

• 数据挖掘与循证医学 •

关联分析和互信息熵联合探究《中国药典》胃病相关中药成方制剂用药规律

高苏雅¹, 李 怡^{1#}, 姚鉴玲¹, 周芷熠¹, 钟祥健¹, 马嘉慕¹, 李仙仙¹, 孙梦豫¹, 齐晓丹², 折改梅^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 东阿阿胶股份有限公司 山东省胶类中药研究与开发重点实验室 国家胶类中药工程技术研究中心, 山东 聊城 252200

摘要: 目的 基于关联分析和互信息熵对《中国药典》2020年版一部与胃病相关的中药成方制剂进行药物配伍应用规律研究。方法 锁定“胃”“脘”“宽中”“纳呆”“呕恶”“食积”等为检索词, 收集《中国药典》中胃病相关成方制剂, 结合药智数据网、蒲标网及中国知网(CNKI)辅助检索其药材相关信息, 使用Microsoft Excel 2019软件建立数据库。运用SPSS Modeler 18.0的Apriori算法对高频中药进行关联规则分析, 并使用Cytoscape 3.9.1完成网络可视化。用互信息熵(mutual information entropy, MIE)量化药对关联程度, 选择高MIE药对在Cytoscape 3.9.1中构建药材配伍网络, 并采用Glay算法对网络节点进行聚类分析。并将以上2种方法进行组合分析, 先用Apriori算法收集所有核心中药组合, 再计算并筛选出高MIE值药对。结果 《中国药典》2020年版一部共收录263个胃病相关成方制剂, 剂型以丸剂、胶囊剂、片剂为主; 涉及352味药材, 主要包括清热药、补虚药、祛风湿药等, 药味以苦、辛、甘为主, 药性以温、寒居多。其中有13味名贵中药, 34味毒性中药。在所有药材中, 使用频率较高的中药有甘草、陈皮、木香、茯苓、白术。以使用频率 $\geq 4\%$ 的中药进行关联分析并筛选得到40条强关联规则。MIE分析得出联系较强的药对有六神曲-麦芽、山楂-麦芽、山楂-六神曲等, 聚类分析得到12个网络集群, 各网络集群包含不同中药成方制剂。Apriori-MIE组合分析得到新的重要关联规则厚朴+茯苓 \rightarrow 广藿香。结论 山楂-六神曲-麦芽是临床治疗胃病的重要潜在药对, 通过Apriori关联分析、MIE分析及其组合关联分析, 全面深入挖掘了胃病相关中药成方制剂的配伍规律, 为胃病临床治疗及相关中药成方制剂的开发提供参考。

关键词: 《中国药典》; 胃病; 药物配伍; 关联规则; 互信息熵; 山楂; 六神曲; 麦芽

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)18-6006-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.18.019

Exploration on prescription regularity of Chinese patent medicines against stomach diseases in *Chinese Pharmacopoeia* based on correlation analysis and mutual information entropy

GAO Su-ya¹, LI Yi¹, YAO Jian-ling¹, ZHOU Zhi-yi¹, ZHONG Xiang-jian¹, MA Jia-mu¹, LI Xian-xian¹, SUN Meng-yu¹, QI Xiao-dan², SHE Gai-mei¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. National Engineering Technology Research Center for Gelatin-based Traditional Chinese Medicine, Shandong Key Laboratory of Gelatine TCM Research and Development, Dong'e Ejiao Co., Ltd., Liaocheng 252200, China

Abstract: Objective To investigate the drug compatibility rules of Chinese patent medicines (CPMs) against stomach diseases in volume 1 of *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition) based on correlation analysis and mutual information entropy. **Methods** Focusing on “stomach” “epigastrium” “eliminating flatulence” “anorexia” “nausea and vomiting”, and “dyspepsia” as keywords in *Chinese Pharmacopoeia* were collected to find CPMs against stomach diseases and the relevant information of the Chinese medicinal materials was retrieved by combining Yaozhidata.com, Pubiao website and China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and the database was established using Microsoft Excel 2019 software. The Apriori algorithm of SPSS Modeler 18.0 was used to analyze the

收稿日期: 2023-04-21

基金项目: 泰山产业领军人才工程资助 (tsx202211148)

作者简介: 高苏雅 (2002—), 女, 在读本科生, 研究方向为中药学。E-mail: gaosuya02@163.com

*通信作者: 折改梅 (1976—), 博士生导师, 研究员, 研究方向为中(民族)药药效成分和新药创制研究。

#共同第一作者: 李 怡 (2002—), 女, 在读本科生, 药学专业。E-mail: liyi03232023@163.com

association rules of high-frequency traditional Chinese medicine (TCM), and Cytoscape 3.9.1 was used to complete the network visualization. Mutual information entropy (MIE) was used to quantify the correlation degree of drug pairs. Drug pairs with high MIE were selected to construct a drug compatibility network in Cytoscape 3.9.1, and Glay algorithm was used to perform cluster analysis on the network nodes. The above two methods were combined and analyzed. Apriori algorithm was used to collect all the core TCM combinations, and then high MIE value drug pairs were calculated and screened. **Results** A total of 263 CPMs were included in volume 1 of *Chinese Pharmacopoeia* (2020 edition), most of which were pills, capsules and tablets. A total of 352 kinds of medicinal materials were involved, mainly including heat-clearing herbs, tonifying deficiency herbs and dispelling wind-dampness herbs, etc. These herbs tended to be bitter, pungent and sweet in flavor but warm and cold in nature. A total of 13 rare TCMS and 34 poisonous TCMS were included. In all these herbs, Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*), Muxiang (*Aucklandiae Radix*), Fuling (*Poria*) and Baizhu (*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*) were identified as key TCMS with high frequency. A total of 40 strong association rules were obtained by association analysis and screening of TCMS with frequency $\geq 4\%$. MIE analysis showed that the drug pairs with strong correlation were Liushenqu (*Massa Medicata Fermentata*)-Maiya (*Hordei Fructus Germinatus*), Shanzha (*Crataegi Fructus*)-*Hordei Fructus Germinatus* and *Crataegi Fructus*-*Massa Medicata Fermentata*, etc. A total of 12 network clusters were obtained by cluster analysis, and each network cluster contained different CPMs. The new important association rules of Houpo (*Magnoliae Officinalis Cortex*) + Fuling (*Poria*) \rightarrow Guanghuoxiang (*Pogostemonis Herba*) were obtained by Apriori-MIE combination analysis. **Conclusion** *Crataegi Fructus*-*Massa Medicata Fermentata*-*Hordei Fructus Germinatus* was an important potential drug pair for clinical treatment of gastric diseases. Through Apriori association analysis, MIE analysis and combination association analysis, the compatibility of CPMs related to gastric diseases was explored comprehensively and deeply, providing reference for the clinical treatment of gastric diseases and the development of related CPMs.

Key words: *Chinese Pharmacopoeia*; stomach disease; drug compatibility; association rules; mutual information entropy; *Crataegi Fructus*; *Massa Medicata Fermentata*; *Hordei Fructus Germinatus*

胃病是胃相关疾病的统称, 临床常见类型包括胃炎、胃溃疡、胃息肉、急性胃扩张等。现代医学普遍认为引发胃病的主要因素是幽门螺杆菌^[1]。近年来, 随着生活节奏变快, 工作压力加大, 饮食习惯越来越不规律、不健康, 胃病在临床上也愈发常见。在中医药理论中, 胃主降浊, 若邪气犯胃, 其通降之性受损, 导致胃气不和。气机壅滞, 则水反为湿, 谷停为滞, 形成气滞、血瘀、食积、痰结、湿阻、火郁等相因为患^[2]。因其病机复杂多变, 虚实交错, 治疗胃病时用药也灵活多变。例如, 同为慢性浅表性胃炎, 肝胃不和型宜选用柴胡疏肝散以疏肝解郁、行气止痛, 脾胃虚寒型则用建中和胃汤效果更佳。

数据挖掘是从大量随机而模糊的数据集中提取概念、规律、模式等有效信息的过程, 包括分类分析、关联分析和聚类分析等。关联分析研究数据之间的相互依赖程度, 其任务是从数据库中筛选得到支持度和置信度均大于给定值的规则。互信息熵 (mutual information entropy, MIE) 描述了 2 变量间某一变量取值对另一变量取值的确定能力, 值越大代表确定能力越强。本研究基于以上 2 种方法对《中国药典》2020 年版一部 (简称《中国药典》)^[3] 中胃病相关中药成方制剂进行用药规律分析, 同时创新性地将 2 种方法进行组合分析, 以期深入挖掘用药

规律, 为胃病临床治疗及相关中药成方制剂的研究与开发提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据来源

以《中国药典》的“成方制剂”部分为数据来源, 设置“胃”“脘”“宽中”“纳呆”“呕恶”“食积”为检索词, 在中药成方制剂功能主治项下进行筛选, 得到 263 个中药成方制剂。收集其名称、处方、性状、功能主治、用量用法等内容, 建立中药成方制剂数据库。查找处方所涉药材的性味归经、功效、用量等信息, 建立药材数据库。对于《中国药典》未收录药材, 使用药智数据网 (<https://db.yaozh.com/>)、蒲标网 (<https://db.ouryao.com/>) 及中国知网 (CNKI) 辅助检索。

1.2 数据规范

对中药成方制剂, 若药味组成、功能主治一致, 仅剂型存在差异, 则合并为某方, 如小建中片、小建中合剂、小建中颗粒, 均由桂枝、白芍、炙甘草、生姜、大枣 5 味药材组成, 功效均为温中补虚、缓急止痛, 用于脾胃虚寒、脘腹疼痛、喜温喜按、嘈杂吞酸、食少的治疗, 因而合并为小建中方。经规范后, 263 个中药成方制剂被合并为 196 个。

对单味药材遵循以下标准进行规范: (1) 统一

同物异名药材(如神曲、六神曲)。(2)药材来源相同而炮制方法不同,若其性味归经、功效主治相同,则合并为一(如山楂、炒山楂、焦山楂);其性味归经、功效主治有显著差异,则分别收录(如地黄、熟地黄)。(3)药物的性味归经及功效主治、归类依据《中国药典》《中药学》第2版^[4]及《临床中药学》第2版^[5]规范统一,如陈皮味苦、辛,性温,归肺、脾经,有理气健脾、燥湿化痰的功效,用于脘腹胀满,食少吐泻,咳嗽痰多的治疗,属理气药。

1.3 方法

1.3.1 Apriori 分析 对方剂进行编号,使用 Microsoft Excel 2019 建立数据透视表。依据处方中是否有对应药材进行量化,有=1、无=0。统计药物使用频次,筛选得到使用频率 $\geq 4\%$ 的药材,使用软件 IBM SPSS Modeler 18.0 基于 Apriori 算法进行关联规则及网络分析。设置最低条件支持度为 10%,最小规则置信度为 65%,最大前项数为 5,得到中药强关联规则。运用软件 Cytoscape 3.9.1 构建以药材为节点,两药同时出现频数为加权边的网络图。

1.3.2 MIE 分析 使用 Microsoft Excel 2019 按公式(1)~(4)计算药对 MIE 值并按降序排列。选择排名前 25% 的药对,运用 Cytoscape 3.9.1 构建以药材为节点, MIE 值为加权边的药材配伍网络。使用扩展程序 clusterMaker 的 Glay 算法对网络节点进行聚类分析,保留规模不少于 5 种药材的集群,统计各集群药材数、60% 以上药材包含于同一集群的中药成方制剂及各集群代表中药成方制剂。

$$MIE(A, B) = P(A, B) \lg \frac{P(A, B)}{P(A) \cdot P(B)} \quad (1)$$

$$P(A, B) = n(A, B) / m \quad (2)$$

$$P(A) = n(A) / m \quad (3)$$

$$P(B) = n(B) / m \quad (4)$$

$P(A, B)$ 为药材 A 和药材 B 出现在同一处方的概率, $P(A)$ 为药材 A 在处方中出现的概率, $P(B)$ 为药材 B 在处方中出现的概率, n 表示药材出现次数, m 表示总处方个数

1.3.3 Apriori-MIE 组合关联分析 Apriori 算法与 MIE 分析目的均为确定对象之间联系的紧密程度,而 MIE 值相当于 Apriori 中规则支持度与提升度的对数之积。受刘乐乐等^[6]提出并验证的一种基于属性互信息熵的量化关联规则的启发,结合两方法的基本原理及各自优势,本研究提出基于 Apriori 算法和 MIE 分析的组合关联分析。

(1) Apriori 全药材关联分析: 依据数据库特性,

设定合适的置信度、支持度及最大前项数,基于 Apriori 算法对药材数据库中所有药材进行关联分析。由于 MIE 值是规则支持度与提升度的对数之积,设置合适的置信度可减少计算数据量且得到较为核心的关联规则。本研究设置置信度为 60%,最大前项数为 5。

(2) 数据处理: 对所得关联规则中仅前后项位置不同的条目进行合并,如 2 项关联规则 $A \rightarrow B$ 与 $B \rightarrow A$, 合并为 $A \& B$ 。

(3) MIE 值计算及筛选: 计算合并后条目的 MIE 值并筛选高 MIE 值规则。

2 结果

2.1 频次统计分析

263 个中药成方制剂中, 99% 可通过口服给药, 代温灸膏、安阳精制膏仅可外用; 有 4 个中药成方制剂可兼口服及外用, 如云香祛风止痛酊。主要剂型按频数从高到低依次为丸剂 (90 个, 34.22%)、胶囊剂 (44 个, 16.73%)、片剂 (42 个, 15.97%)、颗粒剂 (40 个, 15.21%)、口服液 (14 个, 5.32%)、散剂 (11 个, 4.18%)、糖浆剂 (7 个, 2.66%)。剂型较多的方剂有元胡止痛方 (6 个)、藿香正气方 (5 个)、小柴胡方 (4 个) 等。

196 个中药成方制剂共涉及不重复中药 352 味。按功效可分为 22 类, 主要包括清热药 (69 次, 19.60%)、补虚药 (38 次, 10.80%)、祛风湿药 (29 次, 8.24%)、活血化瘀药 (24 次, 6.82%)、理气药 (21 次, 5.97%)、化痰药 (21 次, 5.97%) 等。对 352 味中药性味归经进行统计, 发现药性以温 (106, 30.11%)、寒 (80 次, 22.73%)、平 (62 次, 17.61%) 为主; 药味以苦味 (173 次, 49.15%) 最多, 此后依次为辛味 (155 次, 44.03%)、甘味 (131 次, 37.22%)、咸味 (36 次, 10.23%)、酸味 (27 次, 7.67%) 等。药物归经中频数最高的为肝经, 总计出现 175 次, 占 49.72%, 肺经 (142 次, 40.34%)、胃经 (132 次, 37.50%)、脾经 (126 次, 35.80%) 也相对较高。涉及归经最多的中药为黄连, 归于心、脾、胃、肝、胆、大肠经。

352 味中药中涉及贵重药材 13 味^[7-8], 包括植物药 7 味, 动物药 6 味 (表 1)。煎煮时应注意人参另煎, 珍珠母先煎, 沉香后下, 阿胶烱化等特殊煎煮方法。对成方制剂中贵重药材的每日用量进行统计发现, 多数贵重药材使用剂量小于《中国药典》推荐使用量, 其中蟾酥的平均使用剂量最小, 麝香次之。352 味中药中涉及毒性中药 34 种 (表 2), 其

表 1 治疗胃病相关贵重药材剂量分析

Table 1 Dose analysis of precious Chinese medicinal materials related to treatment of stomach diseases

类别	药材	制剂数/个	剂量范围/g	剂量平均值/g	药典推荐用量/g
植物药	冰片	8	0.002~0.273	0.084	0.15~0.30
	天竺黄	2	0.063~0.213	0.137	3~9
	沉香	10	0.022~0.629	0.245	1~5
	重楼	2	0.202~0.945	0.573	3~9
	三七	10	0.063~2.322	0.646	3~9
	人参	10	0.057~3.484	0.706	3~9
	灵芝	4	0.780~3.000	2.363	6~12
动物药	蟾酥	1	0.023	0.023	0.015~0.030
	麝香	2	0.001~0.156	0.040	0.03~0.10
	牛黄	6	0.005~0.270	0.069	0.15~0.35
	珍珠母	1	0.720~1.080	0.900	10~25
	珍珠	3	0.003~2.700	0.923	0.1~0.3
	阿胶	1	1.800	1.800	3~9

表 2 治疗胃病相关毒性中药剂量分析

Table 2 Dose analysis of toxic Chinese medicinal materials related to treatment of stomach diseases

类别	有毒中药	制剂数/个	剂量范围/g	剂量平均值/g	药典推荐用量/g
大毒	巴豆霜	1	0.001~0.010	0.004	0.1~0.3
	天仙子	1	0.019	0.019	0.06~0.60
	马钱子	2	0.026~0.052	0.035	0.3~0.6
	草乌	1	0.023~0.058	0.039	一般炮制后使用
	闹羊花	1	0.290~0.870	0.543	0.6~1.5
	川乌	1	无	无	一般炮制后使用
有毒	蜈蚣	1	0.009	0.009	3~5
	蟾酥	1	0.023	0.023	0.015~0.030
	白附子	1	0.051~0.160	0.099	3~6
	朱砂	9	0.005~0.346	0.105	0.1~0.5
	雄黄	1	0.104~0.213	0.159	0.05~0.10
	制草乌	1	0.023~0.456	0.188	1.5~3.0
	苦楝皮	1	0.203~0.213	0.208	3~6
	山豆根	3	0.014~0.531	0.231	3~6
	罂粟壳	1	0.456~0.570	0.513	3~6
	重楼	2	0.202~0.945	0.573	3~9
	牵牛子	12	0.113~5.878	1.131	3~6
	附子	2	0.402~2.077	1.296	3~15
	香加皮	1	1.548~1.935	1.742	3~6
	半夏	5	0.780~4.995	2.084	3~9
小毒	木鳖子	1	无	无	0.9~1.2
	大皂角	1	0.029~0.173	0.101	1.0~1.5
	翼首草	1	0.098~0.147	0.122	1~3
	蒺藜	2	0.101~0.204	0.152	6~10
	土鳖虫	1	0.240	0.240	3~10
	鹤虱	1	0.149~0.447	0.298	3~9
	苦杏仁	7	0.085~0.784	0.316	5~10
	猪牙皂	5	0.122~0.735	0.356	1.0~1.5
	水蛭	1	0.408	0.408	1~3
	吴茱萸	9	0.120~1.714	0.718	2~5
	川楝子	7	0.322~7.545	1.334	5~10
	北豆根	1	1.304~1.429	1.374	3~9
	两面针	3	4.000~15.384	9.692	5~10
九里香	2	7.692~15.384	12.820	6~12	

中大毒中药 6 种,有毒中药 14 种,小毒中药 14 种。矿物药 2 种,分别是朱砂、雄黄;动物药 4 种,包括蜈蚣、蟾酥、水蛭、土鳖虫;植物药 28 种,其中毛茛科(4 种,川乌、草乌、制草乌、附子)最多,豆科(3 种,山豆根、猪牙皂、大皂角)和芸香科(3 种,九里香、两面针、吴茱萸)次之。植物来源的药材中,以根及根茎入药 9 种,如川乌、半夏等;果实入药 6 种,如猪牙皂、大皂角等;种子入药 5 种,如天仙子、牵牛子等。毒性中药物质基础主要为生物碱类、萜类化合物;毒性成分作用部位包括神经系统、

消化系统、心血管系统等。治疗胃病相关中药成方制剂中毒性中药每日用量极低的有巴豆霜(0.001~0.010 g)、蜈蚣(0.009 g)、天仙子(0.019 g)等。

2.2 Apriori 分析

352 味药材累计频次 1778 次。其中频率≥4%的高频药材共 57 味,使用 1130 次,占比 63.55%。频率从高到低的前 5 位中药依次为甘草(81 次,41.33%)、陈皮(65 次,33.16%)、木香(49 次,25.00%)、茯苓(45 次,22.96%)、白术(41 次,20.92%)。具体分布见表 3。

表 3 治疗胃病频率≥4%的中药分布

Table 3 Distribution of traditional Chinese medicines with frequency ≥ 4% in CPMs in treatment of stomach diseases

中药	频数/次	频率/%	中药	频数/次	频率/%	中药	频数/次	频率/%
甘草	81	41.33	枳实	20	10.20	冰片	10	5.10
陈皮	65	33.16	苍术	19	9.69	当归	10	5.10
木香	49	25.00	广藿香	19	9.69	桂枝	10	5.10
茯苓	45	22.96	黄连	18	9.18	金银花	10	5.10
白术	41	20.92	山药	18	9.18	青皮	10	5.10
大黄	37	18.88	柴胡	17	8.67	沉香	9	4.59
白芍	35	17.86	白芷	14	7.14	川芎	9	4.59
山楂	35	17.86	大枣	14	7.14	地黄	9	4.59
厚朴	34	17.35	海螵蛸	14	7.14	法半夏	9	4.59
党参	30	15.31	鸡内金	14	7.14	红花	9	4.59
砂仁	30	15.31	肉桂	13	6.63	牵牛子	9	4.59
黄芪	29	14.80	莪术	13	6.63	防风	8	4.08
香附	29	14.80	桔梗	13	6.63	诃子	8	4.08
槟榔	28	14.29	栀子	13	6.63	三七	8	4.08
六神曲	27	13.78	麦冬	12	6.12	薏苡仁	8	4.08
黄芩	26	13.27	豆蔻	11	5.61	泽泻	8	4.08
麦芽	26	13.27	连翘	11	5.61	朱砂	8	4.08
延胡索	26	13.27	生姜	11	5.61	紫苏叶	8	4.08
枳壳	23	11.73	薄荷	10	5.10			

共筛选得到强关联规则 40 条,其中 2 项强关联规则 13 条,包括麦芽→六神曲、麦芽→山楂、六神曲→麦芽等;3 项强关联规则 27 条,包括厚朴+甘草→陈皮、砂仁+木香→陈皮、砂仁+甘草→陈皮等,见表 4。关联规则网络图见图 1,线条越粗、颜色越深代表关联性越强。

2.3 MIE 分析

352 种不重复药材形成 5697 个药对,高 MIE 的药对有六神曲-麦芽(0.082)、山楂-麦芽(0.070)、山楂-六神曲(0.053)等,见表 5。MIE 值越大,表

示药材之间联系越强。以排名前 25% 的药对构建药材配伍网络,包括 338 个药材节点,1970 条加权边。边的颜色深浅与 MIE 成正比。药材配伍网络节点按 Glay 法可形成 12 个药材集群($n \geq 5$),见图 2;集群所含药材及中药成方制剂统计结果见表 6。

2.4 Apriori-MIE 组合关联分析

Apriori-MIE 组合关联分析 MIE 排名前 20 的关联规则见表 7。分析发现,该方法得到了前 2 种方法单独分析时均未得到的重要关联规则“厚朴+茯苓→广藿香”,为藿香正气方、保济方、香苏正胃丸

表 4 治疗胃病相关中药 (频率≥4%) 关联规则分析

Table 4 Association rules analysis of traditional Chinese medicines (frequency ≥ 4%) related to treatment of stomach diseases

关联规则	支持度/%	置信度/%	提升度	关联规则	支持度/%	置信度/%	提升度
厚朴+甘草→陈皮	9.69	90.48	2.73	麦芽+山楂→陈皮	7.65	71.43	2.15
砂仁+木香→陈皮	8.67	85.00	2.56	厚朴+木香→陈皮	7.65	71.43	2.15
麦芽→六神曲	10.71	80.77	5.86	厚朴→陈皮	12.24	70.59	2.13
麦芽→山楂	10.71	80.77	4.52	白术+甘草→茯苓	9.18	69.23	3.02
砂仁+甘草→陈皮	8.16	80.00	2.41	茯苓→陈皮	15.82	68.89	2.08
厚朴+陈皮→甘草	9.69	79.17	1.92	山楂→陈皮	12.24	68.57	2.07
木香+甘草→陈皮	9.18	78.26	2.36	砂仁+陈皮→厚朴	7.65	68.18	3.93
六神曲→麦芽	10.71	77.78	5.86	茯苓+陈皮→甘草	10.71	67.74	1.64
茯苓+甘草→陈皮	10.71	77.78	2.35	六神曲→山楂	9.18	66.67	3.73
砂仁+陈皮→木香	8.67	77.27	3.09	六神曲→陈皮	9.18	66.67	2.01
麦芽+六神曲→山楂	8.16	76.19	4.27	砂仁→木香	10.20	66.67	2.67
麦芽+山楂→六神曲	8.16	76.19	5.53	砂仁→甘草	10.20	66.67	1.61
砂仁+木香→甘草	7.65	75.00	1.81	白术+茯苓→陈皮	8.16	66.67	2.01
砂仁+甘草→木香	7.65	75.00	3.00	白术+陈皮→茯苓	8.16	66.67	2.90
白术+茯苓→甘草	9.18	75.00	1.81	茯苓+甘草→白术	9.18	66.67	3.19
砂仁→陈皮	11.22	73.33	2.21	白术+陈皮→甘草	8.16	66.67	1.61
麦芽→陈皮	9.69	73.08	2.20	木香+陈皮→甘草	9.18	66.67	1.61
砂仁+陈皮→茯苓	8.16	72.73	3.17	延胡索→甘草	8.67	65.38	1.58
砂仁+陈皮→甘草	8.16	72.73	1.76	木香+甘草→砂仁	7.65	65.22	4.26
麦芽+六神曲→陈皮	7.65	71.43	2.15	砂仁+木香→厚朴	6.63	65.00	3.75

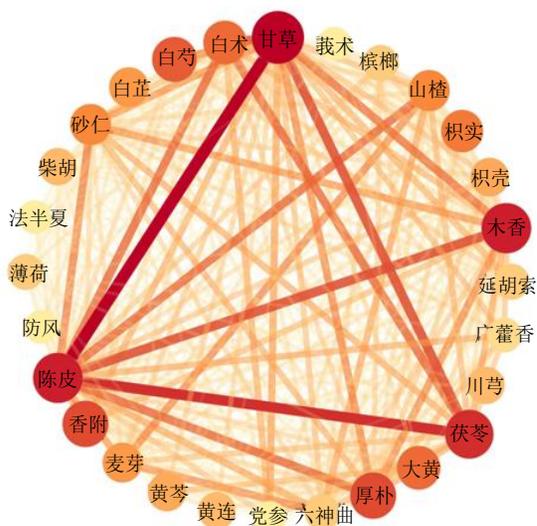


图 1 治疗胃病相关中药 (频率≥4%) 关联规则网络图

Fig. 1 Network diagram of association rules of traditional Chinese medicine (frequency ≥ 4%) related to treatment of stomach diseases

等中药成方制剂的组成部分, 有和中的功效。与 2 项关联规则不同, 3 项及以上关联规则的 MIE 值计算如“六神曲+山楂→麦芽”与“麦芽+山楂→六神曲”, 由于条件支持度不同, 提升度、MIE 值随之

不同, 保留了关联分析的方向性。

3 讨论

3.1 性味归经

分析发现, 治疗胃病中药药性以温、寒、平为主, 药味苦、辛、甘居多。若外感寒邪内客于肺, 则阳气不升、胃失和降、气血壅滞、不通而痛, 法当温胃散寒、理气止痛, 故用温性药而祛寒邪, 辛味药以宣散。若胃热炽盛而气机不畅, 宜用苦寒直折之法, 性寒可清胃热, 味苦能泻、能燥、能坚阴, 有泻下通便、化湿运脾之功效, 可治疗胃肠积滞、脘腹胀满^[9]。归经分析结果显示, 药物主要归肝经, 肺、胃、脾次之。脾胃亏损, 五脏相关, 肝主疏泄, 保持全身气机疏通畅达; 脾胃为元气之本, 胃气充盈而元气盛, 脾胃受损则元气衰。李东垣认为, 五脏六腑、九窍、十二经、十五络及四肢、肌肉皆受胃气滋养, 脾胃虚则五脏六腑经络俱病, 九窍不通, 百病生焉^[10]。

3.2 药物毒性

统计分析发现, “大毒中药”中使用频数最高的为马钱子 (2 次), 其毒性物质基础为土的宁、马钱子碱等生物碱类成分, 毒性反应主要表现在中枢神

表 5 治疗胃病的前 20 个高 MIE 值药对

Table 5 Top 20 drug pairs with high MIE value in treatment of stomach diseases

序号	药材 1			药材 2			药对		
	药材	频数/次	频率/%	药材	频数/次	频率/%	配伍频数/次	频率/%	MIE
1	六神曲	27	13.78	麦芽	26	13.27	21	10.71	0.082
2	山楂	35	17.86	麦芽	26	13.27	21	10.71	0.070
3	山楂	35	17.86	六神曲	27	13.78	18	9.18	0.053
4	陈皮	65	33.16	茯苓	45	22.96	31	15.82	0.050
5	茯苓	45	22.96	白术	41	20.92	24	12.24	0.050
6	厚朴	34	17.35	广藿香	19	9.69	14	7.14	0.045
7	木香	49	25.00	砂仁	30	15.31	20	10.20	0.043
8	木香	49	25.00	厚朴	34	17.35	21	10.71	0.042
9	广藿香	19	9.69	紫苏叶	8	4.08	8	4.08	0.041
10	陈皮	65	33.16	厚朴	34	17.35	24	12.24	0.040
11	厚朴	34	17.35	砂仁	30	15.31	16	8.16	0.040
12	厚朴	34	17.35	苍术	19	9.69	13	6.63	0.040
13	地黄	9	4.59	牡丹皮	7	3.57	6	3.06	0.039
14	白芷	14	7.14	防风	8	4.08	7	3.57	0.039
15	陈皮	65	33.16	砂仁	30	15.31	22	11.22	0.039
16	陈皮	65	33.16	山楂	35	17.86	24	12.24	0.039
17	白术	41	20.92	党参	30	15.31	17	8.67	0.038
18	三棱	6	3.06	莪术	13	6.63	6	3.06	0.036
19	黄芪	29	14.80	党参	30	15.31	14	7.14	0.036
20	六神曲	27	13.78	苍术	19	9.69	11	5.61	0.035

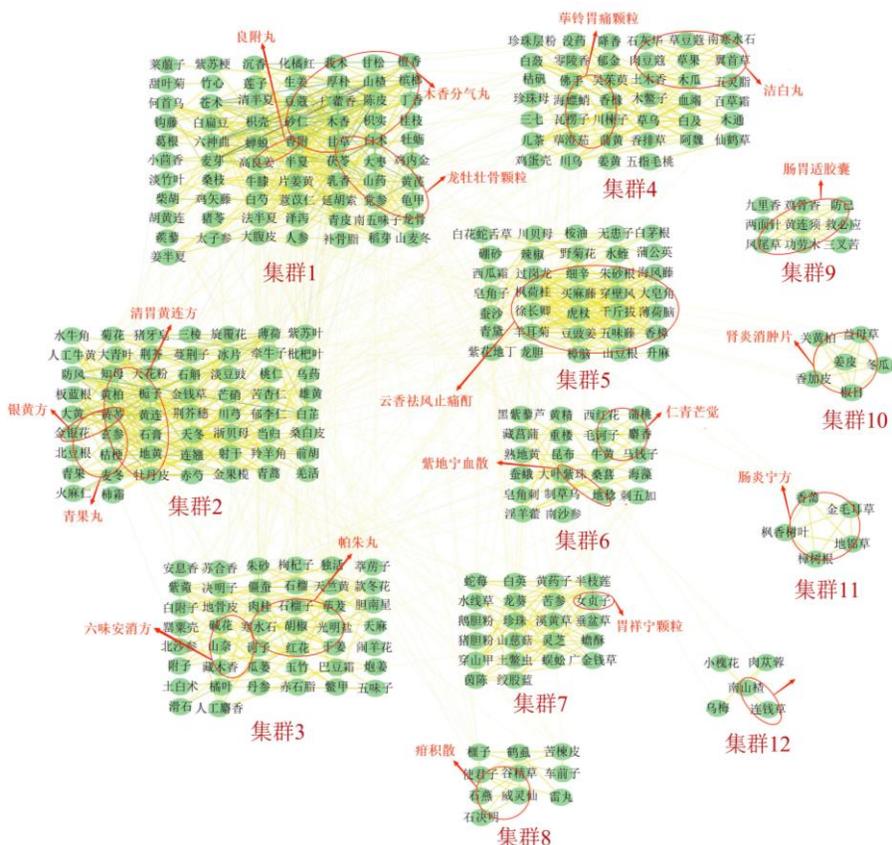


图 2 治疗胃病中药成方制剂药材配伍网络

Fig. 2 Compatibility network of Chinese medicinal material in Chinese patent medicines in treatment of stomach disease

表 6 治疗胃病药材配伍网络集群分析

Table 6 Cluster analysis of Chinese medicinal materials compatibility network in treatment of stomach diseases

集群	药材数/味	中药成方制剂数/个	代表性中药成方制剂 ¹⁾
1	71	86	良附丸、木香分气丸、龙牡壮骨颗粒等
2	58	27	青果丸、清胃黄连丸/片、银黄丸/片/颗粒/口服液等
3	44	5	帕朱丸、六味安消散/胶囊等
4	40	4	洁白丸、革铃胃痛颗粒等
5	35	1	云香祛风止痛酊
6	22	2	紫地宁血散、仁青芒觉
7	22	1	胃祥宁颗粒
8	10	1	疝积散
9	9	1	肠胃适胶囊
10	6	1	肾炎消肿片
11	5	2	肠炎宁片/糖浆
12	5	1	胆乐胶囊

¹⁾中药成方制剂有 60%的药材在该集群中

¹⁾60% of traditional Chinese medicine formulations are in this cluster

表 7 基于 Apriori-MIE 组合关联分析的前 20 条高 MIE 值关联规则

Table 7 Top 20 association rules with high MIE value based on Apriori-MIE combination association analysis

关联规则	支持度/%	置信度/%	提升度	MIE
六神曲&麦芽	10.71	80.77	5.86	0.082
麦芽&山楂	10.71	60.00	4.52	0.070
六神曲+山楂→麦芽	8.16	88.89	6.70	0.067
六神曲+陈皮→麦芽	7.65	83.33	6.28	0.061
麦芽+山楂→六神曲	8.16	76.19	5.53	0.061
麦芽+陈皮→六神曲	7.65	78.95	5.73	0.058
厚朴+茯苓→广藿香	6.12	75.00	7.74	0.054
木香+陈皮→砂仁	8.67	62.96	4.11	0.053
麦芽+甘草→六神曲	6.12	100.00	7.26	0.053
麦芽+陈皮+甘草→六神曲	6.12	100.00	7.26	0.053
六神曲&山楂	9.18	66.67	3.73	0.053
山楂+陈皮→麦芽	7.65	62.50	4.71	0.052
麦芽+六神曲→山楂	8.16	76.19	4.27	0.051
木香+陈皮+甘草→砂仁	7.14	77.78	5.08	0.050
茯苓&陈皮	15.82	68.89	2.08	0.050
厚朴+陈皮+甘草→苍术	6.12	63.16	6.52	0.050
六神曲+甘草→麦芽	6.12	85.71	6.46	0.050
六神曲+陈皮+甘草→麦芽	6.12	85.71	6.46	0.050
麦芽+陈皮→山楂	7.65	78.95	4.42	0.049
厚朴+茯苓+陈皮→广藿香	5.61	73.33	7.56	0.049

经系统、消化系统、泌尿系统、心血管系统。研究表明，中毒剂量马钱子能够抑制呼吸中枢，导致呼

吸肌痉挛引起窒息。目前马钱子减毒增效机制主要有 2 方面：一是通过与甘草、白术、苏木等配伍使

用减毒,二是使用砂烫、油制、童便制、醋制、奶制等炮制方法减毒^[11]。“有毒中药”中使用频数最高的为牵牛子(12次),毒性成分为牵牛子苷及生物碱类化合物。麦角醇、麦角新碱等麦角生物碱类化合物对中枢神经系统有明显毒作用,牵牛子苷则是牵牛子肾毒性的物质基础。研究发现经炮制后牵牛子苷分解,泻下作用减缓,毒性降低^[12]。《中国药典》记载半夏用量为3~9g,据统计临床上用量范围更广,为1.5~90.0g,最大用量为最小用量的60倍,其中用量范围在10~12g的使用频率最高,占总数的55.0%^[13]。半夏有清半夏、法半夏、姜半夏等多种炮制品,用量不尽相同,生半夏用量小而最易中毒。通过炮制可降低半夏的毒副作用,其方法主要包括白矾浸泡、姜制、醋制、豆腐制等。“小毒中药”中使用频数最高的为吴茱萸(9次),毒性物质基础为挥发油、生物碱类化合物。体外实验表明,吴茱萸碱能显著抑制HEK 293细胞活性,给药细胞释放乳酸脱氢酶增加,肾细胞形态明显变化,同时自噬相关蛋白表达升高,表明吴茱萸碱肾细胞毒性可能与细胞自噬相关途径有关^[14]。

3.3 高频药物

统计结果显示,治疗胃病的高频使用药材有甘草、陈皮、木香等。甘草是豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat.或光果甘草 *G. glabra* L.的干燥根和根茎,有补脾益气、缓急止痛之功效,故可用于脾胃虚弱、脘腹、四肢挛急疼痛。需特别注意的是,甘草在治疗胃病相关中药成方制剂中出现次数最多,并非其治疗效果最佳,而是甘草能调和诸药,缓解药物毒性、烈性,故多数方剂均用此药。陈皮为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco.及其栽培变种的干燥成熟果皮,有理气健脾、燥湿化痰的功效,可用于治疗脘腹胀满、食少呕吐、咳嗽痰多。现代药理研究表明,陈皮中含有维生素C、挥发油、黄酮类化合物等多种成分。其中,挥发油能有效刺激胃肠道平滑肌,促进消化液分泌^[15];黄酮类化合物尤其是多甲氧基黄酮类化合物可以提高胃蛋白酶活性,促进胃液、胃蛋白酶排出,增强消化功能^[16]。木香为菊科植物木香 *Aucklandia lappa* Decne.的干燥根,有行气止痛、健脾消食的功效,常用于胸胁、脘腹胀痛、泻痢后重、食积不消、不思饮食。现代研究表明,木香对消化系统的作用主要体现在促进胃肠蠕动、保护胃黏膜、抗溃疡等方面^[17]。木香中的去氢木香内酯可剂量相

关性地抑制SGC-7901细胞增殖,促进细胞内活性氧自由基的产生,诱导细胞自噬性死亡和凋亡,抑制胃癌转移瘤生长^[18]。此外,陈皮、木香均为理气药,甘草归于补虚药项下的补气药,与胃病气滞、气虚等主要病机相投。

3.4 Apriori 分析

Apriori 规则分析结果显示,强关联规则共40条,其中支持度从高到低依次为茯苓→陈皮、厚朴→陈皮、山楂→陈皮等;置信度从高到低依次为厚朴+甘草→陈皮、砂仁+木香→陈皮、麦芽→六神曲等。以上药对为香砂六君丸、香砂和中丸的主要药对。香砂六君方出自《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏、砂仁、木香8味药组成。一直到清代康熙年间罗美所著《古今名医方论·卷一》^[19]中记载香砂六君方中所用仍为人参,至道光年间梁廉夫所著《不知医必要·卷二》^[20]中则以党参替代人参,之后皆用党参。《中国药典》1963年版将该方记载为“香砂六君子丸”,此后至《中国药典》2020年版皆为“香砂六君丸”。党参为君药,味甘而性平,有健脾益肺、养血生津之功效。党参中含有黄酮、生物碱、糖类、皂苷等多种活性成分,其中党参多糖在糖类物质中占比较高^[21]。杨自豪等^[22]通过实验研究发现,党参多糖可能通过调控Toll样受体4/核因子- κ B/miR-361-5p通路抑制胃癌细胞的增殖,诱导其凋亡。党参菊粉型果聚糖能通过改变肠道菌群组成从而改善胃肠代谢功能^[23]。白术为臣药,苦温而健脾燥湿,与党参相伍,益气健脾之功益增。现代研究亦表明,党参提取物与白术提取物的混合物可促进小肠上皮细胞隐窝细胞株增殖,从而修复肠胃黏膜组织^[24]。茯苓甘淡,健脾渗湿助运,走而不守;白术补中健脾,守而不走,二者相辅相成。陈皮健脾醒胃;木香健脾消食、行气止痛;半夏燥湿化痰、降逆止呕;甘草甘温益气,合党参、白术加强补中益气之力,又能调和诸药。诸药配合,可使气机调畅、脾胃复健、湿浊得化。近年来,有研究发现香砂六君丸联合子午流注穴位艾灸、温通刮痧法进行治疗可有效改善胃动力,促进胃排空^[25-26]。也有研究采用中西医结合疗法,将香砂六君丸与西沙比利、胃复安、奥美拉唑等化学药合用,有疗效佳、复发率低、不良反应少等优点,可在临床进一步推广^[27]。

3.5 MIE 分析

MIE 值越大,两药材之间的联系越强。MIE 值

最大的药对有六神曲-麦芽、山楂-麦芽、山楂-六神曲等。山楂、麦芽、六神曲 3 味药合称“三仙”，其焦品效果更佳，名为“焦三仙”。麦芽行气消食、健脾开胃，可用于食积不消、脘腹胀痛。六神曲为面粉与杏仁、赤小豆及青蒿等药物混合后发酵而成的加工品，可健脾和胃、消酒食陈腐之积。其活性物质基础是质量控制与发酵工艺规范的关键难题，有研究发现六神曲中含有黄酮、苯丙素酸、香豆素等多种酚类成分，具有良好的抗氧化活性，可能在胃肠道疾病治疗中起到重要作用^[28-29]。山楂富含维生素 C、胡萝卜素及有机酸类化合物，味酸而甘，可促进消化酶分泌，增强胃蛋白酶活性^[30]，有消食健胃、行气散瘀、化浊降脂的功效，尤善消肉食油腻之积滞。在治疗胃病相关中药成方制剂中，大山楂丸、山楂化滞丸、健胃消食片等多个处方中均体现以上药对，运用“消法”治疗食积停滞引起的噎腐吞酸、脘腹胀痛等症。

以 MIE 排序的前 25% 药对构建药材网络并进行集群分析发现，集群 1 以山楂、麦芽、槟榔、砂仁等药为核心，代表方有香砂枳术丸、开胃山楂丸、良附丸等。良附丸出自清代谢元庆的《良方集腋》^[31]，由高良姜、香附 2 味药组成。高良姜长于温胃散寒，香附长于疏肝行气，二者合用善治疗寒凝气滞胃痛。近年来，良附丸从丸剂逐渐被开发为不同剂型，如良附滴丸、良附丸中药配方颗粒、良附口服液、良附微乳等，与传统良附丸相比，在治疗效果方面有明显优势^[32-33]。集群 2 以银黄方为代表，所用药物为金银花和黄芩的提取物，有疏散风热、利咽解毒的功效，可用于治疗外感风热、肺胃热盛所致的咽喉干、咽痛、发热等症。原国家食品药品监督管理总局共批准 291 个银黄制剂的批准文号，除《中国药典》2020 年版收录的常规剂型银黄丸、银黄片、银黄口服液、银黄颗粒 4 种外，还包括银黄滴丸、银黄分散片、银黄气雾剂、银黄泡腾片、银黄滴眼液等多种新剂型，可更大程度地满足临床不同给药需求^[34]。

3.6 Apriori-MIE 组合关联分析

通过对比可发现，Apriori 关联分析与 MIE 分析均可确定数据或对象之间联系的紧密程度，且分析结果较接近。基于 Apriori 算法的关联分析是逐层迭代寻找数据库中频繁项集的过程，单条规则涉及药材数不小于 2，其优势体现在研究某药与其他药物的配伍情况时，将该药作为前项进行分析，可得

到相对更准确的结果。MIE 法主要分析药对之间联系的紧密程度，单条规则仅涉及 2 味药材，由于同时包含了规则支持度和提升度 2 个指标，无须考虑前后项，如研究某一疾病的用药规律时，MIE 分析具有其优越性。二者对比见表 8。Apriori-MIE 组合关联分析融合了 2 种方法各自优势，Apriori 分析时设置合适的支持度、置信度进行筛选，可初步得到较为核心的 2 项及以上关联规则，减少数据收集及后续处理的工作量，同时对 MIE 分析仅能分析 2 味药材的联系这一不足进行了弥补；而 MIE 分析通过计算 MIE 值作为唯一指标且同时包含多个参数，避免了为得到更核心条目进行筛选时指标选择的问题，为数据分析带来一定方便。

表 8 Apriori 关联分析与 MIE 分析对比

Table 8 Comparison of Apriori correlation analysis and MIE analysis

对比项	Apriori 关联分析	MIE 分析
单条规则药材数	≥2	2
作用方向	单向，如麦芽→六神曲	双向，如麦芽↔六神曲
分析路线	所涉及全部药材 ↓ 高频中药 ↓ 关联分析 ↓ 关联规则	所涉及全部药材 ↓ 形成药对 ↓ 计算 MIE 值 ↓ 高 MIE 值药对 ↓ 构建网络
网络图	节点 边	药材 药材 MIE 值
	药材 2 药同时出现的频数	

4 结论

数据挖掘以大数据为基础分析数据间的关联性，具有较高的客观性与可信度，近年来已逐渐成为研究治疗某一疾病用药规律的新趋势。本研究以《中国药典》2020 年版一部中与胃病相关中药成方制剂为研究对象，用 Apriori 关联分析、MIE 分析及其组合分析的方法进行分析比较，发现了胃病治疗的重要配伍规律“山楂-麦芽-六神曲”“厚朴-茯苓-广藿香”等，在食积引起的脘腹胀痛和暑湿所致胃肠不适等方面有良好效果，为临床用药及中药成方制剂的研究与开发提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 廖进, 潘宁平, 康毅, 等. 胃病与中医体质类型相关性研究进展 [J]. 广西中医药, 2020, 43(4): 60-62.
- [2] 王长洪. 董建华的脾胃学术思想 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(4): 315-318.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1-1902.
- [4] 陈蔚文. 中药学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [5] 王建, 张冰. 临床中药学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 41-313.
- [6] 刘乐乐, 田卫东. 基于属性互信息熵的量化关联规则挖掘 [J]. 计算机工程, 2009, 35(14): 38-40.
- [7] 张燕, 戴建锋, 吴滩. 几种名贵中药及其常见伪品的性状鉴别差异 [J]. 中国乡村医药, 2020, 27(5): 20-21.
- [8] 王晨, 时政, 刘钱, 等. 不适宜制备中药配方颗粒的中药材品种探讨 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5775-5781.
- [9] 何聪, 唐义爽, 王晓素, 等. 基于四气五味理论探析通法在胃脘痛证治中的运用 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(1): 56-58.
- [10] 楚永庆, 李桃桃, 陈霞, 等. 李东垣学术思想及《脾胃论》用药规律浅析 [J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(7): 792-796.
- [11] 陈思越, 马宁, 许妍妍, 等. 马钱子靶器官毒性和减毒增效机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 725-730.
- [12] 向玉林, 罗征, 孙媛, 等. 牵牛子化学成分及其生物活性研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 114-122.
- [13] 陈丽君, 李翠娟, 巩振东, 等. 半夏临床用量及毒性分析 [J]. 山东中医杂志, 2020, 39(3): 298-301.
- [14] Yang W F, Ma L N, Li S D, et al. Evaluation of the cardiotoxicity of evodiamine *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 943.
- [15] 徐健, 曾万祥, 王晓东, 等. 陈皮的化学成分与药理学作用研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(10): 72-76.
- [16] 傅曼琴, 肖更生, 吴继军, 等. 广陈皮促消化功能物质基础研究 [J]. 中国食品学报, 2018, 18(1): 56-64.
- [17] 郑加梅, 尚明越, 王嘉乐, 等. 木香的化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4198-4213.
- [18] 邵玉普, 刘斌, 李伟明, 等. 去氢木香内酯诱导胃癌细胞自噬和凋亡及氧化应激 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(12): 27-34.
- [19] 清·罗美辑. 张慧芳, 伊广谦校注. 古今名医方论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 6.
- [20] 梁子材. 不知医必要 [A] // 裘庆元辑. 珍本医学集成 (第3册) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 397.
- [21] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医学报, 2023, 51(3): 112-115.
- [22] 杨自豪, 周亨露. 党参多糖调控 miR-361-5p/TLR4/NF- κ B 通路对胃癌细胞 AGS 增殖、凋亡和炎症因子表达的影响 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(4): 347-353.
- [23] 景亚萍. 党参多糖调节结肠炎小鼠肠道菌群影响皂苷代谢的机制 [D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [24] 张子理, 陈蔚文. 党参、黄芪、白术提取物配伍应用对小肠上皮细胞增殖的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2002, 19(2): 137-140.
- [25] 林丽华, 叶静, 张建德, 等. 子午流注穴位艾灸联合香砂六君丸治疗糖尿病胃轻瘫临床观察 [J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(5): 533-538.
- [26] 周鑫媛, 武清霞, 苏娟萍, 等. 温通刮痧法联合香砂六君丸治疗功能性消化不良脾虚气滞证的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2022, 30(17): 80-83.
- [27] 金燕. 联合服用奥美拉唑与加味香砂六君膏治疗胃脘痛的随机对照研究 [J]. 安徽医药, 2021, 25(1): 181-183.
- [28] 刘国秀, 赵思进, 杨宛君, 等. 基于物联网技术的六神曲生产全流程追溯监管体系构建 [J]. 中国医药导刊, 2023, 25(1): 105-109.
- [29] 李虹霞, 朱月健, 尹磊, 等. 六神曲化学成分及抗氧化活性研究 [J]. 中成药, 2023, 45(3): 788-794.
- [30] 张祺嘉钰, 赵佩媛, 孙静, 等. 山楂的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(3): 521-523.
- [31] 清·谢元庆编, 张志华沈舒文点校. 良方集腋 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 21-22.
- [32] 廖永娥, 潘洁, 陆苑, 等. 良附滴丸中挥发性成分组成分析及含量测定 [J]. 中成药, 2023, 45(2): 375-380.
- [33] 彭丹, 杨小娟, 杨征, 等. 良附丸中药配方颗粒治疗胃脘痛临床疗效和安全性的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(9): 1122-1126.
- [34] 范建伟, 邱大伟, 李艳芳, 等. 银黄制剂处方渊源、剂型沿革、质量控制、现代药理的研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 149-153.

[责任编辑 潘明佳]