

• 名医经验 •

国医大师刘尚义教授诊治胃癌用药特点的挖掘分析*

王镜辉¹, 杨柱², 唐东昕^{1,3△}, 罗莉¹, 李军²

(1. 贵阳中医学院第一附属医院, 贵州 贵阳 550002; 2. 贵阳中医学院, 贵州 贵阳 550002;
3. 中国中医科学院博士后科研流动站, 北京 100700)

摘要: **目的** 应用数据方法探讨刘尚义教授治疗胃癌的用药特点。**方法** 收集、整理刘尚义教授 2014 年 3 月至 2016 年 6 月期间治疗胃癌方剂, 录入中医传承辅助系统(V2.5), 进行关联规则、复杂系统熵聚类数据挖掘方法, 分析胃癌处方的组方规律及用药特点。**结果** 对筛选出的 248 例胃癌处方进行分析, 总结出常用中药, 演化得到核心组合 10 个, 新处方 5 个。**结论** 刘尚义教授诊治胃癌以鳖甲、莪术以软坚散结从本人入手, 配以清热养阴之品, 标本兼顾, 根据气血阴阳的偏颇选药配伍, 临床疗效显著。

关键词: 胃癌; 挖掘分析; 用药特点; 刘尚义

中图分类号: R249; R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)02-0085-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.02.020

刘尚义教授系国医大师, 全国名老中医药专家工作室指导老师, 全国第三、四、五批老中医药专家学术经验继承指导老师, 具有丰富的临床经验, 擅长内、外、妇、儿等各科疑难病症的治疗, 刘尚义教授对于肿瘤的诊疗, 采用“疡理诊瘤、疡法治瘤、疡药疗瘤”的学术思想^[1]。胃癌为我国常见的, 发病率第二, 死亡率第三的恶性肿瘤^[2]。本研究收集、整理刘尚义教授胃癌的用药经验、规律以及组方特点, 运用中医传承辅助系统软件进行数据挖掘, 分析总结了 248 例胃癌医案的用药特点, 让国医大师刘尚义教授学术精髓得到更加全面的继承和传播。

1 资料与方法

1.1 病案处方来源与筛选

2014 年 3 月至 2016 年 6 月期间, 刘尚义教授于贵州省中医院国医堂接诊胃癌患者 248 例。所有病例经手术或胃镜病理活检组织学确诊, 或由 CT、B 超临床诊断为胃癌。诊断标准:《中医诊断学》^[3],《中医内科学》^[4], NCCN Clinical Practice Guidelines in On-

cology(2015.V1): Gastric Cancer。

1.2 分析软件

“中医传承辅助平台(V2.5)”软件由中国中医科学院中药研究所提供^[5], 软件集关联规则、聚类算法、频次统计等算法功能于一身, 可用于名老中医处方的储存、分析及挖掘^[6-8]。

1.3 处方的录入与核对

将处理后的处方录入“中医传承辅助平台(V2.5)”。所有处方数据均由双人负责数据的审核, 确保数据的准确性。

1.4 数据分析

通过“中医传承辅助平台(V2.5)”软件中“数据分析”模块中的“组方规律”、“新方分析”功能, 进行用药规律分析。包括用药模式、规则分析、聚类分析等^[9-10]。

2 研究结果

2.1 常用药物频次分析

对 248 首方剂中包含的 93 味药物进行“频次统

* 基金项目: 国家自然科学基金(81460697); 贵州省科技支撑计划项目(黔科合 SY 字[2013]3026 号, [2014]3008-1 号, [2014]3026 号, [2015]3028-4, [2015]3028-5); 贵州省中医药管理局项目(QZYY-2014-041, 2014-019, 2015-007, 2015-009, 2015-028)

收稿日期: 2017-02-10

作者简介: 王镜辉(1987-), 男, 河南南阳人, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 中医药防治肿瘤的基础及临床。

△通信作者: 唐东昕, E-mail: dongxintang@sina.com

计”，并将药物按使用频次从高到低进行排序，出现频次较高的药物有莪术、醋鳖甲、冬凌草、玉竹、石斛等，出现频次前 20 位的药物见表 1。

表 1 胃癌处方中出现频次前 20 位的药物

序号	中药	频次	序号	中药	频次
1	莪术	239	11	桑葚	79
2	醋鳖甲	231	12	木香	74
3	冬凌草	210	13	猫爪草	69
4	玉竹	158	14	厚朴	51
5	石斛	149	15	苍术	49
6	葶草	116	16	徐长卿	44
7	酒黄连	114	17	川芎	41
8	吴茱萸	107	18	刘寄奴	38
9	蜈蚣	96	19	益智仁	36
10	黄精	82	20	槟榔	35

2.2 基于关联规则分析的方剂组方规律分析

表 2 显示，按药物组合出现的频次将药对由高到低排序。并对所得出的药对进行用药规则分析，支持度个数设为 124（50%，表示至少在 124 首方剂中出现），置信度设为 0.6，得到常用药对 26 个，并建立药物之间关联的网络展示图，见图 1。表 3 显示，分析上述所得药对的用药规则，其中关联规则的含义是：当出现->左侧药物时出现右侧药物的概率。

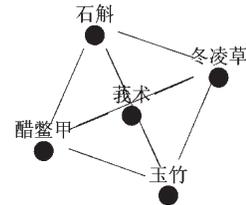


图 1 关联规则网络展示图(支持度 50%，置信度 0.6)

表 2 处方中高频次药物组合情况

序号	药物组合模式	频度	序号	药物组合模式	频度
1	莪术, 醋鳖甲	231	14	石斛, 莪术, 玉竹, 醋鳖甲	126
2	莪术, 冬凌草	216	15	石斛, 冬凌草	122
3	醋鳖甲, 冬凌草	204	16	玉竹, 冬凌草	122
4	莪术, 醋鳖甲, 冬凌草	192	17	石斛, 玉竹, 冬凌草	122
5	石斛, 玉竹	138	18	石斛, 莪术, 冬凌草	120
6	石斛, 莪术	134	19	石斛, 醋鳖甲, 冬凌草	120
7	石斛, 醋鳖甲	134	20	莪术, 玉竹, 冬凌草	120
8	莪术, 玉竹	132	21	玉竹, 醋鳖甲, 冬凌草	120
9	玉竹, 醋鳖甲	132	22	石斛, 莪术, 玉竹, 冬凌草	116
10	石斛, 莪术, 玉竹	128	23	石斛, 醋鳖甲, 玉竹, 冬凌草	116
11	石斛, 莪术, 醋鳖甲	128	24	石斛, 玉竹, 醋鳖甲, 冬凌草	116
12	石斛, 玉竹, 醋鳖甲	128	25	莪术, 玉竹, 醋鳖甲, 冬凌草	116
13	莪术, 玉竹, 醋鳖甲	128	26	石斛, 莪术, 玉竹, 醋鳖甲, 冬凌草	116

表 3 处方中药物组合关联规则(置信度大于 0.99, 支持度 ≥ 50%)

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
1	玉竹->石斛	1	13	莪术, 玉竹->醋鳖甲	1
2	石斛->玉竹	1	14	醋鳖甲, 冬凌草->莪术	1
3	醋鳖甲->莪术	1	15	莪术, 玉竹, 醋鳖甲->石斛	1
4	莪术, 玉竹->石斛	1	16	石斛, 玉竹, 醋鳖甲->莪术	1
5	石斛, 莪术->玉竹	1	17	石斛, 莪术, 玉竹->醋鳖甲	1
6	石斛, 醋鳖甲->莪术	1	18	玉竹, 醋鳖甲->石斛, 莪术	1
7	石斛, 莪术->醋鳖甲	1	19	石斛, 醋鳖甲->莪术, 玉竹	1
8	玉竹, 醋鳖甲->石斛	1	20	石斛, 莪术->玉竹, 醋鳖甲	1
9	石斛, 醋鳖甲->玉竹	1	21	莪术->醋鳖甲	0.99
10	玉竹, 冬凌草->石斛	1	22	冬凌草->莪术	0.99
11	石斛, 冬凌草->玉竹	1	23	莪术, 冬凌草->醋鳖甲	0.99
12	玉竹, 醋鳖甲->莪术	1			

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律分析及新方分析

根据本次统计的方剂数量,结合经验判断和不同参数提取数据的预读,选择相关系数为 10,惩罚系数

为 5 进行聚类分析,得到 126 味治疗胃癌中药两两之间的关联度,其中对关联系数在 0.0144 以上的 24 个药对进行列表。见表 4。

表 4 基于改进的互信息法的药物间关联度分析结果

序号	药对	关联系数	序号	药对	关联系数	序号	药对	关联系数
1	黄精-藿香	0.01994346	9	桑葚-藿香	0.01815147	17	黄精-刘寄奴	0.01584857
2	黄精-草豆蔻	0.01994346	10	桑葚-草豆蔻	0.01815147	18	黄精-熟地黄	0.01584769
3	黄精-柿蒂	0.01994346	11	桑葚-柿蒂	0.01815139	19	葶草-益智仁	0.01584571
4	黄精-苍术	0.01965603	12	黄精-淫羊藿	0.01777935	20	桑葚-苍术	0.01558338
5	黄精-厚朴	0.01965603	13	黄精-白鲜皮	0.01775589	21	桑葚-厚朴	0.01552628
6	桑葚-生地黄	0.01922561	14	黄精-猫爪草	0.016762616	22	桑葚-郁金	0.01444186
7	桑葚-淫羊藿	0.01909623	15	黄精-生地黄	0.01648452	23	桑葚-刘寄奴	0.01444186
8	桑葚-白鲜皮	0.01909394	16	黄精-丁香	0.01584987	24	桑葚-熟地黄	0.01444186

2.4 基于复杂系统熵聚类的核心组合及新处方分析

以改进互信息法的分析为基础,按照相关系数与惩罚系数的约束,通过无监督的熵层次聚类算法其有 10 个核心组合,见表 5。可进一步聚类得到 5 个新处方,见表 6。利用软件的网络展示功能,可直观地展现出核心组合之间的关系,见图 2。以及新药物之间关联的网络化展示,见图 3。

表 5 用于新方聚类的核心组合

序号	核心组合 1	核心组合 2
1	吴茱萸_黄精_石斛	黄精_木香_石斛
2	吴茱萸_桑葚_石斛	桑葚_木香_石斛
3	炙甘草_蜈蚣_徐长卿	炙甘草_蜈蚣_熟地黄
4	川芎_桑葚_酒黄连	桑葚_酒黄连_熟地黄
5	苍术_石斛_草豆蔻	苍术_草豆蔻_玉竹

表 6 基于熵层次聚类的治疗胃癌的新处方

序号	候选新处方
1	吴茱萸_黄精_石斛_木香
2	吴茱萸_桑葚_石斛_木香
3	炙甘草_蜈蚣_徐长卿_熟地黄
4	川芎_桑葚_酒黄连_熟地黄
5	苍术_石斛_草豆蔻_玉竹

3 讨论

刘尚义教授认为,胃癌的病因不外虚、痰、瘀、毒、郁,为局部标实,整体属虚之证。“在内之膜,犹如在内之肤”,对于胃肠道等空腔脏器可采用外疡科的方法进行诊疗。而“久病不愈,非痰则瘀”,肿瘤乃阴中之阳,而其中又复有阴阳,其阴基坚固难撼,阳毒

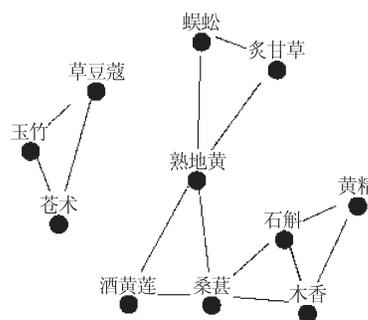


图 2 核心药物之间关系网络

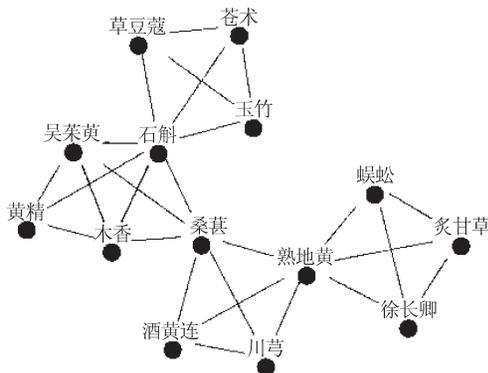


图 3 治疗胃癌的新方药网络

炽烈又灼津耗气,又提出“平衡阴阳,损有余,补不足,内外修制”的治疗原则。脾胃居中焦,为上下升降之枢纽,脾胃运化功能受损,气血生化乏源,正气渐虚,胃气衰败,升降失职,中焦壅滞,积久而成瘤块。对于早期患者以驱邪为主,中期宜托毒外出为佳,后期补益为主。对术后患者,以扶正固本治疗为主,宜用补脾胃,养气血之品。而放化疗后患者“阴虚于内,阳显于外”,应益气养阴,滋补肝肾,调和脾胃,以减轻放化疗毒副作用对机体的损伤,达到减毒增效的

目的。对无法手术及放化疗者,宜用软坚散结、扶正固本之品,改善患者症状,提高生存质量,延长生存期。以上均是引疡入瘤思想的灵活体现。

胃癌的形成与阳气不足、寒凝、气滞、痰凝、瘀毒、饮食等相关。而胃热阴虚,瘀毒蕴结为关键,这是由于:胃癌病程较长,气虚致血瘀,因虚而热,灼烧津液,蕴毒于内;刘尚义教授门诊病人多为手术、放化疗后病人,刘老认为放化疗属于“热毒”之邪,临床表现容易伤阴,另外,手术又耗气伤血,正虚不能胜邪,故临证时于软坚散结中配以养阴清热药,扶正祛邪,体现胃癌的“标本兼治”的治疗原理。莪术、醋鳖甲、冬凌草、玉竹、石斛、黄连、吴茱萸、蜈蚣、黄精、桑椹等,具有养阴清热,软坚散结等功效,为临床治疗胃癌经验方中的主要药物,充分验证了胃癌的发病机制,即脾胃亏虚基础上产生的气滞、血瘀、痰湿,瘀血内停、湿热蕴结等病理变化,是为邪实正虚之证。刘尚义自谓仲景门徒,临证治疗喜用经方化裁,对于胃癌的诊治,常应用含鳖甲、莪术的类似核心药物配伍组方,此二者为消积聚癥瘕之要药^[11-12],莪术善破气中血滞,研究证实,其对多条关键肿瘤信号通路具有调节作用^[13]。再加清热解毒药冬凌草、葎草,四药合用,君臣分明,相使有规,具消、清、补三法^[14]。同时有一定的防复发转移作用。加用黄连、吴茱萸、玉竹、石斛、黄精、桑椹等养阴清热之品,黄连、吴茱萸二药伍用,有辛开苦降,反佐之妙用。大量现代研究证实其抗肿瘤作用明确^[15]。

刘尚义教授提倡中西医结合,临证时遵循“疡理诊瘤,疡法治瘤,疡药疗瘤”的观点^[16-17]。胃癌术后放化疗后,患者常表现出余毒未清,正虚邪恋之象,故治疗当以益气养阴与清热解毒同用,扶正驱邪,体现了“阴阳双消、滋阴起亟”的哲学思想。其用药之妙在于切病,于病家体现的是确切的疗效,同时运用慢病守方的辩证思维,用之得心应手,内外兼修,极大地丰富了中医诊治胃癌的思想和方法。

参考文献:

[1] 杨柱,唐东昕,郭斌,等. 刘尚义治疗肿瘤用药经验数据挖掘分析[J]. 中医杂志,2016,57(19):1641-1645.

- [2] Chen W,Zheng R,Zhang S,et al. Annual report on status of cancer in China,2010[J]. Chin J of Cancer Res,2014,26(1):48-58.
- [3] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:196-199.
- [4] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:446-448.
- [5] 唐仕欢,申丹,卢朋,等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志,2015,30(2):329-331.
- [6] 郭位先,吴嘉瑞,张晓朦,等. 基于数据挖掘的国医大师颜正华含炒酸枣仁处方用药规律研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(1):62-65.
- [7] 杨雯晴,李运伦,丁学义,等. 基于数据挖掘的治疗头痛方剂药物规律分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(2):231-234.
- [8] 李鑫颀,贾振华,吴以岭. 数据挖掘方法在中医医案研究中的现状分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(1):封3-封4.
- [9] 李伟明,徐英. 张大宁治疗肾性血尿用药规律分析[J]. 山东中医杂志,2016,35(7):607-611.
- [10] 刘仁慧,康学,杨铮,等. 基于中医传承辅助系统分析李世增教授治疗咳嗽用药规律[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(12):244-247.
- [11] 唐广义,殷东风. 中医“积证”与现代恶性肿瘤的关系[J]. 中医杂志,2014,55(6):470-472.
- [12] 卫蓉,刘尚义. 刘尚义教授巧用对药抗肿瘤的体会[J]. 贵阳中医学院学报,2011,33(4):2-4.
- [13] 李宝石,夏宁俊,朱超林. 中药莪术对肿瘤相关信号通路影响研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(2):188-190.
- [14] 韩睿. 浅析刘尚义教授肿瘤治法之“阴阳双消、滋阴起亟”[J]. 中医药信息,2013,30(4):75-78.
- [15] 邱超,崔元璐,齐学洁,等. 黄连和吴茱萸配伍现代研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(4):582-587.
- [16] 唐东昕,杨柱,刘尚义. 刘尚义“引疡入瘤、从膜论治”学术观点在肿瘤诊治中的应用[J]. 中医杂志,2016,57(20):1732-1734.
- [17] 李燕,刘尚义. 国医大师刘尚义教授“膜病”理论分析[J]. 时珍国医国药,2016,27(4):977-979.

(编辑:徐建平)