

汉代以来著名医家治疗痰饮用药规律的数据挖掘研究*

覃 堃^{1,3}, 施展^{2**}, 何庆勇¹, 但文超^{1,3}, 代 爽^{1,3}

(1. 中国中医科学院广安门医院 北京 100053; 2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所 北京 100700;
3. 北京中医药大学 北京 100029)

摘要:目的 探讨汉代以来著名医家治疗痰饮的方剂用药与组方规律,以期对痰饮临床治疗及中药新药研发提供参考。方法 收集整理汉代以来著名医家的痰饮论述与医案共涉及208首方剂,录入中医传承辅助系统(V2.5),采用改进的互信息法、关联规则、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类,进行痰饮数据库单药、对药、角药的统计、关联规则分析、提取核心组合与新方发现,进行数据挖掘研究。结果 最常见单药是半夏(117次,占56.25%);最常见对药是半夏-茯苓(62次,占29.81%);最常见角药是半夏-陈皮-茯苓(33次,占15.87%);关联度最高的药物组合是生姜+茯苓→半夏(置信度为0.8636);得到18组3味药的核心组合,核心药物为:半夏、茯苓、陈皮、生姜、甘草、桂枝等;得到治疗痰饮9个新候选处方。结论 提示今后痰饮治疗及新药研发时,单药、对药、角药优先考虑:半夏、陈皮、茯苓;配伍优先考虑:生姜、茯苓配伍半夏;核心方剂优先考虑:杏仁-麻黄-桑白皮;新候选处方优先考虑:杏仁、麻黄、桑白皮、阿胶、款冬花。

关键词:痰饮 用药规律 数据挖掘 关联规则 新药研究

doi: 10.11842/wst.20181102007 中图分类号: R33 文献标识码: A

“痰饮”概念首见于张仲景《金匮要略·痰饮咳嗽病脉证并治第十二》,有广义和狭义之分。痰饮既是病理产物,也是很多疾病的致病因素,存在于多个疾病的核心证候中,在人体生理、病理中占有重要位置,故有“百病多由痰作祟”之说,临床从痰饮论治多获良效。但由于痰饮致病的复杂性和相兼性,古代医家对其治疗认识不一,各有侧重,自仲景提出“病痰饮者,当以温药和之”指导总则后,不断有医家在此基础上创新完善,延伸出解表蠲饮、利水除饮、活血利水、实脾燥湿、滋肾化源等施治细则^[1]。本文采用中医传承辅助系统(V2.5),对汉代以来著名医家治疗痰饮方剂

进行数据挖掘分析,探索其治疗痰饮的用药与组方规律,以期对痰饮临床治疗及新药研发提供参考。

1 资料和方法

1.1 文献来源

文献来源于北京中医药大学图书馆《伤寒杂病论》、《备急千金要方》、《千金翼方》、《外台秘要》、《世医得效方》、《丹溪心法》、《太平惠民和剂局方》、《证治汇补》、《医学衷中参西录》、《柳选四家医案》、《王旭高临证医案》,共收录张仲景、孙思邈、王焘、危亦林、朱丹溪、李用粹、张锡纯、尤在泾、曹仁伯、张仲华、王旭

收稿日期:2018-11-02

修回日期:2019-10-10

* 国家自然科学基金委员会青年基金项目(81603610):基于AMPK介导的自噬调控肿瘤相关巨噬细胞极化探讨消水方治疗恶性胸腔积液的作用机制,负责人:施展;中国中医科学院名贵中药可持续利用能力建设项目(2060302):瓜蒌丹参颗粒的药效学研究,负责人:何庆勇;北京市科学技术委员会北京市科技新星计划(Z181100006218035):瓜蒌丹参颗粒对冠心病microRNA-155及其靶基因调控网络的研究,负责人:何庆勇。

** 施展,副研究员,主要研究方向:中医药治疗恶性肿瘤的临床及基础研究。

表1 汉代以来著名医家治疗痰饮常见单药(频次 ≥ 36)

序号	中药名称	频次/次	频率/%
1	半夏	117	56.25
2	茯苓	91	43.75
3	甘草	66	31.73
4	陈皮	63	30.29
5	白术	44	21.15
6	桂枝	44	21.15
7	生姜	41	19.71
8	杏仁	40	19.23
9	干姜	40	19.23
10	人参	36	17.31

表2 汉代以来著名医家治疗痰饮常见对药(频次 ≥ 28)

序号	对药配伍	频次/次	频率/%
1	半夏-茯苓	62	29.81
2	半夏-陈皮	50	24.04
3	半夏-甘草	39	18.75
4	陈皮-茯苓	39	18.75
5	甘草-茯苓	33	15.87
6	桂枝-茯苓	29	13.94
7	茯苓-干姜	28	13.46
8	生姜-半夏	28	13.46

高11位著名医家的痰饮论述及医案,涉及208首方剂,包含189味中药,药味最多的方剂32味,最少的1味,平均药味(6.659 ± 3.359)味。

1.2 文献检索与录入

在北京中医药大学图书馆历代医家著作中,以人工阅读检索的方式查找痰饮相关方剂及医案处方,凡篇名或主治中出现“痰饮”、“痰”及“饮”的方剂或医案处方均已纳入,建立痰饮方剂数据库,双人双机独立录入数据并审核,保证相异率控制在8%以下。

1.3 数据分析

中医传承辅助系统(V2.5)由中国中医科学院中药研究所与中国科学院自动化研究所共同开发,具有高效智能化的数据处理功能^[2],利用其“数据分析”模块下的“方剂分析”功能,依次进行药物统计、组方规律分析、新方发现。采用改进的互信息法、关联规则、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类,进行痰饮数据库单药、对药、角药的统计、关联规则分析、提取核心组合与新方发现^[3-8]。

2 结果

表3 汉代以来著名医家治疗痰饮常见角药(频次 ≥ 14)

序号	角药配伍	频次/次	频率/%
1	半夏-陈皮-茯苓	33	15.87
2	半夏-甘草-茯苓	23	11.06
3	生姜-半夏-茯苓	19	9.13
4	半夏-白术-茯苓	18	8.65
5	甘草-桂枝-茯苓	17	8.17
6	半夏-陈皮-甘草	16	7.69
7	半夏-桂枝-茯苓	16	7.69
8	半夏-茯苓-干姜	16	7.69
9	半夏-陈皮-白术	15	7.21
10	陈皮-白术-茯苓	14	6.73
11	半夏-甘草-桂枝	14	6.73

2.1 治疗痰饮常见单药

统计汉代以来著名医家治疗痰饮出现频次≥36的单药。常见单药有:半夏117次(占56.25%);茯苓91次(占43.75%);甘草66次(占31.73%);陈皮63次(占30.29%)。根据出现频次,由高到低排序(表1)。

2.2 治疗痰饮常见对药

在组方规律分析模块中,设置支持度个数为27,置信度为0.7,统计汉代以来著名医家治疗痰饮出现频次≥28的对药。常见对药有:半夏-茯苓62次(占29.81%);半夏-陈皮50次(占24.04%);半夏-甘草39次(占18.75%);陈皮-茯苓39次(占18.75%)。根据出现频次,由高到低排序(表2)。

2.3 治疗痰饮常见角药

在组方规律分析模块中,设置支持度个数为14,置信度为0.7,统计汉代以来著名医家治疗痰饮出现频次≥14的角药。常见角药有:半夏-陈皮-茯苓33次(占15.87%);半夏-甘草-茯苓23次(占11.06%);生姜-半夏-茯苓19次(占9.13%);半夏-白术-茯苓18次(占8.65%)。根据出现频次,由高到低排序(表3)。

2.4 基于关联规则的汉代以来著名医家治疗痰饮配伍规律

在组方规律分析模块中,设置支持度个数为16,置信度为0.7,发现10条关联规则。常见配伍有:生姜+茯苓→半夏,置信度为0.8636;陈皮+茯苓→半夏,置信度为0.8462;天南星→半夏,置信度为0.8421。根据置信度数值,由高到低排序(表4)。

2.5 基于复杂网络的汉代以来著名医家治疗痰饮配伍规律

基于复杂网络分析结果,汉代以来著名医家治疗痰饮的核心药物为:半夏、茯苓、陈皮、生姜、甘草、桂枝等(图1)。

表4 基于关联规则的汉代以来著名医家治疗痰饮配伍规律

序号	关联规则	置信度
1	生姜,茯苓→半夏	0.863 6
2	陈皮,茯苓→半夏	0.846 2
3	天南星→半夏	0.842 1
4	陈皮→半夏	0.793 7
5	细辛→甘草	0.761 9
6	陈皮,甘草→半夏	0.761 9
7	半夏,白术→茯苓	0.750 0
8	半夏,桂枝→茯苓	0.727 3
9	白芍→茯苓	0.724 1
10	甘草,桂枝→茯苓	0.708 3

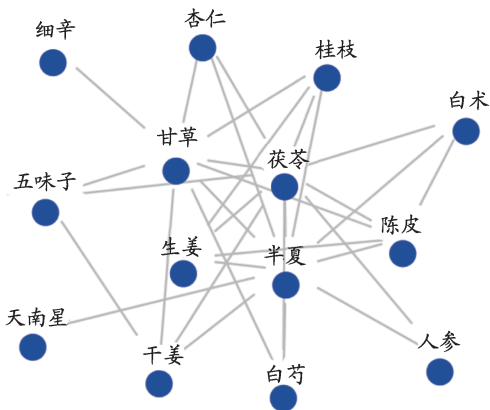


图1 汉代以来著名医家治疗痰饮的核心药物复杂网络展示

表5 用于痰饮新方聚类的核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	杏仁-麻黄-桑白皮	10	阿胶-款冬花-麻黄
2	党参-核桃仁-紫石英	11	补骨脂-牛膝-沙苑子
3	熟地黄-牛膝-石斛	12	熟地黄-牛膝-沙苑子
4	青皮-木香-三棱	13	青皮-木香-高良姜
5	甘遂-半夏-芫花	14	半夏-陈皮-茯苓
6	柴胡-槟榔-鳖甲	15	柴胡-槟榔-紫苏
7	川贝母-阿胶-款冬花	16	川贝母-阿胶-地黄
8	生姜-款冬花-肉桂	17	生姜-肉桂-干姜
9	生姜-桂枝-肉桂	18	生姜-桂枝-制附子

2.6 基于熵方法的汉代以来著名医家治疗痰饮核心组合及新方提取

根据方剂数量、经验判断及不同参数提取的数据预读,设置相关度为7,惩罚度为3,进行复杂系统熵聚类分析,得到175组2味药核心组合。再点击“提取组合”按钮,运用无监督的熵层次聚类算法,得到用于新方聚类的18组3味药核心组合(表5)。将表5运用空

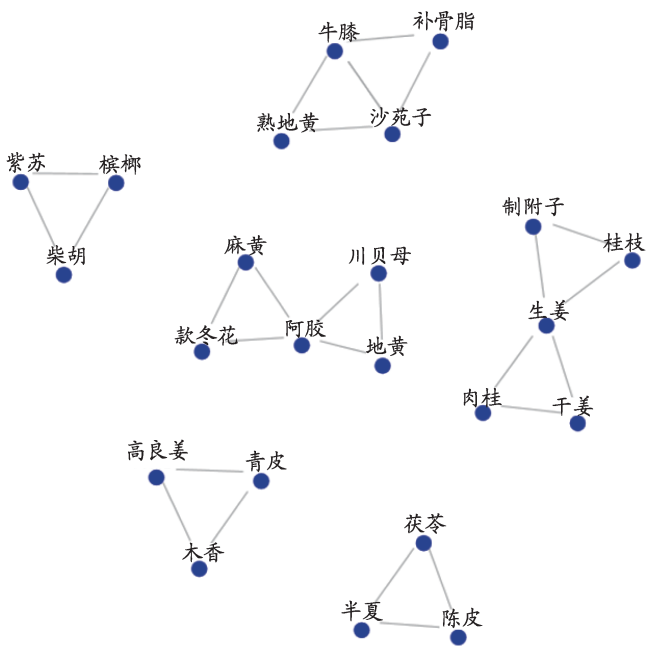


图2 核心组合网络展示

表6 基于熵层次聚类的痰饮新候选处方

序号	新方组合
1	杏仁、麻黄、桑白皮、阿胶、款冬花
2	党参、核桃仁、紫石英、补骨脂、牛膝、沙苑子
3	熟地黄、牛膝、石斛、沙苑子
4	青皮、木香、三棱、高良姜
5	甘遂、半夏、芫花、陈皮、茯苓
6	柴胡、槟榔、鳖甲、紫苏
7	川贝母、阿胶、款冬花、地黄
8	生姜、款冬花、肉桂、干姜
9	生姜、桂枝、肉桂、制附子

间网络图展示(图2)。

基于熵层次聚类,将表5中核心组合再进一步组合,得到9个新候选处方,结果如表6所示。将表6运用空间网络图展示(图3)。

3 讨论

痰饮指人体脏腑功能失调,水液输布运化失常所形成的病理产物,可由外感内伤等多种因素引起,其在体内无处不到,或内停于脏腑,或流窜于经络,所致病症各异,出现喘满、咳嗽、头眩、心悸等多方面症状。《素问·经脉别论》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”提示痰饮产生与肺脾肾三脏的功能失常密切相关。后世医家对痰饮的病因病机、临床表

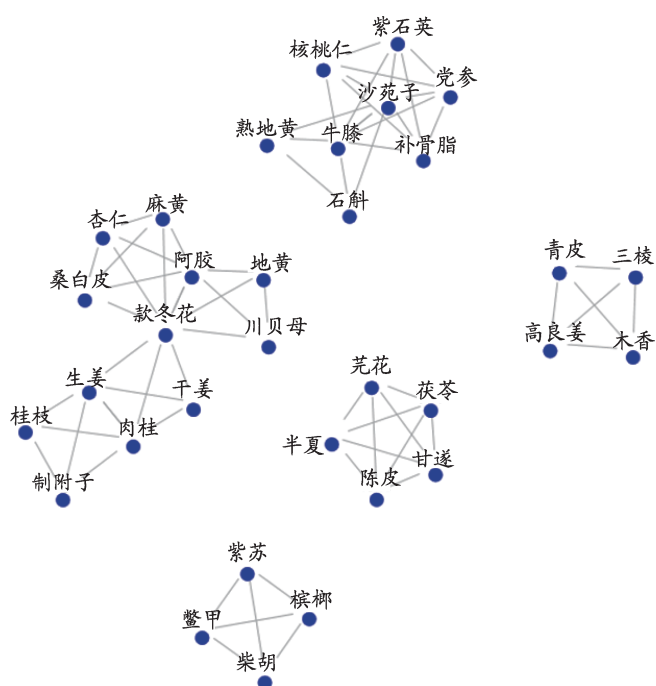


图3 新候选处方组合网络展示

现、治则治法与方药进行了总结与创新,对痰、饮提出了更详细的分类及分治原则,如《金匱要略》明确了“四饮”分类、痰饮成因、症状、治则和方药。朱丹溪继承医圣对痰饮的认识,其痰饮论述最为著名,对后世影响颇大,张景岳进一步继承发扬朱丹溪痰饮学说,开启了痰饮治疗的新纪元^[9]。著名医家的论述与方药,为现代临床治疗痰饮、研究开发新药提供了指导思想和宝贵经验。

本研究发现汉代以来著名医家治疗痰饮主要单药:半夏、茯苓、甘草、陈皮,与本草文献记载及现代药理研究结论相符。如《本草备要》说半夏:“除湿化痰”,多个实验证明半夏能提高小鼠气管酚红分泌量,具有祛痰作用^[10];《名医别录》记载茯苓“治疗大腹淋漓,膈中痰水,水肿淋结”,现代药理学研究表明,茯苓具有明显的利尿作用,可利水消肿^[11];《医宗必读》说橘皮:“清痰理气”,现代研究表明陈皮挥发油能够松弛气管平滑肌,且对肠平滑肌具有双向调节作用^[12]。主要对药:半夏-茯苓、半夏-陈皮、半夏-甘草、陈皮-茯苓;主要角药:半夏-陈皮-茯苓、半夏-甘草-茯苓、生姜-半夏-茯苓、半夏-白术-茯苓,主要对药和角药均为《太平惠民和剂局方》中二陈汤的组成药物及主治配伍,具有燥湿化痰、理气和中之功效。基于关联规则,发现配伍规律:生姜+茯苓→半夏、陈皮+茯苓→

半夏、天南星→半夏等,以半夏为核心,配伍生姜、陈皮、茯苓、天南星等不同药物。基于复杂网络,发现核心药物:半夏、茯苓、陈皮、生姜、甘草、桂枝等,均为二陈汤、苓桂术甘汤等痰饮治疗经典名方的组成药物。上述研究结论相互印证,且与相关报道^[13]基本相符,提示临床治疗痰饮以燥湿化痰、健脾理气及温阳利水为主要治法,多使用二陈汤、苓桂术甘汤类方,符合“以温药和之”之旨。

本研究发现治疗痰饮的9个新候选处方,方1由杏仁、麻黄、桑白皮、阿胶、款冬花组成,其中麻黄、杏仁为三拗汤的核心药物,可用于风寒束肺之痰饮;方2由党参、核桃仁、紫石英、补骨脂、牛膝、沙苑子组成,核桃仁、补骨脂为青娥丸的核心药物,偏于补肾温肺,方3由熟地黄、牛膝、石斛、沙苑子组成,偏于滋阴润肺,两方皆偏补益,可用于肺肾两虚之痰饮;方4由青皮、木香、三棱、高良姜组成,方6由柴胡、槟榔、鳖甲、紫苏组成,青皮、木香、柴胡、槟榔、紫苏为理气行滞之品,三棱、鳖甲为破瘀行血之药,两方可用于气滞血瘀之痰饮;方5由甘遂、半夏、芫花、陈皮、茯苓组成,甘遂、芫花为十枣汤的核心药物,半夏、陈皮、茯苓为二陈汤的核心药物,可用于水饮壅盛之痰饮;方7由川贝母、阿胶、款冬花、地黄组成,肺肾同治,金水相生,可用于阴虚痰热之痰饮;方8由生姜、款冬花、肉桂、干姜组成,方9由生姜、桂枝、肉桂、制附子组成,两方皆偏温热,可用于阳虚湿盛之痰饮。上述新候选处方提示,痰饮治疗并非一味而盲目地使用“温药”,而是在明确疾病不同部位及临床特点的基础上,辨证采用“行、消、开、导、清”等不同治疗方法,遣方用药或寒温并用、或攻补兼施、或表里兼具,重点在于“和之”^[14]。

针对上述数据,目前多采用关联分析法,包括Apriori模型分析法^[15]、FP-Growth算法^[16]等,但关联规则仅分析支持度与置信度,且计算量增长严重,难以确定正确的数据,容易忽略稀有数据^[17]。本研究采用中医传承辅助系统(V2.5),所使用的复杂系统熵聚类方法^[3],是一种非监督的模式发现算法,能从海量数据中提取出信息量最大的组合,适用于高度离散性数据,相较于关联分析法具备一定优势,可定性、定量挖掘药物间相关性以及隐藏于方剂配伍中未被重视的核心药物及新方组合。但由于本研究采用人工阅读检索方式收集数据,样本量较少且存在局限性,也未对方剂及处方中药性、功效、主治证候等方面进行深入探讨,可能导致分析结果偏倚。今后研究可在中医

文献大数据的基础上,运用人工智能及网络信息学等技术方法,进行中医证候及药理药效学等系统分析,

从而得出更加可靠的结论。

参考文献

- 1 李晓晨,张杰.痰饮源流考与临床应用.上海中医药杂志,2018,52(1):40-42.
- 2 杨洪军,唐仕欢,卢朋.中医传承辅助平台的开发与应用.福州:福建科学技术出版社,2013:5-11.
- 3 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等.基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路.世界科学技术-中医药现代化,2009,11(2):225-228.
- 4 Zhong XX, He QY, Liao JQ, *et al.* The compatibility law of Chinese patent medicines for the treatment of coronary heart disease angina pectoris based on association rules and complex Network. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(6): 9418-9424.
- 5 刘旭东,何庆勇,吴海芳,等.汉代以来著名医家治疗眩晕方剂用药规律的数据挖掘研究.北京中医药大学学报,2016,39(11):920-925.
- 6 吴海芳,何庆勇,廖江铨,等.汉以降著名医家胸痹学术思想数据挖掘研究.世界科学技术-中医药现代化,2017,19(4):674-679.
- 7 钟小雪,何庆勇,尹湘君,等.治疗冠心病方剂用药规律的数据挖掘研究.北京中医药大学学报,2017,40(4):344-349.
- 8 马思佳,张文静,盛佳威,等.基于中医传承辅助系统的治疗胆结石组方规律分析.河北中医药学报,2018,33(1):36-39+59.
- 9 席崇程,刘齐,张杰,等.浅谈朱丹溪与张景岳痰饮思想之异同.北京中医药大学学报,2017,40(11):898-901.
- 10 张明发,沈雅琴.半夏提取物对呼吸和消化系统药理作用的研究进展.抗感染药学,2017,14(8):1457-1462.
- 11 岳美颖.茯苓主要药理作用及临床应用.亚太传统医药,2016,12(7):68-69.
- 12 李晓芳,张健康,王慧鸾,等.陈皮的研究进展.江西中医药,2014,45(3):76-78.
- 13 叶莹.基于数据挖掘技术的痰、饮辨证论治规律的比较研究.成都:成都中医药大学博士学位论文,2011.
- 14 刘红宇,丘梅清.论“病痰饮者,当以温药和之”.陕西中医,2017,38(9):1273-1274.
- 15 戴斌,陈竞伟,张晖.基于数据挖掘的《临证指南医案》痰饮病用药组方规律研究.浙江中医药大学学报,2018,42(10):854-857.
- 16 杨涛,陆明,朱垚.基于FP-Growth的中医药数据关联分析平台的设计和实现.时珍国医国药,2016,27(12):3050-3052.
- 17 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.中国中药杂志,2014,39(4):614-617.

Ancient TCM doctors' views on treatment of phlegm-retained fluid since Han Dynasty: a data mining research

Qin Kun¹, Shi Zhan², He Qingyong¹, Dan Wenchao¹, Dai Shuang¹

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract: Objective To investigate famous ancient traditional Chinese medicine (TCM) doctors' prescribing herbal medicines for treatment of phlegm-retained fluid since the Han Dynasty, so as to provide basis for clinical treatment on phlegm-retained fluid as well as for researching and developing new medicines for treating phlegm-retained fluid. Methods A total of 208 TCM prescriptions were collected and input into TCM Inheritance Auxiliary Platform Version 2.5. Using the method of improved mutual information entropy clustering, association rules, complex systems entropy clustering and unsupervised entropy hierarchical clustering, the single drug, pairs of drugs, triangle drugs, association rules of drugs, evolution and extraction of combination of the core drugs, and prescriptions newfound were analyzed. Results The most commonly used herbal medicine was Banxia (117, 56.25%), and the most common pair of drugs was Banxia-Fuling (62, 29.81%), the most common triangle drugs was Banxia-Chenpi-Fuling (33, 15.87%). The drugs combination with high correlation was Shengjiang-Fuling→Banxia, with confidence of 0.863 6. Altogether 18 sets of triangle drugs were extracted, in which the core drugs were Banxia, Fuling, Chenpi, Shengjiang, Gancan, Guizhi. And 9

new prescriptions were available. Conclusion For research and development of new drugs on treating phlegm-retained fluid, Banxia, Chenpi and Fuling should be considered first; prior compatibility rules are Shengjiang, Fuling with Banxia; Xingren, Mahuang and Sangbaipi should be the core formula drugs; when formulate a new prescription, Xingren, Mahuang, Sangbaipi, E'jiao and Kuandonghua deserve the priority.

Keywords: phlegm-retained fluid, medication rules, data mining, association rules, new drug research

(责任编辑: 闫 群, 责任译审: 钱灵姝)