

基于中医传承辅助平台总结当代医家 治疗食管癌血瘀痰滞证的用药规律

石 慧¹,赵 琦²,杨月月¹,李开杨¹,郭震凡¹

(1.贵州中医药大学研究生院,贵州 贵阳 550000;

2.贵州中医药大学第二附属医院消化内科,贵州 贵阳 550000)

摘要:目的 收集整理当代医家治疗食管癌血瘀痰滞证的诊疗信息,探索中医治疗食管癌血瘀痰滞证的用药规律,为食管癌的治疗提供依据及临床研发新药提供参考。方法 收集 1992 年 1 月-2022 年 1 月中国期刊网全文数据库(CNKI)中有关中医治疗食管癌血瘀痰滞证的相关文献,基于中医传承辅助平台软件建立相应的数据库,通过频次统计、组方规律、新方分析等,探索当代中医治疗食管癌的常用药物、配伍规则、核心药物组合及挖掘中药新方。结果 共纳入 53 个方剂,得到治疗血瘀痰滞证中药 175 味,使用频次 ≥ 5 的药物有 59 味,其中常用药物排名前 5 的分别为半夏、白术、茯苓、甘草、威灵仙;用药模式共 36 条,其中出现最高频次为 16,分别为:白术、茯苓、半夏、代赭石;常用药物规则共 36 条,置信度最高的分别为:白花蛇舌草 \rightarrow 半夏;旋覆花 \rightarrow 代赭石;核心药物网络展示共 21 味药,得出 11 个新方组合。结论 益气健脾、理气化痰、化瘀散结为治疗食管癌血瘀痰滞证的主要方法,这些方法标本兼施,对本病的临床治疗及组方用药具有重要价值。

关键词:中医传承辅助平台;食管癌;血瘀痰滞证;用药规律

中图分类号:R272.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.22.008

文章编号:1006-1959(2022)22-0049-06

Summary of Medication Rules of Contemporary Doctors in Treating Esophageal Cancer of Blood Stasis and Phlegm Stagnation Syndrome Based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System

SHI Hui¹, ZHAO Qi², YANG Yue-yue¹, LI Kai-yang¹, GUO Zhen-fan¹

(1. Graduate School of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, Guizhou, China;

2. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, Guizhou, China)

Abstract: **Objective** To collect and sort out the diagnosis and treatment information of contemporary doctors in the treatment of esophageal cancer with blood stasis and phlegm stagnation syndrome, and to explore the medication rules of traditional Chinese medicine in the treatment of esophageal cancer with blood stasis and phlegm stagnation syndrome, so as to provide basis for the treatment of esophageal cancer and provide reference for clinical research and development of new drugs. **Methods** The relevant literatures on the treatment of esophageal cancer with blood stasis and phlegm stagnation syndrome by traditional Chinese medicine in CNKI from January 1992 to January 2022 were collected, and the corresponding database was established based on the software of traditional Chinese medicine inheritance auxiliary platform. Through frequency statistics, prescription rules, new prescription analysis, etc., the common drugs, compatibility rules, core drug combinations and new prescriptions of traditional Chinese medicine for the treatment of esophageal cancer were explored. **Results** A total of 53 prescriptions were included, and 175 Chinese medicines for the treatment of blood stasis and phlegm stagnation syndrome were obtained, while 59 medicines were used more than 5 times. Among them, the top 5 commonly used medicines were Pinellia pinellia, Atractylodes atractylodes, Poria cocos, Licorice licorice, and Willebrand. A total of 36 drug patterns were obtained, among which the highest frequency was 16, which were Atractylodes atractylodes, Poria cocos, Pinellia pinellia and substituted ochre. A total of 36 common drug rules were analyzed, and the highest confidence was: Hedyotis alba \rightarrow Pinellia pinellia; Napus \rightarrow substitute ochre. The core drug network showed a total of 21 drugs and obtained 11 new prescription combinations. **Conclusion** Nourishing qi to invigorate spleen, regulating qi and resolving phlegm, removing blood stasis and dissipating mass are the main methods for the treatment of esophageal cancer with blood stasis and phlegm stagnation syndrome. These methods are of great value to the clinical treatment and prescription of this disease.

Key words: Traditional Chinese medicine inheritance support platform; Esophageal cancer; Blood stasis phlegm syndrome; Medication rule

食管癌(esophageal carcinoma)是一种源于食管黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,主要有鳞状细胞癌和腺癌两种组织学类型^[1]。根据 2018 年全球癌症统计数据,在所有肿瘤中,食管癌的发病率和死亡率分别位

居第 7 位和第 6 位^[2]。我国是食管癌高发国家,食管癌的发病率及死亡率分别列全部恶性肿瘤的第 6 和第 4 位^[3]。我国食管癌早期诊断率处于较低水平,因为早期的食管癌无典型的临床表现,绝大多数患者出现吞咽困难等临床表现才就医,导致确诊时大多数已到达中晚期。虽目前西医采用手术、放化疗、靶向及免疫等治疗效果显著,但治疗后的并发症及药物引起的不良反应较多,给患者身心健康带来极大的困扰,严重影响其生活质量,甚至使病情恶化。近年来,中医的大力推广及大量实验研究证实中医药在食管癌治疗方面具有独特的优势和疗效,可增加放化疗疗效、减少毒副反应、提高患者生存质量等^[4-6]。

基金项目:贵州农村产业革命石斛专项资金项目(编号:黔石科合[2020]004号)

作者简介:石慧(1992.9-),女,贵州普定县人,硕士研究生,主要从事消化系统疾病的防治研究

通讯作者:赵琦(1974.1-),女,贵州贵阳人,硕士,教授,硕士生导师,主要从事消化系统疾病的防治研究

但目前尚缺乏系统性、规范性的中医药治疗食管癌的用药方案。为此,本研究对近30年国内各医家使用中医药治疗食管癌血瘀痰滞证的文献进行挖掘分析,探索中医药治疗食管癌血瘀痰滞证的用药规律,以期临床提供思路和依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索中国期刊网全文数据库(CNKI)中有关中医药治疗食管癌血瘀痰滞证的文献,检索式为“食管癌”或“食管恶性肿瘤”或“噎膈”且“病案”“医案”或“验案”或“经验”或“举隅”,其中的检索项选定为“主题”,匹配项选定为“精确”,按“时间”顺序进行排序。检索时间范围为1992年1月–2022年1月。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①明确诊断为食管癌患者;②治疗食管癌中医分型为血瘀痰滞证的名家医案、验案或经验总结等文献;③医案中有明确的诊断、完整的处方、用药剂量及研究有效的方剂。排除标准:①医案中处方无完整药物组成或剂量不完整;②纯西医研究、综述、细胞学动物学实验、病例对照药理研究、内容相似的文献;③诊断不明确或医案未说明疗效的情况。

1.3 药物名称规范 为排除不可预估的因素对实验结果造成影响,确保结果数据的准确性及可靠性。本实验所收集的所有中药名称统一以2020版《中华人民共和国药典》为标准进行规范^[7]。如“生地、生地黄、地黄”统一为“生地黄”,“守宫”统一为“壁虎”,“天龙”统一为“蜈蚣”,“三七粉”统一为“三七”,“炒白术”统一为“白术”,“制天南星、胆南星”统一为“天南星”等。

1.4 数据录入 采用中医科学院中药研究所提供的中传承辅助系统(V2.5)软件进行统计和分析。将CNKI收录的相关符合纳入标准的医案录入平台软件,命名为“食管癌–血瘀痰滞证”数据库。通过双人协作、双录入、审核以此确保数据的准确无缺漏,保障基础数据的客观性和科学性。

1.5 数据分析 采用中医传承辅助平台(V2.5)进行数据分析,提取“食管癌–血瘀痰滞证”命名的医案数据库中的中药,通过“方剂分析”中的“频次统计”“组方规律”“新药分析”的步骤得到的结果分别导出为Excel文件。探索食管癌血瘀痰滞证处方中各药物的应用频次、各味药物之间的关联规则,筛选药物之间的核心组合,并挖掘潜在的新处方。

2 结果

2.1 用药频次分析 共收集中医药治疗食管癌血瘀痰滞证53个方剂,包含175种药物,其中使用频率 ≥ 5 的药物有59味。排名前10的药物分别为半夏、白术、茯苓、甘草、威灵仙、代赭石、急性子、黄芪、陈皮、党参,其中出现频率最多的药物是半夏,出现36次,见表1。

表1 使用频率 ≥ 5 的药物

药物	频次	药物	频次	药物	频次
半夏	36	山慈菇	12	竹茹	6
白术	26	莪术	11	麦冬	6
茯苓	22	丹参	11	生地黄	6
甘草	21	半枝莲	11	藿香	6
威灵仙	20	石见穿	11	麦芽	6
代赭石	18	柴胡	10	川芎	5
急性子	18	薏苡仁	10	仙鹤草	5
黄芪	17	鸡内金	9	杏仁	5
陈皮	17	红花	9	桔梗	5
党参	16	瓜蒌	8	紫苏梗	5
当归	16	三七	9	南沙参	5
蜈蚣	15	天南星	9	夏枯草	5
枳壳	14	太子参	8	全蝎	5
郁金	14	北沙参	7	香附	5
桃仁	14	壁虎	7	蟾酥	5
砂仁	13	藤梨根	7	灵芝	5
白花蛇舌草	12	枳实	7	熟地黄	5
赤芍	12	山楂	6	六神曲	5
厚朴	12	冬凌草	6	玄参	5
旋覆花	12	土鳖虫	6		

2.2 组方用药规律分析 设置支持度个数为“9”,置信度为“0.6”,分别选择用药模式、规则分析及核心药物的网络展示图,得到用药模式共36条,其中出现最高频次为16,分别为白术、茯苓;半夏、代赭石,见表2;核心药物网络显示共21味药,见图1;得到常用药物规则分析共36条,即当出现“→”左侧的药物时,右侧药物出现的概率,置信度最高为0.916 666 667,分别为:白花蛇舌草→半夏;旋覆花→代赭石,见表3。

2.3 新方分析 设置相关度为“8”,惩罚度为“2”,基于复杂系统熵聚类,演化出4~5味药的核心药物组合,共计11个,见表4、图2。

表2 关联规则的常用药对用药模式

序号	药物模式	出现频数	序号	药物模式	出现频数
1	郁金 威灵仙	9	19	半夏、桃仁	9
2	半夏、郁金	10	20	半夏、陈皮	14
3	半夏、甘草	14	21	半夏、天南星	9
4	威灵仙、急性子	13	22	党参、黄芪	9

表 2(续)

序号	药物模式	出现频数	序号	药物模式	出现频数
5	威灵仙、茯苓	9	23	党参、白术	10
6	威灵仙、茯苓	9	24	党参、砂仁	10
7	半夏、急性子	11	25	党参、茯苓	9
8	半夏、白花蛇舌草	11	26	黄芪、白术	9
9	半夏、党参	11	27	白术、茯苓	16
10	半夏、黄芪	13	28	白术、半枝莲	9
11	半夏、白术	13	29	陈皮、白术	10
12	半夏、厚朴	9	30	茯苓、代赭石	9
13	半夏、砂仁	9	31	陈皮、茯苓	10
14	半夏、茯苓	19	32	茯苓、蜈蚣	9
15	半夏、枳壳	11	33	代赭石、旋覆花	11
16	半夏、当归	10	34	半夏、威灵仙、急性子	9
17	半夏、代赭石	16	35	半夏、白术、茯苓	10
18	半夏、旋覆花	10	36	半夏、代赭石、旋覆花	10

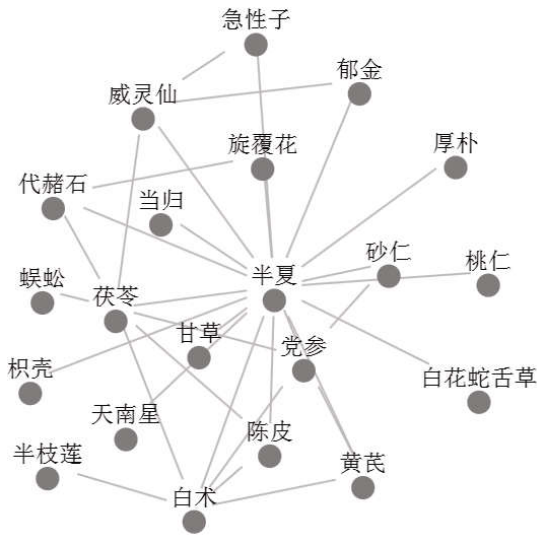


图 1 组方规律网络展示

表 3 常用药物规则分析

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	郁金->威灵仙	0.642 857 143	19	陈皮->半夏	0.823 529 412
2	郁金->半夏	0.714 285 714	20	党参->白术	0.625
3	甘草->半夏	0.7	21	砂仁->党参	0.769 230 769
4	急性子->威灵仙	0.722 222 222	22	党参->砂仁	0.625
5	威灵仙->急性子	0.65	23	茯苓->白术	0.615 384 615
6	威灵仙->半夏	0.7	24	白术->茯苓	0.727 272 727
7	急性子->半夏	0.611 111 111	25	半枝莲->白术	0.818 181 818
8	白花蛇舌草->半夏	0.916 666 667	26	旋覆花->代赭石	0.916 666 667
9	党参->半夏	0.6875	27	代赭石->旋覆花	0.611 111 111
10	黄芪->半夏	0.764 705 882	28	威灵仙,急性子->半夏	0.692 307 692
11	厚朴->半夏	0.75	29	半夏,急性子->威灵仙	0.818 181 818
12	砂仁->半夏	0.692 307 692	30	半夏,威灵仙->急性子	0.642 857 143
13	茯苓->半夏	0.730 769 231	31	白术,茯苓->半夏	0.625

表 3(续)

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
14	枳壳->半夏	0.785 714 286	32	半夏,白术->茯苓	0.769 230 769
15	当归->半夏	0.625	33	代赭石,旋覆花->半夏	0.909 090 909
16	代赭石->半夏	0.888 888 889	34	半夏,旋覆花->代赭石	1
17	旋覆花->半夏	0.833 333 333	35	半夏,代赭石->旋覆花	0.625
18	桃仁->半夏	0.642 857 143	36	旋覆花->半夏,代赭石	0.833 333 333

表 4 候选新处方

序号	候选新处方
1	白芍、土鳖虫、青礞石、人参、葱茎
2	党参、砂仁、石见穿、六神曲
3	威灵仙、冬凌草、紫河车、郁金、三七
4	山慈菇、薏苡仁、佩兰、瓦楞子
5	当归、天南星、厚朴、瓜蒌
6	生地黄、土鳖虫、青礞石、葱茎
7	赤芍、桃仁、柴胡、白芥子
8	薏苡仁、白花蛇舌草、瓦楞子、一枝黄花
9	金荞麦、鳖甲、泽漆、枸杞子、蒲黄
10	石见穿、玄参、八月札、红花
11	仙鹤草、肿节风、地榆、南沙参、北沙参

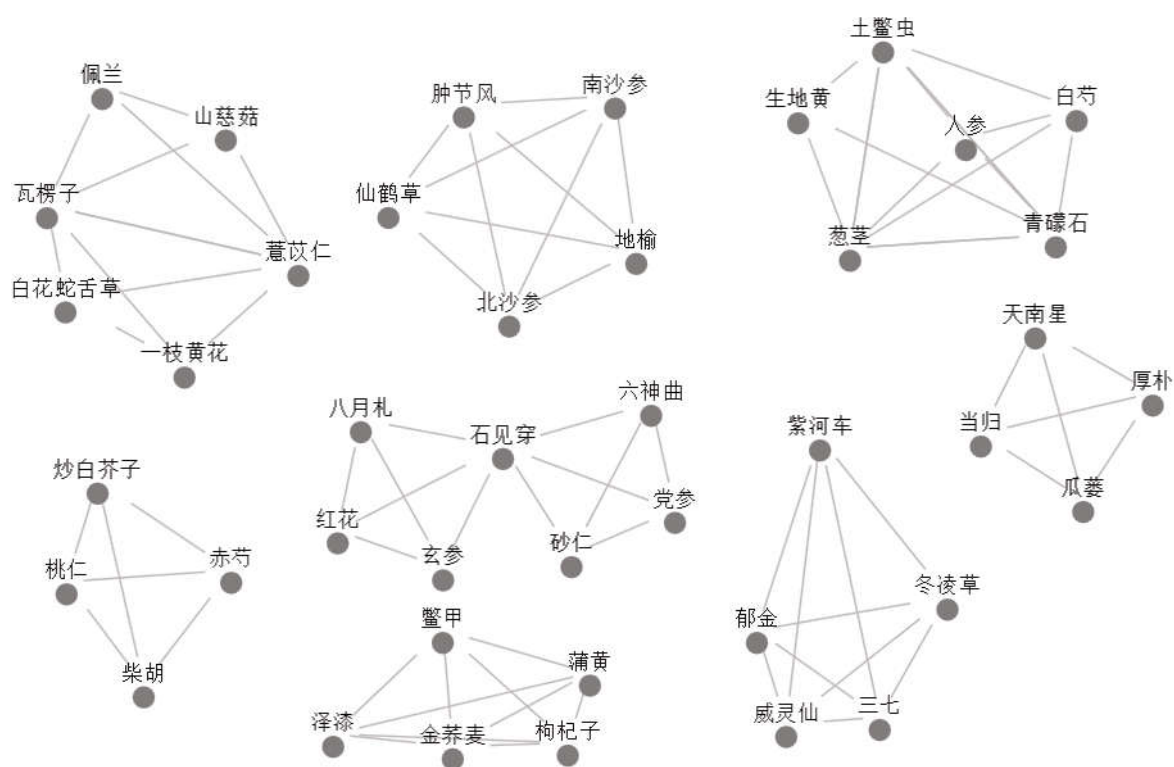


图 2 食管癌血瘀痰滞证新方聚类图

3 讨论

食管癌属中医“噎膈”范畴^[8]。清·李用粹《证治汇补·噎膈》认为,“唯有气滞者,有血瘀者,有火炎者,有痰凝者,有食积者,虽有五种,总归七情之变”。“噎膈”病理因素主要为气、痰、瘀。病理性质属本虚标实。研究表明^[9],食管癌中气滞血瘀证及血瘀痰滞证是中医分型中最常见的。食管癌以素体脾胃虚弱为本,以痰湿、瘀血、热毒、癌毒为标,四者交相搏结,导致气机失调,胃之通降阻塞,脾胃纳运受损,不能布散水谷精微聚而成痰,痰易阻滞气机,气不行血,则血行不通,从而血瘀痰滞搏结食道,更进一步加重气机不畅,出现吞咽困难、饮食难下或食入即吐等临床表现。中医认为,“正气存内,邪不可干”,正气足则邪气不可干,邪之所凑正气必虚,久病邪气进一步损伤正气,即久病必虚,与临床食管癌的发病病程切合,早期的食管癌无典型的临床表现,绝大多数患者就医时疾病已到达中晚期,符合中医久病必虚的理论。肿瘤的发生主要是由于机体正气不足,中医学的理论与现代医学的免疫功能缺陷理论相呼应。

本次药物频次分析表明,名医治疗食管癌血瘀痰滞证的常用药物有:半夏、茯苓、白术、甘草、威灵仙、代赭石、急性子、黄芪、陈皮、党参、当归、蜈蚣、枳壳、郁金、桃仁、砂仁、赤芍、白花蛇舌草、山慈菇、旋覆花、厚朴、石见穿、丹参、半枝莲、莪术、薏苡仁、柴胡、红花、鸡内金、太子参、瓜蒌、藤梨根、枳实、南星、三七、北沙参、壁虎、山楂、麦芽、冬凌草、竹茹、麦冬、生地黄、土鳖虫等。排名前 10 的有半夏、茯苓、白术、甘草、威灵仙、代赭石、急性子、黄芪、陈皮,其中茯苓、白术、黄芪、甘草健脾益气为主,意在治本;急性子、威灵仙理气化痰、化瘀散结;陈皮、半夏燥湿化痰;代赭石重镇降逆,意治其标。药理学研究表明,大多中药具有抗炎、提高免疫力及抗肿瘤作用。如现代药理学研究发现,半夏中的多糖组分 PMN 具有抗肿瘤的作用。因半夏多糖具有较强的网状内皮系统激活活性,能增强网状内皮系统吞噬功能和分泌作用,进而抑制肿瘤的发生和增殖^[10]。茯苓的抗肿瘤活性成分主要包括三萜类和多糖类,茯苓的三萜类和经过修饰的多糖类化合物可以增强正常细胞的免疫功能,通过影响免疫因子的分泌来增强机体相关细胞免疫反应,也能修复由肿瘤细胞抑制的免疫系统^[11-13]。白术具有抗肿瘤、修复胃黏膜、抗炎镇痛、调整水液代谢、保肝、改善记忆力、调节脂代谢、降血糖、抗血小板、抑菌、免疫调节等多种药理作用。黄药子有抗肿瘤、抗炎、抗菌、调节免疫等功能^[14]。威灵仙-急性子为中医理气化痰,化瘀散结的经典组合。根据网络药理学分析,威灵仙-急性子的主要成分有槲皮素、山奈酚、3-表齐墩果酸、齐墩果酸等,其

可能通过多个信号通路作用于 PIK3CA、PIK3R1、SRC、MAPK1、MAPK3 等食管癌核心靶点,发挥抗肿瘤增殖、促进肿瘤凋亡、抑制新生血管生成及预防淋巴结转移等作用,从而达到治疗食管癌的目的^[15]。关联规则可反映数据库中数据之间的潜在关系,可挖掘数据中未知和隐藏的关系,本研究利用中医传承辅助平台,基于复杂系统熵聚类,演化出 4~5 味药的核心药物组合共计 11 个。从聚类结果可以得出,中医药治疗食管癌选方多起到健脾化湿,活血化痰之功。如处方 3 中威灵仙祛风湿、通经络,冬凌草清热解毒、活血化瘀,冬凌草中的冬凌草甲素可通过引发细胞周期停滞、细胞凋亡和自噬等,发挥独特的抗食管癌、贲门癌和原发性肝癌的作用^[16-18]。紫河车益气养血,郁金行气解郁活血,三七活血化瘀,全方以补益气血,活血化瘀为主。处方 5 中当归补血活血,天南星燥湿化痰,厚朴归脾胃经,起到燥湿化痰、行气除满,瓜蒌清热理气化痰。处方 6 中生地黄具有清热生津、凉血散瘀、解毒止痛等功效,现代药理学研究表明^[19,20],地黄具有提高机体免疫力、抗肿瘤等作用,土鳖虫破血逐瘀,青礞石为清热化痰类中药,临床上常用于治疗顽痰、老痰等病症,葱茎性味辛,走串功能较强,活血化瘀药物加入,增强其功效。可见,食管癌发展到后期的血瘀痰滞证阶段,治疗上标本兼顾,因此选用紫河车、当归补益气血;天南星、厚朴、瓜蒌、青礞石祛湿化痰;冬凌草、三七、当归、土鳖虫、生地黄活血化瘀。

综上所述,益气健脾、理气化痰、化瘀散结为治疗食管癌血瘀痰滞证的主要方法,这些方法标本兼施,对本病的临床治疗及组方用药具有重要价值。

参考文献:

- [1]国家卫生健康委员会.食管癌诊疗规范(2018 年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(4):158-192.
- [2]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA:A Cancer Journal for Clinicians,2018,68(6):394-424.
- [3]中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会.中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年,北京)[J].胃肠病学,2015,35(4):220-240.
- [4]郑玉玲,陈玉龙.中医药治疗食管癌研究述评[J].中医肿瘤学杂志,2020,2(3):1-4.
- [5]吴耀松,金华彬,陈玉龙,等.健脾和胃法对食管癌细胞株 EC9706 移植瘤生长的抑制作用[J].中华中医药学刊,2019,37(8):1836-1839.
- [6]郑玉玲,宋学坤,王鑫,等.食管癌放疗后中医证候分型的研究[J].食管疾病,2021,3(3):213-217
- [7]国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:1-6.
- [8]李路路,张鼎儒,陈剑,郭宇飞,张睿.四君子汤合沙参麦冬汤

加减联合放化疗治疗局部晚期食管鳞癌临床观察[J].山西中医,2019,35(6):16-18.

[9]李俊儒,朱颖,张宁苏.从八纲辨证探讨食管癌中医证候分布特点[J].中国民间疗法,2021,29(10):8-11.

[10]杨欣,李亚辉,潘恩佳,等.基于 PI3K/Akt 信号通路筛选附子-半夏抗肿瘤的活性成分及关键靶点[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(10):170-179.

[11]Tian H,Liu Z,Pu Y,et al.Immunomodulatory effects exerted by Poria Cocos polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF- κ B signaling in vitro and in vivo [J].Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019,112:108709.

[12]刘培,孙芮芮,张莉丹,等.基于网络药理学的四君子汤治疗2型糖尿病的作用机制研究[J].中草药,2020,51(6):1548-1558.

[13]韩懿存,陈玉龙,范修琦,等.白术多糖通过靶向 miR-34a 抑制食管癌细胞免疫检查点 PD-L1 表达的机制研究[J].中国中药杂志,2022,47(6):1658-1665.

[14]朱大诚,况东,徐丽婷,等.黄药子药理作用及临床应用[J].中国老年学杂志,2022,42(1):239-243.

[15]李萍,周若瑜,阙月月,等.基于网络药理学的威灵仙抗结直

肠癌分子机制研究[J].宜春学院学报,2020,42(3):17-23.

[16]王伟,丁爽,龚美源,等.冬凌草甲素抗食管鳞癌转录的组学研究[J].郑州大学学报(医学版),2021,56(4):464-470.

[17]Han JM,Hong KO,Yang IH,et al.Oridonin induces the apoptosis of mucoepidermoid carcinoma cell lines in a myeloid cell leukemia 1 dependent manner [J].International Journal of Oncology,2020,57(1):377-385.

[18]Ding Y,Ding C,Ye N,et al.Discovery and development of natural product oridonin-inspired anticancer agents[J].European Journal of Medicinal Chemistry,2016,122:102-117.

[19]王小兰,段鹏飞,杨梦,等.生地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究 [J].上海中医药大学学报, 2021,35(1):55-60.

[20]Kwak M,Yu K,Lee PCW,et al.Rehmannia glutinosa polysaccharide functions as a mucosal adjuvant to induce dendritic cell activation in mediastinal lymph node [J].International Journal of Biological Macromolecules,2018,120:1618-1623.

收稿日期:2022-07-05;修回日期:2022-08-03

编辑/成森