

中医药治疗多囊卵巢综合征方剂用药规律分析

孔冬冬¹, 邱莎³, 马淑然³, 杨鸿^{2*}

(1. 灵武市中医医院, 宁夏灵武 751400; 2. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700;
3. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的: 基于中医传承辅助系统软件, 分析和总结中医药治疗多囊卵巢综合征的用药规律, 并根据用药规律对新方剂做出预测。方法: 收集中国全文数据库(CNKI)中治疗多囊卵巢综合征的文献并建立方剂数据库, 运用中医传承辅助系统软件挖掘其中的用药规律。结果: 筛选治疗多囊卵巢综合征的方剂 166 篇, 分析得到治疗多囊卵巢综合征的 38 味常用药物、11 种常用药对用药模式, 22 个新方核心组合及 11 个新处方。结论: 分析显示治疗多囊卵巢综合征的药物主要以补肾活血化痰类药物为常见。通过聚类分析得到的新方, 与临床上治疗多囊卵巢综合征常用方剂桂枝茯苓丸、归芍地黄汤合越鞠丸、加味导痰汤等有相似的治疗作用, 但同时又参以补脾疏肝之药物, 以补脾虚调达肝气。其配伍组合符合补肾活血、化痰祛瘀等临床主要治疗思路, 有利于指导临床实践, 为临床新药的开发和利用奠定的一定的基础。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 中医传承辅助系统; 组方规律

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0202-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015230202

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151022.1340.004.html>

[网络出版时间] 2015-10-22 13:40

Analysis on Composition Principles of Prescriptions for Treating Polycystic Ovary Syndrome by Using Traditional Chinese Medicine Inheritance System KONG Dong-dong¹, DI Sha³, MA Shu-ran³, YANG Hong^{2*} (1. Lingwu Chinese Medicine Hospital, Lingwu 751400, China; 2. Experimental Research Center, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China; 3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the composing principles of herbs in the prescriptions for treating polycystic ovary syndrome by using Traditional Chinese Medicine Inheritance System, and make predictions of new formulations according to the composing principles. **Method:** The literatures on prescriptions for experimentally treating polycystic ovary syndrome in China national knowledge infrastructure (CNKI) were collected and a database was set up, then traditional Chinese medicine (TCM) inheritance system was used to analyze the composing principles of herbs in the prescriptions. **Result:** The 166 literatures on the prescriptions in the database were screened to achieve 38 commonly used herbs, 11 common composing principles, 22 core combinations of new prescriptions and 11 new prescriptions. **Conclusion:** Composing principles of herbs in the prescriptions for treating polycystic ovary syndrome be showed by TCM inheritance system. Analysis shows that the drugs for polycystic ovary syndrome are mainly kidney invigorating, blood circulating and phlegm removing drugs. The new prescriptions obtained by cluster analysis have similar treatment effect with the common prescriptions such as Guizhi Fuling capsule, Guishao Dihuang Tang combined with Yueju Wan, Jiawei Daotan decoction for polycystic ovary syndrome, but the new prescriptions also have spleen invigorating and liver soothing herbs to achieve spleen and liver

[收稿日期] 20150429(006)

[基金项目] 北京市中医药科技项目(JJ2014-39)

[第一作者] 孔冬冬, 副主任医师, Tel:13995392660, E-mail:Lwzyyzw@163.com

[通讯作者] * 杨鸿, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事代谢性疾病中医证候及中药复方及其配伍的分子机制研究, Tel:010-64089519, E-mail:leslie18029@163.com

regulating effect. Its compatibility combinations conform to the main treatment ideas of kidney invigorating, blood circulating and phlegm removing, helpful to guide clinical practice, and provide certain basis for clinical development and use of new drugs.

[Key words] polycystic ovary syndrome; Chinese Medicine Heritage Auxiliary System; prescription law

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是青春期及育龄期女性常见的内分泌紊乱性疾病之一, 是无排卵性不孕症最重要的原因之一, 且有逐年增高的趋势。多囊卵巢综合征的主要表现是月经稀发或闭经、不孕、肥胖、多毛、阴道不规则出血、双侧卵巢呈多囊样增大等, 或可出现秃发、声音低沉、喉结增大, 发生黑棘皮病。本病在中医中属“闭经”、“月经不调”、“不孕”、“癥瘕”等范畴。目前中医药防治多囊卵巢综合征有一定的研究进展, 并取得了可观的成果, 但是仍然存在一些问题, 比如对多囊卵巢综合征的临床研究还不够充分, 以及中医治疗此疾病的研究多为实验性研究。所以亟待需要分析治疗多囊卵巢综合征的中医药用药规律, 以及进一步挖掘分析其用药特点。而中医传承辅助系统正是在中医药行业科研专项研究中开发的一款适合于方剂组方规律分析以及新药处方发现的软件^[1]; 该软件集成了改进关联系数法、复杂系统熵聚类法以及无监督熵层次聚类数据挖掘方法, 具有数据录入-数据管理-数据查询-数据分析-网络可视化展示等功能, 适合于对具有混合性、离散性又具有连续性的中医药文献中的方剂数据进行统计分析, 可以较充分地总结多囊卵巢综合征的临床研究, 有利于上述问题的解决。本文通过运用“中医传承辅助系统软件”, 对近年来治疗此疾病的中医药的用药规律, 及用药特点进行了综合分析, 以期对多囊卵巢综合征的中医药临床治疗, 及相应的新药的开发提供研究依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源 进入中国全文期刊数据库 (CNKI) 检索页面, 选择初级检索, 选用“多囊卵巢综合征”为检索词, 检索项选为“摘要”, 匹配选“模糊”, 排序方式选“时间”, 检索期限设定为 2001 至 2014 年, 其余条件设定为默认。通过检索, 共找到与“多囊卵巢综合征”相关的文献记录 2 655 条。选择标准设定为: 以中医和中药复方治疗多囊卵巢综合征的文献作为选择标准, 排除关于多囊卵巢综合征研究的文献综述类文献、个别重复文献。据此标准, 在检索获得的 2 655 条相关文献中, 整理含有方剂的期刊文献, 共得出 166 条方剂, 记做 166 条数据记录。

1.2 中药名称的规范 为便于数据分析, 笔者参考《中国药典》(2010 年版) 上的中药名称, 对期刊文献中的中药名称进行统一规范, 如怀牛膝、川牛膝、牛膝统称为牛膝; 山栀子、栀子统称为栀子; 北芪、黄芪统称为黄芪; 淮山、淮山药、山药统称为山药; 云茯苓、茯苓统称为茯苓; 广郁金、郁金统称为郁金; 全当归、当归统称当归; 大生地、生地统称为地黄等。

1.3 数据库的建立及数据分析 在“中医传承辅助系统”软件界面上, 选择“平台管理系统”的“方剂管理”, 将 1.1 项中梳理好的符合条件的方剂进行逐一录入, 建立关于“多囊

卵巢综合征”的中医药方剂数据库。然后通过“中医传承辅助系统”软件中的“数据分析系统”下的“方剂分析”模块进行统计分析。

1.4 中医传承辅助系统软件 本文使用的该软件的 v4.0.30319 版本, 该软件由中国中医科学院中药研究所杨洪军教授和北京中医药大学马淑然教授提供。

2 结果

2.1 统计药物频次 在治疗多囊卵巢综合征数据库中, 对录入的 166 个方剂中的中药进行“频次统计”, 按照药物频次从高到低的排列, 可得到 225 种排序。统计显示, 使用频次在 12 次以上的中药有 38 味 (表 1)。

表 1 治疗多囊卵巢综合征方剂中出现频次 ≥ 12 次的中药

Table 1 Chinese medicine of frequency over 12 in treatment of polycystic ovary syndrome

No.	名称	频数 / 次	No.	名称	频数 / 次	No.	名称	频数 / 次
1	当归	80	14	桃仁	30	27	半夏	20
2	菟丝子	71	15	枸杞子	29	28	白术	20
3	茯苓	64	16	女贞子	29	29	泽兰	19
4	熟地黄	56	17	牡丹皮	28	30	甘草	19
5	香附	45	18	苍术	27	31	山萸肉	17
6	淫羊藿	41	19	赤芍	27	32	泽泻	17
7	川芎	36	20	巴戟天	27	33	黄芪	16
8	柴胡	36	21	山茱萸	23	34	肉苁蓉	16
9	陈皮	35	22	皂角刺	23	35	鸡血藤	15
10	山药	34	23	益母草	21	36	枳壳	14
11	丹参	33	24	仙茅	21	37	紫石英	13
12	白芍	33	25	地黄	20			
13	红花	32	26	胆南星	20			

2.2 用药模式和网络展示

2.2.1 用药模式分析 在中医传承辅助系统中的“方剂分析”界面上, 点击“组方规律”, 设定支持度个数为“26” (约相当于整体数据的 16%), 置信度为“0.6”, 再分别点击“用药模式”、“规则分析”、“网络展示”按键, 即可得出相应的结果。共得出 5 种用药模式, 其中 2 味药的核心组合是 9 条, 所有模式中共包含 10 味中药, 即熟地黄、茯苓、山药、当归、菟丝子、丹参、香附、淫羊藿、柴胡、川芎 (表 2, 3)。

2.2.2 网络展示 网络展示可以显示出方剂所包含的用药模式中, 中药药物之间的关联性, 分析结果见图 1 (16% 支持度)。结果表明, 在 PCOS 的中医药治疗中, 中药熟地黄、丹参、山药、茯苓、当归、菟丝子、香附与其他药物的关联较多, 属于应用比较广泛的中药配伍。而其他中药则多与上述这些中药直接或间接相关。

表 2 治疗多囊卵巢综合征的药对组合模式

Table 2 Combination model of treatment for polycystic ovary syndrome

No.	药物模式	频数/次
1	熟地黄, 茯苓	29
2	熟地黄, 当归	34
3	熟地黄, 菟丝子	39
4	熟地黄, 山药	27
5	茯苓, 香附	26
6	当归, 茯苓	34
7	菟丝子, 茯苓	29
8	丹参, 当归	27
9	菟丝子, 淫羊藿	27
10	当归, 柴胡	28
11	当归, 香附	29
12	菟丝子, 当归	41
13	川芎, 当归	27
14	菟丝子, 山药	26
15	熟地黄, 菟丝子, 当归	26

表 3 治疗多囊卵巢综合征的 2 味药核心组合模式

Table 3 Two herbs of core portfolio model in treatment of polycystic ovary syndrome

No.	药物模式	置信度
1	熟地黄, 当归	0.607 143
2	熟地黄, 菟丝子	0.696 428
3	山药, 熟地黄	0.794 117
4	丹参, 当归	0.843 750
5	淫羊藿, 菟丝子	0.675 000
6	柴胡, 当归	0.777 777
7	香附, 当归	0.659 091
8	川芎, 当归	0.750 000
9	山药, 菟丝子	0.764 706

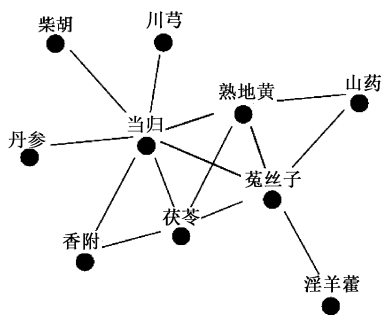


图 1 中药用药模式的关联性分析

Fig.1 Correlation analysis of herbal medicine pattern

2.3 新方分析

2.3.1 新方分析 根据所建的 PCOS 数据库中的中药方剂数量, 依据不同参数下的数据预读, 结合经验判断, 在 2.2.1 中获得的组合基础上, 以相关系数为 10, 惩罚系数为 5, 进行聚类分析, 得到符合条件的 188 条 2 味中药的新方组合, 68 条 3 味中药的新方组合, 以及 7 条 4 味中药的新方组合。在此基础上再点击提取组合按键, 得到 32 个核心组合, 在此基础上进一步聚类得到 16 个新处方(表 4, 5)。利用软

表 4 用于新方聚类的核心组合

Table 4 Core for new zealand clustering combination

No.	核心组合 1	核心组合 2
1	续断, 杜仲, 炒牡丹皮	续断, 杜仲, 五味子
2	白芍, 当归, 栀子	当归, 柴胡, 龙胆草
3	熟地黄, 菟丝子, 覆盆子	菟丝子, 覆盆子, 牡丹皮
4	莪术, 三棱, 白芍	莪术, 三棱, 川楝子
5	桑寄生, 杜仲, 合欢皮	桑寄生, 三棱, 白芍
6	当归, 柴胡, 山栀子	当归, 柴胡, 栀子
7	黄芪, 鸡血藤, 陈皮	黄芪, 鹿角霜, 益母草
8	黄芪, 鸡血藤, 陈皮	胆南星, 苍术, 石菖蒲
9	菟丝子, 柴胡, 牡丹皮	柴胡, 牡丹皮, 栀子
10	菟丝子, 女贞子, 白术	菟丝子, 仙茅, 牡丹皮
11	补骨脂, 知母, 首乌	补骨脂, 首乌, 王不留行
12	仙茅, 淫羊藿, 鹿角霜	仙茅, 淫羊藿, 泽泻
13	仙茅, 淫羊藿, 鹿角霜	茯苓, 枸杞子, 山药
14	泽泻, 牡丹皮, 夏枯草	泽泻, 牡丹皮, 桂枝
15	莪术, 肉苁蓉, 龟板, 黄精	泽兰, 肉苁蓉, 茺蔚子, 龟板
16	泽兰, 丹参, 赤芍, 香附	苍术, 枳壳, 陈皮, 香附

表 5 基于熵层次聚类的治疗多囊卵巢综合征的新处方

Table 5 New prescription based on entropy clustering for treatment of polycystic ovary syndrome

No.	候选新处方
1	续断, 杜仲, 炒牡丹皮, 五味子
2	白芍, 当归, 栀子, 柴胡, 龙胆草
3	熟地黄, 菟丝子, 覆盆子, 牡丹皮
4	莪术, 三棱, 生白芍, 川楝子
5	桑寄生, 杜仲, 合欢皮, 三棱, 生白芍
6	当归, 柴胡, 栀子
7	黄芪, 鸡血藤, 陈皮, 鹿角霜, 益母草
8	胆南星, 苍术, 生姜, 石菖蒲
9	菟丝子, 柴胡, 牡丹皮, 栀子
10	菟丝子, 女贞子, 白术, 仙茅, 牡丹皮
11	补骨脂, 知母, 首乌, 王不留行
12	仙茅, 淫羊藿, 鹿角霜, 泽泻
13	陈皮, 茯苓, 半夏, 枸杞子, 山药
14	泽泻, 牡丹皮, 夏枯草, 桂枝
15	莪术, 肉苁蓉, 龟板, 黄精, 泽兰, 茺蔚子
16	泽兰, 丹参, 赤芍, 香附, 苍术, 枳壳, 陈皮

件的“网络展示”功能, 直观展示出药物不同组合之间的关系(图 2, 3)。

2.3.2 基于改进关联度系数法分析得到的两两药物间关联度 根据数据库中的方剂数量, 选择合适的相关系数和惩罚系数, 进行聚类分析得到 181 种药物中的两两关联系数, 其中关联系数在 0.035 以上有 15 个药对(表 6)。

3 讨论

多囊卵巢综合征在中医中又称“闭经”、“月经不调”、“不孕”、“癥瘕”等, 究其原因, 正虚为本, 邪实为标。多囊卵巢综合征病因病机复杂多样, 主要是先天体质、情志、饮食等因素导致肾、肝、脾功能失调, 进而产生痰湿、瘀血等病理产物, 从而致使肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴紊乱而发病^[2]。而现代研究认为本病的根本病机是肾虚, 血瘀、痰湿、痰瘀互结

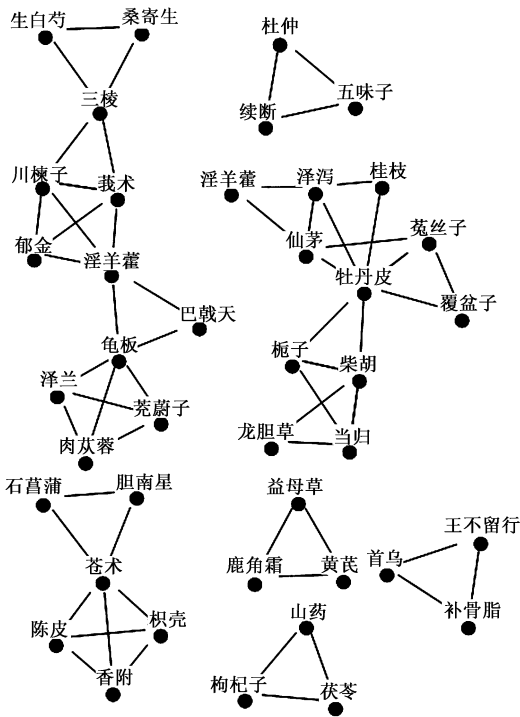


图 2 用于新方聚类的核心组合药物网络
Fig. 2 Network diagram of New Zealand clustering at core of combination drug

表 6 药物间关联度分析

Table 6 Correlation analysis between drugs

药物 1	药物 2	关联系数
黄芩	栀子	0.050 331
黄芩	穿破石	0.047 835
车前子	穿破石	0.045 182
苍术	枳壳	0.042 489
泽兰	路路通	0.040 477
柴胡	怀牛膝	0.040 120
菟丝子	柴胡	0.038 943
黄芩	泽泻	0.037 730
苍术	生姜	0.037 242
莪术	牛膝	0.036 747
胆南星	女贞子	0.036 735
莪术	龟板	0.035 637
菟丝子	牡丹皮	0.035 520
菟丝子	鹿角胶	0.035 110

为其兼夹病机。肾虚分为肾精虚、肾气虚以及肾阴阳两虚。肾精亏虚,冲任气血乏源,气血不能下注胞宫;肾气不足,肾虚不固,则经血淋漓不断;肾阴虚虚,阴精不足,胞脉胞络空

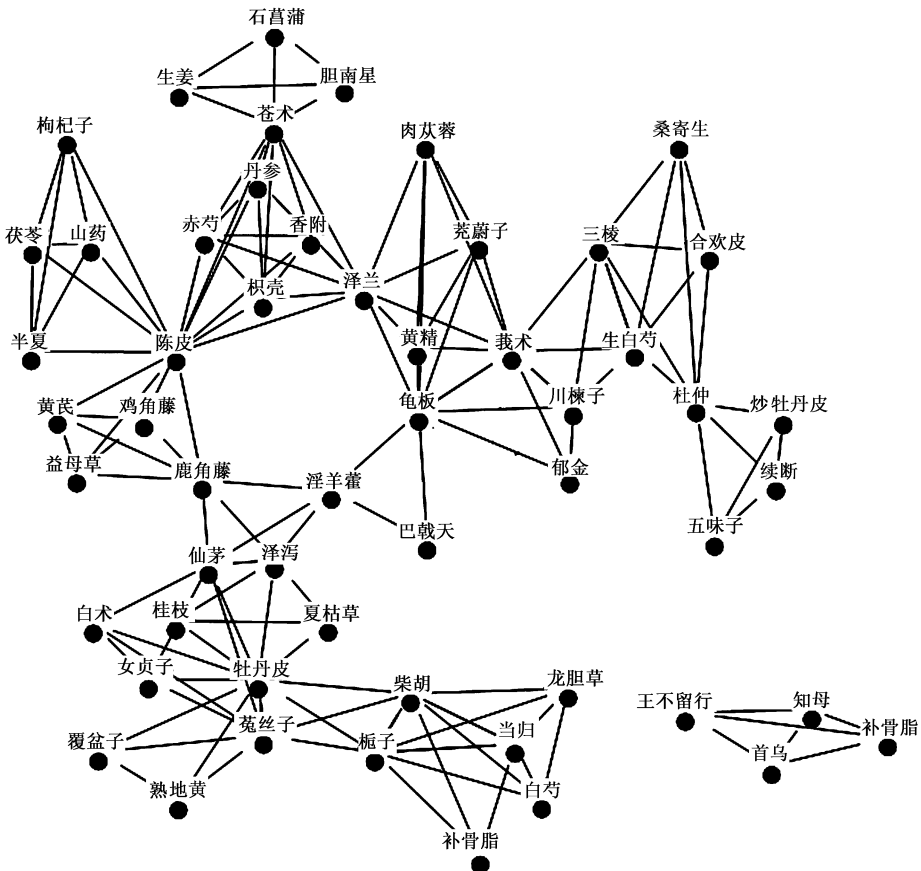


图 3 治疗多囊卵巢综合征的新方药物网络
Fig. 3 Singapore drug network representation for treatment of polycystic ovary syndrome

虚,可致卵泡不能发育;肾虚虚弱,气化不利,又可致水湿内停,痰湿内生,痰瘀互结阻滞经脉,致经水不调^[3]。多囊卵巢综合症的病位主要是肾、肝、脾。其临床证型基本可分为肾虚(气精阴阳虚)证、痰湿(肾虚、脾虚)证、气滞血瘀证、肝经湿热、肾虚肝郁等基本证类^[4]。目前临床上较常用的治法主要有补肾(气精阴阳)化痰、活血通络、益肾健脾、疏肝行气、利湿等^[5]。

通过运用中医传承辅助系统软件,本研究建立了以“多囊卵巢综合症”为研究对象的中医药方剂数据库,基于该软件所集成的无监督数据挖掘方法,探索了该病的中医临床用药规律。

从笔者的分析结果来看,15种药对组合模式中所包含的10味中药均是频次居于前8位的中药,基本上可以认为是多囊卵巢综合症中医复方的核心用药,这10味药物包含了养血活血调经的当归、香附、丹参、川芎,补肾固精菟丝子、熟地黄以及健脾渗湿的茯苓、山药,疏肝解郁的柴胡^[6-15]。

在对本研究建立了的“多囊卵巢综合症”数据库中所有216味中药中,通过对关联度最大的2~4味药物组合的聚类分析,得到22个中药新方核心组合,并进一步得到11个新处方。从药物组成和功效来看新方11和临床上治疗多囊卵巢综合症的桂枝茯苓丸,6和临床所用归芍地黄汤合越鞠丸^[16]以及新方8和临床上用的加味导痰汤^[17]有相似的功,对于治疗多囊卵巢综合症有很好的治疗作用。现代药理研究表明,当归可促进造血,扩张血管、改善微循环、抗心律失常、抗血小板聚集、抗血栓形成^[18];菟丝子在中药中属于温补肾阳的药物,它主要通过丘脑-垂体-性腺轴这个环节的调节作用来对机体的生殖内分泌活动进行影响,从而调节生殖系统的发育^[19];茯苓具有利尿、免疫调节、保肝、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗病毒等药理作用^[20];熟地黄可以促进造血、降血糖、增强记忆、增强免疫等^[21];香附中所含的香附挥发油有轻度雌激素样活性,可以调节月经不调等疾病,实验研究香附中所含的 α -香附酮可以抑制大鼠离体子宫肌收缩,从而达到调经解痛的作用^[22]。

通过本研究,初步构建了中医药治疗多囊卵巢综合症的方剂数据库,分析了中医药治疗PCOS的临床用药规律,对与临床实际相符的新方,在基于中医学中的辨证论治原则基础上,进行了新方的可行性和科学性分析,未来通过一线临床专科医生的评判和临床试用,进一步确定其临床应用价值,为其深入研究提供参考和依据。

[参考文献]

[1] 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.
[2] 吉楠,刘艳巧. 中医各家诊治多囊卵巢综合症的学术思想及临床经验[J]. 江西中医药大学学报,2015,27(1):117-120.
[3] 李兴艳,鲁晴,陈林兴. 多囊卵巢综合症研究进展

[J]. 实用中医药杂志,2015,31(3):265-267.
[4] 刘艺,谈勇. 从补肾活血法论治多囊卵巢综合症的研究进展[J]. 医学综述,2014,20(22):4163-4164.
[5] 苏健,申军莲. 田淑霄治疗多囊卵巢综合症验案一则[J]. 中国社区医师,2014,30(31):160-161.
[6] 黄纛,刘云鹏. 治疗多囊卵巢综合症的经验[J]. 湖北中医杂志,2014,36(11):22-23.
[7] 林静,张艳玲. 中医药序贯疗法治疗多囊卵巢综合症临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(12):1714-1715.
[8] 谷凌云. 自拟补肾化湿方对肾虚痰湿型多囊卵巢综合症所致闭经的疗效影响[J]. 河北中医药学报,2014,29(4):27-28.
[9] 吴薇. 补肾健脾祛浊法治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合症临床疗效探析[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(1):199-200.
[10] 陈欣. 补肾活血颗粒治疗多囊卵巢综合症60例[J]. 光明中医,2014,29(12):2585-2586.
[11] 张小雪. 加味导痰汤治疗肝郁痰湿型多囊卵巢综合症的临床评价[J]. 工企医刊,2014,27(6):1153.
[12] 朱叶,李玉玲主任教授诊治多囊卵巢综合症经验[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(24):34-35.
[13] 夏翠翠,刘颖华,侯丽辉. 多囊卵巢综合症的重要致病因素——情志不遂[J]. 亚太传统医药,2015,11(4):51-52.
[14] 尹小兰. 黄健玲治疗多囊卵巢综合症经验[J]. 河南中医,2015,35(2):380-381.
[15] 李兰荣,张迎春,姜朵生,等. 补肾化痰活血方治疗多囊卵巢综合症27例[J]. 河南中医,2015,35(1):125-126.
[16] 史梅莹,赵燕,王天芳,等. 基于复杂网络分析现代文献报道的中医周期疗法治疗多囊卵巢综合症的用药规律[J]. 世界中医药,2015,10(3):31-33.
[17] 沙玲,何贵翔. 中医药治疗多囊卵巢综合症研究进展[J]. 河南中医,2008,28(3):78-80.
[18] 杨丽. 当归、鸡血藤、丹参、红花补血与活血之探讨[J]. 中国中医急症,2010,19(9):1566-1567.
[19] 林玉榕,郑丽燕. 中药菟丝子药理研究[J]. 生物技术世界,2014(2):84.
[20] 梁学清,李丹丹,黄忠威. 茯苓药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版,2012,30(2):154-156.
[21] 张丽丹. 熟地黄药理作用研究进展[C]. 杭州:浙江省中医药学会中药专业委员会. 浙江省中药学术年会,2009.
[22] 刘成彬,张少聪,李青天. 香附的现代药理研究进展[J]. 光明中医,2009,24(4):787-788.

[责任编辑 邹晓翠]