

2009—2019 年中药专利复方治疗失眠的用药规律

贺雅琪^{1,2}, 邓银河¹, 莫嘉浩³, 陈洁^{1,2}, 杨忠奇^{1,2}, 冼绍祥^{1,2*} (1.广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 2.广州中医药大学岭南医学研究中心, 广州 510405; 3.广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510405)

摘要: 目的 分析中药复方治疗失眠的用药配伍规律。方法 以国家知识产权局专利检索及分析系统为数据来源, 检索治疗失眠的中药复方; 采用古今医案云平台(V1.5.7)、SPSS Clementine 12.0 软件、SPSS 22.0 软件分别进行频次统计、中药四气五味及归经统计、关联分析、聚类分析、主成分分析等挖掘探讨中药专利复方治疗失眠的用药规律。结果 通过检索和筛选, 得到中药复方 528 首, 中药 327 味, 平均每首复方包含 12.77 味中药; 得到 30 种高频中药, 以养心安神、补气、补血等最常用, 四气以平、温、微寒为主, 五味以甘、苦、辛味为多见, 归经以心、肝经最多。关联规则分析共得到 76 条, 包括药对 52 条, 三味及四味药组 20 条和 4 条。聚类分析得到 9 个药组, 主成分分析得到特征值>1 的主成分有 12 个。结论 本研究所得结果有一定应用价值及创新性, 但因专利质量等问题存在一定局限。

关键词: 失眠; 睡眠障碍; 中药专利; 复方专利; 用药规律; 数据挖掘

中图分类号: R285.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)16-1926-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.002

引用本文: 贺雅琪, 邓银河, 莫嘉浩, 等. 2009—2019 年中药专利复方治疗失眠的用药规律[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 1926-1932.

Medication Rules of Traditional Chinese Medicine Patent Compound Prescriptions in Treating Insomnia in 2009-2019

HE Yaqi^{1,2}, DENG Yinhe¹, MO Jiahao³, CHEN Jie^{1,2}, YANG Zhongqi^{1,2}, XIAN Shaoxiang^{1,2*} (1.The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2.Lingnan Medical Research Center of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 3.The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the medication rule of traditional Chinese medicine compound prescription for insomnia. **METHODS** The Chinese medicine compound prescriptions for insomnia were retrieved by searching Patent Search and Analysis of SIPO. The Ancient and Modern Medical Records Cloud Platform(V1.5.7), SPSS Clementine 12.0 software and SPSS 22.0 software were used respectively for the frequency statistics, four nature and five flavors of traditional Chinese medicine, meridian attribution statistics, correlation analysis, cluster analysis and principal component analysis to explore the medication rules of patent compound prescriptions for insomnia. **RESULTS** A total of 528 Chinese medicine compound prescriptions were screened and 327 Chinese medicines were obtained with an average of 12.77 Chinese medicines per compound prescription. Thirty high frequency Chinese medicines were obtained, and the most commonly used drugs were nourishing heart and calming mind drugs, Qi-tonifying drugs and Blood-tonifying drugs. The medication of four nature was mainly calm, warm and slightly cold, while the five flavors were mainly sweet, bitter and pungent, and the meridians of heart and liver were the most common. A total of 76 items were obtained by association rule analysis. Including 52 pairs of medicine, 20 and 4 pairs of medicine of three and four groups respectively. Nine medicine groups were obtained by cluster analysis, and 12 principal components with eigenvalue >1 were obtained by principal component analysis. **CONCLUSION** The results obtained are valuable and innovative, but there are some limitations due to the quality of patents.

KEYWORDS: insomnia; sleep disorders; traditional Chinese medicine patent; compound patent; medication rule; data mining

失眠症是以频繁而持续的入睡困难和(或)睡眠维持困难并导致睡眠感不满意为特征的睡眠障碍。随着人们工作、精神压力的加重及体力活动的减少, 失眠发病率持续攀升。长期失眠会造成记忆力减退、思维能力下降、免疫力降低、自主

神经紊乱、内分泌失调等对躯体和精神方面的不利影响, 严重影响患者社会功能, 同时也间接增加了意外事故的发生率。失眠的治疗方式目前有 3 种, 即认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)、镇静催眠类药物干预和中药干预^[1]。其中

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673796)

作者简介: 贺雅琪, 女, 硕士 Tel: 15014162017 E-mail: heyaqi1995@126.com *通信作者: 冼绍祥, 男, 主任医师 Tel: 15918623818 E-mail: shaoxiangx@hotmail.com

《中国失眠障碍诊断和治疗指南》明确推荐 CBT 联合非苯二氮草类药物的综合疗法^[2]，但因 CBT 费时、国内符合资质的医师缺乏等原因，尚未在我国普及^[1]。目前占据主要治疗地位的镇静催眠类药物存在久服致依赖性和成瘾性、停药易出现反跳和戒断症状等弊端。中医药治疗失眠由来已久，大量循证学证据表明疗效良好^[3]，是一种较为理想的补充疗法。因此本研究通过对近 10 年来中药复方治疗失眠的专利进行分析，为临床用药提供依据，同时为治疗失眠的中药研发提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

国家知识产权局专利检索及分析系统(<http://pss-system.gov.cn>)，进入“常规检索”界面，数据范围设定为“中国发明申请”，在“名称”项目中以“失眠”和“中药”为关键词检索申请时间为 2009 年 1 月—2019 年 1 月间的治疗失眠的中药复方的发明专利。

1.2 纳入标准

①国家专利数据库中公布的国内主治为失眠的中药复方发明专利，剂型不限；②方药组成信息完备。

1.3 排除标准

①排除中西药物混合应用的复方、单味中药或中药提取物处方及保健品类的专利；②排除重复收集或组方重复的专利。

1.4 数据规范及标准化

数据标准化处理参照中国药典 2015 年版一部^[4]及全国高等中医药院校“十二五”规划教材《中药学》^[5]规范专利复方的中药名称、药性、归经等，具体包括以下几个方面：

①中药别名和俗称：如桂圆规范为龙眼肉，酸枣核规范为酸枣仁，元参规范为玄参，橘皮规范为陈皮，首乌藤规范为夜交藤，旱莲草规范为墨旱莲等；

②中药合写或出现方剂名：如焦三仙等将其补全；

③中药炮制或产地名称：如川连归为黄连，杭白芍归为白芍，云苓归为茯苓等；

④药名书写不规范：如将灯芯草规范为灯心草，将旋复花规范为旋覆花、将白芨规范为白芨。

1.5 数据提取与录入

采用双人双录入的方法将所收集的方剂处方

录入 Microsoft Excel 2010 软件中，以横坐标为中药名称，纵坐标为专利名称(或发明人)，以二分类变量的形式记录中药信息，即若含有这味药物就记为“1”，没有则为“0”，并由双人进行数据源审核，确保数据的准确性。

1.6 数据挖掘与分析

1.6.1 中医证候、治法功效、中药四气五味及归经统计 将录入的 Excel 表格上传至中国科学院中医药信息研究所最新研制的数据挖掘分析软件古今医案云平台(V1.5.7)，采用平台中的分析与挖掘功能模块进行失眠中药复方专利主治中医证候、治法功效、药物四气五味及属性分析。

1.6.2 关联规则分析 运用 SPSS Clementine 12.0 软件中的 Apriori 模版进行关联规则分析，以挖掘数据项集之间的关联性。其中支持度表示规则出现的频率，置信度表示当规则前项出现时后项出现的概率，提升度是评估预测模型是否有效的一个度量，以 1 为界限，提升度 > 1 表示规则前后项之间有关联。

1.6.3 聚类分析 聚类分析是将变量按其特性进行分类的方法，通过聚类分析可以使同一类别的个体尽可能拥有高的同质性^[6]。本研究拟运用 SPSS 22.0 软件进行聚类分析。

1.6.4 因子分析 因子分析是运用降维的思想将多指标变量简化的方法，该方法具有消除人为主观性、化简数据的优势，通过旋转可使因子变量更具可解释性^[7]，在进行因子分析前需进行因子分析的适应型检验，即 KMO 检验和 Bartlett 球形检验，KMO 检验结果用于反映变量之间的偏相关系数，其值位于 0~1，越大则因子分析效果越好；Bartlett 球形检验结果用于反映各变量间是否独立，若结果显示各变量间具有独立性则使用因子分析时应慎重考虑^[8]。

2 结果

2.1 纳入专利情况

经人工筛选，有 581 项符合条件的专利纳入分析，排除中药组成重复的专利 53 项，纳入符合标准的有效专利 528 项，涉及中药复方 528 首。其中出现 327 味中药，中药使用频数为 6 743 次，平均每首复方包含 12.77 味中药。

2.2 中药频次统计

共包含药物 327 种，对所有药物进行频次频率统计，并将频次 ≥ 70 的中药进行降序排列，共

得到常用中药 30 种, 结果见表 1, 其中使用频率 $\geq 25\%$ 有酸枣仁、甘草、远志、夜交藤、当归、茯苓、五味子、茯神。对高频中药进行功效分类分析, 发现各中药类别中使用频率 $\geq 10\%$ 的有 3 类: 分别为养心安神药 6 味, 补气药 4 味, 补血药 4 味, 结果见表 2。

表 1 高频中药频次分析(频次 ≥ 70)

Tab. 1 Frequency analysis of high frequency(≥ 70) TCM

序号	中药	频次	频率/%	序号	中药	频次	频率/%
1	酸枣仁	296	56.06	16	生地黄	104	19.70
2	甘草	229	43.37	17	柴胡	104	19.70
3	远志	213	40.34	18	黄芪	98	18.56
4	夜交藤	199	37.69	19	川芎	97	18.37
5	当归	189	35.80	20	半夏	89	16.86
6	茯苓	149	28.22	21	龙骨	88	16.67
7	五味子	141	26.70	22	党参	86	16.29
8	茯神	133	25.19	23	珍珠母	85	16.10
9	白芍	126	23.86	24	石菖蒲	81	15.34
10	柏子仁	120	22.73	25	牡蛎	79	14.96
11	麦冬	119	22.54	26	黄连	79	14.96
12	合欢皮	113	21.40	27	熟地黄	79	14.96
13	百合	111	21.02	28	龙眼肉	77	14.58
14	白术	106	20.08	29	栀子	76	14.39
15	丹参	104	19.70	30	陈皮	74	14.02

表 2 高频中药功效分析(频次 ≥ 70)

Tab. 2 Efficacy analysis of high frequency(≥ 70) TCM

序号	功效	中药组成及频次	频次	频率/%
1	养心安神	酸枣仁 296、远志 229、夜交藤 199、 茯神 133、柏子仁 120、合欢皮 113	1 090	29.91
2	补气	甘草 213、白术 106、黄芪 98、党 参 86	503	13.80
3	补血	当归 189、白芍 126、熟地黄 79、 龙眼肉 77	471	12.93
4	补阴	麦冬 119、百合 111	230	6.31
5	活血化瘀	丹参 104、川芎 97	201	5.52
6	平肝息风	珍珠母 85、牡蛎 79	164	4.50
7	清热泻火	黄连 79、栀子 76	155	4.25
8	利水渗湿	茯苓 149	149	4.09
9	收涩	五味子 141	141	3.87
10	清热凉血	生地黄 104	104	2.85
11	发散风热	柴胡 104	104	2.85
12	温化寒痰	半夏 89	89	2.44
13	重镇安神	龙骨 88	88	2.41
14	开窍	石菖蒲 81	81	2.22
15	理气	陈皮 74	74	2.03

2.3 中药四气、五味、归经统计

将中药进行四气五味和归经分析, 依据频次

总数递减排序, 结果见表 3。按药物所属归经, 频次降序排列, 结果见表 4。得出专利复方治疗失眠中药药性以平、温、微寒为主, 温热性药多于寒凉性药, 味以甘、苦、辛三味为多见, 中药归经以心、肝经最多, 肺、脾、肾经较多。

表 3 中药四气五味统计

Tab. 3 Four nature and five flavors statistics of TCM

四气	频次	五味	频次
平	2 056	甘	3 938
温	1 622	苦	2 105
微寒	1 035	辛	1 868
寒	1 016	酸	706
微温	425	淡	376
凉	272	微苦	350
大热	54	咸	323
热	22	涩	271
大寒	4	微甘	61

表 4 中药归经统计

Tab. 4 Meridian tropism analysis statistics of TCM

归经	频次	归经	频次
心	3 591	胃	1 541
肝	3 237	胆	786
肺	2 680	大肠	554
脾	2 475	膀胱	240
肾	2 091	心包	187
三焦	160	小肠	186

2.4 关联规则分析

基于 SPSS Clementine 12.0 软件 Apriori 模版, 设置支持度为 15%, 置信度为 60%, 最大前项数 1, 得到药对关联规则 25 条, 结果见表 5。选取表 2 统计出来的前 6 位高频中医证型作为亚组进行关联规则分析, 设置支持度为 30%, 置信度为 90%, 提升度为 1.80, 最大前项数 1, 共得到药对关联规则 27 条, 结果见表 6。为进一步获取中药关联规则, 设置支持度为 11%, 置信度为 70%, 以 2 为基数不断增加最大前项数直至不再产生新的频繁项集, 提取 3-项集进行展示, 得到 20 条 3 味药组的关联规则, 结果见表 7。相同方法进一步提取得到 4 条 4 味关联规则, 结果见表 8。提升度均 > 1 。

由此得出支持度较高的常用药对规则有酸枣仁-甘草、酸枣仁-远志, 置信度较高的有酸枣仁-茯神、酸枣仁-柏子仁、酸枣仁-党参/黄芪等; 3 味中药药组中支持度较高的规则有酸枣仁 \rightarrow 远志+甘草, 置信度较高的有酸枣仁 \rightarrow 白术+远志、

表 5 药对关联规则分析

Tab. 5 Results of association rules analysis of couplet medicines

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	酸枣仁	甘草	43.37	61.14	1.09
2	酸枣仁	远志	40.34	68.54	1.22
3	酸枣仁	夜交藤	37.69	63.32	1.13
4	酸枣仁	当归	35.80	62.43	1.11
5	酸枣仁	茯苓	28.22	63.76	1.14
6	酸枣仁	五味子	26.70	65.25	1.16
7	酸枣仁	茯神	25.19	70.68	1.26
8	酸枣仁	白芍	23.86	62.70	1.12
9	远志	柏子仁	22.73	63.33	1.57
10	酸枣仁	柏子仁	22.73	72.50	1.29
11	夜交藤	合欢皮	21.40	60.18	1.60
12	当归	白术	20.08	63.21	1.77
13	远志	白术	20.08	60.38	1.50
14	酸枣仁	白术	20.08	66.98	1.19
15	酸枣仁	丹参	19.70	61.54	1.10
16	酸枣仁	柴胡	19.70	65.38	1.17
17	当归	黄芪	18.56	62.24	1.74
18	酸枣仁	黄芪	18.56	73.47	1.31
19	酸枣仁	川芎	18.37	60.82	1.08
20	酸枣仁	半夏	16.86	62.92	1.12
21	酸枣仁	龙骨	16.67	68.18	1.22
22	当归	党参	16.29	60.47	1.69
23	远志	党参	16.29	60.47	1.50
24	酸枣仁	党参	16.29	74.42	1.33
25	酸枣仁	珍珠母	16.10	62.35	1.11

表 6 前 6 种主要证型药对关联规则分析

Tab. 6 Association rules analysis of couplet medicines of top six main syndrome types

证型	序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
心脾 两虚	1	黄芪	木香	36.36	100.00	2.20
	2	白术	黄芪	45.45	100.00	1.83
	3	白术	木香	36.36	100.00	1.83
阴虚 火旺	1	生地黄	牛膝	30.00	100.00	2.50
	2	生地黄	柏子仁	30.00	100.00	2.50
	3	麦冬	天冬	30.00	100.00	2.00
	4	酸枣仁	柏子仁	30.00	100.00	2.00
	5	酸枣仁	白芍	30.00	100.00	2.00
心肾 不交	1	黄芩	阿胶	42.86	100.00	2.33
	2	阿胶	黄芩	42.86	100.00	2.33
	3	熟地黄	酸枣仁	42.86	100.00	2.33
	4	酸枣仁	熟地黄	42.86	100.00	2.33
肝郁 化火	1	黄芩	龙胆草	44.44	100.00	1.80
	2	龙胆草	泽泻	33.33	100.00	2.25
	3	黄芩	泽泻	33.33	100.00	1.80
	4	白芍	半夏	33.33	100.00	1.80
	5	黄芩	车前子	33.33	100.00	1.80
心胆 气虚	1	夜交藤	当归	40.00	100.00	2.50
	2	当归	夜交藤	40.00	100.00	2.50
	3	远志	龙齿	40.00	100.00	2.50
	4	龙齿	远志	40.00	100.00	2.50
痰热 内扰	1	珍珠母	陈皮	50.00	100.00	2.00
	2	陈皮	珍珠母	50.00	100.00	2.00
	3	黄连	茯神	50.00	100.00	2.00
	4	茯神	黄连	50.00	100.00	2.00
	5	淡竹叶	百合	50.00	100.00	2.00
	6	百合	淡竹叶	50.00	100.00	2.00

表 7 3 味中药药组关联分析规则分析

Tab. 7 Results of association rules analysis of 3 TCM groups

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	酸枣仁	远志+甘草	20.08	74.53	1.33
2	酸枣仁	当归+远志	19.70	75.96	1.35
3	酸枣仁	茯苓+甘草	16.10	72.94	1.30
4	酸枣仁	茯苓+远志	14.58	74.03	1.32
5	酸枣仁	柏子仁+远志	14.39	75.00	1.34
6	酸枣仁	五味子+远志	14.39	73.68	1.31
7	酸枣仁	茯神+远志	14.02	79.73	1.42
8	当归	黄芪+酸枣仁	13.64	70.83	1.98
9	当归	白术+酸枣仁	13.45	71.83	2.01
10	远志	白术+酸枣仁	13.45	77.46	1.92
11	酸枣仁	茯神+甘草	12.88	70.59	1.26
12	远志	白术+当归	12.69	76.12	1.89
13	酸枣仁	白术+当归	12.69	76.12	1.36
14	当归	白术+远志	12.12	79.69	2.23
15	酸枣仁	白术+远志	12.12	85.94	1.53
16	当归	白术+甘草	11.93	73.02	2.04
17	酸枣仁	黄芪+当归	11.55	83.61	1.49
18	酸枣仁	五味子+夜交藤	11.55	78.69	1.40
19	酸枣仁	白芍+远志	11.36	73.33	1.31
20	酸枣仁	茯神+夜交藤	11.00	72.41	1.29

表 8 4 味中药药组关联分析规则分析

Tab. 8 Results of association rules analysis of 4 TCM groups

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	远志	当归+甘草+酸枣仁	14.02	70.27	1.74
2	酸枣仁	当归+远志+甘草	12.12	81.25	1.45
3	当归	白术+远志+酸枣仁	10.42	78.18	2.18
4	甘草	当归+夜交藤+酸枣仁	10.42	72.73	1.68

酸枣仁→黄芪+当归等；4 味中药药组中关联较为紧密的有酸枣仁→当归+远志+甘草，当归→白术+远志+酸枣仁等。

2.5 聚类分析

运用 SPSS 22.0 软件对频次≥70 的中药进行聚类分析，采用系统聚类法中的二分类变量资料的 Ochiai 算法，生成树状聚类图，结果见图 1。纵轴代表相应中药变量，横轴代表中药之间的“距离”，中药在越短的距离相连代表配伍关联性越高。以 20 为分界，对树状图所得规则进行分类提取，得到 9 个药组，见表 9。

2.6 因子分析

运用 SPSS 22.0 软件对频次≥70 的药物进行因子分析，Bartlett 检验的 F 值为 1 844.029 ($P=0.000$)，表明存在内部因子结构；KMO 的值为 0.653，反映各药物间相关程度较好，表明适合进行因子分

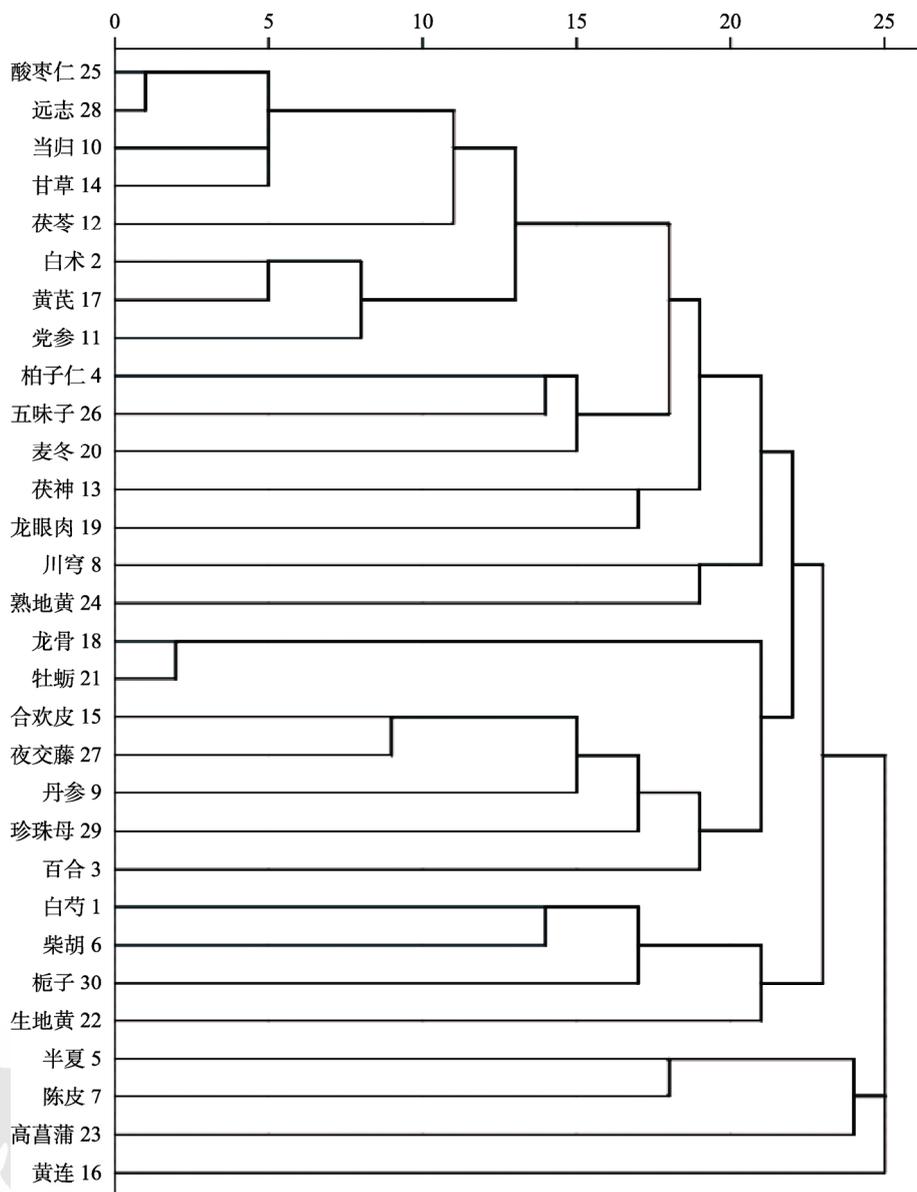


图 1 中药专利组方聚类分析树状图
Fig. 1 Tree diagram of cluster analysis of patent compound prescriptions

表 9 聚类分析树状图中中药组合提取结果
Tab. 9 Extraction of TCM combination from tree diagram of cluster analysis

序号	组成
C1	酸枣仁, 远志, 当归, 甘草, 茯苓
C2	白术, 黄芪, 党参
C3	柏子仁, 五味子, 麦冬
C4	茯神, 龙眼肉
C5	川芎, 熟地黄
C6	龙骨, 牡蛎
C7	合欢皮, 夜交藤, 丹参, 珍珠母, 百合
C8	白芍, 柴胡, 栀子
C9	半夏, 陈皮

析。采用主成分分析法、Kaiser 标准化的正交旋转法, 旋转在 20 次迭代后收敛; 有 12 个主成分特征根 >1 , 其累计解释的总方差达到 59.819%。载荷系数绝对值 >0.4 时, 共提取出 12 个公因子, 提取结果及每组药物反映的具体治法见表 10, 共包含单味中药公因子 1 个, 药对 3 个, 药组 8 个。

3 讨论

失眠, 属于中医学“不寐”“目不瞑”之范畴。不寐由于病因复杂、地域及历史各时期社会环境不同等因素, 导致用药规律繁杂散乱。中药复方, 是中药新药研究的重要源泉, 更是体现了传统中医药的理法方药的精髓和主流^[9]。中医药治疗失眠

表 10 专利复方中中药因子分析

Tab. 10 Factor analysis of patent compound prescriptions

公因子	中药	治法
F1	白术, 当归, 党参, 黄芪	益气健脾养血
F2	龙骨, 牡蛎	镇惊安神
F3	酸枣仁, 远志, 柏子仁	养心安神
F4	珍珠母, 夜交藤, 合欢皮, 百合	潜阳养阴, 安神解郁
F5	白芍, 柴胡, 栀子	疏肝清心泻火
F6	白芍, 川芎, 熟地黄	养血安神
F7	柏子仁, 麦冬, 珍珠母	养心安神, 滋阴潜阳
F8	半夏, 陈皮	燥湿化痰
F9	茯神(茯苓)	宁心安神
F10	当归, 甘草, 生地黄	补血活血, 养阴益气
F11	丹参, 石菖蒲(龙脑肉)	活血化痰开窍
F12	黄连	清心泻火

注: *F* 为公因子, “()” 内表示载荷系数为负值。

Note: *F* was common factor, “()” meant negative load factor.

以补虚泻实、调整阴阳为原则。不寐病位主要在心, 心神不安则不寐, 故在治疗时应加安神之品^[10]。通过组方规律分析结果可知, 高频使用药材 30 味中有 6 味为养心安神之品, 依次为酸枣仁、远志、夜交藤、茯神、柏子仁、合欢皮, 使用频次达到了近 30%; 其次是补气药、补血药和补阴药, 这与专利主治中医证型排名前几位的心脾两虚、阴虚火旺、心肾不交对应。思虑劳倦伤及心脾气血, 以致神不守舍, 治疗当补养心脾, 以生气血, 多用白术、黄芪、党参、甘草等健脾补气药。补阴药中以麦冬、百合多用, 百合甘而微寒, 归心、肺二经, 有清心安神之功, 《本草求真》云: “能敛气养心, 安神定魄”, 常用于热病后余热未尽, 神思恍惚, 烦躁失眠, 莫名所苦之“百合病”, 如百合知母汤、百合地黄汤即是。根据用药四气五味的统计, 平性药物最多, 寒温药物频次相似, 印证了中药治疗失眠注重调和阴阳, 补虚泻实的原则。而在药物归经方面, 则以归心、肝经为主, 说明中药治疗失眠多从心、肝两脏入手, 常以养心安神、疏肝理气为法, 气顺血调则神安。

关联规则共得到 76 条配伍规律, 其中 2 味药对关联规则主要为酸枣仁与其他高频用药的配伍, 再次佐证了酸枣仁治疗失眠的首选地位。除名方中经典配伍外, 药对“酸枣仁-五味子”更值得引起注意, 它们常以不同比例配伍用于许多现代中药复方^[11]。药理研究中证实, 二者联用具有明显的镇静安神, 抗焦虑等作用^[12-13]。本研究进一步对高频证型前 6 位进行亚组关联分析, 以最

大程度挖掘专利中药复方治疗失眠更具特异性、实用性的规律。在心脾两虚证中, 关联结果为归脾汤中黄芪、白术、木香三者组合, 其中木香作为佐药却少有人注意; 早在《本经》就载木香“强志, 主淋露。久服不梦寤魔寐”。木香辛温, 为调气要药, 元素曰“散滞气, 调诸气, 和胃气, 泄肺气”。张隐庵曰其“上彻九天, 禀手足太阴天地之气化, 主交感天地之气, 上下相通。天地交感, 则阴阳和, 开阖利”^[14], 故久服可治疗魔寐。周光英教授临证善重用木香治疗顽固性失眠^[15], 仅伍甘草一味, 可见木香的重要作用, 此应引起后人重视。而阴虚火旺组的主药生地黄, 《汤液本草》道其可凉心火之血热、除五心之烦热, 养真阴, 历代有治失眠、惊悸、烦躁、五心烦热的临床应用^[16], 药理学研究也显示出一定的镇静催眠作用^[17]; 其余各组结果与临床用药经验相符, 不再细述。3, 4 味药组关联规则为常用药对的进一步总结, 由此归纳出的酸枣仁、当归、远志+甘草/白术组合, 可视为治疗失眠的主要配伍。

同时, 聚类分析往往能有效挖掘出潜在的隐形规律^[18]。比如 C1 “酸枣仁+远志+当归+甘草+茯苓”中, 既包含了经典用方酸枣仁汤中枣仁配茯苓的关键思想, 又提醒我们使用当归以补血行血, 血藏神, 血足则神安, 还可搭配远志, 交通心肾, 滋阴潜阳, 或可用以治疗肝血不足较甚, 兼有阴虚尤其肾阴虚失眠患者。再比如 C7 “合欢皮+夜交藤+丹参+珍珠母+百合”中, 合欢皮+夜交藤疏肝解郁、养心安神, 辅以百合养阴清燥, 珍珠母重镇安神, 再配以丹参活血, 则气血调达, 心神得安。

运用主成分分析的意义在于比较分析治疗失眠专利复方中的组方规律, 筛选出在治疗失眠中发挥功效的主要中药类别及单味中药。从药类使用上分析, 总体体现了补虚泻实的原则。补虚主要针对心脾之气血及阴不足, 泻实包括化痰、镇惊、活血、潜阳、疏肝解郁、清心泻火等治法。

本研究共纳入专利复方 528 首, 对其进行挖掘, 结果有一定的实际价值及创新性。部分结论虽较少被认识, 但可溯源到相关经验与证据, 值得思考探究, 但由于大部分专利中医证型信息不完备, 关联规则亚组分析中数据量较少, 导致结果存在一定的局限性。此外, 我国目前大多数中药复方专利创造性较低, 以改进型发明为多^[19],

较多中药复方专利未见具体动物实验报告及临床实验报告,甚至个别方案仅仅是不成熟的初步想法,临床疗效不明,这些均对研究结论可靠性及精确性有影响,有待今后开展更深层次的研究。

REFERENCES

- [1] WEI Y L, LU F Q, HUANG X. Research progress in the diagnosis and treatment of insomnia by Chinese and western medicine [J]. World J Sleep Med(世界睡眠医学杂志), 2019, 6(4): 523-528.
- [2] LIU S, ZHANG B. Interpretation of "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Insomnia Disorder in China" [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg(中国现代神经疾病杂志), 2017, 17(9): 633-638.
- [3] 中医科学院失眠症中医临床实践指南课题组. 失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)[J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(1): 8-25.
- [4] 中国药典. 一部[S]. 2015.
- [5] 陈蔚文. 中药学[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [6] CHEN X J. Research of cluster analysis in data mining [J]. Comput Technol Dev(计算机技术与发展), 2006, 16(9): 44-45, 49.
- [7] 沈毅, 傅萍, 孔丽娅. 数据挖掘方法在名老中医用药规律研究中的应用[J]. 中医杂志, 2016, 57(10): 890-893.
- [8] 綦向军, 周润吉, 刘惠平, 等. 中成药治疗高脂血症的成方规律分析[J/OL]. 中国中药杂志: 1-15 [2019-06-17]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20190311.001>.
- [9] CHENG C, YIN T. Research on the innovative trends of traditional Chinese medicine compound based on patent layout analysis [J]. China Invent Pat(中国发明与专利), 2017(10): 28-35.
- [10] 吴勉华, 王新月, 冼绍祥, 等. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [11] WU X, GAO J R, WU D L, et al. Data analysis of Fructus Schizandrae and Zizyphi Spinosi Semen with different proportions in traditional Chinese medicine clinic application [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(22): 273-276.
- [12] GAO J R, JI W B, JIANG H, et al. Effects of extracts from Zizyphi Spinosae Semen and Schisandrae Chinensis Fructus on amino acid neurotransmitter in rats with insomnia induced by PCPA [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2013, 36(10): 1635-1639.
- [13] CHEN J F, GAO J R, JI W B, et al. To explore the sedation and hypnosis effect and the mechanism of Semen Zizyphi Spinosae and Fructus Schisandrae Chinensis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2013, 29(4): 128-131.
- [14] 陈修园. 神农本草经读[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1959.
- [15] 李秀璠. 周光英阴阳转折疗法用药经验举隅[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(6): 723-724.
- [16] ZHAO L, LIANG M X. Exploration and utilization on potential function of *Rehmannia glutinosa* [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2015, 17(5): 1036-1041.
- [17] 刘彦飞. 地黄活性物质与功能研究[D]. 北京协和医学院, 2013.
- [18] LIU B S, BAI M, MIAO M S. Medication rules and factor analysis for traditional Chinese medicine treating diabetic kidney disease based on data mining [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(7): 781-785.
- [19] WEN M, TU H Y. Some opinions on the problem of patent protection for traditional Chinese medicines [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2010, 41(7): 550-554.

收稿日期: 2019-09-13
(本文责编: 曹粤锋)