

· 基础研究 ·

基于专利信息挖掘与验证的五味子安神
用药规律研究[△]王月茹¹, 谢伟^{2*}

1. 陕西国际商贸学院, 陕西 咸阳 712000;

2. 陕西步长制药有限公司, 陕西 咸阳 712000

[摘要] **目的:** 对五味子专利文献进行技术信息挖掘, 并统计分析具有安神功效的遣药配伍规律, 对相关研究结果进行信息验证, 以期五味子的药食效用开发及专利审查提供参考。**方法:** 通过智慧芽专利数据库检索五味子相关有效专利信息, 经过人工去噪、筛选确定分析数据样本, 利用中医药传承计算平台软件进行聚类分析, 形成用药频次、对药、角药及核心遣药配伍组成等规律结果, 并参照国家药品标准、上市产品实证及科技文献等对结果进行验证。**结果:** 在五味子安神功效的专利信息分析中发现, 对药组合五味子-酸枣仁的频次最高, 角药组合五味子-酸枣仁-远志的频次最高, 五味子-酸枣仁-丹参-地黄为五味子发挥安神功效拟合的最优组方; 在百乐眠胶囊、枣仁安神胶囊等上市中成药的组成配伍信息验证中, 五味子组方配伍发挥安神功效拟合新组方是五味子-酸枣仁-丹参-地黄, 这一结果与药品标准、上市产品及科技文献等综合信息的系统性验证完全一致。**结论:** 基于有效专利信息拟合的五味子遣药配伍规律能够为该药材的开发利用及专利性审查提供参考, 为加强中医药专利信息的挖掘和运用提供路径。

[关键词] 五味子; 专利文献; 科技文献; 药品标准; 分析挖掘; 信息验证

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)11-1916-05

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20201021001

Compatibility Regularity of Schisandrae Chinensis Fructus in Relieving the Uneasiness of Mind Based on
Patent Information Mining and VerificationWANG Yue-ru¹, XIE Wei^{2*}

1. Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xianyang 712000, China;

2. Shaanxi Buchang Pharmaceutical Co., Ltd., Xianyang 712000, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the compatibility regularity of Chinese medicines effective in relieving the uneasiness of mind by information mining and verification of patent literature on Schisandrae Chinensis Fructus to provide effective evidence for the research and development, clinical application, and patent examination of Schisandrae Chinensis Fructus. **Methods:** Patsnap was searched for relevant valid patents of Schisandrae Chinensis Fructus. After manual denoising and screening, the data samples were determined. Traditional Chinese Medicine Inheritance Computing Platform was used for clustering analysis to generate the results of drug frequency, pairwise combination, ternary combination, and core combination of drugs, which were verified according to the national drug standards, demonstration of marketed products, and scientific and technical documents. **Results:** As revealed by the analysis of patent information on tranquilization, the pairwise combination of Schisandrae Chinensis Fructus-Ziziphi Spinosae Semen and the ternary combination of Schisandrae Chinensis Fructus-Ziziphi Spinosae Semen-Polygalae Radix were highest in frequency, and the core combination of Schisandrae Chinensis Fructus-Ziziphi Spinosae Semen-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Rehmanniae Radix was the optimal prescription in relieving the uneasiness of mind. The information verification of composition of Chinese patent

[△] **[基金项目]** 陕西省中医药管理局科研项目 (SZY-KJCYC-2021-PY-009); 陕西省教育厅科研计划项目 (19JK0103); 陕西省重点研发计划项目 (2018SF-275)

^{*} **[通信作者]** 谢伟, 副主任中药师, 博士研究生, 研究方向: 知识产权法与科技法; E-mail: x-w8485@163.com

medicines such as Bailemian Capsules and Zaoren Anshen Capsules demonstrated that *Schisandrae Chinensis Fructus-Ziziphi Spinosae Semen-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma-Rehmanniae Radix* served as the new drug combination potent in relieving the uneasiness of mind, which was identical to the results of systematic verification of drug standards, marketed products, and scientific literature. **Conclusion:** The compatibility regularity of *Schisandrae Chinensis Fructus* based on the information of valid patents can provide references for the development and application of *Schisandrae Chinensis Fructus* and patent examination and inspire the patent data mining and application of traditional Chinese medicine.

[Keywords] *Schisandrae Chinensis Fructus*; patent literature; scientific literature; drug standards; analysis and mining; information verification

随着全球化理念深入人心,各业态的发展节奏明显加快,失眠成为临床常见病、多发病。其是以不能获得正常睡眠且影响日间工作及日常生活为临床特征的一类疾病。中医药是临床防治失眠的有效方法之一,能够显著增加失眠患者睡眠时间,改善睡眠质量^[1]。五味子药食两用的历史久远,《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版中收录有南、北五味子2个品种,药用基原分别为木兰科植物华中五味子 *Schisandra sphenanthera* Rehd. et Wils. 及木兰科植物五味子 *S. chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实,具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心之功效,用于久嗽虚喘、心悸失眠等^[2-3]。

“公开换保护”是专利成为合法权益的核心特征,专利信息的利用必然成为助推医药产业快速发展的有力举措。世界上最新的发明创造,90%以上是通过专利文献完整、迅速地传播,充分利用专利信息可缩短60%的研发周期,节约40%的科研经费^[4]。为此,挖掘分析已公开的五味子文献信息,对该中药的守正创新是一个值得尝试的探索。

本研究对五味子专利文献进行技术信息挖掘,并统计分析具有安神功效的遣药配伍规律,对相关研究结果进行信息验证,以期五味子的药、食效用开发及专利审查提供参照,为充分挖掘已公开技术信息提供可行路径^[5]。

1 信息来源与分析方法

1.1 信息来源

专利信息分析数据库:智慧芽 PatSnap。采用并联合方式的检索式如下:IPC (A61K36/00); CLMS_ALL (五味子); LEGAL_STATUS: (授权); ISD: [20000101 TO 20200731]; PATENT_TYPE: (发明)。

1.2 专利信息筛选

1.2.1 有效专利文献分析的信息纳入标准 1) 授权发明且法律状态有效;2) 权利要求书中至少包含五味子或南五味子;3) 专利文献所记载的制药用途必须为人用药范畴。

1.2.2 “失眠”用药规律分析的专利信息纳入标准 1) 同一组成配伍的同族专利信息,仅纳入1篇;2) 对于五味子单方专利文献不纳入样本数据来源,如五味子有效成分提取技术、含量检测方法、炮制工艺及制药新用途等;3) 因专利的地域性特征,国际专利并未遵照中医药的组方配伍规则,因此该部分专利文献不纳入范畴。

1.3 信息统计规范

避免因药物别称、炮制规格、用药部位等因素给用药配伍规律的挖掘带来不准确、不统一的影响,参照《中国药典》2020年版统一规范相关药材名称。有学者在研究中也做相应的规范处理,如双花、二花为金银花,苦杏仁为杏仁,姜半夏、法半夏为半夏,煅龙骨、煅牡蛎为龙骨、牡蛎等^[6]。

1.4 数据分析

以信息查全率和查准率为考察指标,对本研究中所构建的专利信息检索式进行反复调整,且经过人工逐一核对、去噪,运用 Excel 2010、智慧芽 PatSnap 等工具的分析统计功能,对五味子1720条有效授权发明信息进行聚类分析。

采用中国中医科学院中药研究所提供的“中医传承计算平台”(V3.0)“数据分析”功能,摸索设置聚类分析的适宜参数,挖掘其内在联系^[7-8]。五味子安神功效的用药配伍规律分析实验中,设定100%可信度区间,设置支持度为10;聚类分析模块采用无监督聚类分析的K-means算法,将K值设置为4,聚类拟合出五味子配伍实现安神功效的新组方^[9-10]。

2 结果

2.1 专利信息挖掘

截至2020年7月31日,五味子相关有效发明专利共计1720件,其中中国专利1476件,分布于中国25个省、直辖市,并呈现出“实体产业为主,高校院所为辅”的鲜明特点。具体而言,在产业实体中,天士力医药集团股份有限公司、石家庄以岭药业股份有限公司、天津中新药业集团股份有限公司、江苏康缘药业股份有限公司、江西汇仁药业股份有限公司等6家共拥有112件有效专利^[1],为当前五味子相关技术的重点专利权人,与该药材在实际市场运营的行业地位基本趋于一致,充分体现了专利信息与产业发展相辅相成的基本规则。

2.2 安神功效用药规律分析

2.2.1 关联规则 根据初步试分析的样本信息,设定“中医药传承计算平台”支持度为10,置信度为1,五味子安神功效的相关药物组成数据有573条,其中,对药组合频次 ≥ 15 次的有8个,五味子-酸枣仁组合频次最高,为52频次;角药组合频次大于等于10次有8个,五味子-酸枣仁-远志组合的频次最高,为16频次。统计结果见表1~2、图1。

表1 五味子安神功效的配伍对药组合 (频次 ≥ 5)

序号	对药组合	频次
1	五味子-酸枣仁	52
2	五味子-远志	28
3	五味子-茯苓	22
4	五味子-甘草	19
5	五味子-麦冬	19
6	五味子-人参	15
7	五味子-当归	15
8	五味子-丹参	15

表2 五味子安神功效的配伍角药组合 (频次 ≥ 10)

序号	角药组合	频次
1	五味子-酸枣仁-远志	16
2	五味子-酸枣仁-茯苓	14
3	五味子-酸枣仁-柏子仁	12
4	五味子-酸枣仁-麦冬	11
5	五味子-远志-麦冬	10
6	五味子-酸枣仁-甘草	10
7	五味子-酸枣仁-枸杞	10
8	五味子-远志-当归	10

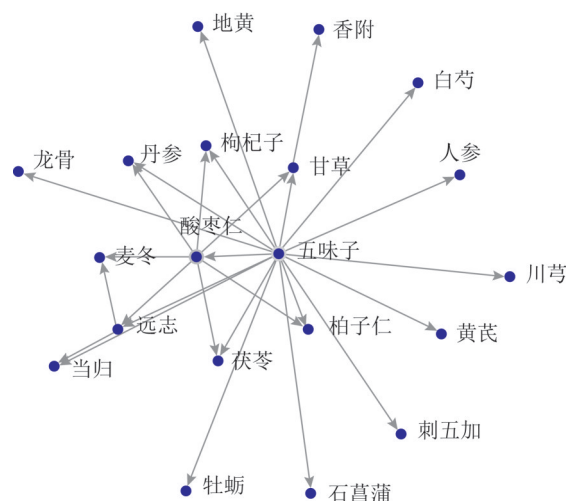


图1 五味子安神功效组合配伍的关联规则

2.2.2 聚类拟合配伍组方 通过无监督聚类分析,基于本研究有效信息,与五味子配伍拟合安神功效的组方有4个,分别为五味子-酸枣仁-丹参-地黄、五味子-酸枣仁-茯苓-远志、五味子-酸枣仁-香附-川芎、五味子-黄芪-党参-当归,其中样本数最多的配伍组合为五味子-酸枣仁-丹参-地黄,为五味子发挥安神功效的最优组方。聚类拟合曲线图见图2。

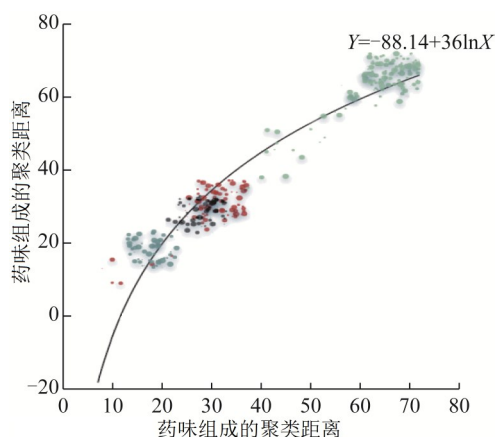


图2 五味子安神功效的聚类拟合配伍组方曲线

3 信息验证

对所挖掘的专利价值信息,如五味子安神功效用药配伍规律等,择取具有安神功效的国家药品标准及上市中成药予以实证验证,以便更好地揭示出“权利-技术-经济”之三位一体循环联动的客观规律。在上述验证中,遵循平行比对原则,具体相关的验证信息纳入、排除及药味规范等内容,与1.2、1.3项下要求相同。

3.1 药品标准具有安神功效的制剂验证

经信息梳理,排除相同组方不同剂型及五味子单方制剂等因素,在《国家中成药标准汇编》^[12]《国家药品标准新药转正标准》^[13]中,包含五味子发挥安神功效的成方制剂有79个,共涉及162味中药。遵照平行、单独比对原则,设置同等的录入规则及置信度,对所述药品标准样本进行数据分析及模型拟合,结果见表3~4及图3。

表3 五味子实现安神功效的配伍对药组合频次(频次≥29)

序号	对药组合	频次
1	五味子-地黄	51
2	五味子-麦冬	38
3	五味子-茯苓	38
4	五味子-远志	37
5	五味子-当归	33
6	五味子-丹参	32
7	五味子-酸枣仁	30
8	五味子-甘草	29

表4 五味子实现安神功效的配伍角药组合(频次≥21)

序号	角药组合	频次
1	五味子-地黄-茯苓	30
2	五味子-地黄-远志	27
3	五味子-茯苓-远志	26
4	五味子-地黄-麦冬	24
5	五味子-远志-麦冬	23
6	五味子-远志-当归	23
7	五味子-酸枣仁-地黄	22
8	五味子-酸枣仁-远志	21

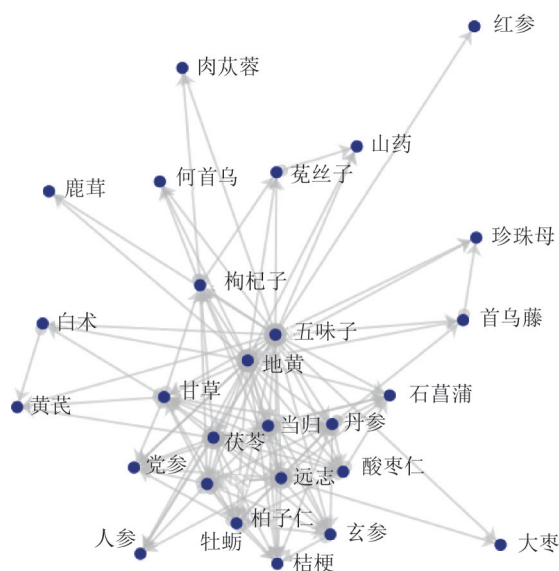


图3 五味子安神功效组合配伍的关联规则-药品标准验证

进一步分析表4~5、图3可知,与五味子配伍发挥安神功效的对药组合中,频次≥29的8对组合中有7对组合与上述专利文献所公开的信息完全一致,如五味子-酸枣仁、五味子-远志、五味子-麦冬、五味子-茯苓等;五味子配伍实现安神功效的角药组合中,其频次≥21的8个组合中3个组合与五味子专利文献信息分析结果完全一致,有五味子-酸枣仁-远志、五味子-远志-麦冬、五味子-远志-当归,充分验证了相关信息内容的一致关联性。

同时,对上述药品标准中记载的79个安神复方中药制剂,通过K-means算法进行无监督聚类分析,K值设置为4,拟合出其安神功效的新配伍组方,有五味子-酸枣仁-丹参-地黄、五味子-地黄-茯苓-当归、五味子-天麻-麦冬-人参、五味子-酸枣仁-麦冬-地黄,其中核心新组方五味子-酸枣仁-丹参-地黄与本研究中专利信息挖掘拟合组方完全一致。具体拟合曲线结果见图4。

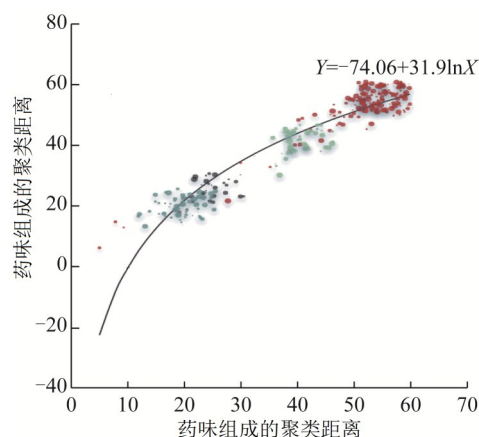


图4 五味子安神功效的聚类拟合配伍组方曲线-药品标准验证

3.2 上市安神中成药产品验证

根据“米内网”数据检索分析发现,2019年,我国上市销售的安神补脑类中成药,在全国公立医疗机构销售总额约32亿元,其中销售额排名前10的中成药产品中,组方包含五味子的有5个,分别是百乐眠胶囊(3亿元)、清脑复神液(2.7亿元)、枣仁安神胶囊(1.5亿元)、九味镇心颗粒(9800万元)、参芪五味子片(8000万元),上述5个中成药产品总计销售额占比约28%。其中除了清脑复神液有广州花城药业有限公司和四川中方制药有限公司2家生产企业外,其余4个产品均为独家品种,生产企业依次分别是扬子江药业集团有限公司、国药集

团同济堂制药有限公司、北京北陆药业股份有限公司和康县独一味生物制药有限公司。

对上述5个安神制剂处方组成进行分析,且与本研究五味子专利文献聚类拟合的配伍组成比较,其中,百乐眠胶囊组方配伍中包括了五味子-酸枣仁-丹参-地黄、五味子-酸枣仁-茯苓-远志拟合组方;清脑复神液组方配伍中包括了五味子-酸枣仁-丹参-地黄、五味子-酸枣仁-茯苓-远志拟合组方;九味镇心颗粒组方配伍中包括了五味子-酸枣仁-茯苓-远志拟合组方;枣仁安神胶囊由五味子、酸枣仁和丹参3味药配伍组成,亦完全被五味子-酸枣仁-丹参-地黄拟合组方所包含;参芪五味子片由五味子、黄芪、党参和酸枣仁配伍组成,部分被五味子-黄芪-党参-当归拟合组方所包含,其中,酸枣仁则是专利信息中所揭示出的用于安神功效的高频次药材。

4 讨论

通过中国知网和国家专利数据库检索分析,2017—2019年公开发表的医药主题科技文献分别是63万、65万、64万多篇;2017—2019年公开医药主题的专利文献52万多件。可见,科技文献和专利文献是新时代下医药科学研究成果表征的重要载体,蕴藏着丰富的可被挖掘利用的有价值信息。据此,本研究以产业化应用为导向,经过专利文献、药品标准、产业化3个维度交互性验证,挖掘分析形成诸如“五味子-酸枣仁-丹参-地黄”安神配伍组合,对五味子安神的临床应用提供可靠依据,为中药专利信息提供一种经产业化验证的利用模式。

当前,中医药专利授权及确权审查规则未形成统一规则,特别是中药复方中遣药配伍的创造性评判问题,已成为专利申请人、审查员及相关公众争议的焦点。因此,本研究所述有关五味子的遣药配伍规律是完全遵照中医药理论指导,且经过市场、标准、文献等信息验证的挖掘信息,其公开后可变成遵循“中医药本色”的现有技术,为“非显而易见性”的创造性评判提供一种较为折中、可信服的专利性评价蓝本。

“剂量是中医药的不传之秘”是业内共识。专利

文献是一种合法私有权利的背书,为此,对于剂量这一重要的权益保护点,大多设置了多重且复杂的隐藏式的信息记载,这一特征是其与科技文献信息的主要区别之一。本研究前期对于剂量配比也尝试进行了相应的梳理、统计,由于拟分析用药剂量信息较为复杂,需要更进一步的筛选和分析比对,对此将在后续研究中再予以完善分析。

参考文献

- [1] 刘杰,徐剑,郭江涛.五味子活性成分及药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(11):206-215.
- [2] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2017:107.
- [3] 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,2020:68,255.
- [4] 孙红卫.浅谈专利信息的情报价值[J].科技情报开发与经济,2006(5):99-101.
- [5] 郭海波,王慧.酸枣仁汤治疗失眠现代机制研究进展与探讨[J].中华中医药学刊,2019,37(12):2963-2966.
- [6] 孙志新,张盼盼,高武霖,等.基于中医传承辅助平台的现代中医药治疗心悸的用药规律分析[J].中国中药杂志,2017,42(2):385-389.
- [7] 魏裕涛,余艾颢,张晓,等.治疗溃疡性结肠炎中药发明专利技术信息挖掘[J].中国中医药信息杂志,2020,27(8):92-97.
- [8] 马金鑫,李敬华,王凤云,等.基于数据挖掘的《普济方》治疗泄泻用药规律分析[J].中国中医药信息杂志,2020,27(7):99-102.
- [9] 郭建波,何庆勇,王阶,等.基于国家专利的中药复方治疗风湿性心脏病用药规律研究[J].中国中医药信息杂志,2020,27(6):96-100.
- [10] 但文超,何庆勇,王阶,等.基于国家专利的中药复方调治病毒性心肌炎用药规律研究[J].中国中医药信息杂志,2019,26(7):94-98.
- [11] 王月茹,谢伟.五味子产业专利信息分析[J].中国科技信息,2020(13):17-18.
- [12] 国家药品监督管理局.国家中成药标准汇编[M].北京:国家药品监督管理局,2002.
- [13] 国家药典委员会.国家药品标准新药转正标准[M].北京:人民卫生出版社,2003.

(收稿日期:2020-10-21 编辑:田苗)