

· 临床论著 ·

基于关联规则的多囊卵巢综合征用药组方规律研究

欧阳霞 伍娟娟 郭伟堃

摘要 **目的** 采用基于关联规则的数据挖掘方法研究多囊卵巢综合征处方用药规律。**方法** 检索中国知识资源总库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据资源系统,收集2010年1月—2014年12月中医治疗多囊卵巢综合征方剂108首,用Excel建立数据库,运用SPSS Clementine 软件关联规则分析中药多囊卵巢综合征方剂用药和配伍规律。**结果** 108首处方中共包括126味药物,用药频次超过所有处方数15%的常用药物有30味,常用药对有13种,3味药组合有9种,4味药组合有3种。症状体征频次从高到低前8种为:月经稀发或闭经、双侧卵巢多囊样改变、多毛、肥胖、不孕、痤疮、异常子宫出血(淋漓不尽)及腰酸。临床证型前4位为脾虚、痰凝、肾虚及血瘀。**结论** 中医药治疗多囊卵巢综合征以健脾利湿、行气活血法为主,运用关联规则进行数据挖掘分析可为多囊卵巢综合征临床遣方用药提供理论指导。

关键词 关联规则;多囊卵巢综合征;数据挖掘;中药方剂

Analysis of the Prescription Regulation on Polycystic Ovarian Syndrome with Association Rules
OUYANG Xia, WU Juan-juan, and GUO Wei-kun Department of Gynecology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning (530011)

ABSTRACT **Objective** To analyze clinical law of Chinese herbs compatibility in treating polycystic ovary syndrome (PCOS) based on data mining of association rules. **Methods** One hundred and eight prescriptions for treating PCOS were searched in CNKI, Wanfang Data, CBMdisc, VIP database to establish relevant database with Excel from January 2010 to December 2014. The characteristics and regulation of prescription were analyzed with association rules by SPSS Clementine. **Results** Based on the analysis of 126 entries in 108 cases of prescriptions, the frequency of 30 entries was more than 15% of all prescriptions. There were 13 common used herb pairs, 9 combinations of 3 kinds of medicines, and 3 combinations of 4 kinds of medicines. The frequency of the first 8 types symptoms and signs from high to low were: oligomenorrhea or amenorrhea, bilateral ovarian polycystic changes, pilosity, obesity, dysgenesis, acne, abnormal uterine bleeding and soreness of waist. The top 4 clinical syndromes were Pi deficiency, phlegm coagulation, Shen deficiency and blood stasis. **Conclusions** PCOS is mainly treated with the nourishing Pi, eliminating dampness and phlegm, promoting flow of qi and blood circulation by Chinese herbal compound. Using association rules for data mining analysis to provide theoretical guidance for clinical treatment of PCOS.

KEYWORDS association rules; polycystic ovarian syndrome; data mining; Chinese medicine prescriptions

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种常见于育龄妇女的内分泌紊乱疾病,也是造成不孕的原因之一。PCOS患者多表现

为月经稀发或闭经,慢性无排卵性不孕、多毛、肥胖等^[1]。在生育年龄的妇女中发病率为5%~10%,占无排卵性不孕症患者的30%~60%^[2]。中医学本身无PCOS的病名,但是根据临床表现,可归属于“月经后期”、“闭经”、“崩漏”、“不孕”等范畴。因PCOS在青春期和育龄期妇女中的发病率逐年上升,在中西医领域都视为难治性妇科疾病,因此对其的研究与探讨也受到人们的关注。

作者单位:广西中医药大学附属瑞康医院妇科(南宁 530011)

通讯作者:欧阳霞, Tel: 13471004387, E-mail: 5775293@qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180623.247

为发现治疗 PCOS 的组方规律,本研究搜集公开发行人期刊文献治疗 PCOS 的方剂,采用关联规则分析进行数据挖掘,以期探索出中医治疗 PCOS 的核心用药及用药特点和组方规律,为 PCOS 病临床药物筛选、合理组方提供依据。

资料与方法

1 研究对象 通过计算机检索中国知识资源总库(CNKI)、万方数据资源系统、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、中文科技期刊全文数据库(VIP),来源于2010年1月—2014年12月发表的中医治疗PCOS的临床文献。分别以“多囊卵巢综合征”、“不孕症”、“闭经”、“月经后期”、“肥胖”、“崩漏”、“排卵障碍”、“高雄激素血症”等词作为主题词和(或)中文关键词进行精确扩展检索。

2 纳入标准 (1)文献中明确诊断为PCOS;(2)有明确的药物组成、治法的内服方剂;(3)对所选方剂须疗效确切;(4)治疗方法以中药为主。

3 排除标准 (1)综述性文献、科普文章、动物实验研究文献、病例报道、临床经验文献;(2)中西医结合治疗方法;(3)文献中研究对象合并心、肝、肾等内科疾病者及合并垂体、肾上腺和甲状腺等内分泌疾病者。

4 数据筛选及编码 对所有入选的方剂和药物进行索引、排序、查重,剔除重复,文献所涉及中药名均参照《中药大辞典》^[3]中的药物名称进行录入。经筛选共有108首方剂和126味中药。

5 数据分析及统计学方法 选用数据挖掘方法中的关联规则。关联规则挖掘发现大量数据中项集之间有趣的关联或相关联系,从大量事务记录中发现有趣的关联关系,更好地分析事务^[4]。设 $I = \{i_1, i_2, \dots, i_m\}$ 是药物的集合,其中的元素称为项(item)。记 D 为方剂 T 的集合,这里方剂 T 是项的集合,并且 $T \subseteq I$ 。对应每一个方剂有唯一的标识,如方剂号,记作 TID 。设 X 是一个 I 中项的集合,如果 $X \subseteq T$,那么称方剂 T 包含 X 。规则 $X \rightarrow Y$ 在方剂数据库 D 中的支持度(support)是方剂集中包含 X 和 Y 的方剂数与所有方剂数之比,记为 $\text{support}(X \rightarrow Y)$,即 $\text{support}(X \rightarrow Y) = |\{T: X \cup Y \subseteq T, T \in D\}| / |D|$ 规则 $X \rightarrow Y$ 在方剂集中的置信度(confidence)是指包含 X 和 Y 的方剂数与包含 X 的方剂数之比,记为 $\text{confidence}(X \rightarrow Y)$,即

$$\text{confidence}(X \rightarrow Y) = \frac{|\{T: X \cup Y \subseteq T, T \in D\}|}{|\{T: X \subseteq T, T \in D\}|}$$

在 Windows XP 平台上,采用 Microsoft Office-

Excel 2007 建立中医药治疗 PCOS 的数据库,对文献所涉信息均赋予“1”或“0”的二值变量,“1”表示使用,“0”表示未使用。完成后用 PASW Statistics 18.0 读取后另存为 SPSS 类型文件。先运用 PASW Statistics 18.0 统计单味药物的频次。然后使用 Clementine 12.0 基于 Apriori 算法,对各味药进行关联规则分析。主要分析哪些药物最有可能同时使用。具体操作如下:打开 Clementine 12.0 通过 SPSS File 节点读入数据然后选择 Modeling 选项卡中的 Apriori 节点将其连接到数据流的合适位置。在 Apriori 节点的参数作如下设置:在 Fields 选项卡中设定将所有药物都选择为前项和后项变量。在 Mode 选项卡中指定前项最小支持度为 20%,最小置信度为 60%,前项包含的最大项目数为 5。

结 果

1 用药频数统计及证候分析

1.1 用药频数结果比较(表1) 本研究共收集方剂108首,涉及使用药物126种,药物使用总频次为1178次,每味药物的使用平均次数为9.3。用药频次超过所有处方数15%的常用药物有30味。

表1 药物使用频次

排序	中药名	频数	占处方比例(%)	排序	中药名	频数	占处方比例(%)
1	苍术	65	60.2	16	泽兰	24	22.2
2	陈皮	60	55.6	17	茵陈	23	21.3
3	茯苓	57	52.8	18	柴胡	23	21.3
4	白术	49	45.4	19	丹参	20	18.5
5	半夏	42	38.9	20	路路通	20	18.5
6	当归	38	35.2	21	熟地黄	19	17.6
7	川芎	38	35.2	22	枸杞子	19	17.6
8	香附	34	31.5	23	厚朴	18	16.7
9	桃仁	31	28.7	24	砂仁	18	16.7
10	鸡血藤	30	27.8	25	薏苡仁	18	16.7
11	枳壳	30	27.8	26	甘草	18	16.7
12	牡丹皮	28	25.9	27	青皮	18	16.7
13	菟丝子	28	25.9	28	山药	17	15.7
14	川楝子	26	24.1	29	黄芪	17	15.7
15	续断	25	23.1	30	赤芍	17	15.7

1.2 症状及体征分布情况比较(表2) 对108首方剂的临床证候进行规范化处理,整理出临床症状及体征共35种,出现364频次,前8种出现290频次,占总频次的79.67%,余下27种出现频次74次,占20.33%。

1.3 证型分布比较(表3) 通过对收录108首方剂临床证候整理分析,总结出临床上以脾虚、肾虚、

表 2 症状及体征分布前 8 种

规范症状	症状频数	占处方比例(%)
月经稀发或闭经	90	83.33
双侧卵巢多囊样改变	74	68.52
多毛	37	34.26
肥胖	28	25.93
不孕	21	19.44
痤疮	17	15.74
异常子宫出血(淋漓不尽)	12	11.11
腰酸	11	10.19

痰凝、血瘀、肝经郁热等为主要证型,不同证型之间相互兼夹,临床主要证型与 PCOS 的脾虚湿盛、痰瘀互阻、肾虚肝郁发病因素相吻合,这也与临床症状表现相符。

表 3 PCOS 的临床前 4 位中医证型统计

证型	证型频次	占处方比例(%)
脾虚	79	73.15
痰凝	75	69.44
肾虚	58	53.70
血瘀	37	34.26

2 基于 Apriori 算法的关联规则分析

2.1 中药二阶关联分析(表 4) 取最小支持度 20%,最小置信度 60%,关联规则结果显示:常用药对有苍术与陈皮、苍术与茯苓、茯苓与白术、陈皮与茯苓、苍术与白术、茯苓与半夏、陈皮与半夏,白术与半夏、当归与川芎、川芎与香附、当归与桃仁、川芎与桃仁、当归与鸡血藤 13 对,其中苍术与陈皮药对同时出现的频次最高,支持度最高,置信度最高的是当归与川芎药对。

表 4 PCOS 两药关联规则

排序	药对	频次	支持度	置信度
1	苍术→陈皮	52	0.481	0.800
2	苍术→茯苓	51	0.472	0.785
3	茯苓→白术	45	0.417	0.789
4	陈皮→茯苓	44	0.407	0.733
5	苍术→白术	40	0.370	0.615
6	茯苓→半夏	36	0.333	0.632
7	陈皮→半夏	36	0.333	0.600
8	白术→半夏	35	0.324	0.714
9	当归→川芎	34	0.315	0.895
10	川芎→香附	28	0.259	0.736
11	当归→桃仁	24	0.222	0.632
12	川芎→桃仁	23	0.213	0.605
13	当归→鸡血藤	23	0.213	0.605

2.2 中药三药及四药关联分析(表 5、6) 取最小支持度 20%,最小置信度 60%,关联规则结果显示:符合最小支持度和最小置信度的三药关联规则共

9 条,四药关联规则共 3 条。

表 5 PCOS 三药关联规则

排序	中药	频次	支持度	置信度
1	苍术,陈皮→茯苓	42	0.389	0.808
2	苍术,茯苓→白术	40	0.370	0.784
3	茯苓,白术→陈皮	40	0.370	0.889
4	苍术,陈皮→白术	35	0.324	0.673
5	陈皮,茯苓→半夏	32	0.296	0.727
6	茯苓,白术→半夏	32	0.296	0.711
7	苍术,白术→半夏	26	0.241	0.650
8	当归,川芎→香附	25	0.231	0.735
9	当归,川芎→桃仁	22	0.203	0.647

表 6 PCOS 四药关联规则

排序	中药	频次	支持度	置信度
1	苍术,陈皮,茯苓→白术	35	0.324	0.729
2	苍术,茯苓,白术→半夏	24	0.222	0.600
3	当归,川芎,香附→桃仁	22	0.203	0.880

2.3 症—药关联分析(表 7) 月经稀发或闭经、双侧卵巢多囊样改变、多毛所对应的药物基本一致,说明具有以上症状及体征的 PCOS 患者病因病机大体一致,其所对应主要药物有苍术、陈皮、茯苓、白术等。

表 7 治疗 PCOS 的症—药关联分析

药症关联	频次	支持度	置信度
月经稀发或闭经→苍术	60	0.556	0.667
月经稀发或闭经→陈皮	57	0.528	0.633
月经稀发或闭经→茯苓	54	0.500	0.600
双侧卵巢多囊样改变→苍术	64	0.593	0.865
双侧卵巢多囊样改变→陈皮	57	0.528	0.770
双侧卵巢多囊样改变→茯苓	54	0.491	0.730
双侧卵巢多囊样改变→白术	45	0.417	0.608
多毛→苍术	37	0.343	1.000
多毛→陈皮	36	0.333	0.973
多毛→茯苓	36	0.333	0.973
多毛→半夏	32	0.296	0.865
多毛→白术	28	0.259	0.757

讨 论

中医学认为,正常妇女的行经、受孕有赖于脏腑、气血、经络协调作用于胞宫,若因脏腑功能失常或者气机失调,导致水湿内生,湿聚成痰,下注胞中,影响胞宫、胞脉、胞络,损及冲、任、督、带诸经,可致月经衍期、闭经、不孕等症。《丹溪心法》^[5]中载有:“驱脂满经闭”,又云:“经不行者,非无血也,为痰所凝而不行也”。现代医学认为,PCOS 患者中肥胖者占 30% ~ 60%^[6]。而中医学认为“肥人多湿”,肥胖的主要发病机理为痰湿内停,由于痰湿积聚,脂膜壅塞,则见形体

肥胖,痤疮,多毛等症,故而临床上常将肥胖症患者称为“肥人”、“肥满”,多列属“痰湿”证论治。肥胖患者多属于痰湿体质,脾虚是其根本,故对肥胖患者应健脾益气,脾运则痰无由生。《外证医案汇编》^[7]分析到:“流痰,……蓄则凝结为痰,气渐阻,血渐瘀,流痰成矣”。《血证论》^[8]说:“须知痰水之壅,由瘀血使然,……然使无瘀血,则痰气自有消溶之地。”痰乃津液之变,瘀乃血液凝滞,由于津血同源,所以痰瘀不仅互相渗透,而且可以互相转化,因痰致瘀,或因瘀成痰。故而“行气活血”同样也是治疗 PCOS 不可或缺的重要治法。

一般情况下,药物在治疗某种疾病时被组方的次数可以反映出其在该病时的作用,从某种角度来说,药物使用频数的多少代表着该药在治疗某病时的重要地位与否,即是否为治疗某病的首选或主要药物。高频药物统计结果显示,排名前 10 位的高频药物有苍术、陈皮、茯苓、白术、半夏、当归、川芎、香附、桃仁、鸡血藤等。从关联规则分析结果看,表 2~4 挖掘出的药对和药组关联规则集,其包含的药物均有苍术、陈皮、茯苓、白术、半夏、当归、川芎、香附、桃仁这 9 味药为排名前 10 位的高频药物,进一步证明其是治疗多 PCOS 的常用药物。对 9 味主要的药物根据其功效主治进行分类,共归为 6 类:芳香化湿药、行气药、利水渗湿药、化痰止咳药、补益药、活血化瘀药。从高频药物的使用情况可知,目前中医辨治 PCOS 主要从燥湿化痰,行气活血入手,而燥湿化痰是最常用的方法。其中苍术、香附、陈皮、茯苓、半夏、川芎是《广嗣纪要》^[9]中经典祛痰湿古方苍附导痰丸的主要组成药物。

苍术是出现频次最高的单味中药,其味辛苦、性温、香气浓郁、归脾胃经,有健脾平胃,燥湿化浊,祛风湿之功,凡湿邪为患,不论内外,均可使用。现代药理研究显示,苍术具有降血糖的作用^[10]。吕景山先生的《施今墨对药》中记载,著名中医施今墨先生云:用苍术治糖尿病以其有“敛脾精”的作用^[11]。陈皮出现频次仅次于苍术,其为芸香科植物橘及其栽培变种的干燥成熟果皮,性温,味辛苦,功能理气健脾、燥湿化痰。临床常用于治疗胸脘胀满、食少吐泻、咳嗽痰多等。陈皮含有多种挥发油,黄酮类化合物,并富含多种人体生命必需的营养元素。有强心、抗休克作用及抗动脉硬化、抗高脂血症作用^[12]。茯苓,归心、脾、肺、膀胱经,性味甘、淡、平。益脾助运,淡渗利湿,主治小便不利、水肿胀满、痰饮咳逆、脾虚食少、泄泻、遗精白浊。《本草正》^[13]:茯苓,能利窍去湿,利窍则开心益智,导浊生津;去湿则逐水燥脾,补中健胃;祛惊痫,厚肠藏,

治痰之本,助药之降。以其味有微甘,故曰补阳。对茯苓的药理研究相对透彻,茯苓含有多糖、三萜等多种有效成分,其乙醇提取物有使免血糖先升高后下降的作用,还可使胰岛素作用增强^[14]。法半夏,辛,温,有毒,入脾、胃经。功能燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结。陈皮、茯苓、半夏为《太平惠民和剂局方》^[15]中二陈汤的主要组成药物,能燥湿化痰,健脾和胃,以绝生痰之源。白术甘温性缓,功健脾燥湿,益气生血。与苍术配伍,苍术芳香燥烈,燥湿力强,散多于补,偏于平胃燥湿;白术健脾力强,补多于散,善于补脾益气。二药伍用,一散一补,一胃一脾,则中焦得健。

痰湿既是脾虚健运失职的代谢产物,又是阻滞气机的病因,痰湿停滞则气机不畅,故香附使用频率偏高,香附芳香辛散,其性宣畅,通行气分,散解六郁,兼入血分,疏通脉络,为血中气药,前人多称其为“女科要药”。《医学启源》^[16]:“当归,气温味甘,能和血补血,尾破血,身和血”能补血调经,活血止痛。川芎,《神农本草经》^[17]:“主中风入脑头痛、寒痹,筋脉缓急,金疮,妇人血闭无子”能活血行气。与当归相合,以活血养血通经。桃仁,味苦甘而性平,能入心、肝、大肠,活血祛瘀作用强。“妇人肥盛,子宫脂满不孕”,当归、川芎、桃仁等活血之药以散病理产物一瘀血,联合香附等理气之药使壅者通,塞者启。本研究运用关联规则所挖掘的高频药物,在燥湿化痰之上,加用行气活血之药,即兼顾健脾理气,又散结化瘀。

综上所述,本研究运用关联规则进行数据挖掘分析能较好地挖掘 PCOS 的常用药物及常用药对、药组,初步揭示 PCOS 的用药特色和组方配伍规律,为其临床遣方用药提供理论指导。利用关联规则数据挖掘方法重点对中医学内服汤剂治疗 PCOS 的常用药物、药物关联及症—药关联分析,得知临床上许多医家常选用苍术、陈皮、茯苓、白术、半夏等药作为组方基本结构,根据临床不同证型兼夹,常选用具有活血化瘀、行气化痰止咳药、补益药、活血化瘀等功效药物进行配伍。但由于符合纳入标准的文献相对较少,数据挖掘方法选择较为单一以及未将现代中药、现代药理相关数据纳入分析等原因,可能导致分析的结果不够全面,需要在今后的研究中不断完善。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 崔琳琳, 陈子江. 多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介绍[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(5): 405-408

- [2] Mancini F, Tur R, Martinez F, et al. Gonadotrophin-releasing hormone-antagonists vs. long agonist in *in-vitro* fertilization patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2011, 27(3): 150-155.
- [3] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科技出版社, 2006: 3.
- [4] 张欢, 范欣生, 王崇骏, 等. 古今哮喘方用药规律对比的关联规则研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(3): 94-96.
- [5] 元·朱震亨. 丹溪心法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 342.
- [6] Kauffman RP, Baker TE, Graves-Evenson K, et al. Lipoprotein profiles in Mexican American and non-Hispanic white women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(6): 1503-1507.
- [7] 清·余听鸿. 外证医案汇编[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 126.
- [8] 清·唐宗海. 血证论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 79.
- [9] 明·万全. 广嗣纪要[M]. 湖北: 湖北科学技术出版社, 1986: 19.
- [10] 赵爱梅. 苍术的药理作用研究[J]. 光明中医, 2009, 24(1): 181-182.
- [11] 吕景山主编. 施今墨对药[M]. 北京: 人民军医出版社, 1996: 108.
- [12] 赵小艳, 吕武清. 陈皮的研究概况[J]. 中国药业, 2006, 15(15): 68-70.
- [13] 明·张介宾. 本草正[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 1561.
- [14] 刘芦屏. 益坤丸合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [15] 陈承, 裴宗元, 陈师文. 太平惠民和剂局方[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 41.
- [16] 金·张元素. 医学启源[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 186.
- [17] 清·顾观光. 神农本草经[M]. 北京: 学苑出版社, 2007: 145-146.

(收稿: 2016-03-24 在线: 2018-09-12)

责任编辑: 汤 静

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之
曹洪欣 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王宁生 王 伟 王 阶 王拥军(上海) 王拥军(北京) 王昌恩

王学美 王硕仁 王 舒 卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史载祥 白彦萍

吕志平 吕维柏 朱 兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘瓦利 刘 平 刘龙涛 刘 良

刘建平 刘建勋 刘保廷 刘鲁明 齐清会 阮新民 阳 晓 孙汉董 孙 燕 苏 励 杨任民

杨宇飞 杨秀伟 李乃卿 李大金 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李 恩 李 涛

李焕荣 连 方 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴 烈 时毓民 邱 峰 张大钊 张卫东

张永贤 张永祥 张荣华 张亭栋 张俊华 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳 陈士奎 陈小野

花宝金 范吉平 范维琥 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 周 俊 周霭祥

郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 赵健雄 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 侯凡凡 饶向荣 洪传岳

顾振纶 栗原 博(日本) 徐凤芹 徐 浩 殷惠军 郭 军 郭 艳 郭赛珊 唐旭东 夏城东

凌昌全 黄光英 黄 熙 黄璐琦 梅之南 曹小定 高瑞兰 崔 红 麻 柔 梁挺雄 梁 春

梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩 谢明村 谢 恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培

戴瑞鸿 Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)