

# 不育方剂的组方规律数据挖掘分析

林基伟<sup>1</sup>, 陈佳<sup>2</sup>, 黄钦展<sup>2</sup>, 刘金威<sup>2</sup>, 孙晓生<sup>1\*</sup>

(1. 广州中医药大学基础医学院, 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广州 510120)

**[摘要]** **目的:** 挖掘《中医方剂大辞典》中治疗不育方剂的组方用药规律。**方法:** 整理、筛选《中医方剂大辞典》中收录的治疗不育方剂, 输入中医传承辅助系统, 基于数据挖掘方法挖掘组方规律, 采用 Apriori 算法、复杂系统熵聚类等研究方法, 确定处方药物的使用频次及药物间的关联规则等。**结果:** 筛选出符合标准的方剂 136 首, 总结归纳出治疗不育高频中药有: “枸杞子”, “熟地黄”, “当归”, “菟丝子”, “茯苓”, “山药”等, 高频次药物组合包括“枸杞子, 菟丝子”, “枸杞子, 熟地黄”, “当归, 熟地黄”, “五味子, 菟丝子”; 置信度较高的关联规则包括: “山药, 熟地黄-> 山茱萸”, “山药, 菟丝子-> 枸杞子”, “牛膝-> 枸杞子”; 在确立的组方用药模式及规则基础上, 最终获得新处方 4 首, 包括“熟地黄, 麦冬, 天冬, 远志, 巴戟天, 杜仲”, “熟地黄, 麦冬, 人参, 大青盐, 花椒, 蜂蜜”, “韭菜子, 龙骨, 覆盆子, 菟丝子, 山茱萸, 五味子, 山药”, “远志, 巴戟天, 肉苁蓉, 麦冬, 黄柏, 地黄, 天冬”。**结论:** 治疗不育方剂的用药, 性味多以甘温药物为主, 归经主入肾经、肝经、心经等; 功效以补益作用居多, 包括补阴药、补阳药和补气类中药, 且多数具有肝肾同补作用。治疗不育的新方, 其组方规律以补益为主, 呈“填精壮阳, 交通心肾”等特点, 为临床提供了新的组方思路与线索。

**[关键词]** 不育; 组方规律; 中医传承辅助系统; 数据挖掘

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)04-0218-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016040218

## Analysis on Composition Principles of Prescriptions for Infertility by Data Mining Method

LIN Ji-wei<sup>1</sup>, CHEN Jia<sup>2</sup>, HUANG Qin-zhan<sup>2</sup>, LIU Jin-wei<sup>2</sup>, SUN Xiao-sheng<sup>1\*</sup>

(1. Basic Medicine College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** **Objective:** To summarize the composition principles of prescriptions for infertility from *Prescription Dictionary of Traditional Chinese Medicine*. **Method:** Prescriptions used for infertility were selected from the *Prescription Dictionary of Traditional Chinese Medicine*, and input into the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V2.5). Then by using data mining methods, composition principles of the prescriptions were analyzed; and the methods of association rules with apriori algorithm and complex system entropy cluster were used to determine the usage frequency of herbs and association rules between the herbs. **Result:** The 136 eligible prescriptions were selected and the herbs with high usage frequency in the prescriptions for infertility included ‘Lycii Fructus’, ‘Rehmanniae Radix Preparata’, ‘Angelicae Radix Sinensis’, ‘Semen Cuscutae’, ‘Poria’, and ‘Dioscoreae Rhizoma’. The herb combinations with high usage frequency were ‘Lycii Fructus, Cuscutae Semen’, ‘Lycii Fructus, Rehmanniae Radix Preparata’, ‘Angelicae Radix Sinensis, Rehmanniae Radix Preparata’, and ‘Schisandrae Chinensis Fructus, Cuscutae Semen’. The association rules with high confidence coefficient included ‘Dioscoreae Rhizoma, Rehmanniae Radix Preparata-> Corni Fructus’, ‘Dioscoreae Rhizoma, Cuscutae Semen-> Lycii Fructus’, and ‘Achyranthis Radix Bidentatae-> Lycii Fructus’. Four new prescriptions were obtained based on the composition principles and rules, including ‘Rehmanniae Radix Preparata, Ophiopogonis Radix, Asparagi Radix, Polygalae Radix, Morindae Officinalis Radix, Eucommiae

**[收稿日期]** 20150710(013)

**[第一作者]** 林基伟, 博士, 从事中医养生学工作, Tel: 13631342058, E-mail: linjw1422@qq.com

**[通讯作者]** \* 孙晓生, 医学硕士, 教授, 博士研究生导师, 从事中医养生学工作, Tel: 020-36585115, E-mail: 1048782137@qq.com

Cortex', 'Rehmanniae Radix Preparata, Ophiopogonis Radix, Ginseng Radix et Rhizoma, Halitum, Zanthoxyli Pericarpium, Cera Flava', 'Allii Tuberosi Semen, Os Draconis, Rubi Fructus, Cuscutae Semen, Corni Fructus, Schisandrae Chinensis Fructus, Dioscoreae Rhizoma', 'Polygalae Radix, Morindae Officinalis Radix, Cistanches Herba, Ophiopogonis Radix, Phellodendri Chinensis Cortex, Rehmanniae Radix, Ophiopogonis Radix'.

**Conclusion:** The common used herbs for infertility are sweet and warm-natured and go into the channels of kidney, liver and heart, and the Chinese medicine applied in the prescriptions for infertility mostly have the tonifying effects, invigorating Yin, Yang and Qi, and most of the prescriptions could tonify liver and kidney simultaneously. The new prescriptions for infertility are mainly of tonifying effects, with the characteristics of 'invigorating the kidney and strengthening Yang' and 'restoring normal coordination between heart and kidney'. This pattern will provide new prescription ideas and thoughts for clinical practice.

**[Key words]** infertility; composition principles; Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System; data mining

不育<sup>[1-2]</sup>是指夫妇婚后同居 12 月以上,性生活规律正常而未采取避孕措施,由于男方原因造成的女方不孕者。由于现代生活、饮食及工作等因素变化,男性不育症的发病率越来越普遍<sup>[3]</sup>。西医研究提示不育的病因有精索静脉曲张、生殖道感染、内分泌紊乱、免疫性因素等<sup>[4]</sup>,但仍有 60% ~ 75% 不育患者的发病机制尚未明了,只表现为少精、弱精和或畸形精子症等精子质量异常,其治疗缺乏特异性治疗手段。本研究旨在挖掘治疗不育症的方剂,临床上中医药治疗男性不育症有较好的疗效,具有独特的优势,其中确有不少行之有效的验方,值得深入挖掘研究<sup>[5]</sup>。既往对不育症的研究,多从医籍医典、名医名家经验、医师个人用药经验以及验方和单方的加减等方面入手<sup>[6-9]</sup>,即便有对治疗不育症方剂处方分析,也只是单纯总结处方有关联的药物,缺少完整的数理化挖掘<sup>[10]</sup>。本研究采用中国中医科学院中药研究所和中国科学院自动化研究所联合开发的中医传承辅助平台(TCMISS)<sup>[11]</sup>,该软件将一般统计法、文本挖掘、关联规则、复杂系统熵方法等挖掘分析方法加以集成,已在名医医案数据挖掘、疾病方剂用药规律分析等方面得到了广泛的应用<sup>[12]</sup>。借助中医传承辅助平台,对国家中医药管理局收编的《中医方剂大辞典》<sup>[13]</sup>,是书收载的不育方剂进行数据挖掘分析,总结用药频率、分析关联药物、归纳治疗不育的新方,对以往其他总结不育用药的研究起到扩展、延伸<sup>[14-15]</sup>。对治疗不育方剂的中医隐形知识以数据化可视方式展示出来,同时为临床工作者提供新的组方思路和治疗策略<sup>[16]</sup>。

## 1 资料与方法

**1.1 资料筛选与录入** 筛选《中医方剂大辞典》中“主治”,“功效”项明确治疗不育的方剂,含“绝

育”,“不育”,“无子”,“种子”,“男子艰嗣”,“广嗣多子”;如《中医方剂大辞典》收录:“‘固本健阳丹’,‘方源’《回春》卷六……,‘主治’无子。多是精血清冷,或禀赋薄弱,间有壮盛者,亦是房劳过甚。”同时排除同药异名方剂、单味中药和外用方剂,最终得到 136 首内服方。并由双人负责录入中医传承辅助系统软件(V2.5 版本)。

## 1.2 数据分析

**1.2.1 方剂提取** 进入系统“数据分析”模块,在中医疾病查询项中“不育”,提取治疗不育的方剂。

**1.2.2 药物频次统计** 提取方剂中运用的每味中药,按中药使用的频次由多到少排序,了解治疗不育的高频中药。

**1.2.3 组方规律分析** 运用“组方规律”模块,选择合适的“支持度个数”和“置信度”,并对提取结果行“用药模式”分析,得到治疗不育的常用药对及核心组合。使用“规则分析”计算出药物之间的关联系数,并将结果网络可视化展示。

**1.2.4 新方分析** 运用“新方分析”模块,包括聚类分析、提取组合、网络化展示等功能,挖掘方剂中的新组合和新处方。其聚类分析基于改进的互信息法、复杂系统熵聚类<sup>[17]</sup>2 种核心算法,分析前选择合适的关系系数和惩罚系数;进而使用无监督的熵层次聚类<sup>[18]</sup>方法挖掘治疗不育的新方,同时将其可视化网络展示。

## 2 结果

**2.1 治疗不育的用药频率分析** 治疗不育的 136 首内服方剂含中药 214 味,行频次统计得到使用频次超过 13 次以上的药物有 36 味。见表 1。

## 2.2 组方统计分析

**2.2.1 基于关联规则分析的组方规律分析** 运用

表 1 处方药用频次 >13 的药物 次

Table 1 Herbs used over 13 times in prescriptions for infertility frequency

中药名称	频数	中药名称	频数	中药名称	频数
枸杞子	74	地黄	44	白芍	22
熟地黄	72	补骨脂	42	黄柏	20
当归	68	远志	39	附子	19
菟丝子	63	巴戟天	38	鹿角胶	19
茯苓	61	麦冬	36	黄芪	18
山药	59	白术	33	蛇床子	18
杜仲	57	天冬	33	鹿茸	18
五味子	56	肉桂	25	甘草	16
山茱萸	54	覆盆子	24	茯神	15
人参	53	刺蒺藜	23	莲须	15
牛膝	50	柏子仁	23	沉香	15
肉苁蓉	46	何首乌	22	鱼鳔	14

“数据分析”子平台,基于关联规则的“组方规律分析”功能里设定支持度为 36,置信度为 0.70,得到 30 条药物模式,含有 11 味中药;并使用“规则分析”可得到 20 条关联规则,见表 2,3。

表 2 治疗不育的药物组合情况(支持度为 36) 次

Table 2 Herb combinations with support number of 36 for infertility frequency

No.	药物模式	频数	No.	药物模式	频数
1	牛膝, 山药	36	16	当归, 熟地黄	47
2	牛膝, 枸杞子	42	17	枸杞子, 茯苓	40
3	牛膝, 茯苓	36	18	枸杞子, 五味子	37
4	人参, 熟地黄	39	19	枸杞子, 菟丝子	47
5	山药, 枸杞子	43	20	枸杞子, 熟地黄	47
6	山药, 茯苓	38	21	枸杞子, 山茱萸	41
7	山药, 五味子	39	22	茯苓, 熟地黄	39
8	山药, 菟丝子	42	23	五味子, 菟丝子	43
9	山药, 熟地黄	41	24	五味子, 熟地黄	38
10	山药, 山茱萸	43	25	五味子, 山茱萸	37
11	杜仲, 当归	36	26	菟丝子, 熟地黄	38
12	杜仲, 枸杞子	41	27	菟丝子, 山茱萸	39
13	杜仲, 熟地黄	38	28	熟地黄, 山茱萸	43
14	杜仲, 山茱萸	37	29	山药, 枸杞子, 菟丝子	36
15	当归, 枸杞子	45	30	山药, 熟地黄, 山茱萸	37

2.2.2 基于熵聚类的方剂组方规律分析 依照收录方剂数目并结合经验判断,对不同参数进行预读。设定相关度为 5,惩罚度为 2,进行聚类分析,得到 2 个不同药物间的关联系数,并行复杂系统熵聚类分析,演化出 3~4 味药物核心组合,共 8 个,分别为:“熟地黄、麦冬、天冬”,“远志、巴戟天、杜仲”,“熟地黄、麦冬、人参”,“大青盐、花椒、蜂蜜”,“韭菜子、龙骨、覆盆子”,“菟丝子、山茱萸、五味子、山药”,“远志、巴戟天、肉苁蓉”,“麦冬、黄柏、地黄、天冬”。在此基础上,运用无监督熵层次聚类算法,得到 4 个新处方,分别为:“熟地黄、麦冬、天冬、远志、巴戟天、杜仲”,“熟地黄、麦冬、人参、大青盐、花椒、蜂蜜”,

表 3 治疗不育的药物组合关联规则(置信度 >0.70)

Table 3 Association rules of herb combinations for infertility prescription (confidence level >0.70)

No.	规则	置信度
1	牛膝-> 山药	0.720 000
2	牛膝-> 枸杞子	0.840 000
3	牛膝-> 茯苓	0.720 000
4	人参-> 熟地黄	0.735 849
5	山药-> 枸杞子	0.728 814
6	山药-> 菟丝子	0.711 864
7	山茱萸-> 山药	0.796 296
8	山药-> 山茱萸	0.728 814
9	杜仲-> 枸杞子	0.719 298
10	菟丝子-> 枸杞子	0.746 032
11	山茱萸-> 枸杞子	0.759 259
12	五味子-> 菟丝子	0.767 857
13	山茱萸-> 菟丝子	0.722 222
14	山茱萸-> 熟地黄	0.796 296
15	枸杞子, 菟丝子-> 山药	0.765 957
16	山药, 菟丝子-> 枸杞子	0.857 143
17	山药, 枸杞子-> 菟丝子	0.837 209
18	熟地黄, 山茱萸-> 山药	0.860 465
19	山药, 山茱萸-> 熟地黄	0.860 465
20	山药, 熟地黄-> 山茱萸	0.902 439

“韭菜子、龙骨、覆盆子、菟丝子、山茱萸、五味子、山药”,“远志、巴戟天、肉苁蓉、麦冬、黄柏、地黄、天冬”。利用系统中的“网络展示”功能,展示新方中不同药物间的联系图——“新方药物网络展示图”。见图 1。

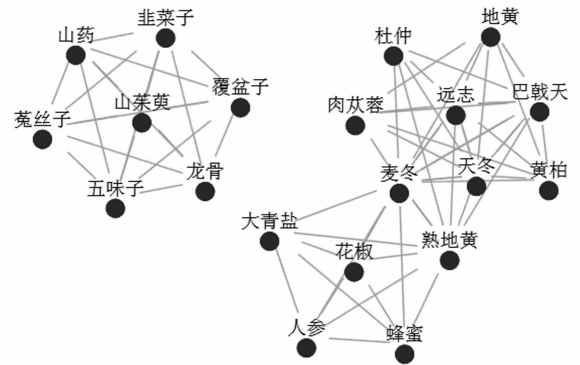


图 1 治疗不育的新方药物组合  
Fig.1 Herb combinations in new prescriptions used for infertility

### 3 分析与讨论

3.1 治疗不育的用药规律分析 对前 20 位高频使用中药行归经、性味、功效分析,药物归经分析可知,药用归肾经为多,后依次为肝经、心经、脾经等。现代研究表明<sup>[19]</sup>,补肾中药可通过调整生殖激素水平,调节下丘脑-垂体-性腺轴的平衡协调,从而有效改善生殖系统功能。四气分析结果提示选药多为温性之品,《金匱要略》载:“男子脉浮弱而涩,为无子,精气清冷”,仲圣认为男子精冷不温是不育的主要病因,所以历代治疗不育方剂选药多用巴戟、肉苁

蓉、菟丝子、杜仲等温补类中药,可以补肾暖精,促进精子活性。五味分析结果提示以甘味药物的运用为多。不育多为肾精、肾气不足引起。其中肾精的充盈需要脾脏运化的水谷精微不断的补充。《傅青主女科》载:“脾为后天,肾为先天,脾非先天之气不能生。补肾不补脾,肾精无从而生,故补脾即补肾”,所以甘性补益之品多为采用。功效分析结果显示:20 味中药有 19 味中药具有补益作用,另一味中药是养心安神类的远志。具有补益功效的中药,补阳类及补阴类中药各使用 6 频次,补气药使用有 5 味、补血药选用 2 味。其补益功效以补肾为多,共 14 味,且多数具有肝肾同补作用。“肝藏血”,“肾藏精”,精与血能相互滋生、相互转化,故称“精血同源”,“肝肾同源”,肾精不足可导致肝血亏虚,肝血不足可致肾精亏损,所以临证上多选用补益肝肾之品。

**3.2 治疗不育的组方规律分析** 总结出治疗不育的 4 首新方,总体特点以补益为主。新方 1,用熟地黄、麦冬、天冬补阴,用巴戟天、杜仲补肾阳,并选用远志开心气又通肾气,交通心肾,全方起“阴阳并补,交通心肾”功效。新方 2 用熟地、麦冬补益阴精,用人参大补元气,配以花椒补火温肾,并佐以甘缓的蜂蜜,并加入一味大青盐引药入肾,《萃金裘本草述录》:“肾虚均入此味,所以和阴使为阳守也。至阳根于至阴,不求元阴之本,焉能补肾气乎”,全方起到补肾益精的作用。新方 3,覆盆子、菟丝子、五味子,是五子衍宗丸的方底,加入五味子能补肾摄精,韭菜子温补肝肾,壮阳固精。并在补益之中配以龙骨、山药固涩阴精之品,全方起到“益精填髓,收敛固涩”作用。有研究提示<sup>[20]</sup>补肾药有类激素样作用,能广泛调节人体性腺轴,改善生殖器官血液循环,能提高精子的质量。《妙一斋医学正印种子编》:“种子者,贵乎肾水充足,尤责乎心火安宁……是以无子者,其病虽在于肾,而责本在于心”,所以新方 4,用巴戟、肉苁蓉补益肾阳,地黄、天冬填补肾阴,黄柏泻肾经相火,麦冬养心阴、清心热,远志开心气又通肾气,交通心肾,是治疗相火妄动引起的不育新方剂。

总结,本文应用中医传承辅助系统,分析《中医方剂大辞典》记载治疗不育方剂的用药特点及组方规律,结论与中医理论相符合,并总结出 4 首治疗不育的新方,一定程度上将隐藏于书中的隐性知识转化成可视化的总结,为临床医生治疗不育提供了新的处方思路以及治疗策略。

[参考文献]

[1] Rowe P J, Comhaire F H, Hargreave T B, et al.

Mahmoud, WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male[S]. New York:WHO, 2000.

[2] 欧阳斌,赵玉,耿强.《欧洲泌尿外科学会男性不育症诊疗指南(2013 年版)》解读[J]. 生殖与避孕,2015,9(1):9-14.

[3] 刘杨,刘睿智. 男性不育症的社会心理因素[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版,2007,28(1):70-72,77.

[4] 王益鑫,郑菊芬. 男性不育研究新进展[J]. 中华男科学杂志,2006,12(9):771-774.

[5] 秦胜军. 中医药治疗男性不育症的临床研究进展[J]. 广西中医药,2013,36(3):3-4.

[6] 路飞,叶新苗.《竹林女科证治》不孕不育症的论治思想探析[J]. 中华中医药杂志,2015,7(4):1281-1283.

[7] 王骥生,赵冰,李海松,等. 李海松从气论治男性不育症经验探讨[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(11):1162-1164.

[8] 李刚毅. 五子衍宗丸加味治疗男女不育不孕症 23 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2003,9(3):65-67.

[9] 王旭昀,张宏,孙占学,等. 中医药治疗男子不育症研究进展[J]. 中华中医药学刊,2015,(4):975-977.

[10] 李立煌. 中医治疗男性不育症规律的探讨[D]. 福州:福建中医药大学,2013.

[11] 刘凯,王艳国. 中医传承辅助平台在中医药研究中应用现状[J]. 山东中医杂志,2015(5):392-394.

[12] 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,2015,22(2):329-331.

[13] 彭怀仁. 中医方剂大辞典[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:1-2.

[14] Yang H J, Chen J X, Tang S H, et al. New drug R&D of traditional Chinese medicine-role of data mining approaches[J]. JBS,2009,17(3):1-7.

[15] 唐仕欢,杨洪军. 中医组方用药规律研究进展述评[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(5):359-363.

[16] 林基伟,邹川,刘旭生. 基于数据挖掘方法总结黄春林名老中医治疗慢性肾炎的用药经验[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2015,17(2):382-388.

[17] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2009,11(2):225-228.

[18] 杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等. 基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,17(9):706-709.

[19] 莫旭威,王彬,李海松,等. 肝肾同源理论在男科疾病中的应用[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(7):129-132.

[20] 刘茂松,王宝鑫,戴继灿. 中西医对照治疗 130 例特发性少弱精子症的临床研究[J]. 中国全科医学杂志,2008,6(9):40-42.

[责任编辑 邹晓翠]