

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.16.006

思路与方法

李友林治疗慢性咳嗽临证用药复杂网络分析

张玲¹, 史琦^{2*}, 王辛秋², 阎玥², 韩艳武², 王志杰²

(1. 北京中医药大学基础医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中日友好医院国家中医药管理局重点研究室 (肺病慢性咳嗽))

摘要 目的 探讨李友林教授治疗慢性咳嗽用药复杂网络的分布模式及配伍规律。方法 以李友林诊治的 679 例慢性咳嗽患者所用中药为数据来源, 采用互信息关联方法构建使用频次排名前 100 味药物之间的关联关系, 设定权值为 1, 应用 Pajek2.0 绘制中药复杂网络的可视化图, 包括不同类别节点图和 k-网络核心图, 并分别计算节点连通分量、度值、聚类系数及网络核心等复杂网络属性指标。结果 679 例患者共使用中药 199 味。用药频次前 100 位中药的复杂网络属性指标中, 度值为 5 的节点共计 15 个, 分别是白术、五味子、紫菀、肉桂、紫苏子、浙贝母、乌梅、紫苏叶、龙骨、益智仁、桂枝、竹茹、黄芪、枳实、百部; 聚类系数为 1 的节点共计 9 个, 分别是麦冬、知母、陈皮、桔梗、藿香、佩兰、紫苏梗、天花粉、诃子; 整个网络中各自连通的子网络共计 12 个; 核心 k 值为 3 的节点共计 27 个, 分别是白术、干姜、五味子、厚朴、半夏、麦芽、谷芽、紫菀、山萸肉、木香、肉桂、紫苏子、砂仁、白前、浙贝母、乌梅、紫苏叶、龙骨、牡蛎、党参、益智仁、附子、桂枝、黄芪、枳实、柏子仁、乌药。以核心 k 值为 3 的 27 个节点排列于网络中心形成 3-核心网络图, 以度值最高的中药节点作为整个网络的中心节点绘制 100 味中药网络节点分类图, 网络中心显示益气健脾、温补宣发、止咳化痰、理气及重镇安神的药物组合, 周围依次排列健脾、化湿、收涩、安神、消食、理气、止咳化痰、滋阴、清热、温阳、解表及补血活血的药物组合。结论 复杂网络分析显示李友林治疗慢性咳嗽用药以温阳健脾益肺为主, 以辛散、化痰止咳、固涩敛肺为辅, 并尽量少用苦寒直折、滋腻碍胃的药物。

关键词 咳嗽; 用药规律; 复杂网络; 数据挖掘

在许多实际或理论问题的研究中, 把复杂系统基本单元之间的相互作用简化地表示为“顶点”之间的赋权或不赋权的“边”, 如此这些复杂系统就可以在一定的规定下表示为一个网络, 即复杂网络^[1]。复杂网络可以用来描述人与人之间的社会关系、血缘关系, 计算机之间的网络连接, 词与词之间的语义联系, 科学家之间的合作关系, 蛋白质之间的相互作用, 科研文献之间的引用关系以及网页的连接结构等等^[2-3]。同时复杂网络也为中医学的研究提供了全新的方法和思路, 从另外一个层面、一定程度上解释了中医理论的整体性、非线性和动态性的基本特点。前期研究工作表明, 可以从复杂网络的属性特点及网络结构中挖掘出用于诊断

证型的核心四诊信息或四诊信息群、分析疾病的基本证型、总结各证型之间的相关关系及关联程度等^[6-7]。对中医方剂的信息挖掘, 复杂网络提供了可读性较强的网络化药物配伍关联图, 揭示了处方思维和临床特点的核心处方配伍结构^[8-9]。方剂的配伍具体表现为“方一方”、“方一药”、“药一药”, 以及方药、方证、药证的多维关联, 其本质就是一种数据关系, 具有复杂性和非线性动态变化的特性^[10]。中日友好医院国家中医药管理局重点研究室 (肺病慢性咳嗽) 李友林教授临床治疗慢性咳嗽取得较好疗效, 本研究以李友林近年来治疗慢性咳嗽的临床病例为基础, 采用复杂网络对其治疗慢性咳嗽临证用药特点进行深层次挖掘, 以总结其临床辨证用药规律。

* 通讯作者: shiqi19830910@163.com

1 临床资料

1.1 纳入标准

符合慢性咳嗽疾病诊断^[1]的门诊患者；所有患者均为李友林教授亲自诊治，不限性别、年龄。

1.2 排除标准

肺结核、气管—支气管结核、支气管肺癌引起慢性咳嗽者；血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）类药物引起慢性咳嗽者；合并心、肝、脑、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病者；妊娠期、哺乳期或过敏体质者；精神病患者。

1.3 一般资料

入选病例为 2011 年 10 月至 2013 年 10 月于中日友好医院、北京中医药大学国医堂门诊部就诊的患者 679 例，其中男性 284 例（41.83%），女性 395 例（58.17%）；年龄 20 ~ 92 岁，平均年龄（48.47 ± 11.18）岁。

2 方法

2.1 数据来源

采用中日友好医院国家中医药管理局重点研究室（肺病慢性咳喘）联合北京银恒通电子科技有限公司开发的临床信息采集软件建立数据库。以 679 例患者临床病例采集过程中获取的中药为研究对象，结合临床实际用药情况，对用药频次排名前 100 味的药物进行挖掘。

2.2 数据处理方法

采用互信息关联方法构建 100 个药物（节点）之间的关联关系，设定权值为 1，将上述收集数据整理成为邻接矩阵，进而转换成 Pajek 所需的格式，建立用药信息的复杂网络图。采用 Pajek2.0 软件进行网络的度分析、聚类分析、连通性分析及网络核心分析，分别计算 100 个节点的度值、权值、连通编号、聚类系数及核心 k 值。

2.3 网络图的绘制和生成

采用 Pajek2.0 软件分别绘制不同类别节点图和 k - 网络核心图，同时结合手动操作对节点予以调解。调整原则为：删除孤立节点，不删除其余节点和边，仅作节点位置的调整，将“度”较高的节点调整至整个网络中心，其余节点依次分布于网络中心的周围。

3 结果

3.1 复杂网络属性指标结果

679 例患者临床病例采集过程中共获取 199 味中药。计算用药频次在前 100 位的中药的复杂网络

表 1 李友林治疗慢性咳嗽使用药物的

复杂网络属性指标情况

网络节点	度	权值	连通编号	聚类系数	核心 k 值	网络节点	度	权值	连通编号	聚类系数	核心 k 值
茯苓	1	0.01	1	-	1	磁石	1	0.01	3	-	1
白术	5	0.05	2	0.40	3	芦根	1	0.01	6	-	1
甘草	2	0.02	1	0.00	1	桂枝	5	0.05	2	0.60	3
干姜	4	0.04	2	0.67	3	玄参	3	0.03	2	0.00	1
焦槟榔	4	0.04	2	0.17	2	竹茹	5	0.05	2	0.20	2
五味子	5	0.05	2	0.50	3	白茅根	1	0.01	6	-	1
麦冬	2	0.02	2	1.00	2	桃仁	2	0.02	4	0.00	1
荆芥	2	0.02	2	0.00	2	苦杏仁	1	0.01	4	-	1
厚朴	4	0.04	2	0.17	3	黄连	1	0.01	2	-	1
防风	2	0.02	2	0.00	2	合欢皮	4	0.04	2	0.17	2
半夏	4	0.04	2	0.33	3	橘皮	2	0.02	2	0.00	1
麦芽	4	0.04	2	0.50	3	黄芪	5	0.05	2	0.40	3
谷芽	3	0.03	2	0.67	3	香附	1	0.01	2	-	1
白芍	2	0.02	2	0.00	2	杜仲	2	0.02	4	0.00	1
紫菀	5	0.05	2	0.40	3	栀子	1	0.01	7	-	1
知母	2	0.02	2	1.00	2	远志	1	0.01	3	-	1
当归	3	0.03	2	0.33	2	肉豆蔻	1	0.01	8	-	1
山药	4	0.04	2	0.17	2	熟地黄	1	0.01	2	-	1
酸枣仁	3	0.03	2	0.00	2	枳实	5	0.05	2	0.50	3
陈皮	2	0.02	2	1.00	2	芡实	1	0.01	8	-	1
山萸肉	4	0.04	2	0.17	3	神曲	1	0.01	2	-	1
木香	4	0.04	2	0.67	3	白芷	2	0.02	2	0.00	2
肉桂	5	0.05	2	0.10	3	黄芩	1	0.01	7	-	1
苏子	5	0.05	2	0.30	3	白豆蔻	1	0.01	2	-	1
砂仁	4	0.04	2	0.67	3	前胡	1	0.01	9	-	1
白前	4	0.04	2	0.50	3	郁金	2	0.02	2	0.00	1
辛夷	3	0.03	2	0.00	2	薄荷	2	0.02	2	0.00	2
浙贝母	5	0.05	2	0.20	3	浮小麦	2	0.02	1	0.00	1
乌梅	5	0.05	2	0.20	3	柏子仁	3	0.03	2	0.67	3
赤芍	3	0.03	2	0.00	2	牡丹皮	2	0.02	2	0.00	2
紫苏叶	5	0.05	2	0.30	3	菟丝子	1	0.01	10	-	1
龙骨	5	0.05	2	0.50	3	乌药	4	0.04	2	0.33	3
牡蛎	4	0.04	2	0.50	3	百部	5	0.05	2	0.30	2
细辛	2	0.02	2	0.00	2	红花	2	0.02	4	0.00	1
党参	3	0.03	2	0.67	3	黄精	1	0.01	1	-	1
补骨脂	1	0.01	2	-	1	藿香	2	0.02	2	1.00	2
薏苡仁	3	0.03	2	0.00	1	佩兰	2	0.02	2	1.00	2
白扁豆	4	0.04	2	0.17	2	泽泻	0	0.00	11	-	0
桔梗	2	0.02	2	1.00	2	北沙参	1	0.01	9	-	1
益智仁	5	0.05	2	0.20	3	丹参	4	0.04	2	0.33	2
附子	4	0.04	2	0.33	3	牛膝	2	0.02	2	0.00	1
旋覆花	2	0.02	3	0.00	1	赭石	1	0.01	2	-	1
川芎	1	0.01	4	-	1	五倍子	1	0.01	10	-	1
肉苁蓉	1	0.01	2	-	1	紫苏梗	2	0.02	2	1.00	2
石斛	1	0.01	2	-	1	太子参	0	0.00	12	-	0
生地黄	4	0.04	2	0.00	2A	莱菔子	2	0.02	4	0.00	1
夜交藤	2	0.02	2	0.00	2	天花粉	2	0.02	2	1.00	2
炙甘草	1	0.01	5	-	1	诃子	2	0.02	2	1.00	2
鸡内金	2	0.02	2	0.00	1	苍术	1	0.01	2	-	1
炒薏苡仁	2	0.02	2	0.00	1	玉竹	1	0.01	5	-	1

属性指标。表 1 示, 网络中 100 个节点的度值在 0~5 之间, 度值 5 的节点共计 15 个, 分别是白术、五味子、紫菀、肉桂、紫苏子、浙贝母、乌梅、紫苏叶、龙骨、益智仁、桂枝、竹茹、黄芪、枳实、百部, 这些节点的权重值也最大; 由聚类分析结果可以看出, 聚类系数为 1 的节点麦冬、知母、陈皮、桔梗、藿香、佩兰、紫苏梗、天花粉、诃子的各个邻居之间均有相互联系; 连通性分析显示, 整个网络有 12 个各自连通的子网络, 其中连通分量编号为 2 的网络较复杂, 包含 73 个节点。

3.2 k-核心网络结果

表 1 中核心 k 值为 3 的节点共计 27 个, 分别是白术、干姜、五味子、厚朴、半夏、麦芽、谷芽、紫菀、山萸肉、木香、肉桂、苏子、砂仁、白前、浙贝母、乌梅、紫苏叶、龙骨、牡蛎、党参、益智仁、附子、桂枝、黄芪、枳实、柏子仁、乌药。将上述 27 个节点排列于网络中心, 从而形成了 3-核心网络图, 见图 1。在 3-核心网络图中, 可以同时结合节点的权重, 进行节点重要性的双重判断。

3.3 复杂网络节点分类结果

以度值最高的中药节点作为整个网络的中心节

点, 绘制 100 味中药的网络节点分类图, 见图 2。网络中心的 15 个节点的度值为 5, 提示了益气健脾、温补宣发、止咳化痰、理气及重镇安神的药物组合。网络中心周围依次排列了健脾、化湿、收涩、安神、消食、理气、止咳化痰、滋阴、清热、温阳、解表及补血活血的药物组合。

4 讨论

中药复方是中医治病用药的主要方式和手段, 是中医整体观念和辨证论治的具体体现。药有个性之长, 方有合群之妙。中药复方具有特有的组方结构和配伍原则, 其成分及关系极为复杂。复方中的药与药, 药与病、证、症, 药与剂量, 药对、药组存在着大量模糊、非线性关系, 应归属于复杂系统^[1]。

本研究应用 Pajek2.0 绘制了李友林治疗慢性咳嗽临证用药的复杂网络可视化图, 并对网络进行了连通性、度值、聚类及核心性分析。应用 Pajek 软件计算得到各个节点的连通分量的编号就是各个节点所属类别的编号, 即编号一致的节点是连通的, 而编号不同的节点则是不连通的。中药在复杂网络中的有机组合体现了配伍原则和遣方用药的特

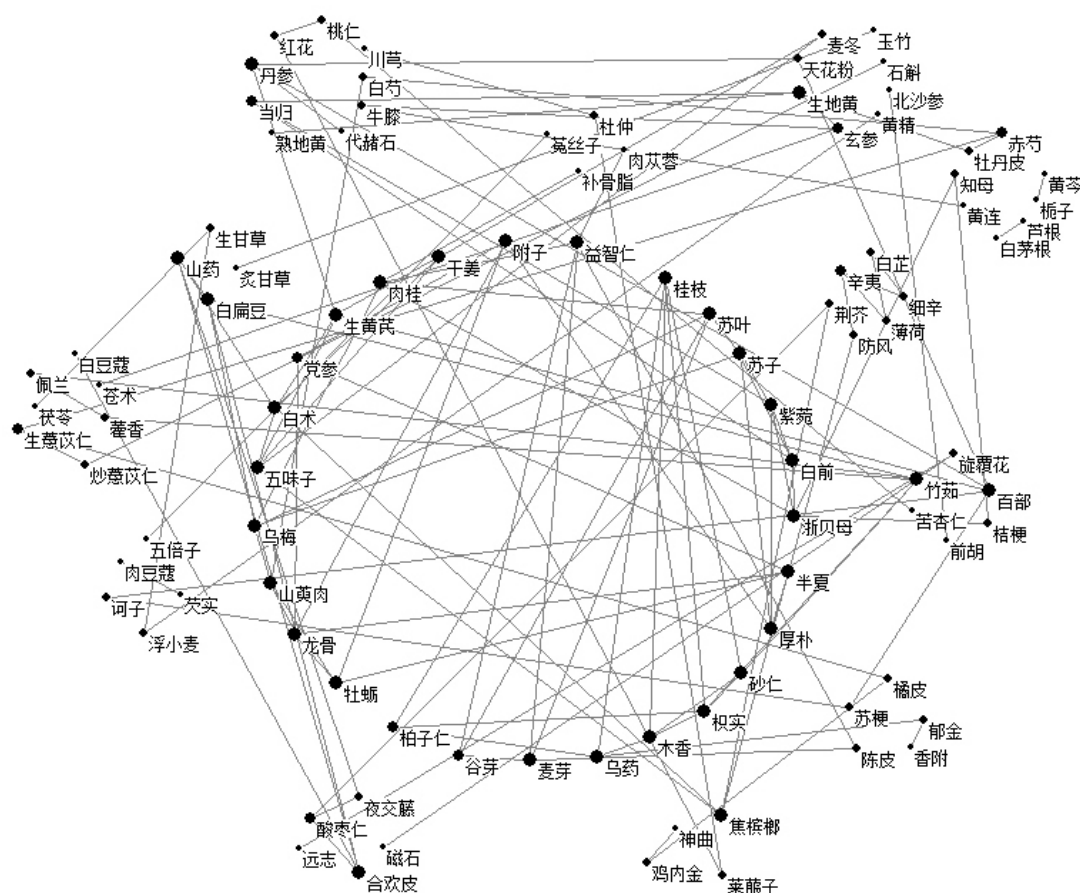
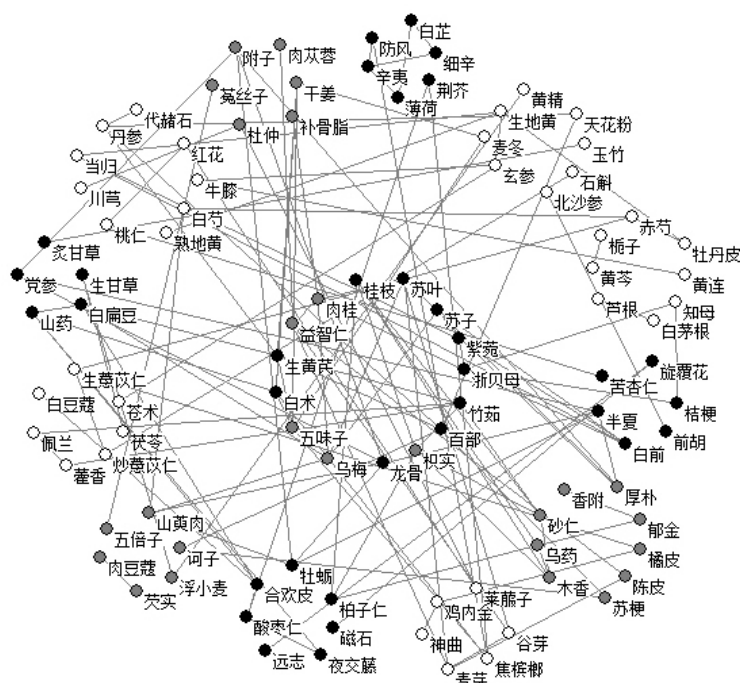


图 1 李友林治疗慢性咳嗽使用药物 3-核心网络图



点,这一特点在复杂网络中首先体现在网络的连通性上。本研究的网络连通性结果显示,100味中药的复杂网络为非连通网络,其中连通分量编号为2的网络较复杂,包含73个节点。最大的连通网络提示了代表不同功用的中药之间的关联广泛而复杂,与临床中药物配伍为用的情况非常类似。在这个连通网络中包含有益气健脾化湿的黄芪、白术、薏苡仁等11味药;温阳宣发的附子、干姜、肉桂等14味药;止咳化痰平喘的半夏、厚朴、紫菀等9味药;滋阴清热的麦冬、知母、石斛等9味药;收涩敛肺的五味子、乌梅等4味药;消食理气的厚朴、砂仁、麦芽等13味药;重镇安神的龙骨、牡蛎、酸枣仁等7味药;补血活血的熟地黄、当归、牛膝等6味药。其余有9个各自相通的网络,这些网络的节点数较少,分别含有2~6个节点,另外有两个节点是孤立的。含有两个节点的网络有6个,分别是芦根—白茅根、栀子—黄芩、肉豆蔻—芡实、前胡—北沙参、菟丝子—五倍子、炙甘草—玉竹,能部分体现出临床用药中“对药”的特点。慢性咳嗽的发生与肺脏功能直接相关,且关乎脾、肾,以肺为标,脾、肾为本。上述用药体现出李友林治疗慢性咳嗽“审证求因,治病求本”的用药特点,即慢性咳嗽在标治“肺”,更应注重健脾胃、益肾气。

个网络的中心，这些节点共同提示了益气健脾、温补宣发、止咳化痰、理气及重镇安神的药物组合。总结分别于 15 个核心节点相互连接的节点，分别具有两个特点：一是与核心节点属于同类功用药物，比如白术与黄芪、山药相连，健脾益气；益智仁与肉桂、肉苁蓉，肉桂与补骨脂、益智仁相连，温补阳气；紫苏子与紫菀、白前，紫菀与紫苏子、白前、浙贝母，浙贝母与紫菀、白前、桔梗分别相连，止咳化痰平喘；枳实与木香、砂仁相连，理气行气；乌梅与山萸肉相连，收涩敛肺。二是体现出“对药”特色，如谷芽与麦芽、紫苏叶与紫苏子、浙贝母与知母、龙骨与牡蛎、麦冬与五味子。在复杂网络中，度值的另外一个体现形式就是根据各个节点的“权重”值绘制而成的网络图。本研究结果中的用药信息 k - 核心网络图中各个节点的面积大小是由其权重所决定的，即权重越大节点的面积越大。由于度值和权重值的相通性，则度值越大，节点的面积就越大。这样可以更加直观地分辨出各个节点在整个网络中所起到的作用。

综上所述, 复杂网络的分析方法可以应用于中药配伍组方特点的挖掘研究。我们可以从复杂网络的属性特点及网络结构挖掘出核心药物及处方规律, 揭示治法治则, 充分反映出李友林对慢性咳嗽病机的认识, 并基本符合其临证辨证思路。李友林处方时以温阳健脾益气药物为主, 如黄芪、党参、茯苓、白术、附子等, 旨在健脾益肺、培土生金, 强后天、滋先天、畅呼吸; 选用辛散药物如干姜、

细辛、辛夷、桂枝、防风等，宣发肺气，而非一味地敛肺止咳，寒者温而散之、燥者甘以润之；化痰止咳以对症治疗的同时注重理气行气，如厚朴、砂仁、陈皮、木香等，佐以固涩敛肺的五味子、乌梅、诃子等药物，以防宣发行散太过使肺气耗散；尽量少用苦寒直折、滋腻碍胃之品，如黄连、熟地黄等，否则脾胃衰败，求得一时好转却易使病情缠绵反复；擅用对药，如芦根—白茅根、栀子—黄芩、肉豆蔻—芡实等，或是同类功用的药物相须相使，增强功效，如白术—黄芪—山药、益智仁—肉桂—肉苁蓉—补骨脂等。依照以上原则处方，充分把握了慢性咳嗽的临床病机特征，体现了治病求本、顺应脏腑需求、恢复生理功能的中医治疗原理。

参考文献

- [] 王飞. 生物医药创新网络结构及其演化特征探析: 基于复杂网络视角 [] . 南京社会科学, 2011(1) : 149-155.
- [] Vladimir B, Andrej M. Analysis of kinship relations with Pajek [] . Soc Sci Computer Rev, 2008, 26(2) : 224-246.
- [] Vitevitch MS. What can graph theory tell us about word learning and lexical retrieval [] . J Speech Lang Hear Res, 2008, 51(2) : 408-422.
- [] 张菁. Pajek 在河北大学经济学院教师合著网络中的应用 [] . 科技情报开发与经济, 2009, 19(33) : 66-67.
- [] 方正, 李益州, 肖嘉敏, 等. 基于复杂网络的随机森林算法预测氨基酸突变对蛋白质稳定性的影响 [] . 化学研究与应用, 2011, 23(5) : 554-558.
- [] 史琦, 陈建新, 赵慧辉, 等. 基于复杂网络技术的冠心病患者四诊信息分布模式的研究 [] . 北京中医药大学学报, 2012, 35(2) : 183-188.
- [] 史琦, 赵慧辉, 陈建新, 等. 冠心病合并高血压或糖尿病患者四诊信息的网络描述 [] . 中华中医药杂志, 2012, 27(4) : 862-867.
- [] 高铸焯, 张京春, 徐浩, 等. 用复杂网络挖掘分析冠心病证候—治法—中药关系 [] . 中西医结合学报, 2010, 8(3) : 238-243.
- [] 张润顺, 周雪忠, 姚乃礼, 等. 基于复杂网络分析的肝脾不调证的配伍特点研究 [] . 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(6) : 882-887.
- [] 黄源, 杨铭, 陈佳蕾, 等. 基于复杂网络的中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的用药配伍特点 [] . 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15) : 7-11.
- [] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版) [] . 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6) : 407-413.
- [] 周雪忠, 刘保延, 王映辉, 等. 复方药物配伍的复杂网络方法研究 [] . 中国中医药信息杂志, 2008, 25(11) : 98-100.

Complex Network Analysis of LI Youlin's Medication Rules in Treating Chronic Cough

ZHANG Ling¹, SHI Qi², WANG Xinqiu², YAN Yue², HAN Yanwu², WANG Zhijie²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. China-Japan Friendship Hospital)

ABSTRACT Objective To research the distribution patterns and compatibility laws of Prof. LI Youlin's medication rules in treating chronic cough by complex network analysis. **Methods** Chinese herbs used in 679 cases of chronic cough by LI Youlin were chosen as data source. The association relationship among the top 100 herbs was constructed with mutual information relevance networks. The weight was 1. The herb complex networks visualization diagram was drawn with Pajek2. 0. The visualization diagram included different types of node diagram and k-core diagram. The node connected components, values, clustering coefficient and network core were calculated. **Results**

There were 199 herbs used in 679 patients. There were 15 nodes with a value of 5 in the property indicators of top 100 herbs. There were 9 nodes with a clustering coefficient of 1. There were 12 interconnecting sub-networks in the entire network. There were 27 nodes with a k-core value of 3. The 27 nodes with a k-core value of 3 arranged in the network center to form a 3-core network diagram. A 100-herb network node classification diagram was drawn by using the highest value node as the central node of entire network. The herb combinations of qi-boosting spleen-fortifying herb, warming-supplementing and diffusing herb, cough-suppressing phlegm-transforming herb, qi-rectifying herb and heavy settling spirit-quieting herb were shown in the network center. The herb combinations of spleen-fortifying herb, dampness-transforming herb, astringent herb, spirit-quieting herb, food-dispersing herb, qi-rectifying herb, cough-suppressing phlegm-transforming herb, yin-enriching herb, heat-clearing herb, yang-warming herb, exterior-resolving herb and blood-supplementing blood-quicken herb sequentially arranged around. **Conclusion** Complex network analysis shows that LI Youlin often uses yang-warming spleen-fortifying and lung-boosting herb or acrid dissipating herb, cough-suppressing phlegm-transforming herb and astringent lung-constraining herb and tries to avoid using cold bitter herb or rich slimy herb.

Keywords cough; medication rules; complex network; data mining

(收稿日期: 2013-12-10; 修回日期: 2014-03-03)

编辑: 崔京艳