

本文引用:黄 玲,江 媚,马丽然,康 佳.基于数据挖掘和网络药理学的《临证指南医案·癥瘕》用药研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(7):860-866.

基于数据挖掘和网络药理学的《临证指南医案·癥瘕》 用药研究

黄 玲¹,江 媚^{1*},马丽然²,康 佳^{2*}

(1.北京中医药大学,北京 100029;2.北京市鼓楼中医医院,北京 100009)

〔摘要〕目的 挖掘《临证指南医案·癥瘕》的组方用药规律,探索治疗癥瘕基本组方的主要活性成分,初步研究治疗癥瘕基本组方的治疗机制。方法 收集《临证指南医案·癥瘕》的病案,采用 TCMISS 软件进行组方数据分析,探讨用药规律,挖掘核心药物及新处方,运用 TCMSp、TCM-Mesh、HIT、TCM-ID、HPO、DrugBank、CTDg 及 KEGG 数据库分析治疗癥瘕基本组方各药物靶标间相互作用关系及相关通路。运用 STRING 探讨其相关性。结果 得到组方 32 则,药物 75 种,挖掘出 2 个核心药物组合和治疗癥瘕基本组方,得到治疗癥瘕基本组方的靶标基因 1 397 个,癥瘕的靶标基因 46 个,药物-疾病交集靶标基因 15 个,相关通路 75 条,其中女性腹部赘生物相关通路 8 条。结论 叶天士治疗癥瘕以痰瘀同治、理气化痰、活血化瘀为主,其机制可能为机体激素应答和免疫应答等,同时受“下丘脑-垂体-卵巢生殖轴”相关通路和女性腹部赘生物相关通路等多靶标复杂通路的共同影响。

〔关键词〕 临证指南医案;癥瘕;数据挖掘;网络药理学;理气化痰;活血化瘀;叶天士

〔中图分类号〕 R271.1

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.07.015

Study on Medication in *Abdominal Mass, Guide to Clinical Practice with Medical Records Based on Data Mining and Network Pharmacology*

HUANG Ling¹, JIANG Mei^{1*}, MA Liran², KANG Jia^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Gulou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100009, China)

〔Abstract〕 Objective To excavate medication rules of prescriptions in *Abdominal Mass, Guide to Clinical Practice with Medical Records*, to explore active ingredients of the basic prescription in the treatment of abdominal mass, and to initially analyze the treatment mechanism of the basic prescription for abdominal mass. **Methods** Medica cases in *Abdominal Mass, Guide to Clinical Practice with Medical Records* were collected. TCMISS was used to analyze data of prescriptions, to explore the medication rules, core drugs and new prescriptions. TCMSp, TCM-Mesh, HIT, TCM-ID, HPO, DrugBank,CTDg and KEGG were used to analyze interaction between herb-disease targets and the related pathways in the treatment of abdominal mass. The correlation was analyzed by STRING. **Results** Totally 32 prescriptions were included, containing 75 herbs. 2 core drug-pairs and basic prescriptions for abdominal mass treatment were evacuated. 1397 targets genes of basic prescriptions for abdominal mass treatment and 46 targets genes for abdominal mass, 15 drug-disease intersection targets genes, 75 related pathways were obtained. Among them, 8 pathways were mainly related to female abdominal neoplasm. **Conclusion** The general rules of YE Tianshi in treating abdominal mass are treating both phlegm and stasis, regulating Qi and resolving phlegm, promoting blood circulation and removing blood stasis. Its mechanism might be the hormone response and immune response. It was affected by complex multi-targets and multi-pathways related with "hypothalamus-pituitary-ovary reproductive axis" and female abdominal neoplasm's pathways.

〔Keywords〕 *Guide to Clinical Practice with Medical Records*; abdominal mass; data mining; network pharmacology; regulating Qi and resolving phlegm; promoting blood circulation and removing blood stasis; YE Tianshi

〔收稿日期〕 2019-07-22

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(81904240);北京中医药薪火传承“3+3”工程基层老中医传承工作室建设项目——东城区康佳知名中医工作室。

〔作者简介〕 黄 玲,女,博士,研究方向:中医临床基础研究。

〔通讯作者〕 * 康 佳,女,主任医师,E-mail:bjkangjia@sohu.com;江 媚,女,博士,助理研究员,E-mail:jiangmei@bucm.edu.cn。

《临证指南医案》是清代杰出医家叶天士的医案集,较完整地展现了叶天士对于当时临床各科常见病及各类疑难杂症的诊疗经验,充分体现了叶天士及其代表流派的临床诊疗思想。癥瘕是妇女腹中结块的病,聚散无常,痛无定处,可对应现代医学范围内的“子宫肌瘤、卵巢囊肿、子宫内膜异位综合征包块、盆腔炎性疾病包块”等^[1]。叶天士治疗“癥瘕”经验丰富,在《临证指南医案》中专设一章节进行了阐述。本研究借助中医传承辅助平台挖掘《临证指南医案·癥瘕》的用药规律,并通过网络药理学方法对叶天士的用药经验进行疾病靶点的关联研究,充分挖掘叶天士治疗癥瘕的现代药理学意义,为临床治疗子宫肌瘤、卵巢囊肿等妇科难治疾病提供理论依据。

1 研究资料

选录叶天士《临证指南医案·癥瘕》^[2]患者病案,记录全部诊次组方用药。

2 方法

2.1 资料录入及处理

将上述筛选后的病案中的药物录入中医传承辅助系统(traditional Chinese medicine inheritance support system, TCMISS)2.5 版本,由双人负责审核。通过“数据分析”模块中的“方剂分析”功能,进行用药规律挖掘。依据《中华人民共和国药典》^[3]统一药物名称,如“新绛”统一为“茜草”,“制蒺藜”统一为“白蒺藜”,“蓬莪术”统一为“莪术”,“鸡肫皮”统一为“鸡内金”,“老韭根”统一为“韭根”。

2.2 组方数据分析

2.2.1 频次统计分析 将医案中每首方剂中每味药的出现频次从大到小排序,以各属性的数量与分类总数量的比值为所占比,分别将结果导出。

2.2.2 性味归经分析 依据《中华人民共和国药典》^[3],对药物的四气(寒、凉、温、热、平)、五味(酸、苦、甘、辛、咸、涩)、归经(肝、心、脾、肺、肾、胆、小肠、胃、大肠、膀胱、三焦、心包经)进行统计。

2.2.3 组方规律分析 “支持度个数”设为6(支持度为8.0%),置信度设为0.6,按药物组合出现频次从大到小的顺序进行排序;点击“规则分析”分析所得的规则。

2.2.4 新组方分析 结合临床经验和不同参数的数据预读,设置相关度为5,惩罚度为2,进行聚类分析;以改进的互信息法药物关联度分析结果为基础,

按照相关度与惩罚度约束,基于复杂系统熵聚类,演化出药物核心组合;在以上核心组合提取的基础上,运用无监督熵层次聚类算法,发现新组方,并进行网络可视化展示。

2.3 治癥瘕基本组方机制研究

2.3.1 相关作用靶标数据库的构建 在中药系统药理学数据库和分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TCMSPP)、中药网络数据库及分析系统(the database and analytical system for network, TCM-Mesh)、中药成分靶点数据库(herbal ingredients' targets database, HIT)、中药信息数据库(traditional Chinese medicine information database, TCM-ID)数据库中,预测“半夏、当归、桃仁、橘红、白芥子”的靶标。因牡蛎为矿物药,研究团队通过美国化学文摘社(chemical abstracts service, CAS)查得其有效活性成分,并通过上述平台间接搜索其药物靶标。随后,提取共有药物靶标,形成基本组方-中药-靶标联系网络。在人类表型术语集(human phenotype ontology, HPO)、DrugBank 数据库、毒性与基因比较数据库(the comparative toxicogenomics database, CTD)中,因子宫内膜异位症包块、盆腔炎性疾病包块尚未入疾病数据库,故暂且以子宫肌瘤和卵巢囊肿的英文病名“uterine fibroids、oophoric cyst”搜索疾病靶标,提取交集后作为“癥瘕”的疾病靶标,形成疾病-靶标联系网络。

2.3.2 各靶标间相互作用关系的构建 在蛋白质数据搜索工具(search tool for the retrieval of interacting genes/proteins, STRING)中,选择“multiple proteins”后,输入相关靶标名称,在“organism”中选择“homo sapiens”进行检索,得到相应蛋白关系图,选择“molecular action”进行分析,记录蛋白间相互作用类型及得分。

2.3.3 治癥瘕组方相关生物功能和通路富集分析

在 STRING 平台进行京都基因和基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)的信号通路富集分析和基因本体(gene ontology, GO)的生物过程富集分析,以 $P < 0.05$ 进行靶基因筛选,分析新组方发挥药理作用的主要信号通路及生物过程,整理相关通路数据。

3 结果

3.1 用药频次

本研究共筛选并录入病案25则,组方32则,共使用药物75种。使用频次最多的药物是当归,使用

19次,超过10次的药物依次是茯苓、小茴香、香附。见表1。

表1《临证指南医案·癥瘕》中使用频次 ≥ 3 的药物

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	当归	19	11	焦山楂	5
2	茯苓	17	12	桂枝	5
3	小茴香	15	13	肉桂	5
4	香附	14	14	川芎	4
5	川楝子	9	15	青皮	4
6	延胡索	8	16	人参	4
7	吴茱萸	6	17	半夏	3
8	桃仁	6	18	生姜	3
9	牡蛎	5	19	橘红	3
10	白芍	5			

3.2 药物性味归经

75味药物的属性中,四气属性以性温的药最多,占49.25%;五味属性以辛味药最多,占34.89%;归肝经的药最多,占22.50%。见表2。

表2《临证指南医案·癥瘕》中药物性味归经情况表

性味归经	频次	频率/%	性味归经	频次	频率/%	性味归经	频次	频率/%
温	98	49.25	酸	13	4.05	肺	34	5.67
平	52	26.13	咸	13	4.05	大肠	18	3.00
寒	35	17.59	肝	135	22.50	膀胱	18	3.00
热	13	6.53	脾	134	22.33	胆	16	2.67
凉	1	0.50	心	78	13.00	三焦	14	2.33
辛	112	34.89	胃	71	11.83	小肠	12	2.00
甘	102	31.78	肾	70	11.67	心包	0	0.00
苦	81	25.23						

3.3 药物功用分类

基于《中药学》^[4]对使用频次 ≥ 3 的药物进行主要功用分类,发现使用频次最多的是理气药,如香附、川楝子、青皮、橘红、瓜蒌皮等。延胡索、桃仁、川芎、降香等活血祛瘀药的使用仅次于理气药。此外,补血药、补阳药、温里药也是常用配伍。见表3。

3.4 基于关联规则分析的组方规律

得到常用药物组合共7个,频次最大的药物组合为“当归、小茴香”,出现12次;其次为“当归、茯苓”,出现10次;第3位为“茯苓、小茴香”,出现9次。见表4。

以下的药物组合。在置信度较高的药物组合中,显示茯苓-小茴香-当归、延胡索-川楝子、小茴香-当归、当归-茯苓-小茴香等为常用药物组合,按出现频次由高到低排序。见表5。

表3《临证指南医案·癥瘕》中高频药物(频次 ≥ 3)功用分类表

功效类别	中药
理气药	香附、川楝子、青皮、橘红、瓜蒌皮
活血祛瘀药	延胡索、桃仁、川芎、降香
补血药	当归、白芍、阿胶
补阳药	肉苁蓉、鹿角霜、韭根
温里药	小茴香、吴茱萸、肉桂
发散风寒药	桂枝、生姜
重镇安神药	牡蛎、紫石英
化湿药	厚朴、茯苓
消食药	焦山楂、鸡内金
补气药	党参
温化寒痰药	半夏
清热凉血药	生地黄
清热燥湿药	黄连
清热解毒药	锦灯笼

表4《临证指南医案·癥瘕》药物组合(支持度 ≥ 6 ,置信度 ≥ 0.6)

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	当归、小茴香	12	5	当归、茯苓、小茴香	8
2	当归、茯苓	10	6	当归、香附	7
3	茯苓、小茴香	9	7	延胡索、川楝子	7
4	茯苓、香附	8			

表5《临证指南医案·癥瘕》中药物的关联规则(置信度 ≥ 0.631)

序号	关联规则	置信度
1	茯苓,小茴香 \rightarrow 当归	0.889
2	延胡索 \rightarrow 川楝子	0.875
3	小茴香 \rightarrow 当归	0.800
4	当归,茯苓 \rightarrow 小茴香	0.800
5	川楝子 \rightarrow 延胡索	0.778
6	当归,小茴香 \rightarrow 茯苓	0.667
7	当归 \rightarrow 小茴香	0.632

3.5 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

得到组方中两两药物间的关联度共2638条,将关联系数0.05以上的药对列表,共21条,见表6。

基于熵聚类算法得出的关联度结果,以相关度与惩罚度为规范,演算出治疗癥瘕组方中的核心组合,见表7。基于复杂熵聚类算法的治癥瘕新方,见表8。

3.6 治癥瘕基本组方的主要活性成分

筛选出“牡蛎、半夏、当归、桃仁、橘红、白芥子”的主要活性成分,交集后为治癥瘕基本组方的主要活性成分。见表9。

3.7 各靶标间的相互作用

通过检索,得到治疗癥瘕基本组方的靶标基因为1397个,癥瘕的靶标基因为46个,经交集显示,

表 6 《临证指南医案·癥瘕》药物间的关联度(关联系数 ≥ 0.05)

药对	关联系数	药对	关联系数
川芎 神曲	0.068 768 89	牡蛎 火麻仁	0.060 872 88
川芎 熟地黄	0.068 768 89	牡蛎 淡豆豉	0.060 872 88
川芎 针砂	0.068 768 89	白芍 炒白术	0.060 872 88
川芎 白花蛇舌草	0.068 768 89	白芍 陈皮	0.060 87 288
半夏 小茴香	0.063 567 04	白芍 熟地黄	0.060 872 88
焦山楂 麦芽	0.060 872 88	白芍 白花蛇舌草	0.060 872 88
焦山楂 陈皮	0.060 872 88	白芍 干姜	0.060 872 88
焦山楂 茺蔚子	0.060 872 88	当归 瓜蒌皮	0.059 379 18
焦山楂 穿山甲	0.060 872 88	当归 川楝子	0.054 770 77
牡蛎 白芥子	0.060 872 88	当归 党参	0.052 157 76

表 7 治疗癥瘕组方中的核心组合

序号	核心组合 1	核心组合 2
1	牡蛎-半夏-当归	桃仁-橘红-白芥子

表 8 基于复杂熵聚类算法的治疗癥瘕新方

序号	新方组合
1	牡蛎-半夏-当归-桃仁-橘红-白芥子

药物-疾病交集靶标基因为 15 个。治疗癥瘕基本组方的潜在靶标与疾病靶标之间的蛋白质-蛋白质相互作用信息 (protein-protein interaction, PPI) 通过 STRING 获得。网络中包含 15 个节点, 平均局部聚类系数为 3.07。见图 1。

其中, 有 23 项相关靶标的相互作用, 见表 10。

表 9 治疗癥瘕新方的主要活性成分(OB $\geq 30\%$ 且 DL ≥ 0.18)

序号	MOL ID	成分名	序号	MOL ID	成分名
1	MOL000358	β -谷甾醇	26	MOL000296	常春藤皂苷元
2	MOL000449	豆甾醇	27	MOL000358	β -谷甾醇
3	MOL010690	油酸丁酯	28	MOL000493	油菜甾醇
4	MOL013037	2-(2-苯乙基)-6-[(5S,6R,7R,8S)-5,6,7-三羟基-4-酮-2-(2-苯乙基)-5,6,7,8-四氢铬-8-基]氧]色酮	29	MOL010267	番茄红素
5	MOL001697	华芥子碱	30	MOL013276	枳壳苷
6	MOL001323	谷甾醇 $\alpha 1$	31	MOL005849	睾丸素
7	MOL001328	2,3-双氢 GA70	32	MOL013279	5,7,4-三甲基色素
8	MOL001329	2,3-双氢 GA77	33	MOL001803	黄芩素
9	MOL001339	GA119	34	MOL013277	异橙黄酮
10	MOL001340	GA120	35	MOL004328	柚皮苷
11	MOL001342	GA121 异沙酮	36	MOL005828	川陈皮素
12	MOL001343	GA122	37	MOL001798	新橙皮苷
13	MOL001344	GA122 异沙酮	38	MOL002670	生物碱
14	MOL001348	赤霉素 17	39	MOL003578	环萜烯醇
15	MOL001349	赤霉素 A19	40	MOL005030	巨头鲸鱼酸
16	MOL001350	GA30	41	MOL000449	豆甾醇
17	MOL001351	赤霉素 A44	42	MOL006936	10,13-二十碳二烯酸
18	MOL001352	GA54	43	MOL006937	12,13-环氧-9-羟基壬酸-7,10-二烯酸
19	MOL001353	GA60	44	MOL001755	24-乙基胆甾-4-烯-3-酮
20	MOL001355	GA63	45	MOL000519	松柏素
21	MOL001358	赤霉素 7	46	MOL006967	β -D-呋喃核苷, 黄嘌呤-9
22	MOL001360	GA77	47	MOL002714	黄芩素
23	MOL001361	GA87	48	MOL002776	黄芩苷
24	MOL001368	3-O-P-香豆酰奎宁酸	49	MOL006957	(3S,6S)-3-(苄基)-6-(4-羟基苄基)哌嗪-2,5-酮
25	MOL001371	杨木苷	50	无	碳酸钙

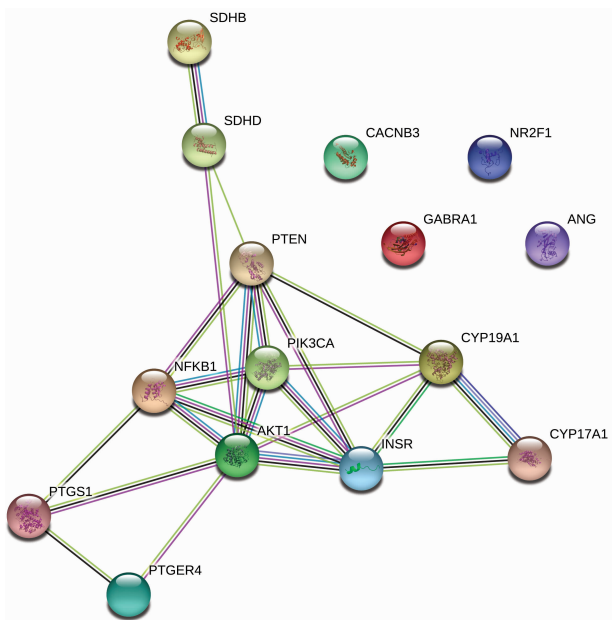


图1 基于 STRING 的药物—疾病靶标相互作用图

3.8 治疗癥瘕基本组方的 GO 功能富集

对交集靶标基因进行 GO 生物过程富集,筛选到 $P < 0.05$ 的 GO 条目 73 个,按照 P 值由小到大排列的前 20 条主要生物过程见表 11。结果显示,其 GO 基因生物功能主要涉及:激素应答,对有机氮化化合物的反应,T 细胞受体信号通路,运输的正调控;脂质生物合成过程的调控,对内源性刺激的反应,生殖发育过程,多糖生物合成过程的调控,化学反应,蛋白激酶 B 信号,细胞对内源性刺激的反应,细胞

表 10 治疗癥瘕基本组方的相关靶标相互作用(关系系数 ≥ 0.417)

相互作用的靶标			相互作用的靶标		
靶标 1	靶标 2	关系系数	靶标 1	靶标 2	关系系数
SDHD	SDHB	0.999	PTEN	NFKB1	0.586
AKT1	PIK3CA	0.999	INSR	NFKB1	0.543
PTEN	PIK3CA	0.998	AKT1	CYP19A1	0.535
PTEN	AKT1	0.998	PIK3CA	CYP19A1	0.447
INSR	PIK3CA	0.989	PTGS1	NFKB1	0.447
AKT1	NFKB1	0.981	SDHD	AKT1	0.432
PIK3CA	NFKB1	0.975	CYP17A1	INSR	0.431
INSR	AKT1	0.953	PTEN	CYP19A1	0.428
CYP17A1	CYP19A1	0.943	INSR	CYP19A1	0.424
PTEN	INSR	0.839	PTGS1	AKT1	0.421
PTGS1	PTGER4	0.718	PTGER4	AKT1	0.417
SDHD	PTEN	0.684			

对化学刺激的反应,免疫应答调节细胞表面受体信号通路,Fc- ϵ 受体信号通路,腺体发育,生殖结构发育,生殖系统发育,对脂质的反应,对有机环化化合物的反应,单体生物合成过程的调控,见表 11。

3.9 治疗癥瘕基本组方的 KEGG 信号通路分析

筛选出 $P < 0.05$ 的信号通路共 75 条,按照 P 值由小到大排列的前 20 条主要 KEGG 信号通路见图 2。女性腹部赘生物相关通路 8 条:催乳素信号通路、缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)信号通路、叉头盒蛋白 O(forkhead box O, FoxO)信号通路、磷脂酰肌醇三激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶

表 11 治疗癥瘕基本组方的 GO 基因生物功能分析(前 20)

基因	P 值	参与靶标
response to hormone	0.0003	AKT1,ANG,INSR,NFKB1,NR2F1,PIK3CA,PTEN,PTGS1
response to organonitrogen compound	0.0012	AKT1,GABRA1,INSR,NFKB1,PIK3CA,PTEN,PTGS1
T cell receptor signaling pathway	0.0012	CACNB3,NFKB1,PIK3CA,PTEN
regulation of transport	0.0012	AKT1,ANG,CACNB3,INSR,NFKB1,PTEN,PTGER4,PTGS1,SDHD
lipid biosynthetic process	0.0015	ANG,CYP17A1,CYP19A1,PIK3CA,PTEN,PTGS1
response to endogenous stimulus	0.0018	AKT1,ANG,GABRA1,INSR,NFKB1,NR2F1,PIK3CA,PTGS1
developmental process involved in reproduction	0.0022	AKT1,ANG,CYP17A1,CYP19A1,INSR,PTEN
regulation of polysaccharide biosynthetic process	0.0022	AKT1,INSR,NFKB1
response to chemical	0.0022	AKT1,ANG,CACNB3,CYP17A1,CYP19A1,GABRA1,INSR,NFKB1,NR2F1,PTGER4,SDHD
protein kinase B signaling	0.0022	AKT1,PIK3CA,PTEN
cellular response to endogenous stimulus	0.0022	AKT1,GABRA1,INSR,NFKB1,NR2F1,PIK3CA,PTEN
cellular response to chemical stimulus	0.0027	AKT1,CYP17A1,CYP19A1,GABRA1,INSR,NFKB1,NR2F1,PTGS1,SDHD
immune response-regulating cell surface receptor signaling pathway	0.0035	AKT1,CACNB3,NFKB1,PIK3CA,PTEN
Fc-epsilon receptor signaling pathway	0.0041	AKT1,NFKB1,PIK3CA,PTEN
gland development	0.0043	AKT1,CYP19A1,INSR,PIK3CA,PTEN
reproductive structure development	0.0044	AKT1,ANG,CYP19A1,INSR,PTEN
reproductive system development	0.0044	AKT1,ANG,CYP19A1,INSR,PTEN
response to lipid	0.0048	AKT1,NFKB1,NR2F1,PTEN,PTGER4,PTGS1
response to organic cyclic compound	0.0050	AKT1,GABRA1,NFKB1,NR2F1,PTEN,PTGS1

(phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)信号通路、卵巢类固醇生成、子宫内膜癌、哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路、大鼠肉瘤(rat sarcoma, Ras)信号通路;其他肿瘤相关信号通路5条:前列腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胶质瘤、黑色素瘤;免疫相关通路1条:B细胞受体信号通路。另发现在肝病、白血病、美洲锥虫病的治疗中有潜在的应用价值。

4 讨论

4.1 癥瘕的病因病机

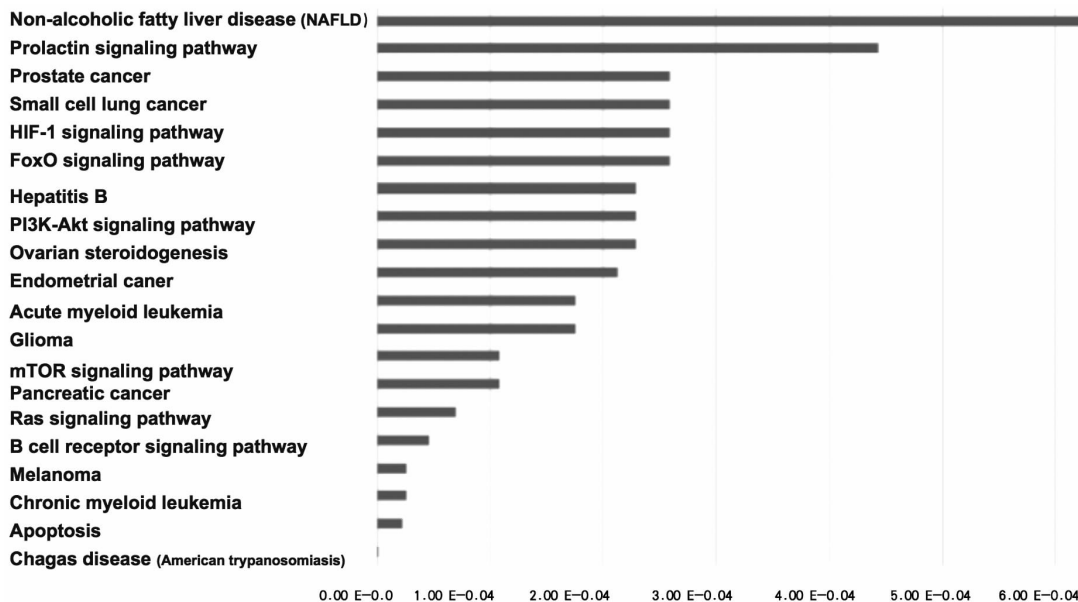
癥瘕,最早记载于《黄帝内经·素问》,“任脉为病……女子带下瘕聚”。《女科证治准绳》曰:“腹中瘀血,则积而未坚,未至于成块者也。”是目前较公认的瘕的解释,为妇人腹中的结块,其中推之不移,痛有定处谓之“瘕”;推之可移,痛无定处谓之“癥”。《灵枢·百病始生》谓:“若内伤于忧怒则气上逆,气上逆则六腑不通,温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,着而不去而积皆成矣。”《血证论·瘀血》云:“血积既久,亦能化为痰水。”《血证论·咳嗽》云:“须知痰水之壅,由瘀血使然。”由此可见,津血同源,如素体脾虚,或酒食不节,或恣食肥厚生冷,损伤脾胃,运化失司,使津液不布,化浊停聚成痰;又妇人新产,余血未尽,或情志抑郁,气郁血滞血不循经,留于脉外而成瘀。痰聚碍血,血瘀停痰,故痰瘀同源,痰瘀相互转化,胶结不解而致病。《丹溪心法·痰十三》言:“自气成积,自积成痰,痰夹瘀血,遂成窠囊。”痰瘀互结于冲任、胞宫胞脉,阻滞气机,血运受阻,日久发为瘕。而血瘀

日久,气机不利,亦可生痰,致痰瘀互结,阻滞冲任气血,致使癥瘕愈加坚固。

4.2 叶天士治疗癥瘕思想

癥瘕病的主要病机为痰瘀互结,故治则为痰瘀同治。本研究纳入组方32则,共使用药物75种。通过统计用药频次,可知叶天士治疗癥瘕使用最频繁的香附、川楝子、青皮、橘红、瓜蒌皮等,性温归肝经,多有理气之功。《女科证治准绳》所述,癥瘕属肝,而血归于肝,故叶天士用活血祛瘀药配伍理气药,佐以补血药、补阳药、温里药。理气化痰、活血化瘀是叶天士治疗癥瘕病的总则。

研究团队通过熵聚类分析得出叶天士治疗癥瘕病基本方的组成为:半夏、当归、桃仁、橘红、白芥子、牡蛎。方中半夏、橘红为芳香理气,燥湿化痰之要药,当归、桃仁活血祛瘀,牡蛎化痰软坚,白芥子辛能入肺,温能散寒湿,善行皮里膜外之痰,善去胞宫停积之瘀,全方共奏理气活血,化痰散瘀之功。正如叶氏所言:“阻则痛,非辛香何以入络,苦温可以通降”“辛香专治于气,血痹络进失和者,辛香专理其血。”从古至今,主张痰瘀同治来治疗癥瘕的记载很多。如《太平惠民和剂局方·卷一治诸风》之小活络丹,张仲景所著《金匮要略》之桂枝茯苓丸、鳖甲煎丸、当归芍药散、当归贝母苦参丸等。现代临床中,陈国念^[5]用苍砂白芥汤(由苍术、砂仁、胆南星、肉桂、白芥子、僵蚕、没药、地龙、香附、炙甘草、昆布、山楂、丹参等组成)治疗痰瘀互结型子宫肌瘤,观察2个月总有效率达93.93%;徐萍^[6]运用《外科正宗》之透脓散加味治疗81例痰瘀互结型卵巢囊肿,疗效满意;刘晓杰^[7]



注:图中显示富集的KEGG主要相关通路。其中纵坐标是具体通路名称,横坐标为P值

图2 治疗癥瘕基本组方的KEGG主要相关通路注释图

通过临床观察发现,消癥汤(由三棱、莪术、桃仁、红花、水蛭、土鳖虫、浙贝母、玄参、制半夏、川牛膝、制香附、枳壳、鸡内金、山药等组成)对痰瘀互结型子宫内膜异位症包块具有很好的治疗作用。国医大师柴嵩岩联合化湿浊、祛瘀滞法治疗子宫内膜异位症,临床疗效显著^[8]。

4.3 治疗癥瘕基本组方的核心靶标及可能的作用途径

女子以肝为先天,肝气不舒,故妇人多郁,气滞成癥瘕,癥瘕发病率高,常影响育龄期女性。而子宫、卵巢等部位均有丰富的雌激素靶点,单纯的现代医学治疗有许多不良反应:药物治疗容易激素依赖;采用微创手术有易粘连、易复发的不良反应;全切手术会影响女性内分泌,有损女性生殖功能等等^[9]。中医治疗癥瘕有整体治疗的优势,中药具有多成分、多靶点、多途径的特点,越来越多地被运用到癥瘕的治疗当中。

研究团队通过网络药理学方法预测治疗癥瘕基本组方的 GO 功能富集和 KEGG 信号通路发现,治疗癥瘕基本组方的生物功能主要集中在调节激素应答及免疫应答等方面,可能通过作用于泌乳素信号通路、HIF-1 信号通路、FoxO 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、卵巢类固醇生成、子宫内膜癌、mTOR 信号通路、Ras 信号通路等女性腹部赘生物相关通路治疗癥瘕。

泌乳素是由脑垂体分泌的,与生殖系统密切相关的一个多肽激素,通过“下丘脑-垂体-卵巢生殖轴”影响癥瘕的发生发展。如常见的癥瘕,子宫肌瘤为激素依赖性肿瘤,雌激素分泌过高是子宫肌瘤的重要病因。HIF-1 是肿瘤细胞生长过程中重要的调控因子,研究表明缺氧对子宫内膜细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及炎症等方面有调控作用^[10]。刘蓉等^[11]发现,中药复方桂枝茯苓丸可能通过提高 HIF-1 蛋白表达水平改善子宫内膜异位症。PI3K-Akt 信号通路是细胞内重要信号传导通路,与子宫、卵巢相关赘生物密切相关。中药可以提高雌激素受体活性,通过 PI3K-Akt 通路促进人子宫肌瘤细胞的凋亡^[12]。桃仁等中药可以调控 PI3K/Akt,促进内皮新生,起到改善局部微循环的作用^[13]。mTOR 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,其在平滑肌组织的表达水平被证实与子宫肌瘤的发病相关^[14],而黄酮类、生物碱类药物可通过调节 mTOR 的表达改善血液流变起到活血化瘀的作用,从而治疗子宫肌瘤^[15]。

5 结论

叶天士治疗癥瘕以痰瘀同治、理气化痰、活血化瘀为主,其机制可能为机体激素应答和免疫应答等,同时受“下丘脑-垂体-卵巢生殖轴”相关通路和女性腹部赘生物相关通路等多靶标复杂通路的共同影响。

参考文献

- [1] 肖承棕,贺雅平.现代中医妇科治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004:104.
- [2] 叶天士.临证指南医案[M].苏礼,整理.北京:人民卫生出版社,2006:181-184.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:3部[S].北京:中国医药科技出版社,2010.
- [4] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2017:45.
- [5] 陈国念.苍砂白芥汤治疗痰瘀互结型子宫肌瘤的临床疗效及子宫动脉血流指数分析[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2018,5(22):25-26.
- [6] 徐萍.透脓散加味治疗卵巢囊肿 81 例[J].现代中西医结合杂志,2000,9(21):2149-2150.
- [7] 刘晓杰.消癥汤治疗痰瘀互结型子宫内膜异位症的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2011.
- [8] 王阳,黄念,佟庆.国医大师柴嵩岩治疗子宫内膜异位症证治思路[J].湖南中医药大学学报,2019,39(3):298-301.
- [9] 黄羚,刘雁峰,江媚.中西医改善子宫内膜容受性的治疗概况[J].世界中医药,2014,9(10):1388-1391.
- [10] LIU H W, ZHANG Z B, XIONG W Q, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α promotes endometrial stromal cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis[J]. *Reproduction (Cambridge, England)*, 2017, 153(6): 809-820.
- [11] 刘蓉,秦嶽.桂枝茯苓丸对子宫内皮异位症患者内膜组织 HIF-1 α 和 VEGF 的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(5):1178-1181.
- [12] DE SOUSA MESQUITA A P, DE ARAÚJO LOPES S, PERNAMBUCO FILHO P C A, et al. Acquisition of anoikis resistance promotes alterations in the Ras/ERK and PI3K/Akt signaling pathways and matrix remodeling in endothelial cells[J]. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*, 2017, 22(9): 1116-1137.
- [13] 杜旌畅,谢晓芳,熊亮,等.川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2016,41(23):4328-4333.
- [14] INOKI K, CORRADETTI M N, GUAN K L. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease[J]. *Nature Genetics*, 2005, 37(1): 19-24.
- [15] WALKER E H, PACOLD M E, PERISIC O, et al. Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine[J]. *Molecular Cell*, 2000, 6(4): 909-919.