

引用:彭思源,宋程,唐蔚,毛敏.基于数据挖掘探析蒋益兰治疗乳腺癌的用药规律[J].湖南中医杂志,2023,39(9):35-39.

基于数据挖掘探析蒋益兰治疗乳腺癌的用药规律

彭思源^{1,2},宋程²,唐蔚³,毛敏¹

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 湖南省肿瘤医院,湖南长沙,410031;

3. 湖南省中西医结合医院,湖南长沙,410006)

[摘要] 目的:探讨蒋益兰教授治疗乳腺癌的用药规律。方法:筛选整理 2022 年 9 月至 2023 年 4 月蒋教授门诊治疗乳腺癌的处方,采用古今医案云平台(V2.3.5)进行中药频次、属性、归经、功效、复杂网络和聚类分析。结果:共纳入 300 首方剂,150 味中药,累计使用频次为 5266 次,获得甘草、茯苓、百合、郁金、黄芪、半夏、白花蛇舌草、半枝莲、党参、白术、枳壳、女贞子、墨旱莲、灵芝、首乌藤 15 味核心药物,药味以甘、苦、辛、酸为主,药性以平性为主,主要归肝、脾、肺、心经,功效以清热解毒、滋补肝肾、燥湿化痰为主。中药复杂网络分析得到核心组方药物为:百合、党参、黄芪、茯苓、半夏、白花蛇舌草、半枝莲、白术、郁金。聚类分析获得 4 首聚类方。结论:蒋教授治疗乳腺癌多从肝郁、脾虚、冲任失和入手,采用疏肝解郁、燥湿化痰、补益肝脾、调理冲任之法,可取得佳效。

[关键词] 乳腺癌;蒋益兰;用药规律;数据挖掘

[中图分类号] R273.79 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.09.008

Medication rule of Jiang Yilan in treatment of breast cancer: A study based on data mining

PENG Siyuan^{1,2}, SONG Cheng², TANG Wei³, MAO Min¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. Hunan Cancer Hospital, Changsha 410031, Hunan, China;

3. Hunan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changsha 410006, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the medication rule of Professor Jiang Yilan in the treatment of breast cancer. Methods: The prescriptions for the treatment of breast cancer were collected from the outpatient service of Professor Jiang from September 2022 to April 2023, and Cloud Platform of Ancient and Modern Medical Records was used to perform the analysis of traditional Chinese medicine (TCM) drugs in terms of frequency, attributes, meridian entry, and function, as well as complex network analysis and cluster analysis. Results: A total of 300 prescriptions were included, involving 150 TCM drugs, with a cumulative frequency of use of 5266 times. A total of 15 core drugs were obtained, i. e., Radix Glycyrrhizae, Poria cocos, lily, Curcuma aromatica, Astragalus membranaceus, Pinellia ternata, Hedyotis diffusa, Scutellaria barba-ta, Codonopsis pilosula, Atractylodes macrocephala Koidz., Fructus Aurantii, Fructus Ligustri Lucidi, Herba Ecliptae, Ganoderma lucidum, and Caulis Polygoni Multiflori. Most drugs were neutral in nature and had a sweet, bitter, pungent, or sour taste, and they main entered the liver, spleen, lung, and heart meridians. Their main functions included clearing heat and detoxicating, tonifying the liver and the kidney, and drying dampness and resolving phlegm. The complex network analysis

基金项目:湖南省自然科学基金项目(2022JJ30362);全国名老中医药专家蒋益兰传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号)

第一作者:彭思源,女,2022 级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤

通信作者:宋程,男,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤,E-mail:77083182@qq.com

of the TCM drugs obtained the drugs for the core prescription, i. e. , lily, Codonopsis pilosula, Astragalus membranaceus, Poria cocos, Pinellia ternata, Hedyotis diffusa, Scutellaria barbata, Atractylodes macrocephala Koidz. , and Curcuma aromatic. The cluster analysis obtained 4 cluster prescriptions. Conclusion: In the treatment of breast cancer, Professor Jiang often starts from stagnation of liver Qi, spleen deficiency, and Chong-Ren impairment and applies the methods of soothing the liver and resolving stagnation, drying dampness and resolving phlegm, tonifying the liver and the spleen, and regulating Chong-Ren, which can help to achieve a good clinical effect.

[**Keywords**] breast cancer; Jiang Yilan; medication rule; data mining

乳腺癌 (breast cancer, BC) 是女性常见的恶性肿瘤之一, 发病率位居女性恶性肿瘤的首位, 严重危害妇女的身心健康^[1]。目前, 乳腺癌的治疗以手术为主, 辅以放化疗、内分泌治疗、生物治疗以及中医药治疗等综合治疗^[2], 治愈率有所提高, 但患者在进行长期个体化综合治疗期间易出现一系列相关不良反应, 严重影响了患者的生存质量及预后, 部分患者甚至因为机体不能耐受而放弃治疗。中医药在减轻药物不良反应、提高患者生存质量等方面有着重要的作用。乳腺癌属于中医学“乳岩”“奶岩”“乳疳”“石奶”等疾病范畴^[3], 其临床主要表现为乳房肿块, 皮肤橘皮样改变, 酒窝征, 乳头凹陷、溢液等。部分中药及方剂 (如人参、黄芪、半枝莲、六君子汤等) 可以减少乳腺癌放化疗后引起的毒副作用和并发症, 改善疲劳、疼痛、纳差、腹泻、恶心、呕吐和淋巴水肿等症状^[4]。现代医家蒋益兰教授为第六批全国名老中医药专家学术经验继承工作指导老师、湖南省名中医, 从事中西医结合防治恶性肿瘤工作三十余年, 积累了丰富的临床经验。笔者有幸跟师学习, 现运用古今医案云平台 (V2.3.5) 对蒋教授近年来治疗乳腺癌的有效处方进行整理, 并总结其辨证思路及遣方用药规律。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取 2022 年 9 月至 2023 年 4 月湖南省中西医结合医院蒋教授门诊乳腺癌患者的处方为研究对象, 共收集 300 例乳腺癌患者的 300 首处方。

1.2 纳入标准 1) 经影像学、手术病理检查或其他实验室检查明确诊断为乳腺恶性肿瘤, 病理分型、分期、阶段不限; 2) 处方有明确的药物组成及剂量; 3) 患者的病历资料完整, 一般信息、症状、诊断信息、方药等记录完整; 4) 严格按照处方及服药方法服药; 5) 疗效确切。

1.3 排除标准 1) 合并严重的心、脑血管疾病或其他重大疾病; 2) 由其他部位恶性肿瘤转移至乳腺。

1.4 中药名称规范 参照《中华人民共和国药典·一部》^[5] 统一规范中药名称, 如“早莲草”统一为“墨早莲”、“蚤休”统一为“重楼”、“仙灵脾”统一为“淫羊藿”、“法半夏”统一为“半夏”、“夜交藤”统一为“首乌藤”等。

1.5 数据分析 将筛选后的处方录入古今医案云平台提供的 Excel 表, 包括患者编号、姓名、性别、年龄、四诊信息、中医诊断、西医诊断、方药组成, 为确保数据的可靠性和真实性, 由 2 名研究人员共同完成数据的录入与审核, 采用古今医案云平台 (V2.3.5) 上传数据, 对中药的频次、组方规律, 四气、五味、归经进行分析, 对数据进行频次统计、聚类分析、复杂网络分析, 采用 Excel 进行药物功效频次分析。

2 结 果

2.1 患者基本信息分析 共收集 300 例乳腺癌患者, 其中女 298 例 (99.33%), 男 2 例 (0.67%); 年龄为 23~80 岁, 平均 (53.76±9.04) 岁, ≤45 岁者 39 例 (13.00%), 46~65 岁者 221 例 (73.67%), 66~80 岁者 40 例 (13.33%)。

2.2 药物频次分析 纳入处方 300 首, 中药 150 味, 累计频次为 5266 次, 排前 5 位的药物依次为甘草、茯苓、百合、郁金、黄芪。(见表 1)

表 1 药物频次分析(前 15 位)

中药	频次/次	频率/%	中药	频次/次	频率/%
甘草	299	99.67	党参	251	83.67
茯苓	289	96.33	白术	250	83.33
百合	284	94.67	枳壳	194	64.67
郁金	282	94.00	女贞子	193	64.33
黄芪	281	93.67	墨早莲	190	63.33
半夏	280	93.33	灵芝	179	59.67
白花蛇舌草	278	92.67	首乌藤	120	40.00
半枝莲	256	85.33			

2.3 药物四气、五味分析 药物四气多以平性为主, 其次为寒、温、微寒、微温、凉。五味以甘、苦、辛、酸为主。(见表 2)

表 2 药物四气、五味分析

四气	频次/次	频率/%	五味	频次/次	频率/%
平	1589	30.17	甘	3457	65.65
寒	1538	29.21	苦	2189	41.57
温	817	15.51	辛	1625	30.86
微寒	505	9.59	酸	532	10.10
微温	424	8.05	淡	409	7.77
凉	372	7.06	微苦	201	3.82
大寒	0	0	涩	39	0.74
热	0	0	咸	38	0.72
大热	0	0	微辛	18	0.34
			微甘	3	0.06
			微咸	0	0
			微酸	0	0

2.4 药物归经、功效分析 药物归经主要为肝经(2989次)、脾经(2954次)、肺经(2276次)、心经(2074次)。药物功效排前4位的依次是清热解毒、滋补肝肾、燥湿化痰、行气解郁。(见图1、表3)

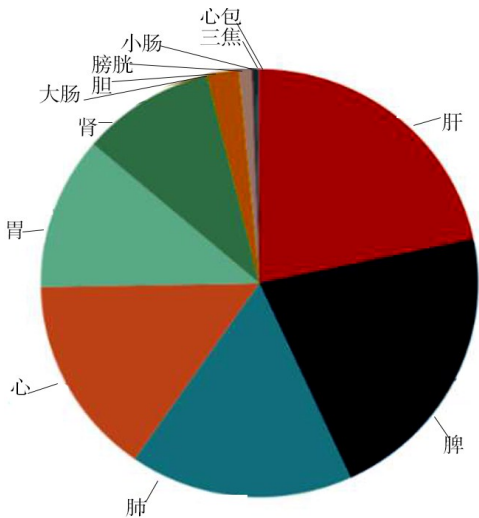


图 1 药物归经分布图

表 3 药物功效分析

功效	频次/次	频率/%	功效	频次/次	频率/%
清热解毒	915	17.38	利水消肿	314	5.96
滋补肝肾	386	7.33	生津养血	312	5.92
燥湿化痰	344	6.53	宁心	309	5.87
行气解郁	328	6.23	补益脾气	299	5.68
安胎	317	6.02	缓急止痛	299	5.68

2.5 药物复杂网络分析 观察节点,设置权重值为235,点击“中药-中药复杂网络分析”。由于甘草调和诸药可能造成数据干扰,故予以剔除,最终得到核心组方药物:百合、党参、黄芪、茯苓、半夏、白花蛇舌草、半枝莲、白术、郁金。(见图2)

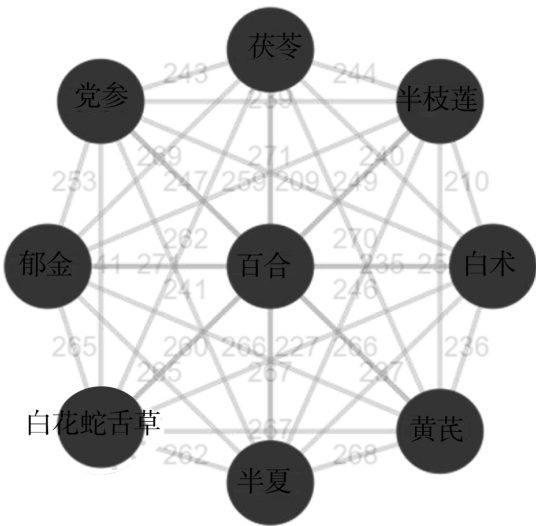


图 2 药物复杂网络分析图

2.6 药物聚类分析 对排前15位的药物进行聚类分析,距离类型选用欧式距离,聚类方法选取最长距离法,以横向聚类图展示,距离值取5.5,并剔除单味药物,共获得4首聚类方:C1:女贞子、墨旱莲;C2:党参、郁金、半枝莲;C3:半夏、黄芪、白花蛇舌草;C4:百合、甘草、茯苓。(见图3)

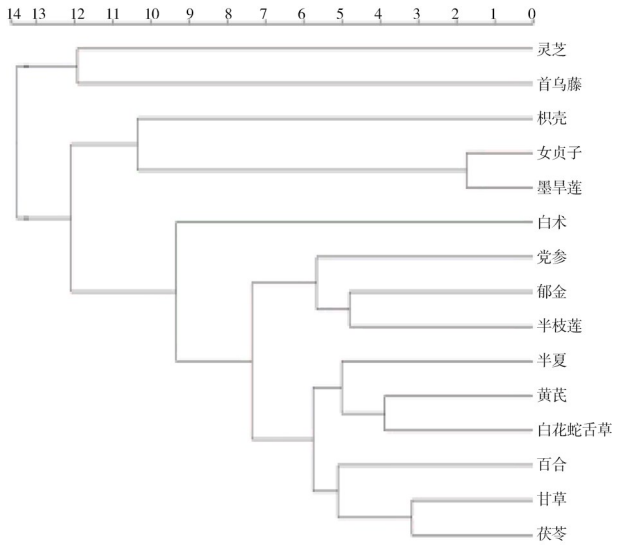


图 3 药物聚类分析图

3 讨 论

3.1 病因病机分析 中医学认为,乳岩的病机为本虚标实。因虚致实、因实而虚、虚实夹杂、正气内虚是乳腺癌发病的基础,外邪入内、七情内伤是发病的主要因素^[6]。《诸病源候论·妇人杂病诸候四》曰:“有从缺盆下于乳者,劳伤血气,其脉虚,腠理虚,寒客于经络,寒搏于血,则血涩不通,其气又归之,气积不散,故结聚成痈者。”正气亏虚、脏腑阴

阳失调是乳腺癌发病的关键。黄建生等^[7]认为,乳头属肝,乳房属胃,乳头为肝肾二经之冲,乳房为阳明气血汇集之所,乳腺癌的发生为肝、脾两伤,痰凝气结所致。《格致余论》云:“若夫不得于夫,不得于舅姑,忧怒郁闷,昕夕累积,脾气消阻,肝气横逆,遂成隐核……名曰奶岩”^[8]。周仲瑛等^[9]提出:“病起于无形之气,继成为有形之质。”气郁与癌毒并发共伤人体正气。蒋教授治疗乳腺癌基于虚、痰、瘀、毒理论,多从肝、脾入手,治以平调肝气、健脾化痰、调补冲任之法。

3.2 性别、年龄分析 乳腺癌的女性发病率显著高于男性。男性患乳腺癌虽少,但并不能说明乳腺癌仅见于女性患者。正如《马培之外科医案》所载:“乳岩、乳核,男女皆有之,惟妇人更多”^[10]。46~65岁是乳腺癌的高发年龄。《黄帝内经》中提出此时三阳脉衰、任脉虚、太冲脉衰、天癸竭,冲任失调,阴阳失和,邪毒内结,发为乳腺癌。

3.3 药物频次分析 使用频次排名前15位的核心药物中,以补虚药为主,补虚药中又以补气、滋补阴阳最为常见。甘草用药频次居第一,不仅限于调和诸药,同时具有补益脾气、缓急止痛等功效,在治疗恶病质中可保护中土、缓和药性。茯苓、黄芪、党参、白术、灵芝均为补气之品,能益气健脾、固护正气。茯苓具有利水渗湿、健脾、宁心等功效。蒋瑜^[11]发现茯苓中的茯苓酸可有效调控和促进乳腺癌细胞的凋亡。百合有止咳祛痰、清心安神、补中益气等功效,现代药理学研究表明其具有良好的抗抑郁、调节免疫、抗炎、抗肿瘤等作用^[12-13]。百合、郁金两药并用行气活血解郁,同时兼顾疏肝,配合补气之品,避免补之太过,无力推动气血运行,蒋教授常将其运用于乳腺癌伴有焦虑症状的患者。黄芪具有补气固表等作用。刘晓丽等^[14]体外实验研究证实黄芪能有效干扰乳腺癌细胞周期,抑制增殖。同时,黄芪为补气之王,配伍甘草,相须为用,增强补益中焦之气,使气血津液化生有源^[15]。半夏属于燥湿化痰类药物,具有燥湿化痰、消痞散结等功效,符合蒋教授提出的虚、痰、瘀、毒致乳腺癌的理论,通过祛除痰邪、消肿散结而防止转移和复发。白花蛇舌草、半枝莲为抗肿瘤常用配伍,两者均属于清热解毒类中药。莫宗成等^[16]通过研究表明两药合用能降低血清肿瘤坏死因子(TNF- α)水平,升高血清干扰素(INF- γ)、白细胞介素2(IL-2)水平,通

过调节与细胞增殖相关因子的分泌而抑制肿瘤细胞增殖,且配伍作用明显优于单味药。女贞子和墨旱莲组成二至丸,具有补益肝肾、滋阴养血的功效。现代药理学研究表明,二至丸具有提高免疫力、抗炎、抗肿瘤等作用^[17],可以通过干预乳腺癌细胞中血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)的表达来抑制肿瘤生长^[18]。

3.4 药性药味分析 结果显示,蒋教授治疗乳腺癌用药以平、寒、温为主,药味以甘味居多,苦、辛味相对较少。平性药药性平缓,不偏寒热^[19-20]。蒋教授针对无明显寒热征象的体虚且尚不耐受的肿瘤患者多选用平性药,性平力缓,且平性药药味多甘,甘药具有补、和、缓的特性,可中和清热解毒类药物的毒副作用,同时补益中脏,固护人体正气,符合蒋教授遵循因人而异、整体观念的论治理念。核心药物中茯苓、甘草、党参、灵芝均为甘平药物,健脾益气,固养后天之本。

3.5 药物归经、功效分析 蒋教授在用药归经上主要归肝、脾两经,与乳腺癌的病因病机相一致。乳腺癌的发病人主要群体主要为女性,女子以肝为先天,肝主疏泄,调畅气机,气行则血行,气血通畅则痰瘀得化。脾虚运化无力,易生痰湿之邪,气滞、痰浊、瘀血互结而生癌毒。《景岳全书》记载:“乳岩属肝脾二脏,郁怒气血亏损,故初起小核,结于乳内,肉色如故”^[21]。乳腺癌的发生与肝脾密切相关,从肝脾论治尤为重要。从功效上也可以看出,在用药方面,燥湿化痰、行气解郁为首要法则,充分体现了蒋教授治疗乳腺癌的虚、痰、瘀、毒理论。其次,肺经药物占比也相对较多。宋程等^[22]认为脾生痰邪储于肺,肺失宣发而痰凝,在重视补脾的同时也需调肺。刘松江教授认为金虚则木乘而侮之,应重视补益肺气以防病传于肺,预防肺转移^[23]。同时,可以看出蒋教授在抗癌治疗中重视“治未病”思想,注重整体论治、未病先防、既病防变。

3.6 药物复杂网络分析 数据分析得出核心处方为百合、党参、黄芪、茯苓、半夏、白花蛇舌草、半枝莲、白术、郁金。该处方以四君子汤为基础,益气健脾,改人参为党参,人参大补元气,运用于急重症,党参偏重于补中益气、健脾益肺,慢性病患者适用。乳腺癌患者多为慢性疾病,以围绝经期女性为主,元气虚脱症状较少,服用人参恐有气滞之弊,虚人补之过急,可出现“火象”^[24]。党参类补益之品需

长期使用,经济实惠,体现了人文关怀。黄芪为“补气圣药”。《医方集解》曰:“黄芪味甘,加以甘草,大能生血”^[25]。两者合用补气生血、调节免疫。半夏辛温而沉降,归脾、胃、肺经,入脾生痰无源,入肺痰无所留,入胃降气止呕。茯苓味甘淡性平,归心、脾、肾经,淡渗以健脾,气血化生而宁心,共奏燥湿化痰之功,同时配合百合、郁金行气解郁、宁心安神,在党参、黄芪补气之中加入行气之品,补疏并用,相互制约,加白花蛇舌草、半枝莲清热解毒、消肿散结抗癌,攻补兼施,以达阴平阳秘之平衡状态^[26-27]。

3.7 药物聚类分析 聚类分析共获得4首聚类方:C1:女贞子、墨旱莲。女贞子滋补肝肾、清虚热,墨旱莲滋阴益肾、凉血止血,二者配伍补益肝肾、滋阴止血。C2:党参、郁金、半枝莲。党参补气,郁金行气,半枝莲解毒散结,三药合用,补而不滞,清而邪可散。C3:半夏、黄芪、白花蛇舌草。白花蛇舌草清热解毒、利湿消痈,抗肿瘤,其性寒,配合黄芪补益之品,祛邪而不伤正。配合半夏能有效缓解乳腺癌靶向、化疗后呕吐等不良反应^[28]。C4:百合、甘草、茯苓。茯苓、甘草健脾益气,使气血化生有源,实脾土而抑肝木,加入百合入肺经,养阴润肺,改善肺转移病灶。

综上所述,蒋教授治疗乳腺癌从补益肝脾、调理冲任出发,常用行气解郁、燥湿化痰类药物,为乳腺癌的临床治疗提供了经验及参考。通过对蒋教授治疗乳腺癌的用药规律进行探讨,初步总结了其用药经验,对中医药治疗乳腺癌的理论进行了概括,找到了组方共性,为相关研究提供了循证依据。但本研究统计的案例数少,可能存在偏倚及分析主观性,仍需结合临床进行深入研究。且尚未探索蒋教授方药加减的规律及剂量,未来将结合现代医学,对其处方的作用效果及机制做出进一步的探索,深入挖掘其中医临床经验,运用中医药改善乳腺癌患者的生存质量,缩小瘤体,减轻西医治疗产生的毒副作用和并发症。

参考文献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(10): 1-26.

[2] 周思颖, 张思杰, 徐寒子, 等. 中医药治疗乳腺癌进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(10): 1489-1492.

[3] QI F, ZHAO L, ZHOU A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer[J]. Biosci Trends, 2015, 9(1): 16-34.

[4] 王鹏波, 代云云, 董涵, 等. 中医干预乳腺癌治疗的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 235-243.

[5] 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, 2015: 425-1748.

[6] 刘鹏熙, 刘晓雁. 乳腺癌与乳腺增生[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 7.

[7] 黄建生, 黄宏. 乳腺癌中医病因病机浅析[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2154-2156.

[8] 朱震亨. 格致余论[M]. 刘更生, 校注. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 1-50.

[9] 周仲瑛, 程海波, 周学平, 等. 中医药辨治肿瘤若干理念问题的探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 101-104.

[10] 马培之. 马培之外科医案[M]. 范凤源, 校注. 北京: 中医书局, 1955: 34.

[11] 蒋瑜. 茯苓的抗乳腺癌活性及作用机制的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2020: 88-89.

[12] 胡兆东, 田硕, 苗艳艳, 等. 百合的现代化学、药理及临床应用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 241-246.

[13] 罗林明, 裴刚, 覃丽, 等. 中药百合化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(6): 824-837.

[14] 刘晓丽, 梁羽茜, 胡秀华. 黄芪注射液对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖周期以及细胞凋亡、迁移影响的实验研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(2): 66-69.

[15] 严亚锋, 白海侠. 国医大师张学文运用黄芪药对经验[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4445-4447.

[16] 莫宗成, 王敏, 罗先钦, 等. 白花蛇舌草半枝莲配伍抗肿瘤作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(2): 210-215.

[17] 王浩, 庄威, 薛晓鸥. 中药复方二至丸考源、沿革及现代药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 93-97.

[18] 夏爱军, 李玲, 董昕, 等. UHPLC-Q-TOF/MS 技术应用于中药旱莲草化学成分研究[J]. 解放军药科学学报, 2012, 28(5): 404-407.

[19] 穆兰澄, 顾成娟, 徐立鹏, 等. 平性药药性及应用特点[J]. 中医杂志, 2017, 58(1): 23-26, 45.

[20] 宋亚刚, 苗明三. 平性药性味内涵探讨[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2981-2984.

[21] 张介宾. 景岳全书[M]. 夏之秋, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 2035-2036.

[22] 宋程, 唐蔚. 蒋益兰教授治疗中晚期恶性肿瘤经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(6): 39-40, 50.

[23] 闫琨, 丰雪, 隋博文, 等. 基于数据挖掘分析刘松江教授治疗乳腺癌的用药规律[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(6): 1036-1040.

[24] 陈茂华, 李艳华, 周继刚, 等. 党参与人参部分作用替换使用的考证及药理分析[J]. 三峡大学学报: 自然科学版, 2016, 38(5): 110-112.

[25] 汪昂. 医方集解[M]. 鲍玉琴, 杨德利, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 183.

[26] 张羽, 罗小宁, 郭燕. 白花蛇舌草-半枝莲用于恶性肿瘤维持治疗的临床研究[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(6): 583-586.

[27] 易天霞, 宋程, 唐蔚, 等. 基于数据挖掘分析蒋益兰治疗大肠癌用药规律[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(5): 28-31, 36.

[28] 李韬芝, 邵文博, 吴煜. 仲景方治疗化疗相关性呕吐之角药探析[J]. 国医论坛, 2022, 37(6): 4-7.

(收稿日期: 2023-05-27)

[编辑: 刘珍]