

基于数据挖掘的叶天士治疗月经病用药规律研究

刘柳青¹, 忻凌², 经燕³

(1. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; 2. 安徽中医药大学第一附属医院; 3. 中日友好医院)

[摘要] **目的** 探索叶天士治疗月经病的用药规律及特点。**方法** 整理《临证指南医案》《未刻本叶氏医案》中关于月经病的医案。采用 EXCEL 2010、SPSS Clementine 11.1、SPSS 22.0、Liquorice 软件进行药物频数分析、关联规则分析、聚类分析和复杂网络分析。**结果** (1) 药物频数、性味分析: 出现频率在 0.20 以上的高频药物有: 白芍(0.37)、当归(0.36)、茯苓(0.35)、人参(0.25)、阿胶(0.20)、大枣(0.20)、甘草(0.20)、桂枝(0.20), 在所有药物和高频药物中, 甘味药和温性药均出现最多。(2) 关联规则分析得出最常见的 4 个药组为: 桂枝、白芍、大枣; 桂枝、大枣、甘草; 白芍、大枣、甘草; 白芍、阿胶、生地。(3) 聚类分析得出 3 组药物, 分别为: 桂枝、大枣、甘草、生姜、白芍、炙甘草; 小茴香、香附、当归、茯苓; 生地、阿胶、煅牡蛎、人参、茯神, 主要为通阳药和养阴药的配伍。(4) 复杂网络分析得出核心处方药物为: 当归、白芍、茯苓、人参、香附、甘草、生地、阿胶、桂枝、大枣。**结论** 叶天士治疗月经病多用甘味药与温性药, 通过灵活化裁经方, 组合成调和营卫、益阴、通阳、化痰止血的常用药对, 且注重兼顾充养胞宫气血和活血通经两方面的治疗。

[关键词] 月经病; 药物处方; 数据挖掘; 名医经验; 叶天士

中图分类号: R271.11 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.025

Research of Ye Tianshi's medication regularity in treating menopathy through data mining-based approach

Liu Liqing*, Xin Lin, Jing Yan (* Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Correspond author: Jing Yan, Email: jingy1959@sina.com

[Abstract] **Objective** To explore the Ye Tianshi's regularities and characteristics of medications in the treatment of menopathy. **Method** We sorted out the ancient medical cases about menopathy from Ye's books-A Guide to Clinical Practice and Unpretend Ye's Medical Records. EXCLE 2010, SPSS Clementine (ver. 11.1), SPSS (ver. 22.0), and Liquorice software were adopted for frequency analysis, association rules analysis, cluster analysis and the analysis of complex network on the extracting herbs in these cases. **Results** (1) Medication frequency and of the nature and flavor analysis of herbs: high-frequency herbs (with more than 0.20 frequency) include: radix paeoniae alba (0.37), angelica sinensis (0.36), poria cocos (0.35), ginseng (0.25), donkey-hide gelatin (0.20), jujube (0.20), liquorice (0.20), cassia twig (0.20). The sweet taste herbs and warm herbs were used most whether in all the herbs or the high-frequency herbs. (2) Association rules analysis showed that the four most common herb-groups were: cassia twig, radix paeoniae alba, jujube; cassia twig, jujube, licorice; radix paeoniae alba, jujube, licorice; radix paeoniae alba, donkey-hide gelatin, radix rehmanniae. (3) Clustering analysis obtained three herb-groups were mainly compatibilities of yang-activating drugs and yin-nourishing drugs: cassia twig, jujube, liquorice, rhizoma zingiberis recens, radix paeoniae alba, radix glycyrrhizae preparata; fennel, rhizoma cyperi, angelica, poria cocos; radix rehmanniae, donkey-hide gelatin, calcined oyster shell, ginseng, poria peel cortex poriae cocos. (4) Complex network analysis obtained the core prescription herbs were angelica, radix paeoniae alba, poria cocos, ginseng, rhizoma cyperi, liquorice, radix rehmanniae, donkey-hide gelatin, cassia twig, jujube. **Conclusion** Ye Tianshi used sweet taste herbs and warm herbs most frequently when treating menopathy. Ye recombined the classical formulas flexibly into common herb-groups for harmonizing ying and wei, enriching yin and activating yang, removing stasis and stopping blood. He also payed attention to the balance of nourishing and circulating of qi and blood.

[Key words] Menopathy; Drug prescriptions; Data mining; Famous doctor's experience; Ye Tianshi

作者简介: 刘柳青, 硕士在读, Email: ahhllq@163.com

通信作者: 经燕, 主任医师, Email: jingy1959@sina.com

月经病是指月经的周期、经期或经量异常,或伴随月经周期或绝经前后出现一系列症状的病症,是妇科的常见病、多发病,从古至今为历代医家所重视。叶天士为清代著名医家,在妇科病方面有颇多建树,对月经病的认识和治疗亦有独到见解。本文通过对《临证指南医案》《未刻本叶氏医案》中关于月经病的医案进行数据挖掘,采取 EXCEL 2010、SPSS Clementine 11.1、SPSS 22.0、Liquorice 软件进行药物频数分析、关联规则分析、聚类分析和复杂网络分析,探索叶天士治疗月经病的用药规律及特点。

1 资料与方法

1.1 资料来源 筛选《临证指南医案》及《未刻本叶氏医案》中与月经病相关的病案记载共 78 例。

1.2 病例录入 将筛选出的病例资料录入“病例采集系统”^[1]软件,主要包括病名、方剂、药物等。

1.3 数据处理

1.3.1 预处理 依据药典对原始医案中的中药进行规范化处理,将仅有方名且药物组成明确的成方拆分为具体药物。

1.3.2 数据的量化 将数据库中的中药字段采用二值量化处理,此药物出现即为 1,没有出现即为 0。

1.4 统计学处理 采用 Oracle 10g 软件建立数据库。

1.4.1 频次统计 在上述基础上,利用多维数据检索工具进行频次统计,将同一味药物在所有处方中出现的次数进行累加,即得出该药物的使用频次;将某药物的使用频次除以总处方数,即得出该药物的使用频率。

1.4.2 药物特点统计 药物特点包括药性、药味。药物的性味依据《中华人民共和国药典》2015 版。药性统计方法为:统计某一药性的药物总数及其中每一味药物的出现次数,并进行累加,得到某一药性的出现频次。采取同样的方法进行药味统计。

1.4.3 关联规则分析 使用 SPSS Clementine 11.1 中的 Apriori 算法进行关联规则分析。Apriori 算法是一种寻找频繁项集的基本算法,目的是从数据库中挖掘出同时符合最小支持度阈值和最小信任度阈值的样本组^[2]。基于该算法,可以寻找关联性较强且出现频次较高的药物,由此挖掘出药对、药组。本次研究中,规定置信度 $\geq 80\%$,支持度 $\geq 12\%$,前项 ≤ 2 项。

1.4.4 聚类分析 使用 SPSS 20.0 进行药物关联规则分析,采用系统聚类法,变量之间的相似性测度选用皮尔逊相关系数(Pearson correlation),通过把

数据中一些相似程度较大(多维空间里点与点之间的欧氏距离较小)的数据归为一类,把一些相似程度小(欧氏距离疏远)的数据归为不同的类^[3]。运用该分析方法,可对药物进行分组,据此分析不同药组的功效特点和同组药物的配伍关系。

1.4.5 复杂网络分析 采取 Liquorice 软件进行分析。该软件采用 Java RCP(Rich Client Platform)及复杂网络(或社会网络)分析技术,实现对处方组合规律的分析,可用于挖掘中药处方的核心药物配伍。

2 结果

2.1 药物频次统计分析 在所有的 78 个医案中,共用 89 张处方,共用中药 153 种,总药味数(所有处方中所用药味数的总和)为 655 味,平均每张处方用药 7.36 味。用药频次从高到低排序,频次 ≥ 8 (次)的共有 19 味,分别是:白芍、当归、茯苓、人参、大枣、桂枝、甘草、阿胶、生地、香附、茯神、生姜、煅牡蛎、小茴香、炙甘草、山楂、延胡索、白术、紫石英。用药物出现频次除以总处方数,则得到药物出现频率(四舍五入保留 2 位小数)。表 1 是对这 19 味药物的频次统计,其中白芍出现频次最高,共用 33 次,频率为 0.37。

表 1 89 张处方中用药频次 ≥ 8 次的共有 19 味中药

药物	频次	频率	药物	频次	频率
白芍	33	0.37	茯神	14	0.16
当归	32	0.36	生姜	12	0.13
茯苓	31	0.35	煅牡蛎	11	0.12
人参	22	0.25	小茴香	10	0.11
阿胶	18	0.20	炙甘草	10	0.11
大枣	18	0.20	山楂	9	0.10
甘草	18	0.20	延胡索	9	0.10
桂枝	18	0.20	白术	8	0.09
生地	17	0.19	紫石英	8	0.09
香附	16	0.18	……	……	……

2.2 高频药物性味特点及分布 依据药性特点对这 19 味高频药物进行分类,温性药物使用频次最高,远多于其他性质药物,见表 2。

表 2 高频药物药性特点及分布

药性	药物	计数
温性	当归,人参,大枣,桂枝,生姜,小茴香,山楂,延胡索,白术,紫石英	共 10 味
平性	茯苓,甘草,阿胶,香附,茯神,炙甘草	共 6 味
寒性	白芍,生地,煅牡蛎	共 3 味
凉性、热性	无	共 0 味

依据药味特点对这 19 味高频药物进行分类,甘味药物使用最多,其次为辛味药和苦味药,酸味药与咸味药则使用较少,见表 3。

表 3 高频药物药味特点及分布

药味	药物	计数
甘味	当归,茯苓,人参,桂枝,阿胶,甘草,大枣,生地,香附,茯神,炙甘草,山楂,白术,紫石英	共 14 味
辛味	当归,桂枝,香附,生姜,小茴香,延胡索	共 6 味
苦味	白芍,人参,生地,香附,延胡索,白术	共 6 味
酸味	白芍,山楂	共 6 味
咸味	煅牡蛎	共 1 味

2.3 所有药物的性味特点及分布 分类统计所有处方中用药的性味,可以看出,温性药物种类最多,出现频次也最高;所用的甘味药物种类最多,出现的频次最高。具体结果见表 4,5。

表 4 所有药物药性特点及分布

药性	计数	前五位药物及频次
温	共 62 味药 总频次:296	当归(32 次),人参(22 次),大枣(18 次),桂枝(18 次),生姜(12 次)
寒	共 43 味药 总频次:156	白芍(33 次),生地(17 次),煅牡蛎(11 次),茺蔚子(7 次)牡丹皮(6 次)
平	共 31 味药 总频次:161	茯苓(31 次),甘草(18 次),阿胶(18 次),香附(16 次),茯神(10 次)
凉	共 5 味药 总频次:15	薄荷(5 次),女贞子(4 次),益母草膏(4 次),藕(1 次),钩藤(1 次)
热	共 5 味药 总频次:14	肉桂(7 次),干姜(3 次),炮姜(2 次),吴茱萸(1 次),羊肉(1 次)

表 5 所有药物药味特点及分布

五味	计数	前五位药物及频次
甘	共 70 味药 总频次:392	当归(32 次),茯苓(31 次),人参(22 次),桂枝(18 次),阿胶(18 次)
苦	共 64 味药 总频次:258	白芍(33 次),人参(22 次),生地(17 次),香附(16 次),延胡索(9 次)
辛	共 56 味药 总频次:236	当归(32 次),桂枝(18 次),香附(16 次),生姜(12 次),小茴香(10 次)
酸	共 18 味药 总频次:78	白芍(33 次),山楂(9 次),鹿角霜(7 次),海螵蛸(5 次),炒山楂(4 次)
咸	共 12 味药 总频次:41	煅牡蛎(11 次),鹿角霜(7 次),海螵蛸(5 次),龟甲(4 次),紫河车胶(3 次)

2.4 关联规则分析 对所有医案处方中的药物进行关联规则分析,筛选支持度 $\geq 12\%$ 的前后项组合。分析结果提示,支持度较高的均为 3 种药物的组合(即前项为 2 的药物组合)。常搭配出现的药物组合集中在桂枝、大枣、白芍、阿胶、生地、甘草之中,一共有 4 组,包括:白芍、桂枝、大枣;桂枝、甘草、大枣;白芍、甘草、大枣;白芍、生地、阿胶。具体结果见表 6。

表 6 所有医案处方中支持度较高的 3 种药物之间的关联

前项	后项	支持度(%)	置信度(%)
桂枝 = 1 and 大枣 = 1	白芍 = 1	14.6	84.6
桂枝 = 1 and 白芍 = 1	大枣 = 1	14.6	84.6
大枣 = 1 and 白芍 = 1	桂枝 = 1	12.4	100
大枣 = 1 and 甘草 = 1	桂枝 = 1	12.4	81.8
大枣 = 1 and 甘草 = 1	白芍 = 1	12.4	81.8
大枣 = 1 and 白芍 = 1	甘草 = 1	12.4	81.8
生地 = 1 and 阿胶 = 1	白芍 = 1	12.4	81.8
阿胶 = 1 and 白芍 = 1	生地 = 1	12.4	81.8

2.5 聚类分析 根据上述用药频次统计结果,选取前 15 味高频药物(频次 ≥ 10)进行聚类分析。聚类情况见图 1。根据聚类树形图显示的合并过程,在处方使用中,各方面特点最接近的药物首先聚为一类,由此得出聚类结果。依据树形图,当将药物分为 6 组时,各组药物组合关系较为合理:第一组既有辛甘化阳的药物,又有酸甘化阴的药物,为调和阴阳、营卫的组合;第二组为行气、活血、利水的药物,可以通利气血津液;第三组为滋阴养血、安神潜阳、健脾益气的药物组合。具体的聚类结果及各组药物见表 7。

表 7 所有医案处方中前 15 味高频药物(频次 ≥ 10)聚类结果

聚类	成员数	药物
C1	6	桂枝,大枣,甘草,生姜,白芍,炙甘草
C2	4	小茴香,香附,当归,茯苓
C3	5	生地,阿胶,煅牡蛎,人参,茯神

2.6 复杂网络分析 对所有处方中的药物进行复杂网络分析,依据药物出现频次及药物与药物之间同时出现的频率,可分析得出所录入医案中治疗月经病的核心药物。根据药物在处方中的重要程度,及在同一地位同时出现的药物数,取前 10 味药物组成核心处方。其中处于核心的药物为当归,其次为白芍、茯苓、人参、香附,再次为甘草、生地、阿胶,以及桂枝、大枣。核心处方网络图见图 2。

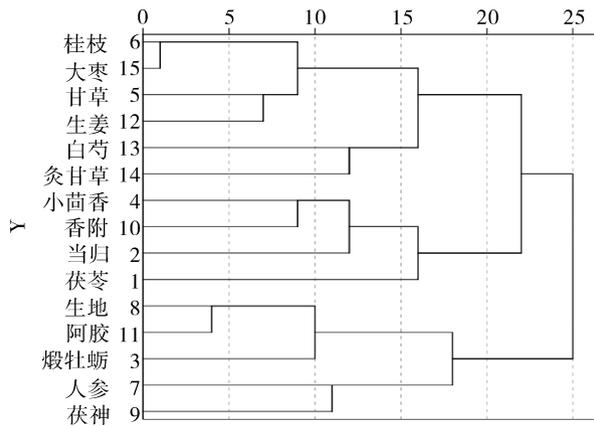


图1 所有医案处方中前15味高频药物 (频次≥10) 聚类分析树形图

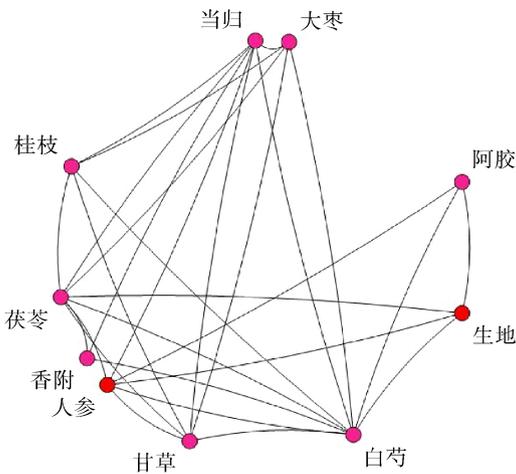


图2 所有药物核心处方网络图

3 讨论

通过对《临证指南医案》及《未刻本叶氏医案》中所载叶天士治疗月经病的医案进行数据挖掘分析,得出上述关于其常用药物特性、常用药组、常用方剂及核心处方的挖掘结果,展现了叶氏治疗月经病的用药规律,在一定程度上可以反映其对月经病的认识。

3.1 治疗月经病常用甘味、温性药物,酌情使用寒凉药 妇人以血为先天、气多血少的生理特点,调经则以调理冲任气血、协调五脏功能为主要原则^{[4]62}。血得温则行,得寒则凝,故调经每多用温性药物,发挥温养肾气、温补精血、温通血脉等重要作用。妇人经带胎产数伤阴血,又易为情志所伤,思虑耗伤心血,血常不足,其病每多亏损,甚至发展为虚劳,正如《妇人良方大全》中所言:“积想在心,思虑过度,多致劳损”^[5]。经云“劳者温之”“少火生气”,

温性的药物有温养元气、扶助正气之功,而甘味药物有补益的作用。故甘温药物每多用于补养虚损,扶正固本。

本研究统计叶天士的用药特点,无论是在高频药物中还是所有药物中,温性药物和甘味药物的出现频次都远高于其他特性的药物。结合高频次药物及核心处方中的药物,均表明叶氏治疗月经病多用性质柔和的甘味药和温性药。这与月经病中常见的血虚、血瘀的病理特点关系密切,反映了叶天士对月经病虚损一面的认识,提示治疗妇人月经病应注意温养扶正。

不可忽视的是,叶氏虽多用温性药物,但亦不避用寒凉药。在高频药物中,白芍、生地、牡蛎均为寒性药物。回归医案本身,可以发现,在治疗崩漏的医案中,出现寒性药物的频次较高。这与崩漏病常出现热邪迫血妄行的病机是分不开的,且叶氏尝有“暴崩宜温,久崩宜清,以血去阴耗耳”^[6]之论,故此时较多使用寒凉药亦合乎医理。

3.2 灵活化裁使用桂枝汤、炙甘草汤 通过关联规则分析可知,桂枝、大枣、白芍、阿胶、生地、甘草是最常搭配出现的药物。其中,桂枝、白芍、大枣、甘草常组合形成三味药的药组,生地、阿胶、白芍为另一常见药组。前者均为桂枝汤中的药物,而桂枝、大枣、阿胶、生地、甘草为炙甘草汤中的重要组成。

桂枝汤又名阳旦汤,为《伤寒论》中的重要方剂,历代研究颇多,使用范围极广。其中,桂枝、大枣、甘草辛甘相合,可以化生阳气;白芍、大枣、甘草酸甘相合,可以化生阴液;桂枝、白芍、大枣阴阳并用,则可调和营卫气血。聚类分析第一类中的药物即为桂枝汤中的药物,可见叶氏治疗月经病常以此方为基础。

炙甘草汤亦为《伤寒论》中的方剂,可治疗气血阴阳俱亏的病症。《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治第六》于附方《千金翼》炙甘草汤中提到该方可“治虚劳不足”。其中的阿胶、生地有滋阴养血之效,再加上白芍,更有敛阴、柔肝之功。而在聚类分析中,生地、阿胶又与牡蛎、人参、茯神聚为一类,更增安神、潜阳、益气之效。

叶氏对此二方中的药物进行拆解,组合成新的药组,运用于月经病的治疗。其中,桂枝、大枣、甘草集温通经脉、益气养血于一体,既有桂枝大枣直接养血活血,又有桂枝甘草振奋心阳。《灵枢·决气》云:“中焦受气取汁,变化而赤,是为血。”^[7]对此,张

志聪指出：“血乃中焦之汁，流溢于中以为精，奉心化赤而为血。”^[8]而心主血脉，心气推动血液运行。故振奋心阳亦有助于养血活血。白芍、大枣、甘草和白芍、阿胶、生地均为滋养阴血的组合。前者兼能柔肝敛阴、固护中焦，有调和肝脾之功。后者组合中的生地，《神农本草经》谓地黄可“逐血痹”^[9]，《名医别录》载生地“主妇人崩中血不止”^[9]，故白芍、阿胶、生地的组合在养血之余兼化瘀止血之效，与安神潜阳、益气固脱的牡蛎、人参、茯神合用，适于出血过多的月经病证属瘀血内阻或伴见气随血脱者。这既是对经方的传承，又是活用经方的创新之举。

3.3 注重平衡阴阳，兼顾胞宫藏泻 通过分析叶天士治疗月经病常用药组，可以看出，其中既有滋养阴血之品，又有振奋阳气、温通血脉之药。经云：“阴者藏精而起亟也，阳者卫外而为固也”。阴精与阳气，一静一动，一固守于内，一游行于外，相互为用。而规律的月经正是胞宫定期藏泻的体现，需要藏泻两方面功能的正常和协调。平时胞宫涵蓄精血，为“泻”提供物质基础；在阳气的推动下，血海由满而溢，血室开放，去旧生新，为下一阶段的“藏”做准备^{[4]14}。因此，正常月经周期的维持，有赖于阴阳两方面的正常运转，即阴精的充足与阳气的流通。

而在异常情况下，阴精匮乏，阳气虚弱，胞宫失于荣养，或由于阳气的推动无力，血室不能正常开放，旧血不除，新血不生，都会导致月经异常。叶氏在治疗月经病时十分注重协理阴阳气血。不仅体现在其常以调和阴阳的桂枝汤为常用药组、基础方，更多地体现在常用药物中。既有滋阴、益气、养血的药物使血海充盈，如白芍、人参、阿胶、大枣等，又有畅通血脉之品，如桂枝、香附、小茴香、生地、山楂、延胡索、茯苓、牡蛎等。前者主藏，后者主泻，临证时可根据实际情况调整两者比例，用以调节藏泻功能，恢复正常的月经周期。

值得一提的是，从聚类分析的第二类药物功效特点可以看出，叶天士在畅通血脉方面的用药兼顾气、血、水三分的通力。正如《金匱要略·水气病脉证并治第十四》所言：“经水前断，后病水，名曰血分，此病难治；先病水，后经水断，名曰水分，此病易治。何以故？去水，其经自下。”揭示了血与水的密切联系。而“血为气之母，气为血之帅”，气血的运行也相互影响。因此，叶氏调经之时，注意气机、水道和血脉各方面的通畅，这一点亦值得借鉴。

通过对《临证指南医案》《未刻本叶氏医案》中与月经病有关的医案进行数据挖掘，可以发现叶天士治疗月经病在用药方面有以下特点：总体上多用甘味药和温性药，对特殊疾病亦常用寒凉药对证治之；活用经方，将经方中的药物化裁重构为新的药组，常以桂枝、白芍、大枣、生姜、甘草调和营卫气血，桂枝、甘草、大枣温通养血，白芍、甘草、大枣养血柔肝、和中健脾，白芍、阿胶、生地养血敛阴、化瘀止血，阿胶、生地、牡蛎、茯神、人参滋阴潜阳、益气固脱；注重平衡胞宫藏与泻的功能，用药兼顾滋养胞宫和活血通经，通经并不单用活血药，而是理气、活血、利水并用，兼顾气、血、水三分。

需要指出的是，上述结论的得出大多基于对高频次药物的分析，事实上，低频次药物的使用并非没有参考价值，这一方面仍需回归医案原文进行个体化的挖掘和研究；而本研究的资料来源为古代文献，受此限制，样本量较小，故分析结果亦存在一定局限性。另外，本次研究仅对所有月经病的用药进行挖掘而未做分类研究，鉴于不同月经病各自的特殊性，未来仍需分别进行挖掘与分析，以期获得更有针对性的用药规律以备临床之用。

参考文献

- [1] 忻凌,刘健,刘春,等.基于真实世界的名老中医学术经验数字化平台研究[J].中医药管理杂志,2016,21(4):5-7.
- [2] 钱雪忠,孔芳.关联规则挖掘中对 Apriori 算法的研究[J].计算机工程与应用,2008,44(17):138-140.
- [3] 饶媛,邱仕君.基于聚类分析的邓铁涛教授临床用药规律探讨[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(7):5-7.
- [4] 罗颂平,刘雁峰.3版.中医妇科学[M].北京:人民卫生出版社,2016.
- [5] 陈自明.《校注妇人良方》注释[M].薛己,校注.南昌:江西人民出版社,1983:12-13.
- [6] 叶天士.临证指南医案[M].北京:中国中医药出版社,2008:497.
- [7] 田代华.灵枢经[M].刘更生,整理.北京:人民卫生出版社,2005:75.
- [8] 张志聪.侣山堂类辩[M].南京:江苏科学技术出版社,1982:1.
- [9] 张山雷.本草正义[M].太原:山西科学技术出版社,2013:140.

(收稿日期:2017-07-26)