

基于真实世界数据琥珀散加减治疗子宫内膜异位症的辨证及用药规律探讨

张悦健¹, 陈晓瑶¹, 杨思晨¹, 杨梦萍¹, 程曦¹, 李娟², 孙新慧¹, 马小娜^{3*}

1. 北京中医药大学第三临床医学院, 北京 100029

2. 湖北省军区孝感离职干部休养所, 湖北 孝感 432000

3. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

摘要: 目的 分析琥珀散加减治疗子宫内膜异位症(EMT)的辨证特点及用药规律。方法 采用频次分析、关联规则分析、聚类分析和因子分析等方法对北京中医药大学第三附属医院妇科专家门诊2018年1月1日—2022年12月31日诊断为EMT且使用琥珀散加减的患者真实世界数据进行挖掘与分析。结果 共纳入260例EMT患者, 675张处方, 6种证型, 以寒凝血瘀证(58.52%)和肾虚血瘀证(29.63%)为主。涉及240味中药, 药性以温、寒、平为多, 药味以辛、苦、甘为主, 归经主要在肝、脾、心和肾经, 功效主要分布在活血化瘀药、补虚药、清热药和理气药, 药物炮制以醋制为主。高频(>200次)中药共15味, 依序为乌药、当归、肉桂等, 6味中药涉及炮制, 地黄主用熟地黄, 莪术、三棱、延胡索和五灵脂醋制占比超80%, 麦芽生、炒、焦俱用, 以生为主。240味中药共产生3 620条有效的关联规则。高频中药系统聚类分析得出5类, 因子分析获得5个公因子。除琥珀散原方组成外, 生麦芽、陈皮、木香、五灵脂和白芍也被纳入。结论 琥珀散加减治疗EMT的真实世界特征为: 证型以寒凝血瘀证最多, 其次为肾虚血瘀证, 临床遣方用药除温经通络、活血消癥外, 亦须行气消食、活血止痛、养血调经, 为临床应用琥珀散加减治疗EMT提供了一定的参考。

关键词: 琥珀散; 子宫内膜异位症; 真实世界; 中医证型; 用药规律; 数据挖掘

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)07-1396-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.002

Study on syndrome differentiation and endometriosis intervention with Hupo Powder based on real-world data

ZHANG Yuejian¹, CHEN Xiaoyao¹, YANG Sichen¹, YANG Mengping¹, CHENG Xi¹, LI Juan², SUN Xinhui¹, MA Xiaona³

1. The Third School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Xiaogan Retirement Home for Retired Cadres of Hubei Military Region, Xiaogan 432000, China

3. Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To analyze the syndrome differentiation and medication rules of Hupo Powder for endometriosis. **Methods** Frequency analysis, association rule analysis, cluster analysis, and factor analysis were used to analyze the real-world data of patients with EMT using Hupo Powder from Jan. 1st, 2018 to Dec. 31st, 2022 in the Gynecology Department of Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital. **Results** 260 EMT patients, 675 formulas, 240 herbs, and six syndrome types [mainly containing cold coagulation and blood stasis (58.52%) and kidney deficiency and blood stasis (29.63%)] were included in the database. Herbs' medicinal properties were mainly warm, cold, and calm, and the medicinal flavors were mostly spicy, bitter, and sweet. The meridians were mainly distributed in the liver, spleen, heart, and kidney. The function of herbs was mainly distributed in blood-activating and stasis-resolving medicine, tonic medicine, heat-clearing medicine, and qi-regulating medicine. Herbs processing was mainly with vinegar. Six herbs were involved in processing methods among fifteen high-frequency herbs (> 200 times), containing Wuyao [*Lindera aggregata* (Sims) Kosterm.], Danggui [*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels], and Rougui [*Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl. *Rehmannia* Libosch]. Dihuang (ex Fisch. & C. A. Mey.) mainly used in cooked form. Ezhu

收稿日期: 2023-06-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973895);北京中医药大学重点攻关项目(2020-JYB-ZDGG-143-3)

第一作者: 张悦健, 博士研究生, 主要研究方向为中医药干预子宫内膜异位症的作用机制研究。E-mail: Zyj095214@163.com

*通信作者: 马小娜, 主任医师/教授, 主要从事中医药干预子宫内膜异位症的机制与临床研究。E-mail: C523@bucm.edu.cn

(*Curcuma phaeocaulis* Valetton), Sanleng [*Sparganium stoloniferum* (Graebn.) Buch.-Ham. ex Juz.], Yanhusuo [*Corydalis yanhusuo* (Y.H.Chou & Chun C.Hsu) W.T.Wang ex Z.Y.Su & C.Y.Wu], and Wulingzhi (WLZ, faeces trogopteri) in vinegar accounting for 80%. Maiya (MY, *Hordeum vulgare* L.) was prepared in raw, fried, and charred form, with raw predominating. A total of 3 620 valid association rules were generated for 240 herbs. Cluster analysis of the high-frequency herbs yielded five classes, and factor analysis obtained five common factors. In addition to the original composition of Hupo Powder, MY, Chenpi (*Pericarpium Citri Reticulatae*), Muxiang [*Saussurea costus* (Falc.) Lipsch.], WLZ and Baishao (*Paeonia lactiflora* Pall.) were also included. **Conclusion** The real-world characteristics of Hupo Powder for EMT were as follows: the syndrome of cold coagulation and blood stasis was the most common, and the kidney deficiency and blood stasis was the next highest syndrome type. In addition to warming the meridians, activating blood circulation, and eliminating symptoms, the clinical use of the formula must also regulate Qi, eliminate food, invigorate blood to relieve soreness, and nourish the blood to regulate the menstruation cycle, which might be valuable to the clinical application of Hupo Powder in treating EMT.

Key words: Hupo Powder; endometriosis; real-world; syndrome type of Chinese medicine; medication rules; data mining

子宫内膜异位症(EMT),简称内异症,是指有生长功能的子宫内膜腺体和间质同时出现在宫腔被覆黏膜以外的身体其他部位而引起的病证^[1]。据报道,全球约有1.76亿育龄期妇女患有EMT^[2],在我国女性人群中发病率约为10%^[3]。痛经、深度性交困难、慢性盆腔疼痛和不孕是其经典的症状和体征,许多患者会因此出现生活质量下降、抑郁、焦虑等症状^[4]。抗EMT药物副作用明显^[5-6],且停药后极易复发^[7],即使手术切除后联合促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)注射,仍有约50%的患者在5年内复发^[8]。

琥珀散原名本事琥珀散,被多部古籍收录,出自《普济本事方》^[9],由三棱、莪术、赤芍、刘寄奴、牡丹皮、肉桂、熟地黄、菊花、蒲黄、当归各1两组成。后《医宗金鉴·妇科心法要诀》^[10]以乌药、延胡索易菊花、蒲黄,增强原方散寒活血之功,“血凝碍气疼过胀,本事琥珀散最良”,后世医家多采用此变通之方,也是本研究的主体处方。经临床研究证实,琥珀散治疗EMT总有效率达92%^[11],其与GnRHa联用还能明显降低术后复发率(3.70% vs 22.22%)^[12]。然而,琥珀散的组成与适应症在多数古籍中各有异同,目前缺乏适用于当代EMT疾病特点的琥珀散辨证及用药规律阐释。医院信息系统(HIS)是真实世界研究的主要数据来源,能够客观、真实地反映患者在医院就诊期间的症状、体征、诊断、用药等信息。本研究基于HIS中的真实临床资料,通过频次分析、关联规则分析、系统聚类分析、因子分析等方法,挖掘琥珀散加减治疗EMT的辨证及用药规律,为提升琥珀散治疗EMT的临床疗效奠定基础。

1 资料与方法

1.1 数据来源

依托北京中医药大学第三附属医院计算机中

心,从HIS中调取病例资料数据。调取2018年1月1日—2022年12月31日就诊于本院妇科专家门诊,临床诊断为子宫内膜异位症并使用琥珀散加减治疗的患者病历资料。

1.2 基于纳排标准筛选数据

根据以下纳排标准,进一步筛选数据。纳入标准:①诊断标准符合《子宫内膜异位症的诊治指南》^[13],并经临床检查确诊;②以琥珀散加减(有君药且含琥珀散药物组成>80%)治疗为主,基本信息、诊断、处方完整;③治疗结局显示好转或治愈。排除标准:①单纯使用化学药或未使用琥珀散加减的患者;②病历资料不完整;③合并内科严重疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病及精神病。

1.3 规范数据并建立数据库

纳入EMT患者的姓名、年龄、就诊时间、主诉、现病史、西医诊断、中医诊断、用药等诊疗信息。参考《中医妇科学》^[14]中EMT的5种中医证型,由3名中医妇科副高及以上医师提取各个证型的主症与次症,并明确各个证型的辨证标准。再由3名中医妇科学研究生根据每位患者主诉中的症状进行辨证分型,最后由3名中医妇科副高及以上医师评定,并明确患者所属证型。根据2020版《中国药典》和《中药学》“十三五”规划教材标准化中药名称(如:附片、黑顺片、淡附片均统一为附子),四气(如微温统一为温)、五味(如甘辛拆为甘、辛),药物归经(如肺脾肾经拆为肺经、脾经、肾经),功效分类(如发散风寒药和发散风热药统一为解表药)等信息。保留中药炮制名(如醋三棱、三棱)。通过Microsoft Excel 2010软件,构建数据规范后的数据库。

1.4 数据挖掘与统计分析

依托《中药学》“十三五”规划教材,录入所有中药的四气、五味、归经、功效分类信息,统计所有中

药的药性、药味、归经和功效分类频次,并采用 Microsoft Excel 2010 绘制雷达图。统计分析所有中药及高频中药的炮制频次,并绘制面积图与堆积条形图。通过 IBM SPSS Modeler 18.0 对 EMT 用药进行 Apriori 关联规则分析。采用 IBM SPSS Statistics 26 对高频药物进行聚类分析和因子分析。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入 260 例患者,累计 675 张处方,年龄 23~56 岁,平均年龄(36.97 ± 7.551)岁。其中有 4 位患者合并人乳头瘤病毒感染,4 位患者合并多囊肿卵巢综合征,12 位患者合并盆腔炎。

2.2 中医证型分布

如表 1 所示,675 张处方涉及的证型主要为寒凝血瘀证、肾虚血瘀证和气滞血瘀证,3 者相加占比高达 96.15%,其中寒凝血瘀证居多(58.52%)。

表 1 中医证型分布

Table 1 Distribution of TCM syndrome types

序号	证型	处方数/张	构成比/%
1	寒凝血瘀证	395	58.52
2	肾虚血瘀证	200	29.63
3	气滞血瘀证	54	8.00
4	湿热瘀阻证	22	3.26
5	痰瘀互结证	3	0.44
6	气虚血瘀证	1	0.15

2.3 琥珀散加减用药规律

2.3.1 用药频次分析 675 张处方包含 240 味中药,最小处方 13 味,最大处方 23 味,平均每张处方含有(17.07 ± 1.93)味中药。使用频率超过 10% 的中药共 29 味,其中 15 味中药为高频中药(使用频率 > 200 次,表 2),包括乌药、肉桂、牡丹皮等。

2.3.2 用药性味、归经及功效分析 因甜叶菊与鹅不食草未收录至《中药学》“十三五”规划教材,鹅不食草参照《中国药典》2020 年版获得性味、归经,并根据功效将其归入解表药之发散风寒药;而甜叶菊在《中药学》与《中国药典》中均未收录,故此部分分析将其数据删去(频次=5)。239 味中药药性频次共 11 520 次(图 1),其中温性 5 819 次(50.51%),占比最高,其次为寒性(2 456 次,21.32%)、平性(2 290 次,19.88%)。中药药味频次共 18 123 次(图 2),以辛味(6 568 次,36.24%)、苦味(6 417 次,35.41%)、甘味(3 945 次,21.77%)为多。中药归经频次共 30 344 次(图 3),占比超过 10% 的依序为足厥阴肝经(8 211 次,27.06%)、足太阴脾经(7 532 次,24.82%)、手少阴心经(3 910 次,12.89%)和足少阴肾经(3 556 次,11.72%)。中药功效分布如图 4 所示,总频次为 11 520 次,以活血化瘀药(3 396 次,29.48%)、补虚药(2 529 次,21.95%)、清热药(1 505 次,13.06%)和理气药(1 441 次,12.51%)为主。其中,活血化瘀药以破血消癥药(1 462 次,43.05%)和活血止痛药(1 108 次,32.63%)为多;补虚药中则以补血药占比最大(1 588 次,62.79%),见图 4。

表 2 高频中药应用频次、频率及用量(> 200 次, $n = 675$)

Table 2 Usage counts, frequency, and dosage of high-frequency herbs (> 200 times, $n = 675$)

编号	中药饮片	频次	频率/%	最小剂量/g	最大剂量/g	平均剂量/g ($\bar{x} \pm s$)
1	乌药	656	97.19	10	50	28.14±5.80
2	当归	652	96.59	10	30	18.97±3.08
3	肉桂	649	96.15	5	20	9.81±1.64
4	牡丹皮	643	95.26	10	50	12.51±4.94
5	熟地黄	598	88.59	10	30	20.04±5.05
6	醋莪术	543	80.44	9	20	11.85±2.59
7	醋三棱	543	80.44	10	20	11.55±2.43
8	醋延胡索	532	78.81	10	30	12.85±2.70
9	刘寄奴	500	74.07	10	20	10.09±0.74
10	生麦芽	414	61.33	30	30	30.00±0.00
11	陈皮	362	53.63	9	20	13.39±2.37
12	赤芍	362	53.63	10	30	11.41±2.39
13	白芍	333	49.33	10	20	18.75±3.16
14	醋五灵脂	270	40.00	10	30	14.83±1.45
15	木香	234	34.67	6	20	9.98±1.03

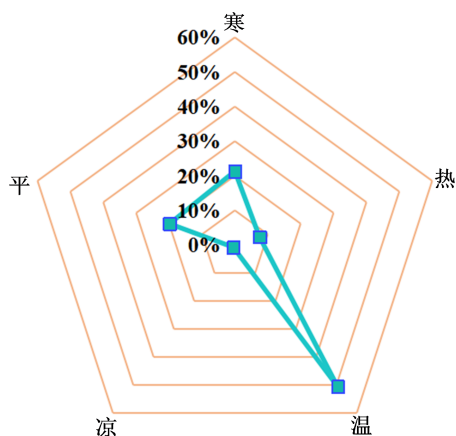


图1 药性频率雷达图

Fig. 1 Frequency radar chart of herbs properties

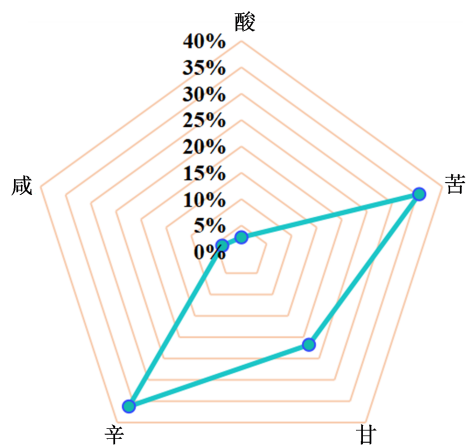


图2 药味频率雷达图

Fig. 2 Frequency radar chart of medical tastes

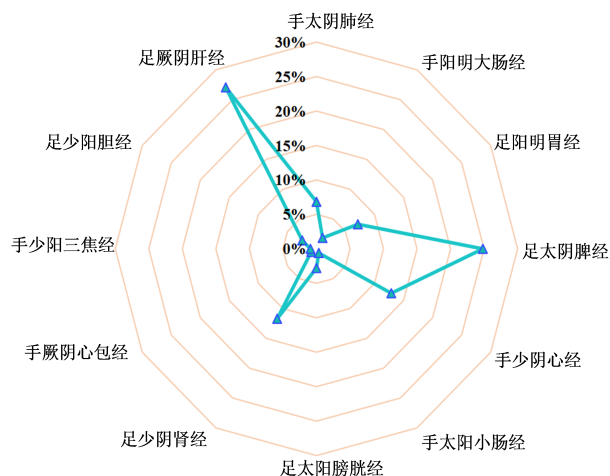


图3 归经频率雷达图

Fig. 3 Frequency radar chart of channel tropism

2.3.3 用药炮制分析 如图5所示,炮制中药的应用总频次为2 576次,占药物总频次的22.35%。其中,醋制频次最高,达1 988次,占77.17%。高频中

药中6味中药涉及不同炮制法(图6):地黄主用熟地黄,占98.03%;莪术、三棱、延胡索和五灵脂以醋制品为多,占比均超80%;麦芽有生、炒和焦制品,以生麦芽为主,占比达73.24%。

2.3.4 关联规则分析 采用 IBM SPSS Modeler 18 软件的 Apriori 算法对 675 张处方中的 240 味中药进行药物关联规则分析,设置最小支持度为 30%,最小置信度为 50%,且提升度 > 1.0 ,关联规则为“前项 $\rightarrow$ 后项”,最大前项为 3,产生 3 620 条关联规则,其中置信度 100% 的有 543 条关联规则。在 543 条关联规则中,表 3~5 分别是支持度排名前 10 位的 2、3 和 4 味药之间的关联规则结果。除琥珀散原方药味外,白芍、生麦芽、醋五灵脂、陈皮和木香也与其关联紧密(图 7)。

2.3.5 高频药物聚类分析 在相对距离近 13 处截取,可将高频药物分为 5 类(图 8),记作 C1~C5,见表 6。

2.3.6 高频药物因子分析 对 15 味高频(使用频率 > 200 次)中药进行因子分析,得“此矩阵不是正定矩阵”,无法进行因子分析。查相关性矩阵发现醋莪术与醋三棱的相关系数为 1,故删去 2 味中药后再行因子分析,得 Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) = 0.610 (> 0.5),说明变量之间存在相关性; Bartlett 球形检验 $P = 0$ (< 0.05),说明可以进行因子分析。采用主成分分析法,进行方差最大化旋转,获得 5 个公因子,累计方差 70.33%。提取|因子载荷系数| > 0.6 的中药组成公因子,记为 P1~P5,见表 7。中药组分空间分布图见图 9。

3 讨论

本研究基于琥珀散加减治疗 EMT 的 260 例患者、675 张中医处方和 240 味中药真实世界数据,分析结果发现:①寒凝血瘀证和肾虚血瘀证是琥珀散辨治 EMT 的主要证型;②中药药性以温、寒、平为主,药味以辛、苦、甘为多,归经主要集中在足厥阴肝经、足太阴脾经、手少阴心经和足少阴肾经,功效主要分布在活血化瘀药、补虚药、清热药和理气药,炮制以醋制为主;③高频中药除琥珀散原方组成外,还有生麦芽、陈皮、白芍、醋五灵脂和木香;④生麦芽和乌药,醋五灵脂和醋莪术、醋三棱,木香和陈皮是除琥珀散原方组成,由关联规则分析形成的新组合;⑤聚类分析和因子分析均可以将高频中药划为 5 类,除原方的温经通络、活血消癥外,也强调陈皮、木香和生麦芽的理气作用,醋五灵脂的止痛之功,以及白芍的养血调经、平抑肝阳、柔肝止痛

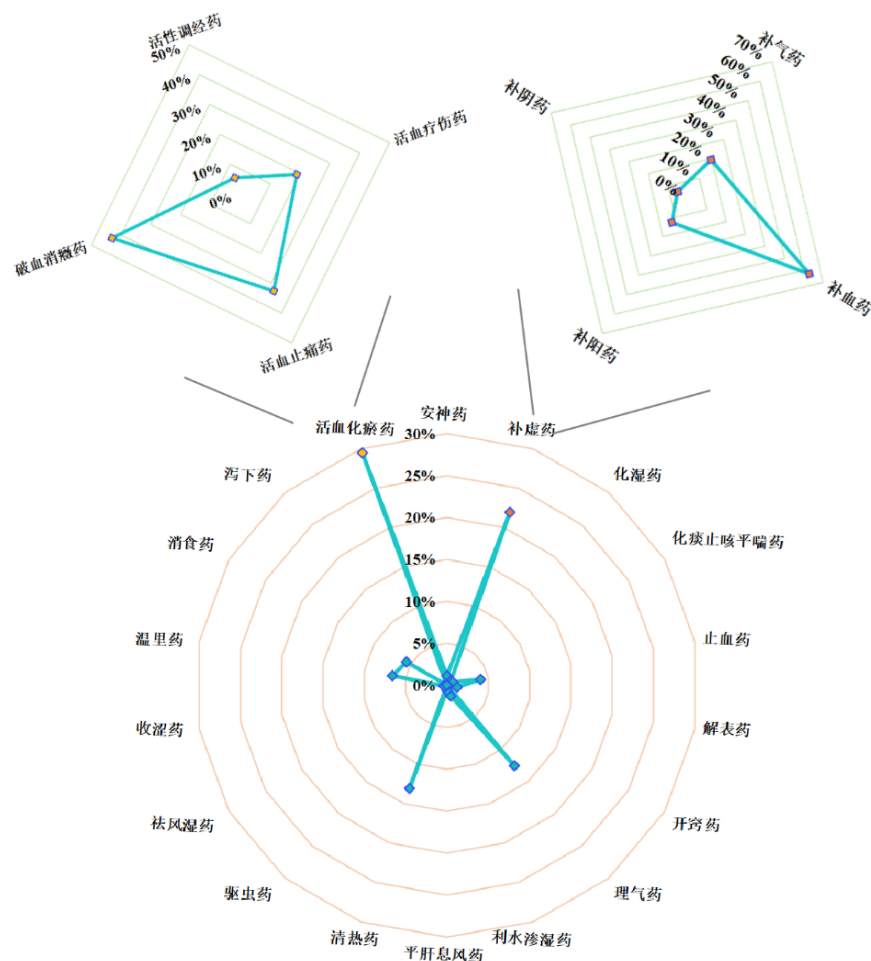


图4 功效分布频率雷达图

Fig. 4 Frequency radar chart of herbs efficacy

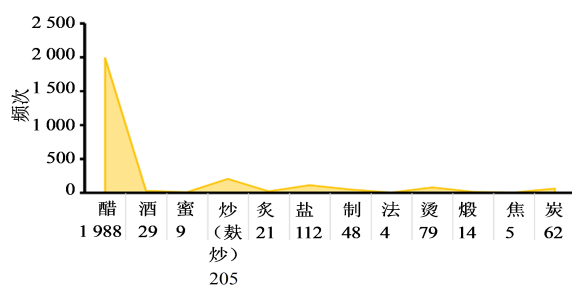


图5 炮制频次统计面积图

Fig. 5 Area chart of the usage counts of processing methods

之效。

就中医对EMT的认识而言,其属“癥瘕”“经行腹痛”“不孕”等范畴,病因病机主为瘀血阻滞^[13,15],多为寒邪所伤,证候分布以寒凝血瘀证多见^[16-17]。琥珀散首见于《普济本事方》:“治妇人月经壅滞,每发心腹脐间疼痛不可忍。及治产后恶露不快,血上抢心,迷闷不省,气绝欲死”。本事琥珀散煎煮时又以乌豆、生姜、米醋共为散剂,每服2钱,温酒调下。现代煎煮虽少用此法,但炮制与加减用药亦体现该

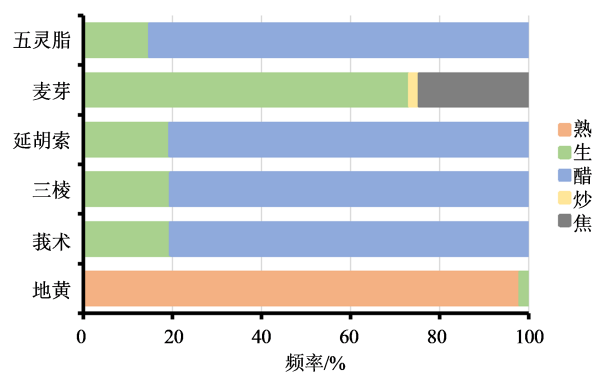


图6 高频中药炮制频率分布堆积条形图

Fig. 6 Stacked bar chart of high-frequency herbs' processing methods frequency distribution

思想。乌豆色黑入肾,引火归元,消食消积,如今加入生麦芽或有共通之效;生姜、散剂及温酒调下辛温行散,以助药力,本研究围绕琥珀散加减治疗EMT的240味中药亦以辛温之品居多;米醋味酸入肝,今之用药醋制最多,占77.17%,包括醋莪术、醋三棱、醋延胡索、醋五灵脂、醋没药、醋鸡内金、醋鳖

表3 2味中药之间的TOP10关联规则分析结果

Table 3 TOP10 association rules analysis between two herbs

序号	中药(前向→后项)	共现频次	支持度/%	置信度/%	规则支持度/%	提升度
1	醋莪术→醋三棱	543	80.44	100	80.44	1.24
2	醋三棱→醋莪术	543	80.44	100	80.44	1.24
3	醋延胡索→醋莪术	532	78.81	100	78.81	1.24
4	醋延胡索→醋三棱	532	78.81	100	78.81	1.24
5	当归→醋莪术	520	77.04	100	77.04	1.24
6	当归→醋三棱	520	77.04	100	77.04	1.24
7	生麦芽→乌药	414	61.33	100	61.33	1.03
8	醋五灵脂→醋莪术	270	40.00	100	40.00	1.24
9	醋五灵脂→醋三棱	270	40.00	100	40.00	1.24
10	木香→陈皮	234	34.67	100	34.67	1.86

表4 3味中药之间的TOP10关联规则分析结果

Table 4 TOP10 association rules analysis among three herbs

序号	中药(前向→后项)	共现频次	支持度/%	置信度/%	规则支持度/%	提升度
1	醋延胡索+醋莪术→醋三棱	532	78.81	100	78.81	1.24
2	醋延胡索+醋三棱→醋莪术	532	78.81	100	78.81	1.24
3	醋莪术+乌药→醋三棱	524	77.63	100	77.63	1.24
4	醋三棱+乌药→醋莪术	524	77.63	100	77.63	1.24
5	当归+醋莪术→醋三棱	520	77.04	100	77.04	1.24
6	当归+醋三棱→醋莪术	520	77.04	100	77.04	1.24
7	醋莪术+肉桂→醋三棱	519	76.89	100	76.89	1.24
8	醋三棱+肉桂→醋莪术	519	76.89	100	76.89	1.24
9	醋延胡索+乌药→醋莪术	516	76.44	100	76.44	1.24
10	醋延胡索+乌药→醋三棱	516	76.44	100	76.44	1.24

表5 4味中药之间TOP10关联规则分析结果

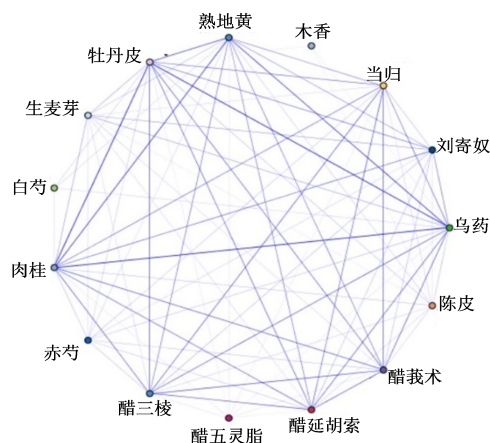
Table 5 TOP10 association rules analysis of four herbs

序号	中药(前向→后项)	共现频次	支持度/%	置信度/%	规则支持度/%	提升度
1	醋延胡索+醋莪术+乌药→醋三棱	516	76.44	100	76.44	1.24
2	醋延胡索+醋三棱+乌药→醋莪术	516	76.44	100	76.44	1.24
3	醋延胡索+醋莪术+肉桂→醋三棱	511	75.70	100	75.70	1.24
4	醋延胡索+醋三棱+肉桂→醋莪术	511	75.70	100	75.70	1.24
5	醋延胡索+醋莪术+牡丹皮→醋三棱	510	75.56	100	75.56	1.24
6	醋延胡索+醋三棱+牡丹皮→醋莪术	510	75.56	100	75.56	1.24
7	当归+醋延胡索+醋莪术→醋三棱	509	75.41	100	75.41	1.24
8	当归+醋延胡索+醋三棱→醋莪术	509	75.41	100	75.41	1.24
9	醋莪术+肉桂+乌药→醋三棱	505	74.81	100	74.81	1.24
10	醋三棱+肉桂+乌药→醋莪术	505	74.81	100	74.81	1.24

甲、醋香附等。

《医宗金鉴》琥珀散以乌药、延胡索易菊花、蒲黄,增强原方散寒活血之功,更收佳效。因此,现代临床多采用《医宗金鉴·妇科心法要诀》的变通之方^[12, 18-20]。方中攻补兼施、标本兼治。攻标:三棱、

莪术破血行气、消积止痛;延胡索活血行气止痛;赤芍、牡丹皮清热凉血、活血化瘀;刘寄奴破血通经、消食化积、散瘀止痛。补本:肉桂补火助阳、散寒止痛,乌药行气止痛、温肾散寒,当归补血活血、调经止痛,熟地补血滋阴、益精填髓。本研究也发现琥



线的颜色越深说明2种药物间关系越密切,且同时出现的可能性越大
The color depth of lines deeper, the closer of the correlation between two herbs, and the bigger possibility of concurrence.

图7 高频药物关联网络图

Fig. 7 Relation network among high-frequency herbs

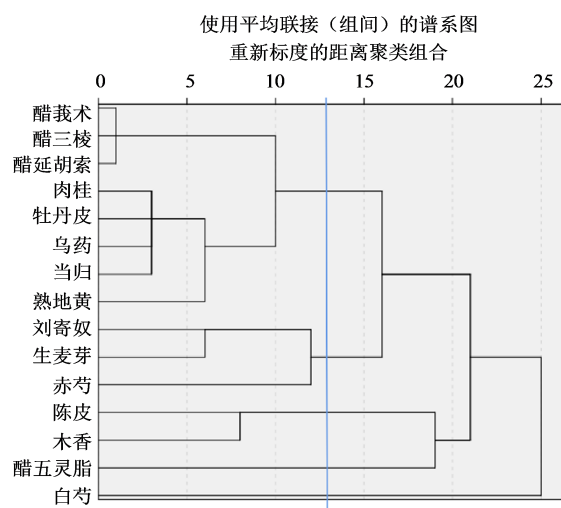


图8 高频中药聚类分析树状图

Fig. 8 Pedigree chart of high-frequency herbs by cluster analysis

表6 高频中药聚类分析树状图分组数据简表

Table 6 Group lists of high-frequency herbs by cluster analysis

分类	中药	功效特性
C1	醋莪术、醋三棱、醋延胡索、肉桂、牡丹皮、乌药、当归、熟地黄	破血行气、消积止痛,温肾散寒,清热凉血,补血滋阴
C2	刘寄奴、生麦芽、赤芍	散瘀止痛、行气消食
C3	陈皮、木香	理气健脾
C4	醋五灵脂	活血止痛、化瘀止血
C5	白芍	养血调经、柔肝止痛

本研究的主要不足之处在于纳入处方来源较为局限,均为北京中医药大学第三附属医院妇科专家门诊的处方,证据力度不足,后期拟开展多中心

珀散加减治疗的EMT证型主要集中在寒凝血瘀证和肾虚血瘀证,二者在症状表现上都有少腹冷痛、畏寒等表现,肾虚血瘀证另伴有腰酸、小便清长、头晕耳鸣等肾虚之症。琥珀散温经止痛、活血消瘀,其中肉桂和乌药尚有补火助阳、温肾散寒之效,因而其既能针对寒凝血瘀之实证,又可兼顾肾虚血瘀之虚实夹杂证,体现了方证相应的特点。

琥珀散治疗EMT除原方外,常加减应用生麦芽、醋五灵脂、木香、陈皮和白芍。生麦芽行气消食、健脾开胃。EMT患者多为脾虚体质^[21],饮食偏好肥甘厚腻、生冷寒凉^[22],加上诸症迁延难愈,使其常伴有焦虑、抑郁、纳呆、腹胀等症状^[23],多思伤脾,脾虚食滞,多位临床专家在治疗EMT时也常应用麦芽^[24-26]。五灵脂苦泄温通,专入肝经血分,长于活血化瘀止痛,是治疗瘀滞疼痛的要药。其与蒲黄合为失笑散,擅治各种痛症^[27-28]。EMT以慢性盆腔痛、性交痛、进行性加重痛经等痛症为要,患者常以此为主诉就诊,醋五灵脂治标止痛。木香、陈皮理气,“气为血之帅”“气行则血行,气止则血止”,行气既可理血散瘀,又可开郁条畅,黄健萍等^[29]采用行气活血法治疗95例EMT患者,总有效率超90%,盆腔包块缩小者占比超70%。白芍养血调经,柔肝止痛,平抑肝阳,增加补养之功,又从肝论治,疏泄情志,条畅气机,通则不痛,符合EMT的疾病特征。而且,另有研究表明^[30],白芍总苷持续给药EMT大鼠4周后,能够减小异位内膜病灶体积,降低缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/血管内皮生长因子(VEGF)通路表达,抑制HIF-1 α 介导的血管生成、雌激素分泌、炎症反应激活等进程。琥珀散用药的加减变化也提示其不仅可针对寒凝血瘀证和肾虚血瘀证,尚可治疗气滞血瘀证、湿热瘀阻证、痰瘀互结证等。

的真实数据分析。本研究在具体分析时缺乏将中医证型与琥珀散加减药味联合分析,如分布较多的寒凝血瘀证和肾虚血瘀证在加减用药上的异同与

表7 高频中药公因子分析

Table 7 Common factors of high-frequency herbs

公因子	因子贡献率/%	药物(因子载荷系数>0.6)
P1	23.73	刘寄奴、生麦芽、赤芍、白芍
P2	15.61	醋延胡索、醋五灵脂
P3	12.50	陈皮、木香
P4	10.46	肉桂、牡丹皮、刘寄奴
P5	8.04	乌药

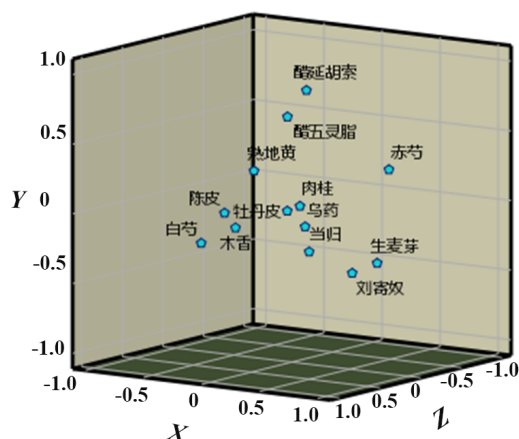


图9 中药组分因子分析空间分布图

Fig. 9 High-frequency herbs' distribution by principal component analysis

规律,后期可积累样本量并深入挖掘。

综上,本研究基于真实世界数据,发现琥珀散主要针对寒凝血瘀证EMT,符合其“寒凝血瘀成癥”的病理特点,治疗攻补兼施、温经止痛、活血消癥,用药药性以温为主,药味以辛为多,归经主归肝、脾、肾和心经,炮制多用醋制,常选用破血消癥药、补血药、清热药和理气药。在琥珀散原方的基础上,醋五灵脂、生麦芽、陈皮、木香、白芍最常应用,为琥珀散辨证施治EMT与临床遣方用药提供了一定参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Zondervan K T, Becker C M, Missmer S A. Endometriosis [J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1244-1256.

[2] Park Y, Demessie A A, Luo A, et al. Targeted nanoparticles with high heating efficiency for the treatment of endometriosis with systemically delivered magnetic hyperthermia [J]. Small, 2022, 18(24): e2107808.

[3] 姚盛慧. 子宫内膜异位症流行病学研究现状 [J]. 徐州医学院学报, 2003, 23(5): 464-467.

Yao S H. Current situation of epidemiological research on endometriosis [J]. Acta Acad Med Xuzhou, 2003, 23(5): 464-467.

[4] Hanly C, Leonardi M, Eathorne A, et al. The impact of diagnostic method on sense of control and powerlessness and social support in endometriosis patients-a retrospective cohort study [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2023, doi: 10.1111/aogs.14488.

[5] Chen Y, Chen C, Shi S F, et al. Endometriotic implants regress in rat models treated with puerarin by decreasing estradiol level [J]. Reprod Sci, 2011, 18(9): 886-891.

[6] Taylor H S, Giudice L C, Lessey B A, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist [J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 28-40.

[7] Brown J, Farquhar C. An overview of treatments for endometriosis [J]. JAMA, 2015, 313(3): 296-297.

[8] Zakhari A, Delpero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: A systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(1): 96-107.

[9] 许叔微. 普济本事方 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.

Xu S W. *Effective Prescriptions for Universal Relief* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2007.

[10] 吴谦. 医宗金鉴·妇科心法要诀 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963.

Wu Q. *Golden Mirror of the Medical Tradition · Gynecological Mind Technique Essentials* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1963.

[11] 马小娜, 任国辉, 张洪丽, 等. 加味琥珀散治疗肾虚血瘀型子宫内膜异位症患者疗效观察 [J]. 河北医药, 2018, 40(23): 3616-3618.

Ma X N, Ren G H, Zhang H L, et al. The therapeutic effects of modified Huposan on endometriosis due to kidney deficiency and blood stasis [J]. Hebei Med J, 2018, 40(23): 3616-3618.

[12] 郭亚楠, 单娇, 刘雁峰, 等. 琥珀散联合 GnRHa 抑制子宫内膜异位症术后复发 [J]. 中医学报, 2020, 35(7): 1534-1537.

Guo Y N, Shan J, Liu Y F, et al. Hupo Powder combined with GnRHa in inhibiting the recurrence of endometriosis after operation [J]. Acta Chin Med, 2020, 35(7): 1534-1537.

[13] 中国中西医结合学会妇产科专业委员会. 子宫内膜异位症中西医结合诊治指南 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1169-1176.

Gynecology Professional Committee Obstetrics of Chinese Association of Integrated Medicine. Guidelines

- for endometriosis by integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2019, 39(10): 1169-1176.
- [14] 马宝璋, 齐聪. 中医妇科学 [M]. 第3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- Ma B Z, Qi C. *Gynecology of Traditional Chinese Medicine* [M]. 3rd Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2012.
- [14] 肖珊, 赵莉, 徐莲薇, 等. 血瘀与子宫内膜异位症 [J]. 河南中医, 2022, 42(10): 1506-1509.
- Xiao S, Zhao L, Xu L W, et al. Blood stasis and endometriosis [J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2022, 42(10): 1506-1509.
- [16] 鲍美如, 杨新春, 杭天, 等. 1 895 例子官内膜异位症患者证候分布及特征 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(6): 128-136.
- Bao M R, Yang X C, Hang T, et al. Syndrome distribution and characteristics of endometriosis in 1 895 cases [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(6): 128-136.
- [17] 王冬盈, 黄煦格, 郅洁, 等. 子宫内膜异位症中医证候分布的文献研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(6): 1441-1446.
- Wang D Y, Huang X G, Gao J, et al. Literature research on the distribution of traditional Chinese medicine syndromes in endometriosis [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2022, 39(6): 1441-1446.
- [18] 韩凤娟, 马宁, 付译漫, 等. 琥珀散治疗血瘀型卵巢巧克力样囊肿的临床观察 [J]. 中医药学报, 2014, 42(5): 47-50.
- Han F J, Ma N, Fu Y M, et al. Hupo Powder for treating chocolate cyst of ovary and blood stasis with stagnation of qi [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2014, 42(5): 47-50.
- [19] 韩凤娟, 盛霄燕, 田苗, 等. 针刺疗法配合琥珀散加减治疗气滞血瘀型卵巢巧克力样囊肿 30 例 [J]. 针灸临床杂志, 2015, 31(3): 18-20.
- Han F J, Sheng X Y, Tian M, et al. Acupuncture combined with amber powder in the treatment of 30 cases of ovarian chocolate cyst with qi stagnation and blood stasis type [J]. *J Clin Acupunct Moxibustion*, 2015, 31(3): 18-20.
- [20] 王静, 姚美玉, 王秀霞. 琥珀散化裁治疗妇科疾病临床经验总结 [J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(4): 289-290.
- Wang J, Yao M Y, Wang X X. Summary of clinical experience in treating gynecological diseases with Hupo Powder [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2012, 7(4): 289-290.
- [21] 戚晓菲, 陈莹. 陈莹教授运用健脾行气法治疗子宫内膜异位症经验 [J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(4): 14.
- Qi X F, Chen Y. Professor Chen Ying's experience in treating endometriosis by strengthening spleen and activating qi [J]. *J Pract Tradit Chin Intern Med*, 2007, 21(4): 14.
- [22] 黄梦雪. 100 例子官内膜异位症患者的临床特点及中医证型分布研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- Huang M X. Study on the clinical characteristics and distribution of traditional Chinese medicine syndrome types in 100 patients with endometriosis [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2022.
- [23] 徐冉, 杨新春, 赵婷玉, 等. 子宫内膜异位症盆腔包块临床症状特点及治疗现状 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, doi: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202209338.
- Xu R, Yan G X C, Zhao T Y, et al. Clinical symptoms and treatment status of pelvic masses in endometriosis [J]. *Chin J Inform TCM*, 2023, doi: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202209338.
- [24] 李寒宇, 戴泽琦, 赵瑞华. 赵瑞华教授中药辅助子宫内膜异位症体外受精-胚胎移植经验 [J]. 世界中医药, 2020, 15(8): 1200-1204.
- Li H Y, Dai Z Q, Zhao R H. Experience of professor ZHAO Ruihua in assisting endometriosis IVF-ET by traditional Chinese medicine [J]. *World Chin Med*, 2020, 15(8): 1200-1204.
- [25] 邱丽, 钟晓玲, 凌静, 等. 曹大农治疗子宫内膜异位症经验特色 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(5): 24-26.
- Qiu L, Zhong X L, Ling J, et al. Experience and features of CAO danong treating endometriosis [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2023, 50(5): 24-26.
- [26] 位园凤, 周玄, 马庆利, 等. 张大伟治疗子宫内膜异位症不孕经验 [J]. 中医学报, 2022, 37(6): 1224-1228.
- Wei Y F, Zhou X, Ma Q L, et al. Zhang dawei's experience in treating endometriosis-associated infertility [J]. *Acta Chin Med*, 2022, 37(6): 1224-1228.
- [27] 王翼天, 魏秀秀, 顾成娟, 等. 檀香、九香虫、五灵脂治疗气滞血瘀型胃痛经验: 全小林三味小方撷萃 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1550-1552.
- Wang Y T, Wei X X, Gu C J, et al. Sandalwood, aspongopus chinensis Dallas, *Trogopterus dung* in the treatment of qi stagnation and blood stasis type stomachache—Three prescription by professor TONG Xiaolin [J]. *Jilin J Chin Med*, 2020, 40(12): 1550-1552.
- [28] 刘铮, 储定改, 余丽娟, 等. 失笑散联合腹腔镜甲状腺切除术对甲状腺肿瘤患者术后切口积液及疼痛的研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(7): 1828-1831.
- Liu Z, Chu D G, Yu L J, et al. Study of Shixiao Powder

