

基于粗糙集的肾气丸、右归丸、右归饮 3 首补肾阳类方配伍规律研究

王秀凤¹ 伊丽娜² 张磊³ 李静⁴ 罗来成³

摘要 目的 用粗糙集的方法评价肾气丸、右归丸、右归饮 3 首补肾阳类方的疗效,探究其中的核心药和边缘药以及核心药中的补阴药和补阳药之间的配伍规律。**方法** 把大鼠分为:正常组、肾阳虚模型组以及肾气丸、右归丸、右归饮 3 首补肾阳类方各自的原方组、核心药组和边缘药组,共 11 组。分别检测其四碘甲状腺氨酸(thyroxine, T_4)、皮质醇(cortisol, CORT)、睾酮(testosterone, T)。建立基于粗糙集的决策规则模型,根据决策规则分析各药物之间的相互作用。**结果** 山药分别与肉桂、附子及枸杞子有很好的协同作用;茯苓、牡丹皮和泽泻本身虽然没有效果,但均与肾气丸的核心药有协同作用;当归本身有一定的效果,对右归丸核心药的作用各不相同;甘草本身对提高药效没有效果,对右归饮的核心药均有拮抗作用。**结论** 补肾阳类方核心药的配伍应注重阴阳并补、阴阳互济,同时要根据核心药的不同选择合适的边缘药与之配伍。所建基于粗糙集的决策规则模型在探讨类方配伍规律方面有良好的应用前景。

关键词 肾阳虚;补肾阳类方;核心药;边缘药;粗糙集;决策规则

Study on the Law of Compatibility in Three Categorized Formulas for Tonifying Shen Yang: Shenqi Pill, Yougui Pill, and Yougui Drink based on Rough Set WANG Xiu-feng¹, YI Li-na², ZHANG Lei³, LI Jing⁴, and LUO Lai-cheng³ 1 Department of Mathematics, Basic School of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou (510006), China; 2 Functional Research Group, Basic Medical College, Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanchang (330006), China; 3 Department of Physics, Basic School of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou (510006), China; 4 Department of Physiology, Basic School of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou (510006), China

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy of three categorized formulas for tonifying Shen yang, i.e. Shenqi Pill (SP), Yougui Pill (YP), and Yougui Drink (YD) based on rough set, thus exploring the law of compatibility between the core herbs and the edge herbs as well as the law of compatibility between the yang-tonifying herbs and the yin-tonifying herbs in the core herbs. **Methods** The rats were divided into the normal group, the Shen-yang deficiency model group, and the original prescription group, the core herbs group, and the edge herbs group of this three categorized formulas for tonifying Shen yang, 11 groups altogether. Thyroxine (T_4), cortisol (CORT), and testosterone (T) were detected respectively. The decision rules model based on rough set was set up, the interactions between various herbs were analyzed according to the decision rules. **Results** There were synergies between yam and cinnamon, yam and aconite, as well as yam and wolfberry. Poria alisma, Cortex Moutan, and oriental waterplantain tuber had no effect themselves, but they had synergistic effects with the core herbs in SP. Angelica had a certain effect itself, but its functions were different to different core herbs in YP. Licorice had no effect itself, and it was antagonistic with the core herbs in YD. **Conclusions** The compatibility of core herbs of categorized formula for tonifying Shen yang should focus on benefiting both yin and yang, as well as mutual rooting of yin-yang. Appropriate edge herbs should be chosen for compatibility accord-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30973977)

作者单位:1. 广东药学院基础学院数学部(广州 510006);2. 江西中医学院基础医学院机能学科组(南昌 330006);3. 广东药学院基础学院物理部(广州 510006);4. 广东药学院基础学院生理学教研室(广州 510006)

通讯作者:罗来成, Tel: 13560443416, E-mail: llc1963@163.com

ing to different core herbs. The decision rules model based on rough set has a good prospect in exploring the law of compatibility of the categorized formulas.

KEYWORDS Shen-yang deficiency; categorized formula for tonifying Shen yang; core herbs; edge herbs; rough set; decision rules

中药类方研究一直是中医药现代化研究中的难点。由于类方的药物构成复杂,药物组合和药量变化对药效的影响更加复杂,因而难以用传统回归分析方法找到其中的相关关系。粗糙集(Rough Set)理论作为智能信息处理技术的一个新成果,是由波兰科学家 Z Pawlak 教授提出来的对不完整数据进行分析、推理、学习和发现的新方法。它能有效的处理许多涉及不确定性的问题,可以通过建立决策表,对属性进行约简并提取规则,得到条件属性和决策属性之间的相关关系。因而利用粗糙集处理生物系统这样的大规模系统^[1-5],寻找类方药物之间的相互作用和地位,研究中药类方的配伍机制具有独特的优势。

肾气丸、右归丸和右归饮是常用的补肾阳类方,这 3 首补肾阳类方的药物组成有别,功效不一,如何找到其组方的原则以及配伍机制,对提高补肾阳类方的疗效有极其重要的意义。为了挖掘补肾阳类方的配伍规律,将 3 首补肾阳类方根据传统中药配伍的君臣佐使关系分为核心药与边缘药,而结合单味中药的作用机制,核心药又分为补阴药和补阳药。肾气丸由熟地、山药、山茱萸、肉桂、附子、牡丹皮、泽泻和茯苓 8 味药组成,其中熟地、山药、山茱萸、肉桂和附子为核心药,而牡丹皮、泽泻和茯苓为边缘药;右归丸由熟地、山药、山茱萸、枸杞子、肉桂、附子、杜仲、菟丝子和鹿角胶和当归 10 味药组成,其中熟地、山药、山茱萸、枸杞子、肉桂、附子、杜仲、菟丝子、鹿角胶为核心药,当归为边缘药;右归饮由熟地、山药、山茱萸、枸杞子、肉桂、附子、杜仲和甘草 8 味药组成,其中熟地、山药、山茱萸、枸杞子、肉桂、附子和杜仲为核心药,甘草为边缘药。在 3 首补肾阳类方的核心药中熟地、山药、山茱萸和枸杞子为补阴药,肉桂、附子、杜仲、菟丝子和鹿角胶为补阳药。3 首补肾阳类方均用于改善肾阳虚。肾阳虚证是中医临床上常见的证候,伴有垂体—靶腺轴功能低下,反映肾阳虚有多个指标,本实验仅选取其中的四碘甲腺原氨酸(thyroxine, T_4)、皮质醇(cortisol, CORT)、睾酮(testosterone, T)来表征。

本研究建立基于粗糙集的补肾阳类方配伍规律决策规则模型,通过此模型提取出一系列有效的决策规则,根据决策规则分析补肾阳类方内各药物之间的相互作用。

材料与方法

1 药物与试剂 0.9%氯化钠注射液(藁城市四海药业有限公司,生产批号:07103117,规格:500 mL:4.5 g);醋酸可的松注射液(山西晋新双鹤药业有限公司,生产批号:201002215,规格为 5 mL:25 mg);肾气丸、右归丸和右归饮方剂中的所有药材:均购于广州康乐医药有限公司,并由本校中药鉴定学教研室鉴定; T_4 、CORT 和 T 的放射免疫试剂药盒由德国西门子医疗试剂诊断公司(Siemens Medical Solutions Diagnostics)提供。

2 动物及分组 SPF 级雄性 SD 大鼠 77 只,体重 220 ~ 250 g,购进后,适应环境 5 天,随机分为正常组、肾阳虚组、肾气丸原方组、右归丸原方组、右归饮原方组、肾气丸核心药组、右归丸核心药组、右归饮核心药组、肾气丸边缘药组、右归丸边缘药组以及右归饮边缘药组,共 11 组,每组 7 只。

3 动物造模及处理 (1)正常组:0.9%的氯化钠注射液 0.3 mL 后肢肌肉注射,每日 1 次。自由饮水、饮食,连续 22 天;(2)肾阳虚模型组^[6]:醋酸可的松混悬液充分混匀。按 2.5 mg/100 g 后肢肌肉注射,每日 1 次。自由饮水、饮食,连续 22 天;(3)各药方组:9 组分别在肾阳虚大鼠模型复制的第 8 天开始分别给予肾气丸原方、右归丸原方、右归饮原方、肾气丸核心药、右归丸核心药、右归饮核心药、肾气丸边缘药、右归丸边缘药以及右归饮边缘药灌胃,其中药物煎煮方法为:各药方组的全部药材先浸泡 0.5 h,然后大火煮 20 min,接着小火煮 20 min,中途注意药物搅拌,然后将煮好的药液倒入烧杯中;再用冷水浸泡药材 1 h,用大火煮 20 min,小火再煮 20 min,过滤,去掉滤渣;将两次煮好的药液合并后再浓缩至 111 mL 备用。按此方法煎煮后,1 mL 浓缩液约含生药量 1 g,给药容积为 1.0 mL/100 g,大鼠用药量/日 = 成人用药量 $\times$ 0.018 $\times$ 5/(kg $\cdot$ d),每日 1 次。自由饮水、饮食,连续 15 天;(4)处理:为了获得动态可靠的实验数据,对动物采取平行处理,即 11 组动物均在第 23 天处死;取血清用放射免疫分析法检测 T_4 、CORT、T。

4 数据预处理 动物实验中共检测了垂体—靶腺轴上的 3 个生物学指标: T_4 、CORT 及 T。肾阳虚

5.1 补肾阳类方配伍规律的决策表的建立(表1、2)

根据各药方药物的不同对比对条件属性进行离散,类方内各药物的药量从小到大进行离散,不含有某药物离散为0,依次增加。比如熟地,所有药方组中熟地的含量分为0 g和24 g两种情况,我们把0 g离散设为0,24 g设为1。14种药物都采用类似的离散方法。然后对综合指标值进行离散,对于10个药方组的综合指标值,根据方差分析方法可得肾阳虚模型组、肾气丸边缘药组和右归饮边缘药组之间差异无统计学意义^[7],因此肾阳虚模型组、肾气丸边缘药组和右归饮边缘药组离散值相同,同理,肾气丸原方组与右归丸原方组差异无统计学意义^[7],离散值相同,各组根据其综合指标值从小到大离散为,1,2,3,4,5,6。根据条件属性和决策属性建立起决策表,见表2。

[illegible][illegible]

5.2 基于粗糙集的补肾阳类方配伍规律决策规则模型^[8] 建立决策表后,如果直接进行规则提取通常得到的决策规则没有适应性和应用价值。为了挖掘出正确的、新颖的、有潜在应用价值的决策规则,必须首先对决策表进行属性约简。可以根据 Pawlak 属性重要度或者差别矩阵进行属性约简。

根据属性约简后的新决策表提取出决策规则,即建立决策规则模型: $r_x: desc([x]_c) \rightarrow desc([x]_d)$ 。在类方配伍规律的研究中 $desc([x]_c)$ 表示类方内各药物药量的特定取值; $desc([x]_d)$ 表示证候指标的特定取值。决策规则 $r_x: desc([x]_c) \rightarrow desc([x]_d)$ 表示类方内各药物药量取值不同时对应的证候指标值的变化情况。因此可以通过此决策规则模型挖掘出类方内各药物对药效的影响以及各药物之间的相互作用。

6 数据处理 在模型求解过程中应用粗糙集软件 Rosetta。Rosetta 软件是波兰华沙大学和挪威科技大学联合开发的基于粗糙集理论的 KDD 决策分析系统,是目前应用较广的粗糙集软件。Rosetta 可以处理多种格式的数据如文本和数据库数据等,这些数据将以决策表的形式存在于 Rosetta 系统中。当决策表载入 Rosetta 系统后,系统便可以根据粗糙集理论逐步分析和处理数据,通过对属性进行约简,最后得到一系列的决策规则^[9]。

结 果

由基于粗糙集的补肾阳类方配伍规律决策规则模型可以提取出一系列决策规则,结合决策规则的支持度和置信度(下面提取的规则均达到最小支持度 0.1,并且置信度为 1)选取其中 4 组有用的决策规则,见表 3。

根据对决策属性的离散可知综合指标值的离散值越大代表药方的药效越好,综合指标值的离散值为 0 表示没有效果,基于此原则对表 3 中的所有决策规则进行分析。根据表 3 从 A 组规则中的 A₄~A₇ 可以看出山药、肉桂、附子和枸杞子这几种药本身都对提高肾阳虚的综合指标值有作用,而由规则 A₁,A₄,A₅ 可见山药与肉桂配伍之后效果比只有山药或只有肉桂都好,说明山药与肉桂之间有协同作用。同理可以得到山药与附子,山药与枸杞子之间也有协同作用。

由 B 组规则中的 B₃、B₆ 和 B₉ 可见,肾气丸的边缘药茯苓、牡丹皮和泽泻均对提高肾阳虚的指标值没有作用。而由规则 B₁~B₃ 可见茯苓与肾气丸的核心药肉桂之间有一定的协同作用,由于附子、山茱萸、山

表 3 补肾阳类方药物配伍与证候指标相关关系的决策规则表

决策规则组别	序号	决策规则
A	A ₁	山药(2) + 肉桂(2) + 当归(0)→综合指标值(6)
	A ₂	山药(2) + 附子(2) + 当归(0)→综合指标值(6)
	A ₃	山药(2) + 枸杞子(1) + 当归(0)→综合指标值(6)
	A ₄	山药(2)→综合指标值(3)
	A ₅	肉桂(2)→综合指标值(5)
	A ₆	附子(2)→综合指标值(5)
	A ₇	枸杞子(1)→综合指标值(5)
B	B ₁	肉桂(1) + 茯苓(1)→综合指标值(4)
	B ₂	肉桂(1) + 茯苓(0)→综合指标值(3)
	B ₃	肉桂(0) + 茯苓(1)→综合指标值(0)
	...	附子和茯苓、山茱萸和茯苓、山药和茯苓以及熟地和茯苓之间的规则与肉桂和茯苓之间的规则相同
	B ₄	肉桂(1) + 牡丹皮(1)→综合指标值(4)
	B ₅	肉桂(1) + 牡丹皮(0)→综合指标值(3)
	B ₆	肉桂(0) + 牡丹皮(1)→综合指标值(0)
	...	附子和牡丹皮、山茱萸和牡丹皮以及山药和牡丹皮之间的规则与肉桂和牡丹皮之间的规则相同
	B ₇	肉桂(1) + 泽泻(1)→综合指标值(4)
	B ₈	肉桂(1) + 泽泻(0)→综合指标值(3)
	B ₉	肉桂(0) + 泽泻(1)→综合指标值(0)
C	C ₁	菟丝子(1) + 当归(1)→综合指标值(4)
	C ₂	菟丝子(1) + 当归(0)→综合指标值(6)
	C ₃	菟丝子(0) + 当归(1)→综合指标值(1)
	...	鹿角胶和当归、山茱萸和当归以及杜仲和当归之间的规则与菟丝子和当归之间的规则相同
	C ₄	肉桂(2) + 当归(1)→综合指标值(4)
	C ₅	肉桂(2) + 当归(0)→综合指标值(5)
	C ₆	肉桂(0) + 当归(1)→综合指标值(1)
	...	附子和当归、枸杞子和当归之间的规则与肉桂和当归之间的规则相同
	C ₇	熟地(1) + 当归(1)→综合指标值(4)
	C ₈	熟地(1) + 当归(0)→综合指标值(3)
	C ₉	熟地(0) + 当归(1)→综合指标值(1)
D	...	山药和当归之间的规则与熟地和当归之间的规则相同
	D ₁	熟地(1) + 甘草(1)→综合指标值(2)
	D ₂	熟地(1) + 甘草(0)→综合指标值(3)
	D ₃	熟地(0) + 甘草(1)→综合指标值(0)
	D ₄	山药(1) + 甘草(1)→综合指标值(2)
	D ₅	山药(1) + 甘草(0)→综合指标值(5)
	D ₆	山药(0) + 甘草(1)→综合指标值(0)
	...	山茱萸和甘草、肉桂和甘草、附子和甘草、枸杞子和甘草以及杜仲和甘草之间的规则均与山药和甘草之间的规则相同
	...	药及熟地和茯苓的规则与肉桂和茯苓之间的规则相同,因此茯苓与肾气丸的 5 种核心药均有协同作用;同理可以分析出:牡丹皮除对熟地的作用不清楚之外与肾气丸的其余 4 种核心药之间都有一定的协同作用;泽泻除对附子的作用不清楚之外与肾气丸的其余 4 种核心药之间都有一定的协同作用。从而说明了虽然肾

气丸核心药的效果在 3 种核心药中排在最后,但配伍边缘药之后的原方效果远好于只有核心药,几乎接近右归丸原方的效果(表 1)。

C 组规则又分为 3 小类,由第一类的前 3 个规则 $C_1 \sim C_3$ 可以看出只有当归时综合指标值为 1,菟丝子不与当归配伍综合指标值为 6,与当归配伍之后综合指标值降为 4。说明当归本身有一定效果但对菟丝子有拮抗作用。同理当归对鹿角胶、山茱萸及杜仲均有同样的拮抗作用。由第二类的前 3 个规则 $C_4 \sim C_6$ 可以看出,肉桂不与当归配伍综合指标值为 5,与当归配伍之后降为 4,说明当归对肉桂有轻微拮抗作用。同理当归对附子、枸杞子均有同样的轻微拮抗作用。由第三类的前 3 个规则 $C_7 \sim C_9$ 可以看出,熟地不与当归配伍综合指标值为 3,与当归配伍之后升为 4,说明当归与熟地之间有一定的协同作用。同理,当归与山药也有一定的协同作用。由此可见当归对右归丸中其余 9 种药物的作用分 3 种情况:对菟丝子、鹿角胶、山茱萸及杜仲有较强拮抗作用;对肉桂、附子及枸杞子有轻微拮抗作用;而与熟地、山药有一定的协同作用。

从 D 组的前 3 个规则 $D_1 \sim D_3$ 可以看出甘草本身对提高肾虚的综合指标值没有作用,熟地不与甘草配伍肾虚的综合指标值达到 3,而与甘草配伍之后综合指标值降为 2,说明甘草对熟地有轻微拮抗作用。从 D 组的 $D_4 \sim D_6$ 这 3 个规则可以看出山药不与甘草配伍综合指标值为 5,与甘草配伍之后综合指标值降为 2,说明甘草对山药有很强的拮抗作用。山茱萸以及其他 4 种右归饮的核心药与甘草配伍前后综合指标值都从 5 变到 2,说明甘草对这 6 种药都有很强的拮抗作用。由此可见甘草对右归饮的 7 种核心药都有拮抗作用。

讨 论

根据决策规则模型得到的 4 类有效决策规则可以分析得到:(1)山药与肉桂、山药与附子的协同作用表明补阴药和补阳药之间的相互促进,也揭示了“阴阳互根”,“阴阳相济”的传统中医学理论。而山药与枸杞子虽然同为补阴药,但两者之间也有协同作用。因此提示山药与肉桂,山药与附子以及山药与枸杞子是中药配伍中值得研究的配伍。(2)茯苓、牡丹皮和泽泻这 3 种边缘药虽然本身对提高肾虚的指标值无效,但 3 者都有泻火除湿的作用,与肾气丸的其余 5 种药物之间有协同作用,说明泻火除湿配合滋阴补阳对治疗肾虚效果更好。(3)当归作为一种养血和血的佐药,对右归丸中的熟地和山药有一定的促进作用,但是对菟丝子、鹿角胶、山茱萸和杜仲有较强拮抗作用,

对肉桂、附子和枸杞子有轻微拮抗作用。因此对当归的药量应该慎重把握。(4)甘草对右归饮的其余 7 种核心药均有拮抗作用,如果单从使得药效最好的角度应该去掉甘草。但是甘草作为一种调和药,味甘性平,既能益气补中,又能缓急止痛,可使药性和缓而易于服用。综上所述,补肾阳类方的核心药的配伍应注重阴阳并补、阴阳互济,同时要根据核心药的不同选择合适的边缘药与之配伍。

粗糙集是研究类方配伍机理的非常有效的方法,可以根据属性约简得到类方最核心的药物,可以提取出有研究价值的配伍,并且可以根据决策规则得到类方内各药物之间的相互作用,结合神经网络等方法可以预测类方的药效^[10-12],再辅以实验验证可以得到改进的类方配伍。

参 考 文 献

- [1] 罗来成,赵宏,王建红.基于粗糙集理论的类方配伍规律研究[J].辽宁中医杂志, 2009, 36(5): 747-748.
- [2] 于润桥,杨琳瑜,王建红,等.基于粗糙集理论的中医学方正系统模型的建立[J].辽宁中医药大学学报, 2007, 9(1): 5-7.
- [3] 于润桥,危荃,王建红,等.基于粗糙集理论的右归丸配伍研究[J].辽宁中医药大学学报, 2007, 9(2): 3-5.
- [4] 李江龙,白雪.基于粗糙集理论的复方拆方研究[J].太原师范学院学报(自然科学版), 2005, 4(4): 30-32.
- [5] 苗夺谦,李道国.粗糙集理论、算法与应用[M].北京:清华大学出版社, 2008:25-183.
- [6] 王建红,伍庆华,刘海云,等.肾虚大鼠垂体-甲状腺轴功能动态分析[J].辽宁中医杂志, 2006, 33(6): 751-752.
- [7] 王秀凤,李静,张磊,等.基于方差分析的肾气丸、右归丸、右归饮 3 首补肾阳类方配伍规律研究[J].辽宁中医杂志, 2012, 39(5): 774-776.
- [8] 王秀凤,张磊,罗来成,等.基于粗糙集的类方配伍规律研究的决策规则模型[J].生物医学工程学杂志, 2012, 29(1): 121-124.
- [9] 于洪,杨大春,吴中福.基于粗糙集理论的数据挖掘的应用[J].计算机与现代化, 2001(4): 45-47.
- [10] 史成东,陈菊红,胡健.基于粗糙集和神经网络的供应链绩效预测模型[J].计算机工程与应用, 2007, 43(33): 203-206.
- [11] 陈超,沈志滨.中药复方药效的支持向量机预测研究[J].中国医药导报, 2009, 6(16): 14-16.
- [12] 李元斌,方廷健.基于粗糙集理论的支持向量机预测方法研究[J].数据采集与处理, 2003, 18(2): 199-203.

(收稿:2012-05-05 修回:2012-10-23)