

基于数据挖掘系统挖掘刘丽坤教授治疗乳腺癌的用药规律

秦燕 张福鹏 郝淑兰 刘丽坤*

山西省中医药研究院/山西省中医院 山西 太原 030012

【摘要】目的：初步探讨刘丽坤教授治疗乳腺癌患者的处方用药规律。**方法：**搜集刘丽坤教授门诊 2019 年 3 月至 2019 年 11 月乳腺癌患者有效病例，共计患者 180 例，643 诊次；采用频数、聚类方法对处方用药进行分析。**结果：**方剂频数前两位：柴胡桂枝汤 74 次，占 11.5%，小柴胡汤 24 次，占 3%；频次 50 次以上的药物：柴胡、清半夏、甘草、黄芩、桂枝、白芍、黄芪、党参、茯苓、当归；药物归经以肺、肝、脾为主；药味以甘苦辛为主；药物种类以清热药，补虚药，化痰止咳平喘，疏肝理气，益气健脾药为主。药对：僵蚕，蝉蜕；山慈菇，浙贝母；乌梅，防风；香附，郁金；角药：生地，玄参，麦冬。**结论：**刘丽坤教授认为肝气郁结，脏腑不和是乳腺癌的基本病机，治疗乳腺癌用药有以下特点：疏肝为主，调和肝脾法贯穿始终。

【关键词】：乳腺癌；用药规律；和法；数据挖掘

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，其发病率逐年上升。20 世纪末的统计资料表明全世界每年约有 130 万人诊断为乳腺癌，而有 40 万人死于该病。在我国，乳腺癌在城市中的发病率为女性恶性肿瘤的第二位，一些大城市中已上升为第一位，农村中为第五位，乳腺癌已成为女性健康的最大威胁^[1]。

刘丽坤教授，山西省中医院肿瘤科主任，从事临床工作 30 余年，善于治疗各种恶性肿瘤，将多年对“和法”的感悟引入到肿瘤治疗中，并加以传承，提出肿瘤发病，诸般不“和”，机体脏腑、气血、阴阳失和而致肿瘤发生，治疗的关键是“以人为本”，提高生活质量，带瘤是“和”的手段，生存是“和”的目的。

1 资料与方法

1.1 病例来源

刘丽坤教授门诊 2019 年 3 月至 2019 年 11 月乳腺癌患者有效病例。

1.2 病例纳入标准

(1) 临床明确诊断为乳腺癌，经术后病理或活检支持确诊者；(2) 刘丽坤主任亲自诊治，且症状有缓解；(3) 乳腺癌患者的年龄、性别、肿瘤分期、病理分型不限；(4) 有准确的处方，药物组成及药物剂量明确。

1.3 病例排除标准

(1) 病例记载不详细者；(2) 同时患有其它恶性肿瘤者。

1.4 统计方法

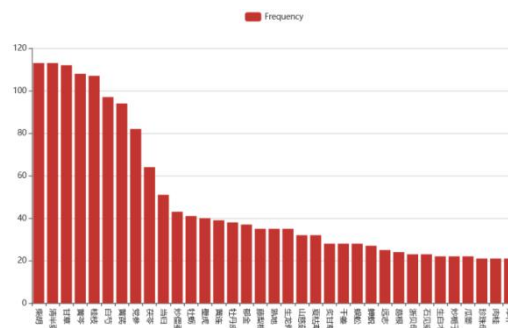
将患者的基本信息录入 Excel 表格后录入数据挖掘平台，

进行药物频数及聚类分析。

2 结果

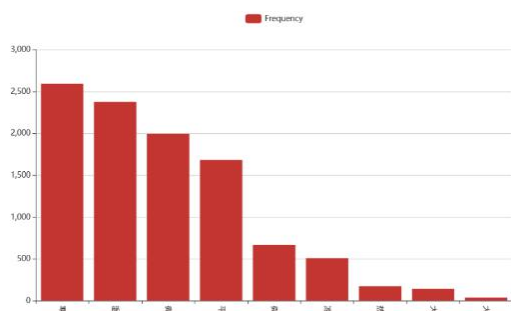
2.1 药物种类频数分析

使用频次前十位的药物依次为柴胡、清半夏、甘草、黄芩、桂枝、白芍、黄芪、党参、茯苓、当归，多为疏肝理气，益气健脾的药物；其中柴胡、清半夏、黄芩、党参、甘草、桂枝、白芍为柴胡桂枝汤的主要组成药物。现代药理学研究表明，柴胡桂枝汤和解少阳，调和营卫，同时具有抑癌的作用^[2]。黄芪功能补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血，是补中益气的要药，还可以通过调控 AR、ESR1、ESR2、PIK3CG、BCL2 等靶蛋白及内分泌阻力、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、凋亡信号通路、PI3K/Akt 信号通路等来治疗乳腺癌^[3]。党参补肺脾气，补血，生津，具有气血双补的功效，现代药理学研究表明党参可以通过对肿瘤细胞发挥直接的细胞毒作用和增强免疫功能来抗肿瘤；还可以通过与化疗药物合用减毒增效，使化疗药物更大程度的发挥作用^[4]。当归补血通经，活血止痛，润肠通便，可以通过多种通路增强机体的免疫功能^[5]。



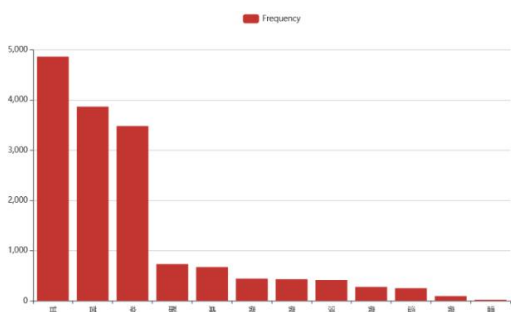
2.2 药性频数分析

药性使用频次分别为，寒性药 2593 次，温性药 2376 次，微寒药 1995 次，平性药 1681 次。寒性药与温性药使用频次接近，体现刘丽坤教授在乳腺癌的治疗中注重“和”法，寒热并调，以平为期。



2.3 药味频数分析

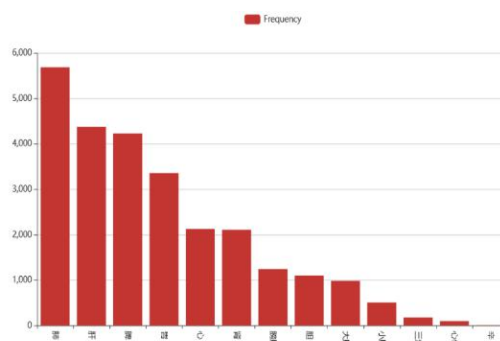
药味以甘苦辛为主。甘能补、能和、能缓，具有补益、和中调和药性和缓急止痛的作用。甘味药还可以和其它性味药物合用发挥作用，《伤寒论》提出，“辛甘化阳，酸甘化阴”。苦能泄、能燥、能坚，即具有清泄火热、泄降气逆、通泄大便、燥湿、坚阴等作用，据现代眼里研究，清热解毒药具有抗肿瘤的作用^[6]。辛能行能散，具有行气行血的作用，气滞、血瘀是肿瘤形成中的重要病理因素，辛味药可以行气行血来治疗肿瘤。



2.4 药物归经频数分析

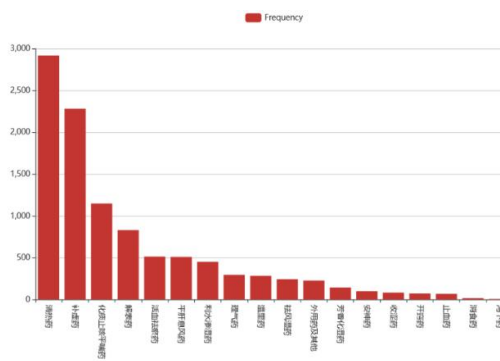
药物归经以肺、肝、脾胃为主。古代医家对乳腺癌的病因病机主要围绕在肝气郁结，气血亏虚，冲任失调，脏腑失调，阴阳失调和热毒痰凝几个方面，其中尤以肝气郁结和冲任失调认可度为高^[7]。刘丽坤教授认为肝气郁结贯穿乳腺癌发生发展的各个阶段。肝和肺是调节人体气机升降的枢纽，肝主疏泄，可以运行周身的气机，肺主一身之气，肝升肺降，人体的气机得以正常运行。肝气郁结，气郁化火，则导致木火刑金，又因肺金之肃降可以制约肝开发太过，所以在肝太过为病时，必须清肺、敛肺、降肺，达到“佐金平木”的治疗目的。经络学说中“足阳明胃经行贯乳中；足厥阴肝经上

膈，布胸胁绕乳头而行。”说明乳腺癌的发生与肝、胃有密切关系。



2.5 药物类型频数分析

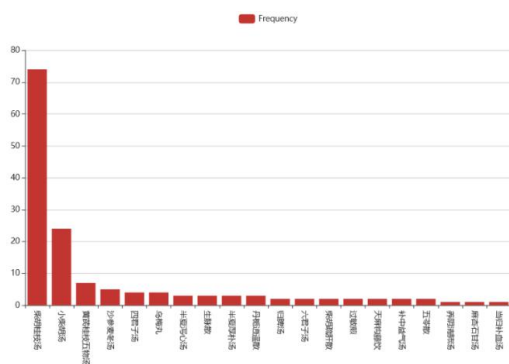
药物种类以清热药，补虚药，化痰止咳平喘药、疏肝理气药为主；分子药理学研究表明，清热解毒药可通过调控多个细胞信号转导通路中的靶点对多种肿瘤起到显著的治疗效果^[6]。《黄帝内经》提出“正气存内，邪不可干”，在肿瘤的治疗的各个阶段都要注重顾护正气，补虚药的使用显得尤为重要；具有化痰作用的中药不仅针对肿瘤细胞本身、还对癌周微环境乃至宿主内环境发挥作用，从而达到防治肿瘤进展，预防其复发转移的目的^[8]。疏肝理气药使用较多反映了刘丽坤教授疏肝为主，调和肝脾的理念。



2.6 方剂种类频数分析

涉及的主要方剂按频数从大到小为柴胡桂枝汤、小柴胡汤、黄芪桂枝五物汤、沙参麦冬汤、四君子汤、乌梅丸。柴胡桂枝汤出自《伤寒论》，伤寒六七日，发热，微恶寒，肢节烦疼，微呕，心下支结，外证未去者，柴胡桂枝汤主之。柴胡桂枝汤是由小柴胡汤和桂枝汤组成。其中桂枝汤具有调和营卫、调和阴阳、调和脾胃的作用，小柴胡汤乃合剂之祖，运转枢机，以和表里，疏利肝胆，通畅三焦，条达上下，宣通内外，以升清降浊，和胃降逆。两方合用，既可和营卫，调阴阳，又能疏肝胆，利枢机^[9]。小柴胡汤出自《伤寒论》，太阳病，十日以去，脉浮细而嗜卧者，外已解已。设胸满胁

痛者，与小柴胡汤。伤寒五六日中风，往来寒热，胸胁苦满，默默不欲饮食，心烦喜呕，或胸中烦而不呕，或渴，或腹中痛，或胁下痞硬，或心下悸，小便不利，或不渴，身有微热，或咳者，小柴胡汤主之。本方中柴胡透清透少阳半表之邪；黄芩清泄少阳半里之热；半夏和胃降逆；人参，甘草扶助正气；生姜，大枣和胃气，生津；本方使邪气得解，少阳得和，上焦得通，津液得下，胃气得和；诸药合用，共奏和解少阳之功。黄芪桂枝五物汤属于桂枝汤类方，是在桂枝汤的基础上去甘草加黄芪三两、生姜三两化裁而来，以平调阴阳之桂枝汤为底方加减，充分体现了刘丽坤教授以“和”法治疗乳腺癌的思想。沙参麦冬汤功能清养肺胃，生津润燥。国内很多学者发现沙参麦冬汤用于辅助化疗治疗恶性肿瘤有较好的临床效果，本方可以增强患者的免疫能力，减轻化疗不良反应，而且还能有效提高治疗率及患者的生活质量^[10]。乌梅丸出自《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》第338条，乌梅丸可用于寒热错杂型的恶性肿瘤的治疗，其机制是促进肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤坏死因子的分泌及抑制相关通路^[11]。



2.7 药物关联性分析

从图中可以看出，柴胡桂枝汤、小柴胡汤及黄芪桂枝五物汤的药物组成均位于中央区域，说明这三个主方中的药物出现在同一处方中的频次较多，药物具有较强的关联性。此

外还有一些药物关联性较强，经常同时出现在同一处方中，即所谓对药。常用药对如下，僵蚕，蝉蜕；山慈菇，浙贝母；乌梅，防风；生姜，大枣；香附，郁金；生地，玄参，麦冬；药对的使用可以增强药物效果，减低药物副作用，从而达到最佳的临床效果。



3 讨论

古代医籍虽无乳腺癌的病名，但根据其临床症状，与古籍中“乳岩”“奶岩”“乳石痈”“石奶”等相符合。古代及现代医家对乳腺癌病因病机的研究颇多，大多数学者认为乳腺癌的发生与脏腑损伤、情志不畅、外邪入侵有十分密切的关系，其病机是一个虚实夹杂、由虚致实、因实而虚的复杂过程^[12]。刘丽坤教授认为肝气郁结和脏腑不和贯穿乳腺癌发生发展的各个阶段，所以在乳腺癌的治疗中注重疏肝理气，且善用和法，调和脏腑的功能，以达到机体的动态平衡。乳腺癌的西医治疗主要包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗等，这些治疗方式在治疗疾病的同时，均会对人体造成不同程度的损伤，而中医药的作用在于减轻放化疗的副作用，增强效果，减少手术后的并发症，避免出现复发及转移^[13]。刘丽坤教授善于在乳腺癌的各个阶段辨证施治，改善患者的预后及生存质量，刘丽坤教授认为，并非所有恶性肿瘤患者都具有正虚的表现，不能盲目的使用补益剂，因此辨证治疗是肿瘤治疗的指导原则。在治疗过程中，善用药对，减毒增效。

参考文献:

- [1] 刘杰,沈洁,盛昭园.柴胡桂枝汤现代应用研究[J].中医文献杂志,2019,37(01):62-65.
- [2] 王均宁.柴胡桂枝汤的药理作用与临床应用研究新进展[J].中成药,2005(03):89-91.
- [3] 古丽扎尔·阿布拉,丁文欢,李德龙,燕雪花,裴晓华,徐海燕.基于网络药理学的黄芪多组分协同治疗乳腺癌的作用机制研究[J].化学与生物工程,2019,36(10):35-40.
- [4] 刘美霞,戚进,余伯阳.党参药理作用研究进展[J].海峡药学,2018,30(11):36-39.
- [5] 王华,孙娜.当归的有效化学成分及药理作用研究进展分析[J].山东化工,2017,46(18):59-60.
- [6] 李冀,李想,高彦宇,曹明明,董婉茹.清热解毒药对肿瘤治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(24):188-195.

- [7] 戴金芳,赵益,孙有智.乳腺癌中医病因病机探析[J].光明中医,2017,32(07):1069-1072.
- [8] 修丽娟,魏品康,秦志丰,刘焯,陆烨.化痰中药抗肿瘤复发转移机制研究进展[J].中华中医药杂志,2014,29(09):2886-2889.
- [9] 杨芳明,杨亚琴.柴胡桂枝汤预防消化道肿瘤化疗后副反应 40 例[J].中国中医药现代远程教育,2015,13(10):49-50.
- [10] 高尚,李巾,黄费炳,谢青玲,易攀,屈金艳,王炜.沙参麦冬汤的药理作用和临床应用研究进展[J].中医药导报,2020,26(02):115-118+123.
- [11] 王萍,杨海燕.厥阴病主方乌梅丸论治恶性肿瘤的研究现状[J].中医药信息,2020,37(03):112-115.
- [12] 戴金芳,赵益,孙有智.乳腺癌中医病因病机探析[J].光明中医,2017,32(07):1069-1072.
- [13] 张梦秋,高静东.中医中药治疗乳腺癌临床进展分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(06):30-31.

作者简介:秦燕,女(1993.03-),汉族,山西长治人,学士学位,山西中医药大学研究生学院在读研究生,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病的临床研究。

张福鹏,男(1983.05-),汉族,山西太原人,硕士学位,主治医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病的临床研究。

郝淑兰,女(1975.03-),汉族,山西太原人,硕士学位,副主任医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病的临床研究。

通讯作者:刘丽坤,女(1963.10),汉族,山西太原人,学士学位,肿瘤科,主任医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤疾病的临床研究。