

基于文献挖掘的方药用量策略构建研究

姬航宇^{1,2} 焦拥政^{1*} 刘文科¹ 仇菲^{1,2} 王婷婷^{1,2} 韦姗姗^{1,2}

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区广安门内北线阁 5 号, 100053; 2. 北京中医药大学)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2010CB530600)

* 通讯作者: yzhjiao@126.com, (010)88001245

[摘要] “以人为本”的用药策略是方药剂量理论的重要组成部分。基于文献挖掘的方药用量策略构建研究分为 3 大部分 4 个层次, 应用多种数据挖掘方法, 通过对经方原文、国医大师、现代名老中医和现代医生应用经方医案的研究, 总结出若干条用量策略, 最终建立方药用量策略池, 指导临床医生处方用量, 为进一步凝炼“以人为本”的方药剂量理论提供数据支撑。

[关键词] 用量策略; 经方; 文献挖掘

中医临证处方是一个针对患者个体, 将方剂、药物、剂量融合的思维过程。方、药、量和疗效共同构成了方药量—效关系。系统地研究、总结和提炼方药剂量理论, 对于提高中医临床疗效, 指导临床合理用量, 具有重要的意义^[1]。自古有云: “中医不传之秘在药量”, 方药的剂量直接关乎中医临床疗效。然而, 经方本源剂量的迷失^[2]、中药法定用量的制定尚缺乏完善的科学方法支撑、以及系统方药剂量理论的缺乏^[1], 在一定程度上影响了医生“识量”和“用量”的水平。临床研究和实验研究固然是量—效关系的重要研究途径, 但仍不能回答中医方药剂量理论的所有问题。本文将从文献挖掘角度, 探讨方药用量策略的构建方法。

1 方药用量策略的含义

遣方用药, 决定者是医生, 医者用量, 是人类“神”的活动过程, 更接近于一种具有哲学性和艺术性的思辨, 可归属于“形而上”的范畴。在《辞海》中“策略”指可以实现目标的方案集合, 或是根据形势发展而制定的行动方针和斗争方法。方药用量策略即是医生为追求最大疗效, 通过长期思考和总结得出的最佳用量方案的集合, 包括以下内容。

1.1 量的概念

方药的量, 是一个复杂的多层次的概念, 从药材角度, 包括药物有效成分的含量等; 从处方角度, 包括整方剂量、单味药剂量、药物之间的配伍量、服量等; 从煎煮角度, 包括有效成分煎出量等; 从药代动力学角度, 包括溶出度、生物利用度、血药浓度等; 从毒理学角度, 包括致死量、最小起效剂量、最大无效剂量等。本文探讨的用量策略中的量, 是与临床用药关系最为密切的量, 即处方的量。

1.2 量的范围

方药的量不是无限的, 从有效性和安全性角度而言, 药物剂量有最小量、最大量和最佳剂量(安全范围内的最有效剂量)等, 方药用量策略即可告知医生如何找到最佳剂量。

1.3 量的影响因素

方药用量不是绝对的, 受到许多因素的影响, 这些因素即量的影响因素, 包括药材质量、炮制、煎煮、患者年龄、性别、体质、疾病, 甚至患者所在地域、发病季节等。方药用量策略即是在考虑诸多影响因素的基础上提炼出的方药用量规律。

1.4 量的应用

根据病情合理用药是方药用量策略的基本原则^[3]: 该大则大、该小则小, 随病施量、随症施量、因势施量、因人施量, 大小剂量, 各得所宜。

2 方药用量策略构建研究的思路与方法

2.1 以经方为切入点, 是方药用量策略构建研究的基础

中医方剂浩如烟海, 什么样的方剂最具代表性? 选择哪些方剂进行研究? 是方药用量策略构建研究成败的关键。经方是“医圣”张仲景之方, 被誉为“群方之祖”, 古往今来, 众多医学家以经方为母方, 化裁出一系列有效方剂。张仲景遣方用药的特点之一是“精”、“专”。“精”指经方配伍精良, 《伤寒论》112 方单剂平均仅 4.83 味药, 而现代中医汤剂单剂处方药味数的范围约为《伤寒论》经方的 3~5 倍^[2]。“专”即经方中每味药的“主攻方向”都非常明确, 单味药剂量相对现代明显偏大^[2]。前期研究已基本认定经方 1 两合今 13.75~15.6g, 最符合张仲景用量的原貌^[4], 与《中华人民共和国药典》(2010 版) 比较, 可谓大剂量。张仲景如此用量是否孟浪? 从《伤寒

论》、《金匱要略》对服药、调整药量等细节的描述,不难发现正是因为张仲景谙熟方药的用量策略,才能十分准确地把握剂量。相比之下,现代大部分中医在应用经方时,能够使用张仲景原剂量的并不多。究其原因,将经方1两折合3g,已成为临床习惯,并有一定疗效;此外,除熟悉方剂本身标识的药物剂量外,临床医生缺乏用量的系统知识,因此,我们认为药量的“不传之秘”就在于用量策略。可见,经方是最能体现用量策略的方剂,从经方入手,是方药用量策略构建研究的基础。

2.2 多层次文献挖掘,是方药用量策略构建研究的重要途径

用量策略构建研究分为3大部分:第1部分是经方原文的研究;第2部分是后世医生应用经方的个案经验研究;第3部分是方药用量策略池的建立和优化。这3个部分分为4个层次,具体见图1。

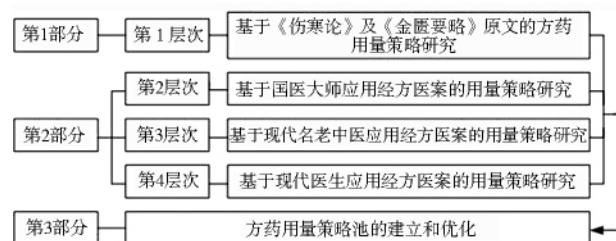


图1 方药用量策略构建研究流程

2.2.1 第1部分 《伤寒论》与《金匱要略》不过10余万字,可谓字字珠玑,除每首处方均有详细剂量外,张仲景仍不惜笔墨,多次对用量方法进行描述,如去桂加白术汤“附子三枚恐多,虚弱家及产妇,宜减服之”^[5]。此类描述是指导现代医生用量的宝贵经验,因此,对《伤寒论》、《金匱要略》原文中“用量”和“变量”记载的整理和挖掘就是方药用量策略构建研究的第1个层次。

在第1层次研究中,作者首先标引和录入了《伤寒论》、《金匱要略》中描述用量策略的原文,再将不同内容原文集成相似的对象类,对不同对象类进行标号及描述。分析不同对象类中频繁一起出现的关键词,以便对相似的对象类进行关联。整理关联后的对象类,初步形成若干条《伤寒论》、《金匱要略》的用量策略。

2.2.2 第2部分 个案是记载方药用量策略的宝贵经验,最能体现处方用量的多变性和复杂性。《伤寒论》及《金匱要略》虽然描述了处方的“用量”及“变量”,然而临床医生究竟是如何用量?是否遵循了张仲景的用量经验?张仲景提出的用量策略是否适合

于现代临床实践?都是方药用量策略构建研究必须关注的问题。因此,本研究的第2部分,对国医大师、现代名老中医及现代医生应用经方的医案文献进行挖掘,并与第1层次的研究结果对照,拟进一步补充方药用量策略。

①第2层次:基于国医大师应用经方医案的用量策略研究。国医大师医术精湛,其应用经方的经验是除《伤寒论》、《金匱要略》原文外,方药用量策略构建研究最重要的内容,体现了当代医生继承和发展张仲景用量策略的最高水平。首届国医大师共30位,其中蒙医1位、藏医1位、针灸大师2位在本研究中予以排除。根据已发表的医案统计,共纳入21位国医大师应用经方的医案,所纳入的医案在原文中必须明确指出使用了经方,同时剔除重复及无药量的记录。用荧光色标引医案中药量与药效的关系、各诊次中药量的变化及原因、关于用量的讨论等;将文献中与药量相关的内容录入数据库,提取标注信息,归纳为相应的用量策略。

②第3层次:基于现代名老中医应用经方医案的用量策略研究。除国医大师外,部分现代名老中医临床也常用经方。现代名老中医的人数较国医大师多,从数据挖掘角度而言,样本量更大,普遍性更强。

本层次研究依托北京市重大科技项目“名老中医门诊信息采集系统”及国家“十五”、“十一五”全国名老中医数据库为平台,从单剂药味数、整方药量、单味药量、配比量、量的影响因素、量与效的关系等角度,采用多种数据挖掘方法对海量数据进行分析,从而归纳现代名老中医应用经方的用量策略。

③第4层次:基于现代医生应用经方医案的用量策略研究。方药用量策略,最终要为临床服务,指导大多数医生用药。现代医生如何用量?其对用量策略有什么认识?也是本研究的内容之一。

本层次研究将数据库数据挖掘与文献挖掘结合。第一,对多个医院的处方进行横断面调查,研究现代医生单剂处方的药味数、药量等;第二,检索近30年现代医生应用经方的医案文献,用荧光色标注文献中涉及用量的内容并录入,同时对文献中医案进行药物、药量等的统计。互参数据挖掘和文献挖掘的内容,提取现代医生应用经方的用量策略。

2.2.3 第3部分 方药用量策略池是所有方药用量策略的集合,是在研究过程中逐步建立和优化的。策略池中的条目包括了上述4个层次研究形成的方药用量策略,但这些条目并非简单的罗列。首先,通过文本聚类等方法,将所有条目进行关联整理,即

“合并同类项”,抽提出最基本的用量规律作为一级条目,一级条目下可根据实际内容扩展出具体的用量策略作为二级或三级条目。其次,采用多轮专家咨询或问卷等对策略池中的条目进行权重赋值,根据赋值对条目排序,判定其在用量策略中的应用价值。第三,通过头脑风暴、德尔菲法等逐条优化条目的表述方式。

2.3 多种挖掘技术结合,是方药用量策略构建的重要方法

数据挖掘技术最早在企业界应用,利用数据建立模式,再用建成的模式来描述数据的特征及关系。了解这些特征及关系可以帮助研究者做预测,以利决策参考。目前,数据挖掘技术在医疗卫生领域主要用于临床诊断^[6]、中医医案研究^[7-8]、中医方剂配伍规律研究^[9-10]等方面。但是,目前的医学信息组织方式与数据挖掘之间存在着诸多“瓶颈”,尤其是中医领域的数据挖掘研究,仅仅得到诸如“石膏与知母具有配对相关性”、“六味地黄丸可治疗阴虚”等数据挖掘的结果,只是对简单知识的简单认证,而其结果无法解释^[11]。

本研究将通过关联规则、主成分分析、因子分析、判别分析等方法,挖掘药物功效、证、症、患者体质、剂型、服法等因素与药物剂量的关系,探索临床处方时影响药物剂量的因素及因素之间的共性,归纳相关的方药用量策略。以《伤寒论》中使用最频繁的药物为研究对象,通过聚类分析等方法探索药物剂量的不同梯度及用量策略。

3 小结

对医生而言,仅掌握方药量—效关系的理论知识是无法满足临床需要的,量—效关系研究的成果

最终都将转化并总结为可用于指导临床的方药用量策略,即告诉医生如何用量才最安全、最有效。医生用量的思维过程是一种“悟性”,难以提炼更难以统一,然而有效的用量策略可直接指导临床实践,因此,进一步探索用量策略的研究方法将是方药量—效关系研究的重点。

参考文献

- [1] 全小林,王跃生,傅延龄,等.方药量效关系研究思路探讨[J].中医杂志,2010,51(11):965-966.
- [2] 全小林,吴义春,姬航宇,等.迷失的经方剂量[J].上海中医药杂志,2009,43(12):4-6.
- [3] 全小林,刘文科.论方药用量策略[J].中医杂志,2011,52(6):469-470.
- [4] 全小林,穆兰澄,姬航宇,等.《伤寒论》药物剂量考[J].中医杂志,2009,50(4):368-372.
- [5] 钱超尘,郝万山整理.伤寒论[M].北京:人民卫生出版社,2005:65.
- [6] 李男,邱天爽,刘惠,等.基于粗糙集的数据挖掘技术及其在临床医学诊断中的应用[J].上海生物医学工程,2002,23(2):3-7.
- [7] 李锋刚,郜岿,许梁海.数据挖掘技术在新安医学研究中的应用[J].安徽中医学院学报,2005,24(6):14-16.
- [8] 刘晋平,黄宇虹,陆小左.数据挖掘在中医脉诊中的应用[J].天津中医学院学报,2003,22(3):9-10.
- [9] 姚美村,艾路,袁月梅,等.消渴病复方配伍规律的关联规则分析[J].北京中医药大学学报,2002,25(6):48-50.
- [10] 陈波,蒋永光,胡波,等.东垣脾胃方配伍规律之关联分析评述[J].中医药学刊,2004,22(4):611-612.
- [11] 周扬,王振国.中药 Ontology 概念关系体系的构建探析[J].中国中医药信息杂志,2009,16(3):96-97.

(收稿日期:2011-08-05;修回日期:2011-08-24)

[编辑:崔京艳]

欢迎订阅 2012 年《中医杂志》

《中医杂志》是由中华中医药学会和中国中医科学院联合主办的、全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主,兼顾普及”的办方针,是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级医药期刊,是中国中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊。2009 年被中国科学技术协会评为中国精品科技期刊。2010 年被中国期刊协会评为新中国 60 年有影响力的期刊。2011 年获国家新闻出版政府奖期刊奖提名奖,并且是唯一获此荣誉的中医类期刊。被国内外多种检索系统收录。《中医杂志》英文版 2010 年起又被列为美国《科学引文索引(扩展库)》(SCI-E)来源期刊。本刊主要栏目中“当代名医”和“临证心得”分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验;“临床研究”“临床报道”介绍中医药治疗的新方法、新成果;“临床解惑”回答读者遇到的各类疑难问题。此外,还辟有学术探讨、思路与方法、方法论与临床评价、专家论坛、病例讨论、综述、百家园等栏目,可使您掌握最新信息与治疗方法,成为您学习中医药、研究中医药,不断提高临床及研究水平的良师益友。

2012 年《中医杂志》为半月刊,每月 2 日和 17 日出版。每期 9.80 元,为大 16 开本。读者可以到全国各地邮局办理订阅手续(邮发代号:2—698),也可以与本刊读者服务部联系邮购,邮购免邮费。电话:010-64014411 转 3036/3041。国外发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱,邮编:100044),国外代号:M140。

本社地址:北京市东直门内南小街 16 号,邮编:100700,电话:010-64035632。网址:<http://www.jtcm.net.cn>。