

基于数据挖掘探析徐振晔教授治疗肺癌脾肾两虚证的用药规律*

许海柱^{1,2}, 徐振晔^{3**}, 陈佩晶³

(1. 上海中医药大学龙华医学院 上海 201203; 2. 复旦大学附属华东医院 上海 200040;
3. 上海中医药大学附属龙华医院 上海 200032)

摘要:目的 探讨徐振晔教授治疗肺癌脾肾两虚证的临床用药规律和学术思想。方法 建立 Access 数据库,收集徐振晔教授肺癌临床病案,运用 SPSS 21.0 统计软件对方药进行聚类分析和因子分析。结果 共收集徐教授治疗肺癌脾肾两虚证临床病案 310 份,共使用中药 140 种,常用中药 39 种,平均处方用药 18.8 味,药物集中,处方精炼。处方中核心药物为石见穿、生黄芪、炒白术、重楼、黄精、鸡内金、灵芝、淫羊藿、蜂房、山慈菇、党参等。并随症选用太子参、茯苓、白扁豆等健脾补肺;徐教授始终不忘顾护胃气,常用鸡内金、炒谷芽、炒麦芽等药物健胃助运;肺肾阴亏者还加用麦冬、北沙参等;失眠焦虑患者常用炙甘草、淮小麦、大枣、知母、灯心草、酸枣仁;咳嗽痰多气喘患者多使用杏仁、芦根、枇杷叶;脘腹胀满、纳呆呕恶者加用黄连、木香。瘀血证兼有肢体麻木者加川芎、桂枝。结论 徐振晔教授治疗脾肾两虚证主肺癌以健脾补肺、滋肾养精,兼以攻毒散结,佐以顾护胃气。攻补兼施,扶正祛邪相结合。聚类分析和因子分析为名老中医学术经验传承提供客观的研究依据,有助于中医药发展。

关键词:徐振晔教授 肺癌 聚类分析 因子分析 用药规律

doi: 10.11842/wst.20221019006 中图分类号: R289.5 文献标识码: A

肺癌严重危害人类健康。在我国,肺癌发病率和死亡率居恶性肿瘤的首位,每分钟约有 1.5 人确诊肺癌,1 人死于肺癌,其趋势仍在不断上升^[1]。目前肺癌的治疗以手术、放疗、化疗、靶向和免疫治疗等为主,但是放化疗、精准治疗等带来的毒副反应以及耐药性问题更是严重影响肺癌的临床疗效^[2]。然而具有多靶点整体调节作用的中医药在肺癌治疗的全过程都发挥了重要的作用,能够有效减轻毒副反应、延缓疾病进展、预防肺癌复发,临床疗效显著^[3]。如何有效发掘名老中医治疗肺癌临床思路 and 用药经验,加以整理传承,形成规范化的治疗方案,将有利于提高肺癌患者的整体疗效和生存率。

徐振晔教授是上海市名中医,上海中医药大学附

属龙华医院终身教授,第六、七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师。他从事中医、中西医结合治疗肺癌临床科研工作四十余年,有着丰富的临床经验和深厚的学术造诣。徐教授首创肺癌“精气亏虚”理论,认为脾肾两虚是肺癌发生发展的重要病机,并采用益气养精、抑癌解毒法治疗肺癌临床疗效显著^[4]。笔者有幸侍诊徐教授左右,对其高尚的医德和临床辨证用药特色钦佩不已。本研究采用数据挖掘方法,探讨徐振晔教授治疗肺癌脾肾两虚证的临证用药特色,为传承徐振晔教授学术经验提供客观的研究依据,也有助于形成规范化的诊疗方案提高肺癌中医治疗的整体水平。

收稿日期:2022-10-19

修回日期:2023-04-03

* 国家中医药管理局 2022 年全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75 号):徐振晔教授传承工作室,负责人:邓海滨。

** 通讯作者:徐振晔,主任医师,教授,博士研究生导师,主要研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床和基础研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例来源于2021年9月-2022年3月徐振晔教授专家门诊,共收集医案218例,310张处方。其中男性119例,女性99例,年龄24-86岁,平均(59.94±11.54)岁。

1.2 西医诊断标准

参照《原发性肺癌诊疗规范(2018年版)》^[5]原发性肺癌诊断标准。

1.3 中医辨证标准

参考卫生部《中医新药临床指导原则》^[6]、全国中西医结合虚证与老年病研究专业委员会《中医虚证辨证参考标准》^[7]等。脾肾两虚证:气短乏力,腰膝酸软,头晕耳鸣,畏寒肢冷,腹胀纳差,大便稀溏,舌质淡,苔薄白,脉沉细。

1.4 纳入标准

①病理诊断明确为原发性肺癌患者;②中医证型为脾肾两虚证者;③能够坚持中药汤剂治疗并且临床资料完整者;④年龄18周岁以上;⑤患者性别、病理类型、肿瘤分期不限。

1.5 排除标准

①不符合原发性肺癌诊断标准或者中医辨证标准者;②伴有其他恶性肿瘤者;③依从性差,不能服从医嘱坚持中药治疗者;④临床资料不完整者;⑤合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病以及精神病患者;⑥其他不符合上述诊断标准及纳入标准者。

1.6 数据处理

1.6.1 数据规范化

①首先对中药名称进行规范处理。中药名称规范参考高学敏主编新世纪全国高等中医药院校规划教材《中药学》^[8]以及《中药大辞典》^[9];②将方中的别名统一为常用名,如白茯苓统一为茯苓,预知子统一为八月札,七叶胆统一为绞股蓝,七叶一枝花统一为重楼,仙灵脾统一为淫羊藿等;③饮片炮制前后有差异的需分开。如生黄芪、炙黄芪、生半夏、制半夏等;④复合中药处方应拆分,如炒谷芽、炒麦芽等;⑤不同药用部位也需分开,如紫苏梗、紫苏叶,瓜蒌皮、瓜蒌子等^[10]。

1.6.2 数据的量化

将数据库中的中药字段采用二分类量化处理,有

即为1,无即为0。

1.7 统计学方法

建立Access2010数据库,以SPSS 21.0统计软件进行频数分析,筛选出的高频药物进行系统聚类 and 因子分析。聚类分析采用系统聚类中的Ward最小方差法为度量方法。因子分析采用主成分分析法。首先采用KMO值和Bartlett球形检验,以KMO值>0.5, $P<0.01$ 为筛选标准,确保中药间的相关性良好^[11]。根据变量的贡献度,选择大于0.4的条目确定中药条目进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究中患者男女比例均衡,年龄集中在45-74岁之间,总比例占到78.5%。患者肺癌病理以腺癌为主,占到82.6%。临床分期以Ⅳ期、Ⅰ期为最多,占比分别为42.4%、32.7%。见表1。

2.2 中药频数分布

本研究共使用中药140种,5826频次,平均每张处方18.8味中药。其中使用频数>10%的中药有39种。石见穿、生黄芪、炒白术、重楼、黄精、鸡内金、灵芝、淫羊藿、蜂房、山慈菇、党参使用频率均高于80%,这些药物是徐振晔教授治疗肺癌的主要药物。见表2。

2.3 聚类分析结果

根据频数分析结果,对其中使用频数>10%的39种中药进行系统聚类分析。聚类分析采用系统聚类方法,并以Ward最小方差法为度量方法,通过计算

表1 患者一般情况

类别	分组	频率	百分比
性别	男	119	54.6%
	女	99	45.4%
年龄	≤44	24	11.0%
	45-59	81	37.2%
	60-74	90	41.3%
	≥75	23	10.6%
类型	腺癌	180	82.6%
	鳞癌	25	11.5%
	小细胞肺癌	13	6.0%
分期	Ⅰ期	71	32.7%
	Ⅱ期	15	6.9%
	Ⅲ期	39	18.0%
	Ⅳ期	92	42.4%

系统计算中药各类间的相似性并逐级归类,最终归为五类。结合徐振晔教授的处方用药特点以及临床专

业知识,认为聚五类的结果较为合理。见图1。

聚类结果:聚五类:Ⅰ类:生黄芪、党参、炒白术、黄精、鸡内金、淫羊藿、石见穿、重楼、蜂房、山慈菇、灵芝;Ⅱ类:太子参、北沙参、茯苓、鱼腥草、麦冬、绞股蓝、桂枝、陈皮、女贞子、炒谷芽、炒麦芽、制香附、佛手、枳实、白扁豆、瓜蒌子、川芎;Ⅲ类:炙甘草、淮小麦、大枣、知母、灯心草、酸枣仁;Ⅳ类:杏仁、芦根、枇杷叶;Ⅴ类:黄连、木香。

表2 中药频数分布表(>10%)

中药	频数(%)	中药	频数(%)	中药	频数(%)
石见穿	308(99.4)	白扁豆	118(38.1)	枳实	58(18.7)
黄芪	307(99.0)	陈皮	110(35.5)	川芎	58(18.7)
炒白术	305(98.4)	杏仁	94(30.3)	佛手	54(17.4)
重楼	304(98.1)	芦根	92(29.7)	炒谷芽	52(16.8)
黄精	303(97.7)	大枣	89(28.7)	麦冬	51(16.5)
鸡内金	301(97.1)	制香附	89(28.7)	知母	51(16.5)
灵芝	296(95.5)	炙甘草	84(27.1)	炒麦芽	46(14.8)
淫羊藿	285(91.9)	北沙参	76(24.5)	茯苓	42(13.5)
蜂房	284(91.6)	酸枣仁	61(19.7)	瓜蒌子	41(13.2)
山慈菇	284(91.6)	淮小麦	60(19.4)	鱼腥草	36(11.6)
党参	249(80.3)	枇杷叶	59(19.0)	女贞子	34(11.0)
黄连	131(42.3)	绞股蓝	59(19.0)	灯心草	33(10.6)
木香	125(40.3)	太子参	58(18.7)	桂枝	31(10.0)

2.4 因子分析结果

因子分析显示 KMO 值为 0.637, 并且 χ^2 值为 4993.817, $P<0.001$, 说明变量间的相关性较强, 因子分析效果较好。利用主成分分析法对 39 个因子进行提取, 以特征值>1 为原则确定公因子提取的数量, 其中前 14 个因子的特征值>1, 对总方差的贡献率达到 69.17%。因子旋转在第 13 次迭代后收敛, 得到 14 个公因子的载荷矩阵, 保留载荷系数 ≥ 0.4 的变量条目,

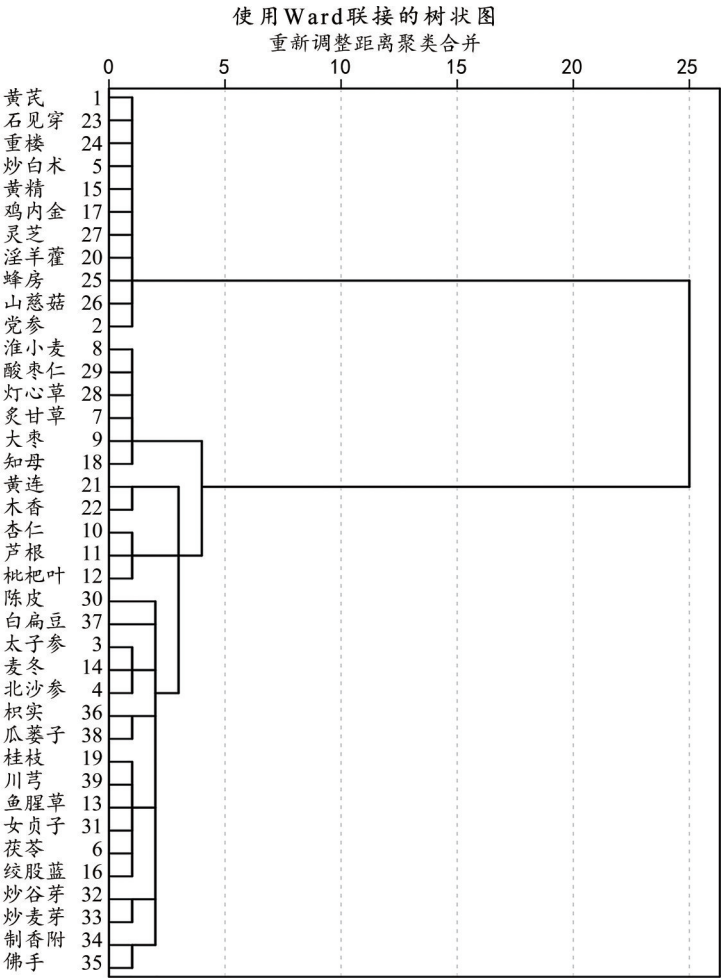


图1 聚类分析树状图

注:左侧数字1-39是中医证候输入统计软件时的顺序号。

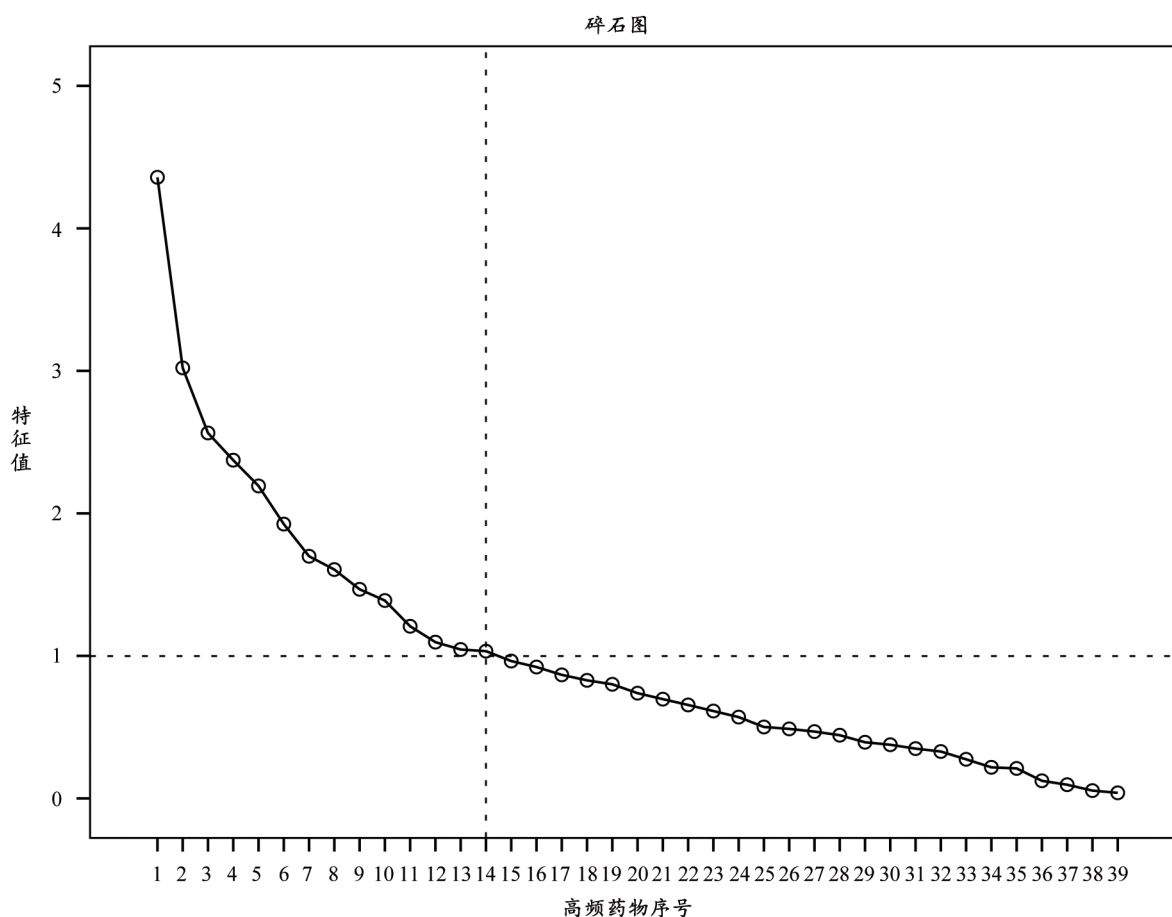


图2 因子分析碎石图

其中变量的载荷系数越大代表该变量对公因子的影响越大。

每个公因子里面的中药成分说明对组成处方的贡献大小,并依次排序,其中第一类药物在组成方剂贡献度最大,构成处方的,主要为生黄芪、石见穿、重楼、山慈菇、蜂房五味中药。之后依次分别为第二类:炙甘草、淮小麦、大枣、知母、酸枣仁、灯心草六味中药;第三类有杏仁、芦根、枇杷叶三味中药;第四类有党参、黄精、淫羊藿三味中药。具体见图2、表3。

3 结论

肺癌属于中医“肺积”、“息膈”、“积聚”等范畴。徐振晔教授认为肺癌的发生与六淫邪毒,饮食失宜,情志不畅,久病体虚,年老精衰有关。病位在肺,与脾肾密切相关^[12]。脾肾为先后天之本,脾肾亏虚,正气亏虚无力抗邪,六淫之邪乘虚袭肺,导致肺气不利,血行受阻,津液失于输布,津聚为痰,阻滞气机,瘀阻络脉,痰气瘀毒胶结日久形成肺癌。治疗以益气养精,清热

解毒,化瘀散结等为主^[13]。本研究的聚类 and 因子分析方法能够发现处方中药间变化规律,并能够提取处方核心成分,使中医疾病诊治、中药分类研究更加客观化、规范化^[14]。

研究结果显示徐教授治疗肺癌的处方中常用药物仅有39种,每张处方平均使用药物只有18.8种,药物相对集中,处方精炼,尽可能最大程度发挥每味中药的作用。其中石见穿、生黄芪、炒白术、重楼、黄精、鸡内金、灵芝、淫羊藿、蜂房、山慈菇、党参等中药在80%以上处方中都出现,说明这些药物是徐振晔教授治疗肺癌脾肾两虚证患者的核心药物。其中生黄芪能大补肺脾之气,健脾利湿,配伍党参、炒白术增强补气健脾之功,培土生金。黄精、灵芝、淫羊藿主入肺、肾两经,能滋肺补肾,以求金水相生。黄精兼能健脾助运,灵芝还可养心安神。诸药合用,补气润肺,填精益肾,纳气平喘、安神助眠。石见穿、重楼、山慈菇、蜂房均有清热解毒、消肿散结之效,能攻散肺中伏火邪毒。方中常配伍鸡内金开胃醒脾以生胃气,促脾助运

表3 肺癌患者因子分析结果

公因子	中药	贡献度(%)	累计贡献度(%)
F1	生黄芪(0.437);石见穿(0.795);重楼(0.839);山慈菇(0.511);蜂房(0.400)	10.214	10.214
F2	炙甘草(0.776);淮小麦(0.921);大枣(0.780);知母(0.617);酸枣仁(0.886);灯心草(0.721)	6.797	17.010
F3	杏仁(0.889);芦根(0.912);枇杷叶(0.784);	5.460	22.471
F4	党参(0.946);黄精(0.739);淫羊藿(0.715)	5.322	27.792
F5	炒谷芽(0.931);炒麦芽(0.948)	5.210	33.002
F6	枳实(0.811);瓜蒌子(0.837)	5.183	38.185
F7	黄连(0.892);木香(0.880)	4.534	42.719
F8	制香附(0.727);佛手(0.802)	4.360	47.079
F9	桂枝(0.847);川芎(0.859)	4.300	51.379
F10	炒白术(0.648);灵芝(0.630)	4.158	55.536
F11	北沙参(0.747);麦冬(0.459);白扁豆(0.484)	3.681	59.217
F12	鱼腥草(0.450)	3.412	62.629
F13	鸡内金(0.534)	3.332	65.961
F14	绞股蓝(0.835)	3.212	69.173

以扶正气。这些药物初步体现了徐教授治疗肺癌的临证思路,主以健脾补肺、滋养肾精,兼以攻毒散结,佐以顾护胃气,攻补兼施,扶正祛邪,相得益彰。

通过进一步聚类分析发现,常用药物聚为五类较为合理。其中第一类药物中生黄芪、党参、炒白术、黄精、鸡内金、淫羊藿、石见穿、重楼、蜂房、山慈菇、灵芝与频数分析结果相似,可以说明这些药物是处方中的核心成分。第二类药物较多,成分较杂,有益气健脾化湿药、补气养阴润肺药、清肺化痰通腑泻浊药,还有理气健脾和胃药等等,这些药物聚集为一类说明其在临床上也经常使用,但集中度不高。徐教授会根据患者症状的差异而随症选择,后续还需要扩大样本量进一步细分归类研究。第三类是滋阴养心安神药和甘麦大枣汤组成。徐教授认为肺癌久病后常会出现情志不舒、焦虑失眠等症状,因情志抑郁,久而化火伤阴,热扰心神,故临床常用酸枣仁、灯心草养心安神助眠、知母养阴清热,甘麦大枣汤缓解焦虑状态。现代研究也证实失眠焦虑是导致机体抵抗力下降的重要因素^[15-16]。通过这样的治疗既能改善患者睡眠状态,控制情绪,也能预防肺癌进展或复发。第四类药是杏仁、芦根、枇杷叶,这三味药徐教授在临床中常使用的药对,能够起到止咳化痰,润肺降逆平喘之效。其中杏仁还能润肺通腑泻浊,利用肺与大肠相表里之意,从肠腑清泻肺浊。芦根、枇杷叶也可起到清火利肺,助肺宣上降下的作用。第五类有黄连、木香两个药物,这些药物能够疏肝行气,清泻胃火,一般常用于肝郁脾虚胃热导致的脘腹胀满、纳呆呕恶等症。可以看

出肺癌患者中出现这样症状的较多,可能与化疗等治疗方式以及自身肝胃不和等有关系。聚类分析发现了徐教授临床处方中的核心药物,以及肺癌常见症状的对症治疗药物,对其治疗肺癌的临证思路也有更深的认识。

为了进一步发现这些药物在处方中的作用,利用因子分析方法发现了14个公因子中不同的药物组成,根据条件最终选择了35味中药,这些药物基本构成了整张处方,根据贡献度的高低,它们在处方中的作用也不同。因子分析的第1、第2、第3、第4类以及第7类和聚类分析结果相似,以药对形式同时使用,在处方中作用明显。后面几类公因子中的药物也是徐教授临床中善用的药物,常配对使用。比如:枳实、瓜蒌子,此二药常治疗肺气不降而致便秘患者。瓜蒌子既能润肠通便,又能够清上焦肺火,配伍具有破气消积作用的枳实,则肺中痰气下降,肠中污垢得泄,有气顺火清除肺病之功。佛手和香附能够理气化痰,舒肝健脾和胃,兼有通经止痛作用,对于见肝胃不和、与精神因素有关的月经疼痛诸症患者,徐教授常相须使用,临床疗效甚佳。川芎配桂枝也为徐教授临症常用药对,此二药常用于肺癌瘀血证明显,兼有四肢麻木疼痛者。因川芎辛温香窜,走而不守,善于活血祛风,行气止痛,为血中之气药。桂枝辛温通阳,温经散寒,祛风通络,走而不守。二药相伍,集温、通、行于一体,具有祛风寒、温经脉、利关节、止痹痛之功。徐教授在肺癌治疗中使用活血化瘀药物相对谨慎,对出现有瘀血证候患者常会精选活血药,做到驱邪而不伤正。肺癌久病或

放化疗等易耗伤阴液,而出现口干多饮、盗汗烘热等阴虚内热表现,徐教授常用北沙参、麦冬等药物滋阴润肺生津,固守真阴不泄。徐教授也十分重视脾胃功能在肺癌治疗中的作用^[17]。并会根据患者脾胃功能的不同而辨证使用炒谷芽、炒麦芽、鸡内金等药物以固护脾胃,真正体现了中医辨证论治的核心思想。

本研究通过数据挖掘方法发现了徐振晔教授治疗肺癌脾肾两虚证核心处方用药特点和组方规律,理

清多种中药之间复杂的关系,进一步探讨徐教授对肺癌病因病机的认识,形成客观的肺癌脾肾两虚证中医治疗核心处方和辨证用药规律。本研究局限于样本量的不足仅做了初步的探索,徐振晔教授治疗肺癌的其他特色还需不断挖掘,比如肺癌转移性病灶的治疗、放化疗和精准治疗毒副反应的治疗、其他症状的治疗、不同舌脉的治疗方法等等,这些都有待于日后深入研究。

参考文献

- 赫捷,李霓,陈万青,等.中国肺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京).中华肿瘤杂志,2021,43(3):243-268.
- 罗俊波,文海英.扶正解毒汤联合化疗治疗非小细胞肺癌的有效性研究.中国药物滥用防治杂志,2021,27(3):414-416.
- 郑佳彬,袁嘉萌,刘益华,等.中医药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床疗效的研究进展.中华中医药杂志,2018,33(11):5026-5030.
- 吴时礼,徐振晔,邓海滨.徐振晔运用益气养精抑癌解毒法治疗肺癌经验.上海中医药杂志,2019,53(2):23-25.
- 原发性肺癌诊疗规范(2018年版).肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(3):100-120.
- 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行.北京:中国医药科技出版社,2002:216-221.
- 沈自尹,王文健.中医虚证辨证参考标准.中西医结合杂志,1986,6(10):598.
- 高学敏.中药学.北京:中国中医药出版社,2007:518-520.
- 南京中医药大学.中药大辞典.上海:上海科学技术出版社,2006:2250-2255.
- 许海柱,潘永福.潘永福教授治疗孤立性肺小结节的用药规律探析.中医药学报,2018,46(5):93-96.
- 许海柱,祝佳佳,张栩,等.基于聚类分析和因子分析的肺小结节患者中医证候特点研究.中国中医药信息杂志,2020,27(2):84-87.
- 潘志强,王立芳.徐振晔诊治肺癌核心学术思想及用药经验探析.新中医,2020,52(10):199-203.
- 刘新军,尹君,徐振晔.徐振晔教授治疗肺癌经验方——肺岩宁方发微.中医临床研究,2015,7(14):47-48.
- 范甜雨,陈晓琦,张亚玲,等.基于数据挖掘探讨郑玉玲中医治疗肝癌用药规律.世界科学技术-中医药现代化,1-18 [2023-05-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20220927.1820.003.html>.
- 聂笠,苏增锋.慢性失眠与免疫功能相关性研究进展.中华神经科杂志,2022,55(1):77-80.
- 陈方嫻,李阔,徐山凌.益气活血解郁法对中晚期肺癌患者焦虑、抑郁状况及细胞免疫功能的影响.现代中西医结合杂志,2019,28(21):2334-2337.
- 赵雨薇,元润智,程孟祺,等.《脾胃论》肺之脾胃虚论在肺癌治疗中的思考.吉林中医药,2021,41(9):1140-1142.

Study on Professor Xu Zhenye's Medication Rule in Prescriptions for Treating Lung Cancer of Spleen and Kidney Deficiency Syndrome Based on Data Mining

Xu Haizhu^{1,2}, Xu Zhenye³, Chen Peijing³

(1. Longhua Medical College of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 3. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To analyze and study the clinical medication rule and academic thought of Professor Xu Zhenye in the treatment of spleen and kidney deficiency syndrome of lung cancer. Methods The Access database was established to collect the clinical medical records of Professor Xu Zhenye's treatment of lung cancer, and the prescription drugs were analyzed by cluster analysis and factor analysis using SPSS 21.0 statistical software. Results A

total of 310 clinical cases of Professor Xu's treatment of lung cancer with deficiency of spleen and kidney were collected. A total of 140 kinds of traditional Chinese medicines were used, 39 kinds of traditional Chinese medicines were commonly used, with an average of 18.8 prescriptions. The drugs were concentrated and the prescriptions were refined. The core drugs in the prescription are *salvia chinensis*, raw *Astragalus*, fried *Atractylodes macrocephala*, *Paris polyphylla*, *Polygonatum*, membranes of chicken gizzards, *Ganoderma lucidum*, *epimedium*, beehive, arrowhead mushroom, *Codonopsis pilosula*, etc. *Radix Pseudostellariae*, *Poria cocos* and white lentils were selected to strengthen the spleen and lung; Professor Xu never forgets to protect stomach qi. He often uses drugs such as chicken inner gold, fried grain sprouts and fried malt to strengthen the stomach and help transport; Those with deficiency of lung and kidney Yin also use *Ophiopogon japonicus* and North ginseng; Insomnia and anxiety patients often use roasted licorice, Huai wheat, jujube, *Anemarrhena*, rushes and sour jujube kernel; Patients with cough, phlegm and asthma often use almonds, reed roots and loquat leaves; Those with abdominal distension, poor appetite, nausea and vomiting should be added with *Coptis chinensis* and incense. For those with blood stasis syndrome accompanied by limb numbness, add *Chuanxiong* and *Cassia twig*. Conclusion Professor Xu Zhenye's treatment of lung cancer with spleen and kidney deficiency syndrome, which is mainly to strengthen the spleen and lung, nourish kidney essence, attack poison and disperse knot, and take care of stomach qi. It embodies the combination of attacking and tonifying and supporting the right and dispelling the evil. Cluster analysis and factor analysis provide objective research basis for the inheritance of famous and old traditional Chinese medicine academic experience, which is conducive to the development of traditional Chinese medicine.

Keywords: Professor Xu Zhenye, Lung cancer, Cluster analysis, Factor analysis, Medication rule

(责任编辑: 刘玥辰)