

## 【方药研究】

## 基于数据挖掘的黄衍寿治疗眩晕辨证用药规律探讨

金政<sup>1</sup>, 吴彤<sup>1</sup>, 庄逸洋<sup>1</sup>, 吴伟<sup>2△</sup>, 黄衍寿<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

**摘要:** 目的: 探讨广东省名中医黄衍寿治疗眩晕的用药规律。方法: 收集广州中医药大学第一附属医院2015年8月至2016年6月黄衍寿教授门诊治疗眩晕病例的处方, 应用“中医传承辅助平台”软件, 采用数据挖掘方法分析黄衍寿教授治疗眩晕的用药规律。结果: 纳入病例150例, 处方150首, 药物共计118味。处方中高频证型为肝肾不足(54)、瘀血内阻(41); 频次最高的前4位药物为川芎(107)、丹参(96)、天麻(92)、生地黄(75); 相关度为8、惩罚度为3, 应用复杂系统熵聚类的层次聚类分析演化出3~6味药核心组合12组, 前三位的组合为“黄芩、栀子、石决明”“桃仁、生地黄、当归”“桑寄生、益母草、丹参”, 挖掘了“黄芩、栀子、石决明、黄芪”等新处方6首。结论: 黄衍寿教授治疗眩晕多用补肾、活血、平肝之品, 善用六味地黄丸为基础方加减, 随症加减祛瘀通络与益气除痰药, 体现其临证治疗眩晕“补肾平肝、活血祛瘀”的学术思想。

**关键词:** 眩晕; 数据挖掘; 用药规律; 黄衍寿

中图分类号: R255.3 文献标识码: B 文章编号: 1006-3250(2017)12-1756-04

## Common Patterns and Chinese Medicinal Combination Rules in HUANG Yanshou's Treatments for Dizziness: A Data-mining Study

JIN Zheng<sup>1</sup>, WU Tong<sup>1</sup>, ZHUANG Yi-yang<sup>1</sup>, WU Wei<sup>2△</sup>, HUANG Yan-shou<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**Abstract:** Objective: This study was conducted to analyze and quantify famous TCM doctors of Guangdong province-professor HUANG's clinical experience in treating dizziness in terms of common patterns of the disease. Methods: We collected the prescriptions used for dizziness by Professor HUANG from August 2015 to June 2016 in outpatient service of the first affiliated hospital of Guangzhou university of Chinese Medicine, and then we explored the Professor HUANG's experience by the data-mining methods and analyzed it based on the platform of “traditional Chinese medicine inheritance support”. Results: 150 case histories, 150 prescriptions and 118 herbs of patients diagnosed with dizziness and treated by HUANG were reviewed. The most common patterns were deficiency of liver and kidney (54) and accumulation of blood stasis (41); Chuanxiong (*ligusticum wallichii*) (107), Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) (96), Tianma (*gastrodia elata*) (92) and Shengdihuang (*dried rehmannia root*) (75) were the most frequently prescribed by HUANG; with the 8 of relevancy and 3 of punishment, we found 12 drug combinations within 3-6 herbs which were the most common by the way of complex system entropy cluster and un-supervised hierarchical clustering composing principles. “Huangqin (*Scutellaria baicalensis*), Zhizi (*fructus gardenia*), Shijueming (*concha haliotidis*)”, “Taoren (*Peach Seed*), Shengdihuang (*dried rehmannia root*), Danggui (*Angelica sinensis*)”, “Sangjisheng (*Parasitic Lanthus*), Yimucao (*Herba Leonuri*), Danshen (*Salvia miltiorrhiza*)”, “Huangqin (*Scutellaria baicalensis*), Zhizi (*fructus gardenia*), Shijueming (*concha haliotidis*), Huangqi (*Astragalus membranaceus*)” were the top four drug combinations. Mining to get a total of 6 new prescription combination clustering. Conclusion: The way of tonifying kidney, invigorating the circulation of blood and calming liver were HUANG's major therapeutics in treating dizziness, for which “Six Ingredient Rehmannia Pill” was his basic formulae, assisted by herbs with resolving phlegm to remove stasis and invigorating Qi and removing phlegm. The conclusion corresponded to HUANG's clinical academic thoughts of “tonifying kidney and calming liver, invigorate the circulation of blood and remove stasis” in treating dizziness.

**Key words:** HUANG Yanshou; Dizziness; Data mining; Administration experience

黄衍寿教授是广东省名中医, 主任医师, 博士研究生导师, 从事医教研40余年, 在诊疗眩晕等心系疾病领域有多年的临床经验及独到见解。本研究基

于中医传承辅助平台, 对所收集和整理黄衍寿治疗眩晕的150首处方进行数据挖掘, 分析处方中药物的使用情况及各药物之间的关联规则, 研究治疗眩晕的辨证用药经验并探讨其学术思想。

## 1 资料与方法

## 1.1 纳入和排除标准

纳入标准: 符合眩晕诊断标准<sup>[1]</sup>; 首诊处方; 方药齐全。排除标准: 第一诊断非眩晕; 参考《中医病诊断疗效标准》<sup>[2]</sup> 评定标准, 治疗无效或加重的病

**作者简介:** 金政(1992-), 男, 辽宁铁岭人, 在读硕士, 从事中医药防治心血管疾病的临床与研究。

**△通讯作者:** 吴伟(1964-), 男, 广西合浦人, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 从事中医药防治心血管疾病的临床与研究, E-mail: jzhrlz@126.com。

例;合并严重基础疾病或精神障碍等疾病。

### 1.2 来源与筛选

选择广州中医药大学第一附属医院2015年8月至2016年6月黄衍寿门诊治疗眩晕的病例,严格按照标准纳入处方。

### 1.3 分析软件

应用中国中医科学院中药研究所提供的“中医传承辅助平台”(V2.5)软件。

### 1.4 数据预处理

根据黄衍寿多年临床归纳与总结,将眩晕分为肝阳上亢、风阳痰阻、肝肾不足、瘀血内阻4个证型,并提取纳入处方药物,依据《中国药典》<sup>[3]</sup>对药名进行规范化处理后录入“中医传承辅助平台”。

### 1.5 统计学方法

使用“中医传承辅助平台”软件进行统计分析:证候统计分析统计学方法各证候所占比例;药物使用频次分析统计高频中药使用情况;组方规律分析设置支持度个数 $\geq 40$ ,置信度 $\geq 0.85$ ,提取药对及核心组合,并采用关联规则分析计算药物之间的关联系数。新方分析设置支持度为8,惩罚度为3,基于改进的互信息法、复杂系统熵聚类2种核心算法进行聚类分析,进而使用无监督的熵层次聚类方法挖掘新处方<sup>[4-5]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 证型比例分析

表1显示,共纳入处方150首,根据黄衍寿多年临床归纳与总结,将眩晕分为肝阳上亢、风阳痰阻、肝肾不足、瘀血内阻4个证型。

表1 黄衍寿辨治眩晕证候统计

序号	证候	诊断例数	百分比(%)
1	肝阳上亢	35	23.3
2	风阳痰阻	20	13.3
3	肝肾不足	54	36.0
4	瘀血内阻	41	27.4

表4 药物关联规则比较(置信度 $\geq 0.85$ )

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
1	钩藤 → 天麻	1.0000	13	赤芍 → 川芎, 丹参	0.9464
2	赤芍 → 丹参	1.0000	14	山茱萸 → 山药	0.9400
3	赤芍, 川芎 → 丹参	1.0000	15	葛根 → 川芎	0.9348
4	山药, 泽泻 → 山茱萸	1.0000	16	丹参 → 川芎	0.8958
5	生地黄, 山药 → 山茱萸	1.0000	17	山茱萸, 山药 → 生地黄	0.8936
6	山药 → 山茱萸	0.9792	18	山药 → 生地黄	0.8750
7	山茱萸, 生地黄 → 山药	0.9767	19	生地黄, 丹参 → 川芎	0.8750
8	山茱萸, 泽泻 → 山药	0.9762	20	山药 → 山茱萸, 生地黄	0.8750
9	丹参, 天麻 → 川芎	0.9643	21	山茱萸, 山药 → 泽泻	0.8723
10	石决明 → 天麻	0.9534	22	山茱萸 → 生地黄	0.8600
11	赤芍 → 川芎	0.9464	23	生地黄, 川芎 → 丹参	0.8596
12	赤芍, 丹参 → 川芎	0.9464	24	山药 → 泽泻	0.8542

### 2.4 基于熵聚类组方规律分析

表5、6显示,依据处方数量,结合经验判断和不

### 2.2 用药频次分析

表2显示,使用药物共计118味,使用频次 $\geq 30$ 的药物有22味药。

表2 高频药物使用情况比较(频次 $\geq 30$ )

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	川芎	107	12	黄芩	45
2	丹参	96	13	石决明	43
3	天麻	92	14	牡丹皮	37
4	生地黄	75	15	牛膝	35
5	茯苓	66	16	旱莲草	33
6	泽泻	61	17	红花	33
7	赤芍	56	18	女贞子	33
8	山茱萸	50	19	当归	32
9	山药	48	20	黄芪	32
10	葛根	46	21	酸枣仁	31
11	钩藤	46	22	菊花	30

### 2.3 基于关联规则的组方规律分析

图1表4显示,设置支持度个数为40,置信度为0.85,按药物组合频次由高到低排序得到常用药对及组合23个,前3位分别是川芎-丹参、川芎-天麻、生地黄-川芎。

表3 药物组合使用情况比较(支持度个数 $\geq 40$ )

序号	药物组合	频次	序号	药物组合	频次
1	川芎, 丹参	86	13	川芎, 茯苓	44
2	川芎, 天麻	71	14	葛根, 川芎	43
3	生地黄, 川芎	57	15	山茱萸, 生地黄	43
4	丹参, 天麻	56	16	泽泻, 天麻	42
5	生地黄, 丹参	56	17	茯苓, 泽泻	42
6	赤芍, 丹参	56	18	山茱萸, 泽泻	42
7	川芎, 丹参, 天麻	54	19	生地黄, 山药	42
8	赤芍, 川芎	53	20	山茱萸, 生地黄, 山药	42
9	赤芍, 川芎, 丹参	53	21	山药, 泽泻	41
10	生地黄, 川芎, 丹参	49	22	石决明, 天麻	41
11	山茱萸, 山药	47	23	山茱萸, 山药, 泽泻	41
12	钩藤, 天麻	46			

同参数提取数据的预读,设置相关度为8,惩罚度为3,应用复杂系统熵聚类的层次聚类分析,演化出3

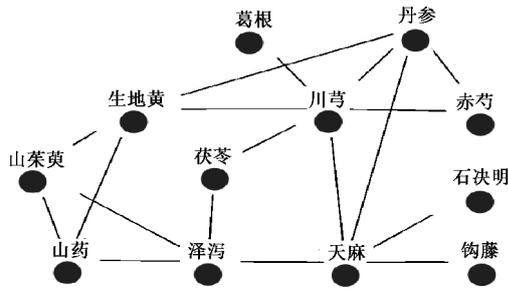


图1 关联规则网络化展示(支持度40,置信度0.85)

~6味药物核心组合。

表5 基于复杂系统熵聚类的药物核心组合

序号	核 心 组 合	序号	核 心 组 合
1	黄芩, 栀子, 石决明	7	黄芩, 石决明, 黄芪
2	桃仁, 生地黄, 当归	8	山茱萸, 生地黄, 山药
3	桑寄生, 益母草, 丹参	9	川芎, 丹参, 赤芍
4	茯苓, 山茱萸, 钩藤	10	茯苓, 牛膝, 钩藤
5	川芎, 酸枣仁, 水蛭	11	川芎, 酸枣仁, 丹参
6	菊花, 枸杞子, 泽泻	12	山茱萸, 菊花, 山药, 枸杞子, 泽泻, 牡丹皮

表6 基于熵层次聚类的候选新处方

序号	候 选 新 处 方
1	黄芩, 栀子, 石决明, 黄芪
2	桃仁, 生地黄, 当归, 山茱萸, 山药
3	桑寄生, 益母草, 丹参, 川芎, 赤芍
4	茯苓, 山茱萸, 钩藤, 牛膝
5	川芎, 酸枣仁, 水蛭, 丹参
6	菊花, 枸杞子, 泽泻, 赤芍, 山茱萸, 山药, 牡丹皮

### 3 讨论

眩指眼花或眼前发黑,晕是指头晕甚或感觉自身或外界景物旋转,二者常同时并见,故统称为“眩晕”。眩晕相关论述最早见于《素问·至真要大论》云:“诸风掉眩,皆属于肝。”认为目眩头昏等风类特点多从肝论治,为后世医家论治眩晕的总纲。隋·巢元方《诸病源候论》曰:“风头眩者,由血气虚,风邪入脑,而引目系故也……逢身之虚,则为风邪所伤,入脑则脑转而目系急,目系急故成眩也。”认为肝肾亏虚、风邪上犯脑窍可致眩晕。明·虞抟认为瘀血停于胸中,阻塞心窍而致眩晕。明·张介宾在“上虚则眩”基础上,提出下虚作眩理论,并在《景岳全书》提及“头眩虽属上虚,然不能无涉于下。盖上虚者,阳中之阳虚也;下虚者,阴中之阳虚也,当补其精。”故黄衍寿总结前贤精髓,结合多年临床实践,认为“补肾平肝、活血祛瘀”为辨治眩晕的总纲。证候统计分析结果显示,150例眩晕患者中4个证候比例分别为肝阳上亢(23.3%)、风阳痰阻(13.3%)、肝肾不足(36%)和瘀血内阻(27.4%),表明黄衍寿对眩晕的辨证病位在肝肾,以瘀血为主要病邪辨证,以阴虚为主要八纲辨证。

高频药物使用情况提示,黄衍寿治疗眩晕时使用频次前22位的药物主要分为以下五类:一是活血化瘀药,如川芎、丹参、赤芍、红花、牡丹皮、牛膝;二

是补阴药,如生地黄、山茱萸、山药、女贞子、旱莲草;三是平肝潜阳药,如天麻、石决明、钩藤、菊花;四是利水渗湿药,如茯苓、泽泻;五是其他药物,其中如葛根解肌升阳,黄芩清热利湿,当归补血活血,黄芪补中益气,酸枣仁养血安神。可以发现,补阴药药物数量及总频次最多,且归经多为肝肾经,提示以补阴药为主体,体现以养肾阴肝阴为主,同时辅以活血、祛瘀、平肝和其他辨证加减药物。而使用频次前10位的药物是六味地黄丸合天麻加川芎、丹参、赤芍活血化瘀药物,提示治法以补肾平肝为主,辅以活血化瘀。基于关联规则的组方规律分析显示,药物组合和关联规则均为六味地黄丸与平肝潜阳药物、活血化瘀药物随机组合,关联规则网络化展示图亦为佐证。

药物组合及关联规则的规律结果显示,高频药物组合多为补阴药与活血化瘀、平肝潜阳药物的组合,提示黄衍寿治疗眩晕时选择药物组合多为滋阴、活血、平肝之品,治法以滋补肝肾为主,佐以活血、平肝。且所得置信度较高的关联规则中亦为滋阴、活血、平肝三类药物相辅相成,如“钩藤→天麻”“赤芍、川芎→丹参”“生地黄、山药→山茱萸”等。此外研究发现,川芎作为使用频次较高的药物,也在高置信度的关联规则中频繁出现,如置信度为1的“赤芍、川芎→丹参”,提示其可能是黄衍寿基于“补肾平肝、活血祛瘀”思想治疗眩晕的基础药物。

通过数据挖掘结果可以发现,黄衍寿认为“肝肾不足、虚阳上亢、脑窍失养、久成瘀血”为眩晕的主要病因病机。水不涵木,木性生发,亢则上扰清阳;肾元亏损,虚则脑窍失养;久病入络,经气不疏,滞则瘀血内结。基于此认识,黄衍寿治疗多以六味地黄丸为底滋养肝肾,辨证联合川芎、丹参、赤芍等活血化瘀药物及天麻、钩藤、石决明等平肝潜阳药物滋水涵木、引火归元、疏利血络、标本兼顾,体现其辨治眩晕“补肾平肝、活血祛瘀”的学术思想。值得一提的是,在辨治眩晕时黄衍寿喜加葛根,认为葛根有增强其他药物活血化瘀之功效。不仅如此,有研究认为<sup>[10]</sup>异黄酮为葛根的主要有效成分,常被用于心脑血管疾病的辅助治疗,具有维持血管稳定作用;另有报道<sup>[11-12]</sup>,葛根素具有明显的降压作用,其机制是抑制肾素-血管紧张素系统(RAS),从而发挥缓解血管张力、保护内皮系统功能的作用。

本研究所得候选处方与核心组合对临床用药具有启发意义。如候选新处方“桃仁、生地黄、当归、山茱萸、山药”药物组成合理,配伍得当,其中生地黄滋养肝肾,山茱萸补养肝肾,山药补脾益肾,三药相配滋养肝脾肾称之为“三补”;桃仁活血祛瘀,当归补血活血,二药相配祛邪不伤正,养血不敛邪。加之配伍候选新处方“黄芩、栀子、石决明、黄芪”益气平肝,正合黄衍寿主张的“补肾平肝、活血祛瘀”的学术思想。可见,基于复杂系统熵聚类方法能挖掘

出临证经验中蕴含的传统研究不易发现的用药规律,有助于更加全面地解析黄衍寿治疗眩晕的用药经验。

本研究借助中医传承辅助平台对黄衍寿治疗眩晕的用药规律进行了挖掘研究,以数据还原其临证治疗眩晕“补肾平肝、活血祛瘀”的学术思想,为黄衍寿诊疗眩晕经验的挖掘及传承提供了参考。但数据挖掘需要理论与实践相结合,且受制于人力物力,病例处方数目有限,故本研究挖掘出的治疗眩晕的新处方还需进一步的临床考证。

参考文献:

[1] 高颖,方祝元,吴伟. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.  
[2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中

国医药科技出版社,2012:37-38.  
[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010.  
[4] 唐仕欢,申丹,卢朋,等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):329-331.  
[5] 孙玉姣,李盼盼,原嘉民,等. 国医大师颜德馨含川芎膏方用药规律的数据挖掘[J]. 时珍国医国药,2015,26(12):3026-3028.  
[6] 徐铁尔,李秋红,杨菲菲. 中药葛根的药理药效研究[J]. 吉林中医药,2010,30(11):993-994.  
[7] 楚纪明,马树运,李海峰,等. 葛根有效成分及其药理作用研究进展[J]. 食品与药品,2015,17(2):142-146.  
[8] NG C, KOON C, FUNG K, et al. The anti-hypertensive effect of Danshen (Salvia miltiorrhiza) and Gegen (Pueraria lobata) formula in rats and its underlying mechanisms of vasorelaxation [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3): 1366-1372.

收稿日期:2017-05-16

(上接第1704页)

关。AD自噬的激活影响 $\beta$ -分泌酶(BACE1)转运到溶酶体降解,增加了轴突BACE1积累,使得 $\beta$ -淀粉样前体(APP)在BACE1作用下裂解产生过多的 $A\beta$ <sup>[17]</sup>。已有学者提出,AD病人大脑皮层和海马神经细胞体内存在数量较多的自噬体,LC3-II表达升高<sup>[18]</sup>;老龄AD小鼠脑内自噬高于正常,LC3-II蛋白水平也增加<sup>[19]</sup>。Beclin1也参与 $A\beta$ 代谢,所以自噬参与 $A\beta$ 生成和代谢。本研究AD模型大鼠海马LC3、Beclin1表达升高,自噬上升可影响神经元 $A\beta$ 水平<sup>[19]</sup>,使用GB后AD大鼠海马LC3和Beclin1降低。结合上述讨论认为,GB降低自噬可能是通过减少神经元自噬体数量及 $A\beta$ 及其前体APP、提高突触蛋白表达、减少突触丢失、改善学习记忆的。自噬与AD联系密切,GB通过调控自噬改善AD相关学习记忆,但其中的具体作用机制尚需进一步探讨,以期阐明GB改善AD学习记忆能力的机制奠定理论和实验基础。

参考文献:

[1] WEI L, JIA Y, YONG L, et al. Elevation of brain magnesium prevents synaptic loss and reverses cognitive deficits in Alzheimer's disease mouse model [J]. Molecular Brain, 2014, 7(1):8423-8441.  
[2] POZUETA J, LEFORT R, SHELANSKI ML. Synaptic changes in Alzheimer's disease and its models [J]. Neuroscience, 2013, 251:51-65.  
[3] LIPINSKI MM, ZHENG B, LU T, et al. Genome wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. [J] Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107:14164-14169.  
[4] SANCHEZ-VARO R1, TRUJILLO-ESTRADA L, SANCHEZ-MEJIAS E, et al. Abnormal accumulation of autophagic vesicles correlates with axonal and synaptic pathology in young Alzheimer's mice hippocampus [J]. Acta Neuropathol, 2012, 123(1):53-70.  
[5] CHEN Y, WEI G, NIE H, et al. beta-Asarone prevents autophagy and synaptic loss by reducing ROCK expression in asenescence-accelerated prone 8 mice [J]. Brain Res, 2014, 1552: 41-54.

[6] BATE C, TAYBEI M, WILLIAMS BA. Ginkgolides protect against amyloid- $\beta_{1-42}$ -mediated synapse damage in vitro [J]. Mol Neurodegeneration, 2008, 3(1): 127-131.  
[7] YANG P, CAI X, ZHOU K, et al. A novel oil-body nanoemulsion formulation of ginkgolide B: pharmacokinetics study and in vivo pharmacodynamics evaluations [J]. J Pharm Sci, 2014, 103(4): 1075-1084.  
[8] CLAUDIA FERREZ-CRUZ. Reduced spine density in specific regions of CA1 pyramidal neurons in two transgenic mouse models of Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2011, 31(10): 3926-3934.  
[9] CLARE R, KING VG, WIRENFELDT M, et al. Synapse loss in dementias [J]. J Neurosci Res, 2010, 88(10): 2083-2090.  
[10] 张均田. 神经元-突触丢失与老年痴呆 [J]. 神经药理学报, 2011, 1(1): 1-15.  
[11] SCHEFF SW, PRICE DA, SCHMITT FA, et al. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. Neurobiol Aging, 2006, 27(10): 1372-1384.  
[12] 罗磊,杜艳军.  $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 与 $A\beta_{25-35}$ 在阿尔茨海默病模型复制中的评价 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 9:2585-2587.  
[13] 唐睿. 阿尔茨海默病发病机理与治疗策略 [J]. 中山大学研究生学刊:自然科学医学版, 2013, 34(2): 31-42.  
[14] 郝莉,贺改英,张志雄. 银杏酮酯对小鼠学习记忆能力及海马神经炎症反应的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(8): 49-53.  
[15] 郝莉,徐玉英,任秀花,等. 银杏酮酯对自然衰老大鼠学习记忆及海马、前额叶皮层 c-fos、Caspase-3 和 Caspase-8 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 96-100.  
[16] KENJI SUGAWARA, NOBUO N. SUZUKI. The crystal structure of microtubule-associated protein light chain 3, a mammalian homologue of Saccharomyces cerevisiae Atg8 [J]. Genes Cells, 2004, 9(7): 611-618.  
[17] FENG T, TAMMINENI P, AGRAWAL C, et al. Autophagy-Mediated Regulation of BACE1 Trafficking and Degradation [J]. J Biol Chem, 2017, 292(5): 1679-1690.  
[18] ZHANG X, HENG X, LI T, et al. Longterm treatment with lithium alleviates memory deficits and reduces amyloid- $\beta$  production in an aged Alzheimer's disease transgenic mouse model [J]. J Alzheimers Dis, 2011, 24(4): 739-749.  
[19] 李丽喜,章素芳,张鑫,等. 阿尔茨海默病小鼠大脑和脊髓自噬变化的研究 [J]. 上海交通大学学报:医学版, 2012, 32(5): 536-542.

收稿日期:2017-04-06