

周亚平治疗多囊卵巢综合征用药规律探析

毛伟维¹ 郭齐² 周亚平¹ 王彰禹¹ 黄凤¹ 陶文华¹ 朱晓奕¹ 刘承东^{1*}

1 江苏大学附属医院中医内科 2 江苏大学医学院

DOI:10.12238/fcmr.v6i4.11031

[摘要] 目的: 基于中医传承辅助平台(V3.5)总结周亚平主任医师治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)的用药规律。方法: 收集江苏大学附属医院中医内科2014年5月至2022年5月,周亚平主任医师诊断为PCOS的患者医案处方1224首,通过平台中的“数据分析”模块和“方剂分析”模块对全部处方的药物频次、性味归经、药物功效、用药模式等进行分析。结果: 频次排名前10有陈皮、菟丝子、生地、当归、甘草、川芎、月季花、泽兰叶、防风、淫羊藿、鹿角片。药味以甘、辛、苦为主,药性以温、平为主,药物归经主要归为脾经、肝经、肺经、心经和肾经。药物功效以补虚类、活血化瘀类、解表类、理气类等为主。处方聚类分析发现,有3类核心组合。结论: 周亚平主任医师遣方用药以“补虚活血,解表理气”为根本原则,旨在补肾健脾,兼调肝、心、肺,标本兼治,充分发挥药物的功效。新发现的3类核心组合为治疗PCOS新组方开发提供线索和思路。

[关键词] 多囊卵巢综合征; 中医传承辅助平台; 数据挖掘; 周亚平; 用药规律

中图分类号: R197.4 文献标识码: A

Summarize the medication rules of Director Zhou Yaping in the treatment of polycystic ovary syndrome based on data mining

Weiwei Mao¹ Qi Guo² Yaping Zhou¹ Zhangyu Wang¹ FengHuang¹ Wenhua Tao¹

Xiaoyi Zhu¹ Chengdong Liu^{1*}

1 Department of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Hospital of Jiangsu University

2 School of Medicine, Jiangsu University

[Abstract] Objective: To summarize the medication rules of chief physician Zhou Yaping in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) based on The Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V3.5). Methods: A total of 1224 prescriptions of patients with PCOS diagnosed by chief physician Zhou Yaping in the Department of Traditional Chinese Medicine of the Affiliated Hospital of Jiangsu University from May 2014 to May 2022 were collected. Through the "Data Analysis" module and the "prescription analysis" module of the platform, the drug frequency, nature and taste, drug efficacy, and medication mode of all prescriptions were analyzed. Results: The top 10 most frequently included Tangerine bark, Dodder semen, Radix radix, Angelica sinensis, Glycyrrhizae radix, Ligusticum Chuanxiong, Chinese rose, Eupatorium rhizoma, Parwindula, Epimedium, and Staghorn tablets. The main medicinal flavor was sweet, spicy and bitter, the main medicinal properties were warm and flat, and the main meridians of the drugs were divided into spleen meridian, liver meridian, lung meridian, heart meridian and kidney meridian. The main effects of the drugs were tonifying deficiency, promoting blood circulation and removing blood stasis, relieving surface and regulating qi. Prescription cluster analysis found that there were 3 types of core combinations. Conclusion: Chief physician Zhou Yaping's prescription and medication is based on the basic principle of "tonifying deficiency and activating blood circulation, relieving surface and regulating qi", aiming at tonifying kidney and spleen, regulating liver, heart and lung, treating both symptoms and root causes, and giving full play to the efficacy of drugs. The newly discovered three types of core combinations provide clues and ideas for the development of new prescriptions for the treatment of PCOS.

[Key word] polycystic ovary syndrome; traditional Chinese medicine inheritance computer system; data mining; Zhou Yaping; Medication regularity

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是妇科门诊十分常见的生殖激素紊乱疾病,主要特征为排卵异常、雄激素水平升高、卵巢多囊样改变等,对5%-10%的育龄期女性产生影响^[1-3]。临床表现为多毛、月经不规律、痤疮、不孕和肥胖等,具有高度异质性^[4]。PCOS增加了2型糖尿病、冠心病和子宫内膜癌等远期并发症的风险^[5]。西医主要以调节卵巢功能、降低雄激素和提高内分泌功能等方式进行对症治疗,而中医以辨证施治以及个体化治疗,在疗效上存在一定的优势^[6]。

周亚平主任医师从夏桂成教授,擅长妇科疾病的中医治疗,临床疗效颇佳,尤其在PCOS的治疗中取得了显著的效果,并且在长期的诊疗过程中形成了自己独特的学术观点。中医传承辅助平台是对海量、无序的临床诊疗信息进行智能分析,挖掘其隐性含义,揭示数据之间的相关性^[7]。为此,本研究以回顾性研究的方法,整理收集临床上周亚平主任医师治疗PCOS的处方,借助中医传承辅助平台(V3.5),采用数据挖掘技术分析处方的性味、归经、频次、功效和关联规则等,探寻用药规律,发现隐性经验,以为临床治疗PCOS提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 处方来源

收集江苏大学附属医院中医内科2014年5月至2022年5月,周亚平主任诊治并诊断为PCOS的患者,严格按照纳入、排除标准进行筛选,总共涉及86位患者,共收集医案处方1224首。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照2018年制定的《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[8]中对PCOS的行业诊断标准。

(1) 月经稀发或闭经或子宫不规则出血。

(2) 高雄激素临床表现或高雄激素血症。

(3) 超声下卵巢PCOM。同时排除可能引起高雄激素和(或)排卵异常的疾病。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[9]。

(1) 肾阴虚证: 主症: ①月经初潮迟至或月经后期; ②月经量少、色淡、质稀薄或渐至停闭; ③月经周期紊乱、经量多或淋漓不净; ④婚后日久不孕。次症: 腰腿酸软, 头晕耳鸣, 手足心热, 形体瘦小, 面额痤疮, 唇周细须显现, 便秘溲黄, 舌红少苔或无苔, 脉细数。

(2) 肾阳虚证: 主症: ①月经初潮迟至或月经后期; ②月经量少、颜色淡、质稀薄或渐至停闭; ③月经周期紊乱、经量多或淋漓不净; ④婚后日久不孕。次症: 腰痛时作, 头晕耳鸣, 形体较胖, 面额痤疮, 性毛较浓, 小便清长, 大便时溏, 舌淡苔白, 脉沉弱。

(3) 痰湿证: 主症: ①经期错后; ②月经量少, 甚则停闭; ③带下量多; ④婚久不孕。次症: 形体肥胖, 面额痤疮, 四肢多毛, 头晕胸闷, 疲乏无力, 舌体胖大, 色淡, 苔厚腻, 脉沉滑。

(4) 气滞血瘀证: 主症: ①经期错后; ②月经量少, 甚则经

闭不孕; ③月经淋漓不净; ④经行有块。次症: 精神抑郁, 情怀不畅, 烦躁易怒, 面额痤疮, 性毛较浓, 甚可见颈背部、腋下、乳房下和腹股沟等皮肤皱褶部位出现灰褐色色素沉着, 胁肋胀满, 或胸胁满痛, 乳房胀痛, 乳晕周围体毛较长, 舌体暗红, 有瘀点或瘀斑, 脉沉弦涩。

(5) 肝经湿热证: 主症: ①月经稀发; ②月经量少甚则经闭不行; ③月经紊乱淋漓不断。次症: 带下量多色黄, 外阴瘙痒, 面部痤疮, 毛发浓密, 胸胁乳房胀痛, 便秘溲黄, 舌红苔黄腻, 脉弦或弦数。主症满足1项以上, 同时次症具备2项以上, 即可诊断为该证候。

1.3 纳入标准

(1) 符合上述关于PCOS的诊断标准;

(2) 临床处方资料记录全面、可靠、完整;

(3) 周亚平主任医师门诊患者并且严格按照医嘱服用中药。

1.4 排除标准

(1) PCOS患者除了服用周亚平主任医师的中药处方外还使用其他药物进行治疗;

(2) 并非治疗全程都在周亚平主任医师门诊的病例;

(3) 除了患有PCOS以外, 还伴有其他内分泌疾病的患者。

1.5 中药名的规范

参照2020年版《中华人民共和国药典》^[10]对所有药物的名称进行规范化处理, 将“粉葛根”与“葛根”统一为“葛根”, “生苡仁”与“炒苡仁”统一为“苡苡仁”, “炒柴胡”与“醋春柴胡”统一为“柴胡”, “法制水半夏”与“姜半夏”统一为“半夏”, “白芥子”改为“芥子”。如果因炮制方法、同一药材不同部位和药材的不同产地等原因影响中药功效, 如“生白术”与“炒白术”、“生白芍”与“炒白芍”、“瓜蒌皮”与“瓜蒌仁”、“怀牛膝”与“川牛膝”等, 则应保留其全名。

1.6 统计学方法

表1 高频药物(频次>400)统计表

序号	名称	频次	序号	名称	频次
1	陈皮	1123	9	防风	617
2	菟丝子	1008	10	淫羊藿	602
3	生地	949	11	鹿角片	486
4	当归	908	12	紫苏叶	476
5	甘草	899	13	炒白芍	472
6	川芎	886	14	怀牛膝	442
7	月季花	875	15	炒白术	414
8	泽兰叶	442			

将处方整理在Excel工作表中,根据中医传承辅助平台软件(V3.5)的整理要求录入数据,由双人校对录入数据,确保结果的可靠性。通过“数据分析”对周亚平主任医师治疗PCOS的全部处方进行统计分析,并且通过“方剂分析”对全部处方进行关联和聚类分析,结果以图、表形式呈现;经过多次调试,最终设置支持度为50%,置信度为0.9。

2 结果

2.1 频次统计

通过“频次统计”分析发现,共涉及129味药,使用频次前10的依次为陈皮、菟丝子、生地、当归、甘草、川芎、月季花、泽兰叶、防风、淫羊藿。使用频次大于400的共有15味药,见表1。

2.2 四气统计

根据“四气统计”对1224首处方进行药物的“四气”分析,发现温性药使用6748次,平性药使用2802次,寒性药使用472次,热性药使用114次,凉性药使用18次,见图1。

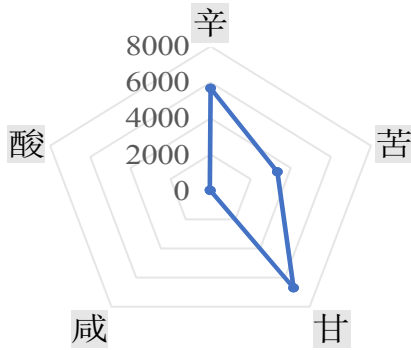


图1 四气雷达图

2.3 五味统计

五味分布中,甘味药出现频次最高为6697次,其次为辛味药,频次为5674次,再者为苦味药,频次为3332次,频次最少的为酸味和咸味药为37次和14次,见图2。

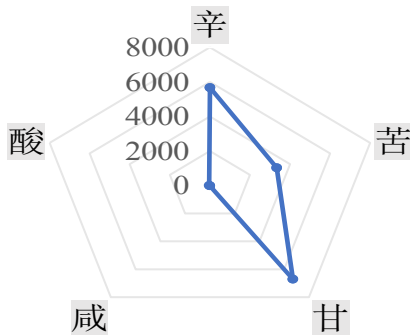


图2 五味雷达图

2.4 归经统计

归经统计发现归经主要归为脾经、肝经、肺经、心经和肾经,频次为6436次、6083次、3801次、3466次和2570次,见图3。

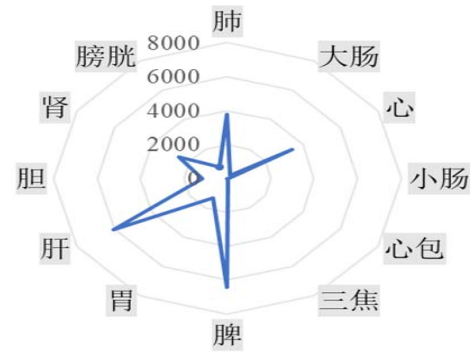


图3 归经雷达图

2.5 功效统计

药物功效统计分析发现,使用频次最高的为补虚类,随后为活血化淤类、解表类、理气类、利水渗湿类、清热类和温里类等,见图4。

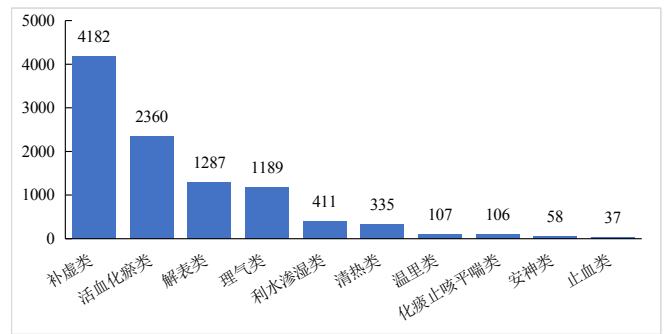


图4 排名前10的功效统计图

表2 处方中用药模式组合统计表

序号	药物模式	频次
1	陈皮,月季花	825
2	生地,当归	732
3	当归,月季花	725
4	当归,泽兰叶	692
5	菟丝子,当归,川芎	686
6	陈皮,生地,当归	683
7	生地,川芎	668
8	菟丝子,泽兰叶	628
9	陈皮,菟丝子,生地,月季花	617
10	陈皮,当归,川芎,月季花	612

2.6 用药模式分析

将“支持度个数”为612(支持度为50%),支持度表示药物出现的频次大于等于612次才统计出来,相应的支持度=支持度个数/总处方数*100%。通过“用药模式”分析发现,得到52个药物组合模式,排名前10的组合见表2。

2.7 规则分析

设置“置信度”为0.9,置信度表示箭头左侧药物出现时,箭头右侧药物出现的概率。通过“规则分析”对发现分析,共得出43个关联规则,排名前10的见表3。

表3 处方规则分析表

序号	规则	置信度
1	月季花→陈皮	0.94
2	菟丝子,生地,月季花→陈皮	0.94
3	陈皮,生地,月季花→菟丝子	0.93
4	菟丝子,川芎→当归	0.94
5	当归,川芎,月季花→陈皮	0.94
6	陈皮,川芎,月季花→当归	0.93
7	当归,川芎→陈皮	0.93
8	生地,当归→陈皮	0.93
9	生地,川芎→陈皮	0.93
10	陈皮,当归,月季花→川芎	0.9

2.8 核心组合

通过K均值聚类算法,对处方进行聚类分析,得到3类核心组合,见表4。网络图见图5。

表4 潜在药物组合

序号	核心组合	处方/首
1	陈皮,生地,菟丝子,当归,川芎	393
2	当归,陈皮,川芎,泽兰叶,菟丝子	435
3	陈皮,菟丝子,甘草,炒白术,生地	396

3 讨论

PCOS是育龄期女性常见的内分泌紊乱疾病,主要表现为月经失调、不孕、多毛、肥胖等症状^[11]。该病在中医学中并无记载,常根据其症状归属于“月经后期”、“闭经”、“不孕”等范畴^[12]。周亚平主任医师认为,脏腑功能正常,气血调和为正常

生理功能的基础,脾胃失调,肝气郁结,均会导致各脏器机能降低,亦导致卵泡发育异常。正如《妇人规·经不调》云:“故调经之要,贵在补脾胃以资血之源;养肾气以安血之室。”周亚平主任医师结合前人理论和自己的临证经验,遣方用药以“补虚活血,解表理气”为根本原则,旨在补肾健脾,兼调肝、心、肺,标本兼治。

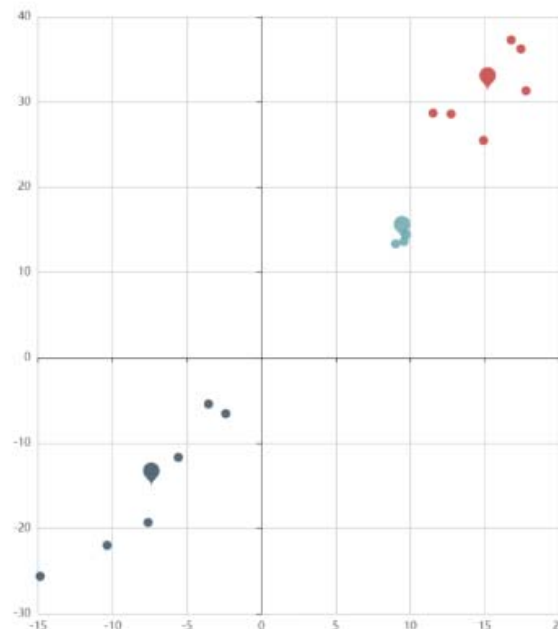


图5 药物聚类分析图

通过药物频次分析,发现周主任治疗PCOS的常用药物有陈皮、菟丝子、生地、当归、甘草、川芎、月季花、泽兰叶、防风、淫羊藿、鹿角片、紫苏叶、炒白芍、怀牛膝、炒白术。这些中药属于补益肾阴肾阳、健脾祛湿、温阳化湿、清热平肝、活血调经类中药。其中,菟丝子味甘辛,温补肾阳,入肝脾肾经,有填精助阳之效^[13]。现代药理研究表明,菟丝子具有类雌激素样作用,菟丝子总黄酮可以调节下丘脑-垂体-性腺轴功能,调控生殖激素的分泌,对卵泡的发育有重要作用^[14]。生地味甘苦,性寒,归心、肝、肺经,具有滋肾精益、活血化瘀、通利血脉之效。现代药理学研究表明,生地可促进糖原合成,降低葡萄糖-6-磷酸酶的活性,升高胰岛素,降低血糖,使糖代谢恢复正常^[15]。当归具有调经止痛、补气活血之效;川芎-当归配伍具有抗炎、抗氧化、抗凝血、抗凋亡等功效,可用于治疗月经病、异位妊娠、心血管疾病、神经系统疾病等^[16]。泽兰具有活血化瘀之效,可治疗月经不调和痛经^[17]。泽兰汤(包含泽兰-当归-白芍-甘草)对月经过少、闭经具有调节作用^[18]。淫羊藿和鹿角片具有滋补肾阳和强筋骨之效。研究表明,淫羊藿通过促进细胞凋亡、阻碍卵巢癌侵袭、转移,从而阻碍卵巢癌的发生发展^[19]。现代药理学研究表明怀牛膝、白术抗炎、抗肿瘤、免疫调节等功效^[20,21]。陈皮健脾解腻、止咳化痰,具有抗炎、抗癌、抗氧化等作用^[22]。甘草益气补中、缓和药性,

用于调和诸药。

从四气五味归经来看,药味以甘、辛和苦为主,药性以温、平为主,药物归经主要归为脾经、肝经、肺经、心经和肾经。中医学认为PCOS病因病机主要与肾虚、肝郁、脾虚、痰瘀等有关,与肾、肝、脾等脏腑功能失调密切相关^[23,24]。甘温皆属阳,甘温之品助养心阳,所以甘温药有温阳健脾祛湿之效^[25]。味甘补,味苦泻,苦与温结合,可泻寒湿。寒属阴,甘与寒相配可养心阴、降心火。味辛泻,辛甘发散为阳,辛温补肝阳。由此可见,周亚平主任医师在遣方用药时充分合理运用四气五味归经,使中药的配伍更加协调,药味相互配合,用药紧扣病位,切合病因病机,进而使人体阴阳之气平衡。

药物功效以补虚类、活血化瘀类、解表类、理气类等为主。中医认为妇科病多属虚证,多与肾密切相关^[26]。肝为经血之源,肝与肾相互协调方可使女性生殖功能正常运行^[27]。周主任认为PCOS病变核心在于本虚标实,本虚在肾,情志不遂,肝气郁结所致。故此,遣方用药以“补虚活血,解表理气”为根本原则,旨在补肾为主,兼调肝、心、脾,标本兼治。

通过“核心组合”对组方规律做进一步分析,挖掘出关联性较强的中药组合。根据聚类分析挖掘出3个潜在的药物组合,即核心组合1: 陈皮-生地-菟丝子-当归-川芎; 核心组合2: 当归-陈皮-川芎-泽兰叶-菟丝子; 核心组合3: 陈皮-菟丝子-甘草-炒白术-生地。其治疗效果有待临床进一步验证,这为治疗PCOS新组方开发提供线索和思路。

综上所述,本研究利用中医传承辅助平台对周亚平主任医师治疗PCOS的用药规律进行全面、系统、深入的挖掘,发现周亚平主任医师治疗PCOS以活血化瘀类、解表类、理气类、利水渗湿类和清热类中药,药性以温性、平性为主,归经主要归为脾经、肝经、肺经、心经和肾经,频次排名前10的陈皮、菟丝子、生地、当归、甘草、川芎、月季花、泽兰叶、防风、淫羊藿、鹿角片。遣方用药旨在补脾肾虚,兼调肝、心、肺,标本兼治,体现了扶正祛邪的学术观点。本研究还得到了3组新方,但仍需进行基础研究和临床研究加以证实。

[基金项目]

2022、2024年度江苏省中医药科技发展计划项目(MS2022149、MS2024143); 2022年度镇江市重点研发计划社会发展项目(SH2022085); 2022年镇江市“金山英才”医学领域高层次人才项目(JSYCBS202204); 2023年度镇江市重点研发计划社会发展项目(SH2023037)。

[参考文献]

[1]GLEICHER N, DARMON S, PATRIZIO P, et al. Reconsidering the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) [J]. Biomedicines, 2022, 10(7): 1505-1518.

[2]SIDDQUI S, MATEEN S, AHMAD R, et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS)[J]. J Assist Reprod Genet, 2022, 39(11): 2439-2473.

[3]JOSHI A. PCOS stratification for precision diagnostics and treatment[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1358755.

[4]KOLHE J V, CHHIPA A S, BUTANI S, et al. PCOS and Depression: Common Links and Potential Targets[J]. Reprod Sci, 2022, 29(11): 3106-323.

[5]LIU X, WANG L, ZUO X, et al. Women with PCOS with a History of Early Pregnancy Loss Show a Higher Risk of Gestational Diabetes Mellitus[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 6409-6416.

[6]毛伟维,刘承东,刘雪玲,等.多囊卵巢综合征病因病机及治疗的最新研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2023, 33(3): 198-205.

[7]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.

[8]中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, Chin J Obstet Gynecol, 2018, 53(1): 2-6.

[9]中华中医药学会发布. 中医妇科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 07.

[10]国家药典委员会编. 中华人民共和国药典一部2020年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 05.

[11]RODRIGUEZ PARIS V, WONG X Y D, SOLON-BIET S M, et al. The interplay between PCOS pathology and diet on gut microbiota in a mouse model[J]. Gut microbes, 2022, 14(1): 2085961.

[12]史莲花,韩宁,褚玉霞教授治疗多囊卵巢综合征经验[J]. 四川中医, 2004, (1): 1-3.

[13]刘亚芳,刘毅,丁婉悦,等. 菟丝子补肾药理作用研究进展[J]. 宜春学院学报, 2021, 43(9): 22-25.

[14]苗明三,彭孟凡,闫晓丽. 菟丝子总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 143-150.

[15]李阳,杨明炜. 黄连-生地药对对胰岛素抵抗3T3-L1脂肪细胞TNF- α 、IL-1 β 与IL-6分泌的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 817-821.

[16]李晓雨,李双凤,刘晓美,等. 当归-川芎药对的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(4): 1415-1326.

[17]辛卫云,苗明三. 泽兰的化学、药理及临床应用[J]. 中医学报, 2015, 30(3): 418-420.

[18]何晶莹. 柏子仁丸加泽兰汤治疗肾虚型月经过少的临床观察[D], 2012.

[19]李敏,刘芳媛,丁丹妮,等. 淫羊藿活性成分抗卵巢癌作用机制研究进展[J]. 中医药信息, 2024, (3): 71-76.

[20]朱厚均,马笃军,刘乐诗,等. 中药怀牛膝醇提物有效单体成分的定性定量研究[J]. 中医临床研究, 2024, 16(7): 55-61.

[21]李静,何牟,李玲,等. 白术挥发油化学成分及药理作用研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(3): 881-889.

[22]唐婷范,徐紫薇,李霞清,等.超声波辅助提取广陈皮黄酮的工艺优化及其抗氧化活性的研究[J].中国调味品,2024,49(3):15-19.

[23]张翌蕾,潘文,汪永娟.多囊卵巢综合征病因病机中西医研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(7):1004-1006.

[24]丁楠,周惠芳.周惠芳诊治多囊卵巢综合征经验拾萃[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(6):846-848.

[25]刘晓燕,崔亚东,田合禄.中医四气五味理论与脏腑补泻关系的探讨[J].世界中医药,2021,16(1):121-124+129.

[26]付晓君,门波.补肾化痰祛瘀法论治多囊卵巢综合征[J].

现代中医药,2021,41(4):53-57.

[27]杨帆,常惠,贾丽妍,等.中医治疗多囊卵巢综合征进展[J].辽宁中医杂志,2020,47(11):206-209.

作者简介:

毛伟维(1993--),女,汉族,江苏省人,初级检验师,研究方向:中医药。

***通讯作者:**

刘承东(1990--),男,汉族,江苏省人,住院医师,研究方向:中西医结合。