• 数据挖掘与循证医学 •

# 基于古今对比的慢性疲劳综合征药食同源组方用药规律数据挖掘

高雅卓[1]，夏永良[2]，万锡钢[2]，叶梦华[2]，刘　婷[1]，徐　敏[2*]

1. 浙江中医药大学护理学院，浙江 杭州　310053
2. 浙江中医药大学附属第一医院（浙江省中医院），浙江 杭州　310006

**摘　要：目的**　建立古今分层的慢性疲劳综合征（chronic fatigue syndrome，CFS）食药物质方剂库，挖掘用药规律。**方法**　检索《中华医典》（第 5 版）及中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊全文数据库及中国生物医学文献服务系统 4 个数据库从建库至 2026 年 3 月收录的 CFS 相关方剂，从边际频率、共现结构和整体组方空间 3 个层次对古代和现代（2 组）用药规律进行稳健比较。各层次均报告效应量并施加多重比较校正，另以 32 个分析规格与 5 000 次来源聚类重抽样核验稳健性。**结果**　最终纳入 391 首方剂（古代 264 首、现代 127 首），以 2 组合并出现频次≥10 的 39 味食药物质为统一特征集。边际频率层次，甘草、当归、茯苓的偏好指数（preference index，PI）绝对值均＜0.10 且 95%置信区间跨 0，为 2 组共有的核心药群；党参、黄精呈现代偏好（PI 分别为 1.67、1.85）；四气呈平温偏移，五味与归经差异有限。共现结构层次，现代组 741 个药对经多重比较校正后仅 3 对显著，2 组共现网络模块度分别为 0.258、0.249，均呈核心-外围拓扑。整体组方空间层次，置换多元方差分析（permutational multivariate analysis of variance，PERMANOVA）显示组方结构差异显著而效应量甚小（$F$＝8.67，$R^2$＝0.022，$P$＜0.001）。**结论**　古今 CFS 相关方剂在食药物质的选择上同大于异，组间结构差异可检出而效应量甚小；甘草、茯苓、当归构成 2 组共有的核心药群，该判定在多项敏感性分析下方向未变，可作为后续药理与临床评价的优先候选。

**关键词：**慢性疲劳综合征；药食同源；食药物质；古今对比；数据挖掘

**中图分类号：**R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)21 - 8588 - 18

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.21.017

# Data mining on medication rules of medicinal and edible homologous formulations for chronic fatigue syndrome based on comparison between ancient and modern

GAO Yazhuo[1], XIA Yongliang[2], WAN Xigang[2], YE Menghua[2], LIU Ting[1], XU Min[2]

1. School of Nursing, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China
2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine), Hangzhou 310006, China

**Abstract: Objective**　To establish a chronologically stratified corpus of medicine-food homology (MFH) formulae for chronic fatigue syndrome (CFS), and to conduct a robust comparison of classical and contemporary prescribing structure at three levels: marginal frequency, co-occurrence structure and overall formula space. **Methods**　CFS-related formulae were retrieved from the *Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine* (Zhonghua Yidian, 5th edition) and four databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI) Wanfang Data, the China Science and Technology Journal Database, and the SinoMed database, from inception to March 2026. A total of 391 formulae (264 classical and 127 contemporary) were included. The 39 MFH substances with a pooled frequency ≥10 formed a unified feature set; effect sizes and multiple-comparison correction were reported at each level, and robustness was examined across 32 analytical specifications and by 5 000 source-cluster resamplings. **Results**　At the marginal-frequency level, Gancao (*Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma*), Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*) and Fuling (*Poria*) had absolute preference index (PI) values < 0.10 with 95% confidence interval (CI) spanning zero, forming a core group shared by both corpora, whereas Dangshen (*Codonopsis*

**收稿日期：**2026-05-15

**基金项目：**高水平科研标志性成果“揭榜挂帅”（721100E010）；浙江省卫生健康行业科技计划项目（2025HY0516）

**作者简介：**高雅卓，博士研究生，研究方向为中药配伍规律与网络药理学研究。E-mail: 2580281734@qq.com

***通信作者：**徐　敏，教授，从事中药及复方的临床合理应用等研究。E-mail: yudi1212@163.com

*Radix*) and Huangjing (*Polygonati Rhizoma*) showed contemporary preference (PI 1.67 and 1.85). The four *qi* shifted towards neutral and warm, while differences in flavour and meridian tropism were limited. At the co-occurrence level, only three of the 741 herb pairs in the contemporary corpus remained significant after correction; network modularity was 0.258 and 0.249, indicating a core-periphery topology in both corpora. At the level of the overall formula space, permutational multivariate analysis of variance (PERMANOVA) showed a significant but very small structural difference ($F = 8.67$, $R^2 = 0.022$, $P < 0.001$). **Conclusion** The two corpora were more alike than different in their selection of MFH substances, structural differences being detectable but small. A shared core group was identified whose composition was unchanged in direction across sensitivity analyses, making these substances priority candidates for subsequent pharmacological and clinical evaluation. Historical change and publication bias remain indistinguishable, and the findings serve only as literature-level clues for candidate MFH combinations for CFS.

**Key words:** chronic fatigue syndrome; medicinal and edible homologous; medicinal and edible substances; comparison between ancient and modern; data mining

慢性疲劳综合征（chronic fatigue syndrome，CFS）又称肌痛性脑脊髓炎（myalgic encephalomyelitis，ME），是以持续 6 个月以上、休息后不能缓解的严重疲劳为核心症状，并伴随劳累后不适、睡眠障碍、认知功能损害及自主神经功能紊乱等多系统症状的复杂慢性疾病[1-3]。CFS 全球总患病率 0.89%，女性为男性的 1.5～2 倍[4]，但美国食品药品监督管理局迄今尚未批准任何 CFS 特异性治疗药物。自严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）感染后慢性疲劳症状的发生率显著上升[5-6]，使 CFS 从既往相对罕见的临床议题转变为后疫情时代的全球性慢性疾病负担，可长期应用、安全性良好的非特异性干预策略由此成为迫切的临床与公共卫生需求。

中医学则对以疲倦乏力为主要表现的病证记载源远流长。《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》系统论述了虚劳的证治规律，并创立小建中汤、黄芪建中汤、薯蓣丸、酸枣仁汤等经典组方；中医学多将其归属于“虚劳”“虚损”等病证范畴[7-8]。当代中医对 CFS 病机的主流认识为虚为本、实为标；以脾虚为核心，涉及肺、心、肝、肾多脏同病[7]。在此基础上，药食同源作为中医药学的重要理论特色，强调具有既是食品又是中药材双重属性的物质可通过长期膳食方式发挥调理防病作用；国家卫生健康委员会自 2019 年起陆续发布《按照传统既是食品又是中药材的物质目录》（以下称食药物质目录），截至 2024 年累计已达 106 种[9-11]。此类食药物质药性平和、可长期食用、安全性高、易于标准化，为 CFS 这类需长期调理的慢性病提供了适宜的干预载体。

数据挖掘是从大规模、非结构化中医药文献中识别用药规律与配伍模式的常用方法学[12]，已广泛应用于中医药组方研究[13]。既有 CFS 中医药文献研究多以单一语料的频次统计为主，较少在统一的特征空间下对不同来源的语料作可比的量化对照。古代方剂承载着前人对“虚劳”等 CFS 相关病证的经典治法储备，现代方剂则反映当代医家对 CFS 这一具有明确西医诊断标准病种的病机认识与临床选择；二者在疾病定义、临床场景、文献载体与方剂形成方式上均不相同。基于此，本研究建立古今分层的 CFS 食药物质方剂库，以 2 组合并频次≥10 的食药物质为统一特征集，从边际频率、共现结构与整体组方空间 3 个层次开展稳健比较，各层次均报告效应量或置信区间并施加多重比较校正，并以多种分析规格与重抽样方案评估结论对分析选择及文献来源非独立性的敏感程度。

## 1 资料与方法

### 1.1 方剂来源与检索策略

古代方剂来源于《中华医典》（第 5 版）[14]，检索范围涵盖历代方书、医案及综合性医籍；现代方剂来源于中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文科技期刊全文数据库及中国生物医学文献服务系统，检索时限为建库至 2026 年 3 月。现代文献检索词以主题词与自由词相结合的方式进行检索，包括“慢性疲劳综合征”“肌痛性脑脊髓炎”“中医”“中药”“方剂”等。古典医籍以《中华医典》（第 5 版）正文为检索范围，逐一输入“倦怠”“虚劳”“虚损”“乏力”“不寐”“五劳”“脏躁”“百合病”“疲劳”“懈怠”“解惰”共 11 个与 CFS 相关的中医病证名进行全文检索。古籍方剂的成书年代依《中国中医古籍总目》[15]所载各书成书年（含朝代）判定，未载明确切年份者按其惯例以所属朝代末年为参考年号；同名同组成方剂的“首载”以最早成

书年代的医籍为准。对每个检索词返回的条目人工逐条审阅，筛选含有明确方剂记载的条文纳入。

### 1.2 分组策略

依据文献来源将方剂分为 2 个独立子集：源于《中华医典》（第 5 版）的古典组与源于公开发表的中医药治疗 CFS 现代临床研究文献的现代组。2 组独立纳入，互不交叉。

### 1.3 纳入与排除标准

**1.3.1** 纳入标准 （1）古代方剂需明确记载治疗 11 个 CFS 相关中医病证，且药物组成完整；（2）现代方剂需明确用于 CFS 或 ME 临床治疗（诊断需符合 Fukuda-1994 标准[1]、ICC-2011 标准[2]或 IOM-2015 标准[3]之一），且药物组成、剂量信息完整；（3）同一文献报道多个不同组方者分别纳入，重复收载（方名与组成均相同）者仅保留首载版本。Fukuda-1994、ICC-2011 与 IOM-2015 标准至今仍为 CFS 临床研究领域公认的纳入与诊断依据，与英国 NICE 2021 指南[16]在劳累后不适、睡眠障碍及认知损害等核心诊断要点上一致，本研究据此采用上述标准纳入现代方剂。

**1.3.2** 排除标准 （1）药物组成不完整或组方信息模糊的方剂；（2）仅含食疗性食材、未涉及中药的纯食疗方；（3）综述、重复发表文献及个案经验中未明确立方的方剂；（4）涉及毒性较大中药（如附子、川乌、草乌等未炮制品）且非辨证必需的方剂；（5）方名系从古籍行文中误提取、并非真实方剂者（如以散、汤、丸、饮、膏结尾的行文片段）；（6）非 CFS 相关病证，仅因检索词偶现于该章节正文而被命中者（如茧唇、臁疮、腋气、胎喘、妊娠伤寒等）；（7）2 组方剂中食药物质集合近似重复者一律合并：以方剂间 Jaccard 相似度为近似重复的判据，阈值取 0.80，经层次聚类成簇，每簇仅保留 1 首。

### 1.4 文献筛选和质量控制

文献筛选流程与质量控制：全部文献的筛选与数据提取由 2 名具有中医药文献研究经验的研究者独立平行完成。正式筛选前，先以随机抽取的部分条目进行预筛培训，统一纳入与排除标准的操作定义及判定尺度，直至判定趋于一致后再进入正式筛选。筛选分 3 步逐级进行：第 1 步题录去重，现代文献按题名、作者、期刊及年卷期比对，古籍条目按医籍、篇章与条文比对；第 2 步初筛，现代文献阅读题名与摘要、古籍条目阅读检索词所在条文，剔除明显不符者；第 3 步复筛，调阅全文或方剂原文，逐条核对方名、药物组成与用法，病证归属按条文所属章节判定。3 步均由 2 人独立平行完成、互不参照对方结果；分歧条目先经讨论解决，仍不能达成一致者由第 3 名研究者裁决。初筛与复筛阶段的判定结果逐条交叉核对，最终纳入的全部条目均经一致确认。数据提取采用统一设计的结构化表格，字段包括来源、年代或发表年、出处、方名、药物组成、剂量（现代方）与来源病证等。为评估 2 组语料的来源集中度与由此可能造成的伪重复，对各方剂的文献来源进行系统统计，古籍按医籍计，现代文献按篇计并以作者署名交集归并研究团队。

现代组保留发表年份最早者，古代组保留成书年代最早者，成书年代相同或存疑者保留编号在前者。2 组的判据、阈值、每簇保留 1 首及保留年代最早者这 4 项完全一致，聚类实现则因 2 组数据清理先后完成而有不同。现代组在数据清理阶段的食药物质编码上以单连接层次聚类、相似度≥0.80 成簇；古代组在食药物质集合上以全连接层次聚类、簇内两两相似度均＞0.80 成簇。本研究将该数据集称为对称去重数据集，用作主分析；另将仅对现代组去重、古代组保留的数据集作为单侧去重数据集，仅用于敏感性对照。

### 1.5 数据规范化与食药物质识别

依据《中国药典》2025 年版一部[17]对 2 组方剂中的药物异体字、炮制品、产地简称、药用部位及古今异名进行规范。依据食药物质目录的 2019 年第 8 号公告[9]、2023 年第 9 号公告[10]、2024 年第 4 号公告[11]对 2 组方剂中的食药物质进行识别。本研究所称“食药物质”仅指该物质已被列入上述目录，不含对其在方剂中具体用法用量的合规性判断。

### 1.6 用药规律数据挖掘

频数统计、药性分析、关联规则、R 型聚类与共现网络分析均纳入各组全部方剂；仅方剂层面的降维可视化与结构偏移检验剔除在统一特征集（2 组合并频次≥10 次的食药物质）内为全 0 向量（不含任何特征集药物）的方剂。

**1.6.1** 频数统计与用药偏好指数（preference index，PI） 对 2 组方剂中食药物质的使用频次、频率独立统计，按频次降序排列得出前 20 位高频药物，对比排序变化。为量化古今用药偏好差异，对 2 组出现总频次≥10 的药物计算 PI[18]。PI∈[−2，2]，越接近 2 表示越偏好现代方剂，越接近−2 表示越偏好古典方剂，接近 0 表示 2 组并重的稳定核心药物。根

据各药 PI 计算方剂分层重抽样下的百分位法 95% 置信区间（confidence interval，CI），该区间按 2 组二项分布的精确卷积解析求得，等价于重抽样次数趋于无穷时的极限，故不依赖重抽样次数与随机种子。同时，对统一特征集内各药物在 2 组中的出现与否作方剂级 Fisher 精确检验，并对全部比较统一施加 Benjamini-Hochberg（BH）-错误发现率（false discovery rate，FDR）校正，报告校正后 $q$ 值（即经 BH-FDR 校正的 $P$ 值，下同）。核心药群的判定采用四重判据，需同时满足：（1）|PI|＜0.10；（2）bootstrap 95% CI 跨 0；（3）方剂级 Fisher 检验经 BH-FDR 校正后不显著；（4）2 组内出现率均≥20%。

$$PI=(R_{modern}-R_{ancient})/[(R_{modern}+R_{ancient})/2]$$

$R_{modern}$ 和 $R_{ancient}$ 分别为药物在现代、古代方剂中的出现频率（频次/方剂总数）

**1.6.2** 关联规则分析　关联规则分析分为核心药对挖掘与多药组合挖掘 2 个层次。核心药对挖掘采用两两共现统计法，对每组方剂中的食药物质进行两两组合后，统计各药对在该组方剂中共现的频次，计算共现率（药对共现频次/该组方剂总数）与置信度（药对共现频次/前项药物在该组方剂中出现频次），药对按 2 味药在古今合并语料中的总频次降序排列，筛选前 15 位核心药对进行古今对比。为区分“因 2 味药各自高频而共现”与“存在超出边际频率的正向关联”，另对统一特征集内全部两两药对进行组内 2×2 Fisher 精确检验（含药 A×含药 B 的四格表），报告比值比（odds ratio，OR）并对全部药对比较统一施加 BH-FDR 校正，零格（四格表中频数为 0 的单元格）采用 Haldane 校正（4 个单元格频数各加 0.5 后再计算 OR）；校正族取全部药对，而非按共现次数选出的前 15 位。多药组合规则挖掘采用 Apriori 算法[19]，利用 SPSS Modeler 18.0 对 2 组分别进行“前项组合→后项”形式的关联规则挖掘。为保证古今可比，2 组采用统一参数：最低前项支持度 15%、最低置信度 70%、最大前项数 3，并以前项支持度 10%～30%进行多阈值扫描。2 组采用了相同的前项支持度阈值（按百分比设定），但由于 2 组方剂总数不同，同一百分比对应的实际方剂数并不相同。现代组方剂数量较少，只需少数几首方剂包含某一药物组合即可达到阈值，因而更容易生成规则。因此，2 组得到的规则条数不能直接比较。本研究仅用 Apriori 规则描述各组内部的用药配伍特点，不据此比较 2 组规则数量的多少，也不比较单条规则的支持度、置信度等指标的高低。

**1.6.3** 聚类分析　采用 SPSS Statistics 26.0 的平均联接（组间）法及以 Jaccard 相似度作为邻近性测度，构建以各食药物质为聚类对象（R 型聚类）、以其在各方剂中的 0/1 分布为变量的药物×方剂矩阵；为统一 2 组的特征空间、保证可比性，以 2 组合并后频次≥10 次的食药物质为统一特征集，对 2 组方剂分别进行系统聚类。特征集中个别药物在某一组内的使用频次可能为 0，其 0/1 向量为全 0，与其余药物的 Jaccard 相似度按 0 计，在该组中必然自成单味簇，此为算法结果而不具配伍含义。聚类数依据聚类树状图中重新标定距离的明显跃变（拐点）并结合配伍结果的中医可解释性，以 $k=7$ 方案报告簇成员，并同时以 $k=3$ 方案的簇规模作为划分稳定的对照，不将任一划分作为唯一结论。

**1.6.4** 复杂网络社区检测　采用 R 4.6.1 的 igraph 包构建药物共现加权网络。节点为统一特征集内组内使用频次≥2 且至少有 1 条连边的药物，边为 Jaccard 相似度≥0.10 且共现次数≥2 的药物共现对，边权取 Jaccard 相似度，采用 Louvain 模块度优化算法[20]进行社区检测，分辨率参数默认 1.0，并以分辨率 0.8、1.0、1.2 进行稳健性检验。模块度（$Q$）＞0.4 视为清晰模块化，0.3～0.4 视为中等模块化，$Q$＜0.3 视为核心-外围拓扑。

**1.6.5** 四气五味及归经加权统计　依据《中国药典》2025 年版一部的四气（温、平、寒、热、凉）、五味（甘、辛、苦、淡、酸、涩、咸）、归经属性，按药物频次加权统计 2 组方剂的食药物质性味归经分布，并计算占比差值。赋权方式为多标签二值计数，即 1 味药凡载有某一类别即在该类别记 1，不按其所含类别数作分数化摊分。《中国药典》所载四气为单值属性，1 味药仅对应 1 个气，故方剂级四气各类别占比之和恒为 1，属单纯形约束下的成分数据；五味与归经则为多标签属性，1 味药可同时有多个味、归属多条经，在其所属的每一类别各记 1，故二者的方剂级占比之和一般大于 1，并不构成成分数据。本研究对四气、五味、归经仅作同类别内的组间比较，未使用任何依赖单纯形约束的方法（如对数比变换、Aitchison 距离），故四气的成分数据性质不影响本研究的分析。由于四气、五味、归经的加权计数均不相互独立，故一律不对加权计数作 $\chi^2$ 检验，亦不对类别之间的相对关系作推断；四

气、五味、归经的古今差异在同一类别内独立评估：对每一类别以该类别药物在每首方剂内的占比为方剂级观测，采用 Mann-Whitney 检验比较，并按四气、五味、归经（3 族）分别施加 BH-FDR 校正，报告校正后 $q$ 值与效应量。效应量取 Cliff's $\delta$，由现代组相对古代组的 Mann-Whitney $U$ 统计量直接换算［$\delta=2U/(n_1n_2)-1$，$n_1$、$n_2$ 分别为古代组与现代组的方剂数］，取值范围[−1，1]，本研究约定正值表示该类别在现代组占比较高；按常用阈值判定：$|\delta|<0.147$ 为可忽略，$0.147\leqslant|\delta|<0.330$ 为小，$0.330\leqslant|\delta|<0.474$ 为中，$|\delta|\geqslant0.474$ 为大。为检验上述判定是否依赖于赋权方式，另以分数化赋权（1 味药载有 $k$ 个类别时各记 1/$k$，使 3 族各类别占比之和均为 1）平行重算 3 族的全部类别，作为敏感性分析。

**1.6.6** 高维降维可视化与结构偏移检验　以 Python 3.12（scikit-learn 1.8.0、scipy 1.17.1）进行方剂层面的降维分析。因 Jaccard 距离对全 0 向量无定义，剔除在统一特征集内为全 0 向量的方剂后纳入分析，以统一特征集（2 组合并频次≥10 次）药物为变量构建 0/1 二值矩阵，先计算方剂两两之间的 Jaccard 距离矩阵。二维可视化采用 3 种互补方法，$t$-分布随机邻域嵌入（t-distributed stochastic neighbor embedding，$t$-SNE，perplexity = 30，max_iter=2 000，random_state=42，基于 Jaccard 距离）[21]与主成分分析（principal component analysis，PCA）用于直观呈现 2 组方剂在低维空间的总体分布；因 0/1 稀疏数据不满足 PCA 所依赖的欧氏-连续假设，PCA 投影在本研究中仅作直观展示，不用于任何统计推断。主坐标分析（principal coordinates analysis，PCoA）用于度量型排序，并在其前 2 轴上叠加 2 组质心的 95%置信椭圆。2 组在方剂空间中的可分性以 3 项指标量化：①以统一特征集内药物的 0/1 组合为特征、以分组为标签的逻辑回归 5 折交叉验证曲线下面积（area under curve，AUC）；不进行类别加权，0/1 二值特征不进行标准化；非嵌套交叉验证固定 $C=1$，以 5 折分层×20 次重复实施；参数以牛顿-拉夫森迭代估计，收敛判据 $\max|\Delta\beta|<1\times10^{-10}$；AUC 按 Mann-Whitney 秩公式计算并作并列校正；②基于 Jaccard 距离矩阵，以 9 999 次置换的检验评估置换多元方差分析（permutational multivariate analysis of variance，PERMANOVA）的 $F$、$R^2$ 与 $P$ 值；③为区分组间质心分离与组内离散度差异，以 vegan::betadisper 对同一 Jaccard 距离矩阵计算各方剂到本组空间中位数的距离（组内离散度），并以 99 999 次置换的多元离散度置换分析（permutational analysis of multivariate dispersions，PERMDISP）检验 2 组离散度是否齐性[22]；考虑到单味方在 Jaccard 空间中的离散度机制性偏高，进一步在仅保留复方≥2 味和≥3 味等样本限定下重新计算，以评估 PERMANOVA 所示差异是否稳健于离散度不齐。

**1.6.7** 敏感性分析　为检验古代组病证纳入范围对结果的影响，依据各古代方剂在《中华医典》中被检出的来源病证，采用留一法逐一剔除来自非疲劳主导病证（不寐、百合病、脏躁）的方剂及三者同时剔除，采用与主分析一致的方法重新计算 PI、复杂网络、PERMANOVA、PERMDISP 与嵌套交叉验证 AUC，并与全样本结果比较。针对古今样本量不均衡，另将古代组随机采样至与现代组等规模并重复 500 次作类别平衡稳健性检验，每次以相同方法重新计算 PI 与 5 折交叉验证 AUC；并以在每折训练集内重新按总频次≥10 筛选药物特征的嵌套交叉验证（内层 5 折以 AUC 为准则在 $C\in\{0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100\}$中网格搜索惩罚强度，外层报告泛化性能，随机种子 1～20 各重复 1 次），校验古今可分性 AUC 是否受有监督特征选择影响。此外，为评估 PERMANOVA 所示古今结构差异是否稳健于组内离散度不齐，采用与上述一致的规格化策略，另设 3 项检验：①去重规则对称性检验，对对称去重数据集与单侧去重数据集平行报告全部主要指标；②来源聚类重抽样，以来源医籍或文献为聚类单位，每单位随机保留 1 首方剂构成子样本，按主分析口径剔除全 0 向量方剂后，重复 5 000 次，每次重新计算 PI 与 PERMANOVA，以其分布评估结果对来源内非独立性的稳健程度；因每篇现代文献仅贡献 1 首方剂，以文献为单位的重抽样对现代组不构成实际约束，故另以研究团队为聚类单位平行重新计算作为对照；③规格曲线，由去重规则、特征集、样本限定（全部方剂/剔除单味方）、距离测度（Jaccard/Dice）与离散度中心类型（median/centroid）交叉构成 32 个分析规格，每一规格均计算 PERMANOVA 与 PERMDISP（各 9 999 次置换），汇总其 $R^2$ 与 $P$ 值分布。

## 2　结果

### 2.1　纳入方剂基本情况

经筛选获得方剂 446 首，施加近似重复合并规则

后纳入 391 首作为主分析数据集，筛选流程见图 1。其中古代组 299 首，药物总使用频次为 1 595 次，对食药物质集合近似重复（Jaccard≥0.8）的方剂合并去重后得 264 首（使用频次 1 496）；现代组 147 首，药物总使用频次为 875，施加同一规则合并去重后为 127 首（使用频次 773）；2 组合计 391 首（使用频次 2 269），即对称去重数据集，用作主分析。2 组语料的来源集中度：古代组 264 首方剂来自 126 部医籍，单部医籍贡献方剂数中位数为 1 首，最多 32 首出自《圣济总录》，占该组 12.1%，贡献居前 5 位的医籍合计 68 首，占 25.8%；79 部医籍仅贡献 1 首，占 62.7%；现代组 127 首方剂来自 127 篇独立文献，单篇最多贡献 1 首，不存在同一文献内多方并列的情形，按作者署名交集合并后这 127 篇分属 122 个独立研究团队，其中 119 个团队仅贡献 1 篇，占 97.5%，仅 3 个团队贡献 2 篇及以上，分别为 4、2、2 篇。2 组方剂共涉及食药物质 71 味，其中 2 组合并使用频次≥10 者 39 味，构成后续各分析所用的统一特征集。

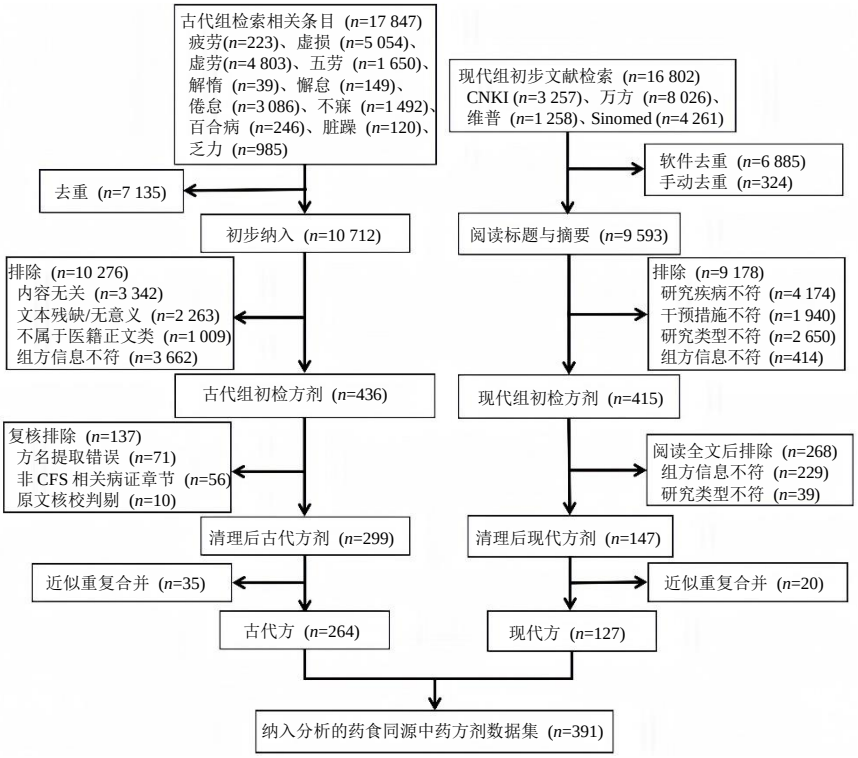



**图 1　方剂筛选流程**

**Fig. 1　Screening process of prescription**

## 2.2　边际频率层次

**2.2.1**　高频食药物质对比　古代组与现代组分别独立统计，2 组各自频次居前 20 位食药物质取并集后（古代组 22 味、现代组 20 味，并集共 27 味）的组内排名变化如图 2 所示。古代组前 5 位为甘草、当归、茯苓、生地黄、黄芪，现代组前 5 位为甘草、黄芪、当归、茯苓、党参。两组前 5 位高频食药物质重合 4 味，各余 1 味互不相同：古代组为生地黄，居第 4 位，其在现代组降至第 14 位；现代组为党参，居第 5 位，其在古代组并列第 35 位。第 6～20 位的排序亦明显不同：古代组突出麦冬、生姜、干姜、栀子、天冬、肉桂等滋阴清热与温通辛散类药物，现代组突出山药、酸枣仁、枸杞、山茱萸、黄精等益气健脾、补肾固精、养心安神类药物；黄精在古代组仅出现 1 次，在现代组则升至第 17 位（12 次，与麦冬并列）。

**2.2.2**　PI 对比　对 2 组出现总频次≥10 的药物计算 PI，见图 3。现代方剂偏好前 10 位药物 PI 均＞0.5，其中黄精（PI＝1.85）与党参（PI＝1.67）偏好程度最为突出；古代方剂偏好前 10 位药物 PI 均＜−0.8，其中乌梅在现代方剂中完全未出现（PI＝−2.00）。甘草（PI＝−0.04）、茯苓（PI＝0.01）、当归（PI＝0.05）3 味同时满足“1.6.1”项所列四重判据，构成 2 组共有的稳定核心药群（以下简称核心药群）；葛根虽满足前 3 条判据（PI＝−0.015、95% CI 跨 0、$q$＝1.000），但在 2 组的出现频率仅为 7.2%与

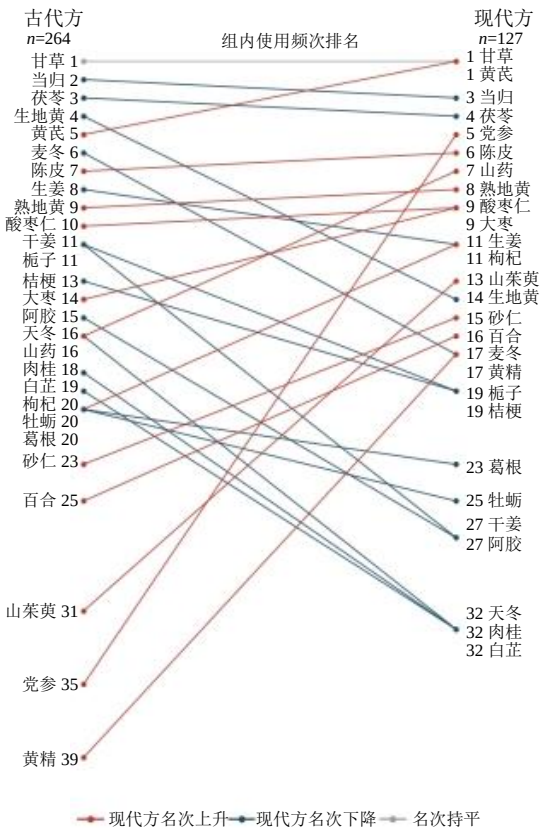



**图 2　古今方剂食药物质使用频次排名变化**

**Fig. 2　Changes in ranking of usage frequencies of medicinal and edible substances in ancient and modern prescriptions**

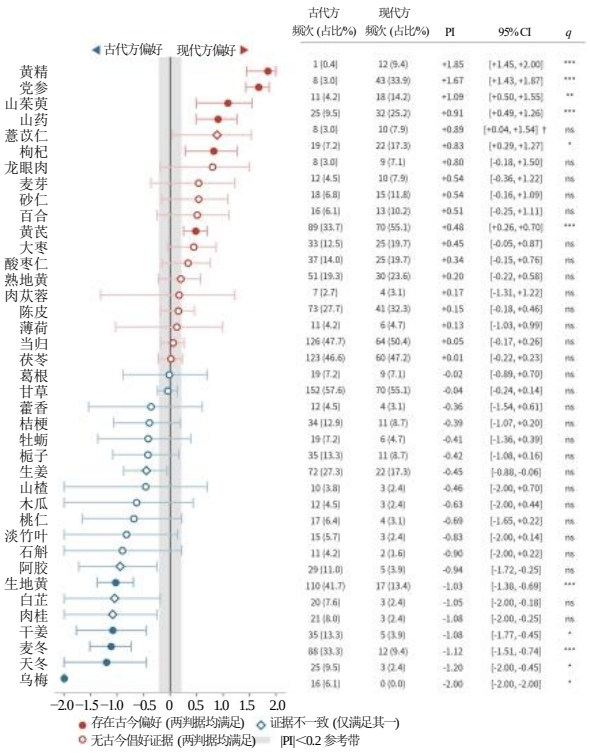



**图 3　古今方剂食药物质 PI 对比**

**Fig. 3　PI comparison of medicinal and edible substances in ancient and modern prescriptions**

7.1%、其 95% CI 宽度达 1.5 以上，不满足出率≥20%，故不计入核心药群；陈皮的 PI 为 0.15，95% CI 虽仍跨 0，但不满足|PI|＜0.10，故列为次稳定候选而不计入核心药群。黄精、党参的 PI 95% CI 分别为［1.45，2.00］与［1.43，1.87］，均稳定为正；而甘草、茯苓、当归 3 味的 95% CI 均跨 0。95% CI 跨 0 仅表示未检出差异，非等效性结论；受现代组样本量（$n$＝127）限制，区间宽度即本研究可检出差异的下限。

**2.2.3**　四气五味及归经分布　四气五味及归经的分布见图 4。方剂级 Mann-Whitney 检验并经 BH-FDR 校正后（四气 $m$＝5、五味 $m$＝7、归经 $m$＝11，3 族分别校正），四气 5 个类别在两组间均存在显著差异：现代组平性（33.25%→39.75%，$q$＜0.001）与温性（37.75%→45.06%，$q$＝0.002＜0.01）药物占比升高，寒性（22.00%→9.81%，$q$＜0.001）与热性（4.62%→1.00%，$q$＝0.001）药物占比下降，凉性小幅升高（2.38%→4.38%，$q$＝0.035＜0.05）。五味 7 个类别经校正后全部无显著差异。归经 11 个类别中仅 2 项达到显著：心经由 57.16%降至 43.47%（$q$＜0.001），脾经由 61.99%升至 71.04%（$q$＝0.007＜0.01）；肝经（$q$＝0.097）、胃经（$q$＝0.071）、大肠经（$q$＝0.097）等虽在未校正水平上达到差异显著（未校正 $P$ 值分别为 0.044、0.019、0.036），经多重比较校正后均不成立。效应量方面，23 个类别的 Cliff's $\delta$ 绝对值均≤0.33，即全部落在“小”或“可忽略”区间：四气中寒性 $\delta$＝−0.33、平性 $\delta$＝0.25、温性 $\delta$＝0.20、热性 $\delta$＝−0.14、凉性 $\delta$＝0.09；归经中心经 $\delta$＝−0.32、脾经 $\delta$＝0.20；五味 7 个类别的|$\delta$|均＜0.11。上述达到统计学显著的差异，其效应量本身并不大。故本层次的组间差异限于四气的平、温偏移，五味与归经的组间差异幅度有限（各类别|$\delta$|均≤0.33）。以分数化赋权（一味药载有 $k$ 个类别时各记 1/$k$）重算的敏感性分析显示，23 个类别的组间差值方向无一改变，效应量仍全部落在“小”或“可忽略”区间；四气 5 个类别的显著性判定完全不变；五味中甘味（56.92%→63.58%，$q$＝0.005，$\delta$＝0.21）与归经中肺经（21.55%→24.43%，$q$＝0.013，$\delta$＝0.18）由不显著转为显著，其余类别判定不变。即五味与归经的组间差异幅度有限这一判断稳健于赋权方式，而甘味与肺经能否达到统计

学显著则取决于多标签属性的赋权方式，本研究对此不作实质性解读。

### 2.3 共现结构层次

**2.3.1** 核心药对配伍结构 对 2 组方剂独立进行共现统计，前 15 位核心药对如表 1 所示。2 组前 5 位药对重叠度较高，均包括当归-甘草、当归-茯苓、甘草-茯苓等经典补虚配伍，但整体配伍图谱不同：古代组的核心药对以甘草-生地黄-麦冬-茯苓为纽带，前 15 位中含生地黄的药对达 4 对、含麦冬的药对达 3 对；现代组则以党参-黄芪-当归-茯苓为纽带，前 15 位中含党参的药对达 4 对、含黄芪的药对达 5 对。

图 5 展示 2 组差异最大的药对。黄芪-党参在古代组中未见共现，在现代组共现率为 22.05%（PI＝2.00），是 2 组差异最大的药对；以生地黄、麦冬为核心的滋阴清热配伍（生地黄-生姜、茯苓-麦冬、生地黄-陈皮、甘草-生地黄等）则在现代组中占比明显

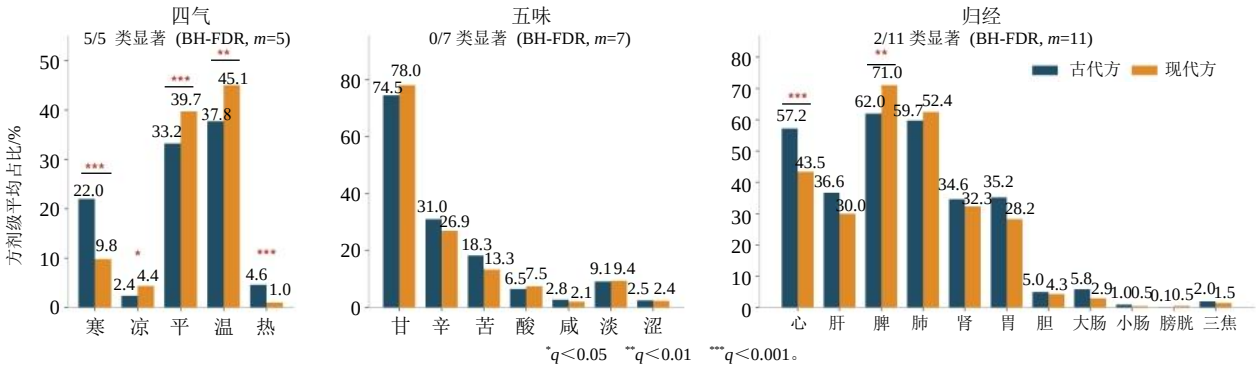



**图 4 古今方剂食药物质四气、五味、归经分布对比**

**Fig. 4 Comparison of distribution of four natures, five flavors and channel tropisms of medicinal and edible substances in ancient and modern prescriptions**

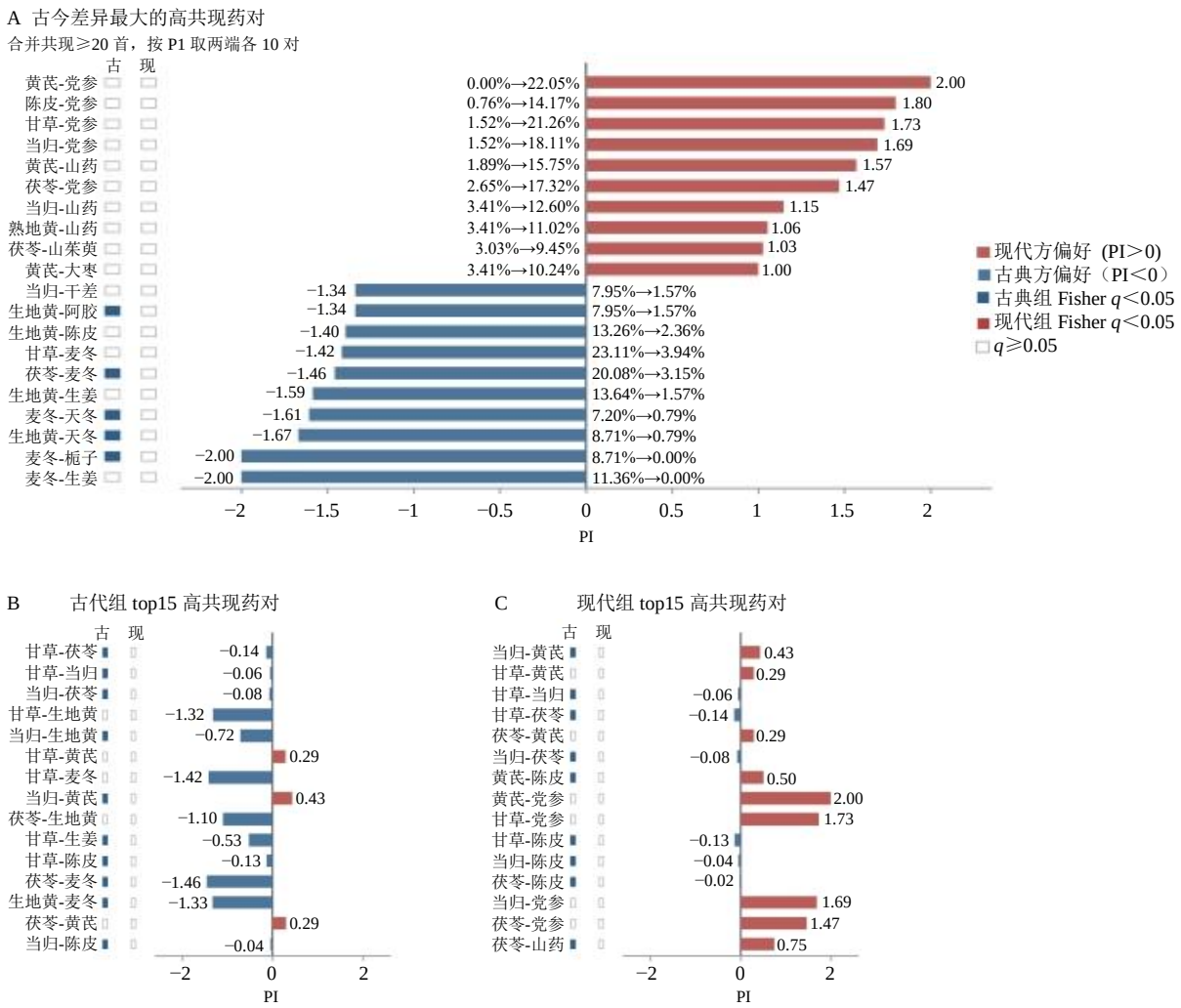
**表 1 古今方剂食药物质前 15 位核心药对对比**

**Table 1 Comparison of top 15 core herb pairs of medicinal and edible substances in ancient and modern prescriptions**

| 排序 | 古代方剂 | | | | | | 现代方剂 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 药对 | 频次 | 共现率/% | 置信度/% | OR | $q$ | 现代药对 | 频次 | 共现率/% | 置信度/% | OR | $q$ |
| 1 | 甘草-茯苓 | 91 | 34.47 | 73.98 | 3.73 | ＜0.001 | 当归-黄芪 | 44 | 34.65 | 62.86 | 3.13 | 0.297 |
| 2 | 甘草-当归 | 86 | 32.58 | 68.25 | 2.35 | 0.025 | 甘草-黄芪 | 40 | 31.50 | 57.14 | 1.20 | 1.000 |
| 3 | 当归-茯苓 | 74 | 28.03 | 60.16 | 2.58 | 0.007 | 甘草-当归 | 39 | 30.71 | 60.94 | 1.61 | 1.000 |
| 4 | 甘草-生地黄 | 71 | 26.89 | 64.55 | 1.64 | 0.307 | 甘草-茯苓 | 38 | 29.92 | 63.33 | 1.89 | 0.930 |
| 5 | 当归-生地黄 | 66 | 25.00 | 60.00 | 2.35 | 0.025 | 茯苓-黄芪 | 33 | 25.98 | 47.14 | 0.99 | 1.000 |
| 6 | 甘草-黄芪 | 62 | 23.48 | 69.66 | 2.17 | 0.064 | 当归-茯苓 | 33 | 25.98 | 55.00 | 1.42 | 1.000 |
| 7 | 甘草-麦冬 | 61 | 23.11 | 69.32 | 2.11 | 0.084 | 黄芪-陈皮 | 29 | 22.83 | 70.73 | 2.65 | 0.559 |
| 8 | 当归-黄芪 | 59 | 22.35 | 66.29 | 3.17 | 0.002 | 黄芪-党参 | 28 | 22.05 | 65.12 | 1.87 | 0.952 |
| 9 | 茯苓-生地黄 | 57 | 21.59 | 51.82 | 1.43 | 0.550 | 甘草-党参 | 27 | 21.26 | 62.79 | 1.61 | 1.000 |
| 10 | 甘草-生姜 | 57 | 21.59 | 79.17 | 3.88 | 0.001 | 甘草-陈皮 | 24 | 18.90 | 58.54 | 1.23 | 1.000 |
| 11 | 甘草-陈皮 | 57 | 21.59 | 78.08 | 3.60 | 0.002 | 当归-陈皮 | 23 | 18.11 | 56.10 | 1.40 | 1.000 |
| 12 | 茯苓-麦冬 | 53 | 20.08 | 60.23 | 2.29 | 0.040 | 茯苓-陈皮 | 23 | 18.11 | 56.10 | 1.69 | 1.000 |
| 13 | 生地黄-麦冬 | 52 | 19.70 | 59.09 | 2.94 | 0.003 | 当归-党参 | 23 | 18.11 | 53.49 | 1.21 | 1.000 |
| 14 | 茯苓-黄芪 | 51 | 19.32 | 57.30 | 1.92 | 0.123 | 茯苓-党参 | 22 | 17.32 | 51.16 | 1.27 | 1.000 |
| 15 | 当归-陈皮 | 50 | 18.94 | 68.49 | 3.29 | 0.002 | 茯苓-山药 | 20 | 15.75 | 62.50 | 2.29 | 0.800 |

现代组第 15 位药对存在并列（茯苓-山药与黄芪-山药共现频次均为 20 次、共现率均为 15.75%），表内取前者，前 15 位药对 OR 中位数按此取法计算。

The 15th medicinal pair in the modern group has a tie (both Poria cocos-Dioscorea opposita and Astragalus membranaceus-Dioscorea opposita have a co-occurrence frequency of 20 times and a co-occurrence rate of 15.75%). The former is adopted in the table, and the median OR of the top 15 medicinal pairs is calculated in accordance with this rule.




A-古今差异最大的高共现药对；B、C-古代组与现代组各自前 15 位高共现药对。

A-highly co-occurring herb pair with the greatest ancient-modern difference; B, C-top 15 highly co-occurring herb pairs of the ancient group and the modern group respectively.

**图 5　古今方剂食药物质药对 PI 对比**

**Fig. 5　PI comparison of medicinal and edible substance pairs in ancient and modern prescriptions**

偏低（PI 均＜−1.3）。为区分药对的高共现究竟源于特定配伍偏好，还是仅由 2 味药各自的高使用率所致，对全部 741 个药对进行组内 2×2 Fisher 精确检验。古代组中 55 个药对经 BH-FDR 校正后达到显著，前 15 位药对中有 10 个显著；现代组的情况不同，741 个药对中仅 3 个达到显著，且无一进入前 15 位。现代组前 15 位药对中共现较高的甘草-茯苓、甘草-当归等药对，其共现率均可由 2 味药各自 30%～55%的高使用率完全解释。现代组达到显著的 3 个药对为酸枣仁-龙眼肉（OR＝47.5，$q$＝0.005）、桔梗-桃仁（OR＝139.8，$q$＝0.012）与生姜-大枣（OR＝8.5，$q$＝0.012），均为频次不高但高度特异的组合，分别对应归脾汤、血府逐瘀汤与经典药对结构。2 组显著药对数（古代组 55 对、现代组 3 对）受检验效能影响而不宜直接比较，故以效应量为依据，前 15 位药对的 OR 中位数古代组为 2.35、现代组为 1.61。这一结果提示，现代组中高频药对的普遍性主要反映少数高频补益药的广泛使用，而具有统计学意义的特异性关联集中于少数方剂特征性药对，与现代方多由固定经典方及其加减构成这一来源特征一致。

**2.3.2**　Apriori 关联规则分析　设置最低前项支持度 15%、最低置信度 70%、最大前项数 3，古代组提取关联规则 40 条、现代组 8 条（表 2）。需说明的是，统一的相对阈值在 2 组所对应的绝对方剂数并不相同：15%在古代组（264 首）对应≥40 首，

表 2 古今方剂 Apriori 关联规则对比

**Table 2 Comparison of Apriori association rules for ancient and modern prescriptions**

| 组别 | 后项 | 前项 | 规则支持度/% | 置信度/% | 提升度 |
|---|---|---|---|---|---|
| 古代 | 甘草 | 当归＋茯苓＋生地黄 | 14.02 | 90.24 | 1.567 |
| | 甘草 | 当归＋茯苓＋黄芪 | 13.64 | 90.00 | 1.563 |
| | 甘草 | 茯苓＋黄芪 | 17.05 | 88.24 | 1.533 |
| | 甘草 | 当归＋生姜 | 14.02 | 88.10 | 1.530 |
| | 甘草 | 茯苓＋生姜 | 13.26 | 87.50 | 1.520 |
| | 甘草 | 当归＋陈皮 | 15.91 | 84.00 | 1.459 |
| | 甘草 | 茯苓＋陈皮 | 15.53 | 83.67 | 1.453 |
| | 甘草 | 黄芪＋生地黄 | 14.39 | 82.61 | 1.435 |
| | 甘草 | 茯苓＋生地黄 | 17.80 | 82.46 | 1.432 |
| | 甘草 | 当归＋黄芪 | 18.18 | 81.36 | 1.413 |
| | 当归 | 熟地黄 | 15.53 | 80.39 | 1.684 |
| | 当归 | 甘草＋茯苓＋黄芪 | 13.64 | 80.00 | 1.676 |
| | 甘草 | 生姜 | 21.59 | 79.17 | 1.375 |
| | 甘草 | 当归＋生地黄 | 19.70 | 78.79 | 1.368 |
| | 当归 | 甘草＋茯苓＋生地黄 | 14.02 | 78.72 | 1.649 |
| 现代 | 黄芪 | 当归＋陈皮 | 15.75 | 86.96 | 1.578 |
| | 当归 | 甘草＋茯苓＋黄芪 | 13.39 | 85.00 | 1.687 |
| | 甘草 | 当归＋茯苓 | 19.69 | 75.76 | 1.374 |
| | 甘草 | 当归＋茯苓＋黄芪 | 13.39 | 73.91 | 1.341 |
| | 甘草 | 生姜 | 12.60 | 72.73 | 1.319 |
| | 黄芪 | 甘草＋当归 | 22.05 | 71.79 | 1.303 |
| | 黄芪 | 陈皮 | 22.83 | 70.73 | 1.283 |
| | 当归 | 甘草＋黄芪 | 22.05 | 70.00 | 1.389 |

古代组仅列置信度前 15 条。

Only the top 15 entries by confidence are listed for the ancient group.

在现代组（127 首）仅对应≥20 首，故 2 组的规则条数不具可比性。两组规则均高度集中于少数高频药物：古代组置信度最高的规则为“当归＋茯苓＋生地黄→甘草”（提升度 1.567），现代组为“当归＋陈皮→黄芪”（提升度 1.578）；古代组规则后项以甘草为主，现代组以黄芪、甘草为主。多阈值扫描（前项支持度 10%～30%）显示两组规则条数对阈值高度敏感：古代组由 10%时的 127 条降至 30%时的 1 条，现代组由 22 条降至 3 条，且随阈值升高 2 组规则的后项均迅速收敛至甘草或黄芪。规则条数对阈值如此敏感，说明单条规则的参数估计并不稳定，故对规则的解读限于后项构成与提升度分布。这一收敛模式与药对检验结果一致，提示所提取的规则主要反映少数高频补益药的广泛使用，而非特定的多药配伍偏好。

**2.3.3** 系统聚类 以 39 味食药物质为聚类对象、以方剂为变量作 R 型系统聚类，采用组间平均联接法与 Jaccard 相似度，结果见表 3。两组均呈现“一个大核心簇＋若干小簇＋个别单味药自成一簇”的结构：$k$＝3 时古代组为 35＋3＋1，现代组为 34＋4＋1；$k$＝7 时古代组为 19＋8/5/3/2/1＋1，现代组为 26＋4/3/2/2/1＋1。2 组核心簇的主体高度重叠，均由甘草、当归、茯苓、黄芪、生地黄、陈皮、麦冬、生姜、熟地黄、大枣等高频补益与理气药构成。差异主要体现在核心簇的规模与边缘药的归属上：山药、枸杞、山茱萸、肉桂、肉苁蓉在古代组中自成一簇，属补肾填精类，其中山药、枸杞、山茱萸、肉桂 4 味在现代组并入核心簇，肉苁蓉则因在现代组中使用频次过低而自成单味药簇；酸枣仁与龙眼肉在古代组中亦独立成簇，现代组中并入核心簇；$k$＝7 时现代组的核心簇达 26 味而古代组为 19 味。古代组析出的 8 味簇以清利、消导、解表类中药为主，在现代组中并未整体保留，桔梗、麦芽、薏苡仁 3 味并入核心簇，其余 5 味分散于多个小簇，未

形成稳定聚合，各簇成员见表 3。党参与黄精在古代组自成或近乎自成单味簇，源于二者在古代文献中使用率极低，分别为 8 首与 1 首，不应解读为其在古代组中具有独立配伍地位；乌梅在现代组自成单味簇，源于其在现代方中未出现。聚类结果本身不含统计检验，簇的划分随 $k$ 值变化而变。

**2.3.4** 复杂网络社区检测　以 Jaccard≥0.10 且共现次数≥2 为条件构建加权共现网络，采用 Louvain 算法进行社区检测，结果见表 4。古代组网络含 36 个节点、170 条边，模块度（$Q$）＝0.258，识别出 4 个社区：最大社区由甘草、当归、茯苓、生地黄、黄芪、麦冬、陈皮、生姜、熟地黄、酸枣仁、栀子、干姜、大枣、阿胶 14 味构成，其余 3 个社区依次为补肾填精类 10 味、清利消导类 9 味与桔梗、天冬、百合 3 味。现代组网络含 34 个节点、141 条边，$Q$＝0.249，同样识别出 4 个社区，其中最大社区由甘草、黄芪、当归、茯苓、党参、陈皮、酸枣仁、大枣、生姜、百合、龙眼肉、牡蛎 12 味构成，对应归脾汤、补中益气汤系的核心药味，其余 3 个社区依次为补肾填精滋阴类 9 味、化湿消导清利类 9 味与生地黄、桔梗、阿胶、桃仁 4 味。两组 $Q$ 均＜0.3，属核心-外围结构。若不设共现次数≥2 这一条件，现代组中频次仅为 2 的石斛可另增 3 条单次共现的边，天冬、白芷、肉苁蓉 3 味低频药亦得以入网，网络扩至 37 个节点、160 条边，使 $Q$ 升至 0.306（越过 0.3 的判读线）；该现象说明低频节点在 Jaccard 权重下易产生虚高连接，亦是本研究设定最小共现数条件的依据。2 组共现结构均以少数高频药物为

**表 3　古今方剂系统聚类（$k$＝7）对比**

**Table 3　Comparison on systematic clustering of ancient and modern prescriptions ($k$ = 7)**

| 组别 | 簇 | 成员药物 | 味数 |
|---|---|---|---|
| 古代 | C1 | 甘草、当归、茯苓、黄芪、生地黄、陈皮、麦冬、生姜、熟地黄、大枣、栀子、干姜、阿胶、砂仁、天冬、白芷、桃仁、木瓜、藿香 | 19 |
| | C2 | 桔梗、葛根、麦芽、淡竹叶、薏苡仁、薄荷、山楂、石斛 | 8 |
| | C3 | 山药、枸杞、山茱萸、肉桂、肉苁蓉 | 5 |
| | C4 | 百合、牡蛎、乌梅 | 3 |
| | C5 | 酸枣仁、龙眼肉 | 2 |
| | C6 | 党参 | 1 |
| | C7 | 黄精 | 1 |
| 现代 | C1 | 甘草、当归、茯苓、黄芪、生地黄、陈皮、麦冬、生姜、熟地黄、大枣、酸枣仁、山药、党参、桔梗、干姜、枸杞、阿胶、砂仁、百合、山茱萸、肉桂、麦芽、桃仁、薏苡仁、龙眼肉、黄精 | 26 |
| | C2 | 牡蛎、天冬、淡竹叶、石斛 | 4 |
| | C3 | 栀子、藿香、山楂 | 3 |
| | C4 | 葛根、木瓜 | 2 |
| | C5 | 白芷、薄荷 | 2 |
| | C6 | 乌梅 | 1 |
| | C7 | 肉苁蓉 | 1 |

**表 4　古今方剂复杂网络关键指标对比**

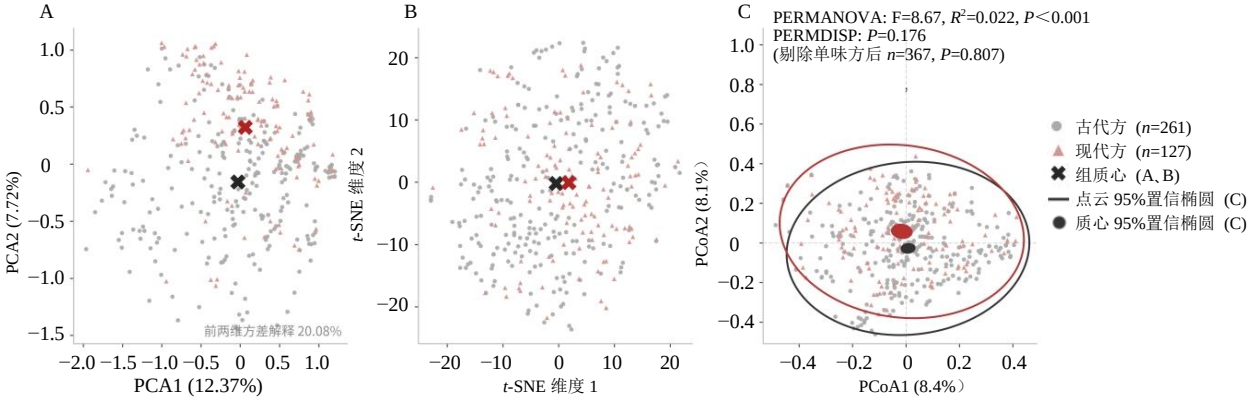
**Table 4　Comparison on key indicators of ancient and modern prescriptions complex networks**

| 指标 | 古代方 | 现代方 | 结构含义 |
|---|---|---|---|
| 节点数 | 36 | 34 | 两组网络规模相近 |
| 边数 | 170 | 141 | 连接数相近 |
| 平均度 | 9.44 | 8.29 | 相近 |
| 网络密度 | 0.269 8 | 0.251 3 | 密度基本一致 |
| 平均聚类系数 | 0.473 5 | 0.404 6 | 局部聚集程度相近 |
| 模块度（$Q$） | 0.258 | 0.249 | 两组 $Q$ 均＜0.3，均未达清晰模块化（$Q$＞0.4） |
| 社区数量 | 4（均为非平凡） | 4（均为非平凡） | 两组社区数相同，均无单味社区 |
| 拓扑类型 | 核心-外围 | 核心-外围 | 共有拓扑，非功能模块分明的网络 |

中心，而非由若干界限分明的功能模块构成。

### 2.4 整体组方空间层次

方剂层面，剔除统一特征集内为全 0 向量的方剂 3 首后，共 388 首（古代组 261 首、现代组 127 首）纳入。二维降维投影结果见图 6。PCA（图 6-A）与 *t*-SNE（图 6-B）提示两组方剂在低维投影下大范围重叠，PCA 前两维方差解释度仅 20.08%，低维空间会弱化组间差异；*t*-SNE 中 2 组质心虽可见偏移、方向与 PI 分析及核心药对特征相契合，但群间仍高度交叠。重叠区域方剂多以甘草、茯苓、当归等核心药群药物为基础框架。为在与 PERMANOVA 一致的度量空间中评估分离度，以同一 Jaccard 距离作 PCoA 排序并叠加 2 组点云与质心的 95%置信椭圆（图 6-C），可见 2 组质心明显偏移、质心置信椭圆仅轻微重叠，而 2 组点云的置信椭圆大范围重叠。PERMANOVA 显示 2 组整体药物组成结构差异显著（$F$＝8.67，$P$＜0.001），但 $R^2$ 仅 0.022；39 味食药物质二值组合的 5 折×20 次重复交叉验证 AUC 为 0.829±0.046（100 个折外估计的标准差）。为排除有监督特征选择导致的乐观偏倚，另采用在每折训练集内重新筛选特征的嵌套交叉验证（外层 5 折、内层 5 折以 AUC 为准则网格搜索惩罚强度），在随机种子 1～20 下所得 AUC 为 0.826±0.045（同一口径的标准差，各种子外层 5 折均值之间的标准差为 0.009），二者之差在交叉验证随机划分的波动范围内与预选特征法方向一致，表明该可分性估计未因特征选择而明显虚高。综上，2 组方剂在低维投影下表观高度重合，在高维 0/1 药物组合空间中则存在可被统计学识别但效应量甚小（$R^2$≈2%）的结构差异。




A-基于原始 0/1 特征矩阵的 PCA 投影；B-基于 Jaccard 距离的 *t*-SNE 投影；C-基于同一 Jaccard 距离的 PCoA 排序，外层细线椭圆为各组点云的 95% CI 椭圆，内层实心椭圆为各组质心的 95% CI 椭圆。

A-PCA projection based on the original 0/1 feature matrix; B-*t*-SNE projection based on Jaccard distance; C-PCoA ordination based on the same Jaccard distance; The thin outer ellipses represent the 95% CI ellipses for each group of point clouds, and the inner solid ellipses represent the 95% CI ellipses for the centroids of each group.

**图 6 古今方剂食药物质差异降维可视化与离散度检验**

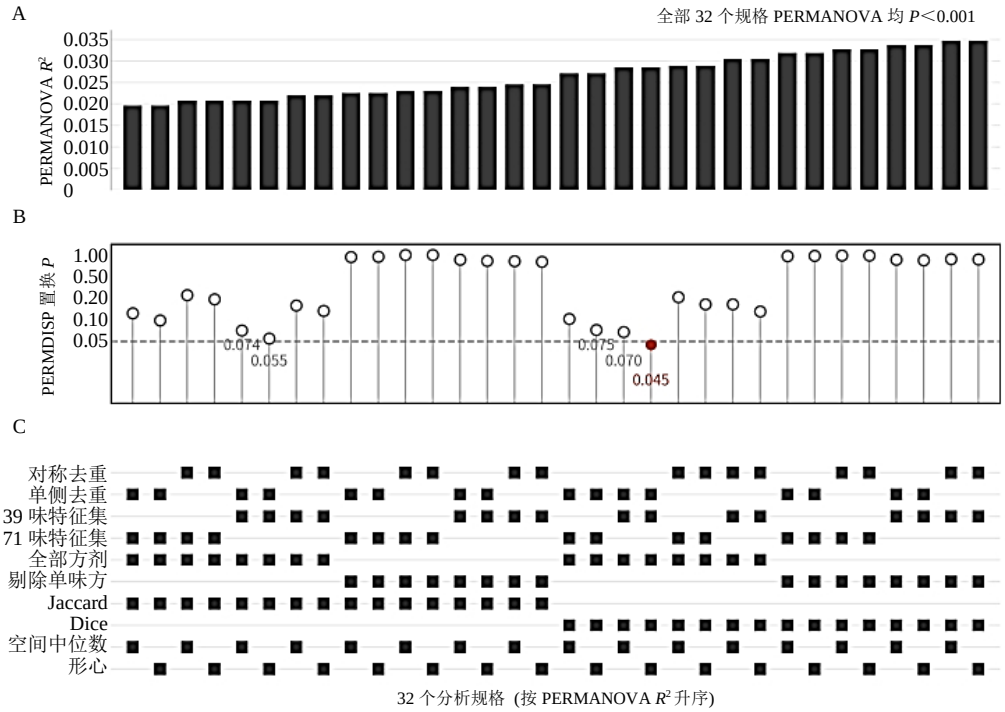
**Fig. 6 Dimensionality reduction visualization and dispersion test of differences in medicinal and edible substances in ancient and modern prescriptions**

进一步以 PERMDISP 检验古今两组的组内离散度是否齐性，见图 6-C。古代组到本组空间中位数的平均距离（0.596）与现代组（0.582）接近，置换检验显示 2 组离散度无显著差异（$P$＝0.176）；将样本限定为仅含≥2 味食药物质的方剂后（$n$＝367），该差异进一步减小（$P$＝0.807），而同一样本限定下 PERMANOVA 所示组间质心差异显著（$P$＜0.001，$R^2$ 由 0.022 升至 0.024）。由去重规则、特征集、样本限定、距离测度与离散度中心类型交叉构成的 32 个分析规格的规格曲线（图 7）显示，PERMANOVA 在全部 32 个规格下均达 $P$＜0.001，$R^2$ 介于 0.020～0.035；PERMDISP 在 32 个规格中仅 1 个达到 $P$＜0.05，另有 1 个处于临界 $P$＝0.055；二者均出自单侧去重、未剔除单味方、以形心为离散度中心的规格，主分析所用对称去重数据集下的 16 个规格无一显著。上述结果表明，古今方剂在 PCoA 空间中的质心分离并非由组内离散度不齐所驱动，且该结论不依赖于任何单一的分析选择。

### 2.5 敏感性分析

敏感性分析采用病证留一法、去重规则对称

性、来源聚类重抽样与类别平衡 4 项检验，结果见图 7 与表 5。（1）病证留一法：分别剔除不寐、百合病、脏躁及三者同时剔除后重算，党参与黄精的现代偏好、PERMANOVA 所示组间结构差异与嵌套交叉验证 AUC 在各方案下均保持稳定；核心药群|PI|均值随非疲劳主导病证的剔除而下降，三者同时剔除时降至最低。即古代组病证范围向疲劳主导收窄后，核心药群在 2 组间的使用率反而更趋一致。作为超出设计范围的边界检验，另以“仅纳入虚劳/虚损”的狭义方案重算，|PI|均值回升而 PERMDISP




A-各规格的 PERMANOVA $R^2$；B-PERMDISP 置换 $P$ 值（红点示 $P$<0.05，虚线为 0.05）；C-规格矩阵。

A-PERMANOVA $R^2$ for each specification; B-PERMDISP permutation $P$ value (red dots indicate $P$ < 0.05, the dashed line represents 0.05); C-specification matrix.

**图 7　古今组方差异对分析规格选择的稳健性**

**Fig. 7　Robustness of differences between ancient and modern prescriptions on analytical specification selection**

**表 5　敏感性分析结果**

**Table 5　Results of sensitivity analysis**

| 分析方案 | 古代方剂数 | 分析 $n$ | 核心药群\|PI\| | 党参 PI | 黄精 PI | PERMANOVA $F$ | $R^2$ | $P$ | PERMDISP $P$ | AUC（嵌套） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 单侧去重（敏感性对照） | 299 | 423 | 0.042 | 1.71 | 1.86 | 8.91 | 0.021 | ＜0.001 | 0.074 | 0.828 |
| 对称去重（主分析） | 264 | 388 | 0.037 | 1.67 | 1.85 | 8.67 | 0.022 | ＜0.001 | 0.176 | 0.826 |
| 剔除不寐 | 227 | 352 | 0.023 | 1.71 | 1.82 | 8.16 | 0.023 | ＜0.001 | 0.244 | 0.828 |
| 剔除百合病 | 258 | 382 | 0.036 | 1.66 | 1.84 | 8.69 | 0.022 | ＜0.001 | 0.262 | 0.829 |
| 剔除脏躁 | 252 | 376 | 0.027 | 1.66 | 1.84 | 8.26 | 0.022 | ＜0.001 | 0.160 | 0.823 |
| 三者同时剔除 | 211 | 336 | 0.014 | 1.69 | 1.81 | 7.83 | 0.023 | ＜0.001 | 0.328 | 0.831 |
| 仅纳入虚劳/虚损 | 116 | 242 | 0.070 | 1.72 | 1.67 | 6.08 | 0.025 | ＜0.001 | 0.070 | 0.828 |
| 来源聚类重抽样（5 000 次中位数） | 126 | 251 | 0.060 | 1.58 | 2.00 | 6.20 | 0.024 | ＜0.001 | — | — |

分析 $n$ 为剔除 39 味统一特征集内全 0 向量方剂后进入方剂层面分析的方剂数；核心药群|PI|为甘草、茯苓、当归三味|PI|的均值；“仅纳入虚劳/虚损”指来源病证仅标注虚劳或虚损者（116 首）；“来源聚类重抽样”以来源医籍（古代组 126 部）或来源文献（现代组 127 篇）为聚类单位，每单位随机保留 1 首方剂构成子样本（126＋127＝253 首），重复 5 000 次，表中所列为 5 000 次的中位数。

Analysis $n$ is the number of prescriptions entering the prescription-level analysis after excluding prescriptions with all-zero vectors within the unified feature set of 39 substances; the core herb group |PI| is the mean value of the three herbs *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma*, *Poria*, and *Angelicae Sinensis Radix*; “only including consumptive disease/deficiency impairment” refers to prescriptions whose source disease is only marked as consumptive disease or deficiency impairment (116 prescriptions); “source clustering resampling” takes source medical books (126 books in the ancient group) or source literature (127 papers in the modern group) as clustering units, randomly retaining 1 prescription per unit to form a subsample (126 + 127 = 253 prescriptions), with 5 000 repetitions, and the values listed in the table are the medians of the 5 000 runs.

*P* 值下降，提示极窄纳入下组内离散度趋于不齐；该方案的|PI|变化方向与病证留一法的 4 个方案（剔除不寐、剔除百合病、剔除脏躁及三者同时剔除）相反，说明核心药群|PI|随古代组纳入范围收窄并非单调变化，故该方案结果宜作参考而非主证。综合而言，核心药群的判定不依赖于古代组病证纳入范围的宽窄。（2）去重规则对称性：由单侧去重数据集改为对称去重数据集后，核心药群|PI|均值与 PERMANOVA $R^2$ 的变动均在小数点后第 3 位，嵌套交叉验证 AUC 之差在折划分随机性范围内；PERMDISP *P* 值由 0.074 升至 0.176，提示单侧去重下组内离散度的齐性已接近临界，改用对称去重后回到无离散度不齐证据的区间，此即本研究以对称去重数据集为主分析的直接统计依据。（3）来源聚类重抽样：以来源医籍（古代组，126 部）或来源文献（现代组，127 篇）为聚类单位，每单位随机保留 1 首方剂构成子样本（253 首，剔除全 0 向量方剂后分析 *n* 次中位数为 251），重复 5 000 次；以研究团队（现代组，122 个）为现代组聚类单位的平行口径（子样本 248 首、分析 *n* 次中位数 246）所得 $F=6.11$、$R^2=0.025$，与上述口径一致。全部子样本的 PERMANOVA 置换检验 *P* 值均等于 999 次置换所能给出的最小值 0.001，$R^2$ 与全样本一致；党参与黄精的现代偏好方向在全部子样本中不变。（4）类别平衡稳健性检验：古代组随机下采样至与现代组等规模、重复 500 次，党参、黄精的现代偏好保持稳定，甘草、茯苓、当归 3 味|PI|仍接近 0，表明组间可分性与现代偏好并非样本量不均衡所致的假象。此外，对古代组 7 个同书并列或年代考订存疑的近似重复簇共 19 首方剂作反向选择重建，即将各簇现保留方全部替换为簇内另一候选方后重算，四气、五味、归经共 23 个类别的显著性判定无一改变。

## 3 讨论

### 3.1 3 个层次上的组间差异及其解读边界

本研究在 3 个层次上均检出 2 组语料的组方结构差异，但各层次差异的幅度与可解读强度并不相同，需分别界定其解读边界。2 组的纳入口径与文献性质均不相同，古代组取自 11 个 CFS 相关中医病证名，现代组要求符合 Fukuda/ICC/IOM 诊断标准，文献载体与方剂形成方式亦有别，故以下所述为 2 类文献语料之间的组间差异，而非历史演变的证据。

边际频率层次的差异最为明显，也最贴近 2 组纳入口径的不同，二者难以完全剥离。古代组所对应的是“虚劳”“百合病”等外延宽泛的证候群，其临床问题意识在虚实、寒热之间多向并陈；现代组所对应的则是以持续性疲劳为核心症状（具有明确西医诊断标准的 CFS）[1-3]，纳入范围窄得多，用药自然更集中于补虚扶正。两组用药重心与四气分布的具体差异与上述差异相符。四气的平、温偏移与食药物质长期可摄入性的取向一致，提示现代 CFS 组方已趋近于可长期摄入的药性区间；该偏移由临床疗效取向或食品化考量主导，需临床疗效研究与食品学评价方能分辨。

相比之下，共现结构层次的组间差异较弱。现代组高共现药对经校正后无一具有超出边际频率的关联，Apriori 规则条数亦高度依赖支持度阈值。此格局与现代方多由固定经典方及其加减构成的来源特征相符，即同一基础方反复出现会同时抬高其组成药物的边际频率与共现率。可作配伍学解读者仅黄芪-党参 1 项：党参甘平、补中益气而养阴生津，黄芪甘温、补气升阳而固表，二者相合形成双补气主轴，党参的甘平之性可平衡纯温补配伍的燥烈之偏，与 CFS 长期调理的临床实际相合；该药对的差异仍属 2 组语料在药对层面的结构差异，不足以支持配伍法度的时代性推断。两组网络同属核心-外围拓扑则说明其配伍组织方式一致，均以少数高频药物为共同骨架。

整体组方空间层次上，2 组共享绝大部分组方，其质心位移可被统计学识别而幅度甚小，且稳健于多种分析规格。然而判别能力与效应量之间存在表观落差。$R^2$ 度量的是单一分组变量在 39 维空间总变异中所占的方差份额，而 AUC 度量的是联合利用全部 39 个变量时的判别能力；当大量变量各自贡献微小但方向一致时，联合判别可以达到较高的 AUC，而任一单独维度的方差占比仍然很低，故不应依据 AUC 反推组间差异的实质幅度。

综合 3 个层次，2 组语料的组方结构差异真实、稳健而幅度有限。由敏感性分析大部分排除者有 2 项，一是病证纳入口径不同与古代组病证异质性更大，即将古代组的病证范围向疲劳主导收窄后，2 组核心药群的使用率不降反趋一致，而现代偏好与组间结构差异的方向、量级均不受影响，故组间差异不能主要归因于古代组的病证异质性。二是同一经典方及其加减方被反复收载所致的伪重复，以医籍

或文献为聚类单位重抽样及近似重复合并前后，各项主要指标均与全样本一致，故组间差异不能由同一方系或同一研究团队内方剂的非独立性完全解释。尚不能在本研究内判别者亦有 2 项，即时代性的临床认识与治法取向变化，以及现代研究对固定补益方的偏好从而具有选择性发表偏倚。二者均可在数据层面产生方向相同的差异，需依赖跨库比对或前瞻性设计方能分离。此外，2 组文献载体与方剂形成方式的差异是本研究的设计前提而非可检验的竞争解释。古籍方多为历代医家的经验方与经典方加减，现代方多为特定研究团队在临床研究中设定的固定处方，其给药形式亦已不限于内服汤剂，还包括膏方、配方颗粒与针药并用等多种形态[23-25]，其方剂边界与古籍方并不完全对等；该项虽经近似重复合并与来源聚类重抽样部分控制，但不能完全消除。

### 3.2 2 组共有的稳定核心药群

在上述组间差异之下，2 组仍存在一组稳定的共性内核。甘草、茯苓、当归 3 味同时满足核心药群的四重判据，由其相互组合形成的甘草-茯苓、当归-甘草、当归-茯苓等配伍，在 2 组的前 10 位核心药对中均较为稳定。从配伍结构看，甘草、茯苓取四君子汤健脾益气之意，扶助正气、充养气血生化之源；配当归养血和营，与 CFS 气血两虚、营卫失调的病机相应；若加入陈皮以理气醒脾，可避免纯补导致的中焦气机壅滞，4 者相合形成益气、养血与理气相对均衡的最简架构；但陈皮不满足|PI|＜0.10，故本研究所称核心药群仍限于甘草、茯苓、当归 3 味。该药群的稳定性属文献层面的观察，3 味在 2 组中均属最高频药物，其使用率的接近既可解释为配伍结构与 CFS 病机的持续契合，也可能反映其作为使药、佐药在各类复方中的普遍性。该判定在各敏感性方案与来源聚类重抽样中均未逆转，可作为后续药效学评价与配伍比例研究的首选组方起点。

合规层面亦须审慎。甘草、茯苓、当归等虽已列入食药物质目录[9-11]，但列入目录并不等同于该复方已被证明可长期、大剂量用于 CFS，亦不意味着普通食品可作 CFS 治疗宣称。目录内各物质的使用方式并不一致，国家卫生健康委员会 2019 年第 8 号公告规定，当归等 6 种物质作为食药物质仅可作为香辛料和调味品使用[9]；2023 年第 9 号公告新增的党参、黄芪等 9 种物质，官方解读提示应按传统方式适量食用，孕妇、哺乳期妇女及婴幼儿等特殊人群不推荐食用，与其他中药材配合食用时宜在专业人员指导下进行[10]。此外，食药物质作为食品生产经营时，其标签、说明书与广告不得涉及疾病预防、治疗功能[11]。故本研究所述核心药群仅为文献层面的用药结构线索，其向食品化、长期大剂量应用的转化仍须经食品安全、用量与功能声称等合规评估及相应研究验证。

### 3.3 用药结构线索与现代研究证据的对照

近年积累的 CFS“肠-脑轴”证据，可与本研究识别的核心药群及现代偏好药相互对照。研究显示，CFS 患者肠道中产丁酸细菌（如普拉氏粪杆菌 *Faecalibacterium prausnitzii* 和直肠真杆菌 *Eubacterium rectale*）丰度显著降低，微生物丁酸合成能力明显不足，且 *F. prausnitzii* 的丰度与疲劳严重程度呈显著负相关[26]；同期独立开展的多组学研究进一步印证了上述菌群与代谢组学之间的关联[27]；回顾性临床证据则证实 CFS 患者肠道菌群 α 多样性显著降低、β 多样性呈明显改变[28]。另有综述系统阐述了肠道菌群紊乱经由肠道屏障功能障碍、微生物组分易位、氧化应激及神经炎症反应介导 CFS 发生发展的“肠-脑轴”病理链条[29]，并指出肠道微生物失调是 CFS 及新冠感染持续性症状的共同生物学因素之一[30-31]。上述证据将中医脾胃为后天之本、气血生化之源的经典认识与现代“肠-脑轴”理论相对接，为本研究所观察到的以健脾益气为主的用药结构提供了现代研究语境。

从单味药的药理证据看，黄芪多糖可调节 CFS 模型小鼠肠道菌群、提升短链脂肪酸产生、修复肠道屏障，并逆转脑-肠轴中核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid-2-related factor 2，Nrf2）、核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）及其下游因子的异常表达，从而改善学习记忆能力与疲劳行为[32]；党参多糖在脾虚证小鼠模型中通过富集益生菌、抑制机会致病菌、调节能量代谢实现健脾功效，且抗生素清除肠道菌群后该作用消失，提示其健脾作用具有明确的肠道菌群依赖性[33]，炮制工艺研究亦从药效物质层面提供了佐证[34]；茯苓多糖及其衍生物与免疫调节、抗炎、神经保护、调节肠道菌群等多重药理活性相关[35]；经典健脾方四君子汤可富集脾虚大鼠肠道中乳酸杆菌、双歧杆菌等益生菌群，抑制机会致病菌增殖[36]，而本研究识别的核心药群与该方共享茯苓、甘草 2 味。上述药理研究所涉药物

与前述核心药群及现代高频药高度重合，形成文献研究结果与实验证据之间的相互呼应，并指出了明确的验证路径。而二者非相互独立的验证，菌群与丁酸合成异常与候选物质的调节作用尚未在具体菌属或代谢物层面逐一对接；相关药理证据亦多来自提取物 ig，与长期膳食暴露在剂型、给药方式与剂量上存在方法学差异[26,28]。

就新冠感染后 CFS 人群而言，据估算全球范围内至少 6 500 万人受其困扰，持续性疲劳与认知障碍（脑雾）为高发症状[5]；CFS 与新冠感染后状态在核心症状谱、神经炎症及免疫紊乱等生物学特征上高度重叠[37]。本研究所识别的用药结构线索能否外推至该人群仍待检验。在中医学层面，已有学者提出新冠感染后状态可归属寒湿疫之虚期或虚劳，病机以正虚邪留、阴阳气血不和为主，并构建了相应的辨证分型体系[38]；另有研究以明代《理虚元鉴》的虚劳理论论证其对新冠感染恢复期防治的指导意义[39]。这说明以古代虚劳证治文献作为 CFS 相关用药结构的语料来源，在中医理论层面有其依据。就干预需求而言，党参多糖、黄芪多糖等已被证实可通过调节肠道菌群-短链脂肪酸轴改善线粒体能量代谢与免疫应答[32-33]；黄芪多糖更可经沉默信息调节因子 1（silent information regulator 1，Sirt1）通路恢复运动性疲劳模型小鼠的线粒体动力学平衡与生物发生功能[40]，与新冠感染后状态和 CFS 共享的生物学异常相呼应[41]，但运动性疲劳模型与 CFS 在病理机制上交叉而不等同。神经炎症被认为是新冠感染后“脑雾”的核心病理环节[42-43]，而本研究现代组中出现的酸枣仁，其皂苷与黄酮类成分已被证实通过 γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）能与 5-羟色胺能系统发挥镇静、抗焦虑及神经保护作用[44]。新冠感染后相关 CFS 病程迁延且需长程调理[5]，正属食药物质长程膳食化干预的适用场景[45]；中药复方治疗 CFS 的系统评价与 Meta 分析亦提示其在改善疲劳评分、焦虑抑郁症状及生活质量方面疗效与安全性尚可[46]。

### 3.4 研究局限

本研究存在以下局限。第一，2 组样本量不均衡，现代组偏小，低频药物与药对的估计精度受现代组规模限制。第二，古籍检索基于 CFS 相关的中医病证名开展，属间接对应，与现代 CFS 诊断标准存在偏差；且病证归属为章节级判定而非逐首方剂核定。第三，本研究以每首方剂为独立样本，不能排除跨医籍的同一方系反复收载，以及现代文献中同一基础方按不同证型加减所带来的伪重复；2 组的近似重复合并在层次聚类的联接方式与阈值取值上亦不一致，是 2 组语料清理先后完成所致。第四，统计方法方面存在若干边界，现代组 Apriori 规则的支持方剂数偏少；药性对照依据《中国药典》所载性味归经，一味药常兼具多味多经，本研究按多标签二值计数赋权，故五味与归经各类别的占比之和大于 1，不构成成分数据，组间比较均在同一类别内进行，并另以分数化赋权进行敏感性分析。第五，本研究仅比较食药物质的使用频次与配伍结构，未纳入剂量、剂型、炮制方法等维度，其结果亦无法反映临床疗效差异，现代用药偏好不等同于疗效更优。针对上述局限，后续研究将扩大现代文献检索范围并逐首核定病证归属，结合现代临床文献的剂量数据与药典常用量补充剂量、剂型与疗程维度，并以跨库比对与前瞻性设计分离时代变化与发表偏倚。

## 4 结论

本研究建立了古今分层的 CFS 食药物质方剂库，以 2 组合并高频食药物质为统一特征集，从边际频率、共现结构与整体组方空间进行稳健比较。3 个层次上古今用药结构的差异均可检出，而效应量一致地甚小，即 2 组共享同一用药内核，差异仅居边缘。甘草、茯苓、当归在 2 组间未检出使用率差异，构成共有的核心药群，陈皮为次稳定候选；党参、黄精呈显著现代偏好；四气呈平、温偏移，五味与归经的组间差异幅度有限；2 组共现网络同属核心-外围拓扑，现代组的高共现药对未见超出边际频率的关联；整体组方空间的组间差异仅解释约 2%的总变异，且源于质心位移而非组内离散度不齐，该结论稳健于多种分析规格与来源聚类重抽样。上述核心药群与现代偏好药的判定在各敏感性方案中方向未变，可作为后续药理与临床评价的优先候选。所观察到的差异系 2 类文献语料之间的结构性差异，其中病证纳入标准与同一方系反复收载已由敏感性分析大部分排除，时代变化与发表偏倚本研究尚不能判别，故不能理解为治法随时代演进的证据。本研究所得结果限于为 CFS 候选食药物质组合提供文献线索，未开展菌群、代谢物、药效、毒理或临床疗效分析，其药效学合理性与长期服用适配性均有待验证，尚不足以作为临床组方或食品功能声称的依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献


[1] Fukuda K, Straus S E, Hickie I, *et al*. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121(12): 953-959.

[2] Carruthers B M, van de Sande M I, De Meirleir K L, *et al*. Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria [J]. *J Intern Med*, 2011, 270(4): 327-338.

[3] Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Redefining An Illness* [M]. Washington, DC: National Academies Press, 2015: 209-212.

[4] Lim E J, Ahn Y C, Jang E S, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 100.

[5] Davis H E, McCorkell L, Vogel J M, *et al*. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(3): 133-146.

[6] Wood M S, Halmer N, Bertolli J, *et al*. Impact of COVID-19 on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-like illness prevalence: A cross-sectional survey [J]. *PLoS One*, 2024, 19(9): e0309810.

[7] 张二伟. 基于“五脏相关”学说的慢性疲劳综合征病机研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[8] 潘泗红, 张振贤, 葛文金, 等. 194 例慢性疲劳综合征患者主要中医证型与免疫功能的相关性研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2025, 48(6): 831-837.

[9] 国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 关于当归等 6 种新增按照传统既是食品又是中药材的物质公告（2019 年第 8 号）[EB/OL]. (2019-11-25) [2026-04-15]. http://www.nhc.gov.cn/sps/c100088/202001/8a2f0dc747604ff9879f729bf95edf48.shtml.

[10] 国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 关于党参等 9 种新增按照传统既是食品又是中药材的物质公告（2023 年第 9 号）[EB/OL]. (2023-11-09) [2026-04-15]. http://www.nhc.gov.cn/sps/s7890/202311/7bc74b15bc424257adf77e36b9b8fc17.shtml.

[11] 国家卫生健康委员会, 国家市场监督管理总局. 关于地黄等 4 种按照传统既是食品又是中药材的物质的公告（2024 年第 4 号）[EB/OL]. (2024-08-26) [2026-04-15]. http://www.nhc.gov.cn/sps/s7890/202408/01f4b82eff294f4182102cf43e2e898e.shtml.

[12] 朱彦, 朱玲, 崔蒙. 论中医药数据挖掘 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 2932-2935.

[13] 梁绿圆, 曹佳蕾, 刘宜杭, 等. 基于“病-药-量”探讨《中华医典》含丹参方剂用药规律的数据挖掘 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1268-1280.

[14] 裘沛然. 中华医典 [M]. 5 版. 长沙: 湖南电子音像出版社, 2014.

[15] 薛清录. 中国中医古籍总目 [M]. 上海: 上海辞书出版社, 2007.

[16] National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: Diagnosis and management: NICE guideline [NG206] [S]. 2021.

[17] 中国药典 [S]. 一部. 2025.

[18] Törnqvist L, Vartia P, Vartia Y O. How should relative changes be measured? [J]. *Am Stat*, 1985, 39(1): 43-46.

[19] 李蕙质, 周小玲, 杨玉杰, 等. 数据挖掘算法在中药方剂研究中的应用现状 [J]. 中国药房, 2024, 35(1): 112-118.

[20] Blondel V D, Guillaume J L, Lambiotte R, *et al*. Fast unfolding of communities in large networks [J]. *J Stat Mech Theory Exp*, 2008, 2008(10): P10008.

[21] Van der Maaten L, Hinton G. Visualizing data using t-SNE [J]. *J Mach Learn Res*, 2008, 9: 2579-2605.

[22] Anderson M J. A new method for non-parametric multivariate analysis of variance [J]. *Austral Ecol*, 2001, 26(1): 32-46.

[23] 葛文金, 崔孔蛟, 唐暐, 等. 温振运气方对脾肾阳虚型慢性疲劳综合征患者的免疫调节作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2025, 39(1): 80-86.

[24] 方慧, 张琬欣, 吴思璇, 等. 符文彬以“调神”为主运用整合针灸疗法治疗慢性疲劳综合征之经验 [J]. 江苏中医药, 2024, 56(11): 19-22.

[25] 黄丹旋, 黎焕杰, 陈珏璇, 等. 健脾养胃膏方治疗气虚质慢性疲劳综合征临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6440-6443.

[26] Guo C, Che X Y, Briese T, *et al*. Deficient butyrate-producing capacity in the gut microbiome is associated with bacterial network disturbances and fatigue symptoms in ME/CFS [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(2): 288-304.e8.

[27] Xiong R Y, Gunter C, Fleming E, *et al*. Multi-omics of gut microbiome-host interactions in short- and long-term myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(2): 273-287.

[28] Wang J H, Choi Y, Lee J S, *et al*. Clinical evidence of the link between gut microbiome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A retrospective review [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 148.

[29] Stallmach A, Quickert S, Puta C, *et al*. The gastrointestinal microbiota in the development of ME/CFS: A critical view and potential perspectives [J]. *Front Immunol*, 2024, 15:

1352744.

[30] Proal A D, VanElzakker M B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): An overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 698169.

[31] 鄢顺亮. 基于肠道微生态探讨艾灸“足三里”治疗慢性疲劳综合征（CFS）的机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2025.

[32] Wei X T, Xin J Y, Chen W, *et al*. *Astragalus* polysaccharide ameliorated complex factor-induced chronic fatigue syndrome by modulating the gut microbiota and metabolites in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114862.

[33] Cao L Y, Du C L, Zhai X L, *et al*. *Codonopsis pilosula* polysaccharide improved spleen deficiency in mice by modulating gut microbiota and energy related metabolisms [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862763.

[34] 邹利, 邱炳勋, 刘珂, 等. 党参米炒前后党参多糖与 5-羟甲基糠醛的变化及其对胃肠平滑肌运动的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 149-154.

[35] 程玥, 丁泽贤, 张越, 等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4332-4340.

[36] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 8-15.

[37] Komaroff A L, Lipkin W I. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: Road map to the literature [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1187163.

[38] 赵兰才, 张梦琳, 王献霞. “长新冠”的中医病机与辨证论治 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 43(10): 1192-1194.

[39] 徐俊, 戚璐, 程良斌. 从《理虚元鉴》虚劳理论试谈新冠肺炎患者恢复期的防治策略 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(11): 4292-4297.

[40] Huang Y F, Lu L, Zhu D J, *et al*. Effects of *Astragalus* polysaccharides on dysfunction of mitochondrial dynamics induced by oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(1): 9573291.

[41] 黎祖鸣, 封杰妮, 陈雪如, 等. 基于单细胞转录组探讨新型冠状病毒感染后慢性疲劳综合征与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡之间分子机制及其潜在干预中药预测 [J]. 中草药, 2024, 55(11): 3774-3788.

[42] Popa E, Popa A E, Poroch M, *et al*. The molecular mechanisms of cognitive dysfunction in long COVID: A narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(11): 5102.

[43] Greene C, Connolly R, Brennan D, *et al*. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment [J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(3): 421-432.

[44] Shergis J L, Ni X J, Sarris J, *et al*. *Ziziphus spinosa* seeds for insomnia: A review of chemistry and psychopharmacology [J]. *Phytomedicine*, 2017, 34: 38-43.

[45] 程建明, 薛峰, 张云羽, 等. 药食同源产品研发现状、技术关键与对策 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(9): 814-826.

[46] Zhang Y, Jin F, Wei X, *et al*. Chinese herbal medicine for the treatment of chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 958005.

[责任编辑　潘明佳]