

中医治疗肾阳虚不孕症用药规律的现代文献挖掘

吴玉琴, 喻嵘, 刘秀, 谭艳, 高懿秋

(湖南中医药大学, 湖南长沙 410007)

摘要:【目的】探讨现代文献中不孕症肾阳虚证的中药用药规律。【方法】检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文科技期刊数据(VIP)3个数据库中近20年来中医治疗不孕症肾阳虚证的文献,建立不孕症方药数据库,采用中医传承计算平台(V3.0)进行相应的中药用药频次分析、性味归经分析、中药功效分析、核心药物分析、组方关联分析与聚类分析等。【结果】共纳入205首复方,涉及中药308味,总用药频次为2 456次。单味中药用药频次最高的为当归,其次为菟丝子、香附、川芎、白芍、枸杞子、丹参等。治疗不孕症肾阳虚证多采用温性药及甘味药;药味主要归肝经,其次为肾经、脾经、心经、肺经等。中药功效频次统计分析显示共涉及16种功效,频次排前3位的为补虚类、活血化瘀类、理气类。共涉及核心药物9味,强关联药物组合16个,由此进一步推演出核心候选方共3首。【结论】临床治疗不孕症肾阳虚证应重视肝、肾、脾的调理;可大量选用补阴之药,以滋补阴血,再佐以补肾阳之药;可采用滋肾阴、补肾阳、养肝血、活血化瘀、疏肝理气等药物治疗。应善于“阴中求阳”,选用滋肾阴、补肾阳、养肝血、活血化瘀、疏肝理气往往能取得较好的疗效。

关键词: 不孕症; 肾阳虚证; 滋肾阴; 补肾阳; 养肝血; 活血化瘀; 疏肝理气; 用药规律; 文献研究

中图分类号: R271.14

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)11-2541-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.11.043

Modern Literature Mining of Medication Rules for Chinese Medicine

Treatment of Kidney Yang Deficiency Type of Infertility

WU Yu-Qin, YU Rong, LIU Xiu, TAN Yan, GAO Yi-Qiu

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007 Hunan, China)

Abstract: Objective To investigate the medication rules for Chinese medicine treatment of kidney yang deficiency type of infertility. **Methods** The three databases of China Knowledge Network (CNKI), Wanfang, and VIP were retrieved to screen out the literature of Chinese medicine treatment of kidney yang deficiency type of infertility in recent 20 years. Database of prescriptions for infertility was established, and then the analysis of the herbal medication frequency, herbal properties and flavors and meridian tropism, herbal actions, core herbs and herbal association rules as well as the clustering analysis was carried out on Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V3.0). **Results** A total of 205 compound prescriptions were included, involving 308 herbs, with a total frequency of 2 456 times. Radix Angelicae Sinensis had the highest medication frequency, and then followed by Semen Cuscutae, Rhizoma Cyperi, Rhizoma Chuanxiong, Radix Paeoniae Alba, Fructus Lycii and Radix Salviae Miltiorrhizae. Warm and sweet herbs were mostly used for the treatment of kidney yang deficiency of infertility, and the herbs were mainly attributed to the liver meridian, followed by the kidney, spleen, heart and lung meridians. The frequency analysis of the herbal actions showed that the included herbs can be classified into 16 categories, and the top 3 categories were herbs for replenishing deficiency, herbs for activating blood and resolving stasis, and herbs for regulating qi. A total of 9 core herbs were obtained, and 3 core candidate formulas were derived from 16 strongly-associated herbal combinations. **Conclusion** For the clinical treatment of infertility with kidney yang deficiency syndrome, more attention should be paid on the regulation of the liver, kidney and

收稿日期: 2020-12-25

作者简介: 吴玉琴(1996-),女,在读硕士研究生; E-mail: 1906661905@qq.com

通讯作者: 喻嵘,女,教授,博士研究生导师; E-mail: yuron@21.cn.com

基金项目: 国家重点研发计划项目(编号: 2018YFC1704300)

spleen; a large number of yin tonics can be used to nourish yin and blood, and kidney-yang tonics can be used as the adjuvant herbs; the primary herbs for the treatment of infertility are herbs for nourishing kidney yin, replenishing kidney yang, nourishing liver blood, activating blood and resolving stasis, and soothing liver and regulating *qi*. Following the principle of replenishing yang from nourishing yin, the application of therapies for nourishing kidney yin, replenishing kidney yang, nourishing liver blood, invigorating blood and resolving stasis, and soothing liver and regulating *qi* can achieve satisfactory efficacy.

Keywords: infertility; kidney yang deficiency syndrome; nourishing kidney yin; replenishing kidney yang; nourishing liver blood; invigorating blood and resolving stasis; soothing liver and regulating *qi*; medication rules; literature research

不孕症指配偶双方未采取避孕措施,有规律性生活至少12个月但未能成功妊娠^[1]。女性不孕症的病因主要有输卵管性不孕、子宫体病变、子宫颈病变、先天发育畸形、排卵障碍等^[2]。现代医学治疗不孕症根据病因一般予以手术或药物治疗,亦可采用现代辅助生殖技术,但后者存在治疗费用昂贵、手术并发症较多以及药物治疗效果不理想等缺点^[3]。中医治疗不孕症具有一定特色且疗效肯定。中医较早就对不孕症有一定的认识,早在《易经·爻辞》中就有“妇孕不育”“妇三岁不孕”等关于不孕症的记载。在中医古籍中,有关不孕症的病名有“不孕”“无子”“绝产”“全不产”“断续(又称断绪)”等。如《素问·骨空论》云:“督脉者……此为病……其女子不孕”。《千金方·卷二》记载:“妇人立身已来全不产,及断绪久不产三十年者”,将不孕分为全不产和断绪,前者为现代医学中的“原发性不孕”,后者则相当于“继发性不孕”。中医认为,不孕症的病因多与肾虚、瘀血、痰湿等有关,其辨证论治也多从肾虚、痰、瘀、郁等方面考虑^[4]。中医治疗不孕症的历史悠久,历代医家诊治不孕症各有建树,经验丰富。以下采用数据挖掘的方法对近20年发表的有关中药治疗肾阳虚不孕症的文献进行分析,探讨现代医家采用中药治疗不孕症肾阳虚证的用药规律,以期对不孕症的临床治疗用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选 检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文科技期刊数据(VIP)3个数据库中2000年1月至2020年1月发表的关于不孕症肾阳虚证中医诊治经验或临床观察

等文献。纳入文献符合以下要求:①纳入文献的患者需确诊为不孕症,包括原发性不孕症和继发性不孕症;②患者的中医诊断为不孕症肾阳虚证;③患者的治疗采用内服方剂且有效,方药记录完整。排除以下文献:①文献中的患者未确诊为不孕症;②不孕症患者的中医诊断为非肾阳虚的其他证型;③患者的治疗未采用内服方剂,或疗效不明;④方药记录不完整。

1.2 数据规范与录入 对纳入文献的复方中的单味中药由专人依次输入Excel 2019表格中,建立中医治疗不孕症肾阳虚证方药数据库,并由第二者进行数据的核对。复诊处方若与初诊处方一致,则只录入初诊方;复诊处方若有加减变化且阐明有效,亦可纳入。根据2015年版《中华人民共和国药典:一部》对方用药的名称进行规范化处理,如将“麸炒白术”“炒白术”统一规范为“白术”,将“延胡”“元胡”“玄胡”统一规范为“延胡索”等。

1.3 数据的统计分析 数据的统计分析采用中国科学院自动化研究所验证的中医传承辅助平台(V2.0)的升级版——中医传承计算平台(V3.0)。首先将数据导入中医传承计算平台(V3.0),再进行相应的数据分析,通过中医传承计算平台中数据分析系统模块进行统计分析与用药规律的挖掘,其中包括单味中药的频次分析、性味归经分析、中药功效分析、核心药物分析、关联分析、聚类分析等。

2 结果

2.1 治疗不孕症肾阳虚证单味中药频次分析 共筛选得到205首处方,涉及中药308味,总用药频次为2 456次。单味中药用药频次最高的为当归,

其次为菟丝子、香附、川芎、白芍、枸杞子、丹参等。用药频次 > 30 次的中药分布情况见表 1。

2.2 治疗不孕症肾阳虚证处方中药性味归经分析 筛选得到 205 首处方, 308 味中药, 总用药频次为 2 456 次。温性药使用频次最多, 达 880 次, 其次为平性药、寒性药等; 甘味药使用频次最多, 达 1 250 次, 其次为苦味药、辛味药等; 归肝经药的使用频次最多, 达 1 520 次, 其次为归肾经、脾经、心经、肺经等。治疗不孕症肾阳虚证处方中药的性味归经分析雷达图见图 1。

2.3 治疗不孕症肾阳虚证处方中药功效统计分析 对数据库中总用药频次为 2 456 次的 308 味中药采用中医传承计算平台进行中药功效频次统计分析。共涉及 16 种功效, 将频次居前 10 位的功效分类进行统计, 其中补虚类(1 004 次)、活血化瘀类(364 次)、理气类(149 次)居前 3 位。见图 2。

表 1 治疗不孕症肾阳虚证处方中用药频次 > 30 次的单味中药分析

Table 1 Distribution of herbs in the prescriptions for kidney-yang deficiency type of infertility with the medication frequency over 30 times

序号	药物	频次 (次)	频率 (%)	序号	药物	频次 (次)	频率 (%)
1	当归	148	6.02	10	熟地黄	50	2.03
2	菟丝子	108	4.39	11	茯苓	50	2.03
3	香附	78	3.17	12	淫羊藿	43	1.75
4	川芎	73	2.97	13	女贞子	41	1.66
5	白芍	72	2.93	14	桃仁	40	1.62
6	枸杞子	71	2.89	15	山药	37	1.50
7	丹参	64	2.60	16	柴胡	36	1.46
8	甘草	53	2.15	17	白术	35	1.42
9	赤芍	51	2.07	18	巴戟天	33	1.34

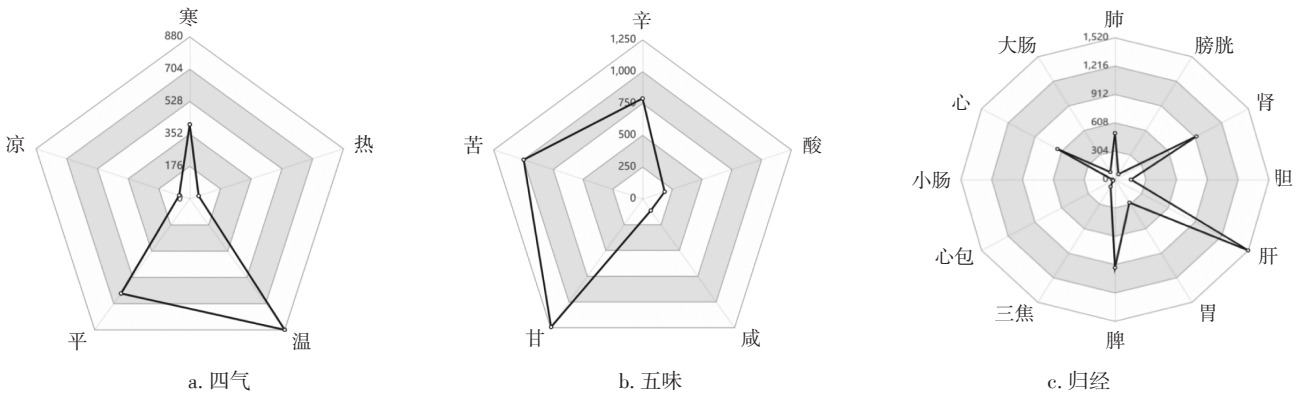


图 1 治疗不孕症肾阳虚证处方中药性味归经分析的雷达图

Figure 1 Radar map of the properties, tastes and meridian tropism of the herbs in the prescriptions for kidney-yang deficiency type of infertility

2.4 药物组合分析 支持度个数是指药物组合在所选处方中出现的频次, 置信度体现的是药物之间的关联性。由于本数据库涉及的中药共 308 味, 故将支持度个数设置为 40, 即药物组合出现在处方的频率大约在 12.9% 左右; 置信度设置为 0.5, 即出现某味药物后紧接着出现其他药物的概率在 50% 以上, 以体现核心药物。结果共得到核心药物 9 味, 12 个药物组合方式。将分析得到的 12 个药物组合按照频次由大到小的顺序进行排列, 结果见表 2; 核心药物网络展示图见图 3。

2.5 组方药对的关联规则分析 基于关联规则分析的方剂组方药对分析结果显示, 置信度在 0.5 以上的关联规则有 16 个, 结果见表 3。

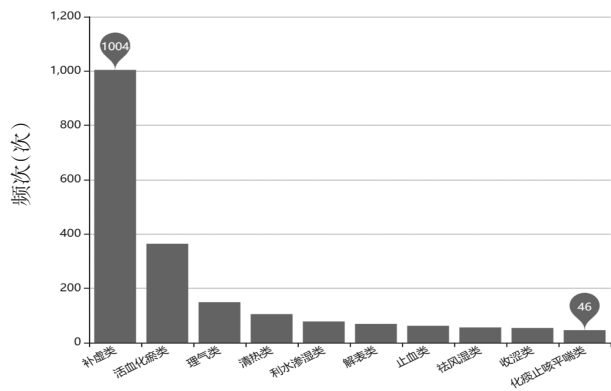


图 2 治疗不孕症肾阳虚证处方中药的功效频次统计分析
Figure 2 Analysis of the therapeutic actions of the herbs in the prescriptions for kidney-yang deficiency type of infertility

表2 治疗不孕症肾阳虚证处方中药的核心药物组合
Table 2 Core herbal combinations in the prescriptions for kidney-yang deficiency type of infertility

序号	药物模式	出现频次(次)
1	当归, 菟丝子	75
2	当归, 川芎	66
3	当归, 白芍	61
4	当归, 枸杞子	58
5	菟丝子, 枸杞子	57
6	当归, 香附	56
7	当归, 丹参	46
8	菟丝子, 白芍	45
9	当归, 菟丝子, 枸杞子	44
10	菟丝子, 香附	41
11	当归, 甘草	40
12	当归, 熟地黄	40

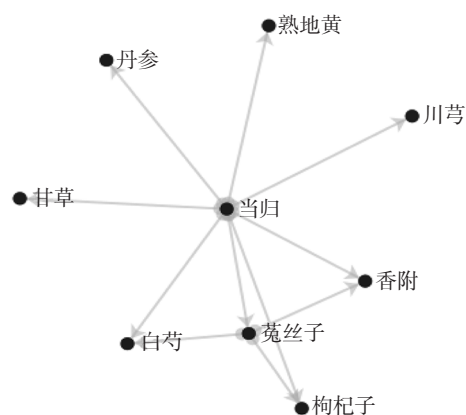


图3 治疗不孕症肾阳虚证处方中药的核心药物网络展示图
Figure 3 Network diagram for the core herbs in the prescriptions for kidney-yang deficiency type of infertility

2.6 核心组方的聚类分析 基于K均值算法和回归模型,选择聚类个数为3,提取组合,得到核心组合3个。组合1包含的药物有菟丝子、当归、枸杞子、白芍、覆盆子;组合2包含的药物有当归、川芎、赤芍、菟丝子、香附;组合3包含的药物有当归、菟丝子、香附、白芍、丹参。方剂聚类图见图4。图4中分类较清晰,重叠少,说明此3个核心组合方剂分类清晰,聚类明显。

3 讨论

本研究共纳入205首治疗不孕症肾阳虚证的处方,数据经中医传承计算平台处理后,统计得到中药共308味,总频次2456次,其中应用频次较高的药味有当归,其次为菟丝子、香附、川芎、

表3 治疗不孕症肾阳虚证处方中药的药对关联规则分析
(置信度 ≥ 0.5)

Table 3 Association rule analysis of herbal pairs in the prescriptions for kidney-yang deficiency type of infertility

序号	关联规则	置信度
1	川芎 → 当归	0.92
2	白芍 → 当归	0.85
3	熟地黄 → 当归	0.83
4	枸杞子 → 当归	0.82
5	枸杞子 → 菟丝子	0.80
6	菟丝子, 枸杞子 → 当归	0.77
7	当归, 枸杞子 → 菟丝子	0.76
8	甘草 → 当归	0.75
9	丹参 → 当归	0.73
10	香附 → 当归	0.72
11	菟丝子 → 当归	0.69
12	白芍 → 菟丝子	0.62
13	当归, 菟丝子 → 枸杞子	0.59
14	香附 → 菟丝子	0.53
15	菟丝子 → 枸杞子	0.53
16	当归 → 菟丝子	0.51

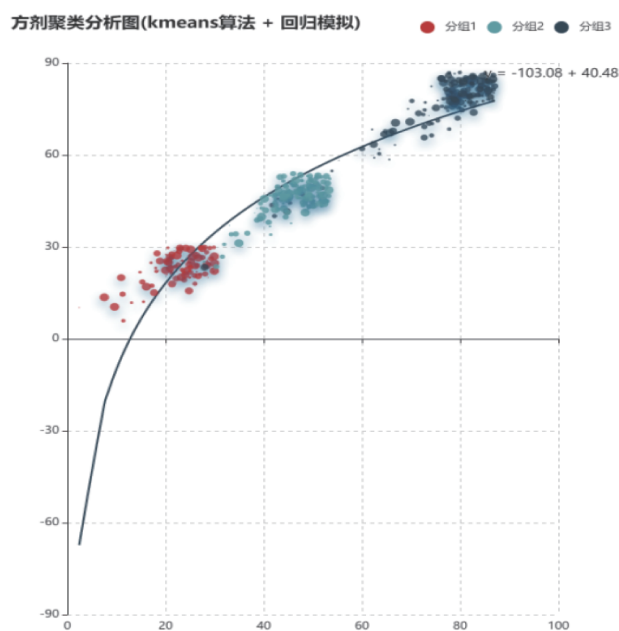


图4 治疗不孕症肾阳虚证药物核心组合的聚类分析
Figure 4 Cluster analysis for the core herbal combinations in the prescriptions for kidney-yang deficiency type of infertility

白芍、枸杞子、丹参等。中药功效频次统计分析结果提示,近20年来治疗不孕症肾阳虚证多应用补虚类、活血化瘀类、理气类药物。有研究表

明, 不孕症中医证候中出现频率最多的为肝郁肾虚证、肾虚血瘀证、气滞血瘀证^[5], 这与本研究由前3位中药功效统计衍化得到的滋补肝肾、活血化瘀、疏肝理气等治法相契合。

治疗不孕症肾阳虚证中药的性味分析结果显示, 温性药与甘味药的使用频次最高。温性药一般具有温里散寒、温阳、暖肝、温通经络等作用, 甘味多具有补益、和中等作用, 可以治疗不孕症的虚证、寒证等常见证候。药物归经分析结果显示, 归肝经的药味最多, 其次为归肾经与脾经。陈自明在《妇人大全良方·调经门》记载: “女子以血为本”。肝主藏血, “女子以肝为先天”(叶天士《临证指南医案》)。《景岳全书·妇人规》突出了月经与孕育的关系, 提出“妇人所重在血, 血能构精, 胎孕乃成”及“妇人之病, 当以经血为先”“经调则子嗣”等观点。女性属阴, 以血为主, 血虚则不孕。肾主生殖, 历代医家多从肾论治不孕症。《傅青主女科》云: “治法必须大补肾水而平肝木, 木旺则血旺, ……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。”傅青主从肾阴阳水火出发, 提出补血以生精, 益气以生精。治疗不孕症肾阳虚证药味归肝经最多, 其次为肾经, 符合女子生理特点。

核心药物组合分析共得到核心药物9味, 分别是当归、熟地黄、白芍、菟丝子、枸杞子、川芎、丹参、香附、甘草。当归甘温质润, 长于补血, 为补血之圣药, 在补血之余有活血之功。现代药理研究结果表明当归主要成分为当归多糖, 当归多糖改善造血功能的作用机制与促进造血细胞的分化和增殖, 对造血微环境形成刺激并促进其释放造血生长因子, 最终促进造血细胞生成等有关^[6]。熟地黄有补血滋阴、益精填髓之功。申文玲等^[7]的研究发现, 在骨髓造血干细胞的增殖分化过程中, 熟地黄水提液可加速红细胞的增殖以及促进血红蛋白水平的提高, 有效恢复机体造血功能。白芍有养血敛阴之功效, 配伍熟地黄、当归可加强补血养血之功效。《傅青主女科·种子》提及血虚不孕: “谓血藏于肝, 精涵于肾, 交感乃泄肾之精, 与血虚何与? 殊不知肝气不开, 则精不能泄, 肾精既泄, 则肝气亦不能舒。以肾为肝之母, 母既泄精, 不能分润以养其子, 则木燥乏

水, 而火且暗动以铄精, 则肾愈虚矣”。由此可见中医治疗不孕症血虚证当用补血活血养血之法。菟丝子有补益肝肾之功。药理研究结果表明, 菟丝子的活性成分总黄酮^[8]的作用主要表现在生殖系统、心血管系统、免疫、保肝、抗氧化等方面, 具有促排卵、调节激素分泌、促进睾丸发育和精子形成、改善学习认知能力、抗氧化、抑制细胞凋亡、促进成骨细胞增殖、缓解痛经等多方面作用。枸杞子入肝、肾经, 有滋补肝肾、益精明目之功效。现代药理研究^[9]显示枸杞多糖、多酚及类胡萝卜素类是枸杞子中的主要活性成分。枸杞子可能通过刺激人体内源性因子来增加抗氧化活性, 提升抗氧化酶的活力, 减少脂质过氧化物的发生, 保护肝细胞膜, 提高机体能量储备, 有利于抵御外来物质对肝脏的损害。川芎具有活血行气之功效。现代药理研究^[10]表明川芎生物碱具有脑保护作用, 包括抑制脑缺血再灌注损伤、抗偏头痛、保护神经、抑制血栓形成和血小板聚集、抗心肌缺血及抑制子宫平滑肌收缩等作用。丹参善治血分病, 可活血祛瘀, 去滞生新, 调经顺脉。现代药理研究^[11]表明丹参酮类化合物具有显著的心脑血管保护作用和抗肿瘤作用, 此外还具有抗菌、抗炎等多种药理作用。香附疏肝解郁, 理气宽中, 被称为“血中之气药”。现代药理研究结果^[12]显示香附主要作用于中枢神经系统、心脑血管系统、消化系统, 可松弛子宫平滑肌, 具有雌激素样作用及抗抑郁、降低血糖血脂、抗炎抗菌、抗肿瘤等作用。甘草被誉为“国老”, 具有补脾益气, 调和诸药之功。从核心药物分析的结果可知, 治疗不孕症肾阳虚证的方剂应用大量补阴之药, 以滋补阴血, 化生阳气, 再佐以补肾阳之药, 以达到“阴中求阳”。

基于关联规则的组方规律分析共得到16组强关联药物组合。治疗不孕症的常用药对“川芎与当归”可气血兼顾, 推动气血生成与运行; “白芍与当归”, 二者相须为用, 加强补阴血之功效; “熟地黄与当归”, 熟地黄补血滋阴并益精填髓, 当归补血养血。以上常用药对中的川芎、当归、熟地黄、白芍为补血基础方“四物汤”的组成, 因此这几个药对重在滋补阴血。枸杞子与菟丝子皆为补肾填精之常用药, 用于治疗肾阳虚不孕症可相得益彰。

基于K均值算法的方剂组方规律的聚类分析共得到治疗不孕症的3首核心组方,其余方剂大多可由此3首类方化裁加减而成。核心方1(菟丝子,当归,枸杞子,白芍,覆盆子)中的当归味甘而辛,既善补血,又长于活血行滞;白芍味酸,主入肝经,偏益肝之阴血,常与当归相须为用以加强补血之功;菟丝子辛以润燥,甘以补虚,为平补阴阳之品,补肾阳,益肾精;枸杞子入肝肾经,长于滋肾精,补肝血,《本草经疏·卷十二》言其“为肝肾真阴不足,劳乏内热补益之要药”;覆盆子甘酸温,主入肝肾,既能固精,又能补益肝肾,常与枸杞子、菟丝子配伍相用以共奏补肾养精之效。核心方1全方药物重在滋补阴血以加强肾中阳气化生,同时可补肾填精之效,为治疗肝肾亏虚、精元不固等不孕症的有效方剂。核心方2(当归,川芎,赤芍,菟丝子,香附)中的当归补血活血;川芎活血行气,为血中之气药,性善行窜,善通达气血,为妇科活血调经之要药;赤芍苦寒,入肝经血分,善清泻肝火,泻血分郁热,常与当归、川芎配伍为用,可治血滞闭经不孕等证;香附辛香行散,主入肝经,以疏肝解郁、调经止痛,被李时珍誉为“妇科之主帅,气病之总司”;菟丝子补肾益精。核心方2全方共奏补血活血,行气化瘀之功,可用治气滞血瘀之不孕症。核心方3(当归,菟丝子,香附,白芍,丹参)中的当归、白芍补肝血;香附理气;丹参苦泄,归心肝经,主入血分,功善活血化瘀,调经止痛,《本草纲目·三十四卷》谓其能“破宿血,补新血”;菟丝子补肾益精。核心方3全方共奏补肝益肾,调经助孕之功,治疗肾阳虚为主夹杂气滞血瘀之不孕症有显效。

综上所述,基于中医传承计算平台(V3.0)对中医治疗不孕症肾阳虚证的处方进行的药物与组方规律分析结果提示,临床治疗不孕症应重视

“肝、脾、肾”的调理,可大量选用补阴之药以滋补阴血,使肾中阳气得以化生,再佐以补肾阳之药,以达到“阴中求阳”之目的。采用滋肾阴、补肾阳、养肝血、活血化瘀、疏肝理气等药物治疗不孕症往往可取得较好的疗效。借助数据挖掘方法探讨现代中医临床治疗不孕症的有效方药的使用规律,可更好地指导中医临床治疗不孕症的辨证用药,为中医临床医师提供新的组方思路。

参考文献:

- [1] 陈子江,刘嘉茵,黄荷凤,等.不孕症诊断指南[J].中华妇产科杂志,2019,54(8):505-511.
- [2] 武艳琪.中西医结合治疗月经不调不孕症的效果分析[J].深圳中西医结合杂志,2020,30(20):43-44.
- [3] 王丽梅,赵可宁.慢性输卵管炎性不孕的中西医研究近况[J].江西中医学院学报,2009,21(1):59-62.
- [4] 许淑怡,叶骞,叶平.古代医家对不孕症的认识[J].吉林中医药,2009,29(4):350-352.
- [5] 武颖,张莹,何军琴,等.900例不孕症患者中医体质与中医证候及相关因素的相关性分析[J].中国临床医生杂志,2020,48(10):1254-1258.
- [6] 毛宇,徐芳,邹云,等.当归多糖对造血功能的影响及其机制的研究[J].食品研究与开发,2015,36(8):122-126.
- [7] 申文玲,彭相君,于丽萍.熟地黄活性成分药理作用的相关研究[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(85):194.
- [8] 宋晓钰,姜玉婷.菟丝子总黄酮的药理作用及其治疗痛经的研究[J].医学信息,2020,33(8):29-31.
- [9] 王莎莎,张钊,陈乃宏.枸杞子主要活性成分及药理作用研究进展[J].神经药理学报,2018,8(6):53.
- [10] 蒲忠慧,代敏,彭成,等.川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展[J].中国药房,2020,31(8):1020-1024.
- [11] 董帅,王辉,谢治深.丹参功用本草考证及现代药理认识[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(11):152-155.
- [12] 潘少斌,孔娜,李静,等.香附化学成分及药理作用研究进展[J].中国现代中药,2019,21(10):1429-1434.

【责任编辑:贺小英】