基于中医传承计算平台分析肖纯治疗不寐用药规律

卢茵茵，庄逸洋，郭远明，毕尚青，肖纯

广州中医药大学附属宝安中医院，广东 深圳 518133

［摘要］**目的：**基于中医传承计算平台（V3.0）探讨肖纯教授治疗不寐的用药规律。**方法：**收集2015年1月—2021年2月于肖纯教授门诊治疗的不寐患者的病历，依托中医传承计算平台（V3.0），采用关联规则、k均值聚类算法等方法统计分析药物的使用频次，四气、五味、归经频次，药物组合等。**结果：**纳入590首处方，共使用163味中药，药物总频次11 403次。四气：出现频次排在前3位的分别是温性、平性、寒性。五味：出现频次排在前3位的分别是甘味、辛味、苦味。归经：出现频次排在前2位的归经分别是脾经、心经。26味高频药物中，使用频次排在前10位的分别为党参、当归、黄连、酸枣仁、桂枝、干姜、大枣、附子、白术及细辛。药物组合：使用频次排在前3位的分别为党参-当归、党参-黄连、当归-黄连。通过关联规则分析，得到29个高频药物组合以及29条药物核心关联规则，进一步提取出3个核心组合。**结论：**肖纯教授辨治不寐以调和阴阳为治则，以益气安神、温阳清心兼以活血养血为主要治法。

［关键词］不寐；失眠；中医传承计算平台（V3.0）；数据挖掘；用药规律；肖纯

［中图分类号］R256.23 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）20-0012-06

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.20.003

Medication Rules of XIAO Chun in Treating Sleepless Based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Computing Platform

LU Yinyin, *ZHUANG Yiyang*, *GUO Yuanming*, *BI Shangqing*, *XIAO Chun*

Baoan Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518133, China

Abstract: Objective: To explore the medication rules of Professor XIAO Chun in treating sleepless based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Computing Platform (V3.0). **Methods:** Medical records of sleepless patients treated in Professor XIAO Chun Outpatient Department from January 2015 to February 2021 were collected. Relying on the Traditional Chinese Medicine Inheritance Computing Platform (V3.0), medication rules and K-means clustering algorithm were used to statistically analyze the frequency of herbal use, four natures, five flavors, channel entry and herbal combination. **Results:** A total of 590 prescriptions were included, and 163 Chinese herbs were used, and the total frequency of herbs was 11 403 times. In terms of four natures, the top 3 were warm, mild and cold. In terms of five flavors, the top 3 were sweet, acrid and bitter. In terms of channel entry, the top 2 were the spleen channel and the heart channel. Among the 26 high-frequency herbs, the top 10 were Codonopsis Radix, Angelicae Sinensis Radix, Coptidis Rhizoma, Ziziphi Spinosae Semen, Cinnamomi Ramulus, Zingiberis Rhizoma, Jujubae Fructus, Aconiti Lateralis Radix Praeparata, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma and Asari Radix et Rhizoma. In terms of herbal combination, the top 3 were Codonopsis Radix-Angelicae Sinensis Radix,

［收稿日期］2022-07-09
［修回日期］2023-07-09
［基金项目］广东省名中医传承工作室建设资助项目（粤中医办函〔2020〕1号）
［作者简介］卢茵茵（1993-），女，医学硕士，主治中医师，E-mail：luyinyin@gzucm.edu.cn。
［通信作者］肖纯（1962-），男，主任中医师，E-mail：xiaochun1962@qq.com。

Codonopsis Radix–Coptidis Rhizoma，and Angelicae Sinensis Radix–Coptidis Rhizoma. Through association rule analysis， 29 high– frequency herbal combinations and 29 core association rules of herbs were obtained，and 3 core combinations were further extracted. **Conclusion**：In the syndrome differentiation and treatment of sleepless， Professor XIAO Chun's treatment principle is to harmonize yin and yang，supplemented by the main treatment of boosting qi and calming mind，warming yang and clearing heart heat，and invigorating blood and nourishing blood.

Keywords：Sleepless；Insomnia；Traditional Chinese Medicine Inheritance Computing Platform (V3.0)；Data mining；Medication rule；XIAO Chun

失眠归属于中医学不寐范畴，是以入睡困难、夜间睡眠维持困难、早醒、睡眠时长减少、睡眠质量下降为主要表现的睡眠障碍性疾病，是当代社会常见、高发的生理心理疾病。镇静安眠类药物治疗失眠早期有较好效果，但长期服用，不可避免会出现依赖性甚至成瘾性、肝肾毒性、疗效降低等种种弊端[1]。

肖纯教授是广东省名中医、全国优秀中医临床人才、广东省重点专科(老年病)学科带头人，在中医药治疗神经系统疾病领域有很深的造诣，在辨治不寐方面有独到的经验，擅长古方今用、化裁衍生，将各家学说与临证经验融会贯通，屡起沉疴，并留有大量值得研究的临床医案。本研究依托中医传承计算平台(V3.0)分析肖纯教授辨治不寐的用药规律，以期为深入挖掘、研究传承、推广应用肖纯教授治疗不寐的用药规律、学术思想及成果转化提供可靠的数据支持。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 符合《中医内科学》[2]中不寐的诊断标准和《中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)》[3]中失眠的诊断标准；病历书写完整，中医证型、治法、方药组成明确；依据《中医病证诊断疗效标准》[4]评估为治愈或好转的病例。

1.2 排除标准 继发于其他器质性疾病的患者；用药并非主治不寐。

1.3 一般资料 研究资料来源于2015年1月—2021年2月在广州中医药大学附属宝安中医院名医工作室肖纯教授门诊治疗不寐患者病历。纳入符合筛选标准的合格处方590首。

2 研究方法

2.1 数据库建立与数据核对 依据《中华人民共和国药典：一部》[5]，统一药材名称。由1位研究人员将590首处方录入中医传承计算平台(V3.0)，并由双人复核以确认录入的信息准确，形成肖纯教授诊疗不寐的处方数据库。

2.2 数据分析方法 通过中医传承计算平台(V3.0)的“数据分析”模块，采用频数频率统计分析、关联规则、k均值聚类算法等无监督数据挖掘方法，统计分析药物的使用频次，四气、五味、归经的出现频次、频率、高频药物组合等。其中四气、五味、归经的频率=频次/总频次。通过方剂分析界面，设置“支持度个数为380、置信度为0.98、聚类个数为3”的模式进行组方规则分析及聚类分析。

3 研究结果

3.1 药物使用频次统计结果 见表1。590首处方共涵盖163味药物，药物使用总频次为11 403次。使用频次≥180次的药物共有26味。

3.2 药物四气分布统计结果 见表2。出现频次排在前3位的分别是温性、平性、寒性。

3.3 药物五味分布统计结果 见表3。出现频次排在前3位的分别是甘味、辛味、苦味。

3.4 药物归经分布统计结果 见表4。出现频次排在前2位的分别是脾经、心经。

3.5 高频药物组合统计结果 见表5。分析得出29对高频药物组合，使用频次排在前3位的分别是党参–当归、党参–黄连、当归–黄连。

3.6 药物核心关联规则统计结果 见表6。分析得出29条药物核心关联规则，关联规则排在前6位的分别是当归、干姜→党参；黄连、附子→当归；党参、细辛→党参；附子→党参；当归、附子→党参；黄连、干姜→党参。

3.7 核心药物组合统计结果 基于k均值聚类算法

与回归模型对药物进行聚类分析，得到3个核心组合，详见表7。同时得到方剂聚类分析kmeans算法聚类图及kmeans算法回归模拟图，见图1、图2。

表1 药物使用频次统计结果

序号	药物	频次(次)	序号	药物	频次(次)
1	党参	542	14	木香	344
2	当归	532	15	赤芍	322
3	黄连	435	16	桔梗	302
4	酸枣仁	424	17	生姜	291
5	桂枝	416	18	黄芩	270
6	干姜	406	19	肉桂	260
7	大枣	400	20	丹参	244
8	附子	391	21	甘草	242
9	白术	387	22	徐长卿	233
10	细辛	387	23	茯神	218
11	黄柏	374	24	辛夷	216
12	花椒	354	25	吴茱萸	195
13	首乌藤	347	26	乌梅	189

表2 药物四气分布统计结果

四气	频次(次)	频率(%)
温	4 847	43.94
平	2 706	24.53
寒	2 008	18.20
热	1 267	11.49
凉	202	1.83

表3 药物五味分布统计结果

五味	频次(次)	频率(%)
甘	5 306	32.62
辛	5 219	32.09
苦	4 582	28.17
酸	1 013	6.23
咸	145	0.89

表4 药物归经分布统计结果

归经	频次(次)	频率(%)	归经	频次(次)	频率(%)
脾经	6 694	20.11	胆经	1 704	5.12
心经	5 561	16.70	大肠经	1 451	4.36
胃经	4 466	13.42	膀胱经	882	2.65
肺经	4 427	13.30	三焦经	383	1.15
肝经	4 066	12.21	小肠经	280	0.84
肾经	3 276	9.84	心包经	100	0.30

表5 高频药物组合统计结果(支持度个数≥380次)

序号	药物组合	频次(次)	序号	药物组合	频次(次)
1	党参-当归	510	16	当归-干姜	389
2	党参-黄连	414	17	党参-附子	389
3	当归-黄连	413	18	党参-当归-大枣	388
4	党参-当归-黄连	407	19	当归-附子	387
5	党参-酸枣仁	406	20	党参-黄连-干姜	387
6	党参-桂枝	404	21	当归-干姜	386
7	当归-酸枣仁	400	22	党参-当归-干姜	386
8	党参-干姜	399	23	当归-黄连-干姜	385
9	当归-桂枝	397	24	党参-当归-附子	383
10	党参-大枣	395	25	党参-当归-黄连-干姜	382
11	党参-当归-酸枣仁	393	26	当归-细辛	381
12	党参-当归-桂枝	392	27	党参-细辛	380
13	黄连-干姜	392	28	党参-当归-细辛	380
14	当归-大枣	391	29	黄连-附子	380
15	党参-黄连-干姜	391			

表6 药物核心关联规则统计结果(置信度≥0.98)

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
1	当归、干姜→党参	1	16	细辛→党参	0.99
2	黄连、附子→当归	1	17	当归、细辛→党参	0.99
3	党参、细辛→党参	1	18	党参、附子→当归	0.99
4	附子→党参	1	19	大枣→党参	0.99
5	当归、附子→党参	1	20	党参、当归、干姜→黄连	0.99
6	黄连、干姜→党参	1	21	党参、附子→黄连	0.98
7	当归、黄连、干姜→党参	0.99	22	党参、大枣→当归	0.98
8	当归、干姜→党参	0.99	23	党参、黄连→当归	0.98
9	干姜→党参	0.99	24	黄连、干姜→当归	0.98
10	附子→当归	0.99	25	大枣→当归	0.98
11	当归、大枣→党参	0.99	26	当归、酸枣仁→党参	0.98
12	细辛→当归	0.99	27	党参、干姜→黄连	0.98
13	当归、桂枝→党参	0.99	28	党参、黄连、干姜→当归	0.98
14	当归、黄连→党参	0.99	29	桂枝→党参	0.98
15	当归、干姜→黄连	0.99			

表7 核心药物组合统计结果

序号	核心组合
1	党参-当归-大枣-白术-酸枣仁
2	当归-党参-黄连-桂枝-附子
3	党参-当归-桂枝-干姜-细辛

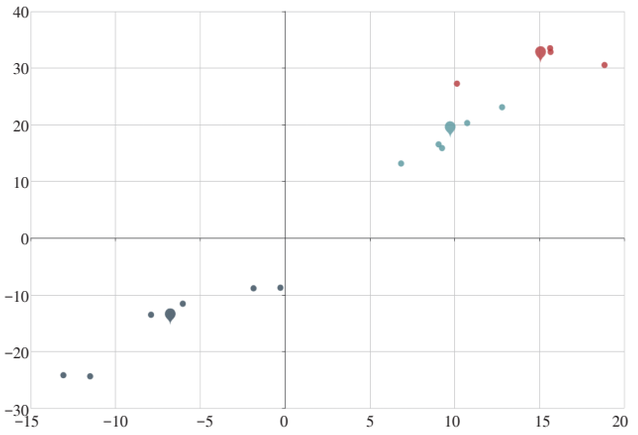


图 1　聚类分析 kmeans 算法聚类图

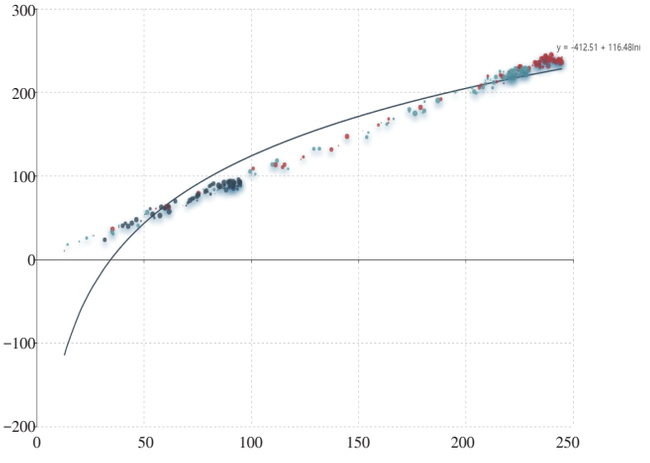


图 2　聚类分析 kmeans 算法回归模拟图

4　讨论

从中医学角度分析，不寐的病因病机纷繁复杂，与脏腑、阴阳、气血、经络密切相关，可因饮食不节、劳逸失调、情志不畅、体弱瘥后等原因导致阴阳失衡而酿成本病。《灵枢·口问》曰：“阳气尽，阴气盛，则目瞑；阴气尽而阳气盛，则寤矣。”认为睡眠为阴所主，觉醒为阳所主，阴阳消长决定人的寤寐。仲景先师继承《黄帝内经》的营卫、阴阳理论，并与六经、脏腑辨证体系融合，认为引起不寐的病因有虚实之别：虚则五脏精伤、营血虚少；实则邪气内扰，涵盖外邪入侵和(或)内邪相干。张景岳辨治不寐崇尚虚实辨证，一为邪气扰神，神不得安。《景岳全书》云：“凡如伤寒、伤风、疟疾之不寐者，此皆外邪深入之扰也；如痰，如火，如寒气、水气，如饮食忿怒之不寐者，此皆内邪滞逆之扰也。”提出内外之邪均可引起不寐。二为精血营气虚衰，阴阳水火不济，均可导致神不得安。《景岳全书》云：“血虚则无以养心，心虚则神不守舍……以致终夜不寐，及忽寐忽醒，而为神魂不安等证。”王清任在《医林改错》中提到：“夜不安者，将卧则起，坐未稳，又欲睡，一夜无宁刻。重者满床乱滚，此血府血瘀。”首创不寐的活血化瘀治法。近现代，医家对不寐的理解、认识有了更加丰富的发展。国医大师颜德馨认为失眠多因脏腑逆乱，邪气阻滞，引发阴阳失衡，营卫气血逆乱，心肾不交所致，因此治宜调畅脏腑气血，且久病必治瘀[6]。国医大师周仲瑛认为引起不寐最常见的病理因素当数郁、瘀、痰、火，以火为甚，包括实火(肝郁化火)与虚火(阴虚火旺)；五脏皆可令人不寐，特别是心、肝两脏[7]。国医大师禤国维认为，不寐的病机总属阴阳不交，主因肾水亏虚、心火亢盛，病位为心、肾，且久病必夹瘀[8]。肖纯教授继承并发展前人学术精粹，认为不寐的病位主要在心，与脾、肾、肝密切相关，病机可概括为气血阴阳失调、上热下寒，总结出益气安神、温阳清心兼以活血养血的辨治不寐大法。

药物四气、五味、归经数据挖掘结果显示，肖纯教授治疗不寐所用的药物以温性药、平性药为主，以甘、辛、苦味药为多，归脾经、心经的药物占比较高。从四气角度分析，温性药能温经散寒，如当归、桂枝、白术、细辛等，可起到推动、促进作用，“阳化气，阴成形”，使得阴阳相交，可治疗阳虚阴盛之证，亦有温补之效，可补益气血，助阳化气，而无热性伤阴之弊。平性药能平补平调，作用和缓，如党参、酸枣仁、首乌藤等，药性调和，随证配伍，性平力不平，且可针对病症、扭转病势[9]。不过用性猛攻伐之品，体现了肖纯教授对人体阳气的顾护。从五味角度分析，甘味药以补益、和中、缓急见长，如党参、当归、酸枣仁、大枣、白术等。基于肖纯教授认为不寐的发生与肝、脾相关，而甘味药能补脾虚，缓肝急，可见甘味药对治疗不寐有举足轻重的作用。吴昆《医方考》云：“五味入口，甘先入脾，参、芪、苓、术、甘草，皆甘物也，故用之以补脾。”《素问·脏气法时论》云：“肝苦急，急食甘以缓之。”辛多行散，功有解表燥湿，行气血，作用趋于升、浮[10]；辛甘化阳，可振奋、激发、调动阳气，常用的辛味药有桂枝、干姜、附子及细辛等，其中桂枝通心阳，辛散寒气，

体现了辛味药行散走窜的特点。肖纯教授常用的苦味药以黄连、黄柏为代表，苦可坚可泻，泻亢火，存阴液。辛苦共用，起辛开苦降之效，协调脾胃气机升降，条达气机，甘苦同用能补虚泻实。从归经角度分析，常用药的归经集中在脾、心两经，如归脾经的党参、干姜、大枣等，可益气健脾，补后天之本助运化；归心经的当归、黄连、酸枣仁等，可补心血、清心火、养心神，使气血运行正常，阴平阳秘，阳入阴而得以安眠。

高频药物数据挖掘结果显示，使用频次排在前10位的药物是党参、当归、黄连、酸枣仁、桂枝、干姜、大枣、附子、白术、细辛，按功效可分为补气药、温阳药、安神药、清热药、补血药，体现出肖纯教授治疗不寐以益气安神、温阳清心兼以活血养血为主要治法。党参功擅益气健脾、养心安神，现代药理学研究认为党参具有抗惊厥作用和中枢抑制作用，其抑制作用可能来自于党参多糖[11]。当归功能补血活血，为“血中之气药”，配伍活血化瘀的赤芍可治不寐之久病入络[12]。黄连性寒，可胜大热，可降心脾之火[13]。《汤液本草》云黄连“入手少阴，苦燥，故入心，火就燥也。然泻心其实泻脾也，为子能令母实，实则泻其子”，与干姜、肉桂等温热类药配合，可清上温下，共调阴阳。现代药理学研究发现，黄连中的叔胺类生物碱成分具有较强的中枢抑制作用，有镇静和催眠的效果[14]。酸枣仁养心血、补肝阴之功效尤佳，是历代众多医家喜用的安神上品。《本草经集注》载酸枣仁主“烦心不得眠”。刘莹等[15]总结文献得出，酸枣仁中的皂苷类、酸枣仁油、黄酮类及生物碱类等成分有改善睡眠的作用，并主要通过提升γ-氨基丁酸、5-羟色胺浓度来提高睡眠质量。桂枝可生发阳气，补虚和营，燮理阴阳而助眠[16]。干姜、附子、细辛均为温热之品，干姜守而不走，附子、细辛性善走窜，三者配伍，走守兼顾，强化温中散寒、回阳通脉之功，可治疗真阳虚衰、脑失所养导致的失眠，与苦味药黄连相伍，可针对上热下寒的病机温阳清心，安神助眠。现代药理学研究结果显示，细辛水煎液的乙酸乙酯提取物具有催眠的作用[17]。

本研究通过药物关联规则分析得到29个高频药物组合以及29条药物核心关联规则，进一步提取出3个核心组合，分别是党参-当归-大枣-白术-酸枣仁、当归-党参-黄连-桂枝-附子、党参-当归-桂枝-干姜-细辛。从上述数据挖掘结果可看出，肖纯教授治疗不寐的用药特点，一为重视脾胃，调补心血；二为气血同调，使得互生互助，补中有行，使得全身气机协调；三为补气温阳，清心安神。核心组合1是归脾汤的核心组合，核心组合2、3可看出颇有乌梅丸治疗不寐的内涵。归脾汤首载于《济生方》，有益气补血、健脾养心之功，能“调四脏之神志魂魄，皆归向于脾”，主治心脾气血两虚证。有研究表明，归脾汤有助于改善心脾两虚证失眠患者的睡眠质量及多导睡眠图（除快速眼动睡眠期潜伏期外）各项参数[18]。乌梅丸源于《伤寒论》，经历代发展，已由治疗蛔厥的主方扩展为治疗寒热错杂、虚实互见等厥阴病诸症，亦适用于具有上述病机的失眠患者[19]。肖纯教授使用乌梅丸遵循以下原则：一为发病或加重在凌晨1点至3点（丑时）；二为舌质偏红、苔薄白，脉弦、细或弦细；三为常有肝郁或兼犯脾的表现，如烦躁、口干苦、大便稀等[20]。有研究表明，乌梅汤联合针刺治疗不寐患者能显著提高睡眠质量、缩短入睡时间、延长有效睡眠时长，并可缓解抑郁、焦虑等不良情绪[21]。

综上所述，肖纯教授治疗不寐以调和阴阳为治则，以益气安神，温阳清心兼以活血养血为主要治法。肖纯教授治病求本，谨守病机，治疗过程离不开脏腑气血、阴阳，谨察四诊，巧妙使用药物升降浮沉、四气五味的特性，用药多使用性温、平之品，如党参、当归一类，用药类别以补气药、温阳药、安神药、清热药、补血药为主，用药归经集中在脾、心两经，并通过数据挖掘得到党参-当归等29个高频药物组合以及当归、干姜→党参等29条药物核心关联规则，进一步提取出3个核心组合，体现出重视脾胃、气血同调、清上温下的治疗特色。

本研究利用数据挖掘技术，采用人机结合的方法解析肖纯教授治疗不寐的辨治特色及用药规律，并提供重要的数据支持，但因数据挖掘方法本身仍有一定的局限性，所得用药规则和核心处方仍需进一步结合临床实践和更大量的数据去考证及评价。

[参考文献]

[1] 索琳，王佳，孙丽丽，等. 苯二氮䓬类药物：获益、风险、合理使用[J]. 中国药物依赖性杂志，2019，28(3)：163-171.

[2] 张伯礼，吴勉华. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2019.
[3] 张鹏，李雁鹏，吴惠涓，等. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版)[J]. 中华神经科杂志，2018，51(5)：324-335.
[4] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994.
[5] 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.
[6] 陈英群，陈忆，李桃桃，等. 国医大师颜德馨从气血论治失眠症学术思想撷英[J]. 上海中医药杂志，2019，53(3)：1-4.
[7] 陈婕，曹承燕，徐滢，等. 从病理因素论周仲瑛教授辨析失眠思路[J]. 辽宁中医药大学学报，2010，12(11)：67-68.
[8] 刘婵柯，范瑞强，李红毅，等. 国医大师禤国维治疗失眠经验[J]. 中国中医药信息杂志，2019，26(12)：111-113.
[9] 穆兰澄，顾成娟，徐立鹏，等. 平性药药性及应用特点[J]. 中医杂志，2017，58(1)：23-26，45.
[10] 刘永宽. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用分析[J]. 北方药学，2020，17(10)：187-188.
[11] 杨鹏飞，楚世峰，陈乃宏. 党参的药理学研究进展及其抗脑缺血再灌注损伤的机制[J]. 湖南中医药大学学报，2015，35(12)：5-10.
[12] 崔志文，张光霁. 阴阳双调药对在不寐治疗中的应用[J]. 天津中医药大学学报，2019，38(2)：130-132.
[13] 刘文泰. 本草品汇精要：上[M]. 北京：中国中医药出版社，2013：129.
[14] 黄玲. 黄连化学成分及有效成分药理活性的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2020，8(17)：136-137.
[15] 刘莹，管彤，梁昊都，等. 酸枣仁改善睡眠药理作用及其机制研究[J]. 中医药信息，2021，38(3)：82-86.
[16] 李薇薇，徐羽，刘磊，等. 桂枝临床应用八法[J]. 西部中医药，2022，35(6)：41-44.
[17] 刘美婷，王连峭，孟晶，等. 细辛的化学成分、药理及毒理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(10)：224-234.
[18] 张华，郝华，刘谦，等. 归脾汤加减联合劳拉西泮治疗心脾两虚型失眠症患者疗效及安全性[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28(24)：2652-2655.
[19] 王秀芳，牛鑫，姚娓. 乌梅丸现代临床运用和药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2023，25(3)：136-141.
[20] 王海燕，肖纯，刘嘉琪，等. 乌梅丸验案用药配伍规律的数据挖掘研究与思考[J]. 时珍国医国药，2018，29(9)：2294-2296.
[21] 冯泽慧，肖纯. 通巅疏肝针法联合乌梅汤治疗厥阴失眠的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报，2021，38(9)：1880-1886.

（责任编辑：吴凌）