

基于R语言数据挖掘分析中医药治疗原发性失眠“症-药”结合规律*

夏增媛,王丹,张芮萌,王戈,唐启盛
(北京中医药大学第三附属医院,北京 100029)

[摘要] 目的:采用数据挖掘技术,基于失眠患者不同症状分类,探讨原发性失眠患者的用药规律。方法:检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普网(VIP Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)中2009年1月至2024年12月期间治疗原发性失眠的医案及临床研究,用Excel软件构建数据库,并对药物功效、性味归经进行频数分析。运用R对使用频数排名前20的中药进行关联规则分析与聚类分析。结果:最终纳入医案142则,涵盖195味中药。频数分析中功效以补虚药为主,清热药与安神药次之;药性以寒多见,温、平次之;药味以甘多见,苦、辛次之;归经以肝经多见,心、肺、脾、胃、肾经次之。关联分析结果显示,“易入寐,茯苓→柴胡”“眠浅易醒,龙骨→牡蛎”“彻夜不寐,茯苓→酸枣仁”关联度最高。聚类分析结果共4类。结论:逍遥散合酸枣仁汤加减可用于不易入寐型失眠,补中益气合柴胡加龙骨牡蛎汤加减可用于眠浅易醒型失眠,天王补心丹加减可用于彻夜不寐型失眠,黄连温胆汤加减可贯穿各种类型的失眠。

[关键词] 失眠;“症-药”结合;用药规律;R语言;数据挖掘

[中图分类号] R256.23 [文献标识码] A [文章编号]

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.20251229.002

Analysis of the "Syndrome-Medication" Combination Patterns in the Treatment of Primary Insomnia with Traditional Chinese Medicine Based on R Language Data Mining

XIA Zengai, WANG Dan, ZHANG Ruimeng, WANG Ge, TANG Qisheng

(Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] Objective: To explore the medication rules for primary insomnia patients based on the classification of different symptoms using data mining technology. Methods: Medical records and clinical studies on the treatment of primary insomnia from January 2009 to December 2024 were retrieved from databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data Knowledge Service Platform (Wanfang Data), VIP Database (VIP Data), and China Biomedical Literature Database (CBM). A database was established using Excel software, and frequency analysis was performed on the efficacy, properties, flavor, and meridian tropism of the herbs. R software was employed to conduct association rule analysis and cluster analysis on the top 20 most frequently used Chinese herbal medicines. Results: A total of 142 medical cases were included, covering 195 types of Chinese medicines. Frequency analysis showed that tonifying herbs were the most commonly used in terms of efficacy, followed by heat-clearing herbs and mind-calming herbs. In terms of medicinal properties, cold-natured herbs were the most frequent, followed by warm and neutral-natured herbs. In terms of medicinal flavor, sweet flavor was the most common, followed by bitter and pungent flavors. In terms of meridian tropism, the liver meridian was the most frequently targeted, followed by the heart, lung, spleen, stomach, and kidney meridians. Association rule analysis identified the strongest correlations: "difficulty falling asleep, Fuling (Poria) → Chaihu

*基金项目:中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者(10400633210001);北京市中医药科技发展基金(BJZYQN-2023-31);北京中医药新时代125工程托举人才项目(京中医药科学[2025]2号)

通信作者:王丹,女,副主任医师,研究方向为中医药防治脑病

(Bupleuri Radix)", "light sleep with easy awakening, Longgu (Mastodi Osis Fossilis) → Muli (Ostreae Concha)", and "sleeplessness throughout the night, Fuling (Poria) → Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen)". Cluster analysis resulted in four categories. Conclusion: It is suggested that Modified Xiaoyao San combined with Suanzaoren Tang (逍遥散合酸枣仁汤加减) can be used for insomnia with difficulty falling asleep, Modified Buzhong Yiqi Tang combined with Chaihu Jia Longgu Muli Tang (补中益气合柴胡加龙骨牡蛎汤加减) is suitable for light sleep with easy awakening, Modified Tianwang Buxin Dan (天王补心丹加减) is applicable for sleeplessness throughout the night, and Modified Huanglian Wendan Tang (黄连温胆汤加减) can be used for various types of insomnia.

[Keywords] insomnia; "syndrome-medication" combination; medication rules; R language; data mining

原发性失眠(primary insomnia,PI)是常见的非器质性睡眠障碍之一,多表现为睡眠启动或维持障碍,并伴有日间社会功能损害^[1]。失眠会诱导或加重各种身体疾病,增加心血管疾病、消化道疾病等风险^[2]。相关流行病学调查显示,失眠对我国约有60.4%的人群造成困扰^[3],是世界第二大流行的精神疾病^[4]。现阶段西医治疗主要有常规药物治疗和失眠认知行为疗法,前者常易引起较大不良反应,如成瘾性、耐药性及神经毒性^[5],后者时间长、成本高且依从性低^[6]。相较而言,中医药治疗疗效显著且安全性较高^[7]。

中医学将其归为“不寐”的范畴,目前治疗多从发病机制、病因病机入手。毛丽军认为临床应以失眠的不同症状为切入点,结合伴随症状分型论治,在一定程度上提高临床效率^[8]。故本研究将“症-药”结合,强调失眠不同症状所对应的中医理法方药。现阶段失眠之间界定尚不清晰,故以不寐的中医定义为标准,分为不易入寐、眠浅易醒、彻夜不寐3种。本研究通过收集整理数据库中明确症状的失眠医案,挖掘不同症状失眠的中药配伍规律,以期为中医药治疗不同症状的原发性失眠提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang Data)、维普网(VIP Data)、中国生物医学文献数据库(CBM),检索时间为2009年1月1日至2024年12月31日,选择主题词与自由词结合的检索方法。检索式:“(不寐”OR“失眠”OR“睡眠障碍”)AND(“中药”OR“中医药”OR“中药治疗”)。

1.2 纳入标准 (1)明确诊断为原发性失眠患者;(2)临床研究、有明确疗效的医案;(3)治疗方法为中药内服,包括汤剂、丸剂、散剂等;(4)若患者多次就诊,以首处方纳入研究;(5)临床研究类文献仅纳入基础方,加减用药不纳入研究。

1.3 排除标准 (1)综述、诊疗指南、动物实验、学位论文、会议纪要等文献;(2)联合西医或其他中医治疗的医案或临床研究;(3)中成药相关医案或临床研究;(4)无具体药物组成的医案或临床研究;(5)有其他并发症的医案或临床研究;(6)无明确失眠症状或多种失眠症状混合的医案或临床研究。

1.4 不同症状失眠的分类标准 参考文献[9]拟定。(1)不易入寐:明确说明患者主诉为入睡困难或症状表现为入睡时间 ≥ 30 min,且对日间活动存在影响。(2)眠浅易醒:明确说明患者主诉为多梦易醒或症状表现为觉醒次数 ≥ 2 次,或觉醒时间 ≥ 40 min,或醒后不能再睡,或多梦眠浅,且对日间活动

存在影响。(3)彻夜不寐:明确说明患者主诉为彻夜不寐或症状表现为整夜睡眠时间 < 2 h,且对日间活动存在明显影响。

1.5 数据库建立 使用Excel软件建立失眠不同症状的方剂数据库,以失眠症状、药物组成、功效、性味、归经等为头构建数据库。

1.6 数据规范 中药药名与药物性味归经参照2020年版《中华人民共和国药典》^[10]进行规范并除去炮制方法,《中华人民共和国药典》未收录者按《中华本草》规范,如:“煅龙骨”“生龙骨”均规范为龙骨;“怀牛膝”“川牛膝”均规范为牛膝;“仙灵脾”规范为“淫羊藿”。功效分类以“十四五”规划教材《中医学》^[11]为准。

1.7 统计学方法 将医案信息进行数据集构建,运用Excel表格对药物功效、性味归经进行频数分析并绘制雷达图。运用R语言中“itemFrequency”包对中药进行频数分析,并选取前20的中药绘制柱状图。“arules”包进行中药处方关联规则分析,其中支持度 ≥ 0.07 ,置信度 ≥ 0.60 ,提升度 ≥ 1.00 ^[12]。支持度代表关联普遍性,置信度代表关联可靠性,并绘制网络图直观显示结果。运用“hclust”包对使用频数排名前20的中药进行聚类分析,并绘制树状图。

2 结果

2.1 文献筛选结果 共检索出文献9 913篇,最终纳入文献107篇,共142则医案。

2.2 频数分析

2.2.1 高频药物频数分析 最终纳入处方共142份,涵盖195味中药,总频数为1 951。其中排名前五的中药:甘草(97)、酸枣仁(85)、茯苓(75)、柴胡(67)、当归(60)。对频数位于前20的中药进行可视化,具体结果见图1。

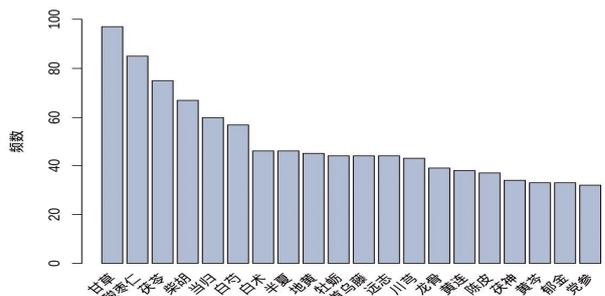


图1 中药频数统计图

2.2.2 中药功效频数分析 以“十四五”规划教材《中医学》为准进行功效分类,其中鸡子黄、苦丁茶、鹿衔草、青礞石、林

米、水红花子、预知子7味中药无详细功效分类,其余188种中药共分为18类,位于前三位的分别为补虚药(27.15%)、安神药(15.40%)、清热药(10.15%)。(见表1)

表 1 中药功效频数统计

功效类别	频数	百分比/%
补虚药	527	27.15
安神药	299	15.40
清热药	197	10.15
解表药	149	7.68
活血化瘀药	148	7.62
利水渗湿药	142	7.32
理气药	128	6.59
化痰止咳平喘药	103	5.31
平肝息风药	71	3.66
收涩药	50	2.58
温里药	41	2.11
消食药	29	1.49
开窍药	26	1.34
化湿药	16	0.82
泻下药	6	0.31
祛风湿药	4	0.21
止血药	4	0.21
驱虫药	1	0.05

2.2.3 中药四气、五味、归经频数分析 将195味中药归类为寒、热、温、凉、平5类,以寒(35.37%)最为多见,其次为平(31.57%)、温(27.78%)。将195味中药归类为酸、苦、甘、辛、咸、淡、涩7类,以味甘(35.56%)最为多见,其次为苦(26.45%)、辛(21.69%)。将195味中药归类为十二经,以肝经(16.65%)、心经(18.29%)、肺经(15.82%)、脾经(15.71%)、胃经(9.93%)、肾经(9.66%)为主。(见图2)



图 2 四气、五味、归经频数分析雷达图

2.3 关联规则分析 条件设置支持度 ≥ 0.07 ,置信度 ≥ 0.6 。由于甘草为高频使药多用于调和诸药并无实际功效,故剔除甘草关联结果^[13]。经过关联规则分析,按症状分类共得出关联规则结果75条,按照支持度进行排序,当提升度 >1.0 时,支持度越高表明其相关度越高,不同症状分别排序,支持度位于前十的关联规则详见表2~4。将关联规则结果进行可视化,结果见图3,圆圈大小代表支持度,颜色深浅代表提升度。针对整体分析,共得出关联规则结果427条,位于前十的关联结果见表5。

结合图表可见:彻夜不寐与酸枣仁、茯苓、白芍、白术、首乌藤、茯神、栀子、郁金、牡丹皮关联较高,其中“彻夜不寐→酸枣仁”支持度最高,在三阶关联规则中“彻夜不寐,茯苓→酸枣仁”支持度最高;不易入寐与陈皮、半夏、竹茹、黄芩、柴

胡、远志关联较高,其中“不易入寐,茯苓→柴胡”支持度最高;眠浅易醒与龙骨、牡蛎、当归、地黄、川芎、黄芪关联较高,其中“眠浅易醒,龙骨→牡蛎”支持度最高;失眠整体与茯苓、酸枣仁、当归、白芍、柴胡、首乌藤、白术、远志、龙骨、牡蛎、川芎关联较高,其中“茯苓→酸枣仁”支持度最高。

表 2 彻夜不寐关联规则

排序	药物组合	支持度	置信度	提升度
1	彻夜不寐→酸枣仁	0.218 309 859	0.688 888 889	1.150 849 673
2	彻夜不寐→茯苓	0.190 140 845	0.600 000 000	1.136 000 000
3	彻夜不寐,茯苓→酸枣仁	0.133 802 817	0.703 703 704	1.175 599 129
4	彻夜不寐,白芍→酸枣仁	0.126 760 563	0.818 181 818	1.366 844 920
5	彻夜不寐,白芍→柴胡	0.112 676 056	0.727 272 727	1.541 383 989
6	彻夜不寐,当归→酸枣仁	0.112 676 056	0.842 105 263	1.406 811 146
7	彻夜不寐,柴胡→酸枣仁	0.105 633 803	0.714 285 714	1.193 277 311
8	彻夜不寐,白术→茯苓	0.098 591 549	0.933 333 333	1.767 111 111
9	彻夜不寐,首乌藤→酸枣仁	0.091 549 296	0.812 500 000	1.357 352 941
10	彻夜不寐,地黄→酸枣仁	0.091 549 296	0.684 210 526	1.143 034 056

表 3 不易入寐关联规则

排序	药物组合	支持度	置信度	提升度
1	不易入寐,茯苓→柴胡	0.105 633 803	0.625 000 000	1.324 626 866
2	不易入寐,半夏→茯苓	0.091 549 296	0.650 000 000	1.230 666 667
3	不易入寐,当归→柴胡	0.091 549 296	0.812 500 000	1.722 014 925
4	不易入寐,陈皮→半夏	0.084 507 042	0.705 882 353	2.179 028 133
5	不易入寐,黄芩→柴胡	0.077 464 789	1.000 000 000	2.119 402 985
6	不易入寐,陈皮→茯苓	0.077 464 789	0.647 058 824	1.225 098 039
7	不易入寐,龙骨→牡蛎	0.077 464 789	1.000 000 000	3.227 272 727
8	不易入寐,白芍→柴胡	0.077 464 789	0.916 666 667	1.942 786 070
9	不易入寐,竹茹→半夏	0.070 422 535	0.909 090 909	2.806 324 111
10	不易入寐,茯神→酸枣仁	0.070 422 535	0.833 333 333	1.392 156 863

表 4 眠浅易醒关联规则

排序	药物组合	支持度	置信度	提升度
1	眠浅易醒,龙骨→牡蛎	0.105 633 803	0.882 352 941	2.847 593 583
2	眠浅易醒,白芍→酸枣仁	0.105 633 803	0.652 173 913	1.089 514 066
3	眠浅易醒,当归→酸枣仁	0.105 633 803	0.600 000 000	1.002 352 941
4	眠浅易醒,白芍→当归	0.098 591 549	0.608 695 652	1.440 579 710
5	眠浅易醒,远志→酸枣仁	0.084 507 042	0.705 882 353	1.179 238 754
6	眠浅易醒,首乌藤→酸枣仁	0.084 507 042	0.750 000 000	1.252 941 176
7	眠浅易醒,地黄→当归	0.084 507 042	0.631 578 947	1.494 736 842
8	眠浅易醒,柴胡→白芍	0.084 507 042	0.600 000 000	1.494 736 842
9	眠浅易醒,柴胡→酸枣仁	0.084 507 042	0.600 000 000	1.002 352 941
10	眠浅易醒,川芎→当归	0.077 464 789	0.647 058 824	1.531 372 549

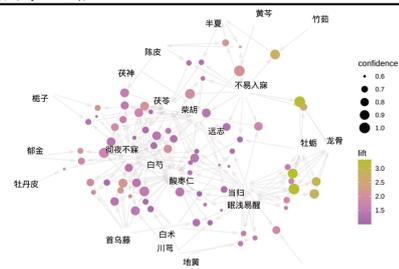


图 3 关联规则结果网状图

表 5 失眠关联规则

排序	药物组合	支持度	置信度	提升度
1	茯苓→酸枣仁	0.316 901 408	0.600 000 000	1.002 352 941
2	当归→酸枣仁	0.281 690 141	0.666 666 667	1.113 725 490
3	白芍→柴胡	0.274 647 887	0.684 210 526	1.450 117 832
4	白芍→酸枣仁	0.267 605 634	0.666 666 667	1.113 725 490
5	当归→柴胡	0.253 521 127	0.600 000 000	1.271 641 791
6	首乌藤→酸枣仁	0.239 436 620	0.772 727 273	1.290 909 091
7	白术→茯苓	0.239 436 620	0.739 130 435	1.399 420 290
8	远志→酸枣仁	0.232 394 366	0.750 000 000	1.252 941 176
9	龙骨→牡蛎	0.225 352 113	0.820 512 821	2.648 018 648
10	川芎→酸枣仁	0.211 267 606	0.697 674 419	1.165 526 676

2.4 聚类分析 对频数大于20的中药与失眠症状进行聚类分析,运行Nbclust函数计算最佳聚类数,并用“pheatmap”包得到聚类分析热图。最终层次聚类结果为4类。C1:枳实、竹茹、黄连、半夏、陈皮;C2:彻夜不寐、地黄、柏子仁、合欢皮、茯神、远志、首乌藤、郁金、石菖蒲、丹参、栀子;C3:不易入寐、川芎、当归、柴胡、白芍、茯苓、酸枣仁、甘草;C4:眠浅易醒、黄芪、党参、白术、龙骨、牡蛎、黄芩。最佳聚类数投票见图4~6,聚类分析结果见图7。

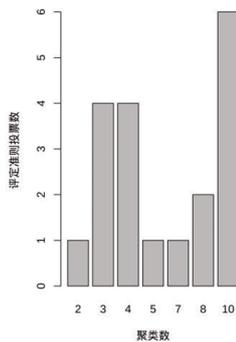


图 4 最佳聚类投票指标(1)

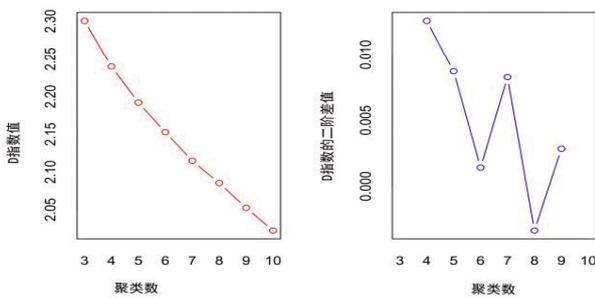


图 5 最佳聚类投票指标(2)

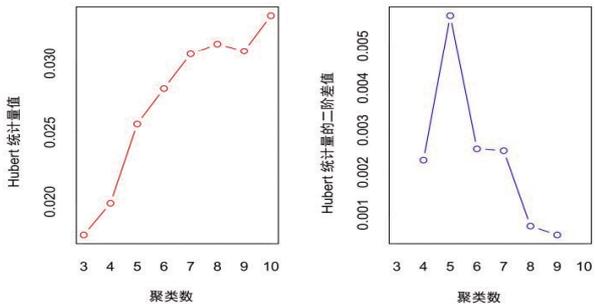


图 6 最佳聚类投票指标(3)

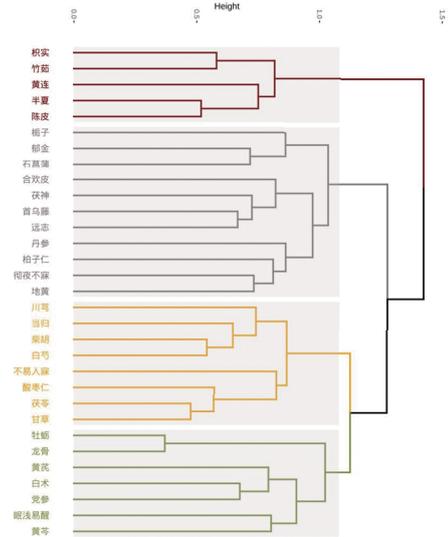


图 7 聚类分析结果

3 讨论

失眠多指不能获得正常睡眠的一类疾病,中医学称之为“不寐”,主要表现为睡眠时间或深度的不足,轻则入寐困难,或多梦易醒,或醒后不能再寐,重则彻夜不寐。不寐病机总属阴阳失交,病机不外虚实两类,阴虚不能纳阳,阳盛不得入于阴。《景岳全书·不寐》言:“神安则寐,神不安则不寐。”五脏皆可藏神,五脏安则神安。如《续名医类案·不眠》中所载:“人之安睡,神归心,魄归肺,魂归肝,意归脾,志藏肾,五脏各安其位而寝。”故现代医家认为五脏失守皆可令人不寐^[4],且病机不同所导致不寐症状也不尽相同。依据五脏五神理论,有学者^[15]推论根据单一的失眠症状快速确立病机病位,可操作性强,更便于临床操作与推广。基于此,本研究将失眠不同症状与中药组方对应,挖掘不同症状的用药规律,并反论其病机病位。

3.1 从功效、四气、五味、归经探讨原发性失眠的用药规律 统计结果显示,临床治疗失眠多以补虚药为主,安神药与清热药次之,符合补虚泻实、清热安神的治疗方法。现代人们生活多劳逸失调、饮食不节,嗜食生冷损伤脾胃,加之生活压力大,肝脾不调,脾失健运,痰湿内生,郁而化热,扰乱心神,引发失眠。故失眠的病因多以“虚”为主,兼加痰热。药性以寒多见,温、平次之;药味以甘多见,苦、辛次之;归经以肝经多见,心、肺、脾、胃、肾经次之。说明失眠症甘寒滋润、疏肝清热的用药倾向,与以往研究^[16]中的失眠用药规律相符。甘味药能缓、能补、能和,与补益药相对应,在失眠的治疗中起到养血益气、和中补虚的作用。《素问·脏气法时论篇》言:“肝苦急,急食甘以缓之。”肝在志为怒,怒则气急,甘味药可缓肝之苦急;苦味药补肾水而泻心火,甘味药补脾土而泻肾水,苦甘合用,可补脾助肾,补虚安神。胡国恒提出:五志之不安,显于五脏,发为表象。五志失守均可致不寐^[4]。失眠虽多责之于肝,但五脏不和,均可引起不同类型的失眠。

3.2 基于不同失眠症状的用药规律与病机探析

3.2.1 交通心肾法治疗彻夜不寐型失眠 关联规则分析结果显示,在三阶关联规则中“彻夜不寐,茯苓→酸枣仁”为该

症状的核心组合。

“彻夜不寐”症状与茯苓、酸枣仁关联度较高。酸枣仁味酸性平,入心、肝、胆经,有养肝宁心安神之效,顺应收敛心气之特性,用于治疗心失所养、心神不藏所致之不寐^[7]。酸枣仁为治疗心肝血虚所致心悸失眠的要药。茯苓味甘淡性平,归心、肺、脾、肾经,有健脾宁心之效。酸枣仁、茯苓相伍,调和肝脾,养血安神。经统计学分析发现“茯苓-酸枣仁”是古籍中治疗失眠时最常出现的关联药物,二者相和,功效倍增,被用于各种失眠情况^[8]。现代药理学研究证实了茯苓、酸枣仁同用可升高下丘脑内单胺类神经递质5-羟色胺(5-HT)与去甲肾上腺素(NE)比值,降低海马组织中的谷氨酸(Glu)与 γ -氨基丁酸(GABA)比值,可发挥镇静安神的作用而恢复机体的睡眠-觉醒稳态^[9]。

“彻夜不寐”聚类分析结果见C2:彻夜不寐、地黄、柏子仁、合欢皮、茯神、远志、首乌藤、郁金、石菖蒲、丹参、栀子。上述10味药有天王补心丹加减之意。天王补心丹出自《校注妇人良方·卷六》,具有滋阴养血、清热安神之效。其中,石菖蒲、远志常作为药对使用,可安神益智、化痰开窍,两药相伍调和心肾;合欢皮、首乌藤二药相须为用,有舒肝解郁、养心安神之功,常用于治疗失眠阴虚血少;茯神、柏子仁养心安神;地黄滋肾水而养阴;丹参、栀子、郁金相合,活血安神、清热除烦,使心血补而不滞。有研究^[20]表明心肾不交、水火失济为彻夜不寐的重要原因。天王补心丹治疗心肾不交型失眠具有显著疗效^[21]。现代药理学研究^[22]认为天王补心丹通过抑制Toll样受体4(TLR4)通路关键因子过表达,从而抑机体的炎症反应,调整机体的免疫功能来改善失眠。虽关联规则分析中的酸枣仁、茯苓两味中药不在此列,但其阴血亏虚所致失眠的核心病机相同且天王补心丹中亦含有茯苓、酸枣仁两味药物,可认为结果一致。

《中药新药临床研究指导原则》^[23]中指出重度失眠表现为彻夜不眠,难以完成日常生活,符合本研究彻夜不寐的范畴。李延萍认为此类彻夜不寐的严重失眠患者,病位多在心肾^[24]。临床常予交泰丸或黄连阿胶汤治疗,治法均围绕滋阴降火、交通心肾、补心安神。现阶段针对彻夜不寐的重度失眠的临床试验研究仍较少,且暂未有研究可以表明天王补心丹对重度失眠患者疗效明确,但有多项研究^[25-28]证明百乐眠胶囊可通过滋阴降火改善重度失眠,与本研究结果中天王补心丹治疗阴虚火旺、心肾不交型失眠治疗思路相同,期待后续可对天王补心丹治疗重度失眠进行深入研究。

3.2.2 疏肝养血法治疗不易入寐型失眠 通过关联规则分析结果可以得出,在三阶关联规则中“不易入寐,茯苓→柴胡”为该症状的核心组合。

“不易入寐”症状与柴胡、茯苓关联度较高。其中柴胡味辛苦性寒,入肝、胆、三焦经,疏肝解郁,常用治气机阻滞所致的情志抑郁,心烦不得眠,为治疗肝失疏泄导致失眠的常用药。茯苓为健脾宁心之要药,《神农本草经·卷一》言茯苓“久服安魂,养神,不饥,延年”。茯苓与柴胡配伍,共奏疏肝健脾、解郁安神之功。邹忆怀认为茯苓切中病机适用于各种证型的失眠,可配伍合柴胡疏肝安神^[29]。贾跃进临床中常用茯苓、柴

胡,与其他清热药配伍,认为肝郁脾虚化火则易导致患者入睡困难^[30]。现代药理学研究认为,茯苓中含有的茯苓总三萜可通过降低海马区天冬氨酸(Asp)和Glu,发挥镇静兴奋性神经元、抗惊厥效果^[31],柴胡则能抑制中枢神经而产生易睡的效果^[32]。

“不易入寐”聚类分析结果见C3:不易入寐、川芎、当归、柴胡、白芍、茯苓、酸枣仁、甘草,此核心药物为逍遥散与酸枣仁汤加减。贾跃进常用逍遥散合酸枣仁汤加减治疗肝郁血虚型失眠^[33]。柴胡疏肝理气,当归、白芍、川芎养血活血,茯苓健脾宁心,酸枣仁、甘草酸甘化阴,养心安神。由此推测,不易入寐为主症的患者病位多与肝相关。《素问·五脏生成篇》记载“人卧则血归于肝”。肝体阴而用阳,肝阴之充足可制衡肝阳之亢盛,使肝脏阴阳平衡,夜寐得安。肝郁血虚型失眠患者多由肝血不足、阴虚内热所致。《灵枢·本神》云“肝藏血,血舍魂”,气郁日久,则肝气不舒,失于疏泄,耗伤肝血,肝血不足,不能上养于心,魂无所归,心神失养,又加之阴血亏虚,易生内热,虚烦躁扰,则不易入寐。治宜疏肝健脾,养血安神,清热除烦。此类患者,或可同时伴有虚烦躁扰,两胁胀满不适,口干口苦,善太息,心悸头眩,舌淡或红,苔薄白或黄,脉弦或弦数。《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治第六》曰:“虚劳虚烦不得眠,酸枣仁汤主之。”酸枣仁汤有养血安神、清热除烦之效。但若肝气郁滞,气机不畅,营卫不和,阴阳失衡,夜卧难寐,酸枣仁汤有养肝血之妙却无疏肝之功,故与逍遥散配伍使用清热补虚的同时又能疏肝解郁。两药相合,从肝入手,予疏肝养血法治疗不易入寐型失眠。有相关研究^[34]表明,逍遥散与酸枣仁汤加减可通过提高更年期妇女雌激素水平,干预睡眠中神经递质的产生与释放,从而减少失眠症状。柴胡、茯苓在上述关联规则分析中与不易入寐高度关联,分析结果一致。

3.2.3 补中安神法治疗眠浅易醒型失眠 “眠浅易醒”症状与龙骨、牡蛎关联度较高。龙骨味甘涩性平,主入心、肝、肾经,可重镇安神、平肝潜阳;牡蛎味咸性微寒,入肝、胆、肾经,可潜阳补阴安神。《本草求真·上编卷二·收涩》曰:“龙骨功与牡蛎相同,但牡蛎咸涩入肾,有软坚化痰清热之功,此属甘涩入肝,有收敛止脱镇惊安魄之妙,如徐之才所谓涩可止脱,龙骨牡蛎之属。”龙骨、牡蛎相伍,共奏安神镇惊、入阴摄神之效。与草木之品相比,此类金石药物具有重以去怯、重以降逆、重以入肾、金石通神的特征,对精神类疾病的调治颇有功效^[35]。白长川认为“龙骨-牡蛎”药对可用于各种失眠,尤其针对夜间易醒、易惊者,效果尤甚^[36]。现代药理学研究认为,龙骨与牡蛎中所含的CaCO₃、Ca₃(PO₄)₂及某些有机物具有镇静抗抑郁作用^[37],且龙骨可延长慢波睡眠Ⅱ期(SWS2)^[38],改善睡眠维持障碍。

“眠浅易醒”聚类分析结果见C4:眠浅易醒、黄芪、党参、白术、龙骨、牡蛎、黄芩,可以看作是补中益气汤结合柴胡加龙骨牡蛎汤加减。补中益气汤出自《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》,为甘温除热的代表方;柴胡加龙骨牡蛎汤出自《伤寒论·辨太阳病脉证并治》,为常用的安神定惊解郁方。有学者认为眠浅易醒是心脾两虚型失眠的主要表现^[39],补中益气汤加减治疗心脾两虚型失眠疗效显著^[40]。此方有补中益气、

升阳举陷之效,主治脾虚气陷证,亦符合心脾两虚型失眠的病机。《类证治裁·不寐》曰:“思虑伤脾,脾血亏损,经年不寐。”脾统血,为气血生化之源,思虑伤脾,脾虚不能生血,则暗耗心血,导致心脾两虚,气血失调,心神不养,故时而寐时醒、易寐易醒,可兼见心悸健忘、神疲乏力、面色无华、纳差便溏、舌淡苔白、脉细弱。现代研究^[41]表明补中益气汤可以通过改变肠道菌群结构,从而直接或间接影响睡眠效果。眠浅易醒者多有多梦的症状,且多梦也会导致患者易醒。龙骨、牡蛎潜镇安神,黄芩清热泻火。柴胡加龙骨牡蛎汤在有多梦症状时使用疗效更佳,临床常伴有心烦、躁扰不宁、情绪焦虑等^[42]。眠浅易醒与多梦相结合,其治疗关键在于补益心脾以固本,重镇安神以治标。综上所述龙骨、牡蛎在上述关联规则分析与眠浅易醒高度关联,分析结果一致。

相较于前两个症状,眠浅易醒的治疗更加强调金石类重镇安神的作用。此类失眠用药以补中益气、重镇安神兼清热为主,强调重镇二字。生龙骨可安魂镇惊;生牡蛎能重镇安神,平肝潜阳。二者结合起来可以充分发挥矿物类药物重镇潜降的特征,收敛阳气入于阴。张锡纯认为龙骨、牡蛎为“补魂魄精神之妙药”,是针对“易醒”“多梦”的特殊用药。彻夜不寐型失眠用药以滋养阴血、清心降火、交通心肾为法,重点在于调节心肾,水火既济。不易入寐型失眠以疏肝解郁、养血柔肝、清心除烦为法,重点在疏肝柔肝。临床上应针对其各自的特异性选择用药。

3.2.4 清热化痰法贯穿各种类型失眠 C1:枳实、竹茹、黄连、半夏、陈皮。此结果为黄连温胆汤加减。黄连温胆汤出自《六因条辨·伤暑条辨第四》,擅治痰热内扰型失眠。枳实行气消痞,竹茹、黄连清热燥湿,陈皮、半夏理气化痰。几味药物单独归为一类,在不同症状的失眠中均常使用。国医大师熊继柏常用温胆汤类方治疗各种失眠,认为“痰热”是导致失眠的核心病机^[43]。痰邪郁久化热,扰乱心神,神不安则不寐,可兼见脘痞胀满、口苦口黏、舌红、苔黄腻、脉弦滑,治以清化痰热,宁心安神。研究^[44]表明黄连温胆汤可通过升高脑组织中的GABA含量,有效缩短小鼠睡眠潜伏期,并延长小鼠睡眠时间。张森^[45]认为临床上对于痰热内扰或心脾两虚、肝气郁结合并痰热内扰型失眠,均可使用黄连温胆汤配伍加减治疗,其适用范围较广。结合本研究结果,临床上针对不同症状的失眠均可酌情配伍枳实、竹茹、黄连、半夏、陈皮等清热理气化痰药进行治疗,上述中药功效频数分析结果中清热化痰的药物也位于前列,两者结果一致。

3.3 针对常见复合型失眠的用药规律 针对原发性失眠整体用药关联规则分析结果来看,酸枣仁与其他药物的组合结果多次出现,提示原发性失眠的治疗以酸枣仁的配伍用药为主。酸枣仁“补肝血、养心阴、宁心胆、安神魄”,是治疗失眠的常用药。针对上述结果,心肾阴虚代表方剂天王补心丹、肝郁血虚代表方剂酸枣仁汤及心脾两虚型代表方剂归脾汤中均含有酸枣仁,对于各种复合型失眠可以酸枣仁为基础,根据不同症状联合用药。

临床上患者表现为多种失眠症状复合出现,其病机复杂,需具体辨证论治,但其仍常以某一症状为主要矛盾,应以

“主诉”为纲,抓其主要症状,分脏论治,从而对症下药。

4 小 结

本研究通过R语言对不同症状失眠患者的治疗用药进行数据挖掘,探讨中药治疗原发性失眠不同症状的组方配伍规律,力求为临床治疗失眠患者提供新思路。本研究挖掘出核心“症-药”组合3对:“彻夜不寐,茯苓→酸枣仁”;“不易入寐,茯苓→柴胡”;“眠浅易醒,龙骨→牡蛎”。聚类分析结果4类:天王补心丹加减用于彻夜不寐型失眠,逍遥散合酸枣仁汤加减用于不易入寐型失眠,补中益气合柴胡加龙骨牡蛎汤加减用于眠浅易醒型失眠,黄连温胆汤加减贯穿各种类型的失眠,混合型失眠可结合不同症状辨证论治。此外,目前对重度失眠的研究尚有不足,本研究通过聚类分析结果得出天王补心丹可治疗彻夜不寐型失眠,对重度失眠治疗提出新的思路,预期未来可展开对天王补心丹类滋阴降火法治疗重度失眠的临床研究以探究其疗效。

根据失眠不同症状分类有利于对失眠辨证论治的归纳与总结,提高临床疗效。但本研究尚存在不足之处,由于检索范围较广,各个医家对于失眠的常用药物大不相同,且病案数量较少,故得到的数据支持不足,数据较为混杂,期待在未来的研究中能够获得更加系统的资料以供数据挖掘。在临床应用中,还需结合实际,详查病机,辨证施治,选择最佳治疗方案。期望为原发性失眠临床用药提供参考。

利益冲突声明:本文所有作者均声明不存在利益冲突。

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(2023版)[J].中华神经科杂志,2024,57(6):560-584.
- [2] YANG W W, GUO X L, LU Q, et al. Acupuncture plus Tuina for chronic insomnia: A protocol of a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine,2021,100(47):e27927.
- [3] 范琳琳,于莉,陈智慧.中西医治疗不寐的机制及临床研究进展[J/OL].实用中医内科杂志,1-9[2025-03-08].https://link.cnki.net/urlid/21.1187.R.20250126.1609.002.
- [4] WITTCHEN H U, JACOBI F, REHM J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2011,21(9):655-679.
- [5] TAN K R, RUDOLPH U, LÜSCHER C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction[J]. Trends Neurosci,2011,34(4):188-197.
- [6] MATTHEWS E E, ARNETT J T, MCCARTHY M S, et al. Adherence to cognitive behavioral therapy for insomnia: A systematic review[J]. Sleep Med Rev,2013,17(6):453-464.
- [7] 郭雅雯,芮琛,王丽,等.中医治疗失眠研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(5):98-102.
- [8] 赵文灏,毛丽军,许嘉芯.毛丽军教授根据失眠的不同表现

- 诊治失眠证的经验总结[J].中国社区医师,2021,37(19):99-100.
- [9] 张转喜,李宇涛.不同类型失眠的中医病因病机探究[J].国医论坛,2014,29(1):12-14.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [11] 钟赣生,杨柏灿.中药学:全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材[M].北京:中国中医药出版社,2021.
- [12] 邵欣欣,崔雪,陈聪,等.基于失眠症状群分类的失眠处方分析与应用[J].中草药,2024,55(13):4490-4499.
- [13] 但文超,赵国桢,何庆勇,等.中医药处方数据挖掘的常见问题辨析与展望[J].中国中药杂志,2023,48(17):4812-4818.
- [14] 王焱,余文运,胡国恒.胡国恒教授基于“五脏皆令人不寐”论治失眠经验[J].亚太传统医药,2024,20(12):90-93.
- [15] 张星平,朱奇,梁政亭,等.依据单一症状的中医不寐病位诊断及价值[J].中华中医药杂志,2013,28(6):1666-1668.
- [16] 杜泽坤,石文婧,刘嘉祎,等.基于数据挖掘分析梅建强教授治疗围绝经期失眠的用药规律[J].中国医药导报,2024,21(30):141-146.
- [17] 唐启盛,孙文军.金石本草医案精编[M].北京:人民卫生出版社:2023:2-3.
- [18] 唐言波.基于中医古籍和数据挖掘探讨中医辨治失眠的用药规律[J].贵州医药,2024,48(9):1460-1462.
- [19] 秦梦歌,张金培.酸枣仁及其复合制剂治疗失眠研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(3):78-86.
- [20] 张转喜.失眠患者不同主症特征与中医证素病理分布的相关性研究[D].福州:福建中医药大学,2014.
- [21] 王青松,黄云卿,林燕.天王补心丹治疗失眠的经验总结[J].中国卫生标准管理,2023,14(9):141-145.
- [22] 刘珊,敬秀平,谢安卫,等.天王补心丹对失眠模型鼠的疗效及部分机制研究[J].世界中医药,2021,16(5):775-778.
- [23] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,1993:186.
- [24] 尚存芸,张莹,李延萍.李延萍主任医师治疗失眠的临证经验[J].中国民族民间医药,2022,31(3):82-84.
- [25] 中华中医药学会心身医学分会专家组.百乐眠胶囊治疗失眠症临床应用专家共识[J].中国中药杂志,2024,49(20):5635-5642.
- [26] 许勇明.百乐眠胶囊与舒乐安定联合治疗重度失眠的临床疗效分析[J].海峡药学,2016,28(1):140-141.
- [27] 张云燕.百乐眠胶囊联合多赛平片治疗重度失眠的临床疗效[J].中国实用医药,2012,7(21):165-166.
- [28] 田发发,郭婷辉,马云峰,等.百乐眠胶囊联合阿普唑仑治疗重度失眠85例总结[J].湖南中医杂志,2005,21(4):3-4.
- [29] 彭景,宿家铭,吕秋艺,等.基于数据挖掘探讨邹忆怀治疗失眠用药规律[J].新中医,2022,54(10):9-15.
- [30] 马艳苗,张育敏,刘志慧,等.基于中医传承辅助系统挖掘贾跃进治疗肝郁化火型失眠的用药规律研究[J].辽宁中医杂志,2018(8):1573-1576,10001.
- [31] 左军,祁天立,胡晓阳.茯苓化学成分及现代药理研究进展[J].中医药学报,2023,51(1):110-114.
- [32] 李美洁,邱林杰,任燕,等.第五批全国名老中医治疗失眠用药规律分析[J].中医药导报,2023,29(9):106-110.
- [33] 张红丽,冯玉华,贾跃进,等.贾跃进运用逍遥散合酸枣仁汤加减治疗失眠经验举隅[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(2):287-288.
- [34] 孙波,丁海荣,周无时.酸枣仁汤合逍遥散治疗围绝经期失眠临床观察[J].光明中医,2024,39(20):4123-4125.
- [35] 唐启盛.金石类药临床应用[M].北京:人民卫生出版社:2024:10:15-16.
- [36] 胡旭阳,刘勇,夏浩楠,等.基于R语言分析全国名中医白长川治疗失眠症用药规律[J].中医学报,2024,39(2):440-447.
- [37] 李娜,高昂,巩江,等.龙骨药材的鉴别及药学研究进展[J].安徽农业科学,2011,39(15):8922-8923,8925.
- [38] 王冬,刘颖,李廷利.龙骨对自由活动大鼠睡眠时相的影响[J].时珍国医国药,2008,19(9):2129-2130.
- [39] 刘泮林,沈玲珊,苏家纬,等.周红运用三辨模式论治抑郁症失眠经验介绍[J].新中医,2024,56(24):211-214.
- [40] 李静,潘美均,黄惠琼,等.补中益气安神汤治疗心脾气虚型失眠的临床观察[J].中国民族民间医药,2020,29(11):95-99.
- [41] 赵春一,肖荣,杨玲玲,等.从肠道菌群角度探讨补中益气汤治疗脾虚型失眠疗效[J].广州中医药大学学报,2020,37(11):2057-2063.
- [42] 田玲玲,刘菁,王永前,等.柳少逸研用柴胡加龙骨牡蛎汤临床经验论要[J].中国民间疗法,2024,32(24):47-50.
- [43] 张涛,欧阳青兰,莫镜颖,等.国医大师熊继柏治疗失眠的方药规律分析[J].湖南中医药大学学报,2024,44(1):93-100.
- [44] 胡莹,李亮,戴卫波,等.黄连温胆汤对氯苯丙氨酸致失眠小鼠的睡眠改善及 γ -氨基丁酸能系统通路递质含量及受体表达的影响[J].中药新药与临床药理,2022,33(8):1009-1016.
- [45] 张淼.黄连温胆汤的临床疗效观察研究[J].北方药学,2021,18(1):77-79.

(收稿日期:2025-03-25 编辑:刘国华)