

·数字中医药·

本文引用:鲍丙豪,王彬,王继升,代恒恒,邓省,冯隽龙,李海松.基于数据挖掘的中医药治疗少弱精子症用药规律分析[J].湖南中医药大学学报,2020,40(11):1366-1370.

基于数据挖掘的中医药治疗少弱精子症用药规律分析

鲍丙豪^{1,2},王彬¹,王继升^{1,2},代恒恒^{1,2},邓省^{1,2},冯隽龙^{1,2},李海松^{1*}

(1.北京中医药大学东直门医院,北京100700;2.北京中医药大学研究生院,北京100029)

[摘要] **目的** 基于数据挖掘方法分析中医药方剂治疗少弱精子症的组方用药规律。**方法** 收集中国知网(CNKI)中近10年来中医药治疗少弱精子症的文献,并将其作为数据源,通过筛选后建立方剂数据库,在“中医传承辅助系统(V2.5)”的帮助下进行数据分析与挖掘,对中医证候分布,用药频次,四气、五味、归经分布,用药模式和新处方等进行总结研究。**结果** 共纳入169篇文献中合格处方185首,涉及135味中药;主要中医证候分布为肾精不足、肝肾亏虚、脾胃气虚、瘀血阻滞、湿热下注;使用频次在前6位的药物分别是菟丝子、枸杞子、熟地黄、淫羊藿、黄芪、当归;所用药性以温性居多,药味以甘、辛、苦、酸为主,归经主入肾、脾、肝三经;菟丝子-枸杞子药物组合出现频次最高,置信度较高的关联规则有“车前子,枸杞子→菟丝子”“枸杞子,覆盆子→菟丝子”;新候选处方多以五子衍宗丸、六味地黄丸等经典名方为基础。**结论** 目前中医药在辨证治疗少弱精子症中以填精为主,补肾的同时兼顾脾胃,以补肾健脾、疏肝活血为主要治法。

[关键词] 少弱精子症;男性不育;数据挖掘;中医传承辅助系统;用药规律

[中图分类号] R256.56

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.11.014

Analysis of Medication Rules of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Oligozoospermia Based on Data Mining

BAO Binghao^{1,2}, WANG Bin¹, WANG Jisheng^{1,2}, DAI Hengheng^{1,2}, DENG Sheng^{1,2}, FENG Junlong^{1,2}, LI Haisong^{1*}

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the prescription and medication rule of traditional Chinese medicine (TCM) prescription in treating oligoasthenospermia based on the data mining method. **Methods** The literatures on the treatment of oligoasthenospermia with traditional Chinese medicine in the Chinese Journal Full-text Database (CNKI) in the past 10 years were collected and used as a data source. After screening, a prescription database was established. With the help of the "Traditional Chinese Medicine Inheritance Assistant System (V2.5)", data analysis and mining were performed. The distribution of TCM syndromes, frequency of medication, the distribution of four Qi, five flavors, and channel tropism, medication mode and new prescriptions were summarized and studied. **Results** A total of 185 qualified prescriptions from 169 papers were included, involving 135 Chinese materia medica. The main distribution of TCM syndromes were insufficient kidney essence, liver kidney deficiency, spleen stomach Qi deficiency, blood stasis stagnation, dampness-heat diffusing downward. The top 6 herbs of frequency were *Semen Cuscutae*, *Fructus Lycii*, *Radix Rehmanniae Preparata*, *Herba Epimedii*, *Radix Astragali seu Hedysari*, *Radix Angelicae Sinensis*. The nature of herbs were mainly warm, and flavors were mainly sweet, pungent, bitter, sour. Channel tropism was mainly the liver,

[收稿日期] 2020-01-05

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774320);北京中医药薪火传承“3+3”工程(2016-SZ-C-60)。

[作者简介] 鲍丙豪,男,在读硕士研究生,研究方向:中医外科学。

[通讯作者] *李海松,男,博士研究生导师,主任医师,E-mail:1028bj@sina.com。

kidney, spleen. The herb pair of *Semen Cuscutae* and *Fructus Lycii* was mostly frequent used. The higher degree of confidence of association rules were "*Semen Plantaginis*, *Fructus Lycii*→*Semen Cuscutae*", "*Fructus Lycii*, *Fructus Rubi*→*Semen Cuscutae*". New candidate prescriptions were mainly based on Wuzi Yanzong Pills, Liuwei Dihuang Pills, and other classic famous prescriptions.

Conclusion Traditional Chinese medicine in the treatment of oligoasthenospermia with syndrome differentiation is mainly to replenish essence. Consideration is given to spleen and stomach when tonifying the kidney. The main treatment method is tonifying the kidney, invigorating the liver, soothing the liver and activating blood circulation.

[**Keywords**] oligoasthenospermia; data mining; male infertility; Traditional Chinese Medicine Inheritance Assistant System; medication rule

男性不育是指夫妻双方在未避孕的前提下,规律性生活 1 年以上,单纯因为男性因素而致未有生育^[1]。研究表明我国不孕不育率逐年上升,而其中男性因素约占 30%~40%之间^[2-3],其中少弱精子症是男性不育症患者最常见的精液异常类型^[4]。传统中医学并无“少弱精子症”病名,多将之归于“精少”“精薄”“精冷”“精寒”等范畴。临床上针对少弱精子症尚无特效治疗措施,更多是以经验性治疗为主。本研究借助数据挖掘技术分析中医药治疗少弱精子症的用药规律,有助于为临床治疗提供新思路与策略。

1 资料与方法

1.1 文献来源

进入中国知网数据库(CNKI),使用专业检索,输入检索表达式为 SU=“少弱精子症”“少精子症”“弱精子症”AND“中医”“中药”“中医药”,发表时间选 2010 年至 2018 年。共检索到相关文献 438 篇。依据纳入标准、排除标准最终筛选出 169 篇文献,共 185 首合格处方。

1.2 纳入标准

(1)文献类型为中医药临床研究类文献的全文,研究类型可以为自身前后对照、空白对照或者安慰剂对照的疗效分析;(2)研究对象符合“男性不育症”诊断标准,精液常规检查符合“少精子症”“弱精子症”“少弱精子症”诊断标准^[5];(3)干预措施为单独使用中药复方治疗且具备完整的“理、法、方、药”,治疗疗程需 ≥ 28 d;(4)中药用法为口服。

1.3 排除标准

(1)中药复方药味不完整或联合西药等其他治疗手段的文献;(2)重复发表的文献、同一方剂、不同方名但组成完全相同的方剂,只计入 1 篇;(3)会议、动物实验研究、理论探讨、综述类型文献;(4)中药用法为外用或者灌肠等;(5)疗效不明确的文献。

1.4 分析软件

“中医传承辅助系统(V2.5)”软件,由中国中医科

学院中药研究所提供。

1.5 处方录入与核对

将上述筛选后的处方录入“中医传承辅助系统(V2.5)”软件。录入完成后,由两人分别对数据进行审核,以确保数据的准确性。分别采用软件中“数据分析”模板以及“统计报表”模板里的“方剂分析”功能^[6-8]进行用药规律分析。

1.6 数据分析

利用“中医传承辅助系统(V2.5)”中“数据分析”模块“方剂分析”功能对组方规律进行分析。在中医疾病中输入“少弱精子症”,并按查询选项,将筛选后的 185 首中药处方进行药物频次统计、组方规律以及新方分析,设置支持度为 45、置信度为 0.7,设置相关度为 8 和惩罚度为 2,导出上述统计分析后的结果并使部分数据以网络可视化形式展示^[9]。

2 结果

2.1 证候分布

共收集中医药治疗少弱精子症方剂 185 首,共包含 135 味中药,进行基本信息统计,得到治疗的证候分布,出现频次从高到低依次是肾精不足、肝肾亏虚、脾胃气虚、瘀血阻滞、湿热下注。见表 1。

表 1 中医证候分布

序号	证候	频次
1	肾精不足	59
2	肝肾亏虚	41
3	脾胃气虚	30
4	瘀血阻滞	18
5	湿热下注	9

2.2 用药频次

对治疗少弱精子症的 185 首方剂的药物频次进行统计分析,使用频次在 30 以上的药物共有 12 味,其中使用频次在前 6 位的药物分别是菟丝子、枸杞子、熟地黄、淫羊藿、黄芪、当归。见表 2。

表2 方剂中药物使用频次30以上情况表

序号	中药名称	频次
1	菟丝子	78
2	枸杞子	75
3	熟地黄	61
4	淫羊藿	50
5	黄芪	47
6	当归	41
7	山茱萸	38
8	覆盆子	37
9	牛膝	36
10	车前子	36
11	山药	35
12	制何首乌	30

2.3 四气、五味、归经分布

四气统计分析发现温性药物频次最多,其次为平、寒、凉、热;五味统计分析发现甘味药物频次最多,其次是辛味、苦味、酸味、咸味、涩味;归经统计分析发现治疗少弱精子症药物归经前5位的是肾、脾、肝、心、肺经。见表3。

表3 药物性味归经情况表

性味归经	频次	性味归经	频次	性味归经	频次
温	488	甘	787	肾	1452
平	344	辛	350	脾	748
寒	219	苦	314	肝	462
凉	14	酸	153	心	456
热	12	咸	76	肺	153
		涩	42		

2.4 基于关联规则的方剂组方规律分析

在系统的方剂分析模块中,使用“组方规律”分析,设定“支持度个数”为45,“置信度”为0.7,选择“用药模式”得出用药模式包含11味中药,高频组合49个,选取其中前10位药对组合进行展示,其中菟丝子-枸杞子药物组合出现频次最高。见表4。

表4 处方中使用频次排名前10的药对组合

序号	用药模式	频次
1	菟丝子-枸杞子	63
2	熟地黄-菟丝子	51
3	熟地黄-枸杞子	42
4	淫羊藿-枸杞子	39
5	熟地黄-淫羊藿	35
6	菟丝子-黄芪	34
7	菟丝子-覆盆子	33
8	山茱萸-枸杞子	31
9	熟地黄-当归	30
10	山药-枸杞子	23

对11味中药的关联情况进行网络化展示,见图1。选择“规则分析”进行药物组合分析,发现置信度较高的关联规则有“车前子,枸杞子→菟丝子”“车前子,枸杞子→菟丝子”等。见表5。

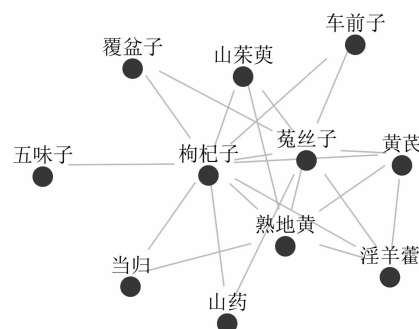


图1 核心药物之间的网络展示

表5 处方中排名前12位药物组合关联规则
(支持度20,置信度>75%)

序号	关联规则	置信度/%
1	车前子,枸杞子→菟丝子	91.45
2	枸杞子,覆盆子→菟丝子	88.90
3	五味子→枸杞子	88.32
4	山茱萸,菟丝子→枸杞子	87.10
5	覆盆子→菟丝子	86.66
6	车前子→菟丝子	84.89
7	菟丝子,车前子→枸杞子	83.54
8	枸杞子→菟丝子	81.06
9	淫羊藿,枸杞子→菟丝子	79.33
10	黄芪→菟丝子	78.35
11	熟地黄→山药	77.35
12	黄芪→淫羊藿	75.36

2.5 基于无监督熵层次聚类的新处方分析

在以上核心组合提取的基础上,采用无监督熵层次聚类算法,设置“相关度”为8和“惩罚度”为2,得到治疗少弱精子症的新处方共计11个。网络展示见图2。

表6 核心聚类方药组合

序号	新方组合
1	覆盆子、车前子、菟丝子、败酱草、麦芽
2	车前子、山药、鹿茸、五味子、覆盆子
3	白芍、淫羊藿、黄芪、益母草
4	蒲公英、败酱草、紫花地丁、蒲黄
5	茯苓、泽泻、牡丹皮、赤芍、青皮
6	当归、鹿角胶、熟地黄、枳实
7	甘草、柴胡、木通、香附、枳实
8	大枣、煅龙骨、五加皮、青皮
9	延胡索、沉香、小茴香、石斛、龟甲胶
10	仙茅、人参、白术、冬虫夏草
11	补骨脂、人参、鹿茸、桑螵蛸

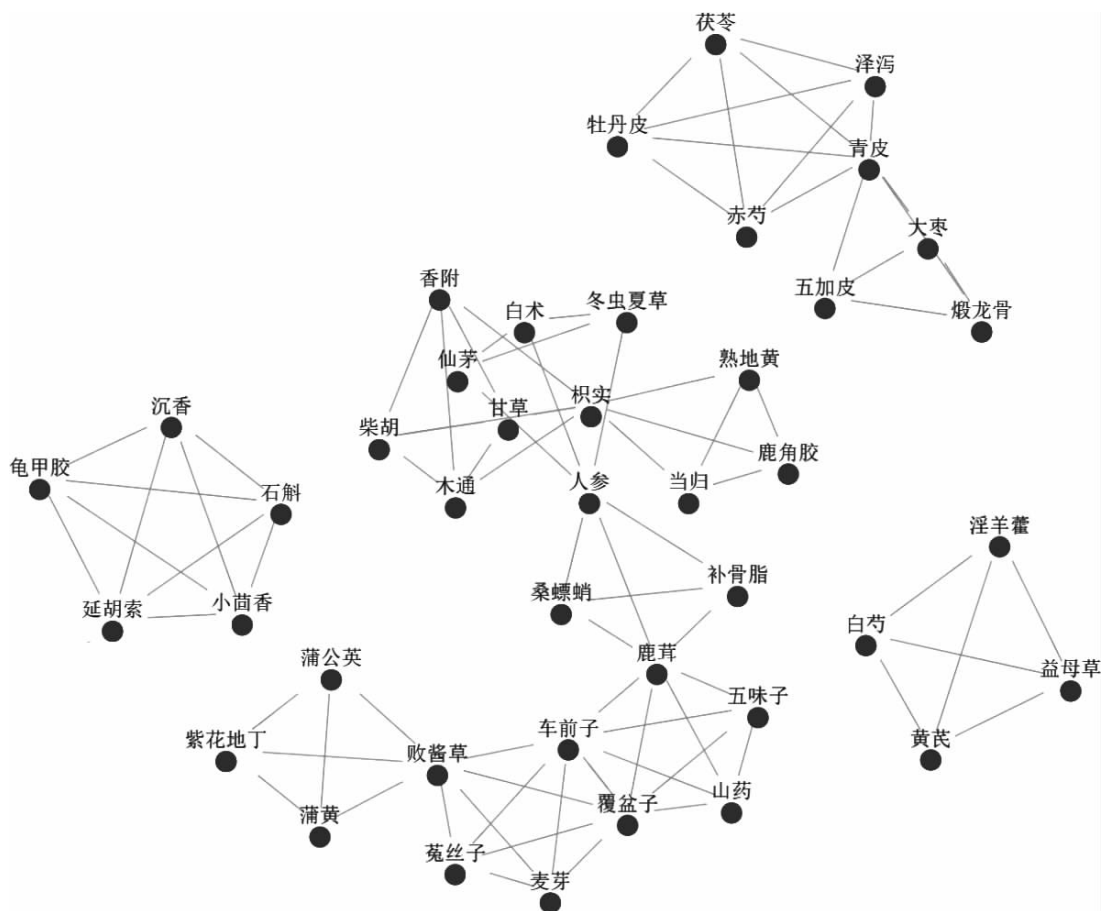


图 2 新方药物网络展示

3 讨论

传统中医学并未提出“少弱精子症”这一病名,临床上一般将其归属于“精少”“精薄”“精冷”“无子”等范畴,《辨证录·种嗣门》则对于男性不育的发生提出精寒、气衰、精少、痰多、相火盛、气郁 6 条病因^[10]。中医药在其独特的理论体系指导下,对于少弱精子症的治疗中取得了一定研究成果^[11]。现代医家对于少弱精子症的中医病因病机,提出了如从虚论治、从瘀论治、从郁论治、从湿热论治以及辨精论治等观点^[12-13]。但总体上来看,现代中医学者普遍认为少弱精子症患者病位在肾,病性以肾虚为主,中医辨证治疗以补肾填精、疏肝活血、健脾益气为主,同时兼顾他脏。

3.1 药物频次分析

本次筛选后纳入 185 首合格处方,其中包含中药 135 味,使用频次最高的药物是菟丝子和枸杞子,其次是熟地黄、淫羊藿、黄芪、当归。从中看出现代医家对于少弱精子症在治疗上以补肾填精为主,兼以疏肝、健脾、活血、益气等。

其中菟丝子、枸杞子两药相合为五子衍宗丸的君药。研究表明^[14]菟丝子与枸杞子中的有效成分能够改善人体免疫与生殖能力,改善精液质量。两药

和熟地黄同用为左归丸核心成分,而左归丸相关成分被证明能够改善少弱精子症大鼠模型精子质量并对其生殖器官损伤起到预防作用^[15-16]。此外,研究表明^[17-18]淫羊藿、黄芪、当归等药在增强精子细胞线粒体活性、提高精子活力、增加精子数量、改善勃起状态方面具有一定作用。

3.2 药物性味及归经分析

本研究显示,中医药治疗少弱精子症的药性以平性和温性为主,药味以甘、辛、苦使用频率最高,是以甘可滋养补虚,辛以润之、辛能行散,辛味药物与甘味药物同用,取“辛甘化阳”之意,温养通经,配以苦降之品以防辛散太过而耗气伤津。

所用中药以入肝、肾、脾三经为主,是以肝肾两脏同居下焦,肾藏精主生殖,肝藏血主疏泄,乙癸同源,精血互生。同时肾为先天之本,脾为后天之主,肾中精气充足与否依赖后天脾胃滋养。

3.3 组方规律分析

通过数据挖掘得出的常用药物组合中,包含了多种公认或潜在的药物组合,其中关联性强的主要药物组合为五子衍宗丸中的主要成分,如枸杞子、菟丝子、覆盆子以及其他健脾补虚、活血益气的配伍组合,如熟地黄、当归、山药等。五子衍宗丸作为

补肾填精之良方,其疗效不仅有现代研究论证^[19],古时也有记载,明代岳甫嘉在《医学正印种子编》认为:“男服此药,添精……遂成村落之说。后人用之殊验”^[20]。通过组方规律分析,可以看出现代医家对于少弱精子症的遣方用药高度重视肾虚这一基本病机,同时兼顾脾虚、肝郁、血瘀等兼夹证候。

3.4 新方讨论

基于无监督的熵层次聚类算法得到的新候选处方对于治疗少弱精子症具有一定的参考价值,例如方1与方2均以五子衍宗丸为核心,或配以化湿健脾中药或配以补肾健脾中药,适用于脾肾不足型少弱精子症;方5以六味地黄丸为核心,配以活血行气中药赤芍、青皮,适用于肾虚血瘀型少弱精子症。上述新候选处方提示,少弱精子症治疗虽以填精补肾为基本思想,但并非单纯以“补肾”为目的,在重视肾中所藏精气重要性同时兼顾气血,遣方用药或攻补兼施,或温热并用。

4 小结

男性不育症已成为影响人类健康发展重大问题,其中少弱精子症已成为影响男性生育能力的最常见病因^[21-22]。现代医学对于少弱精子症的治疗缺乏特异性,大多数治疗仍以经验性治疗为主^[23]。中医药在对于少弱精子症的治疗上有着丰厚的理论基础,相关思路与方法亦得到不断完善与补充。

本研究以“中医传承辅助系统(V2.5)”为基础探讨中医药对于少弱精子症的用药特点及规律。运用数据挖掘的方法弥补了对传统医案整理分析的缺陷,并得到了以往统计学研究未获得的新知,对中医药在少弱精子症治疗相关的临床经验传承中起到了积极作用,但用数据软件得到的分析结果欠缺实验与临床的验证,还需结合实践以来评价其科学性。

参考文献

- [1] 李 铮.世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册[M].北京:人民卫生出版社,2007.
- [2] 戴 莉,史轶超,李 红.无精子症因子与男性不育的研究进展[J].中华医学遗传学杂志,2014,31(2):174-179.
- [3] GAVA M M, KAYAKI E A, BIANCO B, et al. Polymorphisms in folate-related enzyme genes in idiopathic infertile Brazilian men[J]. Reproductive Sciences, 2011, 18(12): 1267-1272.
- [4] World. WHO laboratory manual for the examination and pro-

- cessing of human semen (Nonserial Publications)[J]. Journal of Andrology, 2010, 30(2):9-9.
- [5] 胡 晗,宇文亚,杨 伟,等.基于数据挖掘的名老中医治疗高血压病核心处方初探[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(A2):36-37, 40.
- [6] JUNGWIRTH A, GIWERCMAN A, TOURNAYE H, et al. European association of urology guidelines on male infertility: The 2012 update[J]. European Urology, 2012, 62(2): 324-332.
- [7] 綦向军,张兆萍,章浩展,等.基于数据挖掘的名老中医治疗不孕的用药规律分析[J].中国中药杂志,2019,44(7):1491-1496.
- [8] 唐 林,林小林,张美英,等.基于数据挖掘陈宝贵教授治疗痞满的处方规律研究[J].中国中药杂志,2018,43(20):4163-4168.
- [9] 卢 朋,李 健,唐仕欢,等.中医传承辅助系统软件开发与应用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):1-4.
- [10] 海艺贝,梁沛华.少弱精子症的中医药治疗思路[J].中国性科学, 2017,26(1):80-83.
- [11] 黄益辉,邓学易,黄宝特,等.宾彬教授从本虚标实论治少弱精子症经验举隅[J].湖南中医药大学学报,2020,40(8):941-944.
- [12] 盛 文,何清湖.基于“少火生气”论治男性少弱精子症[J].湖南中医药大学学报,2020,40(6):693-695.
- [13] 王继升,耿金海,王 彬,等.李海松教授治疗少弱畸形精子症临床经验[J].世界中西医结合杂志,2018,13(1):22-25.
- [14] 王子濠,王满元.五子衍宗丸治疗男性不育症的研究进展[J].中国计划生育学杂志,2016,24(2):136-138,141.
- [15] 祝雨田,王 彬,马凰富,等.左归丸对生精功能障碍大鼠睾丸 Bcl-2、Bax 蛋白及 mRNA 表达的影响[J].中华中医药杂志,2017,32(12):5327-5330.
- [16] 王 彬,马健雄,马凰富,等.左归丸对雷公藤多苷所致少弱精子症大鼠模型精子质量及生殖器官损伤的预防作用[J].中华中医药杂志,2017,32(12):5574-5577.
- [17] 孔祥军,姜 睿.中药治疗少弱精子症的分子机制研究进展[J].中国男科学杂志,2018,32(1):68-72.
- [18] 安艳辉,商建伟,闫 博,等.补中益气汤对精索静脉曲张大鼠睾丸生精功能和一氧化氮的影响[J].环球中医药,2013,6(8):566-569.
- [19] 邱海明.五子衍宗丸在治疗男性不孕不育中的应用效果[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(49):171.
- [20] 岳甫嘉.妙一斋医学正印种子编[M].北京:中医古籍出版社,1985: 33.
- [21] 黄春妍,姚陈均,王 春,等.1985-2008年间我国正常男性精液质量变化分析[J].中华男科学杂志,2010,16(8):684-688.
- [22] TURNER R M. Moving to the beat: A review of mammalian sperm motility regulation[J]. Reproduction, Fertility, and Development, 2006, 18(1/2): 25-38.
- [23] KO E Y, SIDDIQI K, BRANNIGAN R E, et al. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: A survey of the American urological association[J]. The Journal of Urology, 2012, 187(3): 973-978.

(本文编辑 匡静之 周 旦)