

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.06.006

新型冠状病毒肺炎中医药防治组方规律分析*

沈洁, 郑敏霞, 谢升阳[△], 孙彩华

(浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

摘要:目的 探讨中医药防治新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)的用药规律和组方特点,为新冠肺炎治疗中药的配伍机制研究和复方中药开发提供数据支持。**方法** 收集2020年2月19日前国家及上海、浙江、广州、四川、吉林等地发布的中医药防治新冠肺炎诊疗方案共52张处方,采用Apriori关联规则算法,以支持度、置信度、提升度为指标,分析方剂中的高频药物、配伍规律和关联规则;采用PCA聚类分析法分析不同治疗时期处方的相似性与差异性。**结果** 藿香出现频率最高(超过30%),甘草、连翘、陈皮、金银花、苍术、黄芩、茯苓、生石膏、厚朴、草果、苦杏仁、生麻黄等也超过15%。这些高频中药的相互配伍,如金银花-连翘、苦杏仁-生石膏、陈皮-茯苓、苍术-厚朴、苍术-生麻黄-草果、苍术-厚朴-草果-藿香的支持度、置信度和提升度均很高,在新冠肺炎防治剂中应用广泛。在新冠肺炎中医证型的不同时期,处方差异较大,PCA建模后划分成了6类,对应了6个不同的临床防治阶段,即预防/医学观察期、轻症期、中期、重症期、危重症期、恢复期,各期的组方呈现一定规律性。**结论** 以数据驱动方式对新冠肺炎的防治中药方剂进行对比研究,能有效反映用药配伍规律和各期处方的组方特点,可为中药配伍研究和复方中药的开发提供参考。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 中药方剂; 数据驱动; 用药规律; 组方分析

中图分类号: R932; R288; R254.3

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)06-0025-04

Composition Regularities of Chinese Materia Medica Formulas for the Coronavirus Disease 2019

SHEN Jie, ZHENG Minxia, XIE Shengyang, SUN Caihua

(The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang, China 310006)

Abstract: Objective To investigate the prescription regularities and composition characteristics of Chinese materia medica(CMM) for the coronavirus disease 2019(COVID-19), and to provide data support for the study of the compatibility mechanism of CMM for the COVID-19 and the development of Chinese compound medicine. **Methods** A total of 52 CMM formulas of the COVID-19 were collected from the States, Shanghai, Zhejiang, Guangzhou, Sichuan, Jilin and other places before February 19, 2020. The frequencies, composition regularities, and association rules of CMM were analyzed comparatively by the datamining method of Apriori algorithm with the support, confidence, and lift as indicators. The similarities and differences of prescriptions in different treatment periods were analyzed by PCA cluster analysis. **Results** *Pogostemoncablin* was the highest frequently used CMM for the COVID-19 (more than 30%). *Glycyrrhizauralensis*, *Forsythia suspensa*, *Citrus reticulata*, *Lonicera japonica*, *Atractylodes Lancea*, *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Wolfiporiacocos*, *Gypsum fibrosum*, *Magnolia officinalis*, *Amomum tsaoko*, *Semen Armeniacae Amarum* and *Ephedra sinica* were also frequently used (more than 15%). The indicators of support, confidence, and lift of the compatibility of these high-frequency CMM, including *Lonicera japonica*-*Forsythia suspensa*, *Semen Armeniacae Amarum*-*Gypsum fibrosum*, *Citrus reticulata*-*Wolfiporiacocos*, *Atractylodes Lancea*-*Magnolia officinalis*, *Atractylodes Lancea*-*Amomum tsaoko*-*Ephedra sinica*, *Atractylodes Lancea*-*Magnolia officinalis*-*Amomum tsaoko*-*Pogostemon cablin*, were widely applied in the CMM formulas in the prevention and treatment of the COVID-19. The CMM formulas varied greatly in different stages of the COVID-19. After PCA modeling, it was divided into six categories, corresponding to six different clinical prevention and treatment stages: prevention / medical observation stage, light disease stage, medium disease stage, severe disease stage, critical disease stage, recovery stage. The composition of each period showed certain rules. **Conclusion** The comparative study of CMM compositions for the COVID-19 by data-driven approach can effectively reflect the prescription regularities and composition characteristics of the prescriptions in each stage, which can provide reference for the research of the CMM's compatibility and the development of compound Chinese medicine.

Key words: coronavirus disease 2019; Chinese materia medica formulas; data-driven approach; prescription regularities; composition analysis

2019年12月以来,随着新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)疫情在全国各地及境外的蔓延,世界卫生组织已将其列为国际关注的突发公共卫生事件。尽管洛匹那韦/利托那韦、利巴韦林、阿比多尔^[1]等西药已用于临

床治疗新冠肺炎,瑞德西韦、氯喹^[2]在体外控制新型冠状病毒方面也有效,但安全性方面有待验证,到目前为止尚无针对这种新型冠状病毒的特异性治疗方法。2020年2月18日,国家卫生健康委员会(简称卫健委)《关于

*基金项目:浙江省“十三五”中医药重点专科建设项目临床药学[浙卫办中医[2019]];浙江省中医药科技计划项目[2015ZB044]。

第一作者:沈洁,女,硕士研究生,主管中药师,研究方向为中药临床药学和药物分析,(电话)0571-87073482(电子信箱)slight-susu@163.com。

[△]通信作者:谢升阳,男,硕士研究生,主任药师,兼职教授,研究方向为临床药学、药事管理,(电话)0571-87072980(电子信箱)shengyangx@126.com。

印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知》[以下简称“国家诊疗方案(试行第六版)"]再次强调:“各有关医疗机构要在医疗救治中积极发挥中医药作用。”中医药界积极响应,国家和各省市纷纷制订了中医药防治新冠肺炎的推荐方案,其中既有预防方案、治疗方案,也有针对轻型、普通型、重型、危重型及恢复期各型各期的方案,组方各不相同。本研究中基于 Apriori 关联规则挖掘算法和 PCA 聚类分析算法,以数据驱动方式对这些中医药方案的组方规律、用药特点进行分析,为治疗新冠肺炎的中药配伍机制研究和复方中药开发提供支持,以更好地服务于新冠肺炎的临床治疗。

1 资料与方法

1.1 资料来源及标准化处理

主要以 2020 年 2 月 19 日前国家及上海、浙江、广州、四川、吉林等地发布的中医药防治新冠肺炎诊疗方案为代表,收集防治新冠肺炎不同时期(预防/医学观察期、轻症期、中期、重症期、危重症期、恢复期)的中药方剂共 52 张,将其组方药材等信息录入 Excel 表,并为每张方剂编号。由于部分药材因炮制方法、产地等不同而名称不一致,故按 2015 年版《中国药典(一部)》中的命名进行标准化处理。

1.2 数据分析

组方的高频药物关联规则挖掘采用 Apriori 算法,支持度为包含某种药材组合的方剂数量与全部方剂数量的百分比,置信度(药材 A→药材 B)为包含药材 A 的方剂中包含药材 B 的频率,提升度(药材 A→药材 B)为包含药材 A 的方剂中包含药材 B 的频率与全部方剂包含药材 B 的频率之比。仅以置信度为指标发现的关联规则,通常是由于药材 B 本身使用频率较高引起的,而提升度则体现了药材 A 对药材 B 在方剂中出现概率的提升能力,故同时考虑提升度这一指标,能更好地挖掘潜在配伍规律。提升度(A→B) = 置信度(A→B) / 支持度(B)。

不同治疗时期的处方相似性与差异性分析采用 PCA 聚类分析法,以每个治疗方案中的每张处方为样本,每张方剂中所含药味为指标,有则记为 1,无则记为 0,建立多变量数据文件,采用组平均法进行样本 PCA 聚类分析。

2 结果

2.1 药物使用频次

经统计,52 张新冠肺炎防治方剂中,共涉及药材 168 味,出现频次 531 次,使用频次 ≥ 5 的药材有 35 味,共出现 276 次,占总药次数的 51.98%。将这 35 味药材称为高频药材,详见表 1。

2.2 中药配伍

52 张新冠肺炎防治方剂中,常用的 2 味药材组合、3 味药材组合、4 味药材组合情况见表 2 至表 4。

表 1 52 张新冠肺炎防治方剂中的高频药物(频次 ≥ 5)

序号	药材	频次	频率(%)	序号	药材	频次	频率(%)
1	藿香	17	32.69	19	赤芍	6	11.54
2	甘草	14	26.92	20	槟榔	6	11.54
3	连翘	12	23.07	21	冰片	6	11.54
4	陈皮	12	23.07	22	羌活	6	11.54
5	金银花	11	21.15	23	防风	6	11.54
6	苍术	11	21.15	24	法半夏	6	11.54
7	黄芩	11	21.15	25	桔梗	6	11.54
8	茯苓	11	21.15	26	麝香	6	11.54
9	生石膏	11	21.15	27	柴胡	6	11.54
10	厚朴	10	19.23	28	麦冬	5	9.62
11	草果	9	17.31	29	青蒿	5	9.62
12	苦杏仁	9	17.31	30	生黄芪	5	9.62
13	生麻黄	8	15.38	31	炙麻黄	5	9.62
14	生姜	8	15.38	32	水牛角	5	9.62
15	栀子	7	13.46	33	薄荷	5	9.62
16	川芎	7	13.46	34	姜半夏	5	9.62
17	芦根	7	13.46	35	白术	5	9.62
18	葶苈子	7	13.46				

表 2 52 张新冠肺炎防治方剂中常用的 2 味药材组合(按支持度排序)

序号	药材组合	频次	支持度(%)
1	陈皮-藿香	10	19.23
2	草果-苍术	9	17.31
3	茯苓-藿香	9	17.31
4	苍术-厚朴	8	15.38
5	厚朴-藿香	8	15.38
6	苦杏仁-生石膏	8	15.38
7	金银花-连翘	7	13.46
8	生麻黄-草果	7	13.46
9	生麻黄-苍术	7	13.46
10	草果-厚朴	7	13.46

表 3 52 张新冠肺炎防治方剂中常用的 3 味药材组合(按支持度排序)

序号	药材组合	频次	支持度(%)
1	草果-生麻黄-苍术	7	13.46
2	苍术-草果-厚朴	7	13.46
3	草果-槟榔-苍术	6	11.54
4	苍术-草果-藿香	6	11.54
5	厚朴-草果-藿香	6	11.54
6	陈皮-生姜-藿香	6	11.54
7	苍术-厚朴-藿香	6	11.54
8	陈皮-茯苓-藿香	6	11.54

2.3 组方关联规则分析

以 Apriori 算法挖掘新冠肺炎防治中药的潜在配伍规律。频次大于 7、支持度大于 10%、置信度大于 80% 且提升度最高的 2 味或 3 味药材组合见表 5。支持度表

表4 52张新冠肺炎防治方剂中常用的4味药材组合
(按支持度排序)

序号	药材组合	频次	支持度(%)
1	苍术-厚朴-草果-藿香	6	11.54
2	草果-生麻黄-槟榔-苍术	5	9.62
3	苍术-草果-羌活-厚朴	5	9.62
4	苍术-草果-羌活-藿香	5	9.62
5	厚朴-草果-羌活-藿香	5	9.62
6	苍术-厚朴-羌活-藿香	5	9.62
7	苍术-草果-生麻黄-厚朴	5	9.62
8	苍术-草果-生麻黄-藿香	5	9.62
9	厚朴-草果-生麻黄-藿香	5	9.62
10	苍术-厚朴-生麻黄-藿香	5	9.62

表5 52张新冠肺炎防治方剂2味或3味药材关联规则分析
(按提升度排序,%)

序号	关联规则	支持度	置信度	提升度
1	苍术-生麻黄→草果	13.46	100.00	5.78
2	生麻黄→草果	13.46	87.50	5.06
3	苍术-厚朴→草果	13.46	87.50	5.06
4	草果→苍术	17.31	100.00	4.73
5	苍术→草果	17.31	81.82	4.73
6	草果-生麻黄→苍术	13.46	100.00	4.73
7	厚朴-草果→苍术	13.46	100.00	4.73
8	苦杏仁→生石膏	15.38	88.89	4.20
9	生麻黄→苍术	13.46	87.50	4.14
10	厚朴→苍术	15.38	80.00	3.78
11	生姜→藿香	13.46	87.50	2.68
12	陈皮→藿香	19.23	83.33	2.55
13	茯苓→藿香	17.31	81.82	2.50
14	厚朴→藿香	15.38	80.00	2.45

示前者和后者同时出现的概率。置信度是指前者出现时后者出现的概率。置信度大于80%，说明表格中箭头左侧的药材出现在复方中时，该复方含有箭头右侧药材的概率大于80%，提升度越高，箭头两侧药材配伍使用与单独使用概率之比越高。

2.4 处方聚类分析

通过对新冠肺炎不同时期防治中药方剂进行PCA聚类分析，预防/医学观察期、轻症期、中期、重症期、危重症期、恢复期的处方差异性和相似性详见图1。中医证型的不同时期，处方差异较大。PCA建模后，划分为6类，对应了6个不同的临床防治阶段。

3 讨论

3.1 高频使用中药

本研究发现，藿香在新冠肺炎防治中药方剂中出现的频率最高，超过30%。藿香味辛、性微温，具有化湿、止呕、解表功效，为芳香化湿要药。《本草正义》曰：“藿香芳香而不嫌其猛烈，温煦而不偏于燥热，能祛除阴霾湿

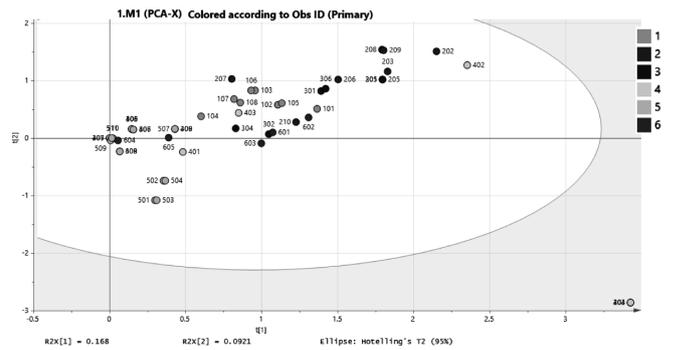


图1 52张新冠肺炎防治方剂的聚类分析
1. 预防/医学观察期方剂 2. 轻症期方剂 3. 中期方剂
4. 重症期方剂 5. 危重症期方剂 6. 恢复期方剂

邪，而助脾胃正气。”《名医别录》曰：“疗风水毒肿，去恶气，疗霍乱，心痛。”藿香外能散表邪，内能化湿浊，辛散而不峻烈，微温而不燥热，为外感风寒、内伤生冷而致恶寒发热、头痛、脘腹痞闷、呕吐泄泻者之要药。中医认为，新冠肺炎的发病原因主要为疫毒，即“感天行之疠气”，主要为寒湿疫^[3]。因武汉环境因素、致病因素和本病发展过程均可“助湿”，故藿香在新冠肺炎防治方剂尤其是在预防/医学观察期和轻症期阶段的占比最高，以解表化湿，有效阻止寒湿疫毒入里。

3.2 高频使用中药配伍

甘草、连翘、陈皮、金银花、苍术、黄芩、茯苓、生石膏、厚朴、草果、苦杏仁、生麻黄这几味中药使用频率超过了15%，相互配伍主要有金银花-连翘、苦杏仁-生石膏、陈皮-茯苓、苍术-厚朴、苍术-生麻黄-草果、苍术-厚朴-草果-藿香。金银花与连翘配伍使用，源于清代吴鞠通《温病条辨》中的方剂银翘散，具有辛凉透表、清热解毒功效。吴鞠通称：“此方之妙，预护其虚，纯然清肃上焦，不犯中下。”服用金银花、连翘等宣畅上焦热邪的中药使得体内热邪通过肺和皮毛透散，应对新冠肺炎患者的发热症状。苦杏仁与生石膏配伍使用，源于《伤寒论》中的方剂麻杏石甘汤，能清肺热，多用于热邪壅肺之气急喘促者，新冠肺炎中期患者肺气郁闭加重，多表现为高烧不退、胸闷、咳嗽有痰，以宣发肺气、清热解毒、通腑泄热为治疗原则^[4]。新冠肺炎中期的治疗方案中，无论是疫毒闭肺证、湿毒郁肺证，还是热毒闭肺证，都使用了苦杏仁-生石膏这组药对，以清肺平喘。陈皮-茯苓配伍较多地出现于新冠肺炎恢复期的治疗方案，适用于肺脾气虚型患者。由于“湿毒”是新冠肺炎的病理核心，基本病机特点为“湿、毒、瘀、闭”，在整个防治周期中，化湿药组合“苍术-厚朴、苍术-生麻黄-草果、苍术-厚朴-草果-藿香”的高频出现，也符合中医辨证论治、标本兼治的基本内涵。

3.3 处方相似性与差异性

通过处方聚类分析发现，用于防治新冠肺炎的52张

中药方剂大致分为6类,基本符合新冠肺炎的临床分期(预防/医学观察期、轻症期、中期、重症期、危重症期、恢复期)。

预防/医学观察期:处方的差异性不大,尤其是处方102(金花清感颗粒)和处方105(防风通圣丸)、处方103(连花清瘟胶囊)和处方106(生黄芪、防风、生白术、金银花、藿香、苏叶、鲜芦根、生甘草)、处方107(玉屏风散)和处方108(除湿防疫散),组分几乎重叠,说明2张处方的相似性很高。102处方和105处方都具有解表邪、清热解毒功效,103处方和106处方具有清瘟解毒泄热功效,可用于新冠肺炎医学观察期高风险人群的预防和治疗。107处方和108处方能益气固表、健脾除湿、提高机体免疫力,可用于普通人群的预防。

轻症期:处方既有相似性,也有一定差异性,这与国家和地方之间、各省市之间、南方和北方地区之间的防治侧重点、地域气候、用药习惯相关。处方203(荆防败毒散加减)和处方205(苍术、陈皮、厚朴、藿香、草果、生麻黄、羌活、生姜、槟榔)的相似性较高,用于新冠肺炎轻症期湿毒郁肺型患者的治疗,对临床表现为发热或未发热、咽干咽痛、轻咳少痰、倦怠乏力、脘痞或便溏、舌淡红、苔薄白腻、脉濡等症状有作用,这2张处方分别是浙江和上海方案中的处方,说明地域相近,治则相似,用药也基本一致。它们与处方206代表的国家诊疗方案(试行第六版)中湿热蕴肺证处方(槟榔、草果、厚朴、知母、黄芩、柴胡、赤芍、连翘、青蒿、苍术、大青叶、生甘草)有一定差异,后者由于加入了黄芩、知母、青蒿,清湿力度更大,同时还具有滋阴凉血作用,适用范围更广。处方208(银翘藿朴退热方)和处方209(荆防藿朴解毒方)的相似度很高,因为这2张处方都源于四川方案,都用于新冠肺炎轻症期,唯一区别是前者用于风热夹湿证,后者用于风寒夹湿证,针对患者体质给予辨证用药。处方202(生麻黄、生石膏、杏仁、羌活、葶苈子、贯众、地龙、徐长卿、藿香、佩兰、苍术、云苓、生白术、焦麦芽、焦山楂、焦神曲、厚朴、焦槟榔、草果、生姜)和处方206(槟榔、草果、厚朴、知母、黄芩、柴胡、赤芍、连翘、青蒿、苍术、大青叶、生甘草)均是国家诊疗方案(试行第六版)中的处方,也都用于新冠肺炎轻型期,但因治则不同,前者针对寒湿郁肺证(有咯痰、胸紧憋气临床表现)而使用了生麻黄、生石膏、苦杏仁、葶苈子等宣肺化痰中药,后者针对湿热蕴肺证(有干咳痰少、咽痛临床表现)而使用了黄芩、知母、连翘、大青叶等清热解毒、滋阴凉血中药,组方用药有明显差异。

中期:处方的差异性很大。只有处方301(杏仁、生石膏、瓜蒌、生大黄、生麻黄、炙麻黄、葶苈子、桃仁、草果、槟榔、苍术)和处方306(杏仁、生石膏、瓜蒌、生大黄、生麻黄、炙麻黄、葶苈子、桃仁、草果、槟榔、苍术、姜黄、僵蚕)的处方相似度高,因为处方301和处方306分别为国家诊疗方案(试行第五版)和上海方案中针对新

冠肺炎中期患者提出的治疗方案,后者与前者相比,增加了姜黄和僵蚕2味中药,增强了祛风湿痹痛和软坚散结化痰功效,这可能与南方气候湿冷、湿邪严重有关。

重症期:处方差异性很大。该期患者症状变化大,对症治疗,需严格辨证论治,且该时期有许多中药注射剂处方,如喜炎平注射液、血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液,组方各不相同、各有优势,以应对重症期变化多端的临床症状。

危重症期:处方相似性很高。因为中医诊断属内闭外脱证,国家和各地的方案都采用了参附汤处方,回阳救逆,也可用参附注射液、生脉注射液、醒脑静注射液等用于重症支持治疗的中药注射剂。

恢复期:方剂可分为两类,一类为处方601(法半夏、陈皮、党参、炙黄芪、茯苓、藿香、砂仁)、处方602(法半夏、陈皮、党参、炙黄芪、炒白术、茯苓、藿香、砂仁、甘草)、处方603(党参、生黄芪、法半夏、陈皮、茯苓、生米仁、木香、砂仁、麦冬、丹皮、炙甘草)相似,另一类为处方604(南沙参、人参、天冬、麦冬、淡竹叶、桑叶、蝉衣、地骨皮、炒苍术、炒谷芽)与处方605(南沙参、北沙参、麦冬、西洋参、五味子、生石膏、淡竹叶、桑叶、芦根、丹参、生甘草)相似。前者组方由香砂六君丸处方加减得到,用于治疗脾胃气虚型患者。后者组方中有大量的滋阴药,如南沙参、麦冬、西洋参、地骨皮等,用于治疗气阴两虚型患者。

3.4 小结

本研究中以Apriori算法和PCA聚类分析法对防治新冠肺炎的52张处方进行了数据挖掘和处方聚类分析,结果反映了中医防治新冠肺炎的一些临床用药规律,发现了一些潜在的中药配伍规律、关联规则和组方原则。值得进一步从中医药理论和科学试验的角度对此进行研究,有助于现代中药处方的优化,可为新冠肺炎的中药治疗和新药研发提供参考。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [2] WANG M, CAO RY, ZHANG LK, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. Cell Res, 2020, 30(3): 269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
- [3] 范逸品,王燕平,张华敏,等. 试析从寒湿论治新型冠状病毒(2019-nCoV)感染的肺炎[J/OL]. 中医杂志, 2020, 61(5): 369-374. doi:10.13288/j.11-2166/r.2020.05.001.
- [4] 全国各省区中医药治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的诊疗方案分析[J/OL]. 中草药, 2020, 51(5): 1139-1146. doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.007

(收稿日期:2020-03-12)