

裘氏妇科流派治疗多囊卵巢综合征的用药共性规律研究*

陆申奕^{1,2} 应 翱^{1,2} 李 慧^{1,2} 陈星蓓^{1,2} 王佳曦^{1,2} 王 洁^{1,2} 毛佩瑜^{1,2} 杨华娣^{1,2#}

1 浙江中医药大学附属第一医院 浙江 杭州 310006
2 浙江省中医院 浙江 杭州 310006

摘要 目的:运用数据分析研究浙江裘氏妇科流派治疗多囊卵巢综合征(PCOS)的用药共性规律,总结裘氏妇科诊疗PCOS的思路、方法,以传承裘氏妇科用药经验,为临床服务。方法:随诊在省内具有一定影响力的4位裘氏妇科传承人张萍青、王幸儿、吴燕平、张婷,规范采集并录入医案信息,建立名中医医案数据库,采用频数分析、关联规则分析等技术,对各位名中医的用药规律进行数据挖掘分析,并总结其间的共性规律。结果:PCOS临床常见证型包括肾虚血瘀证、肾虚痰湿证、肾虚痰瘀证。4位医家辨证论治,标本同治,重视补肾,并善用活血化瘀药、利水渗湿药。其中枸杞子-菟丝子药对是裘氏妇科治疗PCOS的常用共用药对。结论:4位裘氏妇科传承人治疗PCOS以“肾虚”“肝郁”“脾虚”为本,“痰”“瘀”为标,补肾虚、调肝健脾、化瘀血、涤痰湿,且善用药对。枸杞子-菟丝子药对为裘氏妇科的常用药对,继承了裘笑梅先生重用补肾治疗PCOS的学术思想。

关键词 数据挖掘 裘氏妇科 多囊卵巢综合征 用药规律

浙江裘氏妇科流派由全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师裘笑梅(1912—2001)创立,裘笑梅钻研历代中医古籍及近代名医著作,结合西医学理念,严谨思辨、守正出新、屡创验方。裘氏妇科流派创始至今薪火传承三代,积累了丰富的临床经验,是浙派中医妇科重要的学术流派之一,在 多囊卵巢综合征(PCOS) 诊治中用药独到并获得较好的临床疗效。本研究以浙江省内具有影响力的裘笑梅4位嫡传弟子治疗PCOS病例数据库为研究对象,采用数据信息挖掘技术,以频数分析、关联规则分析等运算方法,统计裘氏妇科治疗多囊卵巢综合征的证型分布、高频药物、性味、功效,分析关联药组,提炼流派共用药对,归纳出用药共性规律、诊治经验特点,以期更好地传承裘氏妇科流派学术精华,为多囊卵巢综合征的中西医诊治提供思路方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选取2021年1~12月随诊裘笑梅4位嫡传弟子(张萍青、王幸儿、吴燕平、张婷)门诊诊治的所有符合标准的多囊卵巢综合征病例。本研究经浙江中医药大学附属第一医院伦理委员会审查通过(伦理审批号:2021-K-342-01)。

1.1.1 诊断标准:西医诊断标准参照第九版《妇产科学》^[1]、《多囊卵巢综合征诊断》^[2]拟定:①月经稀发、闭经或不规则出血;②高雄激素的临床表现或雄激素血

症;③超声表现为多囊卵巢样改变;④排除其他可能引起高雄激素与排卵障碍的疾病。符合上述标准①、④,并且符合②、③中任意一项者。中医辨证分型标准根据《中医临床路径实用指南》^[3]及《中医妇科学》^[4]拟定,分为肾虚型、脾虚痰湿型、气滞血瘀型、肝经湿热型、肾虚血瘀型、肾虚痰湿型、肾虚肝郁型、肾虚痰瘀型8种证型。

1.1.2 纳入标准:①符合PCOS诊断;②未行手术治疗;③年龄20~40岁;④能够耐受中药口服治疗;⑤不伴有其他严重的器质性疾病、甲状腺功能亢进,心脑血管、肝肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者;⑥未经长时间其他治疗方案。

1.1.3 排除标准:①有子宫、卵巢、垂体等其他器质性疾病者;②妊娠或哺乳期妇女;③正在参加其他临床研究者。

1.1.4 剔除标准:①治疗过程出现其他严重疾病;②中药服用过程中出现严重并发症;③登记病例信息不完整;④多种治疗同时进行;⑤服药过程中妊娠妇女。

1.2 数据筛选及规范化处理:共计筛选出病例处方734份,其中张萍青420份、王幸儿82份、吴燕平26份、张婷206份(数据来源于2021年,受疫情影响,且吴燕平、王幸儿医师退休返聘出诊时间少,收集到的处方数较少)。运用Excel表录入病例处方资料,将处方中出现的药物按《中华人民共和国药典》(2020年版)^[5]及普通高等教育“十二五”国家级规划教材《中药学》^[6]进行药物名称规范化及功效、药性、药味分类。其中同一种药材的产地及炮制方法不同,但功能相同者,为避免频次降

* 基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2021ZB104)

通讯作者:杨华娣,E-mail:88mummy@163.com

低,影响关联结果,将其合并为一味药,如炒白术、生白术,均统一为白术等。

1.3 数据库建立:建立研究病例数据库,内容包括处方编号、姓名、年龄、就诊时间、证型、处方药物 6 个列变量。建立 1 个频数聚类分析数据库,将高频中药定义为列变量,用各自代码表示,以收集到的处方作为样本,若该处方出现该“中药”则录入“1”,若无则录入“0”。将处方中出现的所有中药建立 3 个子数据库:药物功效分类数据库、药性数据库、药味数据库。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,对药物频数、药物性味、药物功效分类、证型进行描述性分析。采用 SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 运算方法对药物进行关系关联分析并总结其中的用药共性规律,设置筛选最小支持度 40%,最小置信度大于 80%,最大前项为 1,得到处方中治疗多囊卵巢综合征的高频药对。

2 结果

2.1 证型频数分析:张萍青证型频数最高的为肾虚血瘀证,共出现 113 次,频数占比 26.90%(证型频数/该医家医案总数);王幸儿最高的为肾虚痰瘀证、肾虚血瘀证(频数相同),分别出现 21 次,频数占比 25.61%;吴燕平最高的为肾虚血瘀证,共出现 11 次,频数占比 42.31%;张婷最高的为肾虚痰瘀证,共出现 96 次,频数占比 46.60%。从频数分析,4 位医家处方中最高频的证型均为肾虚血瘀证、肾虚痰湿证、肾虚痰瘀证。

2.2 用药分析:根据证型频数分布,对 4 位医家诊治最高频的 3 种证型即肾虚血瘀证、肾虚痰湿证、肾虚痰瘀证进行用药规律研究,分别进行用药频数分析、性味分析、功效分析,并寻找期间的用药关联规则。

2.2.1 肾虚血瘀证用药分析:分述如下。

频数分析:张萍青共用药 106 种,累计用药频数 2211 次,其中频数最多的单味药是红枣,共 100 次,该药频率 1 为 4.52%(单味药用药频数/总体用药频数)、频率 2 为 88.50%(单味药用药频数/医案数);王幸儿共用药 66 种,累计用药频数 315 次,其中频数最多的单味药是当归,共 18 次,该药频率 1 为 5.71%、频率 2 为 85.71%;吴燕平共用药 46 种,累计用药频数 175 次,其中频数最多的单味药是当归,共 11 次,该药频率 1 为 6.29%、频率 2 为 100%;张婷共用药 94 种,累计用药频数 681 次,其中频数最多的单味药是赤芍,共 36 次,该药频率 1 为 5.29%、频率 2 为 90.00%。在频数前 10 的药物中,当归、丹参、菟丝子为 4 位医家较为常用的共用高频药物。

性味分析:参照《中药学》^[6]中的四气五味,对 4 位医家的医案用药依照凉、微寒、寒、大寒、微温、温、热、大热、平 9 种药性及酸、苦、甘、辛、咸 5 种药味进行性味

频数分析。分析结果显示,4 位医家用药药性均以温、平、微寒为主,药味均以甘、苦、辛味为主。

功效分析:根据《中药学》^[6]中药物所属功效,将本研究中所有药物分为 10 类,分别为解表药、清热药、化湿药、利水渗湿药、理气药、活血化瘀药、止咳化痰平喘药、收涩药、补虚药及其他类药。对 4 位医家的处方用药进行药效频数统计分析,在本证型中,4 位医家使用最多的药物均为补虚药及活血化瘀药,张萍青用药频率为 45.25% 及 18.61%,王幸儿用药频率为 31.73% 及 27.88%,吴燕平用药频率为 42.86% 及 10.86%,张婷用药频率为 23.75% 及 18.29%。

此外,张萍青、张婷使用清热药,用药频率分别为 9.16%、19.47%,使用较多的药物包括清热药中的赤芍、马鞭草等带有凉血祛瘀作用的药品,牡丹皮、知母等佐助药品,生地黄等具养阴生津作用的药品。王幸儿、吴燕平善用理气药,用药频率分别为 11.22%、14.29%,使用最多的药物分别为佛手、白蒺藜及香附、川楝子。

2.2.2 肾虚痰湿证用药分析:分述如下。

频数分析:张萍青共用药 120 种,累计用药频数 2188 次,其中频数最多的单味药是砂仁,共 84 次,该药频率 1 为 3.84%、频率 2 为 76.36%;王幸儿共用药 52 种,累计用药频数 238 次,其中频数最多的单味药是茯苓,共 15 次,该药频率 1 为 6.30%、频率 2 为 100.00%;吴燕平共用药 36 种,累计用药频数 86 次,其中频数最多的单味药是菟丝子、北沙参、黄芪,均分别使用 5 次,频率 1 均为 5.81%、频率 2 均为 100.00%;张婷共用药 74 种,累计用药频数 424 次,其中频数最多的单味药是覆盆子,共 23 次,该药频率 1 为 5.42%、频率 2 为 92.00%。在频数前 10 的药物中,菟丝子、荷包草、熟地、葛根、丹参为 4 位医家较为常用的共用高频药物。

性味分析:张萍青、吴燕平用药药性均以温、平、微寒为主,王幸儿用药药性占比最高为平、温、微温,张婷用药药性占比最高则为温、微寒、寒。4 位医家用药药味均以甘、苦、辛味为主。

功效分析:在本证型中,张萍青使用最多的药物为补虚药及清热药,其中清热药包含清热燥湿药,用药频率为 47.81% 及 11.72%。王幸儿使用最多的药物为补虚药及利水渗湿药,用药频率为 39.04% 及 17.53%。吴燕平使用最多的药物为补虚药及解表药,其中解表药包含具有升阳作用的药品,用药频率为 44.19% 及 13.95%。张婷使用最多的药物则为清热药及利水渗湿药,用药频率为 24.00% 及 17.18%。

此外,张萍青使用活血化瘀药,用药频率为 9.77%,使用较多的药品为丹参、鸡血藤、片姜黄。王幸儿使用理

气药,使用频率为 7.57%,使用较多的药品为香附、陈皮。吴燕平也使用利水渗湿药,用药频率为 8.14%,使用较多的药品为地肤子、茯苓。张婷使用补虚药,用药频率为 12.24%,使用较多的药品为菟丝子、枸杞子、白术、肉苁蓉。

2.2.3 肾虚痰瘀证用药分析:分述如下。

频数分析:张萍青共用药 111 种,累计用药频数 1656 次,其中频数最多的单味药是娑罗子,共 71 次,该药频率 1 为 4.29%、频率 2 为 85.54%;王幸儿共用药 53 种,累计用药频数 341 次,其中频数最多的单味药是当归、丹参,均分别使用 21 次,频率 1 均为 6.16%、频率 2 均为 100.00%;吴燕平共用药 41 种,累计用药频数 121 次,其中频数最多的单味药是当归,共 7 次,该药频率 1 为 5.79%、频率 2 为 100.00%;张婷共用药 95 种,累计用药频数 1663 次,其中频数最多的单味药是覆盆子,共 86 次,该药频率 1 为 5.17%、频率 2 为 89.58%。在频数前 10 的药物中,熟地、菟丝子、茯苓、丹参、当归、川芎、赤芍为 4 位医家较为常用的共用高频药物。

性味分析:在肾虚痰瘀证中 4 位医家用药药性均以温、平、微寒为主,用药药味均以甘、苦、辛味为主。

功效分析:在本证型中,张萍青、吴燕平、张婷使用最多的药物为补虚药及活血化瘀药,张萍青用药频率为 44.03% 及 17.11%,吴燕平用药频率为 35.00% 及 14.17%,张婷用药频率为 16.42% 及 18.64%。王幸儿使用最多的药物则为补虚药及清热药,用药频率为 35.19% 及 12.32%。

此外,张萍青也使用清热药,用药频率为 8.87%,使用较多的药品为赤芍、连翘、马鞭草。王幸儿、张婷使用利水渗湿药,使用频率分别为 12.32% 及 15.21%,王幸儿使用较多的药品为茯苓、荷包草、赤小豆,张婷使用较多的药品为茯苓、泽泻、车前子。吴燕平使用理气药,用药频率为 11.67%,使用较多的药品为佛手、玫瑰花、陈皮。

2.3 药物关联规则分析:分别将 4 位医家治疗 PCOS 的所有处方中使用频数前 30 位的药物作为研究对象,设置支持度≥40%,置信度≥80%,最大前项数设置为 1,得到两味药的药对关联规则,筛选出 4 位医家常用共同药对为枸杞子-菟丝子。其中张萍青支持度 43.57%,置信度 81.42%;王幸儿支持度 43.90%,置信度 100.00%;吴燕平支持度 61.54%,置信度 81.25%;张婷支持度 66.99%,置信度 86.23%。

3 讨论

PCOS 是育龄妇女最常见的内分泌疾病,PCOS 导致月经不调及排卵功能障碍、高雄激素血症或/及多毛、痤疮等临床高雄激素症状、超声下卵巢多囊样改变、胰岛

素抵抗,并导致远期相对未患病人群较高的心血管疾病、糖耐量受损、子宫内膜增生与癌症、阻塞性睡眠呼吸暂停、抑郁与焦虑等风险^[7]。目前西医治疗 PCOS 以降低雄激素、调整月经周期、改善胰岛素抵抗等对症治疗为主,存在一定的应用局限及副作用。中医应用整体观念、辨证论治的基本治疗理论与之恰相谋合。多种研究表明:中医药治疗具有多环节、多靶点等优势,应用中医药综合疗法,有望为 PCOS 患者带来更多获益^[8]。

根据 PCOS 的临床表现,应属于中医学“月经后期”“闭经”“崩漏”“不孕”等病证范畴。裘笑梅认为,多囊卵巢综合征临床表现常常虚实互见,其病因多为肾阳不足,血失温运,瘀阻胞脉,加之阳虚水泛,聚湿成痰,痰瘀互结,阻滞胞宫;或脾虚失运,痰湿阻滞,与胞脉气血相搏结,瘀阻冲任;亦见于肝气郁结,气机涩滞,脉道不利,经血不得畅行而至经汛后期甚则经闭不行^[9],治疗中注重辨明阴阳,辨清虚实,极为重视从肾论治,再以调肝运脾,兼除痰瘀等病邪,以维护肾-天癸-冲任-胞宫的通调健运。

3.1 审因论治,善用药对,极重补肾固本:裘氏妇科认为,多囊卵巢综合征的发生与肾脏的功能失调密切相关。陈自明著、薛己校注《校注妇人良方》云“肾气全盛,冲任流通,经血既盈,应时而下,否则不通也”。虞抟《医学正传》道“月经全借肾水施化,肾水既乏,则经血日以干涸”。裘氏妇科极为赞同对肾的治疗,“只补其不足,不伐其有余”^[10],认为肾虚常常是多囊卵巢综合征经水迟至甚至经闭的根本原因。

《多囊卵巢综合征中西医结合诊治指南》基于循证证据及专家共识,制定了多囊卵巢综合征的两组辨证方式,即脾(肾)阳虚痰湿、肾(阴)虚肝郁^[8],提示肾阳虚或肾阴虚为多囊卵巢综合征的群体常见表型。本研究中 4 位医家诊治的病例证型统计结果显示肾虚血瘀证、肾虚痰湿证、肾虚痰瘀证三型均在证型占比最前列,其中肾虚的常见内因与指南符合。

对 4 位医家用药频数统计、用药功效统计、高频用药关联显示,补虚药在高频证型中使用占比均较高,其中补肾药用频数统计较高,并广泛以药对形式被使用。张萍青高频补肾药:仙茅、淫羊藿、肉苁蓉;枸杞子、菟丝子、女贞子、桑椹、巴戟天、沙苑子、鹿角片。王幸儿高频补肾药:枸杞子、菟丝子;淫羊藿、鹿角片。吴燕平高频补肾药:枸杞子、菟丝子、北沙参;仙茅、鹿角片。张婷高频补肾药:覆盆子、枸杞子、菟丝子。其中枸杞子-菟丝子为 4 位医家共同使用的高频补肾药对。

裘笑梅运用自拟养血补肾助阳饮、桂仙汤验方治疗肾阳不足之多囊卵巢综合征闭经患者,验方选用仙茅、

淫羊藿、肉苁蓉、巴戟天、菟丝子^[11]等补肾药物,本研究论证了 4 位医家在临床治疗方法中均继承了裘氏审因论治、补肾固本的诊治精髓。

3.2 调肝运脾,辨证施治:肝主疏泄、藏血,肝气调达,是经血通调的必要因素。裘笑梅注重治肝,临床创立治肝六法,认为肝气郁滞为多囊卵巢综合征的其中一种疾病表型,创制验方蒺藜散^[12],选用白蒺藜、青皮、八月札等入肝经之药,并精心配伍,达到疏肝理气、通调冲任的功效。用药频数分析显示 PCOS 诊治中,王幸儿、吴燕平多使用理气药,4 位医家使用的高频平肝息风药、理气药包括:白蒺藜、佛手、香附、川楝子、青皮、玫瑰花,均入肝经,可疏肝行滞,通调气机,脉道通利而经得畅行。

脾为后天之本、气血生化之源,脾胃受损,或脾阳损伤,脾失温煦,运化失司,引起气血匮乏,血海无法满盈,或水湿内停,壅阻胞宫,皆导致月经迟至。在治疗 PCOS 时,裘笑梅常在辨证论治的基础上加入健脾和胃之品,达到补而不滞的效果。通过用药频数分析发现 4 位医家高频用药中均出现健脾益气 and 胃药品。张萍青全部 420 张处方中最高频药物为大枣,出现在 79.05% 处方中,王幸儿、吴燕平、张婷全部处方中前 20 位高频药物中出现党参、白术、茯苓、陈皮等药物,频数分析显示 4 位医家运用四君子汤加减,以人参、白术、茯苓、甘草共剂益气健脾、运化水湿,符合裘氏流派的治疗特色。

3.3 灵活应变,逐瘀涤痰祛病邪:裘笑梅根据西医学提供多囊卵巢综合征的微观辨证依据,包括内分泌紊乱、肥胖、卵巢包膜增厚等,结合临床实践,提出痰凝、血瘀为 PCOS 的重要致病机理。频数分析显示,4 位医家多善用逐瘀、涤痰之法。在血瘀型排卵障碍治疗时,张萍青使用三棱、莪术、鳖甲、皂角刺,王幸儿使用川芎、三棱、红花、苏木,张婷使用当归、川芎、川牛膝、桃仁、鸡血藤,高频药物关联分析显示 4 位医家共同使用丹参-赤芍药对。《丹溪心法·子嗣》中指出“经不行者非无血也,为痰碍所不化也”^[13],4 位医家认同痰浊损伤冲任,闭塞胞宫,导致月经不调之病机,重视病理因素痰湿在 PCOS 发病机制中的作用。筛选高频用药显示,张萍青使用荷包草、绞股蓝、冬瓜皮、胆南星,王幸儿使用荷包草、平地木、赤小豆,吴燕平使用荷包草、豆蔻,张婷使用石菖蒲、姜半夏、苍术、胆南星。4 位医家知常应变,破瘀软坚、消滞化痰,祛除病邪,使气血调畅,达到通调月经之效。

3.4 共用高频药对枸杞子-菟丝子:枸杞子、菟丝子共为古方五子衍宗丸的君药,可补肾益精、肝肾同调、阴阳并补。研究发现,五子衍宗丸可以治疗多囊卵巢综合

征等以肾虚为主要病机的疾病,可能与正向调节患者体内激素水平有关^[14]。网络药理分析提示该方可能通过多种信号通路调节治疗多囊卵巢综合征^[15]。

本研究对裘笑梅 4 位嫡传弟子临床治疗多囊卵巢综合征的遣方用药采用现代数据挖掘方法进行统计分析,精准揭示了浙江裘氏妇科流派传人对 PCOS 的用药共性规律,治疗上以“肾虚”“肝郁”“脾虚”为本,“痰”“瘀”为标,辨证论治、扶正祛邪、灵活应变。裘氏传人重用补肾填精之药品,研究中筛选出治疗 PCOS 的高频常用药对“枸杞子-菟丝子”,此研究为裘氏妇科继承人更好地传承流派学术思想,探索流派经验治疗 PCOS 的作用机制提供了数据基础及分析方向。

4 参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:348-350.
- [2] 陈子江,张以文,刘嘉茵,等. 多囊卵巢综合征诊断[EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/zwgkzt/s9492/201107/52289.htm>. [2011-07-01].
- [3] 中医临床路径编委会. 中医临床路径实用指南[M]. 北京:科学技术文献出版社,2011.
- [4] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2017.
- [5] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [6] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2013.
- [7] 乔杰,李蓉,李莉,等. 多囊卵巢综合征流行病学研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(11):849-852.
- [8] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 多囊卵巢综合征中西医结合诊治指南[J]. 中国中西医结合杂志,2024,44(1):5-18.
- [9] 韩延华,胡国华,王东梅,等. 妇科名家诊治多囊卵巢综合征临证经验[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:504-509.
- [10] 肖承棕,吴熙,张萍青,等. 中医妇科名家经验心悟[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:136-147.
- [11] 裘笑梅. 裘氏妇科临证医案精萃[M]. 杭州:浙江科学技术出版社,1992:130.
- [12] 裘笑梅. 裘笑梅妇科临床经验选[M]. 杭州:浙江科学技术出版社,1982:190.
- [13] 朱光,顾燕频. 朱丹溪学术思想在妇科疾病应用三则[J]. 浙江中医杂志,2022,57(5):324-325.
- [14] 李兆萍,周俊亮,王聪,等. 五子衍宗丸对肝郁气滞型多囊卵巢综合征不孕症的随机、双盲、安慰剂对照研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(10):2450-2452.
- [15] 熊倩,刘志杰,夏帆,等. 五子衍宗丸治疗多囊卵巢综合征的网络药理学探讨[J]. 广东化工,2024,51(3):154-157,139.

收稿日期 2024-05-23