

《本草纲目》草部药物药性与禁忌反恶解毒相关性研究

石琳¹ 董春茹² 张冰¹

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 河北大学数学与信息科学学院,保定,071002)

摘要 目的:以《本草纲目》草部药物为研究对象,探讨药性与禁忌反恶解毒等药物相互作用之间的相关性。方法:对其的药性以及忌反恶解毒等与药物警戒密切相关的药物相互作用的信息进行整理,应用数据挖掘中关联规则算法对数据进行分析。结果:药物属性中辛味与“有毒”密切相关;苦寒的药物容易和其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用;而药物“有毒”“无毒”与是否与其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用没有必然联系。结论:药物性味与药物毒性以及引发药物之间发生配伍禁忌反应之间存在相关性,这对中药药物警戒研究具有重要意义。

关键词 本草纲目;药性;禁忌反恶;相关性

Correlation Study on Traditional Chinese Medicine Properties and their Counteractive and Detoxification Effects in Compendium of Materia Medica

Shi Lin¹, Dong Chunru², Zhang Bing¹

(1 Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Institute of Mathematics and Information Science, Hebei University, Baoding 071002, China)

Abstract Objective: This paper takes the herbs in Compendium of Materia Medica as research objects to study traditional Chinese medicine properties and their counteractive and detoxification effect. **Methods:** In order to study the correlation between drug properties and drug interactions, the paper uses association algorithm to analyze the data. **Results:** The study finds that “pungent” property is closely related to toxicity, Besides, drugs with “Bitter” and “Cold” properties are easily counteract with others. **Conclusion:** However, there are no correlation between toxic and none-toxic drug and their counteractive effects.

Key Words Compendium of Materia Medica; Traditional Chinese medicine properties; Counteractive effects; Correlation

中图分类号:R281.3 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.05.051

中药药性理论是中药理论的重要组成部分,是认识药物作用特点的基础,更是使用药物取得疗效并确保用药安全的前提。药性的基本内容主要包含药物的基本属性如:四气、五味、归经、升降浮沉和毒性等,以及药物之间的互作用比如禁忌反恶及解毒等等^[1-2]。虽然中药药性理论的形成主要来源于对药物本身的观察和使用过程中临床经验的总结,具有一定的主观性,但按照现代循证学中所蕴含的统计学理论,对大量研究样本进行统计学处理、分析和总结所得出的结果就是必然规律的有力证据。本研究就是用数据挖掘方法对传统中医文献《本草纲目》进行研究。

1 资料与方法

1.1 文献来源 《本草纲目》是一部明代以前中药学集大成之作,全面总结了16世纪以前的中药学成就^[3],因此,本研究以《本草纲目》为研究对象,通过数据挖掘中的关联规则分析得出药性中的四气、五味、毒性与禁忌反恶及解毒等相互作用的统计特征,探讨药性和禁忌反恶及解毒等相互作用之间存在的关系。旨在总结出中药药性和中药禁忌反恶解毒等相互作用中间的内在规律,丰富临床中药学的理论,指导临床中药的使用,减少中药不良反应的发生。为了确保样本间的可比性,本研究选取了《本草纲目》中草部的药物作为研究对象。药性及禁忌

反恶及解毒等相互作用数据均取自《本草纲目(金陵版)》。数据范围包括除去“草之十一部分,杂草九种和有名未用一百五十三种”的所有草部药物。

1.2 检索策略 《本草纲目》在凡例中写道:“首以释名,正名也。次以集解,解其出产、形状,采取也。次以辨疑、正误,辨其可疑,正其谬误也。次以修制,谨炮炙也。次以主治,录功也。次以发明,疏义也。次以附方,著用也。或欲去方,是有体无用矣。”通过这段说明,我们可以清楚的了解到《本草纲目》中对药性部分的记述集中在“气味”条目之下,因此选取草部除去“草之十一部分,杂草九种和有名未用一百五十三种”的所有药物的“气味”条目,摘录气味属性、毒性属性、归经、与其他药物配伍关系属性及解毒情况。

1.3 纳入标准 对于药性信息的选取。对文著中药物气味条目内容逐一筛选,最终选取性、味、有毒无毒为考察要素。原因是性味及有毒无毒是公认的表达药性的信息,并且基本所有药物都具备,可以保证数据的完整性。对药物相互作用信息的选取。这里的药物相互作用主要讨论的是药物之间的禁忌反恶及解毒等关系。因此除了选取全部配伍禁忌关系外,这里的解毒仅选取某种药物所致的毒——即解药毒,解病毒、虫蛇蛰咬毒等不属于药物相互作用。解药毒在《本草纲目》中描述多为“解…毒”“杀…毒”“下…毒”“压…毒”“制…”“伏…”“消…”等。

1.4 排除标准 现代中药学研究通常认为归经和升降浮沉也属于药性的范畴,但在对《本草纲目》气味条目进行整理时,发现全书载有气味条目的药物共有1959味,其中有药物归经记录的只有71条,仅占1959条的3.62%。因此有理由认为《本草纲目》对于药性的认识并不重视归经和升降浮沉。而且归经和升降浮沉很多是根据药物的功效归纳而来^[4],人为主观因素过重故而舍去,仅保留客观性更强的信息。

1.5 数据的规范与数据库的建立

1.5.1 数据库的建立 为方便后期的数据分析,我们将所整理数据用Excel电子表格数据库形式进行存储。数据库表包含的列名有:“药物名称”“味1”“味2”“味3”“性”“毒性”“相互作用属性”。“味”之所以设置3列,是因为有药物存在最多3种味的情况。如:米酒的味有苦、甘、辛。

在数据库的建立过程中,我们同时对药物相互作用属性进行赋值。对与其他药物存在相互作用的药物赋属性值“1”,对不存在相互作用的药物赋属

性值“0”。如:甘草存在相恶相反的药物和解药毒的作用,而三七不存在与其禁忌反恶的药物,同时也不具有解毒作用。所以甘草的相互作用属性值是“1”,三七的相互作用属性值是“0”。《本草纲目》记录药物禁忌反恶解毒等相互作用时,有时只描述了单向关系。如,在记录贯众时,并没有描述其与其他药物存在禁忌反恶解毒等相互作用,但在记录蜀漆时,却描述了其与贯众相恶,则贯众和蜀漆的相互作用属性均应为“1”。

1.5.2 数据库的规范 数据库建立完成后,通过数据检索可知所有药物味的取值范围为:甘、微甘、淡、苦、小苦、微苦、涩、酸、微酸、辛、微辛、咸、甜;性的取值范围为:大寒、寒、微寒、大热、热、大温、温、小温、微温、平、冷、凉、暖;毒性取值范围为:有毒、无毒、大毒、小毒、微毒。由于性、味、毒性的取值分散,诸如大热、微酸、小苦等数据项占总数据比例不到0.3%,类似这样的数据项将在后续分析中由于支持度过低而被舍弃。因此将数据的性、味、毒性取值进行重新归类,即味的取值范围为:甘、淡、苦、涩、酸、辛、咸;性的取值范围为:寒、热、温、平、冷、凉;毒性取值范围为:有毒、无毒。

对数据库中药性描述全部空缺的药物进行删除,最终获得数据493条,其中有禁忌反恶及解毒等相互作用的数据253条,占比为51.3%;无禁忌反恶及解毒等相互作用的数据240条,占比为48.7%。总数据中有毒的药物占17.4%,无毒的药物占82.2%,没有给出毒性描述的有2条药物占0.4%。

1.6 数据分析 关联规则是近年来数据挖掘领域应用活跃,技术也最为成熟的方法之一,属于知识发现类数据挖掘技术^[5-6]。自然界中,某种事物发生时其他事物也会发生的这种联系称之为关联,反映事件之间关联的知识称为关联型知识。关联规则挖掘就是从大量数据中挖掘出有价值的描述事物之间的关联性知识,分析多个事物同时出现的概率和事物之间相互影响的程度。关联规则表示的一般形式为 $ruleA \Rightarrow B$ ($Support = x\%$, $Confidence = y\%$)。其中A和B表示相关联的事物或事物集合。Support称为规则的支持度,表示事物A和B同时发生的数据所占分析总数据的比例。Confidence称为规则的置信度,表示事物A发生时,同时会发生事物B的比例。一般情况下,Support值越大,表明该规则的应用价值就越大,Confidence值越大,表明事物A和B之间的关联性越强。关联规则只表示事物之间同时发生的情况,并不表示事物之间出现的因果关系。

关联规则的形式化定义如下^[7]: 设是 $I = \{i_1, i_2, \dots, i_m\}$ m 个不同项目的集合, 称为项集, 给定一个事务集 D , 其中每一个事务 T 是 I 中项目的子集, 即 $T \subseteq I$. 如果对于 I 中的一个子集 A , 有 $A \subseteq T$, 则说明事务 T 包含 A . 一个关联规则就是一个形如 $A \Rightarrow B$ 的蕴涵式, 其中 $A, B \subset I$, 而且 $A \cap B = \emptyset$, A 称为规则的前提, B 是规则的结果. 支持度表示为 $Support(A \Rightarrow B) = P(A \cup B)$, 置信度表示为 $Confidence(A \Rightarrow B) = P(B|A)$.

研究中可以将所有药物的禁忌反恶及解毒等相互作用按“有”和“无”做二值量化, 将所有药物的药

性取值做多值量化, 将量化结果构成项集. 每个药物的药性和禁忌反恶及解毒等相互作用取值构成的集合为一个事物 T , 从而应用关联规则算法进行数据分析. 本研究中使用的是经典关联规则算法 Apriori 算法^[8-9].

由于关联规则分析完全是依据数据客观特征进行, 分析过程没有任何与专业相关知识的参与, 直接分析获得的结果可能很多不具有任何意义甚至矛盾, 所以需要结合数据本身特征对关联规则结果进行筛选, 结合相关专业对关联规则结果进行分析^[10].

表 1 规则结果是“无毒”或“有毒”的关联规则

关联规则	支持度	置信度	关联规则	支持度	置信度
{凉} => {无毒}	0.014 2	1.000 0	{0 咸} => {无毒}	0.022 3	0.916 7
{0 凉} => {无毒}	0.012 2	1.000 0	{寒咸} => {无毒}	0.022 3	0.916 7
{1 冷} => {无毒}	0.012 2	1.000 0	{甘} => {无毒}	0.286 0	0.915 6
{1 涩} => {无毒}	0.012 2	1.000 0	{苦平} => {无毒}	0.105 5	0.912 3
{甘冷} => {无毒}	0.014 2	1.000 0	{0 甘} => {无毒}	0.146 0	0.911 4
{苦涩} => {无毒}	0.012 2	1.000 0	{1 平} => {无毒}	0.119 7	0.907 7
{平涩} => {无毒}	0.010 1	1.000 0	{咸} => {无毒}	0.038 5	0.904 8
{平咸} => {无毒}	0.010 1	1.000 0	{0 甘温} => {无毒}	0.038 5	0.904 8
{0 寒酸} => {无毒}	0.010 1	1.000 0	{甘寒} => {无毒}	0.113 6	0.903 2
{1 甘苦} => {无毒}	0.016 2	1.000 0	{平} => {无毒}	0.241 4	0.901 5
{1 寒咸} => {无毒}	0.010 1	1.000 0	{1 酸} => {无毒}	0.018 3	0.900 0
{甘寒苦} => {无毒}	0.016 2	1.000 0			
{1 甘寒苦} => {无毒}	0.010 1	1.000 0	{0 苦温辛} => {有毒}	0.010 1	0.625 0
{1 苦平} => {无毒}	0.062 9	0.968 8	{苦温辛} => {有毒}	0.012 2	0.600 0
{0 甘平} => {无毒}	0.046 7	0.958 3	{苦辛} => {有毒}	0.032 5	0.533 3
{甘平} => {无毒}	0.087 2	0.955 6	{甘辛} => {有毒}	0.014 2	0.466 7
{1 甘平} => {无毒}	0.040 6	0.952 4	{寒辛} => {有毒}	0.018 3	0.409 1
{甘苦} => {无毒}	0.030 4	0.937 5	{1 平辛} => {有毒}	0.010 1	0.384 6
{1 甘寒} => {无毒}	0.058 8	0.935 5	{1 辛} => {有毒}	0.056 8	0.333 3
{0 平辛} => {无毒}	0.026 4	0.928 6	{1 寒辛} => {有毒}	0.010 1	0.333 3
{平酸} => {无毒}	0.024 3	0.923 1	{辛} => {有毒}	0.103 4	0.318 8
{1 甘} => {无毒}	0.140 0	0.920 0	{0 辛} => {有毒}	0.046 7	0.302 6

表 2 关联结果是“无相互作用”或“有相互作用”的关联规则

关联规则	支持度	置信度	关联规则	支持度	置信度
{凉} => {0}	0.012 2	0.857 1	{平辛有毒} => {1}	0.010 1	0.833 3
{凉无毒} => {0}	0.012 2	0.857 1	{寒无毒辛} => {1}	0.020 3	0.769 2
{苦温辛有毒} => {0}	0.010 1	0.833 3	{甘无毒辛} => {1}	0.012 2	0.750 0
{苦温辛} => {0}	0.016 2	0.800 0	{寒苦无毒} => {1}	0.109 5	0.739 7
{苦温有毒} => {0}	0.014 2	0.777 8	{寒苦无毒辛} => {1}	0.010 1	0.714 3
{苦辛有毒} => {0}	0.024 3	0.750 0	{寒苦} => {1}	0.123 7	0.701 1
{平酸} => {0}	0.018 3	0.692 3	{寒辛} => {1}	0.030 4	0.681 8
{平酸无毒} => {0}	0.016 2	0.666 7	{甘辛} => {1}	0.020 3	0.666 7
{苦有毒} => {0}	0.050 7	0.657 9			
{酸} => {0}	0.038 5	0.655 2			

表3 “有无相互作用”与“有毒”“无毒”之间的关联规则

关联规则	支持度	置信度	关联规则	支持度	置信度
{0} = > {无毒}	0.389 452	0.080 000 0	{有毒} = > {0}	0.093 306	0.534 884
{1} = > {无毒}	0.432 049	0.084 189 7	{有毒} = > {1}	0.081 136	0.465 116
{0} = > {有毒}	0.093 306	0.191 667	{无毒} = > {0}	0.389 452	0.474 074
{1} = > {有毒}	0.081 136	0.158 103	{无毒} = > {1}	0.432 049	0.525 926

对数据应用 Apriori 算法,对生成的规则进行筛选。从临床中药学研究的角度出发,对“有毒”的药物和能够产生禁忌反恶解毒等相互作用的药物的使用更为关注,所以重点对规则结果为“有毒”“无毒”“1”(有相互作用)“0”(无相互作用)的情况进行讨论。通过数据检索,我们可以知道:总数据中有毒的药物占 17.4%,无毒的药物占 82.2%;中有禁忌反恶及解毒等相互作用的药物占 51.3%;无禁忌反恶及解毒等相互作用的药物占 48.7%。只有当某种特定属性情况的发生几率高于平均值时,才说明其具有特殊意义。因此设置筛选规则结果的置信度分别为:规则结果是“无毒”,置信度 > 90%;规则结果是“有毒”,置信度 > 30%;规则结果是“1”或“0”,置信度 > 65%。分析情况分别如表 1、表 2、表 3 所示。

2 结果

2.1 辛味与“有毒”密切相关 “有毒”的药物是药物警戒研究的重点^[11]。在总数据中有毒的药物占 17.4%,因此我们选取置信度 > 30%,结果是“有毒”的关联规则进行分析。从表 1 中不难看到,这样的数据共有 10 条,其共同特点是这些规则中都有味“辛”这一要素。虽然这些规则从数据上看存在一定的交叉性,但正因为这样,恰恰证明味“辛”这一要素在各种组合中存在的必要性。同时,为了进一步确定“辛”与有毒的相关性,分别把“辛”的数据同其他味的数据进行比较。见表 4。

表4 各味推导“有毒”的关联规则

味	占总数比例	关联规则	支持度	置信度
酸	0.058 824	{酸} = > {有毒}	0.010 142	0.172 414
甘	0.312 373	{甘} = > {有毒}	0.026 369	0.084 416
苦	0.405 680	{苦} = > {有毒}	0.077 079	0.190 000
咸	0.042 596	{咸} = > {有毒}	<0.01	——
涩	0.030 426	{涩} = > {有毒}	<0.01	——
辛	0.324 544	{辛} = > {有毒}	0.103 448	0.318 750

上表更清楚的表明,“辛”与有毒之间的关联性明显高于其他味的药物,因此我们认为辛味与“有毒”密切相关。这一结论与黄可儿和刘红杰分别对具有肾毒性中药^[12]和肝毒性中药^[13]的药性研究结果一致。而杨霖在其中药药性与毒性之间的关系研

究中得出不同结论^[14],考虑因与其选取的研究样本范围不当所致,在此不进行深入讨论。

2.2 苦寒的药物容易和其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用 在临床中我们更关心容易和其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用的情况。在全部草部药物中,有禁忌反恶及解毒等相互作用的药物占 51.3%;无禁忌反恶及解毒等相互作用的药物占 48.7%,因此我们取置信度 > 65% 的关联规则进行分析。从表 2 中可以看出关联规则结果是 1,也就是和其他药物具有禁忌反恶解毒等相互作用的情况,同时置信度 > 65% 的数据共有 8 条。其中只有“寒苦”组合的支持度达到 0.123 7,置信度到达 0.701 1,具有特异性。而其他组合虽然置信度高于 65%,但支持度均小于 0.05,考虑有可能存在数据量过小造成置信度升高的误差。同时,进一步分析单个属性的情况。这些组合中属于味的属性有:甘、苦、辛;属于性的属性有:寒、平。我们就从这几个药物属性入手分析。见表 5。

表5 甘、苦、辛、寒、平推导有相互作用的关联规则

药物属性	占总数比例	关联规则	支持度	置信度
寒	0.338 742	{寒} = > {1}	0.202 840	0.598 802
苦	0.405 680	{苦} = > {1}	0.223 124	0.550 000
甘	0.312 373	{甘} = > {1}	0.152 130	0.487 013
辛	0.324 544	{辛} = > {1}	0.170 385	0.525 000
平	0.267 748	{平} = > {1}	0.131 846	0.492 424

从上表可以看出,单独的药物属性中,苦、甘、辛、平推导具有无禁忌反恶解毒等相互作用的支持度和置信度基本上是 50% 左右,因此不具特异性;而寒性药物推导有禁忌反恶解毒等相互作用置信度达到 60%,明显高于平均值。结合之前对表 2 的分析,进一步得出结论:苦寒的药物更容易和其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用。

2.3 药物“有毒”“无毒”与是否与其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用没有必然联系 通过表 3 的数据,我们可以看到药物属性是“有毒”或者“无毒”推导有无和其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用的支持度和置信度之间均没有统计学意义。比如: {有毒} = > {0} 的支持度为 0.093 306 置信度为

0.534 884;而{有毒} = > {1}的支持度为0.081 136 置信度为0.465 116 而{无毒} = > {0}的支持度为0.389 452 置信度为0.474 074;{无毒} = > {1}的支持度为0.432 049 置信度为0.525 926。反之,从有无相互作用推导“有毒”或“无毒”的结果亦然。因此我们可以得出结论:药物“有毒”“无毒”与是否与其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用没有必然联系。

3 讨论

本研究以草部药物为对象,应用数据挖掘中关联规则算法对数据进行分析,发现辛味与“有毒”密切相关,苦寒的药物更容易和其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用,而药物“有毒”“无毒”与是否与其他药物发生禁忌反恶解毒等相互作用没有必然联系。这些结果说明药物性味属性与药物毒性以及引发药物之间发生配伍禁忌反应之间存在相关性,对于临床中药安全警戒具有重要的指导意义,在临床药物配伍使用和新药研发中可以发挥预防和预判的作用。

参考文献

[1]王伽伯,金城,肖小河,等.中药药性研究回顾与思考[J].中华中医药杂志,2008,23(7):572-576.
 [2]金锐,张冰.中药药性理论复杂性特征分析[J].中国中药杂志,

2012,37(21):3340-3343.
 [3]高红勤.亦谈王世贞与李时珍《本草纲目》[J].世界中西医结合杂志,2015,10(1):130-132.
 [4]责长恩,郭顺根.中药归经理论研究述评[J].北京中医药大学学报,1999,22(2):2-7.
 [5]刘红岩,陈剑,陈国青.数据挖掘中的数据分类算法综述[J].清华大学学报:自然科学版,2002,42(6):727-730.
 [6]王光宏,蒋平.数据挖掘综述[J].同济大学学报:自然科学版,2004,32(2):246-252.
 [7]朱明.数据挖掘[M].合肥:中国科学技术大学出版社,2002:101-102.
 [8]陆丽娜,陈亚萍,魏恒义,等.挖掘关联规则中 Apriori 算法的研究[J].小型微型计算机系统,2000,21(9):940-943.
 [9]黄进,尹治本.关联规则挖掘的 Apriori 算法的改进[J].电子科技大学学报,2003,32(1):76-79.
 [10]何军,刘红岩,杜小勇.挖掘多关系关联规则[J].软件学报,2007,18(11):2752-2765.
 [11]吴嘉瑞,张冰.中国传统药物警戒思想的历史沿革考证[J].中国药物警戒,2006,3(5):257-260.
 [12]黄可儿,李小兵.具有肾毒性的中药的药性分析[J].中药新药与临床药理,1996,7(3):49-50.
 [13]刘红杰,李天昊,詹莎,等.四性、五味和归经对中药肝毒性预测价值的研究[J].中药新药与临床药理,2015,26(5):708-713.
 [14]杨霖,祁明媛,俞仲毅.中药药性与毒性之间的关联分析[J].医学信息(上旬刊),2011,24(2):829-830.

(2017-02-06 收稿 责任编辑:王明)

“国风养心杯”有奖征文通知

为了更好的交流养心氏片临床使用经验,为临床医生提供一个交流学术平台,《世界中医药》编辑委员会与上海医药集团青岛国风药业股份有限公司决定自2016年5月1日起,共同举办“国风养心杯”有奖征文活动,征文具体要求如下:

征文内容:1.养心氏片临床疗效观察:

例如:养心氏片在改善稳定性冠心病及PCI术后心功能不全体征及症状,心律失常、糖尿病等相关并发症,围绝经期综合征,躯体症状障碍等临床疗效观察。

2.同类产品对比应用的研究总结。

征文要求:1.论文具有创新性和科学性,论点鲜明、论证充分、逻辑严谨、结果真实可靠,5000字以内为宜,未公开发表及未在全国性会议上交流过。

2.论文请按“题目、姓名、作者单位、邮编、摘要、关键词(以上中英文),正文、参考文献”的顺序排列。如多名作者,请在姓名右上角标明第一作者、第二作者及第三作者的数字序号,每篇论文作者一般不超过5人。

3.论文摘要为300~400字,包括“研究目的、方法、结果、结论”四部分简要内容。

4.论文后可附参考文献,书写格式如:

①(书)作者姓名、书名、出版社名、出版年月、页码;

②(期刊)作者姓名、文章名、期刊名、年份、卷(期)、页码。

5.论文标题下请注明作者姓名、职称、工作单位、联系方式、邮箱及邮编。参选者请保留底稿。

稿件评审:本次活动的所有征文均由《世界中医药》杂志编辑部组织专家进行审阅并评选出优秀论文,获奖者均可获得一定的奖励。获奖文章将在2016-2017年《世界中医药》杂志正式发表,刊发前将专函通知获奖论文的第一作者,如有其他发表需求请电函。上海医药集团青岛国风药业股份有限公司将保留上述活动的解释权利,并拥有对来稿的处理权和各种媒体的使用权。

投稿方式:所有论文请以 Microsoft

Word 电子文件形式,发至 growfulmkt@163.com,并注明“养心氏片有奖征文”字样;或致电:0532-86058972

18660222858,

联系人:刘先生。

截至时间:2017年12月31日(以电子邮箱收到日期为准);所有征文恕不退稿,请自留底稿。

凡参加本项活动的第一作者均可获得上海医药集团青岛国风药业股份有限公司赠送的精美纪念品。

欢迎广大临床医生踊跃参加本项活动!