

基于数据挖掘探析卵泡发育不良性不孕的中医临床用药规律

黄丹¹ 崔树娜^{1,2}

1.扬州大学医学院 江苏,扬州 225009 2.扬州大学附属医院

摘要: [目的] 分析卵泡发育不良性不孕的中医用药规律, 总结疾病特点和临床治疗思路, 以期为中医药治疗本病提供借鉴。 [方法] 检索自建库起至 2019 年 12 月中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库 (WanFang Database)、维普中文科技期刊数据库 (China Science and Technology Journal Database, VIP Database) 等收录的中医药治疗卵泡发育不良性不孕症的临床研究及个人经验类文献, 提取方药信息, 基于“古今医案云平台 V1.4”建立用药数据库进行频数分析, 通过 SPSS 23.0 统计软件进行因子分析、聚类分析, 运用 Apriori 算法进行关联规则分析。 [结果] 筛选出的 52 篇文献中共有 62 首处方, 涉及 64 味药, 20 类功效, 共计 362 药物频次。频数分析显示, 药物使用频率前 6 位的中药为菟丝子、山茱萸、当归、白芍、生地黄、熟地黄; 药性多为平性、微寒性和温性, 药味多为甘味、辛味和苦味, 多归肝经、肾经、脾经、心经。关联规则分析显示关联性强的主要为养精神玉汤方中的子类药物组合, 其他还有子类药与补阳药的配伍组合。高频药物聚类分析得到 2 个聚类方, 两组药物均奏平补肝肾阴阳、养血调经之效, 其中第一组药物偏重于滋阴辅阳以补肾阳、兼以养血, 第二组药物偏重于滋肾阴、益肾精。 [结论] 临床上中医治疗卵泡发育不良性不孕用药以补益肝肾为主要治则, 滋阴为主、温阳为辅, 以平为期, 调和阴阳。

关键词: 卵泡发育不良; 不孕; 补益肝肾; 滋阴; 温阳; 养精神玉汤; 数据挖掘

中图分类号: R271 文献标识码: A 文章编号: 1005-5509(2021)03-0300-06

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2021.03.019

Exploring the Medication Rules of Follicular Maldevelopment Infertility Based on Data Mining HUANG Dan¹, CUI Shuna^{1,2} 1. Medical School of Yangzhou University, Jiangsu, Yangzhou (225009), China; 2. Affiliated Hospital of Yangzhou University

Abstract: [Objective] To analyse the medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) for follicular maldevelopment (FM) infertility and summarize the disease characteristics and clinical treatment ideas, in order to provide instructions for the treatment of FM infertility with TCM. [Methods] The literature of clinical research and personal experience about treating FM infertility with TCM, published from the establishment of the database to December 2019, included in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WanFang Database and China Science and Technology Journal Database (VIP Database) were retrieved. The information of medical records was collected and extracted, and based on “Ancient and Modern Medical Records Cloud Computing Platform V1.4”, the medication database was established for frequency analysis. The factor analysis and cluster analysis were conducted by SPSS 23.0 statistical software, and the association rules were analyzed by using Apriori algorithm. [Results] There were 62 formulas, 64 drugs, 20 drug efficacy and 362 frequencies in 52 medical literatures. Frequency analysis showed that the top six types of frequently applied drugs were *Cuscuta chinensis*, *Cornus officinalis*, *Angelicae sinensis*, *Cynanchum otophyllum*, *Rehmannia glutinosa*, *Radix Rehmanniae Preparata*. The top three properties were mild, slightly cold and warm. The top three tastes were sweetness, acidity and bitterness, with sweetness as the dominance. The main meridian entries were liver, kidney, spleen and heart. The association rules analysis showed that subdrugs from the Yangjing Zhongyu Decoction were closely linked, and the subdrugs had close connection with warming Yang drugs. Two central drugs groups were obtained through clustering analysis, and both groups had the effect of tonifying Yin and Yang of the liver and kidney, nourishing blood and regulating menstruation. The first group of drugs focused on nourishing Yin and supplementing Yang to tonify the kidney Yang, and nourishing blood; the second group of drugs focused on nourishing the kidney Yin and tonifying the kidney essence. [Conclusion] Clinically, TCM treatment of FM infertility medication takes replenishing the liver and kidney as the main treatment principle, nourishing Yin as the main, warming Yang as the auxiliary, mildly regulating Yin and Yang.

Key words: follicular maldevelopment; infertility; tonifying the liver and kidney; nourishing Yin; warming Yang; Yangjing Zhongyu Decoction; data mining

卵泡发育不良 (follicular maldevelopment, FM) 是指卵泡大小及功能均不能达到成熟卵泡水平, 也称之为“小卵泡”或“卵泡发育不良综合征”, 主要包括卵

泡的生长速度异常、形态异常、大小异常、数量异常及位置异常^[1]。FM 是导致女性不孕症的最常见原因之一, 也是引起反复自然流产最常见的原因之一^[2]。该病的

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81703969); 江苏省自然科学基金项目 (BK20160480); 扬州市社会发展项目 (YZ2017074); 扬州大学研究生培养创新工程项目 (XSJXC19_114)

Fund projects: National Natural Science Foundation Project (81703969); Jiangsu Province Natural Science Foundation Project (BK20160480); Yangzhou Social Development Project (YZ2017074); Yangzhou University Graduate Cultivation Innovation Project (XSJXC19_114)

通讯作者: 崔树娜, E-mail: sncui@yzu.edu.cn

西医具体发病机制目前尚未完全明确,主要影响因素包括激素、细胞因子等,如正五聚蛋白3(pentraxin 3, PTX3)^[3]、生长分化因子-9(growth differentiation factor-9, GDF-9)^[4]、细胞周期蛋白D2(Cyclin D2)^[5]、微小RNA(micro RNA, miRNA)^[6]等以自分泌、旁分泌的方式参与调节卵泡的募集、颗粒细胞和卵泡膜细胞的增生分化、类固醇合成、卵母细胞的成熟、排卵等多个生理过程。另外Wnt信号通路、表皮生长因子受体/细胞外调节蛋白激酶(epidermal growth factor receptor/extracellular regulated protein kinases, EGFR/Erk) 信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路等^[7],均参与调控卵泡的生长发育和成熟、卵巢动脉血流变化等^[8]。中医学并无FM性不孕的直接记载,根据临床表现可归于“月经先期”“月经过少”“闭经”“不孕”“胎漏”“滑胎”等范畴,其病因病机以肾虚为主^[9],可兼见肝郁、脾虚、心神失养、气血及冲任失调等,同时也与血瘀、痰湿等病理因素相关。本文旨在运用数据挖掘技术探析中医药治疗FM性不孕的用药规律,以期为临床选方用药提供参考,充分发挥中医药调经助孕的优势。

1 对象和方法

1.1 研究对象 检索自建库起至2019年12月1日中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库(WanFang Database)、维普中文科技期刊数据库(China Science and Technology Journal Database, VIP Database)等收录的国内医学期刊公开发表的、有关FM性不孕的中医临床研究文献,并手工检索电子数据库所缺失的期刊。检索语言为中文,检索式为主题检索(subject search, SU)=(“卵泡发育不良”+“促卵泡发育”+“不孕症”)AND SU=(“中医”+“中药”)。

1.2 纳入标准 (1)以FM性不孕为研究对象且发表于核心期刊的中医临床研究文献(病例数 ≥ 30 例,疗效 $\geq 60\%$);(2)明确诊断为FM性不孕,排除其他疾病导致的不孕症;(3)以中药内服辨证治疗、中药内服联合西药治疗为主的文献,中医辨证、治法、治疗基本方的组成药物明确。

1.3 排除标准 (1)不符合纳入标准者;(2)以外敷、针灸等其他中医外治法为主要治疗方式者;(3)动物实验及病理等基础研究文献;(4)综述文献、会议论文及学位论文;(5)单味药方;(6)重复发表的文献、同一

方剂、不同方名但组成完全相同的方剂,只计入1篇,取发表较早或论述较全面者。

1.4 方法

1.4.1 数据规范化 所涉药名、功效分类和性味归经均以普通高等教育“十三五”规划教材《中药学》为标准进行规范。同一种中药的炮制方法、入药部位不同但性能基本相同者,计为1味药,如半夏、法半夏等;性能有较大差异或习惯分开使用者则分别录入,如生地黄、熟地黄等。

1.4.2 数据分析 (1)运用Excel 2007软件,按编号、方名、药名、性味、归经、功效等建立数据库;(2)运用中国中医科学院中医药信息研究所研制的古今医案云平台V1.4对数据进行清洗、建库,对药物进行频数统计,并对其性味、归经、功效进行描述性统计;(3)运用古今医案云平台V1.4对药物进行关联规则分析;(4)运用SPSS 22.0统计软件对高频药物进行系统聚类分析,聚类方法取最长距离法,距离类型设置为欧氏距离,以距离 >50 进行分组,组件连接,输出为树状图格式。

2 结果

共搜集并整理符合标准的文献52篇,处方62首,药物64味,药物频次共362次。

2.1 常用药物 64味中药中使用频率最高的前17位中药依次为菟丝子、山茱萸、当归、白芍、生地黄、熟地黄、女贞子、茯苓、鳖甲、紫河车、丹参、党参、墨旱莲、龟板、黄精、桑寄生、桑葚。见图1。

2.2 药物功效 对纳入研究的治疗FM性不孕症的药物的功效进行分析,发现所涉药物中补益肝肾、外用消风祛斑、明目、安胎、止泻等功效的药物较为常用,其中以补益肝肾功效药物应用频次最高,为89次。见图2。

2.3 药物四气五味 对纳入研究的治疗FM性不孕症的药物的四气进行分析提示,平性、微寒性和温性药物使用较多,其中平性药物应用频次最高,为64次。见图3。对药物五味的分析提示,甘味、辛味和苦味药物较常用,其中以甘味中药频次最高,为147次。见图4。

2.4 药物归经 对药物归经的分析提示,药物归经涉及十二脏腑,所涉药物中第一归经频率最高的归属肝经,肾经、脾经、心经次之,其中以肝经用药频次最高,为175次。见图5。

2.5 药物关联规则分析 运用古今医案云平台V1.4进行药物关联分析,设定置信度 ≥ 0.80 ,支持度 \geq

黄丹,等:基于数据挖掘探索卵泡发育不良性不孕的中医临床用药规律

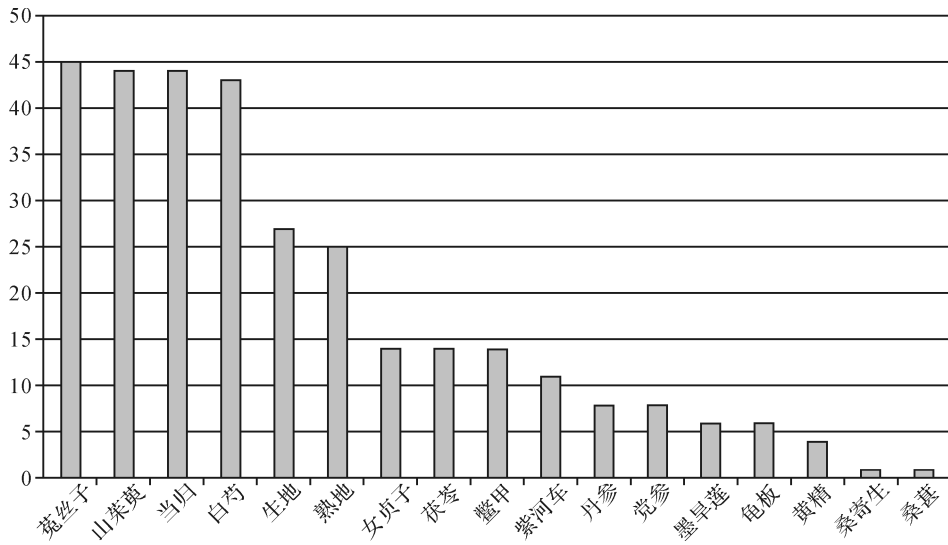


图1 高频药物柱形图

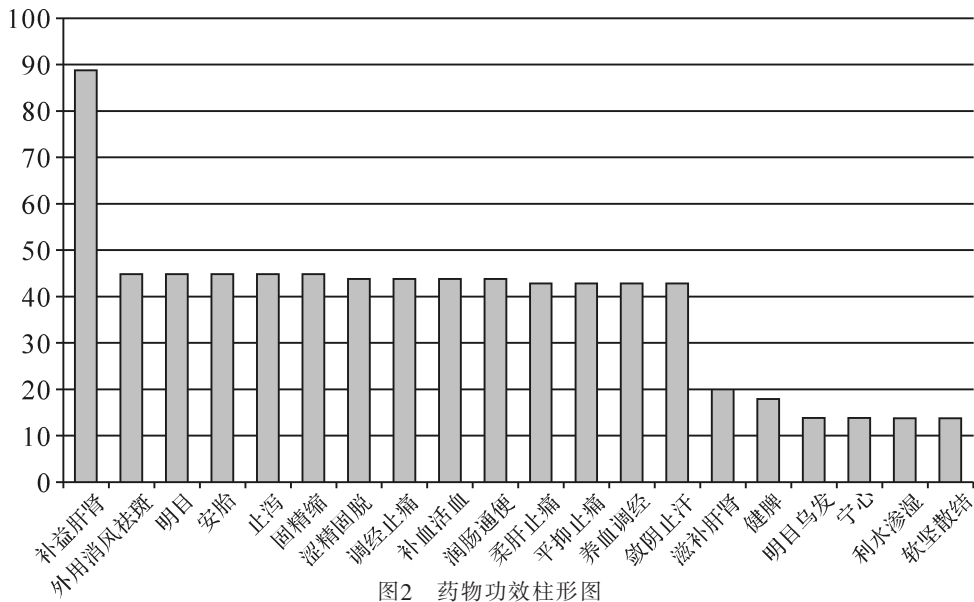


图2 药物功效柱形图



图3 药物四气统计雷达图

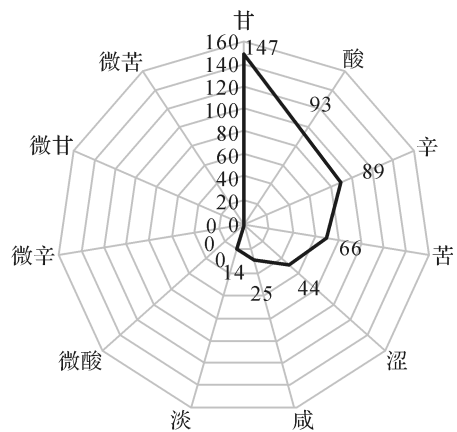


图4 药物五味统计雷达图

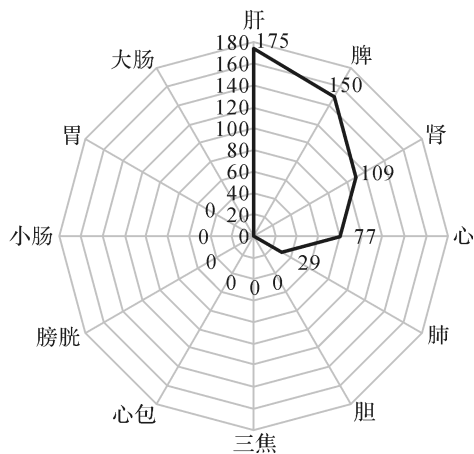


图5 药物归经统计雷达图

0.20, 提升度 ≥ 0.80 , 得到药物间的关联规则共18条。发现常用药物组合有菟丝子、白芍; 菟丝子、山茱萸; 菟丝子、当归; 山茱萸、白芍; 山茱萸、当归; 当归、白芍; 熟地黄、山茱萸等。以养精种玉汤(山茱萸、当归、白芍、熟地黄)方中子类药物为网络中心, 其他还有子类药与补阳药(以菟丝子频率最高)的配伍组合。见表1。

2.6 药物聚类分析 运用SPSS 22.0统计软件对使用频次位于前30的药物进行聚类分析, 聚类方法取最长距离法, 距离类型设置为欧氏距离, 以距离 >50 进行分组, 得出聚类树状图, 共获得2个聚类方。见图6。

3 讨论

3.1 药物频次及功效分析 对高频用药进行归纳分

表1 药物关联规则分析

前项	后巷	同现频次	置信度	支持度	提升度
菟丝子	白芍	42	0.93	0.81	1.12
白芍	菟丝子	42	0.98	0.81	1.13
菟丝子	山茱萸	40	0.89	0.77	1.05
菟丝子	当归	40	0.89	0.77	1.05
山茱萸	菟丝子	40	0.91	0.77	1.05
当归	菟丝子	40	0.91	0.77	1.05
山茱萸	白芍	39	0.89	0.75	1.08
白芍	山茱萸	39	0.91	0.75	1.08
山茱萸	当归	38	0.86	0.73	1.02
当归	山茱萸	38	0.86	0.73	1.02
当归	白芍	38	0.86	0.73	1.04
白芍	当归	38	0.88	0.73	1.04
生地	山茱萸	26	0.96	0.50	1.13
生地	白芍	26	0.96	0.50	1.16
生地	菟丝子	25	0.93	0.48	1.07
生地	当归	24	0.89	0.46	1.05
熟地	山茱萸	21	0.84	0.40	0.99
熟地	菟丝子	20	0.80	0.38	0.92

析, 发现临床上治疗FM性不孕的常用中药以补虚药为主, 包括补阴药鳖甲、旱莲草、龟板、黄精、女贞子, 补阳药菟丝子, 补血药当归、白芍、熟地黄; 其次为清热养阴药生地黄, 活血化瘀药丹参, 利水渗湿药茯苓, 收涩药山茱萸等。

从功效类别来看, 补虚药中以菟丝子用药频率最高。菟丝子味辛、甘, 性平, 归肝、肾、脾经, 在《神农本草经》中被列为上品^[10], 具有补益肝肾、固精缩尿、安胎、明目、止泻、外用消风祛斑等功效。相较于其它温

肾助阳药, 如鹿角片、鹿茸等, 菟丝子具有补而不腻、温而不燥的特点, 能平补肝肾阴阳, 尤适于经后期助阳兼养精养血润津, 意在“阳中求阴”。山茱萸、当归、白芍、熟地则可组成名方“养精种玉汤”, 该方为治疗妇人身瘦不孕之精血亏虚证的经典名方, 出自《傅青主女科》。傅氏认为肾精亏虚是女子不孕的重要原因之一, 如身瘦不孕系木燥乏水、火动烁精, 最终导致阴血火旺、血虚而不能受孕, 所谓干旱之田不能长养, 故云: “治法必须大补肾水而平肝木, 水旺而血旺, 血旺

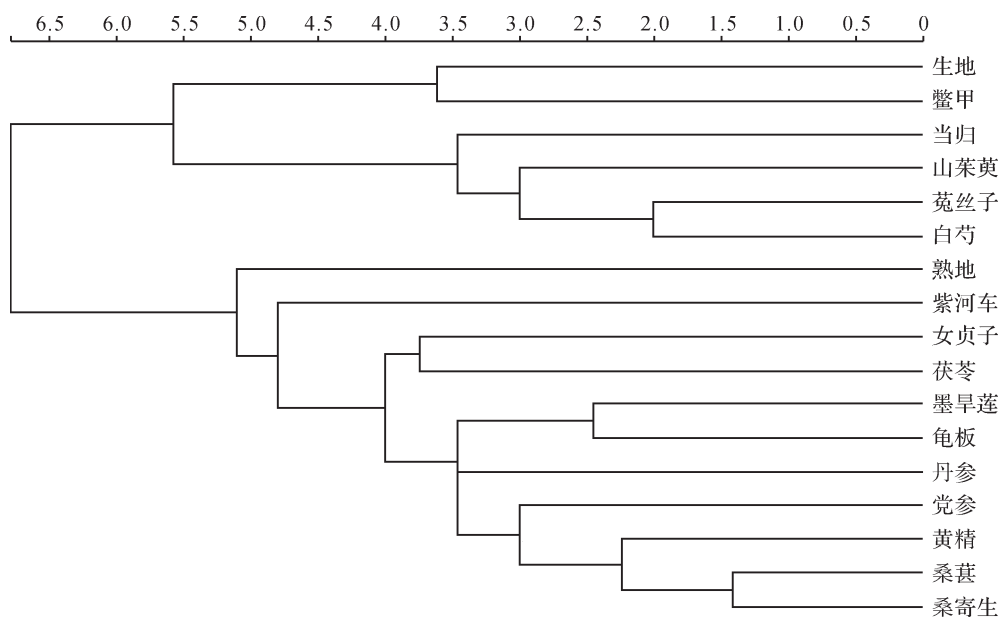


图6 频次位于前30的药物聚类分析树状图

黄丹,等:基于数据挖掘探索卵泡发育不良性不孕的中医临床用药规律

则火消……方用养精种玉汤。”^[11]此方由《太平惠民和剂局方》^[12]中四物汤去川芎加山萸肉化裁而成。方中重用九蒸九制之熟地黄为君,取其填肾精、滋肾阴、养血调经之效;以酸涩微温,兼收敛及补益之性的山萸肉为臣,取其秘藏精气、补益肝肾、滋阴养血之效;当归质润,辛甘且温,长于补血和血而调经,白芍养血调经,敛阴柔肝,二药共为佐使。熟地黄与佐使药当归为临床常用的补血药对,二者相须合用,可奏滋肾阴、养血之功。熟地黄与佐使药白芍同用,静守纯养,更增滋肾补肝、养血补血之功。此外,两味佐使药当归与白芍为临床常用养血药对,当归善走而不能守,白芍善守却不能走,二者一开一合,动静得宜,使补血而不滞,行血而不耗。正如傅氏^[11]云:“此方之用,不特补血,而纯于填精,精满则子宫易于摄精,血足则子宫易于容物,皆有子之道也。”

3.2 药物性味、归经分析 诸药“四气”以平、微寒为主,温者次之。多用平性、温性药物而少用寒性药物,清热多甘凉少苦寒;补益多甘温或平补,少用峻补之药,更注重阴阳平衡,补而不过燥,滋而不过腻,清而不过寒。平性药药性调和,可随证配伍,且临证所遇无明显寒热偏重的患者亦不在少数,以平为期,调和阴阳,方不致阴阳偏颇。“五味”以甘、辛、苦为主,避免大剂量使用酸敛、收涩药物以防碍脾、致瘀。甘味药平补肝肾,以求治本,切合病机;辛味药能散能行,使补而不壅、滋而不滞;苦味药能燥湿坚阴,能防脾虚

湿盛及热盛伤阴。甘、苦、辛并用,补中有清,虚实兼顾。用药第一归经以肝经为最,其次为肾、脾、心经,再次为肺。《临证指南医案》云:“女子以肝为先天也。”^[13]说明女子胎产调经与肝经紧密联系,因此从肝入手,意在引药归经,直达病所。

3.3 药物关联分析 关联规则分析显示,关联性的主要为养精种玉汤方中子类药物组合及其子类药与补虚药的配伍组合。养精种玉汤由山茱萸、当归、白芍、熟地黄四味药组成,诸药合奏滋肾阴填精血之功,在FM性不孕的临床用药中占据主导地位。最近的临床观察发现,体外受精-胚胎移植技术配合养精种玉汤可明显增加子宫内膜厚度,改善子宫内膜的容受性,提高妊娠率^[14]。研究证实,单用养精种玉汤亦可提高人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平,增加内膜厚度^[15];改善内环境,还可提高黄体中期血清孕酮水平,促进病因不明不孕症患者黄体中期子宫内膜基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)基因表达^[16]和胰岛素样生长因子-2(insulin like growth factor-2, IGF-2)及其受体的基因表达,加速子宫内膜分化,从而适于胚泡种植^[17]。

3.4 药物聚类分析 聚类分析得到2个常用聚类方:C1:生地黄、鳖甲、当归、山茱萸、菟丝子、白芍;C2:熟地、紫河车、女贞子、茯苓、墨旱莲、龟板、丹参、党参、黄精、桑葚、桑寄生。两组药物均奏平补肝肾阴阳、养

血调经之效,其中第1组药物偏重于滋阴辅阳以补肾阳,兼以养血,第2组药物偏重于滋肾阴、益肾精。夏桂成教授认为女性月经周期是一个循环往复的整体,卵泡的生成和排出与月经周期的各个时期均有密切关系,提出月经周期节律调节法,将月经周期分为经期、经后期、经间期、经前期^[8]。卵泡期即经后期,当以滋阴为主,温阳为辅,其中经后初期较少使用温阳药,经后中期少佐补肾阳药以鼓舞阳气生长,经后末期则着重补肾阳。

4 结语

中医药治疗FM性不孕的研究发展迅速,已出现百家争鸣的局面。虽然各医家诊治侧重及方法不尽相同,收效亦各有不同,但总以补益肝肾为主要治则,滋阴辅以温阳以促卵泡发育。中医药在调经助孕方面具有临床疗效显著、不良反应低、方法灵活的优点。目前中医治疗FM性不孕的诊断标准、疗效评价标准尚未规范化,且数据挖掘对纳入研究的数据质量要求较高,本研究在数据预处理和规范化方面仍然经验不足,分析结果可能存在部分的偏差和遗漏。总而言之,防治FM性不孕任重道远,仍需要进一步进行临床及动物实验研究以获取更多的证据,为临床实践提供有意义的指导。

参考文献:

- [1] 杜华伟,曹佩霞.小卵泡排卵的中西医治疗概况[J].陕西中医,2011,32(6):761-763.
- [2] 王慧春,刘慧文,刁艳霞,等.阴道B超监测不明原因反复自然流产患者排卵的临床意义[J].中国妇幼保健,2011,26(19):2973-2975.
- [3] 段彦苍.补肾法、疏肝法对促性腺激素预处理小鼠排卵机制影响的比较研究[D].石家庄:河北医科大学,2011:64-65.
- [4] 杨丽芸,杜惠兰,白静,等.补肾法、疏肝法对超促排卵小鼠

- 卵母细胞数量及GDF-9表达的影响[J].中医杂志,2013,54(7):597-600,604.
- [5] 蔡竞,吴克明,熊婷婷,等.补肾活血法促进卵泡发育障碍模型大鼠卵巢颗粒细胞增殖的实验研究[J].北京中医药大学学报,2014,37(4):231-235.
- [6] da Silveira J C, de Andrade G M, Nogueira M F, et al. Involvement of miRNAs and cell-secreted vesicles in mammalian ovarian antral follicle development [J].Reprod Sci, 2015,22(12):1474-1483.
- [7] 谭丽,张婷婷,王茜.卵泡发育不良机制的现代医学研究进展[J].现代中西医结合杂志,2017,26(2):212-214,222.
- [8] 江红,张安兵,郭莉萍.卵巢动脉血流变化与卵泡发育不良的关系[J].郧阳医学院学报,2010,29(4):314-317,397.
- [9] 鲍蔓蔓,吴丽敏,韩辉,等.卵泡发育不良的病因病机及中医药治疗研究进展[J].中华中医药学刊,2016,34(2):280-283.
- [10] 佚名.神农本草经[M].北京:人民卫生出版社,1982:13.
- [11] 傅山.傅青主女科[M].北京:中国中医药出版社,1993:41.
- [12] 太平惠民和剂局.太平惠民和剂局方[M].北京:人民卫生出版社,2007:224.
- [13] 叶天士.临证指南医案[M].北京:人民卫生出版社,2006:500.
- [14] 朱俊平,魏佳明,刘瑞连,等.养精种玉汤的方证释义及现代研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(23):209-214.
- [15] 刘丽琴,于婷儿,陈莉,等.养精种玉汤辅以体外受精-胚胎移植对子宫内膜容受性的影响[J].中医学报,2017,32(4):623-626.
- [16] 吴瑞瑾,周馥贞.养精种玉汤对原因不明不孕患者子宫内膜基质金属蛋白酶-9表达及性激素调节的影响[J].中国中西医结合杂志,2004,24(4):294-298.
- [17] 于婷儿,陈莉,刘丽琴,等.IVF-ET长方案联合养精种玉汤对性激素及妊娠率结局的影响[J].长春中医药大学学报,2015,31(5):1028-1031.
- [18] 谈勇,任青玲,陈婕,等.调周法治疗肾虚型排卵障碍性不孕症的临床研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):541-546.

(收稿日期:2020-06-15)