

· 论著 ·

基于数据挖掘对中医药治疗围绝经期综合征用药规律的研究

高敏¹, 杨颖博^{1,2}, 林莉^{1,2}, 应灵煊³, 孙连娜³, 肖伟^{1,2} (1. 上海中医药大学中药研究所, 上海 201203; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001; 3. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

[摘要] **目的** 探究中医药治疗围绝经期综合征(PMS)的用药规律, 为PMS的临床治疗提供理论依据。**方法** 检索了中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库中近20年PMS相关文献, 对治疗PMS的中药复方进行筛选, 建立了相关数据库, 并采用SPSS 20.0软件进行数据分析。**结果** 筛选出文献含中药方剂/中成药184首, 中药122味, 药物类别以补虚药、清热药、收涩药、安神药为主; 核心单味中药有白芍、熟地黄、当归、茯苓等; 性味涵盖甘、苦、寒等; 归经多属肝、肾、心、肺、脾经。对出现的高频中药进行聚类分析共得到2个主要组合。**结论** 中医药治疗PMS以疏肝益气、滋肾养血宁心为重中之重, 再根据临证配伍安神、清热利湿等药物; 其临床治疗药物多为逍遥散、六味地黄丸、知柏地黄汤等方剂加减化裁。

[关键词] 围绝经期综合征; 中医药; 数据挖掘; 用药规律

[文章编号] 2097-2024(2023)01-0031-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202203034

Analysis of medication rules of TCM for perimenopausal syndrome based on literature mining

GAO Min¹, YANG Yingbo^{1,2}, LIN Li^{1,2}, YING Lingxuan³, SUN Lianna³, XIAO Wei^{1,2} (1. Chinese Medicine Research Institute, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China; 3. College of Traditional Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the rules of Traditional Chinese Medicine in the treatment of perimenopausal syndrome (PMS) and provide a theoretical basis for the clinical treatment of PMS. **Methods** The literature related to PMS were collected from China Knowledge Network (CNKI), Wanfang database and Weipu database in the past 20 years, the herbal compound prescriptions for the treatment of PMS were screened and a relevant database were established and analyzed by SPSS. **Results** The relevant literatures contains 184 Chinese medicine prescriptions/proprietary Chinese medicines, 122 flavors of traditional Chinese medicines, and the drug categories were mainly tonic drugs, antipyretic drugs, astringent drugs, and tranquilizers. The core single-flavor Chinese medicines were *Baishao(Radix Paeoniae Alba)*, *Shudihuang(Rehmannia glutinosa)*, *Danggui(Radix Angelicae Sinensis)*, *Fuling (Indian Buead)*. The property and flavor covered sweet, bitter, cold, etc.; and the channel tropism belonged to the liver, kidneys, heart, lungs, spleen and meridians. The cluster analysis of high-frequency Traditional Chinese Medicine obtained two main combinations. **Conclusion** TCM treatment of PMS focused on replenishing qi, soothing the liver, nourishing the kidneys, nourishing blood and calming the heart, and then according to clinical compatibility with drugs such as soothing the nerves, clearing heat and removing dampness; most of its clinical treatment were Xiaoyaosan, Liuwei Dihuang pills, and Zhibo Rehmanniae decoction and other prescriptions which were added and subtracted.

[Key words] menopausal syndromes; TCM; data mining; medication rule

围绝经期综合征(perimenopausal syndrome, PMS)是指由于妇女卵巢功能衰退, 体内激素水平

[基金项目] 江苏省工信厅2020年度工业和信息产业转型升级专项资金项目(多组分中药研究关键技术); 上海中医药大学大学生创新创业训练计划项目更年期颗粒质量标准研究资助(202110268042)

[作者简介] 高敏, 硕士研究生, Email: gm15525125458@163.com

[通信作者] 肖伟, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药新药研发及过程控制研究, Email: kanionlunwen@163.com

波动, 而出现的一系列不同程度的躯体及精神心理综合征, 又称更年期综合征, 通常发生在40~60岁^[1-2]。现代研究表明, 60%~90%的妇女会出现PMS表现, 其症状包括易怒、头晕、心悸、失眠、肥胖、焦虑和抑郁等^[3-4]; 亦有研究表明, 女性在绝经期前后, 其骨质疏松和心血管疾病的发病率明显增加^[5], 它不仅影响到妇女的日常活动、心理和身体健康, 更大大降低了她们的生活质量。根据文献研究, 中医药在治疗PMS的效果明显, 但其用药规律和特点

未见到系统的总结。因此,本研究收集各数据库收录的近20年内以PMS为主题的相关文献,并将其进行统计处理及聚类分析,探究中医药治疗PMS的用药规律^[6]。

1 文献来源与检索方法

1.1 文献资料

检索知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库等,以“围绝经期综合征”或“更年期综合征”并“中医药治疗”为检索词,检索时间为2000年1月至2022年2月。

1.2 资料筛选

1.2.1 纳入标准

①研究对象符合围绝经期综合征的诊断标准^[7]:女性,年龄45岁及以上,出现症状包括月经异常、月经周期提前或推迟、月经量减少或增加、月经时间延长甚至淋漓不尽;临床症状包括头晕、耳鸣或头痛、出汗增多、皮肤发红或灼热、瘙痒、阴道干燥、虚弱、易怒或抑郁、失眠健忘和情绪波动、背部和膝盖疼痛、酸软、舌头发红少苔、脉弦数或细数;不考虑人种和病情程度等因素。②以中医药治疗为主且数据分析显示其有效性;③明确的药物组成;④有临床研究文献且研究病例大于30例。

1.2.2 排除标准

①文献属中医药外治法;②个别病例报告、传统医学案例、动物研究、机制研究、药理研究及综述类文献;③各数据库中重复文献按照1篇文章处理。

1.3 数据资料规范整理

在Excel表中输入筛选出的中药复方详细信息,参照《中国药典》(2020版)^[8]、《中药学》(第10版)^[9]进行规范处理药味名称,如将“淫羊藿(仙灵脾)”“首乌藤(夜交藤)”“墨旱莲(旱莲草)”等统称为“淫羊藿”“首乌藤”“墨旱莲”等。

1.4 数据处理及统计学方法

1.4.1 数据分析

利用Excel对文献进行统计分析,采用SPSS 20.0软件对数据进行一般描述性分析。

1.4.2 聚类分析

数据库建立后,首先通过排序,筛选出相对频率高的药物,然后将使用频率超过30次的药物数据导入SPSS 20.0软件进行聚类分析,在“使用”菜单中选择“系统聚类”,聚类方法选择组间联结,画出树状图,从而对高频用药进行系统聚类分析。

2 结果

检索获得的文献数为1748篇,经合库查重剩余422篇,初筛及全读后最终纳入184篇,收集处方184首,涉及药物122味。

2.1 用药统计

184篇文献中共含中药复方/中成药184首,涉及药物122味,总用药频次达1904次。其中使用频次20次以上的药物38味,累计频率达79.27%,见表1。

表1 用药频数分布

药物名称	频次	频率(%)	药物名称	频次	频率(%)
白芍	85	4.49	浮小麦	34	1.80
牡蛎	79	4.18	麦冬	26	1.37
山茱萸	75	3.97	五味子	26	1.37
茯苓	74	3.91	丹参	24	1.27
当归	71	3.75	牡丹皮	23	1.22
甘草	70	3.70	白术	23	1.22
女贞子	68	3.60	黄芪	22	1.16
熟地黄	65	3.44	川芎	22	1.16
山药	63	3.33	巴戟天	21	1.11
枸杞子	55	2.91	百合	21	1.11
酸枣仁	50	2.64	泽泻	21	1.11
淫羊藿	46	2.43	黄连	21	1.11
柴胡	45	2.38	地骨皮	21	1.11
知母	44	2.33	远志	21	1.11
生地黄	40	2.12	仙茅	21	1.11
墨旱莲	40	2.12	黄芩	20	1.06
龙骨	34	1.80	何首乌	20	1.06
菟丝子	34	1.80	首乌藤	20	1.06
黄柏	34	1.80	党参	20	1.06

2.2 药物按功效归类

按《中药学》^[9]将涉及的122味中药根据药物种类进行分类,发现在PMS的治疗中,补虚药(46.23%)应用最多,见表2。补虚药中补气药(29.26%)使用最多,其次分别为补血药(29.03%)、补阴药(26.74%)、补阳药(14.97%),见图1。

2.3 药物性味归经

在122味治疗PMS的中药中,涉及5种药性、7种药味、12种归经。药性以寒、温、平为主,占总频次的94.69%;其中以寒性药物为主,占38.05%;性味涵盖甘、苦、寒等,占总频率81.67%,其中甘味占总药味的36.11%;归经多属肝、心、肾、肺、脾、肝经,肝经占有所有药物归经的21.31%,见表3。

表2 15类中药使用频次

药物类别	总频次	频率(%)	药物类别	总频次	频率(%)
补气药	881	46.27	理气药	42	2.22
清热药	260	13.75	化痰止咳平喘药	18	0.95
收涩药	151	7.99	开窍药	8	0.42
安神药	141	7.46	温里药	8	0.42
平肝熄风药	118	6.24	化湿药	5	0.26
利水渗湿药	96	5.08	祛风湿药	3	0.16
解表药	79	4.18	止血药	3	0.16
活血化瘀药	77	4.39	泻下药	1	0.05

表3 药物性味归经统计

药性	频数	频率(%)	药味	频数	频率(%)	归经	频数	频率(%)
寒	43	38.05	甘	65	36.11	肝	62	21.31
温	35	30.97	苦	48	26.67	心	58	19.93
平	30	25.66	辛	34	18.89	肾	42	14.43
凉	3	2.65	咸	12	6.67	肺	34	11.68
热	3	2.65	酸	10	5.56	脾	33	11.34
			涩	7	3.89	胃	29	9.97
			淡	4	2.22	大肠	16	5.50
						胆	7	2.41
						膀胱	4	1.37
						小肠	3	1.03
						心包	2	0.69
						三焦	1	0.34

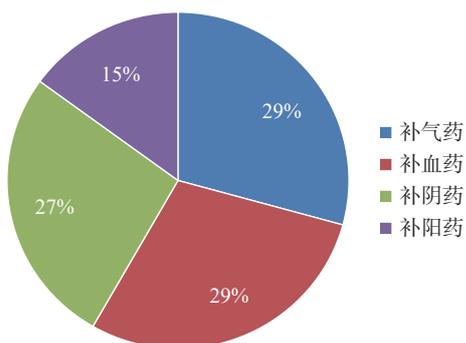


图1 补虚药种类分布

2.4 药物聚类分析

对使用频次超过30次的药物进行聚类分析显示,主要为两大类。第I类:白芍、牡蛎、熟地黄、当归、茯苓、甘草、山药、山茱萸、女贞子,为逍遥散合六味地黄丸加减,逍遥散具有养血、柔肝、解郁之功效,是肝郁血虚脾弱证的常用方剂;第II类:酸枣仁、枸杞子、淫羊藿、知母、柴胡、墨旱莲、生地、菟丝子、龙骨、浮小麦、黄柏,较类似于知柏地黄方合酸枣仁汤,具有养血养阴、补益肝肾、清

热除烦的特点,临床常用于心肝血虚,虚热内扰者,见图2。

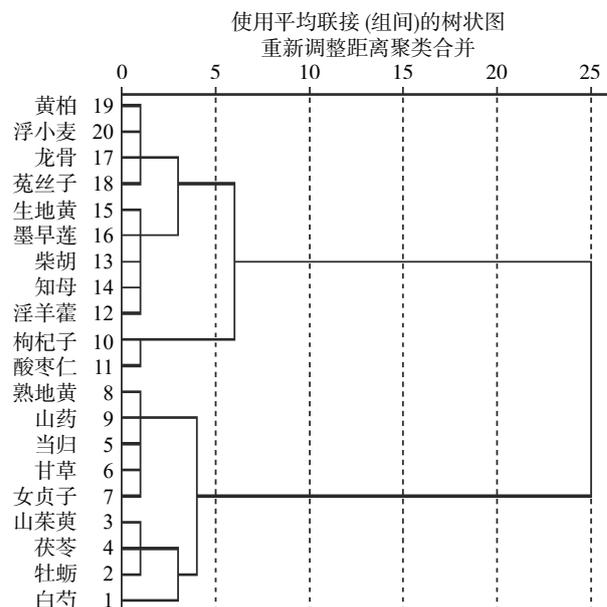


图2 药物聚类分析谱图

3 讨论

古代医籍对于本病无专篇记载,多散见于“脏躁”“百合病”“郁证”等病症中。关于其发病机制,多数医家认为本病是基于肾虚,并累及肝、心、脾等脏腑^[10]。在《素问·上古天真论篇》中有关女子生理周期变化的论述中明确指出女子生长壮老、经带胎产等皆与肾密切相关;肾阳虚、肾阴虚、肝肾阴虚、心肾不交,即为该病的主要证型^[11-12]。从病因病机看,肝脏对女性具有独特的重要性,女性易出现情绪波动而导致功能失调,且女性的许多疾病都与肝脏有关。更年期妇女由于各种原因,如月经、分娩和生产等,肝阴和肝血会受到损害,导致肝血不足,从而导致月经紊乱和其他症状。肝主疏泄,其疏能使得气的运行通而不滞,泄则使气散而不郁,通过保持全身气机的流畅,调节人体精、气、神的正常运转^[13-14]。由此看出,本病的治疗应兼顾症状和病因,侧重于疏肝益气、养肾补血,药物根据临证以补虚、安神、清热的药物等。

本研究主要以补虚药、清热药、安神药、收涩药为主;治疗侧重于疏肝补肾、清热利湿、宁心安神;性味多为甘、苦、寒。补虚药物具有益气健脾、补血养阴、疏肝安神的作用,消除虚弱症候以促进损伤修复^[15-16]。在治疗PMS的药物中,白芍的出现频率最高,芍药的命名来源于《诗经》^[17],首载于《五十二病方》,白芍为毛茛科植物芍药的干燥根,

味苦、酸,性微寒,归肝、脾经,在补虚药中属补血药范畴,具有养血敛阴、柔肝止痛,平抑肝阳等功效,主要治疗血虚面色萎黄,眩晕心悸,或者月经不调,崩漏带下等症。白芍具有广泛的现代药理作用,包括抗炎、镇痛、抗抑郁、抗血栓、降血糖、保肝、改善心脏肥大和骨关节炎^[18]。其代表性成分有芍药苷、氧化芍药苷、芍药内酯苷、没食子酸等^[19]。实验证明,白芍中的芍药苷和芍药内酯苷,可起明显的抗抑郁作用;白芍与柴胡配伍疏肝解郁、调畅情志,组成四逆散、逍遥丸等临床常用抗抑郁方剂^[20-21],其被广泛运用于PMS的治疗。

聚类分析结果显示了两类药物组合,第一类药物为逍遥散合六味地黄丸加减。逍遥散具有养血、柔肝、解郁之功效,是肝郁血虚脾弱证的常用方剂;君药柴胡疏肝解郁;白芍、当归合用以养肝血,并能兼制柴胡疏泄太过;白术、茯苓配伍健脾去湿;诸药合用,使肝郁得疏,血虚得养,脾弱得复,气血兼顾,体用并调,肝脾同治^[22]。六味地黄丸的主要作用是补肾阴,泻虚火;其中熟地、山药、山茱萸补阴气,归于肾经,补肾填精;兼用茯苓利水泻浊^[23];最后通过炙甘草调和诸药,以达到滋补肝肾、养血健脾、疏肝解郁的功效。研究表明,逍遥散能够改善微循环,降低血液黏度^[24]。六味地黄丸具有抗肿瘤、降血糖、保肝、调节肾脏和身体免疫功能等药理作用^[25]。第二类由知柏地黄方合酸枣仁汤加减化裁而来,生地黄滋阴补肾、填精益髓;黄柏清热利湿,诸药合用,滋补肝肾,清热安神,涩汗填髓^[26-27];知母入肺、胃、肾经,养阴清热,用于肝肾阴虚的围绝经期妇女的发热和盗汗;酸枣仁性平味甘,入心、肝经,能养心阴、益肝血;生龙骨可用于治疗由心神不安引起的心烦、失眠、多梦;与酸枣仁合用,增强其安神的疗效;墨旱莲既滋养肝肾,又凉血止血,对肝肾阴虚所致的头晕、失眠、口渴口干、流鼻血、须发早白有一定效果,适合情绪不稳、多愁善感、易怒、抑郁者。

围绝经期是妇女生命中一个必不可少的时期,其临床症状复杂,持续时间长,身心健康和生活质量都明显受损,因此对本病的防治不可忽视。现代西医治疗围绝经期综合征采用激素治疗为主,在临床实践中,经常补充雌激素和孕激素,如戊酸雌二醇、醋酸甲羟孕酮和尼尔雌醇,用来调节内分泌失调。在这种疾病的治疗中,西药的特点是起效快、疗效好,但仍有缺点,如停药后易复发,或诱发肿瘤和癌症的危险^[28]。中医药治疗PMS有其独特优势,可以使患者症状和生活质量得到改善,并具有

廉价、安全和无毒的优势^[29]。但中医药治疗也存在以下问题:①PMS的病机尚未完全清楚,需要深入研究探索;②尚未出台中医药治疗PMS的标准治疗指南;③临床观察的样本数量有限,需要进行更大样本量和更多随访的临床试验,深入研究PMS的病因和发病机制,为今后的治疗和中医药研究提供思路^[30]。

【参考文献】

- [1] 王秀丽,范永玲,王稳. 临床实用妇科学[M]. 青岛:中国海洋大学出版社,2017:38-39.
- [2] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:364-367.
- [3] 甄志平,杨秋颖,李晗冉,等. 妇女更年期综合征流行现状与研究进展[J]. 中国生育健康杂志,2014,25(2):183-185,192.
- [4] 高鹏飞,陶柱萍,王雪雪,等. 中医药治疗围绝经期综合征的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(3):21-26.
- [5] KANIS J A, COOPER C, RIZZOLI R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(1): 3-44.
- [6] 胡亚洁,赵晓锦,宋咏梅,等. 基于CNKI数据库的酸枣仁汤文献学分析研究[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(1):23-29.
- [7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:73-75.
- [8] 国家药典委员会. 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.
- [9] 钟赣生. 中药学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2016:2-10.
- [10] 孙晓彤,吴兆利. 中医治疗围绝经期综合征研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2021,35(4):90-93.
- [11] 王宇,张晓东. 从肝肾论治围绝经期综合征研究概况[J]. 实用中医内科杂志,2021,35(4):135-137.
- [12] 杨雨婷,冯子妍,温珂,等. 浅谈中医药对治疗围绝经期综合征的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(27):173,181.
- [13] 曲华,高铸焯,史大卓. 基于肝藏血主疏泄脏象理论辨治围绝经期综合征[J]. 中华中医药杂志,2019,34(11):5460-5462.
- [14] 李红,陈莹,郭丽华,等. 围绝经期非器质性失眠妇女肝郁证素与白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子- α 的相关性[J]. 中医杂志,2016,57(7):584-587.
- [15] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医临床诊疗方案+中医临床路径2011版[M]. 北京:中国中医药出版社,2011:513.
- [16] 吴成态,杨杰,吴文静,等. 基于中医文献分析早期糖尿病肾病的用药规律[J]. 西部中医药,2021,34(5):99-102.
- [17] 李素亮,李刚,梁宇星,等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展[J]. 医学食疗与健康,2020,18(7):193-194.
- [18] 陈琪,何祥玉,周曼佳,等. 白芍的化学成分、药理作用和临床应用研究进展[J]. 临床医学研究与实践,2021,6(11):187-189.

- [19] 张燕丽, 田园, 付起凤, 等. 白芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 104-109.
- [20] SAEEDI SARAVI S S, AREFIDOUST A, SAEEDI SARAVI S S, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR)/nitric oxide system possibly modulate antidepressant-like effect of 17 α -ethinyl estradiol in ovariectomized mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 591-604.
- [21] 吴丽, 王丽丽, 李伟, 等. 芍药苷和芍药内酯苷的抗抑郁作用与NO/cGMP信号转导通路的相关性[J]. *世界中医药*, 2018, 13(7): 1714-1717, 1722.
- [22] 陈景玲, 郑军文. 二仙汤合逍遥散加减治疗围绝经期综合征136例临床观察[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(6): 131-132.
- [23] 刘新桥, 王玲. 逍遥散化裁治疗更年期高血压的临床疗效及药理作用研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(19): 2384-2387.
- [24] 杨令娟. 六味地黄汤加减治疗肾阴虚型围绝经期综合征60例的临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(5): 76-78.
- [25] 童树洪. 六味地黄丸作用机理探讨[J]. *中国药业*, 2001, 10(8): 45-46.
- [26] 范萌. 知柏地黄方加减汤剂治疗肾阴虚型围绝经期综合征临床观察[J]. *北京中医药*, 2015, 34(12): 974-976.
- [27] 邱雪凤, 徐慧军. 浅析加味酸枣仁汤治疗围绝经期失眠症[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(17): 62-64.
- [28] 沈捷雯, 周晓莺. 中西医治疗围绝经期综合征研究进展[J]. *中国社区医师*, 2019, 35(7): 10-11.
- [29] 马学竹, 李秋艳, 陈敏发, 等. 围绝经期综合征中医治疗研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(9): 1329-1332.
- [30] 石崧力, 王旭. 中医药治疗围绝经期综合征的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(1): 151-153.
- [收稿日期] 2022-03-09 [修回日期] 2022-09-21
[本文编辑] 李春德

(上接第7页)

- [77] WU J F, ZHOU L X, LIU J Y, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe *Sepsis* (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R8.
- [78] LIU Y P, PAN Y, HU Z H, et al. Thymosin alpha 1 reduces the mortality of severe coronavirus disease 2019 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(16): 2150-2157.
- [79] WANG Z Y, CHEN J, ZHU C Y, et al. Thymosin alpha-1 has no beneficial effect on restoring CD4+ and CD8+ T lymphocyte counts in COVID-19 patients[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 568789.
- [80] HUANG C L, FEI L, XU W, et al. Efficacy evaluation of thymosin alpha 1 in non-severe patients with COVID-19: a retrospective cohort study based on propensity score matching[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 664776.
- [81] SUN Q, XIE J F, ZHENG R Q, et al. The effect of thymosin α 1 on mortality of critical COVID-19 patients: a multicenter retrospective study[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107143.
- [82] LIU J, SHEN Y F, WEN Z L, et al. Efficacy of thymosin alpha 1 in the treatment of COVID-19: a multicenter cohort study[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 673693.
- [83] CUI J, WEI X X, LV H J, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in *Sepsis* or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 27.
- [84] DOMIZI R, ADRARIO E, DAMIANI E, et al. IgM-enriched immunoglobulins (Pentaglobin) may improve the microcirculation in *Sepsis*: a pilot randomized trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 135.
- [85] WAND S, KLAGES M, KIRBACH C, et al. IgM-enriched immunoglobulin attenuates systemic endotoxin activity in early severe *Sepsis*: a before-after cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160907.
- [86] OZCAN P E, SENTURK E, ORHUN G, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy on behavior deficits and functions in *Sepsis* model[J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 62.
- [87] GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J, TZIOLOS N, ROUTSI C, et al. Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(6): 499-506.
- [88] 吴健锋, 栾樱译, 柯路. 脓毒症免疫抑制诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2020(11): 1281-1289.
- [收稿日期] 2022-03-28 [修回日期] 2022-08-24
[本文编辑] 李睿旻