

基于数据挖掘探讨郑玉玲中医治疗 肝癌用药规律*

范甜雨¹, 陈晓琦^{2**}, 张亚玲¹, 郑玉玲¹

(1. 河南中医药大学第一临床医学院 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院 郑州 450000)

摘要:目的 运用数据挖掘技术探讨郑玉玲中医治疗原发性肝癌的用药规律,为临床治疗肝癌提供借鉴。方法 收集、整理郑玉玲中医治疗原发性肝癌的门诊病例,建立肝癌病案数据库,对数据进行频数统计及药物关联规则、因子和聚类分析。结果 纳入病案148例、479诊次,涉及233味中药(累计频次8599次),统计分析得到柴胡、鸡内金、甘草等30个高频中药,所有中药性味、归经及功效分类统计分析:四气以温、寒、平为主,五味以甘、苦、辛为主,归经以脾、肝、胃经为主,功效分类以补虚药、消食药、活血化瘀药为主;对高频中药进行相关性分析:关联规则分析得到7个核心药组,因子分析提取出8个公因子,聚类分析得到3类药物组方。结论 郑玉玲中医治疗肝癌以补虚扶正为主,从肝、脾、胃入手,疏肝健脾,消食和胃;注重活血散结,同时辨证配伍理气、化痰、祛湿、解毒等祛邪之药,寓攻于补,攻补兼施,以达到人体与肿瘤“和谐”共存的状态。

关键词:数据挖掘 郑玉玲 中医治疗肝癌 用药规律

doi: 10.11842/wst.20220211007 中图分类号: R-058 文献标识码: A

原发性肝癌(Primary liver cancer, PLC)(以下简称肝癌)是全球最常见十大恶性肿瘤之一^[1],具有发病率高、早期症状不典型、病情发展快速、生存率低的特点。中医药治疗肝癌在减轻患者临床症状、改善生活质量、延长生存期等方面发挥着重要的作用^[2]。

郑玉玲教授是全国名中医、全国首届岐黄学者、第六批老中医药专家经验继承指导老师、博士生导师,从事肿瘤相关临床、教学、科研工作四十余年,临床经验丰富,医术精湛。师从国医大师张磊,博采众长,与时俱进,活用经方,勤于专研,不断总结,推陈出新,凝练出独特的学术思想,尤其在中医药治疗消化道肿瘤方面有深入研究^[2-5],发表相关学术论文20余篇,著有多部相关书籍。但目前尚无关于郑玉玲教授中医治疗肝癌学术思想方面的相关研究,因此为了更

好的传承名中医经验及学术思想,对郑玉玲教授中医治疗肝癌的临床病案进行分析,挖掘其中蕴含的学术思想,为临床中医药治疗肝癌提供参考依据和新思路。

在大数据时代,数据挖掘技术为名老中医的学术思想研究及传承提供了新的机遇和方法,可以从多维度探究名老中医病案的潜在价值,揭示其学术思想,助力传统中医药的科学研究,推动其传承和发扬^[6]。本研究应用现代化的数据挖掘技术对郑玉玲教授中医治疗肝癌的个体化病案进行分析,探寻其中蕴藏的客观用药规律,初步揭示其学术思想,为临床中医药治疗肝癌提供借鉴,促进中医学学术思想的传承。现将研究内容及分析结果论述如下。

收稿日期:2022-02-11

修回日期:2022-05-28

* 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者(国中医药人教函[2018]284号),负责人:郑玉玲;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),负责人:郑玉玲;河南中医药大学河南省特色骨干学科中医学学科建设重点项目(STG-ZYXKY-2020019):中医药综合治疗乙肝相关肝癌诊疗模式及预后预测体系的构建,负责人:陈晓琦。

** 通讯作者:陈晓琦,副主任医师,医学博士,主要研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究。

1 研究资料

1.1 资料来源

本次研究病例资料来源于2016年7月-2022年3月18日郑玉玲教授在河南中医药大学第一、第三附属医院门诊诊治的原发性肝癌患者,所有病例资料均由跟诊学生根据郑玉玲教授临证如实记录整理,病例内容主要包括患者基本信息、诊疗记录、舌苔、脉象、辅助检查、诊断、治则、中药处方等。

1.2 纳入标准

①依据《原发性肝癌诊疗规范(2019版)》^[7],经病理诊断或临床诊断为原发性肝癌;②病例相对完整,主要包括患者个人基本信息、病历记录、中西医诊断、治则、中药处方等的病例;③根据病历记录中治疗前后症状变化判断为病情好转或症状减轻、消失的有效病例。

1.3 排除标准

①原发性肝癌诊断明确,但本次不以其为主诉就诊的病例;②合并影响疗效判断的严重其他系统疾病的病例;③服药期同时服用其他药物影响本研究药效评价的病例;④依从性差,未按医嘱服药者;⑤仅有1次就诊记录,无法评价疗效的脱落病例。

2 研究方法

2.1 数据采集

自郑玉玲教授门诊电子病例数据库,检索并提取诊断为“肝癌/原发性肝癌/肝细胞癌”的所有临床病例,由2名以上研究人员独立采集并相互审核,按纳入标准进行筛选,再将纳入病例数据逐项录入Excel表格,建立病案数据库。

2.2 数据清洗

2.2.1 数据预处理

数据预处理主要对医案中因记录人员不同、记录仓促等导致的错别字、误记、遗漏、书写不规范等进行勘误、整理,并删去与本次研究无关的病例资料,以确保数据尽可能准确无误以便于分析。

2.2.2 数据规范化处理和录入规范

(1) 中药名称规范化

参照2020年版《中华人民共和国药典》^[8]、《中华本草》^[9]、《中药学》^[10]等著作对中药名称进行规范化处理,如将中药的加工、炮制品统一规范为其原名,如“炒麦芽、焦麦芽”统一规范为“麦芽”;“生地黄、地黄炭”统一

规范为“地黄”;将多味药物的缩写进行拆分,如“焦三仙”规范为“神曲、山楂、麦芽”;按上述著作将药物别名进行规范化统一,如“瓜蒌根”规范为“天花粉”,“藤梨根”规范为“猕猴桃根”,“蝉衣”规范为“蝉蜕”等。

(2) 临床症状规范化及录入规范

参照《中医诊断学》^[11]、郭军^[12]对中医病案整理,对纳入病案中的临床症状进行规范化处理。如将“右胁疼痛不适、右胁隐痛、右胁疼痛、肝区不适、肝区隐疼、肝区微痛”统一规范为“胁痛”,“不欲食、食少、食之无味、纳差”统一规范为“纳差”等。将复合症状进行拆分,如“腹胀痛”录入为“腹胀、腹痛”,“口干苦”录入为“口干、口苦”等。对临床症状记录中症状变化的描述进行规范录入,如“减轻、好转、改善”视为症状减轻,“有增、加重、加剧”视为症状加重。

(3) 处方名称规范化

参照《方剂学》^[13]并结合郑玉玲教授的用药遣方习惯,将“人参健脾丸”、“健脾丸”统一规范为“健脾丸”,将“枳实消痞汤”、“枳实消痞汤”统一规范为“枳实消痞丸”等。

(4) 性味、归经录入规范

将中药四气中“微寒/大寒、微温、大热”分别归为“寒、温、热”之列进行录入;若单味中药归属多经,录入时需分别计入,同理进行中药五味频次统计。

2.3 数据分析

对纳入的病案数据进行整理,应用Microsoft Office Excel 2019对数据库中患者的年龄、性别、单味中药及其性味、归经和功效分类等进行频数统计分析;应用IBM SPSS Statistics 28.0绘制频数分布图,并进行聚类分析和因子分析;应用SPSS Modeler 18.0进行药物关联规则分析;使用Cytoscape 3.8.0构建药物关联网络图。

3 研究结果

3.1 一般情况

纳入病案共计148例、479诊次,其中男108例(72.973%),女40例(27.027%),符合原发性肝癌男性多于女性的发病特点。年龄最大者87岁,最小者29岁,平均(57.97±11.553)岁。

3.2 频数统计分析

3.2.1 单味中药频数统计

纳入的病案涉及233味中药(累计使用频次

8599次),进行规范化整理后统计单味中药的使用频次及频率,以使用频率排序筛选出前30个高频中药。表1为排名前30的高频中药在纳入病案中的使用频次和频率。

3.2.2 中药性味归经频数统计

对纳入病案中的233味中药性味、归经进行频数统计分析,结果显示:四气使用频率排序依次为:温(37.783%),寒(30.387%)、平(26.503%)等;五味依次为甘(34.606%)、苦(27.024%)、辛(24.325%)等;归经使用频率前3依次为:脾经(21.881%)、肝经(15.371%)、胃经(14.621%)。中药性味、归经分布雷达图(见图1)。

3.2.3 中药功效分类频数统计

将纳入病案中的233味中药依据《中药学》^[10]进行功效分类,按使用频次由高到低排序依次为:补虚药、

消食药、活血化瘀药、利水渗湿药、清热药、理气药等(见图2)。

3.3 高频中药相关性分析

3.3.1 高频中药关联规则分析

(1)关联规则分析

使用SPSS Modeler18.0软件对30个高频中药进行关联规则分析,建立“数据源→类型→图形”数据流,得到药物关联规则网络图(见图3)。中药间线条粗细与关联性成正比,即线条越粗中药间关联越密切,如图可知最强关联药组为:茯苓-白术;然后进行建模,采用Apriori算法,设置支持度、置信度和提升度等条件以确定药物间关联规则。支持度表示前、后项药物同时出现的概率;置信度表示前项药物出现条件下后项药物出现的可能性;提升度是评价关联规则有效度的指标,提升度大于1表明具有正向关联。因此,设置

表1 高频中药在纳入病案中的使用频次、频率

排序	药物	频次	使用频率(%)	排序	药物	频次	使用频率(%)
1	柴胡	358	74.739	16	丹参	168	35.073
2	鸡内金	332	69.311	17	板蓝根	164	34.238
3	甘草	329	68.685	18	黄芩	161	33.612
4	茯苓	326	68.058	19	女贞子	159	33.194
5	白术	315	65.762	20	五味子	158	32.985
6	神曲	292	60.960	21	延胡索	153	31.942
7	当归	279	58.246	22	桂枝	150	31.315
8	麦芽	265	55.324	23	生姜	114	23.780
9	莪术	256	53.445	24	半夏	111	23.173
10	党参	237	49.478	25	砂仁	102	21.294
11	鳖甲	221	46.138	26	菝葜	100	20.877
12	山楂	215	44.885	27	八月札	94	19.624
13	茵陈	195	40.710	28	牡蛎	88	18.372
14	黄芪	180	37.578	29	陈皮	81	16.910
15	白芍	175	36.534	30	薏苡仁	79	16.493

注:频次=单味药在479门诊病案中出现的次数;使用频率=单味药使用频次/总病例门诊(479)×100%。

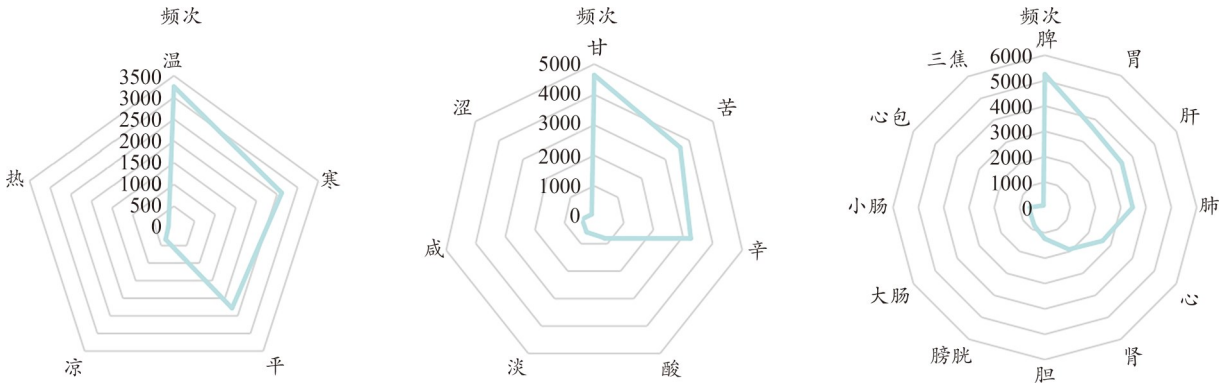


图1 中药性味、归经分布雷达图

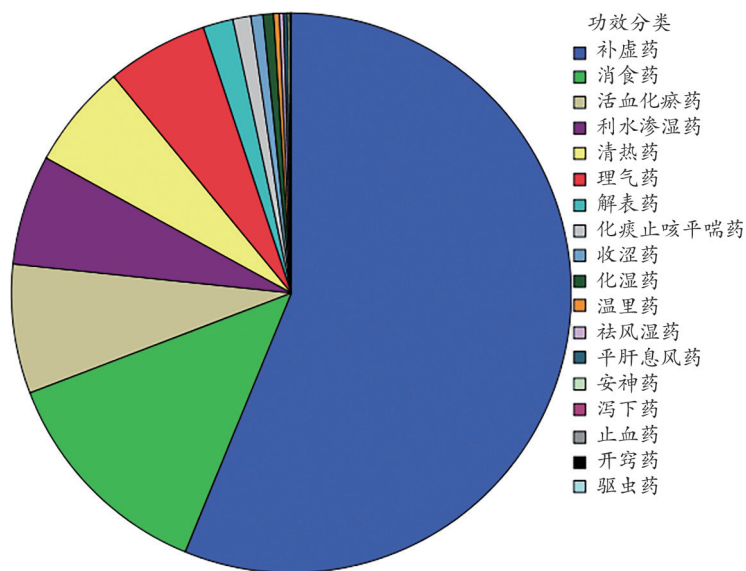


图2 中药功效分布饼状图

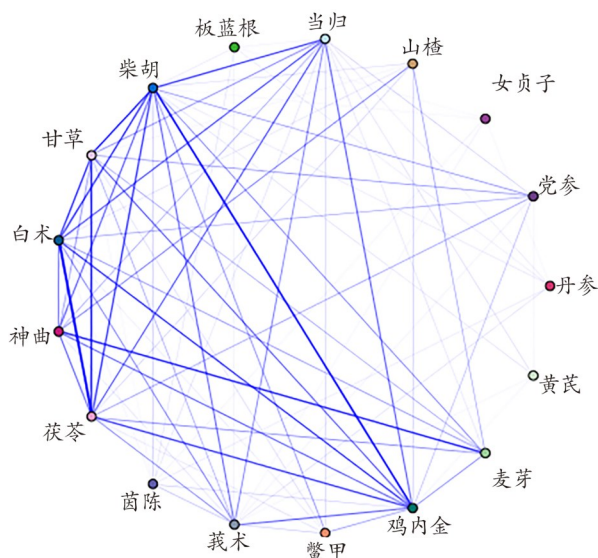


图3 高频中药关联规则网络图

表2 核心药物组合关联规则

序号	前项	后项	支持度 百分比(%)	置信度 百分比(%)	提升度
1	甘草、白术	茯苓	51.368	97.951	1.427
2	麦芽	神曲	55.789	95.472	1.553
3	白术、柴胡	茯苓	51.158	93.416	1.361
4	白术、鸡内金	茯苓	50.737	93.361	1.360
5	茯苓、鸡内金	白术	50.737	93.361	1.408
6	白术	茯苓	66.316	93.016	1.355
7	茯苓、柴胡	白术	90.476	66.667	1.14

支持度 $\geq 50\%$,置信度 $\geq 90\%$,最大前项数为2,提升度 ≥ 1 等条件,进行关联规则分析挖掘潜在药物组合,得到

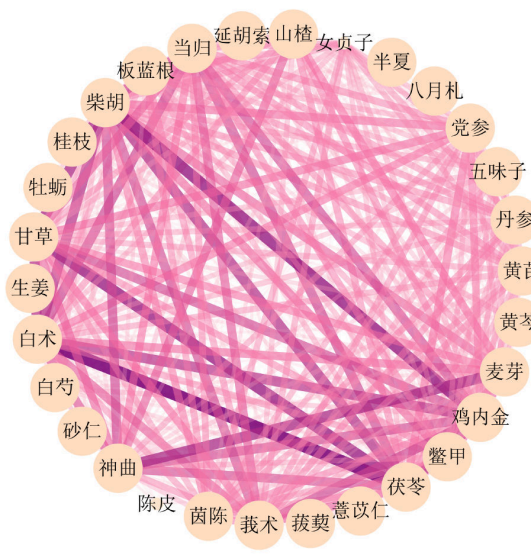


图4 高频中药关联网络图

核心药物组合7个(见表2)。

(2)构建药物关联网络图

将(1)关联规则分析导出的中药间关联系数表,整理后导入 Cytoscape 3.8.0,构建药物关联网络图(见图4)。中药节点越大表明核心程度越高,中药间连线越宽、颜色越深表明关联性越强,可见关联性最强的中药组合为:茯苓-白术,与(1)结果一致。

3.3.2 高频中药因子分析

应用 IBM SPSS Statistics 28.0 对 30 个高频中药进行因子分析,经 KMO 和 Bartlett 的球形度检验,KMO 值为 0.826 >0.5 ,Bartlett 的球形检验 $P=0.000(P<0.01)$,提示数据相关性强,适用进行因子分析^[14]。然后采用主

成分法抽取因子、最大方差法旋转,提取出特征值>1、载荷系数>0.4的公因子8个(见表3),累积方差贡献率为68.057%。旋转空间中的成分图(见图5)。

表3 核心药物因子载荷系数表

公因子	中药因子及载荷系数
F1	板蓝根(0.947)、丹参(0.931)、女贞子(0.920)、茵陈(0.889)、五味子(0.792)、黄芪(0.783)、莪术(0.707)、鳖甲(0.588)、当归(0.543)、党参(0.501)、柴胡(0.458)
F2	当归(0.464)、茯苓(0.794)、白术(0.784)、黄芩(0.693)、牡蛎(0.485)
F3	神曲(0.905)、麦芽(0.899)、山楂(0.809)
F4	八月札(0.920)、菝葜(0.903)
F5	桂枝(0.788)、柴胡(0.542)、牡蛎(0.491)
F6	白芍(0.757)、甘草(0.626)
F7	生姜(0.726)、半夏(0.618)
F8	砂仁(0.771)、薏苡仁(0.608)、鸡内金(0.417)

3.3.3 高频中药聚类分析

应用 IBM SPSS Statistics 28.0 对 30 个高频中药进

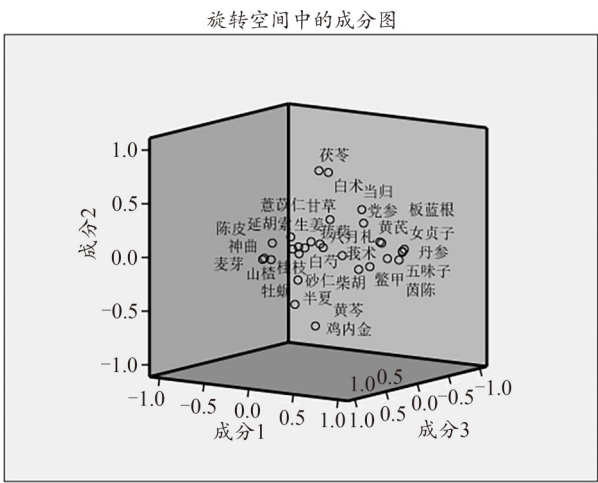


图5 旋转空间中的成分图

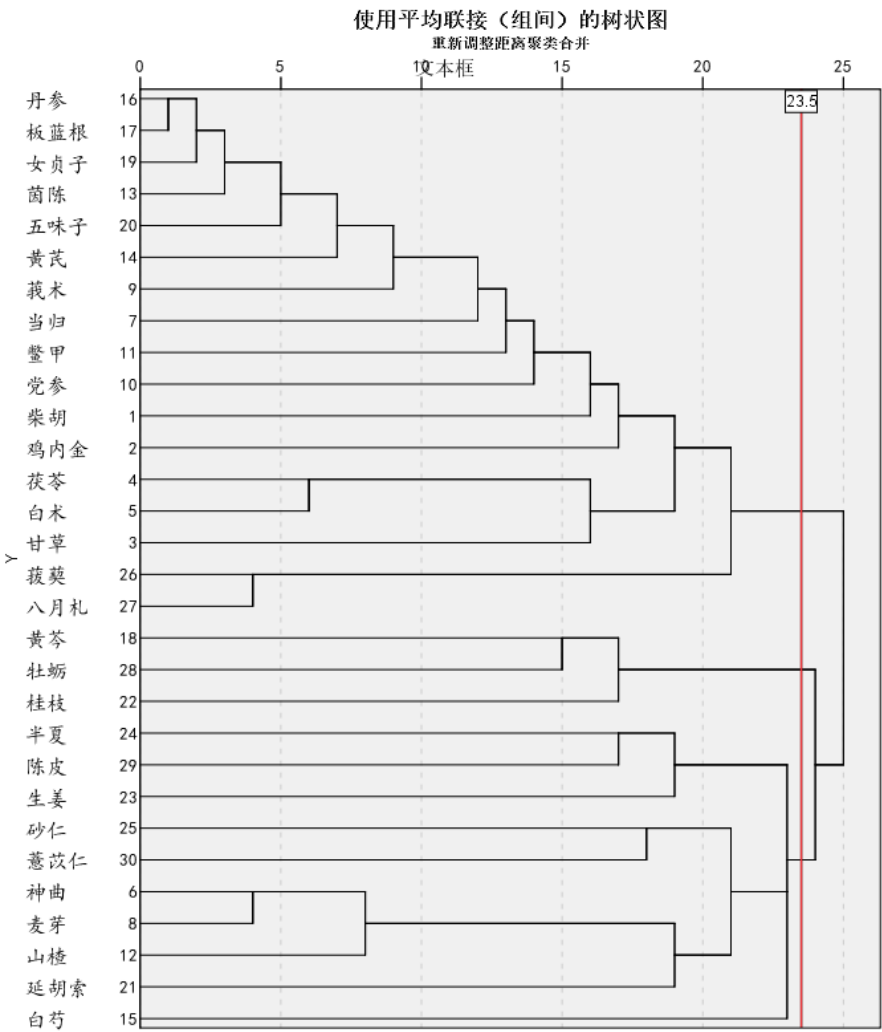


图6 高频中药聚类分析树状图

行聚类分析,根据药物性味、功效、疾病治则等中医理论,当截距为23.5时,分为3类药物组方:C1:黄芪、鸡内金、鳖甲、茯苓、白术、党参、菝葜、八月札、丹参、当归、女贞子、板蓝根、茵陈、五味子、莪术、柴胡、甘草;C2:桂枝、黄芩、牡蛎;C3:半夏、陈皮、砂仁、薏苡仁、延胡索、白芍、神曲、麦芽、山楂、生姜。并绘制聚类分析树状图(见图6)。

4 讨论

肝癌早期可有肝区疼痛,晚期常见食欲不振、腹部包块、黄疸、腹水、贫血、极度消瘦等症状。古籍中并无“肝癌”病名,关于肝癌的描述见《难经·五十六难》:“肝之积,名曰肥气,在左肋下,如覆杯,有头足”。根据临床症状可将其归属于“积聚”、“肥气”、“肝积”、“痞癖”、“臌胀”等范畴^[15]。

《黄帝内经》载:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”。《中藏经·积聚症瘕杂虫论》中提出:“积聚、症瘕、杂虫者,皆五脏六腑真气失而邪气并,遂乃生焉。”郑玉玲教授认为肝癌的病机为多种病因使脏腑失调,气血亏虚,抗邪无力,气血津液运行失常,致血瘀、气滞、痰湿、热毒相互结聚形成癌肿,发为肝积,为机体的一种失衡状态。

4.1 基于频数统计分析探讨用药规律

4.1.1 补虚扶正,从肝、脾、胃论治

古籍《张氏医通·积聚》记载:“善治者,当先补虚,使气血壮,积自消也”。中药功效分类最常使用的是补虚药,体现了郑玉玲教授中医治疗肝癌以补虚扶正为核心的思想,治以益气养血,调补气血阴阳,增强机体抗邪之力。归经分析以脾、胃、肝经居多,可知郑玉玲教授中医治疗肝癌从肝、脾、胃入手。肝属木,脾胃属土,木克土,临床肝癌患者常见肝逆犯胃、脾胃失调之症,如腹胀、纳呆、呃逆、暖气等。因此,郑玉玲教授治疗肝癌尤重肝脾同治,疏肝健脾。正合与“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,应“先安未受邪之地”等治未病思想。功效分类使用第二位的是消食药,脾胃为后天之本、气血生化之源,又因肝病制约脾胃,因此需消食和胃,健运脾胃,培补后天之本,化生气血,以助正气恢复。性味分析,四气以温、寒、平为主,五味以甘、苦、辛居多,可见郑玉玲教授治疗肝癌常选用药性平缓,甘温补益之品,但不是一味温补,寒温并用,且少用峻猛之药,防止“虚不受补”,或损伤正气,缓缓

图之,以和为顺;此外,还配伍辛开苦降之品,调畅气机,行气活血,使补而不滞。

4.1.2 辨证祛邪,攻伐有度

郑玉玲教授治疗肝癌谨守病机,在补虚扶正的基础上,辨证祛邪。《圣济总录》记载:“瘕癖积者……使气血流通,则病可愈。”使用频次第三类为活血化瘀药,表明活血散结在肝癌治疗中具有重要作用。现代药理研究发现,活血化瘀类中药可以抑制肿瘤血管生成^[16],改善肿瘤缺氧微环境^[17],降低肝癌的复发、转移^[18],具有抗肿瘤作用。但需注意活血药用量,活血勿伤正,评估有出血风险者需慎用。其他使用较多的中药分类为利水渗湿药、清热药、理气药、化痰止咳平喘药、化湿药等,可见肝癌治疗同时还需辨证祛邪,治以疏肝理气、化痰祛湿、清热解毒,寓攻于补,攻补兼施。

单味中药使用频率前3的分别是柴胡、鸡内金、甘草。柴胡,归肝、胆、肺经,不仅具有良好的疏肝解郁作用,又有引药入肝的作用,是治肝癌肝气郁结之要药。《本经》:柴胡“主心腹肠胃中结气,饮食积聚,寒热邪气,推陈致新。”临床上肝癌肝气郁结之症常见,如胁痛、胸闷、烦躁易怒等,故郑玉玲教授治疗肝癌使用柴胡最多。实验研究表明,柴胡提取物柴胡皂甙D不仅能诱导人肝癌细胞发生凋亡^[19],还能改善肝癌大鼠的肝功能,提高其免疫力,增强抗肿瘤能力,抑制肝癌瘤体生长^[20]。此外,多项临床研究表明,疏肝解郁法治肝癌能改善其患者免疫力,减轻放化疗不良反应,增强疗效,提高生存率,延长生存期^[21]。《医学衷中参西录》记载:“鸡内金,鸡之脾胃也……中有瓷、石、铜、铁皆能消化,其善化瘀积”。郑玉玲教授善用鸡内金治疗肝癌,因其不仅能健脾消食和胃以扶正,还能化瘀消积兼祛邪^[22],是治疗肿瘤的良药。甘草为处方常用药,有“十方九草”之说。《本经》记载:甘草“主五脏六腑寒热邪气,坚筋骨,长肌肉,倍力,金疮肿,解毒。”郑玉玲教授治疗肝癌遣方常用甘草,补脾益气、清热解毒、缓急止痛、调和诸药。李霄等^[23]发现甘草的有效成分甘草甜素不仅能抑制肝癌细胞增殖、侵袭和迁移,还能诱导其发生自噬性死亡,从而发挥抗肝癌作用。

上述结果体现了郑玉玲教授中医治疗肝癌扶正祛邪的总治则,从肝、脾、胃论治,疏肝健脾,消食和胃;注重活血散结,同时根据辨证不同配伍祛邪之药;且用药多选甘温性平之品,攻伐有度,以和为顺。

4.2 基于关联规则分析探讨用药规律

高频中药关联规则分析得到7个核心药组,其中最关联药组为:茯苓、白术,为常用补气名方“四君子汤”的组成部分,白术,甘、苦、温,归脾、胃经,补气健脾、燥湿利水、和胃生津,为补气健脾之第一要药,与茯苓合用,益气健脾、利水渗湿;肝癌患者脾胃虚弱,脾失健运,水湿停聚者,可使用此药对。朱云等^[24]研究发现白术多糖通过影响Wnt/ β -catenin信号通路抑制肝癌细胞的增殖和侵袭。其余核心药组中“3、7”,“4、5”为前后项倒置的重复组合,因此共得到三组角药:白术+茯苓+甘草、白术+茯苓+柴胡、白术+茯苓+鸡内金,一组对药:麦芽+神曲。三组角药均含“白术、茯苓”揭示了健脾益气的治疗核心;“麦芽+神曲”,为消食和胃常用药对。7个核心药组体现了肝癌治疗以益气健脾为核心,配伍疏肝理气、消食和胃之药的组合规律,与频数统计分析从肝、脾、胃论治的思想相一致。

4.3 基于因子分析探讨用药规律

高频中药因子分析得到8个公因子:F1:黄芪、当归、党参、五味子、女贞子、丹参、莪术、鳖甲、柴胡、板蓝根、茵陈,将补气活血、益阴软坚、清热解毒、祛湿化痰之品同用,配伍精妙,在补虚扶正的基础上,全面兼顾痰、湿、瘀、毒之邪,诸药合用补泻兼施,养祛并存。“当归芍药散”“柴胡桂枝干姜汤”均出自医圣张仲景《伤寒杂病论》,是广为流传、经久不衰的经方,F2为二者的加减化裁,其中当归、茯苓、白术,益气养血、化湿健脾,黄芩、牡蛎,疏利肝胆、软坚散结,合用肝脾同治,健脾疏肝、活血散结。“四物汤”出自《太平惠民和剂局方》“调益荣卫,滋养气血”,为补血调血常用的经典方,F3包含其主要组成药物,熟地黄、白芍,滋阴养血,川芎,活血行气,三者合用,补而不滞,滋而不腻,养血活血,调和营血。F4:八月札,味苦、性平,入肝经,能疏肝、理气、散结。《大明本草》曰:八月札主治“瘀瘕气块”,名家中医多选用此药治疗肝癌。菝葜:甘、平,祛风湿、利小便、消肿毒,《品汇精要》记载:能“散肿毒”。二药合用,疏肝理气、解毒散结。现代药理研究证实,八月札^[25]、菝葜^[26]均有抗肝癌的作用。F5:柴胡、黄芩,清利肝胆,天花粉、牡蛎,益阴软坚,干姜、炙甘草,温补脾阳,再加桂枝交通寒热阴阳,配伍使用,肝脾同调,清肝利胆、温补脾阳。肝癌病久正气受损,加之治疗损伤,常见寒热错杂之证,可选用此

方。F5与F2均含有柴胡桂枝干姜汤的组成药物,可见郑玉玲教授常活用此方治疗肝癌。F6为芍药甘草汤,亦是出自张仲景《伤寒杂病论》的经方,其中白芍,苦、酸、微寒,入肝经,养血敛阴,柔肝止痛;甘草味甘,补脾益气、缓急止痛,两者配伍酸甘化阴,调和肝脾,缓急止痛,为肝脾同治的经典方。临床研究发现肝癌患者服用芍药甘草汤联合穴位贴敷镇痛效果显著^[27]。F7:半夏,味辛能散,消痞散结,性燥而祛湿化痰,故脾胃得之而健也。生姜,辛、微温,温中、止呕、化痰、解毒。两者合用,化痰止呕之力增强,健脾和胃、化痰散结。药理研究发现半夏含有多种抑癌成分^[28],不仅能抑制肿瘤的生长、转移,还能增强化疗效果、逆转肿瘤耐药^[29]。F8:砂仁,辛、温,化湿开胃、温中理气。薏苡仁,甘、淡,功效平缓,用以利水渗湿、健脾止泻、解毒散结。鸡内金,健胃消食、化瘀消积。三药配伍,温中行气、健脾渗湿、消食和胃、散瘀消积。以上核心组方中F1、F3蕴含了补虚扶正的治则,F2、F5、F6突出了肝脾同调的治法,F1、F4、F7、F8表明治疗需辨证配伍活血、理气、化痰、祛湿、解毒等祛邪药,攻补兼施;与频数分析的治则不谋而合。

4.4 基于聚类分析探讨用药规律

高频中药聚类分析得到3类药物组方,C1与因子分析F1配伍、功效相似,是在F1的基础上加用鸡内金、茯苓、白术、菝葜、八月札、甘草,进一步增强益气健脾、软坚散结之力。C2与F5相同,为高频处方“柴胡桂枝干姜汤”的药物组成部分。C3:半夏、陈皮、砂仁、薏苡仁、延胡索、白芍、神曲、麦芽、山楂、生姜,为“健脾丸”加减。陈皮、砂仁、神曲、麦芽、山楂、薏苡仁、半夏、生姜,化湿健脾、祛痰散结,延胡索、白芍,活血止痛、养血柔肝,所有药物配伍肝脾同治,祛湿健脾、行气化痰、消食和胃、柔肝止痛。聚类分析所得组方的配伍规律与关联规则分析、因子分析的多项结果,相互交叉,前后呼应,彼此验证,表明结果可靠性强。

因每种数据挖掘方法都各有其优势和局限性,且应用范围和研究内容各不相同,本研究运用多种方法综合分析,能够优势互补、取长补短,从多角度揭示中药之间的内在联系,发现其中蕴藏的关联性,从而找出更符合临床实际的客观用药规律。

4.5 方证结合探讨用药规律

根据上述得到的治则、用药规律及潜在组方,结

合病案中对应的症状进行方证分析,总结出郑玉玲教授治疗肝癌使用的高频处方依次为:补肝消积汤(包括:黄芪、当归、党参、白术、茯苓、女贞子、莪术、鳖甲、柴胡、板蓝根、鸡内金、菝葜、八月札、甘草等)(注:郑玉玲教授自拟、命名)、柴胡桂枝干姜汤、健脾丸。“补肝消积汤”的组方来源于F1、C1,该方全面考虑了气血亏虚及痰、湿、瘀、毒,扶正祛邪,具有益气养血、解毒散瘀的功效,适用于肝癌进展期且辨证为气血亏虚、癌毒结聚者,主症见倦怠乏力,形体消瘦,腹痛等,临床疗效显著。“健脾丸”组方源自C3及关联规则核心药组,主要用于肝癌脾胃虚弱证,症见食少,纳差,恶心、呕吐,便溏,应用该方健脾益气、消食和胃,待脾胃之气渐复,抵抗力增强,再加上祛邪抗癌药。“柴胡桂枝干姜汤”组方由C2、F5而来,主要用于肝癌寒热错杂之证,以腹痛、便溏、纳差、畏寒为主症的患者,既能清解少阳肝胆郁热,又能温补脾阳治虚寒。上述结果展示了郑玉玲教授针对肝癌不同辨证分型的潜在组方,

亦是其学术思想的集中体现,为临床肝癌的中医治疗提供了更直观的经验借鉴。

5 小结

综上所述,郑玉玲教授中医治疗肝癌,以补虚扶正为主,从肝、脾、胃入手,疏肝健脾,消食和胃;在扶正补虚基础上,注重活血散结,同时辨证配伍理气、化痰、祛湿、解毒等祛邪之药,寓攻于补,攻补兼施;多选用甘温性平之品,少用峻猛之药,攻伐有度,以和为顺,以达到人体与肿瘤“和谐”共存的状态。本研究初步揭示了郑玉玲教授中医治疗原发性肝癌的学术思想,为肝癌的临床治疗提供了参考和学习的依据。

中医传承对推动中医药发展意义重大,本研究应用现代化的数据挖掘技术对郑玉玲教授临床诊治肝癌的病案数据进行分析,提炼用药规律,传承学术思想,为原发性肝癌的临床治疗提供经验借鉴,希望进一步推广应用推动中医药的传承和发展,弘扬中医药文化。

参考文献

- 1 应倩,汪媛.肝癌流行现况和趋势分析.中国肿瘤,2020,29(3):185-191.
- 2 钊梦媛,张国梁.中医药治疗原发性肝癌的切入点与难点.临床肝胆病杂志,2021,37(9):2016-2024.
- 3 陈玉龙,张瑞,郑玉玲.食管癌辨治学术思想及经验撷英.中华中医药杂志,2022,37(2):835-838.
- 4 张亚玲,郑玉玲,陈晓琦.郑玉玲健脾援肝法治疗肝癌腹水经验.国医论坛,2021,36(2):46-48.
- 5 张华,郑玉玲,张亚玲.郑玉玲辨治大肠癌用药规律探析.中医学报,2021,36(12):2609-2614.
- 6 胡文,侯政昆,刘凤斌,等.关于大数据时代的中医药临床研究的思考.世界科学技术-中医药现代化,2019,21(8):1656-1661.
- 7 原发性肝癌诊疗规范(2019年版).临床肝胆病杂志,2020,36(2):277-292.
- 8 国家药典委员会.中华人民共和国药典—一部.北京:中国医药科技出版社,2020.
- 9 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草.上海:上海科学技术出版社,1999.
- 10 钟赣生.中药学.北京:中国中医药出版社,2019.
- 11 李灿东.中医诊断学.北京:中国中医药出版社,2018.
- 12 郭军.基于数据挖掘分析前名老中医病案整理的思路与方法.中医药信息,2011,28(2):49-50.
- 13 李冀.方剂学.北京:中国中医药出版社,2016.
- 14 周嘉培,李浩然,王永森,等.基于数据挖掘的中药辅助化疗治疗晚期结直肠癌的用药规律文献研究.世界科学技术-中医药现代化,2021,23(11):4192-4204.
- 15 吕树垚,王立森.原发性肝癌的中医诊疗.世界最新医学信息文摘,2019,19(16):225-226.
- 16 伏杰,王松坡,李琦,等.活血化痰中药抗肿瘤血管新生的实验研究进展.中华中医药学刊,2020,38(4):153-157.
- 17 姜家旺,李志明,黄琳.活血化痰法辅助治疗对肿瘤血管生成及肿瘤缺氧微环境影响的Meta分析.中医肿瘤学杂志,2022,4(1):69-75.
- 18 黄覃凤,韦艾凌.从活血化痰法论治肝癌复发和转移的理论探讨.时珍国医国药,2018,29(8):1944-1945.
- 19 卢新兰,卢朝辉,曹琰,等.柴胡皂甙D诱导肝癌细胞同时发生凋亡及类凋亡性细胞死亡.西安交通大学学报(医学版),2020,41(6):966-971.
- 20 常彦祥,孙利平.柴胡皂苷D对肝癌大鼠肿瘤生长和免疫功能的影响.中国临床药理学杂志,2020,36(14):2059-2062.
- 21 段桦,周天,胡凯文.疏肝解郁法在原发性肝癌中的应用进展.中华中医药杂志,2020,35(1):307-309.
- 22 陈赐慧,花宝金.张锡纯治疗肿瘤学术思想浅析.浙江中医药大学学报,2014,38(6):707-710.
- 23 李霄,张玄,张卓越,等.甘草甜素体外诱导肝癌细胞MHCC97-H自噬性死亡的实验.中华肝胆外科杂志,2018,24(2):116-121.
- 24 朱云,李成,林鑫盛,等.白术多糖对肝癌细胞增殖及侵袭的抑制作用及其机制.南方医科大学学报,2019,39(10):1180-1185.
- 25 王春玲,郑作文.八月札抗肝癌活性部位的筛选.中国现代应用药学,2021,38(7):784-789.

- 26 鲁遇,余英才,梁永红.三脉菝葜醇提物及其不同极性萃取部位的抗肿瘤作用研究.中国药房,2019,30(19):2645-2649.
- 27 苏玉茜,韩涛.芍药甘草汤联合穴位贴敷对原发性肝癌的镇痛作用疗效观察.实用中医内科杂志,2021,35(9):15-17.
- 28 王依明,王秋红.半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展.中国药房,2020,31(21):2676-2682.
- 29 王恒,于森,李伟楠,等.半夏化学成分及抗肿瘤作用机制研究进展.中医药导报,2021,27(8):49-52.

Discussion on Zheng Yuling's Medication Rule of Traditional Chinese Medicine in Treating Liver Cancer Based on Data Mining

Fan Tianyu¹, Chen Xiaoqi², Zhang Yaling¹, Zheng Yuling¹

(1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Objective To explore the medication rule of Zheng Yuling in the treatment of primary liver cancer by using data mining technology, and to provide reference for clinical treatment of liver cancer. Methods Zheng Yuling's outpatient cases of primary liver cancer treated by TCM were collected and sorted out. The database of liver cancer cases was established, and the data were analyzed by frequency statistics and drug association rules, factors and cluster analysis. Results 148 cases and 479 consultation were included, involving 233 Chinese traditional medicines (with a cumulative frequency of 8599). 30 high-frequency Chinese medicines were screened out by frequency statistical analysis, such as Radix Bupleuri, Galli Gigerii Endothelium Corneum and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma. Statistical analysis of all the herb properties and flavors, channel distributions and efficacy categories was as follows: The medicinal four properties were mainly warm, cold or flat, five flavors were mainly sweet, bitter or pungent, the herb meridians were mainly liver meridian, spleen meridian or stomach meridian. The efficacy classification is mainly tonifying deficiency herbs, promoting digestion herbs, blood-activating and stasis-resolving herbs. Correlation analysis of high-frequency Chinese medicine: 7 core medicine groups are obtained by association rule analysis. Eight common factors are extracted by factor analysis. Three drug combinations are obtained by cluster analysis. Conclusion Zheng Yuling's traditional Chinese medicine treatment of liver cancer is given priority to with tonifying deficiency and strengthening vital qi, starting from liver, spleen and stomach, soothing liver and strengthening spleen, digestion and stomach; attention should be paid to promoting blood circulation and resolving masses. At the same time, the drugs of regulating qi, resolving phlegm, dispelling dampness, detoxification and other pathogenic factors should be syndrome differentiation and compatibility, and the combination of attack and supplement should be applied to achieve the "harmonious" coexistence of human body and tumor.

Keywords: Data mining, Zheng Yuling, Treating liver cancer with traditional Chinese medicine, Regularity of medication

(责任编辑:李青)