

古代病证首选和常用药对 综合分析方法研究

□刘艳芬 梁茂新* (辽宁中医药大学基础医学院 沈阳 110847)

摘 要 病证首选和常用药对的筛选已成为挖掘古代方药学遗产的侧重点。本文在常用的逻辑分析和频次判断方法之外,利用《普济方》数据库管理系统,以头痛及相类病证的用药情况为示范,建立药物组合使用率的卡方检验比较分析方法,借以确定古代病证首选和常用药对,提供一种定性定量相结合的药对分析判断方法。但当借鉴由此获取的药对时,尚需结合现代临床经验做出综合判断。

关键词 病证 首选药对 常用药对 逻辑判断 统计分析

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2012.03.031

挖掘古代方药学遗产,旨在服务于当今中药新药开发和临床,实现古为今用的宏伟目标。此项研究的具体内容包括:方药最佳适应病证考察、病证首选、常用药物和药对分析等。由于药对是沟通单药与复方的基本环节,药物间的有机组合是方剂的精髓,故而病证首选和常用药对的筛选理应成为此类研究的侧重点。

古代方剂数据库的建立为病证首选和常用药对的考察分析提供了基本条件和多种途径。在传统逻辑分析方法之外,学术界业已引入关联挖掘和聚类挖掘等知识发现技术。但鉴于古代方剂数据的多样性和数据预处理的复杂性,尚难以提供满足数据挖掘的理想条件,挖掘结果实际应用价值不大。因而应尽快建立集逻辑判断、配伍频次高低和数理统计分析相结合的病证首选和常用药对的筛选方法。本文拟以头痛为范例,建立古代药对定性与定量相结合的分析方法。

一、古代常用药对的逻辑和频次判断方法

借助《普济方》数据库管理系统^[1],分别以头痛、风头痛、偏正头痛和风眩头痛为关键词检索,得治疗其相应病证的方剂分别有 165 方、79 方、54 方和 43 方,其用药种类分别为 166 种、121 种、90 种和 112 种。考虑 4 种头痛的密切关系,将所用方剂和药物累加起来计算,其配伍应用频次居前 5 位的药物依次是川芎 118 次、甘草 103 次、石膏 88 次、防风 67 次、细辛 53 次。显而易见,这 5 种药物配伍用于头痛的优势明显,这种情况势必影响药物两两配伍的关系。检索结果表明,川芎+甘草见于 67 方,频次最高,其次分别为甘草+石膏 50 方、川芎+石膏 48 方、甘草+防风 47 方、川芎+细辛 45 方、川芎+防风 45 方、石膏+防风 35 方和甘草+细辛 35 方。由排位居前的几组药对不难看出,两药配伍的频次同样是以川芎、甘草、石膏、防风和细辛等的两两组合应用频次较高。说明单用频次直接影响药物配伍关系,当然,药物之间的依存度也可影响药物配伍的频数。

收稿日期:2011-05-30

修回日期:2011-09-17

* 通讯作者 梁茂新,研究员,主要研究方向:中医文献计量学研究,Tel:024-31207370,E-mail:lmxin@126.com。

依据两两配伍的频次可初步确认,古代治疗头痛的常用药对是川芎+甘草、甘草+石膏、川芎+石膏、甘草+防风、川芎+细辛和川芎+防风等,这些药对是基于头痛的总体用药规律确认的,未考虑头痛的病因病机属性。但现实应用则有所不同,甘草较少与石膏、川芎配伍用于头痛,但甘草与白芍药作为药对治疗偏头痛则不乏所见。当今临床石膏多半在风热头痛时与它药配伍应用,旨在发挥清热疏风作用,与古代广泛配伍石膏治疗头痛是有区别的。总体说来,现代临床较少把甘草、石膏作为止痛药配伍应用于偏头痛。那么,古代配伍甘草或石膏治疗头痛的依据何在?实际上,两药治疗各种疼痛历代多有记载。如甘草主“腹中冷痛,妇人血沥腰痛”(《药性论》);“和肝止痛”(《药性集要》);石膏“治腹中坚痛”(《本经》);“除时气,头痛,身热”(《名医别录》);“治伤寒头痛如裂”(《药性论》);“止阳明头痛”(《珍珠囊》);乃“苦头痛之药”(《医学启源》)。说明两药均有止痛作用,古代甘草、石膏被配伍用于头痛且高频出现,符合古代用药规律。

以上借助逻辑和频次判断,初步确认了古代治疗头痛的几组常用药对。但这几组之间有无质的差异?是否存在首选和常用药对之分?几组药对与其后药对(如表1中石膏+防风、甘草+细辛等)是否存在质的不同?其中是否存在常用药对等一系列问题单纯依靠逻辑和频次分析难以做出确切回答。

二、古代常用药对的统计分析

为了辅助判断古代治疗特定病证的首选和常用药对,提高逻辑和频次判断的强度,以为今日所借鉴,尝试采用数理统计方法论证这个问题。

在《普济方》数据库管理系统中,分别以头痛、风头痛、偏正头痛和风眩头痛为关键词检索,得两药在各病所属方剂的配伍频数和累加后的总频数(见表1)。

1. 列联表的独立性检验

使用 SPSS^[2]对列联表进行统计分析,利用 Pearson 卡方检验对表1中的行变量和列变量进行独立性假设检验,结果见表2。

由表2可以看出,Pearson 卡方值为24.328,自由度为30, $P=0.757>0.05$,所以没有足够的理由拒绝原假设,说明行变量(药对)与列变量(病证)是相互独立的。因此可以将检索到的治疗4种头痛的方剂合并起来,进一步对药对进行统计分析。

2. 数据合并后的药对统计分析

(1)川芎+甘草和甘草+石膏两药对使用比较。

利用配对设计四格表的 χ^2 检验,分析川芎+甘草和甘草+石膏两药对在治疗头痛的341个药方中使用率是否有差异,见表3。

①建立检验假设,确定检验水平 H_0 :两药对的使用率相同, H_1 :两药对的使用率不相同, $\alpha=0.05$ 。

表1 治疗4种头痛的方剂中药对的使用频数数据

序号	药对	头痛	风头痛	偏正头痛	风眩头痛	总频数	总频率(%)
1	川芎+甘草	17	22	14	14	67	19.65
2	甘草+石膏	21	16	4	9	50	14.66
3	川芎+石膏	15	16	8	9	48	14.08
4	甘草+防风	10	16	9	12	47	13.78
5	川芎+细辛	15	16	7	7	45	13.20
6	川芎+防风	9	17	8	11	45	13.20
7	石膏+防风	6	16	3	10	35	10.26
8	甘草+细辛	9	13	6	7	35	10.26
9	川芎+荆芥	6	15	7	5	33	9.68
10	甘草+荆芥	4	15	4	5	28	8.21
11	防风+细辛	6	10	6	6	28	8.21

②计算 χ^2 值和自由度 因为 $b+c=57>40$, 所以使用以下公式^[3]计算 χ^2 值:

$$\chi^2 = \frac{(b-c)^2}{b+c} = \frac{17^2}{57} \approx 5.07$$

$$v = 1$$

③确定 P 值, 作出统计推断 查 χ^2 界值表, 得 $P=0.0243<0.05$, 按 $\alpha=0.05$ 的水平, 拒绝 H_0 , 差异有统计学意义, 可以认为两药对的使用率不相同, 药对川芎+甘草的使用率高于甘草+石膏。

(2)川芎+甘草与其他药对使用比较。

利用上述方法对川芎+甘草与其他药对的比较可知, 药对川芎+甘草的使用率与其他药对的差异均有统计学意义, 并由表 1 可知, 川芎+甘草的使用率明显高于其他药对的使用率。

(3)甘草+石膏和川芎+石膏两药对使用比较。

利用配对设计四格表的 χ^2 检验来分析甘草+石膏和川芎+石膏两药对在治疗头痛的 341 个药方中使用率是否有差异, 见表 4。

按(1)中的步骤进行假设检验, 因为 $b+c=34<40$, 所以使用校正的公式^[3]计算 χ^2 值:

$$\chi^2 = \frac{(|b-c|-1)^2}{b+c} = \frac{(|18-16|-1)^2}{18+16} \approx 0.03$$

$$v = 1$$

表 2 卡方检验表

	卡方值	自由度	P
Pearson 卡方	24.328	30	0.757
似然比	24.219	30	0.762

表 3 川芎+甘草和甘草+石膏两组药对使用比较表

川芎+甘草	甘草+石膏		合计
	使用	不使用	
使用	30	37	67
不使用	20	254	274
合计	50	291	341

表 4 甘草+石膏和川芎+石膏两药对使用比较表

川芎+甘草	川芎+石膏		合计
	使用	不使用	
使用	32	18	50
不使用	16	275	291
合计	48	293	341

查 χ^2 界值表, 得 $P=0.8625>0.05$, 按 $\alpha=0.05$ 的水平, 不拒绝 H_0 , 差异无统计学意义, 尚不能认为两药对的使用率不相同。

(4)甘草+石膏与其他药对使用比较。

利用同样的方法, 对药对甘草+石膏分别与药对甘草+防风、川芎+细辛、川芎+防风、石膏+防风两两进行假设检验, 结果药对甘草+石膏、甘草+防风、川芎+细辛和川芎+防风两两间差异无统计学意义, 尚不能认为这些药对的使用率不相同; 但药对甘草+石膏与药对石膏+防风差异有统计学意义, 可以认为这两个药对的使用率不相同。

由以上假设检验和表 1 可知, 在治疗头痛的 341 个药方中, 药对川芎+甘草的使用率明显高于其他药对的使用率, 故可认为川芎+甘草为首选药对; 药对甘草+石膏、川芎+石膏、甘草+防风、川芎+细辛和川芎+防风的使用率没有统计学意义, 可认为这几组药对为常用药对。

三、讨论

借助古代方剂数据库检索病证的用药情况, 通过逻辑和频次考察, 可初步确认具体病证的常用药对。而统计分析则可将使用率没有显著差异的药对划归一类, 一并视为常用药对。这样, 药对甘草+石膏、川芎+石膏、甘草+防风、川芎+细辛和川芎+防风可确认为古代常用药对。

在治疗某一病证的所有方剂中, 药对使用频次最高者的使用率若与使用频次排第二位者的使用率显著不同, 前者可认定为治疗该病证的首选药对。治疗头痛的药对中可认为川芎+甘草为首选药对。

在治疗某一病证的所有药对中, 依次与使用率较高的药对进行配对卡方检验, 当出现使用率差异显著时, 该组合和其下组合一般不宜视为古代治疗该病证的常用药对。治疗头痛的石膏+防风和甘草+细辛等组合即属此类。

单纯使用逻辑判断、药物组合频次考察或药对使用率的统计分析, 可在一定程度上揭示古代药对的构成规律, 综合这些方法进行考察将提高论证的强度。不过, 当欲借鉴由此获取的药对时, 尚需结合现代临床经验做出综合判断。

本文统计分析使用的是卡方(χ^2)检验, 该方法

是英国统计学家 K.Pearson 于 1900 年提出的,以卡方分布和拟合优度检验为理论依据,是一种应用范围很广的统计方法。卡方检验可以应用于计数数据的分析,对于总体的分布不作任何假设。其应用包括两个及两个以上样本率或构成比比较的卡方检验、频数分布的拟合优度卡方检验和线性趋势卡方检验等。

参考文献

- 1 梁茂新,黄会生.《普济方》数据库管理系统(计算机软件著作权登记证书,软著登字第 0002781 号).中华人民共和国国家版权局,1998.
- 2 刘大海,李宁,晁阳,等. SPSS 15.0 统计分析从入门到精通.北京:清华大学出版社,2008:191~194.
- 3 李晓松主编.医学统计学(第二版).北京:高等教育出版社,2008:141~142.

Study on Combined Analytical Methods of Primary Choice and Commonly-used Paired Herbs of Ancient Symptoms

Liu Yanfen, Liang Maoxin

(College of Basic Medical Sciences, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

Abstract: The screening of primary choice and commonly-used paired herbs of symptoms become the focus of mining heritage of the ancient medicine. In this paper, besides the using of logical analysis and the frequency determination method, *Pu Ji Fang* Database Management System was also used. Drug use for headache and its similar symptoms was used as a model. The comparative analysis of chi-square test was established for utilization rate determination of drug combinations. This method provides a qualitative and quantitative method to determine paired herbs and may help us determine primary choice and commonly-used paired herbs of ancient symptoms. When referring to paired herbs results given by this method, comprehensive determination should be made in combination with modern clinical experiences.

Keywords: Symptom, primary choice paired herbs, commonly-used paired herbs, logical determination, statistical analysis

(责任编辑 李沙沙 张志华,责任译审 王 晶)