

温阳法治疗恶性肿瘤方剂组方规律分析

Analysis on Composition Principles of “Warming-Yang” Prescriptions for Cancer Treatment with Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System // TENG Wen-jing, ZHU Wei-kang, LI Yan

滕文静,朱为康,李 雁

(上海中医药大学,上海中医药大学附属上海市中医医院,上海 200071)

摘要:[目的] 分析温阳法治疗恶性肿瘤的组方规律及特点。[方法] 应用中医传承辅助系统,收集并整理从 1995~2015 年中国知网数据库、维普数据库、万方数据库及 Pubmed 数据库中温阳法治疗恶性肿瘤的中英文文献,包括临床观察、个案报道、经验总结、经典方剂记载等记录方剂,采用软件集成的数据挖掘方法,对筛选出温阳法方剂进行组方规律分析。[结果] 经过筛选以温阳法为治疗方法的方剂共 86 个,使用频次在 10 次以上的药物有 10 味,其中前 3 位分别为附子、黄芪、甘草;关联度分析发现常用中药药对 15 对,并基于复杂系统熵聚类的核心组合分析得出核心组合 32 个,挖掘新处方 8 个。[结论] 温阳法指导下的温阳类中药抗肿瘤方剂存在一定的组方规律。

主题词: 中药;温阳;中医传承辅助系统;肿瘤;组方规律

中图分类号:R730.52 **文献标识码:**B **文章编号:**1671-170X(2018)03-0285-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.03.B022

中医认为肿瘤属于症瘕、积聚、噎膈、石瘕等病证的范畴。现在医家何新慧等^[1]曾收集历代文献中有关癥瘕、积聚辨证论治的条目 1206 例统计分析,结果显示阳气虚衰亦是癥瘕、积聚的主要病因病机之一。随着“气滞血瘀”、“痰浊互结”、“毒邪郁结”、“气阴两虚”为主辨治疗效的长期停滞不前,温阳法治疗肿瘤逐步受到重视,其临床疗效也取得了不少成果^[2,3]。为阐明温阳法在肿瘤治疗中的重要意义,对其中的组方规律进行分析和总结,本文利用中医传承辅助系统,对近 20 年温阳方剂的用药规律进行分析。

1 资料与方法

1.1 处方来源

选取 1995~2015 年中国知网数据库、维普数据库、万方数据库及 Pubmed 数据库中收载的温阳类的内服方剂。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473627),上海市自然科学基金面上项目(14ZR1439000),上海市卫生局重点项目(20134016),上海市市级医院新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12014127);上海市科委医学引导类(中西医)科技支撑项目(17401933500)

通讯作者:李雁,主任医师,教授,博士研究生导师,博士;上海市中医医院肿瘤科,上海市闸北区芷江中路 274 号(200071);E-mail:18916767226@163.com

收稿日期:2016-06-01;**修回日期:**2017-03-14

1.2 处方筛选

在上述来源方剂中筛选临床观察、个案报道、经验总结、经典方剂记载通过筛选,保留文献报道以温阳抗癌为理论基础的经验方、时方,剔除重复报道的重叠方剂。

1.3 处方的录入、核对与数据分析

将上述筛选的方剂由专人录入中医传承辅助系统,再由双人负责录入数据源的审核,以确保数据源的准确。通过“中医传承辅助系统”中“数据分析”模块中“方剂分析”功能进行分析。

在“西医疾病”查询项中查询“恶性肿瘤”,“方剂类别”中查询“温阳”剔除重复方剂后,将治疗恶性肿瘤方剂提取出来,共 86 首。数据分析包括药物频次统计、组方规律分析、新方分析和药物用量分析。

2 结 果

2.1 用药频次

86 首方剂包含 156 味中药,治疗恶性肿瘤的温阳药物。使用频次在 10 次以上的药物有 10 味,其中前 3 位分别为附子、黄芪、甘草(Table 1)。

2.2 基于关联规则的方剂组方规律

在中医传承辅助系统的“方剂分析”界面上,点击“组方规律”,设定“支持度”个数(支持度是指药物

组合的所选处方中出现的频次)为7,“置信度”(置信度是指:“->”左边为A,右边为B。当A药物出现,B药物出现的概率,该参数越接近1,表示A、B药物关联度越高)为0.6,得到2、3味药的常用药对15对,所有模式共包含中药

17味,药物之间的关联网络图见(Figure 1)。

规则分析:通过分析方剂内部中药间的关联性,共得出9条规则(Table 3)。

2.3 基于复杂系统熵聚类的核心组合

基于复杂系统熵聚类,选择“相关度”(取156味药物排序在前面1~7的药物与药物之间的关联度)为8,“惩罚度”(减少负面数据信息干扰的参数,设定越大丢失可靠信息越多)为1,按其约束,演化出3~4味药的核心组合,共计32个(Table 4)。在上述核心组合基础上,点击“提取组合”,通过软件集成进一步聚类可以聚合成8个新方。

新方聚类的核心组合药物网络见Figure 2。

3 讨 论

经典理论的阐述奠定了温阳法治疗肿瘤的重要理论基础,后世历代医家也对此有了长足的认识,如张波等^[4]整理和总结沈敏鹤主任的学术思想和临床经验,治疗肿瘤“从正虚寒凝论治”,运用“扶正为主,益气温阳为先”的原则,明显改善肿瘤患者的临床症状,减少其复发和转移,提高患者生活质量。刘嘉湘^[5]运用温补肾阳之法治疗肺癌,处方用药多用温阳附子,临床疗效明显。蒋士卿^[6]总结文献并结合临床实践明确指出,肿瘤以肾阳虚为本,气滞痰凝湿阻及血瘀为标,主张以温肾为本,配合活血化瘀行气散结及祛湿之法治疗恶性肿瘤,临床疗效明显。于莉英等^[7]提出温散为治疗肿瘤的根本原则。赵远红^[8]认为,肿

Table 1 Herbs more than 20 times

Rank	Herb	Frequency	Rank	Herb	Frequency
1	Monkshood	24	6	Pachyme	11
2	Astragalus	20	7	Prepared rehmennia root	11
3	Glycyrrhiza	17	8	Cultivated land	10
4	Dried ginger	15	9	Angelica sinensis	10
5	Atractylodes	14	10	Cortex cinnamomi	10

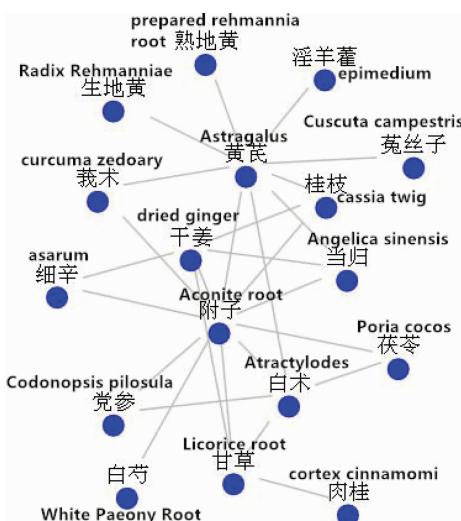


Figure 1 Relation Network of herbal drugs

Table 3 Analysis of relevance among herbs

Number	Herb pairs	Confidence coefficient
1	Atractylodes, radix glycyrrhizae-monkshood	1.00
2	Angelica sinensis-astragalus	0.90
3	Epimedium-astragalus	0.88
4	White Paeony Root-monkshood	0.86
5	Cuscuta campestris-astragalus	0.86
6	Rehmennia glutinosa-astragalus	0.82
7	Atractylodes, Lateral root-liquorice	0.80
8	Dried ginger-lateral root	0.80
9	Cassia twig-lateral root	0.80

Table 2 Herbal pair (support degree=7)

Rank	Herbal pair	Support degree	Rank	Herbal pair	Support degree
1	Aconite root and dried ginger	12	7	Atractylodes and liquorice	8
2	Licorice root and lateral root	11	8	Cassia twig and lateral root	8
3	Atractylodes and lateral root	10	9	Atractylodes and radix glycyrrhizae and lateral root	8
4	Prepared rehmennia root and Astragalus	9	10	Astragalus membranaceus and epimedium	7
5	Astragalus and angelica	9	11	Poria cocos and lateral root	7
6	Astragalus root and lateral root	9	12	Atractylodes and Poria cocos	7

Table 4 Core combination based on relevance analysis

Number	Core combination	Number	Core combination
1	Atractylodes,liquorice-monkshood	17	Curcuma zedoary-Astragalus
2	Angelica-Astragalus	18	Astragalus,Angelica-monkshood
3	Epimedium-Astragalus	19	Astragalus,monkshood-Angelica
4	White Paeony Root-monkshood	20	Astragalus ,monkshood-cassia twig
5	Cuscuta Chinensis-Astragalus	21	Liquorice-monkshood
6	Radix Rehmanniae Preparata-Astragalus	22	Poria cocos-Atractylodes
7	Atractylodes ,monkshood-liquorice	23	Poria cocos-monkshood
8	Dried ginger-monkshood	24	Angelica-monkshood
9	Cassia twig-monkshood	25	Angelica-dried ginger
10	Cassia twig,monkshood-Astragalus	26	Cassia twig-dried ginger
11	Liquorice,monkshood-Atractylodes	27	Cassia twig-Astragalus
12	Atractylodes-monkshood	28	Cinnamon-liquorice
13	Codonopsis pilosula-Atractylodes	29	Asarum-monkshood
14	Codonopsis pilosula-monkshood	30	Asarum-dried ginger
15	Curcuma zedoary-monkshood	31	Atractylodes-liquorice
16	Liquorice,monkshood-dried ginger	32	Atractylodes-liquorice,monkshood

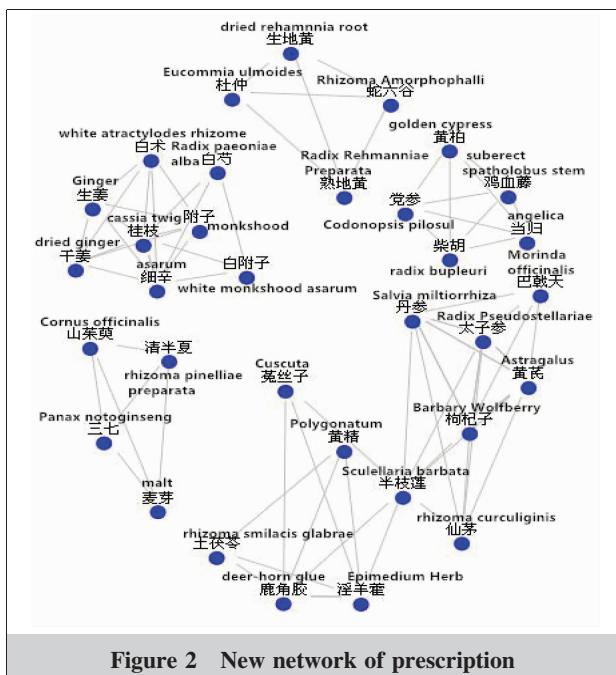


Figure 2 New network of prescription

瘤的发生发展是一个正虚邪实的过程，正气内虚是肿瘤发生发展的根本原因，而阳气虚弱寒凝瘀滞更是重要的病理机制，治疗当注重“温药和之”。周文波等^[9]认为，热疗属于中医具有温热性质的外治法的一种，从现代热疗治癌的角度及中医理论出发，阐述了温补阳气在肿瘤治疗中的重要作用。

本研究结果显示治疗恶性肿瘤的温阳方剂中，常用药物为附子、干姜、白术、甘草、肉桂、熟地、麻黄等。现代药理研究也表明，温阳药物如附子、干姜、补

骨脂、淫羊藿、肉桂等均有抗肿瘤作用，从现在医学角度证实了温阳法在肿瘤治疗中的重要作用。其中附子为扶阳第一品药，首见于《神农本草经》：附子，味辛，温，主风寒咳逆邪气；温中；金疮；破症坚积聚血瘕，寒湿痿痹；拘挛膝痛不能行步。其有补火助阳，散寒止痛，回阳救逆的功效，干姜性辛味热，为温中散寒之要药。周洁^[10]认为，附子多熟用，熟附子大辛大

热温阳为用，走而不守，实为总统气血之良将，干姜大热无毒，守而不走，附子、干姜合用，相得益彰，使阴寒得散，阳气来复，正所谓“附子无姜不热”。黄园等^[11]发现，生乌头的不同提取物对 H22 小鼠的抑瘤率为 30%~76.2%，吴少华等^[12]实验结果显示补骨脂对乳腺癌的抑瘤率为 40.22%。卢娟等^[13]研究发现，经肉桂酸作用后的人胃腺癌细胞株生长明显受到抑制，作用后细胞周期出现向 G0/G1 期移行的特征性改变，细胞集落形成率明显下降 ($P<0.05$)。

本文基于熵层次聚类的方法得出新处方 8 个。对新处方的药物组成进行分析，既可以得到与新方形似的类方。如新方 1 附子、生姜、白术、桂枝、细辛、干姜，由附子理中汤化裁而成，补虚回阳、温中散寒。现代药理研究表明附子理中汤联合应用化疗药物时能刺激 B 细胞分泌 IgG 和 IgM 增强免疫^[14]，因此附子理中汤与多西紫杉醇、奥沙利铂、氟尿嘧啶方案联用有增效减毒的作用。新方 6 莪丝子、鹿角胶、淫羊藿、半枝莲，研究证明，淫羊藿及其主要有效成分淫羊藿总黄酮、淫羊藿甙和淫羊藿多糖能有效增强机体的抗肿瘤免疫反应，从而达到间接抗肿瘤的目的；同时，该药及其主要成分通过诱导肿瘤细胞分化、凋亡，抑制肿瘤细胞生长侵袭、转移及免疫抑制因子等活性，可以逆转肿瘤细胞的生物学行为改变^[15]。半枝莲现代研究及临床证明，半枝莲具有良好的抗肿瘤活性，主治原发性肝癌等消化道肿瘤、肺癌及宫颈癌等妇科肿瘤，并与其他中药联合复方治疗多种肿瘤^[16]。

综上所述，通过中医传承辅助系统软件对温阳类方剂治疗恶性肿瘤的组方用药规律进行分析，其中最常用的药对为附子与干姜配伍，使用频率最高的4味中药为附子、白术、干草、干姜，可为临床或基础研究提供一定参考价值。

参考文献：

- [1] He XH,Zhu JY,Wu ZP,et al.Computerized analysis on the diagnosis and treatment of abdominal masses in previous literature[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2004,38(11):62–64.[何新慧,朱娇玉,吴中平.历代文献癥瘕、积聚证治计算机分析[J].上海中医药杂志,2004,38(11):62–64.]
- [2] Song LJ,Ji XM,Wang HR,et al.Review on treating tumor by WenYang method [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2015,32(1):118–121.[宋立家,季旭明,王海瑞,等.温阳法治疗肿瘤研究进展[J].中医药信息,2015,32(1):118–121.]
- [3] Duan JH.Review on treating malignant tumor by worming Yang[J]. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2015,36(12):80–82.[段建华.温阳法治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J].云南中医中药杂志,2015,36(12):80–82.]
- [4] Zhang B,Shen MH,Ruan SM,et al.Centered on strengthening body resistance and nourishing Qi and warming Yang [J]. Journal of Zhejiang Chinese Medical Universit, 2012,36(10):1086–1088.[张波,沈敏鹤,阮善明,等.扶正为主,益气温阳为先——沈敏鹤治肿瘤的经验探究[J].浙江中医药大学学报,2012,36(10):1086–1088.]
- [5] Li Y.Professor Jia-xiang Liu in warming kidney about treatment of lung cancer[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2003,44(11):818–820.[李雁.刘嘉湘在肺癌治疗中温肾法的运用[J].中医杂志,2003,44(11):818–820.]
- [6] Pei JW.The experience of professor Jiang Shiqing in the treatment of malignant tumor with yang-warming therapy [J].Henan Traditional Chinese Medicine, 2009,29(2):129–130.[裴俊文.蒋士卿教授运用温阳法治疗恶性肿瘤经验[J].河南中医,2009,29(2):129–130.]
- [7] Yu LY,Wang XD.Treatment of ‘ji’ disease by warming and scattering [J]. Journal of Chinese medicine, 2011,26(3):609–610.[于莉英,王旭东.“积”病治当温散[J].中华中医药杂志,2011,26(3):609–610.]
- [8] Zhao YH.Analyze the mediation therapy of malignant tumor with warm herbs [J]. Journal of New Chinese Medicine, 2008,40(70):100.[赵远红.恶性肿瘤“温药和之”解析[J].新中医,2008,40(7):100.]
- [9] Zhou WB,Liu D,Gao YJ,et al. Analyze the role of yang qi in the treatment of malignant tumor[J].Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2003,20(7):1182.[周文波,刘丹,高艳菊,等.阳气在恶性肿瘤治疗中的作用简析[J].中医药学刊,2003,20(7):1182.]
- [10] Zhou J.Experience in differentiated treatment cancer fever by warming Yang meridian prescription [J].Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2011,28(6):478–479.[周洁.温阳经方辨治癌性发热体会[J].天津中医药,2011,28(6):478–479.]
- [11] Huang Y,Zhuang ZH,Hou SX,et al. The extraction, purification and confirmation of effective parts of radix aconiti agrestis against liver cancer [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 1997,22(11):667–671.[黄园,庄镇华,侯世祥,等.草乌抗肝癌靶向制剂有效部位的浸出、纯化与确认[J].中国中药杂志,1997,22(11):667–671.]
- [12] Wu SH,Zhang ZH,Zhao JB.The experimental research on inside and outside the anticancer activity of psoralen[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 1988,23 (5): 303.[吴少华,张仲海,赵建斌.补骨脂素体内外抗癌活性的实验研究[J].中国中药杂志,1998,23(5):303.]
- [13] Lu J,Wang H,Lu FG.Effects of cinnamic acid on differentiation of MGC-803 cells [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2007,23(2):237–240.[卢娟,汪晖,卢方安.肉桂酸对胃腺癌细胞诱导分化的实验研究[J].中国药理学通报,2007,23(2):237–240.]
- [14] Zhang K,Li YH,Chen QT.The synergy and attenuation effect of Fuzilizhong DecoctionIn cardia cancer chemotherapy after surgery [J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014,5 (35):525–527.[张珂,李永辉,陈鹤汀.附子理中汤在贲门癌术后化疗中的增效减毒作用[J].陕西中医,2014,5(35):525–527.]
- [15] Lu TT,Zhao GP.Pharmacodynamics basis for the treatment of yang-warming drug herba epimedii in malignant tumor [J].China Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2010,16(1):63–65.[陆婷婷,赵国平.浅谈温阳药淫羊藿治疗恶性肿瘤的药效学基础[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(1):63–65.]
- [16] Pan MQ,He YH,Chen Y. The Culmination of Cancer Treatment[M]. Shijiazhuang:Hebei Science and Technology Press,1996.144.[潘敏求,何日恒,陈宁.中华肿瘤治疗大成[M].石家庄:河北科学技术出版社,1996:144.]