

· 数据挖掘 ·

基于关联规则和复杂系统熵聚类的颜正华 诊疗失眠用药规律研究

吴嘉瑞, 张冰*, 杨冰, 陈丹
(北京中医药大学, 北京 100102)

[摘要] 目的: 基于中医传承辅助系统软件, 分析颜正华教授治疗失眠的用药经验。方法: 收集颜正华教授治疗失眠的病案, 采用关联规则 apriori 算法、复杂系统熵聚类等无监督数据挖掘方法, 确定处方中各种药物的使用频次及药物之间的关联规则, 分析颜正华教授治疗失眠的用药经验。结果: 对筛选出的 170 处方进行分析, 确定处方中药物的使用频次, 药物之间的关联规则, 挖掘出 44 个核心组合和 7 首新处方。结论: 颜正华教授治疗失眠经验丰富, 多将养心安神和重镇安神之品配合使用。中医传承辅助系统对于挖掘名老中医临床经验具有重要实用价值。

[关键词] 颜正华; 失眠; 关联规则; 聚类算法

[中图分类号] R287.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)24-0001-05

Analysis of Apriori and Clustering Algorithm on Traditional Chinese Medicine Master YAN Zheng-hua's Medication Rule in Prescriptions for Insomnia

WU Jia-Rui, ZHANG Bing*, YANG Bing, CHEN Dan
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the composing experience of professor YAN Zheng-hua for treating insomnia by traditional Chinese medicine (TCM) inheritance support system. **Method:** The prescriptions for insomnia by YAN Zheng-hua were collected, then the data were entered into TCM inheritance support system and analyzed the composing principles by using datamining methods such as revised mutual information, complex system entropy cluster and unsupervised hierarchical cluster. **Result:** Based on the analysis of 170 prescriptions, the frequency of each herb and association rules among the herbs were computed, 44 core combinations and 7 new prescriptions were mined from the database. **Conclusion:** Professor YAN Zheng-hua is good at nourishing the heart to calm the mind and tranquilizating with heavy to relieve insomnia, TCM inheritance support system can be used to analyze clinical experiences of senior TCM doctors.

[Key words] YAN Zheng-hua; insomnia; association rules; clustering algorithm

[收稿日期] 20120730(479)

[基金项目] 北京中医药大学科研创新团队项目(2011-CXTD-14);北京市自然科学基金课题(7112075);北京市中医药科技发展基金课题(JJ-2010-70);北京中医药大学自主课题(JYB22-JS020);国家科技支撑计划课题(2007BAI10B01)

[第一作者] 吴嘉瑞, 副教授, 博士, 硕士研究生导师, 从事临床中药学研究, Tel: 010-84738662, E-mail: exogamy@163.com

[通讯作者] * 张冰, 教授, 博士, 博士研究生导师, 从事临床中药学研究, Tel: 010-84738606, E-mail: zhangbing@263.net

颜正华教授是国医大师, 首都国医名师, 治验甚众, 尤擅长失眠、眩晕、胃脘痛、咳嗽等内科杂病的诊疗。本研究首先收集、整理颜正华教授治疗失眠处方, 进而基于中医传承辅助系统软件, 采用关联规则 apriori 算法、复杂系统熵聚类等无监督数据挖掘方法, 分析处方中药物的使用频次及药物之间的关联规则、处方规律, 探讨颜正华教授治疗失眠的用药经验, 希冀为阐明颜正华教授失眠用药思想提供参考。

1 资料与方法

1.1 处方来源与筛选 本研究以 2005 至 2010 年

颜正华教授在北京中医药大学国医堂出诊处方为来源进行筛选,以《中医内科学》教材失眠主要症状为评判标准,共筛选失眠处方 170 首。

1.2 分析软件 “中医传承辅助系统(V1.1)”软件,由中国中医科学院中药研究所提供。

1.3 处方的录入和核对 将上述筛选后的处方录入“中医传承辅助系(V1.1)”。录入完成后,由双人负责数据的审核,以确保数据的准确性。通过“中医传承辅助系统(V1.1)”软件中“数据分析”模块中的“方剂分析”功能,进行用药规律挖掘^[1-3]。

1.4 数据分析

1.4.1 提取数据源 在“中医疾病”项中输入“失眠”,提取出治疗失眠的全部方剂。

1.4.2 频次统计分析 将失眠方剂中每味药的出现频次从大到小排序,并将“频次统计”结果导出。

1.4.3 组方规律分析 “支持度个数”(表示在所有药物中同时出现的次数)分别设为 30,“置信度”设为 0.8 和 0.9,按药物组合出现频次从大到小的顺序进行排序;“规则分析”分析所得的规则。

1.4.4 新方分析 首先进行聚类分析(核心算法包括改进的互信息法、复杂系统熵聚类),在聚类分析前,先选择合适的相关度和惩罚度,然后点击“提取组合”按钮,发现新组方(基本算法是无监督的熵层次的聚类),并可以实现网络可视化展示^[4-6]。

2 结果

2.1 用药频次 对颜正华教授 170 首失眠处方中的药物频次进行统计,使用频次 > 20 的有 39 味药,使用频次前 5 位分别是炒枣仁、夜交藤、生龙骨、生牡蛎、丹参。见表 1。

表 1 失眠病方剂中频次 > 20 的药物

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	炒枣仁	134	21	枳实	28
2	夜交藤	106	22	珍珠母	27
3	生龙骨	86	23	焦三仙	26
4	生牡蛎	79	24	酸枣仁	26
5	丹参	77	25	香附	26
6	远志	52	26	枳壳	25
7	茯苓	52	27	党参	25
8	白芍	50	28	黄芪	24
9	柴胡	48	29	乌药	24
10	赤芍	45	30	石菖蒲	23
11	合欢皮	42	31	川芎	22
12	百合	41	32	牡丹皮	22
13	麦冬	39	33	清半夏	22

续表 1

序号	药物	频次	序号	药物	频次
14	柏子仁	39	34	红参	22
15	炒枳壳	37	35	生地黄	21
16	栀子	35	36	鸡内金	21
17	当归	34	37	熟地黄	21
18	陈皮	31	38	郁金	21
19	五味子	30	39	白菊花	21
20	知母	30			

2.2 基于关联规则分析的组方规律研究 按照药物组合出现频次由高到低排序,前三位分别是“炒枣仁,夜交藤”,“丹参,夜交藤”,“生龙骨,生牡蛎,夜交藤”。见表 2。分析所得药对的用药规则,见表 3。根据同现关系,将中药之间的关联规则用网络视图方式展示,其中居于网络图中间的炒枣仁、夜交藤等均为颜老临床治疗失眠最常用中药,见图 1。

表 2 失眠病方剂中使用频次 ≥ 40 的组合

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	炒枣仁,夜交藤	84	10	丹参,炒枣仁,夜交藤	47
2	丹参,夜交藤	67	11	远志,夜交藤	46
3	生龙牡,夜交藤	63	12	丹参,珍珠母	46
4	炒枣仁,生龙牡	59	13	珍珠母,生龙牡	45
5	珍珠母,炒枣仁	58	14	炒枣仁,生龙牡,夜交藤	43
6	丹参,炒枣仁	53	15	柴胡,炒枣仁	43
7	珍珠母,夜交藤	49	16	丹参,生龙牡,夜交藤	42
8	茯苓,夜交藤	47	17	丹参,珍珠母,夜交藤	41
9	丹参,生龙牡	47	18	远志,炒枣仁	40

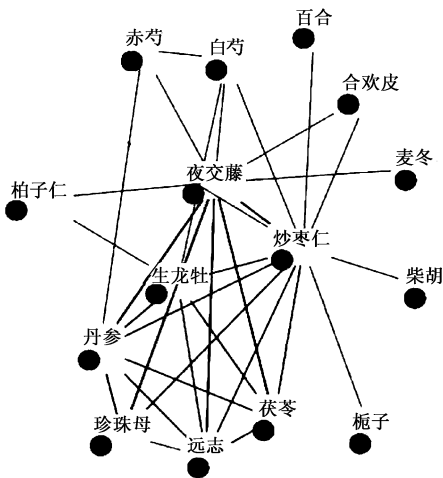


图 1 支持度 30,置信度为 0.7 的网络展示

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律研究

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 依据方剂数量,结合经验判断和不同参数提取

数据的预读,设置相关度为 8,惩罚度为 4,进行聚类分析,得到方剂中两两药物间的关联度,将关联系数 0.04 以上的药对列表。见表 4。

表 3 失眠病方剂药物组合的关联规则(置信度 >0.7)

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	茯苓,炒枣仁,夜交藤	0.973	16	赤芍,夜交藤	0.822
2	百合,炒枣仁	0.951	17	夜交藤,炒枣仁	0.792
3	丹参,茯苓,夜交藤	0.947	18	远志,炒枣仁	0.769
4	丹参,远志,夜交藤	0.921	19	茯苓,夜交藤,丹参	0.766
5	茯苓,夜交藤	0.904	20	茯苓,夜交藤,炒枣仁	0.766
6	柴胡,炒枣仁	0.896	21	远志,夜交藤,丹参	0.761
7	丹参,生龙牡,夜交藤	0.894	22	赤芍,丹参	0.761
8	丹参,珍珠母,夜交藤	0.891	23	珍珠母,炒枣仁	0.756
9	丹参,炒枣仁,夜交藤	0.887	24	生龙牡,夜交藤	0.734
10	远志,夜交藤	0.885	25	远志,丹参	0.733
11	远志,炒枣仁,夜交藤	0.875	26	茯苓,丹参	0.731
12	柏子仁,夜交藤	0.872	27	炒枣仁,生龙牡,夜交藤	0.731
13	丹参,夜交藤	0.870	28	茯苓,炒枣仁	0.729
14	合欢皮,夜交藤	0.857	29	丹参,夜交藤,炒枣仁	0.712
15	珍珠母,夜交藤,丹参	0.837			

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

药对	关联系数	药对	关联系数
夜交藤,丹参	0.093	赤芍,白蒺藜	0.047
夜交藤,茯苓	0.084	夜交藤,柏子仁	0.044
夜交藤,柴胡	0.070	红参,赤芍	0.043
丹参,赤芍	0.068	茯苓,生牡蛎	0.043
栀子,柏子仁	0.061	丹参,柏子仁	0.043
丹参,酸枣仁	0.060	茯苓,乌药	0.043
夜交藤,生龙骨	0.057	丹参,鸡内金	0.042
红参,鸡内金	0.054	茯苓,生龙骨	0.041
红参,百合	0.054	赤芍,土茯苓	0.041
茯苓,知母	0.054	赤芍,熟地黄	0.041
红参,茯苓	0.051	赤芍,酸枣仁	0.040
知母,柏子仁	0.051	赤芍,香附	0.040
茯苓,鸡内金	0.049	乌药,柏子仁	0.040
茯苓,百合	0.049		

2.3.2 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析 以改进的互信息法的药物间关联度分析结果为基础,按照相关度与惩罚度约束,基于复杂系统熵聚类,演化出 3~4 味药核心组合。见表 5。

表 5 基于复杂系统熵聚类的治疗失眠的核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	茯苓,夜交藤,芡实	23	枳实,芡实,红参
2	茯苓,芡实,红参	24	炒薏苡仁,珍珠母,砂仁
3	茯苓,丹参,石决明	25	炒薏苡仁,珍珠母,炙甘草
4	茯苓,赤芍,百合	26	炒薏苡仁,陈皮,炒神曲
5	白芍,石决明,白菊花	27	炒薏苡仁,炒神曲,砂仁
6	生牡蛎,夜交藤,莲子心	28	夜交藤,焦三仙,鸡内金
7	生牡蛎,莲子心,茯神	29	石决明,制首乌,天麻
8	生薏苡仁,桂枝,煅磁石	30	炒枣仁,酸枣仁,益母草
9	党参,炒薏苡仁,砂仁	31	陈皮,炒神曲,炒枳壳
10	党参,炒薏苡仁,炙甘草	32	炒神曲,砂仁,炒枳壳
11	党参,炙甘草,炒白术	33	炒神曲,炒枳壳,炒麦芽
12	钩藤,青皮,牛膝	34	天麻,泽泻,杜仲
13	黄芩,炒山栀,茯苓	35	白菊花,桑寄生,枸杞子
14	当归,黄芪,盐黄柏	36	茯苓,夜交藤,丹参,百合
15	当归,黄芪,盐知母	37	远志,丹参,茯苓,栀子
16	当归,仙灵脾,盐知母	38	夜交藤,知母,丹参,栀子
17	当归,珍珠母,大枣	39	夜交藤,丹参,百合,栀子
18	乌药,知母,茯苓	40	柴胡,丹参,茯苓,栀子
19	生龙牡,炒枣仁,丹参	41	柴胡,丹参,百合,栀子
20	生龙牡,炒枣仁,酸枣仁	42	山萸肉,熟地黄,泽泻,山药
21	生龙牡,炒枣仁,柏子仁	43	知母,丹参,茯苓,栀子
22	怀牛膝,炒枣仁,益母草	44	珍珠母,炙甘草,炒白术,大枣

2.3.3 基于无监督熵层次聚类的新处方分析 在以上核心组合提取的基础上,运用无监督熵层次聚类算法,得到 7 个新处方,见表 6。

表 6 基于熵层次聚类的治疗失眠新处方

序号	候选新处方
1	丹参,茯苓,远志,栀子
2	党参,炒薏苡仁,炙甘草,炒神曲,砂仁
3	当归,珍珠母,大枣,炙甘草,炒白术
4	生龙牡,炒枣仁,夜交藤,柏子仁
5	怀牛膝,炒枣仁,益母草,夜交藤
6	石决明,制首乌,天麻,泽泻,杜仲
7	夜交藤,知母,丹参,栀子,百合

3 讨论

本研究应用中医传承辅助系统软件,运用关联规则和聚类算法分析颜正华教授治疗胃脘痛的用药经验。经过关联算法分析,提炼出颜教授治疗胃脘痛常用的药物有炒枣仁、夜交藤、生龙骨、生牡蛎、珍珠母、丹参、远志、茯苓、白芍、柴胡、赤芍、合欢皮、百合、麦冬、柏子仁、栀子等,这些药物多具有安神、补益、理气、清热的等作用,显示出治疗失眠用药的集中性。本研究得到颜正华教授治疗失眠常用药物组合有:①炒枣仁、夜交藤;②丹参、夜交藤;③生龙牡、夜交藤;④炒枣仁、生龙牡;⑤珍珠母、炒枣仁;⑥丹参、炒枣仁;⑦珍珠母、夜交藤;⑧茯苓、夜交藤等。经过聚类算法分析,常用药对包括:夜交藤-丹参,夜交藤-茯苓,夜交藤-柴胡,丹参-赤芍,栀子-柏子仁等。基于复杂系统熵聚类的核心组合包括茯苓-夜交藤-芡实,茯苓-芡实-红参,茯苓-丹参-石决明,茯苓-赤芍-百合,白芍-石决明-白菊花等。基于熵层次聚类的治疗失眠的新处方包括:①茯苓、丹参、远志、栀子;②党参、炒薏苡仁、炙甘草、炒神曲、砂仁;③当归、珍珠母、大枣、炙甘草、炒白术;④生龙牡、炒枣仁、夜交藤、柏子仁;⑤怀牛膝、炒枣仁、益母草、夜交藤;⑥石决明、制首乌、天麻、泽泻、杜仲;⑦夜交藤、知母、丹参、栀子、百合。

中医对失眠的认识源远流长,《内经》认为失眠的原因主要有两个方面,一是其他病证影响,如咳嗽、呕吐、腹满等,使人不得安卧;二是气血阴阳失和,使人不能寐。张景岳《景岳全书·不寐》较全面地归纳和总结了失眠的病因病机及其辨证施治方法,云“寐本乎阴,神其主也,神安则寐,神不安则不寐。其所以不安者,一由邪气之扰,广由营气之不足耳”颜正华教授诊疗失眠一病辨证严谨,用药精当,常将重镇安神与养心安神之品同用。其中,炒枣仁

为颜正华教授治疗失眠处方中最常用药。酸枣仁味甘,入心肝经,能养心阴、益肝血而有安神之效,为养心安神之要药,常用于心血亏虚、心失所养、神不守舍之失眠。夜交藤出现频率仅次于炒枣仁。夜交藤味甘、性平、入心肝经,功能养血安神,味甘,入心肝二经,能补养阴血、养心安神,适用于阴虚血少之失眠多梦,因药性平和,颜老多用 30 g 以取佳效。龙骨和牡蛎亦为颜老治疗失眠常用药物,其中龙骨味甘、涩,性平,归心肝肾经,功能镇静安神、平肝潜阳、收敛固涩,为重镇安神常用药。牡蛎味咸,性微寒,归肝胆肾经,功能重镇安神、平肝潜阳、软坚散结、收敛固涩,虽属平肝熄风药,但安神亦效佳,多用于心神不安、失眠多梦等症。颜老常将牡蛎与龙骨同用,意在取相须为用,增强重镇安神功效之妙。珍珠母味咸,性寒,归肝心经,功能平肝潜阳、清肝明目、镇惊安神。丹参味苦,性微寒,归心、心包、肝经,功能活血通经、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神。远志味苦、辛,性温,归心、肾、肺经,功能安神益智、祛痰开窍、消散痈肿,其性善宣泄通达,既能开心气而宁心安神,又能通肾气而强志不忘,为交通心肾、安定神智之佳品,用于心肾不交之失眠。茯苓味甘、淡,性平,归心脾肾经,功能利水渗湿、健脾、宁心安神,可用于心脾两虚,气血不足之失眠、心悸等。上述诸药,皆有安神之功,颜老临床依据具体病症特点灵活选用、配伍,并多将养心安神与重镇安神合用以获综合疗效^[7-9]。

本研究基于中医传承辅助系统平台开展颜正华教授用药规律数据挖掘研究,获得了既往传统医案整理和统计学研究未获得的新知识、新信息,为颜正华教授失眠治疗的深入挖掘和传承提供了参考。当然,应用关联规则和聚类研究得到的组方规则、核心组合和新处方等还需进一步临床验证,数据挖掘方法亦有其局限性,需结合中医药理论与实践综合分析、评价。同时,本研究过程亦表明,中医传承辅助系统为深入分析、挖掘名老中医经验提供了良好的平台,值得进一步推广和应用。

[参考文献]

[1] 杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等. 基于熵方法分析中风病方剂中药物之间关联度[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005,11(9):706.
[2] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2009,11(2):225.

生脉注射液治疗缺血性中风的临床疗效评价
——12 个相关研究的 Meta 分析

孙梁¹, 孙晨², 张根明^{3*}

(1. 莱芜市中医医院, 山东 莱芜 271100; 2. 北京市鼓楼中医医院, 北京 100009;
3. 北京中医药大学东直门医院脑病研究室, 北京 100700)

[摘要] **目的:**系统评价生脉注射液治疗缺血性中风的临床疗效。**方法:**收集生脉注射液治疗缺血性中风的随机、对照临床试验文献,按 Meta 分析要求对原始文献进行质量评估,对符合条件的有效数据进行 Meta 分析。计算治疗组与对照组的相对危险度(relative risk *RR*),评价生脉注射液治疗缺血性中风的临床疗效。**结果:**符合纳入标准的文献共 12 篇,总样本量 960 例,其中生脉组 493 例,有效 444 例,对照组 467 例,有效 351 例,合并 *RR* = 1. 20, 95% 可信区间为(1. 13, 1. 27)。**结论:**生脉注射液治疗缺血性中风,可改善患者神经功能缺损,疗效优于未使用生脉注射液组。

[关键词] 生脉注射液; 缺血性中风; Meta 分析

[中图分类号] R287. 6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)24-0005-04

Effectiveness of Shengmai Injection for Ischemic Stroke
—a Meta-analysis for 12 Relative Studies

SUN Liang¹, SUN Chen², ZHANG Gen-ming^{3*}

(1. Laiwu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Laiwu 271100, China;
2. Beijing Gulou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100009, China; 3. Department of
Encephalopathy, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To conduct a review to explore the efficacy of Shengmai injection in treating ischemic stroke. **Method:** All randomized controlled trails (RCTs) with regard to the effectiveness of the Shengmai injection for ischemic stroke were collected. The trails were analyzed and evaluated strictly by means of meta-analysis. The relative risk (*RR*) for effective rate of the Shengmai Injection for ischemic stroke was calculated.

[收稿日期] 20120816(495)

[第一作者] 孙梁, 硕士, 从事中医脑病方向, Tel:15006816112, E-mail:sunliangtcm@163.com

[通讯作者] * 张根明, 主任医师, 医学博士, 从事中医治疗脑血管病的研究, Tel:13522973039, E-mail:zhanggenming@163.com

[3] 李健, 卢朋, 唐仕欢, 等. 基于中医传承辅助系统的治疗肺癆方剂用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 254.

[4] 李健, 卢朋, 张瑞贤, 等. 中医方剂大辞典中治疗肺癆方剂用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 1.

[5] 卢笑晖, 单琦玮. 基于中医传承辅助系统分析的卢尚岭教授治疗头风病用药经验[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 5.

[6] 孙敬昌, 王燕平. 基于中医传承辅助系统的治疗水肿方剂用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 11.

[7] 吴嘉瑞, 张冰. 国医大师颜正华临床经验实录[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011. 149.

[8] 吴嘉瑞, 张冰. 颜正华失眠治验举隅[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(12): 1594.

[9] 张冰, 吴嘉瑞. 国医大师颜正华临床经验与用药思想探赜[M]. 中华中医药杂志, 2009, 24(6): 742.

[责任编辑 何伟]