

中医药治疗原发性肝癌用药规律的文献研究

邵峰¹, 曾普华², 郜文辉¹, 贺佐梅¹, 夏帅帅¹, 刘通¹, 黄惠勇¹

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙, 410007)

[摘要] 目的:探讨中医药治疗原发性肝癌的用药规律。方法:检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国学术期刊数据库(万方数据)等数据库,收集中医药治疗原发性肝癌的文献。使用SPSS 21.0软件,采用频次和聚类分析对中药处方进行数据挖掘。结果:共纳入有效文献108篇,含处方113首,其中涉及中药176味,频次1357次,使用频次排名前5位的药物依次为黄芪、茯苓、党参、白术、白花蛇舌草。中药用药类别依次为补虚药、清热药、理气药、活血化瘀药、利水渗湿药。聚类分析显示补脾益气、活血化瘀、清热解毒是临床上治疗原发性肝癌的常用法则。结论:益气健脾、清热解毒、活血化瘀是治疗原发性肝癌的基本法则;黄芪、党参、白术、白花蛇舌草、半枝莲、白芍、柴胡是治疗原发性肝癌的常用药物。

[关键词] 原发性肝癌;用药规律;文献研究;聚类分析;文献调查

[中图分类号] R273.57 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.11.059

肝癌是常见的消化道恶性肿瘤,发病率和病死率均居前列,由于肝癌起病隐匿、发展迅速,大部分肝癌患者发现时已属中晚期,并且出现肝功能异常伴有全身转移现象,无法接受根治性手术治疗。中医学在延缓病情、改善症状方面具有独特优势。因此,中医药治疗肝癌越来越受到重视。其辨证论治的个体化治疗可改善癌症相关症状、提高生活质量和延长生存期,是肝癌治疗的重要辅助手段^[1]。本研究利用聚类分析技术挖掘整理中医药治疗原发性肝癌用药规律,以期原发性肝癌的临床用药提供參考。

1 资料和方法

1.1 数据来源 检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国学术期刊数据库(万方数据)等数据库,收集中医药治疗原发性肝癌文献。检索时间范围为2010年1月1日至2018年3月15日。以“原发性肝癌”为主关键词,“中医治疗”“中医药治疗”为关键词进行检索。

1.2 纳入标准 (1)属于检索范畴;(2)诊断符合原发性肝癌;(3)组方药物记载完整,经过临床实践证实为治疗有效。

1.3 排除标准 (1)未明确诊断为原发性肝癌;(2)不以口服中药为主要治疗方法;(3)组方药物记载不全;(4)临床证实为治疗无效。

1.4 数据处理 选择每篇文献的初诊处方,将其药物录入数据信息,双人核查,以保证数据准确。按照普通高等教育“十一五”国家规划教材《中药学》^[2]规范中药名称,如“丹皮”规范为“牡丹皮”,“蛇舌草”规范为“白花蛇舌草”,“蚤休”“七叶一枝花”规范为“重楼”,“薏仁”规范为“薏苡仁”,“淮山药”规范为“山药”,“土鳖”规范为“土鳖虫”。

1.5 统计学方法 采用频次分析法对数据库中的中药进行单味中药总用药频次、频率以及中药归类分析。采用

SPSS 21.0软件将常用药物进行聚类分析,采用聚类分析方法,以树状图形式显示聚类分析结果。

2 结果

2.1 治疗原发性肝癌单味中药频率分析 建立原发性肝癌的中药数据库,经统计分析,该数据库共有中药176味,总用药频次1357次,其中单味中药用药频次最多的为黄芪,其次为茯苓、党参、白术、白花蛇舌草、半枝莲、白芍、柴胡。(见表1)

表1 113首处方中单味中药用药前30味频次

序号	药物	频次(次)	频率(%)	序号	药物	频次(次)	频率(%)
1	黄芪	68	5.01	16	茵陈	22	1.62
2	茯苓	62	4.56	17	桃仁	20	1.47
3	党参	57	4.2	18	当归	19	1.4
4	白术	56	4.12	19	莪术	19	1.4
5	白花蛇舌草	55	4.05	20	鸡内金	19	1.4
6	半枝莲	42	3.00	21	郁金	19	1.4
7	白芍	41	3.02	22	丹参	18	1.32
8	柴胡	38	2.8	23	赤芍	16	1.17
9	炙甘草	35	2.57	24	厚朴	16	1.17
10	鳖甲	31	2.28	24	太子参	16	1.17
11	薏苡仁	26	1.91	26	土鳖虫	16	1.17
12	八月扎	25	1.84	27	香附	15	1.1
13	陈皮	25	1.84	28	生牡蛎	14	1.03
14	枳壳	25	1.84	29	山楂	13	0.95
15	半夏	22	1.62	30	木香	12	0.88

2.2 治疗原发性肝癌单味中药分类分析 按照普通高等教育“十三五”国家规划教材《中药学》对纳入的176味中药进行归类,共涉及18类,其中补虚药用药味数最多,其次为清热药、理气药、活血化瘀药。(见表2)

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:81603603);抗肿瘤中药创制技术湖南省工程研究中心项目;湖南省研究生科研创新项目(编号:CX2017B447);湖南省教育厅优秀青年项目(编号:14B135);湖南省科技计划项目(编号:2016SK2051);湖南省自然科学基金(编号:2016JJ4067);湖南省中医药管理局重点项目(编号:201803)

第一作者:邵峰,女,2016级硕士研究生,研究方向:中医辨证学与数字中医药

通讯作者:黄惠勇,男,教授,博士研究生导师,研究方向:中医辨证学与数字中医药, E-mail: huanghy@126.com

表 2 治疗原发性肝癌用药类别味数及其药味比

序号	药物	药味数(味)	药味比(%)	序号	药物	药味数(味)	药味比(%)
1	补虚药	481	35.44	10	止血药	25	1.84
2	清热药	236	17.39	11	化湿药	20	1.47
3	理气药	137	10.09	12	活血疗伤药	16	1.17
4	活血化瘀药	129	9.5	13	收涩药	11	0.81
5	利水渗湿药	80	5.89	14	泻下药	9	0.66
6	消食药	66	4.86	15	祛风湿药	7	0.51
7	化痰止咳平喘	51	3.75	16	安神药	6	0.44
8	解表药	44	3.24	17	温里药	4	0.29
9	平肝息风药	34	2.50	18	驱虫药	1	0.07

2.3 高频药物聚类分析 采用聚类分析法对 30 味高频药物及 18 种用药类别进行聚类分析,得到树状图(见图 1、图 2),多味药聚类组合见表 3,用药类别聚类组合见表 4。

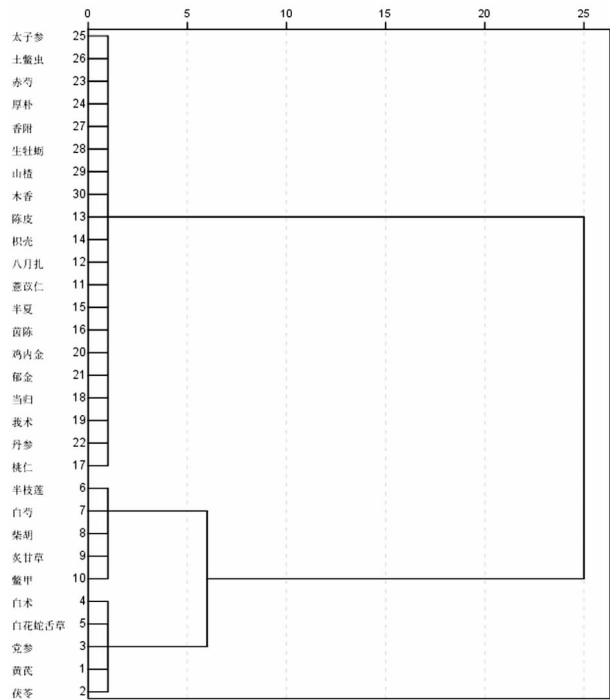


图 1 治疗原发性肝癌单味药聚类分析结果

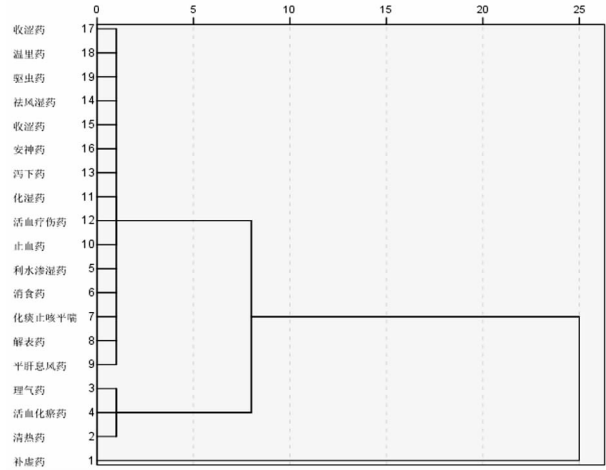


图 2 治疗原发性肝癌用药类别聚类组合分析结果

表 3 治疗原发性肝癌多味药聚类组合

序号	药物					
C1	太子参	土鳖虫	赤芍	厚朴	香附	生牡蛎
	木香	当归	丹参	郁金	莪术	桃仁
	陈皮	枳壳	八月扎	薏苡仁	半夏	茵陈
C2	半枝莲	白芍	柴胡	炙甘草	鳖甲	白术
	白花蛇舌草	党参	黄芪	茯苓		

表 4 治疗原发性肝癌用药类别聚类组合

序号	用药类别					
C1	理气药	活血化瘀药	清热药			
C2	收涩药	温里药	驱虫药	祛风湿药	活血疗伤药	化痰止咳平喘药
	消食药	利水渗湿药	解表药	平肝息风药	安神药	泻下药
C3	补虚药					

3 讨 论

原发性肝癌多为正虚邪实之证,临床多表现为肝区疼痛、神疲乏力、纳呆食少和进行性肝肿大等^[3]。肝癌的发病与人体抗癌力强弱、致病邪气的性质密切相关。“多因交合、癌毒内生”是肝癌发展的关键因素,病机多以虚为本,因癌致虚,虚实夹杂。其治疗主张攻毒抗癌,以扶正与祛邪为主,在临床上应根据病情做到辨病与辨证相结合,注重在辨病基础上的辨证治疗,形成辨证论治的中医思维。“痰、瘀、毒、虚”互结是恶性肿瘤的常见病机,其中肝癌以“肝郁脾虚、瘀毒互结”为主,常兼夹湿热、水湿、肝肾阴虚等证,当以“健脾理气、化痰软坚、清热解毒”为基本治法,配合清热利湿、清肝利胆、利水化湿、滋补肝肾等法^[4]。因此早期中药治疗对原发性肝癌预后转归具有重要的临床意义。

通过检索相关数据库,共筛选得到合格的复方 113 首,其中涉及中药 176 味,频次 1357 次。经过统计学分析,各医家治疗原发性肝癌用药次数最多的是黄芪,其次为茯苓、党参、白术、白花蛇舌草、半枝莲、白芍、柴胡。黄芪性味甘温,可用于各种气虚证,得以扶正祛邪。《医学衷中参西录》载其“能补气,兼能生气,治疗胸中大气(即宗气)下陷”。有研究表明,黄芪多糖已证实具有抗肿瘤功效,能够诱导肿瘤细胞凋亡,调节凋亡基因,调节凋亡相关信号分子,提高免疫力,因此黄芪作为抗肿瘤药物具有重要意义^[5]。仲景云:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,告诫后人要动态观察病情,预见病情的发展趋势和动态,“先安未受邪之地”以预见性治疗。茯苓甘平具有利水渗湿,健脾宁心之功,适用于肝郁脾虚,正气不足而出现脾胃虚弱之证。党参同为补气药,归脾肺二经,以补脾肺之气,常与补气健脾的白术、茯苓同用,主要用于脾肺气虚之证,同时黄芪还能补气生血,对于肝癌患者瘀毒内结的基础上出现神疲乏力,气血亏虚之证具有一定的改善作用。肝癌脾虚者,临床常见腹胀、纳差、神疲、乏力、恶心呕吐、腹泻、消瘦等脾虚症状,重用白术一则可健脾助运以御肝木相克,再则可培土以荣木,白术以健脾燥湿为主,被前人誉为“脾脏补气健脾第一要药”,因此适用于肝癌患者的脾虚之症。白花蛇舌草、半枝莲为清热解

毒药,肝癌素有瘀毒在先,瘀毒为主,故应在扶正的基础上加以祛邪。实验证实白花蛇舌草通过提高荷瘤小鼠体内 IgG、IgM 以及 $\text{INF}-\gamma$ 、IL-12 的分泌水平,降低 AFP 含量,增强了机体细胞免疫及体液免疫能力,使机体可有效地识别并清除肿瘤细胞,抑制了肿瘤血管生成^[6]。白芍、柴胡归肝经,白芍味酸,能够收敛肝阴以养血,柴胡辛苦泄,性善条达肝气,疏肝解郁,对于肝气不舒,脾气亏虚之证具有显著疗效。

本研究对纳入的 176 味中药进行归类,共涉及 18 类,其中补虚药用味数最多,其次为清热药、理气药、活血化瘀药。原发性肝癌的主要病机是“多因致病,因虚致癌,癌毒致病,因癌致虚,虚实夹杂”,终致“瘀、毒、虚”互结。由此可见以虚为本,虚实夹杂是原发性肝癌基本病理因素。临床可合理使用补虚药如黄芪、党参、白术健脾益气,扶助正气;当归益气活血,化瘀止痛;北沙参滋阴清热;白芍养血敛阴,柔肝止痛。白花蛇舌草、半枝莲清热解毒以抗癌;田基黄解毒清热利湿。枳壳破气行痰消积;八月札疏肝和胃活血止痛;陈皮理气健脾,燥湿化痰;郁金活血止痛,行气解郁;延胡索活血行气止痛;桃仁活血祛瘀;莪术破血行气,消积止痛;丹参祛瘀止痛。肝癌的发病是一个循行渐进的过程,不同时期的治疗方案有所不同,应对肝癌早期、中期、晚期以及肝癌术后、放化疗后所表现出的虚弱之证加以辨证,对不同证型施以最合适的处方,中医药治疗肝癌才能取得事半功倍的疗效。

本研究对 30 味高频药物进行聚类分析,共得到 2 组药味聚类组合。结果显示 C1:太子参、土鳖虫、赤芍、厚朴、香附、生牡蛎、木香、当归、丹参、郁金、莪术、桃仁、陈皮、枳壳、八月札、薏苡仁、半夏、茵陈,具有健脾益气,化瘀止痛之功;C2:半枝莲、白芍、柴胡、炙甘草、鳖甲、白术、白花蛇舌草、党参、黄芪、茯苓,为四君子汤加减聚类方,方中党参、黄芪为君药,甘温益气,健脾养胃;白术苦温,健脾燥湿;茯苓甘淡,

健脾渗湿;甘草益气和中,共奏益气健脾之功;半枝莲、白花蛇舌草清热解毒;柴胡疏肝行气。诸药合用,对于肝郁脾虚、瘀毒内结原发性肝癌具有较好疗效。研究对原发性肝癌用药类别进行聚类分析,共得到 3 组药类聚类组合。结果显示 C1:理气药、祛风湿药活血化瘀药、清热药;C2:收涩药、温里药、驱虫药、活血疗伤药、化痰止咳平喘药、消食药、利水渗湿药、解表药、平肝息风药、安神药、泻下药、化湿药;C3:补虚药。由此可以看出:理气药为治疗原发性肝癌主要药物,其次为活血化瘀药,清热解毒药。肝癌以“肝郁脾虚、瘀毒互结”为主,当以“健脾理气、化瘀软坚、清热解毒”为基本治法,但在疾病发展过程中往往出现各种不同证候,应根据不同证候施以不同药物。

数据频次、聚类分析结果表明,用药中涉及各类药物相互配伍使用,体现了原发性肝癌以虚为主,虚实夹杂的特点,益气健脾、清热解毒、活血化瘀等核心治法。表 1 结果显示,治疗原发性肝癌时,常用黄芪、茯苓、党参、白术、白花蛇舌草、半枝莲、白芍、柴胡;表 2 结果显示,补虚药、清热药、理气药、活血化瘀药为治疗原发性肝癌的主要药物类别。

参考文献

- [1] 陈万青,张思维,郑荣寿,等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2013,22(1):2-12.
 - [2] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:1-8.
 - [3] 赵万爽,王颖. 中医药治疗肝癌简况[J]. 实用中医内科杂志,2017(9):85-87.
 - [4] 曾普华,潘敏求. 浅析潘敏求辨治恶性肿瘤的学术思想观[J]. 辽宁中医杂志,2016(8):1619-1622.
 - [5] 吕君君,方诗琪,刘敏,等. 黄芪多糖的抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 现代预防医学,2016,43(23):4276-4279.
 - [6] 陈晨,张吉非,房鑫. 白花蛇舌草对肝癌的作用机制研究[J]. 河南中医,2018,38(1):68-71.
- (收稿日期:2018-05-02)
- (上接第 114 页)
- [7] Debes JD, Tindall DJ. The role of androgens and the androgen receptor in prostate cancer[J]. Cancer Letters, 2002, 187(1-2):1.
 - [8] Liu T, Li Y, Gu H, et al. p21-activated Kinase 6 (PAK6) Inhibits Prostate Cancer Growth via Phosphorylation of Androgen Receptor and Tumorigenic E3 Ligase Murine Double Minute-2 (Mdm2)[J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 190(3):3359-3369.
 - [9] Liu X, Busby J, John C, et al. Direct Interaction between AR and PAK6 in Androgen-Stimulated PAK6 Activation[J]. PLoS One, 2013, 8(10):77367.
 - [10] 张军,吕朝晖,母义明,等. 前列腺癌患者性激素与促性腺激素的变化[J]. 中国实用内科杂志,2006,26(14):1053-1055.
 - [11] 张振声,许传亮,高旭,等. 治疗前睾酮水平与前列腺癌预后因素相关性的初步研究[J]. 中国男科学杂志,2010,24(5):12-15.
 - [12] 孙忠全,沈志远. 睾酮与前列腺癌研究进展[J]. 中华男科学杂志,2014,20(8):675-678.
 - [13] 彭川渡,范治璐. 血清睾酮及体质指数与前列腺癌关系的研究[J]. 大连医科大学学报,2012,34(6):578-581,585.
 - [14] 安宁,陈彤,李登新. 营养素摄入水平与前列腺癌发病因素的相关分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2007,14(11):818-820.
 - [15] 柳长坤,杨志伟,李十月. 前列腺疾患、性生活与前列腺癌危险性关系的病例对照研究[J]. 武汉大学学报:医学版,2007,28(2):219-222.
 - [16] 徐世瑜,王育林. 疟疾病证名考辨[J]. 中医学报,2014(6):851-854.
 - [17] 张峰,焦举,谢良骏. ^{99m}Tc -MDP SPECT/CT 全身骨显像诊断前列腺癌骨转移的临床价值[J]. 实用医学杂志,2017,33(11):1774-1777.
 - [18] 郭家松,曾园山,陈玉玲,等. 督脉电针治疗大鼠全横断性脊髓损伤的实验研究[J]. 第一军医大学分校学报,2003,23(6):351-354.
- (收稿日期:2018-04-24)