

基于数据技术中药复方治疗失眠的用药规律

车艳娇¹ 庞立健² 吕晓东¹ 何佳¹ 张浩洋¹ 刘婧¹ 姜昕¹ 荆莹¹

(1 辽宁中医药大学, 沈阳, 110847; 2 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳, 110032)

摘要 目的:探究基于数据挖掘技术中药复方治疗失眠的用药规律。方法:选取国家人口与健康科学数据共享平台和中国中医科学院中医药信息研究所提供的《中国方剂数据库》为检索数据库,检索治疗失眠、不得卧、不得眠、目不瞑、不寐、失眠的中药方剂,建立中药复方治疗失眠方剂数据库,并采用 Excel、SPSS 22.0 统计软件及 SPSS 14.2 统计软件进行频数及频率分析、聚类分析、关联分析等,进而对中药复方用药规律进行定量、定性分析并探讨其可能相关机制。结果:中药复方治疗失眠涉及方剂 73 首,中药 227 种,高频中药 40 味,甘草、当归、生地黄、茯苓、人参等较为常用;补气药、补血药、养心安神药最常选用;四气以温、平、微温,五味以甘、苦、辛,归经以归脾经、心经、肺经、肝经、肾经较常选用;聚类分析结果得到 21 个药对或药组;关联分析共得到 46 条关联规则,药对以生地黄→当归,甘草→当归等为常用,三味药组以甘草→生地黄,当归,酸枣仁→茯苓,生地黄等为常用。结论:临床治疗肺病多从脾心肺肝肾入手,以补虚泻实为治疗原则。补虚以温阳益气,滋阴养血,泻实以清热凉血,行气活血等方法选取相应中药组方治疗。

关键词 中药复方;失眠;数据挖掘;频数分析;聚类分析;关联分析

Study on Medication Rules of Chinese Medicine Compound in the Treatment of Insomnia Based on Data Mining

Che Yanjiao¹, Pang Lijian², Lyu Xiaodong¹, He Jia¹, Zhang Haoyang¹, Liu Jing¹, Jiang Xin¹, Jing Ying¹

(1 Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2 Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract **Objective:** Based on data mining technology, to explore the medication law of traditional Chinese medicine compound prescription for insomnia. **Methods:** The Chinese prescription database was used as the retrieval database to search the traditional Chinese medicine prescriptions for insomnia, non-lying, non-sleeping, non-twilightness of eyes, non-falling into sleep and insomnia, to establish a database of traditional Chinese medicine compound prescription for insomnia, and Excel, SPSS 22.0 and SPSS Modeler 14.2 software were used for frequency analysis, clustering analysis, association analysis and so on. Then, quantitative and qualitative analysis was conducted on the medication rules of TCM compound prescription and its possible related mechanism was discussed. **Results:** A total of 73 prescriptions, 227 kinds of traditional Chinese medicine and 40 kinds of high frequency traditional Chinese medicine were involved in the treatment of insomnia. Radix Glycyrrhizae, Radix Angelicae Sinensis, Radix Rehmanniae Recens, Poria, Radix Ginseng were commonly used. Drugs of qi tonifying, blood tonifying, heart-nourishing and tranquilizing were the most commonly used. The nature was warm, neutral and light warm, and the flavor was sweet, bitter and pungent. The channel tropism was mainly spleen, heart, lung, liver and kidney. 21 drug pairs or drug groups were obtained by cluster analysis. 46 association rules were obtained by association analysis. Drug pairs of Radix Rehmanniae Recens→Radix Angelicae Sinensis, Radix Glycyrrhizae→Radix Angelicae Sinensis were commonly used. Drug groups of Radix Glycyrrhizae→Radix Rehmanniae Recens, Radix Angelicae Sinensis, Semen Ziziphi Spinosae→Poria, Radix Rehmanniae Recens were commonly used. **Conclusion:** The clinical treatment of pulmonary disease is mainly from the spleen, heart, lung, liver and kidney, to supplement deficiency and purge the excess as the treatment principle. Supplementing deficiency is by warming yang and benefiting qi, nourishing yin and blood. Purging the excess is by clearing heat and cooling blood, activating qi and invigorating blood.

Key Words Chinese herbal compound; Insomnia; Data mining; Frequency analysis; Cluster analysis; Association analysis

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.056

本文使用了国家人口与健康科学数据共享服务平台中医药学科学数据中心的《中国方剂数据库》

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81373579); 国家自然科学基金青年基金项目(81403290); 国家中医药管理局中医病重点学科建设项目(T0302); 辽宁省科技厅计划项目(2012225018-202); 辽宁省中医临床重点学(专)科服务能力建设项目(2013-LNZYXZK-2); 辽宁省高等学校科学研究一般项目(L2014369)

作者简介: 车艳娇(1995.08—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药防治肺系疾病的基础和临床研究, E-mail: 1593081304@qq.com

通信作者: 庞立健(1982.03—), 男, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治肺系疾病的基础和临床研究, E-mail: hahaya123@126.com

一般将入睡困难(入睡时间超过 30 min)、睡眠维持障碍(整夜觉醒次数 ≥ 2 次)、早醒、睡眠质量下降和(或)总睡眠时间减少(通常少于 6 h)等情况称之为失眠,常常伴有日间功能障碍。它是患者对睡眠质量和(或)睡眠时间不满足的一种主观体验,其严重时会影响日间活动^[1]。古籍将其记载为“不寐”“不得卧”“不得眠”“目不瞑”“不寐”“失寐”等。其含义与现代医学“失眠”概念相似,在我国古代文献即有相应情况的记载。如在《灵枢·邪客》中有:“今厥气客于五脏六腑,则卫气独卫其外,行于阳,不得入于阴。行于阳则阳气盛,阳气盛则阳桥陷,不得入于阴,阴虚,故目不瞑”。说明邪气较盛时,阳气不得入于内而至失眠。《灵枢·营卫生会》载:“老者之气血衰,其肌肉枯,气道涩,五脏之气相转,其营气衰少而卫气内伐,故昼不精,夜不瞑”。讲到营气衰少,无力完整行使其布行之职,卫气虽入里却不能完全蛰伏,不能达到“合阴”的状态。所以老年人夜寐不安,似睡非睡,时睡时醒,表现为“夜不瞑”。《素问·逆调论》曰:“胃不和则卧不安”。隋代巢元方《诸病源候论·卷三之大病后不得眠候》曰:“大病之后……卫气独行于阳,不入于阴,故不得眠”。宋代邵康在《能寐吟》中曰:“大惊不寐,大忧不寐……大喜不寐”。由上述可知,失眠的病因可以用外感病邪、内伤情志、饮食不节、年老和病后等来解释。对于失眠病机的认识,虽众说纷纭,但总的机制不变,即阳不入阴、营卫失和、脏腑失衡。后世学者也始终以这一病机为出发点对失眠进行治疗^[2]。

在当今社会环境下,经济的快速发展、生活节奏的加快以及各行各业的竞争压力使人们的心理压力越来越大,而造成睡眠的时间越来越少,各种生活习惯的改变,都使得失眠的发病率逐年增高。失眠会严重影响人们的日常工作和生活,不仅如此,失眠还会导致精神活动率下降,引起焦虑、恐惧或抑郁等心理,长时间的失眠更会增加心血管疾病、精神疾病的发病率和病死率,可以说是构成人类健康危害疾病之一。因此,失眠的治疗越来越受到世界卫生组织及国内外专家的重视^[3]。中医治疗疾病的主要手段是方剂,因其中蕴含着丰富和复杂的配伍规律。现以国家人口与健康科学数据共享平台和中国中医科学院中医药信息研究所提供的《中国方剂数据库》为检索数据库,应用主成分分析^[4]、K-Means 算法聚类分析^[5]、Apriori 算法关联规则分析^[6]等数据挖掘技术对治疗失眠方剂进行组方用药配伍规律分析,挖掘治疗失眠方剂的理论及临床信息,进而总结出

临床治疗失眠的组方用药规律等,以期对临床辨治失眠有所裨益。

1 资料与方法

1.1 方剂来源 国家人口与健康科学数据共享平台和中国中医科学院中医药信息研究所提供的《中国方剂数据库》中的方剂专题服务数据,包括方剂名称、药物组成、功效、主治。

1.2 数据筛选

1.2.1 中药复方检索 以《中国方剂数据库》中的方剂专题服务数据为检索数据库,以方剂的主治、功效为依据,主治中明确载有失眠、不得卧、不得眠、目不瞑、不寐、失寐等字词者,或证候表现具有失眠症状者均在收录入列。方剂名称、组成和功效基本相同者,只保留其中一首;对于主治功效过于庞杂的方剂,且其对失眠缺乏针对性者,原则上不予以收录。

1.2.2 中药名称规范 本文对中药名称的规范是参照全国高等中医药院校“十二五”规划教材《中药学》为标准,并对其中药功效也进行了相应的归类。如炒白芍、芍药统称为白芍,淫羊藿、仙灵脾统称为淫羊藿;将黄芪、党参、人参归为补气药,将熟地黄、白芍、当归归为补血药等。

1.2.3 数据录入 按照表 1 格式录入纳入的方剂,“1”表示方剂含有该味药物,反之,“0”则表示不含该味药物。

表 1 数据录入格式举例

方剂	桂枝	甘草	牡蛎	龙骨	乌头	附子
桂枝甘草龙骨牡蛎汤	1	1	1	1	0	0
顺元散	0	0	0	0	1	1
康复丸	0	0	0	0	0	0
以后略						

1.3 统计分析 通过 Excel 软件进行中药复方治疗失眠方剂数据的建立,还用其进行了频数、频率分析,聚类分析通过 SPSS 22.0 统计软件进行,用 SPSS 14.2 统计软件进行关联规则分析。

2 结果与分析

通过层层筛选,最终明确治疗失眠的方剂有 73 首,对最终确立的中药复方进行整理,发现涉及中药 227 味,平均频数为 4,排除频数在平均频数以下单味中药,余高频中药 40 味,按照频数由高到低的顺序对高频中药频数、频率进行排序,其结果分析见表 2。

2.1 频数、频率分析

2.1.1 高频中药频数、频率分析 由表 2 分析结果得知,使用频数及频率最高为甘草,占中药复方数的

39.73% ;第 2 位为当归,占中药复方数的 26.03% ,与甘草相比下降较多;并列第 3 位分别为生地黄、茯苓,频率均为 24.66% ,且二者频数、频率与当归较为接近;第 5 位为人参,占中药复方数的 20.55% 。前 5 味中药使用频率均超过 20% ,可见甘草、当归、生地黄、茯苓、人参在治疗失眠中药复方较为常用,其中以甘草最为核心。

表 2 高频中药频数、频率分析

序号	药物	频数 (次)	频率 (%)	序号	药物	频数 (次)	频率 (%)
1	甘草	29	39.73	21	半夏	6	8.22
2	当归	19	26.03	22	柏子仁	6	8.22
3	生地黄	18	24.66	23	天南星	6	8.22
4	茯苓	18	24.66	24	琥珀	6	8.22
5	人参	15	20.55	25	防风	6	8.22
6	白芍	14	19.18	26	桂心	6	8.22
7	远志	12	16.44	27	黄芪	5	6.85
8	酸枣仁	11	15.07	28	木香	5	6.85
9	熟地黄	11	15.07	29	山药	5	6.85
10	白术	11	15.07	30	石菖蒲	5	6.85
11	朱砂	9	12.33	31	麦冬	5	6.85
12	五味子	9	12.33	32	苍术	5	6.85
13	黄连	9	12.33	33	粳米	4	5.48
14	陈皮	9	12.33	34	枸杞子	4	5.48
15	附子	8	10.96	35	牛膝	4	5.48
16	桔梗	8	10.96	36	干姜	4	5.48
17	茯神	7	9.59	37	麝香	4	5.48
18	黄芩	7	9.59	38	紫苏叶	4	5.48
19	川芎	7	9.59	39	枳实	4	5.48
20	橘皮	7	9.59	40	牛黄	3	4.11

2.1.2 高频中药功效频数、频率分析 通过对表 3 分析结果得知,补气药最为常用,占中药复方数量的 20.6% ,在补气药中,以甘草、人参、白术等较为常用;排在第 2 位、第 3 位分别为补血药、养心安神药,频数分别为 44、36,二者较为相近,其中补血药以当归、白芍、熟地黄等较为常用,养心安神药以远志、酸枣仁、柏子仁、茯苓等较为常用。二者与补气药相比则下降较多,由此可见,补气药为复方中的核心。

2.1.3 高频中药归经频数、频率分析 高频中药共涉及归经 12 条,按照频数由高到低的顺序进行排列,频数、频率分析结果见表 4。由分析结果得知,高频中药归经前五位为脾、心、肺、肝、肾 5 条经脉,分别依次占高频中药数量的 21.85%、20.54%、13.19%、13.09%、12.79% ,可见,在治疗失眠中药复方中,归脾、心 2 条经脉为主,其中归脾经为核心,肺、肝、肾次之,同时也提示在失眠调治脾、心肺与肝肾的重要性。

2.1.4 高频中药四气频数、频率分析 由表 5 分析

结果得知,高频中药四气前两位分别为温、平,分别依次占高频中药数量的 32.54%、30.45% ,频数均超过 100,治疗失眠中药复方中,以温、平药较常选用。

表 3 高频中药功效频数、频率分析

序号	功效	中药	频数 (次)	频率 (%)
1	补气药	甘草、人参、白术、黄芪、山药、粳米	69	20.60
2	补血药	当归、白芍、熟地黄	44	13.13
3	养心安神药	远志、酸枣仁、柏子仁、茯神	36	10.75
4	理气药	陈皮、橘皮、木香、枳实	25	7.46
5	温里药	附子、桂心、干姜	18	5.37
6	清热凉血药	生地黄	18	5.37
7	利水消肿药	茯苓	18	5.37
8	清热燥湿药	黄连、黄芩	16	4.78
9	重镇安神药	朱砂、琥珀	15	4.48
10	温化寒痰药	半夏、天南星	12	3.58
11	活血化瘀药	川芎、牛膝	11	3.28
12	发散风寒药	防风、紫苏叶	10	2.99
13	补阴药	麦冬、枸杞子	9	2.69
14	开窍药	石菖蒲、麝香	9	2.69
15	敛肺涩肠药	五味子	9	2.69
16	清化热痰药	桔梗	8	2.39
17	化湿药	苍术	5	1.49
18	息风止痉药	牛黄	3	0.90

表 4 高频中药归经频数、频率分析

序号	归经	频数(次)	频率(%)
1	脾经	217	21.85
2	心经	204	20.54
3	肺经	131	13.19
4	肝经	130	13.09
5	肾经	127	12.79
6	胃经	87	8.76
7	胆经	39	3.93
8	大肠经	27	2.72
9	膀胱经	12	1.21
10	小肠经	7	0.70
11	心包经	7	0.70
12	三焦经	5	0.50

表 5 高频中药四气频数、频率分析

序号	四气	频数(次)	频率(%)
1	温	109	32.54
2	平	102	30.45
3	微温	37	11.04
4	寒	34	10.15
5	微寒	32	9.55
6	大热	14	4.18
7	热	4	1.19
8	凉	3	0.90

2.1.5 高频中药五味频数、频率分析 由表 6 分析结果得知,高频中药五味前 3 位为甘、苦、辛,分别依

次占高频中药数量的 38.92%、22.88%、22.52%，频数均超过 100，在治疗失眠中药复方中，甘、苦、辛味药较常选用。

表 6 高频中药五味频数、频率分析

序号	五味	频数(次)	频率(%)
1	甘	216	38.92
2	苦	127	22.88
3	辛	125	22.52
4	酸	42	7.57
5	淡	25	4.50
6	微苦	20	3.60

2.1.6 聚类分析结果 对出现的频数在 4 次及以上的中药进行聚类分析，分析结果及药物而组合提取的结果见图 1。得到 21 对药对或药组，具体药物及体现的治法见表 7。

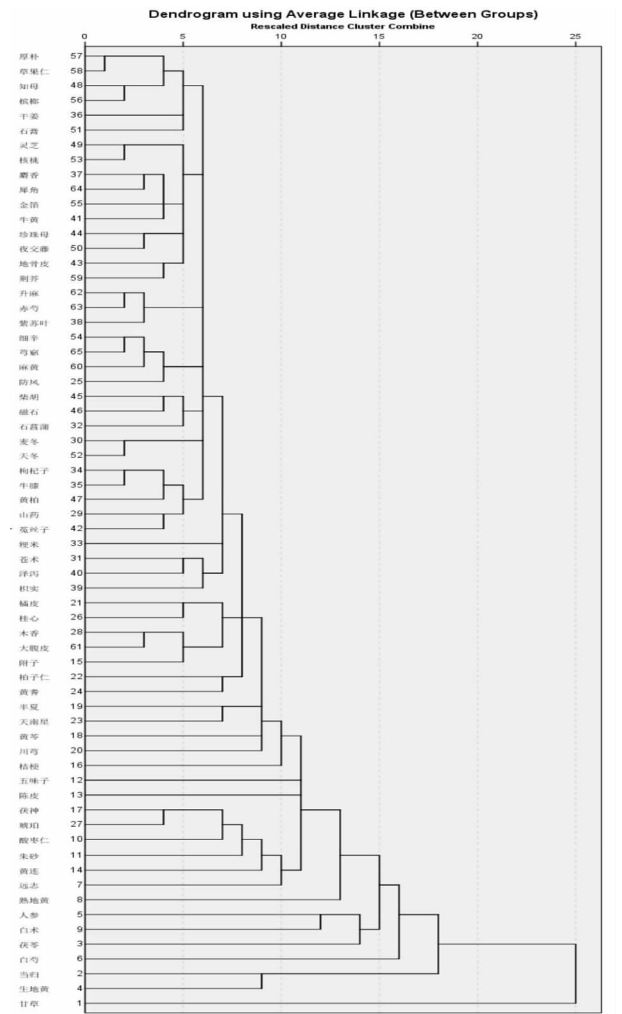


图 1 聚类分析谱系图

2.1.7 关联规则分析结果 根据关联规则，设定参数支持度 ≥ 10 ，置信度 ≥ 60 （支持度体现药对及药组出现的频率，置信度体现药对及药组的关联规则的可靠程度及预测强度），运用 Apriori 算法进行关联

分析，得出中药复方治疗失眠复方中的中药之间的关联程度，结果见表 8，共得药对及药组关联规则 46 条，其中药对关联规则 43 条，两味中药药对 43 对；共得 3 味中药药组关联规则 3 条，药组 3 组。

由表 8 得知，在 2 味中药关联规则中，生地黄→当归，甘草→当归，白芍→当归，远志→当归，人参→当归 5 对药对均以 27.40% 支持度并列排在第一，当归→生地黄，甘草→茯苓，白术→茯苓，甘草→生地黄，人参→茯苓 5 对药对均以 24.66% 支持度并列第二，且前三位药对支持度均超过 20%；在 3 味中药关联规则中，甘草→生地黄、当归，酸枣仁→茯苓，生地黄、当归，远志→生地黄、当归以 25.00% 支持度相同均为 19.18。

表 7 聚类分析药物组合提取结果

序号	药组	体现治法
1	厚朴, 草果	理气燥湿
2	知母, 槟榔	滋阴行气
3	灵芝, 核桃	养心安神
4	麝香, 犀角, 金箔, 牛黄	清热安神
5	地骨皮, 荆芥	滋阴解表
6	珍珠母, 夜交藤	重镇安神, 交通心肾
7	升麻, 赤芍, 紫苏	行气活血, 祛风解表
8	细辛, 川芎, 麻黄, 防风	活血行气, 辛温解表
9	柴胡, 磁石, 石菖蒲	疏肝平肝, 化痰开窍
10	天冬, 麦冬	滋阴生津
11	枸杞, 牛膝, 黄柏	滋阴清热, 补益肝肾
12	山药, 菟丝子	平补阴阳
13	苍术, 泽泻, 枳实	理气除湿
14	陈皮, 桂心	助阳行气
15	木香, 大腹皮, 附子	温阳行气
16	柏子仁, 黄芩	清热养心安神
17	半夏, 天南星	化痰开窍
18	茯苓, 琥珀, 酸枣仁	养肝安神
19	朱砂, 黄连, 远志	清热安神, 交通心肾
20	人参, 白术, 茯苓	健脾除湿
21	白芍, 当归, 生地黄	补血活血

3 讨论

失眠的发病因素很多且比较复杂，对此古人从不同角度进行了论述。一说阳气较盛致使卫气不能入于阴，阴气虚，故目不瞑。一说外感病邪后，邪正斗争相持不下，致阳气不能入于阴，故目不瞑。前人大量临床经验的总结对当今临床实践仍具有十分重要的指导意义。王翹楚^[7]将当今失眠症的发病因素总结为五类，即体质因素、精神心理因素、疾病因素、环境因素和药物因素。还有学者分析了老年人群患失眠症的原因，认为其原因在于老年人气血虚弱、真元亏衰，最终影响了营卫的运行^[8]。孙建伟等^[9]认为“营卫之气衰少”“卫气不得入于阴”是本病的症

表 8 关联规则分析

序号	药对	支持度(%)	置信度(%)	序号	药对	支持度(%)	置信度(%)
1	生地黄→当归	27.40	70.00	23	酸枣仁→远志	17.81	61.54
2	甘草→当归	27.40	50.00	24	当归→远志	17.81	61.54
3	白芍→当归	27.40	45.00	25	人参→远志	17.81	53.85
4	远志→当归	27.40	40.00	26	甘草→远志	17.81	53.85
5	人参→当归	27.40	40.00	27	茯神→远志	17.81	46.15
6	当归→生地黄	24.66	77.78	28	生地黄→远志	17.81	46.15
7	甘草→茯苓	24.66	55.56	29	茯苓→远志	17.81	46.15
8	白术→茯苓	24.66	44.44	30	茯苓→白术	15.07	72.73
9	甘草→生地黄	24.66	44.44	31	远志→酸枣仁	15.07	72.73
10	人参→茯苓	24.66	44.44	32	人参→白术	15.07	63.64
11	甘草→人参	21.92	62.50	33	甘草→白术	15.07	63.64
12	茯苓→人参	21.92	50.00	34	当归→酸枣仁	15.07	63.64
13	当归→人参	21.92	50.00	35	橘皮→白术	15.07	54.55
14	橘皮→人参	21.92	43.75	36	茯神→酸枣仁	15.07	54.55
15	白术→人参	21.92	43.75	37	当归→熟地黄	15.07	54.55
16	远志→人参	21.92	43.75	38	生地黄→酸枣仁	15.07	54.55
17	当归→白芍	20.55	60.00	39	琥珀→酸枣仁	15.07	45.45
18	甘草→白芍	20.55	53.33	40	柏子仁→酸枣仁	15.07	45.45
19	生地黄→白芍	20.55	46.67	41	黄连→酸枣仁	15.07	45.45
20	甘草→生地黄、当归	19.18	50.00	42	朱砂→酸枣仁	15.07	45.45
21	酸枣仁→生地黄、当归	19.18	42.86	43	茯苓→熟地黄	15.07	45.45
22	远志→生地黄、当归	19.18	42.86	44	当归→白术	15.07	45.45

结所在,并指出“营卫协调,气血充和”才是正常作息的关键。赵霞^[10]将失眠的病位、病机、治疗原则等进行了总结,认为其病位主要在心,其次为肝脾肾,病理演变过程是由血虚到阴虚,由肝郁到肝火。病机是营卫失和、阴阳失调,与此同时又存在升降失常、心肾失交,进而又进一步导致经络失通、心神失养,其病机关键是阳不入阴。在辨证治疗上,应该以虚实为纲,气、血、精、津不足是为虚,火、热、气、血壅塞是为实。相应的治疗原则为补虚泻实、调和营卫、平衡阴阳。

现代医学对失眠病因、治疗等的研究也十分重视。首先明确的一点是失眠的种类有很多。有学者将失眠分为心理行为障碍引起的失眠,环境性失眠,精神疾病引起的失眠,躯体疾病引起的失眠,醒-眠节律失调性失眠,药物引起的失眠,老年期失眠,各种睡眠疾病伴随的失眠 8 大类,并分别对其病因进行了详细的阐述^[11]。最常见的就是心理行为障碍引起的失眠,该种类型的失眠又可以具体细分为以下几种:1)可由情绪激动如紧张、兴奋、焦虑、不安、恐惧等,使机体不能及时调整适应所致的情绪调整不良性失眠;2)处于较压抑的生活环境或长期过分紧张的工作,自我担心失眠对健康的危害,努力强迫自己睡眠者,为心理生理性失眠;3)睡前吸烟、饮酒、喝茶等或白天恋床、贪睡等,各种睡眠不良的习

惯,造成了习惯不良性失眠;4)因睡眠环境改变或者某些长期与入睡相伴的物件不存在时发生的失眠,称之为入睡条件性失眠。总之,失眠的种类繁多,病因来源也十分广泛。但不外乎患者自身的体质,可能存在的易感素质,如性别、年龄和遗传等;还有是所接触的外界因素,如生命质量、人际关系、经济条件、睡眠习惯、精神因素和躯体疾患等。其最终的机制都是使脑部正常睡眠的部位和功能发生异常,睡眠的结构和进程出现了紊乱。对失眠治疗的研究主要分为药物治疗和非药物治疗。在药物治疗上,常用的催眠药物包括:苯二氮革类、抗抑郁药类、抗组胺药、巴比妥类、抗精神病药及其他镇静药,药物治疗的优点是能够即时改善患者失眠状态,其疗效明显,但长期服用会产生依赖性、成瘾性,甚至记忆力减退等不良反应。即使如此,药物治疗仍是临床最常用的方法。在非药物治疗上,其适用的失眠类型较广,治疗方法主要包括心理治疗、行为治疗、物理治疗以及其他治疗方法^[12]。而且,研究发现,心理治疗在改善患者睡眠质量和心理健康上有明显的促进作用^[13]。

高频中药功效频数、频率分析结果表明,补气药、补血药、养心安神药、理气药、温里药、清热凉血药较常选用,结合高频中药频数、频率结果表明,补气药中,甘草(39.73%)、人参(20.55%)最常选用,

补血药中当归(26.03%)、白芍(19.18%)最常选用,养心安神药中远志(16.44%)最常选用,理气药中陈皮(12.33%)最常选用,温里药中附子(10.96%)最常选用,清热凉血药中生地黄(24.66%)最常选用。甘草为补气药,具有补气、缓急、解毒、和药等作用,入心、肺、脾、胃经,故应用广泛。用治心气不足之心悸怔忡、脉结代,能补益心脾以复脉。现代医学对失眠机制的探索,主要体现在神经系统研究层面,其治疗主要从失眠所导致的临床表现入手,如记忆力下降,健忘症,免疫力低下,高血压、心脏病等。有药理研究表明,甘草的水提物有增强学习和记忆能力的作用,并能治疗认知缺陷和氧化应激诱导,另外还能缓解阿尔茨海默病的进程。除此之外,对癫痫、抑郁症、帕金森症也有一定的疗效^[14]。人参为补气药,甘温,大补元气之品,入脾、肺、心、肾经,元气充则心气得养,心神得宁,心智得聪,故能安神。相关药理研究表明^[15],人参能使中枢系统的兴奋和抑制2种过程趋于平衡。有关失眠研究的动物实验结果证明,人参根及茎叶皂苷对中枢有兴奋作用,而人参根皂苷对中枢还有镇静作用。可见人参在神经系统中有双向调节作用。当归为补血药,甘辛质润,具有良好的补血、活血、止痛作用,入肝、心、脾经。故能补血,其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,诚血中之气药,亦血中圣药也,适用于血虚诸证,故可用于血虚心神失养导致的失眠。现代药理研究表明^[16],当归在激活血管内皮生长因子 mRNA 中有一定的调控作用,这种生长因子具有神经保护和神经营养作用,其机制与血管源性类似,这提示当归既能保护损伤的神经又有促进神经再生的作用。白芍为补血药,苦酸微寒,入肝、脾经,能养血敛阴,能补肝血,其味酸,能敛肝阴,柔肝止痛,平抑肝阳,故可用于肝脾失和、肝阳上亢导致的失眠。有研究证实,白芍总苷在神经系统方面的作用,它可以通过提高病变组织的超氧化物歧化酶(SOD)活性,以及降低丙二醛(MDA)的含量,对脑缺血(再灌注损伤大脑皮质)等缺血性脑组织的病理组织学改变有保护作用^[17]。另一方面,白芍总苷还有抗抑郁作用,实验发现,白芍总苷能增加大鼠脑组织中脑源性神经营养因子和生长因子的表达,通过脑源性神经营养因子(BDNF)的神经保护机制起到抗抑郁作用。另外,白芍总苷(TGP)还有可能通过增加脑源性神经营养因子(BDNF)在海马和额叶皮质的表达,对皮质酮大鼠起到抗抑郁作用。再者白芍总苷还可以降低和减少单胺氧化酶的活性和

在脑中的浓度,可起到缓解抑郁症状的作用^[18]。远志为安神药,辛苦微温,入心、肺、肾经,助心阳,益心气,使肾气上交于心而安神益智,又祛痰开窍,善治心神不安或痰阻心窍诸证。现代药理研究表明,远志的提取物有抗痴呆和脑保护作用。其提取物有改善短期记忆的作用,有助于修复东莨菪碱诱导的记忆缺陷;另外,远志的提取物还有助于修复因脑内胆碱能系统功能障碍引起的记忆缺陷^[19]。陈皮为理气药,芳香温和,长于行脾胃之气,为理气健脾之佳品,气行则血行,因此可用于心脾两虚、瘀血内阻等类型的失眠。有关药理研究表明^[20],陈皮在消化系统中的重要作用,即橙皮苷具有抑制试验性溃疡和调节肠胃功能以及利胆的作用。依据胃不和则卧不安,不难理解是通过消化系统来调节神经系统的异常。附子为温里药,辛甘大热,入心、肾、脾经,善治肾、脾、心阳诸虚证。《证治要诀·不寐》中记载“病后虚弱及年高人阳衰不寐”,可知“阳虚”是“不寐”的重要病机之一,因此从温阳补气的角度来治疗失眠。现代药理研究表明,附子中的去甲猪毛菜碱、去甲乌药碱、氯化甲基多巴胺等成分有强心作用。能促进心肌收缩,提高心率,提高心肌耗氧量等。另外附子对于内分泌和交感神经系统功能均处于低下的机体,可使脑中去甲肾上腺素和多巴胺的含量回升,从而调整机体达到平衡状态^[21]。生地黄为清热凉血药,甘寒质润,能养阴润燥生津,还可用于阴虚内热,故可用于阴虚火旺类型的失眠。现代药理研究表明,生地黄能改善一些特殊患病人群的阴虚证候,如对甲状腺功能亢进等阴虚患者交感肾上腺素能神经兴奋的症状,使血浆 cAMP 含量正常^[22];有关动物实验研究证明,能够明显改善皮质醇(CORT)所致的小鼠“阴虚”模型等^[23]。

中药归经频数、频率分析表明,以归脾、心、肺、肝、肾5条经脉为主,可见失眠病位主要在脾,与心肺、肝肾密切相关。《黄帝内经》中有载:“脾脉者,土也,孤脏以灌四旁者也”。《脾胃总论》曰:“五脏为阴,而统血以化降,而血必得气而后化,故欲养五脏之血,以脾中阳气为本;脾无气,则五脏之源绝,而不能化血”。《慎斋遗书》讲到“凡饮食入胃,全赖脾气运之,其精气上行于肺,化为津液,肺复降下,四布入心、入脾、入肝为血,入肾为精。其浊者入于幽门,转于小肠,达于大肠,会于阑门,糟粕出于广肠,津液泌于膀胱”。详细说明了脾与五脏气血的关系。从前人经验总结中不难体会,脾脏犹如兵家之饷道,为滋养诸脏之源,若饷道绝,则万众立散,中州亏虚,气

血乏源,就不难理解脾脏若虚,“则五脏、六腑、十二经、十五络、四肢,皆不得营运之气,而百病生焉”,脾虚则脏腑俱虚、气血亏损,而最终导致神失所养发为本病。

高频中药四气、五味频数、频率分析表明,四气以温、平、微温为主,五味以甘、苦、辛为主,甘苦温或甘平能温阳补气,以补气药、温里药为主,故能补益脾之阳气、心气、肾气,个别药能补益元气,心神得养,起到安神益智的作用;甘平或甘微温能补血活血,行气止痛,以补血药、理气药、养心安神药为主,偏于血虚心神失养、心脾两虚、肝脾不和者;苦能泄下、软坚,以清热凉血药为主,用于热入营血的心烦不寐。

由聚类分析结果可得 21 个药组,对每个药组组合后的功效进行归纳总结,可发现治疗方法始终围绕着失眠的病机确立,不外乎补虚泻实这一核心。其中补虚以温阳益气,滋阴养血治法为主,以求镇静安神和平肝潜阳;泻实以清热凉血,行气活血治法为主,达到滋养心肝和益阴养血的功效。药对常将生地黄→当归,甘草→当归,白芍→当归,远志→当归,人参→当归等配伍选用,临床时需结合实际,依据现有条件和患者实际情况随证加减。

综上所述,通过数据挖掘分析所得的结论,尚需要临床医生的实践、古籍医案的溯源、临床试验的研究等进一步评判,希望我们所做的探索能为临床或基础研究提供有益的线索。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
- [2] 贾玉, 贾跃进, 郑晓琳. 中医对失眠认识的探讨及展望[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 163-166.
- [3] 赵晓东, 时晶, 杨益昌, 等. 失眠的诊断与中西医治疗[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2641-2643.
- [4] 李佳丽, 颜立志, 季田, 等. 主成分分析古籍中肝癌类证候组方规律[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(6): 523-528.
- [5] 韩立博, 胡广芹, 张新峰, 等. 基于直方图均衡化的伽马校正和 K-means 聚类的舌象苔质分离方法[J]. 北京生物医学工程, 2019, 38(1): 1-6.
- [6] 满达, 吴超群, 艳红, 等. 基于关联分析的蒙医萨病方剂组方规律

- 研究[J]. 中国民族医药杂志, 2017, 23(7): 46-47.
- [7] 王翹楚. 失眠症的中医诊断、辨证和治疗[J]. 中医药通报, 2006, 5(5): 10-13.
- [8] 张士金. 浅谈营卫不和与老人不寐的关系[J]. 河南中医, 2003, 23(8): 5-6.
- [9] 孙建伟, 许佳, 陈景杰, 等. 从营卫失和谈不寐的病机及证治[J]. 吉林中医药, 2010, 30(9): 739-740.
- [10] 赵霞. 失眠[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2019, 26(2): 8-10.
- [11] 游国雄. 失眠的病因及其诊断与治疗[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(7): 388-391.
- [12] 王曼, 刘盈. 睡眠障碍的药物与非药物治疗[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2008, 15(9): 5-6.
- [13] 伍轶群. 认知行为疗法(CBT)对失眠症患者睡眠质量和心理健康水平疗效的影响[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(7): 758-759.
- [14] Sharifzadeh M, Shamsa F, Shiran S, et al. A time course analysis of systemic administration of aqueous licorice extract on spatial memory retention in rats[J]. Planta Med, 2008, 74(5): 485-490.
- [15] 倪小虎, 吕育齐, 姜成忠, 等. 人参根及茎叶皂苷对群养及隔离孤独饲养小鼠神经精神药理作用的研究[J]. 中草药, 1999(3): 193-195.
- [16] 陈旭东, 华新宇, 陈世丰, 等. 当归对宫内缺氧新生大鼠神经元的影响及机制[J]. 解剖学杂志, 2010, 33(6): 771-773.
- [17] 刘玮, 吴华璞, 祝晓光, 等. 白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2004, 20(2): 211-214.
- [18] Mao QQ, Ip SP, Ko KM, et al. Peony glycosides produce antidepressant-like action in mice exposed to chronic unpredictable mild stress: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal function and brain-derived neurotrophic factor[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(7): 1211-1216.
- [19] Sun XL, Ito H, Masuoka T, et al. Effect of Polygala tenuifolia root extract on scopolamine-induced impairment of rat spatial cognition in an eight-arm radial maze task[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(9): 1727-1731.
- [20] 王春燕. 浅谈陈皮的药理作用及临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(3): 120, 131.
- [21] 丁涛. 附子的现代药理研究与临床新用[J]. 中医学报, 2012, 27(12): 1630-1631.
- [22] 王朴. 生地黄的现代药理研究与临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(8): 986.
- [23] 马健, 樊巧玲, 木村正康. 生地黄对“阴虚”模型小鼠腹腔巨噬细胞 I 抗原表达的影响[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(2): 23-25.

(2018-10-30 收稿 责任编辑: 杨觉雄)