

· 数据挖掘 ·

## 中医周期疗法治疗不孕症的用药规律及作用机制探析

王宪<sup>1,2</sup>, 刘金星<sup>2</sup>, 刘桂荣<sup>1\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

**[摘要]** **目的:**应用数据挖掘方法分析和总结文献中中医周期疗法治疗不孕症的分期用药规律,探讨其作用机制的关键点。**方法:**检索1980—2016年有关中医周期疗法治疗不孕症的临床研究文献,建立Excel数据库,运用SPSS Clementine 12.0软件对数据进行处理分析。**结果:**共纳入文献85篇,涉及中药143味,应用频数共计3 609次。总结分期治疗的高频药物及组合规律,“补肾”贯穿治疗始终。**结论:**中医周期疗法治疗不孕症的分期治则治法为经后期益精养血,经间期活血化瘀、调畅血脉,经前期温肾助阳,月经期活血祛瘀生新。结合天癸相关理论,提出调肾中之天癸是中医周期疗法治疗不孕症的关键点。

**[关键词]** 不孕症; 中医周期疗法; 用药规律; 作用机制; 天癸

**[中图分类号]** R287;C37;R425;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)20-0207-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200207

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170731.1052.076.html>

**[网络出版时间]** 2017-07-31 10:52

### Analysis on Medication Regularity and Action Mechanism of Infertility with Traditional Chinese Medicine Periodic Therapy

WANG Xian<sup>1,2</sup>, LIU Jin-xing<sup>2</sup>, LIU Gui-rong<sup>1\*</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China;

2. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250014, China)

**[Abstract]** **Objective:** Data mining method was adopted to summarize the medication regularity in each phase and the action mechanism of infertility with traditional Chinese medicine (TCM) periodic therapy. **Method:** Clinical research literatures of treatment for infertility by TCM periodic therapy in 1980—2016 were searched, a database of Excel was established and SPSS Clementine 12.0 software was used to analyze the data. **Result:** A total of 143 TCMS and 3 609 frequencies were involved in the 85 literatures. Summed up the TCMS with high usage frequency in the prescriptions for each phase. The result preliminary proved that tonifying the kidney was used throughout the TCM periodic therapy. **Conclusion:** The main rules of treatment in post menstrual period are nourishing the essence and enriching the blood, in ovulation are promoting blood circulation for removing blood stasis and regulating blood vessels, in premenstrual phase are warming kidney and activating Yang, in menstrual period are promoting blood circulation and removing blood stasis for promoting tissue regeneration. The key point of TCM periodic therapy for infertility is regulating Tiangui in the kidney.

**[Key words]** infertility; traditional Chinese medicine periodic therapy; medication regularity; action mechanism; Tiangui

**[收稿日期]** 20170425(014)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(ZR2010HL063);国家中医药管理局张志远全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教发[2013]47号)

**[第一作者]** 王宪,医师,2014级博士研究生,从事历代医家临床学说研究,Tel:15215319881,E-mail:wangxian\_87@163.com

**[通讯作者]** \*刘桂荣,教授,博士,博士生导师,从事历代医家临床学说及心系疾病的临床与文献研究,Tel:0531-68617893,E-mail:331661563@qq.com

“不孕”一词始见于两千多年前《周易·九五爻辞》中：“妇三岁不孕”，首次提出了不孕病名及年限界定。世界卫生组织对不孕症的医学定义为 1 对夫妇性生活正常，连续在 12 个月内没有采取任何避孕措施，而仍未能成孕。《备急千金要方·求子第一》有“全不产”、“断绪”之名。大概相当于现今所指的原发性、继发性不孕。不孕症为临床常见病，在我国发病率约 7% ~ 10% [1]。

受孕之机制颇为复杂，不孕之因素多变，但妇女能否按期排卵实为至关重要的环节，排卵障碍性不孕约占不孕不育症病因的 25% ~ 35%。月经不调，一般表现为患者未能按周期正常排卵，从而影响受孕，如《万氏女科·种子章》云：“女人无子，多因经候不调”。故调经乃为治疗妇科病的第一要义。调经之法，在传统调经基础上，顺应月经周期的变化而产生了中医周期疗法，随宜加减用药，促进排卵，健全黄体功能 [2]，则经可调而孕易成，临床疗效显著。本研究通过整理中医周期疗法治疗不孕症的文献，利用数据挖掘方法，总结中医周期疗法的分期用药规律，为临床合理用药提供参考；并结合天癸的相关理论，探讨中医周期疗法作用机制的关键点。

### 1 研究对象与方法

**1.1 数据库来源** 应用计算机检索 1980—2016 年在中文科技期刊数据库 (VIP)，中国期刊全文数据库 (CNKI) 和万方数据库发表的文献，检索途径为篇名和关键词，检索词为不孕症、中医周期、中药周期、调周及相关同义词，逐篇筛选。

#### 1.2 文献选择标准

**1.2.1 纳入标准** 中医周期疗法分期治疗不孕症的临床研究，以中药为主要治疗方式，且分期、中医治则治法、方药基本明确。

**1.2.2 排除标准** 临床治疗文献综述，动物实验研究，未指明具体应用药物者，中成药治疗者，重复性文献 (保留资料最完整的的 1 篇)。

**1.3 数据规范化处理** 参考《中药学》 [3] 及 2015 年版《中国药典》 [4] 对文献中出现的中药名称进行规范化、统一化。如仙灵脾规范为淫羊藿、坤草规范为益母草等。

**1.4 数据库建立** 采用 Excel 2003 软件建立数据库，进行期刊名称、地域、病例数、月经分期、方药组成、疗程、疗效等数据的录入和管理。

**1.5 统计学分析** 采用 SPSS Clementine 12.0，运用频数分析、关联分析对中医周期疗法各期的药物使用频率及配伍规律进行分析。通过频数分析可

筛选出高频次的药物，进而粗略推论出各期用药的主要趋势。关联分析的结果可以反映处方中 2 个或 2 个以上药物之间的配伍规律，运用 Apriori 算法，设置最小支持度 40%，最小置信度 50%，最大前置项为 2，根据具体内容，按照规则支持度进行排序。

### 2 结果分析

**2.1 整体用药分析** 共检索到符合要求的文献 85 篇，涉及中药 143 味，使用频数共计 3 609 次。频次前 10 位的中药分别为当归、熟地黄、菟丝子、香附、白芍、丹参、枸杞子、川芎、山药和淫羊藿，频数分别为 271, 194, 189, 149, 120, 115, 111, 111, 109, 104 次，分期出现次数均为 4 次。

**2.2 分期用药分析** 分别选取频次最高的前 15 味中药，频次相同者亦计入统计范畴。

**2.2.1 经后期** 相关文献 84 篇 (92 种周期治疗方案)，共计应用 87 味中药，使用频数 966 次。高频药物 16 味，频数总计 629 次，见表 1。选取规则支持度在 40% 以上的规则进行排序，见表 2。熟地黄、当归、菟丝子、山药、枸杞子、山茱萸在经后期配伍关系最密切，即以左归饮为基础。药物关联网络图见图 1。

表 1 经后期高频药物

Table 1 Traditional Chinese medicines with high frequency used in post menstrual period

No.	药物	频数/次	No.	药物	频数/次
1	当归	79	9	何首乌	32
2	菟丝子	70	10	紫河车	28
3	熟地黄	66	11	茯苓	27
4	山药	52	12	香附	26
5	枸杞子	47	13	淫羊藿	23
6	山茱萸	44	14	甘草	22
7	白芍	39	15	肉苁蓉	20
8	女贞子	34	16	墨旱莲	20

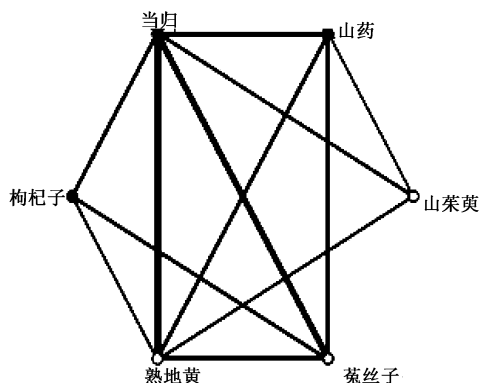


图 1 经后期用药网络展示

Fig. 1 Drug association rule network map of post menstrual period

表 2 经后期纳入药物的关联分析

Table 2 Correlation analysis of traditional Chinese medicines used in post menstrual period

No.	药物关联	支持度 /%	置信度 /%	规则支持度 /%
1	熟地黄→当归	71.739	90.909	65.217
2	菟丝子→当归	76.087	84.286	64.130
3	熟地黄→菟丝子	71.739	77.273	55.435
4	山药→当归	56.522	88.462	50.000
5	菟丝子、当归→熟地黄	64.130	77.966	50.000
6	山药→熟地黄	56.522	80.769	45.652
7	枸杞子→当归	51.087	87.234	44.565
8	枸杞子→菟丝子	51.087	82.979	42.391
9	山药、熟地黄→当归	45.652	90.476	41.304
10	白芍→当归	42.391	94.872	40.217
11	山茱萸→当归	47.826	84.091	40.217
12	山药→菟丝子	56.522	71.154	40.217

2.2.2 经间期 相关文献 76 篇(85 种周期治疗方案),共计应用 104 味中药,使用频数 955 次。高频药物 15 味,频数总计 560 次,见表 3。选取规则支持度在 35% 以上的规则进行排序,见表 4。当归、熟地黄、丹参、菟丝子、香附、川芎、赤芍、淫羊藿在经间期配伍关系最密切,即以四物汤合理气、活血、温阳之品。药物关联网络图见图 2。

表 3 经间期高频药物

Table 3 Traditional Chinese medicines with high frequency used in ovulation

No.	药物	频数/次	No.	药物	频数/次
1	当归	73	9	红花	32
2	菟丝子	51	10	白芍	29
3	熟地黄	51	11	枸杞子	26
4	香附	49	12	益母草	25
5	丹参	47	13	桃仁	25
6	川芎	37	14	泽兰	24
7	赤芍	36	15	茯苓	20
8	淫羊藿	35			

2.2.3 经前期 相关文献 78 篇(89 种周期治疗方案),共计应用 107 味中药,使用频数 942 次。高频药物 16 味,频次总计 539 次,见表 5。选取规则支持度 >20% 的规则进行排序,见表 6。熟地黄、菟丝子、当归、淫羊藿、山药在经前期配伍关系最密切,即以右归丸为基础。药物关联网络图见图 3。

表 4 经间期纳入药物关联分析

Table 4 Correlation analysis of traditional Chinese medicines used in ovulation

No.	药物关联	支持度 /%	置信度 /%	规则支持度 /%
1	熟地黄→当归	60.000	84.314	50.588
2	丹参→当归	55.294	87.234	48.235
3	菟丝子→当归	60.000	80.392	48.235
4	香附→当归	55.294	85.106	47.059
5	川芎→当归	43.529	94.595	41.176
6	丹参→香附	55.294	70.213	38.824
7	菟丝子→熟地黄	60.000	62.745	37.647
8	赤芍→当归	42.353	86.111	36.471
9	淫羊藿→当归	41.176	85.714	35.294
10	香附、当归→丹参	47.059	72.500	34.118
11	丹参→菟丝子	55.294	59.574	32.941
12	丹参→熟地黄	55.294	57.447	31.765
13	香附→菟丝子	55.294	57.447	31.765
14	熟地黄→香附	60.000	52.941	31.765

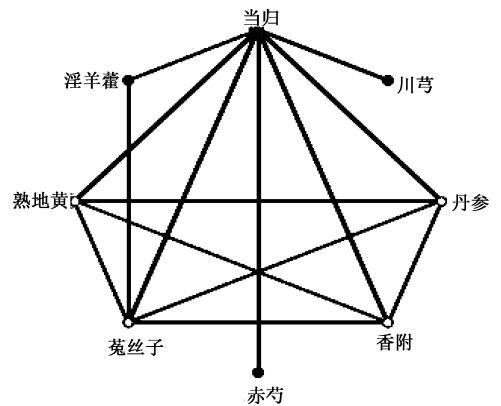


图 2 经间期用药网络展示

Fig. 2 Drug association rule network map of ovulation

表 5 经前期高频药物

Table 5 Traditional Chinese medicines with high frequency used in premenstrual phase

No.	药物	频数/次	No.	药物	频数/次
1	菟丝子	58	9	香附	31
2	当归	57	10	巴戟天	28
3	熟地黄	53	11	茯苓	24
4	淫羊藿	41	12	肉苁蓉	24
5	枸杞子	35	13	党参	23
6	山药	35	14	白术	23
7	白芍	34	15	甘草	20
8	续断	33	16	杜仲	20

表 6 经前期纳入药物关联分析

Table 6 Correlation analysis of traditional Chinese medicines used in premenstrual phase

No.	药物关联	支持度 /%	置信度 /%	规则支持度 /%
1	熟地黄→当归	59.551	71.698	42.697
2	菟丝子→当归	65.169	62.069	40.449
3	熟地黄→菟丝子	59.551	64.151	38.202
4	淫羊藿→当归	46.067	75.610	34.831
5	淫羊藿→菟丝子	46.067	65.854	30.337
6	淫羊藿→熟地黄	46.067	63.415	29.213
7	熟地黄、当归→菟丝子	42.697	63.158	26.966
8	菟丝子、当归→山药	40.449	55.556	22.472
9	菟丝子、当归→淫羊藿	40.449	55.556	22.472
10	熟地黄、当归→淫羊藿	42.697	50.000	21.348

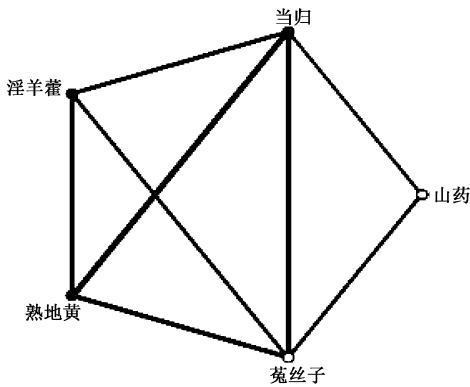


图 3 经前期用药网络展示

Fig. 3 Drug association rule network map of premenstrual phase

2.2.4 月经期 相关文献 64 篇(75 种周期治疗方案), 共计应用 98 味中药, 使用频数 749 次。高频药物 15 味, 频次总计 493 次, 见表 7。选取规则支持度 >40% 的规则进行排序, 见表 8。益母草、当归、川芎、香附、赤芍、泽兰在月经期配伍关系最密切, 即以活血药为主, 兼以理气。药物关联网络图见图 4。

表 7 月经期高频药物

Table 7 Traditional Chinese medicines with high frequency used in menstrual period

No.	药物	频数/次	No.	药物	频数/次
1	当归	63	9	红花	25
2	益母草	53	10	熟地黄	24
3	香附	44	11	茯苓	23
4	川芎	42	12	桃仁	23
5	赤芍	42	13	甘草	20
6	丹参	36	14	白芍	18
7	泽兰	34	15	五灵脂	17
8	牛膝	29			

表 8 月经期纳入药物关联分析

Table 8 Correlation analysis of traditional Chinese medicines used in menstrual period

No.	药物关联	支持度 /%	置信度 /%	规则支持度 /%
1	益母草→当归	69.333	88.462	61.333
2	川芎→当归	56.000	95.238	53.333
3	香附→当归	58.667	88.636	52.000
4	赤芍→当归	56.000	90.476	50.667
5	赤芍→益母草	56.000	78.571	44.000
6	川芎→益母草	56.000	73.810	41.333
7	香附→益母草	58.667	70.455	41.333
8	泽兰→当归	45.333	91.176	41.333
9	赤芍→香附	56.000	71.429	40.000
10	川芎、益母草→当归	41.333	96.774	40.000
11	赤芍、益母草→当归	44.000	90.909	40.000

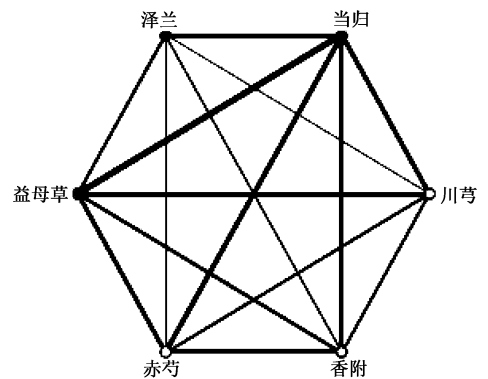


图 4 月经期用药网络展示

Fig. 4 Drug association rule network map of menstrual period

### 3 讨论

不孕症是育龄女性临床常见的妇科疾病。中医学认为本病的主要病因病机为肾虚、肝郁、痰湿、血瘀, 病位在肾、肝、脾。西医学指出常见病因有盆腔因素和排卵障碍。针对排卵障碍性不孕, 西医以诱发排卵为主, 但西药促排卵可能引起卵泡黄素化、卵巢过度刺激等并发症的发生。中医周期疗法辨证辨病相结合, 在月经周期的不同时期, 针对不同的阴阳变化特点, 分别处方用药, 整体调节肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴的功能, 从而为受孕奠定良好的基础<sup>[5]</sup>。疗效稳定、副作用小, 值得进一步深入研究。

#### 3.1 总体用药特点

3.1.1 药味繁杂 共计应用 143 味中药, 频次 ≤ 3 次的有 59 种, 说明药味比较繁杂多变, 缺乏统一性。进一步证实了不孕症的病因病机复杂。

3.1.2 “补肾”贯穿始终 频次前 10 位的药物中

具有补肾作用的有5味,即熟地黄、菟丝子、枸杞子、山药及淫羊藿,且4个时期均可出现,初步证实了“补肾”贯穿于周期疗法的始终。亦符合大多数医家对本病治则的认识,即依据月经周期分期论治,但各期多以补肾为主<sup>[6]</sup>。

### 3.2 分期用药规律

**3.2.1 经后期** 经血排出后,冲任胞宫处于相对空虚的状态,子宫藏精血而不泻,促使“阴长”,是“补阴”的最佳时期。“阴”涵盖了精、血、津、液等物质,并不单单指肾阴。治疗以益精养血为主,配合温肾阳使“阳长阴生”,为卵泡发育提供物质基础。遣方用药以四物汤合二至丸、左归饮加减。临床中亦多用紫河车、肉苁蓉等补肾助孕药物。

**3.2.2 经间期** 即古人所称“的候”、“真机”期。此期重阴转阳,如阳气内动之时阴阳转化不协调,可能导致排卵障碍。治疗以活血化瘀、调畅血脉为主,辅以补血、温阳以阴阳并补,促使阴阳顺利转化。遣方用药以桃红四物汤加减。此期赤芍、白芍联合应用,前者活血祛瘀,散而不补;后者养血敛阴,补而不泻。两者配伍一散一敛,一泻一补。

**3.2.3 经前期** 排卵后,阳气渐长,此期阴阳俱盛,以备种子育胎。治疗以温肾助阳为主,辅以养血益气。遣方用药右归丸合八珍汤加减。排卵困难者,多因肾阳虚衰,应用菟丝子、巴戟天、肉苁蓉补肾阳、益精血,临床效佳<sup>[7]</sup>。酌加香附,“动静相召”,以补配消,以塞配通,使补而不滞。亦顺应本期阳气逐渐增长达最高水平,推动心肝之气,从而导致心肝气火稍旺的病机特点。

**3.2.4 月经期** 此期重阳转阴,在阳气的推动下,子宫泻而不藏,排出经血。以活血祛瘀为基本治法,辅以补血之品,以达到祛瘀生新的目的。遣方用药以血府逐瘀汤合四物汤加减。加入理气药,因势利导,推动经血的运行。通过分析各期高频药物,均应用了理气之香附。原因可能为①女子更易为情所伤,婚久不孕,情志不舒,肝失条达,气机不畅,“肝郁”、“不孕”两者往往互为因果。《妇人规·总论类》云:“妇人之病不易治也……此其情之使然也”。故治疗中酌加香附疏肝理气,调畅气机。②香附入血分,《汤液本草·草部》云其:“益血中之气药也”,为妇科调经之要药。

**3.3 作用机制探讨** 《简明中医辞典》<sup>[8]</sup>指出:“天癸,指促进人体生长发育和生殖机能,维持妇女月经和胎孕所必需的物质,它来源于男女肾精,受后天水谷精微的滋养而逐渐充盛”。

**3.3.1 天癸的来源** 中医学之天癸首见于《素问·上古天真论》,男女皆有。天癸来源于先天之精,藏之于肾。先天之精泌天癸,后天之精养天癸。《医宗金鉴·调经门》曰:“先天天癸始父母,后天精血水谷生,女子二七天癸至,任通冲盛月事行。”天癸逐渐发育成熟至特定的时期,在肾气的激发作用下,控制其释放,从而正常行使其作用。

**3.3.2 天癸主宰月经潮与止** 天癸具有一定的时限性,其盛衰主宰着女性的月经及生殖能力。月经的产生与脏腑功能正常、气血充盛、经络通畅有关,但要以天癸的激发、推动作用为必要条件<sup>[9]</sup>。正如《血证论·胎气》云:“故行经也,必天癸之水至于胞中,而后冲任之血应之,亦至胞中,于是月事乃下”。天癸先于月经存在,是促使月经来潮的原始物质,女子天癸内蕴之阴阳具有明显的周期性变化,推动形成正常的月经周期<sup>[10]</sup>。天癸的充盛、衰竭与月经的来潮、竭止相始终。现代医学研究认为天癸的职能与下丘脑-垂体-性腺轴大致相当<sup>[11]</sup>,可能与下丘脑、垂体、卵巢分泌的与生殖、月经相关的激素类物质的功能有相似之处<sup>[12]</sup>。这些理论可作为《内经》中“月事以时下”的现代科学解释。

**3.3.3 补肾调天癸** 天癸是“肾藏精,主生殖”的一种特殊精微物质,肾“调经种子”的机制,是通过天癸的调节而发挥其作用的。根据用药规律分析,月经周期中各期均应用了具有补肾功效的药物。经后期应用菟丝子、熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、女贞子、紫河车、何首乌、淫羊藿、肉苁蓉、墨旱莲;经间期应用菟丝子、熟地黄、淫羊藿、枸杞子;经前期应用菟丝子、熟地黄、淫羊藿、枸杞子、山药、续断、巴戟天、肉苁蓉、杜仲;月经期应用熟地黄。本文参照《中药学》<sup>[3]</sup>进行功效划分,由于多数药物有一药多效的特性,分类可能有一定争议,但从总体来说,足以反映出治疗本病的用药规律。熟地黄、山药、山茱萸分属补血药、补气药、收涩药,但本文主要取其补肾之功效。月经期应用牛膝,主要取其活血通经、利血下行之功效。

“补肾”贯穿于调经治疗的始终,且补肾药如菟丝子、淫羊藿、枸杞子等可以显著改善人体下丘脑-垂体-卵巢性腺轴的功能<sup>[13]</sup>,调节促性腺激素释放激素的分泌,继而影响促黄体生成素及促卵泡激素的生成,改善卵巢的激素水平,提高生殖能力<sup>[14]</sup>。天癸的盛衰是从肾阴、阳偏盛、偏衰表现出来的,其调节应主要从肾辨证论治,即通过“补肾”以调节天癸。

**3.3.4 “调肾中之天癸”是月经中医周期疗法作用机制的关键点** 虽然中医古籍中没有关于“补天癸”的记载,但天癸源于先天,藏之于肾,可以通过补肾实现调节天癸盛衰的目的<sup>[15]</sup>。根据用药规律分析,围绕各期均重视补肾药物的应用。由此推测,应用补肾药物以调节肾中所藏之天癸,是中医周期疗法调经作用机制的关键。综上所述,根据分期用药规律,结合天癸,探讨周期疗法作用机制的关键点,可为本病的临床治疗提供一定依据。本文的结论是基于文献数据挖掘得出的,可能存在一定的局限性,有待于临床验证。

**[参考文献]**

[1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:369.  
[2] 戴冬生. 中医周期疗法浅谈[J]. 中国民间疗法, 2000,8(5):5-6.  
[3] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:52-612.  
[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:1-386.  
[5] 朱丹丹,徐小凤.“求子之法,莫先调经”在不孕症中的应用[J]. 江苏中医药,2017,49(1):10-12.

[6] 徐建升. 补肾调周治疗多囊卵巢综合征[J]. 山西中医,2008,24(2):61-62.  
[7] 潘琳琳,王润春,孙辉,等. 张志远辨治不孕症的临床经验——附验案四则[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(11):2390-2392.  
[8] 《中医辞典》编辑委员会. 简明中医辞典[M]. 北京:人民卫生出版社,1980:109.  
[9] 李丽玲. 浅谈天癸与月经产生的关系[J]. 云南中医中药杂志,2002,23(4):44.  
[10] 王焯,李祥,姚美玉,等. 论天癸的节律异常与月经周期的关系[J]. 陕西中医,2008,29(3):317-318.  
[11] 谢观. 中华医学大辞典[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1994:177.  
[12] 王瑞霞,连方,孙振高. 从现代生殖医学角度探讨“肾藏精 主生殖”理论[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(9):1672-1674.  
[13] 赵永明,吴效科. 天癸学说探讨[J]. 辽宁中医药大学学报,2008,10(8):9-11.  
[14] 张锁,王波,吴效科,等. 天癸与脏腑功能调控[J]. 中华中医药杂志,2010,25(7):1018-1020.  
[15] 张超,侯丽辉,吴效科. 天癸与女性生殖关系浅谈[J]. 时珍国医国药,2007,18(6):1516-1517.

[责任编辑 刘德文]