

机器学习方法在中医证治规律研究中的应用进展及述评

王宇立¹,唐禹^{2,3},林佳成⁴,方媛¹,许荣忠¹,方志红¹,李雁¹

(1. 上海中医药大学附属市中医医院,上海 200070;2. 复旦大学上海医学院,上海 200032;
3. 上海市闵行区中西医结合医院,上海 201199;4. 上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203)

摘要:机器学习作为人工智能的核心分支之一,是中医智能化研究及数据挖掘的代表性技术手段。目前,机器学习在中医证候相关研究、组方配伍规律研究、预后模型构建研究及中医思维认知模型等中医证治规律研究领域逐步得到推广应用,并体现出了独特的优势,有效推动了传统中医向精准化、标准化和客观化的方向发展,但尚存在一些问题和局限性亟待解决。通过系统回顾近年来机器学习方法在中医证治规律领域的研究,并进行归纳总结、分析不足和提出今后应当努力的方向,以期进一步推动人工智能与传统中医药的交叉融通,促进中医药事业的高质量发展。

关键词:人工智能;机器学习;证治规律;研究进展;述评

中图分类号:R241

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)10-0017-05

Progress and Review on Application of Machine Learning Methods in study of Traditional Chinese Medicine Syndrome and Treatment Law

WANG Yuli¹,TANG Yu^{2,3},LIN Jiacheng⁴,FANG Yuan¹,XU Rongzhong¹,FANG Zhihong¹,LI Yan¹

(1. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine,Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200070,China;
2. Shanghai Medical College of Fudan University,Shanghai 200032,China;
3. Shanghai Minhang District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,Shanghai 201199,China;
4. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 201203,China)

Abstract:Machine learning,as one of the core major branches of artificial intelligence,is a representative technical tool for intelligent research and data mining in traditional Chinese medicine(TCM). Currently,machine learning has been increasingly adopted and implemented in various research domains of TCM syndrome and treatment law such as TCM syndrome related research,TCM prescription composition rules related research,prognostic modeling related research,and cognitive model of TCM thinking,and has embodied a unique advantage,which effectively promotes TCM in the direction of precision,standardization and objectivity. However,there are still some problems and limitations that need to be solved urgently. In this manuscript,it systematically reviewed the research of machine learning methods in TCM syndrome and treatment law in recent years,and analyzed the shortcomings and put forward the direction that should be worked on in the future,with a view to further fostering the mutual influence and integration between artificial intelligence and TCM,thereby facilitating the high-quality advancement of TCM practices.

Keywords:artificial intelligence;machine learning;law of syndrome and treatment;research progress;comment

人工智能(artificial intelligence, AI)是以计算机科学为基

基金项目:国家自然科学基金项目(81973795、82204842);上海市科委启明星计划扬帆专项(22YF1445400);上海医学创新发展基金会未来计划项目(WL-LXBB-2021001K);上海中医药大学关键领域优秀博士生培育项目(GJ3-050)

作者简介:王宇立(1994-),男,上海人,主治医师,博士,研究方向:中医药复方及有效单体调控免疫微环境防治肺癌转移,人工智能技术应用于方药规律挖掘。

通讯作者:李雁(1961-),男,浙江温州人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治肺癌的临床和基础研究。E-mail:yan.xiaotian@shutcm.edu.cn。

础,并融合多学科,从而达到模拟、延伸和扩展人的智能的理论方法和技术应用的一门新兴前沿科学^[1]。随着机器学习领域研究的不断深入,AI在医学图像分析、自然语言处理、专家决策系统等现代医疗领域的应用场景逐渐丰富。中医药作为我国特有的医学诊疗模式,其理论体系中的整体观、变易观以及在经验积累的基础上重视推演和直觉体悟的思维模式^[2]与AI重视整体效应、强调开放动态、重视经验思维和关注预测推理的内在逻辑^[3]有着相通之处。我国“十四五”时期中医药现代化主要研究方向之一就明确指出需利用好人工智能的技术方法,通过建立准确的算法和有效的模型,从而更好地表达和运用中医药思维体系^[4]。因此,通过开展人工智能方法相

关研究以助力中医药传承、创新和发展,是当前推动中医药现代化发展的良好契机。

早期的中医人工智能实践以构建专家决策系统的研究为主,通过后台数据库整合专家的大量临证处方和经验知识,从而达到模拟专家临床处方决策的效果。然而,受制于计算机有限的算力和未臻成熟的网络搜索技术,当时的专家系统离实现真正的自我学习和智能化决策尚存在较大的差距。近十余年来,随着大数据时代的到来和人工智能算法的不断发展完善,为中医药碎片化、个性化的经验传承和研究带来了新的范式。机器学习方法作为数据挖掘技术的主要形式,已成为中医智能化研究代表性的技术手段^[5]。文献计量学研究表明,基于机器学习研究算法的数据挖掘文献正呈现逐年递增的趋势^[6-7],机器学习在中医证候研究、组方配伍规律、预后模型构建及中医思维认知模型构建均体现出独特的优势,已成为继承发展中医理论方法和学术思想体系的重要助推器^[8]。本文通过系统回顾近年相关研究,对机器学习在上述领域的进展进行梳理并述评。

1 机器学习在中医证候相关研究中的应用进展及述评

辨证包含对患者临床资料的整合分析,把握疾病当前病位和病性的本质,从而形成完整证名的思维过程,为临证之首务。传统中医辨证通常存在客观化、量化、标准化欠缺之不足^[9],加之受医者诊疗主观性的影响,其不确定性、不稳定性及模糊性的弊端凸显^[10]。即便针对同一个病患也常常会出现辨证结果各不相同的情况,标准化的缺乏极大限制了对中医学的系统研究和整理。机器学习基于海量临床信息及丰富的算法探索繁杂数据中隐含的“病-证-症”关联,有效克服人类辨证思维的主观性和局限性,促进中医证候研究的标准化和规范化。通过开发相关疾病辨证模型,不仅可成为医生临床精准辨证决策的有力工具,也为探索中医证候本质提供有益的思路。

机器学习根据有无标签可分为监督学习和无监督学习两大体系。目前,中医辨证模型构建研究领域通常应用的机器学习算法为监督学习,经典的监督学习包括K近邻、Logistic回归、决策树、支持向量机、贝叶斯网络、人工神经网络等;此外,基于融合多种弱分类器形成的集成学习算法(如随机森林、极致梯度提升)进一步加强了辨证模型的泛化能力,较大化地实现了偏差-方差权衡。通常,该类研究通过比较预测模型的准确率、精确率、召回率等指标对模型性能作出客观评价,并筛选得到最优模型。如曹氏^[11]结合临床实践,针对胃食管反流病中肝胃郁热和中虚气逆两类通常因患者主观因素而出现假象的证候,通过不同机器学习方法构建辨证模型,结果表明神经网络及Autoencoder降维基础上的神经网络均表现了较高的诊断预测能力,为实现临床精准辨证提供有力工具。臧晓彤^[12]基于传统四字或八字证候难以客观囊括临床信息的不足,通过提取证素结合现代医学检查结果,并选用人工神经网络算法构建辨证模型,结果显示模型预测准确性高,且对于临床症状不甚明显的患者也可得到较为准确的辨证结论。上述研究表明机器学习方法在辅助中医证候临床决策的可行性,弥补了传统中医辨证的不足之处,从而有效推动传统中医辨证模式向精准

化、标准化和客观化的方向发展,使精准辨证成为可能。

需要指出的是,目前中医证候研究方面仍有一些问题亟待解决。①多模态数据的融合性:所谓多模态数据,是指对于同一描述对象,通过不同领域或视角获取的数据^[13]。传统中医辨证是基于望、闻、问、切四诊所获取的资料综合而成的结果,然而目前多数证候模型构建多偏重于临床症状,难以全面客观反映患者当下证候。如何系统整合这些涵盖触觉、视觉、听觉以及描述性文字的多模态数据进行建模,已成为医工结合领域的研究热点之一。这其中涉及高维数据降维、图像客观化提取、多维数据融合,并需充分兼顾多模态互补性、冗余性和互斥性,从而达到真正精准智能辨证的目的。如夏庭伟等^[14]系统整合了临床信息、中医证型及舌图像,通过主成分分析、因子分析联合深度神经网络构建2型糖尿病并发肾病的风险预测模型,为多模态模型的研究提供了有益的思路。②模型的可解释性:机器学习中尤其是多学习器的集成算法策略在追求模型性能的同时不仅带来较大的计算开销,也会不可避免地弱化模型的可解释性。尤其是融合了现代指标的“微观辨证”研究,难以从传统中医角度阐明临床证候与证型的相关性,部分输出结论的不可解释性也大大限制了模型在临床中的推广应用。目前研究多采用个体条件期望(individual conditional expectation, ICE)、不可知模型的局部解释(local interpretable model-agnostic explanations, LIME)、Shapley加法解释(Shapley additive explanation, SHAP)等一些可解释性算法,为辨证模型的解释提供了有效的解决策略。如许梦白等^[15]的研究基于统计学注意力神经网络模型(statistical attention neural network, SANN)构建不孕症的辨证模型,结果表明,融合多标签、多分类的SANN模型可较好地拟合中医证型中的典型症状,还可提供四诊信息贡献度,相比传统机器学习方法建模的评价具有更高的稳定性。③模型的泛化能力:一般来说,模型训练准确性的不断提高也会带来过拟合的风险,即模型对于研究样本的预测性能较好,但对外部样本预测的泛化能力较弱。加之多数研究的样本量较小,难以充分满足机器学习的训练要求。因此,对于局部预测性能较高的模型,后续仍需结合大样本、多中心、多层次的临床研究加以客观评价,并不断完善模型架构,从而切实提高临床辨证效率,有助于模型的进一步推广应用。

2 机器学习在中医组方配伍规律相关研究中的应用进展及述评

中医处方是指基于辨证结论,拟定相应的治则治法并合理遣方用药的过程,所谓“方随法出,法随证立”。临证治疗多投以数味中药配伍的复方,讲究药性相合,性味归经,以达病所,从而达到平调阴阳、以平为期的治疗效果。但是,也正是因为这些复杂的药物配伍系统导致中药复方物质基础及效用机制研究一度处于停滞不前的瓶颈阶段。早期对于复方配伍的研究多借助传统数理统计工具如正交设计、均匀设计以及拆方研究^[16],可以在节约实验次数和动物的前提下达到精简最优处方、探索最佳药物配比、筛选复方有效组分等研究目的。但由于研究方法本身的限制,上述方法学的应用多偏重于小复方的研究,而许多历经临床验证、疗效确切的大复方的配伍规律和药效机制没有机会得到很好的阐明。

随着数据挖掘技术、网络药理学以及机器学习等方法 and 理念的引入,中医组方配伍规律研究领域也得到不断扩展,主要包括对于特定疾病的组方配伍规律研究、传统方药优化和验证、复方药效机制及作用靶点探索和验证等。其中,针对特定疾病的组方配伍规律研究最为多见,该类研究常应用粗糙集、关联规则、聚类分析、隐结构等多种数据挖掘技术及组合,深入分析特定疾病的用药规律。粗糙集理论由波兰数学家的 Z. Pawlak 教授提出的处理不确定性的数学工具,可有效处理信息不完整、不精确、不一致的数据,并对数据进行分析推理,发现隐含规律,与处理中药复方中大量非线性数据的特点颇为相似^[17]。如李茜^[18]基于粗糙集理论简并古今医案中高血压病肝火上炎证的病证属性,通过关联规则分析遣方用药规律,得出治疗大法以清肝泻火、滋阴柔肝为主。多项研究通过关联规则联合聚类分析挖掘了中医药治疗糖尿病胃轻瘫^[19]、早发性卵巢功能不全^[20]、骨髓增生异常综合征^[21]、失眠^[22]等临床疑难病症的组方规律,总结诸如方元^[23]、药对、药组、药群等组方基本结构,对临床治疗和新药开发均有指导意义。隐结构分析起初专为中医证候研究而创设,通过挖掘临床证候同步出现的规律并进行相应划分,为证候研究提供客观的依据^[24]。类比至配伍研究,事实上药物组合在复方中的出现也具有其潜在的规律性,通过构建隐结构模型并综合聚类,亦可挖掘蕴含在处方背后的用药规律。如通过隐结构结合关联规则分析原发性肝癌^[25]和中晚期肺癌^[26]的组方用药规律,结果表明原发性肝癌用药多以补虚药物为主,兼顾清热解毒、活血化瘀、化湿利水等祛邪类药物,而中晚期肺癌治法侧重于益气养阴、抗癌解毒、化痰散结和活血化瘀类药物,由此也可挖掘肿瘤疾病病机间的同中之异,为临床处方及用药配伍提供理论依据;也有研究通过机器学习方法探索并验证了治疗类风湿性关节炎的中西医药物组合,与临床实际颇为契合^[27]。此外,网络药理学技术应用于挖掘中药复方活性成分、分析复方药物靶点和信号通路,与中医学“整体观念”的核心思想颇为契合^[28],为阐明复方多成分、多靶点、多环节的作用机制以及老药新用方面提供了新的思路和方法^[29]。

上述机器学习算法从不同角度阐发中药复方组方配伍的规律及其内在机制,推动了复方研究流程的客观化和标准化,但目前尚存在一定的局限性。① 组方规律的中医内涵阐释欠缺:国医大师、方剂学泰斗段富津教授指出药物在复方中的作用是由其自身在方中的药力大小所决定的^[30],而药力的判定受药性、用量、配伍和用法因素的影响,也就是说研究复方配伍规律应涵盖上述因素并综合分析。但是,目前基于关联规则、聚类分析等算法的配伍规律研究多着重在阐明药物之间的配伍关系和强度,虽可总结疾病用药规律和关键病机,却忽视了剂量、药物用法或炮制方法以及君臣佐使关系对复方配伍关系的潜在影响,未能充分反映中医组方配伍规律的全貌。值得注意的是,上述问题逐渐得到学者的重视,逐渐在算法中加入了药性(如功能分类、四气、五味、归经)的考察,并赋予相关权重以综合分析^[31-32],使研究更契合传统的中医药理论,为今后研究提供了可借鉴的思路。② 结果的可解释性和特异性欠

佳:通常基于大样本的关联规则算法会产生大量的关联项^[33],加之分析过程相对单一程式化,使得数据挖掘结果的特异性和可解释性欠佳,如多项研究^[25-26,34]所得出的药性结论寒、温、平三者兼有,且归经聚类结果多者可达7~8种,虽与临床疾病病机复杂多变,用药寒温兼顾不无相关,但作为研究结论似有广络原野、侧重点不够突出之缺陷,部分基于分析结果的讨论也因此围绕五行脏腑阴阳寒热牵强附会,对临床的实际指导意义有限。目前也有研究探索基于支持向量机联合层次分析法将药物属性如性味归经映射为方剂配伍属性的描述符并进行聚类分析,从而判断配伍组合的宜忌^[35];还有学者通过设计反馈控制系统对复方药物迭代式优化,进而获得最佳配伍组合^[36];通过信息熵属性约减算法分析核心用药子集^[37]以及深度学习^[38]等,都为阐述中药组合规律提供了新的可借鉴的研究范式。

3 机器学习在预后模型构建研究相关研究中的应用进展及述评

预后评价是客观反映中医疗效的重要手段之一,传统预后模型构建方法如多因素 Cox 回归、Logistic 回归等对建模数据有较严格的适用条件,且受样本量要求的限制,难以最大程度地纳入因变量以探索潜在未知的预后相关因素,加之模型本身的泛化能力欠佳,通过传统方法构建的预后模型实际临床应用价值有限。机器学习方法通过分割训练集、验证集的学习方式以及灵活的超参数调优策略,可充分挖掘复杂、高维临床数据中的隐含特征,其优势在构建预后模型方面得到了充分的展现,目前已广泛应用在疾病预后模型构建、风险因素挖掘以及优势获益人群识别等多个研究领域。

在疾病预后模型构建方面以肿瘤相关研究最具代表性,一般基于某个特定的结局指标通过多种机器学习方法分别构建预后模型,随后根据准确度(AUC、C-index、准确率)、精确度(精确率)以及临床获益指标(DCA曲线)进行横向比较评价模型性能,进而获得最优模型。如曹鹏^[39]、TANG M等^[40]的研究通过多种机器学习模型分别构建了原发性肝癌和早中期结肠癌的预后模型,并纳入了中医证型、中医证候积分、体质、舌象等中医相关评价尺度,所构建的模型克服了传统分期预后模型的缺陷,也为中西医结合治疗肿瘤的预后评价提供了有效的工具,临床实用性强。近年来,有学者关注到了目前慢病多以单一指标或中医证候为危险因素的不足,通过纳入现代理化检查指标和中医证候要素相关资料,建立病证结合模式的慢性疾病嵌套风险预测模型,为社区慢性病风险评估和预警提供了新的模式和手段^[41],且该理念已在某些如慢性肾脏病^[42]、下肢动脉硬化闭塞症^[43]、心力衰竭^[44]、系统性红斑狼疮^[45]等慢性疾病管理中得到应用。此外,优势获益人群的识别是实现中医药精确化和个体化治疗以及疗效提升的重要手段^[46],如余卫锋^[47]通过随机森林方法建模挖掘了健脾理气法治疗功能性消化不良的优势获益人群特征,分析结果显示焦虑程度低、疾病处于早期、平素饮食规律者应用健脾理气法的获益程度更高,符合客观实际,对临床实践颇具指导意义。

相比传统数理统计的建模方法,基于机器学习方法构建临

床预后模型为中医药疗效的客观评价和风险预测提供了新兴的策略,但也存在一些需要完善的问题:①模型的可解释性。与传统线性回归模型相比,机器学习在模型的整体性能和泛化能力方面均有显著提升,但模型本身的可解释性不足之弊端凸显,尤其是深度学习如人工神经网络,仅有输入过程和输出结果,模型本身却如同黑箱不可知。因此,即便是模型性能卓越的情况下,这种不可解释性使得模型难以在临床推广和普及。因此,如何灵活选择众多机器学习方法,以充分平衡预后模型的准确性和可解释性,已成为临床建模中的重要问题之一。目前的可解释策略主要包括基于鲁棒性扰动测试、基于敏感性分析和基于隐层可视化技术^[48];此外也有通过改进算法本身以提升其可解释性的方法学创新,值得进一步研究和借鉴^[49-50]。②纳入因素的规范性和统一性欠佳。目前基于中西医特征构建预后模型的研究都不同程度地存在纳入因素缺乏统一规范标准的问题,如辨证标准、量表采集的规范性、分类变量赋值的统一性、舌脉象的客观化采集等,故导致很多模型的构建仅能局限于小范围应用,难以进一步被临床广泛认同和接受,与国际上目前主流的预后模型尚存在较大的差距。因此,加强模型相关因素纳入的规范性和统一性应是后续努力的方向。③优势获益人群相关研究亟待加强。从现有的研究来看,基于机器学习方法挖掘优势获益人群特征的文献仍属少数,大部分研究多基于传统建模方式,且在中医药领域,优势获益人群相关研究尚属萌芽阶段^[48]。加强优势人群相关研究,不仅是精准定位、提升中医临床防治疗效的重要途径,也可为丰富中医证候的科学内涵和生物学基础,寻找特异性药效靶标,探索中医药的作用机制奠定扎实的临床基础,对促进中医学的整体发展亦有重要意义。

4 机器学习在传承名中医学术思想体系研究中的应用进展及述评

目前还有一些研究尝试融合多种机器学习方法,采用群案与个案、有监督学习和无监督学习、定性与定量研究相结合的方式挖掘名中医临证经验中蕴含的概念、原理、规律和法则^[51]。庞博等^[52-53]基于大样本,通过监督学习(贝叶斯网络、支持向量机)和无监督学习(关联规则、聚类分析)相结合的方式,针对朴炳奎诊治肺癌核心思想、辨病、辨证、立法、组方和用药特点,构建了其诊治肺癌的多元认知模型,将名中医分散的“经验”高效地转化为“知识”体系。秘红英等^[54]通过贝叶斯算法和临床回顾性分析,归纳了吴以岭教授诊治“病-证-症-法-方-药”的特点,系统总结整理了吴以岭教授的学术思想,有利于其进一步传承和发展。

传统的中医经验传授通常是经过漫长的师带徒过程以及学生在长期口传心授下的直觉体悟,传授知识的特点如同《内经》所提到的“口弗能言”,强调需要“慧然独悟”的过程,但受师傅传授方式和学生领悟能力不同的影响,师带徒模式下的教学质量常常是参差不齐的,且小作坊式的教学效率也难以满足当下的临床需求。上述基于机器学习的研究策略充分发挥其能够处理海量、高维数据,并可以挖掘数据背后隐含的信息和知识,为总结、整理和凝炼名中医学术经验,并转化为知识的表

达、进而推动中医传承提供了有力的工具^[55]。但是,目前基于机器学习系统开展名中医学术思想方面的探索尚处于起步阶段,整体研究数量较少,尤其是从认知的高度阐释学术思想的研究较为缺乏,在方法学应用及质量控制方面缺乏统一的标准,有待进一步完善和推广。

5 结语

综上所述,机器学习在挖掘中医药证治规律及传承名中医学术思想方面都凸显出其优势和价值,也为中医药学理论的创新和发展提供了良好的契机。在今后的研究工作中,应着力推进更优机器学习算法的开发,完善分析流程的标准化和规范化,加强中医药与人工智能技术的交叉融通的深度和广度,用现代的新技术、新手段讲好中医故事,发掘蕴含在传统中医药中的宝贵经验和深邃智慧,推动新时代中医药事业的高质量发展。

参考文献

[1] 李洪峰,高嘉良,王阶. 人工智能——引领中医学新发展的有效工具[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2018, 20(7): 1197 - 1201.

[2] 姚春鹏. 象思维的基本特点[J]. 中医杂志, 2014, 55(18): 1531 - 1534.

[3] 杨燕,熊婕,王传池,等. 人工智能思维模式与中医“象思维”的相似性探析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4419 - 4422.

[4] 张雅娟,姜云耀. “十四五”时期中医药现代化主要研究方向的探讨[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022, 24(3): 1309 - 1314.

[5] 黄欣荣,钟平玉,马纲. 人工智能与中医智能化[J]. 中医杂志, 2017, 58(24): 2076 - 2079, 2106.

[6] 邓宏勇,许吉,张洋,等. 中医药数据挖掘研究现状分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(10): 21 - 23.

[7] 潘婍,姜静,潘玉颖,等. 中医药数据挖掘现状分析与创新探索[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(5): 5 - 9.

[8] MA S Y, LIU J L, LI W H, et al. Machine learning in TCM with natural products and molecules: current status and future perspectives [J]. Chin Med, 2023, 18(1): 43.

[9] 夏淑洁,杨朝阳,周常恩,等. 常见机器学习方法在中医诊断领域的应用述评[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(4): 826 - 831.

[10] 展志宏,戴国华,张丛惠,等. 中医智能辨证多决策模型构建思路与方法[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2): 13 - 16.

[11] 曹云,卢毅,陈建新,等. 基于机器学习的胃食管反流病中医智能辨证模型的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(10): 869 - 874.

[12] 臧晓彤. 基于数据挖掘的小细胞肺癌患者中医证素提取及智能辨证的探索研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2022.

[13] 胡俊炜. 基于多模态数据深度学习的中医体质辨识方法[D]. 上海:上海大学, 2021.

[14] 夏庭伟,李炜弘,丁维俊,等. 2型糖尿病并发肾病中西医多模态特征融合预测模型构建[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 4116 - 4120.

[15] 许梦白,刘雁峰,赵宗耀,等. 基于人工智能的不孕症中医辨证模型的构建与应用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9):

5532-5536.

[16] 聂建华,阮时宝.近5年中医复方配伍实验研究进展[J]. 中医药学刊,2005(10):1842-1844.

[17] 卫拂晓,刘欢乐,范毓慧,等.数理模型在中药药性及配伍规律研究中的应用概况[J]. 药物评价研究,2021,44(1):205-212.

[18] 李茜.基于数据挖掘的高血压病肝火上炎证证治规律的研究[D]. 济南:山东中医药大学,2013.

[19] 林小璇,冯博,孙丰雷.基于关联规则和聚类分析研究中医药治疗糖尿病胃轻瘫方剂组方规律[J]. 中医临床研究,2022,14(20):22-26.

[20] 李雪文峰,苑玉琼,刘鹏飞,等.基于关联规则和聚类分析研究中医药治疗早发性卵巢功能不全的组方规律[J]. 中国性科学,2022,31(12):133-136.

[21] 赵月蓉,王琰,郑伟,等.基于关联规则和聚类分析研究中医药治疗骨髓增生异常综合征方剂组方规律[J]. 中药药理与临床,2021,37(5):194-199.

[22] TANG Y Q,LI Z C,YANG D D,et al. Research of insomnia on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment based on machine learning[J]. Chin Med,2021,16(1):2.

[23] 陈萌,王庆国.浅谈经方方元的研究思路[J]. 中国中医药信息杂志,2003(6):5-7.

[24] 张连文,袁世宏,王天芳,等.隐结构分析与西医疾病辨证分型(I):基本原理[J]. 世界科学技术(中医药现代化),2011,13(3):498-502.

[25] 吴晓红,陈诗雨,叶明君,等.基于隐结构结合 Apriori 关联规则探析原发性肝癌方药规律[J]. 贵州中医药大学学报,2023,45(1):52-58.

[26] 张东,冯贞贞,王露,等.基于隐结构结合关联规则的中晚期肺癌方药规律分析[J]. 中国中药杂志,2022,47(1):235-243.

[27] SUN J J,NI Q H,JIANG F Y,et al. Discovery and validation of traditional Chinese and western medicine combination antirheumatoid arthritis drugs based on machine learning (random forest model) [J]. Biomed Res Int,2023,2023:6086388.

[28] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J]. 药学报,2012,47(6):696-703.

[29] 谷文超,陈聪,宋咏梅,等.网络药理学在中医复方研究中的应用现状[J]. 山东中医杂志,2021,40(6):662-667.

[30] 李冀,段凤丽,段富津.君臣佐使之辨当责“药力”论[J]. 中医药学报,1992(3):4-6.

[31] 姚鉴玲,刘洪宇,程杰,等.基于融合组合赋权和最优聚类机器学习方法的五味子保胃护肝保健食品配方设计与评价[J]. 中草药,2022,53(14):4437-4446.

[32] 陈健,汤琛琛,赵望鹏,等.基于中药药性理论探索“性味网络药理学”的合理性与可行性——以如金解毒散干预病毒性肺炎的性味网络药理学研究为例[J]. 上海中医药大学学报,2021,35(6):1-11.

[33] 张素智,于怡然,申民哲,等.关联规则算法在中医药方剂中的应用[J]. 电子技术,2022,51(2):74-78.

[34] 刘嘉敏,王露,张东,等.基于隐结构结合关联规则探讨中医药治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的组方规律[J]. 中药新药与临床药理,2022,33(7):985-993.

[35] 金滢力,胡建星,金宏威,等.基于支持向量机与层次分析法的中药方剂配伍分析[J]. 中国中药杂志,2018,43(13):2817-2823.

[36] LIU W,LI Y L,FENG M T,et al. Application of feedback system control optimization technique in combined use of dual antiplatelet therapy and herbal medicines[J]. Front Physiol,2018,9:491.

[37] 李丽娟,侯政昆,刘凤斌.基于信息熵算法的反流性食管炎用药规律分析[J]. 陕西中医药大学学报,2019,42(5):84-88.

[38] LI D N,HU J,ZHANG L,et al. Deep learning and machine intelligence: New computational modeling techniques for discovery of the combination rules and pharmacodynamic characteristics of traditional Chinese medicine[J]. Eur J Pharmacol,2022,933:175260.

[39] 曹鹏.基于机器学习构建原发性肝癌中西医预后模型研究[D]. 上海:上海中医药大学,2019.

[40] TANG M,GAO L H,HE B,et al. Machine learning based prognostic model of Chinese medicine affecting the recurrence and metastasis of I - III stage colorectal cancer: A retrospective study in China [J]. Front Oncol,2022,12:1044344.

[41] 江爱娟,中国明,尤良震,等.病证结合慢性疾病嵌套风险预测模型的构建与应用[J]. 中华中医药杂志,2022,37(8):4546-4549.

[42] 彭苏元.基于机器学习方法的CKD4期中医慢病管理疾病预测模型的建立与验证[D]. 广州:广州中医药大学,2019.

[43] 黄剑波.下肢动脉硬化闭塞症中西医结合治疗的临床预后预测模型构建[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2022.

[44] 樊佳赛,杜艺菲,许佳颖,等.基于中医证候和机器学习构建慢性心力衰竭中西医结合预后模型[J]. 基础医学与临床,2022,42(8):1169-1175.

[45] 陈丽莹,杨科朋,王新昌.系统性红斑狼疮中医药疗效预测模型构建的思路和方法[J]. 浙江中医药大学学报,2022,46(1):1-5,11.

[46] 许博文,张潇潇,李杰,等.基于优势人群的肿瘤中医药防治疗效提升策略[J]. 中医杂志,2022,63(4):318-322.

[47] 余卫锋.健脾理气法治疗功能性消化不良的优势人群特征研究[D]. 广州:广州中医药大学,2020.

[48] 化盈盈,张岱墀,葛仕明.深度学习模型可解释性的研究进展[J]. 信息安全学报,2020,5(3):1-12.

[49] 王苏桐.引入可解释性的随机森林规则提取方法及应用[D]. 大连:大连理工大学,2020.

[50] 郑瑞琪.基于改进 ANN 的可解释性创伤失血性休克预测模型研究[D]. 北京:北京交通大学,2021.

[51] 庞博.施今墨学派名老中医诊治糖尿病学术思想与经验传承研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.

[52] 庞博,刘刚,周雪忠,等.基于机器学习的名老中医诊治肺癌认知模型构建方法[J]. 北京中医药,2015,34(12):949-954.

[53] 庞博,徐心瑶,周培培,等.基于原型范畴理论名老中医诊治肺癌认知模型优化思路与方法[J]. 北京中医药,2018,37(12):1141-1145.

[54] 秘红英,魏聪,李红蓉,等.基于贝叶斯算法的吴以岭教授治疗冠心病心绞痛的病案分析研究[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(5):534-538.

[55] 刘福栋,姜晓晨,王桂彬,等.机器学习方法在中医学传承研究中的应用及思考[J]. 中医杂志,2022,63(8):720-724,738.