

基于二分图和贪婪算法的方剂配伍设计方法研究

董昉, 李晓鹤, 过红玲, 陶欧, 王耘*, 乔延江*

(北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100102)

[摘要] 中药方剂配伍讲究性味归经和气机沉降, 根据多种配伍原则和多味药的性味配合进行配伍。随着研究的深入, 研究者们认识到药性理论是中药配伍的核心原理, 但目前还未有明确的方法指出如何基于药性进行配伍。该文提出了一套基于二分图和贪婪算法的方剂配伍设计方法, 通过以四味鹿茸丸的药性组合模式为模板组出新方为例, 证明该方法可为方剂配伍提供快速选药的思路, 并讨论了此方法用于替代珍稀濒危药材和禁用药材的前景。

[关键词] 方剂配伍; 二分图; 贪婪算法; 药性组合模式

中药方剂配伍讲究性味归经和气机沉降, 根据君臣佐使、七情和合、性味配伍等配伍原则, 通过多味饮片的药性药味相互配合, 实现对机体平衡状态的承制调平^[1]。随着对中药方剂配伍的深入研究, 发现药性理论是中药理论的核心, 也是配伍的理论基础。方剂配伍, 表面上看是药味与药味的配合, 而实质上是药性与药性的配合。由于医生在临床配伍时存在一定的主观性、不同学者对药性的记载有差异性, 如何基于药性理论客观的进行配伍, 目前并未有明确的方法。本文提出基于二分图和贪婪算法的方剂配伍设计方法, 根据药与药性之间的对应关系, 以经典方剂的药性配伍关系为出发点, 利用基于图论^[2]的优化算法, 进行方剂配伍设计。

1 方法

基于二分图和贪婪算法的方剂配伍设计是以经典方剂的药性组合模式为模板, 用图论中的二分图和贪婪算法经过设计优化得到新方的方法。药性组合是指由 2 个或 2 个以上药性要素所表达的中药功效^[3]。药性组合模式是指在方剂中反复出现的具有相同或相近功效的多个药性组合间的配伍特征^[4]。

1.1 二分图和贪婪算法及其应用于方剂配伍设计的原理

二分图又称作二部图, 是图论中的一种模型。设 $G = (V, E)$ 是一个无向图, 节点 V 可分割为 2 个互不相交的子集 (A, B) , 并且图中的每条边 (i, j) 所关联的 2 个顶点 i 和 j 分别属于这 2 个不同的顶点集 $(i \in A, j \in B)$, 则称图 G 为一个二

分图^[5]。用最少的点 (A 集合或 B 集合中的) 让每条边都至少和其中一个点关联, 这些点的集合为最小覆盖。贪婪算法又叫贪心算法, 是一种能够得到某种度量意义下的最优解的分级处理方法, 它总是做出在当前看来是最优的选择, 也就是说贪婪策略并不是从整体上加以考虑, 它所做出的选择只是在某种意义上的局部最优解算法^[6]。

本文将中药和药性组合作为二分图的 2 类节点, 设中药的集合为 A , 药性组合的集合为 B , A 和 B 为互不相交的 2 个子集, 将中药和药性组合之间的对应关系作为二分图的边。

例如, 已知一组药性组合和一组中药, 见图 1, 它们之间为互不相交的子集 A 和 B , 因此图 1 就是一个二分图, 将中药和药性组合之间的关系转化成了二分覆盖问题。

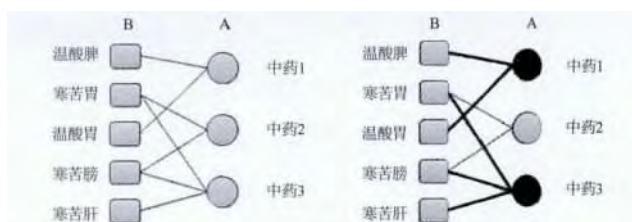


图 1 药性组合-中药二分图最小覆盖示意图

Fig. 1 The minimal cover of the bipartite graph between traditional Chinese medicine and Chinese herbal nature combination

中药 1 对应的药性组合有 2 个, 分别为温酸脾和温酸胃; 中药 2 所对应的药性组合有 2 个, 分别为寒苦脾和寒苦胃; 中药 3 所对应的药性组合为 3 个, 分别为寒苦胃、寒苦脾、寒苦肝。本方法的目标为: 在集合 A 中找出最少的中药组合可以覆盖集合 B 中所有的药性组合。根据贪婪算法每步都寻求最优解的原则, 第一步必定选取中药 3, 因中药 3 包含 3 个药性组合寒苦胃、寒苦脾、寒苦肝, 在将中药 3 所包含的 3 个药性组合移走后, 还剩下 2 个药性组合, 分别为温酸脾和温酸胃, 由于中药 1 包含了其中的 2 个, 中药 2 包含了 0

[收稿日期] 2013-11-27

[基金项目] 国家科技支撑计划项目 (2008BAI51B01); 国家自然科学基金项目 (81373985, 81173568); 教育部新世纪优秀人才支持项目 (NECT-11-0605); 北京中医药大学科研创新团队支持项目 (2011-CXTD-11)

[通信作者] * 王耘, 教授, 博士生导师, Tel: (010)84738620, E-mail: wangyun@bucm.edu.cn; * 乔延江, 教授, 博士生导师, Tel: (010)84738620, E-mail: yjqiao@263.net

个,因此选取中药 1 为目标中药,最后根据贪婪算法算出的结果为中药 1 中药 3 包含了全部的药性组合。

1.2 数据来源 中药药性数据来自 2010 年版《中国药典》一部,对于四气有“大”、“微”等描述程度的词语,本研究不予考虑。例如,“大热”在本研究记为“热”,“微寒”记为“寒”。本文将中药药性数据整理成药性组合的形式,例如阿胶在药典中的药性记录是平、甘、归肺肾肝经,用药性组合的形式表述为:平甘肺、平甘肾、平甘肝 3 个药性组合。具体数据的整理形式见表 1,由于篇幅限制,本文仅列出数据的一部分作为示意。

表 1 中药-药性组合数据库整理形式示意(局部)

Table 1 Part of the Chinese herbal nature combination data base

药名	药性组合
阿胶	平甘肺
阿胶	平甘肾
阿胶	平甘肝
阿魏	温苦胃
阿魏	温苦脾
阿魏	温辛胃
阿魏	温辛脾
艾叶	温苦脾
艾叶	温苦肾
艾叶	温苦肝
艾叶	温辛脾
艾叶	温辛肾
艾叶	温辛肝
安息香	平苦心
安息香	平辛脾
安息香	平辛心
八角茴香	温辛胃
八角茴香	温辛脾
八角茴香	温辛肾
八角茴香	温辛肝
矮地茶	平苦肺
矮地茶	平苦肝
矮地茶	平辛肺
矮地茶	平辛肝
……	……

1.3 算法的实现 将中药-药性组合的数据整理成二值变量的形式,如某种中药含有此药性组合记为 1,如不含此药性组合则记为 0,见表 2。使用 Matlab 语言编程,按照二分图最小覆盖原理,利用贪婪算法,进行新方的设计。

2 结果与讨论

本部分以基于四味鹿茸丸为模板的设计方案进行讨论,通过对四味鹿茸丸研究的文献数据,说明了本方法在方剂配伍时可以提供快速选药的思路。

表 2 中药-药性组合的二值变量表(局部)

Table 2 Local binary-state variable of Chinese herbal nature combination

药名	温辛胆	温辛肺	温辛肝	温辛脾	温辛肾	温辛胃	……
阿胶	0	0	0	0	0	0	……
阿魏	0	0	0	1	0	1	……
矮地茶	0	0	0	0	0	0	……
艾叶	0	0	1	1	1	0	……
安息香	0	0	0	0	0	0	……
八角茴香	0	0	1	1	1	1	……
巴豆	0	0	0	0	0	0	……
巴豆霜	0	0	0	0	0	0	……
巴戟天	0	0	1	0	1	0	……
……	……	……	……	……	……	……	……

2.1 四味鹿茸丸的药性组合模式及其所揭示的配伍特征

经典方剂四味鹿茸丸出自于《张氏医通》卷十三,主治肝肾督脉皆虚,咳嗽吐血,脉虚无力,上热下寒。方中包含鹿茸、五味子、当归、熟地黄 4 味中药。其药性组合模式见表 3。四味鹿茸丸的药性组合模式为温咸肾、温咸肝、温甘肾、温甘肺、温甘肝、温甘心、温甘脾、温酸肺、温酸心、温酸肾、温辛肝、温辛心、温辛脾。此药性组合所揭示配伍特征:温咸肾的药性组合有温肾、益精血、助阳的功效;温咸肝有温中、温肾、助阳、益精血的功效;温甘肾有补肾、助阳、温肾、益精、补肝、强筋骨的功效;温甘肺有益气、温肺、补中的功效;温甘肝有补肝、活血、补血、补肾、祛湿的功效;温甘心有益气、宁心、养血、安神的功效;温甘脾有健脾、和中、补中、益气、消食的功效;温酸肺有益气、生津、理气、舒肝、补肾、宁心的功效;温酸心有补肾、固精、益气、生津、宁心的功效;温酸肾有补肾、固精、益气、生津、宁心的功效;温辛肝有活血、止痛、行气、祛湿、祛风的功效;温辛心有活血、止痛、开窍、醒神的功效;温辛脾有温中、行气、理气、止痛的功效。因此此方多助阳,补肝肾,也有行气和中,温肺止咳、补血活血的功效^[7]。

2.2 基于本文方法所构建的方剂及其合理性 以四味鹿茸丸的药性组合模式为模板运用贪婪算法组成的中药新方,包含当归、九香虫、五味子 3 味药。其药性组合模式为温甘肝、温甘心、温甘脾、温辛肝、温辛心、温辛脾、温甘肺、温甘肾、温酸肺、温酸心、温酸肾、温咸肾、温咸肝、温咸脾,包含原方的药性组合模式,多出温咸脾的药性组合。温咸脾有温中、消食、消痰的功效^[7],与原方中其他药性组合的功效相近。当归补血调经,活血止痛,润肠通便;九香虫温肾助阳,理气止痛;五味子收敛固涩,益气生津,补肾宁心。经典方剂固本种子丸中含有九香虫与五味子,有固本种子的功效,说明九香虫与五味子合用确有补肾助阳的作用;经典方剂五味子汤中五味子与当归合用,治疗咳嗽。预测新方亦有补肝肾,补血止咳等功效,与原方的功效类似,所以本文所建立的方剂配伍设计方法可为以经典方剂的药性组合模式为模板设计新

表 3 四味鹿茸丸药性组合模式

Table 3 The Chinese herbal nature combination patterns of Siwei Lurong Wan

中药	药性组合
鹿茸	温咸肾、温咸肝、温甘肾、温甘肝
五味子	温酸肺、温酸心、温酸肾、温甘肺、温甘心、温甘肾
当归	温甘肝、温甘心、温甘脾、温辛肝、温辛心、温辛脾
熟地黄	温甘肝、温甘肾

药时提供快速选药思路。

3 结论

本文基于二分图和贪婪算法建立了一套方剂配伍设计的新方法。以四味鹿茸丸为模板进行新方配伍,获得的新方包含四味鹿茸丸药性组合模式,根据新方中所含中药的功效,推测新方与四味鹿茸丸的功效相似,说明了本文所建立的方法可以为方剂配伍提供一个快速选药的新思路。

此配伍方法考虑了新方与原方药性组合模式的一致性,符合中医理论,相比于传统的中药配伍方法具有更易操作的优点。同时作为一个方剂配伍设计方法的初步研究,本方法没有考虑方剂中药物的定量关系,仅从药性组合模式的角度不能很好解释经典方剂中某些药物使用的目的(如四味鹿茸丸方中去掉熟地黄对方剂的药性组合模式无影响),用本方法得到的新方药效不能完全等同于与原方药效,具有一定

的局限性。但此方法对于替代珍稀濒危药材,特别是禁用药材具有一定的指导作用,运用此方法还为市场大品种的二次开发提供新的思路,替代某些方剂中所含的重金属药材也有助于开拓中药的国际市场,具有广阔的应用发展空间。进一步的研究将在药性组合模式的基础上,加入合适的定量配比方法对此方法进行优化。

[参考文献]

- [1] 吴磊宏,高秀梅,程翼宇,等. 基于中医主治关联的中药饮片网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2916.
- [2] 安红岩. 图论在网络算法设计中的应用[D]. 成都:成都理工大学, 2003.
- [3] 王耘,张燕玲,史新元,等. 基于药性组合的中药性效规律研究框架[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2012(4): 9.
- [4] 李萌,顾浩,翟华强,等. 基于药性组合模式的颜正华教授治疗胃胀用药规律初步分析[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2012(3): 23.
- [5] Newman M E J, Watts D J, Strogatz S H. Random graph models of social networks[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(Suppl 1): 2566.
- [6] 常友渠,肖贵元,曾敏. 贪心算法的探讨与研究[J]. 重庆电力高等专科学校学报, 2008, 13(3): 40.
- [7] 肖斌,王耘,郭维嘉,等. 中药药性组合及其与功效的关系研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2010, 12(6): 902.

Study on prescription combination and design method based on dichotomy and greedy algorithm

DONG Fang, LI Xiao-he, GUO Hong-ling, TAO Ou, WANG Yun*, QIAO Yan-jiang*
(Information Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicines, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] The prescription combinations of traditional Chinese medicine (TCM) focuses on the taste and channel tropism, the Qi movement, as well as the compatibility according to multiple combination principles and medicinal property and flavor combination of several traditional Chinese medicines. With the in-depth study on the prescription compatibility, researchers have realized that the medicinal property theory is the core of TCM combinations. However, there is no definite method for combinations based on medicinal properties. In this paper, the authors put forward an method for designing prescription combinations based on bipartite graph and the greedy algorithm. With the medicinal property combinations of Siweilurong Pills for example, the authors proved this method could provide ideas for quickly choosing herbal medicines for prescription combinations, and discussed the prospect of this method in substituting previous and endangered herbal medicines and banned medicinal materials.

[Key words] prescription combination; bipartite graph; greedy algorithm; medicinal property combination mode

doi:10.4268/cjcm20141305

[责任编辑 张宁宁]