

本文引用:宋清雅,耿鑫,于宗良,黄萍萍,吴煜. 吴煜教授治疗脾肾两虚型胃癌的用药规律研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9): 1400-1406.

吴煜教授治疗脾肾两虚型胃癌的用药规律研究

宋清雅¹, 耿鑫², 于宗良¹, 黄萍萍¹, 吴煜^{1*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

〔摘要〕 **目的** 挖掘吴煜教授治疗脾肾两虚型胃癌的用药规律。**方法** 收集2019年8月至2020年9月经吴教授诊治且病例完整的脾肾两虚证型胃癌医案, 建立医案数据库, 对方剂中的中药频次、四气、五味、归经、功效进行统计分析, 利用中医传承计算平台V3.0进行药物关联性分析、核心药物组合分析、类方分析及k-means算法与回归模型相结合的聚类分析。**结果** 共纳入处方314首, 包含药物117种。中药使用频次超过170次者包括太子参、黄芪、半夏、陈皮、甘草、鸡血藤、女贞子、木香、黄精、砂仁。所用中药的四气以温为主(50.08%), 五味以甘为主(39.63%), 归经以脾(25.08%)、肺(19.20%)、肾(14.31%)经居多, 功效以补虚类(42.21%)居首。药物组合频次前3位为太子参-黄芪(304次), 太子参-半夏(282次), 黄芪-半夏(282次)。药物关联规则中, 女贞子→太子参, 陈皮→太子参, 半夏-陈皮→太子参, 黄芪-陈皮→太子参等组合置信度均为1。药物关系中, 设置支持度个数160, 置信度0.9时, 半夏、太子参、黄芪、陈皮、麦芽、黄精、女贞子、木香、鸡血藤、甘草关联性最强。所得7个类方中, 黄芪、太子参、半夏重复程度最高, 其次为陈皮、鸡血藤、木香。**结论** 吴煜教授对脾肾两虚证型胃癌的治疗以健脾益肾、益气填精补血为主, 辅以理气运脾, 兼顾化痰利湿、解毒祛瘀, 注重不同层次运用中药。

〔关键词〕 胃痛; 数据挖掘; 吴煜; 脾肾两虚; 用药规律

〔中图分类号〕R273

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.09.015

Medication Rules of Professor Wu Yu in the Treatment of Gastric Cancer with the Deficiency of Spleen and Kidney

SONG Qingya¹, GENG Xin², YU Zongliang¹, HUANG Pingping¹, WU Yu^{1*}

(1. Xiyuan Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

〔Abstract〕 **Objective** To summarize the medication rules of professor Wu Yu in the treatment of gastric cancer with the deficiency of spleen and kidney. **Methods** Completed medical records of gastric cancer with spleen and kidney deficiency syndrome from August 2019 to September 2020 treated by professor Wu Yu were collected, and a medical record database was established to analyze the frequency, four Qi, five flavors, meridian tropism and effects of medicine. Traditional Chinese medicine (TCM) inheritance support system V3.0 (TCMISS V3.0) was used to carry out the medicine correlation analysis, core medicine combination analysis, prescription analysis and cluster analysis of k-means algorithm combined with regression model. **Results** A total of 314 prescriptions were included, including 117 kinds of medicine. The frequency of use of TCM more than 170 times including Taizhishen (Pseudostellariae Radix), Huangqi (Astragali Radix), Banxia (Pinelliae Rhizoma), Chenpi (Citri Reticulatae Pericarpium), Gancao (Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma), Jixueteng (Spatholobi Caulis), Nvzhenzi (Ligustri Lucidi Fructus), Muxiang (Aucklandiae Radix), Huangjing (Polygonati Rhizoma), Sharen (Amomi Fructus). The four Qi of TCM was mainly warm (50.08%), the five flavors was mainly sweet (39.63%), and the main meridian tropisms were spleen (25.08%), lung (19.20%) and kidney (14.31%). The effect of supplementing deficiency (42.21%) ranked first. The first three medicine combinations were Taizhishen (Pseudostellariae Radix)-Huangqi (Astragali Radix) (304 times), Taizhishen (Pseudostellariae Radix)-Banxia (Pinelliae Rhizoma) (282 times), Huangqi (Astragali Radix)-Banxia (Pinelliae Rhizoma) (282). In the medicine association rules, the confidence of Nvzhenzi (Ligustri Lucidi

〔收稿日期〕2021-03-17

〔基金项目〕国家重点研发计划项目(2017YFC1700606)。

〔作者简介〕宋清雅,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治肿瘤。

〔通信作者〕* 吴煜,男,教授,博士研究生导师, E-mail: Wy713@vip.sina.com。

Fructus)→Taizishen (Pseudostellariae Radix), Chenpi (Citri Reticulatae Pericarpium)→Taizishen (Pseudostellariae Radix), Banxia (Pinelliae Rhizoma) and Chenpi (Citri Reticulatae Pericarpium)→Taizishen (Pseudostellariae Radix), Huangqi (Astragali Radix) and Chenpi (Citri Reticulatae Pericarpium)→Taizishen (Pseudostellariae Radix) and so on were 1. In the medicine relationship, Banxia (Pinelliae Rhizoma), Taizishen (Pseudostellariae Radix), Huangqi (Astragali Radix), Chenpi (Citri Reticulatae Pericarpium), Maiya (Hordei Fructus Germinatus), Huangjing (Polygonati Rhizoma), Nvzhenzi (Ligustri Lucidi Fructus), Muxiang (Aucklandiae Radix), Jixueteng (Spatholobi Caulis), Gancao (Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma) had the strongest correlation. Among the 7 kinds of formula obtained, Huangqi (Astragali Radix), Taizishen (Pseudostellariae Radix) and Banxia (Pinelliae Rhizoma) had the highest repetition degree, followed by Chenpi (Citri Reticulatae Pericarpium), Jixueteng (Spatholobi Caulis) and Muxiang (Aucklandiae Radix). **Conclusion** Professor Wu Yu's treatment of gastric cancer with spleen and kidney deficiency is mainly focus on strengthening the spleen and benefiting the kidney, replenishing Qi, filling the essence and replenishing blood, accompanied by regulating Qi and transporting spleen, and reducing phlegm and dampness, detoxifying and removing blood stasis, and using the drugs in different levels.

[Keywords] gastric cancer; data mining; Wu Yu; spleen and kidney deficiency; medication rule

国家癌症中心数据显示,2015年我国癌症新发病例达392.9万,死亡人数达233.8万,其中,胃恶性肿瘤的发病率及死亡率均位居第三位^[1]。胃癌属于中医学“胃脘痛”“反胃”“食噎”“心口痛”“胃翻”“伏梁”“癥瘕”“积聚”等范畴,具有复发转移率高、死亡率高,早期诊断率低^[2]、根治切除率低的特点。目前,手术治疗在胃癌的治疗中占重要地位,是达到治愈的主要手段。而手术、化疗等治疗后,机体整体免疫损伤的加重可增加复发的可能性。中药在促进术后免疫力恢复^[3]、防治术后并发症^[4]等方面优势明显,对于手术难以彻底切除、不能手术或术后复发转移的患者,中药具有增强放疗、化疗的疗效^[5],减轻其毒副反应^[6],通过免疫调节等多个方面的作用防治肿瘤的转移和复发^[7],延长恶性肿瘤患者的生存期,提高其生存质量^[8]的作用。

吴煜教授为中国中医科学院西苑医院肿瘤科主任,教授,博士后合作导师,从事中医药防治恶性肿瘤工作三十余年,对于消化系统肿瘤的防治积累了丰富的临床经验。吴教授认为,胃癌的发生与外感邪毒、饮食不节、先后天不足、情志失畅所致的脾胃受损、痰湿凝滞、正气虚损、抗邪无力密切相关,临床可分为脾肾亏虚、脾虚痰凝、肝气郁结等证型。而胃癌为慢性虚损性疾病,确诊之时多为晚期,久病及肾,且化疗后骨髓抑制较为常见,故又以脾肾亏虚证型最为多见。

1 资料

1.1 数据来源

数据来源于吴教授建立的个人医案 Access 数据库,选取吴教授2019年8月至2020年9月于门诊开具的治疗原发性胃癌的处方,建立新的医案数据库及中药处方数据库。

1.2 纳入标准

(1)参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[9],第一诊断为原发性胃癌;(2)参照《肿瘤中医诊疗指南》^[10],中医辨证为脾肾两虚证型;(3)就诊次数 ≥ 2 次;(4)病例及中药处方完整;(5)有多次就诊记录者,复诊处方作为新方剂录入。

1.3 排除标准

(1)伴有严重的心、肝、肾等脏器疾病及精神类疾病;(2)未规律服用中药或治疗效果不佳;(3)存在第二原位癌。

1.4 数据标准化

参照2015年版《中华人民共和国药典》^[11]《中药大辞典》^[12]《中药学》^[13]对药物名称进行标准化,药物名称去掉炮制方法、剂型等,如炙黄芪、生黄芪均统一为黄芪,麸炒白术、炒白术、生白术均统一为白术,三七粉统一为三七等。

1.5 统计方法

对方剂中所用中药及其四气、五味、归经、功效进行频次统计。借助中医传承计算平台V3.0对方剂中药物进行关联规则、关系图谱、核心药物组合、聚类分析(k-means 算法与回归模型相结合)。

2 结果

共纳入患者72例,男女比例约为8:5,年龄为38~88岁。共纳入方剂314首,包含中药117种。

2.1 中药使用频次分布

中药应用频次以太子参和黄芪最高,均为309次,使用频次前20位见表1。

2.2 中药四气五味分布

以所有中药的使用频次为依据,对所用中药的四气、五味的累计应用频次为分母,某种四气或五味的总应用频次为分子,对四气、五味各类别应用频次

表1 使用频次居前20位的中药

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	太子参	309	11	麦芽	168
2	黄芪	309	12	白术	166
3	半夏	305	13	茯苓	163
4	陈皮	280	14	白花蛇舌草	161
5	甘草	265	15	半枝莲	154
6	鸡血藤	260	16	淫羊藿	127
7	女贞子	244	17	当归	115
8	木香	242	18	墨旱莲	101
9	黄精	183	19	补骨脂	84
10	砂仁	178	20	菟丝子	72

所占总类别频次的百分比进行统计。同一药物有多个四气、五味者,统计其所有性味。结果显示,所用中药的四气以温居首,占有所有中药使用四气分布的50.08%,五味以甘为主,占39.63%。见表2。

表2 中药四气五味分布

四气	频次(%)	五味	频次(%)
温	2 433(50.08)	甘	3 009(39.63)
平	1 370(28.20)	苦	2 436(32.09)
寒	755(15.54)	辛	1 938(25.53)
凉	285(5.87)	酸	141(1.86)
热	15(0.31)	咸	68(0.90)

2.3 中药归经分布

所用药物的归经频次由高到低分别为脾经(3 261次,25.08%)、肺经(2 497次,19.20%)、肾经(1 861次,占14.31%)、胃经(1 710次,占13.15%)、肝经(1 581次,占12.16%)、心经(824次,占6.34%)、胆经(407次,占3.13%)、大肠经(344次,占2.65%)、三焦经(273次,占2.10%)、膀胱经(172次,占1.32%)、小肠经(73次,占0.56%)、心包经(0次)。

2.4 中药功效分布

中药功效以补虚类为主,占42.21%,其次为理气类、清热类、化痰止咳平喘类、活血化瘀类、利水渗湿类等。其中,补虚类以补气类为主,清热类以清热解毒类为主。见表3。

2.5 药物组合分析

支持度个数为该组合出现的最低次数,置信度为使用一种药物时,配伍使用其他药物的概率。设置支持度个数为230、置信度为0.85,药物组合频次 \geq 280次的组合从高到低依次为太子参-黄芪(304次)、太子参-半夏(282次)、黄芪-半夏(282次)、太子参-陈皮(280次)。见表4。

2.6 药物关联规则

设置支持度个数为240,置信度为0.98,药物关联规则以女贞子、太子参、陈皮、半夏、黄芪、甘草相互间关联性最高。见表5。

2.7 药物关系

药物关系反映了药物之间联系的密切程度,即使用某一种药物时,常配伍使用哪些其他药物(即箭头方向所指药物)。设置支持度个数为160、置信度0.9时,半夏、太子参、黄芪、陈皮、麦芽、黄精、女贞子、木香、鸡血藤、甘草关联性最强,设置支持度个数为100、置信度0.8时,在前基础上增加了白术、茯苓、墨旱莲、当归、淫羊藿、白花蛇舌草、半枝莲。药物关系图见图1。

2.8 核心药物组合及聚类分析

核心药物组合可体现类方的主要药物组成,如小柴胡类方、半夏泻心汤类方等。设置聚类个数为7,得到的7个类方中都包含黄芪、太子参、半夏,其中6个类方包含陈皮,5个类方包含鸡血藤,4个类方包含木香。见表6。7个类方的聚类分析结果见图2,图中7种颜色代表7个分组,各分组点数的数量与该组核心组合出现的频次呈正相关,不同分组靠近回归曲线的程度与类方组成的接近程度呈正相关。可见组3、组4、组7距离回归曲线最近,类方中核心药物组合的使用频率最高。

3 讨论

3.1 补益脾肾,益气填精养血

吴煜教授认为,辨证需先辨证候之虚实,胃气之有无,观其纳食如何、面色是否荣润、舌苔状况、脉象是否从容和缓,以确定患者的正气虚衰程度,再结合其他证候表现、恶性肿瘤的病理类型及分期、对手术、放疗、化疗等治疗的耐受性,进而初步预测疾病的转归及治疗方向。胃癌病位在胃,与脾、肾、肝密切相关,胃癌之脾肾两虚证型主要表现为乏力,纳差,恶心,胃脘胀满,大便不畅,体质量下降,血象降低等。肿瘤负荷易导致恶病质、贫血、消瘦等症状、体征的出现,最终导致脏腑功能衰竭,严重影响着恶性肿瘤患者的预后。先天之本难以填充,故培补脾肾,益气填精养血中药的长期维持治疗,对改善胃癌患者的预后具有重要意义。

吴教授强调用药在宏观上需符合中医理论,微观上结合现代研究结果,多选用有抗癌作用的中药,

表3 药物功效频次分布

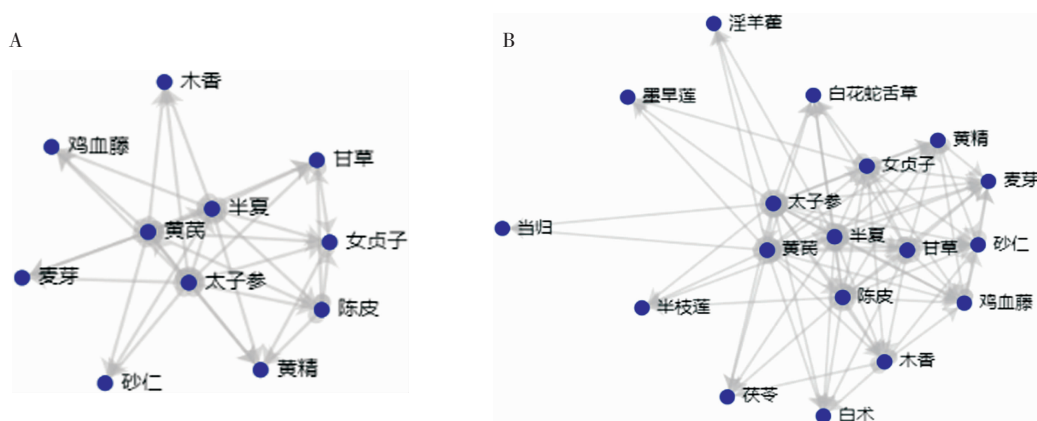
类别	亚类	频次	具体药物
补虚类	补气	1 051	太子参,黄芪,甘草,白术,人参
	补阴	637	女贞子,黄精,墨旱莲,枸杞子,石斛,天冬,麦冬,百合,北沙参
	补阳	318	淫羊藿,补骨脂,菟丝子,巴戟天,杜仲,续断,肉苁蓉
	补血	121	当归,白芍
理气类		581	陈皮,木香,香附,枳壳,乌药
清热类	清热解毒	492	白花蛇舌草,半枝莲,连翘,蒲公英,土茯苓,败酱草,龙葵,忍冬藤,山慈菇,半边莲,鱼腥草
	清热燥湿	35	黄连,黄柏,黄芩,白鲜皮,秦皮
	清热凉血	18	生地黄,赤芍
	清热泻火	10	天花粉,栀子
	清虚热	1	青蒿
化痰止咳平喘类	温化寒痰	330	半夏,天南星,白附子,猫爪草
	清热化痰	143	竹茹,浙贝母,土贝母,桔梗
	止咳平喘	2	葶苈子
活血化瘀类	活血调经	260	鸡血藤
	活血止痛	85	郁金,姜黄,川芎
	破血消癥	17	莪术
	化瘀散结	2	石见穿
利水渗湿类	利水消肿	260	茯苓,猪苓,薏苡仁,椒目,泽泻
	利湿退黄	47	金钱草,垂盆草
化湿类		288	砂仁,厚朴,豆蔻,苍术,佩兰
消食类		173	麦芽,神曲
解表类	发散风寒	78	紫苏梗,桂枝,防风
	发散风热	6	柴胡,菊花
祛风湿类	祛风寒湿	30	威灵仙,伸筋草
	祛风湿强筋骨	17	桑寄生,五加皮,千年健
止血类	化瘀止血	11	三七,茜草
	收敛止血	1	仙鹤草
平肝息风类		8	天麻
平抑肝阳类		6	刺蒺藜,牡蛎
安神类		4	酸枣仁
开窍类		3	石菖蒲
温里类		2	花椒,干姜
收涩类		2	山茶萸
总计		5 039	

表4 药物组合频次分析

序号	药物组合	频次	序号	药物组合	频次
1	太子参,黄芪	304	13	太子参,甘草	251
2	太子参,半夏	282	14	太子参,黄芪,甘草	249
3	黄芪,半夏	282	15	太子参,女贞子	242
4	太子参,陈皮	280	16	黄芪,女贞子	242
5	太子参,黄芪,陈皮	277	17	太子参,黄芪,女贞子	242
6	黄芪,陈皮	277	18	太子参,陈皮,甘草	238
7	太子参,黄芪,半夏	277	19	太子参,黄芪,陈皮,甘草	238
8	太子参,半夏,陈皮	257	20	陈皮,甘草	238
9	半夏,陈皮	257	21	黄芪,陈皮,甘草	238
10	太子参,黄芪,半夏,陈皮	254	22	半夏,甘草	235
11	黄芪,半夏,陈皮	254	23	黄芪,半夏,甘草	233
12	黄芪,甘草	253	24	太子参,半夏,甘草	231

表 5 药物关联规则(置信度 ≥ 0.98)

序号	药物关联规则	置信度	序号	药物关联规则	置信度
1	女贞子→太子参	1	12	太子参,陈皮→黄芪	0.99
2	陈皮→太子参	1	13	太子参,甘草→黄芪	0.99
3	半夏,陈皮→太子参	1	14	甘草→黄芪	0.99
4	黄芪,陈皮→太子参	1	15	太子参,半夏→黄芪	0.98
5	黄芪,女贞子→太子参	1	16	黄芪,半夏→太子参	0.98
6	黄芪,半夏,陈皮→太子参	1	17	甘草→太子参	0.98
7	太子参,女贞子→黄芪	1	18	黄芪,甘草→太子参	0.98
8	女贞子→黄芪	1	19	黄芪→太子参	0.98
9	太子参,半夏,陈皮→黄芪	0.99	20	半夏→太子参	0.98
10	半夏,陈皮→黄芪	0.99	21	太子参→黄芪	0.98
11	陈皮→黄芪	0.99	22	半夏→黄芪	0.98



注:A.支持度个数 160,置信度 0.9;B.支持度个数 100,置信度 0.8

图 1 药物关系图

表 6 类方组合

序号	相同药物	其他药物
1	黄芪,半夏,太子参	陈皮,鸡血藤,女贞子,木香,甘草
2	黄芪,半夏,太子参	陈皮,女贞子,鸡血藤,黄精,麦芽
3	黄芪,半夏,太子参	陈皮,黄精,女贞子,墨旱莲,麦芽
4	黄芪,半夏,太子参	鸡血藤,白花蛇舌草,半枝莲,木香
5	黄芪,半夏,太子参	陈皮,茯苓,白术,木香,甘草
6	黄芪,半夏,太子参	砂仁,女贞子,鸡血藤,甘草,木香
7	黄芪,半夏,太子参	陈皮,鸡血藤,女贞子,半枝莲,甘草

有针对性地抗癌。其所用中药以补虚类居首,归经以脾、肺、肾、胃经为主。肺主一身之气,补益脾肾阳气的药物脾、肺经者颇多,养阴类中药的归经以肾、肺、胃经为主。补虚类中药中,补气类药物的应用居于首位,常用药物如太子参、黄芪、白术、人参等,以太子参、黄芪使用频次最高,均达 309 次。吴煜教授认为,非独清热解毒、祛瘀化痰等攻邪类药物才具有直接抗癌作用,补益类等其他中药亦存在抗癌功效,故不可拘泥于伤阳耗气类药物攻邪。如太子参活性成分刺槐素具有抑制人胃癌细胞 MGC803 增殖、促进其凋亡的作用^[14],黄芪中所含黄芪多糖可直接杀伤肿

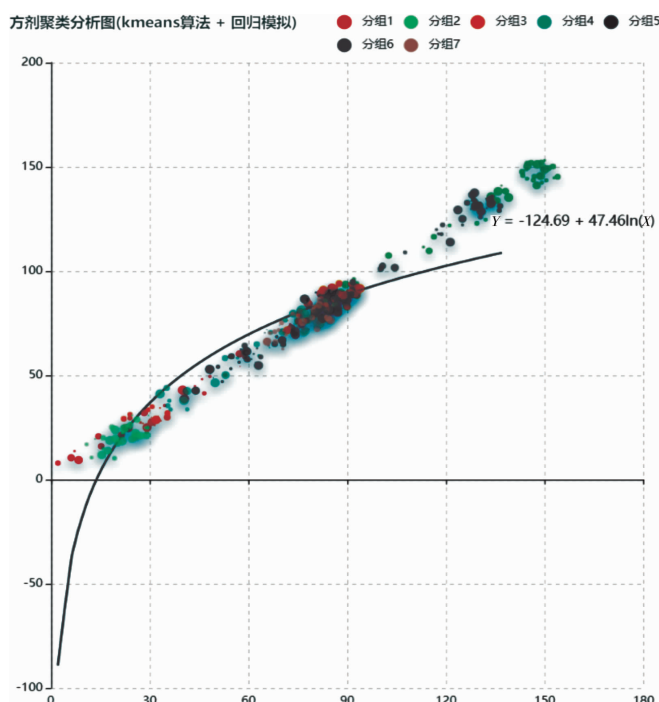


图 2 方剂聚类分析图

瘤细胞,抑制 MKN45、MGC-803 胃癌细胞增殖^[15]。吴教授认为,中青年胃癌患者及接受放射治疗的患者

胃阴亏虚证型较为常见,且大剂补气药可导致口疮等热象的产生,故其常配伍北沙参、石斛、麦冬、百合、天冬等清养脾胃阴液,可防补益类及理气类药物太过温燥,也可用于预防和治疗放疗之热毒伤阴。老年人肾阳不足、上热下寒证型者,多表现为怕冷、手足凉,舌淡胖嫩水滑等,常选用淫羊藿、补骨脂、菟丝子、巴戟天、杜仲、续断、肉苁蓉等温补肾阳。

胃癌患者因消化系统机能降低、恶病质的出现及化疗所致不良反应等原因,常出现血象降低的情况,吴教授常在黄芪、太子参等药物补气的基础上,加用鸡血藤、当归补血活血。又基于肾主骨生髓之理,亦常用菟丝子、女贞子、黄精、墨旱莲等补肾阴之药益肾生髓。研究^[16-17]表明,女贞子所含三萜酸类抗肿瘤活性成分中,熊果酸的抗肿瘤作用尤为突出,女贞子-黄芪药对可通过调控多个靶蛋白及蛋白多糖通路、微小 mRNA 等通路等发挥抗癌作用。黄精-百合药对可通过调控丝氨酸/苏氨酸激酶 1、血管内皮生长因子 A、半胱氨酸蛋白酶-3、基质金属蛋白酶-9 等靶蛋白,雌激素信号转导、肿瘤坏死因子等多个通路发挥抗癌效果^[18]。

3.2 补中寓行,转运中焦

中焦为气机的枢纽,脾胃的正常运转是后天得以生存的关键,胃主通降,补中有散有行,补而不滞,才能更好地发挥补益药物的功效。吴教授临证所用中药四气以温、平为主,五味以甘、苦、辛为主。甘温益气,重在补益,苦辛通降,重在调气。半夏的使用频次达 305 次,取其可通降阳明,又可化痰祛邪。目前,对半夏抗胃癌效果的研究多局限于半夏泻心汤类方剂,实验研究^[19]表明其亦可通过多条通路发挥抗癌作用,故半夏的应用对于胃癌患者纳食不佳、恶心欲呕等不良反应的治疗尤宜。补益脾肾之气及填补精血类药物性味以甘温、甘平为主。为防脾胃虚不受补、补而不纳,吴教授常加陈皮、砂仁、枳壳、木香、乌药、香附等调理脾胃及肝经气机之药,食滞者常佐麦芽、神曲等药消食祛积,既可助中焦正常运化,又可防补益气血及滋阴壮阳类中药壅滞及滋腻碍胃之弊。同时,情志与胃癌的关系密切,癌症患者易出现情志不畅,抑郁悲伤等不良情绪,芳香理气类药物可助肝胃之气疏泄条达得宜,脾胃升清通降有序,以保证人体气机运行的流畅。

3.3 化痰利湿、解毒祛瘀以祛邪

肿瘤为实邪,癌毒的产生依附于痰、湿、瘀等病

理因素,具有不断增殖、损正、难消、多变等特点^[20]。从不同功效中药的使用百分比来看,清热解毒类中药应用频次占 9.76%,化痰止咳平喘类中药占 9.43%,活血化瘀类中药占 7.22%,利水渗湿类中药占 6.09%。清热解毒类中药抗肿瘤作用研究颇多,如白花蛇舌草、半枝莲、龙葵、山慈菇等。该类中药一方面可针对肿瘤本身进行治疗,另一方面其苦寒之性又可制约补气药的温热。清热解毒类中药连翘作为吴教授常用中药,《神农本草经》谓其“微苦,平。主寒热,鼠瘻,瘰疬,痈肿,恶疮,癭瘤,结热,蛊毒”。研究^[21]表明,其所含两种三萜类化合物对 5 种人消化道肿瘤细胞有明显抑制作用。针对胃癌患者脾胃虚弱,运化乏力,痰湿内蕴者,吴煜教授常用半夏、天南星、白附子、猫爪草温化寒痰,竹茹、浙贝母、土贝母、桔梗等清化热痰,茯苓、猪苓、薏苡仁、椒目、泽泻等通利水饮。胃癌伴大便秘结者多用生白术健脾润肠通便,大便溏泻或舌苔白腻者则可选用麸炒白术、麸炒薏苡仁、茯苓、猪苓等健脾利湿。血瘀证作为恶性肿瘤复发与转移重要病理变化过程,活血化瘀类中药的使用需注意时机、配伍问题,有血瘀征象如舌紫暗、舌下络脉粗大、紫黑等时需选用。活血化瘀类中药中,鸡血藤使用频次最高,除具有抗肿瘤功效外,主要取其促进造血功能的作用。研究^[22-23]表明,鸡血藤能促进骨髓有核细胞增殖,促进受辐射小鼠造血功能的恢复,对放化疗及各种原因引起的全血象的减少有治疗作用,并可通过促进细胞凋亡和自噬、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤转移等途径发挥抗肿瘤作用。川芎除有抑制癌基因表达和肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡的直接抗肿瘤作用外,又可从改善肿瘤患者血液高凝状态、抗肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞粘附、改善乏氧微环境、增强免疫监控能力等多途径防治恶性肿瘤的复发和转移^[24]。

3.4 不同层次选药

药物关系中,设置支持度个数 160、置信度 0.9 时,半夏,太子参、黄芪、陈皮、麦芽、黄精、女贞子、木香、鸡血藤、甘草关联性最强。太子参、黄芪健脾益气,半夏、陈皮化痰燥湿,黄精、女贞子养阴补肾,木香、麦芽健脾运脾,鸡血藤养血补血,甘草调和诸药。适当放宽支持度个数与置信度的约束,设置支持度个数 100、置信度 0.8 时,在前方基础上,加入了白术、茯苓以加强健脾之力,墨旱莲加强养阴补肾之效,当归助鸡血藤养血补血。新增功效有二:半枝莲、

白花蛇舌草清热解毒,淫羊藿峻补肾之元阳。从方药的演变,体现了吴教授分层次及程度应用中药的特点。

7 个类方的相似程度较高,都包含黄芪、太子参、半夏,体现了吴教授以补气阴、通降阳明为最基础用方的特点。6 个类方包含陈皮,5 个类方包含鸡血藤,4 个类方包含木香,体现了理气、补血活血的重要性仅居其次。7 个类方共包含中药 16 种,按主要功效分为:(1)补气类:黄芪、太子参、茯苓、白术、甘草;(2)理气类:陈皮、砂仁、木香;(3)补阴类:女贞子、墨旱莲、黄精;(4)化痰类:半夏;(5)清热解毒类:半枝莲、白花蛇舌草;(6)养血活血类:鸡血藤;(7)消食类:麦芽。k-means 算法与回归模型相结合的聚类分析结果显示,第 3、7 个类方与回归曲线重合程度最大,涉及药物包括黄芪、半夏、太子参、陈皮、黄精、女贞子、墨旱莲、麦芽、鸡血藤、半枝莲、甘草,囊括上述 7 个功效。补虚类中药与利尿消肿类中药相配伍是胃癌治疗的常见配伍特点^[25],而在功效分类中使用频次较高的茯苓、猪苓、薏苡仁、椒目、泽泻等利尿消肿类中药均未包含于上述功效中,与患者证候类型出现的频次导致使用频次的不同有关。

参考文献

- [1] ZHANG S W, SUN K X, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. Journal of the National Cancer Center, 2021, 1(1): 2-11.
- [2] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].3 版.上海:复旦大学出版社,2011:845-846,887.
- [3] 李梅,郝淑苹,李静,等.自拟方汤剂对胃癌术后化疗患者营养状态和免疫功能的影响[J].四川中医,2021,39(6):82-85.
- [4] 王国庆.加味大承气汤联合针刺治疗胃癌术后胃瘫综合征的临床疗效观察[J].中医临床研究,2017,9(13):76-77.
- [5] 王小菊,王智贤,吴彬才,等.全国名中医王行宽从“瘀毒”论治胃癌经验撮要[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):1249-1252.
- [6] 胡莹.益气健脾化积方对 GC 化疗的增效作用及对 NF- κ B 信号通路调控的影响[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [7] 刘永衡.从线粒体介导的线粒体凋亡途径探讨健脾益肾冲剂防治胃癌复发转移的分子机制[D].北京:中国中医科学院,2010.
- [8] 李宜放.王晞星学术思想与临床经验总结及晚期胃癌证治规律研究与生存评价[D].北京:北京中医药大学,2012.
- [9] 全国肿瘤防治办公室,中国抗癌学会.中国常见恶性肿瘤诊治规范:第四分册胃癌[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:18-39.
- [10] 中华中医药学会.肿瘤中医诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2008.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [12] 南京中医药大学.中药大辞典[M].2 版.上海:上海科学技术出版社,2010.
- [13] 钟麟生.中药学[M].4 版.北京:中国中医药出版社,2016.
- [14] 周韦利.健脾为主的中药治疗对晚期胃癌生存期的影响及实验研究[D].上海:上海中医药大学,2019.
- [15] 巢蕾,周杰,朱萱萱,等.黄芪多糖对人胃癌细胞系 MKN45 的生长抑制作用及细胞周期的影响[J].中华中医药学刊,2012,30(11):2474-2477.
- [16] HOLLÓSY F, MÉSZÁROS G, BÖKÖNYI G, et al. Cytostatic, cytotoxic and protein tyrosine kinase inhibitory activity of ursolic acid in A431 human tumor cells [J]. Anticancer Research, 2000, 20(6b): 4563-4570.
- [17] 庄振杰,李佳容,黄慈辉,等.基于网络药理学的女贞子-黄芪药对的抗癌机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(12):195-202.
- [18] 余婷,杨柱,龙奉玺,等.基于网络药理学探讨黄精-百合药对抗癌作用的机制[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(5):168-177.
- [19] 崔国宁,刘喜平,董俊刚,等.半夏泻心汤防治胃癌研究概况及策略分析[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(12):1905-1908.
- [20] 吴艳,吴勉华.癌毒病机理论辨治恶性肿瘤的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):1217-1220.
- [21] 孙婧,章斌.连翘三萜类化合物对人胃癌细胞株 SGC-7901 凋亡诱导机制的研究[J].中国临床药理学与治疗学,2010,15(8):851-855.
- [22] 梅全喜.现代中药药理与临床应用手册[M].3 版.北京:中国中医药出版社,2016:718.
- [23] 南楠,张甘霖,王笑民.鸡血藤抗肿瘤作用研究现状[J].中华中医药杂志,2014,29(8):2563-2566.
- [24] 迟笑怡,周天,胡凯文.川芎对恶性肿瘤侵袭与转移影响研究进展[J].中医学报,2019,34(3):495-500.
- [25] 柳春,王金兰,梁永林.中医药对治疗胃癌的配伍规律研究[J].湖南中医杂志,2020,36(11):163-164,191.

(本文编辑 贺慧娥)