

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.007

基于中医传承辅助平台挖掘拟组用于卵巢早衰的中药组方*

李 娇^{1,2}, 邓丽君², 乡世健², 何 滔¹, 蔡慧敏¹, 刘光明¹, 杨慧龄¹, 周本杰^{2△}

(1. 广东医科大学, 广东 东莞 523000; 2. 中山大学附属第七医院, 广东 深圳 518000)

摘要:目的 基于中医传承辅助平台分析中医药治疗卵巢早衰的方剂用药规律,为卵巢早衰有效中药组方的筛选及开发提供参考。方法 检索中国知网及万方数据库中2010年至2020年运用中医药治疗卵巢早衰的文献,筛选并构建中医药治疗卵巢早衰的方药数据库,运用中医传承辅助平台V 2.5软件集成的数据挖掘方法,分析中医药治疗卵巢早衰的组方规律,进而拟组治疗卵巢早衰的中药组方。结果 共检索到文献6 151篇,最终纳入236篇。涉及238首中药方剂,包含155味中药,总使用频次为2 827次。使用频次不少于30次的中药有29味,涉及使用频次2 053次,主要为滋阴药、温阳药和健脾益气药,分别占39.99%(821/2 053)、25.62%(526/2 053)、16.51%(339/2 053)。药味多甘、辛,分别占44.95%(1 989/4 425)和21.22%(939/4 425);药性多温、平,分别占46.27%(1 258/2 719)和29.39%(799/2 719);多入肝、肾、脾三经,分别占29.39%(1 986/6 758)、25.85%(1 747/6 758)、15.34%(1 037/6 758)。得到常用药物组合33组,用药规则12对。结论 中医药治疗卵巢早衰以补肾、益气、活血为主,结合祛湿化浊药、疏肝解郁药、清热凉血药等辅助治疗,挖掘拟组的补肾健脾活血中药组方具有一定价值。

关键词: 卵巢早衰; 中医传承辅助平台; 中药组方; 方剂用药规律

中图分类号:R932;R289

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0023-06

Mining and Preparation of Traditional Chinese Medicine Prescription for the Treatment of Premature Ovarian Failure Based on TCMISS

LI Jiao^{1,2}, DENG Lijun², XIANG Shijian², HE Tao¹, CAI Huimin¹, LIU Guangming¹, YANG Huiling¹, ZHOU Benjie²

(1. Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China 523000; 2. The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat - Sen University, Shenzhen, Guangdong, China 518000)

Abstract: Objective To analyze the medication principles of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of premature ovarian failure (POF) based on the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (TCMISS), and to provide a reference for the screening and development of effective TCM prescription for the treatment of POF. **Methods** Related studies of TCM prescription for the treatment of POF in CNKI and WanFang databases from 2010 to 2020 were searched. The database of TCM prescription for the treatment of POF was screened and constructed. The data mining technology integrated by TCMISS (V 2.5) was used to analyze the principles of TCM prescription for the treatment of POF, and then the TCM prescription for the treatment of POF was prepared. **Results** A total of 6 151 studies were searched, and 236 were finally included, involving 238 TCM prescriptions, including 155 Chinese medicinal materials, with a total frequency of 2 827 times. There were 29 Chinese medicinal materials used no less than 30 times with the frequency of 2 053 times, mainly involving Yin - nourishing Chinese medicinal materials, Yang - warming Chinese medicinal materials, spleen - strengthening and Qi - benefiting Chinese medicinal materials, with the proportions of 39.99% (821 / 2 053), 25.62% (526 / 2 053) and 16.51% (339 / 2 053), respectively. Most Chinese medicinal materials were sweet and pungent in taste, accounting for 44.95% (1 989 / 4 425) and 21.22% (939 / 4 425), respectively. Most Chinese medicinal materials were warm and neutral in nature, accounting for 46.27% (1 258 / 2 719) and 29.39% (799 / 2 719), respectively. Most Chinese medicinal materials belonged to the liver, kidney and spleen meridians, accounting for 29.39% (1 986 / 6 758), 25.85% (1 747 / 6 758) and 15.34% (1 037 / 6 758), respectively. There were 33 pairs of common drug combinations and 12 pairs of association rules. **Conclusion** The TCM for the treatment of POF is based on the principle of tonifying the kidney, benefiting the Qi and invigorating the circulation of blood with the Chinese medicinal materials for dispelling dampness and resolving turbidity, soothing liver and relieving depression, clearing heat and cooling blood as adjuvant therapies. Mining prepared TCM prescriptions for tonifying the kidney, strengthening the spleen and invigorating the circulation of blood has a certain value.

Key words: premature ovarian failure; Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System; traditional Chinese medicine prescription; medication principle of prescription

卵巢早衰是指女性在40岁以前出现卵巢功能衰竭,以血清促卵泡激素和黄体生成素水平升高,以及雌

二醇水平下降为特征的一类妇科疾病^[1]。多数患者可见面部潮红、性欲下降、潮热多汗、不孕等低雌激素症状,

*基金项目:广东医科大学学科建设项目[4SG21011G]。

第一作者:李娇,女,在读硕士研究生,研究方向为肿瘤药理学,(电子信箱)353073468@qq.com。

△通信作者:周本杰,男,博士研究生,主任药师,研究方向为中药药理与中药新制剂,(电子信箱)zhoubj163@163.com。

可发生月经周期延长甚至闭经,生殖机能下降导致不孕。随着病情的发展还可能引发心脏病、骨质疏松等多种严重并发症^[2],危害患者的正常生活及健康。近年来,卵巢早衰发病率逐渐升高且存在年轻化趋势,40岁以下女性发病率为1%~3%,30岁以下女性发病率为0.1%^[3]。卵巢早衰是氧化应激、自身免疫性疾病、端粒长度及端粒酶活性改变,神经-内分泌系统失调等多因素、多途径共同作用的结果^[4-5],常采用激素替代疗法,虽有一定疗效,但长期大剂量使用雌激素会引发子宫出血、子宫内膜癌、乳腺癌等严重并发症^[5-6]。近年来,中医通过经方、验方、针灸、中西医结合等方式治疗卵巢早衰^[7-11],其中通过经验方加减以开发治疗卵巢早衰的中药方剂是中药新药研发的一般途径,但中医具有辨证施治的特点,复方配伍灵活,寻找更优的开发途径成为亟待解决的重要问题。中医传承辅助平台V 2.5软件由中国科学院自动化研究所联合中国中医科学院中药研究所共同开发^[12],其集成的数据挖掘方法可分析中药方剂组方规律,挖掘核心药物组合,并基于熵层次聚类挖掘新处方,已成为中药新药研发的新方法^[13-14]。本研究中通过收集2010年至2020年临床中医药治疗卵巢早衰的文献,运用中医传承辅助平台数据集成系统进行大数据分析,整理了高频用药、药物性味归经分布、核心药物、配伍规律、药物间关联性等信息,阐明中医药治疗卵巢早衰的组方规律,进而挖掘用于卵巢早衰的新组方,为其后续药效验证及新药开发提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:诊断为卵巢早衰;处方中药组成明确且疗效确切;研究方法为随机对照试验、队列研究、病例对照研究等;名老中医经验总结、专家经验介绍、病例回顾等。

排除标准:综述;动物实验研究;个案报道;主要采用西药和针灸疗法;重复引用的文献(仅提取1次数据)。

1.2 文献检索

采用计算机检索中国知网及万方数据库中关于卵巢早衰的文献,以“卵巢早衰”为检索关键词,检索时间为2010年1月1日至2020年12月31日。

1.3 数据库录入与核对

使用中医传承辅助平台V 2.5软件的平台数据管理系统,录入纳入文献中筛选出的方剂信息,中药名称按2020年版《中国药典(一部)》予以统一,并对录入数据进行审核,以确保后续数据挖掘结果的可靠性和准确性。

1.4 数据分析

在中医传承辅助平台V 2.5软件“方剂统计”模块中提取录入治疗卵巢早衰的全部方剂,并分析方剂的“四气统计”“五味统计”“归经统计”等,同时在“数据分析”模块中分析“组方规律”“频次统计”。

2 结果

2.1 用药频次

共检索到文献6 151篇,最终纳入236篇,涉及238首方剂,包含155味中药。总使用频次为2 827次,其中使用频次不少于30次的中药有29味,涉及使用频次2 053次,占总使用频次的72.62%。使用频次不少于30次的中药见表1,具体功效归类及占比见表2。

表1 使用频次不少于30次的中药(次)

Tab. 1 Chinese medicinal materials with the frequency of no less than 30 times (time)					
序号	中药名称	频次	序号	中药名称	频次
1	熟地黄	200	11	甘草	67
2	当归	175	12	丹参	63
3	菟丝子	168	13	巴戟天	57
4	山药	113	14	川芎	55
5	枸杞子	110	15	紫河车	53
6	山茱萸	108	16	杜仲	52
7	白芍	94	17	柴胡	50
8	淫羊藿	92	18	牛膝	49
9	茯苓	72	19	白术	43
10	女贞子	71	20	香附	42
21	党参	42	22	鹿角胶	39
23	黄芪	39	24	牡丹皮	36
25	续断	35	26	黄精	35
27	何首乌	32	28	墨旱莲	31
29	仙茅	30			

表2 使用频次不少于30次中药的功效归类及占比(n=2 053)

Tab. 2 Efficacy classifications and proportions of Chinese medicinal materials with the frequency of no less than 30 times (n=2 053)			
类别	具体药物	频次	占比(%)
滋阴类	熟地黄、当归、枸杞子、山茱萸、白芍、女贞子、何首乌、墨旱莲	821	39.99
温阳类	菟丝子、淫羊藿、巴戟天、紫河车、杜仲、鹿角胶、续断、仙茅	526	25.62
健脾益气类	山药、白术、党参、黄芪、黄精、甘草	339	16.51
活血化瘀类	丹参、川芎、牛膝	167	8.13
疏肝解郁类	柴胡、香附	92	4.48
祛湿化浊类	茯苓	72	3.51
清热凉血类	牡丹皮	36	1.75

2.2 性味、归经

治疗卵巢早衰的方剂中,药性以温、平、寒为主,凉、热入药较少。详见图1。药味以甘味使用频次最高,辛、苦二味其次,酸、咸、涩三味入药较少。详见图2。药物归经主要集中在肝、肾、脾三经,其次为心、肺二经,其余入胃、胆、大肠、膀胱经等。详见图3。

2.3 组方规律

用药模式:设置支持度个数为60,置信度为0.85,

表 4 药物组合关联规则分析结果(置信度大于 0.90)

Tab. 4 Analysis results of the association rule of drug combination
(confidence > 0.90)

序号	用药规则	置信度
1	川芎 → 当归	0.98
2	山茱萸, 菟丝子, 山药 → 熟地黄	0.98
3	山茱萸, 菟丝子 → 熟地黄	0.97
4	山茱萸, 菟丝子, 当归 → 熟地黄	0.96
5	山茱萸, 菟丝子, 枸杞子 → 熟地黄	0.96
6	山茱萸, 枸杞子 → 熟地黄	0.95
7	熟地黄, 当归, 枸杞子 → 菟丝子	0.93
8	当归, 枸杞子 → 菟丝子	0.93
9	川芎 → 熟地黄	0.91
10	山茱萸, 当归 → 熟地黄	0.91
11	熟地黄, 山茱萸, 枸杞子 → 菟丝子	0.91
12	山茱萸 → 熟地黄	0.91

巢早衰用药以滋阴药和温阳药为主,其次为健脾益气药与活血化瘀药,在此基础上会加用疏肝解郁药、祛湿化浊药、清热凉血药等辅助治疗。由于滋阴药和温阳药大多性温,健脾益气药亦多性平偏温,卵巢早衰用药多性温、平,分别占 46.27% 和 29.39%。由图 2 可知,卵巢早衰用药多味甘、辛、苦,分别占 44.95%,21.22%,19.37%。甘能补、能和、能缓,辛能散、能行,苦能燥、能泄、能坚,亦补亦泻,侧面印证了卵巢早衰虚实夹杂的病机。

中医认为,肾虚是卵巢早衰的首要因素,其次是肝脾失和,故多从肾论治,兼治肝脾^[17]。由图 3 可知,卵巢早衰用药主要归肝、肾、脾三经。由于滋阴药、温阳药多归肝、肾二经,疏肝解郁药多归肝经,故入肝经药多于入肾经药。《素问·上古天真论》云:“女子二七,天癸至,任脉通,月事以时下,故有子……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”冲脉为血海,月经之本,聚脏腑之血,使子宫满盈,月事时下;任脉为阴脉之海,对人体的阴经有调节作用,任脉不通则冲脉衰弱。冲任通盛才有正常的月经和妊娠,冲任受损必然导致妇科诸疾^[18]。肾为气血之根,冲任之本,冲任的通盛以肾气盛为前提。肾藏精,主生殖;肾精充,肾气足;肾气虚,其激化作用减退,可致生殖之精无法化生导致精亏,人体生殖机能发生衰退,导致月经失调、不孕及绝经前后诸证,卵巢早衰亦可归结于肾虚精亏。女子以肝为先天之本,肾藏经,肝藏血,精血互生,同为月经提供物质基础。肝血下注冲脉,司血海之定期蓄溢,参与月经周期、经期及经量的调节;肝主疏泄,喜条达,恶抑郁,肝气不舒,气机阻滞,血不归经,则见月经失调、闭经、绝经等前后诸证。脾乃后天之本,气血生化之源,脾虚失运,气血生化无源,后天失养,则可见崩漏、月经过少、月经后期等证。故补肾、益气、活血为卵巢早衰的治疗法则。

3.2 治疗药物分析

《圣济总录》指出,“妇人纯阴,以血为本,以气为用”,女子经、孕、产、乳均以气血为用。由表 2 可知,滋阴药在卵巢早衰中使用占比最大,达 39.99%,其中大多为滋阴养血之品。可见,中医药治疗卵巢早衰多从“血枯”入手,大补阴血,缓解卵巢早衰阴血亏虚之症。《景岳全书》曰:“补血以熟地为主,而芎、归但可为之佐……诸经之阴血虚者,非熟地不可。”由表 1 可知,熟地黄在卵巢早衰用药中使用频次最高,为 200 次,且常作为主药使用。《珍珠囊》谓其“大补血虚不足,通血脉,益气力”,主治“血虚萎黄,心悸怔忡,月经不调,崩漏下血,肝肾阴虚,腰膝酸软,骨蒸潮热,盗汗遗精,眩晕耳鸣,内热消渴,须发早白”等更年期症状。由表 3 可知,熟地黄-当归为治疗卵巢早衰最常用的药对,当归“入血分,专能补血,其气轻而辛,故又能行血”,诚乃血中之气药,与熟地黄配伍使用,符合“补血行血,补而不滞”的用药原则。临床卵巢早衰证候类型中,肝肾阴虚型最常见^[19]。枸杞子性平、质润,常作为平补肾精肝血之品使用。《本草经集注》谓其“补益精气,强盛阴道”,长于滋补肝肾之阴。阴血同源而互生,与熟地黄、当归同作为滋阴药使用,共达补血、活血、滋阴之功,使卵巢早衰患者卵巢得以滋养、血海得以充盈。由表 4 可知,“川芎 → 当归”关联度最高,为 0.98。《本草纲目》中描述川芎“行气开郁,活血止痛”。川芎具有辛温升散之性,上行巅顶,下入血海,与滋阴药合用,可引滋阴养血之品下达血海,改善卵巢早衰患者卵巢营养匮乏状态。

由表 2 可知,温阳药的使用占比仅次于滋阴药,占 25.62%。卵巢早衰多以滋阴养血之品为用,然阴阳互根互生,佐以助阳之品,有助于阴血化生,卵子育养。由表 1 可知,菟丝子、淫羊藿、巴戟天同作为温阳药使用,用药频次分别为 168 次、92 次、57 次。由图 4 和图 5 可知,上述 3 味中药亦是卵巢早衰的核心用药。由表 3 可知,上述 3 味中药常与其他滋阴药组合成常用药对,其中熟地黄-菟丝子-当归-枸杞子为最常用的 4 味药物组合,且其关联性强(置信度为 0.93)。菟丝子性温、味甘,入肾经,可助阳,温而不燥,补而不滞,可补益肝肾、固精缩尿。《名医别录》谓:“若夫口苦燥渴,明为阴液之枯涸,寒血成积,亦为阳气之不宜,惟此善滋阴液而又敷布阳和,流通百脉,所以治之。”淫羊藿和巴戟天均有“补肾阳,强筋骨,祛风湿”功效。淫羊藿温补肾阳,固精益气,《日华子诸家本草》谓其“治一切冷风劳气,补腰膝,强心力,丈夫绝阳不起,女子绝阴无子,筋骨挛急……”巴戟天善走肾经,补肾助阳,强阴固精,《得宜本草》谓其“功专温补元阳”。3 味温阳药合用,可用于治疗卵巢早衰患者腰膝酸软、小便不禁等肾精不足之症,与滋阴药合用,使阴液得到阳气的推动而绵绵不绝,有

助于阴血化生,血海填充,符合“阴阳互根,阳中求阴,阴阳互用”的用药原则。

滋阴养血之品多质重滋腻,长期服用有碍脾胃,导致脾虚湿重、脾虚运化失常、气血失调,故卵巢早衰治疗方剂中常配伍健脾益气、祛湿化浊之品。由表2可知,健脾益气药在卵巢早衰中使用占比为16.51%,祛湿化浊药使用占比为3.51%。由表1可知,健脾益气药山药和祛湿化浊药茯苓用药频次分别为113次和72次。由图4可知,两者为治疗卵巢早衰的核心用药。由表3和表4可知,山药常与其他药物搭配使用,组成各种常用药对。山药益肾气,健脾胃。《医经溯洄集》记载:“干山药,虽独入手太阴经,然其功亦能强阴,且手太阴为足少阴之上原,原既有滋,流岂无益。”山药入手太阴肺经,可滋养足少阴肾经,益肾气,强盛阴道,使阴液得以滋养,气血生化有源;健脾胃,脾气健运,血循常道,则血旺而经调。《本草正》谓:“茯苓,能利窍去湿,利窍则开心益智,导浊生津;去湿则逐水燥脾,补中健胃……”茯苓与山药配伍使用,共达健脾之功,可利湿,以防滋补之品生湿,宁心安神,对改善卵巢早衰患者烦躁不安情绪亦有益处。

由表2可知,活血化瘀药在卵巢早衰中使用占比为8.13%,疏肝解郁药使用占比为4.48%。情志失调、肝气不舒是卵巢早衰的主要致病因素,亦是导致卵巢早衰患者闭经的主要原因^[20],故卵巢早衰治疗方剂常辅以疏肝解郁药和活血化瘀药治疗,以调理肝气不舒、卵巢经闭之态。由表1可知,柴胡和香附为常用疏肝解郁药,丹参为常用活血化瘀药,用药频次分别为50次、42次、63次。柴胡轻清升散,芳香疏泄,《本草纲目》谓其“治阳气下陷……妇人热入血室,经水不调”,《滇南本草》谓其“行肝经逆结之气,止左胁肝气疼痛,治妇人血热烧经,能调月经”,可升可散,除能疏肝解郁外,还可改善月经不调,尤其适用于卵巢早衰虚实夹杂的病机。香附行气解郁,调经止痛,《神农本草经疏》谓其“莎草根,治妇人崩漏、带下、月经不调者,皆降气、调气、散结、理滞之所致也,盖血不自行,随气而行,气逆而郁,则血亦凝涩,气顺则血亦从之而和畅,此女人崩漏带下,月事不调之病所以咸须之耳。然须辅之以益血凉血之药,气虚者兼入补气药乃可奏功也”。丹参作为常用活血化瘀之品,历来为妇科要药,《日华子诸家本草》谓其“破宿血,补新生血……调妇人经脉不匀,血邪心烦”,性偏凉,可活血化瘀、凉血清热、养血安神,善治月经不调、痛经、经闭等。牡丹皮为清热凉血药,治热入血分,善清血而活血,《本草纲目》谓其“和血,生血,凉血。治血中伏火,除烦热”,可通关腠血脉,通月经,治女子经脉不通、血沥腰疼,改善卵巢早衰患者面部潮红、潮热多汗等虚热症状。牡丹皮为血中之气药,与滋阴补血之品同用,使血畅不留瘀,血热不妄行。与柴胡、香附合用,助其行气

开郁、调畅血脉,血行通畅;与丹参合用,共达活血化瘀之功。由表1和图4可知,甘草为卵巢早衰高频用药,亦为核心用药。《本草正》记载:“甘草,味至甘,得中和之性,有调补之功,故毒药得之解其毒,刚药得之和其性,表药得之助其外,下药得之缓其速。”其常用于调和诸药药性。滋阴养血、健脾益气、活血化瘀等药多具燥、热之性,与甘草同用,可防燥热伤阴。《名医别录》谓其“通经脉,利血气”,有改善卵巢早衰患者气滞血瘀、倦怠乏力之效。

3.3 小结

中医药治疗卵巢早衰虽具多样性,但亦具有集中性和规律性。本研究中运用中医传承辅助平台V2.5软件对2010年至2020年中医药治疗卵巢早衰文献所用方剂进行了规律性分析,从肝、肾、脾三脏出发,提出补肾、益气、活血的卵巢早衰治疗法则,辅以祛湿化浊、疏肝解郁、清热凉血等中药治疗,拟组用于治疗卵巢早衰的补肾健脾活血方。该方以熟地黄为君药,“补血滋阴,益精填髓”,主治“血虚萎黄、心悸怔忡、月经不调、崩漏下血、肝肾阴虚、腰膝酸软、骨蒸潮热、盗汗遗精、眩晕耳鸣、内热消渴、须发早白”等更年期症状。以菟丝子、淫羊藿、巴戟天、山药为臣药,温肾阳、补肾精、健脾益气、化生气血。佐以当归、枸杞子调和气血;川芎、丹参活血化瘀,改善盆腔微循环,增加子宫及卵巢供血;香附、柴胡疏肝理气,活血调经;茯苓增强健脾之功,同时防滋腻生湿;牡丹皮清热凉血,活血化瘀。甘草为使,调和诸药。全方补肾,兼调肝脾,共达补肾、健脾、活血之功,对卵巢早衰患者有着多系统、多环节的整体调节作用。

参考文献

- [1] 郝红燕,张 杨,赵小莹,等. 卵巢早衰病理机制最新研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(12):103-106.
- [2] JANKOWSKA K. Premature ovarian failure[J]. Menopause Rev, 2017,16(2):51-56.
- [3] GHAHREMANI - NASAB M, GHANBARI E, JAHANBANI Y, et al. Premature ovarian failure and tissue engineering [J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(5):4217-4226.
- [4] CORDTS EB, CHRISTOFOLINI DM, DOS SANTOS AA, et al. Genetic aspects of premature ovarian failure: A literature review[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2011, 283(3):635-643.
- [5] EDEY KA, RUNDLE S, HICKEY M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5(5):CD008830.
- [6] NIGAM A, PRAKASH A, SHARMA S, et al. Premature Ovarian Failure - An Unusual Manifestation of Systemic Sclerosis [J]. J Hum Reprod Sci, 2017, 10(1):58-60.
- [7] 何晓霞. 还经煎治疗肾精不足证卵巢早衰临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(20):102-104.
- [8] 朱梦蝶,崔 彬,林文君,等. 二仙汤加减治疗卵巢功能早