

• 中药现代化论坛 •

基于灰色理论联合多元统计方法的中药研究模式的探讨

湛松霖¹, 张利红², 陈 聪³, 朱 慧⁴, 李 敬⁴, 庞 雁^{4,5*}

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193
2. 南开大学, 天津 300071
3. 江西中医药大学, 江西 南昌 330006
4. 天津市人民医院 肿瘤科, 天津 300121
5. 天津中西医结合肿瘤研究所, 天津 300121

摘 要: 中药现代化核心之一是方剂配伍规律的分析, 而“宏观配伍”规律及“微观配伍”规律的研究则是其 2 个重要组成部分。目前, 由于“宏观配伍”规律研究存在的不足, 使其研究思路过于狭窄, 严重制约了中药现代化的发展。在中医药理论指导下, 从中药研究的现状及不足、辨证论治、灰色理论、多元统计方法的应用、可行性分析及前景 5 个方面, 进一步系统深入地阐述以“灰色筛选法”为基础的中药研究新模式, 以期中药现代化的发展提供新的思路。

关键词: 灰色理论; 中药现代化; 方剂配伍; 宏观配伍; 微观配伍

中图分类号: R283.21 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)01-0001-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.01.001

Discussion about research mode of Chinese materia medica based on grey system theory combined with multivariate analysis method

CHEN Song-lin¹, ZHANG Li-hong², CHEN Cong³, ZHU Hui⁴, LI Jing⁴, PANG Yan^{4,5}

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Nankai University, Tianjin 300071, China
3. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China
4. Department of Oncology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China
5. Tianjin Oncology Institute of Integrated Traditional and Western Medicine, Tianjin 300121, China

Abstract: The compatibility law analysis of traditional Chinese medicine (TCM) is the core of modernization of TCM. Furthermore, “macro compatibility” and “micro compatibility” are two important components of formula compatibility. At present, due to the lack of research on the law of “macro compatibility”, the research ideas are too narrow, which seriously restricts the development of modernization of Chinese materia medica (CMM). Under the guidance of TCM theory, we explore the study on the new mode of “grey screening” whose components are divided into the functional units by the current situation and deficiency of CMM research, treatment based on syndrome differentiation, grey systematology, the action of multivariate statistical methods, and new idea on the feasibility study and application prospect as well.

Key words: grey system theory; modernization of Chinese materia medica; formula compatibility; macro compatibility; micro compatibility

近日, 抗疟有效成分青蒿素的发现者屠呦呦研究员获得诺贝尔奖, 表明西方医学对传统中医药认可度有所提高, 同时也为中药现代化产生了积极的推动作用。然而, 目前突破性科技进步少见, 可以

收稿日期: 2015-10-16

基金项目: 江西省研究生创新专项资金项目 (YC2015-S356); 天津中医药大学中西医结合学院研究生教育校外创新实践基地科技创新基金 (ZXYCX201510)

作者简介: 湛松霖, 硕士研究生, 主要从事肿瘤的中西医结合治疗及生物治疗。Tel: (022)27557157 E-mail: chensonglin_tj@163.com

*通信作者 庞 雁, 教授, 主任医师, 天津市中西医结合肿瘤研究所所长, 主要从事肿瘤的生物治疗及中西医结合治疗。
Tel: (022)27557157 E-mail: pangyan_tj@163.com

用于国家技术规范及法定标准的成果更是屈指可数^[1]。如何使用多样的科研方法,探索中药开发新模式,具有巨大潜在的经济价值与社会价值。

1 方剂现代化研究模式热点及不足

目前,中药现代化研究核心之一在于方剂现代化的研究,寻找中药复方内化学组成与作用机制的内在关联研究更是热点^[2]。方剂配伍规律研究是分析中药复方规律性的关键所在^[3]。方剂配伍可理解为 2 个层面,即“宏观配伍”与“微观配伍”。其中,“微观配伍”内涵包括复方、药对及单药中有效成(组)分配伍规律的研究,这也是中药新药开发的关键所在。而“宏观配伍”则为处方中药物间组合规律、药量规律的饮片模式研究。2 种研究有着不可分割的联系,只有进行“宏观配伍”筛选后,才能进行更精细化的“微观配伍”研究。当前,对于“微观配伍”规律的研究,有着多种现代研究设计,例如:因果关系发现设计、基线等比增减设计、极性分段筛选设计、药对协同效应设计等^[4-5]。此外,随着代谢组学^[6-7]、“组分结构”假说^[8]、中药化学-药效学-药动学三维立体系统筛选^[9]等新型研究方式不断出现,为复方成(组)分配伍规律研究提供了多种选择。相比之下,“宏观配伍”研究则停留在临床经验方、经典方的单方分析及拆方研究,大多以还原论的思路为主,这显得与方剂的整体性及系统性理论呼应不足^[10-11]。面对超过 10 万多首的古方和今方^[12],如何快速高效地发现“宏观配伍”规律,显然具有很大的研究价值。

2 “宏观配伍”方剂规律研究的现状及不足

大数据时代,更应转向相关关系的研究,利用多学科知识解决“宏观配伍”问题^[13]。目前,聚类分析与关联规则是最主要的研究方式^[14]。2 种方法虽然在一定程度上拓展了研究思路,但也存在方法比较单一的缺点。聚类法主观性太强,欠缺与客观相结合;关联规则过度依赖处方中药物出现频次为媒介,导致结果部分失真,例如使用频次最大的甘草^[12]。此外,虽然方剂数量众多,却并不是以数据量大为特点,而是以多样性和价值性为特点^[13]。所以,研究对象需要大量数据的传统的关联与聚类分析,由于纳入数据过少则导致支持度、置信度过小,使得“宏观配伍”规律可信度不高,甚至无法进行分析,适用范围较窄。从而,在处理多维度、多类型以及贫信息、高价值的临床处方的配伍规律时,

上述方法并不能很好地解决问题,更不能对药物、药性、证型相互间规律进行解释。

3 灰色筛选法的提出及应用分析

3.1 设计方法的来源和特征

基于“宏观配伍”规律研究的重要性及不足,本文提出基于灰色理论联合多元统计方法的“灰色筛选法”。该设计灵感来源于邓聚龙(1982 年)提出的灰色系统理论。该方法主要研究对象为部分信息已知,部分信息未知的小样本、贫信息的不确定性系统^[15]。方剂配伍规律与其作用机制,也是 2 个双重复杂系统^[5],二者都是通过对部分已知信息去了解与认识客观世界,实现对整体运行和演化规律的精准把握和描述^[16]。基于此共同基础,在中医理论指导下,利用“辨证论治,治病求本”的思想,不破坏传统中医的黑箱结构^[17],通过部分已知规律寻求“宏观配伍”规律,故而可以借鉴用于临床数据贫、价值高的“宏观配伍”规律的分析。

3.2 灰色筛选法的设计思路及步骤

整个设计分为 2 部分:一部分为“宏观配伍”规律的研究,一部分为筛选出基础新方的验证。处方来源可以分为治疗某一疾病的多个临床效方,或来源于古今文献中对该病治疗有效的多个处方。对于第 2 部分,通过“灰色筛选”出的组方规律及基础新方,可通过临床疗效或动物实验来验证其有效性,方法同常规研究,本文不再详述。

3.2.1 基于灰色关联度在“宏观配伍”规律中的应用 以邓氏灰色关联度为基础,采用系统聚类、因子分析选取参考序列,为体现中医“辨证论治”的特色,引入层次分析法(AHP)作为专家根据经验评价的依据,并通过对拟分析药物的频次或剂量计算信息熵值权重,两者结合进行矫正偏倚,最后计算“真实世界”^[18]中药物的灰色关联度。根据药物加权后灰色关联度的排序,可以寻找出与治疗该病相关度强的药物,为疾病治疗药物研究缩小范围,更精准的定位也有利于“微观配伍”研究的进行。

(1) 分析数据的准备:通过纳入和排除标准选取病例处方,根据需要分析内容,对数据进行匹配与筛选,该过程参照治疗该病的行业标准,中药名称统一参考《中药学》或《中国药典》等。以“病-证-药-量”规律的研究为例,参考相应中医指南或诊断标准,对治疗某一疾病入选处方进行该病证型匹配,并对所有药物药性进行一级粗分或多级细分,如补虚药、补虚药-补阴药等;对某个对应处方药量

单位进行统一，具体换算标准参考该处方年代，统一为 g。筛选后的数据，以每个处方的形式双人、独立录入待分析的数据库。

(2) 改良的灰色关联模型应用：根据邓氏灰色关联度^[15,19]，设系统行为序列： $x_i=[x_i(1), x_i(2), \dots, x_i(k)]$, $i=0, 1, 2, \dots, m$ ；则

$$r(x_0(k), x_i(k)) = \frac{\min_i \min_k |x_0(k) - x_i(k)| + \xi \cdot \max_i \max_k |x_0(k) - x_i(k)|}{|x_0(k) - x_i(k)| + \xi \cdot \max_i \max_k |x_0(k) - x_i(k)|}$$

$$\Delta_i(k) = |x_0(k) - x_i(k)|$$

$$m = \min_i \min_k |x_0(k) - x_i(k)|$$

$$M = \max_i \max_k |x_0(k) - x_i(k)|$$

ξ 称为分辨系数，通常取 $\xi=0.5$ ； $x_0(k)$ 为参考序列，则每类药性下每味中药相对不同证型的灰色关联系数：

$$r(x_0(k), x_i(k)) = \frac{m + \xi \cdot M}{\Delta_i(k) + \xi \cdot M} \quad (1)$$

ω_k 组合权重下，每类药性下每味中药相对证型的灰色关联度为：

$$V(x_0(k), x_i(k)) = \omega_k \times \sum_{k=1}^n r_{0i}(k) \quad (2)$$

参考序列 $x_0(k)$ 的确定：对纳入分析的处方，以药物出现累计频次为媒介，通过齐夫定律 (Zipf)^[20] 计算出 95% 以上信息量所需药物累计频次，并可适当扩大所需药物，初步筛选出核心药物。对核心药物进行系统聚类，并根据专业判读对聚类结果与相应证型匹配。对匹配好的分组进行因子分析，并通过相应检验，选取每组贡献度第一药物的频次作为相对应证型下的参考序列 $x_0(k)$ 的参数。如 4 个证型对应 4 个参数。

基于 AHP^[21] 主观权重 (ω_a) 的确定：根据专家临床经验对不同证型进行 AHP 分析赋权得到权重 ω_a ，由于该方法成熟且应用范围广泛，很多资料有详细介绍，本文不再论述。

基于信息熵权法^[22] 客观权重 (ω_j) 的确定：根据每类药性-证型下每味中药所有处方药量的均值，构成原始数据矩阵。对该矩阵采用标准法对其进行数据的无量纲化，得到标准数据矩阵，并对其进行比重矩阵转化。最后，根据信息熵公式^[23] 计算需要评价指标的信息熵值 (e_j)，并算出信息效用值 ($d_j=1-e_j$)。

$$e_j = -k \sum_{i=1}^m y_{ij} \ln y_{ij}; k = \frac{1}{\ln m}$$

m 为纳入分析药物味数加标准参考序列数，即 1； y_{ij} 为第 j 项指标下第 i 评价单位指标所占比重

再通过公式求出第 j 项指标的权重 ω_j 。

$$\omega_j = \frac{d_j}{\sum_{i=1}^m d_j}; j=0, 1, 2, \dots, n$$

组合权重 (ω_k) 的确定：为使评价结果更加客观，为双指标权重赋值，采用乘法合成法求组合权重^[24]，则第 k 项证型下的组合权重 ω_k 为：

$$\omega_k = \frac{\omega_a \omega_j}{\sum_{j=1}^n \omega_a \omega_j}; j=0, 1, 2, \dots, n \quad (3)$$

药物灰色关联度的确定：根据公式 (2)、(3) 可以计算出每一类药性中不同药物，对于不同证型，相对于参考序列的关联度 $[V(x_0(k), x_i(k))]$ ，并以药性为类进行药物关联度排序。例如：某药性下药物质关联度排序： $V_3 \text{ f } V_2 \text{ f } V_5 \text{ f } V_1 \text{ f } V_4$ 。根据灰色关联度排序，能够精确定位治疗某一疾病，在某一药性下关于证型的关联性较强的药物有哪些，避免了大范围实验筛选带来的经济浪费，为“微观配伍”研究中单味药或药群的开发缩小范围，使得研究目的性更强。

3.2.2 基于灰色关联聚类模型的基础新方的筛选 分别以每一味药物对应证型下出现频次作为参考序列，例如， n 类证型下共 m 种药物，则有 $m+1$ 项参考序列，分别记作 $x_1, x_2, \dots, x_m, x_0(k)$ ，并计算参考序列下每味药物的灰色关联度，并以这些灰色关联度构成灰色相似矩阵 (G)，则灰色相似矩阵如下：

$$G = \begin{pmatrix} g_{11} & K & g_{1,m+1} \\ M & O & M \\ g_{m+1,1} & L & g_{m+1,m+1} \end{pmatrix}$$

$g_{ij}=(\gamma_{ij}+\gamma_{ji})/2$ ；矩阵 G 中的元素满足①自反性， $g_{ii}=1$ ；②对称性， $g_{ij}=g_{ji}$

在得到三角矩阵后，以 G 矩阵中的第 $m+1$ 行，即以参考序列 $x_0(k)$ 求出关联序，按大小对评价对象排序，并得到评价对象的优劣序。结合矩阵 G ，赋予权重 (第 i 个待评对象和第 j 个待评对象的权为 g_{ij})，以权表示各评价对象之间的亲疏关系，权大则亲，权小则疏。根据证型数及专业判断，任取实数 ($\lambda \in [0, 1]$)，砍断权重小于 λ 的枝即得到一

个不连通的树, 而其连通分枝就构成了在 λ 水平上的聚类, 在全体 λ 水平上分类的集合则构成了灰色聚类^[25]。根据希望聚类目标, 取相应的 λ 值, 并将聚类好的药物, 根据专业上的判断进行对应证型的分类, 该分类即为基于灰色聚类上的基础新方。

4 灰色筛选法的应用前景及不足

现行的“宏观配伍”规律的分析方法, 有的研究思路过于狭窄, 不符合中医方剂的系统性、整体性理论; 有的则过度依赖频次, 忽视了证型、药性等与药物间的相关性, 导致结果与临床实际不符^[10,26]。例如, 由于甘草的使用频次较高, 导致研究结果随甘草频次呈正相关性, 即甘草频次大则相关性必大于频次小于其的药物, 但甘草在处方中大多为佐使药, 调和诸药, 使得结果欠缺说服力。为验证“灰色筛选”模式的可行性, 笔者也做过关于癌性纳差处方规律研究及大肠癌处方规律分析的实验。2 个研究中, 甘草分别为用药频次排名第 1、第 2 的药物, 但结果却表明甘草的重要性排在倒数, 表明了药物的灰色关联度大小与使用频次不呈绝对正相关性, 符合临床实际。另一方面, 通过对基础新方的筛选, 在分析隐匿性规律^[27]的同时综合专家经验的基础上, 得到不同证型下潜在的新方组合, 具有一定的创新。综上, 灰色筛选法能较好地反映“宏观配伍”的隐性规律, 又不脱离临床实际情况, 具有良好的使用前景。

此外, 灰色筛选法还弥补了贫数据、高价值、多维度处方“宏观配伍”规律研究的不足, 也扩大了该类研究方法的使用范围, 例如, 可适用于“病-证-症”“病-证-症-药”“病-脉-药-量”等多模式、多维度下的中医规律挖掘。在立足于中医“辨证论治”的原则上, 丰富了药物与证型、药性、剂量等因素间的相互联系, 填补了目前研究过度关注药物间关系留下的空白。另一方面, 在挖掘隐藏“宏观配伍”规律的基础上, 通过灰色筛选出的基础新方, 可以为临床用药及新药研发开阔思路。由于中药具有高度依赖医生的主观经验, 标准化难度高等特性, 使得本研究也存在一些不足^[10]。例如, 在参考序列 x_0 确定采用系统聚类过程, 易受到人为因素的影响, 分组结果比较粗糙, 这也是目前方剂规律聚类分析所具有的普遍不足, 但其又有一定的科学性^[28]。故本文将其作为初步分析的手段, 对最终结果影响有限。此外, 专家经验通过 AHP 赋权部分, 由于专家不同权重必定受到影响, 故本文采用信息熵权法

根据药量等实际情况得到的客观权重去平衡专家的主观偏倚, 尽量降低主观影响。

5 结语

方剂规律研究是个复杂系统的研究, 既包含“宏观配伍”规律的研究又有“微观配伍”规律研究。2 种研究方式相辅相成、缺一不可, 前者是后者的研究基础, 后者是前者研究的深入, 都是新药研制的必由之路。多学科、新方法的引进成为必然趋势, 但“宏观配伍”规律研究方法存在的不足及缺乏创新更需要关注。灰色筛选法虽然存在一定的不足, 但具有一定科学性和潜在应用前景, 以期在当前大数据时代背景下, 开阔研究思路, 为中医药现代化发展提供借鉴。

参考文献

- [1] 张霄潇, 莫 美, 马双成. 中医药科研方向的思考 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 20(1): 233-234.
- [2] 郭立玮, 朱华旭, 潘林梅. 基于复杂体系原理的中药复方药效物质“组合筛选”思路与方法 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 505-508.
- [3] 徐砚通. 方剂配伍的现代科学内涵探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 465-469.
- [4] 刘新军, 苏式兵. 中药及其成分配伍组方的研究方法探析 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(7): 601-606.
- [5] 张伯礼, 王永炎, 商洪才. 组分配伍研制现代中药的理论和方法 [J]. 继续医学教育, 2006, 20(19): 89-91.
- [6] 邓海山, 段金廛, 尚尔鑫, 等. 代谢组学的研究现状及其在方剂量效关系中的应用 [J]. 国际药学研究杂志, 2009, 36(3): 198-203.
- [7] 周红光, 陈海彬, 王瑞平, 等. 代谢组学在中药复方研究中的应用 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 161-165.
- [8] 严红梅, 陈小云, 张振海, 等. 基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1103-1110.
- [9] 颜 苗, 李焕德. “中药化学-药效学-药动学”三维立体系统筛选中药复方有效组分群的思路 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2627-2631.
- [10] 范晓辉, 程翼宇, 张伯礼. 网络方剂学: 方剂现代研究的新策略 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 1-6.
- [11] 蔡春艳. 中药方剂核心药物及其配伍规律分析 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(20): 131-132.
- [12] 朱 彦, 朱 玲, 王俊慧, 等. 基于信息抽取的历代方剂药物知识发现方法及应用 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1447-1451.
- [13] 张华敏, 王永炎. 高概念大数据时代 中医理论研究的机遇 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(1): 4-6.
- [14] 张静宇, 年 莉. 方剂配伍理论研究方法述评 [J]. 辽

- 宁中医杂志, 2015, 42(6): 1381-1384.
- [15] 邓聚龙. 灰色系统基本方法 [M]. 武汉: 华中工学院出版社, 1987.
- [16] 刘思峰, 杨英杰. 灰色系统研究进展 (2004—2014) [J]. 南京航空航天大学学报, 2015, 47(1): 1-18.
- [17] 白云静, 申洪波, 孟庆刚, 等. 基于复杂性科学的中医发展取向与方略 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(1): 2-5.
- [18] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式 [J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [19] 孙继佳, 陆奕宇, 苏式兵. 灰色关联分析方法在中医学临床信息分析中的应用 [J]. 数理医药学杂志, 2011, 24(1): 12-14.
- [20] 何凤远. 中文词频分布与齐夫定律的汉语适用性初探 [J]. 现代语文旬刊, 2010, 10(10): 110-111.
- [21] 杜 栋. 现代综合评价方法与案例精选 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2005.
- [22] 邱菀华. 管理决策与应用熵学 [M]. 北京: 机械工业出版社, 2002.
- [23] 高云峰. 信息熵权法在管理决策研究中的应用 [J]. 吉林农业科技学院学报, 2015, 24(3): 41-42.
- [24] 宋利敏. 基于 AHP 和熵值法的读者满意度模糊综合评价方法 [J]. 现代情报, 2009, 29(4): 58-61.
- [25] 刘瑜彬, 王 晖, 唐晓峰, 等. 灰关联聚类法评价补中益气汤对大鼠气虚发热的效果 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 124-128.
- [26] 朱 彦, 高 博, 崔 蒙. 中医方剂分析系统框架设计及实现 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1543-1546.
- [27] 汤莉娜, 申俊龙, 赵 宁. 有效提高中医隐性知识传承的策略研究 [J]. 中医杂志, 2014, 55(6): 451-454.
- [28] 汪 涛, 鲍远程. 聚类分析在中药复方研究中的应用 [J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(2): 121-122.