

基于关联规则与熵聚类的安神类中成药组方规律研究

吴嘉瑞 金燕萍 张晓朦 张 冰 盛晓光

(北京中医药大学, 北京, 100102)

摘要 目的:分析常用安神类中成药的处方用药规律。方法:收集《新编国家中成药》中的安神类药品处方,基于中医传承辅助系统建立处方数据库,采用关联规则 apriori 算法、复杂系统熵聚类等方法开展研究,确定处方中各种药物的使用频次及药物之间的关联规则等。结果:高频次药物包括茯苓、甘草、当归、麦冬、朱砂等;高频次药物组合包括“当归、茯苓”“茯苓、炒酸枣仁”“甘草、茯苓”等;置信度较高的关联规则包括“牛黄、朱砂”“酸枣仁、茯苓”等,新处方包括“茯苓、炒酸枣仁、熟地黄、五味子、丹参、麦冬、生地黄”等。结论:安神类中成药处方药物多具有养血定志,补气滋阴和重镇安神之功效。

关键词 安神药;关联规则;熵聚类

Analysis on Composition Rules of TCM Tranquilizer Based on Association Rules and Clustering Algorithm

Wu Jiarui, Jin Yanping, Zhang Xiaomeng, Zhang Bing, Sheng Xiaoguang

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract Objective: To explore composition rules of TCM tranquilizer prescriptions. **Methods:** The tranquilizer prescriptions in “The New National Medicine” were collected to build a database based on traditional Chinese medicine inheritance assist system. The methods of association rules with apriori algorithm and complex system entropy cluster were used to achieve the frequency of medicines and association rules between drugs. **Results:** The data-mining results indicated that in the tranquilizer prescriptions, the highest frequently used drugs were Poria Cocos Wolff, Radix Glycyrrhizae, Angelica sinensis, Radix Ophiopogonis, Cinnabaris. The most frequent drug combinations were “Angelica sinensis, Poria Cocos Wolff”, “Poria Cocos Wolff, Parched Semen Ziziphi Spinosae”, “Radix Glycyrrhizae, Poria Cocos Wolff”. The drugs with a high degree confidence coefficient of association rules included “Calculus Bovis, Cinnabaris”, “Semen Ziziphi Spinosae, Poria Cocos Wolff”. The new prescriptions contained Poria Cocos Wolff, Parched Semen Ziziphi Spinosae, Radix Rehmanniae Preparata, Fructus Schisandrae Chinensis, Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Ophiopogonis, and Radix Rehmanniae Exsiccata. **Conclusion:** Chinese medicine drugs in tranquilizer prescriptions usually have the effects of nourishing the blood, calming mind, benefiting the qi, replenishing the yin and quieting the spirit.

Key Words Tranquilizer prescription; Association rules; Clustering algorithm

中图分类号:R289.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.029

安神药是指以镇静和安定神志为主要功效的药物^[1]。根据药物来源及应用特点不同,安神类中药分为重镇安神和养心安神两类。前者如朱砂、琥珀、磁石等,多用于心悸失眠、惊痫发狂、烦躁易怒等心神不安的实证;后者如酸枣仁、柏子仁、远志、合欢皮、夜交藤等,具有养心滋肝作用,用于心肝血虚、心神失养所致的心悸怔忡、失眠多梦等神志不宁的虚证,并常与补血养心药同用^[2-3]。安神类中成药种类较多,其处方中除上述常见的养心安神、重镇安神

药外,还有诸多其他类别如解郁安神、化痰安神、补气安神等药物^[4-5],配伍组合规律值得深入探讨。本研究收集《新编国家中成药》中的安神类中成药处方,在构建数据库的基础上,应用关联规则和熵聚类算法进行处方用药规律的研究。

1 资料与方法

1.1 处方来源与筛选 本研究以《新编国家中成药》(第二版)^[6]为来源,共筛选出安神药处方 221 首。

基金项目:国家科技支撑计划课题(编号:2007BAI10B01);北京市中医药科技发展基金课题(编号:JJ-2010-70);北京中医药大学科研创新团队项目(编号:2011-CXTD-14);北京中医药大学“重点学科”开放课题(编号:2013-ZDXKKF-19)

作者简介:吴嘉瑞,副教授,博士,硕士研究生导师,从事临床中药学研究,电话:(010)84738662,E-mail:exogamy@163.com

通信作者:张冰,教授,博士,博士研究生导师,从事临床中药学研究,电话:(010)84738662,E-mail:zhangbing@263.net

1.2 分析软件 “中医传承辅助系统(V2.0)”软件,中国中医科学院中药研究所提供。该软件集“数据录入-数据管理-数据查询-数据分析-网络可视化展示”为一体,可以有效实现病案、疾病、证候、中药、方剂、四诊等信息的管理、查询、综合分析等功能,可用于方剂组方规律分析及新药处方发现等领域^[7-9]。

1.3 处方的录入与核对 将筛选后的处方录入“中医传承辅助系统(V2.0)”,录入完成后,由双人负责数据的审核,以确保数据的准确性。

1.4 数据分析

1.4.1 频次统计分析 将安神方剂中每味药的出现频次从大到小排序,并将“频次统计”结果导出。

1.4.2 组方规律分析 经过预实验,确定在支持度20,置信度 ≥ 0.5 条件下开展研究,按药物组合出现频次从大到小的顺序进行排序,利用软件中“规则分析”功能运算得关联规则。

1.4.3 新方分析 在相关度为8,惩罚度为4的条件下,应用改进的互信息法和复杂系统熵聚类方法发现核心组合与新组方,并实现网络可视化展示。

2 结果

2.1 用药频次 221首处方中共包含525味药物,将药物按使用频次从高到低进行排序,前5位分别是茯苓、甘草、当归、麦冬、朱砂,频次前30位的药物情况见表1。

表1 处方中使用频次前30位的药物情况表

序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次
1	茯苓	75	16	冰片	26
2	甘草	54	17	枸杞子	25
3	当归	53	18	琥珀	24
4	麦冬	47	19	牛黄	23
5	朱砂	46	20	黄芪	22
6	炒酸枣仁	44	21	制远志	22
7	五味子	41	22	陈皮	22
8	熟地黄	36	23	白芍	20
9	生地黄	36	24	郁金	19
10	丹参	36	25	夜交藤	19
11	党参	35	26	钩藤	17
12	石菖蒲	33	27	川芎	17
13	人参	32	28	柏子仁	17
14	黄芪	28	29	玄参	16
15	远志	26	30	灵芝	16

2.2 基于关联规则的组方规律分析 按照药物组合出现频次由高到低排序,前3位分别是“当归、茯苓”“茯苓、炒酸枣仁”“甘草、茯苓”,出现频次20次以上的药物组合见表2。在支持度为20,置信度 $\geq$

0.5条件下,分析得药物间关联规则,结果见表3,关联规则网络图见图1。

2.3 基于熵聚类的组方规律分析

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

依据处方数量,结合经验判断和不同参数提取数据的预读,设置相关度为8,惩罚度为4,进行聚类分析,得到处方中两两药物间的关联度,将关联系数0.03以上的药对列表,见表4。

表2 处方中高频次药物组合情况表

序号	药物组合	频次	序号	药物组合	频次
1	当归,茯苓	35	9	生地黄,麦冬	24
2	茯苓,炒酸枣仁	32	10	生地黄,当归	22
3	甘草,茯苓	27	11	朱砂,茯苓	22
4	麦冬,茯苓	27	12	生地黄,茯苓	22
5	甘草,朱砂	26	13	五味子,茯苓	22
6	当归,麦冬	24	14	茯苓,党参	22
7	当归,炒酸枣仁	24	15	五味子,麦冬	21
8	熟地黄,茯苓	24	16	牛黄,朱砂	21

表3 处方中药物组合关联规则(置信度 ≥ 0.5)

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	牛黄→朱砂	0.91304	9	麦冬→茯苓	0.57447
2	炒酸枣仁→茯苓	0.72727	10	朱砂→甘草	0.56522
3	熟地黄→茯苓	0.66667	11	炒酸枣仁→当归	0.54545
4	生地黄→麦冬	0.66667	12	五味子→茯苓	0.51220
5	当归→茯苓	0.66038	13	五味子→麦冬	0.51064
6	党参→茯苓	0.62857	14	麦冬→当归	0.51064
7	生地黄→当归	0.61111	15	麦冬→生地黄	0.51064
8	生地黄→茯苓	0.61111			

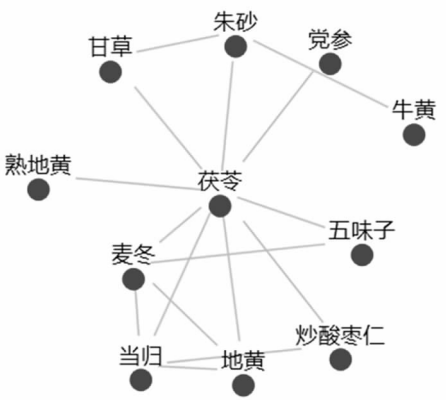


图1 支持度为20,置信度为0.5条件下的关联规则网络展示图

2.3.2 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合与新处方分析 以改进的互信息法的药物间关联度分析结果为基础,按照相关度与惩罚度约束,基于复杂系统熵聚类,演化出3~4味药物核心组合,见表5。在核心组合提取的基础上,运用无监督熵层次聚类算

法,得到 10 个新处方,见表 6,网络图见图 2。

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

序号	药对	关联系数	序号	药对	关联系数
1	雄黄,甘草	0.045	13	黄芩,蒲公英	0.032
2	雄黄,黄连	0.043	14	黄芩,石决明	0.032
3	雄黄,人工麝香	0.040	15	茯苓,麦冬	0.032
4	雄黄,天花粉	0.039	16	茯苓,柏子仁	0.032
5	雄黄,蒲公英	0.037	17	牛黄,天花粉	0.032
6	郁金,天花粉	0.035	18	牛黄,熊胆	0.032
7	雄黄,珍珠	0.035	19	麦冬,天冬	0.031
8	郁金,蒲公英	0.034	20	茯苓,生地黄	0.030
9	朱砂,石膏	0.033	21	雄黄,水牛角浓缩粉	0.030
10	朱砂,水牛角浓缩粉	0.033	22	石膏,黄连	0.030
11	茯苓,桔梗	0.033	23	炒白术,熟地黄	0.030
12	黄芩,天花粉	0.032			

表 5 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	制何首乌,女贞子,桑叶	11	制何首乌,女贞子,金樱子
2	牡丹皮,陈皮,白芍	12	麸炒白术,肉桂,白芍
3	莲子心,黄柏,羌活	13	莲子心,黄柏,淡竹叶
4	茯苓,炒酸枣仁,熟地黄	14	五味子,丹参,麦冬,生地黄
5	茯苓,炒酸枣仁,制远志	15	茯苓,熟地黄,炙甘草
6	琥珀,天麻,炒柏子仁	16	琥珀,甘草,朱砂,胆南星
7	天麻,防风,天竺黄	17	天麻,天竺黄,盐炒益智仁
8	肉苁蓉,人参,鹿茸	18	人参,麸炒白术,肉桂
9	石膏,水牛角浓缩粉,栀子	19	朱砂,牛黄,黄连,冰片
10	水牛角浓缩粉,栀子,冰片	20	朱砂,牛黄,黄连,珍珠

表 6 基于熵层次聚类的新处方

序号	新处方
1	制何首乌,女贞子,桑叶,金樱子
2	牡丹皮,陈皮,白芍,麸炒白术,肉桂
3	莲子心,黄柏,羌活,淡竹叶
4	茯苓,炒酸枣仁,熟地黄,五味子,丹参,麦冬,生地黄
5	茯苓,炒酸枣仁,制远志,熟地黄,炙甘草
6	琥珀,天麻,炒柏子仁,甘草,朱砂,胆南星
7	天麻,防风,天竺黄,盐炒益智仁
8	肉苁蓉,人参,鹿茸,麸炒白术,肉桂
9	石膏,水牛角浓缩粉,栀子,朱砂,牛黄,黄连,冰片
10	水牛角浓缩粉,栀子,冰片,朱砂,牛黄,黄连,珍珠

3 讨论

本研究应用关联规则和聚类算法系统分析了《新编国家中成药》中安神类中成药的用药规律。以下结合研究内容,对方剂中高频次药物等核心研究结果进行分析。茯苓是出现频次最高的单味中药,其味甘淡,性平,归心脾肾经,功能利水渗湿,健脾宁心。常用治疗心脾两虚,气血不足之心悸、失眠、健忘等症^[10]。同时,由于茯苓补利兼优,补而不腻,利而不伤阴,因此深得众医家喜爱,临床应用广

泛^[11]。甘草出现频次仅次于茯苓,其味甘性平,归心肺脾胃经,具补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛、清热解毒、调和诸药的功效。其虽不具安神之功,但在诸多处方中发挥调和药性的作用,故而频次较高。朱砂味甘质重,微寒,归心经,寒能降火,重可镇怯,既能重镇安神,又能清心安神,是镇心、清火、安神定志的良药^[12-14]。酸枣仁味甘酸性平,归心肝胆经,功能养心益肝、安神、敛汗、生津,能养心阴,益肝血而又安神之效,为养心安神要药,现代药理研究也显示酸枣仁中的总黄酮与总生物碱都具有镇静的作用^[15]。麦冬味甘,微苦,微寒,归胃肺心经,功能养阴润肺,益胃生津,清心除烦。五味子味酸甘性温,归肺心肾经,其五味俱备,唯酸独胜,虽曰性温,但温而能润,上能敛肺气而止咳喘,下能滋肾水以固涩下焦,内能益气生津,宁心止烦渴,外能收敛止汗^[16],故功能收敛固涩,益气生津,补肾宁心。再者,本研究应用复杂系统熵聚类方法得出的新处方不乏启迪意义,如“茯苓、炒酸枣仁、熟地黄、五味子、丹参、麦冬、生地黄”的配伍处方,茯苓健脾安神,炒酸枣仁养心安神,熟地黄补阴养血,五味子补肾宁心,丹参除烦安神,麦冬清心除烦,生地黄清热凉血、养阴生津,诸药合用既能清血热、滋肾阴,又能健脾气、养心神,共奏养心、清心、安神之功^[17-18]。

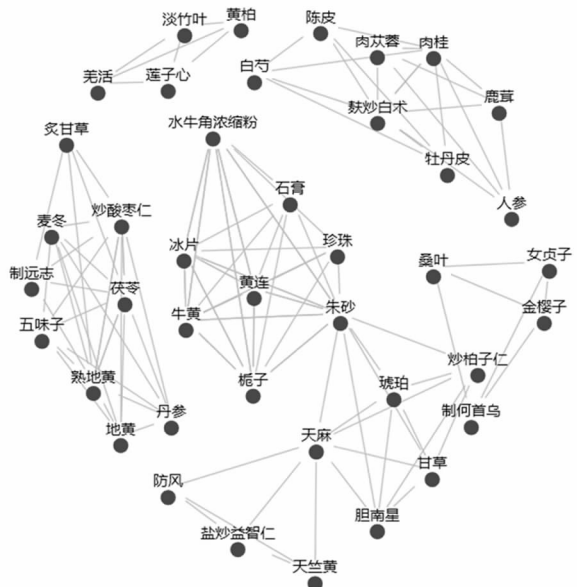


图 2 新方分析网络展示图

综上,本研究应用数据挖掘方法对《新编国家中成药》中的安神类处方用药规律进行研究,获得了传统统计学研究未获得的新知识、新信息,为安神类处方的深入挖掘和组方规律探寻提供了参考。当然, (下接第 271 页)

急性甲状腺炎优于西药治疗。未来随着多水平模型在 Meta 分析中的应用和计算方法的优化,利用 Meta 分析得出的结果将会更可靠,也会给临床治疗提供更多更有价值的循证医学证据^[20-21]。

参考文献

- [1] 高莹,高燕明. 亚急性甲状腺炎[J]. 国际内分泌代谢杂志,2009,29(5):358-360.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 甲状腺病诊治指南[S]. 中华内科杂志,2007,39(1):11.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:26.
- [4] 杨磊. 中药治疗亚急性甲状腺炎 22 例[J]. 实用中医内科杂志,2000,14(3):42.
- [5] 李建华,韩梅,张学东,等. 中药治疗亚急性甲状腺炎 86 例[J]. 中草药,2001,32(7):61.
- [6] 庞洁,叶丽娅,倪悦敏. 中药加小剂量甲状腺片治疗桥本氏甲状腺炎 36 例临床观察[J]. 中医杂志,2001,42(9):543-545.
- [7] 冯志海. 中西药治疗亚急性甲状腺炎对比观察[J]. 河南中医,2001,35(6):49-50.
- [8] 王立琴,张洁. 中西医结合治疗亚急性甲状腺炎 33 例[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(12):941-942.
- [9] 田世英. 中药治疗亚急性甲状腺炎 40 例临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(3):59.

- [10] 徐德颐. 中西医结合治疗亚急性甲状腺炎 31 例总结[J]. 湖南中医杂志,2005,21(6):12-13.
- [11] 陈岩. 自拟化瘦煎治疗亚急性甲状腺炎疗效观察[J]. 中国热带医学,2008,8(11):2043.
- [12] 夏仲元,任卫华,庞洁. 柴胡牛蒡汤加减治疗亚急性甲状腺炎的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(3):208-211.
- [13] 郭华英. 消炎膏外敷联合口服强的松治疗亚急性甲状腺炎疗效观察及护理[J]. 中国临床护理,2009,6(5):351-353.
- [14] 彭勃. 中药内外合治亚急性甲状腺炎疗效观察[J]. 湖北中医杂志,2010,32(3):51.
- [15] 王海涛,梅冬艳,杜明. 中西医结合治疗亚急性甲状腺炎 60 例临床观察[J]. 河北中医,2010(12):1824-1825.
- [16] 鲁建红. 中西医结合治疗亚急性甲状腺炎 50 例临床观察[J]. 中国医药指南,2011,10(31):180-181.
- [17] 崔鹏,高天舒,梅兰. 中药内服外敷治疗亚急性甲状腺炎临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2012,30(9):2032-2034.
- [18] 刘丽芬,谢雪飞,宾建平. 中药内服外敷治疗亚急性甲状腺炎临床疗效观察[J]. 中医临床研究,2013(21):15-16.
- [19] 韩辅,韩笑. 中药外敷法治疗亚急性甲状腺炎的临床观察[J]. 中国医药指南,2013,12(34):214-215.
- [20] 孙振球. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:623.
- [21] 王吉耀. 循证医学与临床实践[M]. 北京:科学出版社,2002:118-121.

(2014-10-29 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 267 页)

应用关联规则和熵聚类研究得出的组方规则等还需进一步临床验证,数据挖掘方法亦有其局限性,需结合中医药理论与实践综合分析、评价^[19-20]。

参考文献

- [1] 吴嘉瑞. 中药速记[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:62.
- [2] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:383.
- [3] 颜正华. 中药学讲稿[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:387.
- [4] 张延武,刘敏. 安神药在组方配伍中的应用[J]. 中医研究,2009,22(1):50-51.
- [5] 贾玉梅,张鑫. 安神药配伍规律及临床应用浅析[J]. 中医学报,2011,26(16):1078-1082.
- [6] 宋民宪,杨明. 新编国家中成药[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011.
- [7] 吴嘉瑞,张冰. 基于关联规则和复杂系统熵聚类的颜正华治疗气滞证用药规律研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(9):1081-1083.
- [8] 吴嘉瑞,张冰. 基于关联规则和复杂系统熵聚类的颜正华教授治疗呃逆用药规律研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(11):3416-3419.
- [9] 吴嘉瑞,唐仕欢,郭位先,等. 基于数据挖掘的名老中医经验传承研究述评[J]. 中国中药杂志,2014,39(4):614-617.
- [10] 杨金萍,宋春霞. 茯苓对药配伍应用[J]. 山东中医药大学学报,2002,26(3):169-171.

- [11] 王世友,段富津. 经方中茯苓配伍刍议[J]. 中医药信息,2012,29(3):61-63.
- [12] 李飞,柴瑞霁. 重镇安神方剂配伍方法的探讨[J]. 江苏中医,1992,79(2):30-32.
- [13] 沈昌盛. 中药朱砂合理应用的探讨与改进[J]. 内蒙古中医药,2012,31(3):78-79.
- [14] 周沫,程伟. 由朱砂不能进入欧盟国家引发的一点思考[J]. 河南中医,2011,31(5):476-477.
- [15] 史琪荣,周耘,周萍,等. 中药酸枣仁的研究概况[J]. 药学实践杂志,2004,22(2):94-98.
- [16] 刘赞超,张浩. 张仲景用五味子的探讨[J]. 中医药学报,2013,47(4):65.
- [17] 吴嘉瑞,张冰. 基于关联规则和熵聚类算法的颜正华教授治疗心悸用药规律研究[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(4):25-27.
- [18] 刘素兰. 五味子配伍与临床应用[J]. 临床合理用药,2012,5(10):66-67.
- [19] 吴嘉瑞,郭位先,张冰,等. 基于数据挖掘的国医大师颜正华含陈皮处方用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(4):618-622.
- [20] 吴嘉瑞,郭位先,张晓朦,等. 基于数据挖掘的国医大师颜正华治疗咳嗽用药规律研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(4):623-626.

(2014-03-30 收稿 责任编辑:曹柏)