

引用:欧阳怡然,刘敏. 基于中医传承辅助平台分析刘敏治疗乳腺癌的用药规律[J]. 湖南中医杂志,2024,40(3):39-44.

基于中医传承辅助平台 分析刘敏治疗乳腺癌的用药规律

欧阳怡然^{1,2}, 刘敏¹

(1. 南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏 苏州, 215009;

2. 南京中医药大学, 江苏 南京, 210046)

[摘要] 目的:应用中医传承辅助平台(V3.0)对刘敏教授治疗乳腺癌的用药规律进行分析。方法:收集2021年1月至2023年6月刘教授门诊276例乳腺癌患者的首诊处方,采用中医传承辅助平台(V3.0)对其进行标准化录入,构建处方数据库,采用该系统的方剂分析等模块进行数据挖掘,分析处方用药规律。结果:276首处方中,排名前5位的药物为山茱萸、炒白术、炒白芍、淫羊藿、党参;药性以温性频次最高,其次为平、寒、凉、热性;药味以甘味频次最高,其次为辛、苦、酸、咸味;药物归经以肝经频次最高(2004次),其次为脾、肾经;常用的药物组合有山茱萸-炒白术、山茱萸-炒白芍、炒白术-炒白芍、山茱萸-淫羊藿、山茱萸-炒白术-炒白芍。根据药物关联规则演化得到关联规则7个,聚类处方6组。结论:刘教授治疗乳腺癌以补肾健脾疏肝为主,兼以化痰解毒抗癌,体现了扶正祛邪的用药规律。

[关键词] 乳腺癌;刘敏;中医传承辅助平台;组方规律;数据挖掘

[中图分类号] R273.79 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.03.007

Medication rule of Liu Min in treatment of breast cancer:

An analysis based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System

OUYANG Yiran^{1,2}, LIU Min¹

(1. Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective: To investigate the medication rule of Professor Liu Min in the treatment of breast cancer based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V3.0). Methods: Prescriptions of the first consultation were collected from 276 patients with breast cancer who attended the outpatient service of Professor Liu from January 2021 to June 2023, and Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V3.0) was used for standardized data entry to establish a database of prescriptions. The modules of this system, including prescription analysis, were used for data mining, and the medication rule of the prescriptions was analyzed. Results: Among the 276 prescriptions, the top 5 drugs were *Comus officinalis*, fried *Atractylodes macrocephala* Koidz., fried *Radix Paeoniae Alba*, *Herba Epimedii*, and *Codonopsis pilosula*. As for the nature of the drug, warm drugs had the highest frequency, followed by neutral, cold, cool, and hot drugs; as for the taste of the drug, the drugs with a sweet taste had the highest frequency, followed by those with a pungent, bitter, sour or salty taste; as for meridian entry, the drugs entering the liver meridian had the highest frequency of 2004 times, followed by those entering the spleen or kidney meridians. Commonly used drug combinations included *Comus officinalis*-fried *Atractylodes macrocephala* Koidz., *Comus officinalis*-fried *Radix Paeoniae Alba*, fried *Atractylodes macro-*

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274423);吴门门派第二批专家学术经验继承项目(苏中院[2020]81号)

第一作者: 欧阳怡然,女,医学硕士,主治医师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤

通信作者: 刘敏,女,医学博士,博士研究生导师,主任中医师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤, E-mail: liumin6958@163.com

cephala Koidz. -fried Radix Paeoniae Alba, Comus officinalis-Herba Epimedii, and Comus officinalis-fried Atractylodes macrocephala Koidz. -fried Radix Paeoniae Alba. The association rule analysis obtained 7 association rules, and the cluster analysis obtained 6 clusters of prescriptions. Conclusion: In the treatment of breast cancer, Professor Liu mainly applies the principles of tonifying the kidney, invigorating the spleen, and soothing the liver, in combination with stasis-resolving, detoxicating, and antitumor drugs, which reflects the medication rule of strengthening vital Qi and eliminating pathogens.

[Keywords] breast cancer; Liu Min; Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System; prescription rule; data mining

刘敏教授师承全国名中医汪达成主任,是全国老中医药专家学术经验继承人,从事中医临床、教学、科研工作三十余年,学术理论、临床经验俱臻丰富,刘教授诊治肿瘤用药独到,疗效显著,尤其擅长于乳腺癌的中医药诊治。本研究运用中医传承辅助平台(V3.0)对方剂中药物使用频次及药物之间的关联规则、处方规律进行数据挖掘,分析其用药规律,并探讨刘教授治疗乳腺癌的遣方用药经验。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选择 2021 年 1 月至 2023 年 6 月在南京中医药大学附属苏州市中医医院肿瘤科刘教授专家门诊首诊且口服中药治疗的符合标准的乳腺癌患者 276 例。

1.2 纳入标准 1)符合《临床肿瘤内科手册》^[1]标准,经病理学或细胞学诊断的乳腺癌患者;2)临床信息记录完整;3)处方用药药物名称及用量记录清楚完整;4)首诊处方。

1.3 排除标准 1)临床信息记录不完整;2)中药口服治疗依从性不佳。

1.4 术语规范 参考《中华人民共和国药典·一部》^[2]对本研究录入的中药名称进行统一化处理,如“黑顺片”,“附片”规范为“附子”,“象贝”规范为“浙贝母”,“酒莪肉”规范为“山茱萸”,“春柴胡”规范为“柴胡”,“天龙”规范为“焙壁虎”,“炒土鳖虫”规范为“土鳖虫”,“炒鸡内金”规范为“鸡内金”,“麸炒枳实”规范为“枳实”,“麸炒白术”规范为“炒白术”,“麸炒泽泻”规范为“泽泻”,“广郁金”规范为“郁金”,“生黄芪”规范为“黄芪”等。根据临床常用术语,将表述相近或相似的临床症状进行统一。如“腰背酸痛”“腰痛”“关节酸痛”等描述均录入为“关节酸痛”,“食欲减退”“进食减少”“不欲饮食”等描述均录入为“纳差”,“失眠”“入睡困难”“夜间多梦”“易醒”等均录入为“夜寐差”,“大便

溏”“大便不成形”均录入为“大便质稀”,“大便干结”“大便难解”均录入为“便秘”,“动则汗出”“自汗”“盗汗”等症状均录入为“汗出”,“反酸”“嗝气”等症状均录入为“胃脘不适”。

1.5 数据分析 将符合标准的乳腺癌患者中医处方逐一输入 Excel 软件建立数据库,为了确保数据无误,由双人数据进行审核。将患者一般信息及处方用药录入中国中医科学院中药研究所提供的中医传承辅助平台(V3.0)对方剂药物的基本信息进行查询统计,分析处方药物频次、性味归经。性味归经判断符合《中华人民共和国药典·一部》^[2]规范。采用该软件挖掘算法,如频次统计、关联规则、聚类分析(k-means 算法与回归模型相结合),分析方剂的药物组合频次、药对关联规则、药物间关联度、药物核心组合及新处方,最后将分析结果导出并进行人机结合分析。

2 结 果

2.1 一般情况 共纳入初诊乳腺癌患者 276 例,一般情况如下:1)年龄:31~40 岁 15 例,占 5.43%;41~50 岁 70 例,占 25.36%;51~60 岁 95 例,占 34.42%;61~70 岁 72 例,占 26.09%;71~80 岁 18 例,占 6.52%;>80 岁 6 例,占 2.18%,平均年龄(56.34±0.65)岁。2)分期情况:术后 174 例,占 63.04%;完全切除术 149 例,占 53.99%;保乳术 25 例,占 9.06%;晚期 102 例,占 36.96%;肺、肝、脑等内脏转移 49 例,占 17.75%;骨转移 53 例,占 19.20%。3)分子分型:HER-2 阳性(HR 阴性)44 例,占 15.94%;HER-2 阳性(HR 阳性)52 例,占 18.84%;三阴型 62 例,占 22.46%;Luminal A 型 59 例,占 21.38%;Luminal B 型 44 例,占 15.94%;不能提供分子分型 15 例,占 5.44%。4)病程情况:病程最短 3 个月,最长 16 年,病程 2~3 年者最多,为 89 例(32.25%);病程 3~4 年者 56 例(20.29%);1~2 年者 47 例(17.03%);4~5 年者

40 例(14.49%);<1 年者 23 例(8.33%);>5 年者 21 例(7.61%)。5)西医治疗情况:245 例患者接受过不同程度西医治疗,包括手术、化疗、放疗、内分泌、靶向等治疗,占 88.77%;23 例患者未接受任何西医治疗,占 8.33%;8 例患者无法准确提供既往治疗情况,占 2.90%。6)目前西医治疗情况:134 例西医治疗,包括化疗、放疗、内分泌、靶向等治疗,占 48.55%;111 例已结束西医治疗,占 40.22%;31 例未行西医治疗,占 11.23%。

2.2 临床症状 276 例乳腺癌纳入病例中,经清洗后共出现 34 种症状,累计 1391 频次,平均每诊次 5.04 个症状分布。(见表 1)

表 1 临床症状分布情况(排名前 10 位)

序号	症状	频次/次	频率/%
1	乏力	237	17.04
2	烘热	201	14.45
3	汗出	189	13.59
4	夜寐差	177	12.72
5	腰酸	170	12.22
6	烦躁	164	11.79
7	畏寒	159	11.43
8	关节酸痛	145	10.42
9	术区麻木疼痛	120	8.63
10	大便干结	106	7.62

2.3 中药使用频次 共筛选有效方剂 276 首,对录入的 276 首有效方剂进行分析,共涉及 226 味中药,总用药频次为 6030 次,主要涉及补虚类、清热解毒类药物。(见表 2)

表 2 中药使用频次分析(排名前 30 位)

序号	中药	频次/次	序号	中药	频次/次
1	山茱萸	255	16	煅牡蛎	112
2	炒白术	246	17	姜炭	108
3	炒白芍	244	18	黄芪	106
4	淫羊藿	220	19	骨碎补	93
5	党参	219	20	浮小麦	90
6	白芷	207	21	醋鳖甲	87
7	茯苓	206	22	土鳖虫	86
8	水飞蓟子	193	23	红豆杉	80
9	炙甘草	185	24	石榴皮	79
10	五味子	180	25	诃子肉	78
11	牛膝	148	26	漏芦	77
12	煨木香	146	27	炒蒺藜	73
13	合欢皮	130	28	桂枝	70
14	生山楂	128	29	蜂房	68
15	乳香	126	30	茯神	64

2.4 中药性味归经 276 首乳腺癌处方中共涉及 226 味药,四气以温性中药用药频次最高 1852 次(44.39%),其次为平性 1611 次(38.61%)、寒性 497 次(11.91%)、凉性 114 次(2.73%)、热性 98 次(2.36%)。五味以甘味频次最高,为 2464 次(40.86%),其次为辛味 1260 次(20.90%)、苦味 1041 次(17.26%)、酸味 958 次(15.89%)、咸味 307 次(5.09%)。归经以肝经频次最高,为 2004 次(19.38%),其次为脾经 1682 次(16.27%)、肾经 1596 次(15.43%)。(见图 1~3)

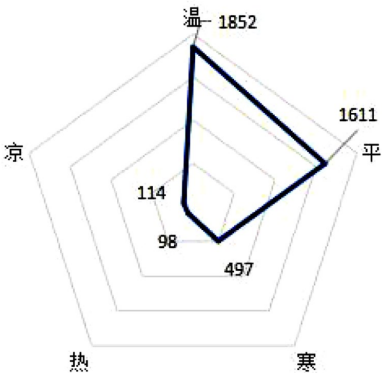


图 1 药物四气分布雷达图

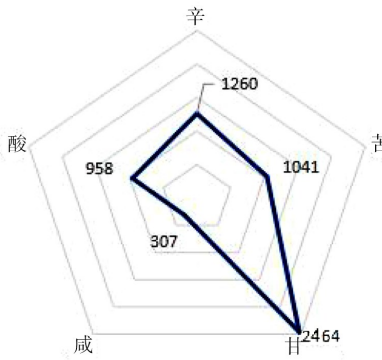


图 2 药物五味分布雷达图

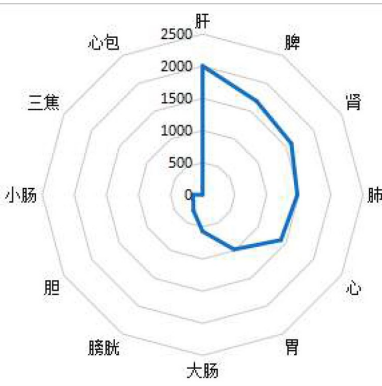


图 3 药物归经分布雷达图

2.5 中药功效 药物功效以补虚类频次最多,为1117次(26.77%),其次为收涩类740次(17.74%),活血化瘀类544次(13.04%)。(见表3)

表3 药物功效统计表

功效	频次/次	频率/%	功效	频次/次	频率/%
补虚类	1117	26.77	攻毒杀虫止痒类	68	1.63
收涩类	740	17.74	消食类	58	1.39
活血化瘀类	544	13.04	止血类	34	0.81
解表类	411	9.85	化痰止咳平喘类	34	0.81
利水渗湿类	289	6.93	开窍类	28	0.67
清热类	229	5.49	祛风湿类	21	0.51
安神类	222	5.32	化湿类	14	0.34
理气类	158	3.79	驱虫类	1	0.02
温里类	106	2.54			
平肝息风类	98	2.35			

2.6 基于关联规则的方剂组方规律分析 应用关联规则分析方法,使用平台“数据分析”模块的“组方规律”功能,对数据进行预读后,设置支持度个数为170、置信度为0.95得到常用药组合。有不少于170首处方,即前项药出现时,后项药出现的概率 ≥ 0.95 。对所得出的药物组合进行用药规则分析,并将其关联规则网络化展示。(见表4~5、图4)

表4 药对关联规则(支持度个数=170)

序号	药物	频次/次	序号	药物	频次/次
1	山茱萸,炒白术	230	20	炒白芍,水飞蓟子	185
2	山茱萸,炒白芍	226	21	山茱萸,炒白术,白芷	182
3	炒白术,炒白芍	217	22	山茱萸,炒白术,茯苓	178
4	山茱萸,淫羊藿	213	23	炒白术,水飞蓟子	178
5	山茱萸,炒白术,炒白芍	204	24	山茱萸,炒白术,党参	177
6	山茱萸,白芷	202	25	炒白术,炒白芍,白芷	177
7	炒白芍,白芷	201	26	山茱萸,水飞蓟子	177
8	炒白术,淫羊藿	200	27	炒白术,炒白芍,淫羊藿	176
9	山茱萸,炒白术,淫羊藿	197	28	山茱萸,炒白芍,党参	174
10	炒白术,白芷	194	29	炒白术,炒白芍,茯苓	174
11	山茱萸,党参	192	30	山茱萸,炒白术,炒白芍,淫羊藿	173
12	炒白术,茯苓	192	31	白芷,淫羊藿	173
13	炒白芍,淫羊藿	192	32	炒白术,炒白芍,党参	172
14	炒白术,党参	191	33	山茱萸,炒白芍,茯苓	172
15	山茱萸,茯苓	188	34	水飞蓟子,五味子	185
16	山茱萸,炒白芍,淫羊藿	187	35	山茱萸,炙甘草	171
17	山茱萸,炒白芍,白芷	186	36	炒白术,炒白芍,水飞蓟子	170
18	炒白芍,茯苓	186	37	炒白芍,五味子	170
19	炒白芍,党参	186			

表5 药物组合关联规则(置信度 ≥ 0.95)

序号	规则	置信度
1	淫羊藿 $\rightarrow$ 山茱萸	0.98
2	炒白术,淫羊藿 $\rightarrow$ 山茱萸	0.98
3	炒白术,炒白芍,淫羊藿 $\rightarrow$ 山茱萸	0.98
4	炒白芍,淫羊藿 $\rightarrow$ 山茱萸	0.97
5	炒白术,水飞蓟子 $\rightarrow$ 炒白芍	0.96
6	水飞蓟子 $\rightarrow$ 炒白芍	0.96
7	五味子 $\rightarrow$ 水飞蓟子	0.96

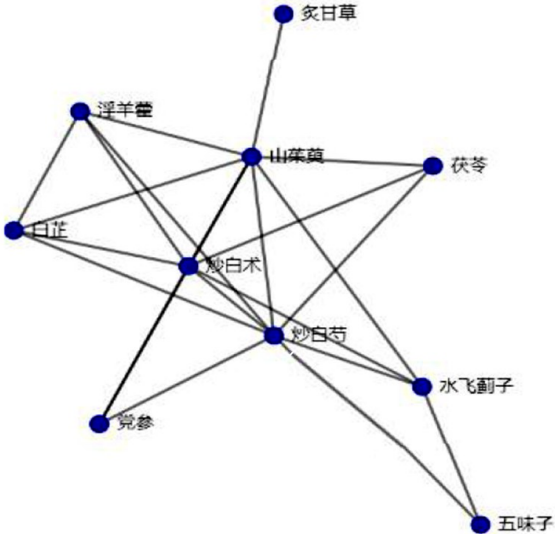


图4 关联规则网络化展示
(支持度 ≥ 170 ,置信度 ≥ 0.95)

2.7 核心聚类统计 运用k-means聚类算法(K-means clustering algorithm)对276首方剂进行无监督的聚类分析,设置聚类个数为“6”,将276条数据分为6类,即为6个核心组合的药物组成及出现频数,并呈现出聚类分析图,图示中不同的颜色代表不同类别,不同颜色点数的多少代表方剂的数量多少,越靠近回归曲线,表示越与此类别的核心药物(类方的基本组成)越接近;反之,越偏离曲线,表示与此类核心药物组成(类方的基本组成)偏离越远。结果表明,聚类图中分类越清晰、重叠越少,说明分类越清晰、聚类越明显。(见表6、图5~6)

表6 基于k-means聚类算法核心组合

序号	核心组合	频次/次
1	山茱萸,炒白术,炒白芍,党参,白芷,淫羊藿,茯苓,水飞蓟子	98
2	山茱萸,炒白芍,炒白术,白芷,淫羊藿,茯苓,炙甘草,煅牡蛎	63
3	山茱萸,炒白术,淫羊藿,党参,炒白芍,水飞蓟子,煨木香,茯苓	38
4	山茱萸,炒白术,淫羊藿,炒白芍,水飞蓟子,白芷,茯苓,五味子	35
5	山茱萸,炒白芍,党参,淫羊藿,炒白术,乳香,炙甘草,僵蚕	21
6	炒白术,党参,白芷,炒白芍,炙甘草,水飞蓟子,茯苓,五味子	21

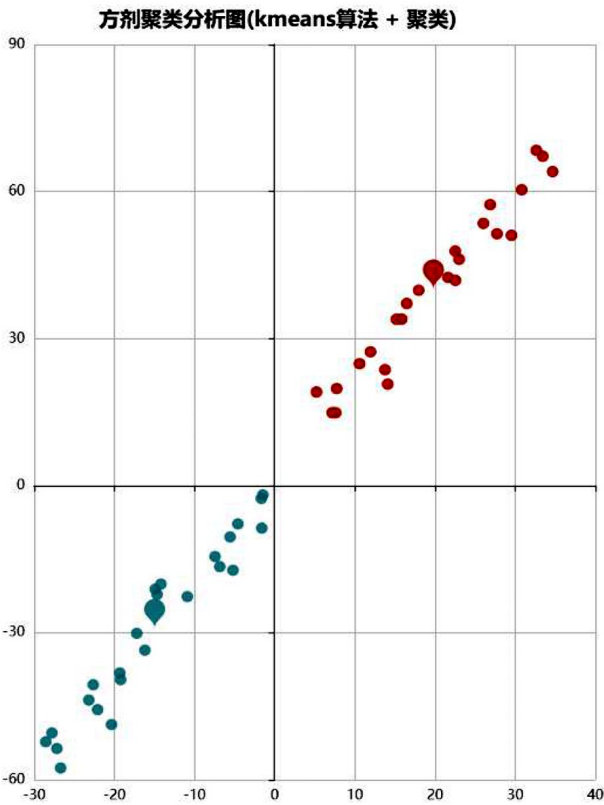


图 5 基于 k-means 聚类算法方剂聚类分析图

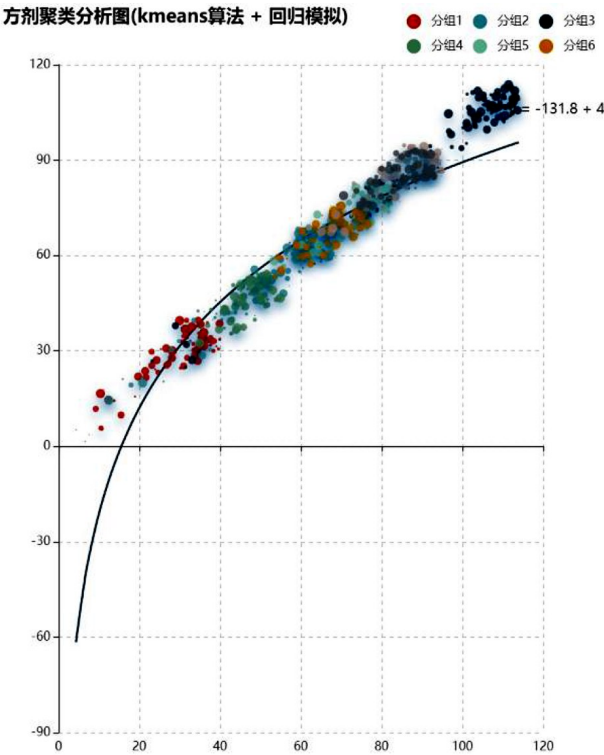


图 6 基于 k-means 聚类算法方剂聚类分析图+回归模拟

3 讨 论

乳腺癌在中医古籍中又被称为“乳石痈”“乳岩”。元·朱丹溪在其《格致余论》中提出乳岩是由于“肝气横逆,遂成隐核”;明·张景岳在《景岳全书》中记载:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”;清·余景和《外证医案汇编》认为:“正气虚则岩”,古代医家对乳腺癌病因病机的认识主要围绕在肝气郁结、脏腑失调、正气亏虚、冲任失调、气血运行失调、热毒痰凝等方面^[3]。现代文献中发现最被认可的乳腺癌发病因素是情志和冲任失调,然后依次为正气亏虚、痰毒瘀结、肝肾不足、脏腑失调和六淫所伤,与古人的认识基本一致^[4-6]。本研究依托“中医传承辅助平台”分析刘教授治疗乳腺癌的用药经验,不仅高效率地实现对方中显性经验的分析总结,还借助 k-means 聚类算法和回归分析,实现对方中隐性经验的深度挖掘,以便更深入地探讨名老中医的遣方用药规律。本研究纳入乳腺癌患者 276 例,以中老年为主,平均年龄(56.34±0.65)岁,平均病程(3.11±0.13)年,术后患者占 63.04%,88.77%患者既往接受过不同程度的西医治疗,目前已结束西医治疗的患者占 40.22%。

《神农本草经》最早对中药的四气五味进行了记载,肝木味酸、性温,心火味苦、性热,脾土味甘、性平,肺金味辛、性凉,肾水味咸、性寒,中药各有特性,药物的配伍可以对脏腑阴阳产生协调作用^[7]。本研究纳入 276 首治疗乳腺癌方剂,共涉及 226 味药,从药物四气上分析,药物以温性为主,其次为平、寒,寒温并用,相反相成,是扶正不助邪、祛邪不伤正,以温性药为主符合刘教授扶正以祛邪的治疗理念。从药物的五味分析,药味以甘味为主,其次为辛、苦,甘味药能补、能和、能缓,具有补益、和中、缓急的作用;辛味药能散、能行,具有理气行散、活血化瘀的作用;苦味药能泄、能燥、能坚,有清泻火热、降泄气逆、泻火存阴、燥湿的作用。药物归经统计分析显示,治疗乳腺癌的用药归经以肝、脾、肾经为主,刘教授治疗乳腺癌以疏肝健脾补肾为主,兼予解毒通络。朱丹溪云:“乳房阳明所经,乳头厥阴所属。”乳房的疾病与肝、脾、肾三脏长期功能失调密切相关,正虚方面以脾虚、肾虚为主,肾为先天之源,脾胃为后天之源,脾肾不足则正气亏虚。

药物功效分析显示,以补虚类最多,其次为收涩类、活血化瘀类。补虚以健脾益肾为主,炒白术、党参、茯苓、生黄芪等益气健脾,山茱萸、淫羊藿、牛膝、醋鳖甲等培补肾之阴阳。用药频次统计分析显示,频次最高药物山茱萸;炒白术、炒白芍、淫羊藿、党参。山茱萸补益肝肾、收敛固涩;炒白术益气健脾、燥湿利水,长于补气以复脾运;淫羊藿补肾祛风除湿,入肝肾、强筋骨;炒白芍柔肝止痛、养血敛阴、平抑肝阳;党参补脾肺气、补血、生津,与白术同用建运中气。另外用药频次排名前30位中也有部分解毒通络、化瘀散结的药物,如乳香、土鳖虫、红豆杉、漏芦、蜂房,乳香活血祛瘀、行气止痛,土鳖虫活血化瘀、消癥散结,红豆杉解毒抗癌,漏芦清热解毒、消痈散结,蜂房攻坚破积、祛风止痛,用药与乳腺癌正气亏虚、痰毒瘀结、肝肾不足的病因病机相一致。

基于关联规则分析,最常用的药对为“山茱萸,炒白术”“山茱萸,炒白芍”“炒白术,炒白芍”“山茱萸,淫羊藿”及“山茱萸,炒白术,炒白芍”。276首乳腺癌处方支持度个数为170,置信度 ≥ 0.95 得到的组合关联规则有7组:淫羊藿 $\rightarrow$ 山茱萸;炒白术,淫羊藿 $\rightarrow$ 山茱萸,炒白术,炒白芍,淫羊藿 $\rightarrow$ 山茱萸;炒白芍,淫羊藿 $\rightarrow$ 山茱萸;炒白术,水飞蓟子 $\rightarrow$ 炒白芍;水飞蓟子 $\rightarrow$ 炒白芍;五味子 $\rightarrow$ 水飞蓟子。药物关系图包括党参、炒白术、茯苓、山茱萸、淫羊藿、炒白芍、水飞蓟子、五味子、炙甘草。通过

k-means 聚类算法对276首方剂进行无监督的聚类分析,更为直观的展示出6组聚类处方,均以山茱萸、炒白术、党参、淫羊藿、茯苓健脾补肾为主,兼予乳香、僵蚕化瘀散结、通络解毒,体现了补虚与祛邪相结合的特点。

综上所述,本研究通过中医传承辅助平台V3.0软件,探讨刘教授治疗乳腺癌的用药组方规律,得到乳腺癌治疗上尊崇扶正祛邪原则,和以健脾益肾、滋补肝肾为主,重视解毒抗癌、活血化瘀通络的思路,并挖掘到6组聚类处方,为临床治疗提供了新的线索和方向。

参考文献

- [1] 石远凯,孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [2] 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,2020:1088.
- [3] 戴金芳,赵益,孙有智. 乳腺癌中医病因病机探析[J]. 光明中医,2017,32(7):1069-1072.
- [4] 赖米林,赖凤飞,罗伟,等. 基于“补土理论”谈乳腺癌的认识及中医治疗[J]. 中医肿瘤学杂志,2022,4(5):60-64.
- [5] 康姣姣,曹阳. 基于“肝脾相关”论乳腺癌的中医治疗[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(5):596-597,617.
- [6] 朱明玥,吕志刚. 近代名老中医治疗乳腺癌经验浅析[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):3162-3166.
- [7] 闵朕,郭梅子,杨燕莹,等. 浅谈中药“四气五味”在乳腺癌中的应用[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(9):51-53.

(收稿日期:2023-10-14)

[编辑:刘珍,韩晗]