

·数字中医药·

基于数据挖掘的熊继柏教授诊疗失眠模型构建研究

刘文琛¹,龚后武¹,文毅¹,姚欣艳²,晏峻峰^{1*},刘侃¹,周伟¹,张维维³,刘波⁴,李震铎⁵

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;3.深圳市宝安区中医院,广东 深圳 518133;4.广西玉林市第二人民医院,广西 玉林 537000;5.张家港市第一人民医院,江苏 张家港 215600)

[摘要] 目的 构建熊继柏教授关于失眠的辨证论治模型。方法 通过对熊继柏教授治疗失眠的162人、254例次病案进行整理,运用Weka 3.7.12软件,采用FP-Growth算法,对就诊患者中不同性别与年龄段的证候特点、方剂间配伍、证候与用方进行关联规则分析,使用SPSS 17.0软件对常用药物进行R型系统聚类分析。结果 就诊的失眠患者证候特征随年龄变化由单纯虚证或实证逐渐演变为虚实夹杂证,男性与女性的失眠证候特点各异;熊继柏教授治疗失眠的4个常用方剂组合中,黄连温胆汤与痰热内扰证相关联,黄连温胆汤合酸枣仁汤与痰热兼肝郁化火证相关联,酸枣仁汤合孔圣枕中丹与肝肾阴虚相关联,黄连温胆汤、酸枣仁汤、孔圣枕中丹3方合用与肝肾阴虚合并痰热证相关联。常用治疗失眠的药物为酸枣仁、龙齿、甘草、茯神、黄连、半夏、陈皮、竹茹、枳实、知母等,大致可分为清热化痰、重镇安神、育阴潜阳3类。**结论** 熊继柏教授辨治失眠,多责之于痰热内扰、肝郁化火、肝肾阴虚,辨证注重辨舌脉,因证选方,经方与时方灵活搭配应用。

[关键词] 失眠;数据挖掘;痰热内扰;肝郁化火;肝肾阴虚;孔圣枕中丹;熊继柏

[中图分类号]R256.23

[文献标识码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.07.020

Building a Chinese Medical Decision Model of Insomnia Based on the Experience of Prof. Xiong Jibai by Data Mining

LIU Wenchen¹, GONG Houwu¹, WEN Yi¹, Yao Xinyan², YAN Junfeng^{1*}, LIU Kan¹, ZHOU Wei¹,
ZHANG Weiwei³, LIU Bo⁴, LI Zhenduo⁵

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. Baoan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518133, China; 4. The Second People's Hospital of Yulin, Yulin, Guangxi 537000, China; 5. The First People's Hospital of Zhangjiagang, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China)

[Abstract] **Objective** To build a Chinese medical decision model of insomnia based on the experience of Prof. Xiong Jibai. **find the role of differential treatment of insomnia base on the experience of Professor Xiong Jibai.** **Methods** We first collected 162 insomnia patients were treated by Prof. Xiong in clinic, including 254 medical records. Then we established a database. Using Excel software to make syndromes, syndrome elements, prescription drug descriptive statistics. Using Weka 3.7.12 software and uses algorithms FP-Growth to find The insomnia symptom characteristics of different gender and age, among prescription compatibility, syndromes and association rules with parties were analyzed by using Weka 3.7.12 software and FP-Growth algorithms. The R-type cluster analysis of commonly used drugs were by using SPSS 17.0 software. **Results** Patients in clinic with insomnia syndrome characterized characteristic changes with age from simple deficiency or empirical gradually evolved to intermingled deficiency and excess, male and female in insomnia also has different syndrome. Four formula are commonly used in insomnia by Prof. Xiong Jibai, Huanglian Wendan decoction is correlated with the treatment of interior disturbance of phlegm heat syndrome, Huanglian Wendan decoction combined with Suanzaoren decoction are correlated with phlegm-heat syndrome and liver depression transforming into fire, Suanzaoren decoction combined with Kongsheng Zhenzhong pills can treat the syndromes related with deficiency of kidney-Yin, the combinaton of Huanglian Wendan decoction, Suanzaoren decoction and Kongsheng Zhenzhong pills are for the deficiency kidney-Yin and the

[收稿日期]2015-12-10

[基金项目] 国家中医药管理局“2012年熊继柏全国名老中医药专家传承工作室建设项目”资助;2014年湖南省研究生创新课题(CX2014B365)。

[作者简介]刘文琛,男,硕士,主要从事中医内科研究。

[通讯作者]*晏峻峰,女,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:teacheryan@qq.com。

phlegm heat syndromes. The common used drugs for insomnia are Suanzaoren, Longchi, Gancao, Fushen, Huanglian, Chenpi, Zhuru, Zhishi, Zhimu, which are assigned to removing heat-phlegm, tranquilization with heavy prescription, and nourishing Yin and suppressing the excessive Yang types of medicines. **Conclusion** Prof. Xiong Jibai treat the insomnia, which is caused by interior disturbance of phlegm heat syndrome, liver depression forming fire, Yin deficiency of liver-kidney, based on syndrome differentiation with flexible using the classical and convenient prescriptions. He focuses on the differentiation of tongue pulse and selected the prescriptions with syndromes of diseases.

[Keywords] insomnia; data mining; interior disturbance of phlegm heat syndrome; liver depression transforming into fire; liver and kidney Yin deficiency; Kongsheng Zhenzhong pills

熊继柏教授是第四、五批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师^[1],从事中医临床50余年,通晓中医经典,谙熟方药,临证善于辨证施治,因证选方,因方用药,是著名的中医专家,善治各种内科、妇科、儿科病证以及各种疑难杂证。

熊继柏教授对失眠的辨证施治得道,擅用经方,疗效显著。目前未有系统性针对其治疗失眠经验的相关文献报道。关联规则作为一种能直接显现大量数据中隐含的内在规律的数据挖掘方法,已广泛应用于名老中医经验相关的研究中。FPGrowth 算法是关联规则中较为优秀的算法,具有占用资源少,计算效率高的特点。因此,本研究通过对近年来熊教授治疗失眠的门诊病历资料采用 FP-Growth 算法进行关联规则分析,以揭示门诊就诊失眠患者的证候特点及熊继柏教授辨证用方规律。同时采用系统聚类法对熊教授常用于失眠的药物进行分析,试以直观可靠的方式阐释名老中医的临床诊疗决策思维模式。

1 对象与方法

1.1 病例来源

全部病历资料均来自 2011 年 9 月–2014 年 7 月期间在湖南中医药大学第一附属医院与长沙市百草堂中医专家门诊部熊继柏教授诊治的失眠患者,共计 162 人,254 诊次,其中单次就诊患者 117 例次,复诊患者 45 人累计 137 例次。男性患者 55 人,女性患者 107 人,平均年龄(44.95±13.88)岁。病案内容均由熊教授口授,名老中医继承工作室成员随诊记录。内容包括患者一般情况、病史、舌脉信息以及所用方名、药物加减等内容。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 根据《中药新药治疗失眠的临床研究指导原则》^[2],有关失眠的典型症状为:症状持续在 30 d 以上,症状包括入睡困难,入睡后睡而不稳,容易且多次醒来,睡眠不足 5 min;白天无精打采、昏沉欲睡。

1.2.2 西医诊断标准 根据《中国精神科学会精神疾病分类方案与诊断标准》^[3]的失眠诊断标准:几乎唯一的症状是睡眠障碍,其他症状均继发于失眠,包括难以入睡,易醒、睡眠不深、早醒、多梦、醒后感不适、醒后不易再睡、疲乏或白天困倦;上述的睡眠障碍每 7 d 发生至少 3 次,并持续 30 d 以上;引起显著苦恼的原因是失眠,或由此引起一部分精神障碍症状,或已经妨碍社会功能;不是任何一种其他的躯体或精神疾病。

1.3 纳入标准

(1)符合失眠中医、西医失眠诊断标准;(2)年龄≥18 岁;(3)排除妨碍睡眠的其他器质性病变和诱因;(4)自愿服用中医汤剂治疗者。

1.4 排除标准

(1)参照国际诊断标准,第一诊断非失眠者;(2)有妨碍睡眠的其他器质性病变,如神经系统器质性疾病、严重呼吸循环系统疾病、严重疼痛、肝病、肾病,严重皮肤瘙痒等失眠为继发性症状者;(3)以郁病、躁狂为主病的病例;(4)同时服用其他西药及中成药者。

1.5 数据预处理

所有病例信息根据病历本、跟师学习记录本建立电子医案数据库。为求所录入信息的统一性,参照中医名词术语标准^[4],并结合熊继柏教授临床使用习惯,将病例内记载的症状、四诊信息、方剂名转化为标准术语。由于熊继柏教授对于正常舌色均不另述,故以“淡红舌”替代;病历中漏载舌苔、脉象者,则将该病历予以剔除。经标准化转换后,共记载 117 个症状与体征、48 首方剂,146 味药物。

1.6 病例数据库的建立与数据挖掘

利用 Excel 表格将 254 例病历信息按就诊时间顺序纵向排列,117 个症状与体征、48 首方剂以横向排列,将每例信息分类转录入表格中,每条病案的性别、年龄、证候、方剂、药物名称用数字“1”代表“有”,“0”代表“无”进行分类。将患者年龄分段,年龄≤29 岁属青年组,年龄≥30 岁且≤44 岁属中青年组,年

龄 ≥ 45 岁且 ≤ 59 岁者属于中老年组,年龄 ≥ 60 岁属老年组。使用 weka 3.7.11 软件并采用 FP-Growth 算法,对 162 例患者首次就诊时的性别、四诊信息与年龄进行关联分析,研究不同年龄组的失眠中医证候特点;将 254 例患者四诊信息与所选方剂间关系行关联规则分析,研究失眠常用方剂组合、兼症所用方剂与四诊信息之间的相关性。使用 SPSS 17.0 软件对频数 ≥ 30 的常用药物进行 R 型系统聚类分析。数据录入、预处理、建立数据库及数据挖掘过程均由 2 人于两台计算机中输入与处理,数据预处理过程及输出结果由第 3 人监督确认其真实有效。

2 结果

2.1 门诊失眠患者证候特点

将 162 例失眠患者年龄、性别与四诊信息进行关联分析,可见男性失眠患者与黄苔、腻苔、细脉、滑脉关联度较高,中青年男性与失眠、阳痿早泄关联度较高;女性患者青年期与薄苔、黄苔、细脉关联度较高,随着年龄增大,逐渐与神疲、黄苔、腻苔、长期失眠、心烦相关联,老年女性则与头晕、颈胀痛、黄苔、滑脉相关联。见表 1。

2.2 治疗失眠主方运用规律

熊继柏教授临床上常用黄连温胆汤、酸枣仁汤合孔圣枕中丹、黄连温胆汤合酸枣仁汤、黄连温胆汤合酸枣仁汤合孔圣枕中丹 4 种组合治疗各类证型的失眠,采用关联规则分析其组方搭配规律。失眠、黄苔、腻苔、脉滑与单独使用黄连温胆汤相关联;黄连温胆汤合用酸枣仁汤较前方相比,其还与细脉、头痛有相关联关系;酸枣仁汤合孔圣枕中丹与失眠、长期失眠、心烦、细脉、数脉、薄苔、黄苔相关联,而无滑脉、腻苔;失眠、头晕、长期失眠、滑脉、黄苔、腻苔、细脉或数脉与黄连温胆汤、酸枣仁汤、孔圣枕中丹三方合用有强关联规则。熊教授尤善于以舌脉辨病性,以症状、病程定病位辩证施治,处方规律清晰明了。见表 2。

2.3 治疗失眠的兼症用方

对于常见兼症,熊教授亦予以治疗失眠主方搭配经方或古方治疗。常见兼症为口干、夜尿多、便溏、颈胀痛,分别与百合汤、缩泉丸、连朴饮、葛根姜黄散相关联。以上所有关联规则置信度均 >0.50 ,支持度 >0.03 。见表 3。

2.4 失眠用药规律

使用 SPSS 17.0 软件对频数 ≥ 30 的常用药物进行 R 型系统聚类分析,聚类方法选用 Ward 方法,

选取平方欧式距离作为相似性系数,聚类结果见图 1。结合临床分析,取距离为 10,分为 4 类时较为合理。其中竹茹、枳实、陈皮、半夏、黄连为第 1 类,多属清热化痰药,常用于失眠之痰热扰心证候明显者;酸枣仁、龙齿、甘草、茯神为第 2 类,多属宁心安神药,常用于肝阴亏虚,虚烦不寐;石菖蒲、远志、龟板、知母、川芎为第 3 类,多属交通心肾,育阴潜阳药常用于心肾不交之失眠;葛根、天麻、珍珠、琥珀、夜交藤为第 4 类,多用于久病入络,心神不宁之长期失眠患者。

3 讨论

中医学认为,阴阳失于交合,夜间阳气不能潜藏,阳不入阴则发为失眠。失眠的病机分虚实,实证多因肝郁化火、痰热内扰,虚证多见于阴虚火旺等^[5]。从熊继柏教授治疗失眠的经验总结来看,失眠证候中比较有代表性的三大四诊信息组合有:失眠、黄苔、腻苔、滑脉主痰热内扰证;失眠、薄苔、黄苔、细脉、数脉常见于肝郁化火证;疾病日久,肾阴亏虚,可见长期失眠、心烦等症状。根据失眠患者的主要症状及舌苔、脉象,可以大致推断出其所具有的证候特点。青年、中青年、中老年男性患者与黄苔、腻苔、细脉、滑脉有较强关联,表明男性失眠患者的证候特征多以痰热证或阴虚证贯穿于始终。中青年男性患者亦兼与失眠、阳痿早泄相关联,结合临床实际,表明该年龄段男性患者临幊上亦可见有肾虚、阴血不足之证。青年女性与主阴虚证的舌脉象有较强关联,随年龄增大,女性患者逐渐出现痰热与阴虚证互兼,甚则久病累及肝肾,同时兼有头晕、颈胀痛等头面经络失荣之证候。由此可见,年轻失眠患者证型较为单一,随年龄增长逐渐出现或虚或实,虚实夹杂的特点,同时男性与女性在失眠的证候类别上亦有所不同,在辨证论治上需灵活对待。

熊继柏教授认为,临床辨证施治的前提是搜集全面而仔细的中医四诊信息^[1],全方位的推断病位、病性,尤其应注重辨舌脉,症状与选方关联规则结果中判断结果最有意义规则来源于舌脉象,原因就在于此。熊教授强调论治的关键在于辨证,在辨证的基础上,做到因证选方,方证相符,尤其强调遵循古方汤头处方^[6]。其常用的方剂有黄连温胆汤、酸枣仁汤、孔圣枕中丹,其中孔圣枕中丹出自《医心方》,由龟板、龙骨、远志、石菖蒲组成,功能滋阴补肾,养心益智;黄连温胆汤出自《六因条辨》,功能清热燥湿,理气化痰;酸枣仁汤出自《金匱要略》,功能补虚养

表1 失眠人群证候特点的关联规则结果

前项目	频数	后项目	频数	置信度
男,青年	7	失眠,黄苔	7	1
男,青年	7	失眠,黄苔,腻苔	5	0.71
女,青年	13	失眠,黄苔,薄苔,细脉	7	0.54
女,青年	13	失眠,薄苔,细脉	10	0.77
中青年,男	27	失眠,黄苔,细脉	19	0.7
中青年,男	27	失眠,黄苔,滑脉	14	0.52
失眠,阳痿早泄	5	中青年,男	5	1
失眠,黄苔,细脉,腻苔,神疲	10	女,中青年	6	0.6
男,中老年	14	失眠,滑脉	11	0.79
男,中老年	14	失眠,黄苔,腻苔	8	0.57
失眠,黄苔,淡红舌,滑脉,腻苔,长期失眠	13	女,中老年	7	0.54
失眠,黄苔,细脉,长期失眠,心烦	9	女,中老年	5	0.56
失眠,黄苔,滑脉,头晕,颈胀痛	7	女,中老年	5	0.71
男,老年	7	失眠,滑脉	6	0.86
男,老年	7	失眠,黄苔	5	0.85
女,老年	19	失眠,黄苔,细脉	12	0.63
女,老年	19	失眠,黄苔,数脉	12	0.63
女,老年	19	失眠,滑脉	11	0.58

表2 失眠治疗主方关联规则结果

前项目	频数	后项目	频数	置信度
黄连温胆汤	32	失眠,黄苔,滑脉,腻苔	19	0.59
黄连温胆汤	32	失眠,滑脉,腻苔	20	0.63
黄连温胆汤合酸枣仁汤	11	失眠,黄苔,滑脉,细脉	6	0.55
失眠,黄苔,滑脉,数脉,头痛	6	黄连温胆汤合酸枣仁汤	4	0.67
失眠,黄苔,细脉,薄苔,数脉,心烦	5	酸枣仁汤合孔圣枕中丹	4	0.8
失眠,黄苔,细脉,薄苔,长期失眠	7	酸枣仁汤合孔圣枕中丹	4	0.57
酸枣仁汤合孔圣枕中丹	27	失眠,黄苔,细脉,薄苔	15	0.56
失眠,黄苔,滑脉,细脉,腻苔	32	黄连温胆汤合酸枣仁汤、孔圣枕中丹	19	1
失眠,黄苔,滑脉,腻苔,数脉	32	黄连温胆汤合酸枣仁汤、孔圣枕中丹	18	1
失眠,黄苔,滑脉,腻苔,长期失眠	13	黄连温胆汤合酸枣仁汤、孔圣枕中丹	12	0.8
失眠,黄苔,滑脉,淡红舌,细脉,薄苔,头晕	4	黄连温胆汤合酸枣仁汤、孔圣枕中丹	4	1

表3 失眠兼症治疗用方关联规则结果

前项目	频数	后项目	频数	置信度
失眠,黄苔,红舌,口干	14	百合汤	9	0.64
失眠,细脉,薄苔,夜尿多	16	缩泉丸	11	0.69
失眠,黄苔,细脉,薄苔,便溏	13	连朴饮	8	0.62
失眠,黄苔,腻苔,颈胀痛	15	葛根姜黄散	8	0.53

血,养血清热,除烦安神。熊继柏教授治疗失眠的临证用方的特点在于将经方与时方灵活搭配应用,能取得更好的疗效。

从关联规则结果可知,舌脉见舌苔黄腻、脉滑而无阴虚证见者多属痰热内扰,熊教授采用黄连温胆汤单方以清热化痰,和中安神,常加入酸枣仁、龙齿育阴潜阳,安神;舌脉见舌苔黄腻、脉细或脉数者,为

痰热阻滞兼肝失疏泄而化火,取黄连温胆汤与酸枣仁汤联合使用,以清热化痰,疏肝养血安神;失眠病程日久、心烦,舌红、苔薄黄、脉细数者,为肝肾阴亏虚,肾虚不能潜阳,故合用酸枣仁汤与孔圣枕中丹养肝益肾,宁心安神;如上症兼见头晕、舌苔黄腻、脉滑,即合并痰热证者,则将黄连温胆汤、酸枣仁汤、孔圣枕中丹三方合用,共奏化痰、清(下转第90页)

- [37] Zhang L, Yu H, Zhao X, et al. Neuroprotective effects of salidroside against beta -amyloid -induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells[J]. Neurochem Int, 2010, 57(5): 547-555.
- [38] 刘平安,莫 阳,张国民,等.红景天对细颗粒物PM2.5所致急性肺损伤大鼠干预作用的研究[J].湖南中医学院学报,2015,35(7):5-7.
- [39] Qu ZQ, Zhou Y, Zeng YS, et al. Protective effects of a Rhodiola crenulata extract and salidroside on hippocampal neurogenesis against streptozotocin -induced neural injury in the rat [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29 641.
- [40] 董联玲,冀俊虎,杨发明,等.红景天对老年性痴呆大鼠行为学及海马区凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2008,17 (11): 567-1 569.
- [41] Kim KO, Lee KH, Kim YH, et al. Anti -apoptotic role of phospholipase D isoforms in the glutamate-induced cell death [J]. Exp Mol Med, 2003, 35(1): 38-45.
- [42] Cao LL, Du GH, Wang MW. The effect of salidroside on cell damage induced by glutamate and intracellular free calcium in PC12 cells[J]. J Asian Nat Prod Res, 2006, 8(1/2): 159-165.
- [43] Yu S, Shen Y, Liu J, et al. Involvement of ERK1/2 pathway in neuroprotection by salidroside against hydrogen peroxide-induced apoptotic cell death [J]. J Mol Neurosci, 2010, 40(3): 321-331.
- [44] Seahill RI, Wild EJ, Tabrizi SJ. Biomarkers for Huntington's disease: an update [J]. Expert Opin Med Diagn, 2012, 6 (5): 371-375.
- [45] Kumar A, Kumar Singh S, Kumar V, et al. Huntington's disease: An update of therapeutic strategies[J]. Gene, 2015, 556(2): 91-97.
- [46] Xiao L, Li H, Zhang J, et al. Salidroside protects Caenorhabditis elegans neurons from polyglutamine-mediated toxicity by reducing oxidative stress [J]. Molecules, 2014, 19(6): 7 757-7 769.

(本文编辑 匡静之)

(上接第 78 页)

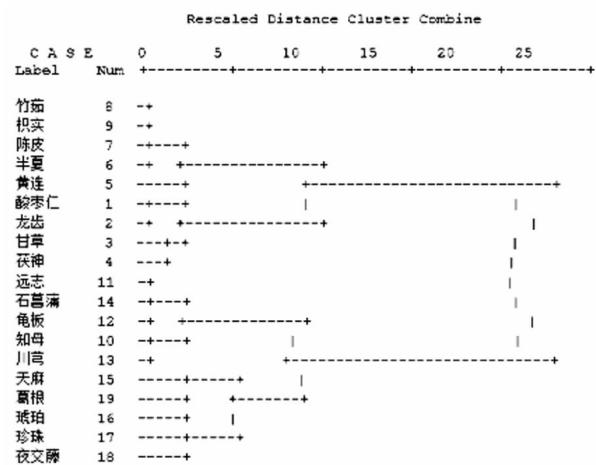


图 1 失眠常用药物系统聚类分析结果

热、育阴潜阳之功。

对于常见兼症,熊教授常在治疗失眠的主方基础上合用专方对症治疗。如口干、舌红、苔黄者,属虚热证辅以百合汤养阴清热;夜尿频多、苔薄、脉细属肾阴亏耗者予以缩泉丸固肾缩尿;舌苔薄黄、脉细、便溏属脾虚湿热者予以连朴饮理气和中;颈胀痛、舌苔黄腻属痰热瘀阻者加葛根姜黄散以通络止痛。

熊教授常用治疗失眠的药物为酸枣仁、龙齿、甘草、茯神、黄连、半夏、陈皮、竹茹、枳实、知母等。用药多用竹茹、枳实、陈皮、半夏、黄连清热化痰,酸枣仁、龙齿、甘草、茯神宁心安神,石菖蒲、远志、龟板、

知母交通心肾,并用葛根、天麻、珍珠、琥珀、夜交藤通经活络治疗长期失眠患者。

由于症状、四诊信息的多样性与复杂性,亦有一些能体现其辨证论治特色而频数相对较少的规则未能体现。如伴有明显焦虑、抑郁的失眠患者常用安神定志丸,肝阳上亢、阴虚火旺证常用的丹栀逍遥散等。因此,下一步应对熊教授失眠病例进行长期收集、整理,构建详细、规范、大样本的失眠电子病历,并灵活运用证素辨证^[7]等研究手法,结合可穿戴设备等睡眠监测手段,应用高级统计方法对其进行挖掘研究,探索证候、证素、遣方用药的规律,进一步指导临床治疗,提高临床疗效。

参考文献:

- 从经典到临床,熊继柏《内经》与临证治验 13 讲[M].北京:人民卫生出版社,2012,7,159
- 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- 中华医学会精神科学会.中国精神疾病分类方案与诊断标准[M].第 2 版.南京:南京大学出版社,1995.69-72.
- 中医药学名词审定委员会.中医药学名词 2004[EB/OL]. <http://www.ctccm.com.cn/zyyjbmc04.htm>.
- 田德禄,等.中医内科学 [M].北京:人民卫生出版社,2010:125-130.
- 贺毅林.熊继柏教授临证辨治用方特点浅析 [J].中医药导报,2006,12(8):24-25,36
- 李建超,彭俊,彭清华,等.证素及证素辨证研究的思考[J].湖南中医药大学学报,2016,02:3-8.

(本文编辑 贺慧娥)