

“全国名中医”潘敏求治疗肝积的方剂用药规律分析*

潘宇^{1,2}, 龚辉^{3,4}, 徐菲^{5,6}, 吴芳芳², 蒋益兰^{1,4**}, 李顺祥^{5,6**}

(1. 湖南中医药大学中西医结合学院 长沙 410208; 2. 西南濒危药用植物资源开发国家工程实验室 南宁 530023; 3. 湖南中医药大学中医学学院 长沙 410208; 4. 湖南省中医药研究院附属医院肿瘤科 长沙 410006; 5. 湖南中医药大学药学院 长沙 410208; 6. 湖南省中药活性物质筛选工程技术研究中心 长沙 410208)

摘要:为深入分析潘敏求治疗肝积的方剂用药特点,使用中医传承辅助平台系统构建151首潘敏求治疗肝积门诊的方剂数据库,依次分析肝积的流行病学分布特点、临床症状高频分布、证候分布、四气五味、归经分布、高频用药组合、组方规律、新方配伍组合,运用“频次分析”筛选46味高频单味药(频次 ≥ 15),利用“关联规则”筛选15味高频中药配伍组合,43组核心药物组合(支持度 $\geq 30\%$,置信度 $\geq 90\%$),进而通过“无监督的熵层次聚类”(相关度=8,惩罚度=2)提取了7组新方组合。潘敏求用药以“健脾理气、化痰软坚、清热解毒”为主,强调中医辨证论治,体现调理脏腑、补益气血、攻补兼施、病证结合的治则治法。

关键词:潘敏求 肝积 清热解毒 化痰软坚 健脾理气 用药规律

doi: 10.11842/wst.20190620007 中图分类号: R256.4 文献标识码: A

肝积,以右胁痛,或肋下肿块,腹胀纳少及肝瘀证候为主要表现的积聚类疾病,即肝硬化、肝癌、胆管癌等恶性肝脏疾病^[1]。潘敏求是“全国名中医”,第三批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,全国著名中西医结合肿瘤专家,全国中医、中西医结合肿瘤领域的学术带头人之一,国家级第一个治疗肝病的中药新药—肝复乐片的发明人,尤其擅长治疗中晚期消化道恶性肿瘤以及常见肝胆疾病。本研究通过收集国家名中医潘敏求近年来门诊治疗肝积的处方,采用中医传承辅助系统,运用规则分析、复杂系统熵聚类等数据挖掘方法,挖掘潘敏求教授治疗肝胆系统疾病的辨证思路及用药规律,总结及传承潘敏求的学术思想。

1 资料与方法

搜集1983年1月1日至2014年12月31日湖南中医药研究院附属医院潘敏求门诊治疗肝积的治疗处方,纳入的研究对象符合病案患者的纳入标准和排除标准,且为临床治疗有效者。

1.1 处方筛选和排除标准

肝硬化、肝癌、胆管癌等肝胆疾病参考《肝硬化中西医结合诊疗共识(2011年版)》^[2]、《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》^[3]、《肝门部胆管癌规范化诊治专家共识(2015年版)》^[4],纳入标准:符合肝硬化、肝癌、胆管癌等疾病诊断标准且能积极配合服用中药治疗,经治疗后疗效判断属痊愈、显效或有效者即可纳入分析。排除标准:非随机对照文献;综述类、动物实验、

收稿日期:2019-06-20

修回日期:2019-12-21

* 国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(81960797):基于整合药理学和方证代谢组学对肝复乐抗非酒精性肝病的药效机制研究,负责人:潘宇;湖南省科技厅重点研发计划(2016SK2033):抗肝癌中药肝复乐的物质基础与产品二次升级研究,负责人:李顺祥;中国博士后科学基金面上项目(2017M622585):清肝降脂壮药复方抗非酒精性脂肪肝病的系统生物学研究,负责人:潘宇。

** 通讯作者:李顺祥,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中药活性物质及中药新药研究;蒋益兰,主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:肿瘤病中西医结合防治方法和规律研究。

表1 151首处方中肝积患者年龄流行病学分布

年龄/岁	男/例	女/例
30~39	3	1
40~49	48	9
50~59	46	8
60~69	26	6
≥70	4	0
合计	127	24

表2 151首处方中既往肝脏疾病流行病学分布

肝脏疾病	例数/n	频率/%
乙型肝炎	72	47.68
乙型肝炎+肝硬化	49	32.45
肝硬化	12	7.95
脂肪肝	9	5.96
酒精性肝炎	7	4.64
血吸虫肝病	2	1.32
合计	151	100.00

个案报导、经验总结等研究;不是以中药方剂为主要治疗方法,联合西药、针灸等多模式治疗肝积者;合并心、肺、肾等其他原发性疾病患者或严重精神疾病患者;服用激素类药物或其他药物影响疗效判定者;不符合纳入标准,不能按时服药无法判定疗效或门诊资料不全影响疗效判断者。根据上述门诊处方收集标准,共筛选符合条件的151首处方。

1.2 分析软件

中医传承辅助平台软件 V2.5,由中国中医科学院中药研究所提供。

1.3 处方录入与核对

将筛选出的所有复方录入中医传承辅助平台(V2.5),建立关于治疗肝积的方剂数据库,在录入的过程中对中药材的名称按照2015年版《中华人民共和国药典》的规范名称进行核对和修改。如“蚤休”更名为“重楼”,“白参”更名为“人参”,地鳖更名为“土鳖虫”等。建立潘敏求教授的方剂数据库,录入完成后由两人负责数据审核,以确保数据准确性。

1.4 数据分析

通过软件“数据分析”模块,挖掘用药规律。采用规则分析、改进互信息法、复杂系统熵聚类数据挖掘方法,即使用“频次统计”“组方规律”“新方分析”等功能,获得治疗肝积处方中各药物的使用频次及药物之间的关联规则,并挖掘潜在新方组合等组方规律。

表3 151首处方中肝积症状频次分析

症状	出现频次/%	出现频率/%
胁痛	92	60.93
慢性腹痛	83	54.97
腹胀	76	50.33
纳差	64	42.38
乏力	52	34.44
痞块	47	31.13
溏泄	45	29.80
恶心呕吐	33	21.85
面色晦暗	30	19.87
口苦口干	23	15.23
黄疸	21	13.91
失眠	14	9.27
腹水	14	8.61
形体消瘦	14	8.61
鼓胀	11	7.28
胸闷	10	6.62

2 结果

2.1 151首处方中肝积患者流行病学分布

统计结果显示,1983年1月1日至2014年12月31日,潘敏求教授门诊就诊的肝积患者有151例,以男性为主;其中男性127例,占84.10%;女性24例,占15.89%;最小年龄30岁,最大年龄71岁,平均年龄(55.81±11.03)岁,发病年龄集中分布在40~69岁,男女比例为:5.29:1,具体见表1。

151例患者中单纯肝炎患者70例,其中以乙型肝炎为主,其次是乙型肝炎合并肝硬化、肝硬化疾病发病率相对较高,见表2。

2.2 临床症状频次分析

151首处方中肝积患者的症状频次统计分析显示,症状共32个,把其中频次≥10的症状按照由高到低的顺序排列,其中胁痛、慢性腹痛、腹胀、纳差、乏力为肝积患者最主要的临床症状,见表3。

2.3 复合证候分布

151例肝积患者中,全部兼有2种或2种以上的证候,患者复合证候集中分布在肝郁气滞+脾虚+血瘀证、肝郁气滞+脾虚+热毒证、肝郁气滞+脾虚+湿热证,见表4。

2.4 用药性味归经分析

151首治疗肝积的处方统计分析显示,药物四气以寒(34.13%)、温(30.07%)为主;药物五味多是甘

表4 151首处方中肝积复合证候频次分析

复合证候	频次/n	频率/%
肝郁气滞+脾虚+血瘀证	32	21.19
肝郁气滞+脾虚+热毒证	20	13.25
肝郁气滞+脾虚+湿热证	18	11.92
脾虚+血瘀+阴虚证	16	10.60
阴虚+湿热证	14	9.2
脾虚+阴虚证	13	8.61
肝郁气滞+血瘀+热毒证	12	7.95
脾虚+血瘀+湿热证	11	7.28
肝郁气滞+血瘀证	8	5.30
脾虚+湿毒证	5	3.31
血瘀+湿热证	2	1.32
合计	151	100.00

表5 151首处方中肝积药物四气五味归经分布

分类	名称	频次/n
四气	寒	656
	温	578
	平	573
	凉	86
	热	29
五味	甘	1223
	苦	925
	辛	567
	咸	131
	酸	53
归经	涩	32
	脾	1113
	肝	912
	胃	745
	肺	660
	心	515
	肾	482
	大肠	212
	胆	205
	小肠	139
	膀胱	77
三焦	61	
心包	52	

(41.73%)、苦(31.56%)、辛(19.34%);脾(21.52%)、肝(17.63%)、胃(14.40%)三经用药频率最高,见表5。

2.5 高频单味药频次分析

对151首处方的171味中药进行频次分析,其中使用频次在15次以上的共有46味中药,使用前10味的中药分别是黄芪、白术、茯苓、甘草、重楼、党参、白花蛇舌草、陈皮、半枝莲、麦芽,见表6。

表6 151首处方的高频药物分析(频次 ≥ 15)

序号	药物	频次/n	序号	药物	频次/n
1	黄芪	101	24	桃仁	25
2	白术	97	25	茵陈	24
3	茯苓	95	26	苏木	23
4	甘草	93	27	牡蛎	23
5	重楼	78	28	薏苡仁	23
6	党参	73	29	柴胡	23
7	白花蛇舌草	63	30	当归	22
8	陈皮	58	31	生地黄	21
9	半枝莲	52	32	桑白皮	21
10	麦芽	44	33	丹参	20
11	香附	43	34	麦冬	20
12	鸡内金	38	35	人参	20
13	鳖甲	37	36	山药	19
14	枸杞子	36	37	木香	18
15	莪术	36	38	土鳖虫	18
16	沙参	36	39	灵芝	18
17	菟丝子	33	40	砂仁	17
18	郁金	32	41	玄参	17
19	女贞子	32	42	虎杖	16
20	炒栀子	31	43	山楂	15
21	法半夏	29	44	吴茱萸	15
22	大黄	28	45	熟地黄	15
23	谷芽	27	46	白芍	15

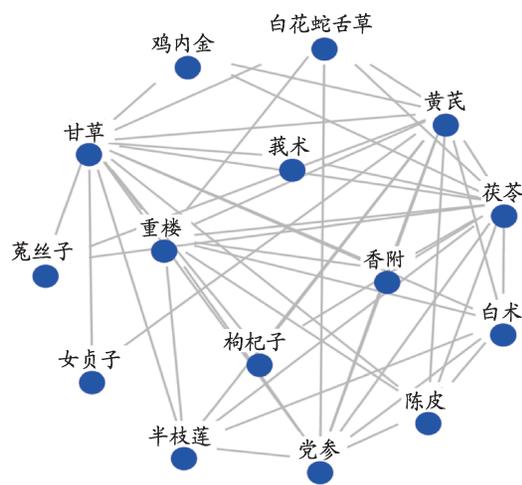


图1 常见药物组合的关联网络

2.6 基于关联规则的组方规律分析

2.6.1 用药模式分析

设置支持度 ≥ 30%,置信度 ≥ 40%,结果显示,党参、茯苓、白术、黄芪、陈皮、枸杞子、女贞子、菟丝子、鸡内金、香附、莪术、半枝莲、重楼、白花蛇舌草、甘草等15味中药为潘敏求常用的用药组合,见表7~表9,以上15味中药直接的关联性,见图1。黄芪、党参、白

表7 151首处方中治疗肝积的对药组合

No	药对	频次	No	药对	频次
1	黄芪-茯苓	87	26	陈皮-党参	39
2	黄芪-甘草	84	27	白花蛇舌草-党参	39
3	甘草-茯苓	79	28	陈皮-重楼	38
4	党参-黄芪	67	29	甘草-香附	38
5	黄芪-白术	67	30	茯苓-香附	38
6	党参-茯苓	65	31	鸡内金-甘草	37
7	白术-茯苓	65	32	黄芪-香附	36
8	重楼-黄芪	62	33	白术-半枝莲	36
9	党参-甘草	58	34	党参-半枝莲	35
10	白术-甘草	57	35	黄芪-枸杞子	35
11	重楼-茯苓	55	36	甘草-枸杞子	35
12	陈皮-黄芪	53	37	枸杞子-茯苓	34
13	重楼-甘草	51	38	鸡内金-黄芪	33
14	白花蛇舌草-黄芪	51	39	鸡内金-茯苓	33
15	陈皮-甘草	51	40	重楼-香附	33
16	党参-白术	50	41	陈皮-白术	32
17	黄芪-半枝莲	49	42	重楼-半枝莲	31
18	白花蛇舌草-甘草	49	43	党参-香附	31
19	重楼-党参	48	44	黄芪-女贞子	31
20	甘草-半枝莲	48	45	菟丝子-黄芪	31
21	陈皮-茯苓	48	46	菟丝子-甘草	31
22	茯苓-半枝莲	46	47	莪术-茯苓	31
23	重楼-白花蛇舌草	44	48	莪术-甘草	30
24	重楼-白术	41	49	甘草-女贞子	30
25	白花蛇舌草-茯苓	41	50	菟丝子-茯苓	30

术、重楼配伍其他药物使用频繁,在治疗肝积可能发挥核心作用。

2.6.2 关联规则分析

设置支持度 ≥ 30%,置信度 ≥ 90%,共获得 139 组常用药物组合,含 15 味中药。按照置信度 ≥ 95% 从高到低排序,白花蛇舌草-党参-黄芪为最常用的药物组合,并且这 15 味中药可能是治疗肝积的最核心的高频药物组合,具体见表 10。

2.6.3 基于无监督的熵层次聚类新组方分析

设置相关度 = 8,惩罚度 = 2,通过无监督的熵层次聚类算法,提取相关组合,进一步聚类得到治疗肝积的 7 个新处方。具体见表 11、表 12。

3 讨论

肝积是因多种原因导致肝络瘀滞不通,肝体失却柔润,疏泄失职,又名肝症,肥气,肝壅,肝胀、癯黄。《难经·五十六难》曰:“肝之积,名曰肥气。在左胁下,

表8 151首处方中治疗肝积的角药组合

No	角药组合	频次	No	角药组合	频次
1	黄芪-甘草-茯苓	73	30	陈皮-重楼-黄芪	35
2	黄芪-白术-茯苓	61	31	陈皮-党参-黄芪	35
3	党参-黄芪-茯苓	59	32	黄芪-白术-半枝莲	35
4	党参-黄芪-甘草	54	33	黄芪-甘草-枸杞子	34
5	黄芪-白术-甘草	54	34	鸡内金-甘草-茯苓	33
6	重楼-黄芪-茯苓	52	35	重楼-党参-白术	33
7	党参-甘草-茯苓	51	36	重楼-白花蛇舌草-黄芪	33
8	白术-甘草-茯苓	51	37	党参-黄芪-半枝莲	33
9	重楼-黄芪-甘草	47	38	陈皮-党参-甘草	33
10	党参-黄芪-白术	47	39	白花蛇舌草-党参-茯苓	33
11	黄芪-甘草-半枝莲	47	40	黄芪-枸杞子-茯苓	33
12	陈皮-黄芪-甘草	47	41	白术-甘草-半枝莲	33
13	党参-白术-茯苓	46	42	白术-茯苓-半枝莲	33
14	白花蛇舌草-黄芪-甘草	46	43	甘草-茯苓-香附	33
15	重楼-党参-黄芪	45	44	甘草-枸杞子-茯苓	33
16	黄芪-茯苓-半枝莲	44	45	鸡内金-黄芪-甘草	32
17	陈皮-黄芪-茯苓	44	46	陈皮-重楼-甘草	32
18	重楼-党参-茯苓	43	47	党参-甘草-半枝莲	32
19	重楼-甘草-茯苓	42	48	党参-茯苓-半枝莲	32
20	甘草-茯苓-半枝莲	42	49	陈皮-党参-茯苓	32
21	陈皮-甘草-茯苓	42	50	黄芪-甘草-香附	32
22	白花蛇舌草-黄芪-茯苓	41	51	黄芪-茯苓-香附	32
23	重楼-黄芪-白术	40	52	重楼-白花蛇舌草-甘草	31
24	白花蛇舌草-党参-黄芪	39	53	陈皮-重楼-茯苓	31
25	白花蛇舌草-甘草-茯苓	39	54	陈皮-黄芪-白术	31
26	重楼-白术-茯苓	38	55	重楼-黄芪-半枝莲	30
27	党参-白术-甘草	37	56	重楼-黄芪-香附	30
28	白花蛇舌草-党参-甘草	37	57	重楼-白术-甘草	30
29	重楼-党参-甘草	36	58	菟丝子-黄芪-甘草	30

如覆杯,有头足。”《灵枢·邪气藏府病形》亦有论述,曰:“肝脉……微急为肥气,在胁下,若复杯。”《圣济总录》道:“肝气壅盛,肋下结块,腹内引痛,大小便赤涩,饮食减少。”潘敏求在诊疗肝积积累了极其丰富的临床经验,本研究总结了潘敏求治疗肝胆疾病的用药规律以及诊疗经验,为防治肝积提供参考。

流行病学统计结果显示,潘敏求门诊就诊的肝积患者,年龄小于 70 岁男性的患病率远高于女性,发病高峰集中在 40~59 岁,前来就诊的患者多有慢性肝病的病史,普遍诊断出肝硬化和慢性乙型肝炎。上述现象表明,肝积患者以男性青年为主,应是我国青年由于未保持健康的饮食起居,比如长期饮酒、熬夜、滥用损肝药物以及不注意饮食卫生密切相关^[5]。

表9 151首处方中治疗肝积的4味药及以上核心组合

No	核心药物组合	频次	No	核心药物组合	频次
1	黄芪-白术-甘草-茯苓	48	17	重楼-党参-甘草-茯苓	32
2	党参-黄芪-甘草-茯苓	47	18	党参-黄芪-甘草-半枝莲	32
3	党参-黄芪-白术-茯苓	43	19	白花蛇舌草-党参-甘草-茯苓	32
4	黄芪-甘草-茯苓-半枝莲	42	20	黄芪-白术-茯苓-半枝莲	32
5	重楼-党参-黄芪-茯苓	40	21	黄芪-甘草-枸杞子-茯苓	32
6	重楼-黄芪-甘草-茯苓	40	22	白花蛇舌草-党参-黄芪-甘草-茯苓	32
7	陈皮-黄芪-甘草-茯苓	39	23	重楼-党参-白术-茯苓	31
8	白花蛇舌草-黄芪-甘草-茯苓	39	24	党参-黄芪-白术-甘草-茯苓	31
9	重楼-黄芪-白术-茯苓	37	25	陈皮-重楼-黄芪-甘草	30
10	白花蛇舌草-党参-黄芪-甘草	37	26	陈皮-党参-黄芪-甘草	30
11	党参-黄芪-白术-甘草	35	27	党参-黄芪-茯苓-半枝莲	30
12	重楼-党参-黄芪-甘草	34	28	白术-甘草-茯苓-半枝莲	30
13	白花蛇舌草-党参-黄芪-茯苓	33	29	重楼-党参-黄芪-白术-茯苓	30
14	党参-白术-甘草-茯苓	33	30	重楼-党参-黄芪-甘草-茯苓	30
15	黄芪-白术-甘草-半枝莲	33	31	黄芪-白术-甘草-茯苓-半枝莲	30
16	重楼-党参-黄芪-白术	32			

表10 151首处方中治疗肝积的药物关联规则分析

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	鸡内金-茯苓->甘草	1.000	23	重楼-党参-白术->黄芪	0.970
2	白花蛇舌草-党参->黄芪	1.000	24	党参-黄芪-半枝莲->甘草	0.970
3	白花蛇舌草-茯苓->黄芪	1.000	25	白花蛇舌草-党参-茯苓->甘草	0.970
4	党参-甘草-半枝莲->黄芪	1.000	26	白术-茯苓-半枝莲->黄芪	0.970
5	白花蛇舌草-党参-甘草->黄芪	1.000	27	甘草-枸杞子-茯苓->黄芪	0.970
6	白花蛇舌草-党参-茯苓->黄芪	1.000	28	黄芪-枸杞子-茯苓->甘草	0.970
7	白术-甘草-半枝莲->黄芪	1.000	29	白花蛇舌草-党参-黄芪-茯苓->甘草	0.970
8	甘草-茯苓-半枝莲->黄芪	1.000	30	白花蛇舌草-党参-茯苓->黄芪-甘草	0.970
9	白花蛇舌草-甘草-茯苓->黄芪	1.000	31	女贞子->黄芪	0.969
10	白花蛇舌草-党参-甘草-茯苓->黄芪	1.000	32	陈皮-白术->黄芪	0.969
11	甘草-半枝莲->黄芪	0.979	33	重楼-半枝莲->黄芪	0.968
12	重楼-白术->黄芪	0.976	34	菟丝子-甘草->黄芪	0.968
13	鸡内金->甘草	0.974	35	菟丝子-黄芪->甘草	0.968
14	重楼-白术-茯苓->黄芪	0.974	36	重楼-党参-白术-茯苓->黄芪	0.968
15	枸杞子->黄芪	0.972	37	黄芪-半枝莲->甘草	0.959
16	枸杞子->甘草	0.972	38	茯苓-半枝莲->黄芪	0.957
17	白术-半枝莲->黄芪	0.972	39	黄芪-茯苓-半枝莲->甘草	0.955
18	甘草-枸杞子->黄芪	0.971	40	重楼-甘草-茯苓->黄芪	0.952
19	黄芪-枸杞子->甘草	0.971	41	白花蛇舌草-茯苓->甘草	0.951
20	枸杞子-茯苓->黄芪	0.971	42	白花蛇舌草-黄芪-茯苓->甘草	0.951
21	枸杞子-茯苓->甘草	0.971	43	白花蛇舌草-茯苓->黄芪-甘草	0.951
22	鸡内金-黄芪->甘草	0.970			

《医宗必读》云：“积之成也，正气不足而后起踞之”，指出正气虚弱导致肝积发生和发展。《灵枢·九针

论篇》载：“四时八风之客于经脉之中，为瘤病者也。”可见“七情”“六淫”引起人体气血经络瘀滞，是肝积形

表 11 新方的核心组合聚类分析

序号	核心组合 1	核心组合 2
1	木香-党参-重楼	木香-党参-白花蛇舌草
2	神曲-白扁豆-山药	神曲-山药-白花蛇舌草
3	茵陈-栀子-大黄	茵陈-大黄-栀子
4	麦芽-栀子-虎杖	麦芽-栀子-白术
5	黄芪-茯苓-半枝莲	香附-熟地黄-黄芪-重楼-半枝莲
6	桃仁-丹参-菟丝子	柴胡-牡蛎-桃仁-丹参-苏木
7	生地黄-玄参-当归-茯苓	白芍-生地黄-玄参-当归-重楼

成的重要致病因素。肝积患者多气血失调导致肝经瘀滞,正如《难经本义》曰:“积蓄也,言血脉不行,蓄积而成病也”。潘敏求认为肝积是“多因致病,因虚致癌,癌毒致病,因癌致虚,虚实夹杂”,气血凝滞于肚腹,热毒内结于肝肾,痰湿结聚于肝脾,引起机体脏腑阴阳失调,是肝积发生的基本病机。

肝积患者复合证候分布结果显示,151例门诊就诊的患者临床主要表现为“瘀、毒、虚”,肝积患者多兼有肝脾气血亏虚与痰湿瘀毒互结,兼湿热、水湿、肝肾阴虚等证候。潘敏求在临证强调肝积辨证与辨病有机结合,认为脾虚和瘀毒互为因果,肝脾同病,重在治未病,“先安未受邪之地”,因此,提出“治病求本”“健脾理气、活血化瘀、清热解毒”的基本治则,配以清热利湿、清肝利胆、燥湿化痰、消食健胃、滋肝补肾等法^[6]。潘敏求在治疗肝积,多配伍党参补脾益气,(制)鳖甲化瘀软坚,重楼(蚤休)清热解毒,消肿止痛。臣以白术、黄芪、茯苓、薏苡仁、陈皮补脾益胃,菟丝子、枸杞子、熟地黄滋肝补肾,法半夏、鸡内金、谷芽、麦芽健胃消食,大黄、桃仁、土鳖虫活血化瘀,半枝莲清热解毒,佐以茯苓健脾利湿,三七、生牡蛎活血散结,柴胡、香附疏肝理气等^[7]。潘敏求特别注重肝积分期治疗,在早期阶段重在祛毒攻邪,兼以扶正;放化疗和手术治疗中重在扶正,兼以祛毒攻邪;中晚期阶段扶正攻毒并重^[8]。潘敏求治疗肝积用药旨在攻毒与扶正有机结合,根据病情攻补兼施,攻毒而不伤正,扶正而不助邪,做到有的放矢^[9]。

潘敏求治疗肝积的中药药性多以寒、温、平为主;药味多甘、苦、辛。用苦寒药白花蛇舌草、茵陈、重楼等清热解毒,保肝利胆;甘平药能补中益气,补脾益胃,滋补肝肾,并制约苦寒药不致攻毒而伤正气,例如,多用党参、黄芪、枸杞子、墨旱莲、鸡内金等。辛能散结通经,多用沉香、全蝎、莪术活血通脉,散结化瘀,宽中理气。潘敏求用药归经多归于脾、肝、胃、肺。《金

表 12 治疗肝积的新方组合

序列号	新方组合
1	木香-党参-重楼-白花蛇舌草
2	神曲-白扁豆-山药-白花蛇舌草
3	茵陈-大黄-栀子-白术
4	栀子-虎杖-白术-麦芽
5	黄芪-茯苓-沙参-香附-熟地黄-重楼
6	桃仁-丹参-菟丝子-柴胡-牡蛎-苏木
7	生地黄-玄参-当归-茯苓-白芍-重楼

匱要略》曰:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”《医宗必读·肾为先天本脾为后天本论》说:“有胃气则生,无胃气则死。”潘敏求在多年的临床实践中,特别重视在疏肝理气中补肝益脾,补脾益气,健脾和胃,其原因是肝积患者在放化疗当中多出现恶心、纳差、乏力、泄泻等不良反应。潘敏求强调要顾护脾胃正气,“留一分胃气,则留一分生机”,所以多用鸡内金、麦芽、谷芽、陈皮、薏苡仁、白术、茯苓、白芍等中药健脾和胃化湿。《黄帝内经》云:“肝生于左,肺藏于右。”《神灸经纶·中身经略》认为:“肋痛,有左右之分。左为肝,肝主血,右为肺,肺主气。”肝积患者若肝气上逆,肝火太旺则肺失肃降,耗伤肺阴引起右肋疼痛,心烦口苦、气血不足等症状,这与本研究调查的肝积患者临床症状分析结果一致,因此,潘敏求多用沙参、黄芪、麦冬、党参等补肝阴,清肺气。

高频单味药频次分析,潘敏求治疗肝积多用补虚药、清热药、理气药、化湿药、消食药、活血药为主。黄芪、白术、茯苓、甘草、重楼、党参、白花蛇舌草、陈皮、半枝莲、麦芽、香附、鸡内金、鳖甲、枸杞子、莪术这15味中药应是治疗肝积的核心单味药。

肝脾虚弱者,潘敏求处方中多用党参-黄芪、黄芪-白术、党参-白术、黄芪-陈皮等对药补益气血。古代医家认为“气滞则水停,水停则肿,肿则生毒”,常配伍重楼-黄芪、白花蛇舌草-黄芪、半枝莲-黄芪等对药行气利水、消肿止痛。脾胃不和者,加鸡内金-甘草、鸡内金-黄芪。肝肾阴虚者,配伍黄芪-枸杞子、甘草-枸杞子。配伍茯苓-香附、香附-黄芪等对药疏肝健脾理气。《素问·至真要大论》记载:“君一臣二,制之小也;君一臣三佐五,制之中也;君一臣三佐九,制之大也。”^[10]揭示了角药组方配伍治疗疑难疾病的重要作用。潘敏求常用黄芪-白术-茯苓健脾理气,扶正固本;用重楼-黄芪-党参、白花蛇舌草-党参-甘草,以达清热解毒同时补脾益气,祛毒而不伤正。鸡内金-甘

草-茯苓、鸡内金-黄芪-甘草角药配伍可健脾益气,消食和胃。

无监督的熵层次聚类分析的7首新方组合,依据潘敏求提倡的补益气血、调理脏腑、攻补兼施的治则,根据病情的发展情况,随证加减。例如,方1中的党参“补脾养胃,润肺生津,腱运中气”,配木香“治心腹一切气”以疏肝行气活血,助党参调理脏腑中气,臣以重楼、白花蛇舌草的苦寒之性,入肝脾经以达清热散瘀,消痈解毒之效。全方体现了潘敏求“健脾益气,清热解毒”的用药思想。方2中白花蛇舌草是苦寒之品,虽能清热解毒,但易伤脾胃,湿滞脾困,故配以神曲、白扁豆、山药等健脾消食之药补脾益胃,健脾祛湿。全方主治食积、纳差、脾虚之证。方3中茵陈,栀子入肝经与三焦经,重在清肝利胆,配以大黄活血凉血解毒,白术健脾益胃,燥湿利水,全方主治肝胆湿热证。方4中虎杖重在利湿退黄,活血通经止痛,清热解毒,有行气破血、攻诸肿毒,祛湿止痛之效,栀子除烦热,加强虎杖泻火解毒,散瘀止痛的功效,辅以白术,麦芽健脾

益胃,不致虎杖与栀子苦寒败胃,攻伐太过,全方达到扶正固本,祛邪解毒之效。方5中黄芪、沙参为益气养阴之要药,臣以熟地黄滋补肝肾,香附疏肝理气,重楼清热解毒,茯苓佐之健脾渗湿。全方寒热并用,调理脏腑,攻补兼施。方6中丹参气微寒,“禀天初冬寒水之气,破症除瘕,止烦满益气”配伍桃仁、苏木活血祛瘀止痛,牡蛎重在化瘀软坚,菟丝子具有滋补肝肾之功,能强化牡蛎滋补肝阴之效,合以柴胡一升一降,相辅相成,引经入肝。方7中的6味药旨在凉血滋阴解毒,如玄参、生地黄为凉血解毒,滋阴降火之佳品、肝藏血,当归重在滋补肝脾之血,调经止痛,与茯苓、白芍共奏柔肝止痛,凉血解毒,降火滋阴之效,配重楼加强清热解毒之功,全方主治肝脾阴虚血热之证。这7首新方虽遵循潘敏求的用药规律,但是实际疗效仍需要进一步的临床验证。

综上所述,中医传承辅助平台能比较准确地挖掘潘敏求的临床辨证的治则治法,对继承发扬潘敏求治疗肝积的学术思想以及新方配伍研究提供了有益的探索。

参考文献

- 1 于莉英. 基于温散法的肝积散抗肝纤维化的机理研究. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- 2 李茜. 中晚期原发性肝癌中医证候分析. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- 3 刘成海, 危北海, 姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.
- 4 中华人民共和国国家卫生计生委. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版). 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 114-126.
- 5 中国抗癌协会肝癌专业委员会(CSLC), 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO). 肝门部胆管癌规范化诊治专家共识(2015年版). 中国肝胆外科杂志, 2015, 21(8): 505-510.
- 6 曾普华, 潘敏求. 浅析潘敏求辨治恶性肿瘤的学术思想观. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1619-1622.
- 7 杜小艳. 潘敏求治疗原发性肝癌经验. 湖南中医杂志, 2014, 30(11): 23-25.
- 8 梁慧, 潘敏求. 潘敏求教授治疗肿瘤经验和学术思想总结. 湖南中医杂志, 2012, 28(2): 22-24.
- 9 潘博. 潘敏求主任医师治疗肝癌经验. 湖南中医杂志, 2010, 26(6): 33-35.
- 10 廉晓晓, 郭晓霞. 基于中医传承辅助平台分析姜良铎教授治疗积聚的用药规律. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 183-190.

Analyze Prescription Rules of Famous Doctor of Traditional Chinese Medicine Pan Min-qiu Treatment for Liver Accumulation

Pan Yu^{1,2}, Gong Hui^{3,4}, Xu Fei^{5,6}, Wu Fangfang², Jiang Yilan^{1,4}, Li Shunxiang^{5,6}

(1. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 10208, China; 2.

Engineering Lab for Endangered Medicinal Resources of Southwest China, Nanning 530023, China;

3. School of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

4. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Hunan Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China;

5. *School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410028, China;*

6. *Hunan Engineering Research Center of Bioactive Substance Discovery of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)*

Abstract: To deeply investigate the 151 herbal prescriptions of Pan Min-qiu in treatment of liver accumulation based on the traditional Chinese medicine inheritance support system software (TCMISS) that collecting and establishing a typical database. Four properties, five tastes, channel tropism, frequency count, Chinese herbal prescriptions rules and the new prescriptions were analyzed so as to dig out the prescription rules. There were 46 high frequency single herbs were screened by frequency analysis with a frequency more than 15. Then 15 high high frequency herbal combinations and 43 core drug combinations with a support more than 30% and confidence more than 90%, which were screened by association rules. Furthermore 7 new prescriptions with a relevancy equal to 8 and punishment equal to 2 that used by unsupervised hierarchical entropy clustering. It was found out that these drugs mainly had the effects of liver nourishing and soothing, soft-moist and dredging-tonifying, supporting right and dispelling evil, cooperating with the method of calming the liver and resolving hard lump according to the actual situation. It reflected the thought of treatment based on syndrome differentiation in Traditional Chinese Medicine, and embodied the treatment principles and methods of regulating viscera, tonifying qi and blood, attacking and tonifying simultaneously, and combining disease and syndrome.

Keywords: Pan Min-qiu, liver accumulation, heat-clearing and detoxicating, resolve stasis and soften hardness, regulating Qi and strengthening spleen, herbal prescription rules

(责任编辑: 闫 群, 责任译审: 钱灵姝)