

• 数据挖掘与循证医学 •

基于文献挖掘探讨中药减轻雷公藤雌性生殖毒性的规律分析

孙利辉¹, 丁 樱^{1,2*}, 韩珊珊^{1,2}, 代彦林¹, 徐闪闪², 邢亚萍¹

1. 河南中医药大学儿科医学院, 河南 郑州 450000

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 基于文献挖掘探讨中药减轻雷公藤雌性生殖毒性的规律分析, 为临床合理用药、规避药物不良反应提供参考。方法 以“雷公藤、中草药、生殖”为主题, 检索自1981年1月1日—2022年8月31日中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库及PubMed、Cochrane Library、Embase数据库中相关研究文献, 建立数据库, 人工筛选文献, 用Excel 2021数据透视表统计中药的药味、药性、归经和功效分类, 用SPSS Modeler 18.0及SPSS Statistics 26.0软件进行可视化分析。结果 归纳总结符合纳入标准的43篇文献, 共涉及84味减轻雷公藤雌性生殖毒性的中药, 使用频率≥1%的有熟地黄、菟丝子、当归、枸杞子等28味中药, 性味归经以甘、辛、苦3味, 温、平、微温3性, 肝、肾、脾3经占据前3, 补阳药占21.88%, 补血药占16.96%, 补阴药占12.50%, 补气药占10.49%, 活血调经药占9.15%。药物关联分析得出21个常用药物组合。对频率≥1%的28味中药进行聚类分析, 得出7个新处方。结论 雷公藤雌性生殖毒性的减毒用药规律中, 熟地黄、菟丝子为高频药物中最常用的制约雷公藤雌性生殖毒性的药对。

关键词: 雷公藤; 文献挖掘; 中药减毒; 熟地黄; 菟丝子; 雌性生殖毒性

中图分类号: R285; R283.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)06-1886-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.06.021

Analysis of regularity of traditional Chinese medicine for attenuating female reproductive toxicity of *Tripterygium wilfordii* based on literature mining

SUN Li-hui¹, DING Ying^{1,2}, HAN Shan-shan^{1,2}, DAI Yan-lin¹, XU Shan-shan², XING Ya-ping¹

1. Pediatric Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To explore the regularity of traditional Chinese medicine (TCM) for attenuating the female reproductive toxicity of Leigongteng (*Tripterygium wilfordii* Hook. f.) based on literature mining, providing reference for clinical rational drug use and avoidance of adverse drug reactions. **Methods** The relevant research literatures in CNKI, Wanfang, VIP, China Biomedical Literature Database and PubMed, Cochrane Library and Embase databases were searched from January 1, 1981 to August 31, 2022, with the theme of “*Tripterygium wilfordii*, Chinese herbal medicine and reproduction”. The database was established and literatures was manually screened. The classification of flavor, property, meridian tropism and efficacy of TCM were analyzed by Excel 2021. The data were visualized by SPSS Modeler 18.0 and SPSS Statistics 26.0. **Results** A total of 43 articles were summarized, 84 kinds of TCMs for attenuating the female reproductive toxicity of *T. wilfordii* were involved. 28 kinds of TCMs, such as Shudihuang (*Rehmanniae Radix Praeparata*), Tusizi (*Cuscutae Semen*), Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*) and Gouqizi (*Lycii Fructus*), were used more than 1%. The property, flavors and meridian tropism were composed of sweet, pungent and bitter flavors, and warm, flat and mild natures, liver, kidney and spleen meridians occupy the top three. The yang-reinforcing drugs accounted for 21.88%, the blood-reinforcing drugs accounted for 16.96%, the yin-reinforcing drugs accounted for 12.50%, the qi-reinforcing drugs accounted for 10.49%, promoting blood circulation and regulating menstruation drugs accounted for 9.15%. Drug association analysis showed 21 common drug combinations. Cluster analysis was carried out on 28 kinds of TCMs with frequency ≥ 1%, and seven new prescriptions

收稿日期: 2022-11-19

基金项目: 国家自然科学基金青年基金面上项目(82205187); 中国博士后科学基金项目(2021M690940); 中国民族医药学会科研项目(2021 Z1182-400614); 河南省中医药科学研究专项(20-21ZY2031); 河南省特色骨干学科中医药学科建设项目(STG-ZYXKY-2002030); 河南中医药大学科研启动基金(RSBSJJ2019-23); 河南中医药大学研究生科研创新项目(2021KYCX047)

作者简介: 孙利辉, 硕士研究生在读, 研究方向为中医药防治小儿肾脏疾病。Tel: 18614989310 E-mail: 2918443351@qq.com

*通信作者: 丁 樱 Tel: (0371)96129 E-mail: dingying3236@sina.com

were obtained. **Conclusion** *Rehmanniae Radix Praeparata* and *Cuscutae Semen* are the most commonly used drug pair in the high-frequency medicine to restrict the female reproductive toxicity of *T. wilfordii*.

Key words: *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; literature mining; toxicity-relieving effect of TCM; *Rehmanniae Radix Praeparata*; *Cuscutae Semen*; female reproductive toxicity

雷公藤是卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的干燥根, 药用部位为去皮的根木质部, 其味苦、辛, 性寒, 有剧毒, 归肝、肾经, 具有祛风除湿、舒筋活络、活血消肿、解毒杀虫的功效, 可治疗多种免疫性疾病、结缔组织病、皮肤病、肿瘤等, 且疗效显著。然而, 随着雷公藤应用的日益广泛, 不良反应已成为其临床用药中遇到的重大挑战。《本草纲目拾遗》记载雷公藤: “出江西者力大, 土人采之毒鱼, 凡蚌螺之属亦死, 其性最烈”。可见雷公藤全株有毒, 可引发多种不良反应, 在临床应用中发现其对血液、生殖系统、消化系统、肾脏等多方面具有毒性, 其中对女性生殖系统损害最为严重^[1], 可损害卵巢功能使卵泡闭锁影响女性正常内分泌水平, 出现月经不调、闭经等症状。

越来越多的文献研究显示, 在运用雷公藤时, 结合中医药的“相畏”“相杀”理论, 通过配伍其他中药可有效减轻雷公藤所致毒性, 如五子衍宗丸、六味地黄丸等。鉴于此, 本研究检索 1981—2022 年 40 余年来雷公藤及其方药的雌性生殖毒性的相关文献, 对中医药数据进行挖掘, 探寻配伍减轻雷公藤雌性生殖毒性的中药, 为预防和减轻雷公藤的雌性生殖毒性提供线索, 为其临床安全合理用药提供参考, 为开发雷公藤相关制剂提供依据。

1 方法

1.1 数据来源及筛选

选取收录文献资源最全面、应用最广泛的 7 大中英文数据库: 中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和 PubMed 平台、Cochrane Library、Embase 数据库进行检索。主题词设定为“雷公藤+黄藤+黄藤根+黄藤木+黄藤草+黄腊藤+黄药+水莽草+水莽兜+水莽藤+水脑子根+红药+红紫根+震龙根+莱虫药+蝗虫药+横虫药+断肠草+烂肠草+八步倒+山砒霜+莱子草+茅子草+南蛇根+三棱花+旱禾花” AND “中草药+中药+草药+中成药+中医药+方剂+方药+膏+丸+散+汤+中医+中医药+中医学+中西医结合+颗粒” AND “生殖+性腺+性功能+性欲+生育+雌性+女性+卵巢+不孕+流产+排卵+卵子+

卵泡+黄体+性激素+月经+闭经+经量+经期+经间期+带下+妊娠+胎漏+胎动不安+堕胎+死胎+胎死+滑胎+胎痿”; 检索时限为 1981 年 1 月 1 日—2022 年 8 月 31 日。共检索到 6449 条文献。

1.2 纳入和排出标准

1.2.1 纳入标准 包含临床随机对照试验或动物实验同时符合以下①③④⑤或②③④⑤标准: ①雷公藤及其制剂同时配伍减轻其生殖毒性的中药者; ②雷公藤及其制剂引起雌性生殖毒性后单用减轻生殖毒性的中药者; ③处方中药味、剂量、疗程、用法明确合理 (文献信息、方药组成及剂量完整, 以中药内服汤剂为主); ④试验设计方法可靠, 结果有效 (病情得到改善, 即中药治疗前后对比或试验组和对照组相比有明显改善); ⑤对于同一作者的同一处方 2 篇以上的文献以及重复方剂内容雷同的文献, 仅选取数据最全的 1 篇。

1.2.2 排除标准 ①研究对象合并其他可导致生殖损伤的疾病。②实际情况明显不符者或资料来源不清者。③动物实验、个人经验、病例报道、理论探讨、会议论文及文献综述等文献。④在中药处方基础上联合其他治疗方式, 如推拿按摩、针灸治疗、理疗等, 而疗效不能排除其他治疗方式影响的文献。⑤仅叙述方名而药物组成、剂量不完整或者以其他剂型治疗为主的文献。⑥单味中药处方 (无配伍意义的单方以及未注明药物组成的方剂)。⑦试验的结局展示为无效者 (无明显疗效或研究结果无统计学意义)。⑧中药单体成分或提取物。

1.3 建立数据库

根据纳排标准筛选符合的文献, 将其导入 Noteexpress 或 EndNote 软件中处理。数据录入采用人工双录入模式, 即 1 人录入、另 1 人核对, 将筛选后符合条件的处方录入 Excel 2021 表格中。数据录入时以《中国药典》2020 年版为参考标准来规范中药名称, 并同时录入中药的药味、药性、归经和功效 (药物未被《中国药典》2020 年版收录者, 则不纳入统计, 如紫河车、橘叶、千斤拔、牛大力等)。炮制方法不同但一般统称为同一药物者需合并, 如制巴戟天、巴戟天统一为巴戟天; 药物名称不同但

实则为同一药物者需统一，如仙灵脾、淫羊藿统一为淫羊藿；炮制后功效改变较大的中药归为不同药物，如熟地黄、地黄分别录入。对数据库中每一味中药使用频数、功效分类、药对总数进行统计分析。

1.4 数据分析

用 Excel 2021 统计中药的药味、药性、归经和功效分类。用 SPSS Modeler 18.0 及 SPSS Statistics 26.0 软件对高频中药进行关联规则和系统聚类分析，对得到的高频药物组合进行可视化展示。

2 结果

2.1 中药频次统计

本研究共纳入符合条件的中药处方 43 个，涉及

中药 84 味，总频次 448 次。其中使用频率 ≥ 1% 的中药有熟地黄、菟丝子、当归、枸杞子、川芎等 28 味（表 1），这些中药累计频次 340 次，占总频次的 75.89%。

2.2 药味、药性、归经及功效分类统计

对 84 味中药进行分析，结果发现，在药味方面，甘、辛、苦位居前 3，累计频率为 79.35%；在药性方面，以温、平、微温 3 性为主，累计频率为 77.01%；在归经方面，主要归于肝、肾、脾、心、肺经，累计频率为 86.63%；在药物功效（参照《中药学》“十三五”规划教材）方面，补阳药、补血药、补阴药、补气药和活血调经药为常用药（表 2、3）。

表 1 使用频率 ≥ 1% 的中药

Table 1 Traditional Chinese medicines with frequency ≥ 1%

中药名	频次	频率/%	中药名	频次	频率/%
熟地黄	30	6.71	覆盆子	9	2.01
菟丝子	30	6.71	黄芪	9	2.01
当归	28	6.26	山药	9	2.01
枸杞子	21	4.70	益母草	9	2.01
川芎	18	4.03	茯苓	8	1.79
山茱萸	18	4.03	黄精	8	1.79
淫羊藿	17	3.80	赤芍	7	1.57
肉苁蓉	14	3.13	香附	7	1.57
白芍	13	2.91	续断	6	1.34
巴戟天	12	2.68	川牛膝	5	1.12
丹参	12	2.68	地黄	5	1.12
党参	10	2.24	甘草	5	1.12
女贞子	10	2.24	五味子	5	1.12
白术	9	2.01	泽泻	5	1.12

表 2 中药药味、药性及归经统计

Table 2 Statistics of flavors, property and meridian tropism of traditional Chinese medicines

药味	频次	频率/%	药性	频次	频率/%	归经	频次	频率/%
甘	317	42.78	温	140	31.25	肝	331	29.90
辛	153	20.65	平	126	28.13	肾	278	25.11
苦	118	15.92	微温	79	17.63	脾	165	14.91
酸	55	7.42	微寒	58	12.95	心	101	9.12
咸	32	4.32	寒	29	6.47	肺	84	7.59
涩	26	3.51	凉	14	3.13	胃	34	3.07
微苦	20	2.70	热	1	0.22	心包	30	2.71
淡	13	1.75	大热	1	0.22	膀胱	27	2.44
微甘	7	0.94				胆	25	2.26
						大肠	19	1.72
						三焦	9	0.81
						小肠	4	0.36

表3 中药功效分类统计

Table 3 Classified statistics of efficacy of traditional Chinese medicines

功效	频次	频率/%	功效	频次	频率/%
补阳药	98	21.88	养心安神药	3	0.67
补血药	76	16.96	利尿通淋药	3	0.67
补阴药	56	12.50	发散风热药	3	0.67
补气药	47	10.49	温里药	2	0.45
活血调经药	41	9.15	破血消癥药	2	0.45
固精缩尿止带药	29	6.47	活血疗伤药	2	0.45
活血止痛药	21	4.69	化瘀止血药	2	0.45
理气药	16	3.57	温经止血药	1	0.22
清热凉血药	15	3.35	清热燥湿药	1	0.22
利水消肿药	13	2.90	清热解毒药	1	0.22
清热泻火药	5	1.12	化湿药	1	0.22
敛肺涩肠药	5	1.12	攻毒杀虫止痒药	1	0.22
祛风湿强筋骨药	3	0.67	发散风寒药	1	0.22

2.3 中药聚类分析

将使用频率 $\geq 1\%$ 的 28 味中药运用 SPSS Statistics 26.0 软件采用平均联接（组间）和 Pearson 相关性进行系统聚类分析，生成树状聚类图（图 1）。在中医理论指导下，以类间距为 21，将药物分为 7 类。I类：茯苓、泽泻、白术；II类：肉苁蓉、丹参、山茱萸、山药、地黄、甘草；III类：菟丝子、淫羊藿、续断；IV类：益母草、赤芍、覆盆子、五味子、香附、川牛膝、枸杞子；V类：女贞子；VI类：当归、川芎、白芍、熟地黄；VII类：党参、黄芪、巴戟天、黄精。

2.4 中药关联规则分析

运用 SPSS Modeler 18.0 软件对 28 味高频中药进行关联规则分析，设置“弱链接上限”为 5，“强链接下限”为 15，结果得到频次 ≥ 10 的药物组合 21 个（表 4）。频次排名前 6 位的药物组合（强链接组合）依次是熟地黄-菟丝子、熟地黄-当归、菟丝子-当归、当归-川芎、当归-枸杞子、菟丝子-淫羊藿。药物间的关联通过网络图进行展示（图 2）。利用 Apriori 建模进一步挖掘药物之间的配伍关系，设置支持度为 25%，置信度为 90%，调整最大前项数为 5，分析挖掘潜在药物组合。按支持度排名，结果得到 11 个核心药物组合（表 5）。其中当归、川芎、菟丝子、淫羊藿、熟地黄、枸杞子在多个药物组合中频繁出现，因此是中药关联规则网络的核心药物。

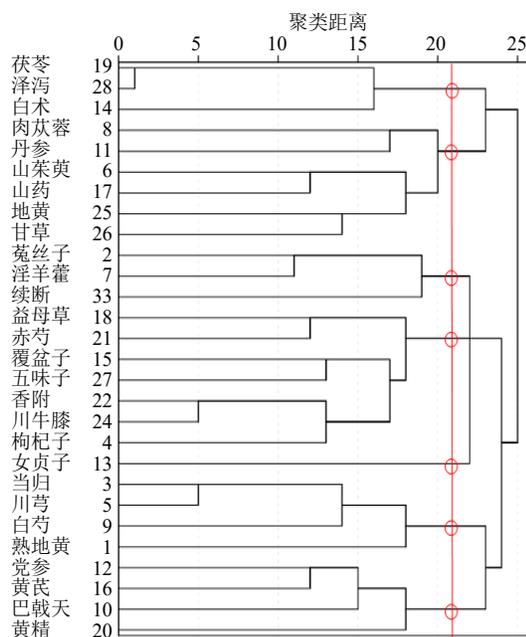


图1 中药聚类分析

Fig. 1 Cluster analysis of traditional Chinese medicines

2.5 中药因子分析

应用 SPSS Statistics 20.0 软件对 28 味高频中药（使用频率 $\geq 1\%$ ）进行因子分析，结果显示 KMO（Kaiser-Meyer-Olkin）值为 $0.308 < 0.5$ ，Bartlett 球形度检验值为 500.041，且 $P < 0.01$ ，表明本数据具有较好的线性关系，可进行因子分析。选择最大方差法旋转分析，结果得到 11 个公因子，其累积方差贡献率为 76.118%。由碎石图（图 3）可以看出，从第

表 4 频数≥10 的药物组合

Table 4 Drug combinations with frequency ≥ 10

序号	药物组合	频次	序号	药物组合	频次
1	熟地黄-菟丝子	21	12	枸杞子-川芎	12
2	熟地黄-当归	21	13	菟丝子-川芎	12
3	菟丝子-当归	20	14	当归-淫羊藿	12
4	当归-川芎	18	15	熟地黄-白芍	11
5	当归-枸杞子	17	16	当归-白芍	11
6	菟丝子-淫羊藿	16	17	熟地黄-淫羊藿	11
7	熟地黄-川芎	15	18	当归-山茱萸	11
8	菟丝子-枸杞子	15	19	菟丝子-肉苁蓉	10
9	熟地黄-山茱萸	15	20	丹参-菟丝子	10
10	熟地黄-枸杞子	14	21	山茱萸-淫羊藿	10
11	菟丝子-山茱萸	13			

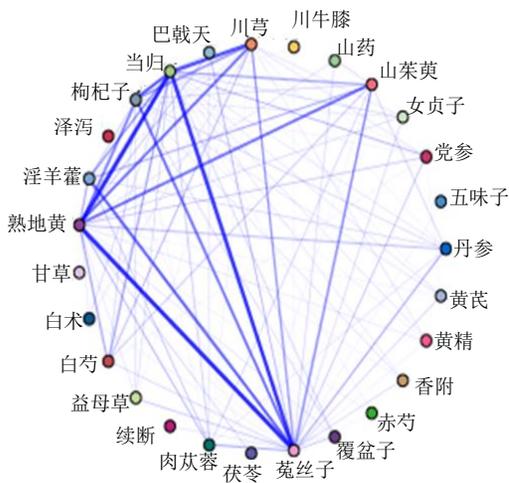


图 2 药物关联网络图

Fig. 2 Drug association network diagram

11 个因子之后，线条趋于平缓。经过因子分析，形成高频中药的旋转成分矩阵（表 6）。根据旋转成分矩阵提取药物因子分析组合（表 7），最后产生因子分析图（图 4）。

3 讨论

雷公藤作为我国传统的中药，已有 2000 年的应用历史，又名黄藤、黄药、莽草、红药等，始载于《神农本草经》中对莽草的描述“味辛，温。主风头，痈肿，乳肿，疔瘕。除结气，疥瘙。杀虫鱼。”雷公藤素有“一味单方，气死名医”“一味雷公藤，功盖百药”之说，其在传统中药中的地位举足轻重。研究表明，雷公藤的生物活性由多种成分（二萜类、三萜类、生物碱等）协同产生，通过多靶点、多维度的路径发挥药理作用，已有 20 余种含雷公藤成

表 5 中药关联规则分析

Table 5 Analysis of association rules of traditional Chinese medicines

序号	关联规则	支持度/%	置信度/%	提升度	实例
1	当归-川芎	41.86	100.00	1.54	18
2	菟丝子-淫羊藿	39.54	94.12	1.35	17
3	当归-川芎、熟地黄	34.89	100.00	1.54	15
4	当归-枸杞子、熟地黄	32.56	92.86	1.43	14
5	菟丝子-淫羊藿、当归	27.91	100.00	1.43	12
6	当归-川芎、枸杞子	27.91	100.00	1.54	12
7	当归-川芎、菟丝子	27.91	100.00	1.54	12
8	熟地黄-川芎、菟丝子	27.91	91.67	1.31	12
9	熟地黄-川芎、当归、菟丝子	27.91	91.67	1.31	12
10	菟丝子-淫羊藿、熟地黄	25.58	90.91	1.30	11
11	当归-川芎、熟地黄、菟丝子	25.58	90.91	1.54	11

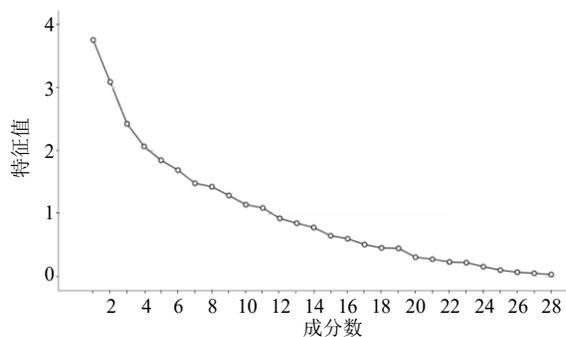


图3 中药因子分析碎石图

Fig. 3 Lithotripsy map of factor analysis of traditional Chinese medicine

分的中成药被批准上市，其临床常用中成药制剂有雷公藤多苷片、雷公藤片、金关片、雷公藤总萜片等。《本草纲目》中记述：“此物有毒，食之令人迷罔，故名。山人以毒鼠，谓之鼠莽。”1979年杨惠勤^[2]首次报道80例类风湿关节炎患者服用黄藤合剂出现3例闭经，随后舒沪英等^[3]再次报道雷公藤对女性生殖机能有明显影响，闭经发生率为69.4%。如何使“大毒有大效”的雷公藤在发挥疗效的同时将其不良反应降到最小，是中医药临床研究极为关注的问题。

综合本研究结果，根据关联规则分析最终可以形成以“熟地黄-菟丝子”为核心的新药物配伍组合，如熟地黄、菟丝子、当归、川芎和熟地黄、菟丝子、

表6 高频中药的旋转成分矩阵

Table 6 Rotational component matrix of high frequency traditional Chinese medicines

药物	载荷系数										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
茯苓	0.899	-0.147	-0.017	-0.053	0.090	-0.026	0.039	-0.118	-0.065	-0.029	-0.034
泽泻	0.872	-0.008	-0.059	-0.108	0.091	-0.002	0.028	-0.098	0.135	-0.033	0.019
川牛膝	-0.010	0.828	0.026	-0.078	-0.113	0.118	-0.091	0.156	-0.029	0.121	-0.078
香附	-0.125	0.724	0.095	-0.127	0.155	-0.047	0.187	0.269	-0.152	0.112	0.014
枸杞子	-0.497	0.578	0.223	0.041	-0.085	0.049	-0.050	-0.281	-0.048	-0.277	0.061
益母草	-0.179	0.462	-0.016	0.265	-0.195	0.438	-0.087	0.010	0.152	0.315	-0.005
当归	-0.148	0.141	0.838	-0.021	-0.036	0.048	0.038	0.067	-0.086	-0.063	-0.207
川芎	0.069	0.094	0.819	0.061	-0.335	0.158	-0.096	-0.077	-0.109	-0.009	0.188
白芍	-0.128	-0.097	0.529	-0.079	0.391	-0.110	-0.476	-0.225	-0.007	0.129	0.137
白术	0.355	-0.199	0.373	0.335	0.030	-0.347	0.202	-0.136	-0.257	0.362	0.010
黄芪	-0.087	0.159	-0.029	0.802	0.039	-0.080	0.074	-0.092	-0.074	-0.182	0.139
党参	-0.113	-0.119	0.365	0.668	0.058	0.090	-0.278	0.181	0.049	0.137	-0.251
巴戟天	-0.045	-0.281	-0.104	0.580	-0.130	0.069	0.217	0.098	0.015	-0.050	0.048
山茶萸	0.101	-0.034	-0.089	-0.127	0.840	0.034	-0.008	0.099	0.004	-0.001	0.144
女贞子	-0.111	0.099	0.087	-0.291	-0.539	-0.073	-0.156	-0.012	-0.087	0.227	-0.030
黄精	-0.085	-0.209	0.112	0.348	-0.477	0.352	0.047	-0.107	-0.100	-0.205	0.211
五味子	-0.095	0.220	0.026	0.104	-0.123	0.674	0.122	0.108	-0.062	0.043	-0.249
熟地黄	0.125	-0.262	0.268	-0.185	0.283	0.606	-0.124	-0.060	-0.262	0.033	0.114
甘草	0.068	0.061	0.046	-0.052	0.195	0.584	0.188	0.114	0.525	-0.003	0.204
肉苁蓉	0.046	-0.071	-0.027	0.092	0.047	-0.002	0.856	0.103	0.170	0.122	0.110
菟丝子	-0.217	0.182	-0.080	0.119	0.064	0.227	0.018	0.748	-0.033	0.058	0.004
淫羊藿	0.039	0.210	0.014	-0.054	0.156	-0.041	0.210	0.730	0.061	-0.360	0.141
续断	-0.131	-0.124	0.075	-0.033	-0.133	-0.253	-0.515	0.535	0.128	0.288	-0.020
地黄	-0.022	-0.180	-0.132	-0.109	-0.035	-0.126	0.107	0.001	0.876	0.060	-0.056
山药	0.342	0.092	-0.152	0.309	0.397	0.093	-0.034	0.010	0.552	-0.046	-0.137
赤芍	-0.015	0.200	-0.030	-0.175	-0.047	0.072	0.060	-0.061	0.042	0.868	0.021
丹参	-0.163	0.040	-0.045	0.111	0.241	0.036	0.234	0.101	-0.049	0.015	0.826
覆盆子	-0.320	0.230	-0.024	0.041	0.255	0.233	0.417	-0.018	0.029	0.003	-0.618

表 7 因子分析组合

Table 7 Combination of factor analysis

公因子	因子分析组合
CF1	茯苓、泽泻
CF2	川牛膝、香附、枸杞子
CF3	当归、川芎、白芍
CF4	黄芪、党参、巴戟天
CF5	山茱萸
CF6	五味子、熟地黄、甘草
CF7	肉苁蓉
CF8	菟丝子、淫羊藿、续断
CF9	地黄、山药
CF10	赤芍
CF11	丹参

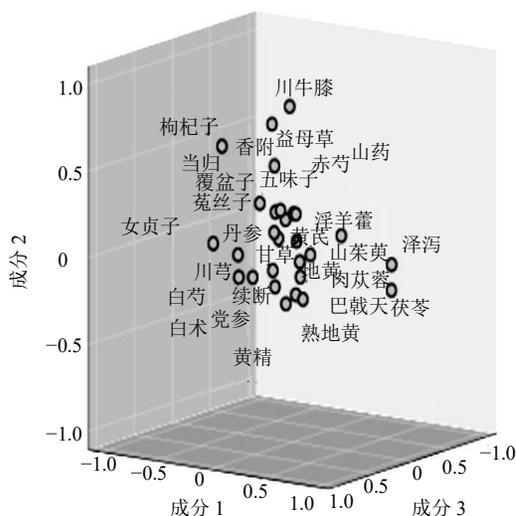


图 4 中药因子分析旋转空间成分图

Fig. 4 Rotation space component diagram of factor analysis of traditional Chinese medicine

淫羊藿。这些新药物组合有利于指导雷公藤致雌性生殖损伤的临床治疗及预防，之后的研究课题将对这些药物组合进行深层次的分子作用机制研究和实验验证。

3.1 雷公藤生殖毒性分析

研究发现男女服用雷公藤出现的生殖毒性总发生率为 17.9%，可见雷公藤产生的生殖毒性不容忽视^[4]。徐颖等^[5]通过检索文献发现早期研究重在雷公藤生殖毒性的表现，2010 年左右开始重视雷公藤毒性的防治措施研究，将性别分开研究，且以减毒研究为主。雷公藤对女性生殖系统的影响主要表现为月经紊乱、经量减少、闭经、卵巢早衰、排卵障碍、性功能减退等，其毒性发生率及持续时间与用

药剂量、疗程和患者年龄等有关^[6]。吴克明等^[7]报道正常雌性育龄期小鼠以 30 倍和 40 倍临床等效剂量的雷公藤多苷连续给药 10 周后，观察到动情周期紊乱、生殖激素水平降低或失调、子宫质量减轻及组织形态学改变；以 20 倍临床等效剂量给予雌性育龄期大鼠 10 周后，也出现卵泡发育障碍、卵巢脏器指数和功能下降等现象。雷公藤通过诱导卵巢细胞凋亡、抑制卵泡生长发育、干扰生殖内分泌等，涉及到促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)、人美丽线虫凋亡基因 3 (human caenorhabditis elegans death gene3, CED-3)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Smad 2 (small mothers against decapentaplegic 2)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、增殖标记蛋白 Ki-67、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、ced-9 以及磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase, p-Akt)、磷酸化雷帕霉素靶蛋白 (phosphorylated mammalian target of rapamycin, p-mTOR)、磷酸化 p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (phosphorylated 70 kDa ribosomal protein S6 kinase, p-p70S6K) 等通路信号分子, Smad 4、生长分化因子-9 (growth differentiation factor-9, GDF-9) mRNA、性激素及其合成关键酶等^[8]。

雷公藤所致的生殖毒性因男女不同，故所属的中医病证范围不同。中医文献中尚无“排卵障碍”“卵巢早衰”等记载，究其证候属于中医的“月经先后无定期”“经乱”“闭经”“不孕”等范畴。在女子“闭经”“不孕”等方面，祖国医学认为“经水出诸肾”，月经是脏腑、经络、气血协调作用于胞宫的生理现象，其中以肾-天癸-冲任-胞宫为轴心，以肾气为主导，肾通过天癸、冲任二脉主司女性月经、孕育。《素问·评热病论》曰：“月事不来者，胞脉闭也，胞脉者属心而络于胞中，今气上迫肺，心气不得下通，故月事不来也”。王景尚等^[9]认为雷公藤所致卵巢储备功能低下的基本病机为肾阳不足，冲任虚寒，胞宫失煦，天癸迟至，血海空虚，加之肝气郁结，疏泄失常，瘀血内停，冲任阻滞，胞脉不通，而致闭经、不孕。

3.2 雷公藤生殖毒性的减毒策略

化学药配伍减轻雷公藤生殖毒性的措施主要有协同减量、激素替代、改变给药途径等，如雷公藤

透皮微乳给药^[10]、雷公藤甲素聚合物胶束治疗^[11]，存在一定的局限性，且未开发出减轻雷公藤生殖毒性的特效药，使得临床应用明显受限，故找寻其生殖毒性减毒药物是亟待解决的关键问题。

中药配伍减轻雷公藤所致生殖毒性已被诸多学者研究，且疗效显著。曹俊岩等^[12]研究雷公藤多苷致大鼠卵巢功能低下模型的中医证候属性为肾精肾气亏虚证，予以新加归肾汤补肾益气益精血；胡兵等^[13]、张宏博等^[14]分别用当归芍药散、六味地黄丸治疗雷公藤多苷导致的雌鼠的卵巢功能低下；高慧等^[15]用补肾调冲方干预雷公藤多苷致大鼠卵巢早衰；何加珩等^[16]发现补肾方可拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统的毒性作用，保护卵巢，从而间接地反映益肾调经中药对女性性腺的保护作用；石咏军等^[17]研究发现，雷公藤配伍中药复方参芪地黄汤合四物汤能拮抗雷公藤导致的女性患者月经紊乱；患者可同时口服八珍汤、逍遥丸以对抗雷公藤致女性生育毒性^[18]。

综上所述中药配伍减轻雷公藤雌性生殖毒性，以补肾益精、补益气血兼调肝理脾为主要治疗大法，改善生殖内分泌系统的功能，优势显著。

3.3 高频药物及药对分析

研究结果显示，减轻雷公藤生殖毒性的中药处方使用频率最高的药对是熟地黄-菟丝子，较高频率的是枸杞子、当归、川芎。熟地黄最早记载于《本草图经》，为玄参科植物地黄的新鲜块根，味甘，性微温，归肝、肾经，功擅补血滋阴、益精填髓。现代药理学研究分析，熟地黄的有效成分主要为糖类、谷甾醇、核苷等，具有抗衰老、抗氧化等作用，可下调生殖相关基因原癌基因蛋白/活化蛋白 1 (transcription factor AP-1, *c-jun*)、*Wnt 4* 以减轻雷公藤的生殖毒性^[19]。菟丝子来源于旋花科植物南方菟丝子或菟丝子的干燥成熟种子，首载于汉代的《神农本草经》，被列为上品，其性平，味辛、甘，归肝、肾、脾经，具有补肾益精、养肝明目、固精缩尿、安胎止泻等功效，主要化学成分包括黄酮类、多糖类、生物碱类、萜类、甾体类、挥发油以及木脂素等^[20]，具有雌激素样活性，能促进下丘脑-垂体-性腺轴的相关功能，可增强免疫力、调节内分泌、营养神经、增加冠脉血流量、降血糖、抗氧化和抗衰老等^[21-22]。崔瑞琴等^[23]研究发现菟丝子可以促进被雷公藤多苷所抑制的 *Smad 4* mRNA 表达，表明菟丝子对雷公藤多苷所致卵巢功能损伤具有保护效应。枸杞子是茄科植物宁夏枸杞的干燥成熟果实，

性平，味甘，归肝、肾经，具有滋补肝肾、益精明目的功效，富含糖类、生物碱类、黄酮类及酚酸类成分，具有调节免疫、抗氧化、抗衰老、调血脂、降血糖、抗肿瘤等作用^[24]。枸杞多糖为其活性成分，可发挥雌激素样作用，保护卵巢功能^[25]。菟丝子-枸杞子配伍的现代研究表明，二者配伍可以治疗卵巢早衰、更年期综合征、不孕症等疾病，可能通过磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) /Akt 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等多条通路作用于 Akt1、肿瘤蛋白 p53 (tumor antigen p53, TP53) 等多个靶点治疗卵巢早衰^[26]。当归来源于伞形科植物当归的干燥根，性温，味甘、辛，归肝、心、脾经，擅于补血活血、调经止痛、润肠通便，主要含有挥发油类、有机酸类、多糖类、氨基酸及其他化学成分，具有增强人体免疫力、保护心血管功能、改善血液循环系统、抗氧化等作用^[27-28]。川芎来源于伞形科植物川芎的干燥根茎，主入肝、胆、心包经，辛温香燥，走而不守，既能行散，上行可达巅顶；又入血分，下行可达血海，具有活血行气、祛风止痛的功效，属活血化瘀药下属分类的活血止痛药，有效成分主要包括酚类和有机酸类、苯酞类、生物碱类、多糖类等^[29]。现代药理研究表明，川芎具有抗氧化、神经保护、抗炎、抗菌、抗凋亡和阻滞钙通道、扩张血管、抗血小板聚集、调节免疫功能等活性^[30-31]。川芎、当归在妇科常用方剂当归芍药散、四物汤中发挥巨大的作用，可能通过调节 PI3K/Akt/叉头框转录因子 O3a (forkhead box O3a, FOXO3a)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) /Smads 信号通路，上调 *PI3K*、*Akt* mRNA 的相对表达量，下调 FOXO3a 蛋白表达，起到调节卵泡发育，改善卵巢储备功能的作用^[32]。

以上 5 种药物使用频率最高，表明减轻雷公藤生殖毒性的中药，首选补肾填精、补血活血、益肝行气的药物，临床用药与生殖密切相关的肾虚、肝郁、血瘀的基本病机相符，也与卵巢早衰、卵巢储备功能下降的病理结构卵泡数量稀少，闭锁卵泡增多且形状不规则，颗粒细胞层次凌乱，排列不规则等病变相贴合。

3.4 中药属性分析

药物功效分析显示，补阳药占 21.88%，补血药占 16.96%，补阴药占 12.5%，补气药占 10.49%，活

血调经药占 9.15%，以补药为主，兼顾气血阴阳，加之活血调经，以补肾中阴阳、肝中血液和活胞宫脉络之血，从肝肾-天癸-冲任-胞宫轴实现肾气盛、天癸至、任脉通、太冲脉盛等因素共同作用于胞宫表现为女子月经来潮和妊娠。这表明中药减轻雷公藤生殖毒性多用补虚活血类药物，以补肾养肝、理气活血为治则，这也合乎女子月经病肾虚、肝郁、气血壅滞的基本病机。《类经·藏象类》云：“肝肾为子母，其气相通也。”《格致余论》曰：“主闭藏者肾也，司疏泄者肝也。”在女子“闭经”“不孕”等方面，祖国医学认为“经水出诸肾”，月经是脏腑、经络、气血协调作用于胞宫的生理现象，其中以肾-天癸-冲任-胞宫为轴心，以肾气为主导，肾通过天癸、冲任二脉主司女性月经、孕育。明代傅青主云：“妇人受孕，本于肾气之旺，肾旺是以摄精。”肾藏精，主生长发育生殖，阴精充足在肝的疏泄作用下外泄，促使卵泡成熟破裂排出卵子。肾中阴阳消长、气血盈亏规律变化，至肾中精气旺盛而生天癸，则冲任二脉通盛，胞宫气血满溢，月事应时而下。《薛氏医案》云：“妇女之不孕，亦有因六淫七情之邪，有伤冲任。”《景岳全书》曰：“孕育由气血，气血由情怀，情怀不畅则冲任不充，则胎孕不受。”《素问·评热病论》曰：“月事不来者，胞脉闭也，胞脉者属心而络于胞中，今气上迫肺，心气不得下通，故月事不来也。”《血证论·胎气》载：“故行经也，必天癸之水，至于胞中，而后冲任之血应之，亦至胞中，于是月事乃下。”现代研究表明不孕妇女常有焦虑、敏感等不良情绪，使得肝失条达，气机失调，气血逆乱，上扰清窍，导致神经内分泌系统功能紊乱，“下丘脑-垂体-卵巢”性腺轴调控失常，造成女子不孕。

3.5 药物关联规则及聚类分析

根据药物关联规则分析，得出 6 种常用药物组合：熟地黄-菟丝子、熟地黄-当归、菟丝子-当归、当归-川芎、当归-枸杞子、菟丝子-淫羊藿。以上可知，熟地黄-菟丝子和菟丝子-淫羊藿为补肾填精药物，熟地黄-当归、菟丝子-当归和当归-枸杞子为补肾养血药物，与当归-川芎行气活血药物强关联。

通过对单味药频次统计中频次前 28 位的中药进行聚类分析，得出 7 个新处方：(1) 茯苓、泽泻、白术；(2) 肉苁蓉、丹参、山茱萸、山药、地黄、甘草；(3) 菟丝子、淫羊藿、续断；(4) 益母草、赤芍、覆盆子、五味子、香附、川牛膝、枸杞子；(5) 女贞子；(6) 当归、川芎、白芍、熟地黄；(7)

党参、黄芪、巴戟天、黄精。第 1 个处方以健脾渗湿为主；第 2 个处方以补肾养肝、活血化瘀、健脾益气为主。以上 7 个新药物组合具有应用价值，可在临床进一步验证，为临床提供新思路。

3.6 中药因子分析

因子分析与关联规则分析、聚类分析都是数据挖掘中常用的统计分析方法，因子分析研究变量之间的内部依赖关系，通过抽象的变量以降维和简化数据。本研究因子分析的结果与聚类分析结果有诸多相似之处，如 CF1 与 I 类、CF2 与 IV 类、CF3 与 VI 类、CF4 与 VII 类、CF8 与 III 类大体相同，提示这些相似结果同时具有聚类和因子分析降维的特点。其中 CF1 可在许多中药处方中找到，如在补肾名方六味地黄丸中作为“三泻”中的 2 味佐药以泻肾降浊、渗湿健脾；CF2 在清肝止淋汤、大营煎的配伍中出现以补肾利湿、行气活血，CF3 在四物汤、当归芍药散中配伍以补血活血，CF4 在十全大补汤、归脾汤、并提汤中配伍以补脾肾，CF8 中菟丝子平补阴阳，巴戟天和续断补阳益精。可见因子分析结果主要以补脾肾、益气血为治疗方法达到治疗女性生殖相关的疾病。

4 结论

随着全球大数据时代的飞速发展，中医药的数据挖掘工作愈加重要，为完善中医药临床应用提供数据支持。本研究整理建立“中药配伍减轻雷公藤生殖毒性”数据库，通过统计学方法，为减轻雷公藤生殖毒性寻找最佳药物，探寻处方配伍规律、发现核心药对，挖掘潜在处方，为中医临床用药提供参考。本研究尚存在局限性，仅通过文献研究回顾近 40 余年来中药治疗的用药规律，后期会进一步通过实验验证或网络药理学分子对接验证，结合临床研究评判挖掘得到的核心组合及新处方的临床价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭艳红, 谭昱. 雷公藤的毒性及其研究概况 [J]. 中药材, 2007, 30(1): 112-117.
- [2] 杨惠勤. 黄藤合剂治疗类风湿性关节炎 80 例疗效观察 [J]. 新医学, 1979, 10(5): 235-236.
- [3] 舒沪英, 刘沛林, 黄光英. 雷公藤对类风湿性关节炎患者月经的影响: 附治疗月经过多 12 例临床疗效小结 [J]. 中医杂志, 1983, 24(4): 32-34.
- [4] 孙凤, 杨兴华, 马冬梅, 等. 雷公藤用药者生殖毒性发生率的 Meta 分析 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(2): 94-99.
- [5] 徐颖, 樊媛芳, 赵元, 等. 近 40 年雷公藤生殖毒性研究

- 概述 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3406-3414.
- [6] 崔雅璠, 丁樱. 雷公藤多苷片在儿童应用中安全性评价的文献分析 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 874-876.
- [7] 吴克明, 付雨, 吴也可, 等. 通脉大生片对雷公藤致卵巢损伤大鼠卵巢激素与卵泡发育的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(3): 25-28.
- [8] Zeng Y, Sun H, Li Y, *et al.* Exposure to triptolide affects follicle development in NIH mice: Role of endoplasmic reticulum stress in granulosa cell apoptosis [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36(1): 82-92.
- [9] 王景尚, 张莹, 杨维, 等. 温肾养血颗粒对卵巢储备功能低下模型大鼠卵巢储备功能及子宫内膜形态的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2931-2935.
- [10] Wang X, Xue M, Gu J J, *et al.* Transdermal microemulsion drug delivery system for impairing male reproductive toxicity and enhancing efficacy of *Tripterygium wilfordii* Hook F [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(4): 690-698.
- [11] Xu L Y, Qiu Y S, Xu H B, *et al.* Acute and subacute toxicity studies on triptolide and triptolide-loaded polymeric micelles following intravenous administration in rodents [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 57: 371-379.
- [12] 曹俊岩, 范宏元, 曾莉, 等. 从细胞因子研究雷公藤多苷致大鼠卵巢功能低下模型的中医证候属性 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2282-2283.
- [13] 胡兵, 董晓蕾, 陈林因, 等. 当归芍药散拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(9): 775-776.
- [14] 张宏博, 刘维, 房丹, 等. 六味地黄丸拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统影响的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(9): 1325-1326.
- [15] 高慧, 杨涓, 夏天, 等. 补肾调冲方对卵巢早衰大鼠性激素水平和卵巢组织形态学的影响 [J]. 国医论坛, 2008, 23(1): 35-39.
- [16] 何加珩, 陈小因, 沈康, 等. 补肾方对雷公藤致雌鼠生殖系统影响的保护作用 [J]. 浙江中医杂志, 2003, 38(7): 313.
- [17] 石咏军, 刘冠贤, 钟家浩, 等. 中西医结合四联疗法治疗肾病综合征型 IgA 肾病的临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(1): 20-22.
- [18] 周玲贞, 顾江红. 雷公藤对女性生殖系统的毒副作用及解毒方法研究进展 [J]. 甘肃中医, 2011, 24(2): 75-77.
- [19] 葛楠, 闫广利, 孙晖, 等. 熟地黄药效物质基础研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(1): 292-302.
- [20] 徐长丽, 石芸, 梁裕莎, 等. 菟丝子的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中南药学, 2022, 20(7): 1610-1616.
- [21] 王晓敏, 王建红, 邹志坚, 等. 菟丝子黄酮对去势雌性大鼠血脂和血管雌激素受体的影响 [J]. 中成药, 2008, 30(2): 255-256.
- [22] 王焕江, 赵金娟, 刘金贤, 等. 菟丝子的药理作用及其开发前景 [J]. 中医药学报, 2012, 40(6): 123-125.
- [23] 崔瑞琴, 丁樱. 菟丝子黄精颗粒剂对雷公藤多苷所致生殖损伤雌鼠卵巢损伤及 Smad4 mRNA 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 3149-3150.
- [24] 宋艳梅, 张启立, 崔治家, 等. 枸杞子化学成分和药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(2): 206-213.
- [25] 韦敏, 郑生智, 马红, 等. 枸杞多糖对自然衰老雌性大鼠卵巢保护作用机制的探讨 [J]. 中药材, 2011, 34(12): 1915-1918.
- [26] 李锦英, 张兆萍, 叶金飞, 等. 基于网络药理学的菟丝子-枸杞子药对治疗卵巢早衰的作用机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(18): 2202-2209.
- [27] 黄红泓, 覃日宏, 柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(58): 127.
- [28] 王朋倩, 刘喜明. 糖尿病血管并发症内皮细胞损伤及丹参的保护作用研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(1): 83-86.
- [29] 李海刚, 胡晒平, 周意, 等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(11): 1302-1308.
- [30] Shan C S, Xu Q Q, Shi Y H, *et al.* Chuanxiong formulae for migraine: A systematic review and meta-analysis of high-quality randomized controlled trials [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 589.
- [31] 罗仁书, 何治勇. 川芎有效成分药理作用的研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(9): 1294-1296.
- [32] 张亚萍, 游琛, 韦玉娜, 等. 基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探讨当归芍药散对卵巢储备功能低下模型大鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(21): 47-54.

[责任编辑 潘明佳]