

基于 Apriori 算法、Phi 系数与 Ward. D 聚类的中药治疗排卵障碍性不孕症排卵期用药规律及作用机制研究^Δ

郑文丽^{1,2*}, 李睿佳³, 魏艳婷^{2,4#1}, 贡磊磊^{5#2} (1. 石家庄市第二医院药剂科, 石家庄 050051; 2. 李春花全国名老中医药专家传承工作室, 石家庄 050200; 3. 四川大学华西药学院, 成都 610065; 4. 石家庄市第四医院药剂科, 石家庄 050000; 5. 首都医科大学附属北京妇产医院药学部, 北京 100020)

中图分类号 R965; R271. 14; R289. 1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)09-1032-08

DOI 10. 14009/j. issn. 1672-2124. 2026. 09. 003



摘要 目的: 基于 Apriori 算法、Phi 系数与 Ward. D 聚类探究中医药治疗排卵障碍性不孕症(ODI)排卵期的用药规律并发掘其潜在作用机制。方法: 检索中国知网、万方、PubMed 数据库中中药治疗 ODI 的临床文献, 录入规范化处方, 采用 R 语言对药味及其四气、五味、归经进行频次分析, 挖掘关联规则, 结合 Ward. D 算法进行层次聚类分析, 最终通过共现分析进行可视化展示, 筛选 ODI 排卵期用药的核心处方及潜在靶点, 进行蛋白质相互作用分析以及 GO 和 KEGG 富集分析; 利用分子对接技术, 评估主要活性成分与其对应靶点的结合能力及稳定性。结果: 共筛选出 ODI 排卵期使用的中药方剂 157 条, 涉及 190 味中药, 其中高频药物包括当归、菟丝子、熟地黄等, 性味以“性温、味甘、归肝、肾经”为主。核心处方为“当归、菟丝子、熟地黄、山药、山茱萸”。核心处方的活性成分谷甾醇、豆甾醇、异岩藻甾醇、 β -谷甾醇、金丝桃苷等主要通过作用于 CXCL8 等关键靶点, 调节癌症通路、化学致癌作用-受体激活、内分泌抵抗、雌激素调节等信号通路, 并与关键靶点 CXCL8 具有较好的结合能力及稳定性。结论: 中药治疗 ODI 排卵期使用的核心处方配伍源自经典名方右归丸。其主要成分通过调节癌症通路、化学致癌作用-受体激活、内分泌抵抗、雌激素调节等信号通路改善整体机能状态, 促进排卵。

关键词 中医药; 不孕症排卵期; Apriori 算法; Ward. D 聚类; Phi 系数

Medication Rules and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Ovulatory Disorder Infertility During the Ovulatory Phase Based on Apriori Algorithm, Phi Coefficient and Ward. D Clustering^Δ

ZHENG Wenli^{1,2}, LI Ruijia³, WEI Yanting^{2,4}, GONG Leilei⁵ (1. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050051, China; 2. National Famous Veteran Traditional Chinese Medicine Expert LI Chunhua Heritage Studio, Shijiazhuang 050200, China; 3. School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 4. Dept. of Pharmacy, the Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China; 5. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the medication rules and potential mechanism of action of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of ovulatory disorder infertility (ODI) during the ovulatory phase based on the Apriori algorithm, Phi coefficient and Ward. D clustering. **METHODS:** Clinical literature on TCM in the treatment of ODI was retrieved from CNKI, Wanfang and PubMed databases. Standardized prescriptions were entered, and R software was used to perform frequency analysis on the herbs and their four natures, five flavors and channel tropism. Association rules were mined, and hierarchical cluster analysis was conducted using the Ward. D algorithm. Finally, co-occurrence analysis was used for visualization. The core prescriptions and potential targets for the treatment of ODI

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82204698); 河北省中医药管理局科研计划项目 (No. 2025110)

* 主管中药师, 硕士。研究方向: 临床中药学。E-mail: zwlj0807@163.com

通信作者 1: 主管中药师, 硕士。研究方向: 临床中药学。E-mail: weiyanting2013@126.com

通信作者 2: 博士。研究方向: 中药药理学研究。E-mail: gl890925@mail.ccmu.edu.cn

were screened, and protein-protein interaction analysis as well as GO and KEGG enrichment analyses were performed. Molecular docking technology was used to evaluate the binding affinity and stability between the main active ingredients and their corresponding targets. RESULTS: A total of 157 TCM formulas for the treatment of ODI were screened, involving 190 herbs. High-frequency herbs included *Angelicae sinensis*, *Cuscutae chinensis* and *Rehmanniae glutinosa*, etc. The natures and flavors of the herbs were mainly warm, sweet, and attributed to the liver and kidney meridians. The core prescription consisted of *A. sinensis*, *C. chinensis*, *R. glutinosa*, *Dioscoreae opposita* and *Cornius officinalis*. The active ingredients of the core prescription, including sitosterol, stigmasterol, isofucosterol, β -sitosterol, hyperoside, etc., mainly acted on key targets such as CXCL8 to regulate cancer pathways, chemical carcinogenesis-receptor activation, endocrine resistance, estrogen regulation and other signaling pathways, and exhibited favorable binding affinity and stability with the key target CXCL8. CONCLUSIONS: The compatibility of the core prescription used in the TCM treatment of ODI is derived from the classical prescription Yougui pill. Its main components can improve the overall functional state and promote ovulation by regulating cancer pathways, chemical carcinogenesis-receptor activation, endocrine resistance, estrogen regulation and other signaling pathways.

KEYWORDS Traditional Chinese medicine; Infertility during ovulatory phase; Apriori algorithm; Ward. D clustering; Phi coefficient

女性不孕症是影响全球约 10%~15% 育龄夫妇的常见生殖健康问题,其中排卵障碍性不孕症(ovulatory disorder infertility, ODI)占 25%~35%^[1]。在女性月经周期中,排卵期是受孕的关键窗口期,此阶段的卵泡发育、成熟及顺利排出直接影响妊娠成功率,因此促排为 ODI 用药的核心目的,但由于排卵障碍病因涉及下丘脑-垂体-卵巢轴功能异常、代谢紊乱及卵巢局部病变等多种因素,加之治疗周期长,易引发患者焦虑抑郁等心理问题,导致生活质量下降^[2]。西医主要采用促排卵药物、激素疗法和辅助生殖技术等方法治疗 ODI,但存在诱导排卵有罹患癌症潜在危险、促排药物会诱发多胎妊娠等不良反应^[3]。中药复方具有多成分、多靶点、多途径的作用特点,在治疗 ODI 促进排卵方面具有显著疗效,且不良反应较少^[4-5]。然而,由于中药复方成分复杂、作用机制尚未明确,限制了其在国际范围内的推广应用。因此,系统挖掘中药治疗不孕症的核心处方并阐明其作用机制,具有重要的科学意义和临床价值。为深入阐明中医药治疗 ODI 的用药规律及其作用机制,本研究整合数据挖掘与分子机制研究,通过构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”的多层次网络模型,全面揭示中药复方的作用靶点和信号通路,为筛选潜在的有效成分提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

在中国知网、万方、PubMed 数据库中以“排卵障碍不孕症”“不孕症”“生殖障碍”“排卵障碍”“排卵期”“中医”“中成药”“中药”“治疗”为关键词检索相关信息。检索时间范围为 2020 年 1 月 1 日—2024 年 12 月 31 日。

纳入标准:以 ODI 为标准,诊断符合《不孕症诊断指南》^[6](中华医学会妇产科学分会,2019);治疗明确为排卵期用药或明确标注时间在排卵期内的研究;应用中药复方内服治疗,经统计学处理判定治疗有效;文献中提供详细的中药处方组成和用药方法;设对照组、研究组。排除标准:相关个体临床病

例;中药成分不明、临床治疗数据不足(治疗例数 ≤ 15 例);无临床用药相关数据。

采用 NoteExpress 文献管理软件对数据库中所有相关文献进行去重,从而获取了最终文献。最终文献主要收集其名称、处方、治疗时期等信息,建立 Excel 数据表,根据纳入和排除标准筛选处方。依据 2025 年版《中华人民共和国药典》^[7]和《中华本草》^[8]对方中药名进行规范,如“生米仁”统一标准化为“薏苡仁”,“仙灵脾”标准化为“淫羊藿”等;炮制前后功效差距较大的品种,分别按其炮制品名称进行规范,如半夏按不同炮制品名称标准化为姜半夏、法半夏、清半夏等。

将选定并标准化的处方录入 Excel 表格。2 名成员负责对输入数据进行验证,以确保数据挖掘的准确性。使用 Rstudio 软件,对药味及其四气、五味、归经进行频次分析。运用 Apriori 算法来挖掘所有药味中的关联规则,并绘制可视化图表,清晰地展示药味之间的关联关系。同时,选取频率 $> 15\%$ 的药味,使用 NbClust 包计算其最佳聚类数。采用 Ward. D 算法进行聚类分析,使用 Apriori 算法挖掘所有药味中的关联规则并对结果可视化,同时采取提升支持度的方法筛选核心药物组合。采用 Ward. D 算法进行聚类分析,绘制层次聚类分析树状图。采用 Phi 系数计算两两药味之间的相关性,并通过计算两两中药共现的频次,结合 VOSviewer 和 Pajek 软件绘制共现网络图^[9-10]。

1.2 核心处方分析机制研究

1.2.1 获取核心处方治疗 ODI 潜在靶点:(1)药物成分靶点获取。将核心处方药物当归、菟丝子、熟地黄、山药、山茱萸分别录入中药系统药理学数据库与分析平台数据库 TCMS 检索其活性成分,设置口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 ^[11-14]。然后将活性成分的化学结构上传至 SwissTargetPrediction 数据库进行成分靶点预测,筛选条件设定物种为“Homo sapiens”,Probability > 0 ^[15]。将筛选出的蛋白质靶点在 UniProt 数据库转换为标准化的基因名称^[16]。(2)疾

病靶点获取。在 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库中以关键词“Ovulatory Disorder Infertility”进行检索,合并去重后建立 ODI 疾病靶基因^[17-18]。(3)将核心中药活性成分靶基因和 ODI 疾病靶基因取交集,并使用在线网站 venny2.1.0 制作韦恩图。

1.2.2 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI):将交集靶点上传至 String 数据库,物种选为 Homo sapiens,设置度值(Degree)>0.9,进行“Multiple Proteins”分析,得出数据导入 Cytoscape3.10.2 进行分析并绘制蛋白互作网络图。利用 centiscape2.2 插件筛选核心靶点^[19]。

1.2.3 GO 功能和 KEGG 通路富集分析:将核心靶点导入 DAVID 数据库,进行 GO 和 KEGG 分析,筛选可能性较高的信号通路并进行可视化分析。GO 分析和 KEGG 信号通路富集分析设置物种为“Homo sapiens”,设定 $P<0.05$,展示 P 值排名前 20 的条目^[20]。

1.2.4 构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络:通过 KEGG 富集分析结果,分析关键通路、核心靶蛋白和核心处方中中药活性成分之间的关系,利用 Cytoscape 3.10.2 软件,构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”可视化网络。并进行网络拓扑学分析,以 Degree 值筛选出核心中药组合治疗 ODI 的主要活性成分。

1.3 分子对接

将 PPI 网络中的核心靶点与“核心处方-药物-成分-靶点-通路-疾病”网络密切相关的靶点作为受体共 5 个,“药物-成分-

靶点-通路-疾病”网络图中 Degree 值排名前 5 的化合物作为配体,进行分子对接。分子对接使用 PubChem 数据库下载上述关键成分结构文件作为配体^[21]。采用 PDB 数据库下载核心靶蛋白 3D 结构作为受体。通过 CB-Dock2 在线网站进行分子对接计算结合能,并利用 Pymol3D 软件进行可视化展示^[22]。

2 结果

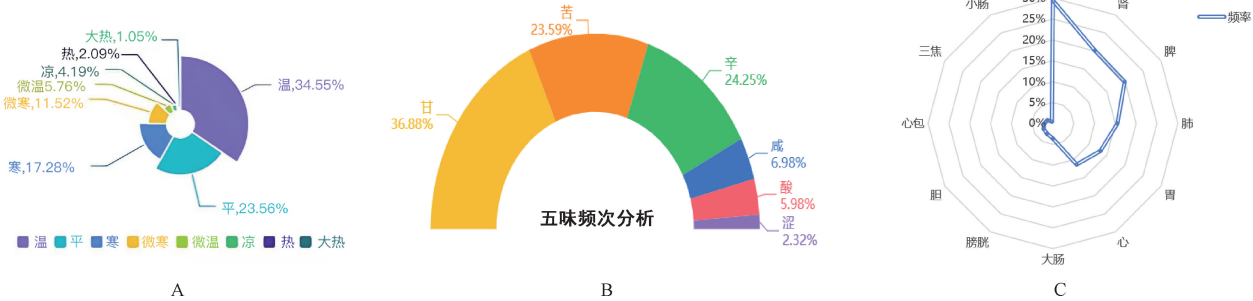
2.1 数据挖掘结果

2.1.1 中药使用频次分析:共筛选出临床治疗 ODI 常用中药方剂 157 条,涉及 190 味中药,药味出现频数总计 1 868 次。高频中药依次为当归、菟丝子、熟地黄,三者使用频数均>50%。使用频率>15%的中药共有 24 味,这些药物构成了治疗 ODI 的核心药物群。高频中药见表 1。

表 1 中药治疗 ODI 使用频率>15%的中药(%)

药物名称	频率	药物名称	频率	药物名称	频率
当归	71.97	枸杞子	31.21	牡丹皮	19.11
菟丝子	64.33	山药	29.30	黄芪	18.47
熟地黄	51.59	赤芍	27.39	桂枝	17.83
白芍	41.40	淫羊藿	26.75	白术	16.56
茯苓	40.13	山茱萸	26.11	覆盆子	16.56
香附	36.31	女贞子	22.29	巴戟天	15.92
丹参	31.85	甘草	21.66	柴胡	15.29
川芎	31.21	续断	21.02	鸡血藤	15.29

2.1.2 性味归经频次分析:对 190 味药物性味归经进行统计分析。其中四气频次由高至低依次为温、平、寒,五味频次由高至低依次为甘、辛、苦,归经频次最高为肝经,其次为肾经。见图 1。



A. 中药四气分析;B. 中药五味分析;C. 中药归经分析。
图 1 中药治疗 ODI 高频中药性味归经频次分析

2.1.3 关联规则分析:设置最低条件支持度 support 为 0.2,最小规则置信度 confidence 为 0.8,规则中至少包含 2 项,选择提升度 lift>1 为有效的强关联规则,共得到 19 个关联规则。采用平行坐标图进行可视化分析(图 2)。结果表明关联规则中共有 3 味药组 10 组,药对 8 对。提升度最高的药对为{山茱萸}→{熟地黄},支持度最高的药对为{熟地黄}→{菟丝子},3 味药组为{熟地黄,菟丝子}→{当归}。

2.1.4 聚类分析:使用 R 包中的 NbClust 包计算频率>15%的 24 味中药的最佳聚类数。整合 Hubert 与 D-index 两种结果及综合 21 种函数方法投票得到最佳聚类个数(图 3),得出最佳聚类数为 3。

绘制树形图(图 4),其主要通过不同颜色区分不同的类

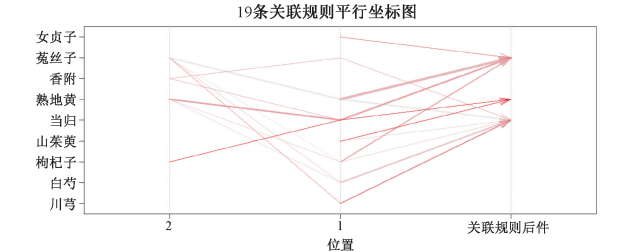
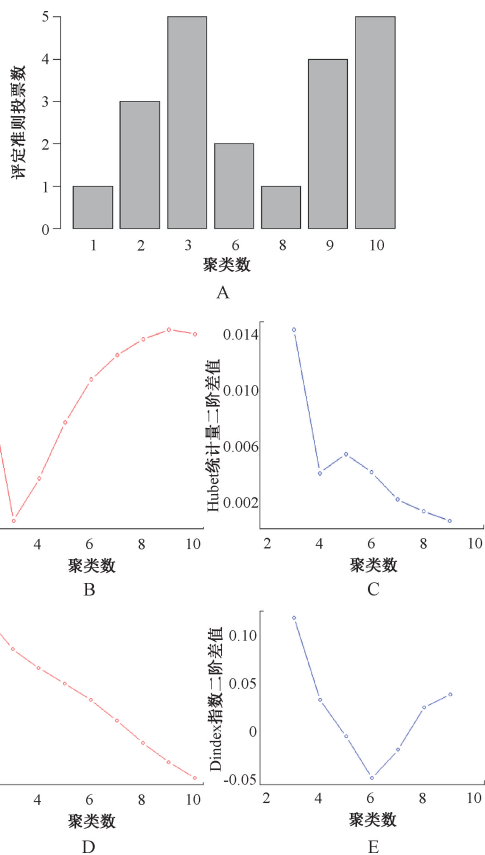


图 2 关联规则分析

别,结果表明,治疗 ODI 的高频中药分为 3 个主要类别,第一类以白芍、茯苓、山药、山茱萸为核心,第二类以当归、菟丝子、熟地黄、枸杞子为核心,第三类以丹参、川芎、赤芍、香附为核心。

2.1.5 相关性分析:由于中药的存在与否属于无序二分类变



A. 21 种函数方法投票结果柱状图；B、C. Hubert 结果；D、E. D-index 结果图。

图 3 聚类个数统计图

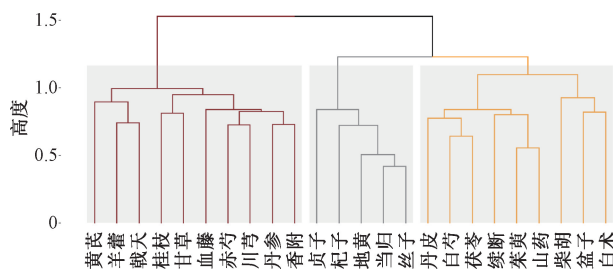


图 4 聚类树状图

量,因此计算 Phi 相关系数 φ 来表示两因素之间的关联程度。当 φ 值 <0.3 时,表示关联较弱,当 φ 值 >0.6 时,表示关联较强^[23]。采用 φ 计算频率超过 15% 的 24 味中药两两之间的相关性,绘制相关性热图,见图 5。图中颜色越深表示两药相关性越强,山茱萸-山药、菟丝子-熟地黄、菟丝子-当归关联强度相对较高。

2.1.6 共现分析:通过计算两两中药共现的频次,结合 Rstudio、VOSviewer 和 Pajek 软件绘制共现网络图(图 6),图中的每个节点代表了不同的中药,节点之间的连线表示这些中药共同出现的次数,共现次数越多,连线越粗。节点的颜色表示不同的聚类或类别。

2.1.7 核心处方的确定:通过上述分析,筛选治疗 ODI 核心处

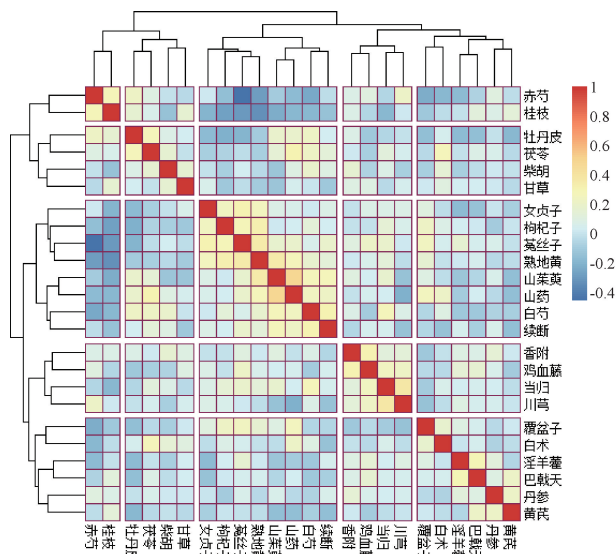


图 5 相关性分析聚类热图

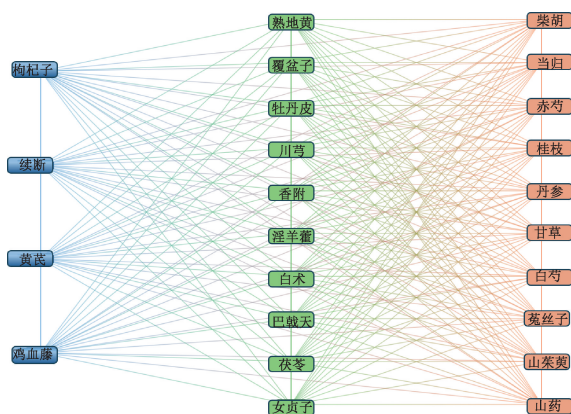


图 6 共现聚类图

方为:当归、菟丝子、熟地黄、山药、山茱萸。这些药物在频次分析、关联规则分析、聚类分析和共现分析中均表现出较强的关联性和协同作用。

2.2 分子机制研究结果

2.2.1 核心处方治疗 ODI 潜在靶点的获取:从 TCMSP 数据库获得核心处方的活性成分共计 52 种,重复成分共 5 种;SwissTargetPrediction 数据库中获得活性作用靶点 498 个, GeneCards、OMIM 数据库筛选去重后共得到疾病靶点 1 029 个,核心处方和疾病得到交集靶点共计 96 个,如图 7 所示。

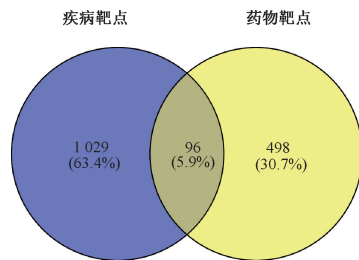
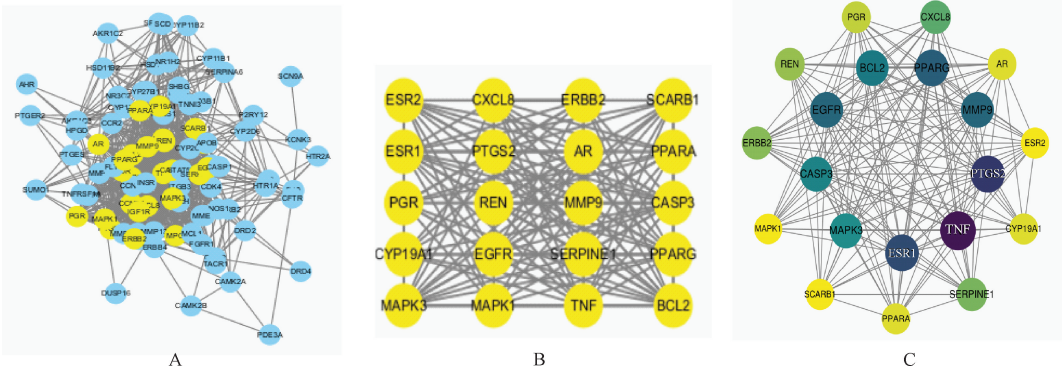


图 7 中药治疗 ODI 交集靶点韦恩图

2.2.2 PPI 网络的构建及核心靶点的预测:该网络图包含

93 个节点和 917 条边,见图 8A。通过 centiscape2.2 插件对各网络节点进行第 1 次拓扑学分析,筛选条件为接近中心性 (closeness)>0.005,介数中心性 (betweenness)>91.268,以及度 (degree)>19.720,得到 20 节点,160 条边的网络图,20 个核心靶点如图 8B 和 8C。这些靶点主要包括:丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、表皮生长因子受体 2 (ERBB2)、肾素 (REN)、表皮生长因子受体 (EGFR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、前列腺素内

过氧化物合成酶 2 (PTGS2)、C-X-C 基序趋化因子配体 8 (CXCL8)、肿瘤坏死因子 (TNF)、雄激素受体 (AR)、雌激素受体 2 (ESR2)、雌激素受体 1 (ESR1)、细胞色素 P450 19A1 (CYP19A1)、丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1 (SERPINE1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARA)、清道夫受体 B1 (SCARB1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、孕激素受体 (PGR) 和 B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2)。



A. PPI 相互作用网络图;B. 核心靶点 PPI 网络图;C. 基于 Degree 度值核心靶点 PPI 网络图。

图 8 中药治疗 ODI PPI 网络图

2.2.3 GO 及 KEGG 富集分析:共得到 249 个 GO 功能条目 ($P<0.01$),其中生物过程 (BP) 182 个,分子功能 (MF) 18 个,细胞组成 (CC) 49 个,取 $-\lg P$ 排名前 10 的分析结果做成柱状 (图 9)。GO 功能富集分析结果显示,核心处方治疗 ODI 的作用机制与 RNA 聚合酶 II 介导的转录正向调控、细胞质中的代谢过程、信号传导以及蛋白质与其他分子的结合过程密切相关。KEGG 通路富集分析显示相关性的潜在通路存在 112 条 ($P<0.05$),取 $-\lg P$ 排名前 20 的分析结果做成气泡图 (图 10),主要涉及癌症通路、化学致癌作用-受体激活、内分泌抵抗信号通路、雌激素信号通路等。

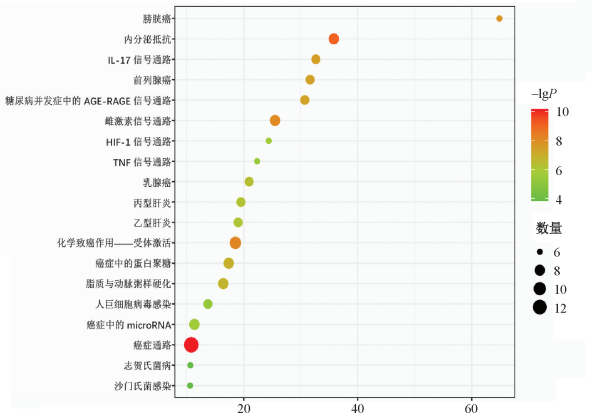


图 10 KEGG 分析图

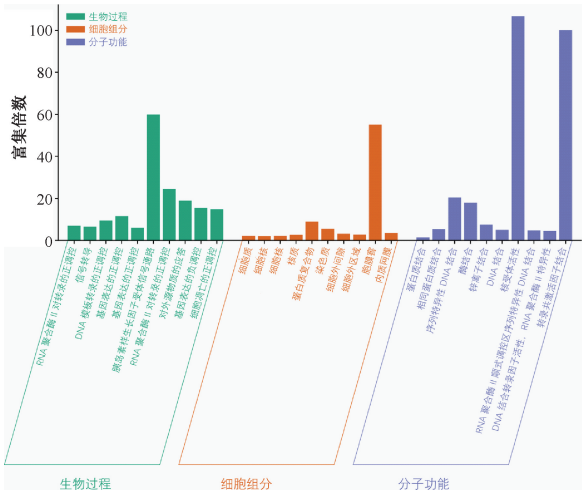


图 9 GO 功能分析图

2.2.4 “中药-成分-靶点-通路-疾病”网络的构建:将核心处方

的活性成分、治疗 ODI 的潜在靶点和 KEGG 富集分析得到的前 20 条信号通路导入 Cytoscape 3.10.2,构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络图。该网络由 158 个节点和 828 条边组成,通过 Network Analyst 进行网络拓扑学分析,筛选出 Degree 值前 10 位的活性成分,分别是豆甾醇、 β -谷甾醇、CLR、异岩藻甾醇、谷甾醇、亚麻酸乙酯、羊毛甾-8,24-二烯-3-醇、3-乙酸酯、羟基银杏黄素、卡杜烯酮、角果木酮。结果见图 11 和表 2。

2.3 分子对接结果

最终确定的 5 个核心靶点为 MAPK3、ERBB2、EGFR、MMP9、CXCL8,分别与排名前 5 的化学成分豆甾醇、 β -谷甾醇、金丝桃苷、异岩藻甾醇、谷甾醇进行分子对接,分子对接预测结果见表 3,选取结合能 <-10 kcal/mol (1 kcal = 4.184 kJ) 的 5 个对接构象进行可视化展示,分别为谷甾醇、豆甾醇、异岩藻甾醇、 β -谷甾醇与 CXCL8,异岩藻甾醇与 MAPK3,见图 12。

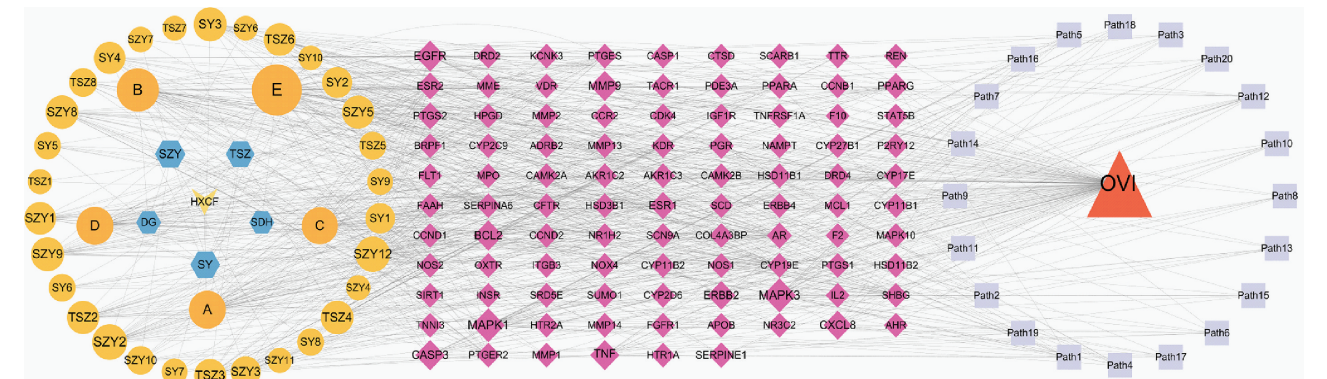


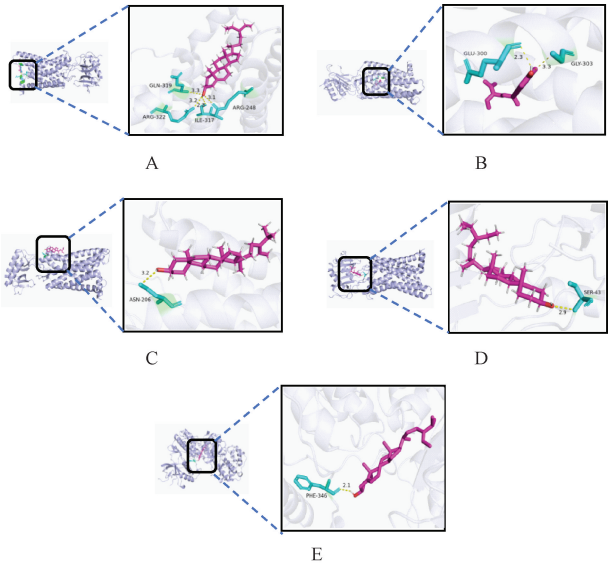
图 11 中药治疗“中药-成分-靶点-通路-疾病”网络图

表 2 核心处方核心成分

序号	MoL ID	化学名称	中文名称	Degree 值	来源
E	MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇	60	山药、熟地黄、山茱萸、当归
B	MOL000358	beta-sitosterol	β-谷甾醇	42	当归、菟丝子、山萸肉
A	MOL000953	CLR	金丝桃苷	30	菟丝子、山药
D	MOL005440	Isofucosterol	异岩藻甾醇	30	菟丝子、山药
C	MOL000359	sitosterol	谷甾醇	28	熟地黄、山茱萸
SZY2	MOL001495	Ethyl linolenate	亚麻酸乙酯	25	山茱萸
SZY12	MOL005557	lanosta-8,24-dien-3-ol,3-acetate	羊毛甾-8,24-二烯-3-醇,3-乙酸酯	24	山茱萸
SZY9	MOL005530	Hydroxygenkwanin	羟基银杏黄素	21	山茱萸
SY3	MOL000322	Kadsurenone	卡杜烯酮	21	山药
SZY8	MOL005503	Cornudentanone	角果木酮	20	山茱萸

表 3 分子对接预测结果

蛋白	PDB ID	药物成分	结合自由能/(kcal/mol)
CXCL8	8XWN	谷甾醇	-10.8
		豆甾醇	-10.7
		异岩藻甾醇	-10.5
		β-谷甾醇	-10.4
		金丝桃苷	-8.5
EGFR	2XKN	谷甾醇	-8.2
		豆甾醇	-7.8
		异岩藻甾醇	-8.0
		β-谷甾醇	-7.9
		金丝桃苷	-7.1
ERBB2	2GJJ	谷甾醇	-8.0
		豆甾醇	-7.9
		异岩藻甾醇	-8.6
		β-谷甾醇	-8.1
		金丝桃苷	-7.5
MAPK3	2ZOQ	谷甾醇	-7.4
		豆甾醇	-8.4
		异岩藻甾醇	-10.2
		β-谷甾醇	-8.2
		金丝桃苷	-7.7
MMP9	1ITV	谷甾醇	-7.4
		豆甾醇	-7.0
		异岩藻甾醇	-7.4
		β-谷甾醇	-6.7
		金丝桃苷	-6.5



A. CXCL8 与谷甾醇;B. CXCL8 与豆甾醇;C. CXCL8 与异岩藻甾醇;
D. CXCL8 与 β-谷甾醇;E. MAPK3 与异岩藻甾醇。

图 12 分子对接可视化图

子、熟地黄、山药、山茱萸”。中医认为,ODI 多因“脾肾两虚,精血不足”所致^[24],熟地黄与山药滋阴补肾,填精益髓,山茱萸固精缩尿,补益肝肾,当归补血活血,调经止痛,菟丝子补肾固精,养肝明目^[25-26],这一处方的组成与中医理论中对 ODI 病因病机的认识高度契合。补肾名方右归丸由 10 味中药组成,核心处方完全包括在内,固阴煎包含核心处方中的

3 讨论

本研究最终筛选出治疗 ODI 的核心处方为“当归、菟丝

四味中药^[27-28]。有研究发现,“医方之祖”张仲景在补血药中善用当归与熟地黄,相须配伍,用以滋补阴精,养血调经^[29]。结合中医理论与古籍文献,本研究筛选出的治疗 ODI 的核心处方,具有一定的合理性与历史传承性。

通过分子机制预测分析,确定了核心处方中的主要活性成分及其潜在作用靶点。这些活性成分包括多种植物甾醇如谷甾醇、豆甾醇、异岩藻甾醇、 β -谷甾醇,及黄酮类成分金丝桃苷。这些成分最主要的作用靶点为 CXCL8、EGFR、MAPK3、MMP9 和 ERBB2 等。

有研究显示,在多囊卵巢综合征患者体内,CXCL8 等炎症因子呈现高表达状态^[28],而右归丸可以通过下调大鼠卵巢组织中 CXCL8,同时上调 Ang-1 和 Ang-2 水平,从而促进卵巢血管生成、改善卵巢功能^[30]。进一步研究表明, β -谷甾醇能够显著抑制活化角质形成细胞和巨噬细胞中 CXCL8(即 IL-8)的过表达。其作用机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体的激活及 MAPK 信号通路,从而减少 IL-8 等促炎因子的产生^[31]。MMP9 表达异常时,会导致颗粒细胞过度凋亡、卵母细胞成熟缺陷,引起卵泡闭锁或排卵失败^[31]。在小鼠子宫内膜异位症模型中, β -谷甾醇干预后,异位病灶的厚度、肿块体积及充血程度显著减轻,且组织病理学显示 MMP9 表达降低 30%~40%^[32]。因此, β -谷甾醇可能通过抑制关键靶点 MMP9 的活性,改善排卵障碍。

KEGG 通路富集分析显示这些核心靶点主要富集于内分泌抵抗信号通路、雌激素信号通路等通路。内分泌抵抗,特别是胰岛素抵抗通过直接作用于卵巢、降低肝性激素结合球蛋白的产生进而引起高雄激素血症,过量的雄激素又破坏下丘脑-垂体-卵巢轴,造成稀发排卵或排卵障碍,导致不孕症^[33]。研究表明,菟丝子总黄酮具有类似雌激素的作用,能够有效改善多囊卵巢综合征大鼠的性激素水平,降低胰岛素抵抗,促进排卵。其作用机制可能通过降低卵巢组织中 p-p38MAPK/p38MAPK 比值、p-ERK1/2 与 ERK1/2 比值以及囊性扩张卵泡率^[34]。

本研究结果显示,中药治疗 ODI 的核心处方配伍完全包括在右归丸中。其主要成分通过调节癌症通路、化学致癌作用-受体激活、内分泌抵抗、雌激素调节等信号通路改善整体机能状态,促进排卵。但核心药物组间的相关性强度整体偏弱,推测可能与当前研究数据存在以下局限性有关:(1)纳入分析的处方样本量相对有限;(2)数据来源主要集中于特定地区或医疗机构的临床病例。未来研究应扩大数据样本的规模和多样性,以提高数据分析的准确性和可靠性。其次,结合分子机制预测的研究,笔者将进一步开展体内外实验研究,验证核心处方药理作用及其作用机制,为新药研发提供理论支持。

参考文献

[1] 谢琼,唐艳艳. 吴燕平基于“动静”“疏补”理论治疗排卵障碍性不孕症经验[J]. 浙江中医杂志, 2025, 60(1): 78-79.

[2] 程蕾,马欣雨,程环毓,等. 不孕症女性患者生活质量的研究

进展[J]. 心理月刊, 2025, 20(4): 224-226, 230.

[3] 谢小燕,李伟莉. 中医治疗排卵障碍性不孕症的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 207-209.

[4] 薛利琴. 通脉大生片对大鼠卵巢颗粒细胞 TGF- β 1/smads 通路影响的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012: 7-8.

[5] 王霞,喻嵘. 中药复方专利治疗不孕症的用药规律分析[J]. 中医临床研究, 2023, 15(16): 68-72.

[6] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(8): 505-511.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1-1964.

[8] 李明焱,李振皓. 中华本草[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 1-103.

[9] 赵春丽,王延博,万润之,等. 基于 R 语言探析中医治疗哮喘发作期的用药规律[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(3): 1011-1019.

[10] El Mazouri F Z, Abounaima M C, Zenkour K. Data mining combined to the multicriteria decision analysis for the improvement of road safety: case of France[J]. J Big Data, 2019, 6(1): 5.

[11] 王金龙,吴薇,万毅刚,等. 基于数据挖掘、网络药理学及实验验证探究金陵医派治疗慢性肾衰竭的用药规律及作用机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(6): 1637-1649.

[12] 颜静,蔡晴晴,李煜,等. 基于网络药理学和分子对接研究西红花治疗免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(9): 2515-2525.

[13] 韩康宁,胡俊杰,李娟,等. 二妙四土汤调控 JAK/STAT 通路治疗湿热型湿疹大鼠的药效与作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 37-47.

[14] Ru Jinlong, Li Peng, Wang Jinan, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014, 6(1): 13.

[15] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1): W357-W364.

[16] UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2025[J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D609-D617.

[17] GeneCards. GeneCards: the human gene database [EB/OL]. (2023-05-10) [2024-07-20]. <https://www.genecards.org/>.

[18] McKusick V A. Mendelian inheritance in man: a catalog of human genes and genetic disorders [M]. 12th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998: 1-3972.

[19] Szklarczyk D, Morris J H, Cook H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D362-D368.

[20] Huang Dawei, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 44-57.

[21] Kim S, Chen Jie, Cheng Tiejun, et al. PubChem 2025 update[J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D1516-D1525.

[22] Berman H M, Kleywegt G J, Nakamura H, et al. How community has shaped the protein data bank[J]. Structure, 2013, 21(9): 1485-1491.

[23] 孙梦豫, 邓清月, 孙澜彬, 等. 数据挖掘《中国药典》2020 年版肾病相关中药成方制剂的核心药对及其作用靶点预测[J]. 中草药, 2025, 56(1): 191-202.

[24] 宗妮. 治疗不孕症方剂的配伍方法研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012; 2-3.

[25] 张艳军. 右归丸治疗不孕症患者卵巢储备功能下降分析[J]. 光明中医, 2019, 34(3): 342-343.

[26] 李冀, 连建伟. 方剂学[M]. 4 版. 北京: 高等教育出版社, 2016:146-147.

[27] Jo M, Brannstrom M, Akins J W, et al. New insights into the ovulatory process in the human ovary[J]. Hum Reprod Update, 2025, 31(1): 21-47.

[28] 魏小晶, 段恒, 唐立明, 等. 右归丸通过调节 CXCL8/CXCR1/2 信号通路及 Ang-1, Ang-2 表达促进大鼠卵巢血管生成的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 50-57.

[29] Lin Dongtao, Zeng Yudan, Tang Deyu, et al. Study on the mechanism of Liuwei Dihuang Pills in treating Parkinson's disease based on network pharmacology[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021; 4490081.

[30] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83922.

[31] 荆楠楠, 张丽娜, 纪亚忠. 基质金属蛋白酶家族与卵巢疾病的研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2023, 44(1): 150-156.

[32] Shi Yaxin, Zhang Chengyuan, Wang Xin, et al. Analysis of the mechanism of Guizhifuling Wan in treating adenomyosis based on network pharmacology combined with molecular docking and experimental verification[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022; 6350257.

[33] 张子晔, 潘烨, 宋字仪, 等. 减重手术对肥胖女性生育能力影响的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2025, 26(2): 168-170.

[34] 赵千影, 汪栋材, 吴海滨, 等. 菟丝子总黄酮对 PCOS 大鼠血清甲状腺激素、排卵障碍的影响及机制研究[J]. 中医药导报, 2022, 28(5): 30-34, 46.

(收稿日期:2026-02-27 修回日期:2026-06-15)

(上接第 1031 页)

[2] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2020 年版)的通知: 国卫办医函[2020]1047 号[EB/OL]. (2020-12-30)[2026-04-30]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/202012/01c871cd9e254cebabb25a02facc97d.shtml>.

[3] 胡立宏. 肿瘤靶向药物的前沿与进展[J]. 药学进展, 2023, 47(9): 641-643.

[4] 施嫣嫣, 黄玉宇. 372 例患者新型抗肿瘤药物使用合理性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(2): 220-222, 226.

[5] 乐凯迪, 刘敏, 马颖林, 等. 4 800 张新型抗肿瘤药物处方专项点评与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6): 761-763, 768.

[6] 周殿友, 贾晋生. 我院抗肿瘤药物合理应用评价体系的建立及实施效果评价[J]. 中国药房, 2017, 28(29): 4157-4160.

[7] 李艳, 封卫毅, 毛维, 等. 应用德尔菲法构建抗肿瘤药物临床应用合理性评价指标体系[J]. 药学服务与研究, 2020, 20(6): 401-405.

[8] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021 年版)的通知: 国卫办医函[2021]612 号[EB/OL]. (2021-12-20)[2026-04-30]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/202112/17fba0c62bed4a90863296c1f33605f6.shtml>.

[9] 卫生部办公厅. 关于转发《北京市医疗机构处方专项点评指南(试行)》的通知: 卫办医管函[2012]1179 号[EB/OL]. (2012-12-28)[2026-04-30]. <https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100067/201212/6294fe3c95834386beae57cc446a0c3e.shtml>.

[10] 伍俊妍, 邱凯锋. 静脉用药安全输注护理专家指引[J]. 今日药学, 2023, 33(10): 721-732.

[11] 李国辉, 杨珺, 戴助, 等. 抗肿瘤药物处方审核专家共识: 肺癌[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(10): 847-854.

[12] 杨珺, 于波, 黄红兵, 等. 抗肿瘤药物处方审核专家共识: 乳腺癌[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(11): 961-967.

[13] 李国辉, 郝志英, 陈喆, 等. 抗肿瘤药物处方审核专家共识: 肝癌[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(18): 1539-1542.

[14] 李国辉, 董梅, 陈喆, 等. 抗肿瘤药物处方审核专家共识: 结直肠癌[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(16): 1361-1366.

[15] 刘敏, 缪玮, 张超, 等. 抗肿瘤药物处方审核专家共识: 肾癌[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(6): 285-292.

[16] 于金明, 李进, 马军, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南 2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025:23-90.

[17] Baden L R, Swaminathan S, Almyroudis N G, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 3. 2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(9): 617-644.

[18] 浙江省药学会抗肿瘤药物专业委员会, 浙江省抗癌协会肿瘤临床药学专业委员会, 浙江省药学会循证药学专业委员会. 免疫检查点抑制剂超说明书用药实践指南[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(11): 1529-1542.

[19] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南 2025[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025:6-16.

[20] Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions[J]. Blood Rev, 2017, 31(4): 193-203.

(收稿日期:2026-04-02 修回日期:2026-07-03)