

本文引用:苏俐丹,许洁,肖玉洁,黄立中. 黄立中教授治疗中晚期肺癌的中药用药规律[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(8): 1022-1026.

黄立中教授治疗中晚期肺癌的中药用药规律

苏俐丹,许洁,肖玉洁,黄立中*
(湖南中医药大学中西医结合学院,湖南长沙 410208)

〔摘要〕目的 采用数据挖掘方法研究黄立中教授治疗中晚期肺癌的中药用药规律。方法 选取黄立中教授门诊治疗的中晚期肺癌患者 100 例,共 500 诊次的处方,采用 Apriori 算法,对其进行关联规则分析,探讨黄立中教授治疗中晚期肺癌的中药用药规律,并与黄立中教授进行交流、可信度分析与验证。结果 500 诊次的处方中共涉及 145 味中药,药物总频次 8 543。词频最高的前三位药物依次是法半夏、桑白皮、北沙参。中药类别中使用频次最高的是化痰散结药、益气润肺药、肃降肺气药、止咳平喘药,体现了黄教授论治肺癌时注重通补结合,攻补兼施。Apriori 计算结果显示:二阶关联支持度最高的是法半夏和桑白皮配伍;三阶关联支持度最高的是北沙参、桑白皮和法半夏配伍;四阶关联支持度最高的是法半夏、浙贝母、北沙参和桑白皮配伍。可信度验证:数据挖掘结果可信度约为 88%。结论 黄立中教授治疗中晚期肺癌从正气亏虚,痰毒瘀互结的病机着手,处方遣药首护元气,常用补气养阴,化痰散结,泻肺平喘及对症诸法联合治疗,有效提高患者生活质量,延长生命周期。

〔关键词〕 肺癌;补气养阴;化痰散结;泻肺平喘;法半夏;桑白皮;北沙参;黄立中

〔中图分类号〕R273

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.08.021

Medication Rule of Chinese Materia Medica by Professor HUANG Lizhong for Treatment of Middle and Advanced Lung Cancer

SU Lidan, XU Jie, XIAO Yujie, HUANG Lizhong*

(College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To study medication rule of Chinese materia medica by Professor HUANG Lizhong for treatment of middle and advanced lung cancer by data mining. **Methods** A total of 100 patients with middle and advanced lung cancer treated by Professor HUANG Lizhong in the outpatient department were selected, with a total of 500 prescriptions. Apriori algorithm was used for association rules analysis to explore medication rule of Chinese materia medica by Professor HUANG Lizhong for treatment of middle and advanced lung cancer, and also had communicate with Professor HUANG Lizhong for analysis and verification of credibility. **Results** A total of 145 Chinese materia medica were used in the prescription of 500 consultations, with a frequency of 8 543. The top 3 frequently used herbs were *Rhizoma Pinelliae Preparatum*, *Cortex Mori* and *Radix Glehniae*. Among the categories of Chinese materia medica, the most frequently used were phlegm-relieving and mass-removing medicines, followed by benefiting Qi and moistening lung medicines, purification and descending lung Qi medicines, cough-stopping and asthma-relieving medicines. It embodies Professor HUANG's emphasis on the combination of unblocking and supplementation, attacking and supplementation in the treatment of lung cancer. Apriori calculation results showed that the highest support of the second-order association was the compatibility of *Rhizoma Pinelliae Preparatum* and *Cortex Mori*; the highest support of the third-order association was the compatibility of *Radix Glehniae*, *Cortex Mori* and *Rhizoma Pinelliae Preparatum*; the highest

〔收稿日期〕2020-05-20

〔基金项目〕湖南省教育厅一般项目(17C1205);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金项目(2018ZXYJH34)。

〔作者简介〕苏俐丹,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。

〔通讯作者〕* 黄立中,男,教授,博士研究生导师,E-mail:hlz992002@163.com。

support of the fourth-order association was the compatibility of *Rhizoma Pinelliae Preparatum*, *Bulbus Fritillariae Thunbergii*, *Radix Glehniae* and *Cortex Mori*. For credibility verification, the credibility of data mining results was about 88%. **Conclusion** Professor HUANG Lizhong's treatment of middle and advanced lung cancer starts with the pathogenesis of deficiency of positive Qi, intermingling of phlegm, toxin and blood stasis. Prescription and medication were used to protect primordial Qi, and they are commonly used to invigorate Qi and nourish Yin, resolve phlegm and dispel stagnation, purging lung and anti-asthma and symptomatic combined treatment, which can effectively improve the quality of life of patients and prolong survival time.

[**Keywords**] lung cancer; invigorate Qi and nourish Yin; reliving phlegm and removing mass; purging lung and anti-asthma; *Rhizoma Pinelliae Preparatum*; *Cortex Mori*; *Radix Glehniae*; HUANG Lizhong

原发性支气管肺癌是源自支气管上皮细胞及腺体的恶性肿瘤,简称肺癌,其发病率和死亡率,位居所有癌症之首^[1]。目前西医治疗主要有手术、放化疗以及近年兴起的靶向药物治疗、免疫治疗如 PD-1/PD-L1 抑制剂^[2]等。但多数患者确诊时已处于中晚期,多失去手术机会,而放、化疗的毒副作用大,且易产生耐药,远期疗效差,靶向药物治疗适应范围小,且价格昂贵^[3]。中医药毒副作用小、耐受性好,能有效提高患者生活质量,延长生命周期,在肺癌治疗中占有重要地位^[4]。黄立中教授是湖南中医药大学博士研究生导师,湖南省名中医,知名肿瘤学专家,长期从事肿瘤病临床、科研和教学工作,在提高中医治疗肿瘤的临床疗效、抗复发转移和中医肿瘤心身同治方面有许多独到见解,临床经验丰富,临床疗效显著。本研究基于数据挖掘方法研究黄立中教授治疗中晚期肺癌的中药用药规律,旨在为中药治疗中晚期肺癌提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月黄立中教授于湖南中医药大学第一附属医院和湖南省中医药研究院附属医院门诊治疗的 100 例肺癌患者的病历及中药处方 500 张。

1.2 西医诊断标准

参照《原发性肺癌诊疗规范(2018 年版)》^[5]相关标准,经病理学或细胞学诊断,或影像学结合特异性肿瘤标记物诊断为肺癌的患者。

1.3 纳入标准

纳入标准为:(1)符合原发性支气管肺癌诊断标准;(2)临床资料记录完整,如姓名、性别、年龄、主诉、现病史、处方用药等;(3)临床分期属于 IIIb 期及以上者;(3)患者经黄教授治疗并开具处方,至少复诊 3 次以上,服用中药 3 个月以上。

1.4 排除标准

排除标准为:(1)诊断依据不明确者;(2)临床资

料不完整者;(3)患者在黄教授门诊处治疗期间,合用其他医生的中药治疗者;(4)放、化疗治疗后 6 个月以下者;(5)合并其他严重基础疾病,如严重心脑血管疾病。

1.5 数据库的建立及规范化处理

按照肺癌病史收集相关临床资料,Excel 建立医案数据库,将医案中涉及的药名等数据项目进行规范化、标准化处理,所有中药名称以国家卫生和计划生育委员会“十三五”规划教材《中药学》^[6]记载的为准。例如将“白人参”统一命名为“人参”,“炙麻黄”统一命名为“麻黄”。

1.6 数据分析方法

采用数据挖掘中的 Apriori 算法,使用 SPSS Clementine Client 12.0 软件对 145 味中药进行关联分析,设定最小支持度为 30%,最小置信度为 80%,分别进行二项、三项、四项关联规则分析,得出满足条件的项集,也就是黄教授处方中常用药对和药物组。为中药临床治疗肺癌的药物加减及药对使用提供依据。

1.7 可信度验证方法

将关联规则分析所得结果与黄教授进行交流、验证与分析,从病例来源真实性、处方资料完整性、药物关联结果分析合理性、数据挖掘结论分析吻合性等方面来验证。

2 结果

2.1 常用药物使用频次和功效分类

500 张处方共使用中药 145 味,累计用药共 8 543 频次。使用频率 $\geq 20\%$ 的单味药有 28 味,共 5 914 频次,占总用药频次的 69.23%。按《中药学》^[6]对 28 味高频中药进行药物功效分类统计,并计算其均数(均数=频数/处方总数)。使用频次最高的中药类别是补气药,均数为 2.63;其次是利肺止咳平喘药,均数为 2.26;健脾和胃药,均数为 1.92;再次是化痰散结药、清热药和活血化瘀药,均数分别是 1.72、1.70 和 0.92。即平均每张处方约使用 15 味中药,其中至少 3

表1 500张处方使用频率≥20%的单味药用药频次、频率分析

药物	频次	频率/%	药物	频次	频率/%	药物	频次	频率/%	药物	频次	频率/%
法半夏	408	81.6	甘草	267	53.4	芦根	174	34.8	胆南星	127	25.4
桑白皮	394	78.8	鸡内金	238	47.6	紫菀	169	33.8	百部	125	25.0
北沙参	392	78.4	丹参	207	41.4	白术	161	32.2	杏仁	122	24.4
浙贝母	367	73.4	金银花	207	41.4	党参	159	31.8	百合	118	23.6
太子参	338	67.6	麻黄	200	40.0	茯苓	153	30.6	黄芪	112	22.4
黄芩	315	63.0	陈皮	193	37.6	天花粉	151	30.2	没药	106	21.2
人参	300	60.0	生石膏	191	38.2	郁金	148	29.6	谷芽	100	20.0

注:频率=频次/处方总数

味补气药,3味利肺止咳平喘药,2味健脾和胃药,2味清热药,2味化痰散结药,至少1味活血化瘀药。

补虚药中补气药主要为北沙参、太子参、人参、党参、黄芪;健脾和胃药主要有白术、茯苓、陈皮、鸡内金、谷芽、甘草;清热药主要为黄芩、金银花、生石膏、芦根、天花粉;化痰散结药主要有法半夏、浙贝母、胆南星;利肺止咳平喘药主要有桑白皮、紫菀、百部、百合、麻黄、杏仁;活血化瘀药主要有丹参、郁金、没药。结果见表1-2。

表2 28味高频中药功效分类统计

药物功效分类	味数	频次	频率/%	均数
补气药	5	1 301	15.2	2.60
清热药	5	847	10.0	1.70
利肺止咳平喘药	6	1 128	13.2	2.26
健脾和胃药	6	959	11.2	1.92
化痰散结药	3	862	10.1	1.72
活血化瘀药	3	461	5.4	0.92

注:均数=频次/处方总数

2.2 药物关联规则分析

以黄教授治疗肺癌医案中145味药物作为研究对象,采用Apriori关联规则分析。将前项最小支持度设置为30%,规则的最小置信度设置为80%,分别进行二项关联、三项关联及四项关联分析。

2.2.1 药物的二项关联分析 从关联角度看,常用药对配伍多为相须、相使,如法半夏和桑白皮清肺化痰,北沙参和桑白皮、法半夏和北沙参、桑白皮和太子参、浙贝母和太子参清肺热养胃阴,法半夏和浙贝母,法半夏和黄芩清热化痰散结,北沙参和太子参补气润肺生津,法半夏和人参补气化痰散结,法半夏和鸡内金行气导滞。结果见表3。

2.2.2 药物的三项关联分析 如表4所示,居于前10位治疗肺癌的常见3味中药组合,分别是北沙参+桑白皮+法半夏,北沙参+浙贝母+桑白皮,法半夏+浙贝母+桑白皮,桑白皮+太子参+北沙参,桑白

表3 支持度居前10位的2味药物关联结果

药物组	支持度/%	置信度/%
法半夏→桑白皮	77.407	81.340
北沙参→桑白皮	77.407	80.383
法半夏→北沙参	73.704	81.407
法半夏→浙贝母	72.963	84.264
法半夏→黄芩	63.704	86.047
北沙参→太子参	60.370	93.252
桑白皮→太子参	60.370	86.503
浙贝母→太子参	60.370	80.368
法半夏→人参	57.037	82.468
法半夏→鸡内金	50.741	83.212

注:最小支持度设置为30%,最小置信度设置为80%

皮+浙贝母+北沙参,法半夏+浙贝母+北沙参,太子参+浙贝母+北沙参,浙贝母+黄芩+法半夏,法半夏+黄芩+浙贝母,法半夏+黄芩+桑白皮。分别是补气养阴、润肺止咳、化痰散结、清热解毒类药物的组合。

表4 支持度居前10位的3味药物关联结果

药物组	支持度/%	置信度/%
北沙参→桑白皮→法半夏	62.963	80.000
北沙参→浙贝母→桑白皮	57.407	82.581
法半夏→浙贝母→桑白皮	57.407	82.581
桑白皮→太子参→北沙参	56.296	87.500
桑白皮→浙贝母→北沙参	55.556	85.333
法半夏→浙贝母→北沙参	55.556	83.333
太子参→浙贝母→北沙参	55.556	80.677
浙贝母→黄芩→法半夏	54.815	81.757
法半夏→黄芩→浙贝母	50.741	88.321
法半夏→黄芩→桑白皮	50.741	84.672

注:最小支持度设置为30%,最小置信度设置为80%。

2.2.3 药物的四项关联分析 表5所示,居于前10位治疗肺癌的常见4味中药组合,分别是法半夏+浙贝母+北沙参+桑白皮,太子参+浙贝母+北沙参+桑白皮,太子参+浙贝母+北沙参+法半夏,桑白皮+太子参+北沙参+法半夏,北沙参+黄芩+桑白皮+法半夏,浙贝母+黄芩+桑白皮+法半夏,法半夏+太子参+

浙贝母+桑白皮,浙贝母+黄芩+北沙参+法半夏,太子参+黄芩+北沙参+桑白皮,浙贝母+黄芩+北沙参+桑白皮。主要是补气药、补阴药、化痰散结药、清热解毒药、利肺止咳平喘药之间的配伍。体现了补气养阴,化痰散结的治疗大法。

表 5 支持度居前 10 位的 4 味药物关联结果

药物组	支持度/%	置信度/%
法半夏→浙贝母→北沙参→桑白皮	47.407	82.813
太子参→浙贝母→北沙参→桑白皮	47.407	82.031
太子参→浙贝母→北沙参→法半夏	46.296	80.800
桑白皮→太子参→北沙参→法半夏	44.815	87.603
北沙参→黄芩→桑白皮→法半夏	42.963	81.897
浙贝母→黄芩→桑白皮→法半夏	42.963	81.034
法半夏→太子参→浙贝母→桑白皮	41.481	82.143
浙贝母→黄芩→北沙参→法半夏	41.481	80.357
太子参→黄芩→北沙参→桑白皮	40.741	81.818
浙贝母→黄芩→北沙参→桑白皮	40.741	80.000

注:最小支持度设置为 30%,最小置信度设置为 80%

3 讨论

肺癌在中医学中隶属于“肺岩”“息贲”“肺积”等病证范畴^[7],肺癌的病位主要在肺,涉及脾、胃、肝、肾^[8]。黄教授认为中医病机多归于“虚、痰、瘀、毒^[9]”,治疗以扶正驱邪为治疗原则,扶正则首护元气,驱邪以化痰散结、泻肺平喘为主。

3.1 处方遣药,首护元气

统计结果显示,28 味高频中药中有 5 味补气药(太子参、人参、党参、黄芪、北沙参),6 味健脾和胃药(白术、茯苓、陈皮、鸡内金、谷芽、甘草),占总用药频率的 26%。黄教授认为肺癌属慢性复杂难治性疾病,多数肺癌患者就诊时已处于中晚期,多失去最佳手术治疗机会,经过放、化疗后,气阴耗伤,而邪未能去或去而未尽,即体内正气虚损与邪气留并存,而机体正气虚主要是指元气亏虚^[10]。黄教授补元气一是擅用人参直补元气,二是健脾和胃使脾胃之气进而充养元气。李杲认为脾胃为人体气机升降之枢纽,“内伤脾胃,百病由生”,后天脾胃之气对先天之元气起到充养作用。黄教授治疗肺癌重视补气健脾和胃,多用益气健脾之药,一则五脏六腑有气血生化之源,二可助他药升降有调而直达病所。北沙参、党参、太子参、人参、丹参、玄参多参同用,各有侧重:人参大补元气,补脾益肺,生津补血;太子参补气健脾,生津润肺;党参补脾肺气,补血生津;北沙参养阴清肺,益胃生津;玄参清热凉血,泻火解毒,滋阴,软坚

散结;丹参活血化瘀止痛。

3.2 化痰散结,擅用法半夏

黄教授认为痰、瘀、毒互结是肺癌形成的重要因素^[12-13]。黄教授治疗肺癌多从痰辨治,统计数据显示,500 诊次处方中,使用频次最多的法半夏,占总处方频次的 81.6%。法半夏辛温有小毒,归脾胃肺经,功效化痰散结、降逆消痞,擅长燥湿化痰,为治疗湿痰、寒痰的重要药物^[6]。用量 10~20 g,先煎,一般与陈皮相须为用。痰有寒痰、热痰、湿痰等区别,黄教授辨证加减予以浙贝母、瓜蒌、桑白皮、紫苏子、紫菀、款冬花、百部等化痰散结。痰多胸闷、头晕者,法半夏与白术配伍;痰热犯肺的咳嗽痰黄,痰稠难吐,法半夏与黄芩、胆南星配伍。浙贝母清肺化痰,桑白皮利肺气、降肺火,两药合用则清肺化痰力强,治痰热郁肺之咳喘痰稠。黄教授常用法半夏、胆南星燥湿化痰,桑白皮泻肺平喘,用浙贝母、天花粉、黄芩清热化痰,再加法半夏,以增化痰之力,寒热互用,不因偏于寒热而伤其阴阳,又可增强化痰之效。

3.3 辨证施药,“守方”与“试药”相结合

根据药物关联结果,二、三、四项药物关联支持度最高的分别是法半夏和桑白皮配伍,北沙参、桑白皮和法半夏配伍,法半夏、浙贝母、北沙参和桑白皮配伍。法半夏配桑白皮,清肺化痰平喘。北沙参、桑白皮、法半夏三药联用,补气健脾,化痰散结。法半夏、浙贝母、北沙参、桑白皮四药合用,肃降肺火,清肺化痰,同时以北沙参补气养阴,标本兼顾。关联结果支持度前 10 位的 7 味药物是法半夏、桑白皮、北沙参、浙贝母、太子参、黄芩,黄教授在中晚期肺癌的选方注重补气养阴、化痰散结、泻肺平喘治法的运用。常用以上中药组合守住个性化方药相对稳定的主体部分,同时根据患者新出现的病情、症状灵活给予药味与剂量加减,正是中医辨证论治精神的体现。临床上中晚期肺癌的常见主要症状有:咳嗽、咯痰、喘促、咳血、发热、胸痛、乏力、纳差等^[11]。黄教授对于咳嗽者常用紫菀、款冬花、百部、百合、知母润肺止咳;咳痰常用法半夏、陈皮、浙贝母、胆南星燥湿化痰散结;喘促则以桑白皮肃降肺气,泻肺平喘;咳血以白及止血;实热常用黄芩、黄连、黄柏、生石膏、天花粉清热解毒;虚热常以生地黄、玄参、牡丹皮清热凉血;胸痛以莪术、三棱破血行气,散瘀止痛;乏力以人参、党参、太子参、北沙参、黄芪升补元气;纳差以党参、白术、茯苓、鸡内金、谷芽健脾和胃,茯苓、猪苓利水祛

湿;麦冬、百合益气养阴;郁金、乳香,没药活血化瘀通络;癌症患者多郁,以香附调畅情志,郁金、合欢花等疏肝理气,陈皮理气,补而不滞;酸枣仁、远志安神助眠。

统计结果发现,黄教授常用桔黄芩,很少用到白花蛇舌草、半枝莲等,向黄教授求证其原因,肺癌患者常有肺热,肝经火热,肺热迫血而出血,黄芩偏于清上焦肺热和肝胆经热邪,兼有止血之功,常配伍法半夏燥湿化痰,散结止咳。而白花蛇舌草、半枝莲两药虽对肿瘤有一定疗效,但多适用于有热证者,不适于寒证或虚证明显者,因其药性苦寒伤阳,长时间服用则会使人阳气受损,脾胃功能损伤,更不能用西药药理知识指导中药处方用药,故在临证治疗中晚期肺癌患者很少用此两味中药。

综上所述,药物关联分析结果体现了黄立中教授治疗中晚期肺癌补气养阴、化痰散结、泻肺平喘的治疗法则并对症加减,这与肺癌的虚痰瘀毒的病机相符。数据挖掘结果从关联角度证明了理法方药的一致性。本研究应用关联规则的数据挖掘方法提取出黄教授治疗中晚期肺癌的常用中药对和药物组合,数据挖掘结果初步反映了黄立中教授治疗中晚期肺癌的中药用药规律,为临床中药治疗肺癌提供了一定的借鉴作用。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. cancer statistics, 2020[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] 刘见荣,可飞,谭佳妮,等.论肺癌中西医结合治疗概况[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(6):79-83.
- [3] 陈炎,陈亚蓓,陶荣芳.《CSCO原发性肺癌诊疗指南2016》非小细胞肺癌治疗内容介绍[J].中国实用内科杂志,2017,37(1):35-37.
- [4] 吴琼茜,姜怡,沈丽萍,等.中医辨证疗法联合埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J].中国中西医结合杂志,2017,37(9):1054-1058.
- [5] 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(3):100-120.
- [6] 陈蔚文.中药学[M].北京:人民卫生出版社,2012:1-488.
- [7] 蔡华珠,洪菲萍,纪立金,等.“正气存内,邪不可干”的内涵及运用探析[J].中华中医药杂志,2015,30(4):987-989.
- [8] 陈滨海,张光霁.肺癌的“痰毒瘀”微观模型初探[J].中华中医药杂志,2019,34(1):50-54.
- [9] 张思泉,龚辉,戴新军,等.黄立中教授治疗肺癌验案赏析[J].中医药导报,2016,22(3):34-35.
- [10] 杨珊.黄立中教授中医药治疗肺癌学术观点及经验总结[D].长沙:湖南中医药大学,2019.
- [11] 石远凯,孙燕,于金明,等.中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)[J].中国肺癌杂志,2016,19(1):1-15.
- [12] 彭吉勇,黄立中.黄立中教授治癌经验浅析[J].中医药导报,2010,16(6):10-11.
- [13] 肖玉洁,黄立中,李阳,等.黄立中教授治疗肿瘤常用药组浅析[J].中医药导报,2017,23(10):34-35.

(本文编辑 李路丹)