

引用:钟秀玉,张建. 基于数据挖掘探寻孙思邈治疗小儿病症用药规律[J]. 湖南中医杂志,2023,39(7):35-40.

基于数据挖掘探寻孙思邈治疗小儿病症用药规律

钟秀玉,张 建

(河南中医药大学儿科医学院,河南 郑州,450046)

[摘要] 目的:探寻唐代名医孙思邈在《备急千金要方》《千金翼方》中治疗小儿病症的用药经验及处方规律,以期指导儿科临床实践。方法:收集孙氏二书中治疗小儿病症的口服方药,建立数据库,利用 IBM SPSS Statistics 26、Microsoft Excel 进行药物使用频次及性味归经频次统计;使用 R4. 2. 0 apriori 函数进行关联分析;利用 IBM SPSS Modeler 18. 0、Cytoscape 3. 9. 0 构建核心中药共现网络;并利用 IBM SPSS Statistics 26 对核心中药进行无监督的系统聚类分析。结果:共筛选纳入方剂 102 首,涉及中药 168 味,药物使用累计频次达 699 次,使用频次 ≥ 15 次的有甘草、大黄、桂心、黄芩、芍药、麻黄、苦杏仁、石膏。药物四气以寒性居多、温性次之;药味以苦、辛、甘为主;归经主要集中在肺、肝、胃、脾、心经。支持度最高的药对为黄芩-大黄(支持度 21. 57%);常用的角药有大黄、甘草-黄芩(支持度 14. 71%,置信度 71. 43%),茯苓、芍药-大黄(支持度 8. 82%,置信度 100. 00%)等。聚类分析得到的潜在处方有“桂心、紫菀、生姜、半夏、苦杏仁”“石膏、甘草、麦冬、芒硝”等。结论:通过对《备急千金要方》《千金翼方》中小儿处方用药分析,发现孙氏治疗小儿病症往往遵循“病证结合、重视脏腑辨证”“寒温并用以调阴阳”“攻补兼施以祛邪扶正”的用药规律及学术思想。

[关键词] 孙思邈;小儿病症;数据挖掘;用药规律;《备急千金要方》;《千金翼方》

[中图分类号] R272 **[文献标识码]** A **DOI:** 10. 16808/j. cnki. issn1003-7705. 2023. 07. 009

Medication rule of Sun Simiao in treatment of infantile diseases: A study based on data mining

ZHONG Xiuyu, ZHANG Jian

(School of Pediatrics, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the medication experience and prescription rule of Sun Simiao, a famous doctor in Tang Dynasty, in the treatment of infantile diseases in Valuable Prescriptions for Emergency and A Supplement to Recipes Worth A Thousand Gold, and to guide the clinical practice of pediatrics. Methods: Oral prescriptions for the treatment of infantile diseases were collected from the above two books to establish a database, and IBM SPSS Statistics 26 and Microsoft Excel were used for the statistical analyses of drugs in terms of frequency, nature, taste, and meridian entry; R4. 2. 0 apriori function was used for association analysis; IBM SPSS Modeler 18. 0 and Cytoscape 3. 9. 0 were used to construct a co-occurrence network of core traditional Chinese medicine (TCM) drugs; IBM SPSS Statistics 26 was used to perform a unsupervised hierarchical cluster analysis of core TCM drugs. Results: A total of 102 prescriptions were included, involving 168 TCM drugs; the total frequency of drugs was 699, and the drugs with a frequency of use of ≥ 15 were Radix Glycyrrhizae, Rheum officinale, Cortex Cinnamomi, Scutellaria baicalensis, Paeonia lactiflora Pall., Herba Ephedrae, Semen Armeniacae Amarum, and gypsum. Most drugs were cold in nature, followed by those of a warm nature, and most drugs had a bitter, pungent or sweet taste

基金项目: 河南省中医管理局中医优势病种科研创新项目(CZ0261-32)

第一作者: 钟秀玉,女,2020 级硕士研究生,研究方向:中医儿科学(肾病方向)

通信作者: 张建,男,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治小儿肾脏疾病,E-mail: zhangjiantg@126. com

and mainly entered the lung, liver, stomach, spleen, and heart meridians. The drug combination of *Scutellaria baicalensis*-*Rheum officinale* had the highest degree of support (21.57%), and the commonly used combinations of three drugs included *Rheum officinale*-*Radix Glycyrrhizae*-*Scutellaria baicalensis* (with a degree of support of 14.71% and a degree of confidence of 71.43%) and *Poria cocos*-*Paeonia lactiflora* Pall.-*Rheum officinale* (with a degree of support of 8.82% and a degree of confidence of 100.00%). Cluster analysis obtained the potential prescriptions including “*Cortex Cinnamomi*-*Aster tataricus*-ginger-*Pinellia ternate*-*Semen Armeniacae Amarum*” and “*gypsum*-*Radix Glycyrrhizae*-*Radix Ophiopogonis*-mirabilite”. Conclusion: The analysis of the prescriptions for pediatric patients in Valuable Prescriptions for Emergency and A Supplement to Recipes Worth A Thousand Gold shows that the treatment of infantile diseases by Sun Simiao often follows the medication rule and academic thinking of “combining disease and syndrome, emphasizing syndrome differentiation based on viscera and bowels” “using both warm and cold drugs to regulate Yin and Yang”, and “combining tonification and purgation to eliminate pathogen and strengthen vital Qi”.

[**Keywords**] Sun Simiao; infantile diseases; data mining; medication rule; Valuable Prescriptions for Emergency; A Supplement to Recipes Worth A Thousand Gold

孙思邈是我国唐代著名的药物学家和医学家,他的医学成就对中医学的发展有着深远的影响^[1]。其生平著有《备急千金要方》和《千金翼方》二书,书中全面记录了孙思邈治疗临床各科疾病的理法方药等医学思想。他在书中首次主张妇人与儿童疾病要单独设科,认为这是“崇本之意”,提出“生民之道,莫不以养小为大。若无于小,卒不成大”^[2]的思想,并十分重视小儿病症的诊治。他在《备急千金要方》将小儿病分为9门,列方325首,《千金翼方》“小儿卷”又载方75首,共380首,“千金方”不仅汇总了孙思邈及唐以前的儿科诊疗经验,更是记载了多首治疗儿科病症的有效方药。本研究拟通过数据挖掘分析方法,对孙氏《备急千金要方》《千金翼方》二书中所记载的儿科方药进行分析,以探寻孙思邈治疗儿科病症处方的用药规律,以期为儿科临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以人民卫生出版社2014年出版的《备急千金要方校释》^[2]及该社同年出版的《千金翼方校释》^[3]为方药来源书籍。其中《备急千金要方校释》第五卷(少小婴孺方)全文及《千金翼方校释》第十一卷(小儿)前两节方药为具体方药的数据来源。

1.2 纳入标准 1)药用方法为内服,但不作剂型限制,如汤剂、丸剂、散剂等均予以纳入;2)方剂药味≥2味;3)方药煎服法所涉及药物不予以纳入,如蜜、酒、生姜等;4)原文所述处方加减用药暂不予以纳入,仅

纳入单独列出的处方条目,如《备急千金要方》第五卷第三节惊痫篇“龙胆汤”条目载:“若必知客忤及有魅气者,可加人参当归,各如龙胆多少也”^[2],其中“人参、当归”不予以纳入“龙胆汤”方中。

1.3 排除标准 1)药用方法为外用,如汤浴、膏摩、药敷等;2)《千金翼方》与《备急千金要方》所载方药相同且主治病症描述相同则仅纳入1次;3)不符合现代药用习惯及科学的方药,如乱发、烧衣带等。

1.4 术语规范 采用双人单独依据纳排标准录入Microsoft Excel表格后并校对的方法,以形成最终分析所需的数据库。对数据库所记录方药的名称、性味、归经予以规范,以《中华人民共和国药典·一部》^[4]为准,其中未记载的药物参照《中药学(新世纪第四版)》^[5]、《中药大辞典(第2版)》^[6]进行规范。部分药物规范化示例:将“槲皮”改为“黄柏”,“乌贼鱼骨”改为“海螵蛸”等。根据纳排标准筛选纳入的方药中涉及“桂类”药物的方剂共35首,其中标注为“桂心”的34首,另外一首标注为“桂枝”。通过文献查阅了解“桂类”药物的历史名称及使用情况的演变,“千金方”所载“桂心”及“桂枝”均实指肉桂去掉木栓层的树皮制品,既非全嫩枝入药的“桂枝”,也有别于未去上皮的“肉桂”,故性味归经统计时以药典所载肉桂的性味归经予以统计,但药物名称统一记为“桂心”以示区别^[7-9]。

1.5 数据分析 采用IBM SPSS Statistics 26、Microsoft Excel对纳入方药进行药物使用频次、性味、

归经的统计分析;使用 R4.2.0 apriori 函数对方用药进行关联规则分析,以获得常用药对及角药组合;使用 IBM SPSS Modeler 18.0 进行中药共现网络分析并使用 Cytoscape3.9.0 基于网络拓扑参数值筛选核心中药共现网络;并利用 IBM SPSS Statistics 26 对筛选获得的核心中药网络基于 phi 相关系数及类平均法(组内联结法)进行无监督的系统聚类分析以获得潜在新方组合。

2 结 果

2.1 药物使用频次分析 根据纳排标准筛选,最终纳入方剂 102 首,涉及中药 168 味,所纳方剂药味个数最多为 16 味,方剂平均药味数为 (7.00 ± 3.67) 味。所涉中药使用累计频次达 699 次,使用频次 ≥ 10 次的中药有 17 味(见表 1),其中使用频次 ≥ 15 次的分别是甘草(43 次,6.15%)、大黄(39 次,5.58%)、桂心(35 次,5.01%)、黄芩(29 次,4.15%)、芍药(21 次,3.00%)、麻黄(17 次,2.43%)、苦杏仁(15 次,2.15%)、石膏(15 次,2.15%)。

表 1 使用频次 ≥ 10 次的药物

序号	中药名称	频数/次	频率/%	序号	中药名称	频数/次	频率/%
1	甘草	43	6.15	10	茯苓	13	1.86
2	大黄	39	5.58	11	人参	13	1.86
3	桂心	35	5.01	12	柴胡	12	1.72
4	黄芩	29	4.15	13	麦冬	12	1.72
5	芍药	21	3.00	14	当归	11	1.57
6	麻黄	17	2.43	15	芒硝	11	1.57
7	苦杏仁	15	2.15	16	生姜	11	1.57
8	石膏	15	2.15	17	细辛	11	1.57
9	升麻	14	2.00				

2.2 药物性味归经分析 对纳入方剂所涉及的 168 味中药的性味归经进行查询,排除 17 味性味归经信息不全的中药(扁豆藤、鳖头、杜蘅、韭根、李根、龙角、芦竹箨、驴毛、驴乳、麦曲、莽草、松萝、桃白皮、天胡荽、吴茱萸根、猪乳、猪脂膏),对剩余的 153 味中药进行性味归经频次统计。结果显示,药物四气以寒性药物最多,频次达 71 次(46.41%),其次为温性药物,使用频次 49 次(32.03%);药物五味以苦(69 次,29.74%)、辛(64 次,27.59%)、甘味(58 次,25%)为主;药物归经主要集中在肺(62 次,15.98%)、肝(59 次,15.21%)、胃(58 次,14.95%)及脾、心经(均为 50 次,12.89%)。(见图 1~3)。

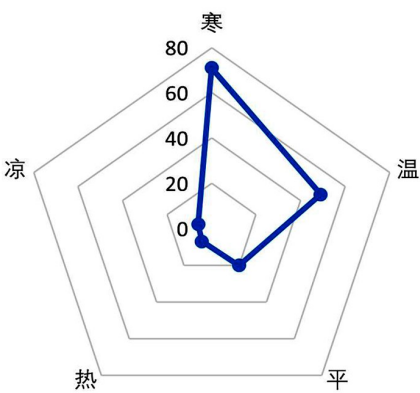


图 1 药物四气雷达图

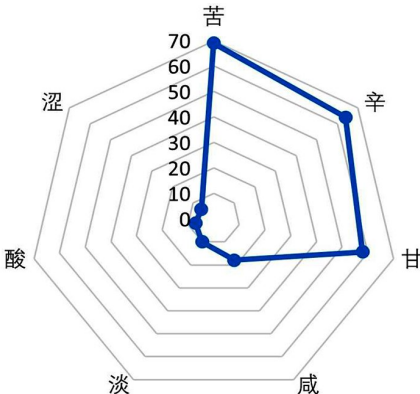


图 2 药物五味雷达图

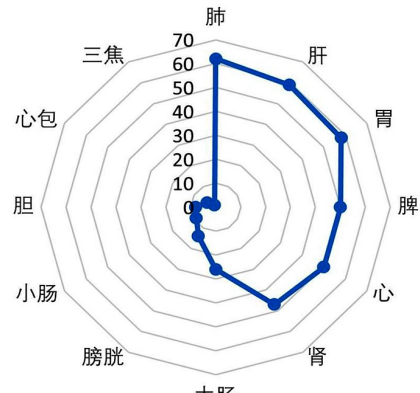


图 3 药物归经雷达图

2.3 处方用药关联规则分析 利用 R4.2.0 arules 包的 apriori 函数对 102 首处方的组成药物进行关联规则分析。其中最小支持度设置为 7.5%,表示频繁项集中药物的共现概率 ≥ 7.5%;最小置信度设置为 70%,即前项中药出现后其后项中药出现的条件概率 ≥ 70%;规则最小长度设置为 2、最大设置为 3,最终共获得 21 项关联规则,其中包括对药关联规则 11 组、角药关联规则 10 组,分别按照提升度进行降序排序。(见图 4,表 2~3)

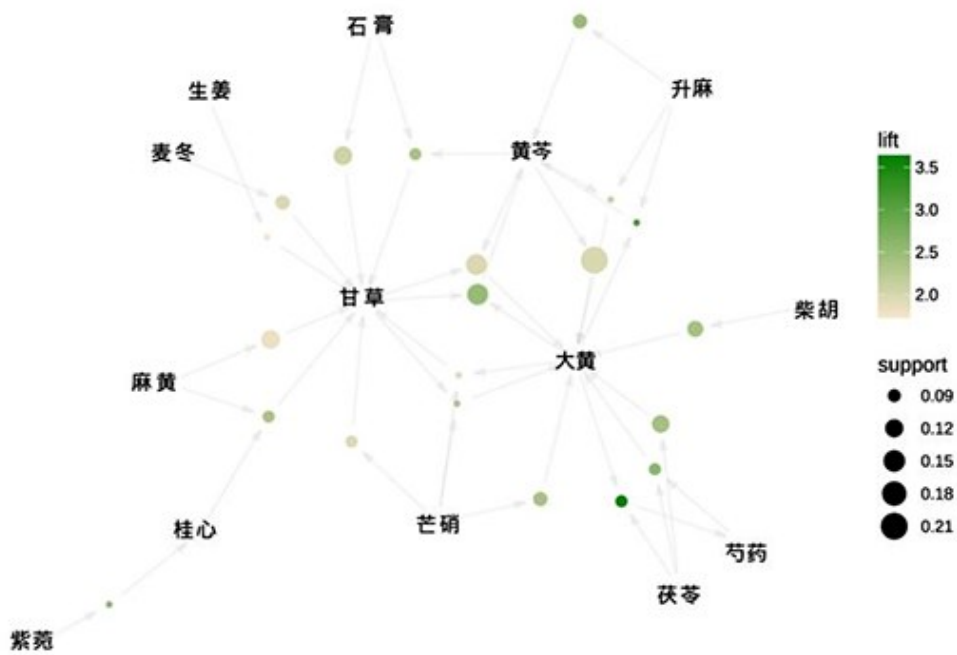


图 4 关联规则网络图(支持度 $\geq 7.5\%$,置信度 $\geq 70\%$)

表 2 对药关联规则(支持度 $\geq 7.5\%$,置信度 $\geq 70\%$)

前项	后项	支持度/%	置信度/%	提升度
紫菀	桂心	7.84	88.89	2.59
升麻	黄芩	9.80	71.43	2.51
茯苓	大黄	11.76	92.31	2.41
柴胡	大黄	10.78	91.67	2.40
芒硝	大黄	9.80	90.91	2.38
石膏	甘草	12.75	86.67	2.06
黄芩	大黄	21.57	75.86	1.98
麦冬	甘草	9.80	83.33	1.98
芒硝	甘草	8.82	81.82	1.94
麻黄	甘草	12.75	76.47	1.81
生姜	甘草	7.84	72.73	1.73

表 3 角药关联规则(支持度 $\geq 7.5\%$,置信度 $\geq 70\%$)

前项	后项	支持度/%	置信度/%	提升度
大黄,升麻	芍药	8.82	75.00	3.64
大黄,升麻	黄芩	7.84	88.89	3.13
茯苓,芍药	大黄	8.82	100.00	2.62
大黄,甘草	黄芩	14.71	71.43	2.51
黄芩,石膏	甘草	8.82	100.00	2.37
桂心,麻黄	甘草	8.82	100.00	2.37
甘草,芒硝	大黄	7.84	88.89	2.32
黄芩,升麻	大黄	7.84	80.00	2.09
甘草,黄芩	大黄	14.71	75.00	1.96
大黄,芒硝	甘草	7.84	80.00	1.90

2.4 中药核心共现网络构建 利用 IBM SPSS Modeler 18.0 对 102 首处方进行中药共现网络分

析,共获得 1645 组共现药组,将共现频次 ≥ 3 次的 数据导入 Cytoscape3.9.0 初步绘制中药共现复杂网 络,使用 Analyze Network 插件计算获得该网络拓扑 参数“度值(Degree)”“接近度(Closeness Centrali- ty)”,参数值越大代表网络节点越重要。筛选获得 Degree(降序排序)排前 23 的中药节点($Degree \geq 6$) 绘制核心共现网络图,其中节点面积越大、颜色越 深代表 Degree 值越大,边的线条越粗代表共现频次 越高。(见图 5)

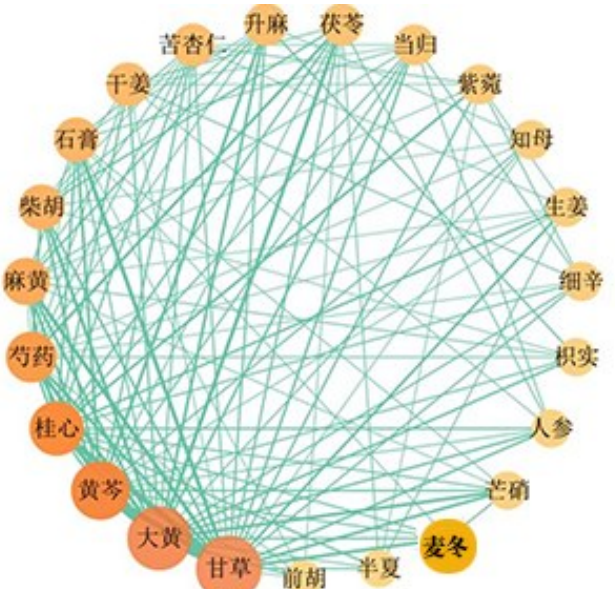


图 5 中药核心共现复杂网络图

2.5 核心中药潜在新方挖掘 利用 IBM SPSS Statistics 26 对“2.4 项”下获得的核心中药共现网络中的 23 味核心药物进行无监督的系统聚类分析,其中指标间的相似性度量依据 Phi 相关性、簇间距离依据类平均法(组内联结法)计算,最终获得 23 味核心药物聚类谱系图(见图 6)。当重新标度距离设为 18 时,系统聚类共形成 5 个分类簇,每个分类簇的具体药物组成见表 4,其网络连接图见图 7。

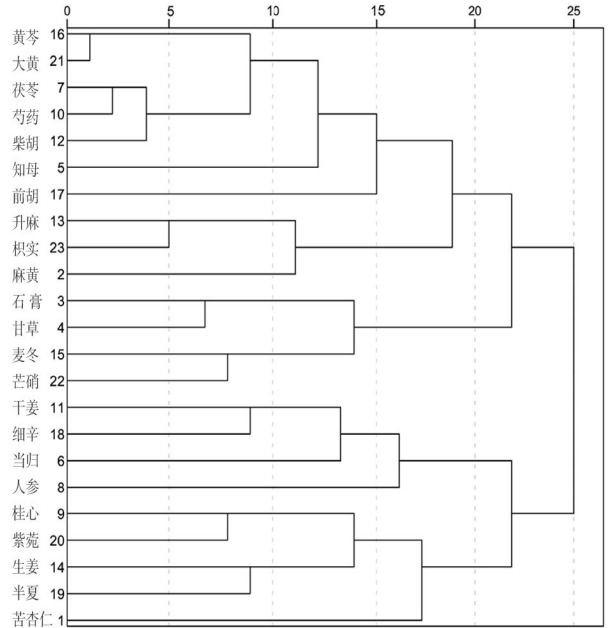


图 6 23 味核心药物聚类谱系图

表 4 23 味核心药物聚类分析结果

聚类簇	药物组成	药味数/味
1	黄芩、大黄、茯苓、芍药、柴胡、知母、前胡	7
2	升麻、枳实、麻黄	3
3	石膏、甘草、麦冬、芒硝	4
4	干姜、细辛、当归、人参	4
5	桂心、紫菀、生姜、半夏、苦杏仁	5

3 讨 论

唐代名医孙思邈的《备急千金要方》《千金翼方》是我国中医学发展中具有代表性的巨著,系统总结了自内经时代至唐朝的医学成就。书中不仅汇总了唐代之前的诊法、辨证等医学基础理论,亦收集了大量临床各科的有效方药。难能可贵的是该书首次对小儿病症单独设科,系统阐述了小儿的生理病理及诊疗经验,所收集的大量小儿方为后世儿科病症的诊治提供了参考。本研究正是通过对孙氏二书中记录的小儿口服方药进行分析,探寻孙思邈治疗儿科病症的用药规律。基于纳排标准最

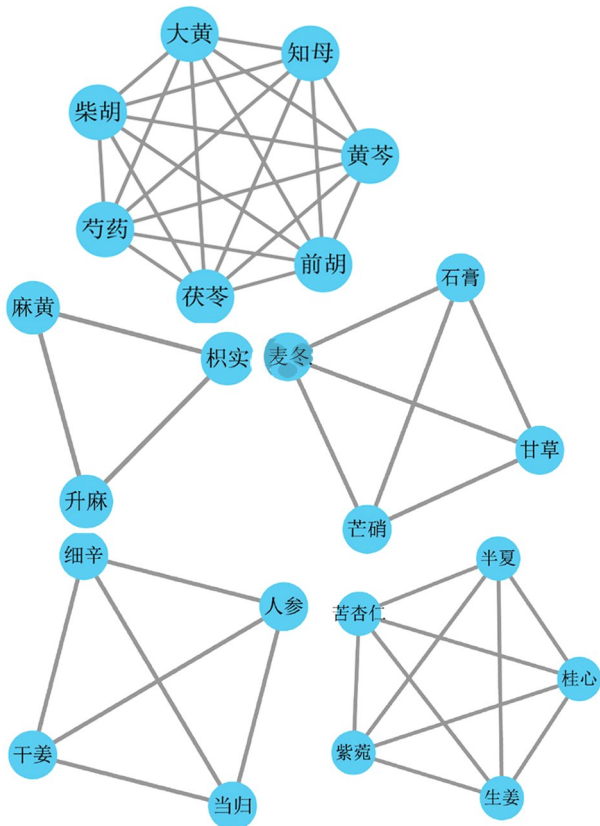


图 7 23 味核心药物聚类簇(距离 = 18)网络连接图

终共纳入 102 首处方、涉及 168 味中药,利用多种统计模型分析发现,孙氏治疗小儿病具有以下用药规律。

3.1 病证结合、重视脏腑辨证 脏腑辨证是以《黄帝内经》中“藏象学说”为理论基础,根据脏腑的生理功能和病理特点以辨别疾病性质而施以用药的方法。孙思邈在治疗小儿病症时往往将辨病与辨证相结合,且十分重视脏腑辨证的应用。小儿肺脏娇嫩、卫外功能尚不完善,易受外邪侵袭而发为咳嗽,“千金方”对于小儿咳嗽的辨治即体现了孙思邈“病症结合、以脏腑辨证为核心”的学术思想。根据小儿咳嗽肺寒肺热辨证的不同,分别予以“紫菀汤、五味子汤”或“麻黄汤方”治之,如文中记载“紫菀汤治小儿中冷及伤寒暴嗽,或上气喉咽鸣,气逆,或鼻塞清水出”^[2],“麻黄汤方治少小伤寒,发热咳嗽,头面热者”^[2]。具体用药肺寒咳嗽多配用“细辛、干姜”温肺化饮,“紫菀、半夏、杏仁”化痰止咳;肺热咳嗽则配以“麻黄、石膏、杏仁、甘草”,取“麻杏甘石汤”之义以清泻肺热止咳。聚类分析中的新方“类 4”“类 5”即符合“肺寒咳嗽”用药,类 3 则可用于治疗“肺热咳嗽”。

3.2 寒温并用以调阴阳 通过对孙思邈《备急千金要方》《千金翼方》二书中口服方药的分析,发现其在治疗小儿病症时寒凉药物使用频次仅稍高于温热药物使用频次。孙思邈治疗小儿病症时虽然喜用“大黄、芒硝、黄芩、石膏”等寒凉之品,但方中往往会配以“桂心、干姜”等辛温之物,这与小儿“稚阴稚阳、易寒易热”的生理病理特点相符,于苦寒之品中佐以辛温之物,以防药用太过寒凉而损伤小儿正气。如治疗“小儿伤寒、鼻衄身热呕逆”^[2]的麦门冬汤方,用“麦冬、石膏、寒水石”清肺胃之热的同时佐以桂心以防寒凉太过;又如治“少小癖实壮热,食不消化,中恶忤气”^[2]的“牛黄鳖甲丸”,方中使用“小承气”苦寒泻下、行气消痞,又伍以“桂心、干姜”寒热并用。恰如钱乙所言:“小儿多未能言,言亦未足取信,其难四也。脏腑柔弱,易虚易实,易寒易热”^[10],因此用药需寒温并用以协调阴阳。中药核心共现复杂网络显示的寒热配伍药组尚有“桂心-黄芩”“桂心-芒硝”“干姜-芍药”等。

3.3 攻补兼施以祛邪扶正 同样基于“脏腑娇嫩、形气未充”之生理特点,小儿感邪患病后“易虚易实”,孙思邈在药物运用方面多于祛邪的同时辅予“参、苓、草、桂”扶助正气,以求攻补兼施、祛邪不伤正。如书中记载治疗“五六岁儿温壮,腹中急满,息不利”^[2]的竹叶汤方,方中予“竹叶、知母、栝楼根”清热泻火,予黄芩配伍半夏、大黄辛开苦降、清泻中焦之热,同时配伍“人参、茯苓、甘草、桂心”以防清热攻下太过而损伤正气。《千金翼方》载“人参可补五脏,安精神”“茯苓开胸膈,调脏气”“甘草可解百药毒”“桂心甘辛大热,宣导百药”^[3]。关联分析中显示的药对“茯苓-大黄”“芒硝-甘草”以及角药“茯苓、芍药-大黄”“甘草、芒硝-大黄”^[11]“甘草、黄芩-大黄”等均符合攻补兼施配伍用药规律。正所谓“正气存内,邪不可干”“邪之所凑、其气必虚”^[11],加之小儿“稚阴未长、稚阳未充”^[12]的生理

特点,用药施治更应攻补兼施以祛邪扶正。

综上,本研究利用数据挖掘分析方法,全面系统地分析了唐代名医孙思邈治疗小儿病症的用药规律,总结发现孙氏治疗小儿病的学术思想包括“病证结合、重视脏腑辨证”“寒温并用以调阴阳”“攻补兼施以祛邪扶正”。本研究结果为儿科临证用药提供了参考,但数据挖掘所基于的关联分析、聚类分析等算法亦具有一定的局限性,故小儿具体病症用药仍需更多临床实践加以验证及总结,以不断完善儿科诊治体系。

参考文献

- [1] 任永朋,刘彦妍,于国俊,等. 孙思邈的医学理论思想及现代运用探析[J]. 中医研究,2020,33(7):7-10.
- [2] 李景荣,苏礼,任娟莉,等. 备急千金要方校释[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:136-195.
- [3] 李景荣,苏礼,任娟莉,等. 千金翼方校释[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:272-292.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [5] 钟赣生. 中药学(新世纪第四版)[M]. 北京:中国中医药出版社,2016.
- [6] 南京中医药大学. 中药大辞典(第2版)[M]. 上海:上海科学技术出版社,2006.
- [7] 薛文轩,王雅平,沈澍农. 桂类药物在敦煌医药文献中应用情况考察——兼补真柳诚先生《林亿等将张仲景医书的桂类药名改为桂枝》一文[J]. 时珍国医国药,2016,27(6):1449-1452.
- [8] 张少乾,李楠,潘锋,等. 《千金要方》新雕本、宋校本“桂”类药物异文探析[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(10):2424-2428.
- [9] 兰松平,赵琳,刘银磊,等. “桂心”的本草考证[J]. 中国民族民间医药,2022,31(3):28-32.
- [10] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 阎孝忠,编集. 郭君双,整理. 北京:人民卫生出版社,2006:11.
- [11] 田代华. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:201.
- [12] 吴鞠通. 温病条辨[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:190.

(收稿日期:2023-01-17)

[编辑:韩晗]