

·数字中医药·

本文引用:唐众,凌洁,刘丽芳,刘德果.刘丽芳教授治疗乳腺增生症用药规律研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):893-897.

刘丽芳教授治疗乳腺增生症用药规律研究

唐众,凌洁,刘丽芳*,刘德果
(湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410008)

〔摘要〕目的 总结刘丽芳教授诊疗乳腺增生症的临床用药经验并归纳探讨其遣方用药规律。方法 收集并整理刘丽芳教授临床辨证论治乳腺增生症处方,进行勘误后建立乳腺增生症遣方用药数据库,于数据库基础上运用软件集成数据挖掘方法,对所选处方进行用药频次统计、用药模式及配伍关联规则分析。结果 共纳入门诊病历处方197份,总用药频次为3349次,共使用61味药,17味核心药物,其中药物出现频次以理气药及活血药为主,处方中所出现药物归经分布多为肝、脾、心、肾等经,按出现频数四气分布依次为温、凉、寒、平,五味分布依次为苦、辛、甘;确定药物之间关联规则,进行统计分析后获得用药规律(模式)24条(其中对药模式19条,3味药模式5条),并得到新处方3个。结论 刘丽芳教授治疗乳腺增生症以辨证论治为基础,所采用药物以理气活血药、化痰散结药、养血健脾药为主,兼顾患者体质,注重整体审察,并辅之行气活血、化痰散结、养血健脾等治法,将病证结合贯穿于治疗的全过程。

〔关键词〕 乳腺增生;关联规则;刘丽芳;数据挖掘;组方规律

〔中图分类号〕 R271.4;R655.8

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.07.023

Research on Professor LIU Lifang's Medication Rules in the Treatment of Mammary Gland Hyperplasia

TANG Zhong, LING Jie, LIU Lifang*, LIU Deguo

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410008, China)

〔Abstract〕 Objective To summarize the clinical medication experience of Professor LIU Lifang in the diagnosis and treatment of mammary gland hyperplasia and to explore her medication rules. **Methods** Professor LIU Lifang's clinical prescriptions due to syndrome differentiation and treatment in mammary gland hyperplasia were collected and organized. After the errata, a database of prescriptions for mammary gland hyperplasia was established. Based on the database, software integration and data mining methods were used to calculate the medication frequency of selected prescriptions, and analyze the medication mode and compatibility association rules. **Results** Through the analysis of 197 outpatient prescriptions, the total frequency of medication was 3,349 times. A total of 61 Chinese medicinal materials (CMM) and 17 core CMM were used. According to the frequency of CMM, those for regulating Qi and activating blood were frequently used. The distribution of drug return is mostly liver, spleen, heart, kidney, etc. The CMM in the prescriptions mainly enter the liver, spleen, heart and kidney channels, The distribution of four natures is warm, cool, cold and flat according to the frequency of occurrence, while the distribution of five flavors is bitter, pungent and sweet. Association rules were determined, and after the statistical analysis, 24 rules of medication (mode) were obtained (among which, 19 were 2-drug modes, 5 were 3-drug modes), and 3 new prescriptions were determined. **Conclusion** Professor LIU Lifang treats mammary gland hyperplasia based on syndrome differentiation and treatment. The CMM

〔收稿日期〕 2019-03-21

〔基金项目〕 国家自然科学基金资助项目(81473680)。

〔作者简介〕 唐众,女,硕士,主治医师,研究方向:乳腺疾病综合诊疗。

〔通讯作者〕* 刘丽芳,女,博士研究生导师,主任医师,E-mail:407902239@qq.com。

used are mainly for regulating Qi and activating blood, dissipating phlegm and resolving masses, as well as nourishing blood and invigorating spleen, taking the patient's constitution into account and paying attention to the overall examination. And supplemented methods like regulating Qi and invigorating blood, dissipating phlegm and resolving masses, as well as nourishing blood and invigorating spleen, with the integration of disease and syndrome throughout the entire process of the treatment for mammary gland hyperplasia.

[**Keywords**] mammary gland hyperplasia; association rules; LIU Lifang; data mining; medication rules

乳腺增生症属中医学“乳癖”范畴^[1],是女性最常见的乳房疾病,其发病率占乳腺疾病的首位,好发于30~50岁的女性,近年来,该病发病率呈逐年上升的趋势,也越来越低龄化^[2]。本病存在一定的癌变倾向,其恶变的危险性比正常女性高2~4倍^[3],所以对本病应提高警惕,早诊断,早治疗^[4]。刘丽芳教授为湖南省乳腺病学科带头人,从事乳腺疾病的中西医结合治疗及研究多年,年平均诊治门诊及住院患者达万人之多。刘丽芳教授基于中医基础理论从整体观念出发进行辨证论治,以内治外治、汤药针剂等途径对乳腺增生症患者进行综合治疗,积累了丰富的临床经验,对乳腺增生症的病因病机认识较全面,取得了显著的临床疗效,故研究组以中医传承辅助平台(V2.5)为分析工具,对刘丽芳教授治疗乳腺增生症患者处方进行分析整理,以规则分析为核心算法,确定其用药模式及规则,以总结其临床经验及临床遣方用药规律。

1 资料与方法

1.1 临床资料收集

本研究的病历资料来源于刘丽芳教授于2018年7月至2019年1月在湖南中医药大学第一附属医院诊治乳腺增生症患者的门诊病历,纳入病例经治疗后均取得较好的临床疗效,3个月后随访病情未见复发或进展。在收集的197例门诊处方中,全部为女性患者,年龄12~74岁,中位年龄35.3岁。

1.2 处方录入及数据库建立

处方录入及数据库的建立第一步为排除错误信息,同时应规范药物名称,防止所纳入研究的处方药物由于异名、炮制名称、处方名的相异而对分析结果形成误差,在经过排除错误、数据准确无误的基础上,对刘丽芳教授治疗乳腺增生症的处方药物名称进行统一规范,并以2015版《中华人民共和国药典》^[5]的药物名称为标准,同时参考《中药学》第6版^[6]规划教材作为补充,并对处方药物的功用、性味、药名、异名、归经、毒性等整理备用。表1为部分处方药物的

规范化名称,将整理规范后的处方用药数据录入中医传承辅助平台并由2名研究人员进行核对,确保数据的准确性及可靠性。

表1 部分处方药物的规范化名称

编号	标准中药名称	处方名或别名
1	牛膝	川牛膝、怀牛膝
2	麦冬	麦门冬、沿阶草
3	鹿茸	鹿角胶、鹿角、鹿角霜

除上述数据外,将乳腺增生症患者的一般资料、中医证型、相关辅助检查等资料整理记录,以备查验。

1.3 数据分析

研究组运用中医传承辅助平台“数据分析”模块的“方剂分析”,点击“数据查询”功能^[7],按刘丽芳教授治疗乳腺增生症处方共197份。选取“数据分析”,对处方中的药物出现频次、归经、四气五味、用药规律等进行分析(包括聚类分析、提取组合、网络化展示等),并选取“新方分析”获得新处方。本研究所采用的统计方法为中医传承辅助平台内含的数据挖掘算法,主要为关联规则apriori算法及复杂系统熵聚类^[8]。

2 结果

2.1 用药频数统计

对刘丽芳教授治疗乳腺增生症处方中的药物进行频数统计,共计36首方剂纳入,总用药频次为3349次,共使用61味药,17味核心药物。对标准数据库集进行用药频数统计,将出现频次小于50次(约30%)的药物剔除,使用频次在50以上的中药共计29味,其中理气类药物11味(占37.93%),活血类药物7味(占24.13%),补益类药物6味(占20.68%),化痰散结类药物4味(占13.79%),活血化痰类药物1味(占3.44%)。具体见表2。

2.2 药物归经及性味分布

处方中药物归经主要分布在肝经、脾经、心经以及肾经(见表3);药物四气排序依次为温、凉、寒、平

(见表4);药物五味排序依次主要为苦、辛、甘、咸、酸(见表5)。

表2 197例处方的药物使用频数统计(≥50次)

序号	中药	频数	序号	中药	频数
1	柴胡	182	16	青皮	62
2	当归	161	17	淫羊藿	62
3	白芍	124	18	川芎	60
4	香附	107	19	白术	60
5	茯苓	96	20	鸡内金	58
6	郁金	94	21	赤芍	57
7	甘草	92	22	莪术	57
8	浙贝母	85	23	王不留行	56
9	瓜蒌	77	24	牡蛎	56
10	夏枯草	75	25	山药	55
11	穿山甲	70	26	薏苡仁	54
12	丹参	67	27	枳壳	52
13	陈皮	67	28	半夏	51
14	海藻	65	29	山慈菇	50
15	延胡索	63			

表3 197例处方的药物归经分布情况

归经	频数
肝	2 341
脾	1 217
心	825
肾	734
胃	707
肺	701
胆	571
胆	545
三焦	177
大肠	90
心包	71
膀胱	63
小肠	55

表4 197例处方的药物四气分布情况

四气名称	频数
温	943
凉	736
寒	577
平	541
热	63

2.3 药物组合及用药关联规则分析

研究组利用软件中关联规则挖掘模块,设置支持度数量为20,取置信度为0.9,并依次以药物组合频数排序,居前3位者为“柴胡-当归”“柴胡-白芍”“柴胡-香附”,结果中频数≥50次的药物组合有24

表5 197例处方的药物五味分布情况

五味名称	频数
苦	1 826
辛	1 294
甘	1 057
咸	386
酸	249
淡	117
涩	24

对(见表6);继续利用规则分析模块,取置信度为0.9,排除重复项,得到关联规则药对11个(置信度≥0.9)。具体见图1、表7。

表6 197例处方出现频数≥50次的药物组合

序号	药物组合	频数	序号	药物组合	频数
1	柴胡、当归	157	13	柴胡、当归、香附	61
2	柴胡、白芍	115	14	茯苓、柴胡	60
3	柴胡、香附	98	15	当归、浙贝母	58
4	当归、白芍	95	16	柴胡、当归、茯苓	57
5	柴胡、白芍、当归	91	17	柴胡、穿山甲	55
6	柴胡、郁金	82	18	柴胡、丹参	54
7	柴胡、浙贝母	76	19	柴胡、陈皮	54
8	当归、香附	72	20	柴胡、当归、甘草	53
9	柴胡、瓜蒌	67	21	当归、郁金	52
10	柴胡、穿山甲	63	22	当归、夏枯草	51
11	甘草、柴胡	62	23	当归、丹参	50
12	柴胡、香附、白芍	61	24	白芍、香附	50

表7 197例处方药物关联规则分析(置信度>0.9)

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
1	柴胡→甘草	0.927 44	7	当归、白芍→柴胡	0.947 33
2	柴胡→香附	0.965 74	8	柴胡、当归→白芍	0.987 01
3	柴胡→丹参	0.947 83	9	柴胡→夏枯草	0.943 81
4	白芍→柴胡	0.954 73	10	黄芪、当归→白术	0.908 95
5	柴胡、白芍→香附	0.941 35	11	当归、茯苓→柴胡	0.914 73
6	柴胡、当归→香附	0.985 57			

2.4 基于无监督熵层次聚类的新处方规则

研究组继续采用软件中新方分析模块,将条件相关度设置为8,条件惩罚度设置为8,并基于上述处方核心药物组合,进行无监督熵层次聚类分析,得到刘丽芳教授治疗乳腺增生症的核心用药处方规则6个(见表8),同时作进一步分析,得到刘丽芳教授治疗乳腺增生症的新处方规则3个(见表9)。

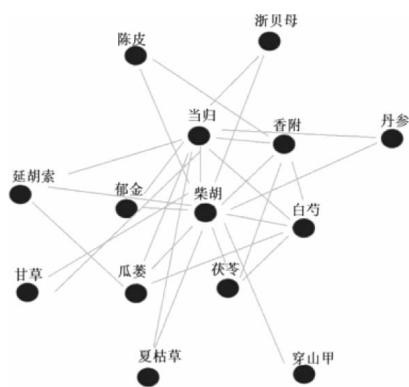


图1 刘丽芳教授治疗乳腺增生症常用药对网络图

表8 刘丽芳教授治疗乳腺增生症核心药物组合

序号	核心药物组合
1	浙贝母、瓜蒌、郁金
2	牡蛎、海藻、夏枯草、半夏
3	柴胡、陈皮、香附、延胡索
4	赤芍、穿山甲、莪术、青皮
5	白芍、半夏、柴胡
6	当归、郁金、柴胡

表9 基于无监督熵层次聚类的刘丽芳教授治疗乳腺增生症新处方

序号	新处方药物组合
1	浙贝母、半夏、瓜蒌、郁金、香附
2	穿山甲、海藻、夏枯草、牡蛎、莪术
3	川芎、延胡索、香附、青皮

3 讨论

刘丽芳教授经过多年的临床实践,积累了丰厚的治疗乳腺增生症的用药经验,对乳腺增生症的发生发展、病因病机等亦有深刻独到的见解。刘丽芳教授认为:乳腺增生症其病位在乳房,与肝、肾、脾等脏相关,其发病多由情志不畅或思虑过度,导致肝失疏泄,气机不畅,气滞血瘀或肝脾不和,痰气凝结而发生。明清时期外科大家陈实功有云:“夫乳病者,乳房阳明胃经所司,乳头厥阴肝经所属……厚味饮食,暴怒,肝火妄动结肝者,又郁怒伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得志者,致经络痞满,聚结成核。”肝主疏泄,喜条达而恶抑郁,肝气条达,则气血调畅,经络通利,反之则肝郁气结。在本病的治疗上刘丽芳教授多运用理气活血之药物,辅之以化痰散结类、养血健脾类药物,并基于患者体质、辨证以及兼证,个体化搭配滋阴类、补阳类、安神类药物,最终取得病证结合、标本同治的效果,正符合了《中医临床备要》对乳腺增生症的治法论述:“肝脾失调,气滞

痰结所致。”肝气犯脾,脾失健运,痰浊内生,结聚乳络成块;再者,叶天士在其论著记载:“女子以肝为先天”,女性以血为本,行经耗血,妊娠血聚养胎,分娩出血,以致女子有余于气而不足于血^[9-11],故刘丽芳教授治疗乳腺增生症以理气活血、化痰散结、养血健脾等为治疗原则。现综合刘丽芳教授治疗乳腺增生症处方用药数据挖掘结果,将其用药经验具体论述如下:

通过对刘丽芳教授治疗乳腺增生症的处方数据挖掘发现,刘丽芳教授治疗乳腺增生症使用频数最高的为理气活血类药物,如柴胡、香附、青皮、当归、川芎等,其次为化痰散结类药及养血健脾药,其中又以柴胡使用次数最多,明代李时珍称其为“乃气病之总司,妇科之主帅”。据柴胡最新研究进展^[12-14]提示其可促进相关激素在肝脏的新陈代谢,缓解相关激素对乳腺腺体的持续刺激;柴胡亦可对体内的内分泌进行调节,尤其是其可刺激分泌促黄体生成素,提高黄体的活跃度,抑制胶原纤维等生成,最终使乳腺增生组织消失。因此理气类药物可作为治疗乳腺增生症的常用药。刘丽芳教授治疗乳腺增生症除使用理气类药物外,多辅以活血、化痰散结、养血健脾等药物,以期患者冲任平衡、气血畅达充沛以达扶正祛邪之功。故刘丽芳教授治疗乳腺增生症常以逍遥散(柴胡、当归、白芍、茯苓、白术、甘草)作为基础方进行加减。

刘丽芳教授治疗乳腺增生症处方药物的四气分布主要为温、凉、寒、平,五味分布主要为苦、辛、甘,主要归经分布为肝、脾、心、肾。活血药多性温,补血益气药多性平;辛“能行能散”,可行气疏肝、活血化瘀;苦“能泄能燥能坚”,能燥湿化痰、软坚散结;甘“能补能和能缓”,以养血柔肝、健脾益气;乳腺增生发病与肝、脾、肾关系密切,女子以血为本,以肝为先天,心主血脉,诸血皆属于心,血液循环,虽由心所主持,但与肝、脾有密切关系,肝主藏血,调节血量,脾主统血,运行水谷精微化生血液,为后天之本;肾主骨生髓,为先天之本,同时肾藏精,精血同源并互相滋生。由此可见,药物性味、归经分析的结果与中医学的认识一致^[15]。

刘丽芳教授认为:乳腺增生症的基本病机为肝郁气滞,冲任失调,此病机可存在于乳腺增生症发生发展的全过程。《格致余论》有云:“气病则乳病”,凸显了气机在乳房疾病发生发展中的重要地位^[7]。肝

脏为将军之官,主一身之气机,肝藏血,与机体器官的气血运行密切相关^[8]。肝脏最喜气机舒畅恶气机抑滞,肝气抑郁,气机失畅通,影响脾胃二脏的运化水谷津液功能,痰浊内生;痰浊气滞留于乳房,阻滞经络,最终导致乳腺增生症的发生^[9]。《素问·生气通天大论》论述:“足厥阴之脉,挟胃属肝上贯膈,布胁肋,斜上行至乳下。”故而刘丽芳教授在治疗本病时,多选择入肝经的理气药物为主,如:柴胡、陈皮等,与本研究的结果一致。

在本研究中,对刘丽芳教授治疗乳腺增生症用药规律进行分析,采用的研究方法更加注重药物之间的关联性,对出现频数较低但相关性较高的药物组合进行更加深入的分析,得到了治疗乳腺增生症的隐性用药规律,用该方法获得的新处方可进行进一步的研究。经数据挖掘后发现,刘丽芳教授治疗乳腺增生症的常用药对有“柴胡-白芍”“柴胡-香附”“柴胡-当归”“当归-白芍”等;而其中药对常符合中药七情中的相须、相使的关系,其中经典药对如柴胡-白芍、柴胡-当归,柴胡可疏肝解郁,白芍、当归有补血活血、柔肝止痛之功,三者合用可畅达气机,疏泄肝郁,同时生血有功,使心有所主,肝有所藏,体现了肝体阴而用阳的生理特点;再如药对“柴胡-香附”“当归-白芍”,柴胡与香附共奏疏肝解郁,调经止痛,当归与白芍合用起养血柔肝、调理冲任,同时相须为用可明显加强药物效力。刘丽芳教授治疗乳腺增生症处方用药处处体现出上述整体审察、辨证论治的特点。

本研究基于数据挖掘对刘丽芳教授治疗乳腺增生症的处方进行分析,对其用药规律进行了初步的归纳总结,为刘丽芳教授治疗乳腺增生症的临床经验与传承提供了参考。鉴于人群体质、生活条件、社会环境的相异导致的病因病机差别,因此关于刘丽芳教授治疗乳腺增生症各个证型用药规律需继续深入挖掘。且数据量有限,其数据挖掘的方法亦存在其局限性,由本软件获得的治疗乳腺增生症核心药

物组合及新方需再深一步的结合中医药的理论与实践进行综合评价与分析,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

- [1] 马薇,金泉秀,吴云飞,等.乳腺增生症诊治专家共识[J].中国实用外科杂志,2016,36(7):759-762.
- [2] 吴越,吴永强,高秀飞,等.柴胡疏肝散合甘麦大枣汤加减治疗乳腺增生症的临床疗效研究[J].浙江中医药大学学报,2016,40(6):434-438.
- [3] 刘德果,李姿蓉,刘凯,等.乳腺癌(乳岩)古今文献用药规律数据挖掘[J].湖南中医药大学学报,2016,36(4):70-73.
- [4] 姜军.乳腺增生症:值得重视的临床问题[J].中华乳腺病杂志(电子版),2008(1):13-19.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [6] 雷载权.中药学[M].上海:上海科学技术出版社,2001.
- [7] 李廷保,王思农,杨鹏飞.基于中医传承辅助平台挖掘《刘涓子鬼遗方》治疗外科疾病的用药规律[J].甘肃中医药大学学报,2018,35(4):79-82.
- [8] 王波,周荣荣,唐仕欢.《中医方剂大辞典》中消渴病方剂“核心药物-作用靶点”关联性挖掘研究[J].中国中药杂志,2018,43(19):3919-3926.
- [9] 徐玲,郭丽珍,吕雄,等.加味逍遥散调周法对乳腺增生患者血清性激素水平的影响[J].广州中医药大学学报,2019,36(4):487-491.
- [10] 袁帅,袁晓航,张军,等.乳宁颗粒对乳腺增生伴乳痛患者内分泌激素和血管生成因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(22):187-192.
- [11] 朱婧婧,袁晓英.乳腺增生中医药治疗现状[J].亚太传统医药,2018,14(8):92-93.
- [12] 吴峰,王瑞平,陈雪.小柴胡汤抗肿瘤机制研究进展[J].中医药导报,2019,25(2):70-72,85.
- [13] 辛国,赵昕彤,黄晓巍.柴胡化学成分及药理作用研究进展[J].吉林中医药,2018,38(10):1196-1198.
- [14] 颜美玲,杨柳,侯阿娇,等.柴胡化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2018,35(5):103-109.
- [15] 刘聪,岳永花,郝旭亮.乳腺增生发病机制的研究进展[J].医学综述,2012,18(5):704-706.

(本文编辑 马薇)