

基于中医传承辅助系统的治疗白发内服方剂组方规律分析

林基伟¹, 甄庆育², 孙晓生^{1*}

(1. 广州中医药大学基础医学院, 广东省广州市白云区三元里机场路 12 号, 510405; 2. 广东省中医院)

摘要 目的 挖掘《中医方剂大辞典》收载治疗白发的内服方剂的组方用药规律。方法 筛选《中医方剂大辞典》治疗白发内服方剂, 提取资料建立数据库, 利用中医传承辅助系统软件, 分别采用频次统计、关联规则分析、聚类分析、复杂系统熵聚类方法对药物使用情况、常用药对、核心组合、新方组合进行分析。结果 共纳入内服方剂 90 首, 使用中药 157 味。药物使用频次前 5 位依次为生地黄 (43)、熟地黄 (39)、何首乌 (34)、牛膝 (33)、枸杞子 (28)。支持度为 10、置信度为 0.65, 得到 52 个药物组合, 出现频次前 5 位依次为生地黄、枸杞子, 生地黄、熟地黄, 生地黄、何首乌, 生地黄、牛膝, 何首乌、熟地黄。关联规则分析可得到 41 组关联药物, 置信度最高的前 5 位依次为菟丝子→牛膝; 当归, 枸杞子→生地黄; 当归, 熟地黄→生地黄; 何首乌, 枸杞子, 熟地黄→生地黄; 何首乌, 枸杞子→生地黄。基于熵聚类的方剂组方共得药物核心组合 12 个, 新方组合 6 个。结论 中医药治疗白发的内服方剂多用补益之品, 以补益肝肾、养血为主; 基于熵层次聚类算法的新方组合亦以补益为主, 并佐以辛行之品。

关键词 白发; 组方规律; 数据挖掘

毛发全部或部分变白称为白发, 可为先天性或后天性^[1]。《素问·上古天真论》载“女子……六七, 三阳脉衰于上, 面皆焦, 发始白。……丈夫……六八, 阳气衰竭于上, 面焦, 发鬓颁白”, 揭示了人体生理性发白开始于 40 岁。现代人们由于生活节奏快、工作压力大、饮食及作息不规律等原因, 过早出现白发, 对生活质量造成一定影响。现代医学认为, 酪氨酸酶活性降低、黑色素合成减少、色素沉着减少均可导致毛发变白, 其中酪氨酸酶活性降低是影响毛发色素生成与沉着减少的主要因素^[2]。但目前白发的现代医学确切病理机制尚未明了, 治疗方法也相对局限。中医学在白发的预防、治疗等方面均有独特的优势。本研究运用中医传承辅助系统对治疗白发的内服方剂进行分析, 以发现其组方规律并为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与纳入标准

资料来源于《中医方剂大辞典》^[3]。纳入治疗白发的内服方剂, 且方剂有明确的主治、功效, 有

明确组成及剂量; 同时排除同药异名方剂、单味中药和外用方剂。

1.2 数据分析方法

提取资料建立数据库, 并采用中国中医科学院中药研究所开发的中医传承辅助系统软件 (V2.5 版) 进行数据分析。1) 药物使用频次: 提取方剂中的每味中药, 统计高频中药使用情况。2) 组方规律分析: 选择合适的支持度和置信度, 提取治疗白发的常用药对及核心组合; 采用关联规则分析计算药物之间的关联系数, 并将结果进行网络可视化展示。3) 新方分析: 采用聚类分析、提取组合、网络化展示等方法挖掘方剂中的新组合和新处方。其聚类分析基于改进的互信息法^[4]、复杂系统熵聚类^[5]两种核心算法, 分析前选择合适的关系系数和惩罚系数; 进而使用无监督的熵层次聚类^[6]方法挖掘治疗白发的新方, 同时将其可视化网络展示。

2 结果

2.1 治疗白发内服方剂药物使用情况

共纳入内服方 90 首, 使用中药 157 味, 总频次 805。药物使用统计得到使用频次超过 5 次以上

* 通讯作者: 1048782137@qq.com, (020) 36585115

的药物有 36 味，具体见表 1。

表 1 治疗白发内服方剂常用药物使用频次（频次 > 5）

药物名称	使用频次	药物名称	使用频次	药物名称	使用频次
生地黄	43	人参	15	地骨皮	9
熟地黄	39	覆盆子	15	白芷	9
何首乌	34	墨旱莲	15	五味子	9
牛膝	33	补骨脂	14	麦冬	8
枸杞子	28	槐角	13	旋覆花	8
茯苓	28	肉桂	13	天冬	8
黑芝麻	21	菊花	11	杏仁	8
当归	21	柏子仁	11	山茱萸	8
花椒	20	小茴香	10	甘草	7
桑椹	17	黑豆	10	川芎	7
菟丝子	17	苍术	10	没食子	7
山药	15	肉苁蓉	10	核桃仁	6

2.2 治疗白发内服方剂组方统计分析

2.2.1 基于关联规则分析的组方规律分析 设定支持度为 10，置信度为 0.65，得到 52 个药物组合，含有 18 味中药，具体见表 2；关联规则分析可得到 41 组关联药物，具体见表 3。

表 2 治疗白发内服方剂药物组合情况（支持度为 10）

药物组合	出现频次	药物组合	出现频次
生地黄，枸杞子	22	牛膝，覆盆子	12
生地黄，熟地黄	21	生地黄，牛膝，枸杞子	12
生地黄，何首乌	21	当归，熟地黄	11
生地黄，牛膝	18	茯苓，熟地黄	11
何首乌，熟地黄	18	生地黄，当归，枸杞子	11
何首乌，枸杞子	17	生地黄，何首乌，茯苓	11
当归，何首乌	17	何首乌，枸杞子，熟地黄	11
生地黄，茯苓	16	牛膝，何首乌，枸杞子	11
牛膝，何首乌	16	生地黄，槐角	10
牛膝，菟丝子	16	生地黄，旱莲草	10
生地黄，当归	15	生地黄，菟丝子	10
枸杞子，熟地黄	15	生地黄，人参	10
牛膝，枸杞子	15	生地黄，黑芝麻	10
枸杞子，茯苓	15	补骨脂，枸杞子	10
花椒，熟地黄	15	人参，枸杞子	10
生地黄，何首乌，枸杞子	15	何首乌，旱莲草	10
牛膝，茯苓	14	人参，熟地黄	10
何首乌，茯苓	14	桑椹，熟地黄	10
牛膝，熟地黄	13	牛膝，当归	10
生地黄，枸杞子，熟地黄	13	牛膝，肉苁蓉	10
生地黄，枸杞子，茯苓	13	补骨脂，何首乌	10
生地黄，何首乌，熟地黄	13	何首乌，桑椹	10
生地黄，当归，何首乌	13	生地黄，当归，熟地黄	10
当归，枸杞子	12	生地黄，牛膝，菟丝子	10
山药，熟地黄	12	当归，何首乌，枸杞子	10
黑芝麻，熟地黄	12	生地黄，何首乌，枸杞子，熟地黄	10

2.2.2 基于熵聚类的方剂组方规律分析 1) 药物核心组合分析。依照收录方剂数目并结合经验判

表 3 治疗白发内服方剂药物组合关联规则分析结果（置信度 > 0.65）

关联药物	置信度
菟丝子 → 牛膝	0.941176471
当归，枸杞子 → 生地黄	0.916666667
当归，熟地黄 → 生地黄	0.909090909
何首乌，枸杞子，熟地黄 → 生地黄	0.909090909
何首乌，枸杞子 → 生地黄	0.882352941
枸杞子，熟地黄 → 生地黄	0.866666667
枸杞子，茯苓 → 生地黄	0.866666667
生地黄，当归 → 何首乌	0.866666667
当归，枸杞子 → 何首乌	0.833333333
生地黄，茯苓 → 枸杞子	0.812500000
当归 → 何首乌	0.809523810
山药 → 熟地黄	0.800000000
覆盆子 → 牛膝	0.800000000
牛膝，枸杞子 → 生地黄	0.800000000
枸杞子 → 生地黄	0.785714286
何首乌，茯苓 → 生地黄	0.785714286
槐角 → 生地黄	0.769230769
生地黄，枸杞子，熟地黄 → 何首乌	0.769230769
生地黄，何首乌，熟地黄 → 枸杞子	0.769230769
当归，何首乌 → 生地黄	0.764705882
花椒 → 熟地黄	0.750000000
生地黄，当归 → 枸杞子	0.733333333
枸杞子，熟地黄 → 何首乌	0.733333333
牛膝，枸杞子 → 何首乌	0.733333333
何首乌，熟地黄 → 生地黄	0.722222222
当归 → 生地黄	0.714285714
补骨脂 → 枸杞子	0.714285714
补骨脂 → 何首乌	0.714285714
生地黄，何首乌 → 枸杞子	0.714285714
生地黄，茯苓 → 何首乌	0.687500000
牛膝，何首乌 → 枸杞子	0.687500000
生地黄，枸杞子 → 何首乌	0.681818182
墨旱莲 → 生地黄	0.666666667
人参 → 生地黄	0.666666667
人参 → 枸杞子	0.666666667
墨旱莲 → 何首乌	0.666666667
人参 → 熟地黄	0.666666667
生地黄，牛膝 → 枸杞子	0.666666667
生地黄，当归 → 熟地黄	0.666666667
生地黄，何首乌，枸杞子 → 熟地黄	0.666666667
枸杞子，熟地黄 → 生地黄，何首乌	0.666666667

断对不同参数进行预读。设定相关度为 8，惩罚度为 5，进行聚类分析，得到两个不同药物间的关联系数，进行复杂系统熵聚类分析，演化出 3 ~ 4 味药物核心组合 12 个，分别为：何首乌、当归、肉桂；熟地黄、花椒、乌饭叶；墨旱莲、牛膝、桑椹；生地黄、花椒、乌饭叶；补骨脂、茯苓、没药；牛膝、覆盆子、巴戟天；何首乌、当归、枸杞子；熟地黄、山药、人参；牛膝、五味子、巴戟

天; 生地黄、白芷、枸杞子; 山药、茯苓、枸杞子、人参; 牛膝、肉苁蓉、川楝子。2) 新方组合分析。在以上核心组合提取的基础上, 运用无监督熵层次聚类算法, 得到 6 个新处方, 分别为: ①何首乌、当归、肉桂、枸杞子; ②熟地黄、花椒、乌饭叶、山药、人参; ③墨旱莲、牛膝、桑椹、五味子、巴戟天; ④生地黄、花椒、乌饭叶、白芷、枸杞子; ⑤补骨脂、茯苓、没药、山药、枸杞子、人参; ⑥牛膝、覆盆子、巴戟天、肉苁蓉、川楝子。新方中不同药物间的联系具体见图 1。

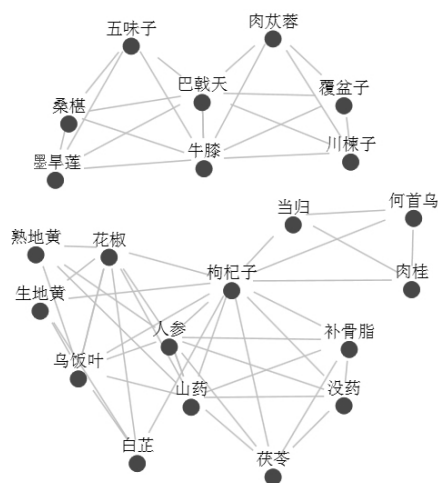


图 1 治疗白发内服方剂新方药物网络图

3 讨论

本研究结果显示, 治疗白发所运用前 10 位高频中药中, 除了花椒属于温里药, 其余 9 味中药均为补益之品。补虚药的运用含补血、补阴及补气三大类。对使用频次 ≥ 15 的药物进行归经分析, 可得出治疗白发的中药多数归肝、肾经, 有生地黄、熟地黄、何首乌、牛膝、枸杞子、黑芝麻、当归、桑椹、菟丝子、覆盆子及墨旱莲, 共占 74%。中医学认为, 肾为先天之本, 随着年龄增长, 肾中精气不断减少, 可致发白、脱发等。肾其华在发, 头发的早白一定程度上反映机体肾精的不足, 需要进行调补肾中精气; 同时由于肝藏血, 血液起到滋养脏腑组织的作用, 头发的生长、色泽都需要血液的供养, 所以发为血之余。因此, 中医治疗白发多从肝肾入手, 这与统计结果相互印证。

《诸病源候论·毛发病诸候·白发候》曰: “肾主骨髓, 其华在发。……若血气虚, 则肾气弱, 肾气弱则骨髓枯竭, 故发变白也。” 中医学认为, 本病或先天禀赋不足, 或肾气不足, 或思虑伤脾, 脾失健运, 气血生化乏源, 气血亏虚^[1]。有

研究认为, 白发病机为血热偏盛、情志烦劳和精血虚弱三方面, 血热者可选用草还丹, 情志烦劳者选用归脾汤, 精亏血虚者则选用七宝美髯丹^[8]。本研究运行复杂系统熵聚类分析, 演化出治疗白发的 12 对药物核心组合, 在此基础上运用无监督熵层次聚类算法配对总结出治疗白发的 6 首新方, 纳入统计的 90 首方剂与新方无直接类似, 但药物核心组合可从 90 首方剂当中多次见到。“以方测证”, 治疗白发 6 首新方可辨证为肝肾阴虚、肾阳虚、脾气虚等。白发兼见头晕目眩、目干、口燥咽干、失眠多梦、胁隐痛、遗精、腰膝酸痛、耳鸣、舌红少苔、女子月经量少等肝肾阴虚者可选用新方 1、3、4; 肝肾阴虚兼头昏目眩、心悸、失眠等血虚者可选用新方 1; 肝肾阴虚火旺表现为五心烦热、颧红盗汗者可选用新方 3; 新方 4 可用于肝肾阴虚两目干涩、视力减退甚者。白发兼见疲倦乏力、少气懒言、自汗、纳差、舌淡苔白、脉缓软无力等脾气虚弱者可酌选新方 2、5; 偏肾阴虚者选用方 2; 偏肾阳虚者选用方 5。新方 6 则用于白发兼畏寒怕冷、四肢不温、腰膝酸痛、耳鸣、阳痿早泄、小便清长等肾阳虚者。此 6 首新方总体特点为“补益为主, 佐以辛行之品”, 如新方 1, 何首乌、枸杞子、当归 3 味中药滋补肝肾, 配肉桂的辛温, 当归亦有辛行之性, 全方配伍既有补充化生头发的基础物质, 又有推行精微物质供养须发的动力。再如新方 2 和新方 4 的配伍, 在补益药物中搭配辛温的花椒, 都是取花椒辛散之性, 搭配原则与《普济方》记载“治头上白秃: 花椒末, 猪脂调敷”类同, 补益同时佐以辛行药物。

药性分析 6 首新方的组合, 治疗白发的 22 味中药绝大部分为温性药物, 只有川楝子为寒性药物。《素问·生气通天论》曰“阳气者, 若天与日, 失其所则折寿而不彰。故天运当以日光明。”说明人体的生发、生长需要具有温煦的阳性药物, 进而可对黑素细胞的增殖及代谢有促进作用。新方组合药物的现代药理研究结果亦提示, 多数药物具有促进黑素细胞增殖、黑色素黑素合成等作用, 如新方 1 的组成何首乌, 其提取物类似大黄的组分 I, 能够促进酪氨酸酶活性, 是抗白发作用机制的重要原因之一^[9], 当归可促进黑素细胞增殖、黑素合成以及激活酪氨酸酶活性^[10]; 新方 3 的五味子、新方 5 的枸杞子以及新方 6 的覆盆子均具有促进黑素细胞增殖和色素合成的能力^[11]; 新方 4 的生地黄、白芷则对黑素细胞及酪氨酸酶具有双向调

节作用^[2]。

值得注意的是,本文应用中医传承辅助系统分析《中医方剂大辞典》记载治疗白发内服方剂的用药特点及组方规律,利用频次与关联规则所统计、总结出来的药物与药方只能说明该药或该方对应的证型相对较多或传抄得多,而那些出现频次少的药物及药方也有可能具有较高的临床应用价值。总之,本研究结论与中医理论相符合,总结出的 6 首治疗白发的新方一定程度上将隐性知识转化成可视化的规律,可为临床治疗发白提供新的处方思路以及治疗策略。

参考文献

- [1] 赵辨. 临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1981: 851.
- [2] 付庆霞, 王海萃. 白发病因与发病机理研究现状 [J]. 光明中医, 2009, 24(2): 375-377.
- [3] 彭怀仁. 中医方剂大辞典 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997.
- [4] 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 [J]. 世界科学技术-

中医药现代化, 2009, 11(2): 225-228.

- [5] 杨洪军, 赵亚丽, 唐仕欢, 等. 基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(9): 706-709.
- [6] Yang HJ, Chen JX, Tang SH, et al. New drug R&D of traditional Chinese medicine-role of data mining approaches [J]. J Bid Syst, 2009, 17(3): 329-347.
- [7] 文海泉, 刘丽芳, 朱晓明. 实用皮肤病性病手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2009: 441-443.
- [8] 徐宜厚, 王保方, 张赛英. 皮肤病中医诊疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 75-77.
- [9] 杨同成. 何首乌蒽醌衍生物的提取及其抗白发作用机制初探 [J]. 福建师范大学学报(自然科学版), 1993, 9(2): 66-69.
- [10] 邓燕, 杨柳. 当归对体外黑素细胞和酪氨酸酶的激活作用 [J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(3): 239-241.
- [11] 邓燕, 杨柳. 中药对黑素细胞及酪氨酸酶调节作用的研究进展 [J]. 新中医, 2003, 35(5): 72-73.
- [12] 刘铮, 肖艳, 邓燕. 中药对黑素细胞及酪氨酸酶双向调节作用的研究进展 [J]. 新中医, 2008, 40(4): 117-118.

Analysis of Composing Principles of Oral Administration Prescriptions in Treating Canities Based on Chinese Medicine Inheritance Auxiliary System

LIN Jiwei¹, ZHEN Qingyu², SUN Xiaosheng¹

(1. Basic Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the composing principles of oral administration prescriptions treating canities embodied in *Formula Dictionary of Traditional Chinese Medicine*. **Methods** Screened oral administration prescriptions treating canities embodied in *Formula Dictionary of Traditional Chinese Medicine*. Extract data and establish database. The software of Chinese medicine inheritance auxiliary system was adopted. Analyze the situation of medication, common drug pairs, core combinations and new formula combinations using methods of frequency statistics, association rules, cluster analysis and complex system entropy clustering respectively. **Results** Ninety oral administration prescriptions were included, 157 herbs applied. Top five frequent herbs were Shengdi Huang [*Radix Rehmanniae Recens*] (43), Shudi Huang [*Radix Rehmanniae Praeparata*] (39), Heshouwu [*Radix Polygoni Multiflori*] (34), Niuxi [*Radix Achyranthis Bidentatae*] (33) and Gouqizi [*Fructus Lycii*] (28) successively. The support was 10 and the confidence was 0.65. There were 52 herbs combination. Top five frequent combinations were Shengdi Huang and Gouqizi, Shengdi Huang and Shudi Huang, Shengdi Huang and Heshouwu, Shengdi Huang and Niuxi, Heshouwu and Shudi Huang successively. Forty-one groups of relevant herbs were got by association rules analysis. Top five groups which got higher confidence were Tusizi [*Semen Cuscutae*] vs Niuxi; Danggui [*Radix Angelicae Sinensis*] and Gouqizi vs Shengdi Huang; Danggui and Shudi Huang vs Shengdi Huang; Heshouwu, Gouqizi and Shudi Huang vs Shengdi Huang; Heshouwu and Gouqizi vs Shengdi Huang successively. Twelve core combinations of herbs and six new formula combinations were got based on prescriptions of entropy clustering type. **Conclusion** Invigorating herbs were commonly applied in Chinese medicine prescriptions to treat canities, mainly nourishing liver, kidney and blood. New formula combinations were mainly invigorating with acrid dispersing herbs based on entropy hierarchical clustering algorithm.

Keywords canities; prescription composing principle; data mining

(收稿日期: 2015-03-13; 修回日期: 2015-06-23)

编辑: 崔京艳