

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.05.005

基于数据挖掘探讨刘彤鸥治疗复发性流产孕前用药规律

周 玲¹ 刘彤鸥^{1,2△}

¹湖北中医药大学中医临床学院,武汉 430061

²湖北省中医院妇产科,武汉 430061

摘要 目的 运用数据挖掘技术探讨刘彤鸥治疗复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)孕前用药规律。**方法** 收集湖北省中医院刘彤鸥治疗 RSA 患者孕前门诊处方,运用关联分析、聚类分析等数据挖掘方法,对其用药规律进行统计分析。**结果** 根据纳入标准共纳入处方 119 首,使用中药共 140 味,使用总频次 1713 次。其中高频出现的药物有菟丝子、白术、丹参、当归、肉苁蓉等,药物性味以甘、温为主,药物归经以肝、肾、脾经为主。关联分析得到“菟丝子-桑寄生”等 7 个常用药对,“菟丝子-桑寄生-续断”等 8 个 3 味药组合,“桑寄生-续断-杜仲-菟丝子”等 2 个 4 味药组合。聚类分析得到“肉苁蓉、续断、白术、菟丝子”,“杜仲、桑寄生、生地、女贞子、党参”,“山茱萸、山药、太子参、茜草、鹿角霜”,“熟地、白芍、当归”,“丹参、鸡血藤、肉桂、莪术、牡丹皮、赤芍、陈皮、郁金、桂枝、知母、香附、茯苓”等 5 个核心组合。**结论** 刘彤鸥治疗 RSA 孕前用药多取甘温之品,注重从肝、肾、脾论治,补肾活血是主要原则,健脾疏肝、益气养血是常用方法,孕前预培其损,以降低再次流产的概率。

关键词 复发性流产;用药规律;刘彤鸥;数据挖掘

中图分类号 R271.9 **文献标志码** A

Study on the Pre-pregnancy Medication Rules of Liu Tongou in the Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion Based on Data Mining

ZHOU Ling¹, LIU Tongou^{1,2}

¹Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

²Department of Obstetrics and Gynecology, Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

Abstract Objective To explore the pre-pregnancy medication rules of Liu Tongou for treating recurrent spontaneous abortion(RSA) by using data mining technology. **Methods** The pre-pregnancy prescriptions of Liu Tongou in the outpatient department of Hubei hospital of traditional Chinese medicine for RSA were collected. The medication rules were statistically analyzed by data mining methods such as association analysis and cluster analysis. **Results** According to the inclusion criteria, 119 prescriptions and 140 herbs were included. And the total frequency of Chinese medicine were 1713 times. The high-frequency Chinese herbs were Tusizi, Baizhu, Danshen, Danggui, Roucongrong and so on. The medicinal nature and flavour were mainly sweet and warm. And liver, kidney and spleen meridians were the main meridians for medicine channel tropism. Association analysis showed that there were seven common drug pairs including “Tusizi-Sangjisheng” and eight three-drug combinations including “Tusizi-Sangjisheng-Xuduan” and two four-drug combinations including “Sangjisheng-Xuduan-Duzhong-Tusizi”. Cluster analysis showed that there were five core combinations of “Roucongrong, Xuduan, Baizhu, Tusizi”, “Duzhong, Sangjisheng, Shengdi, Nvzhenzi, Dangshen”, “Shanzhuyu, Shanyao, Taizishen, Qiancao, Lujiaoshuang”, “Shudi, Baishao, Danggui” and “Danshen, Jixueteng, Rougui, Ezhu, Mudanpi, Chishao, Chenpi, Yujin, Guizhi, Zhimu, Xiang-

△通信作者, Corresponding author, E-mail: 837248876@qq.com

fu,Fuling”。**Conclusion** Sweet and warm Chinese medicine were commonly used by Liu Tongou to treat RSA before pregnancy. And she paid attention to the treatment of liver,kidney and spleen meridians. Tonifying the kidney and activating blood circulation was the main principle,while invigorating the spleen and soothing the liver,supplementing qi and nourishing blood were common methods. Before pregnancy,the damage was pre-cultured to reduce the probability of recurrent abortion.

Key words recurrent spontaneous abortion;medication rules;Liu Tongou;data mining

复发性流产(recurrent spontaneous abortion,RSA)指与同一性伴侣发生连续3次或3次以上的自然流产,但大多数专家认为连续发生2次流产即应重视,因为其再次流产的风险与3次者相近^[1]。造成RSA的原因众多,主要有遗传、解剖、免疫、内分泌、环境及心理等因素。西医治疗该病主要有手术干预、激素补充、抗凝、调节内分泌和免疫功能等方式。中医治疗该病历史悠久,能降低西药的毒副作用,提高临床疗效。刘彤鸥系湖北省中医院妇产科副主任医师,医学博士,硕士研究生导师,从事中医妇科临床与教学工作20余载,擅长运用中西医结合方法治疗RSA、胚胎停育、月经不调等常见病及疑难杂症。对于偶发的1次流产,刘彤鸥认为患者不必过于焦虑,而对于2次及以上的流产,她往往会针对免疫与凝血等方面做一些基础检查,如夫妻双方染色体、复发性流产4项(抗卵巢抗体、抗子宫内膜抗体、抗精子抗体、抗心磷脂抗体)、凝血功能、血栓弹力图、D-二聚体、同型半胱氨酸、抗核抗体、TORCH病原体、甲状腺功能5项等。初步检查后,刘彤鸥会针对病因给予孕前调理,预培其损,待患者体质调整到平稳状态,再指导其同房备孕。对于RSA孕前用药,刘彤鸥有着十分丰富的经验,笔者有幸跟诊,试将其门诊处方建立数据库,采用现代统计学方法和软件,对其药物进行挖掘分析,探讨其用药规律,以期临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 处方来源

收集2019年10月—2020年12月湖北中医药大学附属医院(湖北省中医院)刘彤鸥门诊治疗RSA患者孕前处方。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:RSA患者符合《妇产科学》^[1]第九版的诊断标准;病历资料完整可查,中药处方组成明确。

排除标准:不符合纳入标准者;合并生殖器先天畸形或器质性病变;心脏、肝、肾功能异常与精神异常或无法合作者。

1.3 处方录入

参照《中药学》教材的中药名称,将中药名称进行规范化统一,如生白术、炒白术均录入为白术。将符合上述纳入标准的处方录入Excel中,包括患者的姓名、年龄、就诊日期等。

1.4 统计学方法

运用Microsoft Excel 2016建立RSA处方数据库,并对药物频数、性味归经进行统计。借助SPSS 20.0及SPSS Modeler 18.0软件的Apriori算法,对频次≥20的药物进行复杂网络图及关联规则分析,设置最小支持度为25%,最小置信度为80%,得到常用药对及药组,以及高频药物关联规则网络图。运用Ward聚类法对频次≥20的药物进行聚类分析,得到临证用药的核心组合。

2 结果

2.1 药物频数统计

本次共纳入处方119首,涉及药物140味,中药使用总频次1713次。高频药物有菟丝子、白术、丹参、当归、肉苁蓉、续断、杜仲、桑寄生等。使用频次前30位的药物见表1。

表1 前30位高频药物使用频数表

序号	药物	频数(次)	频率(%)
1	菟丝子	83	4.85
2	白术	78	4.55
3	丹参	53	3.09
4	当归	52	3.04
5	肉苁蓉	50	2.92
6	续断	50	2.92
7	杜仲	50	2.92
8	桑寄生	45	2.63
9	鸡血藤	43	2.51
10	茯苓	39	2.28
11	生地	39	2.28
12	党参	38	2.22
13	山茱萸	37	2.16
14	熟地	35	2.04
15	女贞子	35	2.04

续表 1

序号	药物	频数(次)	频率(%)
16	白芍	34	1.98
17	鹿角霜	33	1.93
18	牡丹皮	32	1.87
19	山药	29	1.69
20	陈皮	29	1.69
21	茜草	26	1.52
22	赤芍	24	1.40
23	太子参	24	1.40
24	肉桂	23	1.34
25	桂枝	22	1.28
26	香附	21	1.23
27	郁金	21	1.23
28	莪术	20	1.17
29	知母	20	1.17
30	川芎	19	1.11

2.2 用药性味、归经统计

统计 119 首处方中各药的性味、归经,得出药物性味以甘温为主,药物归经以肝、肾、脾为主,见表 2、表 3、表 4。

表 2 药物药性频数分析表

药性	频数(次)	频率(%)
温	613	35.79
平	311	18.16
微寒	262	15.29
微温	227	13.25
寒	201	11.73
凉	49	2.86
热	36	2.10
大热	8	0.47
大寒	6	0.35
—	—	—

表 3 药物药味频数分析表

药味	频数(次)	频率(%)
甘	1013	36.30
苦	755	27.05
辛	514	18.42
咸	123	4.41
酸	102	3.65
微苦	96	3.44
淡	87	3.12
涩	80	2.87
微甘	21	0.75
—	—	—

表 4 前 6 位药物归经频数分析表

序号	归经	频数(次)	频率(%)
1	肝	1048	23.59
2	肾	926	20.85
3	脾	704	15.85
4	心	517	11.64
5	肺	482	10.85
6	胃	351	7.90

2.3 药物关联规则分析

关联规则结果显示符合条件的药物组合共有 17 组,见表 5。其中菟丝子的关联度最广,且与桑寄生、续断、杜仲、肉苁蓉形成多种组合,得到药对如菟丝子-桑寄生,菟丝子-女贞子,当归-白芍等,3 味药组合如菟丝子-桑寄生-续断等,4 味药组合如桑寄生-续断-杜仲-菟丝子等。高频药物关联规则网络图见图 1。

表 5 高频药物关联规则表

前项	后项	支持度	置信度
菟丝子	桑寄生、续断	29.41	100
菟丝子	续断、杜仲	26.05	100
菟丝子	桑寄生	37.82	97.78
菟丝子	桑寄生、杜仲	31.93	97.37
菟丝子	女贞子	29.41	97.14
菟丝子	续断、肉苁蓉	28.57	97.06
菟丝子	肉苁蓉	42.02	96
菟丝子	续断	42.02	92
菟丝子	续断、杜仲	26.05	90.32
桑寄生	续断、杜仲、菟丝子	26.05	90.32
菟丝子	杜仲	42.02	88
当归	白芍	28.57	85.29
杜仲	桑寄生	37.82	84.44
杜仲	桑寄生、菟丝子	36.97	84.09
桑寄生	杜仲、菟丝子	36.97	84.09
杜仲	桑寄生、续断	29.41	80
杜仲	桑寄生、续断、菟丝子	29.41	80
—	—	—	—

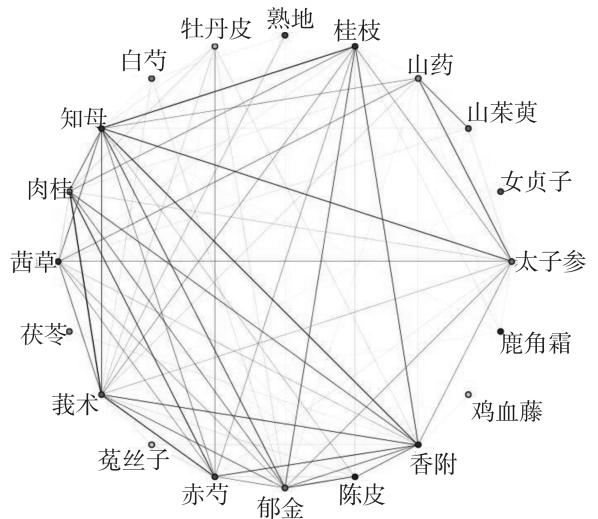


图 1 高频药物关联规则网络图

2.4 核心药物聚类分析

聚类分析结果显示治疗 RSA 的高频药物分为 5 大类较为适宜,第 1 类:肉苁蓉、续断、白术、菟丝子;第 2 类:杜仲、桑寄生、生地、女贞子、党参;第 3 类:山

茱萸、山药、太子参、茜草、鹿角霜;第 4 类:熟地、白芍、当归;第 5 类:丹参、鸡血藤、肉桂、莪术、牡丹皮、赤芍、陈皮、郁金、桂枝、知母、香附、茯苓。见图 2。

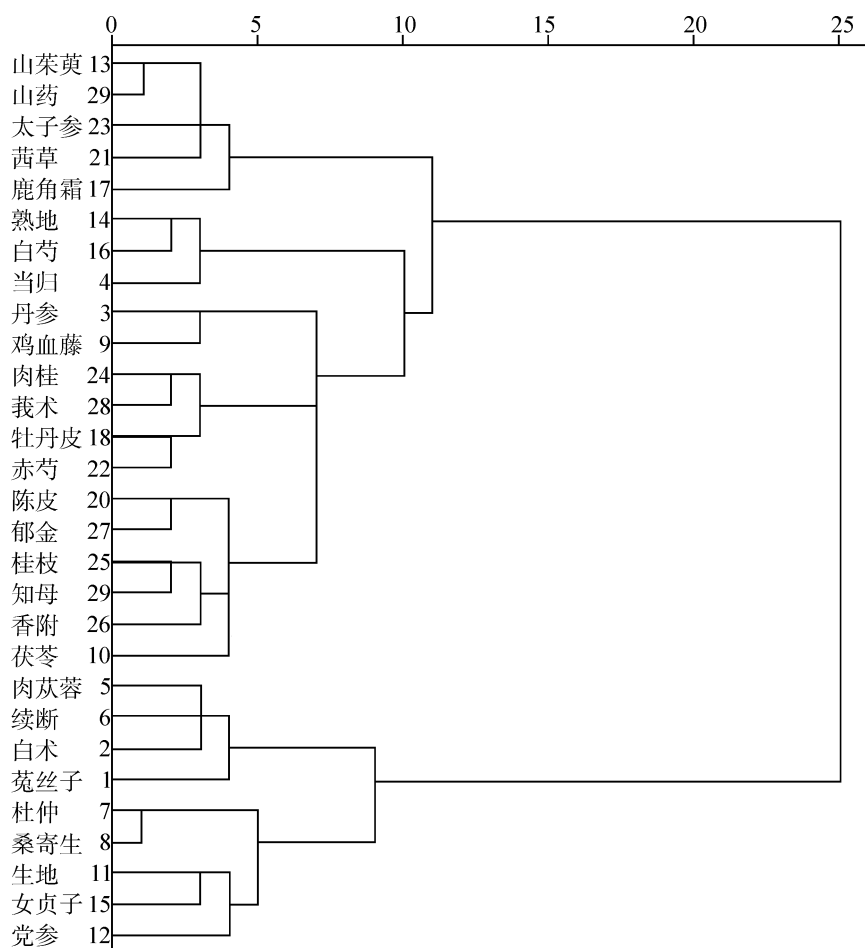


图 2 高频药物聚类分析树状图

3 讨论

RSA 属于中医“滑胎”范畴,发病机制为冲任损伤,胎元不固,临床常见证型有肾虚证、气血虚弱证和血瘀证等^[2]。罗雪等^[3]认为,滑胎患者在治疗上应注重预防,孕前宜以补肾健脾、益气养血、调理冲任为主。刘老师同样遵循“预防为主、防治结合”的原则,针对病因运用中药调理患者体质,使之达到阴平阳秘的状态,更利于备孕。

药物频数和关联规则分析结果显示,刘老师高频使用药物有①补阳药:菟丝子、肉苁蓉、续断、杜仲、桑寄生;②补气药:白术;③活血调经药:丹参、鸡血藤;④补血药:当归;体现了刘老师治疗 RSA 擅用补肾活血、益气养血的方法。其中菟丝子使用频次最高,且

与诸药关联最广,说明其在治疗生殖疾病方面有不可替代的作用。现代药理学认为,菟丝子中黄酮类物质有类雌激素样作用,能改善生殖内分泌功能,并调节下丘脑-垂体-性腺轴功能^[4]。而肉苁蓉、杜仲、续断均能甘温助阳,桑寄生强腰固冲任,与菟丝子配伍补肾益精,肾气旺则胎元易保,常用药组“菟丝子-桑寄生-续断”更是化裁于保胎名方——寿胎丸,说明补肾温阳仍是治疗 RSA 的核心。血液高凝状态是引起 RSA 的另一重要原因,多种因素引起的凝血、纤溶功能障碍易致胎盘、脐带微血栓形成,引起胚胎组织缺血缺氧,最终导致不良妊娠结局。王清任在《医林改错》中提出“从瘀血论治”滑胎,刘老师亦重视活血药物的运用,如丹参、鸡血藤等。有研究^[5]发现,丹参不仅具有抗凝作用,还能通过多种途径改善子宫胎盘微循环;

鸡血藤具有抗血小板凝集作用,能够降低血液中的凝血因子水平,从而改善高凝状态^[6]。当归补血活血,白术补气健脾,二者配伍调节气血运行,常用药对“当归-白芍”又可养血补血,由此可见,治疗 RSA 应补肾健脾养血固其本,活血化瘀治其标。

在药物性味统计上,刘老师用药以甘温为主。甘味能补、能缓,尤善补益脾胃。“寒冰之地,不生万物”,故使用大队性温药物以温中散寒、调冲填精,在孕前为胚胎着床营造良好的环境。在归经上,所用药物多归于肝、肾、脾经。因女子以肝为先天,肝在女性孕育过程中起着尤为重要的作用。多次流产给患者带来思想负担,加之家庭、社会的压力让其焦虑,日久势必肝郁,而肝郁则气机疏泄失常,甚至化火,影响月经,从而影响怀孕。故刘老师在临床上注重疏肝解郁,调畅情志,常使用丹栀逍遥散加减。肾为先天之本,主生殖,是怀孕的物质基础,房劳多产伤及肾气,致肾精匮乏。故刘教授注重补肾,一方面补充肾精,增加怀孕的物质基础;另一方面补肾温阳,以助胚胎生长,临证多使用六味地黄丸,加鹿角霜、紫河车等血肉有情之品,以及肉苁蓉、肉桂等温补元阳之品。脾为后天之本、气血生化之源,若脾虚失运,冲任虚损,则胎失所养。另外,脾虚食谷不化,郁而化热,易导致痰湿、食积、火热搏结,久之形成积聚,造成月经紊乱、内分泌失调,从而影响受孕。故刘老师注重补益脾胃,如用八珍汤加减益气补血,对于痰热内扰证,善于用温胆汤加减以理气化痰,清胆和胃。

聚类分析所得到的 5 个核心组合与药物频数及关联分析结果也高度吻合:第 1 类,主要功效为补肾温阳,益气健脾,有助于调经成孕,胎儿生长;第 2 类,在补益肝脾肾的基础上加生地黄清热凉血调经;第 3 类药物中,山茱萸酸温质润,补肝益肾,太子参、山药性平归脾,可增强健脾的疗效,茜草祛瘀通经,鹿角霜温肾助阳;第 4 类药物则是化裁于四物汤,具有补血调经的功效。现代药理学研究表明,四物汤还具有抗凝血、雌激素样作用,能够降低血浆 D-二聚体水平,有效预防血栓形成,并调整月经周期^[7];第 5 类药物则是桂枝茯苓丸加减,具有活血化瘀、缓消癥块的功效,加

丹参、鸡血藤、莪术则活血调经作用更著。RSA 患者常有多次清宫史,易引起盆腔粘连及炎症,影响受精卵的着床。有学者^[8]认为,桂枝茯苓丸可以改善盆腔炎症,从而利于怀孕。陈皮、郁金、香附疏肝解郁、理气止痛,肉桂温经通脉,知母滋阴润燥。五类药物合用,共奏补肾健脾、益气养血、行气活血之功。

综上所述,刘老师治疗 RSA 孕前用药多采用甘温之品,归属肝、肾、脾经,在组方规律上,常注重经方的运用,如寿胎丸、六味地黄丸、四物汤、八珍汤、丹栀逍遥散、温胆汤等,同时根据个体差异,灵活运用补肾温阳、益气健脾、疏肝解郁、补血活血等方法,注重孕前调理,从而有效降低再次流产的概率。本研究较为客观地反映了刘彤鸥治疗 RSA 的孕前用药规律,对临床辨证用药具有一定的参考作用,但所得结论仍需进一步的临床验证。

参 考 文 献

[1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:72.

[2] 谈勇. 中医妇科学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016:412-415.

[3] 罗雪,夏宛廷,成妙,等. 运用中医“治未病”学术思想防治滑胎[J]. 人人健康,2020(6):76.

[4] 秦达念,余白蓉,余运初. 菟丝子黄酮对实验动物及人绒毛组织生殖功能的影响[J]. 中药新药与临床药理,2000,11(6):349-351.

[5] 柏杏丽,王静,赵淑云,等. 低分子肝素联合丹参治疗复发性流产的疗效分析[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(10):774-779.

[6] 尹小明,赵诗云,饶丽华. 鸡血藤不同成分抗 AA 诱导的血小板聚集作用的实验研究[J]. 实验与检验医学,2016,4(34):422.

[7] 何丹,万丹,舒骏,等. 四物汤物质基础、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中药药理与临床,2020,36(6):221-229.

[8] 伍娟娟,邓海婷,刘锐. 桂枝茯苓丸治疗不孕症的临床研究进展[J]. 广州中医药大学学报,2020,37(3):586-590.

(收稿日期:2021-03-22)