

本文引用:周玮玮,唐蔚,潘博,宋程,任迪莎,白子璇.基于数据挖掘的国医大师潘敏求治疗原发性肺癌方药规律研究[J].湖南中医药大学学报,2022,42(8):1242-1246.

基于数据挖掘的国医大师潘敏求治疗 原发性肺癌方药规律研究

周玮玮¹,唐蔚^{2*},潘博¹,宋程³,任迪莎¹,白子璇¹

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙410006;
3.湖南省肿瘤医院,湖南长沙410013)

〔摘要〕目的 挖掘国医大师潘敏求治疗原发性肺癌的用药经验,为原发性肺癌的临床治疗以及新药研发提供参考与借鉴。方法 采集2016年1月至2020年12月湖南省中医药研究院附属医院潘敏求教授门诊就诊的肺癌患者病历281则,使用中医传承计算平台V3.0建立数据库,并运用中医传承计算平台V3.0中的频次统计、关联规则、聚类分析等方法,结合临床,探究潘敏求教授应用中医药治疗原发性肺癌的用药经验。**结果** 肺癌患者以阴虚内热型、气阴两虚型证型为主,常见症状为咳嗽、失眠、痰色白等。药物的用药频次以补虚类、清热类为主;常用基础方剂为脾肾方(人参、黄芪、白术、茯苓、灵芝、枸杞子、女贞子、菟丝子);除基础方脾肾方与甘草以外的药对,主要为半枝莲-白花蛇舌草清热解毒组合,夏枯草-牡蛎散结消肿、滋阴潜阳组合,重楼-莪术消积破瘀组合。**结论** 肺癌患者以阴虚内热型、气阴两虚型多见,潘敏求教授治疗原发性肺癌的常用治法为养阴益气、清热解毒,用药注重寒热平调,扶正驱邪并重。

〔关键词〕 原发性肺癌;中医传承计算平台;用药规律;脾肾方;益气养阴;清热解毒;潘敏求

〔中图分类号〕R273 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.08.003

Research on the prescription rules of national master of Chinese medicine PAN Minqiu in the treatment of primary lung cancer based on data mining

ZHOU Weiwei¹, TANG Wei^{2*}, PAN Bo¹, SONG Cheng³, REN Dishan¹, BAI Zixuan¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 3. Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan 410013, China)

〔Abstract〕 **Objective** To explore the experience of national master of Chinese medicine PAN Minqiu in the treatment of primary lung cancer, to provide reference for the clinical treatment of primary lung cancer and the research and development of new drugs. **Methods** A total of 281 medical records of lung cancer patients treated by professor PAN Minqiu from January 2016 to December 2020 of the Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine were collected, and the database was established using the traditional Chinese medicine inheritance computing platform V3.0. Based on the frequency statistics, association rules, cluster analysis and other methods in the traditional Chinese medicine inheritance computing platform V3.0, combined with clinical practice, this paper explores professor PAN Minqiu's experience in the application of traditional Chinese medicine in the treatment of primary lung cancer. **Results** The main types of lung cancer patients were Yin deficiency and internal heat type, Qi and Yin deficiency type. The common symptoms were cough, insomnia, and white phlegm. The frequency of drug use was mainly tonic and heat-clearing. The commonly used basic prescriptions were spleen and kidney prescription [Renshen (Ginseng Radix Et Rhizoma), Huangqi (Astragali Radix), Baizhu (Atractylodis Macrocephalae Rhizoma), Fuling (Poria), Lingzhi (Ganoderma), Gouqizi (Lycii Fructus), Nvzhenzi (Ligustri Lucidi Fructus), Tusizi (Cuscutae Semen)]; in addition to the basic prescription spleen and kidney prescription and Ganciao (Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma), other medicine pairs were mainly the combination of Banzhilian (Scutellariae Barbatae Herba)-Baihuasheshicao (Hedyotis Diffusa) to clear heat and detoxify, the combination of Xiakucao (Prunellae Spica)-Muli (Ostreae Concha) to disperse nodules and detumescence, nourish Yin and suppress Yang, and the combination of Chonglou (Paridis Rhizoma)-

〔收稿日期〕2021-07-20

〔基金项目〕长沙市科技局基金项目(202039)。

〔第一作者〕周玮玮,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治恶性肿瘤。

〔通信作者〕*唐蔚,女,硕士,主治医师,E-mail:173521216@qq.com。

Ezhu (Curcumae Rhizoma) to eliminate accumulation and break stasis. **Conclusion** Lung cancer patients are more common with Yin deficiency and internal heat type, Qi and Yin deficiency type. Professor PAN Minqiu's common treatment method for primary lung cancer is nourishing Yin and replenishing Qi, clearing heat and detoxifying, his medication pays attention to the balance of cold and heat, and pays equal attention to strengthening the healthy Qi and exorcising evil spirits.

〔**Keywords**〕 primary lung cancer; traditional Chinese medicine inheritance computing platform; medication rules; spleen and kidney prescription; nourishing Qi and nourishing Yin; clearing heat and detoxifying; PAN Minqiu

肺癌所致的死亡率在所有癌症中高居榜首,在全球,每年约有 120 万人因为肺癌死亡^[1]。肺癌发病隐匿,发现时大多数患者已经是中晚期,错过了手术最佳时间。西医的治疗方法从手术、放疗、化疗,再到近几年的靶向治疗及免疫治疗,具有一定的疗效,但依然存在恶心、呕吐、皮疹、色素沉着、免疫异常等不良反应^[2-3]。近年来,众多学者根据临床研究发现,中医药在治疗肺癌上有独到之处^[4],能有效提高患者生活质量,改善患者临床症状,延缓疾病进展^[5]。

国医大师潘敏求是我国著名的中医肿瘤、肝病专家之一,荣获“全国中医药杰出贡献奖”。在中医药防治恶性肿瘤、肝病方面有着丰富的经验,在肿瘤临床和实验研究上做出了贡献。为了更好地总结潘教授使用中医药治疗原发性肺癌的经验,本研究收集了潘教授使用中药治疗原发性肺癌的 281 则病历资料,进行数据录入与整理,采用中医传承计算平台 V3.0 频次统计、关联规则、聚类分析等方法,探寻潘教授治疗原发性肺癌的用药规律。

1 资料与方法

1.1 数据来源

采集 2016 年 1 月至 2020 年 12 月湖南省中医药研究院附属医院潘教授门诊就诊的原发性肺癌患者病历,由跟诊的学生拍照保存患者病历资料。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)》^[6]原发性肺癌诊断标准,即经活体组织检查或细胞学样本确诊为原发性肺癌;(2)使用中药汤剂治疗;(3)患者的病历资料完整,一般信息、症状、诊断信息、方药等记录完整。

1.2.2 排除标准 (1)转移性肺癌患者;(2)其他肺占位性疾病患者;(3)病历资料记录不完整者。

1.3 数据处理

参照《中医药学名词》^[7]统一规范药物名称,如法半夏规范为半夏、蛇舌草规范为白花蛇舌草、仙灵脾规范为淫羊藿等;参照《中医诊断学》^[8]规范症状名称,如有咳无痰规范为干咳、有咳有痰规范为咳嗽、动则汗出尤甚规范为自汗等。参照《中华肿瘤治

疗大成》^[9],将原发性肺癌证型分为阴虚内热型、气阴两虚型、脾虚痰湿型、气滞血瘀型、肾阳亏虚型。

1.4 数据录入

将采集的 281 则病历采用双人录入的方法录入中医传承计算平台 V3.0,互相审核,防止重复、错漏,保证数据的正确性和真实性。

1.5 数据分析

采用中医传承计算平台 V3.0 上传数据,展示患者的症状、证型以及中药的四气、五味、归经等分布情况,并进行分析,对数据进行频次统计、关联规则、聚类分析(K-means 算法与回归模型相结合),结合潘教授治疗原发性肺癌的临床经验,进行归纳总结。

2 结果

2.1 原发性肺癌患者的症状、证型分布

最终符合纳入标准的病历资料共 281 则,累计出现症状总频次 1546 次。其中,出现频次居前 10 位的症状分别为咳嗽(128 次)、寐差(114 次)、痰色白(79 次)、气促(78 次)、干咳(65 次)、痰量少(65 次)、纳差(61 次)、胸闷(46 次)、乏力(39 次)、口干(34 次)。详见表 1。病历中证型总频次 281 次。其中,频次最高的是阴虚内热型,占比 38.08%;其次为气阴两虚型,占比 27.05%,详见表 2。

表 1 281 则原发性肺癌病历的症状分布

症状	频次/次	频率/%	症状	频次/次	频率/%
咳嗽	128	8.28	痰量少	65	4.20
寐差	114	7.37	纳差	61	3.95
痰色白	79	5.11	胸闷	46	2.98
气促	78	5.05	乏力	39	2.52
干咳	65	4.20	口干	34	2.20

表 2 281 则原发性肺癌病历的证型分布

证型	频次/次	频率/%
阴虚内热型	107	38.08
气阴两虚型	76	27.05
脾虚痰湿型	57	20.28
气滞血瘀型	33	11.74
肾阳亏虚型	8	2.85

2.2 中药频次

281 则病历中,共出现 130 味中药。其中,使用频次高于 75 次的药物共有 22 味。使用频次居前 10 位的中药分别为甘草(278 次)、白花蛇舌草(278 次)、黄芪(275 次)、白术(274 次)、女贞子(270 次)、人参(268 次)、枸杞子(260 次)、灵芝(256 次)、半枝莲(254 次)、菟丝子(236 次)。详见表 3。

结合临床实践,潘教授治疗肺癌常用基础方为脾肾方,由人参、黄芪、白术、茯苓、灵芝、枸杞子、女贞子、菟丝子组成。

表 3 281 则原发性肺癌病历中的高频中药(频次>75)分布

药物	频次/次	频率/%	药物	频次/次	频率/%
甘草	278	98.93	夏枯草	200	71.17
白花蛇舌草	278	98.93	重楼	197	70.11
黄芪	275	97.86	牡蛎	187	66.55
白术	274	97.51	紫花地丁	182	64.77
女贞子	270	96.09	莪术	179	63.70
人参	268	95.37	土贝母	164	58.36
枸杞子	260	92.53	陈皮	160	56.94
灵芝	256	91.10	蒲公英	111	39.50
半枝莲	254	90.39	连翘	102	36.30
菟丝子	236	83.99	桂枝	95	33.81
茯苓	219	77.94	全蝎	87	30.96

2.3 中药四气、五味、归经、功效分布

将所使用的药物按照四气划分,总频次 4959 次。其中频次最高的是温性药,占比 32.65%;其次为寒性药,占比 32.22%,与温性药持平;性平者占比 28.29%;热性药与凉性药使用不多。详见表 4。按五味划分,五味总频次 8173 次,药物的药性主要为苦(35.37%)、甘(35.12%)、辛(21.69%)。详见表 5。按归经划分,所用中药主要入肝经、脾经、肺经,此 3 经占比共计 56.94%。详见表 6。

表 4 281 则原发性肺癌病历的中药四气分布

四气	频次/次	频率/%
温	1619	32.65
寒	1598	32.22
平	1403	28.29
凉	289	5.83
热	50	1.01

注:四气总频次为 4959 次。

从药物功效分布来看,补虚类(33.95%)、清热类(24.11%)总占比大于 50%,成为主要用药功效,

表 5 281 则原发性肺癌病历的中药五味分布

五味	频次/次	频率/%
苦	2891	35.37
甘	2870	35.12
辛	1773	21.69
咸	333	4.08
酸	306	3.74

注:五味总频次为 8173 次。

表 6 281 则原发性肺癌病历的中药归经分布

归经	频次/次	频率/%	归经	频次/次	频率/%
肝	2823	20.67	胆	516	3.78
脾	2501	18.32	小肠	156	1.14
肺	2451	17.95	大肠	144	1.06
肾	1949	14.27	膀胱	141	1.03
心	1838	13.46	心包	11	0.08
胃	1123	8.22	三焦	2	0.02

注:归经总频次为 13 655 次。

余下药物类别从高到低分别为活血化瘀类、利水渗湿类、平肝息风类、安神类、化痰止咳平喘类、理气类、解表类、消食类、止血类、温里类、祛风湿类、收涩类、化湿类、泻下类。详见表 7。

表 7 281 则原发性肺癌病历的中药功效分布

功效	频次/次	频率/%	功效	频次/次	频率/%
补虚类	1753	33.95	解表类	115	2.23
清热类	1245	24.11	消食类	86	1.67
活血化瘀类	418	8.09	止血类	59	1.14
利水渗湿类	345	6.68	温里类	36	0.69
平肝息风类	327	6.33	祛风湿类	25	0.48
安神类	286	5.54	收涩类	13	0.25
化痰止咳平喘类	227	4.40	化湿类	3	0.06
理气类	224	4.34	泻下类	2	0.04

注:功效总频次为 5164 次。

2.4 关联规则分析

潘教授治疗原发性肺癌时所用基础方为脾肾方(人参、黄芪、白术、茯苓、灵芝、枸杞子、女贞子、菟丝子)。结合临床,考虑 281 则病历中脾肾方加减使用 281 次,以及甘草(调和诸药)出现频率过高,干扰数据分析,于数据中剔除以上药物,进一步进行药对解析。支持度个数为药对同时出现的频次。置信度为药对中前一中药出现时,后一中药出现的概率。设置支持度个数为 140、置信度为 0.95,通过关联分析,得到除基础方以外高频药对,主要为半枝莲-白花蛇舌草清热解毒组合,夏枯草-牡蛎散结消肿、滋阴潜阳组合,重楼-莪术消积破瘀组合。详见表 8。

表8 基于关联规则分析治疗原发性肺癌的药对

药对	频次/次	药对	频次/次
白花蛇舌草,半枝莲	252	半枝莲,莪术	176
白花蛇舌草,夏枯草	198	半枝莲,紫花地丁	170
半枝莲,夏枯草	197	白花蛇舌草,土贝母	162
白花蛇舌草,重楼	196	半枝莲,土贝母	161
半枝莲,重楼	196	白花蛇舌草,陈皮	158
白花蛇舌草,牡蛎	185	夏枯草,重楼	152
半枝莲,牡蛎	185	夏枯草,紫花地丁	148
夏枯草,牡蛎	184	半枝莲,陈皮	144
白花蛇舌草,紫花地丁	180	重楼,牡蛎	142
白花蛇舌草,莪术	176	重楼,莪术	140

重新导入原有数据,设置支持度个数为141、置信度为1,点击“网络拓扑”,可直面观察到出现频次较高的药物、药对、药物组合等核心药物网络拓扑图,得到核心组方药物:人参、黄芪、白术、灵芝、茯苓、女贞子、菟丝子、半枝莲、白花蛇舌草、陈皮、土贝母、莪术、重楼、牡蛎、夏枯草、紫花地丁、甘草。详见图1。

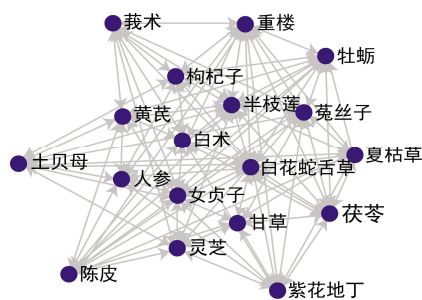


图1 治疗原发性肺癌核心药物网络拓扑图

2.5 聚类分析

运用聚类分析,可得到5个核心组合:(1)菟丝子,枸杞子,半枝莲,甘草,女贞子,灵芝,白花蛇舌草,白术,黄芪,重楼,桑白皮,人参,莪术,牡蛎,夏枯草,茯苓皮,陈皮,土贝母,紫花地丁,连翘;(2)枸杞子,甘草,人参,女贞子,灵芝,白花蛇舌草,黄芪,半枝莲,白术,茯苓,菟丝子,夏枯草,牡蛎,重楼,蒲公英,紫花地丁,土贝母,莪术,野菊花,陈皮;(3)白花蛇舌草,甘草,人参,白术,黄芪,半枝莲,女贞子,重楼,枸杞子,灵芝,菟丝子,茯苓,莪术,夏枯草,僵蚕,紫花地丁,牡蛎,陈皮,黄连,吴茱萸;(4)甘草,白花蛇舌草,女贞子,白术,黄芪,枸杞子,菟丝子,半枝莲,人参,灵芝,牡蛎,夏枯草,茯苓,重楼,莪术,鸡内金,紫花地丁,麦芽,陈皮,谷芽;(5)甘草,白花蛇舌草,黄芪,人参,白术,女贞子,灵芝,枸杞子,菟丝子,

茯苓,半夏,竹茹,连翘,半枝莲,陈皮,紫花地丁,桂枝,枳壳,重楼,肉苁蓉。

3 讨论

国医大师周仲瑛认为,原发性肺癌的基本病机为痰瘀热毒、气阴两伤,强调驱邪重于扶正^[10]。周岱翰教授认为扶正与祛邪各有侧重,应强调个体化^[11-12]。潘教授则认为瘀、毒、虚是肿瘤形成的病因,本虚标实乃原发性肺癌的主要病机,肺气阴虚,瘀毒互结于内,积聚结块而成癌^[13],并根据主要病因病机确定了“养阴益气,清热解毒”的治法^[14]。

本研究中,原发性肺癌患者主要以阴虚内热型、气阴两虚型多见。潘教授在治疗原发性肺癌时,用药讲究寒热平调,集中在甘、苦、辛3味,入肝、肾、脾3经,功效以补虚类药物、清热类药物为主。其中,清热类药物大多为清热解毒类,高频药物以甘草、白花蛇舌草、黄芪、白术、女贞子、人参、枸杞子、灵芝、半枝莲、菟丝子、茯苓、夏枯草、紫花地丁、重楼等为代表,皆体现出养阴益气、清热解毒的治疗原则。其中,白花蛇舌草、半枝莲药性苦寒,长时间服用易致阳气受损,损伤脾胃^[15],遂多用补虚类药物辅以升补元气,补阴助阳。

潘教授临床治疗原发性肺癌以脾肾方为基础方,其中,人参、黄芪、白术补气健脾;枸杞子、女贞子、菟丝子平补肝肾;灵芝补益心肺之气,可安神止咳平喘;茯苓利水渗湿,健脾宁心。临床运用脾肾方时,若患者合并水肿,则改茯苓为茯苓皮,增强其利水消肿之效;若患者失眠重、时间长,则改茯苓为茯神,重在宁心安神;若患者阴虚较甚,去菟丝子,保留女贞子、枸杞子;若患者偏阳虚,则去女贞子,保留枸杞子、菟丝子。人参、党参、西洋参均可补益肺脾、益气生津。然人参强于益气固脱,单用即收效;党参作用缓和,药力相对薄弱,多用在轻症;西洋参偏寒偏苦,兼可补阴,具有不助热而益气养阴的特点。药对是经过长时间的临床实践总结出来的疗效明确的药物配伍^[16]。基于数据挖掘结果,结合临床跟诊经验,可得到常用药对半枝莲-白花蛇舌草、夏枯草-牡蛎、莪术-重楼。半枝莲、白花蛇舌草,二者功用相类,皆可清热解毒,相须为用,可加强解毒抗癌功效。现代医学发现,二者联用可抑制肺癌、胃癌、乳腺癌、

胰腺癌、肝癌等多种癌症相关通路^[17-20],白花蛇舌草与黄芪联用也可抑制肺癌 A549 细胞增殖^[21]。夏枯草、牡蛎都可软坚散结,二者一收一散,互为辅助,加强散结消肿功效。重楼与莪术,前者主治痈肿疮疡,有凉肝息风之效,后者破积消瘀力强,主治癥瘕积聚,彼此相辅相成,可使破积消瘀之力倍增。

聚类分析获得 5 类核心药物组合,结合临床跟诊经验,可发现:第 1 类药物组合使用夏枯草、牡蛎软坚散结、清热化痰,桑白皮、陈皮行气利水,可用于治疗合并胸腹水者;第 2 类药物组合使用野菊花、紫花地丁、蒲公英,取“五味消毒饮”之意,侧重清热解毒、消痈散结,常用于多发结节患者;第 3 类药物组合使用吴茱萸、黄连,取自“香连丸”,可清热化湿、缓痛止泻,用于腹泻患者;僵蚕息风止痉、化痰散结止痛,常用于脑转移患者;第 4 类药物组合使用鸡内金、谷芽、麦芽健脾开胃、行气消食,可用于食欲不振者;第 5 类药物组合使用竹茹与人参、陈皮配伍,可治胃虚有热之呕吐,常用于化疗期间,减轻化疗不良反应。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] 陈荣辉,彭玉龙,曹永新,等.分子靶向药物吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].临床医学工程,2018,25(1):59-60.
- [3] 张为民,谢波.非小细胞肺癌免疫治疗进展[J].实用医学杂志,2019,35(4):507-511.
- [4] 王保芹,王心恒,李泽庚.中医药治疗肺癌研究进展[J].中医学报,2018,33(3):371-374.
- [5] 吴琼茜,刘苓霜,姜怡,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.
- [6] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J].肿瘤研究与临床,2018,30(12):793-824.
- [7] 中医药学名词审定委员会.中医药学名词:2004[M].北京:科学出版社,2005.
- [8] 陈家旭,邹小娟.中医诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2002.
- [9] 潘敏求.中华肿瘤治疗大成[M].石家庄:河北科学技术出版社,1996:361-362.
- [10] 王珊珊.周仲瑛教授从痰瘀热毒辨治肺癌的临床经验及益肺解毒汤的抗肿瘤实验研究[D].南京:南京中医药大学,2017.
- [11] 蒋梅,张恩欣,杨丽廷,等.周岱翰治疗脾虚痰湿型非小细胞肺癌的用药组方规律探讨[J].广州中医药大学学报,2020,37(2):348-353.
- [12] 陈婷,方灿途,李陆振,等.国医大师周岱翰运用星夏健脾饮治疗肺癌经验[J].陕西中医,2021,42(7):938-940,973.
- [13] 潘博.潘敏求主任医师治疗肺癌经验[J].湖南中医杂志,2010,26(3):44-45.
- [14] 丁小波,刘鲁明.湖湘医家治疗肿瘤经验初探[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(67):43,46.
- [15] 苏俐丹,许洁,肖玉洁,等.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.
- [16] 李杨,张梅.中药组分配伍研究方法及应用实践[J].中药与临床,2016,7(5):51-53,64.
- [17] 逢雪梦,郑心.白花蛇舌草-半枝莲药对治疗非小细胞肺癌的网络药理学研究[J].山东中医药大学学报,2021,45(4):474-480.
- [18] 阮祥美,余莹,胡玲.“半枝莲-白花蛇舌草”药对治疗胃癌的网络药理学作用机制分析[J].中华中医药学刊,2020,38(11):176-180,289.
- [19] 许晶,石凤芹,杜可心,等.基于网络药理学探讨“半枝莲-白花蛇舌草”抗乳腺癌的作用机制[J].中国中药杂志,2020,45(18):4448-4454.
- [20] 刘晓卉,詹盛,林秀坤,等.白花蛇舌草、半枝莲及其药对配伍对人胰腺癌 Panc28 细胞及人肝癌 Bel7402 细胞葡萄糖摄取能力及乳酸水平的影响[J].中医杂志,2020,61(10):890-895.
- [21] 孙海鹏,马山,庄贺,等.黄芪-白花蛇舌草抑制肺癌 A549 细胞增殖机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(19):28-35.

(本文编辑 贺慧斌)