

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.02.006

沈敏鹤辨证治疗脑肿瘤用药规律分析

吴霜霜¹, 阮善明^{1,2*}, 戚益铭¹

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江省杭州市滨江区滨文路 548 号, 310053; 2. 浙江省中医院)

摘要 目的 总结沈敏鹤辨证治疗脑肿瘤的用药规律。方法 纳入 2012 年 2 月至 2014 年 2 月沈敏鹤门诊脑肿瘤患者 75 例、624 诊次, 采集患者临床信息, 建立临床方剂基础数据库, 对药物频数、药物分类、药物性味采用描述性分析, 并对频数最高的 50 种药物进行系统聚类分析。结果 75 例患者 624 诊次共用药 245 种, 累计用药频次 7017, 其中用药频次最高者为全蝎, 其后依次为茯苓、川芎、陈皮、枸杞子、炙甘草、炒白术、郁金、制半夏; 药物类别使用频次最高者是补虚药, 其次为平肝熄风药、活血化瘀药、清热药及利水渗湿药; 药性使用频次最高者为平性, 药味使用频次最高者为甘味。聚类分析将药物分为 29 类, 涉及方剂半夏白术天麻汤、杞菊地黄丸、补阳还五汤, 涉及药对郁金与石菖蒲、砂仁与豆蔻、女贞子与墨旱莲、川芎与葛根、枳实与厚朴、钩藤与石决明、天花粉与麦冬。结论 沈敏鹤治疗脑肿瘤常以补益脾肾为主, 随证辅以熄风通络、活血化瘀、解毒抗癌、化痰利水之法, 临证用药善于甘、辛、苦、平配伍。

关键词 脑肿瘤; 用药规律; 聚类分析

脑肿瘤具有高致残率、高病死率的特点, 是目前侵袭性最强、治疗难度最大的肿瘤之一。据 2013 年美国癌症学会报道, 大脑肿瘤或其他神经系统肿瘤是 0~14 岁人群第二大常见肿瘤, 也是小于 20 岁女性癌症死亡的首要原因^[1]。脑肿瘤的西医治疗目前以手术切除为主, 辅以放疗、化疗, 但总体临床疗效及预后并不理想。浙江省中医院肿瘤中心沈敏鹤主任通过对经典的学习和领悟, 结合多年临床经验, 对脑肿瘤的辨证施治积累了较为丰富的经验。本研究通过数据统计分析方法, 挖掘沈老师治疗脑肿瘤的用药规律, 以期为临床治疗提供一定参考。

1 临床资料

1.1 病例纳入标准

原发性脑肿瘤患者, 经术后病理或影像学诊断技术 (头颅 CT、MRI) 确诊, 年龄、性别不限; 肿瘤良性、恶性不限; 2012 年 2 月至 2014 年 2 月期间就诊次数达 5 次及以上者。

1.2 病例排除标准

伴有其他原发性肿瘤; 非内服中药汤剂治疗; 主诉、现病史、证候诊断、方药记录不完整者。

1.3 一般资料

收集 2012 年 2 月至 2014 年 2 月期间浙江省中医院沈敏鹤门诊病例共 75 例、624 诊次。其中男 36 例, 女 39 例; 年龄 5~80 岁, 平均 (45±17) 岁; 神经胶质细胞瘤 39 例 (星形细胞瘤 23 例, 室管膜瘤 8 例, 多形胶质母细胞瘤 4 例, 少支胶质瘤 3 例, 髓母细胞瘤 1 例), 脑膜瘤 18 例, 垂体肿瘤 15 例, 松果体肿瘤 3 例。

2 研究方法

2.1 数据收集及规范化处理

采用 Excel 2007 收集、录入患者资料包括患者姓名、性别、就诊时间、处方药物、用药剂量等, 并将 624 份处方中出现的药物名称按《中药大辞典》^[2]进行规范化处理, 按《中药学》^[3]对药物进行分类。

2.2 数据库建立

建立临床方剂基础数据库, 其中包括处方编号、就诊时间、姓名、处方药物、用药剂量 5 个列变量, 共获有效数据 7300 条, 将药物频数≥8 的 131 种中药建立 2 个子数据库, 即药性数据库和药味数据库。另建 1 个聚类分析数据库, 将频数≥35 的 50 种中药作为列变量, 用各自代码表示, 624 份处方作为样本, 若该处方中出现该中药则录入“1”, 若无则录入“0”。

基金项目: 浙江省中医药重点学科建设计划 (2012-XK-A09); 浙江省重点科技创新团队计划 (2010RS0046)

* 通讯作者: manjingzi2014@sina.com

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计分析软件进行数据处理, 药物频数、药物分类、药物性味采用描述性分析, 并对频数最高的 50 种药物进行系统聚类分析。

3 结果

3.1 药物频数分析

在 75 例脑肿瘤患者 624 诊次中, 共用药 245 种, 累计用药频次 7017。其中用药频次最高者为全蝎, 共 338 次, 单味药用药次数/总体用药次数 (频率 1) 为 4.82%, 单味药用药次数/处方数 (频率 2) 为 54.17%; 频次最低者为藕节炭等 27 种, 仅用 1 次, 频率 1、频率 2 分别为 0.01%、0.16%。使用频次前 12 位药物其具体频次和频率见表 1。

表 1 沈敏鹤治疗脑肿瘤高频药物 (频次 > 160) 使用频率

药物	频次	频率 1 (%)	频率 2 (%)	药物	频次	频率 1 (%)	频率 2 (%)
全蝎	338	4.82	54.17	炒白术	186	2.65	29.81
茯苓	309	4.40	49.52	郁金	181	2.58	29.01
川芎	234	3.33	37.50	制半夏	169	2.41	27.08
陈皮	219	3.12	35.10	石菖蒲	169	2.41	27.08
枸杞子	210	2.99	33.65	夏枯草	168	2.39	26.92
炙甘草	202	2.88	32.37	天麻	162	2.31	25.96

注: 频率 1 指单味药用药频次/总体用药频次; 频率 2 指单味药用药频次/处方数

3.2 药物类别频数分析

将用药频次 ≥ 8 的 131 种药物进行分类, 可分为解表药、清热药、泻下药、祛风湿药、化湿药、利水渗湿药、温里药、理气药、消食药、活血化瘀药、安神药、平肝熄风药、补虚药、收涩药、化痰止咳平喘药、开窍药、攻毒杀虫止痒药、止血药共 18 类, 其中累积频次最高的是补虚药, 共 1596 次, 频率为 24.07% (该类药用药次数/总体用药次数), 其次为平肝熄风药、活血化瘀药及清热药。各类药物具体使用频次及频率见表 2。

表 2 沈敏鹤治疗脑肿瘤药物类别使用频率

药物类别	累积频次	频率 (%)	药物类别	累积频次	频率 (%)
补虚药	1596	24.07	消食药	197	2.97
平肝熄风药	862	13.00	开窍药	169	2.55
活血化瘀药	675	10.18	收涩药	160	2.41
清热药	671	10.12	安神药	95	1.43
利水渗湿药	567	8.55	温里药	58	0.87
解表药	538	8.11	祛风湿药	44	0.66
化痰止咳平喘药	378	5.70	攻毒杀虫止痒药	21	0.32
理气药	312	4.71	泻下药	12	0.18
化湿药	268	4.04	止血药	8	0.12

3.3 药物性、味频数分析

将用药频次 ≥ 8 的 131 种药物进行药性和药味频数分析, 其中药性使用频次最高者为平性药物, 共 2182 次, 占药性总数比例为 32.91% (该药性用药次数/药性有效数据总数); 药味使用频次最高者为甘味药, 共 3391 次, 占药味总数比例为 32.06% (该药味用药次数/药味有效数据总数)。具体性、味及使用频次、频率见表 3。

表 3 沈敏鹤治疗脑肿瘤药物不同性味使用频率

药性	累积频次	频率 (%)	药味	累积频次	频率 (%)
甘	3391	32.06	淡	416	3.93
辛	3098	29.29	咸	308	2.91
苦	2726	25.78	微温	290	4.37
平	2182	32.91	凉	271	4.09
温	1946	29.35	涩	212	2.00
寒	1216	18.33	热	42	0.63
微寒	656	9.89	大热	16	0.24
酸	425	4.02	大寒	12	0.18

3.4 常用药物系统聚类分析

本研究选择组间联接法 (Between-groups Linkage), 距离测量选择平方 Euclidean, 输出树形图格式, 结合临床进行用药分类, 并对其进行分析和总结。将用药频次 ≥ 35 的 50 种药物通过系统聚类方法分析, 共分 29 类, 涉及方剂半夏白术天麻汤、杞菊地黄丸、补阳还五汤, 涉及药对郁金与石菖蒲、砂仁与豆蔻、女贞子与墨旱莲、川芎与葛根、枳实与厚朴、钩藤与石决明、天花粉与麦冬。见图 1。

4 讨论

从沈老师治疗脑肿瘤总体用药频数和频率表分析, 75 例患者 624 诊次中, 用药次数最多者为全蝎, 累计 338 次。《证类本草》谓全蝎“疗诸风癱疹及中风, 半身不遂, 口眼喎斜, 语涩, 手足抽掣”, 其味辛、性平, 性善走窜, 穿筋透骨, 专攻毒祛风, 乃熄风镇静、通络止痛要药, 针对本病“久病入络”“易入难出”而设^[4]。蜈蚣、全蝎虽然都具有熄风镇静、解毒散结、通络止痛之效用, 但沈老师虑及蜈蚣力猛性燥, 虽通内达外、走窜之力最速, 亦应顾及患者本虚之体不耐克伐, 故多取平性之全蝎。

结合处方用药, 茯苓、陈皮、制半夏、炒白术、天麻、炙甘草六味药同时运用的频率最高, 此六味加生姜、大枣即为半夏白术天麻汤, 可见沈老师在脑肿瘤的临床治疗中善用半夏白术天麻汤。半夏白术天麻汤出自《医学心悟》, 以化痰熄风治标

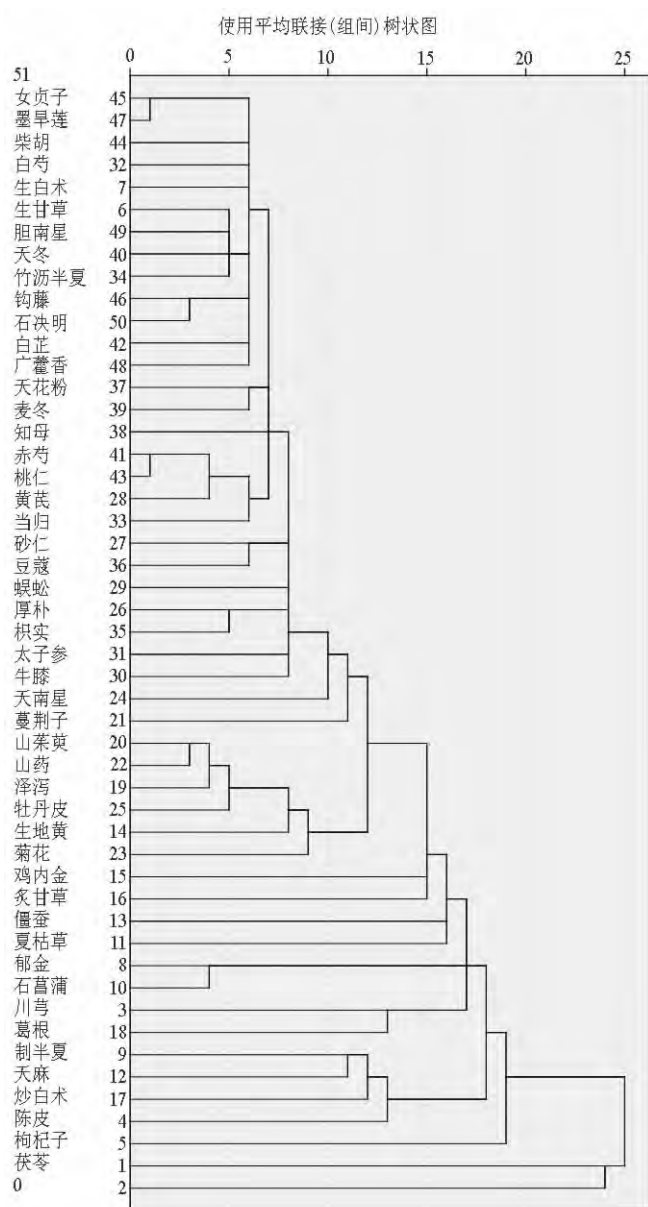


图1 沈敏鹤治疗脑肿瘤常用药物系统聚类结果

为主，健脾祛湿治本为辅，祛邪不伤正，扶正不碍邪，主治风痰上扰证。沈老师认为，脑肿瘤的根本病机在于“虚”“风”“痰”“瘀”，且以“虚”“风”“痰”三者合并最为常见。《脾胃论》云：“足太阴痰厥头痛，非半夏不能疗；眼黑头眩，风虚内作，非天麻不能除。”且脾为生痰之源，治病求本，半夏白术天麻汤辅以茯苓可健脾渗湿，白术健脾燥湿，陈皮健脾理气，甘草健脾和中，共治生痰之源。半夏白术天麻汤不仅兼顾“虚”“风”“痰”三个病机特点，且半夏、天麻、白术、茯苓、陈皮抗肿瘤药理研究证据确凿^[5-9]，是脑肿瘤患者风痰内盛证的首选。

245 种中药按功效分为解表药、清热药、泻下

药等 18 类，其中累积频次最高的是补虚药，共 1596 次，其次为平肝熄风药、活血化瘀药、清热药及利水渗湿药。由此可见，沈老师在脑肿瘤的临证治疗中以补益法为主，随证辅以熄风通络、活血化瘀、解毒抗癌、化痰利水之法。1) 补虚药：正气亏虚是脑肿瘤患者的一个重要病机。肾主骨，骨生髓，脑为髓海，处头部巅顶清虚之地，肾虚可致髓海空虚，邪易乘虚而入^[10]。且脾为生痰之源，脾虚失运者，易湿聚成痰，阻碍气机，气滞血瘀，日久凝结成块。故沈老师临证常用补虚药平补气血阴阳，尤以脾肾为最，清补为上。2) 平肝熄风药：风为百病之长，善行数变，易袭阳位，而头为诸阳之会，诸邪入脑，多以风为先导。此类药中，沈老师更多用熄风止痉药，并以虫类药入络搜风、攻通邪结为佳。对于风邪入络、夹瘀夹痰者，治以搜风通络、化痰祛瘀；肾虚阳亢者，治以平肝熄风、育阴潜阳。3) 活血化瘀药：脑肿瘤患者多瘀血阻滞，积聚而成，诚如《灵枢·百病始生》所云“凝血蕴里不散，津液涩渗，著而不去，而积皆成也”。加之患者术后多虚多瘀，常见舌质紫暗、舌下络脉瘀阻，故而瘀阻脑窍者，以化瘀为基本大法，随证施以益气活血、活血化瘀、破血逐瘀之法，并以益气活血法最为常见。

本研究结果显示，245 种药物药性频数最多的为平性药物，共 2182 次，占药性总数的 32.91%，其次为寒性药物，共 1216 次，占药性总数的 18.33%。若将大寒、寒、微寒、凉合并为一类“寒”，而将温、微温、热、大热合并为一类“温”，则发现寒、温、平性药物使用频数相当，反映了沈老师治疗脑肿瘤用药平和，重在辨证论治，平调寒热，平衡阴阳。从五味用药规律分析，则发现药味频数最多的为甘味，共 3391 频次，占药味总数的 32.06%，其次为辛、苦味。甘者，能补、能和、能缓；辛者，能散、能行；苦者，能泄、能燥、能坚。因而沈老师在脑肿瘤的临床运用中，喜用“甘”味如太子参、白术、黄芪之类健脾补中，生地黄、枸杞子、女贞子之类平补肝肾；喜用“辛”味如川芎、红花、莱菔子、益智仁之类活血行气，开痰散结；喜用“苦”味如陈皮、石菖蒲、王不留行、赤芍之类清泄火热，泻下导瘀，燥湿化痰。结合四气五味的频数分析，沈老师用药以“甘”“辛”“苦”“平”为主，针对脑肿瘤“虚”“风”“痰”“瘀”的基本病机，体现其“补”“消”“通”三大治疗法则，基本体现了沈

老师临床治疗脑肿瘤的性味配伍规律和治疗思想。

参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] 赵国平, 戴慎, 陈仁寿. 中药大辞典 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [3] 高学敏. 中药学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [4] 乔玉山, 周岁华. 周昌安治疗脑肿瘤经验 [J]. 中医药导报, 2013, 19(8): 20-22.
- [5] Li X, Lu P, Zhang W, et al. Study on anti-Ehrlich ascites tumour effect of Pinellia ternata polysaccharide in vivo [J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10(5): 380-385.
- [6] 赵维诚, 关紫烽, 姜波. 天麻多糖对小鼠移植性肿瘤的

抑制作用 [J]. 中央民族大学学报(自然科学版), 2008, 17(4): 77-80.

- [7] Liu H, Zhu Y, Zhang T, et al. Anti-tumor effects of atractylenolide I isolated from Atractylodes macrocephala in human lung carcinoma cell lines [J]. Molecules, 2013, 18(11): 13357-13368.
- [8] Cheng S, Eliaz I, Lin J, et al. Triterpenes from Poria cocos suppress growth and invasiveness of pancreatic cancer cells through the downregulation of MMP-7 [J]. Int J Oncol, 2013, 42(6): 1869-1874.
- [9] 王博, 林圣云. 含黄酮类中药的抗癌抗肿瘤作用研究概况 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(7): 838-840.
- [10] 林丽珠. 朱丹溪“从痰辨治”理论思辨及在脑瘤中的应用 [J]. 新中医, 2010, 42(9): 127-128.

Analysis on Laws of Syndrome Differentiation Prescription by SHEN Minhe to Treat Brain Tumor

WU Shuangshuang¹, RUAN Shanming^{1,2}, QI Yiming¹

(1. First Clinical Medical School, Zhejiang University of Chinese Medicine, Zhejiang province, 310053; 2. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To conclude SHEN Minhe's laws of syndrome differentiation prescription in the treatment of brain tumor. **Methods** Records of 75 patients with brain tumor, who visited SHEN Minhe's clinic from February 2012 to February 2014, with 624 clinical visits in total, were collected. Clinical information was collected and clinical prescription database was established to conduct descriptive analysis on the cumulative frequency, categories, and natures and tastes of medicinals. Also cluster analysis was applied to 50 medicinals with the highest frequency. **Results** Totally 245 medicinals were prescribed in 624 clinical visits with 75 patients. The cumulative frequency of medicinals was 7017, in which Quanxie (*Scorpio*, 全蝎) had the highest frequency, followed by Fuling (*Poria cocos* (*Schw.*) Wolf, 茯苓), Chuanxiong (*Ligusticum chuanxiong hort*, 川芎), Chenpi (*Citrus reticulata Blanco*, 陈皮), Gouqizi (*Lycium barbarum L.*, 枸杞子), Honey cooked Gancao (*Radix Glycyrrhizae*, 炙甘草), stir-fried Baizhu (*Atractylodes macrocephala*, 炒白术), Yujin (*Curcuma petiolata*, 郁金), processed Banxia (*Pinellia ternata*, 制半夏). The most frequently used medicinal category was tonify deficiency medicine, followed by the categories of suppressing liver to stop liver-wind, activating blood to dissolve stasis, clearing the heat, and clearing damp and promoting diuresis. The most frequently used nature was neutral, while the most frequently appeared flavor was sweet. The medicines were classified into 29 categories by cluster analysis, involving formulas including Banxia Baizhu Tianma Tang, Qiju Dihuang Wan, Buyang Huanwu Tang, and medicinal pairs including Yujin (*Curcuma petiolata*, 郁金) and Shichangpu (*Acorus tatarinowii*, 石菖蒲), Sharen (*Amomum villosum Lour.*, 砂仁) and Doukou (*Alpinia katsumadai*, 草豆蔻), Nüzhenzi (*Ligustrum lucidum Ait.*, 女贞子) and Mohanlian (*Herba Echiptae*, 墨旱莲), Chuanxiong (*Ligusticum chuanxiong hort*, 川芎) and Gegen (*Puerariae Radix*, 葛根), Zhishi (*Citrus aurantium L.*, 枳实) and Houpo (*Magnolia officinalis Rehd. et Wils.*, 厚朴), Gouteng (*Uncaria sinensis (Oliv.) Havil.*, 钩藤) and Shijueming (*Concha Haliotidis*, 石决明), Tianhuafen (*Trichosanthis Radix*, 天花粉) and Maidong (*Ophiopogon japonicus*, 麦冬). **Conclusion** In the treatment of brain tumor, Dr. SHEN Minhe mainly invigorates the spleen and kidney with the supplemental methods and associates with methods of stopping liver-wind and unclogging meridians, activating blood to remove stasis, resolving toxins to resist cancer, and expelling phlegm and alleviating water retention. And he is good at prescribing Chinese medicines with nature of sweet, pungency, bitter and neutral as compatibility in clinic.

Keywords brain tumor; laws of prescription; cluster analysis

(收稿日期: 2014-04-04; 修回日期: 2014-05-04)

编辑: 崔京艳