

· 数据挖掘 ·

## 基于“古籍验方-名医验案-计算分析”整合策略的 颤病核心方药筛选

王欢欢<sup>1,2</sup>, 常梦丽<sup>2</sup>, 李煜<sup>2</sup>, 张丰荣<sup>2</sup>, 徐核<sup>2</sup>, 张毅<sup>2</sup>, 唐仕欢<sup>2\*</sup>

(1. 天津中医药大学中西医结合医院, 天津 300100; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**【摘要】** 目的: 基于“古籍验方-名医验案-计算分析”整合策略对治疗颤病的方剂和医案处方进行挖掘分析与药效预测评价, 获得中医治疗颤病的核心方药, 为临床应用和新药开发提供参考。方法: 检索中国方剂数据库、中国知网(CNKI)获得中医治疗颤病的相关方剂和医案处方, 建立颤病方药数据库; 采用中医传承计算平台(V3.0)对药物频次、性味归经、中药功效、核心药物、组方关联等用药规律进行分析挖掘, 基于网络稳健性的多靶标药物药效预测平台对获得的核心方药进行药效预测评价。在此基础上, 整合古籍验方、名医验案、网络分析结果, 对获得的核心组方进行综合评判, 最终获得其开发的优先等级。结果: 古籍验方中共筛选出81首方剂, 涉及药物246味; 名医验案中筛选出171首处方, 涉及药物278味。使用频次较高的中药多为温性和甘味药, 归肝、脾、肾经, 功效类别以补虚、平肝息风、活血化瘀、清热、解表药最为多见。通过关联规则和K均值聚类方法获得核心方药由甘草、人参、黄芪、白术、当归、茯苓、天麻、钩藤等高频使用中药组成, 药物组合以益气养血为主, 兼以息风通络。古籍验方、名医验案的核心组方聚类分析, 以及多靶标药物药效预测显示, 验案组合1对于疾病网络的扰动性得分最高, 且通过进一步比较分析, 其与古籍验方分析和名医验案分析结果均保持一致, 体现理论传承性、人用经验的使用实践, 提示具有最优的开发潜力。相比较而言, 验方组合3、验方组合2、验方组合4在当今医家临床实践中应用较少, 且网络扰动性得分排名靠后, 其开发价值仍然值得深入探讨。结论: 中医临床治疗颤病均重视肝、脾、肾的调理, 在补虚药基础上辨证加用平肝息风、活血化瘀等药物。获得的以甘草、当归、白芍、黄芪、茯苓、白术(验案组合1)为基础的组方, 具有最优的潜在开发价值, 形成的“古籍验方-名医验案-计算分析”整合策略, 可用于中药新药候选处方的筛选。

**【关键词】** 颤病; 古籍验方; 名医验案; 计算分析; 用药规律

**【中图分类号】** R2-0; R33; R322.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2024)12-0194-09

**【doi】** 10.13422/j.cnki.syfjx.20232441 **【增强出版附件】** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

**【网络出版地址】** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20240129.1822.004>

**【网络出版日期】** 2024-01-31 11:08:41

### Screening of Core Prescriptions for Tremors Based on Integrated Strategy of "Empirical Prescriptions in Ancient Books-medical Cases by Prestigious Doctors-computational Analysis"

WANG Huanhuan<sup>1,2</sup>, CHANG Mengli<sup>2</sup>, LI Yu<sup>2</sup>, ZHANG Fengrong<sup>2</sup>, XU He<sup>2</sup>,  
ZHANG Yi<sup>2</sup>, TANG Shihuan<sup>2\*</sup>

(1. Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Tianjin University of  
Traditional Chinese Medical, Tianjin 300100, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica,  
China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**【Abstract】 Objective:** Based on the integrated strategy of "empirical prescriptions in ancient books-medical cases by prestigious doctors-computational analysis", this study aims to explore and analyze the

**【收稿日期】** 2023-10-26

**【基金项目】** 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A03705; CI2023E001TS); 国家重点研发计划项目(2018YFC1704101)

**【第一作者】** 王欢欢, 博士, 实习研究员, 从事中药处方筛选及中药复杂作用机制解析研究, E-mail: hhwang1103@163.com

**【通信作者】** \* 唐仕欢, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药新药处方筛选技术研究, E-mail: tshuan800@126.com

prescriptions and medical cases for treating tremors in traditional Chinese medicine (TCM), predict their efficacy, and obtain the core prescriptions for treating tremors in TCM, providing references for clinical application and new drug development. **Method:** The Chinese Medicine Prescription Database and the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were searched for relevant prescriptions and medical cases for treating tremors in TCM to establish a database of prescriptions for tremors. The Traditional Chinese Medicine Inheritance Computer System (V3.0) was used to analyze and explore the medication rules including drug frequency, properties, flavor, meridian tropism, and pharmacological effects, as well as core drugs and formula associations. A multi-target drug efficacy prediction platform based on network robustness was used to evaluate the predicted efficacy of the core prescriptions obtained. Based on the integration of ancient prescriptions, prestigious doctors' medical cases, and network analysis results, the priority level of the developed prescriptions was determined through comprehensive evaluation. **Result:** A total of 81 ancient prescriptions were screened, involving 246 drugs, and 171 prescriptions were screened from prestigious doctors' medical cases, involving 278 drugs. The frequently used TCM drugs were mostly warm in nature and sweet in flavor, mainly acting on the liver, spleen, and kidney meridians. In terms of efficacy, they were mainly effective in tonifying deficiency, soothing liver and extinguishing wind, activating blood and resolving blood stasis, clearing heat, and resolving exterior. Through association rules and K-means clustering, the core prescriptions were composed of high-frequency drugs such as Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Ginseng Radix et Rhizoma, Astragali Radix, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Angelicae Sinensis Radix, Poria, Gastrodiae Rhizoma, and Uncariae Ramulus Cum Uncis. Drug combinations mainly focused on tonifying Qi and nourishing blood, with the additional functions of calming wind and dredging collaterals. Clustering analysis of core prescriptions from ancient prescriptions and prestigious doctors' medical cases, as well as multi-target drug efficacy prediction, showed that Combination 1 had the highest disturbance score on the disease network. Furthermore, comparative analysis revealed consistent results with both the analysis of ancient prescriptions and prestigious doctors' medical cases, indicating its optimal development potential based on theoretical inheritance and empirical practice. In comparison, Combinations 3, 2, and 4 were less utilized in contemporary clinical practice, with lower rankings in network disturbance scores, suggesting that their development value still warranted further exploration. **Conclusion:** TCM clinical treatment of tremors emphasizes the regulation of the liver, spleen, and kidney. In line of syndrome differentiation, drugs potent in soothing liver, extinguishing wind, activating blood, and resolving blood stasis are added based on deficiency-tonifying drugs. The core prescriptions based on Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Angelicae Sinensis Radix, Paeoniae Radix Alba, Astragali Radix, Poria, and Atractylodis Macrocephalae Rhizoma (combination 1) have the highest potential development value. The integrated strategy "empirical prescriptions in ancient books-medical cases by prestigious doctors-computational analysis" can be used for the screening of candidate prescriptions for new TCM drugs.

**[Keywords]** tremor; empirical prescriptions in ancient books; medical cases by prestigious doctors; computational analysis; medication rule

颤病主要以肢体或头部摇动、颤抖为临床表现的一种病证,归属于现代的帕金森病,常见于中老年的神经系统疾病,具有进行性、多发性、起病隐匿等特点<sup>[1]</sup>。目前,口服多巴丝肼仍然是颤病的首选治疗方法,但服药过程中常出现肌肉痉挛、疼痛、精神障碍、运动失调,以及白细胞、血小板减少等不良反应<sup>[2-3]</sup>。中医治疗颤病具有独特优势,可以明显提高疗效,减轻西药不良反应,尤其在疾病早期和改

善颤病症状方面,中医药及其特色疗法具有明显的治疗优势<sup>[4]</sup>。国家中医药管理局制定了颤病(帕金森叠加综合征)等95个中医优势病种的中医临床路径和中医诊疗方案(2018年版)<sup>[5]</sup>。颤病作为中医治疗的优势病种之一,为进一步凸显中医药的防治特色,挖掘具有开发潜力的中药新药候选处方是颤病防治的重要课题。面向临床需求,结合中医药特点,《中共中央、国务院关于促进中医药传承创新发

展的意见》进一步提出:改革完善中药注册管理,加快构建中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系,优化基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求,加快中药新药审批<sup>[6]</sup>。在中医药传承创新发展中,积累了大量的古籍验方,很多验方应用至今,诸多名医在中医理论指导和临床实践过程中,不断创新和创制新处方,形成了大量的有效案例,具备了人用经验的基本特征。然而,在庞大的文献数据库中获得组方合理、治疗病证明确、具有明显优效性和研发前景的核心方药需要大量数据挖掘的工作。

基于此,课题组提出“古籍验方-名医验案-计算分析”的整合策略对有效方剂进行筛选和药效预测评价,为中药新药处方筛选提供参考。本研究以颤病作为范例进行探索,用中医传承计算平台(V 3.0)<sup>[7-9]</sup>和基于网络稳健性的多靶标药物药效预测平台<sup>[10]</sup>,将古籍验方记载、当今名医医案的人用经验实践分别进行分析挖掘,阐明和总结颤病防治的组方规律,并对获得的核心组方进行药效计算预测评价,为颤病的中医药防治提供参考,也为中医优势病种新药开发的候选处方挖掘提供示范。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 古籍验方数据来源于《中国方剂数据库》(中国中医科学院中医药信息研究所构建),此数据库囊括了国内历代古籍记载的方剂,共计8万余首。本研究以方剂主治中含有“颤病、颤证、颤振、颤掉、震颤、筋痹、脑风”等为检索词进行检索,获得治疗颤病的古籍验方。名医验案数据来源于中国知网(CNKI),以数据库建库至2023年6月20日,以“颤病”“帕金森病”“中医”为检索词对治疗颤病的名医验案进行检索,获得治疗颤病的名医验案及处方。

### 1.2 数据纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** 古籍验方:①方剂主治以颤病、颤证、颤振、颤掉、震颤、筋痹、脑风等为主;②方剂组成药物完整,口服给药,剂型不限。名医验案:①疾病诊断为颤病(帕金森病);②中药处方药物完整,口服给药,剂型不限;③中药处方只保留初诊方。

**1.2.2 排除标准** 古籍验方:①药物组成相同,方剂名称不同,仅保留一首方剂。名医验案:①服药后症状未明显改善的验案;②除中药处方外还应用其他疗法(如针刺疗法、外治法、心理疗法等)治疗

颤病的验案。

**1.3 数据规范化处理** 《中国方剂数据库》共检索到30本医籍,81首验方,中国知网共检索到验案文献130篇,治疗颤病的方剂171首。将方药录入并建立数据库,所含药物均参考2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)的中药名称进行规范化处理,对于2020年版《中国药典》未单独收录其炮制品的中药,则剔除药物炮制信息,如醋郁金为郁金,酒苁蓉为肉苁蓉等。2020年版《中国药典》未收录的品种,按照《中华本草》收录的名称进行规范。

**1.4 数据挖掘和分析** 将收集整理规范后的数据,录入中医传承计算平台(V 3.0),利用平台“方剂分析”功能,进行药物使用频次、性味归经的统计分析,以及关联分析、聚类分析等,得到治疗颤病的常用药物、药物组合和核心方药。

### 1.5 多靶标药物药效预测平台构建

**1.5.1 颤病核心网络构建** 以Parkinson为关键词,通过DisGeNET和HPO数据库检索与颤病相关的疾病靶标。将筛选去重后的颤病靶标导入STRING数据库,构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,使用Cytoscape对其结果进行可视化分析,根据网络拓扑特征值连接度(degree)≥2倍中位数筛选得到颤病的核心疾病网络。

**1.5.2 多靶标药物药效评价体系的构建** 基于多靶标药物对疾病网络扰动作用的定量评价算法,使用网络稳健性中药药效预测平台(<http://47.92.232.154:90/>)对治疗颤病的验方、验案核心方药的潜在药效进行预测评价。

## 2 结果

**2.1 治疗颤病的单味中药频次分析** 本研究共搜集筛选出治疗颤病81首验方,171首验案处方。验方包括中药246味,药物总频次为851次,使用20次以上(>20次)的中药共6种,依次为甘草、人参、防风、川芎、当归、白术。验案有中药278味,药物总频次为2567,使用20次以上(>20次)的中药共40种,频次前10位依次为白芍、甘草、天麻、当归、茯苓、钩藤、熟地黄、全蝎、僵蚕、黄芪。见表1和表2。

**2.2 治疗颤病中药性味归经分析** 验方共纳入246味中药,中药的四气所占频次分析中,温性药使用频次最高,为336次,其次为寒性药、平性药;中药五味所占频次分析中,甘味药使用频次最高,为385次,其次为辛味药;中药归经所占频次分析中,归脾经药的使用频次最高,达357次,其次为归肝

表1 古籍验方中高频药物使用频次分布

Table 1 Frequency distribution of high frequency drug use in ancient books

序号	药物名称	频次/次	频率/%	序号	药物名称	频次/次	频率/%
1	甘草	38	4.47	11	茯苓	12	1.41
2	人参	30	3.53	12	黄芪	11	1.29
3	防风	28	3.29	13	朱砂	11	1.29
4	川芎	26	3.06	14	柴胡	11	1.29
5	当归	22	2.59	15	细辛	11	1.29
6	白术	22	2.59	16	附子	11	1.29
7	肉桂	18	2.12	17	白芷	11	1.29
8	麻黄	16	1.88	18	麦冬	11	1.29
9	茯神	14	1.65	19	五味子	11	1.29
10	天麻	14	1.65	20	川乌	10	1.18

经、肺经等,见图1。验案纳入的278味中药,中药四气分析中,温性药使用频次最高,为865次,其次为寒性药、平性药;中药五味分析中,甘味药使用频次最高,达1292次,其次为苦味药;中药归经分析中,归肝经药的使用频次最高,达1346次,其次为归脾经、肾经、肺经等,见增强出版附加材料。分析发现,治疗颤病处方四气上都倾向于温性药使用,五味倾向于甘味药应用,归经尤其重视对肝、脾、肾。

**2.3 治疗颤病中药功效频次统计分析** 对数据库中验方所含中药进行功效频次统计分析,药物可分为18类,应用频次前5位分别为补虚类、解表类、清热类、活血化瘀类、平肝息风类,使用频率累计达到62.71%。验案所含的278味中药,用药频次2340,药物分为17类,应用频次前5位分别为补虚类、平肝息风类、活血化瘀类、清热类、解表类,使用频率累计达到71.32%,具体用药分类及频次分布见表3。

表2 名医验案中高频药物使用频次分布

Table 2 Frequency distribution of high frequency drug use in famous medical cases

序号	药物名称	频次/次	频率/%	序号	药物名称	频次/次	频率/%	序号	药物名称	频次/次	频率/%
1	白芍	95	3.70	15	牡蛎	36	1.40	29	葛根	28	1.09
2	甘草	90	3.51	16	枸杞子	36	1.40	30	远志	26	1.01
3	天麻	77	3.00	17	石菖蒲	36	1.40	31	赤芍	25	0.97
4	当归	75	2.92	18	生地黄	36	1.40	32	珍珠母	24	0.93
5	茯苓	72	2.80	19	龙骨	33	1.29	33	龟板	24	0.93
6	钩藤	66	2.57	20	川牛膝	33	1.29	34	麦冬	24	0.93
7	熟地黄	56	2.18	21	地龙	33	1.29	35	桑寄生	23	0.90
8	全蝎	56	2.18	22	山药	33	1.29	36	何首乌	23	0.90
9	僵蚕	55	2.14	23	肉苁蓉	32	1.25	37	红花	22	0.86
10	黄芪	55	2.14	24	党参	31	1.21	38	枳实	22	0.86
11	山茱萸	52	2.03	25	陈皮	29	1.13	39	木瓜	21	0.82
12	川芎	47	1.83	26	牛膝	28	1.09	40	柴胡	21	0.82
13	白术	45	1.75	27	半夏	28	1.09				
14	丹参	42	1.64	28	杜仲	28	1.09				

**2.4 治疗颤病验方与验案的关联规则分析** 对古籍验方进行关联规则分析(支持度个数:6),总共得到22个药对,其中排在前5位的是甘草-川芎、甘草-人参、防风-川芎、人参-白术、甘草-白术,见表4。这些药对多为益气养血与息风类药物配伍使用。对名医验案进行关联规则分析(支持度个数:6),获得常用药对为白芍-甘草、天麻-钩藤、白芍-当归、白芍-天麻、甘草-茯苓等,见表4。综上所述,无论古籍验方,还是名医验案都采用补气配伍养血活血、息风的药物,以达到补气活血、平肝息风的效果。

**2.5 治疗颤病验方与验案的聚类分析** 基于K均值算法和回归模型,提取古籍验方的核心方药,得到4个核心组方,验方组合1(人参、甘草、白术、当归、柴胡、茯苓),验方组合2(防风、川芎、甘草、麻黄、细辛、白芷),验方组合3(天麻、朱砂、麝香、肉桂、黄连、川乌),验方组合4(附子、肉桂、甘草、人参、防风、川芎);名医验案处方聚类获得5个核心组方,分别为验案组合1(甘草、当归、白芍、黄芪、茯苓、白术)、验案组合2(天麻、钩藤、白芍、甘草、僵蚕、山茱萸),验案组合3(茯苓、白芍、甘草、天麻、

表3 用药功效类别及频次分布

Table 3 Category and frequency distribution of drug efficacy

序号	验方药物类别	频次/次	频率/%	序号	验案药物类别	频次/次	频率/%
1	补虚类	178	24.59	1	补虚类	722	30.85
2	解表类	112	15.47	2	平肝息风类	389	16.62
3	清热类	63	8.70	3	活血化瘀类	236	10.09
4	活血化瘀类	53	7.32	4	清热类	189	8.08
5	平肝息风类	48	6.63	5	解表类	133	5.68
6	化痰止咳平喘类	39	5.39	6	利水渗湿类	109	4.66
7	温里类	37	5.11	7	理气类	91	3.89
8	祛风湿类	36	4.97	8	收涩类	85	3.63
9	利水渗湿类	34	4.70	9	祛风湿类	80	3.42
10	理气类	33	4.56	10	化痰止咳平喘类	76	3.25
11	安神类	25	3.45	11	安神类	53	2.26
12	收涩类	25	3.45	12	化湿类	40	1.71
13	开窍类	20	2.76	13	开窍类	36	1.54
14	攻毒杀虫止痒类	5	0.69	14	泻下类	35	1.50
15	消食类	5	0.69	15	温里类	33	1.41
16	泻下类	4	0.55	16	消食类	29	1.24
17	化湿类	4	0.55	17	止血类	4	0.17
18	止血类	3	0.41				

表4 古籍验方与名医验案中常用药对及其药物组合(排名前10)

Table 4 Common drug pairs and drug combinations in ancient books and famous medical cases (Top 10)

序号	验方药对或组合	频次/次	频率/%	序号	验案药对或组合	频次/次	频率/%
1	甘草、川芎	20	7.43	1	白芍、甘草	55	2.92
2	甘草、人参	20	7.43	2	天麻、钩藤	49	2.60
3	防风、川芎	17	6.32	3	白芍、当归	48	2.55
4	人参、白术	16	5.95	4	白芍、天麻	47	2.50
5	甘草、白术	14	5.20	5	甘草、茯苓	45	2.39
6	甘草、防风	14	5.20	6	白芍、钩藤	40	2.13
7	人参、当归	13	4.83	7	甘草、当归	40	2.13
8	人参、川芎	13	4.83	8	甘草、天麻	37	1.97
9	甘草、防风、川芎	13	4.83	9	天麻、全蝎	36	1.91
10	甘草、麻黄	12	4.46	10	天麻、茯苓	36	1.91

山茱萸、枸杞子), 验案组合4(白芍、丹参、生地黄、山茱萸、僵蚕、当归), 验案组合5(苍术、茯苓、甘草、白术、黄芪、钩藤), 见增强出版附加材料。进一步显示, 无论是古籍验方, 还是现代名医验案的临床应用, 益气养血为首要治疗, 配伍平肝息风的药物。

**2.6 基于网络稳健性的多靶标药物药效预测平台评价核心方药** 基于网络稳健性的多靶标药物药效预测平台构建治疗颤病的药效评价体系, 通过多

靶标药物对于颤病网络稳健性的干预作用来评估治疗颤病的核心方药的干预程度(扰动分数), 进而评价古籍验方和名医验案核心方药的药效强弱, 以期为临床合理使用及新药开发提供参考。

**2.6.1 颤病的疾病网络模拟颤病疾病状态** 从 DisGeNET 和 HPO 数据库中共找到符合条件的 2079 个疾病靶标, 通过 STRING 进行蛋白质相互作用(置信度 >0.4), 获得颤病靶标网络, 导入 Cytoscape 对颤病网络进行可视化分析, 筛选连接度 (degree) > 2 倍中位数的节点, 得到核心疾病网络, 该网络包括 503 个核心靶标, 见增强出版附加材料。

**2.6.2 核心方药干预颤病的药效预测** 通过考察治疗颤病核心方药对于颤病网络的扰动作用, 获得治疗颤病核心方药的扰动分数, 见增强出版附加材料。结果表明, 验方中排名前 2 位的是验方组合 3 (天麻、朱砂、麝香、肉桂、黄连、川乌)、验方组合 2 (防风、川芎、甘草、麻黄、细辛、白芷); 验案中排名前 2 位的是验案组合 1 (甘草、当归、白芍、黄芪、茯苓、白术), 验案组合 4 (白芍、丹参、生地黄、山茱萸、僵蚕、当归)。

**2.7 基于“古籍验方-名医验案-计算分析”核心方药评价** 根据中医理论、人用经验、临床试验审评审

批三原则,研究进一步将古籍验方、名医验案、网络稳健性的计算分析结果有机整合,获得的核心方药与验方、验案的常用药物组合进行比较,判断其是否具备理论传承性,人用经验使用实践;再参考网络扰动的评分,对聚类获得的核心组方进行综合评判,从而获得其作为中药新药处方或基础方进行开发优先等级。结果见表5,其中验案组合1(甘草、当归、白芍、黄芪、茯苓、白术)具有理论传承性、人用

经验的使用实践、且网络扰动性最强,具最优开发价值;验方组合1具有理论的传承性、人用经验的使用实践、但网络扰动的评分略低,为优先推荐处方;验案组合4、验案组合3、验案组合5具有人用经验的使用实践,但部分具有理论传承性,同时有较弱的网络扰动性,同样为优先推荐处方;验方组合3、验方组合2、验方组合4后世医家应用较少,且网络扰动性排名靠后,其开发价值仍然值得深入探讨。

表5 基于“古籍验方-名医验案-计算分析”的核心方药开发推荐等级

Table 5 Recommended levels for core prescription development based on "ancient book prescription-famous medical cases-computational analysis"

名称	核心组方	与验方分析结果比较	与验案分析结果比较	预测评价得分	开发推荐等级
验案组合1	甘草、当归、白芍、黄芪、茯苓、白术	一致	一致	21.47	最优
验案组合4	白芍、丹参、生地黄、山茱萸、僵蚕、当归	部分一致	一致	20.51	优先
验方组合1	人参、甘草、白术、当归、柴胡、茯苓	一致	一致	16.59	优先
验案组合3	茯苓、白芍、甘草、天麻、山茱萸、枸杞子	部分一致	一致	19.91	优先
验案组合5	苍术、茯苓、甘草、白术、黄芪、钩藤	部分一致	一致	19.15	优先
验方组合3	天麻、朱砂、麝香、肉桂、黄连、川乌	一致	部分一致	18.90	次优
验方组合2	防风、川芎、甘草、麻黄、细辛、白芷	一致	部分一致	18.06	次优
验案组合2	天麻、钩藤、白芍、甘草、僵蚕、山茱萸	部分一致	一致	16.73	次优
验方组合4	附子、肉桂、甘草、人参、防风、川芎	一致	部分一致	15.41	次优

### 3 讨论

《素问》曰：“诸风掉眩，皆属于肝。”《灵枢》曰：“邪气恶血，固不得住留，住留则伤筋络骨节，机关不得屈伸，故拘挛矣。”《证治准绳》曰：“颤，摇也；振，动也。筋脉约束不住而莫能任持，风之象也。”以上症状综合起来提示颤病为本虚标实，以肝、脾、肾三脏虚为本，以风、痰、热为标<sup>[11]</sup>。国医大师任继学等认为肝肾阴亏为颤病发病本源，治疗时以本虚“肝肾阴亏”为基础，但不同医家又对标实“风、痰、瘀”各有侧重<sup>[12]</sup>。在颤病治疗时，虚则滋养肝肾、养血益气；实则平肝息风，清热化痰、活血通络。

**3.1 从“虚”论治，气血兼顾** 本文检索中国方剂数据库、中国知网(CNKI)中医治疗颤病的相关处方，建立治疗颤病的古籍验方和名医验案的方药数据库。验方中共筛选出81首方剂，涉及药物246味，功效前5位分别为补虚类、解表类、清热类、活血化痰类、平肝息风类；验案文献共筛选出171首处方，涉及药物278味，功效前5位分别为补虚类、平肝息风类、活血化痰类、清热类、解表类，体现了颤病的治疗原则，反映了本虚标实的基本病机。颤病为肝风内动、筋脉失养，其病位在筋脉，与肝脾肾关系密切，重在本虚<sup>[13]</sup>。肝肾亏虚是颤病发病之根本，肾

虚则会导致脾运失常，又可见脾气亏虚之象<sup>[14-15]</sup>，治以补肝、肾、脾虚为主，扶其正气，临床常用人参、黄芪、熟地等补虚药物。颤病治疗上虽提倡重视正气，但邪气凝聚对疾病发生发展、转归预后起着重要作用。因此，在治疗上应补而兼行，临证多辨证佐以辛香行散的药物如当归、川芎。人参、黄芪配伍当归、川芎既可补气养血，又可活血祛风。现代研究表明，人参及其主要化学成分人参皂苷可通过抗氧化应激反应、抑制钙离子通道等机制，减少多巴胺能神经元损伤，发挥神经保护作用<sup>[16-18]</sup>。黄芪中主要活性成分黄芪甲苷IV可以促进多巴胺神经元突起生长，抑制星形胶质细胞衰老，从而防止颤病中多巴胺能神经病变，达到神经保护作用<sup>[19-21]</sup>。当归补血活血，阿魏酸和当归多糖是其主要有效成分<sup>[22]</sup>，研究表明，当归及其活性成分可抑制PC12细胞的凋亡，进而达到治疗颤病作用<sup>[23]</sup>。川芎中主要化学成分川芎嗪及其衍生物可促进受损伤神经细胞和其他细胞修复、促进脑内DA升高，调节脑内病变区神经递质平衡，发挥改善颤病症状的作用<sup>[24]</sup>。

**3.2 平息肝风，刚柔相济** 颤病初期，肝肾阴虚，肝藏阴血不足，肝阴不能涵养肝阳，致使阴虚风动，肝风上扰头部，则头部摇动，头晕目眩；散于四肢，故

肢体振抖;肝失疏泄,肝阳上亢,条达失司,表现为精神急躁紧张,使震颤加重<sup>[25]</sup>。肝五行属木,木曰曲直,具有木的冲和条达、伸展舒畅之性,又肝性至刚,肝气主升主动,刚强躁急,治宜以柔制刚,刚柔相济,以合肝木曲直之特性。临证实践多选用天麻、钩藤、白芍等药物,皆入肝经,长于镇肝潜阳,平肝息风,是芍药甘草汤、天麻钩藤饮的核心药物。芍药甘草汤出自《伤寒杂病论》,针对津液耗损、筋脉失濡之症,天麻钩藤饮出自《中医内科杂病证治新义》,是平肝降逆之方剂<sup>[26]</sup>。白芍养阴柔肝、平抑肝阳,与甘草配伍应用,可柔肝益脾,行血养阴、缓急止痛,用于治疗拘挛急迫疼痛<sup>[27]</sup>;药理研究发现,芍药甘草汤及其活性成分通过抑制氧化应激损伤和细胞凋亡干预颤病,达到神经保护作用<sup>[28-36]</sup>。天麻、钩藤均具有平肝潜阳、息风止痉之功,临床发现天麻钩藤饮加减方对颤病有很好的治疗效果<sup>[37]</sup>。钩藤性凉,轻清透达,长于清热息风,天麻甘平质润,刚柔相和,可抚柔肝气横逆,增加止颤作用。现代药理研究表明,天麻、钩藤药对通过细胞凋亡、自噬、炎症等相关信号通路治疗颤病<sup>[38-40]</sup>。

**3.3 核心方药药效预测评价** 基于古籍记载、名医医案的人用经验实践,分别得到4个古籍验方的核心方药和5个名医验案的核心方药,进一步通过多靶标药物药效预测平台,采用网络稳健性评价体系预测核心方药的药效,以期构建“古籍有记载、现代有传承、网络有预测”的处方筛选体系。网络稳健性评价体系通过删除疾病网络节点来评价药物对疾病的扰动作用。在疾病网络中,删除的节点不同,网络结构发生不同的变化,网络的稳定性也就不同。而药物干预疾病的目的就是最大程度影响网络稳定性、破坏网络结构。通过比较药物对网络特征的扰动,使用扰动率评价药物对于疾病的干预作用。此外,构建随机网络,模拟删除节点对随机网络稳健性影响的总体分布,客观评价药物对于真实网络扰动的强度。预测评价结果显示,在验方中发现验方组合3(天麻、朱砂、麝香、肉桂、黄连、川乌)、验方组合2(防风、川芎、甘草、麻黄、细辛、白芷)对颤病疾病网络有较强的扰动性。临床文献报道,颤病具有肌肉关节重着、疼痛,遇寒痛甚,肌肉僵直,关节屈伸不利,舌质淡、苔白腻,脉沉缓,属寒湿入络型。治疗时需兼顾外风,治宜配伍桂枝、葛根、细辛、川乌、麻黄等祛风除湿、散寒止痛的药物<sup>[41-43]</sup>。验案处方中发现验案组合1(甘草、当归、白芍、黄芪、茯苓、白术),验案组合4(白芍、丹参、

生地黄、山茱萸、僵蚕、当归)对颤病疾病网络有较强的扰动性。研究表明,甘草有效成分甘草苷可能通过调控凋亡、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等信号达到神经保护作用<sup>[29]</sup>;白芍-当归及其活性成分可能通过调控肿瘤坏死因子(TNF)、Toll样受体、NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、缺氧诱导因子(HIF)-1、叉头框蛋白O(FoxO)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)/p53、核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)/氧合酶-1(HO-1)等信号通路干预颤病<sup>[44-49]</sup>;芍药-甘草可能通过干预环加氧酶2(PTGS2)、雌激素受体(ESR)1、ESR2、Akt1等枢纽节点,调控胆碱能突触传递、血管收缩、肽基丝氨酸磷酸化等生物过程最终达到治疗颤病的目的<sup>[27]</sup>。

**3.4 “古籍验方-名医验案-计算分析”整合策略的处方筛选** 古籍验方是中医理论的有效载体,体现了历代医家对疾病的病机认识和治疗的基本原则。对古籍验方进行整理和挖掘,不仅是中医传承的需要,也是中药新药处方筛选的重要手段。国家陆续公布了古代经典名方目录第一批、第二批,为中药新药研发带来了新的动力。然而,如何确定方剂的开发价值和应用前景,需要结合临床实践的具体应用。医家在临床实践过程中,形成了大量的有效案例,具备了人用经验的基本特征。整理和挖掘当代名医验案处方的用药规律,可以探讨当今临床诊治疾病的思路和处方特点,进一步指导临床,还可以为中药新药的处方确定提供人用经验参考。将古籍验方的分析结果与名医医案的处方特点进行比较分析,两者类同的核心用药和组方,既能表明理论的传承和依据充分,又可以表明其具有临床实践的可靠性和重复性。本研究中,颤病治疗的古籍验方和名医验案挖掘分析获得的常用药物、药对、药物组合等,很多是相同的,如人参、黄芪、当归、白芍、川芎、天麻等,体现了益气养血,平肝息风的基本治法,说明其不仅符合中医理论的传统认识,也具备人用经验的实践检验。但古籍验方中常用的麻黄、防风、细辛、肉桂、附子、川乌等,名医医案的处方中出现很少,其临床价值仍然有待于深入发掘。基于此,笔者进一步的聚类分析获得核心组方9个,通过多靶标药物药效预测平台进行计算评价,均具有强的扰动性,但强弱有差异。通过古籍验方记载、现代验案实践、网络稳健性预测分析,验案组合1(甘草、当归、白芍、黄芪、茯苓、白术)不仅与古籍验方的分析结果一致,并且具备人用经验的实践

体现,药效预测呈现高度的扰动性,提示将其作为基础方具有最优的开发潜力。

综上所述,本文以来源于“中国方剂数据库”和“中国知网”的有效病案数据为基础,基于中医传承计算平台(V 3.0),对中医治疗颤病的古籍验方记载和名医验案进行药物组方规律分析,进一步基于网络稳健性的多靶标药物药效预测平台计算核心方药的扰动性,形成基于“古籍验方-名医验案-计算分析”整合策略的处方筛选体系,并对核心方药进行了探索性开发等级推荐,为中药新药研发提供新思路和新视角,可进一步指导中医药防治颤病的临床实践和产品研发。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 王佳彬,沈晓明,马云枝,等. 帕金森病中西医研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(1):241-250.
- [2] 张家成,常静玲. 从治风先治血试述血府逐瘀汤在颤病治疗中的临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(9):91-94.
- [3] 孙小勇,徐大兵,王训. 帕金森病中医研究概况[J]. 中医药临床杂志,2016,28(5):728-730.
- [4] 尚小龙,王玉,徐陈陈,等. 中医药防治帕金森病的机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(17):248-259.
- [5] 葛伟韬. 95个中医优势病种临床路径和诊疗方案发布[J]. 中医药管理杂志,2019,27(3):230.
- [6] 中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[J]. 中华人民共和国国务院公报,2019(31):6-10.
- [7] 唐仕欢,申丹,卢朋,等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):329-331.
- [8] 唐仕欢,杨洪军. 中医组方用药规律研究进展述评[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):359-363.
- [9] 杨洪军,唐仕欢,申丹. 源于中医传统知识与临床实践的中药新药发现研究策略[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(14):1-4.
- [10] 郭非非,张雨琦,唐仕欢,等. 中药抗 COVID-19 药效预测分析平台构建及常用中药潜在作用分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(10):2257-2264.
- [11] 林群英. 基于文献研究的中医药治疗帕金森病证治规律探讨[D]. 南京:南京中医药大学,2021.
- [12] 孙雪,梁建庆,何建成,等. 帕金森病的中医辨证治疗[J]. 西部中医药,2021,34(2):131-133.
- [13] 杨泽锋,罗伟贤. 马云枝治疗帕金森病医案4则[J]. 新中医,2017,49(5):180-182.
- [14] 常学辉,张良芝,郭健,等. 从虚、瘀、风论治帕金森病[J]. 中国民间疗法,2021,29(10):14-15.
- [15] 许红,王坤锋,郭珍,等. 杨志宏教授治疗帕金森病经验[J]. 现代中医药,2021,41(2):75-78.
- [16] 李东薇,窦德强. 人参防治帕金森病的研究进展[J]. 神经药理学报,2011(4):55-64.
- [17] 沈洪妹,张志军,江山,等. 人参皂甙 Rb<sub>1</sub> 抗缺血低氧性脑损伤及其机制的研究[J]. 中国应用生理学杂志,2006,22(3):302-306.
- [18] 薛云,脱厚珍. 帕金森的中药治疗与机制研究[J]. 黑龙江中医药,2017,46(6):56-58.
- [19] CHAN W S, DURAIRAJAN S S, LU J H, et al. Neuroprotective effects of astragaloside IV in 6-hydroxydopamine-treated primary nigral cell culture [J]. Neurochem Int,2009,55(6):414-422.
- [20] XIA M L, XIE X H, DING J H, et al. Astragaloside IV inhibits astrocyte senescence: Implication in Parkinson's disease [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):105.
- [21] 王开达,王兴臣,姬琳. 网络药理学预测黄芪治疗帕金森病作用机制及实验验证[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(24):178-185.
- [22] 张珊珊,帅文昊,杨颖,等. 基于数据挖掘中医治疗帕金森病用药规律分析[J]. 河南中医,2021,41(5):732-735.
- [23] 盛阳,张捷,熊玉波,等. 当归注射液对 6-羟基多巴胺诱导 PC12 细胞帕金森病模型 SIRT1 表达及细胞凋亡的影响[J]. 武汉大学学报:医学版,2011,32(4):436-439,后插 1.
- [24] 姜晓东,孙会艳,李强. 川芎嗪及其衍生物防治帕金森病的神经保护机制研究进展[J]. 中国药理学通报,2023,39(11):2029-2033.
- [25] 曹冰倩,谭峰. 谭峰基于肾虚髓空与肝风内动论治早期帕金森病[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(8):1906-1910.
- [26] 刘鑫,邹冬蕾,李美晨,等. 基于数据挖掘探讨庄礼兴治疗帕金森病的组方用药规律[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(7):1677-1681.
- [27] 李丽婷. 芍药甘草汤治疗帕金森病作用机制的系统药理学研究[D]. 广州:广东药科大学,2020.
- [28] 赵焱. 光甘草定在 MPTP 帕金森病小鼠的神经保护作用及机制研究[D]. 武汉:武汉大学,2017.
- [29] 曲欣妮,李文标,王利,等. 基于网络药理学及实验验证探讨甘草苷治疗帕金森病的作用机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2023,25(5):1689-1701.
- [30] SANTORO M, MAETZLER W, STATHAKOS P, et al. In vivo evidence that high mobility group box 1 exerts deleterious effects in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine model and Parkinson's disease which can be attenuated by glycyrrhizin [J].

- Neurobiol Dis, 2016, 91: 59-68.
- [31] OJHA S, JAVED H, AZIMULLAH S, et al. Glycyrrhizic acid attenuates neuroinflammation and oxidative stress in rotenone model of Parkinson's disease[J]. Neurotox Res, 2016, 29(2): 275-287.
- [32] HWANG C K, CHUN H S. Isoliquiritigenin isolated from licorice *Glycyrrhiza uralensis* prevents 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in dopaminergic neurons[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2012, 76(3): 536-543.
- [33] 秦劭晨, 王爱梅, 李若瑜. 芍药甘草汤加减对MPTP诱导的帕金森病模型小鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 15-21.
- [34] 刘瑶, 李雨, 王豆, 等. 中药白芍治疗帕金森病药理学机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(7): 197-201.
- [35] 吴茂东, 苏清伦, 孙振杰. 芍药苷激活自噬对帕金森病小鼠运动能力及多巴胺能神经元的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(9): 873-879.
- [36] 王文鑫. 中药白芍在帕金森领域的应用及临床研究进展[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(15): 226-227.
- [37] 马宝锋, 署文杰, 孙西庆. 基于数据挖掘研究现代中医治疗帕金森病用药规律[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(10): 4015-4021.
- [38] 李浩然, 吴宏赞, 彭伟. 天麻-钩藤药对治疗帕金森病的网络药理学研究[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(12): 1344-1352.
- [39] 段建平, 张杰, 王旭, 等. 天麻钩藤饮治疗神经系统疾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231618.
- [40] 朱仁艳, 王亚丽, 张英美, 等. 天麻钩藤饮及其单味药治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 239-248.
- [41] 张羽, 刘莉, 杨硕, 等. 吴文尧教授内外风结合治疗帕金森病临床验案举隅[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(1): 107-108.
- [42] 刘军, 鲍晓东. 鲍晓东论治帕金森病经验[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(5): 330-331.
- [43] 郑春叶, 吕少华, 黄强, 等. 加味桂枝加葛根汤治疗帕金森病疼痛40例临床观察[J]. 中国民间疗法, 2018, 26(11): 37-38.
- [44] 刘艳云, 张娟, 张心想, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨白芍-当归药对治疗帕金森病的作用机制[J]. 中医临床研究, 2021, 13(32): 7-12.
- [45] WANG X, HAO J C, SHANG B, et al. Paeoniflorin ameliorates oxidative stress in glutamate-stimulated SY5Y and prenatally stressed female offspring through Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. J Affect Disord, 2021, 294: 189-199.
- [46] WANG Z, YU G, LIU Z, et al. Paeoniflorin inhibits glioblastoma growth *in vivo* and *in vitro*: A role for the Triad3A-dependent ubiquitin proteasome pathway in TLR4 degradation [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 887-897.
- [47] HE Z Q, HUAN P F, WANG L, et al. Paeoniflorin ameliorates cognitive impairment in Parkinson's disease via JNK/p53 signaling [J]. Metab Brain Dis, 2022, 37(4): 1057-1070.
- [48] LIU D Z, ZHU J, JIN D Z, et al. Behavioral recovery following sub-chronic paeoniflorin administration in the striatal 6-OHDA lesion rodent model of Parkinson's disease [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 112(2): 327-332.
- [49] LIU H Q, ZHANG W Y, LUO X T, et al. Paeoniflorin attenuates neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease by activation of adenosine A1 receptor [J]. Br J Pharmacol, 2006, 148(3): 314-325.

[责任编辑 孙丛丛]