

· 基础研究 ·

基于方剂数据和网络关联分析的 芍药-甘草药对应用规律探究[△]

冯利梅¹, 陈艳琰^{1*}, 乐世俊¹, 赵琦¹, 黄露¹, 高欢¹, 毕诗杰¹,
栗端威¹, 尚尔鑫², 唐于平^{1,2*}, 段金康²

1. 陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 陕西 西安 712046;
2. 南京中医药大学 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 江苏 南京 210023

[摘要] **目的:** 基于中医方剂数据库, 通过网络关联分析等数据挖掘方法, 探究芍药-甘草药对的配伍应用规律。**方法:** 从中医方剂数据库中检索含芍药、甘草的方剂共 7484 首, 统计方剂中芍药和甘草的用量、配伍比例、配伍药物、制法用法与方剂功效、科属间的联系, 采用 Cytoscape 3.7.0、SPSS Modeler 等工具对其关系进行挖掘分析并用网络关联图呈现。**结果:** 芍药常用量为 31.25 g(1114 次)、15.53 g(799 次), 甘草常用剂量为 15.53 g(1043 次)、31.25 g(873 次); 芍药-甘草常用配伍为 1:1, 占总数的 37.06%; 芍药-甘草常用配伍药为当归、川芎、人参、茯苓、地黄, 占总数的 16.63%; 常用制法用法为水煎、生用内服、酒煎、外用、水酒共煎、膏煎、醋煎; 方剂功效以止痛、补虚、解毒、祛风、消肿、明目为主; 科属以内科、外科、妇科、儿科、五官科为主。且用量、配伍比例和制法用法与功效、科属间存在相关关系。**结论:** 研究结果为芍药-甘草药对用于中医临床遣药组方及现代中药研发提供了参考。

[关键词] 芍药; 甘草; 药对; 中医方剂数据库; 网络关联

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)05-0815-11

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20191205006

Research on Application Rules of Paeoniae Radix and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Based on Traditional Chinese Medicine Formulae Data and Network Correlation Analysis

FENG Li-mei¹, CHEN Yan-yan^{1*}, YUE Shi-jun¹, ZHAO Qi¹, HUANG Lu¹, GAO Huan¹, BI Shi-jie¹,
LI Duan-wei¹, SHANG Er-xin², TANG Yu-ping^{1,2*}, DUAN Jin-ao²

1. Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine for TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China;
2. Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

[Abstract] **Objective:** Based on the database of traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions, the compatibility and application rules of Paeoniae Radix and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma were explored by data mining methods such as network correlation analysis. **Methods:** A total of 7484 prescriptions containing Paeoniae Radix and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma were retrieved from the database of TCM prescriptions, and the relationship between the dosage, compatibility ratio, compatibility, preparation and usage of Paeoniae Radix-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma as well as prescription efficacy and disease attribution was statistically analyzed. Cytoscape 3.7.0, SPSS Modeler and other tools were used to mine and analyze the relationship and present it with network correlation diagram. **Results:** The results showed that the common dosage of Paeoniae Radix was 31.25 g (1114 times) and 15.53 g (799 times), while that of Glycyrrhizae Radix et

[△] **[基金项目]** 陕西省重点研发计划项目(2019SF-300, 2019ZDLSF04-05); 陕西高校青年创新团队项目(2020); 陕西省青年科技新星培育计划项目(2021); 陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL10)

* **[通信作者]** 陈艳琰, 副教授, 研究方向: 中药功效物质基础及配伍关系; E-mail: chenyanan59@163.com
唐于平, 教授, 研究方向: 中药配伍效应与功效物质基础; E-mail: yupingtang@sntcm.edu.cn

Rhizoma was 15.53 g (1043 times) and 31.25 g (873 times). The common compatibility ratio was 1:1, accounting for 37.06% of the total. The commonly used compatibility drugs of *Paoniae Radix-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* were *Angelica sinensis Radix*, *Chuanxiong Rhizoma*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Poria* and *Rehmannia Radix*, accounting for 16.63% of the total. The commonly used methods were water decocting, raw internal medicine, wine decocting, external uses, water alcohol decocting together, paste decocting, vinegar decocting. The main efficacy of the prescriptions was analgesia, tonic deficiency, detoxification, dispelling wind, detumescence and improving eyesight. Diseases were attributed to internal medicine, surgery, gynaecology, pediatrics, ophthalmology and otorhinolaryngology. In addition, the dosage, compatibility ratio and preparation usage were correlated with efficacy and disease attribution. **Conclusion:** These findings provide an important scientific basis for the clinical application of *Paoniae Radix* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, and are beneficial for the research and development of modern TCM.

[**Keywords**] *Paoniae Radix*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; herb pair; TCM formulae database; network correlation

药对是中医临床遣药组方常用的配伍形式, 是许多方剂隐含的规律性特征与辨证施治内涵的体现^[1]。研究药对的配伍特点及临床应用规律对于解析组方结构、提高临床疗效具有重要的意义。芍药-甘草为历代传承的经典药对, 最早记载于《伤寒论》中的芍药甘草汤, 具有柔肝舒筋、缓急止痛之功效, 后世医家极为推崇^[2-3]。这一经典配伍在许多医籍中常有应用, 如逍遥丸、小建中汤、桂枝汤等。国家中医药管理局2018年发布的《古代经典名方目录(第一批)》中收录了含芍药-甘草的名方如芍药甘草汤、当归四逆汤、桂枝芍药知母汤、当归建中汤、小续命汤等共18首, 占总数的近20%。

芍药-甘草药对在方剂中占据重要的地位, 对其应用规律的分析归纳有利于其在临床上的合理应用。数据挖掘是从大量数据中抽取挖掘出未知的、有价值的模式或规律的复杂过程^[4]。网络关联分析是通过网络的密度、网络中心性、凝聚子群的分析来描述网络的整体特征和节点特征^[5]。本文采用网络关联分析的方法对《中医方剂大辞典》数据库中所有同时含有芍药和甘草的方剂数据进行挖掘分析, 探究芍药-甘草药对在方剂中的用药量、配伍比例、配伍药味、制法用法与其不同功效及疾病科属之间的关系, 为中医临床遣方用药及相关中药研发提供参考。

1 数据来源

数据来源于《中医方剂大辞典》数据库 (<https://973-incom.njucm.edu.cn/tcmapp/webapps/tcmdict/dictquery.html>), 该数据库含古今方剂9万余首, 方剂信息包含名称、编号、来源、组成、用法、主治、功效、加减、备注、方论、别名、宜忌、

案例及现代实验研究等方面内容。

2 数据筛选与处理

2.1 数据筛选

通过检索《中医方剂大辞典》数据库, 筛选组成中同时含有芍药(或白芍、赤芍)、甘草2味药的方剂(检索式为“Contents like '%芍药 or 白芍 or 赤芍 and 甘草%'”), 共得到相关方剂7484首。逐条统计芍药和甘草在各方剂中的用药量、配伍药、配伍比例、制法用法、功效及所治疾病科属, 并进行分析。

2.2 方剂功效统计

运用关键词映射法统计方剂功效, 根据《中药学》中的标准对疾病功效进行归类^[6], 如主治中含有痲疽、脑疽、瘰疬、毒、疔疮、乳蛾、瘰、痘疹、疮疱、热疖、瘟疫、便毒、喉毒、痘(痲)疮、阴囊疮、丹毒、疔毒等词时归纳为“解毒”; 含有疼痛、疔痛、坚痛、肿痛、烦疼、痠痛(疼)、刺痛、热痛、腹痛(疼)等词时归纳为“止痛”; 含有阴(阳)虚、气血俱亏(虚)、虚劳、内虚不足、体虚羸弱、血虚、久痢等词时归纳为“补虚”; 含有痲、中风、惊风、癰疽、五风内障等词时归纳为“祛风”; 含有两目暴热、迎风流泪、目生翳障、羞明、风弦烂眼、翳障、风火眼疾、眼下赤膜、涩翳内障、水疳眼、目赤肿痛等词时归纳为“明目”; 含有肿痛、鼓胀、壅肿、头面浮肿、肿硬、悬痲等词时归纳为“消肿”; 含有结肿、瘰疬、石痕等词时归纳为“散结”; 含有月候不调、月经不调、经闭、月水不通等词时归纳为“调经”; 含有胎动不安、胎气不宁、胎燥等词时归纳为“安胎”; 含有烦热、烦躁等词时归纳为“除烦”; 仅含有疔、寒疔、口淡、酒疔、

昏沉、解颅、阴蚀等不具体词汇时归为其他功效。本文仅统计出现频次排名前6位的功效。

2.3 科属统计

同法统计芍药-甘草药对常治疾病所属科室,如伤寒、热、火、虚劳、痢疾、霍乱、脾胃虚弱、骨蒸、羸瘦、劳损、补、养、疰、杨梅、瘟疫、疰等归为内科;痘、疮、疹、痈疽、疖、疥、疔、癣、发背、溃烂、癭瘤、瘰疬、腿脚、手足、肢节、跌打损伤、烫伤等归为外科;小(婴、孩)儿、百日儿、幼儿、童子、疳积等词时归为儿科;妇人、女子(人)、妊娠、产后、经(月)水、血崩(漏)、胎、乳、室女、子宫、产妇、子气、难产、孕妇、带下等词时归为妇科;目、眼、睛、翳、瞳、睑、耳、鼻、口、唇、齿、舌、咽、白喉等词时归为五官科。

2.4 用量、占比及配伍比例筛选

计算芍药和甘草在方剂中的用量及占比情况,进一步筛选出以芍药和甘草为主要成分的方剂进行统计。首先,将古籍中的质量单位按照现代的质量单位进行换算,宋以前用汉制,宋代和宋以后用宋制^[7](汉制:一斤=十六两=250 g;一两=四分=15.625 g;一分=六铢=3.906 25 g;一铢=十黍=0.651 04 g^[8];宋制:一斤=十六两=500 g;一两=十钱=31.25 g;一钱=十分=3.125 g;一分=十厘=0.312 5 g;一厘=十毫=0.031 25 g^[9]);若计量单位为个、只、条、枚、片、颗、粒、把、握、块、根等无确切数据或用量缺失则不纳入统计,将每首方剂中各味药的用量进行统一换算后,计算芍药和甘草的用量在处方中所有组方总用量中的占比。配伍比例为芍药和甘草用量比值,含有“等分”的方剂配伍比例为1:1,不含明确质量及比例性词语的方剂不纳入统计。

2.5 历代论著分析

本文所统计的芍药-甘草药对共囊括方书584本,涵盖了绝大部分历史时期的方书。从汉代到近现代经典典籍中含芍药-甘草药对的方剂数量及代表性方剂见表1。其中《太平圣惠方》收录的含芍药-甘草方剂最多(736首),《圣济总录》次之(532首)。这2部医书均为宋代所著,其中《太平圣惠方》含芍药-甘草药对方剂治疗内科、外科和妇科疾病均有记载。《圣济总录》中记载芍药-甘草药对多用于治疗内科虚劳和外科疮疮。《千金要方》中有180首方剂使用了芍药-甘草药对。

表1 各历史时期典籍中含芍药-甘草药对的方剂数量及代表性方剂

历史时期	出处	数量/首	代表性方剂
汉代	《伤寒论》	27	芍药甘草汤、当归四逆汤
	《金匮要略》	13	桂枝芍药知母汤、温经汤
唐代	《千金要方》	180	小续命汤、坚中汤、肠痈汤、建中汤
	《外台秘要》	121	结肠丸、温中当归汤、续命汤
	《千金翼方》	64	当归建中汤、大鳖甲汤、建脾汤、大桂皮汤
宋代	《太平圣惠方》	736	小泽兰丸、大黄散、大柴胡散、升麻葛根汤
	《圣济总录》	532	半夏茯苓汤、黄耆汤、甘理散、柴胡芍药汤
	《陈素庵妇科补解》	101	大元胡散、大安营煎、大补脾丸
	《鸡峰普济方》	61	和解汤、五伤汤、五饮丸、赤芍药丸、桂枝桃仁汤
金代	《幼幼新书》	51	大鳖头足丸、决明汤、参苓散
	《疮疡经验全书》	92	八正顺气散、三香内托散、归脾养荣汤、加味风流饮
元代	《医方类聚》	69	千金内托散、小驱风散、内补当归汤
明代	《普济方》	253	玉仙散、补虚芍药汤、凉血饮、清凉饮子
	《万病回春》	138	大补经汤、千金化气汤、太和丸、白龙汤、参归养荣汤
	《古今医鉴》	85	补气生血汤、正气汤、生津养血汤、安中调气丸
	《寿世保元》	80	上池饮、四物补经汤、白凤丹、加减败毒散、冲脉饮子
	《古今医统大全》	61	平肝散、百劳散、清胃饮、加味八珍汤
清代	《外科正宗》	59	下乳天浆散、大保安汤、還元保真汤
	《济阴纲目》	57	经效方、养血平肝散、黄龙四物汤、散滞汤
	《医学入门》	55	二陈芍药汤、参胡芍药汤、活血四物汤、桂枝参苓汤
	《辨证录》	171	散偏汤、缓中汤、化肝消毒汤、首攻汤、宣郁化毒汤
	《傅青主女科》	17	完带汤、宣郁通经汤
	《会约医镜》	86	和中理脾汤、养血舒肝汤、清火宁肺汤、淡渗汤
近现代	《医宗金鉴》	72	千金内托散、乌桂汤、归芍异功汤、凉血四物汤
	《幼科直言》	56	生地芍药汤、加味补中汤、固金汤
	《医略六书》	55	四物补心汤、加减乌金散、黄耆当归丸、温中散
	《全国中药成药处方集》	106	补天丹、坤顺丸、和解丸、龟鹿固本丸
	《北京市中药成方选集》	71	九子还阳丹、小儿调中丸、安坤赞育丸

2.6 网络关联分析

Cytoscape 是一个通用的开源软件环境,能够绘制与网络结构、层级有内容,并对网络图进行分析和可视化^[10]。SPSS Modeler 是集数据挖掘、预测分析和决策支持任务为一体的软件,支持与多种数据库之间的数据和模型的交换,可以使用户方便快捷地使用关联规则挖掘数据中潜在的关系^[11-12]。采用 Cytoscape 3.7.0 对方剂中芍药-甘草-常用配伍药物-经典方剂-功效-其他配伍药物进行网络关联,用雷达图绘制方剂中芍药-甘草的用量、配伍比例、制法用法与方剂科属、功效间的网络关系,用 SPSS Modeler 18.0 对方剂中芍药-甘草科属与功效间的关系进行挖掘与分析,从而寻找芍药-甘草用药模式。

3 芍药-甘草药对应用规律分析

3.1 芍药-甘草药对组方基本规律

3.1.1 总药味数 含芍药-甘草药对方剂的总药味数见图1。统计发现,以芍药-甘草为主要成分的方剂中,方药组成包含的中药数为2~113味,其中4~18味较为常见,其频数均超过100次,占有方剂的90.0%,其中药味数为7~12的频数均超过500次,占有方剂的57.8%;药味数为2~6的方剂占10.2%;药味数为13~18的方剂占22.6%;药味数>18的方剂占比最小,为9.0%。从历史时期角度分析,汉代平均使用药味数为8味,唐代为13味,宋代为12味,金代为11味,元代为11味,明代为12味,清代为12味。《黄帝内经·素问》中记载:“君一臣二,制之小也;君一臣三佐五,制之中也;君一臣三佐九,制之大也”^[13],提出了制方的大、中、小,3味药属于制小,9味药属于制中,13味药属于制大。

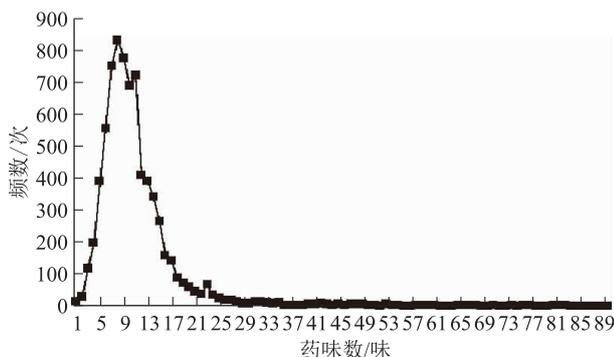


图1 含芍药-甘草药对方剂中的药味数

3.1.2 用药量占比 对方剂中芍药-甘草的用药量占比情况进行统计,结果见表2。通过统计发现,芍药-甘草药对用量在方剂中的占比以0.05~0.2为主,占有统计方剂的61.29%;0.2~0.4次之,占有方剂的32.12%。通过分析芍药-甘草药对用量占比为0.6~1.0的54首方剂,发现其药味数为2~7味的方剂占比为71.70%,说明当芍药-甘草的用量在方剂中的占比越大时,其在方剂中扮演的角色越重要。统计结果表明,芍药-甘草所在方剂的药味数为2~7味时,该方剂主要治疗内科疾病,且芍药和甘草作为君药和臣药发挥止痛、补虚和解毒的功效。

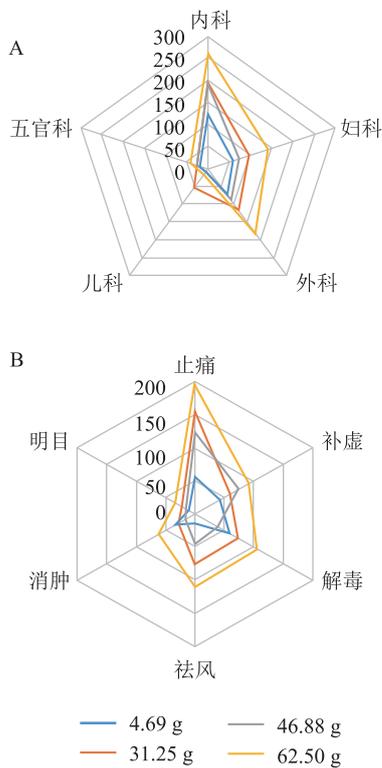
表2 方剂中芍药-甘草药对用量占比

芍药-甘草用量占比	频数/次	方剂数占比/%
0.05~0.20	2669	61.29
0.2~0.4	1399	32.12
0.4~0.6	223	5.35
0.6~0.8	40	0.92
0.8~1.0	14	0.32

3.1.3 常用配伍药物 通过统计方剂组成中与芍药-甘草药对配伍的核心药物频率较高(配伍频数>1000次)的药物发现,与芍药-甘草配伍超过4000次的为当归;4000~2000次的依次为川芎、人参、茯苓、地黄、白术、桂枝;2000~1000次的依次为黄芩、姜、防风、黄芪、柴胡、陈皮、桔梗。

3.1.4 常用配伍药物及经典方剂的功效关联 运用 Cytoscape 3.7.0 软件绘制芍药-甘草药对-常用配伍药物-经典方剂-功效-其他配伍药物的网络关系图,见图2。芍药苦酸阴柔,能养肝血、疏脾土、缓挛急。甘草味甘,性缓,使酸甘化阴、经得阴复、筋脉疏利^[14],且甘草能调和大多数的药物,如当归、人参、茯苓、白术等^[15]。芍药-甘草药对加用当归可补血活血、通经活络,共奏养阴补血、化瘀止痛之功,如缓中汤中当归与芍药-甘草配伍主治痞气急痛、腹胀、胃脘痛。川芎又称“血中气药”,常和当归一起配伍芍药-甘草,发挥活血、行气、止痛的功效,如内补当归汤中川芎、当归与芍药-甘草配伍,主治妇人十八般血气痛。人参和白术均为补气药,常和芍药-甘草配伍使用,可补气补血,主治各种虚劳,并解毒消肿。茯苓为利水消肿药,人参固肌汤中记载其与芍药-甘草配伍,主治痘疮表散太过,伤其津液者。

时,其用量及方剂占比为62.50 g(44.53%)、46.88 g(30.77%)、31.25 g(18.62%)、4.69 g(6.08%);发挥解毒功效时,其用量及方剂占比为62.50 g(37.94%)、31.25 g(26.60%)、4.69 g(21.28%)、46.88 g(14.18%);发挥补虚功效时,其用量及方剂占比为62.50 g(34.06%)、46.88 g(27.84%)、31.25 g(22.34%)、4.69 g(15.76%);发挥消肿功效时,其用量及方剂占比为62.50 g(44.12%)、4.69 g(24.26%)、31.25 g(20.59%)、46.88 g(11.03%);发挥明目功效时,其用量及方剂占比为62.50 g(40.96%)、31.25 g(27.71%)、46.88 g(19.28%)、4.69 g(12.05%)。芍药-甘草药对在发挥止痛、祛风、解毒、补虚、消肿和明目功效时,用量大多为62.50 g。



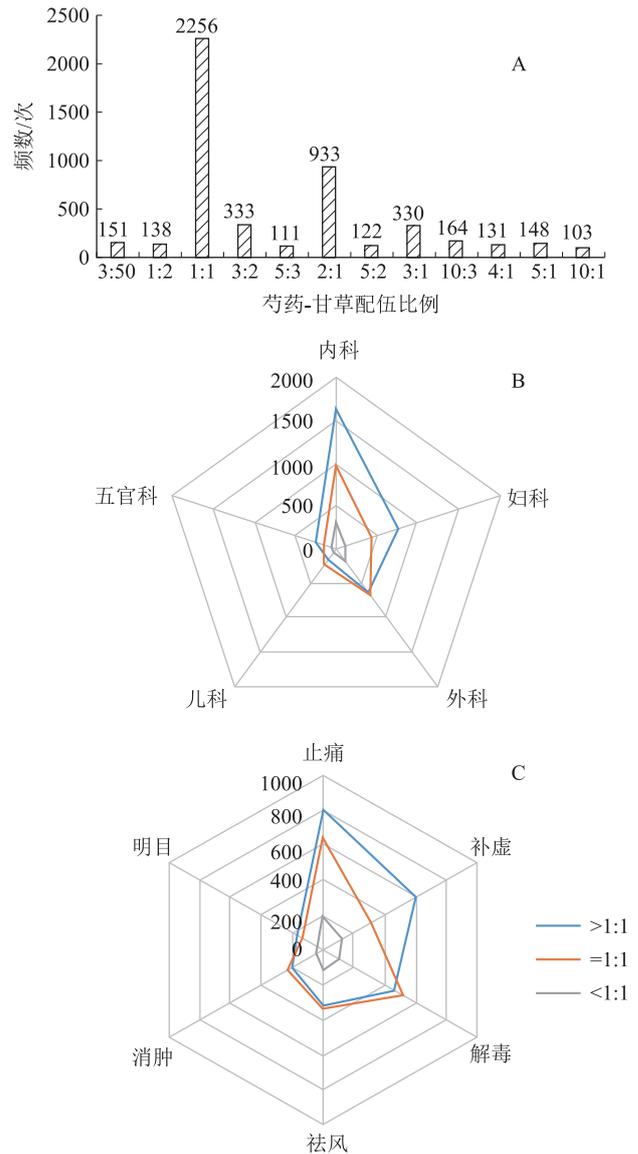
注: A. 用量与方剂科属的关系; B. 用量与功效的关系。

图3 芍药-甘草药对用量与方剂科属及功效的关系

3.3 芍药-甘草配伍比例与方剂科属及功效的关系

3.3.1 芍药-甘草配伍比例频数分布 方剂中药物剂量的配伍比例是方剂研究的重点内容,药对的配比应用也有一定的规律。本文研究含芍药-甘草药对方剂7484首,发现芍药、甘草共有139个配伍比例,对配伍比例频数>100次的进行统计,见图4A。结果表明,芍药-甘草配伍为1:1出现频数最高,其次为2:1、3:2、3:1、10:3等。为便于统计分析,将配伍

比例分为>1(3188次)、1(2256次)、<1(644次),即芍药用量大于、等于、小于甘草用量,由配伍比例分布可知,方剂中芍药用量多数大于或等于甘草用量。



注: A. 芍药-甘草各配伍比例频数; B. 芍药-甘草配伍比例与方剂科属的关系; C. 芍药-甘草配伍比例与功效的关系。

图4 芍药-甘草配伍比例与方剂科属及功效的关系

3.3.2 芍药-甘草配伍比例与方剂科属的关系 芍药-甘草配伍比例与科属网络图(频数>100次)见图4B。结果表明,芍药-甘草配伍比例>1频数最高,其科属频次顺序为内科(1619次)、妇科(756次)、外科(628次)、五官科(224次)、儿科(155次);配伍比例为1时,其科属频次为内科(952次)、外科(682次)、妇科(432次)、儿科(226次)、五官

科(151次);配伍比例 <1 时,其科属频次为内科(319次)、外科(183次)、妇科(117次)。芍药-甘草配伍比例不同时,主要科属相同,都为内科、外科、妇科、儿科和五官科,且内科频数均为最高,其他科属顺序有所差别。当芍药-甘草配伍治疗内科疾病时,芍药-甘草配伍比例 >1 的方剂占比为55.89%,配伍比例为1的方剂占比为33.02%,配伍比例 <1 的方剂占比为11.09%;治疗外科疾病时,配伍比例 >1 的方剂占比为41.76%,配伍比例为1的方剂占比为45.84%,配伍比例 <1 的方剂占比为12.40%;治疗妇科疾病时,配伍比例 >1 的方剂占比为57.75%,配伍比例为1的方剂占比为33.08%,配伍比例 <1 的方剂占比为9.17%;治疗儿科疾病时,配伍比例 >1 的方剂占比为36.85%,配伍比例为1的方剂占比为52.82%,配伍比例 <1 的方剂占比为10.33%;治疗五官科疾病时,配伍比例 >1 的方剂占比为52.96%,配伍比例为1的方剂占比为35.93%,配伍比例 <1 的方剂占比为11.11%。无论芍药-甘草配伍治疗何种科属疾病,芍药-甘草配伍比例 >1 的方剂占比最高。

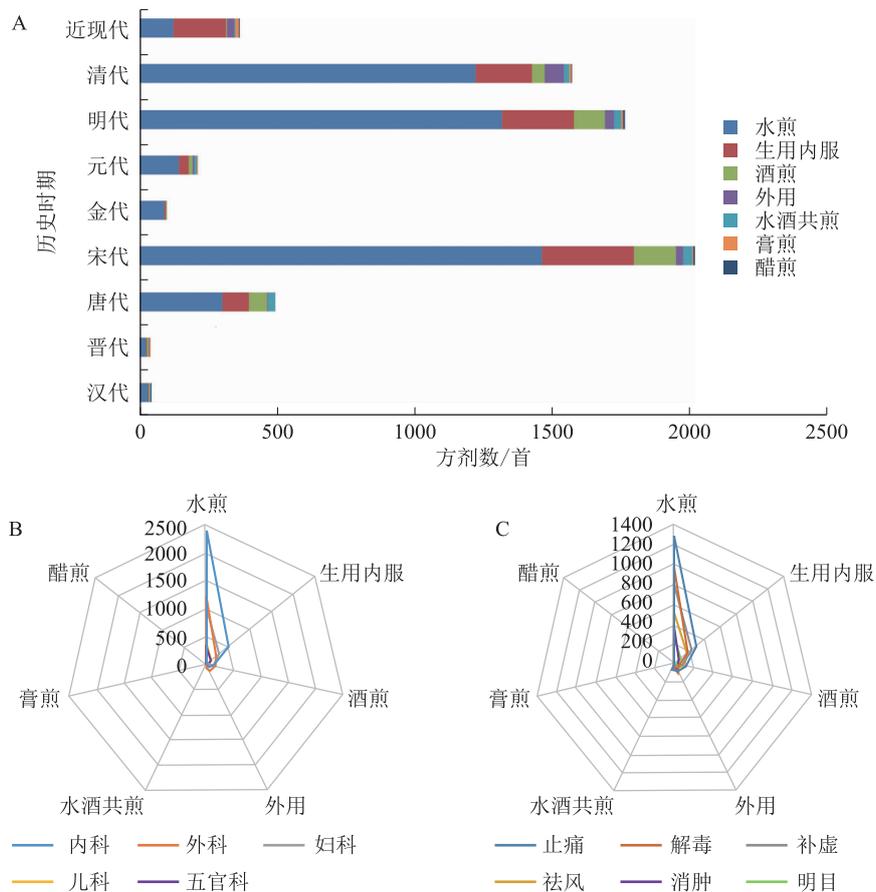
3.3.3 芍药-甘草配伍比例与功效的关系 芍药-甘草配伍比例与功效网络(频数 >100 次)见图4C。结果表明,芍药-甘草配伍比例 >1 频数最高,其功效频次顺序为止痛(808次)、补虚(607次)、解毒(453次)、祛风(313次)、消肿(205次)、明目(166次);配伍比例为1时,其功效频次为止痛(646次)、解毒(513次)、祛风(337次)、补虚(316次)、消肿(226次)、明目(138次);配伍比例 <1 时,其功效频次为止痛(190次)、补虚(124次)、祛风(117次)、解毒(102次)。芍药-甘草配伍比例不同时,主要功效相同,都为解毒、止痛、补虚、祛风、明目、消肿,且止痛频次均为最高,其他功效顺序有所差别。《疮疡经验全书》中的黄连清凉饮子记载了芍药与甘草1:1配伍时主治疮重如负石、热如火、痛倍常、六脉沉数、按之有力等症,达到止痛功效。现代研究结果表明,与芍药-甘草1:2和2:1配伍相比,芍药-甘草1:1配伍时,介导与止痛功效密切相关的瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)通道蛋白下调的作用最显著,即芍药和甘草1:1配伍时发挥止痛功效最优^[16],与古籍相吻合。当芍药-甘草配伍发挥止痛功效时,芍药-甘草

配伍比例 >1 的方剂占比为49.15%、等于1的为39.29%、 <1 的为11.56%;发挥解毒功效时,芍药-甘草配伍比例 >1 的方剂占比为42.42%、等于1的为48.03%、 <1 的为9.55%;发挥补虚功效时,芍药-甘草配伍比例 >1 的方剂占比为57.59%、等于1的为30.37%、 <1 的为12.04%;发挥消肿功效时,芍药-甘草配伍比例 >1 的方剂占比为43.55%、等于1的为47.57%、 <1 为8.88%;发挥明目功效时,芍药-甘草配伍比例 >1 的方剂占比为49.12%、等于1为40.88%, <1 的为10%。无论发挥何种功效,芍药-甘草配伍比例 >1 的方剂所占比例最高。

3.4 方剂制法用法与科属及功效的关系

3.4.1 方剂制法用法分析 千百年来,中医传统制剂在历代医家的医疗实践中,以病为本、制为体、药为用,积累了丰富的经验,是我国传统医学宝库中的重要组成部分^[17]。中医传统制剂的应用散见于我国古代医学文献中,从汉代到清代,东汉张仲景《伤寒论》《金匱要略》,晋代葛洪的《肘后备急方》,唐代孙思邈的《千金要方》《千金翼方》,北宋王怀隐、王祐的《太平圣惠方》,明代李时珍的《本草纲目》等医书的出现,中医制剂经历了由少到多,由简单到复杂发展过程。中医古代传统制法用法按照类型来分,有生用内服、水煎、酒煎、水酒共煎、醋煎、外用、膏煎等。

对含芍药-甘草药对的方剂制法用法进行统计,见图5A。结果表明,含芍药-甘草药对的方剂制法用法出现频数较高的为水煎(5244次)、生用内服(1242次)、酒煎(440次)、外用(201次)、水酒共煎(137次)、膏煎(33次)、醋煎(22次)。进一步对方剂所在历史时期进行分析,从汉代到清代一直以水煎为主,近现代逐渐减少,这与水煎液外出携带时不方便饮用有关;宋代方剂最多,这与宋代政府重视医药发展,修订方书,积极推广医药的临床应用相一致。水煎是我国传统中医最常用的制法用法,历来被认为有起效迅速的优点,宋人即有“大体欲达五脏、四肢者莫如汤”^[18],故宋代水煎频次最高。部分方剂有2种制法用法,如唐代的八正散一方兼有生用内服、酒煎2种用法;清代的荆防五积散兼有醋煎、水煎2种用法。



注: A. 各历史时期含芍药-甘草方剂的制法用法分析; B. 含芍药-甘草方剂制法用法与方剂科属关系; C. 含芍药-甘草方剂制法用法与功效关系。

图5 含芍药-甘草方剂制法用法与方剂科属及功效的关系

3.4.2 方剂制法用法与科属的关系 芍药-甘草制法用法与科属网络(频数 > 50 次)见图 5B。结果表明,含芍药-甘草药对的方剂水煎频数最高,其科属频数为内科(2360 次)、外科(1201 次)、妇科(978 次)、五官科(355 次)、儿科(350 次);芍药-甘草生用内服时,其科属频数为内科(496 次)、妇科(298 次)、外科(246 次)、儿科(111 次)、五官科(91 次);芍药-甘草酒煎时,其科属频数为外科(153 次)、妇科(146 次)、内科(122 次),五官科和儿科频数 < 50 次;芍药-甘草外用时,除外科(114 次)和内科(57 次)外频数均小于 50 次;芍药-甘草水酒共煎时,除外科(58 次)外频数均小于 50 次;膏煎和醋煎所有科属的频数均小于 50 次。芍药-甘草制法用法不同时,主要科属相同,都为内科、外科、妇科、儿科和五官科,但其科属顺序有所差别。当芍药-甘草配伍治疗内科疾病时,其方剂占比为水煎(76.32%)、生用内服(16.04%)、酒煎(3.96%)、外用(1.86%)、水酒共煎(1.05%)、膏煎(0.56%)、醋煎(0.21%);

治疗外科疾病时,其方剂占比为水煎(67.32%)、生用内服(13.79%)、酒煎(8.58%)、外用(6.40%)、水酒共煎(3.25%)、膏煎(0.66%);治疗妇科疾病时,其方剂占比为水煎(65.42%)、生用内服(19.93%)、酒煎(9.76%)、水酒共煎(2.94%)、醋煎(0.94%)、外用(0.74%)、膏煎(0.27%);治疗儿科疾病时,其方剂占比为水煎(74.47%)、生用内服(23.61%)、外用(1.28%)、水酒共煎(0.43%)、酒煎(0.21%);治疗五官科疾病时,其方剂占比为水煎(74.27%)、生用内服(19.04%)、酒煎(3.76%)、外用(2.72%)、水酒共煎(0.21%)。

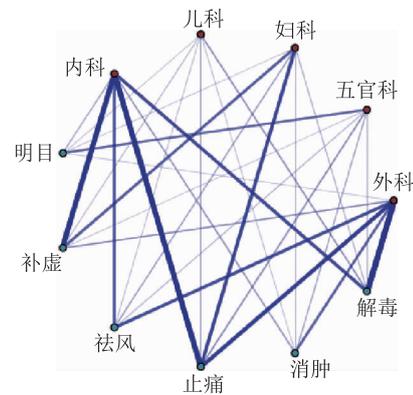
3.4.3 方剂制法用法与功效的关系 芍药-甘草制法用法与功效网络(频数 > 50 次)见图 5C。结果表明,含芍药-甘草方剂水煎频数最高,其功效频数顺序为止痛(1287 次)、解毒(968 次)、补虚(798 次)、祛风(522 次)、消肿(360 次)、明目(271 次);生用内服时,其功效频数为止痛(281 次)、补虚(223 次)、解毒(176 次)、祛风(170 次)、明目

(85次)、消肿(56次);酒煎时,其功效频数为止痛(124次)、祛风(104次)、补虚(80次)、解毒(53次),明目和消肿频数均小于50次;外用时,其功效频数为解毒(94次)、止痛(78次)、消肿(50次),祛风、补虚和明目频数均小于50次;水酒共煎时,除止痛(54次)外频数均小于50次;膏煎和醋煎所有功效的频数均小于50次。芍药-甘草制法用法不同时,主要功效相同,都为止痛、解毒、补虚、祛风、明目、消肿,且止痛频数最高,其他功效顺序有所差别,止痛功效对应方剂采用水煎法的频数是其他制法用法的5~9倍,说明水煎更利于芍药-甘草药对的有效成分溶出,进而发挥其止痛的功效。当芍药-甘草配伍发挥止痛功效时,其方剂占比为水煎(70.10%)、生用内服(15.30%)、酒煎(6.75%)、外用(4.25%)、水酒共煎(2.94%)、醋煎(0.33%)、膏煎(0.33%);发挥解毒功效时,其方剂占比为水煎(72.08%)、生用内服(13.10%)、外用(7.00%)、酒煎(3.95%)、水酒共煎(2.98%)、膏煎(0.89%);发挥补虚功效时,其方剂占比为水煎(69.82%)、生用内服(19.51%)、酒煎(7.00%)、水酒共煎(1.22%)、外用(1.22%)、膏煎(0.88%)、醋煎(0.35%);发挥祛风功效时,其方剂占比为水煎(60.70%)、生用内服(19.77%)、酒煎(12.09%)、外用(4.07%)、水酒共煎(2.67%)、膏煎(0.70%);当发挥消肿功效时,其方剂占比为水煎(69.63%)、生用内服(10.83%)、外用(9.67%)、酒煎(5.03%)、水酒共煎(3.29%)、膏煎(1.55%);发挥明目功效时,其方剂占比为水煎(70.76%)、生用内服(22.19%)、酒煎(4.18%)、外用(2.35%)、水酒共煎(0.52%)。

3.5 科属及功效的关系

方剂中药物的科属与临床疗效有直接的关系,会影响到整个方剂的功效作用。方剂中科属与功效不同时,其疗效也有差别。运用 SPSS Modeler 18.0 软件,建立芍药-甘草科属与功效网络(频数 > 50 次),见图 6。图中连线的颜色深浅代表两者在方剂中同时出现的频数,颜色越深代表次数越多、关联度越高^[9]。结果表明,含芍药-甘草药对的方剂用于内科的频数最高,其功效频数为止痛(798次)、补虚(757次)、解毒(451次)、祛风(377次)、消肿(133次)、明目(99次);用于外科时,其功效频数为解毒(866次)、止痛(559次)、祛风(433次)、消

肿(332次)、补虚(155次);用于儿科时,其功效频数为解毒(143次)、止痛(94次)、补虚(51次);用于五官科时,其功效频数为明目(295次)、止痛(154次)、解毒(103次)、消肿(93次)、祛风(59次)。含芍药-甘草药对方剂用于不同科属时,主要功效相同,都为止痛、解毒、补虚、祛风、明目、消肿,且止痛频数最高,但其他功效顺序有所差别。古籍中记载的芍药-甘草配伍主要治疗痉挛性疼痛及腹痛。现代研究表明,芍药-甘草配伍主要治疗骨与关节疼痛性疾病和神经性疼痛,止痛的分子作用机制与下调转化受体电位阴离子通道亚家族 V 成员 1 (TRPV1)通道蛋白的表达有关^[19-20]。



注:连线的颜色深浅代表两者在方剂中同时出现的频数,颜色越深代表次数越多、关联度越高。

图 6 含芍药-甘草药对方剂的科属与功效关系

4 讨论与结论

中医药是一个伟大的宝库,随着数据库技术的发展,中医药数据库的建设已愈趋于丰富及多样化,成为中医药学研究雄厚的信息基础。但如何从大量的信息中发现潜在的规则及数据背后隐藏的知识,是提高信息利用率的关键。数据挖掘和频率分析是发现海量数据之间属性关系和潜在关联的重要工具^[15]。网络关联分析利用网络关联图中各节点提供的信息和数据,对节点的数据进行关联分析,实现大规模网络环境下的有效预测。本文以《中医方剂大辞典》中含芍药-甘草药对的 7484 首方剂为研究对象,采用数据挖掘网络关联分析的手段,基于 Cytoscape 的网络关联功能及 SPSS Modeler 的数据流绘制关联图,分析了芍药-甘草药对的中医应用规律。每种中药用量在各历史时期存在差异,本文的剂量换算是将古籍中的质量单位按照现代的质量单位换算^[7]。在剂量换算的时候,如《圣济总录》中

二黄汤的用法为“上药锉如麻豆。每用五钱匕，水二盏，煎取一盏，去滓，食后温服，每日三次”，本文将各药材量之和乘以3得到了其日用剂量。但方剂较多，年代较久远，难免会出现一些记载模糊、无法纳入统计范畴的情况。另外，内服和外用是不同的给药方式，所以其用量也不应等同对待，后期深入研究时将会全面考虑，并将根据实际情况区别统计。

含芍药-甘草药对的7847首方剂在各历史时期的方书中均有记载，由2~113味药组成，最常用的为7~12味，多出于明清时期；清代徐大椿的《洄溪医案·医学源流论》从疾病论大方：“患大病以大药制之，则病气无余；患小病以小方处之，则正气不伤”^[21]。清代陈士铎亦从病情轻重论大方，如《本草新编》：“君一臣三佐九，制之大也。凡病有重大，不可以小方治之者，必用大方以治之”^[22]。《医家四要》记载：“大方之说有三：有药力雄猛之大；有品味数多之大；有分两数多之大。此治下焦，疗大病之法”^[23]，且常用于治疗内科疾病。而本文挖掘得到芍药-甘草药对作为大方，也常用于治疗神经性疼痛、中风、疮疡肿毒和妇人诸虚不足等复杂性重大疾病^[24]。芍药和甘草常用量均为3.13~31.25g，且多出于宋明清时期；但芍药最常用31.25g(1114次)，甘草最常用15.63g(1043次)；芍药加甘草的常用量为31.25~62.50g，多出于唐宋时期，且最常用药量为62.50g(581次)。《中华人民共和国药典》2020年版中记载白芍用量为6~15g，赤芍为6~12g，甘草为2~10g，可见古代方剂用量普遍大于现代的用量。方剂中药物的用量与其科属、功效有密切的联系，不同药物在方中的用量有所区别，一些药性甘平、作用温和的药物用量变化范围较大。芍药-甘草配伍比例以1:1最多，占总数的37.06%，其次为2:1和3:1。朱广伟等^[25]实验结果也显示，芍药-甘草的配伍比例为1:1时，具有显著的镇痛效果，且优于其他芍药-甘草配伍比例。王君等^[26]通过关节炎疼痛模型和坐骨神经痛模型发现，芍药-甘草1:1配伍时，对以上2种疼痛模型均具有显著的止痛作用，并且止痛起效时间和止痛效力均明显优于单味芍药和甘草。含芍药-甘草的方剂主要以水煎和生用内服为主，水煎液在宋清时期比较盛行，现代人生活节奏加快，水煎液外出携带不太方便，逐渐被生用内服的颗粒剂、片剂、胶囊等所代替。

方剂的科属、功效与芍药和甘草的科属、功效

密切相关。含芍药-甘草药对的方剂科属以内科、外科、妇科、儿科、五官科为主。芍药大多治疗外科、妇科疾病^[27-28]，甘草多治疗儿科、五官科疾病^[29]，芍药和甘草都与治疗内科疾病有关^[29-30]；含芍药-甘草药对的方剂功效以止痛、解毒、补虚、祛风、明目、消肿为主，芍药多发挥补虚、明目、止痛之功^[30-32]，甘草多发挥解毒、止痛之功^[33-34]，而芍药与甘草都具有祛风、消肿之效^[35-36]。含芍药-甘草药对的方剂，其制法用法、配伍比例不同时，方剂的科属以内科、外科、妇科为主，功效以止痛、解毒、补虚为主，但顺序均有所不同。

现代临床应用芍药时分为白芍和赤芍。白芍苦、酸，微寒，归肝、脾经，具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳的功效；赤芍苦，微寒，归肝经，具有清热凉血、散瘀止痛的功效^[37]。含芍药-甘草药对的7484首的方剂中，有3243首方剂使用白芍，占总方剂的43.34%，多出于宋代(653次)和明代(452次)，功效偏向养血调经、补虚止痛；2179首使用赤芍，占总方剂的29.12%，多出于宋代(894次)，功效偏向清热除烦、解毒止痛、消肿；2009首使用芍药，占总方剂的26.84%，多出于清代(1349次)和明代(920次)，53首使用赤芍和白芍，不足总方剂的0.1%，多出于清代和近现代。究其历史沿革，发现芍药虽作为中药使用已有2000多年的历史，但古代本草直至梁代《本草经集注》才最早提及芍药有赤白之分，但没有详细的区分；明代最早将芍药分为白芍与赤芍2种，明确指出赤芍能泻能散，白芍能补能收；清代《本草再新》中记载：“白芍药泻肝降火，润肺健脾，养血和血，消湿止泻，敛汗宽中。赤芍药泻肝火，和脾土，行血和血，治腹痛腰痛，调经滋肾疝瘕，利肠分通小便”^[38]，是对芍药功效的进一步补充；近现代芍药原有白、赤2种，以白者为良，至于赤者多用于解毒消肿^[39]。这提示在临床用药时，需依据病症特点区别使用不同品种的芍药，以发挥更优疗效。

本文在中医方剂数据库中进行数据挖掘，借助网络关联分析的手段揭示了芍药-甘草药对在方剂中的配伍应用基本规律及用药量、配伍比例、制法用法与其所治疾病科属、功效之间的关系，为其在中医临床更加有效的应用提供了参考。

参考文献

[1] 唐于平,段金康.药对现代研究[M].北京:科学出版社,

- 2014;3.
- [2] 唐晓章,林美斯,周菲,等.经典名方芍药甘草汤的物质基准量值传递分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(14):62-69.
- [3] 郭珊珊,王谦,白立川,等.芍药-甘草配伍的研究进展[J].中草药,2014,45(10):1481-1485.
- [4] 胡文丰,张正国.生物医学数据挖掘[J].国外医学(生物医学工程分册),2003,26(1):11-15.
- [5] 李树祥,褚淑贞,庄倩.基于社会网络分析视角的我国医药制造业城市关联分析[J].中国药房,2018,29(7):865-869.
- [6] 李飞雁.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2015.
- [7] 郝万山.汉代度量衡制和经方药量的换算[J].中国中医药现代远程教育,2005,3(3):48-51.
- [8] 柯雪帆,赵章忠,张玉萍,等.《伤寒论》和《金匱要略》中的药物剂量问题[J].上海中医药杂志,1983,17(12):36-38.
- [9] 曹玉洁,陈艳球,唐于平,等.基于Apriori算法与网络关联的大黄-甘草药对数据挖掘分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(14):182-187.
- [10] WANG S Q, LI L, SHI L. Identification of a key candidate gene phenotype network mediated by glycyrrhizic acid using pharmacogenomic analysis [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(3):2657-2666.
- [11] 赵艳青,项敏泓,王雪菲,等.基于因子分析与关联规则挖掘干眼症的用药规律[J].中华中医药杂志,2017,32(10):4708-4712.
- [12] WANG J Y, LIU C S, LUNG C H, et al. Investigating spousal concordance of diabetes through statistical analysis and data mining [J]. PLoS ONE, 2017, 12(8):e0183413.
- [13] 佚名.黄帝内经·素问;24卷.[M].北京:人民卫生出版社,1956:198.
- [14] 李丽婷,邱海燕,刘迷迷,等.基于系统药理学的白芍-甘草药对作用机制分析[J].中草药,2019,50(9):2101-2114.
- [15] GUO J, SHANG E, ZHAO J, 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.
- [16] 李从越,隋峰,霍海如,等. TRPV1 通道蛋白介导的芍药甘草汤止痛配伍机制研究[J].中药药理与临床,2013,29(3):2-5.
- [17] 王奕博,黄平情,杜媛媛,等.基于第一批经典名方的分析与思考[J].中国中药杂志,2019,44(11):2191-2196.
- [18] 苏轼,沈括.苏沈良方[M].北京:人民卫生出版社,1956:5.
- [19] 朱广伟,张贵君,汪萌,等.中药芍药甘草汤基原及药效组分和药理作用研究概况[J].中华中医药杂志,2015,30(8):2865-2869.
- [20] 李方远,刘晓玲,秦媛媛,等.芍药配甘草止痛研究现状[J].实用中医杂志,2016,32(6):632-633.
- [21] 徐大椿.洵溪医案·医学源流论[M].北京:中国书店,1987:2.
- [22] 陈士铎.本草新编[M].北京:中国中医药出版社,1996:7.
- [23] 程曦,江诚,雷大震.医家四要[M].上海:上海卫生出版社,1957:107.
- [24] CHEN I C, LIN T H, HSIEH Y H, et al. Formulated Chinese medicine Shaoyao Gancao Tang reduces tau aggregation and exerts neuroprotection through anti-oxidation and anti-inflammation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:9595741.
- [25] 朱广伟,张贵君,汪萌.配伍组分、配伍比例对芍药甘草汤抗炎镇痛作用的影响[J].药学与临床研究,2014,22(4):323-325.
- [26] 王君,戴丽,李鹏跃,等.芍药与甘草配伍协同增效作用的物质基础研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(11):83-86.
- [27] 徐士伟.芍药汤临床应用举隅[J].上海中医药杂志,2012,46(4):64.
- [28] 武静,宋颖.芍药在妇科临床上的应用[J].现代中医药,2008,28(3):49-51.
- [29] 朱葛馨,郭宇,徐立鹏,等.甘草临床用量研究[J].中国临床医生,2014,42(4):78-81.
- [30] 李菲,吴兆怀,何小敏.白芍的功效及临床应用[J].海峡药学,2015,27(6):49-50.
- [31] 张建军,李伟,王丽丽,等.赤芍和白芍品种、功效及临床应用述评[J].中国中药杂志,2013,38(20):3595-3601.
- [32] 代倩倩,夏欢,夏桂阳,等.白芍方药以及白芍总苷镇痛功效及其机理研究进展[J/OL].世界科学技术—中医药现代化,2020[2020-07-11].http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.r.20200324.1332.005.html.
- [33] 张影,王宪龄.《伤寒论》中甘草的运用探析[J].中医研究,2013,26(10):11-13.
- [34] 张英杰,苑述刚,马少丹,等.甘草的中药学及临床文献研究概述[J].中医临床研究,2011,3(11):104-106.
- [35] 姜建萍.白芍的现代药理研究及临床应用概况[J].中医药信息,2000,17(3):6-8.
- [36] 王敏.甘草研究综述[J].齐鲁药事,2005,24(10):614-616.
- [37] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:165-166.
- [38] 叶天士.本草再新[M].北京:华夏出版社,1999:368.
- [39] 刘萍.芍药、白芍、赤芍的历代本草考证浅析[J].中华中医药杂志,2018,33(12):5662-5665.