

本文引用:侯公瑾,柏正平,潘敏求,蒋益兰,黄惠勇,曾普华.基于聚类分析探讨中医外治法治疗癌性疼痛用药规律[J].湖南中医药大学学报,2018,38(3):292-295.

基于聚类分析探讨中医外治法治疗癌性疼痛用药规律

侯公瑾¹,柏正平^{2*},潘敏求²,蒋益兰²,黄惠勇³,曾普华²

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南省中医药研究院,湖南长沙410006;
3.抗肿瘤中药创制技术湖南省工程研究中心,湖南长沙410006)

〔摘要〕目的 通过聚类分析技术采集近20年来在国内医学期刊上发表的有关中医外治法治疗癌性疼痛的处方,总结出目前中医外治法治疗癌性疼痛的处方用药规律。**方法** 通过网络检索1997~2017年收录在“中国知网”“维普”和“万方”数据库上有关中医外治法治疗癌性疼痛的中药组方,将符合要求的文献组方建立数据库,进行频数、药性统计及聚类分析。**结果** 统计有效处方146首,使用中药181味,使用频率最高中药主要为活血化瘀药、开窍药、祛风湿药,以温性药和辛味药最多,主要归经为肝、脾、心经,聚类分析可将中药分成六大类。**结论** 癌性疼痛中医外治法以活血化瘀,通络止痛为主,聚类分析其用药规律为临床使用提供了依据,为进一步明确其机制提供了中药研究目标。

〔关键词〕 癌性疼痛;中医外治;活血化瘀;通络止痛;聚类分析

〔中图分类号〕R273 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.03.015

Study on Medication Principles of External Treatment of Cancer Pain with Traditional Chinese Medicine Based on Cluster Analysis

HOU Gongjin¹, BAI Zhengping^{2*}, PAN Minqiu², JIANG Yilan², HUANG Huiyong³, ZENG Puhua²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 3. Hunan Engineering Research Center of Anti-tumor Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

〔Abstract〕 Objective To collect the prescription on external treatment of cancer pain with traditional Chinese medicine (TCM) of literature, published on domestic medical journals in recent 20 years, by cluster analysis method. **Methods** Prescriptions in literature from 1997 to 2017 by the database of CNKI, VIP, CBM on external treatment of cancer pain with TCM were searched, and a database of the literature that meets the inclusion criteria was established. The cluster analysis was used for frequency and medicinal property. **Results** The 146 prescriptions were analyzed including 181 TCM drugs. The most used kind of TCM drugs are Huoxue Huayu drug (activating blood and resolving stasis drug), Kaiqiao drug (awaking drug) and Qufengshi drug (expelling wind-damp drug). The hot and pungent drugs were mostly used. The channel tropism of TCM drugs focused on liver, spleen and heart. The TCM drugs can be divided into six clusters. **Conclusion** The mainly principle of external treatment of cancer pain with TCM are Huoxue Huayu drug (activating blood and resolving stasis drug), Tongluo Zhitong drug (dredging collaterals and relieving pain drug). This study will provide the basis for clinical use, and TCM research objectives for clarifying the mechanism of external treatment of cancer pain with TCM.

〔Keywords〕 cancer pain; external treatment of TCM; activating blood and resolving stasis; dredging collaterals and relieving pain; cluster analysis

〔收稿日期〕2017-10-30

〔基金项目〕湖南省科技厅重点研发项目(2016SK2051);抗肿瘤中药创制技术湖南省工程研究中心专项基金。

〔作者简介〕侯公瑾,男,在读博士研究生,从事中医药抗肿瘤外治法研究。

〔通讯作者〕* 柏正平,男,主任医师,博士研究生导师,E-mail: bzp121@163.com。

癌性疼痛是很多中晚期患者常见的并发症之一,特别是晚期癌症患者,由于癌性疼痛导致的食欲、睡眠质量下降,加重病情恶化,严重影响病人的生存质量。在最近的一项 Meta 分析显示:2005 年~2014 年间发表的研究中,超过一半的肿瘤患者接受过止痛治疗,其中三分之二为晚期转移性患者^[1]。目前临床治疗癌性疼痛有效的止痛方法是按照世界卫生组织所推荐的三阶梯治疗方案,但即使是阿片类药物其有效率也约为 60%,但其中 90% 的患者存在不同程度的不良反应,如胃肠反应、便秘、成瘾性等^[2]。中医外治法治疗癌性疼痛是自古以来临床中广泛应用的治疗方法,将中药有效成分通过体表吸收以达到镇痛效果,同时还能避免胃肠道刺激、药物依赖等副反应。研究团队检索了 1997~2017 年现代医学期刊文献中运用中医外治法治疗癌性疼痛的组方,运用聚类分析探索其组方用药规律,以期临床合理、准确运用中医外治法治疗癌性疼痛提供依据,为其进一步的中药药理、机制研究及中医外治法创新提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献来源

通过计算机检索“中国知网”“维普”和“万方”数据库中的中文文献,检索年限 1997~2017 年;检索词:“中医外治”“散”“膏”“贴”和“癌性疼痛”“癌痛”。

1.2 选择标准

1.2.1 纳入标准 选择内容为中医外治法治疗癌性疼痛的相关文献,研究病例确诊为恶性肿瘤,疼痛数字分级法(NRS)评分 ≥ 3 分,药物为中药复方有具体中药组方,剂型包括膏药、散剂、贴敷剂、巴布剂等的文献。

1.2.2 排除标准 (1)治疗方法为内服、吸入等方式的文献;(2)中药组方名字及组方用药重复的文献;(3)中药组方中包含民族药物组成的文献;(4)组方药物组成为单味中药或中药提取物的文献。

1.2.3 中药名称的预处理 根据《中国药典》(2015 版)^[3]中对文献中出现的中药名称进行统一规范,如:白矾统一为明矾,番木鳖统一为马钱子,玄胡、元胡统一为延胡索等。将中药参照《中药学》^[4]进行分类。

1.2.4 数据库的建立 将获得的中医外治法治疗癌性疼痛的文献信息进行编号,将文献中的组方用药信息采用 Excel 软件进行数据录入。将所用到的中药进行量化处理,符合为 1,不符合标记为 0;统计完所有文献数据后,另建数据库进行转置处理,整理所有使用到的中药信息,将四气五味、归经信息进行量化处理,符合为 1,不符合标记为 0。并由两名研究人员进行数据库的信息校对工作,以保证数据录入的准确性。

1.3 统计方法

将建立的 Excel 数据导入 SPSS 19.0 软件,通过统计描述计算所有使用到的中药出现频次以及所有中药四气五味、归经信息;通过系统聚类方法,选用 Ward 联接将所有中药进行聚类分析。

2 结果

2.1 药物统计

经网络初次检索文献 1 533 篇,符合纳入标准文献 223 篇,经排除 77 篇,有效文献共计 146 篇,使用处方共计 146 首,使用到中药共计 181 味,所有中药出现频次共计 1 345 次,平均每张处方含 9.21 味中药,平均每味中药出现 7.43 次。使用频次前 21 位的中药及频次如下:冰片(91)、乳香(86)、没药(78)、延胡索(49)、川乌(47)、马钱子(39)、蟾酥(37)、血竭(35)、南星(33)、大黄(32)、全蝎(30)、莪术(30)、细辛(30)、麝香(25)、草乌(24)、蜈蚣(21)、红花(21)、丹参(20)、三棱(17)、丁香(17)、雄黄(17)。

将 181 味中药按《中药学》进行分类,共包含 19 大类药物,其中使用最多的是活血化瘀药、开窍药、清热药,各类药物出现频次及包含味数见表 1。

表 1 癌性疼痛中医外治治疗药物类别表

中药分类	频次	味数	中药分类	频次	味数
活血化瘀	472	26	解表	48	6
开窍	128	4	理气	29	12
清热	110	26	止血	20	4
祛风湿	93	15	消食	12	4
化痰止咳平喘	88	13	收涩	9	4
攻毒杀虫止痒	79	9	利水渗湿	8	6
平肝息风	68	9	安神	5	3
温里	65	9	拔毒化腐生肌	4	2
补虚	54	20	化湿	2	1
泻下	51	8			

根据《中药学》统计药物四气五味和归经信息, 中医外治法治疗癌性疼痛的药物以温性药和辛味药最多, 归经主要为肝、脾、心经, 结果见图1-3。

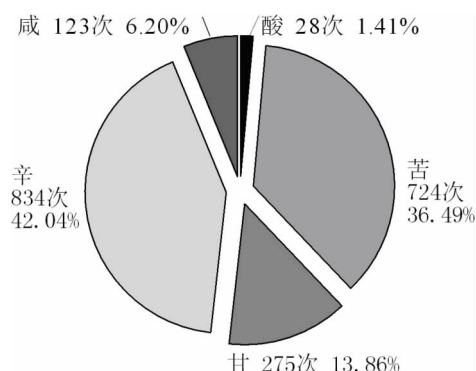


图1 癌性疼痛中医外治治疗中药五味统计

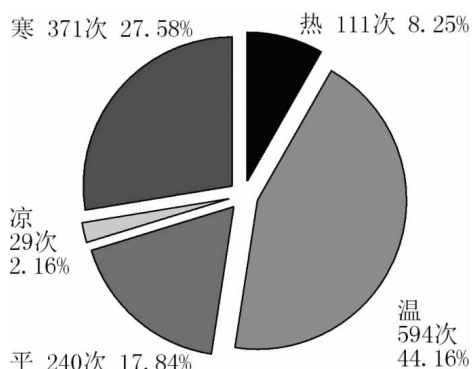


图2 癌性疼痛中医外治治疗中药四气的统计

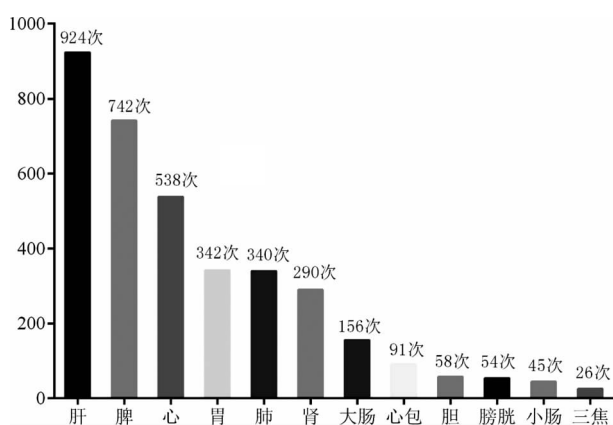


图3 癌性疼痛中医外治治疗中药归经的统计

2.2 基于系统聚类分析的用药规律分析

对频数大于 15 的 26 味中药采用系统聚类 ward 联接分析得出图 4 结果, 根据结果及中医内科临床知识, 可将 26 味中药大致分为 6 类, 具体为: (1)乳香、没药; (2)冰片; (3)细辛、南星、川乌、草乌; (4)马钱子、蟾酥、全蝎、蜈蚣、麝香、雄黄; (5)延胡索、三棱、莪术; (6)红花、丹参、三七、血竭、穿山甲、土鳖虫、大黄、半夏、姜黄、丁香。

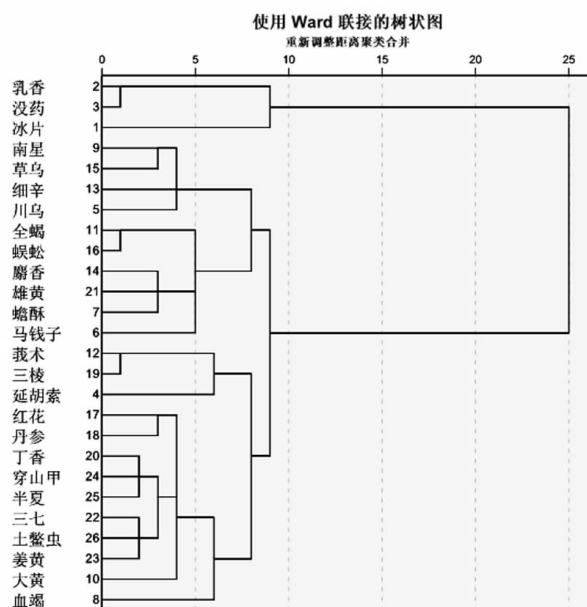


图4 癌性疼痛中医外治治疗中药聚类分析树状图

3 讨论

中医学认为, 肿瘤多属阴寒之邪, “阴成形”, 而癌性疼痛的产生多为癌毒、瘀血、寒痰等病理产物互为因果, 导致脏腑亏虚, 阴寒凝滞, 阳气不达, 气血不畅, 经络痹阻而产生“不通则痛”, 所以脏腑亏虚、寒痰冷积、痰瘀毒结是癌痛发生的内因。治法上, 外治法同内治法相似, 都是采用活血化瘀、散寒止痛为法, 正如清代吴尚先在《理渝骈文》中所言: “外治之理即内治之理, 外治之药亦即内治之药, 所不同者法耳, 医理药性无二”。根据对中医外治法治疗癌性疼痛的用药分析发现, 用药最多的为活血化瘀药、开窍药、祛风湿药。如图 1-2 所示, 治疗癌性疼痛的中药药性多为辛温之剂, 辛味药有发散解表、行气行血作用, 即辛散, 在统计的所有中药中, 活血化瘀药、开窍药、祛风湿药、化痰药、理气药、清热药多具辛味, 而活血化瘀药的种类和频次都是最多的, 这也与临床治疗癌性疼痛采用活血化瘀、疏通经络、解毒散结、通络止痛相一致。图 3 所示, 治疗癌性疼痛的中药归经多属肝、脾、心, 而主要体现在气机调节和血液运行方面。心藏神, 肝主疏泄, 疼痛病机多为气机壅塞不通而发疼痛, 气机的通畅依赖心的主宰与肝气的条达; 心主血脉, 肝藏血, 脾主统血, 血液的运行与肝脾心密切相关, 血溢脉外, 则成瘀血, 瘀血阻络, 则发痛症。

根据图 4 的结果, 可以初步发现 146 首中药方中用药规律。第一类乳香、没药为活血化瘀经典药对。《本草纲目》记载“乳香活血, 没药散血, 皆能止痛

消肿、生肌,故二药每每相兼而用”,现代药理研究发现乳香、没药主要通过含有的挥发油达到止痛的作用^[5]。第二类冰片的使用频次最多,其功效为醒脑开窍、清热止痛、去腐生肌。清·汪绂的《医林纂要》言:“冰片……,性走而不守,亦能生肌止痛。”冰片在外用药中的作用主要是作为透皮剂促进药物吸收,同时具有一定的抗炎镇痛作用。冰片中的有效成分为龙脑,朱健平等^[6]通过家兔在体试验证实龙脑能使水杨酸经皮吸收增加,而在人体皮肤苍白试验证明龙脑能提高醋酸曲安奈松的生物利用度。孙晓萍等^[7]通过大鼠炎症模型实验显示冰片能明显抑制大鼠足部肿胀和疼痛程度。第三类川乌与草乌皆辛热有毒,均能散寒止痛,通过其含有的乌头碱能够迅速作用于局部脊神经,进而产生麻痹脊髓后脚的作用,阻断疼痛向中枢传导的感觉通路^[8]。细辛中含有的挥发油不仅有透皮剂效果,还可作用于中枢神经系统而止痛。天南星也具有明显的镇静止痛作用,其中天南星生品、果实、制品的镇痛效果最佳^[9]。第四类多为动物类药,全蝎、蜈蚣为虫类药物中能息风、镇痉、止痛、散结之要药;蟾酥具有良好的止痛作用,历代医家将其作为麻醉药物之一,内服或外用于手术前局部麻醉,蟾酥能直接抑制神经纤维动作电位的形成、传导,产生神经阻滞麻醉作用^[10]。马钱子碱及其氮氧化物能抑制大鼠的前列腺素 E(PGE)、5-羟色胺(5-HT)等致痛物质的释放,对感觉神经末梢可能有麻痹作用,同时可增加脑功能区脑啡肽的含量^[11]。第五、六类药多为活血化瘀类药物,三棱、莪术均具破血祛瘀、行气消积、止痛之功。延胡索“能行血中气滞,气中血滞,故专治一身上下诸痛”,其含有的多种制剂具有明显镇痛、镇静和催眠作用,延胡索总碱镇痛作用约为吗啡的 60%^[12]。

临床上中医外治法能有效缓解轻度癌性疼痛,显著改善患者的睡眠质量,提高镇痛满意度和治疗满意度;联合吗啡治疗中重度癌性疼痛,能减少即释吗啡的用量,减少爆发痛次数,提高睡眠质量和治疗

满意度,从而改善患者的生存质量^[13]。通过对癌性疼痛中医外治法组方用药规律的探索,可以体现其活血化瘀、通络止痛的基本治法,佐以清热解毒、攻毒散结等治疗^[14]。在外用药中,增加辛温类药物的使用,以其透皮效果更佳,使有效成分更多进入体内。中药止痛的临床疗效及药理作用已有较多报道,而具体的中医外治法组方药物的有效成分,及其药代动力学、机制等仍需进一步研究。

参考文献:

- [1] VAN M H, HOCHSTENBACH L M, JOOSTEN B E, et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Pain Symptom Manage, 2016,51(6):1070-1090.
- [2] 王 昆,谢广茹.临床癌症疼痛治疗学[M].北京:人民军医出版社,2003:2-18.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药出版社,2015.
- [4] 高学敏.中药学[M].北京:中国医药出版社,2017.
- [5] 郑抗生,冯年平,陈 佳,等.乳香没药的提取工艺及其提取物的镇痛作用[J].中成药,2004,26(11):956-958.
- [6] 朱健平,王宗锐,吴宋夏.龙脑促进药物经皮渗透作用的研究[J].中国药理学杂志,1999,34(2):32-34.
- [7] 孙晓萍,欧立娟,宓穗卿,等.冰片抗炎镇痛作用的实验研究[J].中药新药与临床药理,2007,18(5):353-354.
- [8] 郑 平.乌头碱镇痛作用部位及其与中枢去甲肾上腺素能系统的关系[J].中国药理学通报,1988,9(6):481.
- [9] 刘 纯,石莉萍,焦淑萍.天南星及炮制品镇痛作用与毒性相关性的实验观察[J].北华大学学报,2001,2(6):495-496.
- [10] 陈瀛澜,郝艳艳,郭夫江,等.蟾酥化学成分及药理活性研究进展[J].中草药,2017,12(48):2579-2588.
- [11] 崔 姣,许惠琴,陶玉茜.马钱子碱透皮贴剂镇痛实验研究及对大鼠脑啡肽含量的影响[J].湖南中医药大学学报,2015,35(5):7-9.
- [12] 郝继亭.延胡索的药理研究[N].中国医药报,2001-12-06(006).
- [13] 王华伟,齐 创,喻 明,等.中药止痛贴外用治疗及联合吗啡治疗 84 例癌症疼痛的临床研究[J].辽宁中医杂志,2014,41(6):1187-1189.
- [14] 简小兰,蒋益兰,曾 瀚,等.蒋益兰教授从脏腑经络辨证论治乳腺癌经验探析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(4):387-389.

(本文编辑 贺慧娥)