺度(Scale Free)特征和集聚(Clustering)特征。最新研究还发现它们具有社团结构(Community Structure)和层次结构特性(Hierarchical Structure)。如果中药网络是复杂网络,那么它就具有复杂网络的特性,我们就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。本文中使用了点度中心度(degree)、中间中心度(betweenness centrality)、接近中心度(closeness centrality)和凝聚子群来研究在治疗冠心病血瘀证的方剂中哪些中药是核心药物,拥有怎样的关键性地位,以及中药组合之间的关系。

1.2.1 点度中心度 在一个药物网络中,如果一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,在治疗疾病时可能发挥较大的作用。因此,点度中心度就可以用网络中与该点有直接联系的点的数目来计算。点度中心度又分为绝对点度中心度和相对点度中心度。绝对点度中心度是与该点直接联系的点的个数;相对点度中心度是绝对中心度与网络中点的最大可能的度数之比。在比较不同规模的网络时,常常使用相对点度中心度。

1.2.2 中间中心度(betweenness centrality) 中间中心度指一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。在一个网络中,如果一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。

1.2.3 接近中心度(closeness centrality) 如果一味中药通过比较短的路径与许多中药相连,那么就认为这味中药具有较高的接近中心度。高接近中心度意味着一个中药可以接触到网络中的许多其他中药,并因此相对不受其他中药的影响。同时也表明自身的药效较为显著,当使用这些中药进行治疗时,可以通过最少的药物配伍达到治疗效果。

1.2.4 凝聚子群分析 凝聚子群分析<sup>[12]</sup>是将子群从整个网络中分离出来从而了解子群对整体网络的影响。根据不同的计算原理有不同的凝聚子群定义及分析方法。凝聚子群分析可以研究中药之间关系的紧密程度,可以判断出哪些中药之间的关系比较紧密,联系紧密的中药之间在药性,功效等方面是否具有某些关系等信息。本文使用 CONCOR 迭代相关收敛法<sup>[13]</sup>将

一个图分为一些相对独立的子图,并对子图进行了分析。

1.3 数据处理 本文使用 Ucinet 6.0 软件<sup>[14]</sup>完成了复杂网络的计算。首先本文根据中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》和《中医药标准表》对中药名称进行规范,将多个异名规范成一个正名。然后,使用中药的二元关系矩阵,即设定如果中药 A 和中药 B 同时出现在一首方剂中,则 A 和 B 之间存在某种关系,记为“1”,否则记为“0”,得到中药关系矩阵如表 1 所示。

表 1 二分法得到的中药的相关矩阵表示

中药	丹参	川芎	黄芪	红花	赤芍	当归	...	龙骨
丹参	1	1	1	1	1	1	...	1
川芎	1	1	1	1	1	1	...	1
黄芪	1	1	1	1	1	1	...	0
红花	1	1	1	1	1	1	...	0
赤芍	1	1	1	1	1	1	...	0
当归	1	1	1	1	1	1	...	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...
龙骨	1	1	0	0	0	0	...	1

## 2 结果

2.1 治疗心绞痛血瘀证的中药统计 从 655 篇临床文献中统计得出,心绞痛血瘀证共出现 28 种证候,出现频次排在首位的是气虚血瘀证,其次是心血瘀阻证,第三是气滞血瘀证。涉及 525 首方剂,共包含 203 味中药。方剂最多的是自拟方,中药使用频次前十位的是:丹参、川芎、黄芪、红花、赤芍、当归、桃仁、三七、甘草、党参。

表 2 点度中心度、接近中心度和中间中心度分析结果

编号	中药	出现频次	绝对点度中心度	相对点度中心度	接近中心度 (nCloseness)	中间中心度 (nBetweenness)
1	丹参	316	173.00	0.86	19.52	14.26
2	川芎	270	156.00	0.77	19.20	6.79
3	黄芪	230	128.00	0.63	18.69	3.44
4	红花	200	128.00	0.63	18.70	3.22
5	赤芍	181	122.00	0.60	18.58	2.95
6	当归	166	116.00	0.57	18.48	2.43
7	桃仁	138	115.00	0.57	18.46	2.37
8	三七	130	131.00	0.65	18.76	4.97
9	甘草	128	116.00	0.57	18.48	2.72
10	党参	111	96.00	0.47	18.15	1.44
11	人参	93	110.00	0.54	18.40	3.35
12	枳壳	85	103.00	0.51	18.28	1.65
13	延胡索	84	93.00	0.46	18.10	1.29
14	郁金	82	121.00	0.60	18.57	2.86
15	瓜蒌	77	108.00	0.53	18.36	2.08

2.2 点度中心度、接近中心度和中间中心度分析 如表 2 显示,点度中心度排名最高的前几位分别是丹参,

川芎,黄芪,红花和三七。点度中心度最高的丹参,其绝对点度中心度是 173,表明丹参与其他 173 个中药有直接联系,相对点度中心度是 0.86,表明该点的绝对中心度与图中点的最大可能的度数之比为 0.86。接近中心度最高的前五位仍是丹参,川芎,三七、红花,黄芪,中间中心度最高的前五位为丹参、川芎、三七、黄芪、人参。

2.3 凝聚子群分析 为了分析心绞痛血瘀证中药之间的组合关系,本文使用 CONCOR 迭代相关收敛法将中药网络图分为一些相对独立的子图,并结合中医理论得到一些具有应用价值的中药组合。令最大分值为 5,迭代 25 次,得到了 27 个子群。通过分析,发现有 4 个子群可以针对某些证候发挥作用,详见表 3。

表 3 凝聚子群及适应证型分析

子群	凝聚子群(中药组合)	适合证型
子群 1	丹参,川芎,黄芪,红花,赤芍,当归,桃仁,三七,甘草,薤白,郁金,枳壳,葛根,瓜蒌,檀香,地龙,桂枝	血瘀兼气虚证
子群 2	党参,黄精,延胡索,人参,水蛭,柴胡,血竭,降香,香附,琥珀,鸡血藤,乳香,没药,茯苓,蒲黄,白术,半夏,石菖蒲,瓜蒌壳,五灵脂,法半夏,川楝子,益母草,陈皮	气虚血瘀兼痰湿证
子群 3	五指毛桃根,附子,红参,远志,麦冬,五味子,酸枣仁,枳实,全蝎,橘红,肉桂,桔梗,山楂,白芍,天花粉,木香,竹茹,当归尾,旋覆花,砂仁,生姜,厚朴	血瘀兼阳虚证
子群 4	萆薢,生地,熟地黄,金银花,牛膝,龟甲胶,淫羊藿,山茱萸,菟丝子,炙甘草,何首乌,淫羊藿,鹿茸,枸杞子,山药	血瘀兼阴虚证

由于以此聚类的中药组合味数较多,为了便于进一步分析中药可能存在的组配关系,本文使用 CONCOR 迭代相关收敛法将中药子群图分为更小的独立子图,并在中医基础理论指导下对中药组合给出一些合理的解释,这为中药新药处方发现提供了新的途径。

表 4 子群 1 中药的相关矩阵表示

中药	丹参(316)	川芎(270)	黄芪(230)	红花(200)	赤芍(181)	...	桂枝(57)
丹参(316)	316	180	170	135	125	...	46
川芎(270)	180	270	147	159	148	...	35
黄芪(230)	170	147	230	103	96	...	38
红花(200)	135	159	103	200	125	...	22
赤芍(181)	125	148	96	125	181	...	25
...	...	...	...	...	...	...	...
桂枝(57)	46	35	38	22	25	...	57

本文以表 3 中的子群 1 为例介绍二级子群的聚类分析过程。为了计算方便,在使用 CONCOR 迭代相关收敛法进行二次凝聚子群计算时输入的数据为中药加权相关矩阵,见表 4。首先计算出这个网络的 Density (Matrix Average) = 45.051 5, Standard Deviation =

38.527 0。令最大分值为 4,迭代 25 次,我们将这个网络进一步聚成 9 个二级子群,具体关系见图 1。同时计算了二级子群的密度,展示了 9 个二级子群内部的关系和二级子群之间的关系,见表 5。

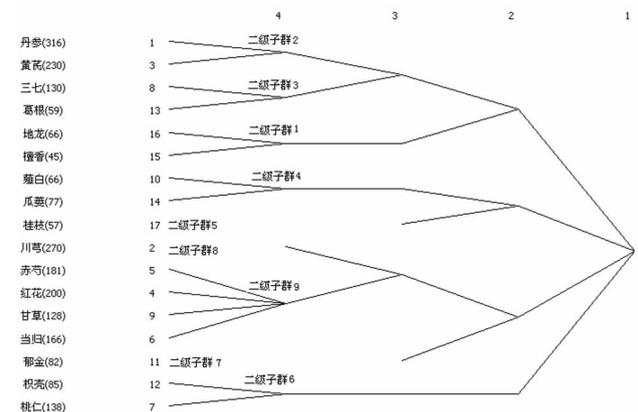


图 1 二级凝聚子群的关系图

表 5 二级凝聚子群的密度表

子群	子群 1	子群 2	子群 3	子群 4	子群 5	子群 6	子群 7	子群 8	子群 9
子群 1	11.00	37.75	12.75	10.75	11.00	13.75	8.00	34.00	22.63
子群 2	37.75	170.00 *	63.25 *	46.75 *	42.00	51.25 *	47.00 *	163.50 *	100.50 *
子群 3	12.75	63.25 *	21.00	14.75	14.50	15.75	16.00	57.00 *	30.25
子群 4	10.75	46.75	14.75	42.00	24.50	18.75	21.00	43.00	28.88
子群 5	11.00	42.00	14.50	24.50	/	6.00	12.000	35.000	20.00
子群 6	13.75	51.25	15.75	18.75	6.00	56.00 *	27.00	91.00 *	73.00 *
子群 7	8.00	47.00	16.00	21.00	12.00	27.00	/	53.00 *	39.25
子群 8	34.00	163.50 *	57.00 *	43.00	35.00	91.00 *	53.00 *	/	132.75 *
子群 9	22.63	100.50	30.25	28.88	20.00	73.00 *	39.25	132.75 *	94.00 *

注:表示大于网络密度 Density (Matrix Average) = 45.0515。

从表 5 中可以看出,二级子群 2,二级子群 6,二级子群 9 的内部密度大于网络平均密度,说明这些二级子群中包含的药物自身之间的配伍比较频繁。其中,二级子群 2 的密度最大,说明他们包含的中药的关系非常紧密。由于二级子群 5,二级子群 7,二级子群 8 仅有一味中药,因此它的子群密度为空。

二级子群 2 与二级子群 3,二级子群 4,二级子群 6,二级子群 7,二级子群 8,二级子群 9 的合作密度大于网络平均密度说明二级子群 2 为核心药物子群,经常与其他 6 个二级子群配伍,该 7 个二级子群可能经常成方使用。而二级子群 1 和二级子群 5,不论是内部密度还是合作密度均很小,说明这些子群中的中药经常独立使用。

#### 4 讨论

从中药网络的中心性分析结果可以看出,丹参,川芎,黄芪,红花和三七为治疗心绞痛血瘀证的核心药物,它们无论是在和其他中药连接的关系上,还是在其他中药之间相连的最短路径上担当“中介”角色,或是相对不受其他中药的影响等方面,这几味药都位于重要位置。值得一提的是,人参、郁金等中药虽然使用频

次不是很高,但是它们的点度中心度、接近中心度和中间中心度却较高,表明这些中药在整个治疗心绞痛血瘀证的中药网络中也非常重要。

通过凝聚子群分析,我们得到了4个针对某些证候治疗的中药组合。通过进一步计算网络密度,我们分析了中药之间的组配关系。以子群1为例,我们计算了二级凝聚子群的密度,展示了常用药对,以及可能比较常见的配伍组合。从中医理论上,子群1组成的药方以益气活血,兼有宽胸理气之效,可以丹参、黄芪两味常用药为君药,丹参善能通行血脉,祛瘀止痛,黄芪善能补气以行血,两药合用益气活血,辅以三七化痰止痛,葛根升阳活血止痛,可视为臣药。薤白、瓜蒌合用正合《金匱要略》中治疗胸阳不振,气滞痰阻之胸痹证经方“瓜蒌薤白白酒汤”<sup>[15]</sup>,起到通阳活血,宽胸行气之功,同时与活血化瘀之川芎、赤芍、红花、当归,兼以甘草缓急止痛,枳壳行气开胸,桃仁入心肝血分,泄血滞,这些药可视为佐使药,辅助君臣药行通阳宽胸,活血理气、通络止痛之效。

尽管本文使用复杂网络得出了治疗心绞痛血瘀证的一些用药规律,但是这些规律需要临床专家进一步解释和验证,这也将成为本课题组今后研究工作的一个方面。

#### 参考文献

- [1] World Health Organization. The top ten cause of death. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310\\_2008.pdf](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf).
- [2] Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, et al. Reliability and validity of the

ultrasound technique to measure the rectus femoris muscle diameter in older CAD - patients [J]. BMC Med Imaging, 2012, 12:7.

- [3] 毛静远,牛子长,张伯礼. 近40年冠心病中医证候特征研究文献分析[J]. 中医杂志, 2011, 52(11): 2958-960.
- [4] 邢雁伟,李尊,王阶,等. 冠脉病变特征和中医证候要素关系的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(1): 36-38.
- [5] 龙伟,邳馨,向剑,等. 中药方剂网络与中药化学空间的构建与分析[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(11): 729-732, 740.
- [6] 刘志华,孙晓波. 网络药理学: 中医现代化的新机遇[J]. 药理学学报, 2012, 47(6): 696-703.
- [7] 张润顺,周雪忠,姚乃礼,等. 基于复杂网络分析的肝脾不调证的配伍特点研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 12(6): 882-887.
- [8] 李明,佟琳,张伟娜,等. 汉唐止痛方剂的复杂网络方法分析[J]. 中医药信息, 2012, 29(3): 22-24.
- [9] 高铸焯,张京春,徐浩,等. 用复杂网络挖掘分析冠心病证候-治法-中药关系[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(3): 238-243.
- [10] 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.
- [11] 赵君霞. 复杂网络在中医临床知识发现中的应用研究[D]. 北京: 北京交通大学, 2009.
- [12] 吴江. 凝聚子群分析构建自动分类网络地图[J]. 图书馆学研究, 2010, 30(2): 56-62.
- [13] 沈娟华. 基于相关矩阵和混合指数分布的聚类分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2007.
- [14] 刘军. 整体网分析讲义 UCINET 软件实用指南[M]. 上海: 世纪出版集团, 2009: 97-147.
- [15] 孟如. 金匱要略选读[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997: 55.

(2013-03-27 收稿)

## 《世界中医药》述评栏目征稿通知

《世界中医药》是国家中医药管理局主管、世界中医药学会联合会主办的国家级中医药综合性学术期刊,是中国第一本面向国内外公开发行的中医药类综合性学术期刊。2009年被国家科技部收录为“中国科技核心期刊”。现已被中国科技论文统计源期刊、万方数据——数字化期刊群、美国《乌利希期刊指南》收录期刊、美国《化学文摘》(CA)收录。杂志于2007年被国家商务部、新闻出版总署列入中国传统文化重点出口推荐项目之一。同时,还与海外多个国家创办了《世界中医药》杂志海外版,如日文版、马来西亚版、意大利版、美国版等。

本刊以增进中医药的学术交流、及时反映业界动态为己任,自2013年开设“专题栏目”以来,充分发挥学术期刊的导向功能,深受广大读者好评。众多知名

中医药专家、学术带头人曾为本刊“专题栏目”述评执笔,畅谈中医药领域内各学科所取得的成就和存在的不足,寻找并指出解决问题的路径,为中医药学术的发展指明方向。

为进一步办好杂志,特向中医药各专业领域专家学者征集“综合性述评”“专业性述评”等稿件。根据所从事学科领域中的热点、焦点、难点问题,对其发展现状、进展,进行高水平的分析和评论,采用评述结合、以评为主的文体。稿件以4000~6000字左右为宜,稿件一经录用,稿酬从优,优先安排发表。

投稿请通过《世界中医药》杂志网站 [www.sjzyyz.com](http://www.sjzyyz.com) “在线投稿”入口注册投稿,并注明“述评”字样。

联系电话: 0086-10-58650023, 58239055; 传真: 0086-10-58650236; E-mail: [sjzyyz@vip.126.com](mailto:sjzyyz@vip.126.com)