

基于中医传承辅助平台的中医药治疗乳腺癌用药规律分析*

张文娴**

(成都中医药大学基础医学院 成都 610072)

摘要:目的:基于中医传承辅助平台(V2.0)软件,分析中国期刊全文数据库(CNKI)中以中医药治疗乳腺癌的用药规律。方法:收集并筛选CNKI中以中医药治疗乳腺癌的相关文献,建立数据库,采用软件集成的数据挖掘方法,对筛选出的方剂进行频次统计、用药模式及组方规则分析,并在核心药物组合的基础上演化出新处方。结果:筛选出中医药治疗乳腺癌方剂169首,涉及中药265味,得出药物出现频次以补益药最高,在此基础上统计常用药对及组合规律,并得到新处方4个。结论:中医药治疗乳腺癌是在辨证论治的基础上,以扶正为本,同时以清热解毒类、化痰软坚类、活血化瘀类中药祛除诱因,体现了乳腺癌治疗中“病证结合”的原则。

关键词:中医传承辅助平台 乳腺癌 组方规律

doi:10.11842/wst.2016.12.020 中图分类号:R2 文献标识码:A

乳腺癌是严重危害女性身心健康的一种恶性肿瘤。随着生活习惯、饮食结构的改变以及晚婚晚育政策的推行,乳腺癌的发病率以年均3%~4%的速度不断增加,并呈年轻化趋势^[1]。临床上虽已出现钼靶、内分泌治疗及生物治疗等方法,但仍然无法满足患者基本的生活质量需求。中医药通过辨证论治,以内治外治、汤药针剂等多途径多靶点的方式逐渐成为乳腺癌综合治疗的一个重要组成部分^[2-4]。然而治疗乳腺癌的处方灵活,其用药规律难以把握,使总结和传承中医处方用药经验带来一定困难。中医传承辅助平台以方剂分析为突破点,采用规则分析为核心处理算法,集成互信息法、复杂系统熵聚类、无监督的熵层次聚类数据挖掘方法,能够根据支持度个数和置信度,确定用药模式和用药规则^[5],是极具价值的中医方药研究辅助工具,现已广泛用于临床各类疾病的组方用药规律的挖掘,并取得一定

成果^[6,7]。本文应用该平台软件,对中国期刊全文数据库(CNKI)中自2000-2016年治疗乳腺癌所使用的方剂进行系统分析,列举出中医药治疗乳腺癌用药频次,提取用药关联规则、核心组合,并发掘演化新药物处方,为临床用药提供有效理论指导。

1 资料与方法

1.1 处方来源

CNKI中收录的治疗乳腺癌的方剂。由于乳腺癌病名演化的特殊性,凡明确记载治疗乳岩、翻花石榴、石奶、石痈等,均予以录入。

1.2 处方筛选

进入CNKI主页面,点击高级搜索项,以“乳腺癌”并含“中医药”为主题,发表时间设定为2000-2016年,其余默认,进行检索。检索出共计770篇文献,按照纳入及排除标准从中筛选出符合条件的文献212篇,进一步提取出治疗乳腺癌的方剂169首,包含中药265味。

收稿日期 2016-10-11

修回日期 2016-10-31

* 科学技术部国家重点基础研究发展计划“973计划”(2013CB532005)基于框架理论的方剂体系梳理,负责人 沈涛。

** 通讯作者 张文娴,讲师,主要研究方向:复方配伍规律的理论、实验及临床研究。

1.2.1 纳入标准

选择中医或中西医结合临床辨证论治乳腺癌的相关文献,以及含有中医药论治乳腺癌的专家经验介绍、理论探讨等文献。

1.2.2 排除标准

排除文献包括:综述类文献;排除改善乳腺癌特定症状或者放化疗副作用的文献;胶囊剂、注射剂等试验研究类文献。

1.3 处方的录入与核对

为避免录入药物因炮制、别名、处方名不同造成系统对药物分析的不正确,录入中药名均按照《中华人民共和国药典》(2010年版)^[8]并参考《中药学》^[9]第六版的普通高等教育中医药类规划教材为标准,将文献中的异写药名更改为规范药名。如:元胡、元胡索均录为延胡索;人参、白参、生晒参均录为人

参;菖蒲录为石菖蒲;双花、白菊花、北沙参、姜半夏、法半夏等分别统一计作金银花、菊花、沙参、半夏等。未标明炮制方法的中药如甘草、白术、黄芪等均按生者算。统一规范录入中医传承辅助平台。录入完成之后再由双人负责对录入数据进行审核,以确保数据挖掘结果的可靠性。

1.4 统计学方法

选择中医传承辅助平台的“数据分析系统”模块中的“中药方剂分析”功能,利用查询功能提取录入的169条方剂。根据系统相应功能对药物频次、组方规律、新方分析等进行数据分析。

2 结果

2.1 用药频次

对中医药治疗乳腺癌的169首方剂包含的265味中药进行频次统计,可得到治疗乳腺癌药物使用频次在10以上的中药共计42味,其中补益类中药17味(约占40%),理气类8味(约占19%),清热解毒类中药8味(约占19%),化痰散结类中药4味(约占9%),活血化瘀类4味(约占9%),软坚散结类的1味(约占2%)见表1。

2.2 基于关联规则的乳腺癌方剂组方规律分析

应用关联规则挖掘方法,将支持度个数设置为18,置信度设置为0.9,点击“用药模式”得到常用药对23个,包含中药10味;点击“规则分析”,导出关联规则的药对30个。见图1、表2、表3。

表1 治疗乳腺癌方剂中频次≥10次的中药

序列	中药	频次	序列	中药	频次
1	茯苓	55	22	半夏	17
2	黄芪	54	23	瓜蒌	16
3	白术	53	24	蒲公英	16
4	芍药	48	25	女贞子	16
5	甘草	45	26	牡蛎	16
6	柴胡	41	27	仙茅	15
7	当归	40	28	夏枯草	15
8	浙贝母	30	29	熟地黄	14
9	山慈菇	29	30	杜仲	13
10	党参	26	31	青皮	13
11	郁金	25	32	淫羊藿	13
12	陈皮	24	33	薏苡仁	12
13	莪术	23	34	山药	12
14	白花蛇舌草	22	35	麦冬	11
15	干姜	21	36	鸡内金	11
16	穿山甲	19	37	桔梗	11
17	半枝莲	19	38	八月札	11
18	枸杞子	18	39	仙灵脾	11
19	川芎	17	40	枳壳	11
20	牡丹皮	17	41	肉苁蓉	10
21	生地黄	17	42	桂枝	10

表2 基于关联原则的乳腺癌常用药物模式

序号	药物模式	出现频度	序号	药物模式	出现频度
1	黄芪、茯苓	27	13	白术、白芍	19
2	黄芪、白术	31	14	白术、甘草	19
3	黄芪、当归	27	15	陈皮、白术	18
4	党参、黄芪	18	16	浙贝母、白术	18
5	柴胡、茯苓	24	17	白术、当归	21
6	白术、柴胡	24	18	党参、白术	21
7	白芍、柴胡	20	19	当归、白芍	20
8	当归、柴胡	19	20	黄芪、白术、茯苓	25
9	白术、茯苓	46	21	白术、柴胡、茯苓	21
10	甘草、茯苓	18	22	白术、当归、茯苓	18
11	当归、茯苓	20	23	党参、白术、茯苓	18
12	党参、茯苓	18			

2.3 基于无监督熵层次聚类的新处方分析

点击“新方分析”,设置相关度为8,惩罚度为8,在以上核心组合基础上,点击“聚类”、“提取组合”演化出治疗乳腺癌的3味药核心组合8个(表4),并进一步形成治疗乳腺癌的新处方4个(表5)。图2为新处方的网络展示。

3 讨论

《景岳全书·积聚》曰:“凡积聚之治,如经之云者,亦既尽矣。然欲总其要,不过四法,曰攻,曰消,曰散,曰补,四者而已”。通过对药物使用频次进行统计发现在乳腺癌临床治疗中不外乎这4种方法,治疗乳腺癌的药物多以补益、清热解毒、活血化瘀、软坚散结等为主。临床上根据不同兼证,酌情配伍滋阴凉血、健脾、化痰等功效的药物,以达到病证结合、标本同治的目的。

3.1 补益药在乳腺癌治疗中的应用

乳腺癌总属正虚邪实的全身性疾病,扶正是其最主要治疗大法。其中补益药以补气药物为主,包括黄芪、白术、当归、党参等。其中黄芪用药频次最高,其功用为补气升阳,托毒生肌。《本草备要》言黄芪:“生血,生肌,排脓内托,疮痍圣药”。在补正气的同时也参以补血药、滋阴药以及补阳药,以达气血阴阳充足,以利祛邪。在补益药的运用中,我们发现常用补益方法包括益气养阴、补气生血等治法,往往少用温阳补益之法^[10,11]。《灵枢·百病始生篇》记载:“积之始生,得寒乃生”。《素问·阴阳应象大论》云:“阳化气,阴成形”,即论述了肿瘤的形成与阳气不足、寒凝郁滞有关。乳腺癌在中医外科中当属阴证,龚汉卿在《疮疡经验全书·乳岩》中记载“此毒阴极阳衰”^[12]。乳腺癌特有的局部包块、平塌下陷、坚硬如石、面色晦暗、舌质青紫;发病缓慢、病程缠绵、病位较深等皆与“阴毒”之易伤阳气,凝滞收引等病理特性相符。另一方面,很多患者选择中医治疗时已经历了手术、放化疗、免疫等相关治疗,正气亏损,阳气不足的表现更为常见。尽管温阳药所用频次并不高,但温阳药在乳腺癌的治疗中仍然发挥着重要作用^[13]。在乳腺癌的治疗中常选用:淫羊藿、鹿角胶、干姜、肉桂等中药,还可加入鹿角霜等血肉有情之品,取其温阳补血,散寒通滞,这也是我们本次数据挖掘工作中得到乳腺癌治疗的一点重要启示。

表3 常用药物规则分析

序号	规则	置信度
1	黄芪、茯苓 → 白术	0.925 926
2	白芍、茯苓 → 白术	0.941 176
3	甘草、茯苓 → 白术	0.944 444
4	浙贝母、茯苓 → 白术	0.941 176
5	党参、茯苓 → 白术	0.926 732

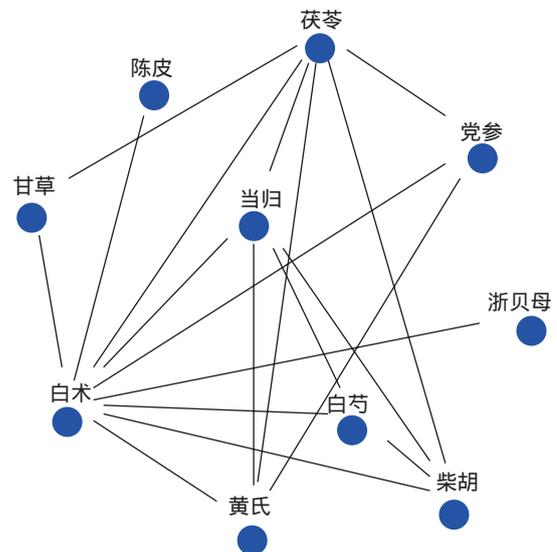


图1 常用药对的网络展示

3.2 解毒、软坚、活血药物在乳腺癌中的应用

癌的产生往往在原有内、外致病因素的基础上,导致脏腑功能失调,从而影响气血津液的运行,使脉络瘀阻,水湿凝聚,化热而内生火邪,最终导致痰、瘀、热集结形成癌毒。因此在乳腺癌的治疗中,清热解毒类、活血化瘀类、软坚散结类中药在乳腺癌的应用也是较为广泛的如:白花蛇舌草、山慈菇、半枝莲等。白花蛇舌草功用为清热解毒,利湿通淋。现代医学研究证明,白花蛇舌草有很好的抗菌消炎、抑瘤、抗癌的功效,是常用的抗癌药物^[14]。中医药在活血化瘀方面有其独特的优势。莪术苦泄辛散温通,既入气分又入血分,能破血散瘀,消癥化积。《药性论》中指出:“治女子血气心痛”。川芎既能活血,又能行气,为血中气药。而在乳腺癌的治疗中也多采用化痰软坚散结法,常用的药物如:半夏、牡蛎、天南星、浙贝母、夏枯草、海藻等,目前该法已被广泛应用,成果显著^[15]。

3.3 疏肝理气类中药在乳腺癌治疗中的应用

乳腺癌以肝气郁结,冲任失调为最基本病因^[16]。

表 4 基于无监督熵层次聚类的治疗乳腺癌的核心组合

序号	核心组合
1	白芍、柴胡、香附
2	莪术、穿山甲、浙贝母
3	白花蛇舌草、山茱萸、女贞子
4	穿山甲、半枝莲、川芎
5	瓜蒌、郁金、丝瓜络
6	夏枯草、茯苓、蒲公英
7	赤芍、青皮、红花
8	桔梗、墨旱莲、栀子

表 5 基于无监督熵层次聚类的乳腺癌治疗新处方

序号	新方组合
1	白芍、柴胡、香附、栀子
2	莪术、浙贝母、穿山甲、川芎、半枝莲
3	白花蛇舌草、山茱萸、女贞子、天麻
4	香附、瓜蒌、郁金、柴胡、炙甘草

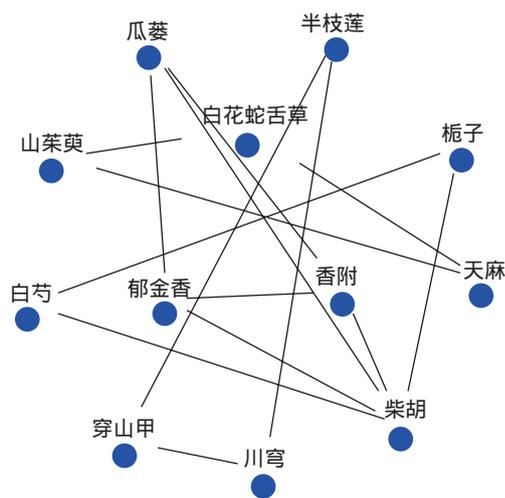


图 2 新处方的网络展示

肝郁气滞贯穿于乳腺癌的始终。清代余听鸿提出了“气病则乳病”，强调了疏通气机在乳房病治疗中的重要作用。肝主疏泄，不但和全身气机活动相关，还可调畅乳房气血运行。肝喜条达恶抑郁，郁怒之气最易伤肝。肝气失于疏泄，气机运行不畅，影响脾胃升清降浊功能，水湿不化，聚而成痰，气滞痰浊交结于乳房，则经络痞塞，逐渐形成乳房肿块。《黄帝内经》曰：“足厥阴之脉，挟胃属肝……上贯膈，布胁肋，

斜上行至乳下”。因此，在治疗乳腺癌的用药选择中，理气药多选择以入肝经为主，如：柴胡、青皮、香附等中药。

3.4 治疗乳腺癌的专药

中医强调辨病与辨证用药有机地结合起来，在辨证用药的基础上，选用具有较强针对性和抗癌活性的专药，如：桔梗、山慈菇、穿山甲、皂角刺、夏枯草、蒲公英、白花蛇舌草、贝母、王不留行、八月札、露蜂房等^[17,18]。这些在乳腺癌的用药中都是出现频次较高的。

乳腺癌病因病机复杂，是一种难治性疾病，任何单一手段都很难彻底治愈。既往分析方剂组方规律常常以用药频次为基础，但中药新药研发过程与化学药、生物技术药从实验室到临床的发现模式不同，以人体临床实验结果为基础进行新药研发是中药显著特点^[19]。本文所选用的方法强调相关性分析，可以提取低频次高相关的组合，更适合隐性经验的挖掘与发现。本文选取的文献以近现代治疗乳腺癌的有效方剂和用药经验，从数据中寻找组方规律，再结合专家经验判断，将大大提高命中率^[20]。我们在软件分析的基础上，筛选出乳腺癌治疗的基本治法用药，可以看出中医认为乳腺癌的发生主要与气滞、痰凝、血瘀、阳虚、冲任失调等密切相关。研究结果提示，治疗乳腺癌应以补益药（黄芪、党参、当归）为主，还要辨证论治配以健脾（茯苓、陈皮、白术）、疏肝（香附、柴胡、郁金）、解毒（白花蛇舌草、夏枯草、蒲公英）、软坚通络（贝母、穿山甲、王不留行）、活血（川芎、当归）以及补气温阳（人参、附子）等，在治疗乳腺癌时，除了本脏病的治疗外，脾、肾等脏的治疗也是关键，这符合传统的中医临床经验。中医药治疗乳腺癌有着独特的优势，其作用往往从整体出发，调整机体阴阳、气血的平衡。

本文仅就乳腺癌共同的用药规律进行分析，由于不同人群有其不同的病因病机特点，因此关于乳腺癌不同证型的用药规律有待于进一步分析研究。且数据量有限，下一步我们将从古代文献数据梳理至现代，分析乳腺癌用药特色的演变及沿革。借由此软件分析得出的核心组合及新生方剂为临床或基础提供了有益的线索，其临床价值尚需要通过临床试验的进一步评判，但可以为临床治疗乳腺癌提供药物、药对及新处方选择时提供有效指导，我们也将通过临床和实验研究进一步探讨其疗效及作用机制。

参考文献

- Howell A, Anderson A S, Clarke R B, *et al.* Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2014, 16:446.
- 戴燕, 丘嫦, 郭倩倩, 等. 林毅教授论脾胃论治乳腺癌经验介绍. *新中医*, 2016, 48(4): 215-216.
- 侯公楷. 中医药防治乳腺癌的进展. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(5): 249-253.
- 周跃华, 殷东风. 中药复方联合 TAM 对 MCF-7 乳腺癌的抑制作用及形态学影响. *辽宁中医*, 2015, 42(6): 1364-1366.
- 卢朋, 李健, 唐仕欢, 等. 中医传承辅助系统软件开发与应用. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(9): 1-4.
- 宋立家, 郭花珍, 朱铎声, 等. 基于中医传承辅助平台的治疗变应性鼻炎方剂组方规律分析. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(6): 210-214.
- 赵艳青, 腾晶. 基于中医传承辅助平台的焦虑症治疗方剂组方用药规律分析. *时珍国医国药*, 2015, 26(7): 1788-1790.
- 南京中医药大学. *中药大辞典*. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- 雷载权. *中药学*. 上海: 上海科学技术出版社, 2001.
- 许岩磊, 陈绪, 陈曦琰, 等. 三黄煎剂抑制 Aurora 激酶 A 增强表柔比星对乳腺癌 MCF-7 细胞药效的研究. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(10): 2060-2068.
- 王国娟, 孙珏, 余文燕, 等. 化痰散结法治疗肿瘤的研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(1): 333-338.
- 窦汉卿. *疮疡经验全书* (中华医书集成·外科类 1). 北京: 中医古籍出版社, 1999.
- 李静蔚, 刘晓菲, 陈宏志. 温阳散结法干预乳腺癌前病变 MCF-10AT 细胞的生长抑制及诱导凋亡研究. *中医药学报*, 2013, 41(4): 41-45.
- 纪宝玉, 范崇庆, 裴莉昕, 等. 白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 32(19): 472-474.
- 丁宁, 杨宇飞, 许飞, 等. 杨宇飞教授运用“三交疏肝补肾方”中西医结合论治乳腺癌经验探析. *世界科学技术—中医药现代化*, 2014, 16(4): 734-737.
- 朱旭, 宋凤丽, 李全, 等. 李全教授应用益气养阴法治疗恶性肿瘤经验. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4): 1096-1098.
- 刘玲琳, 刘胜. 桔梗在乳腺癌治疗中的应用. *中华中医药杂志*, 2010, 25(12): 2115-2117.
- 韩伟, 阎雪莹, 丁文财, 等. 抗乳腺癌药物的研究现状. *黑龙江医药*, 2014, 27(5): 1027-1029.
- 李晗, 马喆, 方臻臻, 等. 数据挖掘技术分析针灸治疗膝关节炎临床腧穴使用规律. *世界科学技术—中医药现代化*, 2016, 18(8): 1233-1240.
- 李志更, 王天芳, 任婕, 等. 中医科研中集中常用数据挖掘方法浅析. *中医药学报*, 2008, 36(2): 29-32.

Analysis on Medication Principles of the Treatment of Traditional Chinese Medicine (TCM) for Breast Cancer Based on Inheritance Platform

Zhang Wenxian

(School of Basic Medical Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

Abstract: This study aimed at explaining the TCM medication principles of breast cancer collected in CNKI by traditional Chinese medicine inheritance system (V2.0). TCM literatures over the treatments of breast cancer were collected and selected from CNKI. On this basis, a prescription database was built, and frequencies, medicine pattern and the rules of the prescriptions were analyzed using the data mining method of software integration to output new prescriptions according to the core medication group. As a result, one hundred and ninety-four TCM prescriptions for the treatment of breast cancer were screened out, involving 265 Chinese medicines, among which tonic medicines were used most frequently. Then, the commonly used medicines and rules were analyzed to achieve 4 new prescriptions. In conclusion, syndrome differentiation and treatment was primary in the TCM treatment of breast cancer, taking strengthening the body resistance as the main treatment with the adjuvant treatments of clearing away heat and toxic materials, promoting blood circulation to remove blood stasis and reducing phlegm and resolving masses to eliminate the cause, embodying the principle of “integration with disease and syndrome” in the treatment of breast cancer.

Keywords: Traditional Chinese medical inheritance platform, breast cancer, composition principle

(责任编辑:朱黎婷, 责任译审:朱黎婷)