

·数字中医药·

本文引用：仪 凡，赵子慧，刘博文，林诗佳，张广中. 基于数据挖掘的红皮病型银屑病用药规律探究[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(2): 304-309.

基于数据挖掘的红皮病型银屑病用药规律探究

仪 凡^{1,2}, 赵子慧^{1,2}, 刘博文², 林诗佳², 张广中^{1*}

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 2. 北京中医药大学, 北京 100020

[摘要] 目的 基于数据挖掘技术探究中医治疗红皮病型银屑病的组方用药特点。方法 筛选中国知网、万方数据库、维普数据库自建库至2022年6月30日收录的中医药治疗红皮病型银屑病的临床研究文献, 使用Excel 2020和SPSS Modeler 18.0、SPSS Statistics 25.0等统计软件进行频次分析、关联规则分析、系统聚类分析。结果 共纳入中药复方91个, 包含中药104味, 药性以寒、平、温为主; 药味多属苦、甘、辛; 多归肝、肺经。前10位高频中药为生地黄、牡丹皮、赤芍、金银花、连翘、板蓝根、丹参、鸡血藤、甘草、玄参, 主要为清热药; 关联规则分析揭示常见用药组合为: 连翘-牡丹皮-生地黄、生地黄-牡丹皮、牡丹皮-赤芍, 生地黄-赤芍等; 将高频药物进行聚类分析, 发现分3个聚类效果最好。结论 红皮病型银屑病治疗以清热凉血解毒为要, 同时注重益气养阴、活血化瘀, 用药兼顾病机, 缓急并举。

[关键词] 红皮病型银屑病; 数据挖掘; 用药规律; 关联规则; 中药

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.02.021

Medication rules of erythrodermic psoriasis based on data mining

YI Fan^{1,2}, ZHAO Zihui^{1,2}, LIU Bowen², LIN Shijia², ZHANG Guangzhong^{1*}

1. Beijing Chinese Medicine Hospital of Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100020, China

[Abstract] **Objective** To study the medication characteristics of Chinese medicine in treating erythrodermic psoriasis based on data mining. **Methods** The clinical research literature on the treatment of erythrodermic psoriasis with Chinese medicine in CNKI, Wanfang Database and VIP Database was selected from their establishment days to June 30, 2022. And Excel 2020, SPSS Modeler 18.0, SPSS Statistics 25.0 were used for frequency analysis, association rule analysis and system cluster analysis. **Results** A total of 91 Chinese herbal compounds were included, involving 104 herbs. The medicinal properties were mainly cold, neutral and warm, and the medicinal flavors were mostly bitter, sweet and pungent. Medicines mainly access to the liver and lung meridians. The top 10 high-frequency Chinese medicines were Shengdihuang (Radix Rehmanniae), Mudanpi (Cortex Moutan), Chishao (Radix Paeoniae Rubra), Jinyinhua (Flos Lonicerae Japonicae), Lianqiao (Fructus Forsythiae), Banlangen (Radix Isatidis), Danshen (Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae), Jixueteng (Caulis Spatholobi), Gancao (Radix et Rhizoma Glycyrrhizae) and Xuanshen (Radix Scrophulariae), and they were mainly heat-clearing medicines. Association rule analysis revealed that the common drug combinations were: Lianqiao (Fructus Forsythiae)-Mudanpi (Cortex Moutan)-Shengdihuang (Radix Rehmanniae), Shengdihuang (Radix Rehmanniae)-Mudanpi (Cortex Moutan), Mudanpi (Cortex Moutan)-Chishao (Radix Paeoniae Rubra), Shengdihuang (Radix Rehmanniae)-Chishao (Radix Paeoniae Rubra), and others. The high-frequency drug cluster analysis found that they can be classified into three clusters for the best effects. **Conclusion** The treatment of erythrodermic psoriasis should focus on clearing heat, cooling blood and detoxify-

[收稿日期] 2022-09-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274523, 81974572)。

[第一作者] 仪 凡, 女, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治皮肤病。

[通信作者]* 张广中, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, E-mail: zhzgzh62000@126.com。

ing. At the same time, replenishing qi and nourishing yin, promoting blood circulation and removing blood stasis should also be taken into account. Moreover, the medication should be based on the pathogenesis with priorities.

[Keywords] erythrodermic psoriasis; data mining; medication rule; association rule; Chinese medicine

银屑病系由免疫介导的慢性、复发性、炎症性疾病。红皮病型银屑病是一种特殊的严重类型,又名“银屑病性红皮病”“银屑病性剥脱性皮炎”,属中医学“火丹疮”“洪烛疮”“赤和丹”“白火丹”“红皮”等范畴^[1],常由寻常型银屑病发展而来,常因急性期使用刺激性强的药物、长期大量使用糖皮质激素后突然停药等因素诱发^[2]。红皮型银屑病以全身皮肤弥漫性潮红、肿胀、浸润并伴有大量糠状脱屑为主要表现,常伴发热、寒战、头痛、浅表淋巴结肿大等不适症状,病程较长,易复发,红斑、水肿和剥脱性病变通常占体表面积的75%以上^[3-4],由于电解质异常和营养物质流失,严重者甚至出现多器官衰竭和死亡^[5]。临幊上多采用甲氨蝶呤、阿维A、霉酚酸酯、环孢霉素等药物治疗,均存在不同程度的不良反应^[6]。随着临幊认识和研究的深入,应用中医药治疗红皮病型银屑病越发受到重视。通过回顾分析文献发现中医药内服治疗红皮病型银屑病有较好临床疗效,联合西药或其他外治方式效果更佳^[7],但已发表文献多为小样本临床研究或医家个人经验,对其用药规律的探索和总结尚未形成统一体系。本文通过数据挖掘技术对中医治疗红皮病型银屑病的临床处方数据进行筛选分析,探究用药规律和组方特点,旨在为其中医药治疗及科研提供客观参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

选取自建库至2022年6月30日中国知网、万方数据库、维普数据库中有关内服中药治疗红皮病型银屑病的临床研究文献,由2人独立完成检索工作。检索主题词为“红皮病型银屑病”“银屑病性红皮病”“银屑病性剥脱性皮炎”“中医”“中药”。

1.2 文献筛选

1.2.1 纳入标准 中药治疗红皮病型银屑病的临床研究;符合《临床皮肤病学》^[8]中关于红皮病型银屑病的诊断标准;有明确的疗效评价指标^[9],并且研究证实为有效;中药干预以内服复方(包括汤剂、颗粒剂、丸剂)为主,药物组成完整、明确;对于同一作者或同一团队发表的同一药物的研究,仅纳入一篇资料最全者。

1.2.2 排除标准 红皮病型银屑病作为兼病出现,

以研究其他疾病为主的文献;以西药或中医外治为主,中药内服仅为辅助疗法的文献;研究对象为儿童或老年人、妊娠及哺乳期妇女等特殊人群;研究对象合并有严重心脑血管疾病、肝肾功能异常、凝血障碍及精神疾患者。

1.3 数据库建立及药名规范

对符合纳入标准的文献中的中药复方进行提取,录入Excel表格,由双人进行数据源审核,建立中药治疗红皮病型银屑病数据库。中药的名称、分类、性味归经等均参照2020版《中华人民共和国药典》^[10]和第7版《中药学》^[11]教材进行统一处理。参照《中华人民共和国药典》对所有中药名称进行规范。如“生地榆”规范为“地榆”、“川黄连”规范为“黄连”、“川桔子”规范为“桔子”、“双花”规范为“金银花”等。

1.4 数据挖掘

使用Excel 2020对性味、归经、高频药物及功效类型等进行频数统计并制作频数表、雷达图等;利用SPSS Modeler 18.0的Apriori建模进行关联规则分析,挖掘处方中高频药物和药对之间的配伍关系,并进行网络化可视分析展示,制作网络图;应用SPSS Statistics 25.0软件对高频药物进行系统聚类分析,并绘制聚类树形图。

2 结果

2.1 文献整理结果

共检索到2028篇相关文献。按照纳排标准对检索到的文献进行阅读和筛选,最终共纳入文献64篇,中药复方91个,涉及中药104味。文献检索及纳入流程见图1。

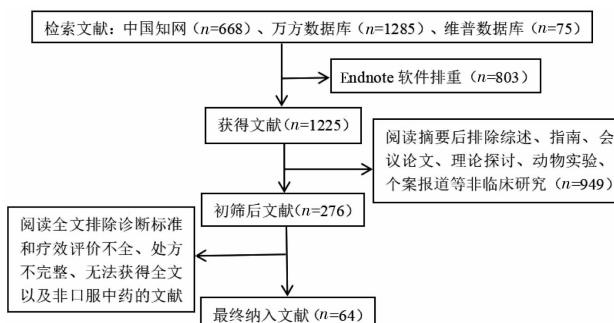


图1 文献检索及纳入流程图

2.2 性味、归经统计

对处方中104味中药进行性味、归经统计。药性频率较高者为寒(61次,58.65%)、平(21次,20.10%)、温(19次,18.27%);苦(57次,34.97%)、甘(56次,34.36%)、辛(27次,16.56%)等药味较为常见(见图2)。归经方面,累计出现260次归经,其中,肝经(62次,23.85%)频率较高,其次为肺经(39次,15.00%)、胃经(39次,15.00%)、心经(31次,11.92%)(见图3)。

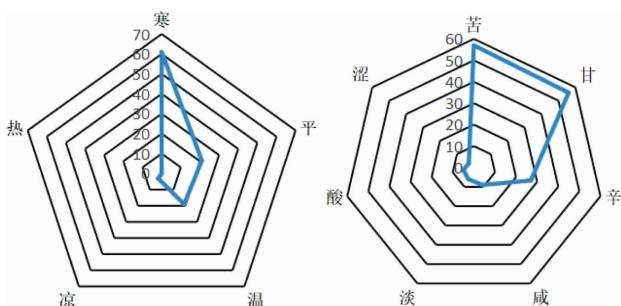


图2 中药性味统计

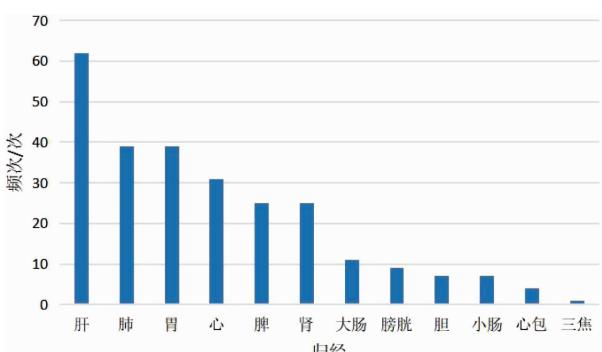


图3 中药归经统计

2.3 高频药物及功效类型

运用Excel 2020对处方中中药物进行频数统计,结果显示,中药累计总频次1079次。高频药物(频率 $\geq 10\%$)共有32味,居于前10位的中药分别为:生地黄、牡丹皮、赤芍、金银花、连翘、板蓝根、丹参、鸡血藤、甘草、玄参,使用总频次为900次,功效类型以清热药(清热凉血药、清热解毒药、清热燥湿药、清热泻火药)为主,补阴药、活血化瘀药、补血药次之。详见表1。

2.4 药物关联分析及网络图

运用SPSS Modeler 18.0的Apriori算法对药物进行关联规则分析。设置置信度 $\geq 90\%$ 、支持度 $\geq 35\%$,得到17条药物关联规则。结果显示,连翘-牡丹皮-生地黄的置信度最高,为100%,牡丹皮-生地黄支持度最高,为65.93%;提升度均大于1,其中赤芍-生地黄-牡丹皮最高,为1.49(见表2)。并建立药物关联网络图,可见生地黄为红皮型银屑病的核心药物(见图4)。

2.5 聚类分析

应用SPSS Statistics 25.0软件对32味高频药物(频率 $\geq 10\%$)进行系统聚类分析,选用皮尔逊相关系数作为变量之间的相似性测度,得到聚类树形图(见图5)。得到3个聚类结果,第一类:何首乌、天冬、麦冬、当归、丹参、蒲公英、车前子、板蓝根、鸡血藤、羚羊角;第二类:牡丹皮、赤芍、生地黄、金银花、

表1 高频药物频率及功效类型($n=91$)

中药	频次/次	频率/%	功效类型	中药	频次/次	频率/%	功效类型
生地黄	71	77.17	清热凉血药	黄芩	25	27.17	清热燥湿药
牡丹皮	60	65.22	清热凉血药	石膏	25	27.17	清热泻火药
赤芍	53	57.61	清热凉血药	土茯苓	21	22.83	清热解毒药
金银花	48	52.17	清热解毒药	紫草	20	21.74	清热凉血药
连翘	41	44.57	清热解毒药	何首乌	18	19.57	补血药
板蓝根	40	43.48	清热解毒药	黄连	18	19.57	清热燥湿药
丹参	40	43.48	活血调经药	知母	17	18.48	清热泻火药
鸡血藤	38	41.30	活血调经药	大青叶	15	16.30	清热解毒药
甘草	36	39.13	补气药	淡竹叶	15	16.30	清热泻火药
玄参	36	39.13	清热凉血药	梔子	15	16.30	清热泻火药
白茅根	34	36.96	凉血止血药	天冬	14	15.22	补阴药
当归	33	35.87	补血药	白鲜皮	13	14.13	清热燥湿药
蒲公英	31	33.70	清热解毒药	羚羊角	12	13.04	息风止痉药
水牛角	27	29.35	清热凉血药	白花蛇舌草	12	13.04	清热解毒药
麦冬	26	28.26	补阴药	红花	10	10.87	活血调经药
车前子	26	28.26	利尿通淋药	槐花	10	10.87	凉血止血药

表2 中药关联规则分析

前项	后项	支持度/%	置信度/%	提升度
连翘-牡丹皮	生地黄	38.46	100.00	1.28
赤芍-生地黄	牡丹皮	52.75	97.92	1.49
金银花-赤芍	牡丹皮	36.26	96.97	1.47
金银花-赤芍-牡丹皮	生地黄	35.16	96.88	1.24
赤芍-牡丹皮	生地黄	53.85	95.92	1.23
牡丹皮	生地黄	65.93	95.00	1.22
金银花-牡丹皮	生地黄	43.96	95.00	1.22
玄参	生地黄	39.56	94.44	1.21
连翘-金银花	生地黄	36.26	93.94	1.20
金银花-赤芍	生地黄	36.26	93.94	1.20
连翘	生地黄	45.05	92.68	1.19
赤芍	牡丹皮	58.24	92.45	1.40
连翘-生地黄	牡丹皮	41.76	92.11	1.40
甘草	生地黄	39.56	91.67	1.17
白茅根	生地黄	37.36	91.18	1.17
赤芍	生地黄	58.24	90.57	1.16
金银花-生地黄	牡丹皮	46.15	90.48	1.37

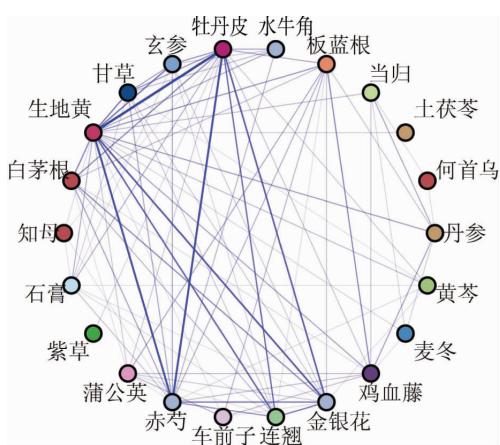


图4 药物关联网络图

注:线条粗细表示药物之间的联系强弱。

白茅根、连翘、甘草、水牛角、玄参、石膏、知母、淡竹叶、黄连、黄芩、栀子;第三类:白鲜皮、白花蛇舌草、大青叶、槐花、土茯苓、紫草、红花。

3 讨论

红皮病型银屑病因其病情危重难治,属重症银屑病的范畴^[8]。中医学对该病多以血热和热毒立论,认为热毒炽盛、燔灼气血导致全身皮肤潮红、肿胀、脱屑;或泛发红斑、脓疱。临床多分火毒炽盛证、血热挟湿证、气阴两伤证进行辨治;清热凉血解毒为早期的治疗原则,疾病晚期多益气养阴活血^[1]。赵炳南先生认为本病为血热炽盛,或外受毒热刺激,热邪蒸灼皮肤,郁火流窜,积滞肌肤而成^[12]。张志礼先生认

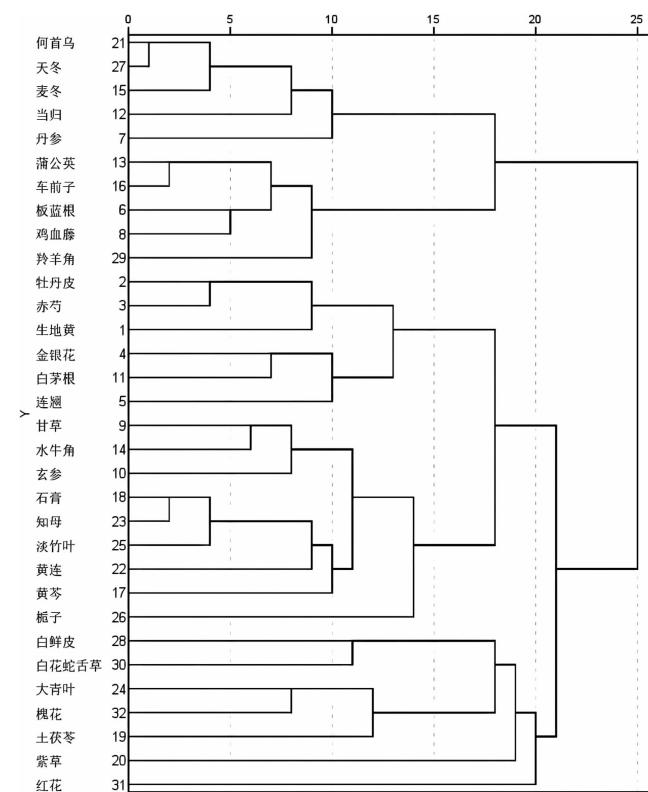


图5 系统聚类分析结果

为本病为毒热炽盛,郁火流窜,入于营血,以致蒸灼肌肤,血热血燥,皮红脱屑;后期热势减退,阴液亏耗,气阴两伤,肌肤失养,以致肌肤甲错,层层剥落^[13]。现代医家认为,本病病在血分,病初毒热入营,渐致气阴两虚,久则成瘀,治疗上按温病之“卫气营血”辨证,并以此为辨证基础形成多种治疗方法^[6]。

经统计发现,治疗红皮病型银屑病药物药性以

寒、平、温者为多见，药味以苦、甘、辛为主。苦味泄热、燥湿、坚阴，辛味发散、行气、活血，甘味补益、和中、缓急。结合寒、平、温3种药性，则苦寒药物清热解毒，甘寒药物清热养阴，辛寒药物发表清热，苦温药物清热燥湿，甘温药物补气助阳，辛温药物发散解表，平性药物和合调平，缓热药之性以防过燥，缓寒药之性以防伤阳，以防寒热矫枉过正，调和佐使而达阴平阳秘。红皮型银屑病治疗药物主要归肝经。肝藏血，主疏泄，调畅气机。风寒、风热、湿热多为银屑病的始发致病因素，有形之邪侵袭机体、阻遏气机，可致营卫不和、气机郁滞，气郁最易伤肝，影响肝的疏泄功能。气滞日久、肝郁化热、血热偏盛，热甚化火化毒，血热毒邪入于营血，内攻脏腑、外溢肌肤，见全身红斑，点状出血等表现；肝藏血失职，肌肤失荣而鳞屑叠起，肌肤干燥。结合高频药物分析，清热药所占比重最大，其中清热解毒药、清热凉血药占据明显地位，清热凉血药代表药物为生地黄、牡丹皮、赤芍，这与红皮病型银屑病“血分有热”的主要病因相对应；其次为清热解毒药，以金银花、连翘、板蓝根等药物为代表，与红皮病型银屑病“血热郁久成毒，血热毒邪外溢肌肤而发病”的理论^[14]相对应。这些药物的使用充分体现了红皮病型银屑病清热凉血解毒的主要治则。红皮病热毒炽盛，易耗气生津，气虚则行血乏力，阴虚则不能濡养血脉，久病入络，故后期往往伴有气阴两伤、瘀血阻滞的症候。因此，补阴药、活血化瘀药、补血药也常被应用在红皮型银屑病的治疗中。从而益气养阴、活血化瘀，全面兼顾病机。

关联分析结果显示，常见的药物组合为连翘-牡丹皮-生地黄、生地黄-牡丹皮、牡丹皮-赤芍，生地黄-赤芍等。可见红皮病型银屑病治疗的核心中药为生地黄。清代《本草便读》中描述生地黄“味甘，性寒，专入脾胃，散血清热”。赤芍与牡丹皮味苦性寒，疏泄肝经郁火，清散血分瘀热，防止热与血结^[15]。血热郁久化毒，清热解毒药在银屑病治疗中的作用值得重视。连翘辛凉宣透、清热解毒，可宣郁透表，祛在表之瘀热，又可透热转气，达邪于外，将营分热邪透出气分而解，防止热耗营阴。研究证实，生地黄可通过激活淋巴细胞，调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细

胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)以及白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)等细胞因子，从而增强免疫作用^[16-17]。牡丹皮可抑制白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和TNF- α 等促炎因子水平，发挥抗炎作用^[18]。二者可抑制银屑病样表皮过度增殖，促进正常角化^[14]。赤芍中的活性成分赤芍总苷可显著改善血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平，提高银屑病患者的血管内皮修复能力^[19]。

聚类分析得出3个聚类结果。第一类为何首乌、天冬、麦冬、当归、丹参、蒲公英、车前子、板蓝根、鸡血藤、羚羊角。本类药物又能分为两组，一组药物组成为何首乌、天冬、麦冬、当归、丹参，另一组为蒲公英、车前子、板蓝根、鸡血藤、羚羊角。前者为补血活血、养阴润燥的配伍，后者为清热凉血、解毒燥湿的药物组合。该类药物适用于红皮病型银屑病火毒炽盛证、阴虚血燥证、湿热瘀结证。第二类为牡丹皮、赤芍、生地黄、金银花、白茅根、连翘、甘草、水牛角、玄参、石膏、知母、淡竹叶、黄连、黄芩、栀子。该类多为清热药，包括清热解毒药如连翘、甘草；清热凉血药如牡丹皮、赤芍、生地黄、水牛角、玄参；清热燥湿药如黄连、黄芩；清热泻火药如石膏、知母、淡竹叶、栀子。此类药物多为清瘟败毒饮和清营汤的药物组成。清瘟败毒饮为白虎汤、黄连解毒汤、犀角地黄汤的合方，合清营汤可有效祛除气分、营分、血分、三焦热邪，共奏凉血化瘀、清热解毒之功，尤其适用于红皮病型银屑病的急性期火毒炽盛证、血热挟湿证。研究发现，由T淋巴细胞介导的免疫炎性反应在银屑病的发病中具有重要作用^[20]。现代研究表明，清瘟败毒饮能降低TNF- α 、IL-10水平，抑制过度炎症反应，从而增强抗炎和免疫调节作用^[21]；清营汤可降低患者血清中的VEGF、IL-6、IL-17，以及白细胞介素-21(interleukin-21, IL-21)、白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)、白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)等炎症因子水平，抑制新生血管形成，从而调节免疫^[22]。第三类为白鲜皮、白花蛇舌草、大青叶、槐花、土茯苓、紫草、红花。此类药物共奏清热解毒、祛风燥湿、凉血活血之功，可用于红皮病型银屑病火毒炽盛证、血热风燥证、湿热瘀结证等。通过药物聚类分析可以发现，清热凉血解毒贯穿红皮病型银屑病治疗的全

过程。红皮病型银屑病多因脏腑积热、感受毒邪、毒热入营、熏蒸肌肤而发病,清热凉血解毒是其治疗方法。值得注意的是,热毒炽盛,易耗气伤津,气虚则行血乏力,阴虚则血脉失养,久病入络,疾病后期往往有气阴两伤、瘀血阻滞的证候。因此,治疗上在清热凉血解毒的同时,要注重益气养阴、活血化瘀,方可全面兼顾病机,缓急并举。

本研究通过数据挖掘技术,对红皮病型银屑病临床治疗中有效的中药复方进行分析,从客观上明确了中医论治红皮病型银屑病的用药规律和组方特点,为临床红皮病型银屑病的合理用药及新处方研发提供科学借鉴。

参考文献

- [1] 翟 幸.中医皮肤性病学[M].北京:中国中医药出版社,2019:222-224.
- [2] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病专业委员会.中国银屑病诊疗指南(2018完整版)[J].中华皮肤科杂志,2019,52(10):667-710.
- [3] 张学军,郑 捷.皮肤性病学[M].北京:人民卫生出版社,2018:169-170.
- [4] REYNOLDS K A, PITHADIA D J, LEE E B, et al. A systematic review of treatment strategies for erythrodermic psoriasis[J]. The Journal of Dermatological Treatment, 2021,32(1):49-55.
- [5] 孙维纳,栗玉珍.红皮病型银屑病治疗进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2021,37(9):614-617.
- [6] 蒋晓妍,刘克帅,张晓艳,阿维A胶囊联合复方甘草酸苷治疗红皮病型银屑病的疗效及安全性Meta分析[J].中国中西医结合杂志,2022,42(5):568-574.
- [7] 章明星,郭 义,许蓬娟,等.基于现代临床研究文献分析中西医结合治疗非寻常型银屑病[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(21):45-47.
- [8] 赵 辨.临床皮肤病学[M].3 版.南京:江苏科学技术出版社,2001:72.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国中医药出版社,2002:299.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [11] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2010:1-5.
- [12] 北京中医医院,赵炳南临床经验集[M].北京:人民卫生出版社,1975:226.
- [13] 邓丙戌,张志礼,王 萍,等.中西医结合治疗红皮病型银屑病 113 例分析[J].中华皮肤科杂志,1998(2):55.
- [14] 仪 凡,但文超,王晓旭,等.基于数据挖掘从血论治银屑病的用药规律探究[J].现代中西医结合杂志,2022,31(13):1859-1864.
- [15] 鲍秋羽,席建元,刘 梨.基于 Notch 信号通路探讨银屑平丸对银屑病模型小鼠皮损及血清炎性因子的调节作用[J].陕西中医,2021,42(8):999-1004.
- [16] 李雄英,艾 瑛,徐 云,等.复方生地提取液对银屑病模型小鼠炎症水平的影响[J].江西中医药,2021,52(2):70-73.
- [17] 陈金鹏,张克霞,刘 谷,等.地黄化学成分和药理作用的研究进展[J].中草药,2021,52(6):1772-1784.
- [18] 刘宇超,白彦萍,王 磊.牡丹皮酚药理作用及应用于皮肤病相关研究进展[J].新中医,2021,53(23):18-22.
- [19] 吴玲芳,王子墨,赫柯芊,等.赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(18):198-206.
- [20] 丁姗姗,王晓旭,侯艺涵,等.从抗抑郁角度论治银屑病[J].湖南中医药大学学报,2022,42(5):815-819.
- [21] 纪少秀,万亭君,李白雪,等.基于 Th1/Th2 平衡探讨清瘟败毒饮对病毒性肺炎大鼠的影响[J].中华中医药杂志,2022,37(9):5400-5404.
- [22] 王 鹏,符 磊,陈 浪,等.加味清营汤对寻常型银屑病血热证患者炎性因子及免疫功能的影响[J].陕西中医,2021,42(12):1709-1712.

(本文编辑 周 旦)