

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.001

中药内服治疗化疗所致周围神经病变组方规律分析*

何健¹, 吴煜², 蔡琳琳^{2△}

(1. 中国中医科学院广安门医院药物临床试验机构办公室, 北京 100053; 2. 中国中医科学院西苑医院肿瘤科, 北京 100091)

摘要:目的 探讨中药内服治疗化疗所致周围神经病变的用药规律及组方特点。方法 检索中国知网和万方数据库中中药内服治疗化疗所致周围神经病变的文献,采用中医传承辅助系统软件(V2.5)录入方剂信息,建立数据库,运用软件中的关联规则、改进的互信息法、复杂系统熵聚类数据挖掘法,分析中药内服治疗化疗所致周围神经病变方剂中常用药材、组合规律、核心组合并演算新处方。结果 通过筛选,共纳入59首方剂,涉及药材101味,明确了方剂中药材的使用频次,总结出常用药对及药材组合12个,核心组合6个,并演算出新方剂3首。结论 中药内服治疗化疗所致周围神经病变以补益气血为主,兼以活血化痰、祛风湿通络等,其核心药材组合及新方剂可为中医药治疗化疗所致周围神经病变的理论研究、新药开发及临床治疗提供参考。

关键词: 化学治疗; 周围神经病变; 中医传承辅助系统; 中药内服; 组方规律

中图分类号: R932; R288

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)12-0001-05

Prescription Rule of Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

HE Jian¹, WU Yu², CAI Linlin²

(1. Office of Drug Clinical Trial Institution, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China 100053; 2. Department of Oncology, Xiuyan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China 100091)

Abstract: Objective To explore the medication regularity and prescription rule of Chinese herbal medicine in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Methods** Databases of China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang were retrieved for Chinese herbal medicine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. The traditional Chinese medicine inheritance support system (V2.5) was used to input the prescription information and establish the database. Association rules, improved mutual information method, entropy clustering of complex systems and other data mining methods were used as to analyze the commonly used drugs, combination rule and new prescription of core group in Chinese medicine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Results** Through screening, 59 prescriptions were included, involving 101 drug flavors. A total of 12 common used herb pairs and combinations, 6 core drug groups and 3 new prescriptions were concluded based on the analysis of Chinese herbal medicine in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Conclusion** Analysis on formulas for chemotherapy-induced peripheral neuropathy shows that the prescriptions mainly focus on nourishing qi and blood, and also promoting blood circulation, removing wind and dampness and clear collaterals. The core drug group and new prescription can provide reference for theoretical research, new drug development and clinical treatment of Chinese herbal medicine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

Key words: chemotherapy; peripheral neuropathy; traditional Chinese medicine inheritance support system; Chinese herbal medicine; prescription rule

化学治疗(简称化疗)所致周围神经病变(CIPN)是某些化疗药物直接损伤周围神经系统而导致的肢体末端感觉障碍或协调不能及一些精细感觉运动失调^[1],临床表现为麻木、疼痛、振动觉、精细触觉和本体感觉敏感度下降等^[2]。SERETNY等^[3]研究指出,CIPN是化疗最常见的非血液学毒性,发生率高,90%的患者在抗肿瘤治疗的某个时段出现过CIPN症状;化疗后1个月CIPN患病率为68%,3个月为60%,6个月及以上为30%。常见导致CIPN的化疗药物为长春碱、紫杉醇、铂类药物,使用奥沙利铂时发生率为85%~95%^[4]。紫杉醇单药

使用剂量为135~175 mg/m²时,CIPN发生率为46%~70%,当剂量调整为200~250 mg/m²时,重度CIPN发生率为9%~12%,属剂量限制性毒性^[5]。这些临床症状严重影响患者化疗期间的生活质量,导致用药剂量降低,甚至可能使患者因不能耐受而终止化疗,直接影响生存期。相关报道指出,40%的肿瘤患者在治疗结束后5年内存在CIPN症状,10%的患者抗肿瘤治疗后的20年内仍有类似症状^[6]。如何在不影响抗肿瘤疗效的情况下改善患者的生活质量,提高其对化疗的耐受程度,仍是当前研究关注的焦点。CIPN发生机制复杂^[7],与线粒体功

*基金项目:国家重点研发计划课题[2017YFC1700606];中国中医科学院西苑医院课题[XYKY-MP(2013)-13]。

第一作者:何健,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为中医治疗心血管类疾病,(电话)010-88001532(电子信箱)akilahejian@126.com。

△通信作者:蔡琳琳,女,博士研究生,主治医师,研究方向为中西医结合治疗肿瘤,(电话)010-62835437(电子信箱)linda831228@163.com。

能障碍、氧化应激反应、胶质细胞活化、离子通道改变等相关,临床常用营养神经元、补充维生素、改善机体应激状态等方法治疗,但目前尚无单一靶点药物取得较满意结果,美国食品和药物管理局(FDA)也尚未批准任何一类药物用于 CIPN 的预防及治疗。近年来,中药治疗 CIPN 的研究日益增多,在此通过收集已有中药汤剂治疗 CIPN 的临床研究,应用中医传承辅助平台软件分析其组方规律,挖掘其用药特点,为 CIPN 中医临床治疗提供依据和参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:选择中医药口服汤剂治疗 CIPN 的临床研究相关文献,以及含有中医药口服方剂辨证论治 CIPN 的名医经验、个案介绍等,收录其中的经验处方及自拟处方(如自拟肠神方^[8]、参芪苡术汤^[9]、护周汤^[10])等,收录的处方药物组成明确且剂量完整。

排除标准:关于 CIPN 病因病机等理论探讨型文献及动物试验、细胞试验等文献;单纯西医治疗或中医外用治疗方剂治疗 CIPN 的文献;使用非药物疗法(如仅护理或心理疏导)的文献;多篇文献重复出现或使用同一方剂者,视为 1 篇有效文献;仅提及方剂名称无具体药材,或方剂药材、剂量记载不完整。

资料来源:以“化疗致周围神经病变”“化疗性周围神经病变”“周围神经毒性”为主题词,并将上述词语分别与“中医”“中药”“中草药”等主题词组合,检索 2007 年 4 月至 2019 年 4 月中国知网及万方数据库。最终筛选出 59 首中药方剂,涉及药材 101 味。

1.2 处方录入与核对

将 59 首方剂的数据录入 V2.5 中医传承辅助平台软件(TCMISS),并以《中医大词典》《中药学(全国“十二五”高等中医药院校规划教材)》等为标准,对涉及的中药名称进行规范化处理,如“炙黄芪、生黄芪”统一为“黄芪”。所有数据录入完成后,由专人进行数据审核与校对,以减少误差,保证最终结果的可靠性。

1.3 数据处理

采用 TCMISS 中的统计报表功能,在模块中选择“基本信息统计”,再依次点击“归经统计”“四气统计”“五味统计”即可得到相关信息。然后选择进入 TCMISS 平台中的数据分析板块,选择“方剂分析”模块进行组方规律的分析,包含“频次统计”“组方规律”及“新方分析”。统计分析方法采用系统自带的频数分析、关联分析、复杂熵聚类、改进的互信息法等计算方式^[11]。

2 结果

2.1 常用药材频次分析

59 首组方的 101 味中药中,使用频次排前 5 位的

药材依次为黄芪、当归、桂枝、白芍、甘草,其中出现频次不少于 10 次的有 18 味药材。详见表 1。

表 1 治疗 CIPN 内服组方中药材使用频次排序(≥10 次)

排序	药材	频次	排序	药材	频次
1	黄芪	46	10	白术	20
2	当归	44	11	生姜	20
3	桂枝	42	12	地龙	18
4	白芍	36	13	党参	18
5	甘草	35	14	赤芍	16
6	鸡血藤	29	15	红花	13
7	川芎	24	16	桃仁	13
8	大枣	22	17	牛膝	12
9	茯苓	20	18	细辛	10

2.2 性、味、归经分析

以寒、热、温、凉、平之性统计,101 味药材的总用药频次为 428,其中温性药材占比最大,其次为平性药材。以酸、苦、甘、辛、咸、淡、涩之味统计,101 味药材共 637 频次(一种药材可以同时兼备几种药味),其中甘味药材较多,其次是苦味药材和辛味药材,酸、咸、涩味药材占比较少。以归经统计,药材总频次为 1 088,靠前的依次为肝、脾、心、肺、肾五经。详见表 2。

表 2 治疗 CIPN 内服组方中用药性、味、归经统计

项目	频次	频率(%)	项目	频次	频率(%)
药性			归经		
温	219	51.17	肝	239	21.97
平	112	26.17	脾	227	20.86
寒	81	18.93	心	167	15.35
凉	8	1.87	肺	143	13.14
热	8	1.87	肾	107	9.83
药味			胃	95	8.73
甘	257	40.35	膀胱	50	4.60
苦	156	24.49	胆	28	2.57
辛	155	24.33	大肠	22	2.02
酸	35	5.49	小肠	5	0.46
咸	28	4.40	心包	3	0.28
涩	6	0.94	三焦	2	0.18
淡	0	0			

2.3 高频次药材关联规则分析

按药材组合出现频次由高到低排序,其中黄芪、当归、桂枝、白芍、鸡血藤、甘草 6 味药物相互组合的使用频率排在前列,详见表 3。使用关联规则挖掘法,将支持度个数设为 11,置信度设为 0.6,筛选出常用的 2~3 味药物关联规则共 17 个。详见图 1。

2.4 熵聚类分析

药材间关联度分析:通过文献数据及多个参数提取数据的预读,结合本研究的方剂和药味数量,调整相关度为 8、惩罚度为 2,并进行聚类分析,将关联系数 ≥

表3 治疗 CIPN 内服方支持度 ≥ 25 的药物组合频次

排序	药物组合	频次	排序	药物组合	频次
1	黄芪,当归	35	7	甘草,当归	27
2	黄芪,桂枝	34	8	当归,白芍	27
3	白芍,桂枝	31	9	黄芪,白芍,桂枝	27
4	黄芪,白芍	30	10	鸡血藤,黄芪	26
5	当归,桂枝	30	11	甘草,桂枝	26
6	鸡血藤,当归	27	12	黄芪,当归,桂枝	25

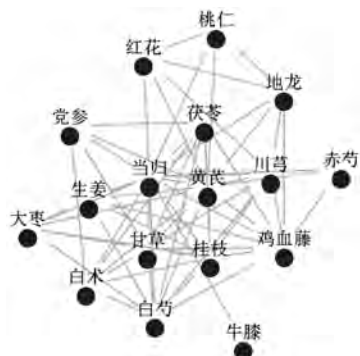


图1 组方中常用药材的关联规则网络图

表4 基于改进的互信息法的药材间关联度分析

序号	药对	关联系数	序号	药对	关联系数
1	桃仁-姜黄	0.07	5	桃仁-没药	0.05
2	桂枝-细辛	0.06	6	桃仁-生姜	0.05
3	桃仁-大枣	0.06	7	大枣-熟地黄	0.05
4	桃仁-白芍	0.05			

0.05 的药对进行列表。详见表4。

核心组合分析:以上述药物间的关联度分析结果为基础,运用复杂系统熵聚类的层次聚类分析,演算出核心组合6个。详见表5。

表5 基于复杂系统熵聚类的治疗 CIPN 组方的核心组合

序号	核心组合	序号	核心组合
1	桃仁、红花、甘草	4	甘草、黄芪、熟地黄
2	白芍、桂枝、大枣	5	桃仁、川芎、红花、地龙
3	茯苓、女贞子、菟丝子	6	党参、白术、穿山甲

新处方分析:在核心组合提取的基础上,运用无监督熵层次聚类算法得到3个新的候选处方,分别为处方1,桃仁、甘草、红花、黄芪、熟地黄;处方2,白芍、桂枝、大枣、桃仁、川芎、红花、地龙;处方3,茯苓、菟丝子、女贞子、党参、白术、穿山甲。详见图2。

3 讨论

中医无 CIPN 记载,许多中医肿瘤学者根据临床症状将 CIPN 归为“麻木”“痹证”“血痹”“寒痹”“不仁”等范畴^[12-14]。明代汪机《医学原理》曰:“有气虚不能导血荣养筋脉而作麻木者,有因血虚无以荣养筋肉,以致经髓涩而作麻木者。”《素问·五脏生成》曰:“血凝于肤者,

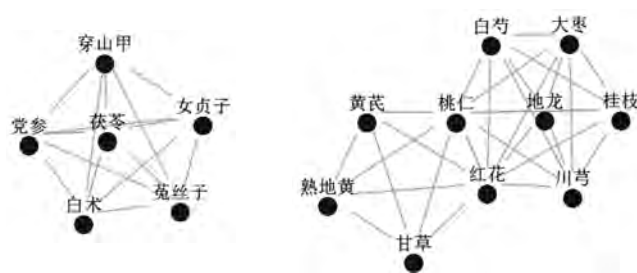


图2 新处方药材网络图

为痹。”《灵枢》曰:“邪入于阴,则为血痹。”《医林绳墨》曰:“有所谓不仁者,谓肌肤麻痹,或周身不知痛痒,如绳扎缚初解之状。”清代沈金鳌《杂病源流犀烛》曰:“麻,气虚是本,风痰是标;木,死血凝滞于内,而外挟风寒,阳气虚取,不能运动。”各位学者由于角度不同,对 CIPN 病机的理解见仁见智。部分学者认为,CIPN 的病因是“虚”“瘀”“寒”“湿”“毒”,单一或多因素同时致病,治疗以补虚为主,辅以活血化瘀通络、温经散寒解肌、祛湿解毒等治标之法,由于 CIPN 标证为主要表现,在临床使用口服药物中侧重于祛邪^[15]。有学者认为,肿瘤患者久病亏虚,复加药物攻伐治疗,与血痹等的成因有别,传统治疗以补益气血,辅助行气活血,或温阳散寒等,忽略了 CIPN 为体质虚弱与药物损伤两者相合的成因,认为治疗当健脾益肾为法,立足先后天的治本之法为主,辅以养血通络,关注于本质^[16]。

根据 TCMISS 平台统计,内服汤剂中出现频率较高的为黄芪、当归、桂枝、白芍、甘草、鸡血藤、川芎、大枣、茯苓、白术、生姜。按其功效大致可分为补气养血药(黄芪、当归、白芍、甘草、大枣)、温经活血通络药(桂枝、鸡血藤、川芎)、祛湿散寒药(茯苓、白术、生姜)。大多数学者认为,肿瘤的发生主要是人体正气的匮乏,加之六淫邪气、饮食、情志、痰湿等致病因素共同导致,而化疗药物多为攻伐之品,在本虚基础上使正气更加不足,从而导致营血不足、筋脉失养、络脉瘀阻等,进一步导致了 CIPN 的发生^[17]。治疗 CIPN 所用中药大多为益气养血加之活血通络祛湿之品,如黄芪补气,善走肌表,鼓舞卫气以畅血行;当归温补营血,芍药行血宣痹、养血益营,合甘草缓急止痛;甘草、大枣补脾益气、资助生化之源;桂枝温经通阳、散寒止痛;鸡血藤、川芎等活血行血、疏通经脉;茯苓、白术、生姜祛湿浊、畅气血、健中焦脾胃、使气机通调。

统计发现,CIPN 的常用药材组合,多为补气、活血、温经、通络、养阴类药物的不同排列组合,如补气-活血(黄芪-当归、甘草-当归)、补气-温经(黄芪-桂枝、甘草-桂枝)、养阴-温经(白芍-桂枝)、补气-养阴(黄芪-白芍)、活血-温经(当归-桂枝)、通络-活血(鸡血藤-当归)、通络-补气(鸡血藤-黄芪)、补气-

活血-温经(黄芪-当归-桂枝)等。其中,黄芪味甘性微温,益气固表,《景岳全书》有言“因其味轻,故专于气分而达表,所以能补元阳、充腠理、治劳伤、长肌肉”,气旺则血行;当归补血活血,祛瘀而不伤正;桂枝温经散寒,活血通脉,《珍珠囊》言其“补劳伤,通九窍,……散结气,破瘀血,……走肩臂而行肢节”;白芍养血阴益和营,与桂枝相合调和营卫气血,与他药相配化瘀不伤血;鸡血藤有养血活血、舒筋活络之功,《本草纲目拾遗》载“其藤最活血,暖腰膝,已风寒”,临床常用于神经麻痹症、肢体及腰膝酸痛、麻木不仁等病的治疗,有研究表明,鸡血藤提取物对多种肿瘤细胞均有抑制作用^[18],且其常与他药配伍使用防治化疗导致的周围神经病^[19]。现代药理表明,黄芪、桂枝、芍药均有扩血管、改善末梢循环、改善肢体血液运行的作用^[20]。诸药合用,散敛结合,除血痹、破坚积、通经络、益营血。

运用复杂系统熵聚类方法演化得到的新组合,通过软件集成的熵层次聚类方法挖掘得到的3首新处方,临床可据证选用。新方1中黄芪主入气分,熟地专于血分,二药合用乃益气补血的经典配伍,桃仁、红花活血化瘀止痛,令前药补而不滞,且化瘀而不伤正,另加甘草补气和缓、顾护脾胃、调和诸药;可用于临床表现为指或趾端的发麻、烧灼、疼痛等感觉异常的CIPN患者,正如《医学原理》所言,“有气虚不能导血荣养筋脉而作麻木者,有因血虚无以荣养筋脉,以致经隧涩而作麻木者。”癌症患者化疗后气血大伤、气虚失运、血虚不荣,四末不荣可致本病的发生。新方2更偏于活血化瘀止痛、通络养营,桃仁、红花、川芎、大枣皆为入血常用药物,善于活血止痛;虫药地龙擅走窜通络,现代药理研究证明其含有的活性成分能有效促进癌细胞凋亡、溶解和坏死,且其具有的纤溶酶能有效改善癌症患者的高凝血状态^[21];桂枝、白芍调和荣卫气血,温经活络,《素问·痹论》曰:“其不痛不仁者,病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通。皮肤不营,故为不仁。”故本方可用于病程日久、不通则痛、以血脉瘀滞为主的CIPN患者。新方3的药材组成异于上述二方,以健脾补肾、益气养阴为主,方中党参、白术、茯苓可有健脾补气之祖方四君子汤之意;女贞子、菟丝子补肝肾强筋又益阴;再佐以擅治癥瘕积聚、周身麻痹的穿山甲^[22]通络,《本草从新》言其“专能行散,通经络,达病所”,诸药合用正合CIPN久病体虚,气血不荣四末,或气血瘀毒瘀结于四末脉络的病机。中医认为,“邪之所凑,其气必虚”,恶性肿瘤的发病本就与脏腑功能失调,气血阴阳的虚衰及浊邪瘀毒在体表或体内蕴结有关,而脏腑功能虚损常与先后之本脾肾二脏密切相关,化疗药物常会致脾肾愈虚、气血无以生化、气滞血瘀,久则四肢肌肉、筋脉失于濡养,故可见上、下肢末梢

感觉异常,出现CIPN临床症状。

综上所述,TCMISS系统按核心组合提取新处方,具有一定的创新性,同时更加注意药材间的关联性,有助于发现药材间的隐匿关系,不仅仅是药材的使用频次,但新处方的疗效仍需临床实践进一步验证。

参考文献:

- [1] 徐芃芃,薛鹏,李林潞,等. 中西医治疗化疗性周围性神经病变临床研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(6): 565-568.
- [2] 师悦,李崇慧. 化疗所致周围神经毒性中西医治疗进展[J]. 中医药临床杂志,2017,29(3):327-330.
- [3] SERETNY M, CURRIE GL, SENA ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Pain, 2014, 155(12):2461-2470.
- [4] 田君,姚学权,吴晓宇,等. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂的周围神经毒性的系统评价及Meta分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(22):325-330.
- [5] 王佳妮,李青. 紫杉醇化疗致周围神经病变的诊治进展[J]. 癌症进展,2016,14(4):300-303.
- [6] VASKO MR, SHARIATI B, ZANVILLE Z. DNA Repair in Cancer Therapy[M]. United Kingdom: Elsevier, 2016:383-428.
- [7] 马凯丽,程志祥. 化学治疗导致周围神经病变的发生机制及防治进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2018,24(3):218-220.
- [8] 景晶,徐国署,孙大兴. 自拟肠神方预防奥沙利铂慢性周围神经毒性临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2013,23(10): 790-793.
- [9] 徐建林,陆为民,徐丹华. 参芪苡术汤联合替吉奥与奥沙利铂化疗对中晚期胃癌患者近期疗效和临床受益的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(11):2325-2327.
- [10] 陈剑峰,吴海燕. 护周汤防治化疗所致周围神经毒性的临床观察[J]. 中国中医药科技,2017,24(2):216-217.
- [11] 卢朋,李健,唐仕欢,等. 中医传承辅助系统软件开发与应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(9):1-4.
- [12] 侯丽,陆鸿飞,张雅月,等. 中药泡洗缓解化疗引起外周神经损伤临床体会[J]. 北京中医药,2012,31(9):673-676.
- [13] 关洁珊,肖志伟,林丽珠. 中药泡洗治疗白蛋白结合型紫杉醇所致周围神经毒性30例[J]. 中医药学报,2014,42(3): 175-177.
- [14] 唐武军,信彬,邓超,等. 养血温经通络中药泡洗防治草酸铂所致神经毒性54例临床观察[J]. 中医杂志,2014, 55(23):2007-2010.
- [15] 秦子舒,叶需智,太景伟,等. 中药浸浴防治化疗神经毒性举隅[J]. 中国当代医药,2014,21(30):153-155.
- [16] 谢湘兰. 十味益元颗粒治疗化疗致周围神经病变的疗效分析[D]. 北京:中国中医科学院,2018.
- [17] 王泳,杨建伟,黄争荣,等. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂所致急性神经毒性的临床观察[J]. 广西中医药,2018, 41(5):20-24.