

• 数据挖掘与循证医学 •

基于复杂网络-关联规则-模糊联合的菟丝子保健食品组方设计与评价研究

李红叶¹, 于啊香^{1#}, 孙梦豫¹, 张 燕⁴, 孔令梅^{2,3}, 黎明霞¹, 王春艳^{2,3}, 刘 薇¹, 邓清月¹, 李仙仙¹, 和映玉¹, 折改梅^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 山东省胶类中药技术创新中心, 山东 聊城 252200

3. 东阿阿胶股份有限公司, 山东 聊城 252200

4. 北京四环制药有限公司, 北京 101113

摘 要: **目的** 应用数据挖掘技术分析含药食同源菟丝子的保健食品、中成药和方剂的组方规律, 获得具有缓解疲劳和增强免疫力功能的潜在配方。**方法** 借助国家市场监督管理总局特殊食品信息查询平台和药智网平台收集并组建含菟丝子的保健食品、中成药和方剂的数据库。利用复杂网络分析、Apriori 关联规则算法、层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP)-基于指标相关性的指标权重确定方法 (criteria importance through intercriteria correlation, CRITIC) 组合赋权算法和自组织映射 (self-organizing maps, SOM) 聚类算法从单味药、药对和药组层面研究其组方规律并设计新配方, 利用逼近理想解法 (technique for order preference by similarity to an ideal solution, TOPSIS) 和秩和比法 (rank-sum ratio, RSR) 的模糊联合对配方进行排序和评价。**结果** 收集到 45 个保健食品、59 个方剂、103 个中成药, 共 142 种原料, Apriori 关联规则获得 39 对高频药对, SOM 聚类将不同权重原料聚为 8 类。结合中医药传统理论, 共获得 28 个潜在配方, 根据模糊集理论, 优化获得最优配方为菟丝子-熟地黄-杜仲-黄芪。**结论** 以药食同源菟丝子为例, 以缓解疲劳和增强免疫力功能为导向, 结合数据挖掘技术和中医药传统理论, 得到最优保健食品组, 为中药类保健食品的配方设计提供新思路。

关键词: 保健食品; 菟丝子; 数据挖掘; 模糊联合; 组方规律; 组方设计; 菟丝子-熟地黄-杜仲-黄芪

中图分类号: G350; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)02-0540-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.02.020

Design and evaluation of *Cuscutae Semen* health food formulae based on complex network-association rules-fuzzy combination

LI Hongye¹, YU Axiang¹, SUN Mengyu¹, ZHANG Yan⁴, KONG Lingmei^{2,3}, LI Mingxia¹, WANG Chunyan^{2,3}, LIU Wei¹, DENG Qingyue¹, LI Xianxian¹, HE Yingyu¹, SHE Gaimei¹

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

2. Shandong Technology Innovation Center of Gelatin-based Traditional Chinese Medicine, Liaocheng 252200, China

3. Dong'e Ejiao Co., Ltd., Liaocheng 252200, China

4. Beijing Sihuan Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 101113, China

Abstract: Objective To analyze the formula rules of health food, Chinese patent medicines and prescription containing *Tusizi* (*Cuscutae Semen*), and obtain potential formulae with the function of relieving fatigue and enhancing immunity by data mining technology. **Methods** With the help of the special food information query platform of the State Administration of Market Supervision and Administration and the platform of Pharmaceutical Intelligence Network, the database of health food, traditional Chinese patent medicines and prescriptions containing *Cuscutae Semen* was collected and established. Using the complex network analysis, Apriori association rule algorithm, analytic hierarchy process (AHP)-criteria importance through inter criteria correlation (CRITIC)

收稿日期: 2023-08-11

基金项目: 聊城市重点研发计划项目 (2021ZD07); 泰山产业领军人才工程资助 (NO.tscx202211148)

作者简介: 李红叶 (2001—), 女, 本科, 研究方向为中药制药。E-mail: 1849531962@qq.com

#共同第一作者: 于啊香 (1997—), 女, 硕士, 研究方向为中药化学。E-mail: yuaxiang1011@163.com

*通信作者: 折改梅 (1976—), 女, 博士生导师, 研究员, 研究方向为中 (民族) 药药效物质及新药创制研究。E-mail: shegaimei@126.com

combination weighting algorithm, and self-organizing maps (SOM) clustering algorithm were carried out at the level of individual drugs, drug pairs, and drug groups, to study their formula rules and design new formulae. Using the fuzzy combination of technique for order preference by similarity to an ideal solution (TOPSIS) and rank sum ratio (RSR) methods to sort and evaluate formulae.

Results A total of 142 kinds of raw materials were collected from 45 health foods, 59 prescriptions, and 103 Chinese patent medicines. A total of 39 pairs of high-frequency drug pairs were obtained from Apriori association rules and eight categories of the raw materials with different weights were clustered by SOM clustering. Based on the theory of traditional Chinese medicine, a total of 28 potential formulae were obtained. According to the Fuzzy set theory, the optimal formula was obtained as *Cuscutae Semen*-Shudihuang (*Rehmanniae Radix Praeparata*)-Duzhong (*Eucommiae Cortex*)-Huangqi (*Astragali Radix*). **Conclusion** This study took the medicinal and food homologous *Cuscutae Semen* as an example, with a focus on health functions of relieving fatigue and enhancing immunity, and combined data mining technology and traditional Chinese medicine theory to obtain the optimal formula, so as to provide new ideas for the formula design of traditional Chinese medicine health food.

Key words: health food; *Cuscutae Semen*; data mining; fuzzy combination; formula rules; formula design; *Cuscutae Semen-Rehmanniae Radix Praeparata-Eucommiae Cortex-Astragali Radix*

随着人们生活方式和节奏的加快,越来越多的人处在亚健康状态,表现为一定时间内的活力降低、功能和适应能力减退等易疲劳、免疫力下降的现象,使得具有缓解疲劳和增强免疫力功能的保健食品成为国内外食品营养行业关注的热点^[1]。为了满足大众健康生活的需求,顺应市场的发展,开发缓解疲劳和增强免疫力功能的保健食品具有较大的发展前景。研究报道,通过数据挖掘技术分析临床数据库和中医数据库中组方的配伍规律,可获得潜在中药组方^[2-4]。临床数据库和中医数据库中的处方经过大量人群使用,被证明是安全有效的,因此,挖掘得到的潜在组方更具可行性和安全性。数据挖掘技术是一种在海量数据中发现和提取属性知识,并提供可作为预测和决策依据的结果的系统方法^[5]。其中,频率统计、关联规则学习、复杂网络分析、聚类分析等数据挖掘技术已成功用于探索中药配伍规律和开发新型保健食品^[2-3,6-7]。复杂网络指通过将复杂系统内部元素抽象为节点,元素间关系抽象为边,从而构建的具有复杂关联关系的网络^[8]。构建中药-中药复杂网络可挖掘出核心药物及相关用药配伍规律。逼近理想解法(technique for order preference by similarity to an ideal solution, TOPSIS)是已知的经典多准则决策方法之一,可根据有限的评价对象与理想化目标的接近程度进行排序,来确定各评价对象的相对优劣序位^[9-10]。秩和比(rank-sum ratio, RSR)法是一种非参数综合评价方法^[11]。基于模糊集理论的 TOPSIS 法和 RSR 法的模糊联合可以解决决策过程中的模糊性、主观性和信息不完全等问题,在卫生保健等领域的多指标综合评价中得到了广泛的应用^[12-13]。

菟丝子为旋花科植物南方菟丝子 *Cuscuta australis* R. Br. 或菟丝子 *C. chinensis* Lam. 的干燥成熟种子,是我国传统补益类中药,具有药食同源性,常用于治疗肝肾不足、腰膝酸软、阳痿遗精、遗尿尿频、肾虚胎漏、胎动不安、目昏耳鸣、脾肾虚泻等^[14]。现代药理研究表明,菟丝子具有增强免疫力、抗疲劳、改善生殖系统、抗衰老、保护心脑血管等作用^[1,15-16]。因此,本研究以药食同源中药菟丝子作为切入点,以缓解疲劳和增强免疫力功能为导向,结合频率统计、Apriori 关联规则、复杂网络分析、自组织映射(self-organizing maps, SOM)聚类法、TOPSIS 法和 RSR 法模糊联合等数据挖掘技术,从单味药、药对、药组 3 个层面分析含有菟丝子的保健食品、中成药和方剂的配伍规律,结合中医药理论知识和现代药理研究,设计和评价具有缓解疲劳和增强免疫力功能的菟丝子保健食品。本研究的技术路线如图 1 所示。

1 数据与方法

1.1 数据来源及纳入标准

以“菟丝子”为关键词分别在国家市场监督管理总局特殊食品信息查询平台(<http://www.samr.gov.cn/tssps/>)和药智网(<https://www.yaozh.com/>)进行检索含菟丝子具有缓解疲劳和增强免疫力功能的保健食品;以“菟丝子”和“补虚”“益气”等为关键词在药智网平台进行检索含菟丝子的中成药和方剂。菟丝子数据集的建立见图 2。

1.2 数据库的建立与标准化

将收集到的保健食品批文信息和检索得到的方剂与中成药的所有条目导入 Microsoft Excel,参照《中国药典》2020 年版和《关于进一步规范保健食

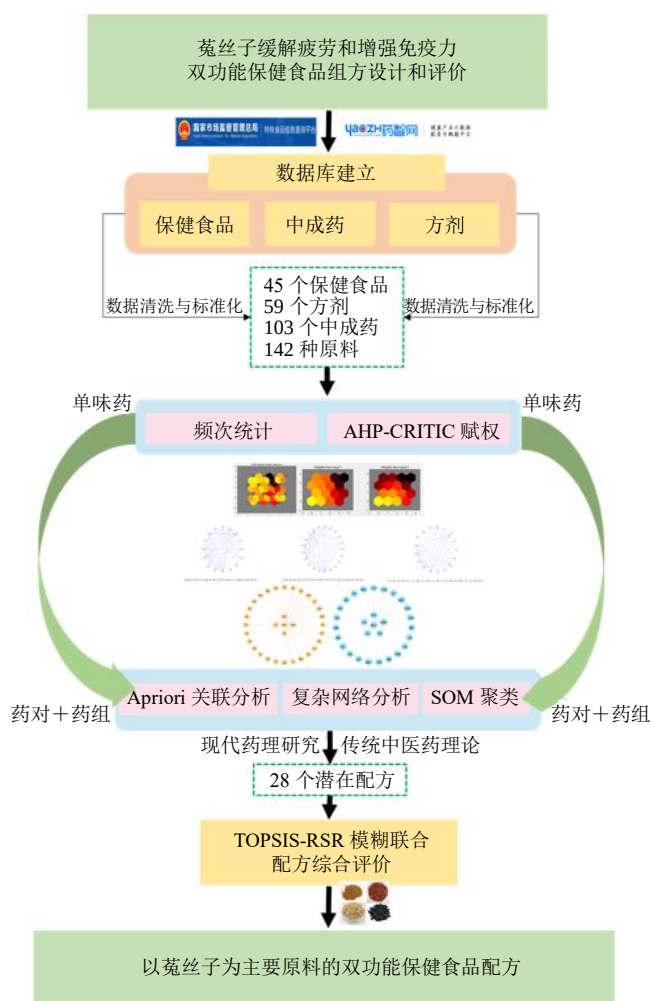


图 1 菟丝子缓解疲劳、增强免疫力双功能保健食品组方设计流程

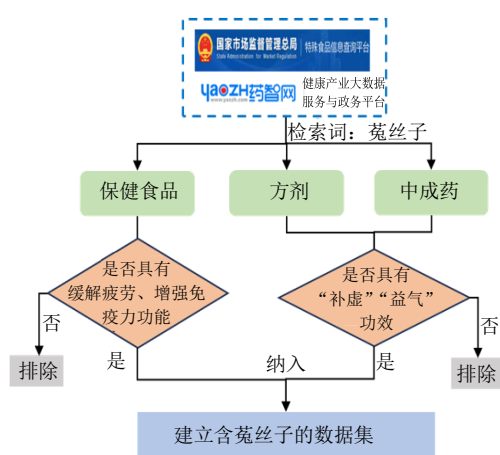
Fig. 1 Flow process of dual-function health food contained *Cuscutae Semen* with functions of relieving fatigue and enhancing immunity

图 2 菟丝子数据集的建立

Fig. 2 Establishment of *Cuscutae Semen* dataset

品原料管理的通知》对数据集进行清洗和标准化处理：(1) 将地方习用名改为《中国药典》中使用的规

范名称，如将“仙灵脾”改为“淫羊藿”，将“橘皮”改为“陈皮”。(2) 将同一味药的不同炮制规格改成原药名，如将“珍珠粉”改为“珍珠”；若改变名称功效变化显著者，则不做更改，分别录入处理，如“熟地黄”和“地黄”。(3) 药材提取物与原药材功效相似者，则将药材提取物统一改为原药材名，如将“菟丝子提取物”改成“菟丝子”。(4) 剔除化学药品、营养素补充剂、药用辅料、食品添加剂等。(5) 删除不能作为保健食品原料的中药，如肉苁蓉、附子等。

1.3 数据分析方法

利用古今医案云平台分析挖掘模块，分别对具有缓解疲劳功能和增强免疫力功能的菟丝子保健食品、方剂和中成药的数据集进行复杂网络分析，生成中药-中药网络关系。将保健食品、方剂和中成药的数据集制作成二分表，利用 Microsoft Excel 统计各药材出现的频次，二分表中“0”表示配方中没有

该原料,“1”表示配方中含有该原料^[2]。分别选择保健食品、方剂和中成药的数据集的前 21 味、22 味、20 味高频原料导入 SPSS Modeler 18.0 软件中,利用 Apriori 关联规则算法进行相关性分析,获得强相关且高频药对。基于 Matlab R2021a 软件,采用层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)和基于指标相关性的指标权重确定方法(criteria importance though intercriteria correlation, CRITIC)2 种赋权方法,融合主观的不确定性和客观的科学性,得到高频药味的权重,通过 SOM 聚类分析获得潜在药组信息。最后结合传统中医药理论和现代药理研究设计含菟丝子的具有缓解疲劳和增强免疫力功能的潜在配方,利用 TOPSIS 法和 RSR 法模糊联合对各配方进行综合评价,最终得到最优保健食品配方。

2 结果

2.1 频次分析

收集到 45 个含菟丝子的保健食品批文,涉及 68 个原料药味,认为频次 ≥ 3 的 28 个原料药味为

高频原料,占总频次的 85.23%,包括菟丝子、枸杞子、淫羊藿、黄精、黄芪、人参等,其药味类别多为补虚类,而包含体力疲劳在内的疲劳性亚健康的中医辨证也主要以虚证为主,因此符合中医辨证论治的思维逻辑^[3]。共收集 59 个含菟丝子的方剂,涉及 119 个原料药味,认为频次 ≥ 3 的 50 个原料药味为高频原料,占总频次的 92.76%,包括菟丝子、熟地黄、当归、茯苓、牛膝、枸杞子等,其药味类别主要为补虚药、利水渗湿药和活血化瘀药,可见方剂组方中使用的药味仍以补虚药为主。收集 103 个含菟丝子的中成药,涉及 124 个原料药味,认为频次 ≥ 3 的 67 个原料药味为高频药味,占总频次的 96.50%,包括菟丝子、枸杞子、熟地黄、淫羊藿、肉苁蓉和山药等,其药味类别同样主要为补虚药。含菟丝子的保健食品、方剂和中成药中前 20 的高频药味见表 1。

2.2 复杂网络分析

构建中药-中药网络可以得到与菟丝子相关的

表 1 频次排名前 20 的高频药味

Table 1 High frequency traditional Chinese medicines ranked in top 20

保健食品				方剂				中成药			
高频药味	频次	占比/%	功效类别	高频药味	频次	占比/%	功效	高频药味	频次	占比/%	功效类别
菟丝子	45	17.05	补虚药	菟丝子	59	9.70	补虚药	菟丝子	103	9.01	补虚药
枸杞子	29	10.98	补虚药	熟地黄	28	4.61	补虚药	枸杞子	65	5.69	补虚药
淫羊藿	14	5.30	补虚药	当归	27	4.44	补虚药	熟地黄	59	5.16	补虚药
黄精	11	4.17	补虚药	茯苓	26	4.28	利水渗湿药	淫羊藿	48	4.20	补虚药
黄芪	11	4.17	补虚药	枸杞子	25	4.11	补虚药	山药	46	4.02	补虚药
人参	11	4.17	补虚药	人参	21	3.45	补虚药	当归	45	3.94	补虚药
巴戟天	8	3.03	补虚药	杜仲	21	3.45	补虚药	茯苓	40	3.50	利水渗湿药
覆盆子	8	3.03	收涩药	白术	21	3.45	补虚药	补骨脂	36	3.15	补虚药
西洋参	7	2.65	补虚药	山药	20	3.29	补虚药	五味子	35	3.06	收涩药
茯苓	6	2.27	利水渗湿药	黄芪	20	3.29	补虚药	人参	35	3.06	补虚药
熟地黄	6	2.27	补虚药	巴戟天	17	2.80	补虚药	黄芪	34	2.97	补虚药
山药	6	2.27	补虚药	山茱萸	16	2.63	收涩药	白术	34	2.97	补虚药
马鹿茸	6	2.27	补虚药	补骨脂	16	2.63	补虚药	杜仲	33	2.89	补虚药
杜仲	6	2.27	补虚药	五味子	14	2.30	收涩药	巴戟天	27	2.36	补虚药
五味子	5	1.89	收涩药	远志	13	2.14	安神药	肉桂	25	2.19	温里药
桑椹	5	1.89	补虚药	生地黄	13	2.14	清热药	泽泻	23	2.01	利水渗湿药
沙苑子	4	1.52	补虚药	党参	13	2.14	补虚药	山茱萸	22	1.92	收涩药
党参	4	1.52	补虚药	甘草	12	1.97	补虚药	覆盆子	22	1.92	收涩药
当归	4	1.52	补虚药	白芍	12	1.97	补虚药	甘草	21	1.84	补虚药
大枣	4	1.52	补虚药	木香	11	1.81	理气药	白芍	21	1.84	补虚药

关键药味。将 45 个保健食品、59 个方剂和 103 个中成药条目按照功能划分,得到 192 条具有缓解疲劳作用和 110 条具有增强免疫力作用的条目。利用古今医案云平台中复杂网络分析模块,选择前项为中药,选择后项为中药,采用多尺度的 backbone 核心算法,设置边权重为 1,显示边数为 1000,置信

度 0.9, 得到核心骨干网络和重要药味节点, 结果见图 3。缓解疲劳功能项下的药味共 33 个, 与菟丝子相关的关键药味包括枸杞子、熟地黄、当归和茯苓。增强免疫力功能项下的药味共 29 个, 与菟丝子相关的关键药味有枸杞子、熟地黄、山药、当归和茯苓。

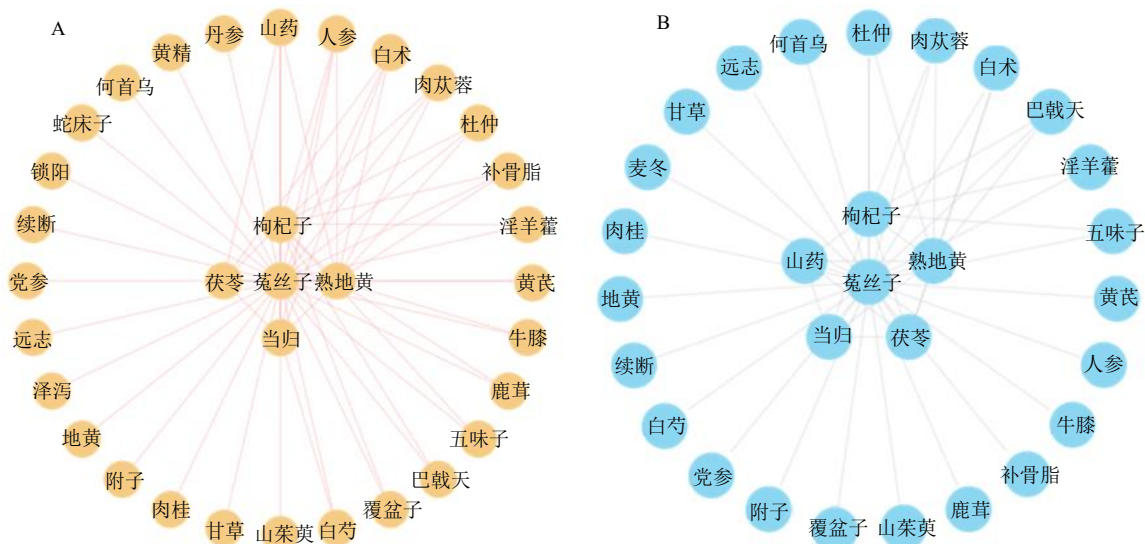


图3 含菟丝子的具有缓解疲劳 (A) 和增强免疫力 (B) 功能的保健食品、中成药和方剂中的中药-中药网络分析

Fig. 3 Analysis of traditional Chinese medicine-traditional Chinese medicine network in health foods, Chinese patent medicines and prescriptions containing *Cuscutae Semen* with functions of relieving fatigue (A) and enhancing immunity (B)

2.3 药味关联规则分析

关联规则分析确定常用的中药配伍药对,以支持度表示数据库中频繁项集出现的比例,置信度表示频繁项集之间联系的强度^[6,17-20]。基于数据集特性,设置支持度 $\geq 10\%$ 、置信度 $\geq 50\%$ 、最大前项数为1,以置信度进行排序,保健食品、中成药和方剂的关联规则分析结果见表2;以支持度排序,保健食品、中成药和方剂的关联规则分析结果网络图如图4所示。分析含菟丝子的保健食品的关联规则,发现药对枸杞子-淫羊藿、枸杞子-人参和枸杞子-黄芪的支持度较高,为高频药对,药对枸杞子-山药、枸杞子-熟地黄和枸杞子-人参的置信度较高,说明药对的关联性较强。在含菟丝子的方剂中,药对当归-白芍、白术-白芍和熟地黄-白芍的置信度较高,药对当归-枸杞子、熟地黄-枸杞子、熟地黄-杜仲和当归-人参的支持度较高。在含菟丝子的中成药中,药对熟地黄-山药、熟地黄-当归、淫羊藿-补骨脂、熟地黄-补骨脂、枸杞子-补骨脂的支持度较高,药对枸杞子-杜仲、枸杞子-覆盆子、熟地黄-巴戟天、枸杞子-肉桂和熟地黄-山茱萸的置信度较高。

2.4 AHP-CRITIC 主客观赋权结果

AHP 是一种定性和定量有机结合的科学决策方法, 将决策者依靠主观经验来判断的定性问题进行量化评价^[21]。在探索新型保健食品配方时, 应考虑中药的传统功效属性^[4]。因此, 本研究根据高频药味的四气、五味、药味类别和功效主治建立了 AHP 评价模型, 通过统计高频药味各指标项下的一致性, 由比重进行标度, 根据各评价指标的层次结构, 构建低层次指标相对于上层指标的判断矩阵, 并计算各指标的主观权重值。为了保证结果的合理性, 必须进行一致性检验。当一致性比值 ≤ 0.1 时, 该矩阵的一致性是可以接受的^[22]。各药味经过 AHP 分析优化赋权后具有一定的主观性, 为同时获得各药味客观性的权重, 以及考虑到要进行药味的四气五味等传统药性的研究, 选择 CRITIC 算法进行计算^[17]。AHP 和 CRITIC 分析后得到药味的综合权重, 高频原料药味的 AHP-CRITIC 主客观赋权结果见表 3。结果显示, 综合权重排名前 5 的药味分别为黄芪、沙苑子、杜仲、大枣和熟地黄, 原料药味的权重越高表明原料的四气、五味、药味类别和功效主

表 2 基于 Apriori 算法的高频药味关联规则
Table 2 Association rule of high frequency traditional Chinese medicines based on Apriori algorithm

数据来源	后项	前项	支持度/%	置信度/%	数据来源	后项	前项	支持度/%	置信度/%	
保健食品	枸杞子	山药	13.33	83.33	方剂	当归	人参	35.59	71.43	
	枸杞子	熟地黄	13.33	83.33		熟地黄	五味子	23.73	71.43	
	枸杞子	人参	24.44	81.82		茯苓	山药	33.90	70.00	
	枸杞子	五味子	11.11	80.00		熟地黄	山药	33.90	70.00	
	枸杞子	覆盆子	17.78	75.00		当归	枸杞子	44.07	69.23	
	枸杞子	杜仲	13.33	66.67		熟地黄	枸杞子	44.07	69.23	
	黄精	马鹿茸	13.33	66.67		熟地黄	远志	22.03	69.23	
	黄芪	茯苓	13.33	66.67		中成药	枸杞子	杜仲	32.04	90.91
	枸杞子	淫羊藿	31.11	64.29			枸杞子	覆盆子	21.36	90.91
	枸杞子	黄芪	24.44	63.64			熟地黄	巴戟天	26.21	88.89
	淫羊藿	巴戟天	17.78	62.50			枸杞子	肉桂	24.27	88.00
	枸杞子	巴戟天	17.78	62.50			熟地黄	山茱萸	21.36	86.36
	枸杞子	桑椹	11.11	60.00			枸杞子	山茱萸	21.36	86.36
	覆盆子	西洋参	15.56	57.14			枸杞子	巴戟天	26.21	85.19
	淫羊藿	西洋参	15.56	57.14			熟地黄	杜仲	32.04	84.85
方剂	当归	白芍	20.34	91.67	熟地黄		当归	43.69	82.22	
	白术	白芍	20.34	83.33	当归		甘草	20.39	80.95	
	熟地黄	白芍	20.34	83.33	淫羊藿		补骨脂	34.95	80.56	
	枸杞子	远志	22.03	76.92	熟地黄		补骨脂	34.95	80.56	
	熟地黄	杜仲	35.59	76.19	枸杞子		补骨脂	34.95	80.56	
	茯苓	白芍	20.34	75.00	熟地黄		山药	44.66	80.43	
	当归	柏子仁	18.64	72.73	熟地黄		肉桂	24.27	80.00	
	茯苓	木香	18.64	72.73						

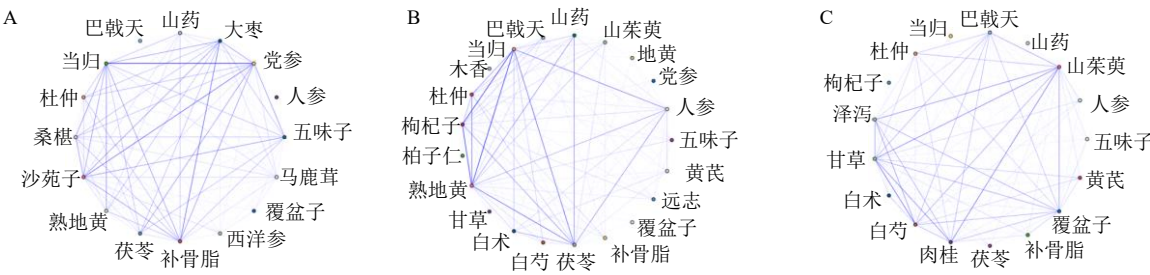


图 4 含菟丝子的具有缓解疲劳和增强免疫力功能的保健食品 (A)、方剂 (B) 和中成药 (C) 中的高频药味关联规则网络 (线的粗细代表支持度大小)

Fig. 4 Association rules network of high frequency traditional Chinese medicines in health foods (A), prescriptions (B) and Chinese patent medicines (C) containing *Cuscutae Semen* with functions of relieving fatigue and enhancing immunity (thickness of line represents support value)

治更符合缓解疲劳和增强免疫力的中医治则。

2.5 SOM 聚类结果

依据上述赋值标准使用 SOM 进行聚类从而获得潜在配方。SOM 聚类分析可以较好地多水平、多因素着手，建立多水平、多观察值之间复杂的映射关系，能取得很好的分析效果^[23]。基于 AHP-CRITIC 赋权结果，对高频药味进行 SOM 聚类分析，结果如表 4 所示。SOM 聚类将 31 个高频药味分为 14 组，其中药味数≥2 的有 8 组。神经网络中神经节的远近程度也进一步验证了该聚类结果，见图 5。

表 3 高频药味主客观权重

Table 3 Subjective and objective weights of high frequency traditional Chinese medicines

药味	AHP 权重	CRITIC 权重	总权重	药味	AHP 权重	CRITIC 权重	总权重
黄芪	0.656 5	0.286 9	0.943 4	桑椹	0.534 6	0.199 9	0.734 5
沙苑子	0.648 5	0.286 9	0.935 4	西洋参	0.433 1	0.278 3	0.711 4
杜仲	0.648 5	0.286 9	0.935 4	马鹿茸	0.497 8	0.196 9	0.694 7
大枣	0.656 5	0.249 7	0.906 2	补骨脂	0.435 0	0.232 6	0.667 6
熟地黄	0.632 5	0.249 7	0.882 3	柏子仁	0.395 8	0.237 6	0.633 4
黄精	0.588 7	0.271 3	0.859 9	覆盆子	0.355 3	0.225 1	0.580 3
甘草	0.588 7	0.271 3	0.859 9	山茱萸	0.355 3	0.187 9	0.543 2
山药	0.588 7	0.252 7	0.841 3	白芍	0.302 2	0.211 4	0.513 5
白术	0.553 7	0.278 3	0.832 0	远志	0.258 1	0.254 6	0.512 7
枸杞子	0.580 7	0.215 6	0.796 2	木香	0.236 8	0.228 5	0.465 3
人参	0.553 7	0.241 2	0.794 9	地黄	0.253 6	0.205 8	0.459 4
党参	0.588 7	0.197 0	0.785 6	五味子	0.229 7	0.226 5	0.456 2
淫羊藿	0.537 7	0.241 2	0.778 9	茯苓	0.258 8	0.193 3	0.452 0
巴戟天	0.537 7	0.241 2	0.778 9	泽泻	0.228 6	0.196 2	0.424 8
当归	0.529 8	0.241 2	0.770 9	肉桂	0.230 9	0.171 6	0.402 6
菟丝子	0.477 9	0.262 7	0.740 6				

表 4 SOM 聚类结果 (药味数≥2)

Table 4 Results of SOM clustering (medicine number ≥ 2)

序号	原料数	组成
类别 1	7	肉桂、木香、地黄、五味子、泽泻、茯苓、远志
类别 2	5	大枣、熟地黄、沙苑子、黄芪、杜仲
类别 3	3	人参、淫羊藿、巴戟天
类别 4	2	枸杞子、党参
类别 5	2	覆盆子、山茱萸
类别 6	2	黄精、甘草
类别 7	2	补骨脂、西洋参
类别 8	2	当归、白术

2.6 组方设计和评价

含有 2 种或 2 种以上的中药的配方，其疗效往往比单一中药疗效更好，且不良反应更少^[24]。因此，根据 SOM 聚类、药味关联分析和复杂网络分析结果以及赋权得到的优选药味，结合传统中医药理论和现代药理研究，设计了 28 个具有缓解疲劳和增强免疫力的保健食品配方，如表 5 所示。

基于模糊理论，应用 TOPSIS 法和 RSR 法模糊联合对 28 个新配方进行综合评价。设 TOPSIS 分析得到的对最优解的相对贴近度 (C_i) 与 RSR 值的权重比 ($W_1 : W_2$) 按照 1 : 0、0.1 : 0.9、0.5 : 0.5、0.9 :

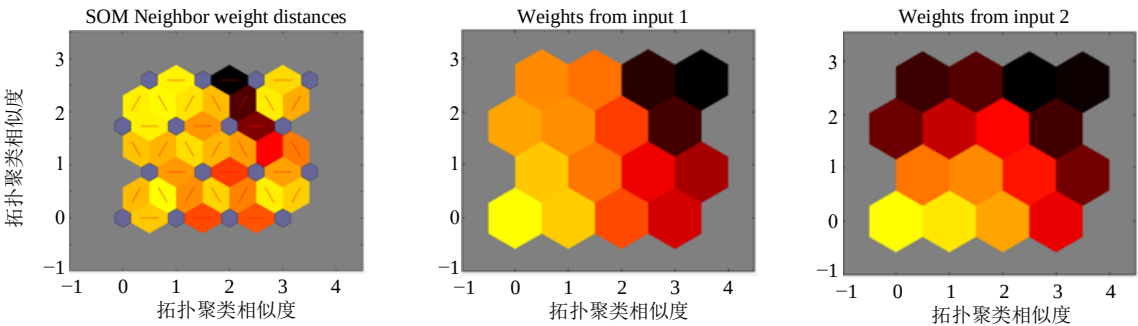


图 5 高频药味 SOM 聚类分析结果神经元关系示意图

Fig. 5 Schematic diagram of neuronal relationships in SOM cluster analysis of high frequency traditional Chinese medicines

表 5 保健食品配方设计结果

Table 5 Design results of health food formulae

配方	原料	配方	原料
1	菟丝子、熟地黄、杜仲、黄芪	15	菟丝子、当归、人参、淫羊藿
2	菟丝子、熟地黄、杜仲、沙苑子	16	菟丝子、枸杞子、当归、党参
3	菟丝子、枸杞子、杜仲、黄芪	17	菟丝子、山茱萸、甘草、黄精
4	菟丝子、枸杞子、杜仲、沙苑子	18	菟丝子、熟地黄、茯苓、黄芪
5	菟丝子、熟地黄、山药、黄芪	19	菟丝子、甘草、白芍、黄精
6	菟丝子、熟地黄、人参、黄芪	20	菟丝子、甘草、肉桂、黄精
7	菟丝子、熟地黄、巴戟天、黄芪	21	菟丝子、当归、白芍、白术
8	菟丝子、枸杞子、熟地黄、黄芪	22	菟丝子、枸杞子、覆盆子、党参
9	菟丝子、当归、熟地黄、黄芪	23	菟丝子、当归、茯苓、白术
10	菟丝子、熟地黄、枸杞子、沙苑子	24	菟丝子、枸杞子、五味子、党参
11	菟丝子、枸杞子、黄精、甘草	25	菟丝子、茯苓、人参、淫羊藿
12	菟丝子、枸杞子、当归、白术	26	菟丝子、枸杞子、肉桂、党参
13	菟丝子、山药、枸杞子、党参	27	菟丝子、山药、茯苓、远志
14	菟丝子、枸杞子、淫羊藿、人参	28	菟丝子、山茱萸、肉桂、覆盆子

0.1、0:1 的比例计算 $W_1C_i+W_2RSR$, 结果见表 6。由表 6 可知, 用 TOPSIS 法、RSR 法以及二者模糊联合的方法对新配方的评价结果基本一致, 由菟丝子、熟地黄、杜仲和黄芪组成的配方在 5 种排序中均为最优, 故认为其为最佳配方。

3 讨论

本研究依据国家市场监督管理总局特殊食品信息查询平台和药智网平台构建了具有缓解疲劳和增强免疫力的菟丝子保健食品、中成药和方剂的数据集, 利用数据挖掘技术分析组方配伍规律, 并基于传统中医药理论和现代药理研究获得潜在菟丝子保健食品配方。从一定程度上验证了中医药研究大数据化的合理性和可行性, 并为以功能为导向设计新保健食品提供可行的思路和方法。

应用数据挖掘技术探寻新组方是基于新的组方隐藏在一个由所有组方组成的数据集中的一个假说^[2]。团队前期应用数据挖掘技术设计得到多个保健食品配方, 并对新配方进行了斑马鱼活性验证、网络药理学和分子对接等机制探索等^[7,17,25-27]。为应对后疫情时代大众对健康的需求, 本研究以缓解疲劳和增强免疫力双功能为导向, 选择药食同源中药菟丝子作为切入点, 收集具有缓解疲劳和增强免疫力的菟丝子保健食品、中成药和方剂, 并组建成一个数据集, 应用频次分析、关联规则、复杂网络分析、聚类分析、主客观赋权等一系列数据挖掘技术,

从单味药、药对和药组 3 个层面挖掘出隐藏在数据集的潜在配方。其中, 频次分析获得了频次较高的枸杞子、熟地黄、当归、淫羊藿等高频原料, AHP 和 CRITIC 方法对高频药味进行主客观赋权, 获得综合权重较高的黄芪、沙苑子、杜仲、大枣等原料, 复杂网络分析得到与菟丝子相关的关键药味包括枸杞子、熟地黄、当归、茯苓和山药等, Apriori 关联规则和 SOM 聚类分别从药对和药组层面分析了具有缓解疲劳和增强免疫力的菟丝子组方的配伍规律, 获得强相关的 39 个药对和 8 个药组。基于上述数据挖掘结果, 结合传统中医药理论和现代药理研究, 共得到 28 个潜在配方, 利用 TOPSIS 法和 RSR 法模糊联合对潜在配方进行评价, 发现用 TOPSIS 法、RSR 法以及二者模糊联合的方法对潜在配方评价结果基本一致, 最终得到由菟丝子、熟地黄、杜仲和黄芪 4 个原料组成的最优保健食品配方。

传统中医药理论认为配方中的菟丝子、熟地黄、杜仲和黄芪功效相辅相成, 呈现出补气壮阳的功效。黄芪既可补气又可升阳, 杜仲和菟丝子均具有滋补肝肾的作用, 熟地黄可养血补虚, 可防止补阳太过而伤阴, 且“血为气之母, 气为血之帅”, 二者相互依存, 相互作用, 养血也间接达到补气的目的^[25]。现代药理表明, 菟丝子可提高大强度耐力训练大鼠脑组织抗氧化酶活性的作用, 从而抑制大强度力竭运动造成的脑组织氧化损伤, 延缓疲劳发生^[28]。此

表 6 基于 TOPSIS 法与 RSR 法模糊联合的 28 个新配方综合评价的排序结果

Table 6 Ranking results of comprehensive evaluation of 28 new formulae based on fuzzy combination of TOPSIS and RSR

配方	C_i		RSR		$0.1C_i+0.9RSR$		$0.5C_i+0.5RSR$		$0.9C_i+0.1RSR$	
	值	排序	值	排序	值	排序	值	排序	值	排序
1	0.200 7	1	1.009 3	1	0.928 4	1	0.605 0	1	0.281 6	1
2	0.199 7	2	0.925 2	2	0.852 6	2	0.562 4	2	0.272 2	2
3	0.191 6	3	0.841 8	4	0.776 8	4	0.516 7	4	0.256 6	4
4	0.190 6	4	0.815 9	5	0.753 4	5	0.503 3	5	0.253 1	5
5	0.190 2	5	0.875 0	3	0.806 5	3	0.532 6	3	0.258 7	3
6	0.185 3	6	0.794 1	6	0.733 2	6	0.489 7	6	0.246 2	6
7	0.183 8	7	0.757 5	8	0.700 1	8	0.470 6	8	0.241 2	8
8	0.183 6	8	0.741 4	9	0.685 6	9	0.462 5	9	0.239 4	9
9	0.183 0	9	0.726 2	10	0.671 8	10	0.454 6	10	0.237 3	10
10	0.182 6	10	0.774 9	7	0.715 7	7	0.478 7	7	0.241 8	7
11	0.174 8	11	0.711 7	11	0.658 0	11	0.443 2	11	0.228 5	11
12	0.161 7	12	0.684 0	13	0.631 8	13	0.422 8	13	0.213 9	13
13	0.160 8	13	0.697 6	12	0.644 0	12	0.429 2	12	0.214 5	12
14	0.158 3	14	0.670 6	14	0.619 3	14	0.414 4	14	0.209 5	14
15	0.157 7	15	0.643 9	16	0.595 3	16	0.400 8	16	0.206 3	15
16	0.153 6	16	0.657 2	15	0.606 9	15	0.405 4	15	0.204 0	16
17	0.150 2	17	0.602 8	19	0.557 6	19	0.376 5	19	0.195 5	18
18	0.149 9	18	0.630 5	17	0.582 4	17	0.390 2	17	0.198 0	17
19	0.147 6	19	0.616 8	18	0.569 9	18	0.382 2	18	0.194 5	19
20	0.135 1	20	0.573 1	21	0.529 3	21	0.354 1	21	0.178 9	21
21	0.134 5	21	0.557 0	22	0.514 8	22	0.345 8	22	0.176 8	22
22	0.133 9	22	0.588 3	20	0.542 9	20	0.361 1	20	0.179 3	20
23	0.128 0	23	0.539 6	23	0.498 4	23	0.333 8	23	0.169 2	23
24	0.125 9	24	0.520 4	24	0.480 9	24	0.323 1	24	0.165 3	24
25	0.124 6	25	0.472 7	26	0.437 9	26	0.298 6	26	0.159 4	25
26	0.114 5	26	0.498 6	25	0.460 2	25	0.306 5	25	0.152 9	26
27	0.106 7	27	0.439 5	27	0.406 2	27	0.273 1	27	0.140 0	27
28	0.071 8	28	0.389 3	28	0.357 6	28	0.230 6	28	0.103 6	28

外，菟丝子乙醇提取物可提高阳虚证大鼠胸腺及脾脏指数、白细胞计数和腹腔巨噬细胞吞噬能力，能显著改善肾阳虚证大鼠的免疫功能，具有很好的免疫调节作用^[29]；菟丝子多糖能通过增加睾酮和雌二醇水平，降低血尿素氮水平，从而提高免疫功能，显示出显著的滋补肾阳功效^[30]。黄芪多糖可延长小鼠负重力竭游泳时间，降低机体血乳酸的积累，增加肝糖原的储备，起到延缓疲劳发生、提高运动能力的作用^[31]。王庭欣等^[32]采用刀豆蛋白 A 诱导小鼠淋巴细胞转化实验及迟发性变态反应实验测试黄芪多糖对小鼠细胞免疫功能的影响，发现黄芪多糖可明显增强小鼠的细胞免疫、体液免疫及巨噬细胞功

能，而具有增强免疫力的作用。熟地黄多糖可通过改善能量储存具有抗疲劳活性，郑晓珂等^[33]基于 Balb/c 小鼠探讨熟地黄发挥免疫增强作用的活性物质及其作用机制，发现熟地黄多糖可增强 T 淋巴细胞 Th1 和 Th2 细胞因子的表达而发挥免疫增强作用。张海浩^[34]建立力竭运动大鼠模型以研究从杜仲叶中分离的异槲皮苷抗疲劳作用，发现异槲皮苷可提高大鼠的运动能力，改善能量代谢，增强抗氧化能力，减轻运动损伤，从而发挥良好的抗疲劳功能。陈蕾^[35]研究杜仲多糖对人体免疫机能的影响，发现杜仲多糖对人体的非特异性免疫功能、体液免疫和细胞免疫具有明显的显著作用，且杜仲多糖主要通

过提高机体免疫应答能力,从而提高运动人体免疫机能。综上所述,认为此方应适用于肾阳虚型和阳气虚型的疲劳及免疫力低下人群。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 尹爱武,田润,王盼.菟丝子粗提物抗疲劳作用研究[J].食品工业科技,2012,33(14):164-165.
- [2] Yang H J, Chen J X, Tang S H, *et al.* New drug r&d of traditional Chinese medicine: Role of data mining approaches [J]. *J Biol Syst*, 2009, 17(3): 329-347.
- [3] Luo W K, Ding R Q, Guo X H, *et al.* Clinical data mining reveals Gancan-Banxia as a potential herbal pair against moderate COVID-19 by dual binding to IL-6/STAT3 [J]. *Comput Biol Med*, 2022, 145: 105457.
- [4] Zhu X L, Liu Y G, Li Q Q, *et al.* Mining patterns of Chinese medicinal prescription for diabetes mellitus based on therapeutic effect [J]. *Multimed Tools Appl*, 2020, 79(15/16): 10519-10532.
- [5] Guo J M, Shang E X, Zhao J L, *et al.* Data mining and frequency analysis for licorice as a “Two-Face” herb in Chinese Formulae based on Chinese Formulae Database [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1281-1286.
- [6] Zhang C, Guo W, Yao X H, *et al.* Database mining and animal experiment-based validation of the efficacy and mechanism of *Radix Astragali* (Huangqi) and *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* (Baizhu) as core drugs of traditional Chinese medicine in cancer-related fatigue [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114892.
- [7] 任雪阳,王宇,魏胜利,等.“保健功能-中药-中药”关联的石斛保健食品配伍规律分析及斑马鱼增强免疫力和缓解体力疲劳功能评价[J].中草药,2022,53(8): 2435-2448.
- [8] 吕庆莉.数据挖掘与复杂网络的融合及其在中医药领域应用[J].中草药,2016,47(8): 1430-1436.
- [9] 石依姗,万青,汪秋兰,等.基于熵权 TOPSIS 法和灰色关联度分析的藤茶药材等级研究[J].中草药,2022,53(17): 5504-5512.
- [10] 郭慧君,李秋艳,周仪洁,等.基于层次分析法与加权 TOPSIS 法的中医综合医院肿瘤科住院医疗服务综合评价[J].世界科学技术—中医药现代化,2022,24(11): 4528-4534.
- [11] 何思长,赵大仁,孙渤星,等.基于 Topsis 法和 RSR 法模糊联合的医疗联合体实效评价[J].中国医院管理,2016,36(5): 7-9.
- [12] Chen F A, Wang J J, Deng Y J. Road safety risk evaluation by means of improved entropy TOPSIS-RSR [J]. *Saf Sci*, 2015, 79: 39-54.
- [13] Zhao Q L, Chen J Y, Li F L, *et al.* An integrated model for evaluation of maternal health care in China [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0245300.
- [14] 闫凯莉,汪莹,王庆,等.菟丝子制饼工艺的 Box-Behnken 响应面优化研究[J].时珍国医国药,2022,33(5): 1141-1144.
- [15] 和映玉,邓清月,李仙仙,等.基于 VOSviewer 和 CiteSpace 的菟丝子知识图谱可视化分析[J].中草药,2023,54(15): 4958-4972.
- [16] 张伟,陈素红,吕圭源.菟丝子功效性味归经与现代药理学的相关性研究[J].时珍国医国药,2010,21(4): 808-811.
- [17] 姚鉴玲,刘洪宇,程杰,等.基于融合组合赋权和最优聚类机器学习方法的五味子保胃护肝保健食品配方设计与评价[J].中草药,2022,53(14): 4437-4446.
- [18] Zhang C S, Lyu S, Zhang A L, *et al.* Natural products for migraine: Data-mining analyses of Chinese medicine classical literature [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 995559.
- [19] Dong N X, Zhang X J, Wu D J, *et al.* Medication regularity of traditional Chinese medicine in the treatment of aplastic Anemia based on data mining [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1605359.
- [20] Jo H G, Lee D H. Oral administration of East Asian herbal medicine for peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis with association rule analysis to identify core herb combinations [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(11): 1202.
- [21] 冯利梅,陈艳琰,乐世俊,等.基于层次分析-熵权法的中药质量标志物量化辨识方法研究:以芍药甘草汤为例[J].药学学报,2021,56(1): 296-305.
- [22] Wang Z H, Yang P X, Peng H, *et al.* Comprehensive evaluation of 47 tea [*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze] germplasm based on entropy weight method and grey relational degree [J]. *Genet Resour Crop Evol*, 2021, 68(8): 3257-3270.
- [23] 王艺陶,周宇飞,李丰先,等.基于主成分和 SOM 聚类分析的高粱品种萌发期抗旱性鉴定与分类[J].作物学报,2014,40(1): 110-121.
- [24] Zhou M M, Hong Y L, Lin X, *et al.* Recent pharmaceutical evidence on the compatibility rationality of traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 363-375.
- [25] 王宇,任雪阳,李留洋,等.基于数据挖掘和复杂网络的枸杞子提取物保健食品组方规律及质量控制分析[J].食品与发酵工业,2023,49(22): 199-207.
- [26] 马嘉慕,刘晓云,任雪阳,等.基于 AHP-SOM 聚类-TOPSIS 的白及保胃护肝保健食品配方设计与评价[J].中草药,2021,52(18): 5676-5687.

- [27] 马嘉慕, 董英, 魏静, 等. 基于网络药理学与分子对接技术的保健食品白及五味子颗粒保胃护肝作用机制和功效成分含量测定研究 [J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(11): 131-139.
- [28] 郭爱民, 曹建民, 朱静, 等. 菟丝子对大鼠抗运动性疲劳能力及脑组织自由基的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 274-277.
- [29] 徐何方, 杨颂, 李莎莎, 等. 菟丝子醇提物对肾虚证模型大鼠免疫功能的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(10): 2163-2165.
- [30] Yang S, Xu X F, Xu H F, *et al.* Purification, characterization and biological effect of reversing the kidney-Yang deficiency of polysaccharides from *Semen Cuscutae* [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 175: 249-256.
- [31] 吴铭, 周桃英, 陈年友, 等. 黄芪多糖抗疲劳作用研究 [J]. 湖北农业科学, 2014, 53(1): 175-177.
- [32] 王庭欣, 王庭祥, 吴广臣, 等. 黄芪多糖增强小鼠免疫功能的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1763-1764.
- [33] 郑晓珂, 侯委位, 段鹏飞, 等. 熟地黄提取物体外免疫调节作用实验研究 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(24): 1995-2000.
- [34] 张海浩. 药用植物杜仲叶来源的异槲皮苷的抗疲劳运动性研究 [J]. 分子植物育种, 2022, 20(14): 4813-4819.
- [35] 陈蕾. 杜仲叶中多糖分子物的提取及其对运动人体免疫机能的影响 [J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(11): 5238-5243.

[责任编辑 潘明佳]