

基于数据挖掘研究李旭成教授治疗慢性失眠的用药规律

周强¹, 李旭成², 吴宝森¹, 李可盈¹

¹湖北中医药大学中医学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属国医医院(武汉市中医医院)急诊科, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年6月6日; 发布日期: 2023年6月19日

摘要

目的: 采用数据挖掘的方式研究李旭成教授治疗慢性失眠的用药规律。方法: 收集2021年8月~2022年8月就诊的不寐患者391例, 提取患者病案中的医药信息, 运用Excel、IBM SPSS Statistics 25.0与IBM SPSS Modeler 18.0软件进行药物频次及分类分析、聚类分析和关联规则分析。结果: 数据挖掘发现, 在391例慢性失眠患者的治疗中, 李旭成教授共使用了161味药物, 药物频次合计6358次。药物频次分析显示, 使用频次最高的前15味药为黄芪、远志、白术、白芍、首乌藤、半夏、紫苏梗、郁金、枳实、黄连、茯苓、川芎、百合、地黄、甘草。药物类别统计分析显示, 排名前6的药物类别分别为补气药, 安神药, 补气药, 补血药, 安神药, 化痰药。关联规则分析显示, 黄芪、白术、远志三者间关联度最高。以上15味药通过药物聚类分析可将其分为五类。结论: 李旭成教授的用药在总结前人诊疗经验的基础上, 结合临床实际, 运用益气健脾、理气化痰、清热养阴与安神相结合的治疗思路, 对于慢性失眠疗效颇佳。

关键词

李旭成, 慢性失眠, 数据挖掘

Study of the Medication Rules of Professor Xucheng Li's Treatment of Chronic Insomnia Based on Data Mining

Qiang Zhou¹, Xucheng Li², Baosen Wu¹, Keying Li¹

¹School of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Emergency Department, Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine (Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine), Wuhan Hubei

Abstract

Objective: To study the medication rules used by Professor Xucheng Li in treating chronic insomnia based on data mining. **Methods:** Collecting 391 patients with insomnia who visited the hospital from August 2021 to August 2022, extract medical information from the patient records, and use Excel, IBM SPSS Statistics 25.0 and IBM SPSS Modeler 18.0 software for drug frequency and classification analysis, cluster analysis and association rule analysis. **Results:** Data mining found that in the treatment of 391 patients with chronic insomnia, Professor Xucheng Li used a total of 161 types of medications, with a total drug frequency of 6358 times. The analysis of drug frequency showed that the top 15 most frequently used drugs were *Astragalus membranaceus*, *Polygala tenuifolia*, *Atractylodes macrocephala*, *Paeonia lactiflora*, *Polygonum multiflorum*, *Pinellia ternata*, *Perilla stem*, *Curcuma longa*, *Fructus aurantii*, *Coptis chinensis*, *Poria cocos*, *Ligusticum chuanxiong*, *Lilium brownii*, *Rehmannia glutinosa*, and *Glycyrrhiza uralensis*. The statistical analysis of drug categories showed that the top six drug categories were tonifying qi drugs, calming drugs, tonifying qi drugs, blood-tonifying drugs, calming drugs, and phlegm-resolving and cough-relieving drugs. Association rule analysis shows that there is the highest correlation between *Astragalus membranaceus*, *Atractylodes macrocephala* and *Polygala tenuifolia*. The above 15 herbs can be classified into five categories through drug cluster analysis. **Conclusion:** Based on the summary of previous treatment experiences and combined with clinical practice, Professor Xucheng Li's medication approach, which combines tonification of Qi and spleen, regulation of Qi and transformation of phlegm, clearing heat and nourishing Yin, and calming the mind, has shown remarkable efficacy in the treatment of chronic insomnia.

Keywords

Xucheng Li, Chronic Insomnia, Data Mining

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

失眠, 传统医学多称之为“不寐”, 国际分类疾病第十一版(ICD-11)的失眠诊断标准为: 1) 患者有睡眠障碍, 例如难以入睡、睡眠质量不佳、过早醒来或者睡眠时间过短。2) 睡眠障碍导致患者在日间出现疲劳、注意力不集中、情绪不稳或者认知功能下降等影响日常生活的症状。3) 睡眠障碍持续至少3个月, 并且不是由其他原因(例如药物使用、其他医学疾病)引起的, 主要的症状表现为入睡困难(需要超过30分钟才能入睡)、睡眠质量下降、难以保持睡眠(整晚醒来超过2次)、早醒以及总睡眠时间减少(通常少于6.5小时), 同时还伴随着日间功能障碍(主要包括疲劳、情绪低落或激动、身体不适、认知障碍等)以及焦虑和抑郁[1]。慢性失眠特指持续存在至少3个月、每周至少3个晚上出现以上症状的一种睡眠障碍。本病西医的治疗方案主要为药物治疗, 其主要治疗药物包括苯二氮卓类受体激动剂(BZRA_s)、褪黑素受体激动剂、食欲素受体拮抗剂和具有催眠效应的抗抑郁药物[1] [2]。总体来说, 西药治疗失眠具有短期疗效, 但其长期使用存在诸多问题, 如药物不良反应、成瘾性等, 并且这些药物目前可用的临床研究证据

并不充分，因此不宜将它们作为治疗普通成人失眠的常规用药[3]，再者，针对失眠的西药治疗也缺乏符合标准的长期临床对照研究[4]。中医治疗讲究整体观念，辨证论治，对于慢性失眠，通过调整患者的气血阴阳偏盛或偏衰，从而使患者能够达到“昼精夜寐”的生活状态[5]。李旭成教授系湖北中医药大学博士生导师、主任医师，善治各类疑难病，临证 30 余年，在接触众多慢性失眠患者的过程中，积累了丰富的诊疗经验和成熟的理论体系。本文通过数据挖掘的方式整理李教授临床治疗慢性失眠的部分医案，希望能为各位医者的临床诊疗带来一定的启发，现将结果报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集 2021 年 8 月~2022 年 8 月就诊于武汉市中医医院李旭成教授处的不寐患者 391 例，其中 51~60 岁患者合计 114 人，占比 29.16%。患者年龄分布见表 1。

Table 1. Age distribution of insomnia patients

表 1. 不寐患者的年龄分布

年龄区间(岁)	例数(例)	百分比(%)
小于 18 岁	4	1.02%
18~30	15	3.84%
31~40	50	12.79%
41~50	86	21.99%
51~60	114	29.16%
61~70	78	19.95%
71~80	30	7.67%

2.2. 诊断标准

慢性失眠的诊断标准为必须同时符合以下三项：1) 患者有睡眠障碍，例如难以入睡、睡眠质量不佳、过早醒来或者睡眠时间过短。2) 睡眠障碍导致患者在日间出现疲劳、注意力不集中、情绪不稳或者认知功能下降等影响日常生活的症状。3) 睡眠障碍持续至少 3 个月，并且不是由其他原因(例如药物使用、其他医学疾病)引起的。

2.3. 纳入与排除标准

纳入标准：1) 符合慢性失眠的诊断标准者；2) 所选病例中信息、方药组成、药物剂量明确者；3) 遵医嘱并按疗程服用中药者；4) 近 1 周内未使用其他任何治疗失眠药物者。

排除标准：1) 由其他医学疾病继发失眠者；2) 未按疗程规律服用中药者；3) 病例信息部分缺失者；4) 患有其他医学疾病(如抑郁症)，其治疗药物中包含具有催眠效应药物者。

2.4. 数据录入及处理

1) 中药名称均采用《中国药典》(2020 年版)予以规范，如生地统一为生地黄；2) 不同炮制方法的同种药物分别录入，如熟地黄、生地黄等；3) 将医案信息录入 Excel 以建立数据集，数据审核及整理环节由双人负责，待确认无误后，锁定数据并备用。

2.5. 统计学分析

把符合纳入标准的病例中所出现的药物录入 Excel 表格, 并进行描述性统计分析, 包括用药频次、药物类别统计, 再通过 SPSS Statistic25.0 进行系统聚类分析, 聚类方法采用组间联接, 区间采用平方欧式距离, 标准化采用 Z 得分方法, 输出格式选为谱系图。设置支持度为 40%, 置信度为 90%, 用关联规则分析前 15 个药物之间的相关性, 并以支持度降序排列。为确保数据的准确性, 本研究的数据处理工作由两名研究人员共同完成。

3. 结果

3.1. 用药频次统计

经统计, 李旭成教授在 391 例不寐患者的治疗中共使用 161 味药物, 使用的药物频次合计 6358 次。其中排名前 15 位的药物为黄芪、远志、白术、白芍、首乌藤、半夏、紫苏梗、郁金、枳实、黄连、茯苓、川芎、百合、地黄、甘草。见表 2。

Table 2. Frequency statistics of medication use
表 2. 用药频次统计

药物	频次	药物	频次
黄芪	377	白芷	104
远志	325	葛根	98
白术	289	石菖蒲	95
白芍	257	党参	88
首乌藤	240	豨莶草	84
半夏	222	熟地黄	83
紫苏梗	189	当归	77
郁金	183	羌活	76
枳实	180	王不留行	74
黄连	177	山茱萸	74
茯苓	153	焦栀子	69
川芎	152	墨旱莲	67
百合	144	南沙参	65
地黄	136	桂枝	63
甘草	121	楮实子	63

3.2. 药物类别统计

将 161 味中药使用频次高于 60 次(不含 60 次)的根据功效进行分类, 得出 14 个类别(补虚药分为补气药、补血药、补阴药 3 个类别), 统计结果如表 3 所示。

3.3. 药物关联规则

将所使用的前 15 味药物进行关联规则分析, 以支持度降序排列, 见表 4。由关联网络分析图可知, 黄芪、远志、白术的关联度最高; 而且, 这三味药与白芍的关联度也较高。结果见图 1。

Table 3. Statistics of medication categories**表 3.** 药物类别统计

药物类别	具体药物
补气药	黄芪、白术、甘草、党参、南沙参
安神药	远志、首乌藤
补血药	白芍、熟地黄、当归
化痰止咳平喘药	半夏
清热药	地黄、黄连、栀子
理气药	紫苏梗、枳实
活血化瘀药	郁金、川芎、王不留行
利水渗湿药	茯苓
补阴药	百合、南沙参
解表药	白芷、葛根、羌活、桂枝
开窍药	石菖蒲
祛风湿药	豨莶草
收涩药	山茱萸
止血药	墨旱莲

Table 4. Association rules of top 15 medications**表 4.** 前 15 味药物关联规则

后项	前项	支持度(%)	置信度(%)
黄芪	远志	78.00	98.291
黄芪	白术	74.00	99.099
黄芪	白芍	61.333	97.826
黄芪	首乌藤	59.333	96.629
黄芪	白术 - 远志	59.333	98.876
黄芪	半夏	54.667	97.561
黄芪	首乌藤 - 远志	49.333	97.297
黄芪	白芍 - 远志	47.333	98.592
黄芪	枳实	45.333	97.059
黄芪	白芍 - 白术	44.667	100.00
黄芪	郁金	43.333	96.923
黄芪	半夏 - 白术	43.333	98.462
黄芪	首乌藤 - 白术	42.667	98.438
黄芪	茯苓	42.00	96.825
黄芪	半夏 - 远志	42.00	98.413
黄芪	黄连	41.333	96.774
远志	紫苏梗	41.333	95.161
黄芪	紫苏梗	41.333	98.387

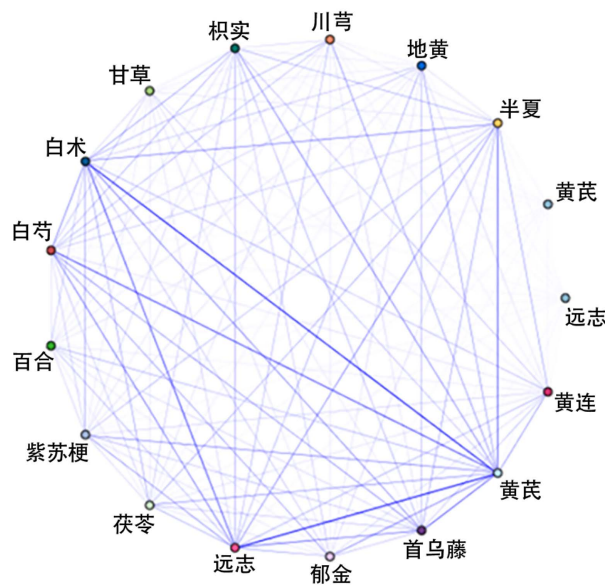


Figure 1. Network analysis of top 15 associated medications
图 1. 前 15 味药物的关联网络分析

3.4. 药物聚类分析

将排名前 15 位的药物进行聚类分析，药物分为五类：紫苏梗、川芎、郁金、枳实活血行气为一类；地黄、白芍、黄连、百合养阴清热为一类；半夏化痰为一类；白术、黄芪补气为一类；远志、茯苓、首乌藤安神为一类；聚类结果见图 2。

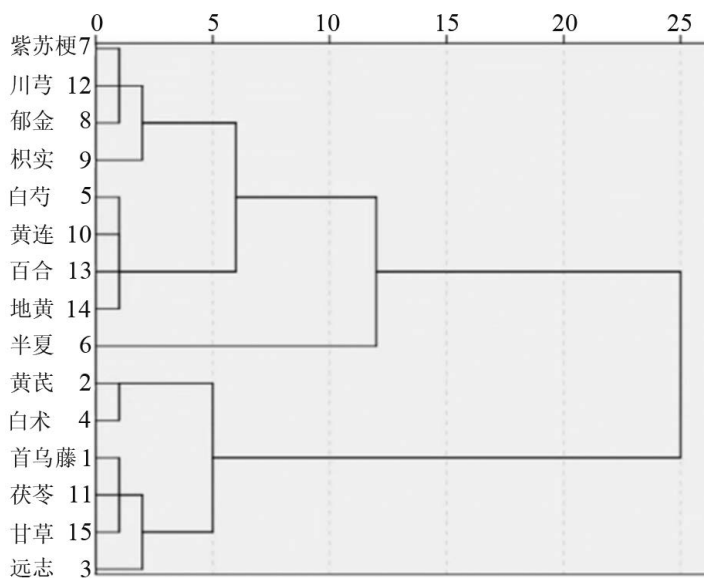


Figure 2. Dendrogram of top 15 clustered medications
图 2. 前 15 味药物的聚类谱系图

4. 讨论

失眠中医称之为“不寐”，关于失眠的病机讨论，《黄帝内经》中提到：“失眠者，心不宁也。所

以然者，即在于失其常，逆其自然，精气竭也。”该篇强调了心气虚会导致失眠的问题。《伤寒杂病论》中提到：“病在心者，多梦易醒，思虑不宁，寐而不安。”同样说明心气不足会导致不寐。同样，李旭成教授也认为人体气血阴阳的亏虚是失眠的重要原因，因此在治疗慢性失眠的过程中，重用黄芪，其用量常达 30 g，黄芪作为临床使用尤其广泛的补虚药，其具有补气升阳、生津养血等诸多功效，搭配白术益气健脾，因脾为后天之本，气血生化之源，黄芪、白术同用，使诸多补益之品补而能化。现代药理学研究同样表明白术具有促进胃肠消化吸收的功能，并且，其具有提高机体免疫力的作用[6]，这或许也在一定程度上间接改善了患者的精神状态，白术的用量通常在 15 g 左右。《素问·逆调论篇》有“胃不和则卧不安”的记载，认为中焦气机不畅是失眠的病因之一。《伤寒杂病论》也指出：“夜不得眠，或偏卧汗出，或惊悸不安，或谵语多梦……此皆因胃气内乘，上逆于心所致也。”该篇认为失眠常常与胃气上逆，扰乱心神有关。李旭成教授在总结前人诊疗心得的基础上，与临床实际相结合，在治疗慢性失眠的过程中常搭配使用紫苏梗与枳实，紫苏梗理气宽中，枳实则具有破气除痞的作用，并且，现代药理学研究表明，枳实具有中枢抑制从而起到助眠的作用[7]，两者的用量通常为紫苏梗 15 g，枳实 10 g。《证治要诀》云：“有痰在胆经，神不归舍，亦令不寐。”《医学心悟·不得卧》曰：“有湿痰壅遏神不安者……去其痰，其卧立安。”可见，治疗失眠，化痰也是非常重要的一环，尤其是针对病程相对较久的慢性失眠，因久病五脏虚损，其中尤以脾肾为甚，脾失运化，痰湿内生，李旭成对患者伴随失眠出现的多种痰证表现如苔腻、脉滑等，常用半夏 10 g，其能降逆止呕、消痞散结，可除中焦之痞、助理胃气，且尤善燥湿化痰，往往能在治疗失眠的同时很大程度上改善患者由痰带来的诸多不适。病程不断延长，痰湿往往内蕴久而化热，《张氏医通》中有述：“脉滑数有力不得卧者，中有宿滞痰火。”《景岳全书·不寐·引徐东皋曰》亦有述：“痰火扰乱，心神不宁，思虑过伤，火炽痰郁而致不眠者多矣。”李教授在使用诸如半夏之类的辛温之品化痰治疗慢性失眠的同时，同样注重辩证论治，若患者失眠日久或病情反复，望诊过程中往往仔细观其舌脉，如俱显热象，则搭配清热养阴之品：黄连(常用量为 6 g)，地黄(用量常达 30 g)，前者清热燥湿、泻火解毒，配合半夏辛温，因黄连苦寒，辛开苦降，寒温并用，化痰清热的同时可理胃气，消胃中痞满，值得一提的是，黄连中所含有的主要活性成分小檗碱同样具有改善神经系统功能，从而达到帮助睡眠的作用[8]；后者清热凉血、养阴生津，清热的同时可补因热耗损之阴液，因《医宗金鉴》载：“睡眠不安，乍寐乍醒，夜卧觉后，疲劳不堪，头昏目眩。此以阴虚阳亢，心神不宁也。”说明阴虚可引起心神不宁从而导致失眠或加重其程度，李教授在使用地黄清热养阴时，常搭配白芍 15 g、百合 30 g，三者合用，养阴清热之功尤甚，并且，现代药理学认为，白芍、百合两者所含有的主要活性成分均可对中枢神经系统起到改善的作用，从而帮助患者改善睡眠质量[9] [10]；至于远志、首乌藤、茯苓此类，临床则经常用作安神之品帮助患者改善睡眠状态，用量随证灵活加减即可。

参考文献

- [1] 张鹏, 赵忠新. 《中国成人失眠诊断与治疗指南》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(5): 363-367.
- [2] 刘晓盈, 倪文骥. 食欲素受体拮抗剂治疗失眠的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(1): 140-144.
- [3] Roth, T., Walsh, J.K., Krystal, A., Wessel, T. and Roehrs, T.A. (2005) An Evaluation of the Efficacy and Safety of Eszopiclone over 12 Months in Patients with Chronic Primary Insomnia. *Sleep Medicine*, **6**, 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.06.004>
- [4] Ancoli-Israel, S., Richardson, G.S., Mangano, R.M., Jenkins, L., Hall, P. and Jones, W.S. (2005) Long-Term Use of Sedative Hypnotics in Older Patients with Insomnia. *Sleep Medicine*, **6**, 107-113. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.10.015>
- [5] 樊姗, 杨文臣, 黄贵华. 中医的辨证论治对于失眠的临床治疗进展[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(12): 153-155.
- [6] 魏海涛, 方秋华, 张炳顺, 等. 白术有效成分及药理作用研究进展[J]. 广东畜牧兽医科技, 2022, 47(6): 40-44+51.

- [7] 陈思琦, 沈震亚, 罗跃华, 等. 中药枳实化学成分及药理学研究进展[J]. 药品评价, 2022, 19(14): 887-891.
- [8] 陈美琳, 李芝奇, 范琦琦, 等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(18): 5861-5872.
- [9] 车娅莉, 张文武, 尚立宏, 等. 芍药苷研究进展[J]. 中兽医医药杂志, 2021, 40(4): 47-51.
- [10] 孙佳宁, 连希希, 孙伶俐, 等. 百合主要成分及药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(7): 45-50.