

基于《中国方剂数据库》挖掘五味子应用的配伍规律

王佳然¹ 吕晓东¹ 庞立健² 张丹¹ 安阳¹ 盛野¹ 梁元钰¹ 李琦¹ 史雁南¹

(1 辽宁中医药大学, 沈阳, 110847; 2 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳, 110032)

摘要 目的:运用数据挖掘技术,对《中国方剂数据库》中有关五味子方剂进行系统的收集、整理、挖掘,探讨其应用配伍规律。方法:选取《中国方剂数据库》,筛选整理出包含五味子的方剂,借助 SPSS 19.0 统计软件与 SPSS 14.2 统计软件等数据挖掘软件,对相关数据进行药物频数频率、性味归经、主治分析、因子分析、关联规则分析等,从而对其基本用药及药物配伍规律进行分析。结果:共筛选 631 首有关五味子的方剂,除五味子外共涉及中药 217 味,共计使用 16 类中药,使用频数最多的前 3 类药物有补虚药、化痰止咳平喘药、解表药。五味子常与温性药物、甘味及苦味药物进行配伍。五味子最常用于治疗肺系病证的方剂中,频率高达 55.09%,其次常用于治疗脾胃病证。五味子与一些高频药物的药量配伍比例以常以 1:1 为主,通过对高频药物进行因子分析,提取出 23 个公因子。关联规则分析显示共得到与五味子配伍有意义的药对及含五味子的药组共 39 个,其中包括 20 条二元矩阵、13 条三元矩阵、6 条四元矩阵的药对与药组关联规则。结论:通过对含五味子方剂以及与五味子配伍的中药探讨得出,常与五味子配伍的药类为补虚药,与五味子构成的方剂一般以治疗肺系疾病居多,因子分析显示可将 23 个公因子概括为常与五味子配伍的中药,关联规则显示五味子→人参、甘草,五味子→茯苓、人参、甘草等为常用药组。这些不仅体现了医家们理、法、方、药及辨证用药的规律,同时也为现代医家组方用药以及新药研制提供参考。

关键词 五味子;配伍规律;数据挖掘;频数频率分析;因子分析;关联规则分析

Analysis on Composition Principles of Schisandra chinensis in the Formula Based on Mining TCM Formula Database

Wang Jiaran¹, Lyu Xiaodong¹, Pang Lijian², Zhang Dan¹, An Yang¹, Sheng Ye¹, Liang Yuanyu¹, Li Qi¹, Shi Yannan¹

(1 Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2 Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract Objective: To systematically collect, sort out and excavate prescriptions of Fructus Schisandrae Chinensis in TCM Formula Database by data mining technology, and to explore the application and compatibility rules. **Methods:** Based on TCM Formula Database, the prescriptions containing Fructus Schisandrae Chinensis was screened out and collected. With the aid of the IBM SPSS Statistics with IBM SPSS Modeler 19.0 14.2 data mining software, the frequency, nature, flavor, channel tropism, indication analysis, factor analysis, association rules analysis were conducted, thus its basic drugs and drug compatibility law was analyzed. **Results:** A total of 631 prescriptions related to Fructus Schisandrae Chinensis were screened. In addition to Fructus Schisandrae Chinensis, a total of 217 traditional Chinese medicines were involved, with totally 16 kinds of traditional Chinese medicines used. The top 3 kinds of drugs used most frequently were deficiency tonifying, phlegm-resolving, cough-relieving and asthma-relieving drugs and superficial-relieving drugs. Fructus Schisandrae Chinensis was often combined with warm, sweet and bitter medicines. Fructus Schisandrae Chinensis was commonly used in the prescriptions for the treatment of pulmonary diseases, with a frequency as high as 55.09%, followed by spleen-stomach diseases. The dosage ratio of Fructus Schisandrae Chinensis and some high-frequency drugs was usually 1:1. By factor analysis of high frequency drugs, 23 common factors were extracted. The analysis of association rules showed that 39 pairs of drugs with Fructus Schisandrae Chinensis and drug groups containing Fructus Schisandrae Chinensis were obtained, including 20 pairs of binary matrices, 13 ternary matrices and 6 quaternary matrices. **Conclusion:** Through discussing the prescription containing Fructus Schisandrae Chinensis and its compatibility with Fructus Schisandrae Chinensis, the herbs that often combined with Fructus Schisandrae Chinensis are deficiency tonifying, and the prescriptions consisting of Fructus Schisandrae Chinensis are mostly used to treat pulmonary diseases. Factor analysis shows that 23 common factors can be generalized as Chinese medicine which is often compatible with Fructus Schisandrae Chinensis. The association rules showed that Fructus Schisandrae

基金项目:国家中医药管理局中医络病重点学科建设项目(T0302);国家自然科学基金面上项目(81373579);国家自然科学基金青年基金项目(81403290);辽宁省科技厅计划项目(2012225018-202);辽宁省中临床重点学(专)科服务能力建设项目(2013-LNZYXZK-2);辽宁省高等学校科学研究一般项目(L2014369)

作者简介:王佳然(1995.01—),女,硕士研究生,研究方向:中医药防治肺纤维化的基础和临床研究,E-mail:1548739538@qq.com

通信作者:吕晓东(1966.01—),女,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗肺系疾病的基础和临床,E-mail:deanoftcm@126.com

Chinensis→Radix Ginseng, Radix Glycyrrhizae, and Fructus Schisandrae Chinensis, Poria, Radix Ginseng, Radix Glycyrrhizae and so on were the commonly used medication groups. These not only embody the rules of physician's principles, methods, prescriptions, medicines and syndrome differentiation, but also provide reference for modern physician's prescription medication and new drug development.

Key Words Data mining; Fructus Schisandrae Chinensis; Compatibility law; Frequency analysis; Factor analysis; Association rule analysis

中图分类号: R282 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.055

络病理论在形成与发展中, 始终保持着整体观念, 辨证论治的思想, 充分利用方法学技术探索发展。基于此, 本文将探究在络病理论架构下的中药五味子在方剂中的配伍规律, 探索其治疗慢性复杂性疾病的新思想, 为今后临床科研提供新思路。

五味子主产于辽宁, 吉林, 黑龙江等北部地区, 故称为北五味子。味酸、甘, 性温。归肺、心、肾经。始载于《神农本草经》“味酸, 温。主益气, 咳逆上气, 劳伤羸瘦, 补不足, 强阴, 益男子精。生齐山山谷”。本品五味俱备, 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。中医中常用于久嗽虚喘、梦遗滑精、遗尿尿频、久泻不止、自汗盗汗、津伤口渴、内热消渴、心悸失眠, 临床应用极为广泛^[1]。方剂汤药作为中医临床用药的主要形式, 蕴含着丰富的配伍规律, 因此方剂配伍也极为重要。为进一步了解五味子其应用配伍规律, 我们以国家人口与健康科学数据共享平台和中国中医科学院中医药信息研究所提供的《中国方剂数据库》为检索数据库, 筛选出含有五味子的方剂 631 首, 采用频数频率分析、因子分析、Apriori 算法关联规则分析等数据挖掘方法, 运用 SPSS 19.0 统计软件与 SPSS 14.2 统计软件等数据挖掘软件总结出有关五味子的方剂用药及配伍规律, 开拓和提高临床应用五味子的组方用药思路与水平, 以对其现代研究和有关中成药配伍使用更加明确。

1 资料与方法

1.1 数据来源 选取国家人口与健康科学数据共享平台和中国中医科学院中医药信息研究所提供的《中国方剂数据库》中的方剂专题服务数据, 包括方剂名称、药物组成、功效、主治。

1.2 数据筛选 以《中国方剂数据库》中的方剂专题服务数据为检索数据库, 以方剂组成中包含五味子及五味子别名(玄及、会及、五梅子、山花椒、壮味、五味、吊榴^[2])为收录要求, 并且明确给出主要方药成分、剂量、主治。方剂名称、组成和功效基本相同者, 只保留其中一方。

1.3 中药名称规范 参照《中药别名速查大辞典》^[3-4]对中药别名及俗称予以规范; 参照全国高等中医药院校“十二五”规划教材《中药学》《中药大辞典》内容予以规范, 并对其中中药功效进行归类。具体包括以下几个方面: 1) 中药别名和俗称: 如黑丑、白牵牛归为牵牛子, 元参归为玄参, 芎藭、芎藭归为川芎, 田七归为三七等; 2) 中药合写或出现方剂名: 如十全大补汤、六君子汤、排风汤等将其补全; 将赤芍、白芍统一归为芍药; 荆芥穗、芥穗统一为荆芥; 生地黄、熟地黄统一归为地黄等; 3) 中药炮制或产地名称: 如吴白芷、杭白芷归为白芷, 广皮归为陈皮, 宣木瓜归为木瓜, 南星、生南星归为天南星等; 4) 药物错别字以及省略词: 将肉从蓉归为肉苁蓉将白敛归为白菝, 将白芨归为白及, 将青篙归为青蒿。

1.4 数据录入 将所纳入方剂按照表 1 格式进行录入, 如果本方剂含有这味药物就记录为“1”, 反之, 没有这味药物则为“0”。

1.5 数据分析 应用频次及高频药物频率分析挖掘方剂所有组成中药的构成情况, 出现频数按照从高到低的顺序排序; 应用因子分析挖掘高频药物的特征值、贡献率和综合得分; 采用关联规则分析中的 Apriori 算法挖掘处方高频药物药对之间的配伍关系。

表 1 数据录入格式举例

方剂	山药	牡丹皮	泽泻	山茱萸	当归	生地黄	以后略
益阴地黄丸	1	1	1	1	1	0	……
珠母补益方	0	0	0	0	0	0	……
益寿固元膏	0	0	0	0	1	0	……
以后略	……	……	……	……	……	……	……

2 结果

2.1 药物使用频次、频率分析 按照上述标准, 共筛选出药物组成包含五味子的方剂 631 首, 除五味子外共涉及中药 217 味, 药物使用频数总计 6 668 次, 使用频数最高的中药为甘草, 在 631 首方剂中共使用 390 次, 使用频率为 61.90%; 其次为人参, 共使用 297 次, 使用频率为 47.14%。使用频数最高的 10 味中药依次为甘草、人参、茯苓、麦冬、杏仁、当

归、陈皮、白术、熟地黄、半夏。将使用频数 > 药物平均频数 (32 次) 的药物设定为高频药物, 共有 50 味中药。见表 2。

表 2 药物频数频率分布 (使用频数 > 32 次)

中药	频数 (次)	频率 (%)	中药	频数 (次)	频率 (%)	中药	频数 (次)	频率 (%)
甘草	390	61.90	麻黄	110	17.43	防风	52	8.24
人参	297	47.14	干姜	105	16.64	山茱萸	50	7.92
茯苓	274	43.49	细辛	96	15.21	天门冬	43	6.81
麦冬	202	32.06	款冬花	94	14.90	地骨皮	42	6.66
杏仁	197	31.27	生姜	94	14.90	牡丹皮	41	6.50
当归	178	28.25	川芎	93	14.74	杜仲	41	6.50
陈皮	178	28.25	知母	85	13.47	枳壳	41	6.50
白术	171	27.14	桂枝	79	12.52	牛膝	40	6.34
熟地黄	170	26.98	紫苏	76	12.04	石膏	39	6.18
半夏	151	23.97	阿胶	74	11.73	百合	38	6.02
芍药	145	23.02	山药	71	11.25	酸枣仁	35	5.55
贝母	135	21.43	附子	67	10.62	厚朴	35	5.55
桑白皮	133	21.11	黄芩	67	10.62	前胡	34	5.39
紫菀	132	20.95	生地黄	64	10.14	肉苁蓉	33	5.23
桔梗	128	20.32	柴胡	61	9.67	玄参	33	5.23
肉桂	122	19.37	远志	55	8.72	黄柏	33	5.23
黄芪	116	18.41	木香	54	8.56			

2.2 药类使用频次、频率分析 根据《中药学》与《中药大辞典》的药物功效分类标准, 将除五味子以外频数 > 10 次的 103 味中药进行归类。药物类别、频数、频率见表 3。五味子配伍使用的药类涉及 16 类。其中, 配伍补益药使用的总频数为 2 225 次, 高于其他药类药物, 频率为 32.30%; 配伍化痰止咳平喘药使用的总频数为 1 141 次, 频率靠前为 16.57%; 配伍解表药使用的总频数为 693 次, 频率较高为 10.06%。可见补益药、化痰止咳平喘药、解表药为五味子的常用配伍药类。

2.3 高频药物性味归经分析 根据《中药学》中药物的四气五味、归经标准, 对使用频数最高的前 20 味中药进行信息统计, 结果见表 4。由表 4 可知, 五味子常与四气中温性药物相配伍, 平性及寒性药物次之。在五味中甘味药与苦味药物排名在首位, 辛味药物排名相对靠前。五味子常与肺经药物配伍, 其次是脾经、心经药物。

2.4 关键药对剂量比例分析 按照《中药学》与《中药大辞典》中的剂量换算方法, 即 1 斤 = 16 两, 1 两 = 10 钱, 1 钱 = 10 分, 探究使用频数最高的前五味中药 (甘草、人参、茯苓、麦冬、杏仁) 与五味子配伍时的剂量比例。由于甘草常以“调和诸药”为目的加入方剂, 故此处不统计五味子与甘草的比例。排除以组成中五味子以“粒”“升”“合”为剂量单位及未写名剂量的方剂。令 $m = \text{配伍药物剂量} / \text{五味}$

子剂量, 结果见表 5。分析可知, 五味子与人参、茯苓、麦冬、杏仁的配伍比例均以 1:1 为主, 其次为 1:2, 具有一定的规律性。

表 3 药物类别频数频率分布 (使用频数 > 10 次)

分类	频数 1 (次)	频率 1 (%)	频数 2 (次)	频率 2 (%)	累计频率 (%)
补虚药					32.30
补气药	1 088	15.80	2 225		
补血药	567	8.23			
补阳药	188	2.73			
补阴药	382	5.55			
化痰止咳平喘药					48.87
清化热痰药	326	4.73	1 141	16.57	
温化寒痰药	188	2.73			
止咳平喘药	627	9.10			
解表药					58.93
发散风寒药	571	8.29	693	10.06	
发散风热药	122	1.77			
清热药					65.36
清热解暑药	13	0.19	443	6.43	
清热凉血药	138	2.00			
清热泻火药	124	1.80			
清热燥湿药	126	1.83			
清虚热药	42	0.61			
理气药	390	5.66	390	5.66	71.02
温里药	363	5.27	363	5.27	76.29
利水渗湿药					81.21
利尿通淋药	24	0.35			
利水消肿药	315	4.57			
活血化痰药	168	2.44	168	2.44	83.65
养心安神药	120	1.74	147	2.13	85.79
重镇安神药	27	0.39			
收涩药					87.65
固精缩尿止带药	50	0.73	128	1.86	
敛肺涩肠药	78	1.13			
祛风湿药	75	1.09	75	1.09	88.73
化湿药	62	0.90	62	0.90	89.63
开窍药	21	0.30	21	0.30	89.94
驱虫药	20	0.29	20	0.29	90.23
攻下药	18	0.26	18	0.26	90.49
平抑肝阳药	11	0.16	11	0.16	90.65

表 4 药物四气五味及归经 (频数排名前 20 位药物)

四气	频数(次)	五味	频数(次)	归经	频数(次)
温	6	酸	1	肺	14
微温	4	苦	7	大肠	2
寒	2	微苦	4	心	8
微寒	2	甘	11	脾	11
热	1	辛	8	胃	5
大热	1			肝	4
平	4			肾	5
				膀胱	1

表5 关键药对剂量比例分析

比例	人参		茯苓		麦冬		杏仁	
	频数(次)	频率(%)	频数(次)	频率(%)	频数(次)	频率(%)	频数(次)	频率(%)
M < 0.25	13	4.38	4	1.47	5	2.53	6	3.05
m = 0.25	1	0.34	0	0.00	0	0.00	1	0.51
0.25 < m < 0.5	1	0.34	0	0.00	1	0.51	7	3.55
m = 0.5	22	7.41	16	5.86	9	4.55	5	2.54
0.5 < m < 1	13	4.38	0	0.00	4	2.02	6	3.05
m = 1	143	48.15	116	42.49	66	33.33	85	43.15
1 < m < 2	10	3.37	16	5.86	16	8.08	14	7.11
m = 2	26	8.75	37	13.55	11	5.56	26	13.20
2 < m < 4	9	3.03	23	8.42	16	8.08	5	2.54
m = 4	2	0.67	4	1.47	4	2.02	3	1.52
m > 4	12	4.04	27	9.89	19	9.60	13	6.60
比例未知	45	15.15	30	10.99	47	23.74	26	13.20

2.5 内科常见主治疾病分析 由于本次选取方剂数据数量较大,经统一整理后,关于含五味子方剂的主治类别较为繁杂混乱,因此将“产后腹痛”“临经发热”“恶阻”等妇科疾病,“小肠疝气”“背痛”“荨麻疹”等外科疾病,“玉翳遮睛”“绿风内障”等五官科疾病,“麻疹”“痘疹”“大头瘟”等传染科疾病及其他不属于中医内科学范畴的方剂删除,只探讨内科常见的主治疾病。故将依据全国高等中医药院校“十一五”规划教材《中医内科学》的疾病分类标准,对方剂主治进行归类,如将“癆瘵”“劳瘵”等统一为“肺癆”,将“咳血”“呕血”“吐血”等统一为“血症”,将主治不明确或主治涉及多脏腑虚实劳损的方剂排除,最终得到564首方剂。分析可知,五味子常最出现于治疗肺系病证的方剂中,达55.09%,尤其是咳嗽、感冒、喘证等病;其次常用于治疗脾胃病证,达17.88%,以腹痛、呕吐等病为主;亦常用于治疗中风、头痛等肝胆病证和虚劳、内伤发热等气血津液病证。具体分类结果见表6。

2.6 因子分析结果 本研究通过利用SPSS 19.0统计软件对使用频数大于32次(频率>5%)的50味药物进行因子分析,得到各公因子的特征值及贡献率,计算公因子综合得分,得到综合评价结果。结果表明,经检验,KMO统计量=0.738,反映各药物间相关程度较好,适于因子分析^[5]。球形检验近似=6 586.039,单侧P=0.000,可认为各药物不独立,取值是有联系的。见表7。

50味高频药物中前23个主成分其累积贡献率达71.006%,表明前23个主成分基本可以反映全部50味中药指标的信息,故选择23味中药作为公共因子,遂以代替,结果见表8。碎石图见图1,旋转载荷图见图2。选择具有kaiser标准化的四分旋转

法^[6],在20次迭代后收敛,得到较好结果:杜仲(0.745)、牛膝(0.782)、肉苁蓉(0.752)在个体因子F1上有较高的载荷;川芎(0.749)、芍药(0.721)、当归(0.694)在F2上有较高的载荷;山药(0.752)、山茱萸(0.712)、牡丹皮(0.693)在F3上有较高的载荷,以此类推。由旋转成分矩阵可写出每个成分的因子表达式, $BX1 = -0.038 \times F1 + 0.169 \times F2 - 0.333 \times F3 + 0.050 \times F4 + 0.022 \times F5 + 0.289 \times F6 + \dots + 0.318 \times F18 + 0.124 \times F19 - 0.019 \times F20 - 0.112 \times F21 - 0.348 \times F22 + 0.075 \times F23$ 。以此类推,可以得到其余BX2~BX50的表达式。依据个体因子F1中每个指标所对应的系数,得到个体因子F1的表达式, $F1 = 0.072 \times BX1 - 0.039 \times BX2 - 0.110 \times BX3 + 0.079 \times BX4 + 0.033 \times BX5 + 0.022 \times BX6 + 0.022 \times BX7 - 0.064 \times BX8 + \dots + 0.015 \times BX44 - 0.077 \times BX45 - 0.029 \times BX46 - 0.018 \times BX47 + 0.340 \times BX48 - 0.117 \times BX49 + 0.049 \times BX50$ 。以此类推,可以得到其余F2~F23的表达式。

2.7 关联规则分析结果 运用SPSS 14.2统计软件的Apriori算法对高频药物进行关联规则分析。在Apriori模型的选项中,设置最低条件支持度为15%,最小规则置信度为70%,共得到与五味子配伍的药对及含五味子的药组共59个,经筛选得到比较有意义的药对和药组39个,其中包括20条二元矩阵、13条三元矩阵、6条四元矩阵的药对与药组关联规则。图3中,线条的粗细代表关联的程度,线条越粗则关联度越高,反之线条越细则关联度越低。中药的配伍应用中,最基本、最有意义的形式是两味药物的合用^[7]。结果见表9。由表9、图3可见,药对以五味子→甘草支持度最高,其次为五味子→人参、五味子→茯苓,其置信度均为100%,与药物使

用频数频率所得结果一致;药组以五味子→人参、甘草支持度最高,达 30.38%,置信度为 100%;其次为五味子→茯苓、甘草,支持度为 27.06%,置信度亦为 100%。从关联规则分析的研究中可以看出,五味子→人参、甘草,五味子→茯苓、人参、甘草等为常用药组。甘草→陈皮、人参、五味子以及人参→白术、茯苓、五味子等值得进一步讨论。

表 6 内科主治疾病频数频率分布

分类	病名	频数(次)	总频数(次)	总频率(%)			
肺系病证	肺癆	8	379	55.09			
	咳嗽	297					
	感冒	31					
	哮喘	4					
	肺痿	8					
	肺癰	3					
	喘证	28					
	心系病证	心悸			9	31	4.51
		不寐			8		
		厥证			2		
健忘		5					
胸痹		2					
癲狂		5					
脾胃病证		腹痛	51	123	17.88		
	呕吐	40					
	呃逆	5					
	泄泻	20					
	噎膈	1					
	痢疾	3					
	痞满	2					
	便秘	1					
	肝胆病证	黄疸	1			76	11.05
		癭病	2				
胁痛		1					
头痛		28					
中风		41					
肾系病证	眩暈	3	3	0.44			
	淋证	1					
气血津液病证	水肿	2	67	9.74			
	内伤发热	23					
	虚劳	25					
	汗证	4					
	消渴	2					
	血证	7					
	痰饮	5					
	郁证	1					
	肢体经络病证	痹证			4	9	1.31
		瘧证			5		

表 7 主成分分析 KMO 统计量和球形检验

取样足够度的 Kaiser-Meyer-Olkin 度量。		0.738
Bartlett 的球形度检验	近似卡方	6 586.039
	df	1 225
	Sig.	0.000

表 8 主成分分析特征值及贡献率

主成分	特征值	方差贡献(%)	累积方差贡献(%)
1	4.969	9.937	9.937
2	3.161	6.322	16.259
3	2.843	5.686	21.945
4	2.502	5.003	26.948
5	1.635	3.270	30.218
6	1.575	3.151	33.369
7	1.442	2.885	36.254
8	1.410	2.820	39.074
9	1.361	2.722	41.796
10	1.337	2.674	44.470
11	1.288	2.575	47.045
12	1.247	2.494	49.539
13	1.188	2.376	51.915
14	1.100	2.200	54.115
15	1.079	2.158	56.272
16	1.045	2.089	58.362
17	0.979	1.957	60.319
18	0.951	1.902	62.220
19	0.938	1.877	64.097
20	0.911	1.822	65.919
21	0.864	1.728	67.647
22	0.851	1.702	69.349
23	0.829	1.657	71.006

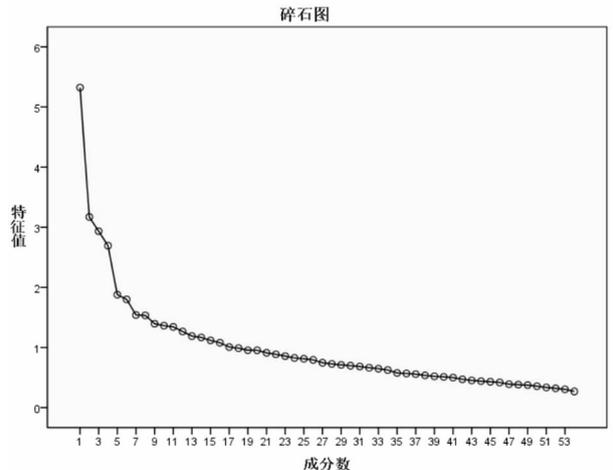


图 1 主成分分析碎石图

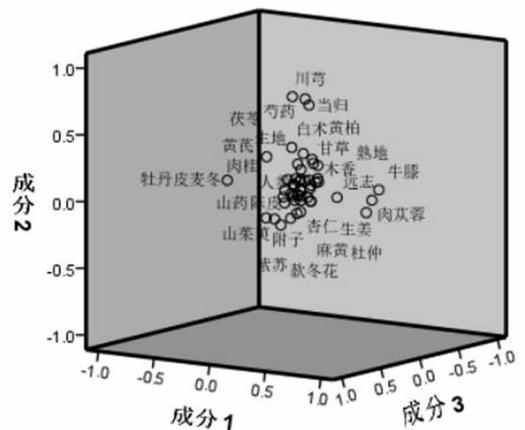


图 2 主成分分析旋转载荷图

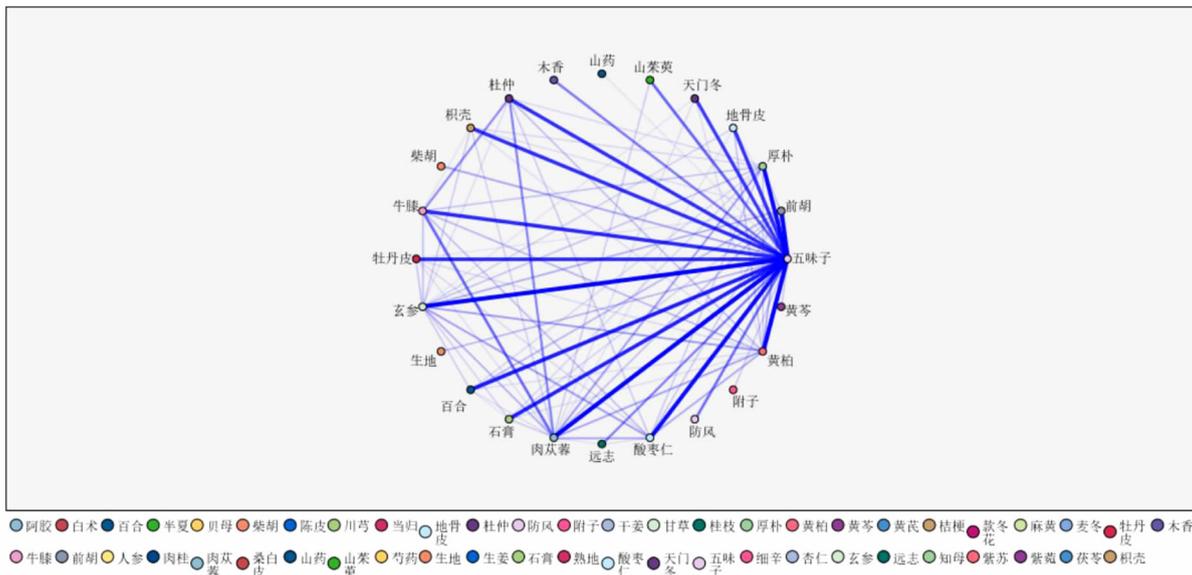


图3 药物关联网络

表9 药物关联规则分析

后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)	后项	前项	支持度 (%)	置信度 (%)
五味子	甘草	61.71	100	五味子	人参、甘草	30.38	100
五味子	人参	46.99	100	五味子	茯苓、甘草	27.06	100
五味子	茯苓	43.35	100	五味子	茯苓、人参	25.47	100
五味子	麦冬	31.33	100	五味子	陈皮、甘草	22.47	100
五味子	杏仁	31.17	100	五味子	杏仁、甘草	22.47	100
五味子	陈皮	28.16	100	五味子	半夏、甘草	20.41	100
五味子	当归	28.16	100	五味子	熟地黄、茯苓	18.67	100
五味子	白术	27.06	100	五味子	麦冬、甘草	18.67	100
五味子	熟地黄	26.90	100	五味子	白术、甘草	18.51	100
五味子	半夏	23.89	100	五味子	当归、人参	17.88	100
五味子	芍药	22.94	100	五味子	当归、甘草	17.72	100
五味子	贝母	21.36	100	五味子	麦冬、人参	17.56	100
五味子	桑白皮	21.04	100	五味子	白术、人参	17.41	100
五味子	紫菀	20.89	100	五味子	茯苓、人参、甘草	16.93	100
五味子	桔梗	20.25	100	人参	当归、茯苓、五味子	16.46	72.12
五味子	肉桂	19.30	100	人参	白术、茯苓、五味子	16.30	72.82
五味子	黄芪	18.35	100	甘草	白术、茯苓、五味子	16.30	71.84
五味子	麻黄	17.41	100	甘草	陈皮、人参、五味子	15.19	81.25
五味子	干姜	16.61	100	甘草	芍药、当归、五味子	15.03	72.63
五味子	细辛	15.19	100				

3 讨论

3.1 主要用药分析 对按照标准筛选出的 631 个包含五味子的方剂中的 217 味中药进行频数统计,对频数在 10 次以上的药物进行统计分析,一共有 113 味中药频数大于 10 193 味药物总频数为 6 254 次,根据卫生部“十二五”规划教材《中药学》第二版,将这 103 味药物进行药物分类,共包含 16 类,主要以补虚药、化痰止咳平喘药、解表药、清热药、理气药、温里药、利水渗湿药为主。其中补虚药、化痰止咳平喘药、解表药 3 类药的累计频率高达 58.93%。

这 3 类药是方剂中包含五味子的核心药类。补虚药的总频率 32.30%,且以补气药居多。五味子味酸、甘、辛,性温。五味子与其他药合用,效果倍增,如与补阴药(地黄)合用可滋补肺肾,纳气平喘、补涩结合,生津敛汗,宁心安神,与滋阴药(麦冬)补气(人参)药合用,具有生津复气,存阴止汗,养阴生津,益气复脉之效。与利水渗湿药茯苓合用,有淡渗利水,健脾和胃,宁心安神,利肺止咳之效。气行则水行,气滞则水停,有形之血不能自生,生于无形之气,与补气(黄芪)补血(当归)药合用,具有益气健脾,生

津止渴,补敛肺气,益气养血之功效,与活血(丹参)补血(当归)药合用,具有通利血脉,促进血行,消散瘀血,生血活血之功效。《本草思辨录》:“喘与咳皆肺病,其有肾气逆而为喘咳者,则不得独治肺”。从药物的性味归经中可得出,五味子常与肺经、脾经、心经的药物相配伍,可达除烦热,生津止渴,补虚劳,强阴益精,暖水脏,壮筋骨,明目,滋肾水之力也。上述药物分类以及单味药的使用基本能够体现方剂配伍中与五味子相关药物配伍的用药规律及认识。

3.2 关键药对剂量比例分析 通过对这4个常用五味子系列药对在方剂中主要配伍比例频次的分析发现,五味子与人参、茯苓、麦冬、杏仁最常用的配伍比例以1:1,其次为比例为1:2。同时,根据数据发现,在这4个常用药对配伍中^[8],除去等比的配伍,2种药材前者用量高于后者的配伍均少于后者用量高于前者的配伍,由此可见,五味子在此些方剂中并不是以君药而存在,这可能是五味子在中医疗剂配伍中常常充当佐使药的缘故。

3.3 主治疾病分析 经结果显示,五味子主要应用于咳嗽、感冒、喘证、腹痛、呕吐、泄泻、头痛、内伤发热、虚劳、中风等疾病。其中尤以肺系疾病和脾胃疾病居多。肺系疾病中以治疗咳嗽数量最多,《金医要略·痰饮咳嗽病脉证并治》曰:“咳逆倚息不得卧,小青龙汤主之。青龙汤下已,多唾口燥,寸脉沉,尺脉微,手足厥逆,气从小腹上冲胸咽,手足痹,其而翁热如醉状,因复下流阴股,小便难,时复冒者,与茯苓桂枝五味子甘草汤,治其气冲。冲气即低,而反更咳、胸满者,用桂苓五味甘草汤去桂,加干姜、细辛,以治其咳满”。明代李中梓《医宗必读》指出:“脾为生痰之源,肺为贮痰之器,治痰不理脾胃,非其治也”。遂配伍用五味子,味酸性敛。《素问·脏气法时论》云:“肺欲收,急食酸以收之”。肺气宜聚不宜散,为防辛散药发散肺气太过,应以酸性药五味子加以收敛。五味子收敛以不伤肺气,使肺的宣发肃降功能恢复,肺宣降有权,开合有度,气机调畅,肺气得安,其痰嗽得比。高机体新陈代谢功能等作用。五味子的现代药理作用主要是收敛,能兴奋中枢,有镇静、镇痛、镇咳及解热的作用,对代谢及免疫功能也有一定的作用。

3.4 因子分析 因子分析的基本目的就是少数几个因子去描述许多指标或因素之间的联系,即将相关比较密切的几个变量归在同一类中,每一类变量就成为一个因子,以较少的几个因子反映原资料的大部分信息。本研究通过运用 SPSS 19.0 统计软

件中因子分析方法,对高频药物进行因子分析,并探索出五味子组方的相关规律。

KMO 统计量为 0.739,大于最低标准 0.5,适合做因子分析。Bartlett 球形检验,拒绝单位相关阵的原假设($P < 0.01$),适合做因子分析。结果显示前 23 个主成分的累计贡献率达到 71.006%,故选取前 23 个作为公共因子。从碎石图特征根曲线的拐点及特征值可以看出,前 5 个主成分的折线坡度较陡,前 23 个主成分折线较其他陡,而后面趋于平缓。该图从侧面说明取前 23 个主成分为宜。通过因子分析法提取出与五味子相配伍的 23 个公共因子,共解释了 50 条数据信息,因子分析能够很好的解释与五味子配伍的其他药物的影响因素以及各因素的影响程度,为区分特征性药物提供科学依据。因子分析能够将 50 个成分变量压缩成 23 个特征变量,可以简单将 23 中药概括为常与五味子想配伍的中药,这些主成分共解释了 71.006% 的累计贡献方差,并消除各主成分之间的相关性使结果更加合理,达到了降维和简化信息的目的^[9]。

有结果可知,前 23 个主成分(F1 ~ F23)对应的特征根介于 4.969 与 0.829 之间,由于提取主成分相对过多,与五味子配伍的方剂药物过于繁杂,因此难免造成任何一个 F1 ~ F31 主成分均不能很好的解释原始变量。参照附表 3,对 23 个主成分初步提取,杜仲(0.745)、牛膝(0.782)、肉苁蓉(0.752)在个体因子 F1 上有较高的载荷;川芎(0.749)、芍药(0.721)、当归(0.694)在 F2 上有较高的载荷;山药(0.752)、山茱萸(0.712)、牡丹皮(0.693)在 F3 上有较高的载荷。从药类使用上分析,即以补虚药、活血化瘀药、解表药、清热药、祛风湿药、化痰止咳平喘药为主。因此,因子分析作为一种数学计算方法,具有客观的定量评价优势,是一种新的尝试性研究方法。

3.5 关联规则分析 关联规则又称关联挖掘,用来发现在同一事件中出现的不同项的相关性,即找出事物中频繁发生的项和属性的所有子集,以及项目之间的相互关联性,是从大量的数据中发现项集之间的频繁模式、相关性或因果结构,从而描述一个事物中某些属性同时出现的规律和模式的分析技术^[10]。本研究采用 SPSS14.1 统计软件提供的 Apriori 方法对药物与药物之间的关系进行分析。在中医药的研究中主要用于药物与症状、药物与病机、症状与病机等的相关性分析^[11]。在本研究课题中,关联规则主要用于发掘五味子与其他药物搭配关系。

并探索含有五味子方剂的组方规律,本研究将设置参数调为支持度 $\geq 15\%$,置信度 $\geq 70\%$,共得到与五味子配伍的药对及含五味子比较有意义的药对和药组39个,其中包括20条二元矩阵、13条三元矩阵、6条四元矩阵的药对与药组关联规则。可得到支持度高且具有临床意义的常用的药对组合有:五味子-甘草,五味子-人参,五味子-茯苓,五味子-茯苓、人参,五味子-杏仁、甘草,五味子-陈皮、甘草,五味子-熟地黄、茯苓,五味子-细辛、干姜,五味子-茯苓、人参、甘草,人参-当归、茯苓、五味子,人参-白术、茯苓、五味子等。五味子主要是与补气药、补血药、化痰止咳平喘药、理气药、温里药、利水渗湿药等进行不同组合,如收涩药-补虚药(五味子-人参),收涩药-利水渗湿药、补虚药(五味子-茯苓、人参),补虚药-补虚药、收涩药、利水渗湿药(人参-白术、五味子、茯苓)等。上述结果体现了常与五味子进行配对的药物类别有补虚药,以补气药、补血药、补阴药为主,化痰止咳平喘药,解表药,清热药,理气药,温里药,利水渗湿药为主,累计频率可达81.21%,此结果值得进行进一步讨论。

3.6 药物配伍分析 药有个性之特长,方有合群之妙用。配伍是影响药物在方剂中功效发挥的重要因素之一,配伍是方剂学乃至中医学中的精髓部分,一直为历代医家专家学者所重视。因此本研究就选取数据挖掘结果中关联度较高的、常用的,药物频次排名居前,有代表性的核心药物、药对进行讨论^[12]。

五味子-甘草,甘草是中药复方中使用频率很高的一味药,具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药等功效,常以佐使入药,临床应用颇广,故有“国老”之称。而五味子与甘草常配伍的方剂包括人参养荣丸、小青龙汤、天王补心丹等,在小青龙汤中五味子配伍麻黄桂枝细辛复肺宣降收敛止咳,配伍芍药生津,配伍甘草补气等。现代药理研究表明,甘草具有保肝、抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节等多种生物活胜。甘草和五味子是传统的解毒、保肝中药,可有效修复受损肝细胞,清除体内自由基^[13]。

五味子-人参,人参大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智的功效。人参与五味子常配伍的方剂有生脉饮、人参养荣丸等。生脉饮中五味子酸温,配伍人参则补固正气,配伍麦冬则收敛生津。在人参养荣丸中人参补气,使气旺而阴血自生,以宁心神;五味子酸收敛阴,以养心神。许多研究证明人参与五味子不仅在治疗小儿哮喘缓解期(肺脾

气虚证)时疗效显著,对小鼠乙醇性肝细胞损伤具有良好的保护作用,两者共煎能明显提高衰老模型小鼠学习和记忆能力,具有明显的抗氧化与促智作用,且疗效明显强于人参和五味子单煎水提液。

五味子-茯苓,茯苓味甘淡,性平,入心、肺、脾、肾经,有利水渗湿、健脾补中、宁心安神之功效,为淡渗利水、健脾和胃、宁心安神之要药。若与他药配伍成对,则妙用无穷。五味子配伍茯苓,为配伍敛涩之药,则起到涩精止遗之功效。《太平圣惠方》中总结出善用茯苓与五味子组成药对治疗肝气虚证,且善以风药治疗肝气虚证。

五味子-麦冬,五味子敛肺生津、敛汗,麦冬养阴润肺,益胃生津。3者配伍使用,有益气生津,敛阴止汗之功。用于治疗热伤气阴症见体倦乏力,气短懒言,口渴多汗,口燥咽干,脉象虚弱或久咳伤肺气,两伤之干咳,气短自汗者。在地黄饮子中,麦冬配伍五味子滋阴敛液,育阴以配阳,与君臣只药相伍,以达到增补肾阴、益肾精之力。

五味子-细辛、干姜,细辛散寒解表而温肺化饮,甘姜温中散寒,亦可温肺化饮,二者相配伍可达解表散寒,温肺化饮之功,可治疗外有表寒,内有痰饮之证。五味子敛肺气,平喘咳而生津,配伍细辛、干姜可防止其发散太过而伤气耗津,于散寓敛,祛邪而不伤正。三者合用有散寒化饮,敛肺止咳之功效。用于治疗肺寒留饮,喘咳气急,痰白清晰者。在苓甘五味姜辛汤中,咳久伤肺,且大多用药为温散之药,恐耗散肺气,故佐以酸敛之五味子敛肺止咳,与干姜、细辛相配,散中有收,散不伤正,收不留邪,使邪去而不伤正。

3.7 创新点与研究不足

3.7.1 创新点分析 本研究基于国家人口与健康科学数据共享平台提供的《中国方剂数据库》,以含有五味子的方剂为研究切入点,进行整理并建立方剂数据库,综合运用SPSS 19.0统计软件与SPSS 14.2统计软件等数据挖掘软件,从频数频率统计、因子分析、关联规则分析多种不同的数据挖掘技术出发,将数据挖掘技术结合运用到中医药方剂研究中,从主治,配伍,用量等多角研究含有五味子方剂的药类分析、方剂内在的组方用药规律,探讨五味子配伍的相关规律。五味子方剂研究的核心是“配伍规律”,目的是为了解决临床问题方药功效发挥方向不仅受组成药物的影响,还受到配伍环境、用量多少、炮制方法等因素的影响。通过配伍可以影响干预单味药物多种功效的发挥,以更好地发挥方药协

同功效,验证部分药对在临床配伍中的重要意义以及具有一定的实用性。为发挥中医学特色,五味子方剂配伍研究方法日益增多,多学科交融发展研究务必围绕着这个核心,只有这样才能产生真正意义上的实验成果,从而应用到具体的临床实践。

3.7.2 研究不足分析 本研究数据来源为国家人口与健康科学数据共享平台提供的方剂专题服务数据,平台共收录了万余首方剂数据,符合数据挖掘技术对数据源的数据量大的基本要求。但在整理数据过程中,我们发现了存在两首方剂的组成、主治完全相同,因此可能会给数据挖掘研究带来某种不确定性,从而使结论的可靠性受到影响。其次,本研究对含有五味子的方剂进行数据挖掘,主要选择了频数频率分析,因子分析、关联规则分析等数据挖掘方法,对于数据集中出现频率较高的隐含信息能够发现,但对于出现频率较低的信息则无能为力。而在中医的临床实践过程中存在着一些特殊的数据项,包含了医家对某方面的独特认识,尽管出现频率不高,但确实重要,不能忽视。

4 小结

本研究运用数据挖掘技术对《中国方剂数据库》中有关五味子方剂进行系统的收集、整理、挖掘,对相关数据进行药物频数频率、性味归经、主治分析、因子分析、关联规则分析等,通过对含五味子方剂以及与五味子配伍的中药探讨得出,常与五味子配伍的药类为补虚药,化痰止咳平喘药,解表药也占较大比重,同时在配伍中苦味药与甘味药也不容忽视。与五味子构成的方剂一般以治疗肺系疾病居多,因五味子自身性味归经,因此在治疗脾胃病方面也独具优势。因子分析显示可将 23 个公因子概括为常与五味子配伍的中药,关联规则显示五味子→人参、甘草,五味子→茯苓、人参、甘草等为常用药组,其他关联组待进一步讨论。本研究通过数据挖

掘包含五味子的方剂,不仅为现代医家组方用药以及新药研制提供参考,也为今后临床科研提供思路。

致谢:本组全体成员对提供此次比赛机会的主办方国家科技基础条件平台中心表示由衷的感谢,同时,感谢国家人口与健康科学数据共享平台和中国中医科学院中医药信息研究所提供的中国方剂数据库,感谢各位评委老师对本文的悉心评阅,感谢指导教师提出的宝贵意见以及同组成员得不懈努力。再一次由衷感谢!

参考文献

- [1] 安莉萍. 五味子质量控制及血清药化学研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [2] 张庆田, 范书田, 王振兴, 等. 我国五味子文献研究态势分析[J]. 特产研究,2015,37(3):72-76.
- [3] 李顺保. 中药别名速查大辞典[M]. 北京:学苑出版社,1997:35.
- [4] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海:上海人民出版社,1977:65.
- [5] 李佳丽, 颜立志, 季田, 等. 主成分分析古医籍中肝癌类证候组方规律[J]. 中国中西医结合外科杂志,2016,22(6):523-528.
- [6] 冯华, 王祥培, 王世俊, 等. 辣椒药材的 HPLC 指纹图谱建立及聚类分析和主成分分析[J]. 中国药房,2019,30(8):1078-1082.
- [7] 满达, 木其尔, 白明慧, 等. 计算机辅助蒙药治疗萨病的作用机制[J]. 世界中医药,2018,13(12):3166-3171.
- [8] 张少乾. 中蒙医药朱砂应用的配伍规律研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
- [9] 郭林. 基于数据挖掘技术的茯苓配伍规律研究[D]. 南宁:广西中医药大学.
- [10] 熊平. 数据挖掘算法与 Clementine 实践[M]. 北京:清华大学出版社,2011:75-77.
- [11] 王妍. 基于数据挖掘的酸枣仁临床量效关系及运用特点研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [12] 张思硕. 现代医家运用白芍治疗头痛的证治规律研究[D]. 济南:山东中医药大学,2013.
- [13] 陈玉宝, 俸珊, 曾杰, 等. 中华人民共和国药典成方制剂中有关五味子配伍规律[J]. 中国药理学通报,2017,33(12):1771-1776.

(2018-10-30 收稿 责任编辑:杨觉雄)