

引用:孟颖,代函芮,赵薇婷,徐佳,匡继林.基于数据挖掘技术探讨中药治疗输卵管炎性不孕的用药规律[J].湖南中医杂志,2023,39(8):36-41.

基于数据挖掘技术探讨中药治疗 输卵管炎性不孕的用药规律

孟颖¹,代函芮¹,赵薇婷¹,徐佳²,匡继林²

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 湖南中医药大学第二附属医院,湖南长沙,410005)

[摘要] 目的:基于数据挖掘法研究中药治疗输卵管炎性不孕(SI)的用药规律,为临床处方用药提供参考。方法:通过检索 2013 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊(VIP)等数据库中有关“中药”“输卵管炎性不孕”的文献,利用 Excel 2021 将中药种类进行分类及频数统计分析,并利用 SPSS 25.0、SPSS Modeler 18.0 等统计学软件对高频中药进行聚类分析、关联规则分析,最后利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物关联网络图。结果:搜集到治疗 SI 的各种有效中药方剂 147 首,用药以活血化瘀药为主,如赤芍、当归、丹参等;四气以寒性为主,五味以苦、辛为主,归经以肝、脾经为主;高频药物聚类分析得到 6 个药物组合、关联规则分析得到 15 个药物组合;药物关联网络提示关联性最强的中药组合为“三棱-莪术”。结论:SI 主要病机为瘀血阻滞、胞脉不通,治疗以活血化瘀通络为主,注意兼顾他证。

[关键词] 输卵管炎性不孕;中药;数据挖掘;用药规律

[中图分类号] R271.917.6 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.08.008

Medication rule of traditional Chinese medicine in treatment of salpingitis infertility:

A study based on data mining techniques

MENG Ying¹, DAI Hanrui¹, ZHAO Weiting¹, XU Jia², KUANG Jilin²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the medication rule of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of salpingitis infertility (SI) based on data mining techniques. Methods: The databases such as CNKI, WANFANG Data, and VIP were searched for articles on “traditional Chinese medicine” and “salpingitis infertility” published from January 1 st, 2013 to December 31 st, 2022. Excel 2021 was used to perform the classification of TCM drugs and the statistical analysis of frequency; SPSS 25.0 and SPSS Modeler 18.0 were used to perform cluster analysis and association rule analysis for high-frequency TCM drugs; Cytoscape 3.9.1 was used to construct a drug association network. Results: A total of 147 valid TCM prescriptions were obtained for the treatment of SI, and blood-activating and stasis-resolving drugs were mainly used, such as Radix Paeoniae Rubra, Angelica sinensis, and Salvia miltiorrhiza. Most drugs were cold in nature and had a bitter or pungent taste, and they mainly entered the liver and spleen meridians. The cluster analysis of high-frequency drugs obtained 6 drug combinations, and the

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2022JJ70108); 湖南省中医药科研计划项目(2020011)

第一作者: 孟颖,女,2022 级硕士研究生,研究方向:中医药防治不孕不育症

通信作者: 匡继林,女,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗妇科杂病, E-mail: kuangjilabc@tom.com

association rule analysis obtained 15 drug combinations. The drug association network showed that the TCM drug combination of Rhizoma Sparganii-Curcuma zedoaria had the strongest association. Conclusion: The main pathogenesis of SI is blood stasis and vascular obstruction of uterine collaterals, and activating blood, resolving stasis, and dredging collaterals are the main treatment methods, with consideration of other syndromes.

[Keywords] salpingitis infertility; traditional Chinese medicine; data mining; medication rule

不孕症是指女子未避孕、有规律性生活,并与配偶同居1年而未孕的疾病,是关乎全球育龄期女性的难题^[1]。不孕症分为输卵管因素、卵巢因素、宫腔环境因素等,其中由输卵管因素导致的精卵结合异常或运送障碍称为输卵管炎性不孕(salpingitic infecundity, SI)^[2]。随着生殖道感染、人工流产等宫腔操作的增多,SI患者数量日益增长,约占不孕症患者的30%~50%^[3-4],严重影响家庭及社会稳定。本病主要原因有:急慢性输卵管炎、输卵管积液、盆腔粘连、性传播疾病、子宫内膜异位症等^[5-6]。治疗方面,西医多采用抗生素、宫腹腔镜手术等对症支持治疗,对于输卵管完全阻塞患者则行辅助生殖技术等^[7]。但西医治疗存在着抗生素耐药、宫腔操作再感染以及输卵管通而不畅、再阻塞等弊端^[8]。中医药治疗具有多环节、多途径、毒副作用小、远期疗效可观等优点,近年来中医药在治疗SI方面积累了丰富的经验。本研究收集了中医药治疗SI的病例,并运用数据挖掘技术分析其用药规律,以期临床治疗不孕症提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索2013年1月1日至2022年12月31日于中国知网(CNKI)、万方数据(WANFANG DATA)、维普中文科技期刊数据库(VIP)等发表的中医药治疗SI的文献。检索方法:以万方数据为例,主题:(“中药”or“草药”or“中草药”or“中医”or“中医药”)*主题:(“输卵管性不孕”or“输卵管炎性不孕”or“输卵管阻塞性不孕”or“输卵管梗阻性不孕”)。

1.2 纳入标准 1)治疗对象均为经子宫输卵管造影检查提示至少一侧输卵管堵塞,或者通而不畅、欠通畅,或者出现输卵管积液或盆腔粘连^[9];2)文献中提供了完整的中药内服处方(包括组成及剂量),灌肠方、外敷方等不计入;3)同一研究团队使用相同处方的文献计为1篇,不重复录用;4)样本量≥30例且疗效确切。

1.3 排除标准 1)重复发表的文献;2)动物实验类研究文章、综述类文章、个案报道等;3)无相应对照、无明确结局指标,或具体疗效不明确的文献;4)以西医、针灸、灌肠、外敷、穴位注射、穴位贴敷、中成药等为主要治疗方式的文献。

1.4 数据规范 参照《中华人民共和国药典·一部》^[10]及《中药学》^[11]对同一药材的不同名称进行规范处理,例如“元胡”规范为“延胡索”,“炙山甲”“炒山甲”规范为“穿山甲”,“红藤”规范为“大血藤”等。同时规范药物功能分类和性味归经,如“微温”统一为“温”等。

1.5 数据处理 利用Excel 2021建立数据库并对主要证型及中药使用频次进行统计、整理及排序。利用SPSS 25.0对使用频次较高的药物进行系统聚类分析。利用SPSS Modeler 18.0软件中Apriori算法为基础对关联规则建立挖掘模型,并利用Cytoscape 3.9.1软件构建药物关联网络。

2 结果

2.1 检索结果 本研究共检索得到文献937篇,去除重复文献221篇后,通过标题和摘要初步删除文献325篇,通过全文删除文献244篇,最终纳入报告中药处方的147篇。具体检索及筛选流程见图1。

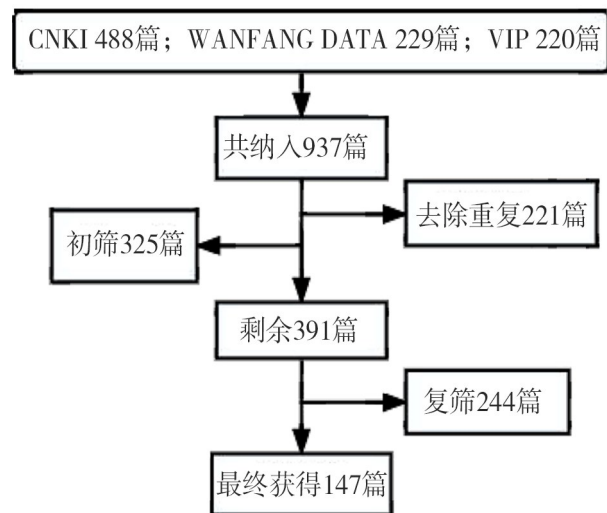


图1 文献检索流程图

2.2 中药使用频次分析 本研究 147 篇文献中共纳入中药 144 味,使用总频次为 1849 次。用药频次≥19 次的中药共 31 味(高频次),其中排名前 5 位的中药依次为赤芍(108 次,73.47%)、当归(89 次,60.54%)、丹参(82 次,55.78%)、路路通(82 次,55.78%)、桃仁(67 次,45.58%)。(见表 1)

表 1 高频中药使用情况(频次≥19 次)

序号	中药	频次/次	频率/%	序号	中药	频次/次	频率/%
1	赤芍	108	73.47	17	延胡索	36	24.49
2	当归	89	60.54	18	败酱草	35	23.81
3	丹参	82	55.78	19	桂枝	34	23.13
4	路路通	82	55.78	20	大血藤	34	23.13
5	桃仁	67	45.58	21	白芍	30	20.41
6	甘草	63	42.86	22	王不留行	29	19.73
7	香附	60	40.82	23	茯苓	27	18.37
8	川芎	57	38.78	24	黄芪	26	17.69
9	莪术	54	36.73	25	枳壳	25	17.01
10	三棱	50	34.01	26	党参	23	15.65
11	牡丹皮	44	29.93	27	薏苡仁	22	14.97
12	红花	40	27.21	28	连翘	21	14.29
13	皂角刺	40	27.21	29	白术	20	13.61
14	穿山甲	38	25.85	30	地龙	19	12.93
15	柴胡	37	25.17	31	黄柏	19	12.93
16	蒲公英	37	25.17				

注:频率(%) = 药物频次/处方总数×100%。

2.3 中药功效归类分析 以上高频药物根据药物的主要功效可分为 9 类,包括活血化瘀药、清热药、补虚药等,其中使用频次最高的为活血化瘀药,占 33.61%,以丹参、桃仁为代表;其次为清热药,占 22.11%。(见表 2)

表 2 中药功效归类分析

药物类别	频次/次	频率/%	代表药物
活血化瘀药	453	33.61	丹参、桃仁
清热药	298	22.11	赤芍、牡丹皮
补虚药	251	18.62	当归、甘草
理气药	85	6.31	香附、枳壳
祛风湿药	82	6.08	路路通
解表药	71	5.27	柴胡、桂枝
利水渗湿药	49	3.64	茯苓、薏苡仁
化痰止咳平喘药	40	2.94	皂角刺
平肝息风药	19	1.41	地龙

2.4 中药性味、归经分析 对高频中药的性味归经进行统计分析,结果显示四气以寒性为主,平、温性次之;五味以苦为主,辛、甘次之;归经以肝经为主,脾、心次之。(见图 2)

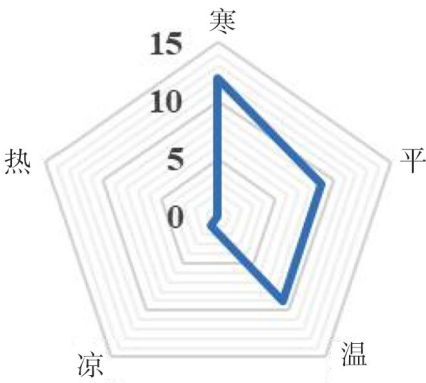


图 2-1 中药药性雷达图

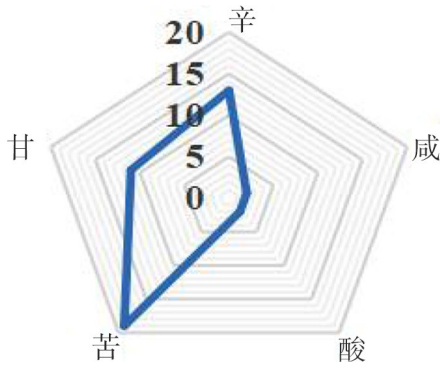


图 2-2 中药药味雷达图

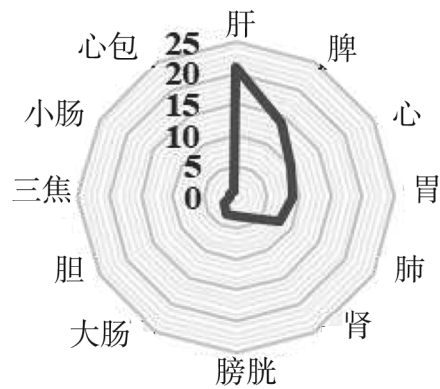


图 2-3 中药归经雷达图

图 2 中药性味、归经分布雷达图

2.5 高频中药聚类分析 利用 SPSS 25.0 对前 31 味高频次药物进行系统聚类分析,将聚类结果以谱系图的方式进行展示(见图 3)。并结合专业相关知识,当分为 6 类时,每一类中的药物组合关系较为合理,聚类效果最好(见表 3)。

2.6 高频中药关联规则分析 利用 SPSS Modeler 18.0 软件对高频药物进行关联规则分析,用 Apriori 建模,将支持度设为 15%,置信度设为 90%,得到强关联药物组合 15 个,结果见表 4,关联规则网络见图 4。

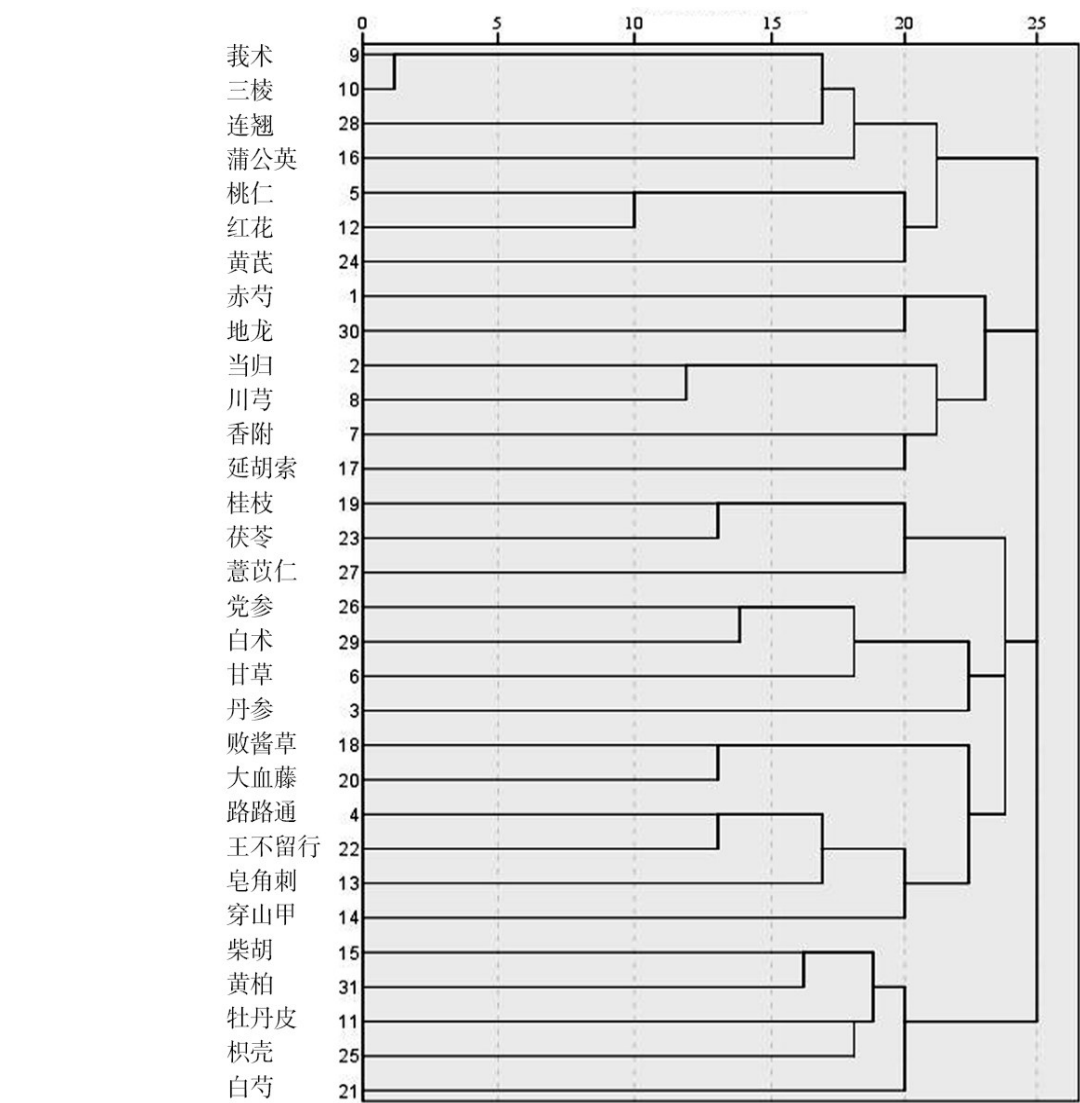


图 3 高频药物系统聚类谱系图

表 3 高频药物系统聚类结果

聚类	个数	中药	主要功效	聚类	个数	中药	主要功效
C1	7	莪术、三棱、连翘、蒲公英、桃仁、红花、黄芪	破血消积	C4	4	党参、白术、甘草、丹参	健脾益气
C2	6	赤芍、地龙、当归、川芎、香附、延胡索	行气活血	C5	6	败酱草、大血藤、路路通、王不留行、皂角刺、穿山甲	清热解毒、化瘀通络
C3	3	桂枝、茯苓、薏苡仁	化气利水	C6	5	柴胡、牡丹皮、枳壳、白芍、黄柏	理气和血

表 4 强关联药物组合

后项	前项	支持度/%	关联度/%	后项	前项	支持度/%	关联度/%
莪术	三棱	34. 01	96. 00	路路通	王不留行	19. 73	96. 55
莪术	三棱、路路通	24. 49	97. 22	莪术	丹参、三棱	19. 05	92. 86
三棱	莪术、路路通	24. 49	97. 22	莪术	三棱、桃仁	18. 37	96. 30
莪术	三棱、当归	24. 49	94. 44	当归	川芎、路路通	17. 01	96. 00
三棱	莪术、当归	23. 81	97. 14	桃仁	红花、路路通	16. 33	91. 67
当归	红花、赤芍	21. 09	90. 32	当归	红花、路路通	16. 33	95. 83
莪术	三棱、赤芍	21. 09	100. 00	当归	川芎、丹参	15. 65	91. 30
赤芍	川芎、桃仁	21. 09	90. 32				

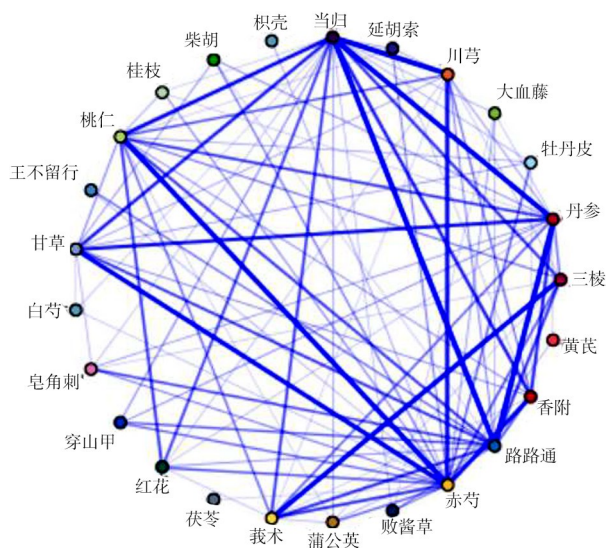


图4 高频药物关联规则网络

2.7 高频中药关联网络图 将上述关联规则分析得到的结果整理后导入 Cytoscape 3.9.1,构建药物关联网络图(见图5),可见关联性最强的中药组合为“三棱-莪术”,与关联规则分析结果一致。

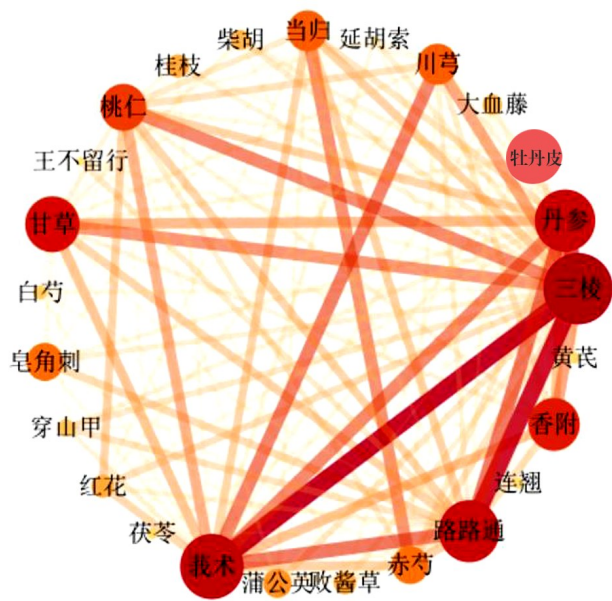


图5 高频药物关联网络

3 讨论

近年来,不孕症患者日趋增长,而输卵管问题又是导致不孕最主要的因素,所以研究 SI 的辨证论治和处方用药能在很大程度上改善患者临床症状、缩短治疗周期、提高受孕成功率,为广大患者带来福音。

中医学根据 SI 的临床表现可将其归于“癥瘕”

“无子”“断嗣”“妇人腹痛”等范畴^[12],本病病位位于“胞络”,病性虚实夹杂,多数医家认为其病机与瘀血密切相关,如《医宗金鉴》云:“或因宿血积于胞中,新血不能成孕……壅塞胞中而不孕。”由此可见,SI 的主要病机是“瘀血阻滞、胞脉不通”。无论是外侵之邪还是内生邪气,无论是寒热温凉还是有形无形,皆与血搏结于胞脉有关,导致“瘀血”生成。

本研究显示,治疗 SI 的高频药物主要为赤芍、当归、丹参,性味以苦、辛、寒为主,归经主要为肝、脾经。在中药五味中,辛味“能行、能散”,“走而不守”,具有“行气活血”的作用,如郭宇飞等^[13]通过研究证实,辛味可调节血液运行、抗血小板聚集。肝主藏血、主疏泄,“循股阴,入毛中,环阴器,抵小腹”,肝经又循行于盆腔位置,故而与输卵管关系密切。陈自明《妇人大全良方》云:“女子以血为本”,女性的经带胎产皆与血有关,肝调节疏泄气血的功能正常,则胞宫气血调达、胞络通畅,反之则导致气滞血瘀、胞脉不通。赤芍主清热凉血、散瘀止痛,现代药理研究提示其具有抗炎、抗血栓形成等多种作用^[14-15],尤其适用于盆腔炎等妇科炎症性疾病;当归作为四物汤中的主要组方成分,是妇科补血活血、调经止痛之要药,现代研究表明,当归多糖在血液系统疾病的治疗中起着重要的作用,不仅能促进造血细胞的生成,还能促进血液运行,防止斑块形成^[16];古人有云“一味丹参,功同四物”,实验研究证明丹参具有抗组织粘连及纤维化作用,对输卵管炎治疗效果明显^[17]。

基于聚类分析结果可以发现,C1、C2、C5、C6 类均以活血化瘀为主,都针对 SI 的主要病机进行治疗,然各有其特点。C1 以化瘀消积为主,代表药物为三棱、莪术、桃仁等,这一类 SI 患者病情较为严重,因炎症刺激、各种病原微生物上行性感染、经水逆流等因素导致输卵管积水、盆腔粘连,已经形成了“有形之积块”,三棱、莪术主攻破血消积,临床上常相须为用,两药配伍主要对女性生殖系统作用明显,临床用于各种妇科炎症、输卵管堵塞、子宫内膜异位症等的治疗^[18];C2 以疏肝理气为主,川芎、香附、延胡索均为行气止痛圣品,《医宗金鉴》云:“妇人从人,凡事不得专注,忧思、忿怒、郁气所伤。”妇人生理上常处于气有余而血不足的状态,气有余则易发生阻遏,进而导致血滞,血阻胞络则导致不孕;

C3 的主要中药为茯苓、薏苡仁,皆为利水渗湿药。现代药理提示茯苓可促进水液代谢、抗氧化^[19],薏苡仁除上述功效外,还能抗炎排脓,上清肺金之热,下能利胃肠之湿^[20],故而对输卵管炎、输卵管积脓均有一定疗效。C4 代表药物为党参、白术、甘草,均为健脾补气之品。久病耗伤气血津液,“气为血之帅”“气行则血行”,气虚则易导致血液运行不畅,停滞成瘀,若阻于胞络,则致不孕。在治疗 SI 时,配合健脾补气之品,补气之源,促进血、津、精的运行与输布。C5 以解毒通络为主,随着现代人饮食习惯的改变,嗜食肥甘厚味及生冷食品,易导致体内酿生湿热,用败酱草、大血藤、皂角刺等清热解毒、祛湿通络,胞络通畅则易受孕;C6 以理气和血为主,柴胡与白芍,散收结合,调理气血、调畅气机,适于平性体质。基于关联规则分析、药物关联网络结果表明,治疗 SI 支持度最高的组合为“三棱-莪术”,均为活血化瘀类药物。研究表明,“瘀”是贯穿本病始末的重要因素,治当活血化瘀、通经活络^[21],这也与以上的论述相契合。

本研究基于数据挖掘技术分析了近 10 年来中药治疗 SI 的用药规律,研究结果表明临床上 SI 的治法以活血化瘀为主,再佐以利水渗湿,或行气消积,或健脾补气等方药,均可有良好疗效^[22]。期望本研究结果可以为治疗 SI 提供新方向、新思路,为临床处方用药提供一定的依据。

参考文献

- [1] 姜文晶,刘红根,牟珍妮,等. 三阴三阳辨治不孕症的中医疗论模型构建[J]. 中华中医药杂志,2023,38(2):568-572.
- [2] 黄紫纯,匡继林,朱维昊. 通管方治疗宫腹腔镜术后输卵管性不孕患者的疗效及其对炎症因子、子宫动脉血流的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(12):1539-1543.
- [3] 吕秀玮,张翼,匡继林. 基于生物信息学联合网络药理学、分子对接法探讨通管丸治疗输卵管性不孕的机制研究[J]. 陆军军医大学学报,2022,44(19):2017-2025.
- [4] ZOU SE, JIN Y, KO Y L, et al. A new classification system for pregnancy prognosis of tubal factor infertility[J]. Int J Clin Exp Med, 2014,7(5):1410-1416.
- [5] 宋亚静,高星,管凤丽,等. 杜惠兰基于“通法”理论治疗输卵管性不孕经验[J]. 中华中医药杂志,2020,35(4):

1804-1807.

- [6] 林小娜,黄国宁,孙海翔,等. 输卵管性不孕诊治的中国专家共识[J]. 生殖医学杂志,2018,27(11):1048-1056.
- [7] 李佃芹. 宫腔镜输卵管疏通术对输卵管阻塞所致不孕症的影响[J]. 中国妇幼保健,2018,33(5):1108-1111.
- [8] 戴守方,戴芳芳,张丽晓,等. 输卵管再通术联合中药及理疗治疗阻塞性不孕临床效果研究[J]. 中国现代医学杂志,2021,31(15):42-47.
- [9] 张炜霖,潘雨贞,谢德聪. 基于数据挖掘谢德聪教授治疗输卵管炎性不孕的用药规律研究[J]. 云南中医中药杂志,2022,43(8):39-43.
- [10] 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,2020.
- [11] 钟赣生. 中药学[M]. 10 版. 北京:中国中医药出版社,2018.
- [12] 马常宝,游慧芳,陈菲艳,等. 银红方治疗瘀滞胞宫型输卵管阻塞性不孕症机制研究[J]. 中华中医药杂志,2021,36(7):4372-4375.
- [13] 郭宇飞,杨洪军,王燕平,等. 伞形科辛味中药抗血小板聚集的作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(12):1629-1631,1693.
- [14] 吴玲芳,王子墨,赫柯芊,等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(18):198-206.
- [15] 王霞,桑飞,郭鑫,等. 赤芍总苷对慢性盆腔炎大鼠炎症抑制作用及 NF- κ B 通路的调节作用研究[J]. 河北医药,2022,44(6):805-809.
- [16] 任伟钰,郑宜璠,张月梅,等. 当归多糖药理作用的研究进展[J]. 时珍国医国药,2020,31(10):2484-2487.
- [17] 谷风,沈祖泓,曾远强,等. 丹参注射液对输卵管炎大鼠输卵管组织 Smad_3mRNA 表达的影响[J]. 中国中医药科技,2015,22(5):500-501,503.
- [18] 秦翠梅,聂晓博,王炎. 基于 JAK 2/STAT 3 信号通路探讨三棱莪术及配伍干预大鼠子宫内膜异位症的配伍研究[J]. 中药药理与临床,2022,38(1):134.
- [19] 左军,祁天立,胡晓阳. 茯苓化学成分及现代药理研究进展[J]. 中医药学报,2023,51(1):110-114.
- [20] 林磊,宋建宇. 薏苡仁主治效用探析[J]. 上海中医药杂志,2016,50(5):63-64.
- [21] 王燕,肖盈盈,匡继林,等. 匡继林治疗输卵管阻塞性不孕经验[J]. 湖南中医杂志,2017,33(2):33-35.
- [22] 林晓琴,唐冬艳,周海燕,等. 中药治疗输卵管炎性不孕症的用药规律及潜在作用机制[J]. 广西医学,2022,44(17):1991-1997.

(收稿日期:2023-03-13)

[编辑:韩晗]