

学校代号 10162

学号 201510100056



遼寧中醫藥大學

Liaoning University of Traditional Chinese Medicine

博士学位论文

经方、时方治疗癌痛的理法方药规律
及机制探析

学位申请人	张学哲
指导教师姓名	王文萍
专业名称	中西医结合临床
申请学位类型	学术学位
论文提交日期	二〇二一年九月

辽宁中医药大学学位论文独创性与真实性声明

本人郑重声明：在我呈交的学位论文中，本人经研究所得的数据、原理、结论等一切内容均真实，且经本人认真核对无误；我呈交的与学位论文相关的资料（原始记录、照片、录像片、检查化验报告单等）确为完整的学位论文研究中的原始资料，本人没作任何修改；我呈交的学位论文是我本人在指导教师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。除文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中没有其他人已经发表或撰写过的研究成果，其他人对我完成此论文的帮助以及对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确说明并表示谢意。

我呈交的学位论文及与该论文相关的资料若有不实之处，本人承担一切相关责任。

学位论文作者签名 张学想

日期： 2021 年 9 月 20 日

关于学位论文使用授权的声明

本人完全了解辽宁中医药大学有关保留使用学位论文的规定，同意学校保留或向国家有关部门机构送交论文的印刷版和电子版，允许被查阅和借阅。本人授权辽宁中医药大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或其他复印手段保存和汇编本学位论文。

（保密论文在解密后应遵守此规定）

学位论文作者签名 张学想 学位论文导师签名 王正厚

日期： 2021 年 9 月 20 日

目 录

一、摘要	
中文摘要.....	1
英文摘要.....	6
二、英文缩略词表.....	14
三、正文	
前言.....	15
论文一 经方、时方治疗癌痛的文献研究	
材料与方法.....	17
实验结果.....	18
讨论.....	19
小结.....	28
论文二 中药内服治疗癌痛的理法方药规律研究	
材料与方法.....	29
实验结果.....	33
讨论.....	75
小结.....	85
论文三 中药内服治疗骨转移癌痛的方药规律研究	
材料与方法.....	86
实验结果.....	88
讨论.....	93
小结.....	95
论文四 中药内服治疗癌痛阿片类药物相关性便秘的方药规律研究	
材料与方法.....	96
实验结果.....	98
讨论.....	103
小结.....	106
论文五 基于网络药理学研究身痛逐瘀汤防治骨转移癌痛	
材料与方法.....	107

实验结果.....	109
讨论.....	115
小结.....	118
结论.....	119
四、本研究创新性的自我评价.....	121
五、参考文献.....	122
六、附录	
综述.....	129
个人简介.....	142
在学期间科研成绩.....	143
致谢.....	144

摘 要

目 的：本课题通过探究张仲景《伤寒杂病论》中的经方及后世各医家治疗癌痛的时方，并检索、收集、整理中医药治疗癌痛的临床研究文献，对所包含的理、法、方、药进行统计分析，总结其用药规律。同时，基于网络药理学探究身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的作用机制，为指导临床实践中治疗癌痛提供数据支撑。

材料与方

1.中国知网、维普、万方数据库中以“肿瘤、恶性肿瘤、癌”分别和“癌性疼痛、癌痛”为关键词，并在检索结果里以“经方”、“时方”为主题词检索从建库至2021年6月公开发表的文献。除去重复文献，根据文献的纳入标准确定最终的纳入文章。总结出用于治疗癌痛的经方时方。

2.中国知网、维普、万方数据库中以“肿瘤、恶性肿瘤、癌”分别和“癌性疼痛、癌痛”为关键词，并在检索结果里以“症状”或“证候”或“中医”或“中草药”或“中药”或“中医药”或“中西医结合”或“辨证论治”或“中医治疗”为主题词检索从建库至2021年6月公开发表的文献。除去重复文献，根据文献的纳入标准确定最终的纳入文章。对照《中医诊断学》、《实用中医辨证手册》、《证素辨证学》、《中医症状鉴别诊断学》，规范四诊信息、病机、方药使其标准统一化，对照《中国药典》、《中药学》规范中药名称，使其标准统一化，将收集到的数据录入到MicrosoftExcel2013中，建立数据库，运用频数统计、关联规则、聚类分析及因子分析方法，对文献中四诊信息、病机、方药进行数据挖掘，对挖掘结果进行分析，从中提炼辨治经验、学术思想与基础处方。

3.中国知网、维普、万方数据库中以“骨转移癌、骨转移肿瘤、骨转移恶性肿瘤”分别和“癌痛、癌痛”为关键词，并在检索结果里以“中草药”或“中药”或“中医药”为主题词检索从建库至2021年6月公开发表的文献。除去重复文献，根据文献的纳入标准确定最终的纳入文章，探究临床中用于治疗骨转移癌的经方时方。

4.中国知网、维普、万方数据库中以“肿瘤、恶性肿瘤、癌”分别和“癌痛便秘”为关键词，并在检索结果里以“中草药”或“中药”或“中医药”为主题词检索从建库至2021年6月公开发表的文献。除去重复文献，根据文献的纳入标准确定最终的纳入文章，探究临床中用于治疗癌痛阿片类药物相关性便秘（OIC）的经方时方。

5.利用中药系统药理学分析平台（TCMSP）中找到身痛逐瘀汤中的化学成分及作用靶点，

构建化合物-靶点-疾病网络、药物靶蛋白与疾病靶蛋白（PPI），然后进行GO分析以及KEGG通路富集分析。

结 果:

1.总结出柴胡类方、附子类方、当归类方、附子类方、麻黄类方、桂枝类方、半夏类方、黄芪类方、熟地类方等八大类方。其中，柴胡类方中可选用血府逐瘀汤、柴胡疏肝散，附子类方中可选用白术附子汤、附子芍药甘草汤；麻黄类方可选用阳和汤；桂枝类方可选用芍药甘草汤，半夏类方可选用香砂六君子汤，黄芪类方可选用补阳还五汤，熟地类方可选用六味地黄丸，当归类方中可选用身痛逐瘀汤、膈下逐瘀汤用于治疗癌痛。

2.文献总体结果，共搜集3872篇文献，剔除重复文献，结合文献纳入标准，最终共纳入279癌痛文献，涉及相关症状、舌、脉文献81个，（包含症状94个、舌76个、脉80个），涉及病机、病性165个文献（包含病机、病性178个），涉及病位123个文献（包含病位134个），涉及方剂184个癌痛文献（包含197个方剂）。

（1）四诊信息：在所有癌痛文献中，主要临床症状为神疲乏力（48.94%）、刺痛（32.98%）、纳呆（31.91%）、痛有定处（31.91%）、腰膝酸软（27.66%）、入夜痛甚（26.60%）、形体消瘦（23.40%）、拒按（21.28%）、口干咽燥（21.28%）、关节疼痛（19.15%）；质有瘀点、瘀斑（42.11%）质紫暗（32.89%）、质淡（25.00%）、舌脉粗张（17.11%）、质红（17.11%）、少苔（14.47%）、体胖大（14.47%）、苔白（13.16%）、质淡白（13.16%）、苔薄白（10.53%）；细（57.50%）、弦（47.50%）、沉（41.25%）、涩（37.50%）、数（21.25%）。

（2）病机情况：所有癌痛文献中，主要病机频次由高到低排序为气滞血瘀（29.70%）、血行不畅（18.18%）、肾精亏虚（15.15%）、痰瘀互结（14.55%）、气虚血瘀（7.88%）、正气内虚（7.27%）、经络瘀阻（6.67%）、邪毒内侵（6.67%）、阳气不足（6.67%）；主要病位为肾（41.46%）、肝（30.89%）、脾（18.70%）、经络（15.45%）、肺（13.01%）；主要病理因素为血瘀（54.55%）、气滞（35.76%）、瘀（21.82%）、气虚（21.21%）、痰（21.21%）、毒（15.15%）、精亏（15.15%）、阳虚（13.33%）、阴虚（12.12%）、正虚（7.27%）。

（3）处方用药：所有癌痛文献中，药物出现频次排在前10位的是延胡索（48.22%）、甘草（41.12%）、当归（39.59%）、黄芪（35.53%）、白芍（30.96%）、白术（30.46%）、柴胡（28.93%）、川芎（28.93%）、茯苓（28.93%）、党参（27.92%）。核心药对有桃仁-红花、延胡索-乌药、莪术-三棱、枳壳-桔梗、没药-乳香、五灵脂-蒲黄、柴胡-枳

实、延胡索-川楝子、白术-党参、蜈蚣-全蝎、茯苓-白术、延胡索-香附。常用中药组合有：桃仁、红花、当归；当归、赤芍、柴胡；当归、赤芍、甘草；白术、茯苓、黄芪；白术、陈皮、党参；陈皮、半夏、甘草；没药、乳香、延胡索；当归、红花、桃仁、川芎；当归、赤芍、川芎、延胡索；红花、赤芍、桃仁、柴胡、川芎；当归、红花、赤芍、桃仁、延胡索等，这些核心药物配伍可包含的经方、时方有血府逐瘀汤、桃红四物汤、膈下逐瘀汤、柴胡疏肝散、芍药甘草汤、香砂六君子汤等。

3.骨转移癌痛文献总体结果，共搜集434篇文献，剔除重复文献，结合文献纳入标准，最终纳入相关骨转移癌痛文献95个（含方剂95首）。所有骨转移癌痛文献中，排在前十位的高频药物为熟地黄（47.37%）、补骨脂（44.21%）、骨碎补（44.21%）、全蝎（36.84%）、甘草（34.74%）、当归（33.68%）、黄芪（32.63%）、蜈蚣（28.42%）、延胡索（27.37%）、牛膝（25.26%）。核心药对有：滋阴补肾类熟地黄-山药、熟地黄-山茱萸等；补肾壮阳类补骨脂-骨碎补、鹿茸-白芥子；祛风湿通络类羌活-秦艽、牛膝-秦艽、桃仁-秦艽；活血化瘀止痛类红花-桃仁、当归-川芎、当归-红花、牛膝-五灵脂、当归-五灵脂等；行气活血止痛类牛膝-香附、桃仁-香附等息风止痉；通络止痛类全蝎-蜈蚣、全蝎-地龙等；健脾益气类黄芪-党参。最常使用的角药和四味中药组合为桃仁、红花、川芎、当归、甘草、秦艽、香附、牛膝、五灵脂、熟地等常互为组合，频度较高。

4.癌痛阿片类药物相关性便秘（OIC）文献总体结果，共搜集468篇文献，剔除重复文献，根据文献纳入标准，纳入OIC文献78个（含方剂78首），所有OIC文献中，排在前十位的高频药物为枳实（43.59%）、地黄（42.31%）、玄参（42.31%）、厚朴（38.46%）、火麻仁（38.46%）、当归（35.90%）、黄芪（35.90%）、麦冬（33.33%）、白术（29.49%）。OIC核心药对有大黄-芒硝、大黄-厚朴、大黄-枳实、枳实-厚朴等大承气汤组成部分；玄参-麦冬、地黄-玄参等增液汤组成部分；大黄-火麻仁、火麻仁-白芍、大黄-苦杏仁、厚朴-苦杏仁等麻子仁丸组成部分；槟榔-乌药、大黄-槟榔、大黄-木香等六磨汤组成部分。角药和四味中药治疗OIC常以大黄、厚朴、枳实、芒硝、玄参、麦冬、地黄、火麻仁、苦杏仁、火麻仁等常互为组合，频度较高。

5.利用中药系统药理学分析平台（TCMSP）检索身痛逐瘀汤活性成分得到川芎7个、当归2个、红花22个、没药45个、牛膝20个、甘草92个、羌活15个、秦艽2个、桃仁27个、香附18个，删除重复的活性成分，保留127个。骨转移癌痛的靶点拥有6499个，身痛逐瘀汤与骨转移癌痛共有111个靶点蛋白。身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的化合物-靶点-疾病网络，得到共有111个节点和2408条边，包括1个疾病结点，10个药物结点。通过筛选，

核心活性成分为Glycyrol（甘草酚）、isorhamnetin（异鼠李素）、Inermine（吲哚胺）、Medicarpin（美迪紫檀素）、formononetin（芒柄花黄素）、euchrenone（欧芹酮）、Sitosterol（谷甾醇）、hederagenin（蛇床子素）。GO生物富集分析共得到GO条目129个，主要参与的生物功能有蛋白连接、基因转入等。KEGG通路富集分析共分析到通路132条，其中包括PI3K-Akt信号通路、MAPK信号通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、IL-17信号通路、p53信号通路、NF- κ B信号通路、Toll样受体信号通路、T细胞受体信号通路等。

结 论：

1. 临床治疗癌痛时，可根据患者体质或出现的类方方证，结合具体临床表现辨证施治选择类方中的具体方剂进行治疗。癌痛兼见肝郁气滞证可选用柴胡类方血府逐瘀汤、柴胡疏肝散；兼见阳虚寒凝型证可选用附子类方白术附子汤、芍药甘草附子汤；兼见寒痰凝滞之疽证可选用麻黄类方阳和汤；兼见血虚、肝脾失调证可选用桂枝类方芍药甘草汤；兼见脾胃不和证可选用半夏类方香砂六君子汤；兼见气虚证可选用黄芪类方补阳还五汤；兼见肾阴虚证可选用熟地类方六味地黄丸；兼见血瘀证可选用当归类方身痛逐瘀汤、膈下逐瘀汤。
2. 癌痛病因复杂，正虚为发病之本，痰、瘀、毒为发病之标；以实证“不通则痛”和虚证“不荣则痛”为病机；早起为标实证、中期为虚实夹杂证，晚期以虚证为主；主要证型包括肝肾阴虚证、阳明实证、脾气虚证、血瘀证、阳虚寒凝证、气虚证、血虚证、肝郁气滞证；常牵涉肺、脾、肝、肾等四脏及经络等病变部位；常见病理因素有血瘀、气滞、痰、寒凝、癌毒、气虚、血虚、阳虚、阴虚；针对“不通则痛”，治疗以气血为纲，常用理气活血化瘀之法，兼以疏肝理气、活血化瘀、清热解毒、健脾化湿及散寒祛痰以祛邪；针对“不荣则痛”，以补益之法，根据虚损的程度不同，有“益气”、“养血”、“滋阴”、“温阳”之别，予益气养血、温补脾肾、滋补肝肾为先，总治则为“扶正”、“祛邪”。通过综合用药规律分析，总结出常用到的经方、时方有血府逐瘀汤、桃红四物汤、膈下逐瘀汤、柴胡疏肝散、芍药甘草汤、香砂六君子汤等。
3. 骨转移癌痛多由因瘀血或个体兼挟风湿，经络痹阻致疼痛居多，常使用到桃红四物汤和身痛逐瘀汤，活血祛瘀、祛风除湿以达到宣痹止痛的目的。总结出熟地类和当归类时方，兼见肾阴虚证可选用熟地类方六味地黄丸，兼见血瘀证可选用当归类方身痛逐瘀汤。
4. OIC 患者中阳明腑实证便秘可用大承气汤以峻下热结通便，肠胃燥热者为脾约便秘居

多，可用麻子仁丸泻热行气通便，津枯肠燥证便秘可用增液汤来增水行舟，润燥肠道。

5.基于网络药理学，得到身痛逐瘀汤中防治骨转移癌痛的核心活性成分有甘草酚、异鼠李素、吡啶胺、美迪紫檀素、芒柄花黄素、欧芹酮、谷甾醇、蛇床子素等。身痛逐瘀汤通过多种成分、多个靶点、协同调控 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、IL-17 信号通路、p53 信号通路、NF- κ B 信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路等发挥防治骨转移癌痛的作用。

关键词：癌痛；骨转移癌痛；阿片类药物相关性便秘；经方；时方

Abstract

Objective: This study explored the classical prescription in Treatise on Typhoid and Miscellaneous Diseases by Zhang Zhongjing and the time prescription for treating cancer pain of later generations, searched, collected and sorted out the clinical research literature on the treatment of cancer pain by TRADITIONAL Chinese medicine, conducted statistical analysis on the principles, methods, prescriptions and drugs included, and summarized the law of drug use. Meanwhile, the mechanism of Shentong Zhuyu Decoction in the treatment of bone metastatic cancer pain was explored based on network pharmacology, providing data support for guiding the treatment of cancer pain in clinical practice.

Materials and Methods:

1. In cnKI, VIP and Wanfang databases, "tumor, malignant tumor, cancer" and "cancer pain, cancer pain" were selected as keywords, and literatures published from the establishment of the database to June 2021 were searched with "jing Fang" and "time Fang" as the key words in the search results. Duplicate literatures were removed, and the final inclusion papers were determined according to the inclusion criteria of literatures. Summing up the prescription for the treatment of cancer pain.
2. Keywords are "tumor, malignant tumor, cancer" and "cancer pain" respectively in CNKI, VIP and Wanfang databases. In the retrieval results, literatures published from the establishment of the database to June 2021 were retrieved with the key words of "symptoms" or "syndromes" or "TCM" or "Chinese herbal medicine" or "Traditional Chinese medicine" or "TCM" or "combination of Traditional Chinese and Western medicine" or "syndrome differentiation and treatment" or "TCM treatment". Duplicate literatures were removed, and the final inclusion papers were determined according to the inclusion criteria of literatures. Standardize the information, pathogenesis and prescriptions of the four diagnoses to unify the standards by comparing TCM Diagnostics, Practical TCM Syndrome Differentiation Manual, Syndrome Differentiation of Syndrome elements, and Differential Diagnosis of TCM Symptoms. Standardize the names of TCM by comparing Chinese Pharmacopoeia and Traditional Chinese Medicine. The collected data were input into MicrosoftExcel2013, a database was established, and the data mining of the four diagnosis information, pathogenesis

and prescriptions in the literature was carried out by using the methods of frequency statistics, association rules, cluster analysis and factor analysis, and the mining results were analyzed, from which the treatment experience, academic ideas and basic prescriptions were extracted.

3. The databases of CNKI, VIP and Wanfang used "bone metastasis cancer, bone metastasis tumor, bone metastasis malignant tumor" and "cancer pain, cancer pain" as keywords respectively, and searched literatures published from the establishment of the database to June 2021 with "Chinese herbal medicine" or "Traditional Chinese medicine" as the key words in the search results. Duplicate literatures were removed, the final included articles were determined according to the inclusion criteria of literatures, and the clinical prescription for the treatment of bone metastases was explored.

4. The databases of CNKI, VIP and Wanfang used "tumor, malignant tumor, cancer" and "cancer pain and constipation" as keywords, and searched literatures published from the establishment of the database to June 2021 with "Chinese herbal medicine" or "Traditional Chinese medicine" as the key words in the search results. Duplicate literatures were removed and the final included articles were determined according to the inclusion criteria of literatures to explore the clinical prescription for the treatment of cancer pain opioid-related constipation (OIC).

5. The chemical components and action targets of Shantongzhuyu Decoction were found in TCMSP, and the compound-target-disease network, drug target protein and disease target protein (PPI) were constructed. Then GO analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed.

Results:

1. Summarize eight kinds of prescriptions, including Bupleurum, rhizome, dang Categorization, rhizome, ephedra, cassia twig, Pinellia ternata, Astragalus membranaceus and Shu Di. Among them, Shiefu Blood-stasis Decoction and Bupleurum shugan Powder can be selected in the Bupleurum prescription, and Rhizoma atractylodes aconite decoction and Aconite Peony liquorice Decoction can be selected in the attached subclass prescription. Ephedra can choose Yang and soup; Cassia branch kind can choose peony liquorice soup, pinellia kind can choose xiangsha six gentleman soup, Astragalus kind can choose buyang

also five soup, cooked ground kind can choose Liuwei dihuang pill, when classified in the party can choose body pain by blood stasis soup, diaphragm by blood stasis soup for the treatment of cancer pain.

2. Overall results of the literature, a total of 3872 literatures were collected, including 81 literatures related to symptoms, tongue and pulse (including 94 symptoms, 76 tongue and 80 pulse), 165 literatures related to pathogenesis and pathologic features (including 178 pathogenesis and pathologic features), and 279 literatures related to cancer pain were included according to literature inclusion criteria. There were 123 references involving disease sites (including 134 disease sites), and 184 references involving cancer pain (including 197 prescriptions).

(1) Four-diagnosis information: In all the cancer pain literature, The main clinical symptoms were fatigue (48.94%), tingling (32.98%), dull (31.91%), pain with specific location (31.91%), soreness of waist and knee (27.66%), severe pain at night (26.60%), emaciation (23.40%), refusal to press (21.28%), dry mouth and pharynx (21.28%), joints Pain (19.15%); Petechiae, petechiae (42.11%) purplish dark (32.89%), light (25.00%), wide open tongue pulse (17.11%), red (17.11%), little moss (14.47%), fat (14.47%), white moss (13.16%), pale white moss (13.16%), thin white moss (10.53%); Fine (57.50%), chord (47.50%), sink (41.25%), astringent (37.50%), and number (21.25%).

(2) Pathogenesis: Of all the cancer pain literature, The main pathogenesis frequency from high to low was qi stagnation and blood stasis (29.70%), obstruction of blood flow (18.18%), deficiency of kidney essence (15.15%), interaction of phlegm and blood stasis (14.55%), qi deficiency and blood stasis (7.88%), internal deficiency of positive qi (7.27%), obstruction of channels and collectorals (6.67%), invasion of evil poison (6.67%), deficiency of Yang qi (6.67%). The main disease of renal (41.46%), liver (30.89%), spleen (18.70%), meridian (15.45%), lung (13.01%). The main pathological factors were blood stasis (54.55%), qi stagnation (35.76%), blood stasis (21.82%), qi deficiency (21.21%), phlegm (21.21%), poison (15.15%), sperm deficiency (15.15%), Yang deficiency (13.33%), Yin deficiency (12.12%), positive deficiency (7.27%).

(3) Prescription medication: Of all the cancer pain literature, Drugs in frequency in the top 10 list is yanhusuo (48.22%), licorice root (41.12%), angelica (39.59%), astragalus

membranaceus (35.53%), radix paeoniae alba (30.96%), atractylodes (30.46%), radix bupleuri (28.93%) and rhizoma chuanxiong (28.93%), poria cocos (28.93%), the codonopsis pilosula (27.92%). The core drugs are peach kernel - safflower, Rhizoma corydalis - Aconitum, Rhizoma curcuma - three rims, Fructus aurantii - Radix platycodon, myrrh - frankincense, Wuling zhi - Puhuang, Bupleurum - Poncirus aurantii, Rhizoma corydalis - Chinadian seed, Atractylodes rhizoma - Codonopsis, Centipede - scorpion, Poria cotyledones rhizoma - Rhizoma corydalis - Rhizoma corydalis. Common drug combinations are: peach kernel, safflower, angelica; Angelica, radix paeoniae, Bupleurum; Angelica, peony root, licorice; Atractylodes macrocephala, Poria cocos and Astragalus membranaceus; Atractylodes macrocephala, Tangerine peel, Codonopsis pilosula; Tangerine peel, pinellia ternata, licorice; Myrrh, frankincense, corydalis; Angelica, safflower, peach kernel, chuanxiong; Angelica, radix paeoniae, Ligusticum chuanxiong and Rhizoma corydalis; Safflower, peony root, peach kernel, Bupleurum, chuanxiong; Angelica, safflower, red peony root, peach kernel, rhizoma corydalis, etc., the compatibility of these core drugs can include the meridian prescription and the time prescription, including Xuefu Blood-stasis Soup, Peony and liquorice soup, peach red Siwu soup, Dixixia blood-stasis Soup, Chaihu shugan Powder, xiangsha Liujunzi Soup.

3. Overall results of literature on bone metastasis cancer pain: A total of 434 literatures were collected, and 95 literatures related to bone metastasis cancer pain (including 95 prescriptions) were finally included after eliminating duplicate literatures and combining with literature inclusion criteria. Of all the bone metastatic cancer pain literature, The top 10 drugs in frequency were rehmannia glutinosa (47.37%), Psoraleae psoraleae (44.21%), Rhizoma corydalis (44.21%), Scorpion (36.84%), glycyrrhiza glycyrrhiza (34.74%), Angelica (33.68%), Astragalus membranaceus (32.63%), centipede (28.42%), rhizoma corydalis (27.37%), achyrantha bidentata (25.26%). Core drug pairs include: Nourishing Yin and tonifying kidney, ripe rehmannia glutinosa - Yam, ripe rehmannia glutinosa - Cornus officinalis, etc. Kidney tonifying and Yang strengthening psoraleae - bone broken butch, deer antler - white mustard seed; Dispelling wind and dampness and collaterals, gentiana gentiana, Gentiana gentiana, Peach seed gentiana gentiana; Promoting blood stasis and relieving pain safflower - peach kernel, Angelica - Chuanxiong, Angelica - safflower, Niugenus-Wuling Lipid, Angelica - Wuling lipid, etc. Invigorate qi, invigorate blood and relieve pain, such as

Achyranthes bidentata and Peach kernel, etc. Scorpion-centipede, scorpion-earthworm, etc.; Spleen-invigorating qi class astragalus - Codonopsis pilosula. The most commonly used combinations of three herbs and four herbs were peach kernel, safflower, ligusticum chuanxiong, Angelica sinensis, licorice, Gentiana macrophylla, Rhizome Officinalis, Wuling fat and ripe ground.

4. Overall results of cancer pain opioid-related constipation (OIC) literature, a total of 468 literatures were collected, and duplicate literatures were excluded. According to the literature inclusion criteria, 78 OIC literatures (including 78 prescriptions) were included. The top 10 drugs in frequency were Aurantii Trifoliata (43.59%), Rehmanniae rehmanniae (42.31%), Radix scrophulariae (42.31%), Magnolia officinalis (38.46%), Hemp seed (38.46%), Radix Danggui (35.90%), Astragalus membranaceus (35.90%), Radix Maiopogonis (33.33%) and Atractylodes macrocephala (29.49%). OIC core drugs are rhubarb - mirabilite, rhubarb - Magnolia officinalis, Rhubarb - Immaturus aurantii, Immaturus aurantii - Magnolia officinalis and other components of large chengqi soup; Radix scrophulariae - Radix ophiopogonis, Radix rehmanniae - Radix scrophulariae soup components; Rhubarb - hemp seed, hemp seed - paeony, rhubarb - bitter almond, Magnolia officinalis - bitter almond and other components of pockseed pills; Areca - black medicine, rhubarb - areca, rhubarb - woody components of the six mill soup. OIC was treated with rhubarb, Magnolia officinalis, Immaturus aurantii, Mirabilite, radix scrophulariae, Radix ophiopogonis, rehmannia glutinosa, hemp seed, bitter almond and hemp seed with high frequency of combination.

5. The active ingredients of Shentongzhuyu Decoction were searched by TCMSP and obtained 7 chuanxiong, 2 Angelica, 22 safflower, 45 myrrh, 20 achyranthes bidentata, 92 licorice, 15 Qianhuo, 2 Gentiana macrophylla, 27 peach kernel and 18 Rhizome. The repeated active ingredients were deleted and 127 were reserved. There were 6499 targets for bone metastasis cancer pain, and shentong Zhuyu Decoction and bone metastasis cancer pain had 111 target proteins. A total of 111 nodes and 2408 edges, including 1 disease node and 10 drug nodes, were obtained in the compound target-disease network of Shentong Zhuyu Decoction for the treatment of bone metastatic cancer pain. By screening, The core active ingredients are Glycyrol, isorhamnetin, Inermine, Medicarpin, formononetin, Euchrenone and Sitostero Alcohol), hederagenin (osthole). A total of 129 GO items were obtained by GO

bioenrichment analysis, and the main biological functions involved were protein linkage, gene transfer, etc. KEGG pathway enrichment analysis revealed a total of 132 pathways. They include PI3K-Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, age-rage signaling pathway in diabetic complications, TUMOR necrosis factor signaling pathway, IL-17 signaling pathway, p53 signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, T cell receptor signaling pathway, etc.

Conclusion:

1. In the clinical treatment of cancer pain, prescription drugs can be selected according to the patient's constitution or the occurrence of boxy syndrome. Pain and see the liver depression and qi stagnation syndrome radix bupleuri optional class, and see Yang haemorrhological nature card can be used with subclasses, and see the gangrene of cold phlegm grinds to ephedra optional class, and see the disorder of blood deficiency, liver and spleen syndrome can choose guizhi class party, see and taste with the pinellia optional class, qi deficiency and see the astragalus optional class, and see the kidney Yin deficiency syndrome can choose cultivated land class party, Also see blood stasis syndrome can choose to be classified. And then according to the specific clinical manifestations of patients to choose the specific prescriptions in the class of prescriptions for treatment. Bupleurum can choose xuefu Zhuyu Decoction, Bupleurum shugan powder; Atractylodes aconite decoction and Aconite Peony and Licorice Decoction can be used in the prescription. Ephedra can choose Yang and soup; Cassia branch can choose peony licorice soup; Pinellia can choose xiangsha six gentleman soup; Astragalus can choose buyang also five soup; Ripe ground kind can choose liuwei rehmanniao pills; When classified in the side can choose body pain by blood stasis soup, diaphragm by blood stasis soup.

2. Based on the comprehensive analysis of the literature on cancer pain including the information of four diagnoses, pathogenesis and prescription medication, it was found that the etiology of cancer pain was complex, with positive deficiency usually as the cause of the disease, and phlegm, blood stasis and poison as the standard of the disease. The common pathogenesis was the empirical "not general pain" and the "not glorious pain" of deficiency syndrome. In the early stage, the disease is mainly characterized by deficiency and reality, in

the middle stage, the deficiency and reality are mixed, and in the late stage, the deficiency syndrome is mainly. The syndrome types mainly include liver and kidney Yin deficiency syndrome, Yang Ming syndrome, qi deficiency syndrome, blood stasis syndrome, Yang deficiency cold coagulation syndrome, Qi deficiency syndrome, blood deficiency syndrome, liver stagnation and qi stagnation syndrome. The lesion site is uncertain, often involving the viscera to the lung, spleen, liver, kidney and other four organs and meridians, early lung, spleen, liver, liver, late involved in the kidney; The main pathological factors were blood stasis, qi stagnation, phlegm obstruction, cold coagulation, cancer toxicity, qi deficiency, blood deficiency, Yang deficiency and Yin deficiency. In view of "not general pain", the treatment is based on qi and blood, and the method of regulating qi, promoting blood circulation and removing stasis is commonly used, as well as regulating liver and regulating qi, promoting blood circulation and removing stasis, clearing heat and detoxifying, invigorating spleen and changing dampness and dispersing cold and expectorating phlegm to remove evil; According to the different degrees of deficiency loss, there are "nourishing qi", "nourishing blood", "nourishing Yin", "warming Yang". The first is nourishing qi, nourishing spleen and kidney, and nourishing liver and kidney. The general treatment is nothing more than "fuzheng" and "removing evil". Through the analysis of comprehensive drug use rules, the commonly used meridian and time prescriptions are summarized as Chaihu Shugan Powder, Xuefu Stasis Decoction, Taohong Siwu Decoction, Dixixia Stasis Decoction, Peony and liquorice Decoction, xiangsha Liujunzi Decoction, etc.

3. The pain of bone metastasis cancer is mainly caused by blood stasis or individual with rheumatism, and pain caused by meridian obstruction. Peach Red Siwu Decoction and Body pain Zhuyu Decoction are often used to promote blood circulation, remove stasis, dispel wind and dehumidify to achieve the purpose of xuanbi and pain relief. Summarized the shu Di type and when categorizing the prescription, bone metastasis cancer pain combined with kidney Yin deficiency syndrome can be used for shu Di type, combined with blood stasis syndrome can be used for when categorizing the prescription, shu Di type can be used for Liuwei Dihuang pill, when categorizing can be used for body pain zhuyu decoction.

4.OIC patients with Yang Ming Fu can be used under the big chengqi decoction hot constipation, hot stomach for the spleen about constipation, sesame seed pills can be used to

moisten the intestine heat purging, qi purging, constipation can be added liquid soup water row, moisten the intestines.

5. Based on network pharmacology, it was concluded that the main active ingredients in Shentong Zhuyu Decoction for preventing and treating bone metastasis cancer pain were glycyrrhizin, isorhamnetin, indolamine, medipteranthin, formononetin, parvone, sitosterol, osthole, etc. Mainly involved in protein linkage and gene transfer and other biological functions. KEGG pathway enrichment analysis revealed a total of 132 pathways. They include PI3K-Akt signaling pathway, MAPK signaling pathway, age-rage signaling pathway in diabetic complications, TUMOR necrosis factor signaling pathway, IL-17 signaling pathway, p53 signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, T cell receptor signaling pathway, etc.

Key words: cancer pain; Bone metastasis cancer pain; Opioid-related constipation; Classical Prescription; Current Prescription.

英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
MBP	Metastatic bone pain	骨转移癌痛
OIC	opioid-induced constipation	阿片类药物相关性便秘
NP	Network pharmacology	网络药理学
MF	Molecular Function	分子功能
BP	Biological Process	生物学过程
CC	Cellular Components	细胞组分
OB	Oral bioavailability	口服利用度
DL	Drug evaluation	类药性评价
PI3K-Akt	phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/protein kinase B(Akt)	磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B
MAPK	Mitogen-activated protein kinase	丝裂原活化蛋白激酶
AGEs	Advanced Glycation End Products	糖基化终末产物
IL-17	Interleukin-17	白介素-17
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	肿瘤坏死因子- α
NF- κ B	Nuclear factor κ B	核因子 κ B
TLR	Toll-like receptors	Toll 样受体
TCR	T cell receptor	T 细胞受体

前 言

疼痛是由与实际或实际相关的不愉快, 感官和情感体验潜在的组织损伤或与此类损伤有关的描述, 是临床上最常见的症状之一^[1]。癌性疼痛 (cancerpain, 简称癌痛) 是由癌症本身或与癌症相关的因素所导致的疼痛, 是癌症患者最常见和最难忍受的症状之一, 常比癌症引起的死亡更令人恐惧。癌痛的发生率比较高, 2018 年全球新增癌症病例 1810 万例, 死亡人数高达 960 万。其中亚洲占全球新发病例近 50%, 死亡病例约占 60%。超过一半的癌症患者正经历着疼痛的折磨, 其中转移或终末期病人的发生率更高, 有 38.0% 的癌痛病人诉中-重度疼痛, 癌痛会从生理、心理、精神和社会多个方面降低患者的生存质量^[2]。

西医对于癌痛的治疗包括病因治疗和药物治疗^[3], 主要目的为缓解或解除病人痛苦, 减轻患者的不适症状, 提高生存质量。

癌痛病因治疗包括手术、放疗和化疗、靶向治疗、免疫治疗等, 通过病因治疗后可以达到缓解或解除癌痛的目的。癌痛药物治疗是根据疼痛程度的不同, 采取 WHO 癌痛三阶梯止痛原则分别选择非阿片类药物 (NSAIDs 药物)、弱阿片类药 (如可待因)、强阿片类药 (如吗啡类) 以及针对疼痛性质不同各阶段应用一些辅助药物^[4]。另外, 根据癌痛特殊病因有神经阻滞疗法、神经破坏疗法、放射治疗、骨科手术等其他止痛方法。随着癌痛指南的不断更新, 癌痛控制在不断加强, 但仍有很多癌痛不能得到有效控制^[5], 并且因阿片类药物恶心呕吐、头晕、便秘、成瘾性、耐受性等不良反应, 也限制其在临床上的应用。

中医学对疼痛的认识源远流长, 虽然没有系统论述癌痛的著作, 但是中医学文献中有大量关于与癌痛相似病症的论述, 并且这些理论和治疗方药沿用至今^[6]。近年来, 随着临床研究的深入, 中医各种干预措施 (包括内治法、外治法、针灸疗法、推拿等), 在治疗癌痛方面显示出较好的临床效果, 现被广泛用于癌痛治疗。癌痛在中医领域可归属于“痛证”的范畴^[7], 是指瘤毒侵犯经络或瘤块阻滞经络气血而致机体某部位的疼痛, 常出现于岩、积、瘤、石、癥、乳岩、石疽、噎膈、反胃、脏毒等及其所致的气血衰败诸病候中^[8]。《伤寒杂病论》及张仲景以后的各医家阐述了“痛证”的病因病机以及临床表现, 并且提出治疗有效的方剂, 这些经方、时方沿用至今。《内经》曰: “不通则痛, 通则不痛”, 《素问·举痛论》也有“……脉泣则血虚, 血虚则痛”的记载, 癌痛的病机虽然复杂, 但不外乎虚实两个方面, 即实证的“不通则痛”和虚证的“不荣则痛”^[9]。“不通则

痛”是由于外邪侵犯机体，正邪交争于体内脏腑经络，影响机体的功能，使气机升降失调，气滞血瘀，瘀阻脉络故见疼痛；“不荣则痛”是指因机体肿瘤日久，邪伤正气，阴阳营卫气血津液亏损，不能温煦濡养脏腑经络，经络失养而疼痛^[10]。探究《伤寒杂病论》及其后世医家中有关癌痛的论述和对疼痛的干预治疗对临床治疗癌痛有指导意义。

本课题通过探究张仲景的《伤寒杂病论》及后世各医家中治疗癌痛的经方、时方，以及中医药治疗癌痛的相关文献进行检索、收集、整理，对所包含的理法方药进行统计分析并总结其治疗规律，可以为临床治疗癌痛机理研究提供数据支撑，发挥中医药治疗的优势和特点。

论文一 经方、时方治疗癌痛的文献研究

材料与方法

1 资料

1.1 文献资料来源

检索条件：以“肿瘤、恶性肿瘤、癌”分别和“癌性疼痛、癌痛”为关键词，并在检索结果里以“经方”、“时方”为主题词检索维普、万方和中国知网三大数据库，检索时间范围从建库到 2021 年 6 月。

1.2 文献纳入标准

- (1) 研究对象为临床诊断明确的肿瘤疼痛；
- (2) 治疗措施为内服中药治疗；
- (3) 中药处方中有完整的药物组成，且包含经方、时方；
- (4) 文献所运用的诊断标准、治疗方法、评价标准必须为国际认证标准；
- (5) 需要符合以上所有项。

1.3 文献排除标准

- (1) 综述类文章；
- (2) 单纯实验研究；
- (3) 治疗措施采用中药注射液和外治法治疗的文献；
- (4) 会议论文；
- (5) 护理类相关文章；
- (5) 不含方药及用药不明确的临床文献；
- (6) 出现以上任何一项者即可排除。

结果

1 纳入文献分类

通过检索，共纳入经方、时方治疗癌痛文献 64 篇，涉及方剂有柴胡疏肝散 7 篇，血府逐瘀汤 12 篇，白术附子汤 3 篇，芍药甘草附子汤 4 篇，阳和汤 5 篇，芍药甘草汤 6 篇，香砂六君子汤 4 篇，六味地黄丸 5 篇，补阳还五汤 3 篇，身痛逐瘀汤 10 篇，膈下逐瘀汤 5 篇，将其分为了柴胡类方、附子类方、麻黄类方、熟地类方、桂枝类方、半夏类方、黄芪类方、当归类方八大类方。具体分类结果及其数量（见表 1）

表 1 纳入经方、时方治疗癌痛的文章方剂分类

类别	癌种	疼痛部位	方剂	文章数量	来源（论文序号）
柴胡类方	肝癌、乳腺癌、其他	内脏痛、躯体痛、其他	柴胡疏肝散	7	2、16、37、91、160、162、173
	肺癌、肝癌、结肠癌、其他	内脏痛、其他	血府逐瘀汤	12	4、5、8、9、57、60、169、181、182、185、274、278
附子类方	乳腺癌	躯体痛	白术附子汤	3	87、142、143
	其他	其他	芍药甘草附子汤	4	165、167、170、287
麻黄类方	骨转移癌	躯体痛	阳和汤	5	75、83、85、86、129
桂枝类方	结肠癌、其他	内脏痛、其他	芍药甘草汤	6	24、159、166、196、288、290
半夏类方	其他	其他	香砂六君子汤	4	180、187、243、251
黄芪类方	其他	其他	补阳还五汤	3	198、201、280
熟地类方	骨转移癌、乳腺癌	躯体痛	六味地黄丸	5	68、76、89、90、102
当归类方	骨转移癌、肺癌	躯体痛、内脏痛	身痛逐瘀汤	10	67、88、115、121、127、137、158、203、215、281
	肝癌、其他	内脏痛、其他	膈下逐瘀汤	5	6、7、53、210、221

讨 论

癌痛是由癌症本身或与癌症相关的因素所导致的疼痛，是癌症病人最常见和最难忍受的症状之一。癌痛在中医领域可归属于“痛证”的范畴^[7]，是指癌毒侵犯经络或瘤块阻滞气血经脉导致机体某部位的疼痛，常发生于岩、积、瘤、石、乳岩、癰、石疽、噎膈、反胃、脏毒等及其所致的气血衰败诸病候中^[8]。癌痛发生原因可分为三类：（1）肿瘤相关性疼痛：肿瘤直接侵犯局部压迫组织，癌瘤转移侵及骨骼等组织所致；（2）抗肿瘤治疗相关性致疼痛：常见于手术、放射治疗、创伤性检查操作及细胞毒化疗药物治疗后产生；（3）非肿瘤因素性疼痛：其他原因发生并发症、合并症等非肿瘤因素所导致的疼痛^[11]。

临床上西医分为癌痛的病因治疗及癌痛的药物治疗。针对癌症的病因治疗包括手术、放、化疗、靶向治疗、免疫治疗等，通过病因治疗后可以达到缓解或解除癌痛的目的。癌痛的药物治疗包括 WHO 癌痛三阶梯止痛及止痛辅助用药及一些其他止痛方法。中医药对于治疗癌痛也拥有其优势及特点。

中医认为，癌痛的病因有正气亏虚、六淫邪毒、饮食失调、七情内伤等，癌痛的病机复杂多样，但其主要病机为虚实两个方面，有“不通则痛”的实证与“不荣则痛”的虚证^[12]。由外邪侵犯机体，正邪交争于体内各脏腑经络，影响机体生理功能，使气机升降出入失常，气滞血瘀，瘀阻经络，发生“不通则痛”；因机体肿瘤日久不愈，邪伤正气，阴阳营卫气血津液亏损，不能温煦濡养脏腑经络，经络失养而疼痛为“不荣则痛”。癌痛关键病机是癌毒弥散，阻滞气血经络，病理因素包括气滞、血瘀、痰湿、寒凝、热毒、癌毒等，其中以癌毒为关键因素，早期以标实为主、中期多为虚实夹杂，晚期则以虚证为主，为本虚标实之证。常牵涉到脏腑以肺、脾、肝、肾等四脏为主，病变部位不定，早期以肺、脾、肝为主，晚期涉及于肾^[13]。

经方是在经过了长时间的检验之后，被证实疗效确切并且长久以来为人们所使用的经典方药。类方^[14]是由一味、两味或几味中药为核心，其基本功效与适应证相似，但类方中每种方剂也有独特的主治偏向。本研究总结了柴胡类、附子类、麻黄类、桂枝类、半夏类、黄芪类、熟地类和当归类，八大类方在治疗癌痛上的选方用药规律。

1 柴胡类方

1.1 血府逐瘀汤

《医林改错》卷上：“头痛，胸痛，胸不任物，胸任重物，天亮出汗，食自胸右下，

心里热(名曰灯笼病), 瞋闷, 急躁, 夜睡梦多, 呃逆, 饮水即呛, 不眠……俗言肝气病, 干呕, 晚发一阵热。”

血府逐瘀汤原为主治瘀血内阻胸部, 气机失调导致胸痛胸闷之剂, 为清代王清任《医林改错》所治病证之首、名方之首, 由四逆散与桃红四物汤加牛膝、桔梗组成。四逆散出自《伤寒论·辨少阴病脉证并治篇》, 书见“少阴病, 四逆, 其人或咳, 或悸, 或小便不利, 或腹中痛, 或泄利下重者, 四逆散主之”。

癌痛是由机体内癌瘤肿块瘀阻, 气机失调, 气滞血瘀, 瘀阻经络, 致机体某部位疼痛, “不通”为产生疼痛的重要原因, 故行气、活血、化瘀为治疗气滞血瘀型癌痛的根本大法^[15]。血府逐瘀汤功效为活血祛瘀, 扶正养血, 该方可行血分瘀滞, 又可解气分郁结, 升降相施, 调和气血, 则诸症可愈^[16]。方中四逆散能疏理肝气, 使气行则血行; 桃红四物汤祛瘀之余顾护正气; 肺气宣降, 肝气舒调, 可配桔梗开宣肺气, 解气分郁结, 疏肝理气可配柴胡、枳壳; 当归配地黄补血滋阴, 其活血而无耗血之忧, 理气而无伤阴之弊。产生疼痛原因又有瘀阻不通, 脉络挛急, 故配伍芍药、甘草, 可柔和经脉, 缓其挛急之意。其方寓可降气之郁结, 又可化血之瘀滞, 活血又不耗血, 祛瘀又能繁新^[17]。

1.2 柴胡疏肝散

《医学统旨》: “治怒火伤肝, 左胁作痛, 血苑于上……吐血加童便半盅。”

《谦斋医学讲稿》: “本方即四逆散加川芎、香附和血理气, 治疗胁痛, 寒热往来, 专以疏肝为目的。用柴胡、枳壳、香附理气为主……再用甘草以缓之。系疏肝的正法, 可谓善于运用古方。”

“百病皆生于气”, 肝主疏泄, 条畅气机, 肝失疏泄可脾失运化水谷, 聚湿生痰; 气为血之帅, 气能行血, 气滞则行血不畅, 日久则发生瘀血; 气滞痰阻血瘀, 导致不通则痛。肝癌疼痛发生的主要病机为气滞、痰凝和血瘀, 其中气机郁滞是最重要的因素。在恶性肿瘤治疗方面, 特别是肝癌、乳腺癌的治疗上, 理气疏肝往往能改善症状, 产生一定的疗效^[18-19]。柴胡疏肝散为疏肝理气之代表方剂, 出自《医学统旨》, 可治由肝失疏泄, 经气不利, 肝气郁结引起胁肋疼痛, 胸闷善太息, 情志抑郁易怒, 或暖气, 脘腹胀满等诸症。柴胡疏肝散证病机遵《内经》“木郁达之”之旨。方中白芍平肝养血, 敛阴止痛, 与柴胡相伍一散一收, 相反相成, 合为主药; 枳壳理气导滞, 配柴胡一降一升, 以达郁邪; 白芍、甘草为伍, 柔肝养血, 缓急止痛; 川芎辛温香燥, 走而不守, 使气行血活, 开郁止痛; 香附、陈皮解郁理气止痛。诸药合用辛以散结, 苦以降通, 气滞疼痛可解除。吴敏华等^[20]以柴胡疏肝散辅助芬太尼透皮贴治疗肝癌疼痛, 柴胡疏肝散能减少芬太尼透

皮贴治疗晚期肝癌疼痛的剂量。

2 附子类方

2.1 白术附子汤

《金匱要略》“风湿相搏，身体疼烦，不能自转侧……脉浮虚而涩者，桂枝附子汤主之。若大便坚，小便自利者，去桂加白术汤主之”。

该方为《金匱要略》湿病篇“骨痹”的代表方剂，可治疗风湿相搏，身体疼烦，不能自转侧为主的“骨痹”证，主要病机为风寒湿痹，兼有表阳虚恶寒者，重在湿。该条文中的“去桂加白术汤”就是指白术附子汤。骨转移癌痛的临床症状以骨痛为主，痛甚者可影响患者日常活动及睡眠，从而出现肢体翻身、心烦及转侧不便，患者长期服用阿片类止痛药物而发生便秘^[21]，诸症与《金匱要略》中白术附子汤主证相符合，临床上可用白术附子汤加味解除骨转移癌痛。通过温阳通经，祛风除湿，使得骨痛的症状得以缓解^[22]。方中辛温散寒止痛的附子、生姜，配白术以化湿祛风为配伍特点，附子可温中散寒，生姜能够散寒蠲饮降逆，白术健脾益气、燥湿利水，配伍炙甘草、大枣则健脾和中，行温阳通络，除湿祛风。使得白术附子汤温可温中散寒，燥可健脾胜湿利水，通过“温阳通经，祛风除湿”以治疗骨转移疼痛。程旭锋等^[23]白术附子汤加味可用于治疗乳腺癌骨转移，且在减轻疼痛、提高生存质量上效果明显，具有不良反应少，安全性高的优势。

2.2 芍药甘草附子汤

《伤寒论》“发汗，病不解，反恶寒者，虚故也，芍药甘草附子汤主之”。

晚期肿瘤病人在经历放化疗等攻邪抗癌治疗后，元气大伤，气血阴阳亏损，以神疲乏力，疼痛时轻时重，夜间痛甚，畏寒肢冷，遇冷痛增，得温痛减，纳谷不运等症状，其癌痛辨证多为阳虚寒凝型。芍药甘草附子汤主治阴阳两虚，肌肤，筋脉失养之痛证，症见脚挛急，恶寒，脉微细者^[24]，功在复阳益阴。张景岳曾所云：“善补阳者必于阴中求阳，则阳得阴助生化无穷；善补阴者必于阳中求阴，则阴得阳升而源泉不竭”。方中大辛大热的附子，归肾经，温补肾阳，少火旺盛，以消阴翳，散寒止痛。芍药习性酸寒，在方剂中起到柔肝止痛、解挛舒筋，养血敛阴之功效。甘味甘草与上述两药合用既能“辛甘化阳”，又能“酸甘化阴”，具有益虚补血气而复脉之功效，所以组方中应用炙甘草恰到好处。叶慧青、欧阳现强等^[25-26]用加味芍甘附子汤联合止痛药在阳虚寒凝型癌痛患者治疗中能明显提高疗效和改善生存质量，减轻止痛药的毒副反应；何柳^[27]对于阳虚寒凝型癌痛患者，采取加味芍甘附子汤治疗具备显著疗效，可改善患者生活质量，降低不良

反应率。

3 麻黄类方

3.1 阳和汤

《外科症治全生集》：“夫色之不明而散漫者，乃气血两虚也；患之不痛而平塌者。毒痰凝结也。治之之法，非麻黄不能开其腠理，非肉桂、炮姜不能解其寒凝……腠理一开，寒凝一解，气血乃行，毒亦随之消矣。”

《成方便读》：“夫痈疽流注之属于阴寒者，人皆知用温散之法，然痰凝血滞之证，若正气充足者，自可运行无阻，所谓邪之所凑，其气必虚，故其所虚之处，即受邪之处。疡因于血分者，仍必从血而求之。故以熟地大补阴血之药为君；恐草木无情，力难充足，又以鹿角胶有形精血之属以赞助之；但既虚且寒，又非平补之性可收速效，再以炮姜之温中散寒，能入血分者，……桂枝入营，麻黄达卫，共成解散之勋，以宣熟地、鹿角胶之滞；甘草……协和诸药。”

清代名医王洪绪认为，疽的成因乃“气血寒而毒凝”，并提出疽“毒即是寒”的观点，主张“通腠与温补并行”法，创立治阴疽名方“阳和汤”^[28]。中医认为骨转移癌痛属于“骨瘤”、“骨疽”范畴，在脏、在骨者多阴毒，临床上本病疼痛多以昼轻夜重或阴雨天加重，符合阴邪致病特点，其肿块盘根坚硬，推之不移，皮色如常，病位在骨，阳虚寒凝型，属本虚标实证，本虚以阳气虚为主，标实以寒痰瘀滞。此型骨转移癌痛选用阳和汤，因病痛在骨，肾主骨，加之晚期肿瘤属消耗性疾病，病久不愈涉及肾，故其人必肾先虚，血行不畅，经络阻滞，郁而为痛，治疗可温阳通脉、散寒化痰^[29]。方中重用熟地黄滋阴，补血为君；鹿角胶为血肉有情之品，能生精补髓、养血助阳、强筋壮骨为辅；炮姜温中，破阴回阳；肉桂入营，温通血脉；麻黄达卫散寒，协同姜、桂，能使气血宣通，熟地黄、鹿角胶等补而不滞；白芥子祛皮里膜外之痰。本方共奏温阳通脉、散寒化痰之功效，“阳”为其方定性，温阳之方，适用于阳气偏虚的阴证，“和”为其方定度，温和、平和之方，非峻猛之剂，以和为用、以和为度。张云芳等^[30]以阳和汤加减联合西医止痛药治疗癌痛在止痛效果、便秘改善情况方面、生活质量改善方面，治疗组优于对照组($P<0.05$)。

4. 桂枝类

4.1 芍药甘草汤

《伤寒论》：“伤寒脉浮，自汗出，……反与桂枝欲攻其表，此误也……若厥愈足温者，更作芍药甘草汤与之，其脚即伸。”

芍药甘草汤由桂枝汤去桂枝、生姜、大枣化裁而来，是治疗肝脾不和，脘腹诸痛的

经典方剂，后世医家，或用其补阴血，或用来治疗妇人产后崩血，或化解痘出腹痛，或治疗湿气脚肿等^[31]。

在古代医籍中疼痛与肝的密切关系早有论述，如《医门八法》曰：“诸病多生于肝”^[32]，《石室秘篆》云：“诸痛者皆属于肝”。肝主筋，又能藏血，主疏泄，肝气条达有助于气血的运行，其脏腑气血运行与肝有密切关系，肝失疏泄则气血运行失常，引发不通和不荣之癌痛，其病因可归于肝^[33]。《黄帝内经》所谓：“肝苦急，急食甘以缓之，以酸泻之”乃为本方立法依据，该方中芍药味酸，甘草味甘，二者合用，取酸甘化阴之意，益肝体，顺肝性，缓肝急，以柔制刚也，肝脏体用相得，人体气血运行条畅，则癌痛得缓^[34]。曹东波等^[35]对气血两虚证癌痛患者应用加味芍药甘草汤联合硫酸吗啡缓释片治疗能明显缓解患者疼痛症状，降低外周疼痛介质水平，调节炎性细胞因子表达。

5 半夏类

5.1 香砂六君子汤

《古今名医方论·卷一》：“虚羸者补之以甘，参、术、苓、草，甘温益胃，有健运之功，具冲和之德；合之陈皮、半夏，则补中微有消导之意；更加砂仁、木香，名香砂六君子，培中土，使药气四达，周身之机运流通……饮食倍进，则余脏受荫而色泽身强矣。”

香砂六君子汤始见于清代罗美著作《古今名医方论》。原著中记载香砂六君子汤功能为：“疏补化痰，益气健脾，和胃”，由半夏、陈皮、砂仁、木香加四君子汤组成，主治气虚肿满，痰饮结聚，脾胃不和，变生诸证者。

晚期癌痛病机因正虚邪恋，以气血阴阳亏虚为本，癌毒羁留缠绵为标，气血虚衰不能上荣于头目而清窍失养，出现头晕、嗜睡等症；癌毒瘀阻，迁延日久则脾胃运化失调，升降失职，气机逆乱出现恶心、呕吐。气血阴阳亏虚，肠道津液亏竭，传导无力而燥便秘结，加之服用阿片类中枢性止痛药致肠管蠕动减缓，引起大便秘结伴加重疼痛。方中半夏味辛性温，归脾、胃、肺经，可燥湿化痰，降逆止呕，消痞散结，用于湿痰寒痰、咳嗽痰多、呕吐反胃，胸脘痞闷等诸症及外治痈肿痰核，用药指征概括起来就是“痰”字，配陈皮、木香、砂仁和中理气、降逆止呕；党参味甘性平，归脾胃经，可健脾养胃，补中益气、养血生津；白术甘温，归脾胃经，有补气健脾燥湿之效；佐以茯苓健脾渗湿，三者共奏“虚痛当补”之功；可加用决明子，其性味甘苦，归肝、大肠经，具有兴奋消化道，增加消化液分泌，加强肠蠕动，促进排气通便，缓解腹压，减轻镇痛药、抗癌药导

致的腹胀、便秘等肠道功能障碍的作用，体现了“以通治痛”的原则^[36]；甘草益气和缓，调和诸药。诸药合用可健脾和胃益气、润肠通便止痛之功，使气血化生有源，脾胃升降有序，肠道传导有力。临床中应用香砂六君子汤加减能有效减轻癌症疼痛，对胸脘痞闷、食欲不振、恶心呕吐、四肢无力等症状效果良好^[36-37]。何玲等^[38]用芬太尼透皮贴剂联合六君子汤加味治疗老年癌痛，发现该方药可明显降低不良反应发生率；鞠少斌等^[39]发现加味香砂六君子汤配合芬太尼透皮贴剂治疗晚期癌痛可增强芬太尼透皮贴剂的止痛疗效，也可减轻其不良反应。

6 黄芪类

6.1 补阳还五汤

《医林改错》卷下：“此方治半身不遂，口眼喎斜，语言謇涩，口角流涎，下肢痿废，小便频数，遗尿不禁”。

补阳还五汤来源于清代医家王清任所著《医林改错》，具有补气、活血、通络的功效，是治疗中风后遗症的常用方药，但现代应用有新的拓展，治疗宜标本同治，补气活血，通络止痛。《素问·举痛论》谓：“血气稽留不得行，宿而成积也”，说明正气耗损，胜邪正衰，气虚血瘀为癌症病机关键。中晚期肿瘤患者气血损耗虚极，气为血帅，气行则血行，气虚则运血无力，血虚则脉道失濡，以上均可致血运不畅，从而导致瘀滞，瘀阻经络，不通则痛。基于脉络瘀滞，气血运行不畅，是引发各类疼痛的根本原因，即所谓的“不通则痛”，其癌痛与其他疾病导致的疼痛病机是共通的，可选用补阳还五汤。

方中重用黄芪健运脾胃，大补元气以扶正固本，气旺则血行，祛瘀通络，祛瘀不伤正，助诸药之力为君；配当归养血活血，本平甘温质润，善于补血，为补血之圣药，且兼有化瘀止痛功效，为臣药；王清任提出“因虚致瘀”的观点，故方中予川芎、赤芍、桃仁、红花辅助当归以祛瘀活血；虫类药善于通行经络，能搜剔络道之邪，方中地龙活络通经，力专善行，周行全身，引诸药直达病所为佐使药^[40]。诸药合用，使元气充盛，血液畅行，瘀血祛除，络脉得通，“通则不痛”故缓解癌痛。刘声等^[41]用补阳还五汤联合盐酸羟考酮控释片对中晚期癌症癌痛临床效果确切，并可以改善患者功能状态，且在一定程度上降低药物毒副反应；罗昌国等^[42]研究发现临床对中晚期癌症癌痛的病人予以补阳还五汤联合盐酸羟考酮控释片能够显著改善患者的临床症状，减轻患者疼痛感，且不良反应较少。

7 熟地类

7.1 六味地黄丸

《小儿药证直诀》：“仲阳意中，谓小儿阳气甚盛，因去桂附而创立此丸，以为幼科补肾专药”；

《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》曰：“虚劳腰痛，少腹拘急，小便不利者，八味肾气丸主之。”

六味地黄丸原名“地黄丸”，由汉代张仲景所编纂《金匱要略》中金匱肾气丸化裁而来。此方分别以“补泻同施”的配伍方式，将六味草药研末，炼蜜为丸而成，被后世誉为“补阴方药之祖”，临床主治腰膝酸软，耳鸣耳聋，五心烦热，潮热盗汗，头晕目眩，舌质红，少苔，脉细数等肝肾阴虚不足所致诸虚症具有良好的效果，善治肾怯诸症^[43]。

中医骨转移癌痛归属于“骨痹”、“骨瘤”的范畴，其病机为“不荣则痛”、“不通则痛”。肾藏精为“先天之本”，主骨生髓，若先天禀赋不足，后天失养，肾虚不能滋养骨髓，则骨失于濡养，气与血搏结于骨，发为“不荣”之骨痹；痰饮、血瘀关系密切，痰浊瘀血久留，深入于筋脉骨骼之中，日积月累，终聚成积，形成“不通”之骨瘤。结合骨转移癌病因病机，以肾虚髓亏为本，其病位在经筋、骨骼，为本虚标实证，六味地黄丸为治疗肾阴虚型骨转移癌痛的理想方剂。方中重用熟地黄主入肾经，专于滋阴补肾，填精益髓，为君药；山茱萸主入肝经，专于补养肝肾、收敛固涩；山药主入脾经，专于补益脾阴、补脾肺肾、亦能固精，二者共为臣药，三药相配，滋养肝脾肾，称为“三补”，尤以补益肾阴亏虚为主^[44]。配伍泽泻利湿泄浊，并防熟地黄之滋腻恋邪；茯苓淡渗脾湿，并助山药之健运；牡丹皮清泄相火、活血祛瘀，并山茱萸肉之温涩，三药为“三泻”，相配同为佐药，六药合用，三补三泻，以补为主。

8 当归类

8.1 身痛逐瘀汤

《医林改错》：“总逐风寒、去湿热，已凝之血，更不能活。如水遇风寒，凝结成病，冰成风寒已散。明此义，治痹证何难。古方颇多，如古方治之不效，用身痛逐瘀汤。”“身痛逐瘀汤，秦艽一钱，川芎二钱，桃仁三钱，红花三钱，甘草二钱，羌活一钱，没药二钱，当归三钱，灵脂（炒）二钱，香附一钱，牛膝三钱，地龙（去土）二钱。水煎服。若微热，加苍术、黄柏；若虚弱，量加黄耆一二两。”

身痛逐瘀汤出自《医林改错》，为清代医家王清任治疗“瘀血痹”所创。目前学术界普遍认为身痛逐瘀汤由《丹溪心法》之趁痛散减去乳香加川芎、秦艽而来。朱氏趁痛散为治疗“痛风”方，且只记载了药物组成，并无剂量，医家王清任则根据其对瘀血致痹的

认识予以补充完善。王氏认为痹证的病变部位可为肩、臂、腰、腿或周身，主要症状为以上部位疼痛，活动不利，或肌肤不仁等^[45]。

骨痹《济生方》曰：“骨痹之为病，应乎肾，其状骨重不可举，不遂而痛且胀。”《张氏医通》曰：“骨痹者，即寒痹、痛痹也。其证痛苦攻心，四肢挛急，关节浮肿”。络病学说认为，恶性肿瘤进一步耗伤气血，导致痰湿、水饮、毒热等病理产物，闭阻脉络，气血不通，不通则痛，经络壅塞为骨转移癌痛的基本病机，其中血瘀阻滞经络最为常见，研究发现身痛逐瘀汤主治病证涉及骨痹、皮痹、血痹、头痛、痛经及其他疾病，很好地体现了中医“异病同治”的学术思想，其活血祛瘀通痹是身痛逐瘀汤的核心功效^[46-49]。方中桃红芍归四药为君，统领全方，奠定整个方药作用基础，炒灵脂、研没药再加上香附共三味为行气血之臣，羌、芩二者共奏祛风除湿之功，亦为臣品，佐助之牛膝、地龙通利关节，甘草调和诸药为使^[34]。

8.2 膈下逐瘀汤

《医林改错注释》：“方中当归、川芎、赤芍养血活血，与逐瘀药同用，可使瘀血祛而不伤阴血；丹皮清热凉血，活血化瘀；桃仁、红花、灵脂破血逐瘀，以消积块；配香附、乌药、枳壳、元胡行气止痛；尤其川芎不仅养血活血，更能行血中之气，增强逐瘀之力；甘草调和诸药。全方以逐瘀活血和行气药物居多，使气帅血行，更好发挥其活血逐瘀，破膈下逐瘀汤消结之力”。

膈下逐瘀汤是清代王清任《医林改错》五逐瘀方之一，本方证系因肝郁气结，瘀血阻滞所致，主治膈膜以下、上腹部血瘀病证以及泄泻等，主要适用于膈下血瘀所引起的两胁肋及腹部胀痛，且痛处固定不移等。全方以活血化瘀和疏肝理气的药材为主，可使患者气机调达、血脉畅行，奏行气、活血、化瘀、止痛之功效。中医认为肝癌之积证，病在肝脾，气滞血瘀津停为其病理，常兼有痰浊，痰性粘滞，阻碍气机，与气滞血瘀互为因果，脏腑气机不畅，经脉运行痹阻，不通则痛。其疼痛多有肝郁，与肝关系密切，以实证多见及虚实夹杂证，属本虚标实，气滞、血瘀是肝癌疼痛治疗时首要考虑的重要病机，故行气活血，化瘀止痛的治疗原则，可以考虑给予膈下逐瘀汤进行治疗肝癌癌痛^[50-54]。方中五灵脂、桃仁、红花具有破血逐瘀、消积块的作用；丹皮清热凉血，活血化瘀；川芎、赤芍、当归养血活血，与桃仁、红花、五灵脂、丹皮同用可使瘀血祛而不伤阴血；香附、乌药、枳壳调气疏肝。元胡、川楝子、八月札、郁金行气止痛；配丹参、莪术、片姜黄能增强逐瘀之力；甘草能调和诸药。与血府逐瘀汤相比，本方活血祛瘀之品较多，因而逐瘀之力较强，止痛之功更好。至于本方中之甘草所以用量较重，一则是

取其调和诸药，使攻中有制；二则是协助主药以缓急止痛，更好发挥其活血止痛之能。

小 结

中医治学，要师古而不泥古，经方固然经典独到，但时方也是医家的经验集成，临证不仅要擅用经方，对时方的应用也应当娴熟，在临床应用时，不能固守，不能偏废，要取长补短，灵活应用。临床要用好经方与时方，一是分辨源流，把握关系；二是临床中善于合用经方时方，用药精益求精，分析其中的理法方药，将其应用到实际的临床诊疗中。

临床应用经方与时方，要注重一个“活”字，或加减、或化裁，或合用，着意将经方与时方融为一炉，以弘扬仲景学说，拓展经方运用。从临床疗效来看，达到了源于伤寒又高于伤寒的目的。总之，经方与时方的临床运用，应在求实辨证，权衡病机，斟酌用药方面下功夫，要使二者有机结合。通过临床的再实验，使之辨证规范化，用药标准化。

癌痛的发生是因为恶性肿瘤阻滞经络，致气血津液不能通达，瘀滞在各个部分，出现的疼痛。目前暂无统一辨证，从总体上分虚实两种，一则实证的不通则痛：多由于气滞、血瘀、痰凝、热毒或寒邪闭阻经脉，气血运行不畅所致；二是不荣则痛的虚证：肿瘤日久，正虚邪盛，气血阴阳的亏虚，不能荣养脏腑经络致气血亏虚，从而出现疼痛；二者常常相互夹杂，互为诱因，病理性质为本虚标实，瘀、虚是癌痛的基本病机，故而，在癌痛的治疗上要“通”“补”兼施，通其脏腑经络，补其气血阴阳，扶正祛邪，以治疗癌痛。基于这些病因病机，可总结归纳出柴胡类、附子类、麻黄类、桂枝类、半夏类、黄芪类、熟地类、当归类，八大类经方用于治疗癌痛和（或）骨转移癌痛。临床应用时，可根据患者体质或出现的类方方证进行治疗。癌痛兼见肝郁气滞证可选用柴胡类方，兼见阳虚寒凝型证可选用附子类方，兼见寒痰凝滞之疽证可选用麻黄类方，兼见血虚、肝脾失调证可选用桂枝类方，兼见脾胃不和证可选用半夏类方，兼见气虚证可选用黄芪类方，兼见肾阴虚证可选用熟地类方，兼见血瘀证可选用当归类方，然后再根据患者的具体临床表现辨证施治选择类方中的具体方剂进行治疗。柴胡类方中可选用血府逐瘀汤、柴胡疏肝散；附子类方中可选用白术附子汤、芍药甘草附子汤；麻黄类方可选用阳和汤；桂枝类方可选用芍药甘草汤；半夏类方可选用香砂六君子汤；黄芪类方可选用补阳还五汤；熟地类方可选用六味地黄丸；当归类方中可选用身痛逐瘀汤、膈下逐瘀汤。目前中医在癌痛或骨转移癌痛没有统一的辨证分型及疗效标准，相信中医药在治疗癌痛或骨转移癌痛方面将会有更好更快的发展。

论文二 中药内服治疗癌痛的理法方药规律研究

材料与方

1 材料

1.1 文献资料来源

检索方法以电子检索为主，手工检索为辅，系统检索中国知网（CNKI）、万方期刊数据库、维普中文期刊数据库三大中文数据库中所收载建库至 2021 年 06 月期间中医及中西医结合诊治癌痛的临床研究相关文献。

1.2 检索策略

检索条件：以“肿瘤、恶性肿瘤、癌、骨转移癌”分别和“癌性疼痛、癌痛”为关键词，并在检索结果里以“证候”或“症状”或“中医”或“中药”或“中草药”或“中医药”或“中医治疗”或“辨证论治”或“中西医结合”为主题词检索维普、万方和中国知网三大数据库，检索时间年限是建库至 2021 年 6 月。

1.3 文献纳入标准

- （1）包括中药治疗癌痛的所有文章；
- （2）治疗措施包含中药内服治疗；
- （3）中药处方中有完整的药物组成（包括经方、时方、验方、自拟方、以及辨证论治不同证型的多个方剂），可以是单独运用中医药治疗或联合西药、外治、针灸等其他治疗措施，若有多次，仅纳入首次方剂，并且不纳入随证加减的中药）；
- （4）同一作者及同一研究机构仅纳入首次发表的文献。

1.4 文献排除标准

- （1）综述；
- （2）单纯实验研究；
- （3）治疗措施采用中药注射液和外治法治疗的文献；
- （4）会议论文；
- （5）理论综述类文章。

2 研究方法

2.1 数据预处理

中医学博大精深，学术流派众多，医家学者在不同的学术背景及迥异的临床实践中，导致其临床诊疗习惯在学术文献中所运用的描述性语言有所差异，因此有必要根据中医当前的权威工具书及诊疗规范进行分解合并归类统一化处理。对文献中有关证型、症状、方剂、药物等信息进行规范化处理是实现数据挖掘的关键所在。将原始数据规范化处理后，既有利于计算机的分析处理，又有利于实现数理统计分析及数据挖掘结果不偏离科学性和真实性的原则，是实现规律发现的前提条件。

2.2 术语规范化

2.2.1 四诊信息的规范

本研究的四诊信息的规范主要就中医症状名称的进行统一规范。中医对症状的表述常存在差异性，为方便研究，本课题以《实用中医辨证手册》为标准，同时参考《中医症状鉴别诊断学》以及中国中医药出版社全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中医诊断学》（第十版）对纳入的文献的四诊信息进行必要的拆分和归类。如复合症状“口干苦”可拆分为“口干”和“口苦”两个独立症状；而症状的归类统一，如“少气懒言”、“精神不振、易疲劳”、“少气无力”等在病机上有相似之处，则统一为“神疲乏力”，详见表 2-1。

表 2-1 癌痛症状规范表

规范症状	原文献症状
神疲乏力	神疲气短、少气懒言、精神不振易疲劳、身软乏力、少气无力、气短乏力、困倦。
腰膝酸软	腰膝软弱、腰酸腿软、筋骨萎软、骨软筋疲。
形寒肢冷	形寒四肢不温、畏冷肢凉、畏寒肢冷、畏寒怕冷、畏寒、四肢厥冷。
胸胁苦满	胸胁作胀、胸闷气短、胸闷、胸膈痞闷、胸胀满。
食欲不振	饮食减少、胃纳欠佳、食欲减退、食少纳呆、纳食差、纳呆食少、纳差、进食少。
失眠	寐差、少寐、睡眠差、睡眠欠佳、夜眠差。
形体消瘦	形体羸瘦、身体羸瘦、身体消瘦、恶病质消瘦。
脉络瘀血	诸如口唇、齿龈、爪甲紫暗，肤表赤缕，或腹部青筋。

2.2.2 病机信息的规范

证素辨证学认为标准证型为“病机证素=病位证素+病性证素”，若文献中未明确病

位，而《证素辨证学》中指出“如有的文献由于其病位暂时不能确定，或涉及的脏腑形体过多，因而允许证名中暂时无病位证素”。病机规范参见表 2-2。

表 2-2 癌痛病机证素提取表

病机	提取的证素
耗伤正气	气虚
肝肾阴虚	肝+肾+阴虚
肝郁脾虚	肝+脾+气滞+气虚
脾胃气虚	脾+胃+气虚
痰瘀互结	痰+瘀

2.2.3 中药名称规范化处理

由于地理环境、文化背景因素导致中医药在传承过程中尤其是中药的名称在不同的时代不尽一致，以及医生个人由于自身用药习惯，中药处方中常出现“一药多名”现象，另外中药处方中也常见多味药缩简合写现象。为确保研究的严谨，有必要对中药名称进行规范化处理。有些药物虽然不是同一味药，但是成分、性味归经及功效基本一致时按照一味药处理，如“皮硝”、“玄明粉”归类为“芒硝”。另外，去掉中药产地以及炮制方法等以便数据分析。为确保统计数据准确，参照新世纪第二版《中药学》和 2020 版《中国药典》将中药名称进行规范处理，中药别名进行统一，具体中药名称规范化参见表 2-3。

表 2-3 癌痛中药名称规范表

规范前名称	规范后名称
熟地	熟地黄
炒薏苡仁	薏苡仁
玄胡，延胡	延胡索
炒白芍	白芍
白茯苓、云苓	茯苓
生黄芪、北芪	黄芪

2.2.4 数据库构建

将符合纳入标准的文献相关资料细分，按文献来源、四诊信息、辨证病机、证素、方剂、药物组成等进行分门别类，利用 EXCEL 构建名为“癌痛中医现代文献录入数据库”的 EXCEL 数据库。双人独立录入完毕进行核对，并由第三方人员就数据库与原文进行

逐一校对，以确保数据信息提取与录入过程中无遗漏与差错。在总库的基础上，根据数据挖掘的需要，分别拆分成所需要的子数据库，如：癌痛四诊信息数据库；癌痛病机证素数据库；癌痛方剂数据库；癌痛药物组成数据库。

2.2.5 数据挖掘方法

联合运用 EXCEL、SPSS Statistics、SPSS Modeler 软件对文献数据进行频数统计、关联规则分析、聚类分析、因子分子，多种数据挖掘方法联合使用，对癌痛文献数据库中四诊信息、病机、药物数据进行全面研究，并结合文本研读，对癌痛的学术经验进行探讨。

结 果

1 文献数据结果

共纳入 279 癌痛文献，涉及相关症状、舌、脉文献 81 个，（包含症状 94 个、舌 76 个、脉 80 个），涉及病机、病性 165 个文献（包含病机、病性 178 个），涉及病位 123 个文献（包含病位 134 个），涉及方剂 184 个癌痛文献（包含 197 个方剂）。

1.1 癌痛症状文献数据结果

1.1.1 癌痛症状频次

如表 2-4 所示，高频癌痛症状有，如神疲乏力、纳呆、腰膝酸软、形体消瘦、拒按、口干咽燥、肌肤甲错、脉络瘀血、盗汗、腹胀等，提示癌痛患者大多有脾气虚、肾阴虚、血瘀等临床表现。有关疼痛的临床症状由高到低依次为刺痛、痛有定处、入夜痛甚、拒按、关节疼痛、胀痛、隐痛等。刺痛、痛有定处、拒按都是实证血瘀型疼痛的表现，入夜痛甚则为气虚血瘀，夜间气机运行减慢导致瘀阻加重，疼痛更甚，属虚实夹杂之证；胀痛是气滞疼痛，其证型可虚可实；隐痛则是气虚、血虚的虚性疼痛的表现。这些疼痛特点反应了癌痛常为虚实夹杂，病机复杂，但以血瘀为主。另外，较高频次的还有失眠和便秘，说明癌痛病人往往因为疼痛影响睡眠质量，同时病人长期使用阿片类止痛药而存在便秘的不良反应。

表 2-4 临床症状分布

序列	临床症状	频次	频率	序列	临床症状	频次	频率
1	神疲乏力	46	0.4894	18	便秘	13	0.1383
2	刺痛	31	0.3298	19	耳鸣、耳聋	13	0.1383
3	纳呆	30	0.3191	20	畏寒肢冷	13	0.1383
4	痛有定处	30	0.3191	21	大便溏泄	12	0.1277
5	腰膝酸软	26	0.2766	22	活动不利	12	0.1277
6	入夜痛甚	25	0.2660	23	面色晦暗	10	0.1064
7	形体消瘦	22	0.2340	24	气短	10	0.1064
8	拒按	20	0.2128	25	少气懒言	10	0.1064
9	口干咽燥	20	0.2128	26	五心烦热	10	0.1064
10	关节疼痛	18	0.1915	27	心烦	10	0.1064

11	肌肤甲错	18	0.1915	28	遇寒痛剧	10	0.1064
12	脉络瘀血	17	0.1809	29	肢体麻木或 偏瘫	10	0.1064
13	失眠	17	0.1809	30	潮热	9	0.0957
14	盗汗	16	0.1702	31	积块坚硬	9	0.0957
15	腹胀	16	0.1702	32	皮下瘀斑	9	0.0957
16	胀痛	16	0.1702	33	胸闷	9	0.0957
17	头晕	14	0.1489	34	自汗	9	0.0957

注：标列频数 ≥ 9 。

1.1.2 典型症状关联规则

运用 SPSSModeler 软件对文献数据进行 Apriori 关联规则分析，将癌痛症状关联中置信度 $\geq 85\%$ ，增益 >1 的结果按支持度从高到低排序，如表 2-5 所示。以表中第一组症状“口苦”、“口干咽燥”为例，置信度指当“口苦”出现时，“口干咽燥”出现的频率，值越大，说明关联性越强；支持度指“拒按”，“刺痛”共同出现的频率，值越大，说明药物组合出现频次越多，能够避免偶然性；增益指“痴癫或狂躁”在“局部感觉异常”文献中出现的频率与“痴癫或狂躁”在全体文献中出现频率的比值，值越大，说明“痴癫或狂躁”越容易在含有“局部感觉异常”的文献中出现。

结果显示关联度较大的血瘀证症状如：刺痛、痴癫或狂躁；拒按、离经之血；刺痛、拒按等；气虚症状如：神疲乏力、面色㿔白；神疲乏力、自汗；神疲乏力、面色少华等；肾阴虚症状如：盗汗、骨蒸潮热；形体消瘦、骨蒸潮热；盗汗、五心烦热等；气虚血瘀症状如：自汗、痛有定处；神疲乏力、积块固定不移；积块固定不移；纳呆；脾失健运症状如：恶心、纳呆；呕吐、恶心；恶心、腹胀；肝阴虚症状如：头晕、目眩；右胁下积块、纳呆；口苦、口干咽燥等关联度较显著，说明这些症状组合在临床中更容易同时出现。类似症状反应癌痛患者往往有气虚、肾阴虚、脾气虚、肝阴虚的虚证特点，也具有血瘀、气虚血瘀的虚实夹杂证。

表 2-5 症状关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比	增益
口干咽燥	口苦	5.32	100.00	4.95
神疲乏力	面色㿔白	5.32	100.00	2.04

遇寒痛剧	得温痛减	6.38	100.00	9.40
神疲乏力	肢体痿软无力	6.38	100.00	2.04
纳呆	右胁下积块	5.32	100.00	3.13
局部感觉异常	痴癫或狂躁	5.32	100.00	15.67
刺痛	痴癫或狂躁	5.32	100.00	3.03
痛有定处	痴癫或狂躁	5.32	100.00	3.13
纳呆	恶心	7.45	100.00	3.13
盗汗	骨蒸潮热	5.32	100.00	5.88
形体消瘦	骨蒸潮热	5.32	100.00	4.27
拒按	离经之血	5.32	100.00	4.70
刺痛	离经之血	5.32	100.00	3.03
痛有定处	离经之血	5.32	100.00	3.13
肢体麻木或偏瘫	局部感觉异常	6.38	100.00	9.40
肌肤甲错	局部感觉异常	6.38	100.00	5.22
痛有定处	局部感觉异常	6.38	100.00	3.13
头晕	目眩	9.57	100.00	6.27
盗汗	五心烦热	10.64	100.00	5.88
刺痛	拒按	21.28	90.00	2.73
痛有定处	自汗	9.57	88.89	2.79
神疲乏力	自汗	9.57	88.89	1.82
盗汗	潮热	9.57	88.89	5.22
脉络瘀血	皮下瘀斑	9.57	88.89	4.92
痛有定处	皮下瘀斑	9.57	88.89	2.79
神疲乏力	面色少华	8.51	87.50	1.79
肌肤甲错	健忘	8.51	87.50	4.57
刺痛	健忘	8.51	87.50	2.65
痛有定处	健忘	8.51	87.50	2.74
神疲乏力	积块固定不移	7.45	85.71	1.75
腰膝酸软	精神萎靡	7.45	85.71	3.10

恶心	呕吐	7.45	85.71	11.51
纳呆	呕吐	7.45	85.71	2.69
腹胀	恶心	7.45	85.71	5.04

注：标列置信度 $\geq 85\%$ ，增益 > 1

1.1.3 常见癌痛症状组合

在临床辨证论治过程中，有时可通过一个典型症状基本判断证型归属，但很多时候，需要数个临床症状互相参详，才能得出更可靠的结论。如表 2-6 所示，运用关联规则分析方法，对文献中共同出现的高频症状组合进行统计。体现了频次居于前 20 的双症状组合、居于前 10 的三症状组合与四症状组合。可以看出，症状组主要映射几类病机情况，如拒按、脉络瘀血、刺痛、痛有定处、可提示血瘀证；耳鸣、耳聋、盗汗、腰膝酸软涉及肝肾阴虚的因素；腹胀、纳呆、神疲乏力、气短同时出现反应了脾气虚损一面。

表 2-6 症状组合

双症状	组合	实例
1	神疲乏力	纳呆
2	刺痛	拒按
3	痛有定处	拒按
4	腰膝酸软	关节疼痛
5	刺痛	肌肤甲错
6	痛有定处	肌肤甲错
7	刺痛	脉络瘀血
8	痛有定处	脉络瘀血
9	刺痛	胀痛
10	纳呆	腹胀
11	腰膝酸软	盗汗
12	腰膝酸软	耳鸣、耳聋
13	盗汗	耳鸣、耳聋
14	关节疼痛	活动不利
15	腰膝酸软	活动不利
16	神疲乏力	大便溏泄

17	盗汗	五心烦热	10
18	神疲乏力	气短	10
19	刺痛	面色晦暗	10
20	神疲乏力	少气懒言	10
三症状	组合		实例
1	痛有定处	拒按、刺痛	18
2	刺痛	拒按、痛有定处	14
3	痛有定处	脉络瘀血、刺痛	14
4	拒按	脉络瘀血、刺痛	14
5	脉络瘀血	拒按、痛有定处	14
6	痛有定处	肌肤甲错、刺痛	13
7	刺痛	肌肤甲错、痛有定处	13
8	痛有定处	入夜痛甚、刺痛	13
9	刺痛	脉络瘀血、痛有定处	12
10	神疲乏力	腹胀、纳呆	12
四症状	组合		实例
1	拒按	脉络瘀血、刺痛、痛有定处	11
2	拒按	肌肤甲错、刺痛、痛有定处	10
3	痛有定处	脉络瘀血、拒按、刺痛	10
4	刺痛	脉络瘀血、拒按、痛有定处	10
5	肌肤甲错	脉络瘀血、拒按、痛有定处	10
6	脉络瘀血	肌肤甲错、刺痛、痛有定处	10
7	刺痛	肌肤甲错、拒按、痛有定处	9
8	头晕	耳鸣、耳聋、盗汗、腰膝酸软	9
9	失眠	耳鸣、耳聋、盗汗、腰膝酸软	9
10	脉络瘀血	肌肤甲错、拒按、痛有定处	9

标注：频度 ≥ 9 次

1.2 舌象集内数据结果

1.2.1 舌象频次

如表 2-7 所示，癌痛的主要舌质表现为质有瘀点、瘀斑、质紫暗，舌脉有粗张等，这提示癌痛多见血瘀象；舌苔表现可见苔白，体胖大，边齿痕，苔白腻、苔腻等，这提示癌痛伴有脾虚痰湿或寒湿之象；质红、少苔，提示有阴虚之象；质淡、质淡白、质淡暗等，提示又主虚证，寒证或气血两虚证。

表 2-7 舌象分布

序号	舌	频次	频率	序号	舌	频次	频率
1	质有瘀点、瘀斑	32	0.4211	11	边齿痕	6	0.0789
2	质紫暗	25	0.3289	12	苔白腻	5	0.0658
3	质淡	19	0.2500	13	苔腻	5	0.0658
4	舌脉粗张	13	0.1711	14	质暗	5	0.0658
5	质红	13	0.1711	15	苔白润	4	0.0526
6	少苔	11	0.1447	16	苔薄黄	4	0.0526
7	体胖大	11	0.1447	17	苔黄腻	4	0.0526
8	苔白	10	0.1316	18	质淡暗	4	0.0526
9	质淡白	10	0.1316	19	质淡红	4	0.0526
10	苔薄白	8	0.1053				

注：标列频数≥4

1.2.2 舌象内关联

如表 2-8 所示，置信度较高的舌象内关联结果如质淡紫→质有瘀点、瘀斑，舌脉粗张→质有瘀点、瘀斑，舌脉粗张→质有瘀斑可反应血瘀阻络；苔有裂纹→苔少，苔有裂纹→质红，少津→无苔，少津→少苔反应等反应热邪伤阴；苔白滑→体胖大，苔白滑→质淡，苔白润→质淡，则反应脾虚与痰湿共存，虚实杂夹；苔黄→苔腻，苔黄腻→质红反应实热之邪；苔白→质淡则反应可能存在血虚或气虚。

表 2-8 舌象内关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比	增益
质有瘀点、瘀斑	质淡紫	1.32	100.00	2.38
苔腻	苔黄	1.32	100.00	15.20
少苔	苔有裂纹	1.32	100.00	6.91
质红	苔有裂纹	1.32	100.00	5.85

体胖大	苔白滑	3.95	100.00	6.91
质淡	苔白滑	3.95	100.00	4.00
无苔	少津	2.63	100.00	25.33
少苔	少津	2.63	100.00	6.91
质红	少津	2.63	100.00	5.85
舌脉粗张	少津	2.63	100.00	5.85
质紫暗	少津	2.63	100.00	3.04
质有瘀点、瘀斑	少津	2.63	100.00	2.38
质有瘀点、瘀斑	舌脉粗张	17.11	100.00	2.38
质紫暗	舌脉粗张	17.11	84.62	2.57
质有瘀点、瘀斑	质紫暗	32.89	84.00	2.00
质红	苔黄腻	5.26	75.00	4.38
苔薄白	苔薄黄	5.26	75.00	7.13
质淡	苔白润	5.26	75.00	3.00
质有瘀点、瘀斑	苔白润	5.26	75.00	1.78
质红	少苔	14.47	72.73	4.25
质淡	苔白	13.16	70.00	2.80

注：标列置信度 $\geq 70\%$ ，增益 > 1

1.2.3 舌象组合

如表 2-9 所示，高频舌象组合主要有质紫暗、质有瘀点、瘀斑，舌脉粗张、质有瘀点、瘀斑，质紫暗、舌脉粗张等，可见癌痛常常出现血瘀之象；质淡、苔白，质淡、边齿痕，质淡、苔白腻等可见脾气虚痰湿之象；质紫暗、质淡白，质有瘀点、瘀斑、质淡白，质有瘀点、瘀斑、苔白润等，说明有血瘀兼有气虚之象；少苔、质红则说明有阴虚之象。

表 2-9 舌象组合

组合	频次
质紫暗	质有瘀点、瘀斑 32
质有瘀点、瘀斑	质紫暗 25
质有瘀点、瘀斑	舌脉粗张 13

质紫暗	舌脉粗张	13
少苔	质红	13
质红	少苔	11
质淡	苔白	10
质紫暗	质淡白	10
质有瘀点、瘀斑	质淡白	10
质淡	边齿痕	6
质淡	苔白腻	5
质有瘀点、瘀斑	质暗	5
质红	苔黄腻	4
质淡	苔白润	4
质有瘀点、瘀斑	苔白润	4

注：标列频数 ≥ 4

1.3 脉象集内数据结果

1.3.1 脉象频次

如表 2-10 所示，频次较高的的脉象中，细、沉、弱、虚等反应部分癌痛患者的病性可能属虚证，滑、紧反应部分癌痛患者的病性可能属实，弦、涩、代、结反应癌痛患者可能为血瘀痛证之象，濡、缓、滑亦为脾虚湿胜之象，迟、沉则提示寒或里证。

表 2-10 脉象分布

序列	脉	频次	频率	序列	脉	频次	频率
1	细	46	0.5750	9	滑	8	0.1000
2	弦	38	0.4750	10	濡	6	0.0750
3	沉	33	0.4125	11	无	5	0.0625
4	涩	30	0.3750	12	缓	4	0.0500
5	数	17	0.2125	13	代	3	0.0375
6	迟	11	0.1375	14	结	3	0.0375
7	弱	11	0.1375	15	紧	3	0.0375
8	虚	9	0.1125				

注：标列频数 ≥ 3

1.3.2 脉象内关联

如表 2-11 所示，脉象内关联结果置信度较高的为无→迟、无→涩等，这些脉象组合常常同时出现，说明有阳虚寒凝或阳虚夹痰；迟→沉、弱→细等则说明这些脉象组合提示里虚寒、气血亏虚之象；涩→弦提示癌痛提示肝病夹痰、夹瘀之痛症，提示虚实夹杂的证型占据相当比例；数→细支持度较高，提示有阴虚火旺因素占据较高。

表 2-11 脉象内关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比	增益
迟	无	6.17	100.00	7.36
涩	无	6.17	100.00	2.70
沉	无	6.17	100.00	2.45
弦	无	6.17	100.00	2.13
沉	迟	13.58	90.91	2.23
细	弱	13.58	72.73	1.28
弦	迟	13.58	72.73	1.55
细	数	20.99	70.59	1.24
涩	代	3.70	66.67	1.80
涩	结	3.70	66.67	1.80
细	紧	3.70	66.67	1.17
细	濡	7.41	66.67	1.17
涩	迟	13.58	63.64	1.72
弦	涩	37.04	63.33	1.35
弦	滑	9.88	62.50	1.33

注：标列置信度>60%，增益>1

1.3.3 脉象组合

脉象组合频数情况如表 2-12 所示，频次较高者为沉、迟，涩、迟、弦，沉、迟、弦或弦、迟、涩等组合，多提示里实证，结果仍说明癌痛多见虚实夹杂之痛症，肝郁气滞之象，里寒症多见；沉、无，沉、缓，细、缓等组合，多提示虚证，说明癌痛存在脾胃虚损症，气血不足之象，或阳虚夹湿症。

表 2-12 脉象组合

双脉	组合	实例	三脉	组合	实例
----	----	----	----	----	----

沉	迟	11	涩	迟、弦	8
迟	无	5	沉	迟、弦	8
涩	无	5	弦	迟、涩	7
沉	无	5	沉	迟、涩	7
弦	无	5			
沉	缓	4			
细	缓	4			

注：标列频数 ≥ 7

1.4 症—舌—脉系统聚类分析

中医临床诊治疾病强调四诊合参，即症状、气色、舌脉的互参。故选取频次较高的四诊信息，包括症状、舌、脉等共 54 个数据指标输入 Statistics 软件进行系统聚类分析，对有意义的四诊信息组合进行探索。结果按照树状图表 2-13 所示，可将其分为七大类，详述于下。

第一大类：盗汗、五心烦热、少苔、质红、数、潮热、腰膝酸软、耳鸣、耳聋、头晕、目眩、细、隐痛、失眠、面色少华、形体消瘦；

第二大类：便秘、心烦、口干咽燥、胸闷；

第三大类：纳呆、腹胀、大便溏泄、神疲乏力；

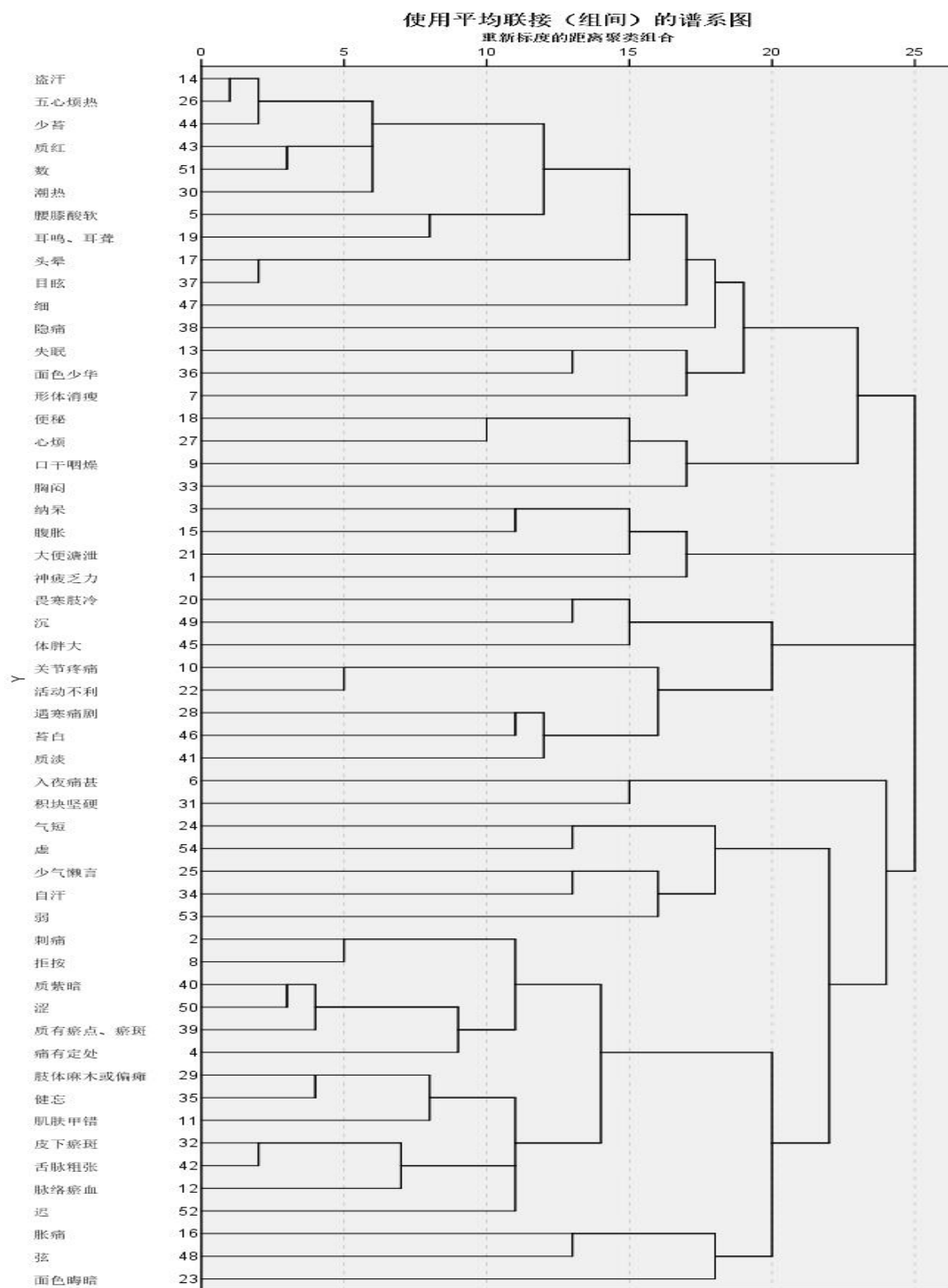
第四大类：入夜痛甚、积块坚硬；

第五大类：畏寒肢冷、沉、关节疼痛、活动不利、遇寒痛剧、苔白、质淡；

第六大类：少气懒言、自汗、气短；

第七大类：肢体麻木或偏瘫、健忘、肌肤甲错、脉络瘀血、皮下瘀斑、迟、刺痛、拒按、质紫暗、涩、质有瘀点、瘀斑、痛有定处、胀痛、弦、面色晦暗。

表 2-13 症—舌—脉系统聚类



第一大类：此类为肝肾阴虚型的症状特点。潮热盗汗、五心烦热是典型的阴虚发热，腰膝酸软、耳鸣、耳聋则说明癌痛患者的阴虚多已损及肾阴，头晕、目眩是肝阴虚阳亢的表现。该类癌痛以隐痛为主要特点。

第二大类：此类为阳明实证，实热内结，胃肠气滞，腑气不通，故大便不通；胃肠燥热上扰心神所致心烦、胸闷；热盛伤津见口干咽燥。考虑到癌痛患者长期服用阿片类止痛药可伴发便秘，故此类型临床较常见。

第三大类：此类为脾失运化，脾气虚损型的症状特点。脾失运化则纳呆、腹胀、大便溏泄，脾气虚则见神疲乏力。

第四大类：此类为癌痛血瘀证，常伴有入夜痛甚、积块坚硬症状。

第五大类：此类为阳虚寒凝证的症状特点。关节疼痛、畏寒肢冷、遇寒痛剧是阳虚肢体无以温养的表现，质淡、苔白、脉沉是里寒证的表现，故而判断此类症状为阳虚寒凝证。这种四肢关节疼痛往往表现为冷痛，温敷可缓解。

第六大类：此类为气虚证的典型表现，此类癌痛可能以空痛、隐痛为主。

第七大类：此类为血瘀证的典型症状组合，此证属虚实夹杂，血瘀日久则血行不畅，经络瘀滞，不通则痛见，肢体麻木或偏瘫，肌肤甲错、脉络瘀血、皮下瘀斑，质紫暗、质有瘀点、瘀斑，面色晦暗等血瘀症状。入夜痛甚反应了夜间气机运行减慢，致使血瘀更加严重，故而此类疼痛以刺痛，拒按，痛有定处，入夜痛甚为特点。

结合聚类结果，得到癌痛的六个基本证型，即肝肾阴虚型、阳明实证型、脾气虚型，血瘀型，阳虚寒凝型、气虚型。提示癌痛患者虚实夹杂，常因虚致瘀，且癌痛与气血、阴阳关系密切。尤其是气血之间相辅相成、相互制约的关系，很大程度上影响了癌痛的形成。

1.5 症—舌—脉因子分析

1.5.1 指标筛选

系统聚类分析的优点是将研究指标按类分析，从而将一些符合临床实际、容易同时出现的四诊信息聚为一类，以便将四诊信息组合归纳分型。但系统聚类分析的缺点也很明显，即聚于一大类的研究指标不能同时聚于另一大类。故将上述 54 个症—舌—脉信息输入 Statistics 软件进行因子分析，降低维度、消除共性线，和系统聚类结果互相补充。

1.5.2 指标筛选

KOM 和 Bartlett 球形检验如表 2-14 示，进行因子分析之前，需要对研究指标进行 KOM 和 Bartlett 球形检验，其中 KOM 检验变量间偏向相关性，Bartlett 球形检验各变量

间是否独立。经检验，得 KOM 值=0.581（>0.5），Bartlett 球形检验 P 值=0.000<0.01，符合因子分析前提条件。

表 2-14

KMO 和巴特利特检验		
KMO 取样适切性量数。		.581
巴特利特球形度 检验	近似卡方	2779.672
	自由度	1225
	显著性	.000

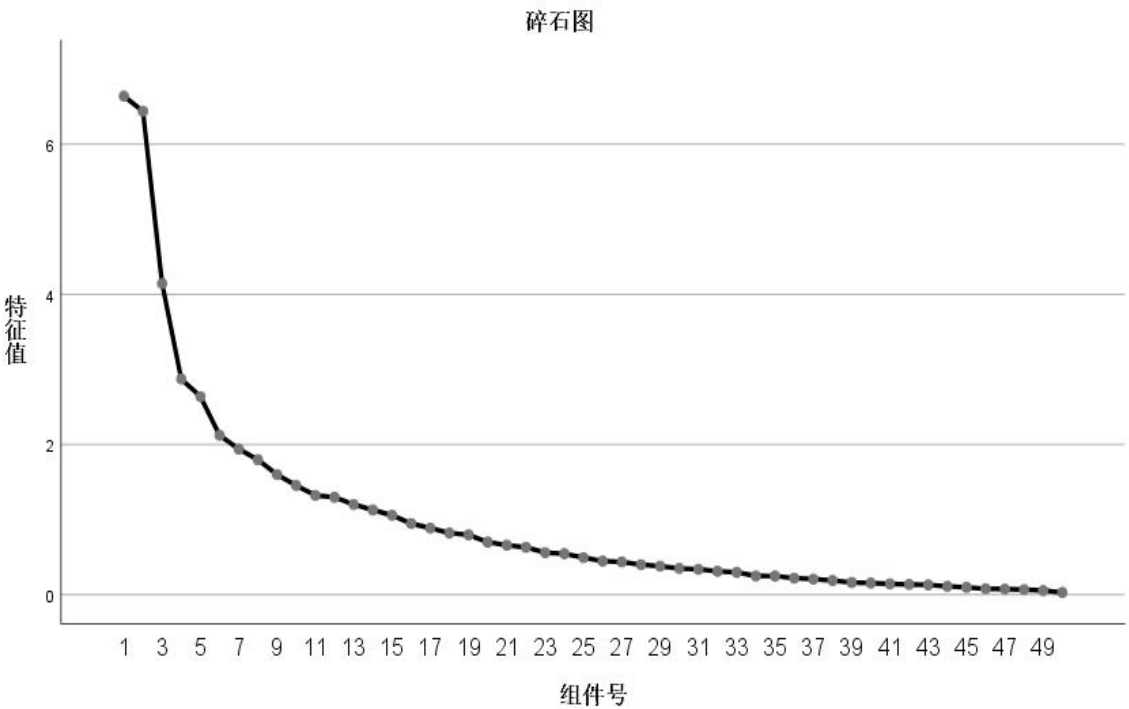
1.5.3 指标筛选

公因子提取使用 Statistics 软件进行因子分析，采用主成分分析法，选取成分特征根 > 1 作为条件保留主成分。最终共获得 15 个公因子并进行旋转，取各公因子内载荷矩阵绝对值>0.4 的指标作为最后结果。

表 2-15 主成分特征根，方差率与累及贡献率

编号	总计	方差百分比	累积%
1	6.64	13.28	13.28
2	6.44	12.88	26.15
3	4.14	8.29	34.44
4	2.87	5.74	40.19
5	2.64	5.28	45.46
6	2.12	4.25	49.71
7	1.94	3.88	53.59
8	1.80	3.59	57.18
9	1.60	3.20	60.38
10	1.45	2.91	63.29
11	1.32	2.64	65.93
12	1.30	2.60	68.53
13	1.20	2.40	70.93
14	1.13	2.26	73.18
15	1.06	2.12	75.30

图表 2-16 症—舌—脉因子分析特征根碎石图



特征根碎石图能够反应各公因子的重要程度，图线坡度越陡峭，特征值越大，涵盖的信息越明显，故仅选取前 15 个特征值大于 1 的公因子进行讨论，如表 2-17 所示。

表 2-17 经旋转后的因子载荷矩阵

	成分														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
少苔	0.837														
五心烦热	0.821														
盗汗	0.818														
数	0.794														
质红	0.775														
潮热	0.76														
耳鸣、耳聋	0.557														
口干咽燥	0.463			-0.408											
形体消瘦															
肢体麻木或偏瘫		0.812													

健忘	0.764		
皮下瘀斑	0.728		
肌肤甲错	0.659		
迟	0.65		
脉络瘀血	0.523		
拒按	0.452	0.407	
质紫暗	0.815		
涩	0.808		
质有瘀点、瘀斑	0.749		
痛有定处	0.568		
入夜痛甚			
关节疼痛		0.82	
活动不利		0.779	
腰膝酸软		0.542	
面色晦暗		0.705	
刺痛		0.565	
腹胀		0.777	
纳呆		0.725	
大便溏泄		0.542	
神疲乏力		0.504	0.42
便秘		-0.744	
心烦		-0.676	
遇寒痛剧			0.818
质淡			0.609
苔白	0.441		0.501
细			0.432
目眩			0.805
头晕	0.41		0.783

自汗	0.758	
气短	0.734	
失眠	0.765	
面色少华	0.494	
弦	0.738	
胀痛	0.597	
畏寒肢冷		0.829
沉		0.503
积块坚硬		0.856
隐痛		0.722
少气懒言		0.451
胸闷	0.415	-0.432

如表 3-14 所示，对矩阵中载荷值 >0.4 的指标进行提取，并按载荷值大小进行排列，得：

公因子 1：少苔、五心烦热、盗汗、数、质红、潮热、耳鸣、耳聋、口干咽燥、头晕；

公因子 2：肢体麻木或偏瘫、健忘、皮下瘀斑、肌肤甲错、迟、脉络瘀血、拒按；

公因子 3：质紫暗、涩、质有瘀点、瘀斑、痛有定处；

公因子 4：关节疼痛、活动不利、腰膝酸软、口干咽燥、苔白

公因子 5：面色晦暗、刺痛、拒按

公因子 6：腹胀、纳呆、大便溏泄、神疲乏力；

公因子 7：便秘、心烦；

公因子 8：遇寒痛剧、质淡、苔白、细；

公因子 9：目眩、头晕

公因子 10：自汗、神疲乏力、气短；

公因子 11：失眠、面色少华；

公因子 12：弦、胀痛、胸闷；

公因子 13：畏寒肢冷、沉；

公因子 14：积块坚硬；

公因子 15：隐痛、少气懒言、胸闷

公因子结果显示：公因子 1、公因子 4 反应肝肾阴虚；公因子 2、公因子 3、公因子 5 主要反应血瘀证；公因子 6 反应脾虚不运；公因子 7 反应可能存在阳明腑实型；公因子 8 反应阳虚内寒证；公因子 10 反应、公因子 15，此类反应气虚型，公因子 11，此类反应血虚型，以隐痛为主；公因子 12 反应肝郁气滞，伴有胀痛、胀闷等症状；公因子 13 反应有里寒证。公因子 9、公因子 14，此类因只有单一症状，不纳入研究。

综合上述因子分析结果，得到 15 个公因子后，剔除 2 个没有症状只有单一症状的公因子后，最终获得 13 个公因子。将其按八纲辨证总结归纳后可得：肝肾阴虚的隐痛、关节疼痛；脾虚不运型；气虚型的隐痛，血瘀型的拒按、痛有定处、入夜痛甚、刺痛；肝郁气滞的胀痛、胀闷；阳虚里寒的遇寒痛剧；阳明腑实的便秘。这八大类与系统聚类分析的结果较为吻合，可认为癌痛分为实证可分为血瘀型、肝郁气滞型，阳明腑实型；虚证可分为：脾气虚损型、血虚型、肝肾阴虚型、气虚型；虚实夹杂分为：阳虚寒凝型。

1.6 病机文献数据结果

1.6.1 病机频次

如表 2-18 所示，癌痛病机中较常出现的如气滞血瘀、血行不畅、肾精亏虚、痰瘀互结、气虚血瘀、阳气不足、肝肾阴虚、脾气虚损等这些基本可以与前文的四诊信息结果相印证。

表 2-18 病机分布

序号	病机	频次	频率	序号	病机	频次	频率
1	气滞血瘀	49	0.2970	13	气血两虚	7	0.0424
2	血行不畅	30	0.1818	14	脾气虚损	6	0.0364
3	肾精亏虚	25	0.1515	15	肾阳不足	6	0.0364
4	痰瘀互结	24	0.1455	16	痰浊阻滞	6	0.0364
5	气虚血瘀	13	0.0788	17	肾阴亏虚	5	0.0303
6	正气内虚	12	0.0727	18	瘀毒互结	5	0.0303
7	经络瘀阻	11	0.0667	19	肝气郁结	4	0.0242
8	邪毒内侵	11	0.0667	20	脾肾阳虚	4	0.0242
9	阳气不足	11	0.0667	21	气机郁滞	4	0.0242
10	肝肾阴虚	8	0.0485	22	气虚	4	0.0242

11	阴寒内盛	8	0.0485	23	阴虚内热	4	0.0242
12	阴寒凝滞	8	0.0485				

注：标列频数 ≥ 4 。

1.6.2 病位频次

将病机拆解为病位与病理因素，例如肝肾阴虚拆解为病位肝、肾，病理因素气滞、气虚；脾胃虚弱拆解为病位脾、胃，病理性质虚。结果如表 2-19 所示，可见研究文献中病位以肾、肝、脾、经络、肺。

表 2-19 病位分布

序号	病位	频次	频率	序号	病位	频次	频率
1	肾	51	0.4146	8	脑	2	0.0163
2	肝	38	0.3089	9	食管	2	0.0163
3	脾	23	0.1870	10	心	2	0.0163
4	经络	19	0.1545	11	大肠	2	0.0163
5	肺	16	0.1301	12	冲脉	1	0.0081
6	胃	7	0.0569	13	胆	1	0.0081
7	络	6	0.0488	14	任脉	1	0.0081

注：标列频数 ≥ 1

1.6.3 病理性质频次

如表 2-20 所示，研究癌痛文献中实性病理因素以血瘀、气滞、瘀、痰、毒、寒为主。另外，虚损占比也很大，精亏、阳虚、阴虚、正虚，反映了癌痛作为慢性病寒热虚实错杂的特点。

表 2-20 病理性质分布

序号	病理因素	频次	频率	序号	病理因素	频次	频率
1	血瘀	90	0.5455	10	正虚	12	0.0727
2	气滞	59	0.3576	11	寒	10	0.0606
3	瘀	36	0.2182	12	寒凝	9	0.0545
4	气虚	35	0.2121	13	湿	8	0.0485
5	痰	35	0.2121	14	血虚	7	0.0424
6	毒	25	0.1515	15	热	6	0.0364

7	精亏	25	0.1515	16	浊	6	0.0364
8	阳虚	22	0.1333	17	虚热	4	0.0242
9	阴虚	20	0.1212				

注：标列频数 ≥ 4

1.7 癌痛方药数据结果

1.7.1 中药频次统计

如表 2-21 所示，癌痛高频药物可分为补气类：甘草、黄芪、白术、党参、炙甘草、太子参；补血类：当归、白芍；补阳类：附子、菟丝子；活血化瘀类：延胡索、川芎、桃仁、红花、五灵脂、郁金、没药、乳香、丹参、牛膝；理气类：陈皮、香附、枳壳、川楝子、木香、枳实；利水消肿：茯苓、薏苡仁；平肝熄风-息风止痉类：蜈蚣、全蝎、地龙；清热解毒类：白花蛇舌草、半枝莲、大黄；清热凉血：赤芍、地黄；止血药-化瘀止血类：三七、蒲黄。

表 2-21 中药分布

序号	药物	频次	频率	序号	药物	频次	频率
1	延胡索	95	0.4822	22	郁金	30	0.1523
2	甘草	81	0.4112	23	蜈蚣	28	0.1421
3	当归	78	0.3959	24	半夏	27	0.1371
4	黄芪	70	0.3553	25	没药	27	0.1371
5	白芍	61	0.3096	26	全蝎	27	0.1371
6	白术	60	0.3046	27	乳香	26	0.1320
7	柴胡	57	0.2893	28	地黄	25	0.1269
8	川芎	57	0.2893	29	丹参	24	0.1218
9	茯苓	57	0.2893	30	半枝莲	22	0.1117
10	党参	55	0.2792	31	大黄	22	0.1117
11	桃仁	50	0.2538	32	牛膝	22	0.1117
12	赤芍	45	0.2284	33	川楝子	21	0.1066
13	红花	40	0.2030	34	附子	18	0.0914
14	陈皮	39	0.1980	35	木香	17	0.0863
15	莪术	36	0.1827	36	地龙	16	0.0812

16	白花蛇舌草	32	0.1624	37	薏苡仁	16	0.0812
17	三七	32	0.1624	38	蒲黄	14	0.0711
18	香附	32	0.1624	39	太子参	14	0.0711
19	炙甘草	32	0.1624	40	菟丝子	14	0.0711
20	五灵脂	31	0.1574	41	枳实	14	0.0711
21	枳壳	31	0.1574				

注：标列频数 ≥ 14

1.7.2 方药关联规律分析

如表 2-22 所示，前项设置为 1 项，选取置信度 65% 以上结果进行统计药物 degree 值，药物每在前项或后项出现一次则统计频次加 1，排名前七的是延胡索（degree 值=14）、桔梗（degree 值=10）、当归（degree 值=8）、红花（degree 值=7）、赤芍（degree 值=6）、牛膝（degree 值=6）、桃仁（degree 值=6），说明这 7 味药在癌痛处方中容易与其他药物产生强关联，处于关联分析的核心位置。从关联分析中，可以发现一些重要药对，如桃仁、红花；莪术、三棱；没药、乳香；五灵脂、蒲黄；延胡索、香附；柴胡、枳实；白术、茯苓；白术、党参；蜈蚣、全蝎等。

表 2-22 药对之间关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比	增益
桃仁	红花	20.30	92.50	3.64
延胡索	乌药	6.60	92.31	1.91
莪术	三棱	6.09	91.67	5.02
当归	牛膝	11.17	90.91	2.30
牛膝	桔梗	5.08	90.00	8.06
枳壳	桔梗	5.08	90.00	5.72
桃仁	桔梗	5.08	90.00	3.55
柴胡	桔梗	5.08	90.00	3.11
川芎	桔梗	5.08	90.00	3.11
当归	桔梗	5.08	90.00	2.27
当归	红花	20.30	85.00	2.15
没药	乳香	13.20	84.62	6.17

当归	赤芍	22.84	84.44	2.13
延胡索	木香	8.63	82.35	1.71
延胡索	仙鹤草	5.58	81.82	1.70
乳香	没药	13.71	81.48	6.17
地黄	桔梗	5.08	80.00	6.30
红花	桔梗	5.08	80.00	3.94
赤芍	桔梗	5.08	80.00	3.50
五灵脂	蒲黄	7.11	78.57	4.99
延胡索	蒲黄	7.11	78.57	1.63
延胡索	菟丝子	7.11	78.57	1.63
当归	桃仁	25.38	78.00	1.97
川芎	牛膝	11.17	77.27	2.67
赤芍	乌药	6.60	76.92	3.37
延胡索	郁金	15.23	76.67	1.59
延胡索	丹参	12.18	75.00	1.56
川芎	红花	20.30	75.00	2.59
红花	桃仁	25.38	74.00	3.64
川芎	赤芍	22.84	73.33	2.53
延胡索	瓜蒌	5.58	72.73	1.51
赤芍	牛膝	11.17	72.73	3.18
甘草	牛膝	11.17	72.73	1.77
当归	地黄	12.69	72.00	1.82
柴胡	枳实	7.11	71.43	2.47
延胡索	川楝子	10.66	71.43	1.48
延胡索	五灵脂	15.74	70.97	1.47
白术	茯苓	28.93	70.18	2.30
白芍	细辛	5.08	70.00	2.26
黄芪	川乌	5.08	70.00	1.97
赤芍	红花	20.30	70.00	3.06

甘草	红花	20.30	70.00	1.70
当归	乌药	6.60	69.23	1.75
白术	党参	27.92	69.09	2.27
黄芪	地龙	8.12	68.75	1.93
延胡索	三七	16.24	68.75	1.43
黄芪	白术	30.46	68.33	1.92
桃仁	牛膝	11.17	68.18	2.69
当归	牡丹皮	6.09	66.67	1.68
黄芪	三棱	6.09	66.67	1.88
延胡索	没药	13.71	66.67	1.38
蜈蚣	全蝎	13.71	66.67	4.69
茯苓	白术	30.46	66.67	2.30
甘草	桃仁	25.38	66.00	1.61
延胡索	香附	16.24	65.63	1.36
延胡索	乳香	13.20	65.38	1.36

注：标列置信度 $\geq 65\%$ ，增益 > 1

表 2-23 所示，前项设置为 2 项进行角药关联统计分析，可以看到前项中药组合多与后项桃仁、红花、当归、赤芍、延胡索、地黄、甘草、陈皮、白术、黄芪等十味中药产生关联，从关联分析中，可以发现以桃仁、红花、当归、川芎等四味活血化瘀类基础方，如桃红四物汤、血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤、身痛逐瘀汤等应用于血瘀型癌痛，另外，发现以四君子汤为基础健脾补气方，如六君子汤、香砂六君子汤等应用于虚性癌痛。

表 2-23 前项设置为 2 角药之间关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比	增益
桃仁	枳壳、红花	8.63	100	3.94
红花	五灵脂、桃仁	6.6	100	4.93
桃仁	五灵脂、红花	6.6	100	3.94
延胡索	乌药、赤芍	5.08	100	2.07
当归	牛膝、柴胡	7.11	100	2.53
桃仁	红花、柴胡	9.64	100	3.94

当归	地黄、桃仁	6.6	100	2.53
桃仁	地黄、红花	6.09	100	3.94
陈皮	半夏、甘草	5.08	100	5.05
桃仁	红花、当归	17.26	97.06	3.82
桃仁	枳壳、当归	8.63	94.12	3.71
没药	乳香、延胡索	8.63	94.12	6.87
当归	牛膝、赤芍	8.12	93.75	2.37
白术	陈皮、党参	8.12	93.75	3.08
红花	牛膝、桃仁	7.61	93.33	4.6
红花	赤芍、桃仁	14.72	93.1	4.59
当归	牛膝、红花	7.11	92.86	2.35
乳香	没药、黄芪	7.11	92.86	7.04
当归	红花、赤芍	14.21	92.86	2.35
白术	茯苓、黄芪	13.2	92.31	3.03
红花	地黄、桃仁	6.6	92.31	4.55
当归	地黄、赤芍	6.09	91.67	2.32
红花	五灵脂、赤芍	5.58	90.91	4.48
桃仁	牛膝、地黄	5.58	90.91	3.58
当归	地黄、川芎	5.58	90.91	2.3
白术	半夏、党参	5.58	90.91	2.98
当归	赤芍、柴胡	10.66	90.48	2.29
红花	桃仁、川芎	15.74	90.32	4.45
甘草	五灵脂、香附	5.08	90	2.19
全蝎	蜈蚣、黄芪	5.08	90	6.57
地黄	牛膝、枳壳	5.08	90	7.09
赤芍	牛膝、枳壳	5.08	90	3.94
桃仁	红花、延胡索	10.15	90	3.55
当归	地黄、柴胡	5.08	90	2.27
黄芪	丹参、茯苓	5.08	90	2.53

白术	丹参、茯苓	5.08	90	2.96
黄芪	丹参、党参	5.08	90	2.53
黄芪	半枝莲、白术	5.08	90	2.53
白术	半夏、甘草	5.08	90	2.96

注：标列置信度 $\geq 90\%$ ，增益 > 1

1.7.3 中药组合

为了进一步探索常见多味药物组合情况，对研究文献中角药组合到五味药组合进行统计，结果见表 2-24 至表 2-26。

表 2-24 角药组合

序号	后项	前项	实例	序号	后项	前项	实例
1	桃仁	红花、当归	34	11	桃仁	红花、延胡索	20
2	当归	桃仁、甘草	33	12	桃仁	红花、柴胡	19
3	红花	桃仁、川芎	31	13	桃仁	枳壳、红花	17
4	红花	赤芍、桃仁	29	14	没药	乳香、延胡索	17
5	当归	赤芍、桃仁	29	15	桃仁	枳壳、赤芍	17
6	桃仁	红花、甘草	28	16	黄芪	莪术、白术	17
7	当归	赤芍、甘草	26	17	当归	牛膝、赤芍	16
8	白术	茯苓、黄芪	26	18	当归	牛膝、甘草	16
9	黄芪	白术、当归	21	19	白术	陈皮、党参	16
10	当归	赤芍、柴胡	21	20	红花	牛膝、桃仁	15

注：标列频数 ≥ 15

如表 2-24，常见的角药组合频次排在首位的是桃仁、红花和当归，其余药物组合，红花、桃仁和川芎、桃仁、红花和赤芍均为血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤、桃红四物汤的加减方。第 8 位，白术，茯苓和黄芪，第 19 位，白术、陈皮和党参，当为六君子汤的拆方显示。

表 2-25 四味中药组合

序号	后项	前项	实例
1	当归	红花、桃仁、川芎	28
2	当归	红花、赤芍、桃仁	27

3	红花	赤芍、桃仁、当归	27
4	红花	桃仁、川芎、当归	27
5	当归	红花、桃仁、甘草	27
6	川芎	赤芍、桃仁、当归	27
7	赤芍	桃仁、川芎、当归	27
8	桃仁	红花、赤芍、当归	26
9	桃仁	红花、川芎、当归	26
10	桃仁	红花、甘草、当归	26
11	当归	赤芍、桃仁、川芎	24
12	红花	赤芍、桃仁、川芎	24
13	红花	川芎、甘草、当归	24
14	当归	赤芍、川芎、延胡索	23
15	赤芍	川芎、当归、延胡索	22

注：标列频数≥22

如表 2-25 所示，常见的四味中药组合频次排名最高的组合均为血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤、桃红四物汤的加减方。从组合 14、15 中可以看出延胡索常常配伍使用以缓解癌痛。

表 2-26 五味中药组合

序号	后项	前项	实例
1	红花	赤芍、桃仁、川芎、当归	23
2	当归	红花、赤芍、桃仁、川芎	22
3	桃仁	红花、赤芍、川芎、当归	22
4	当归	红花、桃仁、川芎、甘草	22
5	桃仁	红花、川芎、甘草、当归	21
6	红花	桃仁、川芎、甘草、当归	21
7	当归	红花、赤芍、桃仁、甘草	20
8	桃仁	红花、赤芍、甘草、当归	20
9	桃仁	红花、赤芍、川芎、甘草	18
10	红花	赤芍、桃仁、川芎、甘草	18

11	当归	红花、赤芍、川芎、甘草	18
12	当归	红花、赤芍、桃仁、延胡索	16
13	桃仁	红花、赤芍、当归、延胡索	16
14	红花	赤芍、桃仁、柴胡、川芎	15
15	当归	红花、赤芍、川芎、延胡索	14

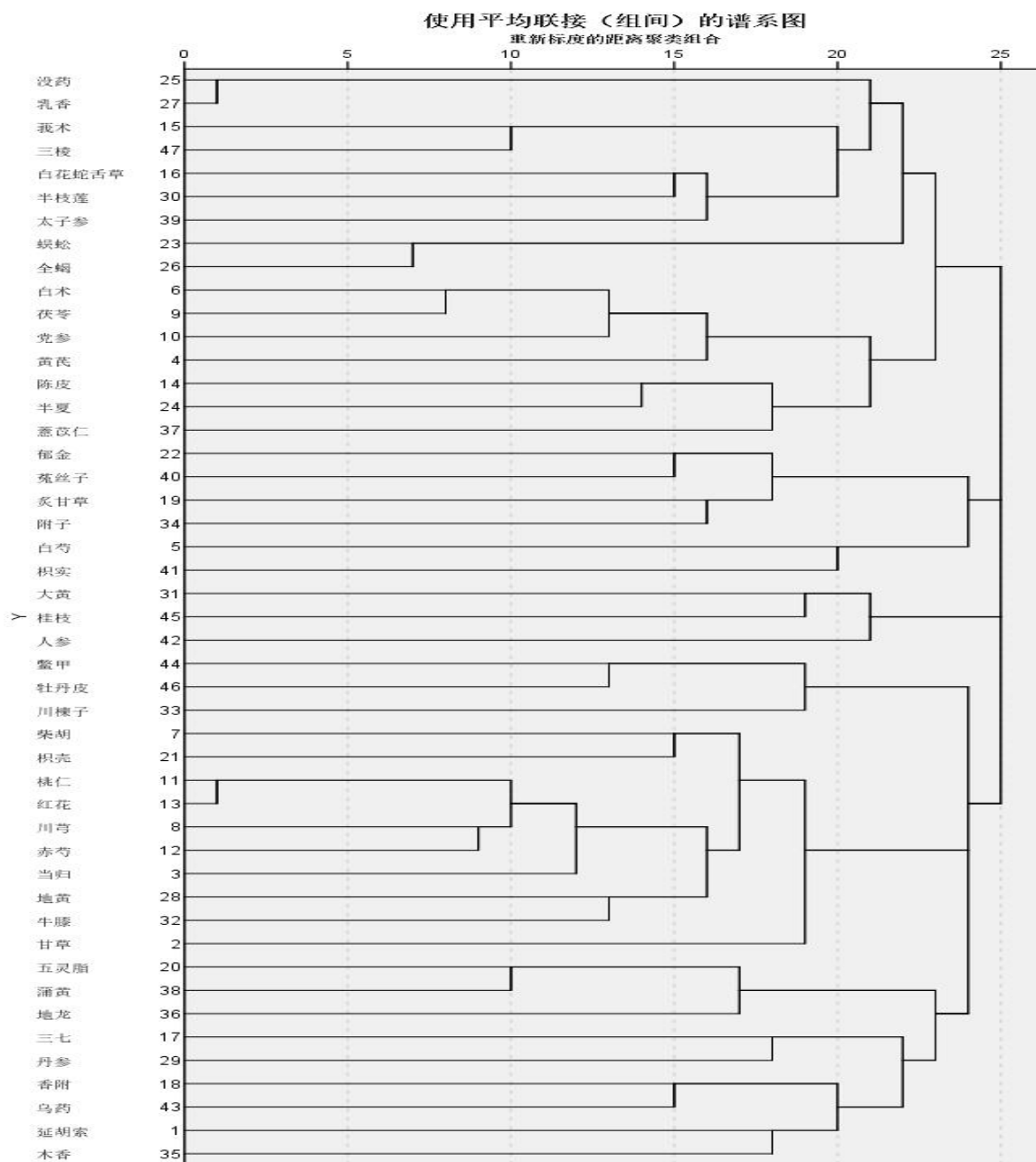
注：标列频数 ≥ 14

如表 2-26 所示，揭示常用五味中药组合组方规律与角药、四味药相似，为血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤、桃红四物汤化裁及芍药甘草汤。

1.8 癌痛中药系统聚类

运用 Statistics 软件对方药频次在 5% 以上的 54 味中药进行系统聚类分析，以探索临床常用方药组合，结果如图 2-27 所示。根据树状图，若将组方分为四个大类，则每类所含药物特征不够明显，将结果分为十个大类、若干小类进行解读比较符合临床实际。

图 2-27 中药系统聚类



聚为十大类结果如下：

第一类：没药、乳香、莪术、三棱、白花蛇舌草、半枝莲、太子参。

此类以活血止痛药桃仁、红花，配伍破血逐瘀药莪术、三棱，有较强的活血之功；白花蛇舌草味苦、性寒，具有清热解毒、消痈散结的功效，半枝莲味辛、性平，功擅清热解毒、消肿止痛，抗癌，两药配伍，相须为用，共奏解毒散结，消肿止痛之功；太子参可益气健脾，生津润肺，该方适用于气虚血瘀型癌痛患者。

第二类：蜈蚣、全蝎。

全蝎、蜈蚣均味辛，性平，有小毒，主归肝经，以息风止痉、解毒散结、通络止痛为主要功效，两药配伍临床可治疗治疗肝癌、癌肿疼痛等

第三类：白术、茯苓、党参、黄芪、陈皮、半夏、薏苡仁。

此类药以益气健脾、理气化痰为治则，主入中焦，健运脾胃。符合癌痛患者常伴脾气虚这一特点。其中党参、白术、茯苓三味药为四君子汤减甘草，是最为经典的益气健脾药组。黄芪补气力强，还能升阳固表，临床常用于气虚患者。陈皮、薏苡仁可理气健脾，化痰消食，调畅癌痛患者脾胃枢机。《灵枢·决气篇》言：“中焦受气取汁，变化而赤是谓血”《素问·五脏生成论》言：“心之合脉也，其主胃也”升降之源，脾胃为升降之枢轴“中气旺则脾升胃降，四象得以轮旋。”“洒陈于六腑而气至，和调于五脏而血生”(李中梓《医宗必读》)。

第四类：郁金、菟丝子、炙甘草、附子。

此类以甘草、附子辛甘化气，以补阳气；菟丝子可补益脾肾、扶阳遗精，配合郁金开窍行气，活血止痛之效，甘草味甘入脾，可缓急止痛，调和诸药。适宜治疗脾肾阳虚、寒凝血瘀腹痛的癌痛患者。

第五类：白芍、枳实。

白芍敛阴养血柔，配以枳实理气解郁，泄热破结，与白芍相配，又能理气和血，使气血调和。

第六类：大黄、桂枝、人参。

此类以桂枝、人参温通阳气，大黄活血祛瘀，适宜治疗阳气虚内有血瘀的癌痛患者。

第七类：鳖甲、牡丹皮、川楝子，该类显示不出特殊规律。

第八类：柴胡、枳壳、桃仁、红花、川芎、赤芍、当归、地黄、牛膝、甘草。

方组合为血府逐瘀汤，瘀血内阻胸部，气机郁滞所致癌痛，活血祛瘀、行气止痛之效。

第九类：五灵脂、蒲黄、地龙。

此方为失笑散加地龙。失笑散主治瘀血停滞证，善治心腹刺痛，少腹急痛等。地龙通经活络，用于痹证及半身不遂。地龙长于通行经络，用于多种原因引起的经络阻滞，血脉不畅，肢节不利之证。

第十类：三七、丹参、香附、乌药、延胡索、木香。

此方为三七、丹参、延胡索为活血化瘀止痛类药物及乌药、延胡索、木香行气止痛类配伍，善治气滞血瘀型癌痛，用于多种原因引起的气机不畅，气滞血瘀，血脉不畅，经络阻滞痛证。

1.9 癌痛药物因子分析

1.9.1 指标筛选

继续将处方用药频次在 5% 以上的 54 味中药进行因子分析，与聚类分析结果互参，以期得到更客观的结论。

1.9.2 KOM 和 Bartlett 球形检验

如表 2-28 示在因子分析前，对变量进行 KOM 和 Bartlett 球形检验，得 KOM 值=0.556 (>0.5)，Bartlett 球形检验 P 值=0.000 <0.01 符合因子分析前提条件。

表 2-28

KMO 和巴特利特检验		
KMO 取样适切性量数。		.556
巴特利特球形度 检验	近似卡方	3204.605
	自由度	1081
	显著性	.000

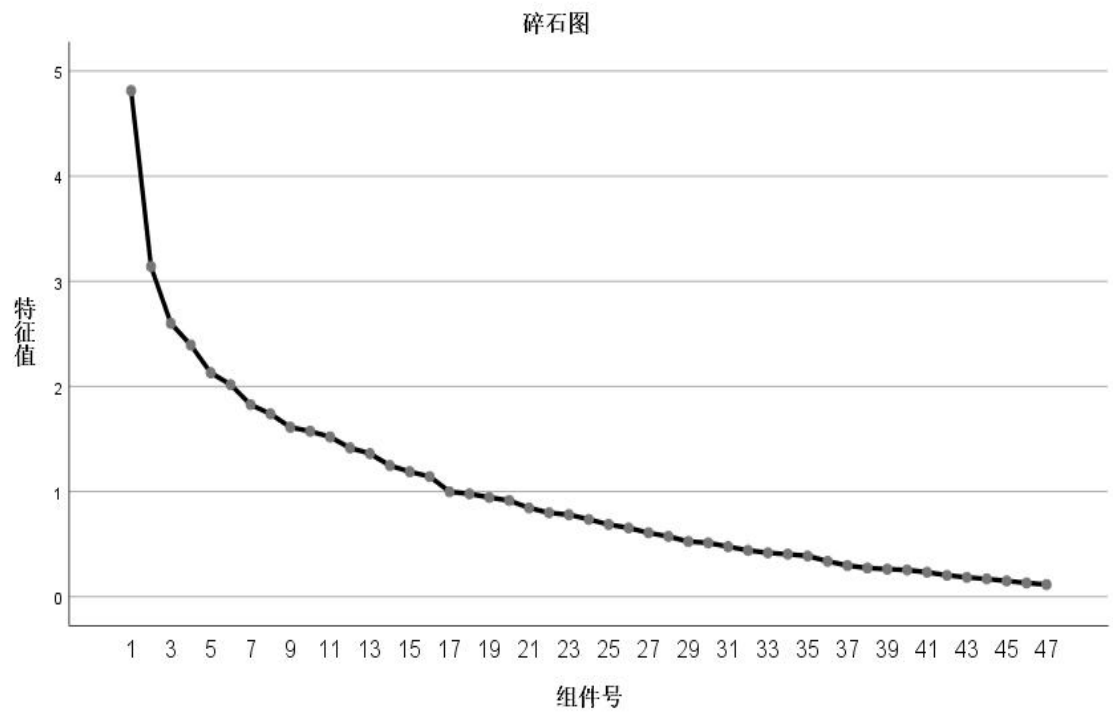
1.9.3 公因子提取

如表 2-29 示使用 Statistics 软件进行因子分析，采用主成分分析法，选取成分特征根 >1 作为条件保留主成分。最终共获得 16 个公因子并进行旋转，取各公因子内载荷矩阵绝对值 >0.4 的指标作为最后结果。

表 2-29 主成分特征根，方差率与累及贡献率

编 号	总计	方差百 分比	累积%	编号	总计	方差百 分比	累积%
1	4.130	8.787	8.787	9	1.784	3.795	43.335
2	2.510	5.340	14.127	10	1.781	3.789	47.125
3	2.121	4.513	18.640	11	1.737	3.697	50.822
4	2.098	4.463	23.103	12	1.688	3.591	54.413
5	1.978	4.209	27.313	13	1.638	3.486	57.899
6	1.975	4.202	31.515	14	1.585	3.373	61.271
7	1.907	4.057	35.572	15	1.510	3.212	64.483
8	1.865	3.968	39.541	16	1.417	3.015	67.498

图 2-30 特征根碎石图



特征根碎石图能够反应各公因子的重要程度，图线坡度越陡峭，特征值越大，涵盖的信息越明显，故仅选取前 16 个特征值大于 1 的公因子进行讨论，如表图 2-30 特征。

表 2-31 经旋转后的因子载荷矩阵

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
红花	0.816															
赤芍	0.791															
桃仁	0.768															
当归	0.714															
川芎	0.641															
牛膝	0.558														0.425	
白术		0.823														
黄芪		0.685														
党参		0.675														
茯苓		0.575														
没药			0.92													
乳香			0.876													

炙甘草	0.693				
菟丝子	0.671				
附子	0.603				
甘草	-0.443				
五灵脂	0.76				
蒲黄	0.716				
地龙	0.617				
太子参	0.759				
薏苡仁	0.536				
半夏	0.507				
三七	0.656				
半枝莲	0.619				
丹参	0.446				
蜈蚣	0.842				
全蝎	0.839				
香附	0.771				
枳壳	0.402	0.573			
陈皮		0.481			
莪术		0.76			
三棱		0.754			
牡丹皮		0.812			
鳖甲		0.695			
木香		0.797			
延胡索		0.541			
乌药					
白芍				0.759	
柴胡				0.486	
郁金	0.448			0.456	

地黄		0.653
川楝子		0.586
大黄		0.782
人参		0.458
桂枝	-0.401	0.456
枳实		0.698
白花蛇舌草		0.583

如 2-31 所示，对矩阵中载荷值 >0.4 的指标进行提取，并按载荷值大小进行排列，得：

公因子 1：红花、赤芍、桃仁、当归、川芎、牛膝、枳壳；

公因子 2：白术、黄芪、党参、茯苓；

公因子 3：没药、乳香；

公因子 4：炙甘草、菟丝子、附子、甘草、郁金；

公因子 5：五灵脂、蒲黄、地龙；

公因子 6：太子参、薏苡仁、半夏；

公因子 7：三七、半枝莲、丹参、桂枝

公因子 8：蜈蚣、全蝎；

公因子 9：香附、枳壳、陈皮；

公因子 10：莪术、三棱；

公因子 11：牡丹皮、鳖甲；

公因子 12：木香、延胡索；

公因子 13：白芍、柴胡、郁金；

公因子 14：地黄、川楝子、牛膝；

公因子 15：大黄、人参、桂枝

公因子 16：枳实、白花蛇舌草。

公因子 1：该类药物主要由柴胡、枳壳、桃仁、红花、川芎、赤芍、当归、地黄、牛膝、甘草，为血府逐瘀汤的组合药物，血府逐瘀汤出自清代王清任《医林改错》，全方气血兼顾、活血化瘀、理气止痛，现代药理研究发现血府逐瘀汤有抗肿瘤的作用；

公因子 2、公因子 6：该类组合白术、党参、黄芪属于补气类药物，三药配伍能增强补气健脾之效，茯苓亦可健脾，常配人参、白术、甘草治疗脾胃虚弱，倦怠乏力，如四君子汤。薏苡仁与茯苓功能相近，常常配伍使用。陈皮、半夏皆有燥湿化痰之效，陈皮还具有理气健脾的功效，配伍党参、白术可治疗因脾虚失运致痰湿者，如六君子汤；与半夏、茯苓配伍可增强其祛痰湿之功，如二陈汤。该类药物主要以补气健脾类药物配伍燥湿化痰类药物，脾为后天之本，气血生化之源，正如李东垣在《脾胃论·脾胃虚实传变论》中阐述：“脾胃之气既伤，而元气亦不能充，而诸病之所由生也”，若脾胃气衰，损伤人体先天之气，脏腑功能失调，容易发生疾病。脾主运化，若脾胃虚弱，则水湿运化失调，易生痰化湿，进而阻滞气机，因此，该类药物适用于脾气虚弱，运化失调患者。

公因子 3：该组合乳香、没药都属于理气药，常常作为相须药对配伍使用，乳香性温，味辛，偏于入气分而长于调气，止痛力强；没药性平，味辛、苦，偏于入气分而长于破瘀，将乳香-没药配伍使用可以增强活血止痛之效。研究发现乳香-没药药对与清热解毒药物配伍时，还具有抗肿瘤的作用，例如与牛黄、麝香配伍使用已经应用于肝癌、肺癌、乳腺癌等癌症的治疗。

公因子 4：该组合主要由炙甘草、菟丝子、附子、甘草、郁金组成。郁金具有活血止痛、行气解郁之效，菟丝子是补阳药，具有补肾益精之效，附子能够上助心阳、中补脾阳、下补肾阳，被誉为“回阳救逆第一品药”，甘草性温，可益气补中。菟丝子、炙甘草、附子三药可补脾肾之阳，配伍郁金活血止痛，可用于治疗脾肾阳虚、寒凝阻滞之痛证。

公因子 5：该组合主要为五灵脂、蒲黄、地龙三味药，五灵脂和蒲黄组成失笑散，功在活血祛瘀，散结止痛，配伍地龙，取其通经活络之功，共奏通经活络止痛之效。

公因子 7 显示不出特殊规律

公因子 8：该组合药对蜈蚣-全蝎。均属于通络破血类药物，全蝎有着悠久的药用历史，味辛、平、有毒，具息风镇痉、通络止痛、攻毒散结之功效，除用于治疗风湿、癫痫、中风等疾病外，还可用于治疗慢性疼痛等症状，且现代药理研究发现全蝎具有镇痛、抗炎、抗肿瘤的功效。蜈蚣性辛，温，具有息风镇痉、通络止痛、攻毒散结的功效，目前，在临床上多用于癌症的治疗，研究发现蜈蚣可能通过抑制血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、调节免疫等途径起到抑瘤作用。二者同用增强通络止痛之效。

公因子 9：该组合为香附、枳壳、陈皮，三者均为理气药。香附辛甘平如肝脾，可疏肝解郁，理气止痛，枳壳、陈皮辛温入脾，均可燥湿健脾理气。

公因子 10：该组合为莪术-三棱药对。莪术，其味辛、苦、性温，始载于《药性论》，具有行气破血、消积止痛等功效，临床用于癥瘕积聚、瘀血闭经、食积腹痛等证。三棱辛、苦、平，归肝、脾经，具有破血行气、消积止痛的功效，莪术所治病证基本与三棱相似，三棱偏于破血，莪术偏于破气，莪术和三棱常相须为用能够加强破血行气之效。

公因子 11：该组合为牡丹皮、鳖甲药对。鳖甲味咸，长于软坚散结，用于治疗癥瘕积聚，常与活血化瘀类药物配伍，如与牡丹皮辛行苦泻，有活血祛瘀止痛之效，

公因子 12：该组合为木香、延胡索药对。木香可行气止痛，适用于因各种原因导致的气机不畅所引起的痛证，延胡索味辛散温通，具有活血行气止痛的功效，历来被认为是止痛要药，现代药理研究也发现延胡索具有镇痛、镇静、抗肿瘤等作用。两者配伍可行气化瘀，活血止痛之效。

公因子 13：该组合为白芍、柴胡、郁金。三者均入肝经，白芍养血敛阴，柔肝止痛，柴胡、郁金两者均可疏肝解郁，行气止痛。三围药配伍可用于气滞血瘀型癌痛，即可疏肝解郁，化瘀止痛。

公因子 14：该组合为地黄、川楝子、牛膝显示不出特殊规律。

公因子 15：该组合类药物主要是大黄、桂枝、人参，大黄具有较好的活血逐瘀的功效，既可祛瘀血、又可清瘀热，是治疗瘀血证的常用药物。桂枝具有温通经脉、助阳化气的功效，人参能够大补元气，与解表药桂枝、攻下药大黄同用，可治疗正虚邪实之证。

公因子 16：该组合显示不出特殊规律。

2 整体文献集外数据

2.1 典型症状与用药关联分析

选择癌痛常见临床症状与方药进行关联分析，结果如表 2-32 显示，癌痛常见临床症状与延胡索、菟丝子、桃仁、熟地黄、红花、骨碎补、附子、当归、川芎、柴胡、补骨脂、白术、白花蛇舌草等关系较为密切；其中得肢体困重、下肢浮肿、得温痛减与附子相关度高，说明阳虚有寒时常常用到附子；胀痛、胸闷、胁痛、腕痞胀与柴胡相关度高，说明肝郁气滞、气机不畅时常常用到柴胡；入夜痛甚、面色晦暗、得温痛减等与延胡索相关度高，说明血瘀阳虚时，常常会用到延胡索；肢体痿软无力、腕痞胀、痛剧、入夜痛甚、气短、面色晦暗、拒按、积块固定不移等与当归相关度高，说明当出现气虚、血瘀等症状时常常用到当归；自汗、少气懒言、气短等与白术相关度高，说明有气虚时会常常用到白术；肢体困重、下肢浮肿、得温痛减等与菟丝子相关度高，说明阳虚有寒症状时，用到菟丝子；五心烦热、耳鸣、耳聋、潮热与熟地有关，说明出现肾阴虚内热

时常常用到熟地；面色萎黄、精神萎靡、肢体痿软无力、痛剧、胁胀、面色黧黑、面色晦暗与当归相关度高，说明血虚有瘀时会用到当归；肢体困重、遇寒痛剧、下肢浮肿、少气懒言、大便溏泄等党参相关度高，说明脾阳虚时用到党参；肢体麻木或偏瘫与白花蛇舌草相关度高，说明由风、湿、热等外邪引起癌痛伴肢体麻木或偏瘫的“痹”证，伴有伸屈不利，甚或关节肿大灼热等表现时常用到白花蛇舌草。值得一提的是自汗、胸闷、痛有定处、痛剧、少气懒言、气短、面色少华、冷痛、拒按等与甘草密切相关。《神农本草经》记载：“甘草主五脏六腑寒热邪气，坚筋骨，长肌肉，倍力，金创，解毒。”甘草作为益气 and 中药临床应用颇多，常在处方中处于使药，有调和诸药的作用。

表 2-32 症状与中药关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比	增益
枳壳	胸闷	9.57	88.89	3.48
延胡索	胀痛	17.02	62.5	1.78
延胡索	入夜痛甚	26.6	64	1.82
延胡索	面色晦暗	10.64	60	1.71
延胡索	得温痛减	6.38	66.67	1.9
仙鹤草	得温痛减	6.38	66.67	8.95
菟丝子	肢体困重	6.38	66.67	7.83
菟丝子	下肢浮肿	6.38	66.67	7.83
菟丝子	得温痛减	6.38	66.67	7.83
桃仁	脘痞胀	6.38	83.33	3.13
桃仁	痛剧	6.38	66.67	2.51
桃仁	面色晦暗	10.64	60	2.26
熟地黄	五心烦热	10.64	60	2.45
熟地黄	耳鸣、耳聋	12.77	66.67	2.72
熟地黄	潮热	9.57	66.67	2.72
全蝎	冷痛	6.38	66.67	3.92
牛膝	肢体痿软无力	6.38	66.67	3.13
牡丹皮	潮热	9.57	66.67	6.27
麻黄	冷痛	6.38	66.67	10.44

鹿茸	冷痛	6.38	66.67	6.96
黄芪	少气懒言	10.64	70	2.99
红花	脘痞胀	6.38	66.67	3.13
红花	痛剧	6.38	66.67	3.13
骨碎补	肢体痿软无力	6.38	66.67	3.48
骨碎补	健忘	8.51	62.5	3.26
骨碎补	耳鸣、耳聋	12.77	66.67	3.48
甘草	自汗	9.57	66.67	1.36
甘草	胸闷	9.57	66.67	1.36
甘草	痛有定处	31.91	66.67	1.36
甘草	痛剧	6.38	83.33	1.7
甘草	少气懒言	10.64	80	1.63
甘草	气短	10.64	80	1.63
甘草	面色少华	8.51	62.5	1.28
甘草	冷痛	6.38	83.33	1.7
甘草	拒按	21.28	65	1.33
附子	肢体困重	6.38	66.67	5.22
附子	下肢浮肿	6.38	66.67	5.22
附子	得温痛减	6.38	83.33	6.53
茯苓	少气懒言	10.64	60	2.56
茯苓	健忘	8.51	62.5	2.67
党参	肢体困重	6.38	83.33	3.01
党参	遇寒痛剧	10.64	70	2.53
党参	下肢浮肿	6.38	83.33	3.01
党参	少气懒言	10.64	60	2.17
党参	大便溏泄	12.77	66.67	2.41
当归	肢体痿软无力	6.38	83.33	1.87
当归	痛剧	6.38	83.33	1.87
当归	入夜痛甚	26.6	64	1.43

当归	气短	10.64	60	1.34
当归	面色晦暗	10.64	80	1.79
当归	拒按	21.28	60	1.34
当归	积块固定不移	7.45	71.43	1.6
川芎	胸闷	9.57	66.67	2.41
柴胡	胀痛	17.02	68.75	2.49
柴胡	胸闷	9.57	66.67	2.41
柴胡	胁痛	7.45	71.43	2.58
柴胡	脘痞胀	6.38	66.67	2.41
补骨脂	肢体痿软无力	6.38	66.67	5.22
白术	自汗	9.57	66.67	2.41
白术	少气懒言	10.64	70	2.53
白术	气短	10.64	60	2.17
白芥子	冷痛	6.38	66.67	7.83
白花蛇舌草	肢体麻木或偏瘫	10.64	60	3.53

注：标列置信度 $\geq 60\%$ ，增益 >1

2.2 常见病机、病理因素与方药关联结果

2.2.1 病理因素与用药关联分析

将重点病理因素与药物进行关联分析，结果如表 2-33 所示：浊与补骨脂、炙甘草、骨碎补等相关；正虚主要与黄芪、当归、川芎、甘草相关，其中当归、川芎补血活血，黄芪、甘草益气健脾；血虚与白芍、甘草、党参、黄芪、白术相关，白芍养血敛阴，柔肝止痛，黄芪补气生血，甘草、党参、白术可健脾益气，气为血之帅，可补气能生血、亦行血摄血；虚热与地骨皮、枳壳、香附、柴胡、甘草等相关，其中地骨皮清虚热，香附、柴胡能疏肝理气止痛，枳壳理气宽中，行滞消胀，可治胃肠气滞；热与中药蒲公英、大黄、半枝莲相关。半枝莲、蒲公英可清热解毒；大黄活血化瘀、泻泄热通便之效；气虚与白术、黄芪、甘草、茯苓，白术均能健脾益气；证素：寒凝与中药附子、菟丝子、党参、炙甘草等相关；寒凝者多为阳虚体质，附子、菟丝子补火助阳，散寒止痛；两味药均有散寒止痛之功，炙甘草配合党参补气健脾升阳，升气以散寒止痛；气滞与中药延胡索相关，性温，味辛苦，入心、脾、肝、肺，能行血中气滞，气中血滞，故专治一身

上下诸痛；寒与甘草、麻黄、鹿茸、白芥子、骨碎补等相关。

表 2-33 病理因素与中药关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比	增益
补骨脂	浊	2.05	66.67	3.89
炙甘草	浊	2.05	50.00	3.40
骨碎补	浊	2.05	50.00	3.11
黄芪	正虚	4.11	83.33	2.43
当归	正虚	4.11	58.33	1.55
川芎	正虚	4.11	50.00	1.85
甘草	正虚	4.11	50.00	1.28
党参	血虚	2.40	71.43	3.02
甘草	血虚	2.40	71.43	1.83
白术	血虚	2.40	57.14	2.17
白芍	血虚	2.40	57.14	2.01
黄芪	血虚	2.40	57.14	1.67
地骨皮	虚热	1.37	50.00	73.00
枳壳	虚热	1.37	50.00	3.95
香附	虚热	1.37	50.00	3.32
柴胡	虚热	1.37	50.00	2.25
甘草	虚热	1.37	50.00	1.28
当归	虚热	1.37	50.00	1.33
陈皮	湿	2.74	50.00	2.86
甘草	湿	2.74	50.00	1.28
蒲公英	热	2.05	50.00	29.20
大黄	热	2.05	50.00	6.64
半枝莲	热	2.05	50.00	4.56
延胡索	气滞	20.21	50.85	1.23
白术	气虚	11.99	71.43	2.71
黄芪	气虚	11.99	57.14	1.67

甘草	气虚	11.99	57.14	1.46
茯苓	气虚	11.99	51.43	2.15
骨碎补	精亏	8.56	52.00	3.23
附子	寒凝	3.08	77.78	9.08
党参	寒凝	3.08	77.78	3.29
炙甘草	寒凝	3.08	66.67	4.53
当归	寒凝	3.08	66.67	1.77
仙鹤草	寒凝	3.08	55.56	13.52
菟丝子	寒凝	3.08	55.56	5.41
甘草	寒	3.42	60.00	1.54
麻黄	寒	3.42	50.00	12.17
鹿茸	寒	3.42	50.00	13.27
白芥子	寒	3.42	50.00	8.59
骨碎补	寒	3.42	50.00	3.11

注：标列置信度 $\geq 50\%$ 。，增益 >1

2.2.2 病机与用药关联分析

文献研究病机辨证，处方用药多据病机而立，故对癌痛常见高频病机组分别与方药进行关联，如表 2-34 所示肝气郁结与柴胡、甘草相关；经络瘀阻与蜈蚣、延胡索相关；脾气虚损与白术、陈皮、甘草、茯苓、黄芪相关；气虚血瘀与白术、黄芪、当归、赤芍相关；热毒内蕴与黄连、金银花、蒲公英、赤芍、白花蛇舌草等相关；肾阴亏虚与山茱萸、熟地黄、泽泻、山药、牡丹皮、骨碎补、茯苓等相关；痰湿内阻与半夏、陈皮、蜈蚣、全蝎、茯苓等相关；阴寒内盛与麻黄、鹿茸、白芥子、全蝎、甘草等相关；阳气不足与附子、炙甘草、党参等相关；病机瘀毒互结与红花、桃仁、地龙、五灵脂、香附、川芎、甘草、当归与相关；红花、桃仁、地龙、五灵脂、川芎、当归为活血化瘀通络药物，香附为疏肝理气止痛药物；正气内虚与黄芪相关。

表 2-34 病机与中药关联规则

后项	前项	支持度百分比	置信度百分比	增益
柴胡	肝气郁结	1.37	100.00	4.49
甘草	肝气郁结	1.37	75.00	1.92

蜈蚣	经络瘀阻	3.77	63.64	3.38
延胡索	经络瘀阻	3.77	63.64	1.54
白术	脾气虚损	2.05	100.00	3.79
陈皮	脾气虚损	2.05	83.33	4.77
甘草	脾气虚损	2.05	83.33	2.13
茯苓	脾气虚损	2.05	66.67	2.78
黄芪	脾气虚损	2.05	66.67	1.95
白术	脾肾阳虚	1.37	75.00	2.84
黄芪	脾肾阳虚	1.37	75.00	2.19
白术	气虚	1.37	100.00	3.79
茯苓	气虚	1.37	75.00	3.13
白术	气虚血瘀	4.45	76.92	2.92
黄芪	气虚血瘀	4.45	69.23	2.02
当归	气虚血瘀	4.45	69.23	1.84
赤芍	气虚血瘀	4.45	61.54	3.52
党参	气血两虚	2.40	71.43	3.02
甘草	气血两虚	2.40	71.43	1.83
黄连	热毒内蕴	1.03	66.67	97.33
金银花	热毒内蕴	1.03	66.67	64.89
蒲公英	热毒内蕴	1.03	66.67	38.93
赤芍	热毒内蕴	1.03	66.67	3.82
白花蛇舌草	热毒内蕴	1.03	66.67	3.89
骨碎补	肾阳不足	2.05	83.33	5.18
补骨脂	肾阳不足	2.05	66.67	3.89
山茱萸	肾阴亏虚	1.71	100.00	19.47
熟地黄	肾阴亏虚	1.71	100.00	5.31
泽泻	肾阴亏虚	1.71	80.00	23.36
山药	肾阴亏虚	1.71	80.00	14.60
牡丹皮	肾阴亏虚	1.71	80.00	12.98

骨碎补	肾阴亏虚	1.71	80.00	4.97
茯苓	肾阴亏虚	1.71	80.00	3.34
半夏	痰湿内阻	1.03	66.67	5.56
陈皮	痰湿内阻	1.03	66.67	3.82
蜈蚣	痰湿内阻	1.03	66.67	3.54
全蝎	痰湿内阻	1.03	66.67	3.14
茯苓	痰湿内阻	1.03	66.67	2.78
补骨脂	痰浊阻滞	2.05	66.67	3.89
附子	阳气不足	3.77	81.82	9.56
炙甘草	阳气不足	3.77	63.64	4.32
党参	阳气不足	3.77	63.64	2.69
麻黄	阴寒内盛	2.74	62.50	15.21
鹿茸	阴寒内盛	2.74	62.50	16.59
白芥子	阴寒内盛	2.74	62.50	10.74
全蝎	阴寒内盛	2.74	62.50	2.94
甘草	阴寒内盛	2.74	62.50	1.60
附子	阴寒凝滞	2.74	87.50	10.22
炙甘草	阴寒凝滞	2.74	75.00	5.09
仙鹤草	阴寒凝滞	2.74	62.50	15.21
菟丝子	阴寒凝滞	2.74	62.50	6.08
红花	瘀毒互结	1.71	80.00	3.96
桃仁	瘀毒互结	1.71	80.00	3.54
地龙	瘀毒互结	1.71	60.00	4.87
五灵脂	瘀毒互结	1.71	60.00	4.07
香附	瘀毒互结	1.71	60.00	3.98
川芎	瘀毒互结	1.71	60.00	2.22
甘草	瘀毒互结	1.71	60.00	1.54
当归	瘀毒互结	1.71	60.00	1.59
黄芪	正气内虚	4.11	83.33	2.43

注：标列置信度 $\geq 60\%$ ，增益 > 1

讨 论

癌性疼痛（简称癌痛）是晚期癌症患者常见的临床症状之一，严重影响患者的生存质量和生活水平，一般使用阿片类药物进行干预，但同时也有可能造成精神不振、嗜睡、便秘、恶心和消化不良等副作用^[55]。临床研究发现中医药在治疗癌痛方面具有较好的疗效，能够明显改善患者的临床症状，提高其生存质量，且不良反应少、价格低廉。根据癌痛患者的临床表现，中医领域可归属于“痛证”的范畴。本研究对近 20 年来中医及中西医结合诊治癌痛的临床研究文献进行检索，依照纳入标准和排除标准，纳入统计分析文献共计 279 篇，现结合中医理论的理法方药和临床资料进行讨论分析。

1 症-舌-脉分析

临床上导致癌痛的病因病机不同，疼痛的性质也不同，有关疼痛常见症状由高到低依次为刺痛、痛有定处、入夜痛甚、拒按、胀痛、隐痛等。另外，癌痛患者在临床上还伴有其它次要症状，如神疲乏力、形体消瘦、面色淡白或萎黄、失眠、肌肤甲错、面色晦暗、腰膝酸软、口干咽燥、肢体麻木等。通过癌痛舌象进行统计，总结出 7 种基本舌色，按频次降序排列依次为：质有瘀点、瘀斑、质淡白、质紫暗、质暗、质红、质淡；基本舌形为体胖大、边齿印、少津；常见舌质有质有瘀点、瘀斑、质淡白、质紫暗；常见舌苔按频次降序排列依次为：苔白润、少苔、苔白、苔薄、苔腻、苔白滑、苔薄白、苔白腻。癌痛脉象频次较高的有细、弦、沉、涩、数、迟、弱等，而弱、虚、滑、濡等脉象频次较低。

2 诊断辨证分析

中医临床诊治疾病强调四诊合参，通过上述统计结果提示癌痛患者疼痛多属虚实夹杂，结合症状、舌象、脉象关联规则与症状组合、聚类分析及因子分析，可总结出七类癌痛辨证分型，主要分为肝肾阴虚证、阳明实证、脾气虚证、血瘀证、阳虚寒凝证、气虚证、肝郁气滞证。临床中我们可以通过八纲辨证、脏腑辨证及气血津液辨证对癌痛进行具体诊断辨证分析。

2.1 八纲辨证，以虚为本

根据八纲辨证，我们发现癌痛多以虚证为主，正如“正气存内，邪不可干；邪之所凑，其气必虚”，正气亏虚则易感邪气，可致脏腑功能失调，气血阴阳虚损，发生癌肿，阻滞经络。癌痛主要证型有肝肾阴虚证、阳明实证、脾气虚证、阳虚寒凝证、气虚证。肝肾阴虚，阴不敛阳，虚热内扰，多表现为盗汗、骨蒸潮热、形体消瘦、五心烦热等；

邪热入胃，与肠中糟粕相合而成阳明实证，症多见便秘、心烦、口干咽燥、胸闷；脾气虚弱、运化失调，多见恶心、呕吐、腹胀、纳呆、等症；阳气不足，阳不敛阴，温运失常，寒凝经络，症状多见关节疼痛、畏寒肢冷、遇寒痛剧；气虚患者多见少气懒言、自汗、气短。

2.2 脏腑辨证，主要病位在肾肝脾经络

癌痛是患者自觉症状，成因复杂，由于癌症发生的部位不同，所以癌痛涉及多脏腑病变，因此，在辨证治疗时依据脏腑辨证可辩明病变部位，提高治疗疗效。通过分析我们总结出癌痛涉及的脏腑频次最高的主要为肾、肝、脾、经络。癌痛发生的根本原因在于机体正气不足，肾为先天之本，当肾虚精亏，气血阴阳失调，正虚而邪入，癌毒侵袭。肝主藏血、主疏泄，调畅全身的气机，调节全身的血量，癌症患者多因心情抑郁而至肝主疏泄的功能失调，气机不畅，不通则痛，同时，肝血亏虚也可引起不荣则痛。脾为后天之本，主运化，机体内精、气、血、津液等精微物质的转运和输布都有赖于脾的运化功能，若脾失健运，则精、气血津液的运行异常，容易生湿、化湿成痰、日久成瘀，变生癌痛。癌痛部位除涉及脏腑外，还涉及经络，《灵枢·海论》篇记载：“经络者，内属于脏腑，外络于肢节”，中医学认为经络是机体运行气血、输布营养、联系上下、沟通内外的通道。正常情况下，经络通畅无病。若发生癌肿，日久癌毒内郁，损伤经络，痰瘀互结，经络壅塞，从而导致癌痛的发生。

2.3 气血津液辨证，责之于气虚、血瘀

气血津液是人体生命活动的基本物质，由于癌症患者病久，大耗正气，造成气血津液的损伤，从气血津液辨证来看癌痛主要为气虚证和血瘀证，常常相兼出现。《素问·举痛论》云：“百病生于气”，正气亏虚是癌肿发生的重要因素，而癌症患者病久使正气更加亏虚，正气虚则百病侵。气血关系密切，如《血证论》曰：“气为血之帅，血随之而运行；血为气之守，气得之而静谧”。气虚则无力运行血液，容易壅塞脉道，不通则痛。如《血证论》云：“瘀血在经络脏腑之间，则周身作痛，以其堵气之往来，故滞碍而痛”。

3 病因病机分析

目前，癌痛在中医领域可归属于“痛证”的范畴，有关“痛证”的病因病机在中医古籍中就有详细的记载。早在《黄帝内经》中就有诸多论述，如“寒气入经而稽迟，泣而不行，客于脉外则血少，客于脉中则气不通，故卒然心痛”、“寒气客于背俞之脉则脉泣，脉泣则血虚，血虚则痛，其俞注于心，故引而痛”，强调了外邪在痛证的诱发中的作用；又如“多食甘，则骨痛而发落”说明了饮食失调可诱发痛证，除此之外，《黄帝内经》中

还阐述了脏腑受损后引起的疼痛的症状表现以及治疗方法^[56]。《伤寒杂病论》中，张仲景将疼痛分为外感疼痛和内伤疼痛，认为导致疼痛的病因有因寒致痛、因热致痛、寒热错杂致痛、气机不利致痛、水湿痰饮致痛、因虚致痛等，如“太阳之为病，脉浮，头项强痛而恶寒”、“伤寒，胸中有热，胃中有邪气，腹中痛，欲呕者，黄连汤主之”、“伤寒，胸中有热，胃中有邪气，腹中痛，欲呕者，黄连汤主之”^[57]。在金元时期，李东垣在《医学发明·泻可去闭》中首次提出“通则不痛，痛则不通”的理论，被认为是实痛病机学说的根本；朱丹溪提出了痰湿致痛的理论，并且阐述了头痛的引经药。明·张介宾在《质疑录》中提出“凡属诸痛之虚者，不可以不补也”，并根据补法提出“不荣则痛”的理论，同时，还在《景岳全书》中对疼痛类别进行了总结^[58]。清代叶天士提出“初为气结在经，久则血伤入络”的理论，并且运用这一理论在辨证治疗痛证时辩明“久病入络”致痛的具体病位，疗效都很显著^[59]。

目前，中医学者对痛证病因病机的认识达成共识，即：“不通则痛”和“不荣则痛”。祖国医学认为“不通则痛”是指由于外伤或感受外邪、内伤饮食、情志失调、气机不畅、经脉不通、气血运行受阻等原因引起机体功能失调或障碍，导致脏腑组织间的气血运行受阻，血脉不通，终致血瘀而导致疼痛。“不荣则痛”是指机体气、血、津液不足或者肾精亏虚，导致脏腑组织、经络、肢体关节、肌肉等失于濡养而引致的疼痛。依据数据统计结果分析，得知癌痛的病因复杂，病理因素主要以血瘀、气滞、痰、寒凝、癌毒、气虚、血虚、阳虚、阴虚为主，病机较高频次的主要有气滞血瘀、瘀血内阻、痰瘀互结、气虚血瘀、经络瘀阻等，反应了癌痛多为虚实夹杂的特点，基本与前文的四诊信息结果相符合。从中医角度分析，肿瘤形成后会侵及经络、脏腑，阻碍气血津液的运行，产生痰浊、血瘀等病理产物，最终导致了“不通则痛”；或肿瘤形成日久，耗伤气血津液，使机体脏腑组织失于濡养，最终导致了“不荣则痛”。

4 方药规律分析

4.1 中药频次统计分析

经统计用药频次前十位的分别是延胡索、甘草、当归、黄芪、白芍、白术、柴胡、川芎、茯苓、党参，显示在临床治疗中以补虚为主。

延胡索在我国用药历史悠久，又称元胡，味苦、辛、温，归脾、肝经，具有行气、止痛、活血的功效，在临床上多用于脘腹疼痛、胸痹、经闭痛经等痛症。在《本草纲目》中记载延胡索“能行血中气滞，气中血滞。故专治一身上下诸痛，用之中的，妙不可言”，

可见其行止痛之效。现代研究发现延胡索的有效化学成分镇痛、镇静、抗肿瘤、改善心血管系统疾病的作用^[60]。

甘草性平、味甘，归脾、胃、心、肺经，在临床上应用广泛，中医上有“十药九草”的说法，具有补中益气、缓急止痛、清热解毒、清肺止咳、调和诸药的功效，在《神农本草经》中记载甘草“主治五脏六腑寒热邪气，坚筋骨，长肌肉，倍力，金创，解毒”，可见其功效之多。现代药理研究显示甘草具有抗肿瘤、增强免疫、镇痛、解痉等作用^[61]。

当归始载于《神农本草经》，性温，味辛、甘，归肝、脾、心经。当归的功效主要有补血活血、调经止痛、润肠通便。在临床上应用广泛，有“十方九归”之称，用于月经不调、血虚萎黄、经闭痛经、虚寒腹痛、眩晕心悸、风湿痹痛等症，现代研究发现当归的有效成分具有抗炎镇痛、抗肿瘤的作用^[62]。

黄芪历来被当作是补气圣药，性温、味甘，善入脾胃，始载于《神农本草经》中，其功效为补气健脾、升阳举陷、益卫固表、利尿消肿、托毒生肌，研究发现黄芪能够起到抗肿瘤、增强免疫力的作用，与多种活血补血类药物同用达到协同增效的目的，例如黄芪与当归同用可气血双补；与丹参同用可以养血活血、祛瘀生新；与红花同用可起到益气活血的功效^[63]。

白芍性微寒、味苦、酸，归肝、脾经，主要功效是养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳。白芍在我国用药历史悠久，大量中医经典古方以白芍作为主要药物，现代药理研究发现白芍具有镇痛、调节免疫的作用，在治疗癌痛时疗效颇好，例如冯利教授气机阻滞和瘀血阻滞型癌痛时，常常配伍使用柴胡和白芍，能够明显改善患者的临床症状^[64]。

白术性温，味甘、苦，归脾、胃经，具有益气健脾、燥湿利水、止汗、安胎的功效。被前人誉为“脾脏补气健脾第一要药”。现代药理研究发现白术具有多种化学成分，能够增强免疫力、抗炎症、抗肿瘤^[65]。

柴胡属于解表药，始载于《神农本草经》中，列为上品，性微寒、味辛、苦，归肝、胆、肺经，有解表退热、疏肝解郁、升举阳气的功效，在临床上广泛的应用于感冒发热、胸痛、月经不调。《药性论》中亦言其：“治热劳骨节烦疼，热气，肩背疼痛，宣畅血气”。现代药理研究发现柴胡的有效提取物有抗癌、镇痛的作用^[66]。

川芎性温、味辛、归肝、胆经。川芎辛通温散，既能活血化瘀，又能行气止痛，被誉为“血中之气药”，具有通达气血的功效，其活血祛瘀的作用十分广泛，可治疗各种气滞血瘀的痛证。药理研究发现川芎的有效成分有很好的镇痛作用，还可以抗肿瘤^[67]。

茯苓药性平和，味甘而淡，归心、脾、肾、肺经，具有利水渗湿、健脾、宁心的功

效。甘则能补，淡则能渗，因此茯苓既可祛邪，又可扶正，与黄芪、当归的补益之药共用，常用于治疗心脾两虚、心血不足之证。药理研究发现茯苓有抗肿瘤和调节免疫的功效^[68]。

党参性甘、平，归脾、肺经，具有健脾益肺、养血生津之效。党参的补气之力较为平和，专于补益脾肺之气，同时兼有补血之效，在临床上常用黄芪-党参药对来治疗恶性肿瘤，黄芪、党参两药能够相辅相成共奏扶正祛邪之效^[69]。

4.2 重要药对分析

药对关联结果提示重要药对有乳香-没药、莪术-三棱、五灵脂-蒲黄、白术-茯苓、蜈蚣-全蝎。

(1) 乳香-没药：乳香、没药属于活血行气药，常作为相须药对配伍使用，乳香性温，味辛，偏于入气分而长于调气，止痛力强；没药性平，味辛、苦，偏于入气分而长于破瘀，将乳香-没药配伍使用可以增强活血止痛之效。研究发现乳香-没药药对与清热解毒药物配伍时，还具有抗肿瘤的作用，例如与牛黄、麝香配伍使用已经应用于肝癌、肺癌、乳腺癌等癌症的治疗^[70]。

(2) 莪术-三棱：莪术，其味辛、苦、性温，始载于《药性论》，具有行气破血、消积止痛等功效，临床用于癥瘕积聚、瘀血闭经、食积腹痛等证。三棱辛、苦、平，归肝、脾经，具有破血行气、消积止痛的功效，莪术所治病证基本与三棱相似，三棱偏于破血，莪术偏于破气，莪术和三棱常相须为用能够加强破血行气之效。

(3) 五灵脂-蒲黄：五灵脂苦泻温通，归肝经，入血分，善于活血化瘀止痛，是治疗瘀滞疼痛的要药，在《本草纲目》中记载：“止妇人经水过多，赤带不绝，胎前产后血气诸痛，男女一切心腹、胁肋、少腹诸痛，疝痛，血痢，肠风腹痛，身体血痹刺痛”。常与蒲黄相须为用，蒲黄善止血祛瘀，二者同用增强化瘀止痛之效。

(4) 白术-茯苓：白术和茯苓一直以来就是治疗脾胃气虚及水湿内停证的常用配伍，如四君子汤，白术长于补气以复脾运，又能燥湿以除湿邪，茯苓既可健脾，又可利湿，二者配伍使用可治疗脾胃虚弱证。现代药理研究发现白术-茯苓药对在抗肿瘤、提高免疫力方面有较好疗效^[71]。

(5) 蜈蚣-全蝎：蜈蚣和全蝎都属于通络破血类药物，全蝎有着悠久的药用历史，味辛、平、有毒，具息风镇痉、通络止痛、攻毒散结之功效，除用于治疗风湿、癫痫、中风等疾病外，还可用于治疗慢性疼痛等症状，且现代药理研究发现全蝎具有镇痛、抗

炎、抗肿瘤的功效^[72]。蜈蚣性辛，温，具有息风镇痉、通络止痛、攻毒散结的功效，目前，在临床上多用于癌症的治疗，研究发现蜈蚣可能通过抑制血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、调节免疫等途径起到抑瘤作用^[73]。二者同用增强通络止痛之效。

4.3 中药组合分析

通过多味药物组合分析，得知重要中药组合以桃仁、红花、当归、川芎、甘草五味药产生关联及半夏、党参、白术，陈皮、茯苓、甘草五味药产生关联，从上面图标药物见组合，可以推测出以桃仁、红花、当归、川芎等四味活血化瘀类基础方，如桃红四物汤、血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤、身痛逐瘀汤、芍药甘草汤等方剂常应用于血瘀型癌痛，另外，发现以四君子汤为基础健脾补气方，如六君子汤、香砂六君子汤等应用于虚性癌痛。

4.4 高频中药聚类及因子分析

从聚类分析结果来看，主要得到十个聚类组合，分别为：第一类：没药、乳香、莪术、三棱、白花蛇舌草、半枝莲、太子参；第二类：蜈蚣、全蝎；第三类：白术、茯苓、党参、黄芪、陈皮、半夏、薏苡仁；第四类：郁金、菟丝子、炙甘草、附子；第五类：白芍、枳实；第六类：大黄、桂枝、人参；第七类：鳖甲、牡丹皮、川楝子；第八类：柴胡、枳壳、桃仁、红花、川芎、赤芍、当归、地黄、牛膝、甘草；第九类：五灵脂、蒲黄、地龙；第十类：三七、丹参、香附、乌药、延胡索、木香，现将十二个分类组合进行简要分析。

第一类：没药、乳香是活血止痛药，莪术、三棱是破血消癥药，白花蛇舌草、半边莲是清热解毒类药物，具有清热解毒消肿的作用，近年来利用白花蛇舌草和半边莲清热解毒消肿的功效已经广泛的应用于各种癌症的治疗^[74]，太子参是补气类药物，能补脾肺之气，是补气药中的清补之品。该类药物将活血止痛药、破血消癥药、解毒消肿、益气健脾类药物进行配伍，共奏扶正祛邪之效，适用于气虚血瘀证癌痛。

第二类：蜈蚣和全蝎常用对药，二者都具有解毒散结、通络止痛之功，二者相须为用能够协同增效，近年来将二者合用取其通络止痛之效广泛的应用于临床各种痛证^[75]。

第三类：白术、党参、黄芪属于补气类药物，三药配伍能增强补气健脾之效，茯苓亦可健脾，常配人参、白术、甘草治疗脾胃虚弱，倦怠乏力，如四君子汤。薏苡仁与茯苓功能相近，常常配伍使用。陈皮、半夏皆有燥湿化痰之效，陈皮还具有理气健脾的功效，配伍党参、白术可治疗因脾虚失运致痰湿者，如六君子汤；与半夏、茯苓配伍可增强其祛痰湿之功，如二陈汤。该类药物主要以补气健脾类药物配伍燥湿化痰类药物，脾

为后天之本，气血生化之源，正如李东垣在《脾胃论·脾胃虚实传变论》中阐述：“脾胃之气既伤，而元气亦不能充，而诸病之所由生也”，若脾胃气衰，损伤人体先天之气，脏腑功能失调，容易发生疾病。脾主运化，若脾胃虚弱，则水湿运化失调，易生痰化湿，进而阻滞气机，因此，该类药物适用于脾气虚弱，运化失调患者。

第四类：由郁金、菟丝子、炙甘草、附子组成，郁金具有活血止痛、行气解郁之效，菟丝子是补阳药，具有补肾益精之效，附子能够上助心阳、中补脾阳、下补肾阳，被誉为“回阳救逆第一品药”，炙甘草性温，可益气补中。菟丝子、炙甘草、附子三药可补脾肾之阳，配伍郁金活血止痛，可用于治疗脾肾阳虚、寒凝阻滞之痛证。

第五类：为白芍和枳实药对，白芍具有养血敛阴、柔肝止痛的功效，枳实具有破气消积、化痰除痞的作用，善于行气以助活血止痛，二者合用，可以调和气血，研究发现枳实、白芍均有镇痛之效^[76]，可用于气滞血瘀证患者。

第六类：由大黄、桂枝、人参三味药组成，大黄具有较好的活血逐瘀的功效，既可祛瘀血、又可清瘀热，是治疗瘀血证的常用药物。桂枝具有温通经脉、助阳化气的功效，人参能够大补元气，与解表药桂枝、攻下药大黄同用，可治疗正虚邪实之证。

第七类：有鳖甲、牡丹皮、川楝子三味药，鳖甲味咸，长于软坚散结，用于治疗癥瘕积聚，常与活血化瘀、行气化痰类药物配伍。牡丹皮辛行苦泻，有活血祛瘀之效，川楝子苦寒降泻，有行气止痛之功，三者合用，共奏活血行气止痛之功。

第八类：柴胡、枳壳、桃仁、红花、川芎、赤芍、当归、地黄、牛膝、甘草，为血府逐瘀汤的组合药物，血府逐瘀汤出自清代王清任《医林改错》，全方气血兼顾、活血化瘀、理气止痛，现代药理研究发现血府逐瘀汤有抗肿瘤的作用^[77]。

第九类：为五灵脂、蒲黄、地龙三味药，五灵脂和蒲黄组成失笑散，功在活血祛瘀，散结止痛，配伍地龙，取其通经活络之功，共奏通经活络止痛之效。

第十类：该类药物由三七、丹参、香附、乌药、延胡索、木香组成。三七有祛瘀止痛之效，是瘀血肿痛的首选药物。丹参“能破宿血、补新血”，善通行血脉，广泛的应用于各种瘀血证。香附味辛能行有行气止痛之功，乌药味辛行散，能够行气止痛。延胡索味辛散温通，具有活血行气止痛的功效，历来被认为是止痛要药，现代药理研究也发现延胡索具有镇痛、镇静、抗肿瘤等作用^[78]。木香也可行气止痛，该类药物主要以行气止痛类药物为主，适用于因各种原因导致的气机不畅所引起的痛证。

第十一类：为木香、延胡索药对。木香也可行气止痛，该类药物主要以行气止痛类

药物为主，延胡索味辛散温通，具有活血行气止痛的功效，历来被认为是止痛要药，现代药理研究也发现延胡索具有镇痛、镇静、抗肿瘤等作用。两者配伍可行气化瘀，活血止痛之效。

第十二类：为白芍、柴胡、郁金三味药组合。三者均如肝经，白芍养血敛阴，柔肝止痛，柴胡、郁金两者均可疏肝解郁，行气止痛。三味药配伍可用于气滞血瘀型癌痛，即可疏肝解郁，化瘀止痛。

4.5 典型症状与用药关联分析

我们选择癌痛常见的临床症状与中药进行关联分析，结果显示遗精或早泄、齿松发脱、骨蒸潮热、多梦、夜尿频多等阴虚症状，与熟地黄、山茱萸、骨碎补的关联度最高，熟地黄善滋补肾阴，为补肾之要药，山茱萸能补益肝肾，治疗肝肾阴虚证，骨碎补补肾强骨。善太息、暖气、脘腹胀、情绪抑郁等气滞类症状与柴胡的关联度最高，该类症状多与肝失疏泄、气机阻滞所致，而柴胡善调达肝气，疏肝解郁，故应用最多。面色萎黄、精神萎靡、肢体萎软无力、痛剧、胁胀、面色黧黑、晦暗类症状与当归的关联度最高，该类症状多因血虚或血瘀所致，而当归又长于补血，又善于活血。癥积、面色萎黄或苍白、冷痛、痛剧、胁胀、少气懒言、情绪抑郁、气短、面色晦暗症状与甘草关联度最高，甘草作用颇多，可补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛、清热解毒、调和诸药，因此在临床中应用最为广泛。

4.6 病理因素与用药关联分析

通过重点病理因素与用药规律进行关联分析，共总结出浊、正虚、血虚、虚热、湿、热、气滞、气虚、精亏、寒凝和寒等十一个病理因素与方药产生关联。

浊邪主要与补骨脂、炙甘草、骨碎补等相关，补骨脂、骨碎补药性苦温，均入肾经，可补肾壮阳，温阳止痛，炙甘草补脾和胃，缓急止痛；正虚主要与黄芪、当归、川芎、甘草等相关，其中当归、川芎补血活血，黄芪、甘草益气健脾；血虚与白芍、甘草、党参、黄芪、白术相关，白芍养血敛阴，柔肝止痛，黄芪补气生血，甘草、党参、白术可健脾益气，气为血之帅，可补气能生血、亦行血摄血；虚热与地骨皮、枳壳、香附、柴胡、甘草等相关，其中地骨皮清虚热，香附、柴胡能疏肝理气止痛，枳壳理气宽中，行滞消胀，可治胃肠气滞；热与中药蒲公英、大黄、半枝莲相关。半枝莲、蒲公英可清热解毒；大黄活血化瘀、泻泄热通便之效；气虚与白术、黄芪、甘草、茯苓，白术均能健脾益气；证素：寒凝与中药附子、菟丝子、党参、炙甘草等相关；寒凝者多为阳虚体质，附子、菟丝子补火助阳，散寒止痛；两味药均有散寒止痛之功，炙甘草配合党参补气健

脾升阳，升气以散寒止痛。气滞与延胡索相关，性温，味辛苦，入心、脾、肝、肺，能行血中气滞，气中血滞，故专治一身上下诸痛；寒与甘草、麻黄、鹿茸、白芥子、骨碎补等相关。

4.7 病机与用药关联分析

通过常见病机与用药规律进行关联分析，共总结出瘀毒互结、阴寒凝滞、阴寒内盛、痰湿阻滞、肾阴亏虚、热毒内蕴、气虚血瘀和脾气虚损等八个常见病机与方药产生关联。

瘀毒互结主要与红花、桃仁、地龙、五灵脂、香附、川芎、甘草、当归相关联，有学者提出“久病必瘀，因瘀致毒，因毒致变，瘀毒互结”的肿瘤发病机制^[79]，中医的治疗大法就是以活血化瘀为主，红花、桃仁、五灵脂、当归均有活血祛瘀止痛之功，配伍具有理气功效的香附、川芎，加上地龙通络，甘草解毒，可调和气血，使气血运行流畅，达到瘀毒同治的目的。

阴寒凝滞主要与附子、炙甘草、麻子仁、仙鹤草、菟丝子、郁金 6 味中药相关联，寒主收引凝滞，阴寒凝滞可引起血脉闭阻、经络不通，不通则痛，附子走而不守，能温通经络，有较强的散寒止痛之效、炙甘草可缓急止痛，随证配伍与多种原因所导致的疼痛，二者配伍郁金达行气散寒的目的，麻子仁、仙鹤草、菟丝子为滋养补虚之用，可补虚固本。

阴寒内盛主要与麻黄、鹿茸、白芥子、全蝎、甘草相关联，麻黄有散寒通滞之功，鹿茸能够壮肾阳，能助一身之元阳，白芥子能散寒利气，通经络，全蝎善通络止痛，甘草缓急止痛，调和诸药。

痰湿阻滞主要与半夏、陈皮、蜈蚣、全蝎、茯苓相关联，针对痰湿阻滞证，中医的治法是化痰祛湿，配伍理气药梳理气机，陈皮既可燥湿化痰，又可理气健脾，半夏燥湿化痰、茯苓善泻水湿，常与半夏、陈皮同用，如二陈汤，蜈蚣、全蝎同用通络助祛痰湿。

肾阴亏虚主要与山茱萸、熟地黄、泽泻、山药、牡丹皮、骨碎补、茯苓、僵蚕、半枝莲、白花舌蛇草相关联。肾阴亏虚病机主要以补肾养阴类药物为主，山茱萸、熟地黄、泽泻、山药、茯苓主要是六味地黄丸减泽泻而成，是最经典的补肾养阴之方，骨碎补补肾强骨，也常与熟地、山茱萸配伍，半枝莲、白花舌蛇草有清热解毒的功效，近年来也用于癌症的治疗。

热毒内蕴主要与黄连、金银花、蒲公英、赤芍相关联，黄连、金银花、蒲公英都有清热解毒的功效，可用于治疗热毒内蕴证，热毒内蕴证多有温毒发斑，血热吐血等症状，

配伍赤芍清热凉血。

气虚血瘀主要与白术、黄芪、当归、赤芍相关联，气虚推动血液运行无力而致瘀，针对气虚血瘀病机主要以补气类药物白术、黄芪配伍当归、赤芍达补气祛瘀之效。

脾气虚损主要与白术、陈皮、甘草、茯苓、黄芪相关联，白术、陈皮、甘草、茯苓、黄芪主要是四君子汤去人参加陈皮、黄芪，四君子汤具有补益脾气的功效，常用于脾胃虚弱，加黄芪更补脾气，脾胃虚弱运化不调，易生痰湿，因此佐以陈皮理气化痰祛湿。

小 结

癌痛病因复杂，正虚常为发病之本，痰、瘀、毒为发病之标；以实证的“不通则痛”和虚证的“不荣则痛”为常见病机；本病多为本虚标实之证，早起以标实为主、中期以虚实夹杂证，晚期则以虚证为主。其证型主要包括为肝肾阴虚证、阳明实证、脾气虚证、血瘀证、阳虚寒凝证、气虚证、血虚证、肝郁气滞证。病变部位不定，常牵涉脏腑以肺、脾、肝、肾等四脏及经络为主，早期以肺、脾、肝为主，晚期涉及于肾；病理因素以血瘀、气滞、痰、寒凝、癌毒、气虚、血虚、阳虚、阴虚为主。针对“不通则痛”，治疗以气血为纲，常用理气活血化瘀之法，兼以疏肝理气、活血化瘀、清热解毒、健脾化湿及散寒祛痰以祛邪；针对“不荣则痛”，以补益之法，根据虚损的程度不同，有“益气”、“养血”、“滋阴”“温阳”之别，予益气养血、温补脾肾、滋补肝肾为先，其总治则不外乎“扶正”、“祛邪”。通过综合用药规律分析，总结出常用到的经方、时方有血府逐瘀汤、桃红四物汤、膈下逐瘀汤、柴胡疏肝散、芍药甘草汤、香砂六君子汤等。

从主要症状、病理因素、病机与用药规律如下。主要症状如骨蒸潮热、多梦、夜尿频多、齿松发脱等阴虚症状常用到熟地黄、山茱萸、骨碎补等；善太息、暖气、情绪抑郁等气滞类症状可用柴胡；面色萎黄、肢体萎软无力、痛剧、面色黧黑或晦暗等气虚、血瘀症状常用当归；癥积、冷痛、痛剧、面色晦暗等症状常用甘草。主要病理因素如浊邪常用到补骨脂、炙甘草、骨碎补；正虚用到黄芪、当归、甘草等；血虚常可到白芍、甘草、黄芪等；虚热用地骨皮、香附、柴胡等；热邪可用蒲公英、大黄、半枝莲等；气虚可用与白术、黄芪、茯苓；寒凝用附子、菟丝子、党参；寒凝用附子、菟丝子等；气滞用延胡索；寒邪用麻黄、鹿茸、白芥子等。主要病机如瘀毒互结常用红花、桃仁、地龙、五灵脂；阴寒凝滞可用附子、麻子仁、菟丝子等；阴寒内盛用麻黄、鹿茸、白芥子等；痰湿阻滞用半夏、陈皮等相；肾阴亏虚用山茱萸、熟地黄、泽泻、山药等；热毒内蕴用黄连、金银花、蒲公英等；气虚血瘀可用白术、黄芪、当归、赤芍等；脾气虚损用白术、陈皮、茯苓等。

论文三 中药内服治疗骨转移癌痛的方药规律研究

材料与方法

1 材料

1.1 文献资料来源

检索方法以电子检索为主，手工检索为辅，系统检索中国知网（CNKI）、万方期刊数据库、维普中文期刊数据库三大中文数据库中所收录建库至 2021 年 06 月期间中医及中西医结合诊治骨转移癌痛的临床研究相关文献。

1.2 检索策略

检索条件：以“骨转移癌、骨癌、骨肿瘤”分别和“癌性疼痛、癌痛”为关键词，并在检索结果里以“中医”“方剂”“中药”为主题词检索维普、万方和中国知网三大数据库，检索时间年限是建库至 2021 年 6 月。

1.3 文献纳入标准

- （1）包括中药治疗骨转移癌痛的所有文章；
- （2）治疗措施包含中药内服治疗；
- （3）中药处方中有完整的药物组成（包括经方、时方、验方、自拟方、以及辨证论治不同证型的多个方剂），可以是单独运用中医药治疗或联合西药、外治、针灸等其他治疗措施，若有多次，仅纳入首次方剂，并且不纳入随证加减的中药）；
- （4）同一作者及同一研究机构仅纳入首次发表的文献。

1.4 文献排除标准

- （1）综述；
- （2）单纯实验研究；
- （3）治疗措施采用中药注射液和外治法治疗的文献；
- （4）会议论文；
- （5）理论综述类文章。

2 研究方法

2.1 数据预处理同论文二。

2.2 数据挖掘方法

联合运用 EXCEL、SPSSModeler 软件对文献数据进行频数统计及关联规则分析方

法联合使用，对骨转移癌痛文献数据库中药物数据进行全面研究，并结合文本研读，对骨转移癌痛的学术经验进行探讨。

结 果

1 骨转移癌痛相关文献数据

根据文献纳、排标准，共纳入相关骨转移癌痛文献（方剂）95 个。

2 骨转移癌痛方药数据结果

2.1 中药频次统计

如表 3-1 所示，骨转移癌痛高频药物可分为活血止痛药，如延胡索、川芎、五灵脂、没药、三七等；补血药，如当归、白芍等；益气健脾药，如甘草、黄芪、白术、党参等；活血调经药，如桃仁、红花、牛膝等；通络药如全蝎、蜈蚣、地龙等；补阳药，如补骨脂、菟丝子、续断、淫羊藿、杜仲等；补阴药，如山茱萸、熟地等；理气药，如陈皮、香附；破血消癥药，穿山甲、莪术等；清热解毒抗癌药，白花蛇舌草、半枝莲、山慈菇等；祛风湿药，桑寄生、透骨草等；化痰类药有白芥子；温里药，如附子、桂枝等。其中存在一药多效的情况，如当归既能补血又能活血，黄芪可以化湿健脾，又可以托毒排脓；延胡索辛散温通，既能活血，又能行气，具有良好的止痛效果，可广泛的运用于血瘀气滞引起的全身各部位的疼痛不合适；用于痹证及半身不遂；地龙长于通行经络，用于多种原因引起的经络阻滞，血脉不畅，肢节不利之证；香附对于肝郁气滞引起的胸胁乳房胀痛，脾胃气滞引起脘腹痞闷、胀满疼痛，可疏肝解郁，理气止痛。

表 3-1 中药分布

序号	药物	频次	频率	序号	药物	频次	频率
1	熟地黄	45	0.4737	20	菟丝子	16	0.1684
2	补骨脂	42	0.4421	21	党参	14	0.1474
3	骨碎补	42	0.4421	22	杜仲	14	0.1474
4	全蝎	35	0.3684	23	没药	14	0.1474
5	甘草	33	0.3474	24	续断	14	0.1474
6	当归	32	0.3368	25	白芥子	13	0.1368
7	黄芪	31	0.3263	26	茯苓	13	0.1368
8	蜈蚣	27	0.2842	27	透骨草	13	0.1368
9	延胡索	26	0.2737	28	陈皮	12	0.1263
10	牛膝	24	0.2526	29	穿山甲	12	0.1263
11	桑寄生	23	0.2421	30	三七	12	0.1263

12	白芍	22	0.2316	31	山慈菇	12	0.1263
13	川芎	22	0.2316	32	五灵脂	12	0.1263
14	地龙	20	0.2105	33	香附	12	0.1263
15	淫羊藿	20	0.2105	34	山茱萸	11	0.1158
16	红花	19	0.2	35	炙甘草	11	0.1158
17	白花蛇舌草	18	0.1895	36	半枝莲	10	0.1053
18	白术	18	0.1895	37	桂枝	10	0.1053
19	桃仁	16	0.1684				

注：标列频数 ≥ 10

2.2 方药关联规律分析

如表 3-2 所示，前项设置为 1 项，选取置信度 65% 以上关联分析结果中，可以发现一些重要药对。如滋阴补肾类药对有熟地黄-山药、熟地黄-山茱萸等；补肾壮阳类药对有补骨脂-骨碎补、鹿茸-白芥子；祛风湿通络类有羌活-秦艽、牛膝-秦艽、桃仁-秦艽；活血化瘀止痛类有如红花-桃仁、当归-川芎、当归-红花、牛膝-五灵脂、当归-五灵脂等；行气活血止痛类药对有牛膝-香附、桃仁-香附等；息风止痉，通络止痛类药对有全蝎-蜈蚣、全蝎-地龙等；健脾益气类药对有黄芪-党参。

表 3-2 药对之间关联规则

后项	前项	实例	支持度百分比	置信度百分比	增益
熟地黄	山药	8	8.42	100.00	2.07
甘草	秦艽	8	8.42	100.00	2.88
红花	桃仁	16	16.84	93.75	4.69
当归	香附	12	12.63	91.67	2.72
熟地黄	山慈菇	12	12.63	91.67	1.89
熟地黄	山茱萸	11	11.58	90.91	1.88
川芎	桃仁	16	16.84	87.50	3.78
桃仁	秦艽	8	8.42	87.50	5.20
牛膝	秦艽	8	8.42	87.50	3.46
红花	秦艽	8	8.42	87.50	4.38
当归	秦艽	8	8.42	87.50	2.60

川芎	秦艽	8	8.42	87.50	3.78
川芎	香附	12	12.63	83.33	3.60
甘草	五灵脂	12	12.63	83.33	2.40
桃仁	红花	19	20.00	78.95	4.69
全蝎	天南星	9	9.47	77.78	2.11
白芥子	鹿茸	9	9.47	77.78	5.68
当归	川芎	22	23.16	77.27	2.29
五灵脂	秦艽	8	8.42	75.00	5.94
羌活	秦艽	8	8.42	75.00	11.88
延胡索	陈皮	12	12.63	75.00	2.74
川芎	红花	19	20.00	73.68	3.18
骨碎补	白花蛇舌草	18	18.95	72.22	1.63
黄芪	党参	14	14.74	71.43	2.26
当归	红花	19	20.00	68.42	2.03
桃仁	香附	12	12.63	66.67	3.96
牛膝	香附	12	12.63	66.67	2.64
红花	香附	12	12.63	66.67	3.33
牛膝	五灵脂	12	12.63	66.67	2.64
当归	五灵脂	12	12.63	66.67	1.98
全蝎	蜈蚣	27	28.42	66.67	1.81
补骨脂	骨碎补	42	44.21	66.67	1.51
地龙	莪术	9	9.47	66.67	3.17
全蝎	地龙	20	21.05	65.00	1.76
补骨脂	地龙	20	21.05	65.00	1.47

注：标列置信度 $\geq 65\%$ ，增益 ≥ 1

如表 3-3 所示，前项设置为 2 项进行角药关联规律分析。

表 3-3 前项设置为 2 角药之间关联规则

后项	前项	实例	支持度百分比	置信度百分比	增益
红花	桃仁、川芎	14	14.74	100.00	5.00

骨碎补	淫羊藿、补骨脂	15	15.79	100.00	2.26
当归	香附、川芎	10	10.53	100.00	2.97
当归	川芎、牛膝	10	10.53	100.00	2.97
川芎	桃仁、红花	15	15.79	93.33	4.03
补骨脂	延胡索、骨碎补	13	13.68	92.31	2.09
全蝎	地龙、蜈蚣	10	10.53	90.00	2.44
甘草	川芎、牛膝	10	10.53	90.00	2.59
香附	桃仁、当归	10	10.53	80.00	6.33
香附	川芎、牛膝	10	10.53	80.00	6.33
桃仁	香附、川芎	10	10.53	80.00	4.75
桃仁	川芎、牛膝	10	10.53	80.00	4.75
牛膝	香附、川芎	10	10.53	80.00	3.17
牛膝	桃仁、当归	10	10.53	80.00	3.17
红花	香附、川芎	10	10.53	80.00	4.00
甘草	香附、川芎	10	10.53	80.00	2.30
桑寄生	地龙、全蝎	13	13.68	76.92	3.18
川芎	牛膝、当归	13	13.68	76.92	3.32
续断	杜仲、牛膝	11	11.58	72.73	4.94
桃仁	香附、当归	11	11.58	72.73	4.32
熟地黄	白芍、桑寄生	11	11.58	72.73	1.50
延胡索	五灵脂、甘草	10	10.53	70.00	2.56
五灵脂	红花、甘草	10	10.53	70.00	5.54
秦艽	红花、甘草	10	10.53	70.00	8.31
秦艽	川芎、牛膝	10	10.53	70.00	8.31
牛膝	五灵脂、甘草	10	10.53	70.00	2.77
红花	五灵脂、甘草	10	10.53	70.00	3.50

注：标列置信度 $\geq 70\%$ ，增益 > 1

表 3-4 所示，前项设置为 3 项进行四味中药关联规律分析。

表 3-4 前项设置为 3 中药之间关联规则

后项	前项	实例	支持度百分比	置信度百分比	增益
桃仁	红花、川芎、当归	10	10.53	100.00	5.94
川芎	桃仁、红花、当归	10	10.53	100.00	4.32
甘草	川芎、牛膝、当归	10	10.53	90.00	2.59
川芎	牛膝、甘草、当归	11	11.58	81.82	3.53
香附	桃仁、红花、当归	10	10.53	80.00	6.33
香附	川芎、牛膝、当归	10	10.53	80.00	6.33
桃仁	香附、川芎、当归	10	10.53	80.00	4.75
桃仁	川芎、牛膝、当归	10	10.53	80.00	4.75
牛膝	香附、川芎、当归	10	10.53	80.00	3.17
牛膝	桃仁、川芎、当归	10	10.53	80.00	3.17
红花	香附、川芎、当归	10	10.53	80.00	4.00
红花	川芎、牛膝、当归	10	10.53	80.00	4.00
甘草	香附、川芎、当归	10	10.53	80.00	2.30
当归	桃仁、红花、川芎	14	14.74	71.43	2.12
秦艽	川芎、牛膝、当归	10	10.53	70.00	8.31

注：标列置信度 $\geq 70\%$ ，增益 > 1

设置前项为 2 项和前项为 3 项，置信度 70% 以上进行处方规律探索结果如表 3-3、表 3-4 所示，治疗骨转移癌痛最常使用的角药和四味中药是桃仁、红花、川芎、当归、甘草、秦艽、香附、牛膝、五灵脂、熟地等常互为组合，频度较高。综合分析处方组合关系可得知，临床中经常使用桃红四物汤和身痛逐瘀汤中的药物组成部分。一方面以药测证可以反应骨转移癌痛患者以瘀血或兼挟风湿，经络痹阻致疼痛居多，另一方面临床中以上述十味药物为基础配伍应用以活血祛瘀，祛风除湿、以达到宣痹止痛的目的。

讨 论

1 骨转移癌痛与用药频次分析

骨转移癌痛是由人体其它恶性肿瘤转移至骨骼而发生的癌症，发生率较高，几乎每一种恶性肿瘤均能转移到骨，其主要症状就是顽固性疼痛，严重影响患者的身心健康和生存质量^[80]。从中医角度分析，骨转移性癌痛属于“骨痹”、“骨疽”、“骨瘤”的范畴，其基本病机也分为“不通则痛”和“不荣则痛”，癌症日久，气、血、津液受损而气滞、血瘀或痰凝，导致经络不通，不通则痛，或气血亏虚，失于濡养，不荣则痛，目前的治疗方法主要有补肾扶正法、活血化瘀、清热解毒、祛湿止痛法，温经助阳、散寒通滞法^[81]。通过统计分析治疗骨转移癌痛时用药频次最高的 10 味药分别为熟地黄、补骨脂、骨碎补、全蝎、甘草、当归、黄芪、蜈蚣、延胡索、牛膝。熟地黄善滋补肾阴，为补肾阴之要药，补骨脂补肾壮阳，骨碎补补肾强骨，全蝎、全蝎常配伍使用散结通络止痛，甘草缓急止痛，当归补血活血止痛，黄芪甘温，为补中益气要药，延胡索辛温通散，为活血行气止痛的良药，前人誉其“行血中之气滞，气中血滞，故能专治一身上下诸痛”，牛膝能够活血通经，补肝肾，强筋骨。

2 骨转移癌痛方药规律分析

骨转移癌痛中药关联规则探索中，可以发现一些重要药对。如滋阴补肾类药对有熟地黄-山药、熟地黄-山茱萸等，为六味地黄丸组方中的重要药对，临床常用于肾阴虚型骨转移癌痛；补肾壮阳类药对有补骨脂-骨碎补、鹿茸-白芥子；祛风湿通络类有羌活-秦艽、牛膝-秦艽、桃仁-秦艽；活血化瘀止痛类有红花-桃仁、当归-川芎、当归-红花、牛膝-五灵脂、当归-五灵脂等；行气止痛类药对有牛膝-香附、桃仁-香附等；息风止痉，通络止痛类药对有全蝎-蜈蚣、全蝎-地龙等；健脾益气类药对有黄芪-党参。

治疗骨转移癌痛最常使用的处方是桃仁、红花、川芎、当归、甘草、秦艽、香附、牛膝、五灵脂、熟地等常互为组合，频度较高。综合分析处方组合关系可得知，临床中经常使用桃红四物汤和身痛逐瘀汤中的药物组成部分。一方面以药测证可以反应骨转移癌痛患者以瘀血或兼挟风湿，经络痹阻致疼痛居多，另一方面临床中以上述十味药物为基础配伍应用以活血祛瘀，祛风除湿、以达到宣痹止痛的目的。

身痛逐瘀汤出自《医林改错》，为清代医家王清任治疗“瘀血痹”所创，可归为当归类方。目前学术界普遍认为身痛逐瘀汤由《丹溪心法》之趁痛散加减去乳香加川芎、秦艽而来。王氏认为痹证的病变部位可为肩、臂、腰、腿或周身，主要症状为以上部位疼

痛，活动不利，或肌肤不仁等。雷鹏远^[82]等运用身痛逐瘀汤联合唑来膦酸注射液治疗 50 例前列腺癌骨转移患者，结果示治疗 3 个月后联合组总有效率（96.0%）高于单一组（68.0%），血清前列腺特异性抗原（PSA）、碱性磷酸酶（ALP）水平显著下降，降低患者疼痛程度，改善其生活质量，临床疗效显著提高。

结合骨转移癌的病因病机的认识，以肾虚髓亏为本，其病位在经筋、骨骼，常表现为本虚标实证，六味地黄丸为治疗肾阴虚型骨转移癌痛的理想方剂，可归为熟地类方。中医骨转移性癌痛归属于“骨痹”、“骨瘤”的范畴，其病机为“不荣则痛”、“不通则痛”。肾藏精为“先天之本”，主骨生髓，若先天禀赋不足，后天失养，肾虚不能滋养骨髓，则骨失于濡养，气与血搏结于骨，发为“不荣”之骨痹；痰饮、血瘀关系密切，痰浊瘀血久留，深入于筋脉骨骼之中，日积月累，终聚成积，形成“不通”之骨瘤。倪秀梅^[83]运用六味地黄丸治疗 100 例跟痛症患者，显效率(75%)明显优于常规治疗(47.5%)，提示其可以针对性的缓解以肾虚为本的跟痛症症状，提高患者生活质量，且安全性高，无明显不良反应。

小 结

通过对骨转移癌痛用药规律探讨，其疼痛多由因瘀血或个体兼挟风湿，经络痹阻致疼痛居多，常使用到桃红四物汤和身痛逐瘀汤，活血祛瘀、祛风除湿以达到宣痹止痛的目的。总结了熟地类和当归类时方，骨转移癌痛兼见肾阴虚证可选用熟地类方，兼见血瘀证可选用当归类方，熟地类方可选用六味地黄丸，当归类方可选用身痛逐瘀汤。

论文四 中药内服治疗癌痛阿片类药物相关性便秘的方药规律研究

材料与方法

1 材料

1.1 文献资料来源

检索方法以电子检索为主，手工检索为辅，系统检索中国知网（CNKI）、万方期刊数据库、维普中文期刊数据库三大中文数据库中所收载建库至 2021 年 06 月期间中医及中西医结合诊治癌痛阿片类药物相关性便秘（OIC）文献的临床研究相关文献。

1.2 检索策略

1.2 检索策略

检索条件：以“癌性疼痛、癌痛”分别和“阿片类药物、便秘、阿片类药物相关性便秘”为关键词，并在检索结果里以“中医”“方剂”“中药”为主题词检索维普、万方和中国知网三大数据库，检索时间年限是建库至 2021 年 6 月。

1.3 文献纳入标准

- （1）包括中药治疗 OIC 的所有文章；
- （2）治疗措施包含中药内服治疗；
- （3）中药处方中有完整的药物组成（包括经方、时方、验方、自拟方、以及辨证论治不同证型的多个方剂），可以是单独运用中医药治疗或联合西药、外治、针灸等其他治疗措施，若有多次，仅纳入首次方剂，并且不纳入随证加减的中药）；
- （4）同一作者及同一研究机构仅纳入首次发表的文献。

1.4 文献排除标准

- （1）综述；
- （2）单纯实验研究；
- （3）治疗措施采用中药注射液和外治法治疗的文献；
- （4）会议论文；
- （5）理论综述类文章。

2 研究方法

2.2 数据挖掘方法

联合运用 EXCEL、SPSSModeler 软件对文献数据进行频数统计及关联规则分析方法联合使用，对 OIC 文献数据库中药物数据进行全面研究，并结合文本研读，对 OIC 的学术经验进行探讨。

结 果

1 OIC 相关文献数据

根据文献纳、排标准，共纳入 OIC 相关文献（方剂）78 个。

2 OIC 方药数据结果

2.1 中药频次统计

如表 4-1 所示，OIC 高频中药可分为攻下类药，如大黄、芒硝等；润下类药，如火麻仁、肉苁蓉、当归、苦杏仁、蜂蜜、何首乌等；理气类，如枳实、厚朴、枳壳、木香、槟榔、陈皮等；消食类药，如莱菔子；滋阴类药，如地黄、玄参、麦冬等；益气类，如黄芪、白术、党参、太子参；清热通便药，如决明子。

表 4-1 中药分布

序号	药物	频次	频率	序号	药物	频次	频率
1	大黄	54	0.6923	16	木香	15	0.1923
2	枳实	34	0.4359	17	甘草	14	0.1795
3	地黄	33	0.4231	18	莱菔子	13	0.1667
4	玄参	33	0.4231	19	槟榔	12	0.1538
5	厚朴	30	0.3846	20	半夏	10	0.1282
6	火麻仁	30	0.3846	21	党参	10	0.1282
7	当归	28	0.3590	22	陈皮	9	0.1154
8	黄芪	28	0.3590	23	太子参	8	0.1026
9	麦冬	26	0.3333	24	炙甘草	8	0.1026
10	白术	23	0.2949	25	蜂蜜	7	0.0897
11	肉苁蓉	23	0.2949	26	何首乌	7	0.0897
12	苦杏仁	22	0.2821	27	乌药	7	0.0897
13	枳壳	20	0.2564	28	桃仁	6	0.0769
14	白芍	19	0.2436	29	决明子	5	0.0641
15	芒硝	17	0.2179				

注：标列频数>4

2.2 方药关联规律分析

如表 4-2 所示，前项设置为 1 项选取置信度 65% 以上关联分析结果中，可以发现一

些重要 OIC 药对。如大黄-芒硝、大黄-厚朴、大黄-枳实、枳实-厚朴等可组成大承气汤中的重要药对；如玄参-麦冬、地黄-玄参等可组成增液汤中的重要药对；如大黄-火麻仁、火麻仁-白芍、大黄-苦杏仁、厚朴-苦杏仁等可组成麻子仁丸中的重要药对；槟榔-乌药、大黄-槟榔、大黄-木香可组成六磨汤中的重要药对。

表 4-2 药对之间关联规则

后项	前项	实例	支持度百分比	置信度百分比	增益
地黄	桃仁	6	7.69	100.00	2.36
玄参	麦冬	26	33.33	96.15	2.34
大黄	芒硝	17	21.79	94.12	1.36
地黄	玄参	32	41.03	93.75	2.22
大黄	厚朴	30	38.46	86.67	1.25
肉苁蓉	何首乌	7	8.97	85.71	2.91
槟榔	乌药	7	8.97	85.71	5.57
大黄	枳实	34	43.59	85.29	1.23
厚朴	莱菔子	13	16.67	84.62	2.20
大黄	麦冬	26	33.33	84.62	1.22
大黄	玄参	32	41.03	84.38	1.22
玄参	桃仁	6	7.69	83.33	2.03
麦冬	桃仁	6	7.69	83.33	2.50
大黄	桃仁	6	7.69	83.33	1.20
大黄	槟榔	12	15.38	83.33	1.20
大黄	苦杏仁	22	28.21	81.82	1.18
枳实	厚朴	30	38.46	80.00	1.84
枳实	白芍	19	24.36	78.95	1.81
大黄	白芍	19	24.36	78.95	1.14
麦冬	玄参	32	41.03	78.13	2.34
大黄	地黄	33	42.31	75.76	1.09
火麻仁	白芍	19	24.36	73.68	1.92
大黄	木香	15	19.23	73.33	1.06

大黄	火麻仁	30	38.46	73.33	1.06
麦冬	地黄	33	42.31	72.73	2.18
火麻仁	乌药	7	8.97	71.43	1.86
麦冬	芒硝	17	21.79	70.59	2.12
厚朴	苦杏仁	22	28.21	68.18	1.77
地黄	肉苁蓉	23	29.49	65.22	1.54
当归	肉苁蓉	23	29.49	65.22	1.82

注：标列置信度 $\geq 65\%$ ，增益 > 1

如表 4-3 所示，前项设置为 2 项进行角药关联规则分析。

表 4-3 前项设置为 2 角药之间关联规则

后项	前项	实例	支持度百分比	置信度百分比	增益
大黄	芒硝、麦冬	12	15.38	100.00	1.44
厚朴	苦杏仁、枳实	14	17.95	100.00	2.60
大黄	苦杏仁、厚朴	15	19.23	100.00	1.44
地黄	肉苁蓉、玄参	13	16.67	100.00	2.36
玄参	麦冬、地黄	24	30.77	100.00	2.44
玄参	地黄、大黄	25	32.05	100.00	2.44
地黄	麦冬、玄参	25	32.05	96.00	2.27
玄参	麦冬、大黄	22	28.21	95.45	2.33
枳实	苦杏仁、厚朴	15	19.23	93.33	2.14
地黄	玄参、大黄	27	34.62	92.59	2.19
大黄	厚朴、火麻仁	13	16.67	92.31	1.33
玄参	芒硝、麦冬	12	15.38	91.67	2.23
厚朴	苦杏仁、火麻仁	12	15.38	91.67	2.38
大黄	厚朴、枳实	24	30.77	91.67	1.32
地黄	火麻仁、玄参	12	15.38	91.67	2.17
玄参	火麻仁、地黄	12	15.38	91.67	2.23
地黄	当归、玄参	12	15.38	91.67	2.17
玄参	肉苁蓉、地黄	15	19.23	86.67	2.11

厚朴	枳实、火麻仁	14	17.95	85.71	2.23
大黄	枳实、火麻仁	14	17.95	85.71	1.24

注：标列置信度 $\geq 85\%$ ，增益 > 1

如表 4-4 所示，前项设置为 3 项进行四味中药关联规则分析。

表 4-4 前项设置为 3 中药之间关联规则

后项	前项	实例	支持度百分比	置信度百分比	增益
大黄	苦杏仁、厚朴、枳实	14	17.95	100.00	1.44
玄参	麦冬、地黄、大黄	20	25.64	100.00	2.44
大黄	白芍、厚朴、枳实	12	15.38	91.67	1.32
大黄	白芍、枳实、火麻仁	12	15.38	91.67	1.32
白芍	枳实、火麻仁、大黄	12	15.38	91.67	3.76
玄参	芒硝、麦冬、大黄	12	15.38	91.67	2.23
苦杏仁	厚朴、枳实、火麻仁	12	15.38	91.67	3.25
苦杏仁	厚朴、火麻仁、大黄	12	15.38	91.67	3.25
苦杏仁	枳实、火麻仁、大黄	12	15.38	91.67	3.25
枳实	厚朴、火麻仁、大黄	12	15.38	91.67	2.10
枳实	白芍、火麻仁、大黄	13	16.67	84.62	1.94
苦杏仁	白芍、厚朴、枳实	12	15.38	83.33	2.95
苦杏仁	白芍、枳实、大黄	12	15.38	83.33	2.95
火麻仁	白芍、厚朴、枳实	12	15.38	83.33	2.17
厚朴	白芍、枳实、火麻仁	12	15.38	83.33	2.17
白芍	厚朴、枳实、火麻仁	12	15.38	83.33	3.42
白芍	厚朴、火麻仁、大黄	12	15.38	83.33	3.42
地黄	芒硝、麦冬、大黄	12	15.38	83.33	1.97
大黄	麦冬、玄参、地黄	24	30.77	83.33	1.20
麦冬	玄参、地黄、大黄	25	32.05	80.00	2.40

注：标列置信度 $80\% \leq$ ，增益 > 1

设置前项为 2 项，置信度 85%和前项为 3 项，置信度 80%以上进行处方规律探索结果如表 4-3、表 4-4 所示，治疗 OIC 最常使用的角药组合和四味中药组合是大黄、厚

朴、枳实、芒硝、玄参、麦冬、地黄、火麻仁、苦杏仁、火麻仁等常互为组合，频度较高。综合分析处方组合关系可得知，临床治疗 OIC 经常使用大承气汤、麻子仁丸和增液汤中的药物组成部分。以药测证可以反应 OIC 患者以阳明腑实证者以峻下热结通便，津枯肠燥者以增水行舟法来润燥滋阴肠道；肠胃燥热为脾约便秘居多，润肠泻热行气，气行则便通。

讨 论

1 OIC 与用药频次分析

阿片类药物是治疗中重度癌痛的主要药物,但是约 90%以上的患者在使用阿片类药物后会出现便秘^[84]。癌症患者正气耗伤,气血津液受损,使用阿片类药物后,其温燥之性进一步损伤患者的气血津液^[85]。中医认为便秘有虚实之分,实证多见气滞秘、热结秘,虚证多见气虚秘、血虚秘、阴虚秘、阳虚秘,在治疗时以“虚则补,实则泻,虚实兼杂则补泻兼施”为原则。通过统计分析治疗 OIC 时用药频次最高的 10 味药分别为大黄、枳实、地黄、玄参、厚朴、火麻仁、当归、黄芪、麦冬、白术。大黄泻下攻积,为治疗积滞便秘的要药,枳实辛行苦降,善破气除痞、消积导滞,能够治疗热结便秘,厚朴能够下气宽中,消积导滞,厚朴、大黄、枳实常配伍使用治疗热结便秘,如大承气汤。地黄、玄参、麦冬滋阴,能够治疗热邪伤津肠燥便秘,三者常配伍使用,如增液汤。火麻仁质润多脂,能润肠通便,兼有滋养补虚的作用,与大黄、厚朴等配伍使用,可以增强通便作用。当归能够补血以润肠通便,用于治疗肠燥便秘。黄芪、白术能够匡扶正气,治疗气虚便秘。

OIC 药物内关系规律探索中,可以发现一些重要 OIC 药对。如大黄-芒硝、大黄-厚朴、大黄-枳实、枳实-厚朴等大承气汤中的重要药对;如玄参-麦冬、地黄-玄参等为增液汤中的重要药对;如大黄-火麻仁、火麻仁-白芍、大黄-苦杏仁、厚朴-苦杏仁为麻子仁丸中的重要药对;槟榔-乌药、大黄-槟榔、大黄-木香为六磨汤中的重要药对。

最常使用的 OIC 药物组合中大黄、厚朴、枳实、芒硝、玄参、麦冬、地黄、火麻仁、苦杏仁、火麻仁等常互为组合,频度较高。综合分析组合关系可得出,OIC 经常使用的为大承气汤、麻子仁丸和增液汤中的药物组成部分。以药测证可以反应 OIC 患者以阳明腑实证者以峻下热结通便,津枯肠燥者以增水行舟法来润燥滋阴肠道;肠胃燥热为脾约便秘居多,益阴增液以润肠通便,腑气通,津液行。

1.1 大承气汤

《伤寒论》中第 209 条:“阳明病,潮热,大便微硬者,可与大承气汤,不硬者,不可与之。”

第 212 条:“伤寒,若吐若下后,不解,不大便五六日,上至十余日,日晡所发潮热,不恶寒,独语如见鬼状。若剧者,发则不识人,循衣摸床,惕而不安,微喘直视,脉弦者生,涩者死,微者,但发热谵语者,大承气汤主之。若一服利,则止后服。”

第 238 条：“阳明病，下之，心中懊憹而烦，胃中有燥屎者，可攻。腹微满，初头硬，后必溏，不可攻之。若有燥屎者，宜大承气汤。”

第 241 条：“大下后，六七日不大便，烦不解，腹满痛者，此有燥屎也。所以然者，本有宿食故也。宜大承气汤。”

第 255 条：“腹满不减，减不足言，当下之，宜大承气汤。”

大承气汤出自汉代张仲景的《伤寒论》，为主治阳明腑实证的基础方，又是寒下法的代表方。临床应用以痞、满、燥、实四症，及舌红苔黄，脉沉实为辨证要点，具有峻下热结的功效。该方由大黄、枳实、厚朴和芒硝组成，大黄性味苦寒，具有泻热通肠，凉血解毒等功效。芒硝善于荡涤肠胃湿热，泻下行滞。厚朴味苦、辛，温，可燥湿祛痰、行气除满。枳实性寒，味苦，具有破气消积、化痰散痞功效，临床在胃肠道疾病方面应用较为广泛。临床治疗时应重在通畅肠腑之气、清除胃肠积滞以缓解患者不适，从而提高生活质量，有助患者恢复。

1.2 麻子仁丸

《伤寒论·辨阳明病脉证并治》第 247 条：“趺阳脉浮而涩，浮则胃气强，涩由小便数，浮涩相搏，大便则硬，其脾为约，麻子仁丸主之。”

麻子仁丸出自张仲景《伤寒论》，功效润肠泻热，行气通便，主治肠胃燥热，脾约便秘证，其症多见大便干结，小便频数，苔微黄少津。本方由小承气汤加减而来，其大黄、厚朴的用量减少，增加了质润的麻仁、杏仁、芍药、白蜜等，一则益阴增液以润肠通便，腑气通，津液行，二则甘润减缓小承气攻下之力。本方具有下不伤正、润而不膩、攻润相合的特点，以达润肠、通便、缓下之功，使燥热去，阴液复，而大便自调。中医学认为，便秘的发生与大肠传导功能的异常密不可分，而大肠传导功能的正常与否离不开人体气机的正常运行，故拟行气导滞、通腑泻浊之法。

1.3 增液汤

《温病条辨》：“温病不大便，偏于阴亏液涸之半虚半实证。方取元参为君，其味苦微寒，壮水制火，通二便，启肾水上潮于天；麦冬治心腹结气，能补能润能通，故以为佐；生地亦主寒热积聚，逐血痹，用细者取其补而不膩，兼能走络也。三者合用，可收增水行舟之功。”

增液汤出自《温病条辨》，主治阳明温病、阴津大伤，症见便秘、口渴、舌干、脉细数或沉而无力，为治燥剂代表方剂，由地黄、玄参、麦冬组成，临床常用于温热病，津亏肠燥、阴津不足便秘者。有研究者认^[86]，由于肿瘤患者正气不足，加之经过手术及

长期的放化疗，使机体气血津液耗损。加长期服用具有辛燥之性的阿片类药物后易加重其耗损程度，以致正气亏虚无力推动腑气、阴血亏虚无以濡润肠道，从而产生便秘。故将益气养阴作为 OIC 的治疗出发点，选用增液汤治疗津亏肠燥型 OIC，可增水行舟来润燥滋阴肠道。方中重用玄参为君药，其性咸寒润下，善滋阴降火，润燥生津。麦冬甘寒滋润，生地黄滋阴清热，二药共为臣佐。三药合而用之，大补阴津，即以增水，水满则舟自行。全方药少力专，“妙在寓泻于补，以补药之体，作泻药之用，既可攻实，又可防虚”（《温病条辨》）。

小 结

OIC 患者中阳明腑实证便秘可用大承气汤以峻下热结通便，肠胃燥热者为脾约便秘居多，可用麻子仁丸泻热行气通便，津枯肠燥证便秘可用增液汤来增水行舟，润燥肠道。

论文五 基于网络药理学研究身痛逐瘀汤防治骨转移癌痛

材料与方法

1 数据库以及软件

中药系统药理学数据库及分析平台 TCMSP (<http://tcmospw.com/tcmosp.php>)

Gencards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)

TTD 数据库 4.3.02 (<http://db.idrblab.net/ttd/>)

DisGeNET 数据库 v5.0 (<http://www.disgenet.org/>)

Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org>)

Venny2.1 软件 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)

蛋白-蛋白相互作用网络平台 STRINGv11.0 (<https://string-db.org/>)

生物信息注释数据库 DAVIDv6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/>)

OmicShare 在线绘图工具 (<http://www.omicshare.com>)

Cytoscape3.2.1 软件 (<http://www.cytoscape.org/>)

2 身痛逐瘀汤药物活性成分筛选及对应的靶标

依次在 TCMSP 中输入秦艽、川芎、桃仁、红花、甘草、羌活、没药、当归、灵脂、香附、牛膝、地龙这 12 味中药，检索其化学成分，根据筛选条件 OB（即口服生物利用度） $\geq 30\%$ 、DL（即药物相似性） ≥ 0.18 进行筛选，并将所得符合要求筛选所得的活性成分利用“RelatedTargets”查找出对应的靶点信息。

3 骨转移癌痛的靶点预测

在 Gencards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中，输入“bone metastasis cancer pain”并按照相应数据库的筛选条件，查找并且记录归纳靶点名称。

4 药物靶点与疾病靶点标准化

将收集的“秦艽”、“川芎”、“桃仁”、“红花”、“甘草”、“羌活”、“没药”、“当归”、“灵脂”、“香附”、“牛膝”、“地龙”的靶点以及骨转移靶点的 targetname 依次输入搜索框，限制“Reviewed”和“Homo sapiens (Human)”，获取药物标准基因及疾病标准化基因名对照。

5 构建网络模型

5.1 韦恩图和化合物-靶点-疾病网络图

通过 R 软件 4.0.2VennDiagram 包“秦艽”、“川芎”、“桃仁”、“红花”、“甘草”、“羌活”、

“没药”、“当归”、“灵脂”、“香附”、“牛膝”、“地龙”的中药组方潜在靶点和骨转移癌痛的相应靶点将得到二者的交集并绘制成图。

5.2 PPI（药物靶蛋白-疾病靶蛋白网络分析）

将上述身痛逐瘀汤与骨转移癌痛所映射的靶点依次上传到 STRING 平台，之后用单一蛋白信息检索（Proteinbyname），以“Homesapiens”为检索条件，“highestconfidence（ ≥ 0.9 ）”阈值，其余参数设为默认，隐藏无关联蛋白，依次将 41 个蛋白及相互作用网络用 tsv 格式下载并整理。通过 Cytoscape3.2.1 软件，进行蛋白质-蛋白质相互作用分析，制作出 PPI 网络图。

5.3 GO 生物学过程富集分析和 KEGG 通路富集分析

通过 R 软件 clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot、ggplot2、pathview 包筛选 P 小于 0.05，进行 KEGG、GO 功能富集分析。GO 包括 3 个方面，包括生物学过程（BiologicalProcess，BP）、细胞组分（CellularComponents，CC）、分子功能（MolecularFunction，MF）来分析。（后面说一下 BP、CC、MF 各多少条）。根据 1.5.3 中的内容，进行 KEGG 通路富集分析，将导出的文件按 PValue 值升序排列，选取出与研究内容相关的前 30 个信号通路。并用 Omishare 云平台将所得结果进行可视化处理。

实验结果

1 身痛逐瘀汤活性成分

根据筛选条件 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 进行筛选，得到川芎 7 个、当归 2 个、红花 22 个、没药 45 个、牛膝 20 个、甘草 92 个、羌活 15 个、秦艽 2 个、桃仁 27 个、香附 18 个，删除重复的活性成分，保留 127 个。由于成分太多，仅列出一部分成分。（见表 1）

表 1 身痛逐瘀汤部分活性成分表

MOLID	MoleculeName
MOL000497	licochalconea
MOL000422	Kaempferol
MOL001454	Berberine
MOL000098	quercetin
MOL004328	Naringenin
MOL000358	beta-sitosterol
MOL000398	Isoflavanone
MOL008647	Moupinamide
MOL004903	Liquiritin
MOL000211	Mairin

2 身痛逐瘀汤和骨转移癌痛靶点标准化及映射

身痛逐瘀汤中中药川芎 7 个、当归 2 个、红花 22 个、没药 45 个、牛膝 20 个、甘草 92 个、羌活 15 个、秦艽 2 个、桃仁 27 个、香附 18 个。去除重复活性成分，身痛逐瘀汤共包含 127 个有效活性成分。骨转移癌痛的靶点拥有 6499 个。利用 Uniprot 数据库对基因名称进行标准化，绘制韦恩图，（见图 2）。身痛逐瘀汤与骨转移癌痛共有 111 个靶点蛋白（见表 3）。

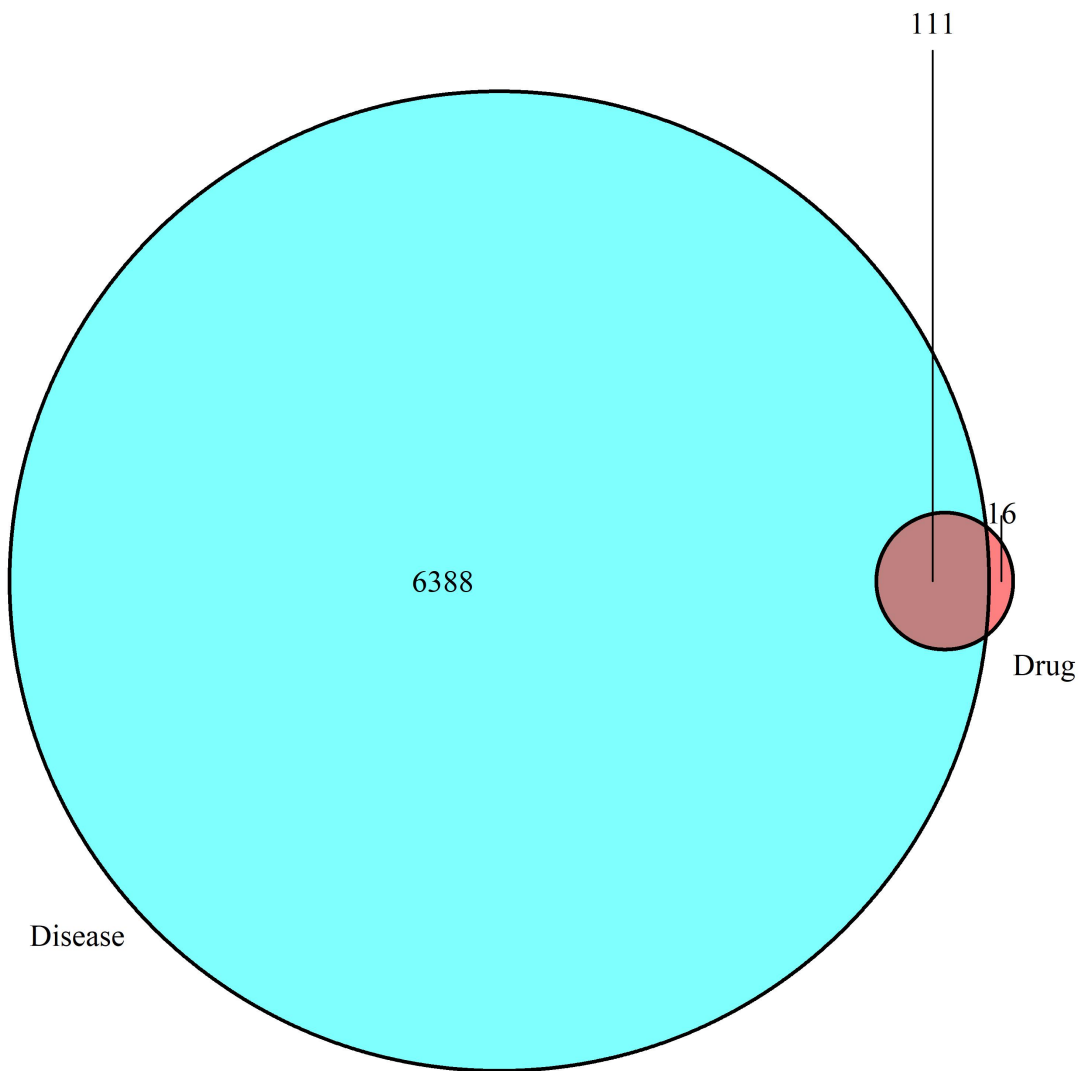


图 2 身痛逐瘀汤与骨转移癌痛靶点韦恩图

表 3 身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的潜在靶点

序号	潜在靶点	序号	潜在靶点	序号	潜在靶点
1	PTGS1	38	CYP1A1	75	MYC
2	NCOA2	39	ICAM1	76	BIRC5
3	F2	40	SELE	77	DUOX2
4	ESR1	41	VCAM1	78	NOS3
5	AR	42	CYP1B1	79	HSPB1
6	PPARG	43	ALOX5	80	CCNB1

7	F7	44	AHR	81	NFE2L2
8	ESR2	45	SLC2A4	82	NQO1
9	DPP4	46	NR1I3	83	PARP1
10	GSK3B	47	DIO1	84	COL3A1
11	HSP90AA1	48	GSTM1	85	CHEK2
12	CHEK1	49	AKR1C3	86	HSF1
13	NCOA1	50	FASN	87	CRP
14	PRKACA	51	LDLR	88	RUNX2
15	NR3C2	52	MTTP	89	RASSF1
16	NR3C1	53	APOB	90	CTSD
17	PGR	54	SREBF1	91	IGFBP3
18	CHRM3	55	ABCC1	92	IGF2
19	CHRNA7	56	AKR1C1	93	IRF1
20	BCL2	57	ABAT	94	ERBB3
21	CASP9	58	BACE1	95	NPEPPS
22	CASP3	59	CA2	96	HK2
23	CASP8	60	CCND1	97	RASA1
24	PRKCA	61	EIF6	98	FOSL1
25	PON1	62	RB1	99	CYCS
26	AKR1B1	63	EGFR	100	NOX5
27	PLAU	64	FOS	101	APOD
28	PRSS1	65	IL6	102	ALB
29	MAPK10	66	TP63	103	CTNNB1
30	ACHE	67	ELK1	104	CASP7
31	RELA	68	NFKBIA	105	MDM2
32	OLR1	69	RAF1	106	APP
33	F10	70	HIF1A	107	PCNA
34	IKBKB	71	RUNX1T1	108	MCL1
35	AHSA1	72	ERBB2	109	TYR

36	MAPK8	73	ACACA	110	TEP1
37	CYP3A4	74	CAV1	111	DRD2

3 身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的化合物-靶点-疾病网络

构建身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的化合物-靶点-疾病网络，见图 4，得到化合物-靶点-疾病网络重共有 111 个节点和 2408 条边，包括 1 个疾病结点，10 个药物结点。拓扑学分析得到结果，Degree 中位数为 8，通过筛选，核心靶点：ESR1、PPARG、PRSS1、PRKACA、F10、DPP4、GSK3B、PGR 核心活性成分为 Glycyrol（甘草酚）isorhamnetin（异鼠李素）Inermine（吲哚胺）Medicarpin（美迪紫檀素）formononetin（芒柄花黄素）euchrenone（欧芹酮）Sitostero（谷甾醇）hederagenin（蛇床子素）

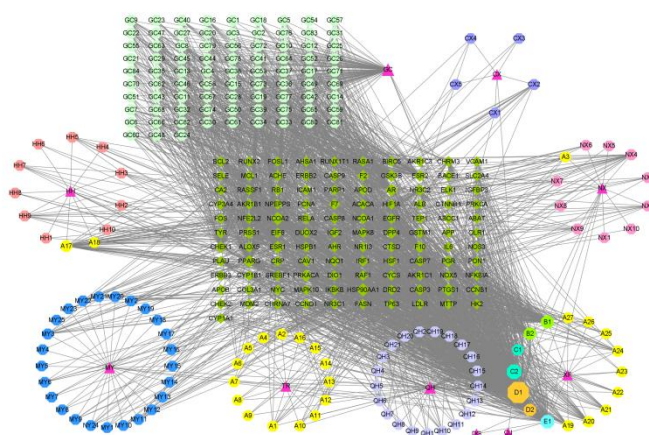


图 4 化合物-疾病-靶点网络图

4 身痛逐瘀汤与骨转移癌痛靶点 PPI 网络构建

身痛逐瘀汤和骨转移癌痛共有 111 个靶点蛋白，依次输入 STRING 平台，按照筛选条件，以“tsv”格式上传到 Cytoscape3.2.1 软件，Degree 的值是连接靶蛋白的节点数目越高，则说明这个靶蛋白作为潜在靶点的可能性就越高，参与的生物功能多以及生物重要性强，如果节点数目少，则表示的意义则与之相反。身痛逐瘀汤与骨转移癌痛之间的 PPI 网络图，共有结点 111 个，条边 1281，见图 5。

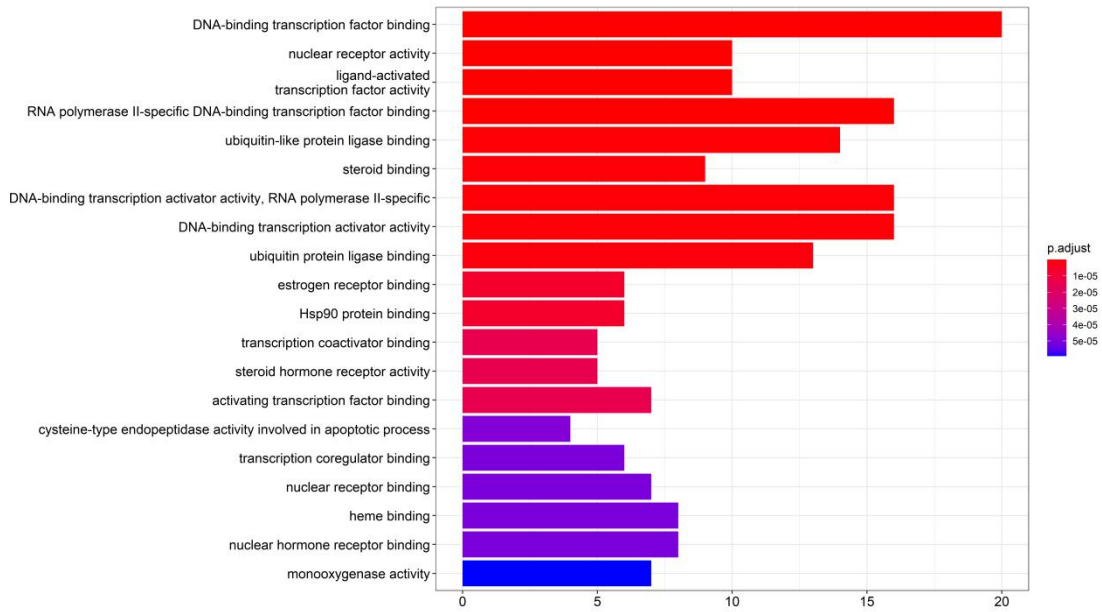


图 6GO 生物学过程富集分析

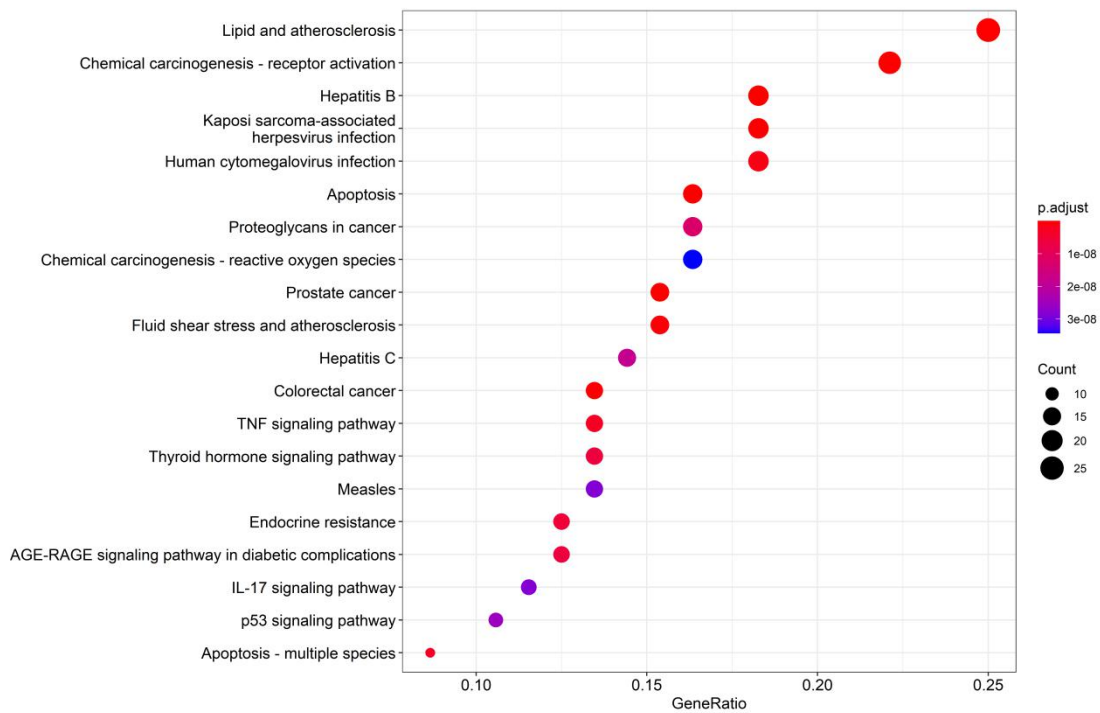


图 7KEGG 信号通路可视化结果

讨 论

身痛逐瘀汤出自《医林改错》，为清代医家王清任治疗“瘀血痹”所创，是百首古代经典名方之一。临床常用于治疗肩、臂、腰、腿，或周身，主要症状为上部躯体疼痛，活动不利，或肌肤不仁之痹证，活血祛瘀通痹是该方的核心功效。本研究借助了网络药理学方法探究身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的作用机制。

目前对于身痛逐瘀汤的作用机制研究较少，较多的是对于其中的单味中药的机制研究。川芎^[87]的有效成分川芎嗪和阿魏酸等具有清除氧自由基、减轻 Ca^{2+} 超载、保护血管内皮细胞、扩张血管、抑制细胞凋亡和肥大调节免疫状态、抗血小板聚集和血栓形成和影响多种细胞因子的表达等作用,从而能针对多系统、多器官、多种病证发挥作用。红花^[88]作为传统的活血通经、祛瘀止痛中药，具有治疗心脑血管疾病、抗炎镇痛及抗肿瘤等诸多药理作用。其抗肿瘤作用主要表现为通过抑制细胞生长因子，阻断细胞转移通路来抑制肿瘤的生长。秦艽^[89]具有诸多药理活性，包括抗炎镇痛、保肝、免疫抑制、降血压、抗病毒、抗肿瘤等。没药^[90]有镇痛、抗炎、保肝、降血脂、黏膜保护、抗组胺、抗微生物作用，也可抗肿瘤活性，其中没药倍半萜中含有 β 、 γ 和 δ -榄香烯，现代药理和临床研究表明榄香烯有很好的抗肿瘤功效。当归^[91]有抗菌、镇痛、抗病毒、抑制血小板聚集、改善血液循环、调节免疫力作用。桃仁^[92]具有抗凝血、改善血液循环作用。羌活^[93]中主要含有挥发油、萜类、香豆素类、糖苷类、有机酸类、酚类等，可改善发热同时拥有镇痛的作用甘草中则是含有三萜类、香豆素类、黄酮类、多糖类，也有抗炎、抗肿瘤、调节免疫等药理作用。身痛逐瘀汤^[94-95]全方具有活血行气，祛瘀通络，通痹止痛的功效，现代药理研究发现其具有抗炎、镇痛、抗血栓、免疫调节、神经保护、抗风湿、抗脑缺血及抗癌痛等作用。

临床试验研究表明身痛逐瘀汤可防治骨转移癌痛或常见癌痛。李应宏^[96]等将 120 例骨转移癌痛患者随机分为对照组和观察组各 60 例，对照组采用锝 $[^{99}\text{Tc}]$ 亚甲基二膦酸盐治疗，观察组采用锝 $[^{99}\text{Tc}]$ 亚甲基二膦酸盐联合身痛逐瘀汤治疗，锝 $[^{99}\text{Tc}]$ 亚甲基二膦酸盐联合身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛具有较好的镇痛效果，并可明显提高患者生活质量，组间比较差异有统计学意义；张岚赵^[97]等将中重度癌痛患者 124 例，随机分两组各 62 例，对照组采用三级止痛治疗，在此基础上，观察组采用身痛逐瘀汤联合针刺四关穴治疗，治疗 1 周，身痛逐瘀汤联合针刺四关穴对中重度癌痛患者的疗效显著，有助于改善疼痛和生存质量，改善血 β 内啡肽、P 物质水平；实验研究中董昌盛^[98]等建

立大鼠 Walker-256 乳腺癌细胞骨癌痛模型,探讨身痛逐瘀汤对骨癌痛的镇痛作用研究中发现骨癌痛+身痛逐瘀汤组的缩足阈值小于假手术+生理盐水组($P<0.05$),造模后第 21 天,与生理盐水组比较,身痛逐瘀汤能够显著延长骨癌痛大鼠机械痛觉缩足阈值、热痛觉缩足潜伏期并减轻自发痛评分($P<0.01$)。

在化合物-靶点-骨转移癌痛疾病网络图中可以看出,甘草酚、异鼠李素、吲哚胺、美迪紫檀素、芒柄花黄素、欧芹酮、谷甾醇、蛇床子素等活性成分的和潜在的作用靶点关联性较大。甘草黄酮类化合物可通过抗氧化作用预防肿瘤发生并有抗细胞增殖、诱导细胞凋亡、干预细胞信号转导和增强抑癌基因活性及抑制癌基因表达等功效。异鼠李素具有抗炎症、抗肿瘤、保护内皮细胞等作用。谷甾醇都具有抗炎、抗癌的药理作用。研究表明芒柄花黄素可通过提高机体抗氧化能力、抑制肿瘤新生血管生成、提高免疫力起到抗癌作用。黄酮类化合物美迪紫檀素为其主要的化学成分,据相关文献报道,美迪紫檀素具有抗结核、抗真菌及抗肿瘤等作用。

通过 GO 和 KEGG 通路的富集分析,主要涉及的生物学过程和分子功能有蛋白连接、基因转入等,涉及的信号通路包括 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、IL-17 信号通路、p53 信号通路、NF- κ B 信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路等。PI3K-Akt 信号通路可参与细胞的增殖凋亡、血管、淋巴的生成,其信号通路在(MAPK 信号通路、Caspase 级联反应等)相关的肿瘤的发生和其他与细胞增殖及生存相关的信号通路当中起到了中枢调节的重要功能。研究显示^[99]通过抑制 PI3K-Akt-mTOR 信号转导通路的活化以及上下游调质的释放,可能为病理性疼痛的治疗指出一个与传统方法完全不同的新方向。PI3K-Akt 信号通路^[100]中可以调控好多和细胞凋亡相关的蛋白,活化了的 Akt 能够调节与细胞增殖相关的蛋白,此外 Akt 同时可以使 NF- κ B 的抑制酶磷酸化,从而得到抗凋亡的作用。有研究表明,L5 脊神经节中 PI3K、Akt 信号通路相关因子表达升高,加入 PI3K 的抑制剂之后,可缓解 L5 脊神经结扎大鼠的机械异常性疼痛。因此,对这一信号通路的研究有助于进一步揭示炎性痛、神经病理性疼痛及癌痛等病理性疼痛的发生机制,PI3K/Akt 信号通路是机体中重要的信号通路之一,在葡萄糖转运、细胞增殖、转录以及凋亡中均发挥重要的作用。研究发现 p38MAPK 信号通路与炎症、应激反应的调控更为密切,被认为是细胞信息传递的交汇点和共同通路^[101]。MAPK 信号通路是介导细胞外刺激至细胞内反应的重要信号传导途径,在痛觉敏化和神经性疼痛的产生和维持中发挥了关键作用。该信号通路经过彼此间复杂的级联反应调节相关的神经及炎性介质表达,介导疼痛的中枢敏化过程,可以调节神经元的可塑

性和疼痛的中枢敏化,从而诱导和维持痛觉过敏。骨转移癌痛的治疗机制, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ^[102] 有较为明显可抑制细胞凋亡的功能,与肿瘤的发生、生长以及转移等过程都息息相关。而且 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 还诱导了血管内皮生长因子 VEGF 的表达, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 与细胞炎症密切相关,能够促炎细胞因子等,参与细胞免疫、炎症、淋巴器官形成及其他生理过程。异鼠李素对不同的致痛因素诱导的疼痛均有较强的镇痛作用,其作用机制可能与抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 通路,继而减少 NO、 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-1 及 IL-6 的表达、合成或释放有关。由于 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ^[103] 在炎症反应过程中的关键作用已被学界认可,目前在不少药物抗炎镇痛效果及其可能机制的研究中,以 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 及相关促炎因子的表达作为重要检测指标。通过抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的激活,减少 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子的释放,进而缓解神经炎症与神经病理性痛。基于 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 具有启动炎症的关键作用,靶向抑制 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 很可能是阻止神经炎症的产生和缓解神经病理性痛的有效手段。Akt 与 VEGF-C/VEGF 家族是肿瘤组织中重要的促血管、淋巴管生长因子,在肿瘤的发生、发展、转移过程中发挥重要作用。VEGF-C^[104] 是近年来发现的 VEGF 家族新成员,为特异性的淋巴管内皮细胞生长因子。近年来研究发现,VEGF-C 在大部分人类实体肿瘤中均有高表达,并与肿瘤的淋巴管生成和淋巴转移有着相关性。Li 等的表达和淋巴管密切相关,认为 Akt 激活可以增加 VEGF-C 表达,参与诱导新生淋巴管,而 Akt 的激活减少,从而使得肿瘤的生长及淋巴管的新生减少。因此,我们设想身痛逐瘀汤是否可以通过这些通路进行生物过程调节,从而改善骨转移癌痛的症状,这需要进一步探究。

网络药理学是基于大数据的药物活性成分对于疾病靶点的预测,为了进一步探索身痛逐瘀汤对骨转移癌痛或常见癌痛的疗效,基于网络药理学的方法对癌痛的生物学发展过程和身痛逐瘀汤组方的药理进行系统分析,直观预测身痛逐瘀汤对癌痛的作用机制,为研究提供可靠的理论依据。

小 结

基于网络药理学研究,得到身痛逐瘀汤川芎、当归、红花、没药、牛膝、甘草、羌活、秦艽、桃仁、香附 10 味中药有 127 个有效活性成分,骨转移癌痛的靶点拥有 6499 个,身痛逐瘀汤与骨转移癌痛共有 111 个靶点蛋白。通过筛选,核心活性成分有核心活性成分为甘草酚、异鼠李素、吲哚胺、美迪紫檀素、芒柄花黄素、欧芹酮、谷甾醇、蛇床子素等。身痛逐瘀汤通过多种成分、多个靶点、协同调控 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、IL-17 信号通路、p53 信号通路、NF- κ B 信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路等发挥防治骨转移癌痛的作用。

结 论

1 临床治疗癌痛时，可根据患者体质或出现的类方方证，结合具体临床表现辨证施治选择类方中的具体方剂进行治疗。癌痛兼见肝郁气滞证可选用柴胡类方血府逐瘀汤、柴胡疏肝散；兼见阳虚寒凝型证可选用附子类方白术附子汤、芍药甘草附子汤；兼见寒痰凝滞之疽证可选用麻黄类方阳和汤；兼见血虚、肝脾失调证可选用桂枝类方芍药甘草汤；兼见脾胃不和证可选用半夏类方香砂六君子汤；兼见气虚证可选用黄芪类方补阳还五汤；兼见肾阴虚证可选用熟地类方六味地黄丸；兼见血瘀证可选用当归类方身痛逐瘀汤、膈下逐瘀汤。

2 癌痛病因复杂，正虚为发病之本，痰、瘀、毒为发病之标；以实证“不通则痛”和虚证“不荣则痛”为病机；早起为标实证、中期为虚实夹杂证，晚期以虚证为主；主要证型包括肝肾阴虚证、阳明实证、脾气虚证、血瘀证、阳虚寒凝证、气虚证、血虚证、肝郁气滞证；常牵涉肺、脾、肝、肾等四脏及经络等病变部位；常见病理因素有血瘀、气滞、痰、寒凝、癌毒、气虚、血虚、阳虚、阴虚；针对“不通则痛”，治疗以气血为纲，常用理气活血化瘀之法，兼以疏肝理气、活血化瘀、清热解毒、健脾化湿及散寒祛痰以祛邪；针对“不荣则痛”，以补益之法，根据虚损的程度不同，有“益气”、“养血”、“滋阴”、“温阳”之别，予益气养血、温补脾肾、滋补肝肾为先，总治则为“扶正”、“祛邪”。通过综合用药规律分析，总结出常用到的经方、时方有血府逐瘀汤、桃红四物汤、膈下逐瘀汤、柴胡疏肝散、芍药甘草汤、香砂六君子汤等。

3 骨转移癌痛多由因瘀血或个体兼挟风湿，经络痹阻致疼痛居多，常使用到桃红四物汤和身痛逐瘀汤，活血祛瘀、祛风除湿以达到宣痹止痛的目的。总结出熟地类和当归类时方，兼见肾阴虚证可选用熟地类方六味地黄丸，兼见血瘀证可选用当归类方身痛逐瘀汤。

4 OIC 患者中阳明腑实证便秘可用大承气汤以峻下热结通便，肠胃燥热者为脾约便秘居多，可用麻子仁丸泻热行气通便，津枯肠燥证便秘可用增液汤来增水行舟，润燥肠道。

5 基于网络药理学，得到身痛逐瘀汤中防治骨转移癌痛的核心活性成分有甘草酚、异鼠李素、吲哚胺、美迪紫檀素、芒柄花黄素、欧芹酮、谷甾醇、蛇床子素等。身痛逐瘀汤通过多种成分、多个靶点、协同调控 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、IL-17 信号通路、p53 信号通路、NF- κ B 信号通路、Toll 样受体信号通路、T 细胞受体信号通路等发挥防治骨转移

癌痛的作用。

本研究创新性的自我评价

癌痛是由癌症本身或与癌症相关的因素所导致的疼痛，是癌症患者最常见和最难忍受的症状之一，常比癌症引起的死亡更令人恐惧。癌症患者在遭受着疼痛的折磨，从生理、心理、精神和社会多个方面降低患者的生存质量。早干预、及时治疗对于解除癌症病人疼痛十分重要。目前，针对癌痛治疗包括癌症的病因治疗、WHO 三阶梯止痛治疗、止痛辅助用药及一些其他止痛方法等。目前缺乏针对中医药治疗癌痛文献的系统性研究，本课题通过建立癌痛相关文献数据库，运用专业数据挖掘软件和整合药理学平台进行系统分析，提炼出张仲景的《伤寒杂病论》及后世各医家治疗癌痛的经方、时方和中医癌痛理法方药的机理，希望在中医药治疗癌痛的领域提供参考，进一步推广中医内服经方、时方在防治癌痛中的广泛应用。

参考文献

- [1] 史学莲. 癌性疼痛研究年鉴 (2019.6-2020.6) [J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(06): S11-S12.
- [2] 李蒂文, 焦丽静, 许玲. 温经通络方熏蒸治疗癌性疼痛伴焦虑抑郁状态患者 41 例临床观察[J]. 中医杂志, 2017, 58(07): 579-581+596.
- [3] 黄菁, 巫云立, 沈红梅. 癌性疼痛伴抑郁状态的治疗进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(07): 1188-1190+1195.
- [4] 张觅, 刘巍. 癌症疼痛患者阿片类药物的滥用风险评估和管理[J]. 医药导报, 2021, 40(01): 51-55.
- [5] 王曼, 刘传波, 卫月, 等. 中医外治法在癌痛治疗中的应用及思考[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6244-6247.
- [6] 邹银水, 杨杰, 谈欣一. 浅析癌性疼痛的中西医结合治疗[J]. 中西医结合研究, 2020, 12(05): 342-344.
- [7] 吴敏华, 周月芬, 陈旭烽, 等. 柴胡疏肝散辅助芬太尼透皮贴治疗肝癌疼痛[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013 年, 23(2): 83-85.
- [8] 陕西省中医研究所革委会, 医林改错三结合评注小组, 《医林改错》评注[M], 北京: 人民卫生出版社, 1976: 81.
- [9] 王美莺, 陈庆通. 膈下逐瘀汤合失笑散联合三阶梯止痛治疗气滞血瘀型肿瘤晚期癌痛随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(6): 79-80.
- [10] 李应宏, 张宇杰, 刘生永, 等. 血府逐瘀汤联合盐酸羟考酮缓释片治疗血瘀型癌痛的疗效观察[J]. 内科, 2017 年, 12(5): 605-611.
- [11] 卢冬彦, 叶小卫. 血府逐瘀汤治疗原发性肝癌 TACE 术后气滞血瘀型疼痛 30 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2016 年, 35(1): 45-47.
- [12] 倪红梅. 疏肝理气法在原发性肝癌治疗及预防中的应用 [J]. 新中医, 2003, 35(3): 77.
- [13] 沈美玉, 林丽珠, 李永浩. 疏肝理气在乳腺肿瘤治疗中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12, (5): 434.
- [14] 黄煌. 中医十大类方[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 74-75.
- [15] 吴喜庆, 张敏. 癌性疼痛的中医研究进展[J]. 现代中西医结合杂

志, 2016, 25 (03) : 339-342.

[16]程尧, 奚胜艳, 王彦晖, 等. 癌性疼痛的中医再认识及临证用药规律探析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30 (11) : 3960-3964.

[17]卢冬彦, 叶小卫. 血府逐瘀汤治疗原发性肝癌 TACE 术后气滞血瘀型疼痛 30 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2016 年, 35 (1) : 45-47.

[18]宋娜, 吴施国, 谢星星, 等. 中药干预肝癌及其疼痛的分子机制研究进展[J]. 现代中医药, 2021, 41 (04) : 1-6.

[19]沈美玉, 林丽珠, 李永浩. 疏肝理气在乳腺肿瘤治疗中的应用[J]. 时珍国医国药, 2001 (05) : 434.

[20]吴敏华, 周月芬, 陈旭烽, 等. 柴胡疏肝散辅助芬太尼透皮贴治疗肝癌疼痛[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013 年, 23 (2) : 83-85.

[21]Schwenk E S, Grant A E, Torjman M C, et al. The Efficacy of Peripheral Opioid Antagonists in Opioid-Induced Constipation and Postoperative Ileus: A Systematic Review of the Literature[J]. Regional Anesthesia & Pain Medicine, 2017, 42(6):767-777.

[22]王鹏辉. 白术附子汤加味治疗乳腺癌骨转移的临床效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019 年, 6 (91) : 174, 177.

[23]程旭锋, 张新峰, 刘琦, 等. 白术附子汤加味联合唑来膦酸注射液治疗乳腺癌骨转移临床观察[J]. 中医学报, 2018 年, 33 (239) : 533-536.

[24]宁云红, 郭承伟. 以 21 篇临床文献综述芍药甘草汤应用概况[J]. 中医药导报, 2017, 23 (03) : 83-84+88.

[25]叶慧青, 杨劲松, 钟妙文, 等. 加味芍药附子汤治疗阳虚寒凝型癌痛临床观察[J]. 新中医, 2017 年, 49 (1) : 59-62.

[26]欧阳现强. 芍药附子汤加味联合盐酸羟考酮缓释片治疗阳虚寒凝型癌痛患者 43 例[J]. 中西医结合, 2018 年, 26 (13) : 72-74.

[27]何柳. 加味芍药附子汤对阳虚寒凝型癌痛患者生活质量及不良反应的影响[J]. 中医中药, 2018 年, 16 (35) : 180-181.

[28]王维德 (清). 外科正治全生集 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 41-44.

[29]张云芳, 冯刚, 孔庆志. 阳和汤治疗骨转移癌疼痛的探讨[J]. 江西中医药, 2008 (07) : 9-11.

- [30]张云芳,张明,符英金.阳和汤加减联合西医止痛药治疗骨转移癌疼痛的临床观察[J].广州中医药大学学报,2015年,32(3):410-414.
- [31]曲缘章,马生军,朱广伟,等.芍药甘草汤的历史沿革与现代研究[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(06):216-225.
- [32]杨铠宁,杨芳.从“肝为五脏之贼”论郁证[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(10):183-186.
- [33]杨昭,张岚.芍药甘草汤加减对中晚期结肠癌癌性疼痛患者生活质量及生存率的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(01):99-102+221.
- [34]李宇航.“五脏苦欲补泻”用药法则在仲景经方中的体现——经方“五脏五味补泻”用药范例[J].世界中医药,2018,13(02):295-308.
- [35]曹东波,宋洋,黄雷.加味芍药甘草汤联合硫酸吗啡缓释片治疗气血两虚证癌性疼痛疗效及对患者疼痛介质、炎症因子的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018年,24(24):184-188.
- [36]贺松其,文彬,蔡红兵,等.香砂六君子汤加味配合多瑞吉治疗晚期癌痛42例[J].上海中医药杂志,2005年,39(2):18-20.
- [37]罗海英,徐凯,朱迪盈,等.香砂六君子汤配合硫酸吗啡控释片治疗中重度癌性疼痛[J].广东医学,2000年,21(5):433-434.
- [38]何玲,郭成龙.芬太尼透皮贴联合六君子汤治疗老年患者晚期癌痛45例[J].西部中医药,2017年,30(2):87-88.
- [39]鞠少斌,邹雨荷.加味香砂六君子汤配合芬太尼透皮贴剂治疗晚期癌痛60例疗效观察[J].新中医,2006年,38(9):55-56.
- [40]李应宏,张宇杰,宋亚平.补阳还五汤联合三阶梯止痛法治疗气虚血瘀型癌症疼痛[J].甘肃医药,2016年,35(5):356-359.
- [41]刘声,吴洁,关丽,等.补阳还五汤联合盐酸羟考酮控释片对中晚期癌症癌痛的临床疗效观察[J].中医药学报,2019年,47(3):94-97.
- [42]罗昌国,李芳红.补阳还五汤联合盐酸羟考酮控释片改善中晚期癌症疼痛患者生活质量的临床观察[J].海峡药学,2020年,32(8):177-179.
- [43]宋洪丽,殷玉琨,周磊,等.益肾骨康方联合奥施康定治疗中重度癌性躯体痛的有效性及安全性的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2018年,24(22):164-168.
- [44]宋洪丽,殷玉琨,周磊,等.益肾骨康方联合盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌性躯体

- 痛肾虚血瘀证患者随机对照双盲临床研究[J]. 中医杂志, 2018 年, 59(15):1300-1304.
- [45]阮洪生, 刘树民. 身痛逐瘀汤治疗骨伤科疾病临床研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(09):275-277.
- [46]陆继梅. 身痛逐瘀汤联合吗啡缓释片治疗重度癌痛 53 例[J]. 中国药业, 2015 年, 24(12):104-106.
- [47]宋彩红, 房莹莹, 贾英丽, 等. 身痛逐瘀汤联合西药治疗骨转移癌痛疗效观察[J]. 吉林中医药, 2013 年, 33(3):263-264.
- [48]李冬梅, 段高峰, 张千山, 等. 身痛逐瘀汤联合盐酸羟考酮缓释片治疗中重度癌性疼痛的临床研究[J]. 中国医药导报, 2020 年, 17(25):111-114.
- [49]张岚, 赵永辰, 宋磊. 宋磊身痛逐瘀汤联合针刺四关穴对中重度癌痛的疗效及 β 内啡肽的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019 年, 37(11):2781-2784.
- [50]王美莺, 陈庆通. 膈下逐瘀汤合失笑散联合三阶梯止痛治疗气滞血瘀型肿瘤晚期癌痛随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2013 年, 27(6): 79-80.
- [51]姜兰, 李华成, 邵志林, 等. 膈下逐瘀汤加减方辅助治疗中重度气滞血瘀型肝癌疼痛患者的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2020 年, 31(7):1668-1669.
- [52]李佑民. 膈下逐瘀汤加味治疗肝癌疼痛 53 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004 年, 14(5):274.
- [53]李应宏, 张宇杰, 刘生永, 等. 膈下逐瘀汤联合硫酸吗啡缓释片治疗气滞血瘀型癌痛患者临床观察[J]. 内科, 2017 年, 12(6):766-768.
- [54]王奇志. 氢溴酸高乌甲素注射液配合膈下逐瘀汤治疗肝癌疼痛 27 例[J]. 中医中药, 2009 年, 6(16):127-128.
- [55]Deng G . Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients[J]. The Cancer Journal, 2019, 25(5):343-348.
- [56]李浩, 任路. 《黄帝内经》针灸治疗痛证的机理探讨[J]. 世界中医药, 2015, 10(12):1868-1872.
- [57]庞礪, 郑瑀, 施蕾, 等. 《伤寒杂病论》痛证病因与证治思想初探[J]. 环球中医药, 2020, 13(04):696-698.
- [58]孟庆云. 中医痛证理论发展之历程[J]. 上海中医药杂志, 1999(3):5-7.
- [59]李泽周. 叶天士辨治痛证探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998(S1):57-58.

- [60]陈斯. 延胡索化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(7):78-82.
- [61]刘海燕, 刘禹宏, 齐增艳. 中药甘草中提取物的分析研究[J]. 中外医学研究, 2014, 12(32):162-164.
- [62]王凤龙, 刘员, 张来宾, 等. 当归抗炎镇痛作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15):197-209.
- [63]叶晓滨. 黄芪配伍益气活血补血药对研究进展[J]. 河南中医, 2021, 41(8):1285-1290.
- [64]杨柳, 李杰, 殷玉琨, 等. 冯利教授治疗癌性疼痛用药规律研究[J]. 中医学报, 2017, 32(04):494-496.
- [65]左军, 张金龙, 胡晓阳. 白术的化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报:1-8[2021-08-29].
- [66]李月阳, 雷根平, 董盛, 等. 柴胡的现代药理作用研究进展[J/OL]. 海南医学院学报:1-15[2021-09-14]. <https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20210514.005>.
- [67]张晓娟, 张燕丽, 左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(06):128-133.
- [68]岳美颖. 茯苓主要药理作用及临床应用[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(07):68-69.
- [69]王涵, 林红强, 谭静, 等. 党参药理作用及临床应用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(07):21-22+24.
- [70]王安慧, 张慧杰, 王彬, 等. 含乳香-没药药对中成药的临床应用及配伍分析[J]. 中成药, 2020, 42(11):3014-3018.
- [71]张雪竹, 白旭光, 戴旖旎, 等. 基于网络药理学的“白术-茯苓”药对作用机制分析[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(15):1-3+7.
- [72]杨志欣, 汲丽丽, 刘慧. 全蝎化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中南药学, 2020, 18(09):1523-1529.
- [73]严宝飞, 朱星宇, 陈亚运, 等. 中药蜈蚣本草考证及临床应用[J]. 食品与药品, 2020, 22(04):310-315.
- [74]黄峥. 中医药治疗癌症临床心得[J]. 陕西中医, 2001(09):570-571.
- [75]杨德胜. 全蝎、蜈蚣相须配伍治疗痛证举隅[J]. 湖北中医杂志, 2006(06):39-40.
- [76]叶晓梅, 王东明, 袁康瑞, 等. 药对枳实-白芍配伍比例对肝郁脾虚型肠易激综合征大鼠的药效学研究[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(06):619-622+626.

- [77] 吴剑宏, 陈幸谊. 血府逐瘀汤方剂的现代药理研究进展[J]. 中成药, 2013, 35(05):1054-1058.
- [78] 陈斯. 延胡索化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(7):78-82.
- [79] 姜涛, 朱爱松, 杨丹倩, 等. 肿瘤“瘀毒”病机理论诠释[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(03):229-231+239.
- [80] 芦殿荣, 芦殿香, 冯利. 中药治疗恶性肿瘤骨转移疼痛临床应用概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(02):251-253.
- [81] 陈健琳. 骨转移癌痛的中医药治疗进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(05):136-139.
- [82] 雷鹏远, 李仲明, 吴晓刚, 等. 身痛逐瘀汤对前列腺癌骨转移患者疼痛程度及血清 PSA、ALP 的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(18):68-70.
- [83] 倪秀梅. 六味地黄丸治疗跟痛症的临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(17):34-35.
- [84] 何生奇, 金金, 林南星, 等. 升降散对癌痛患者阿片类药物相关性便秘的预防作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(05):648-650+700.
- [85] 邹善林, 卢超. 中医治疗阿片类药物相关性便秘研究进展[J]. 中国乡村医药, 2020, 27(15):75-76.
- [86] 李晓东, 李平, 张欣, 等. 中医治疗阿片类药物所致便秘的研究进展[J]. 天津中医药, 2021, 38(02):261-266.
- [87] 舒冰, 周重建, 马迎辉, 等. 中药川芎中有效成分的药理作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2006(09):1043-1047.
- [88] 陈梦, 赵丕文, 孙艳玲, 等. 红花及其主要成分的药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2012, 5(07):556-560.
- [89] 聂安政, 林志健, 王雨, 等. 秦艽化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(03):597-608.
- [90] 韩淑芬, 金仲品. 没药的药理活性研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6):1502-1503.
- [91] 王华, 孙娜. 当归的有效化学成分及药理作用研究进展分析[J]. 山东化工, 2017, 46(18):59-60.

- [92] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42 (04) : 888-890.
- [93] 郭培, 郎拥军, 张国桃. 羌活化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41 (10) : 2445-2459.
- [94] 阮洪生, 刘树民. 身痛逐瘀汤治疗骨伤科疾病临床研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (09) : 275-277.
- [95] 李涛. 身痛逐瘀汤治疗风湿性关节炎的临床研究 [J]. 医药论坛杂志, 2014, 35 (10) : 174-175.
- [96] 李应宏, 张宇杰, 王沛, 等. 锝[99Tc]亚甲基二膦酸盐联合身痛逐瘀汤治疗骨转移癌痛的疗效观察. 甘肃医药. 2017, 36 (07) : 559-561.
- [97] 张岚赵, 永辰, 宋磊. 身痛逐瘀汤联合针刺四关穴对中重度癌痛的疗效及 β 内啡肽的影响. 中华中医药学刊. 2019, 37 (11) : 2781 [94]-2784.
- [98] 董昌盛, 焦丽静, 王菊勇, 等. 身痛逐瘀汤对骨癌痛大鼠痛觉行为学的影响. 世界中西医结合杂志. 2016, 11 (01) : 24-28
- [99] 叶勇, 林辉, 汪娜, 等. 基于 PI3K-Akt-mTOR 信号通路观察[帕瑞昔布钠改善大鼠神经病理性疼痛的作用机制 [J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38 (12) : 84-88.
- [100] 李双双, 许华. PI3K-Akt-mTOR 信号转导通路 with 病理性疼痛的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20 (03) : 173-176.
- [101] Huang Yan et al. Moxibustion Eases Chronic Inflammatory Visceral Pain In Rats Via MAPK Signaling Pathway In The Spinal Cord.[J]. Journal of pain research, 2019, 12 : 2999-3012.
- [102] 杨宇, 胥学冰, 蒋殿宇, 等. 异鼠李素通过调控 NF- κ B 通路发挥镇痛作用 [J]. 第三军医大学学报 [99 报, 2021, 43 (14) : 1366-1371.
- [103] Chu L W , Cheng K I , Chen J Y , et al. Loganin prevents chronic constriction injury-provoked neuropathic pain by reducing TNF- α /IL-1 β -mediated NF- κ B activation and Schwann cell demyelination[J]. Phytomedicine, 2019, 67:153166.
- [104] LiQC, DongX, GuW, et al. Clinical significance of co-expression of VEGF-C and VEGFR-3 in non-small cell lung cancer [J] . ChinMedJ (Engl) , 2003, 116 (5) : 727-730.

综 述

中西医治疗癌痛的机理研究进展

1 癌痛的认识

1.1 西医对癌痛的认识

1.1.1 癌痛的定义

疼痛由国际疼痛研究协会（IASP）定义为与实际或实际相关的不愉快，感官和情感体验潜在的组织损伤或与此类损伤有关的描述，^[1]疼痛是临床上最常见的症状之一，一种复杂的生理心理活动。疼痛作为感觉，与视、听、触、压等感觉不同，有其特殊的属性。首先，痛觉不是一个独立的、单一的感觉，往往和其他感觉混杂在一起，组成一种复合感觉；其次，痛觉伴有强烈的情绪色彩，构成相当复杂的心理活动^[2]。另外，伤害性刺激还引起一系列的躯体运动性反应和自主神经性反应。

癌性疼痛（cancerpain，简称癌痛）是由癌症本身或与癌症相关的因素所导致的疼痛。^[3]它是癌症患者最常见和最难忍受的症状之一，常比癌症引起的死亡更令人恐惧。癌痛的发生率比较高，全世界每年有新发癌症患者 1000 余万人，死于癌症的人数在 600 万以上，全球每天至少有 500 万癌症患者在遭受着疼痛的折磨。癌痛会从生理、心理、精神和社会多个方面降低患者的生存质量。^[4]

1.2 中医对癌痛的认识

中医学对疼痛的认识源远流长，虽然没有系统论述癌痛的著作，但是中医学文献中有大量关于与癌痛相似病症的论述，并且这些理论和治疗方药沿用至今^[5]。癌痛在中医领域可归属于“痛证”的范畴^[6]，是指瘤毒侵犯经络或瘤块阻滞经络气血而致机体某部位的疼痛，常出现于岩、积、瘤、石、癰、乳岩、石疽、噎膈、反胃、脏毒等及其所致的气血衰败诸病候中^[7]。

如在《素问·举痛论》就有：“经脉流行不止，环周不休，寒气入经而稽迟，泣而不行，客于脉外则血少，客于脉中则气不通，故卒然而痛”；如《黄帝内经》提出“大骨枯槁，大肉陷下，胸中气满，喘息不便，内痛引肩项”的记载，极似晚期恶性肿瘤的癌痛表现^[8]。

扁鹊《难经·五十五难》论述“积者，阴气也，其始发有常处，其痛不离其部，上下有所始终，左右有所穷处。”描述类似于现在腹腔脏器恶性肿瘤所致疼痛。

晋代葛洪《肘后备急方》论“治卒暴症，腹中有物如石，痛如刺，昼夜啼呼，不治之百日死。”说明腹腔脏器恶性肿瘤所致癌痛疼痛难忍，从而严重影响了患者的生存质量^[9]。

隋朝巢元方《诸病源候论》论“肺积”时曰：“肺积，脉浮而毛，按之辟易，胁下气逆，背相引痛，少气不足以息”与肺癌所致胸痛极为相似。又《诸病源候论》载“肝积，脉弦而细，两胁下痛，邪走心下……身无膏泽。”是对肝癌引起的胁痛及上腹部疼痛及肝癌恶病质的形象描述^[10]。

明代陈实官《外科正宗》对乳腺癌疼痛的表述为“初如豆大，渐若棋子；半年一年，二载三载，不痛不痒，渐渐而大，始生疼痛，痛则无解，日后肿如堆栗子，或如覆碗，色紫气移，渐渐溃烂，深者如岩穴，凸者若泛莲，疼痛连心，出血则臭，其时五脏俱衰，四大不救，名曰乳岩^[11]。”明代戴元礼《证治要诀》对肝癌疼痛进行了描述如“脾积在胃脘，大如覆杯，塞不通，背痛心痛。”

2 癌痛病因

2.1 西医对癌痛的病因及分类

2.1.1 癌痛的原因多样，大致可分为以下三类：

第一类，肿瘤相关性疼痛：因肿瘤直接侵犯压迫局部组织，肿瘤转移累及骨等组织所致。第二类，抗肿瘤治疗相关性疼痛：常见于手术、创伤性检查操作、放射治疗，以及细胞毒化疗药物治疗后产生。第三类，非肿瘤因素性疼痛：包括其他合并症、并发症等非肿瘤因素所致的疼痛^[12]。

2.1.2 癌痛的分类

癌痛的分类根据不同的依据分为不同的内容。按时间分类：分为急性痛（<3个月）和慢性痛（>3个月）、持续性疼痛（24h内12h以上一直处于一般疼痛状态）和爆发性疼痛；按解剖学分类：分为躯体痛、内脏痛及传入神经阻滞痛；按病理学特征：伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛、混合性疼痛（两类疼痛的病理学特征混合而成的疼痛）；按药物角度学分类：分为阿片反应性疼痛（如躯体痛、内脏痛）、阿片部分反应性疼痛（如骨痛，神经压迫痛及其它甾醇类反应性疼痛）、阿片反应性疼痛，但不能用阿片类药物（如肠痉挛性疼痛及胃挤压综合征）、阿片不反应性疼痛（如神经病理性疼痛、骨转移部位的活动时疼痛）^[14-15]。

2.2 病因病机

中医学认为，癌痛的病因包括六淫邪毒、饮食失调、七情内伤、正气亏虚等，《内经》曰：“不通则痛，通则不痛”，《素问·举痛论》曰：“……脉泣则血虚，血虚则痛”的记载，癌痛的病机虽然复杂，但不外乎虚实两个方面，即实证的“不通则痛”和虚证的“不荣则痛”^[16]。“不通则痛”是由于外邪侵犯机体，正邪交争于体内脏腑经络，影响机体的功能，使气体升降失常，气滞血瘀，阴阳搏结，瘀阻脉络，凝聚成块，不通则痛；“不荣则痛”是指因机体肿瘤日久，邪伤正气，阴阳营卫气血津液亏损，不能温煦濡养脏腑经络，经络失养而疼痛^[17]。

癌痛病机关键是癌毒弥散，阻滞气血经络，病理因素有气滞、痰湿、血瘀、寒凝、热毒、癌毒，其中以癌毒为关键因素，病性属本虚标实之证，早起以标实为主、中期以虚实夹杂证，晚期则以虚证为主。病变部位不定，常牵涉脏腑以肺、脾、肝、肾等四脏为主，早期以肺、脾、肝为主，晚期涉及于肾^[18]。

3 癌痛评估的原则及方法

3.1 癌痛评估原则

相信患者的主诉；收集全面、详细的疼痛病史；注意患者的精神状态及分析有关心理社会因素仔细的体格检查，尤其是神经系统的检查；收集其他（实验室、影像学检查）有关疼痛的客观资料；治疗开始后，对疼痛要再评估（连续反复评估）^[19]。

3.2 癌痛程度的评估

（1）根据主诉疼痛分级法(VRS): 从无痛至剧烈疼痛分为 4 级。（2）数字分级法(NRS): 数字分级法用 0~10 代表不同程度的疼痛，0 为无痛，10 为剧痛。应该询问患者：你的疼痛有多严重？或让患者自己圈出一个最能代表自身疼痛程度的数字，以表明患者的疼痛程度。（3）目测模拟法(VAS): 即划线法；用一条长 10cm 的直线，左端代表无痛，右端代表最剧烈疼痛。让患者在线上最能反应自己疼痛程度之处划一交叉线。评估者根据患者划“×”的位置估计患者的疼痛程度。（4）Wong-Banker 面部表情量表：用 6 种面部表情(0 非常愉快,无疼痛；1 有一点疼痛；2 轻微疼痛；3 疼痛较明显；4 疼痛较严重；5 剧烈疼痛,但不一定哭泣)（5）疼痛处理效果评估：①完全缓解（CR）：无痛（VRS 法）或疼痛缓解 100%（NRS 法）。②部分缓解（PR）：疼痛较给药前明显减轻，睡眠基本不受干扰（VRS 法）或疼痛缓解大于 50%（NRS 法）。③轻微缓解（MR）：疼痛较给药前减轻，但感有明显疼痛，睡眠受干扰（VRS 法）或疼痛缓解小于 50%（NRS

法)。④无效(NR):与疗前比较,疼痛无减轻。此外尚有行为、生理变化评估等方法^[20-22]。

4 癌痛的治疗

4.1 癌痛的西医治疗

4.1.1 病因治疗

癌痛的病因主要是癌症本身,也可由其并发症等引起。病因治疗包括手术、放疗和化疗、靶向治疗、免疫治疗等,通过病因治疗后可以达到缓解或解除癌痛的目的。^[23]

4.1.2 癌痛的药物治疗

控制癌痛的主要手段为药物治疗。WHO 癌痛三阶梯止痛是一个在国际上被广泛认同的药物治疗方案,是根据疼痛的轻、中、重度不同程度,分别选择第一、第二及第三阶梯的止痛药物,非阿片类药物可增强阿片类药物的效果,针对疼痛性质不同各阶段均可加辅助药物^[19]。第一阶梯:非阿片类药物(NSAIDs 药物),如扑热息痛、布洛芬等,对轻度疼痛有效,能增加阿片类药物止痛效果,减少阿片类药物的用量,从而减少阿片类药物的中枢神经系统的副作用;第二阶梯:弱阿片类药物(如可待因),适用于轻~中度疼痛。也可并用第一阶梯的镇痛药±辅助药;第三阶梯:强阿片类药物(如吗啡类),适用于中度~重度疼痛。该类药无“天花板效应”,也可并用第一阶梯的镇痛药±辅助药^[24]。

4.1.3 三阶梯止痛的基本原则:

(1)无创给药途径(口服、透皮、直肠给药等)给药;(2)按阶梯给药,首先使用非阿片类药物,不能达到止痛者用弱阿片类药物;仍不能止痛者,应当使用强阿片类药物;(3)按时给药,指按规定时间间隔规律性给予止痛药。(4)指按照患者病情和癌痛缓解药物剂量,制定个体化用药方案;(5)注意具体细节,在疼痛治疗开始后要密切观察疼痛缓解情况及不良反应,以获得最佳疗效及最小不良反应^[25]。

4.1.4 止痛辅助用药

镇痛辅助性药物是指其基本药理作用无镇痛或仅有轻度镇痛,但在某些情况下具有镇痛作用的药物。对与肿瘤无关性疼痛和肿瘤治疗所引起,仅靠阿片类药物是不足够的,必须加用其他辅助治疗^[26-27]。此类药物可以用于癌痛三阶梯治疗中的任一阶梯,辅助药物不能常规给予,应根据病人的需要而定^[28]。辅助药物主要包括皮质激素类药物、抗惊厥药、皮质激素、三环类抗抑郁药、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA 受体)拮抗药及苯二氮卓类药物、 α_2 受体激动剂、局部麻醉/抗心律失常类药;一些特殊用途之用药也时

常归为癌痛辅助用药,例如双磷酸盐类、治疗骨痛的降钙素;缓解肠梗阻和腹痛症状的奥曲肽等^[29]。

4.1.5 其他止痛方法

神经阻滞疗法、神经破坏疗法、放射治疗、化学治疗、骨科手术、物理疗法、心理疗法等^[30]。

4.2 癌痛的中医治疗

4.2.1 治则治法

《内经》首次提出癌痛的治则治法:“不通则痛,通则不痛”的记载,即实证的“不通则痛”;《素问·举痛论》说:“……脉泣则血虚,血虚则痛”即虚证的“不荣则痛”^[31-32]。综合古今医家认识,各家辨证基本以论虚实为主,实证不外气滞、痰湿、血瘀、寒凝、热毒、癌毒,概括为“不通则痛”;虚证以气血津液阴阳俱虚,脏腑功能失调,概括为“不荣则痛”。基于癌痛的病因病机,在辨证论治基础上,辨证与辨病相结合,“虚则补之,实则泻之”,针对“不通则痛”,治疗以气血为纲,理气活血化瘀为法常用,兼以疏肝理气、清热解毒、健脾化湿、散寒祛痰以祛邪。针对“不荣则痛”,以补益之法,根据虚损不同程度,有“益气”、“养血”、“滋阴”“温阳”之别,予益气养血、温补脾肾、滋补肝肾为先,其总治则不外乎即“扶正”、“祛邪”。有学者通过相关文献检索分析得出,痰、瘀、毒、虚是癌痛形成的几个重要因素,治法以扶正固本、活血化瘀、疏肝理气、清热解毒、祛痰利湿常见^[33]。

4.2.2 中医药治疗癌痛

祖国医学自古以来就有多种治疗疼痛的方法。近年来,随着临床研究的深入,中医各种干预措施(包括内治法、外治法、针灸疗法、推拿等),在治疗癌痛方面显示出较好的临床效果,广泛用于各种癌痛的治疗。中医药在综合治疗癌痛中的减毒增效、标本同治作用等方面都表现出了其独到的优势,且不少是在常规止痛西药无效的基础上施治,仍能显示出较好的疗效,其止痛作用迅速,维持时间长,疗效可靠,毒副作用轻、安全、无依赖性、成瘾性及间断性,很多中药既有良好的止痛作用,又有抑瘤抗癌作用,并可提高机体免疫力而延长生命。

4.2.2.1 癌痛的内治法

中医内治法治疗癌痛立足于辨证施治基础上, 结合研究者的临床经验, 应用经方、时方与自拟方治疗, 具有疗效时间长、毒副作用小, 使用安全, 无依赖性和戒断性的优点。

目前, 中医界对癌痛的辨证分型尚无统一结论。多数学者认为对癌痛治疗基于中医病因病机, 在辩证论治基础上, 辨证与辨病相结合, 通过扶正祛邪的方法, 调理人体阴阳、气血、脏腑、经络从而达到“阴平阳秘, 气血调和”的状态。综合古今医家认识, 各家辨证基本以论虚实为主, 实证不外气滞、痰湿、血瘀、寒凝、热毒, 概括为“不通则痛”; 虚证以气血阴阳俱虚, 功能失调, 概括为“不荣则痛”。肿瘤早期、中期多以实痛为主, 晚期则以虚痛为主, 或虚实并见。临床中针对气滞证、血瘀证、寒凝证、痰湿证、虚损证、正虚邪留证等不同的证候给予辨证论治。

经方: 血瘀证者, 张岚^[34]等身痛逐瘀汤联合针刺四关穴对中重度癌痛患者的疗效显著, 有助于改善疼痛和生存质量, 改善血 β 内啡肽、P 物质水平, 且患者可以耐受; 气滞证者, 吴敏华^[35]等芬太尼透皮贴能有效治疗肝癌疼痛, 柴胡疏肝散能减少芬太尼透皮贴治疗晚期肝癌疼痛的剂量; 阳虚寒凝证者, 叶慧青^[36]等加味芍药甘草汤联合奥施康定在阳虚寒凝癌痛患者治疗中能明显提高疗效和改善生存质量, 减轻奥施康定的毒副反应。

时方与自拟方: 虚邪留证者孟冰琦^[37]中药癌痛消联合美施康定治疗正虚瘀阻型重度癌痛具有较好的临床效果, 可减少美施康定剂量及伴随症状, 提高患者的生活质量, 具有一定的减毒增效作用; 气虚血瘀证中晚期癌痛宁鹤丽^[13]以血府逐瘀汤加减联合美施康定可明显降低患者的疼痛程度、提高镇痛效果, 同时改善患者生活质量。

观其方剂, 其中血府逐瘀汤、膈下逐瘀汤、柴胡疏肝散、身痛逐瘀汤、六味地黄丸、白术附子汤、芍药甘草汤、香砂六君子汤、补阳还五汤等对治疗内脏癌痛、骨转移癌痛及常见癌痛疗效确切, 沿用至今。

4.2.2.2 外治法

《理论骈文》曰: “外治之理, 即内治之理, 外治之药, 即内治之药, 所异者法耳, 医理药性无二, 而法则神奇变化”。中医外治疼痛源远流长, 以中医理论为指导, 就近作用于患病局部, 体现了“同病异治”。中医外治法包括了中药外敷、熏洗、灌肠、针灸、推拿、滴鼻、音乐疗法等, 相对于传统的口服中药汤药、丸散等方式, 采取非口服的方式, 为体表直接给药, 经皮肤或粘膜表面吸收后, 药力直达病所, 止痛迅速有效, 且可避免口服经消化道吸收所遇到的多环节灭活作用及一些药物内服带来的毒副作用, 特别是癌症晚期疼痛患者正气已虚, 不耐攻伐, 脾胃吸收功能减弱, 单靠内服药效果不佳,

中药外治更具有重要的现实意义。主要疗法有贴敷法、涂擦法、中药熏蒸疗法、穴位贴敷疗法、中药离子导入法、针刺法、艾灸法等。

4.2.2.2.1 贴敷法

一般采用有贴剂、膏剂、散剂和巴布剂直接贴于痛处或肿瘤所在的体表部位。贴剂如喻明等中药止痛贴联合吗啡能缓解中重度癌痛（肝癌、骨转移癌），能减少疼痛影响及提高治疗满意度，安全性高^[13]。膏剂如宋琳^[38]等消痞镇痛膏与奥施康定片有协同、减毒、增效的作用，能有效的减轻癌痛，减少奥施康定片的日均消耗量及副反应，改善患者免疫功能，提高患者生活质量。散剂如王小龙^[39]等白乳散穴位外敷能够迅速控制癌痛，明显改善患者的生活质量。巴布剂如李成银^[40]等见肿消巴布剂可以提高止痛药物的止痛效果，且远期效果更明显，还可以进一步提高癌症患者的生活质量。

4.2.2.2.2 涂擦法

中药涂擦是将药液、酊剂、油剂、药糊等涂抹于患者痛处或相关穴位，通过皮肤吸收，循经络发挥止痛的效果。中药涂擦是药物外敷法的延伸，把药物的作用成分经基质提取后涂抹于患部，使药力直达病所，避免口服经消化道灭活及经肝肾代谢作用，提高疗效，操作方便安全，无毒副作用。

如郑悦颖^[41]等涂擦通络三生饮外治痰瘀互结型癌痛患者在提高疼痛缓解率、延长止痛持续时间、减轻痰瘀互结型症状方面优于对照组，通络三生饮外用具有安全、简便等优点；邓宏^[42]等中药五生酊对轻度癌痛患者有一定疗效^[12]。

4.2.2.2.3 中药熏蒸疗法

中药熏洗是以中医基础理论为指导，中医辨证论治的原则，选配一定的中药制成水溶液，趁热进行熏洗（先熏后洗）。现代研究发现，中药熏洗可以开放外周毛细血管网、改善微循环，具有畅达经络、活血化瘀、发汗利水的功能，从而使致痛物质排出体外^[14]。如邓娜等中药熏蒸阿是穴联合三阶梯镇痛治疗对晚期癌痛患者疗效显著优于单独使用三阶梯止痛药，减少患者痛苦，提高患者生活和生命质量。胡鑫^[43]等中药熏蒸疗法可起到通经活络、行气止痛的临床疗效，有效降低患者疼痛程度，改善患者抑郁、焦虑、烦躁等不良情绪，且本方案毒副作用小，安全系数高。

4.2.2.2.4 穴位贴敷疗法

穴位贴敷疗法，是把药物研成粉末，用水、醋、酒、蜂蜜、油等调成糊状，或用油脂、黄醋、米饭、枣泥制成软膏或饼剂，或将中药汤剂熬成膏，再直接贴敷穴位，用来

治疗疾病的一种无创性疗法。一方面有药物的直接作用,另一方面借助经络的传导作用,使药物能发挥全身治疗作用,调节神经、体液免疫系统功能,增强中药的止痛效果。吴晋芳等^[44]通过中药穴位贴敷联合 WHO 三阶梯止痛疗法治疗癌痛较单纯三阶梯止痛疗法效果显著,可较明显改善生活质量及睡眠质量,降低患者应用三阶梯止痛药物的不良反应。杜亚青等^[45]活络效灵丹加减联合穴位贴敷治疗中重度癌痛患者,能明显缓解患者的疼痛,提高患者生活质量,临床疗效优于单纯西医治疗。

4.2.2.2.5 中药离子导入法

药物离子导入是对疼痛部位相对固定并且疼痛部位较表浅的癌痛有较好的镇痛效果。是利用带负电荷的药物被直流电场的负极推动进入人体,带正电荷的药物则被正极推动进入人体,形成药物的“离子堆”,且通过体表直接给药,药物经过皮肤的吸收之后,直达病所,使局部有效药物浓度迅速提高,有利于快速发挥药效,还可以明显减少通过口服经消化道消化吸收入血再到达病灶这一过程中可能出现的多环节灭活作用。

毛毛^[46]等中频导入癌痛消结合三阶梯止痛法治疗癌痛具有临床效果显著、起效快、止痛持续时间长、不良反应发生率低等特点,且可减少止痛药用量,从而有利于降低患者对阿片类药物的依赖性及成瘾性,提高患者的生活质量。姚诗清^[47]通过止痛散离子导入法合羟考酮控释片治疗中重度癌痛安全、有效,与单用羟考酮控释片治疗相比具有羟考酮控释片用量少、镇痛时间长、不良反应少、生存质量高等优势。

4.2.2.2.6 针刺法

近年来有关针灸治疗癌痛的临床报道逐渐增多,针刺与常规的药物镇痛疗法相比疗效确切,无毒副作用,费用低廉,无成瘾性,并且可以减轻由镇痛西药引起的副反应^[48]等优势。针刺止痛的关键环路在于“通经络、调气血”,解决不通则痛的问题,且可以通过刺激人体相关腧穴,达到舒经通络、激发经气的目的,使气血周流,调和阴阳,恢复阴平阳秘的状态^[49]。当气血运行受阻、脉道不通时,针刺可以促进气血运行,使气血达到“通”的状态,使脉道通利,从而改善致痛的病理条件,起到止痛的作用^[50]。

如李斌等^[51]对 133 例癌痛患者采用穴位埋线配合以痛为腧针刺法治疗癌痛疗效观察,发现观察组采取以痛为腧针刺疗法镇痛效果明。李丹等^[52]针刺联合阿片类药物治疗癌痛可明显减轻癌痛患者的疼痛程度,改善患者的行为状态和生活质量,减少阿片类药物的使用剂量及不良反应的发生率。

4.2.2.2.7 艾灸法

艾灸具有温经散寒、行气通络、扶阳固脱、升阳举陷、温中补虚的作用,对于癌痛患者疗效显著,且操作简单,没有针刺的痛感,在临床中较容易被患者接受。如陈军等^[53]艾灸背俞穴可对盐酸羟考酮缓释片的止痛效果有显著协同作用,初步证实该作用与炎症反应因子 IL-16 及 TNF- α 降低有关;欧剑标等^[54]温阳艾灸法联合三阶梯止痛法可有效缓解癌症疼痛,明显改善患者生活质量,值得推广应用。

4.2.2.2.8 其他疗法

耳穴压豆疗法:姜义明^[55]等通过耳穴压豆疗法可以有效改善癌痛患者的疼痛状况,并将其疼痛程度维持在一个相对稳定的水平,改善患者的心理状态与生活质量,提高患者治疗的依从性;中药灌肠法:适用于消化道肿瘤所引起之疼痛,例如刘如瀚^[56]采用手拈散药液灌肠来治疗胃癌疼痛 30 例,总有效率为 90%;鼻疗法:牛红梅^[57]等采用癌痛欣滴鼻剂 1351 来治疗轻、中度癌痛,其有效率为 92.68%。此法有著作用迅速、疗效显著、操作简单等等之特点;穴位埋线法:缙娇^[58]等将通过骨转移癌痛患者 80 例分为对照组(40 例,氨酚羟考酮片)和试验组(40 例,穴位埋线联合氨酚羟考酮片),显示试验组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$),试验组骨相关事件总发生率低于对照组,爆发性疼痛次数少于对照组($P<0.05$)。

5 结语

目前对肿瘤患者的治疗采取综合治疗的模式,包括手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗、分子生物学治疗等,如何提高癌症患者的生活质量成为重要的治疗措施之一,而癌痛极大地降低患者的生活质量。随着生物-心理-社会医学模型的建立,帮助癌症患者有效缓解疼痛、改善生活质量是治疗癌症的主要目标之一。目前对癌痛治疗大多采用 WHO 推荐的三阶梯止痛疗法,但存在对止痛药物大剂量的依赖以及药物带来的副作用等。通过对 NCCN 成人癌痛指南解读,需要临床医务工作者和患者在实践中遵循优化的镇痛、优化的日常生活、最小的不良反应、避免不恰当给药,使得疼痛管理的目标更加具体化、可测量化,也充分体现出以患者为中心,提高患者舒适度、改善功能的同时,还要确保安全。

中医治疗癌痛方法繁多包括中药内服、外治及非药物疗法,其立足于整体观、以辨证论治为基础、治病求本,致力于缓解疼痛的同时注重对整体功能的改善。大量临床研究证明,中医治疗癌痛(如合并放疗、晚期姑息、介入及合用吗啡等)具有毒副作用小、无成瘾性、耐药性等特点,显示了中医药在癌痛治疗方面的独特优势。

中医治疗癌痛的未来,应充分发挥中医优势,探究机理,探求病本,注意整体治疗,从而提高癌症患者的生存质量。在今后临床研究中,应制定规范化、标准化、系统化的统一的疗效判定标准,加强对癌痛的辨证分型研究,善于利用现代的新技术、新方法,从众多的止痛疗法中筛选出符合中医药研究的模型及更安全有效中药剂型、成分及中医疗法服务于临床应用,探究中医药的止痛机理,促进中医药的现代化,为中医药治疗癌痛提供可靠证据,以求取得理想的临床疗效。

参考文献

- [1]RAJASN,CARRDB,COHENM,etal.The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. Pain, 2020, 161 (9) :1976-1982.
- [2]Bray Freddie, Ferlay Jacques, Torre Lindsey A, 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]王稳,樊碧发.癌痛发生机制的研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(08):616-618.
- [4]鲍扬漪,程先平,胡冰,等.安徽省癌症疼痛诊疗专家共识(2019年版)[J].安徽医药,2020,24(05):1041-1047.
- [5]丁芋友,孟春芹,唐凌,等.癌痛的中西医治疗[J].光明中医,2014,29(05):1123-1124.
- [6]赵志正,刘杰,林洪生.中医药治疗癌性疼痛研究进展[J].世界中医药,2014,9(07):851-856.
- [7]程海波,吴勉华.癌性疼痛的中医理论探讨[J].中华中医药杂志,2008,23(1):50-52.
- [8]陈雨,林青,刘传波,等.癌性疼痛的中医治疗进展[J].医学综述,2020,26(20):4112-4116.
- [9]王曼,刘传波,卫月,等.中医外治法在癌痛治疗中的应用及思考[J].中华中医药杂志,2020,35(12):6244-6247.
- [10]黄菁,巫云立,沈红梅.癌性疼痛伴抑郁状态的治疗进展[J].重庆医学,2019,48(07):1188-1190+1195.
- [11]李春阳,董梦婷,江科,等.基于文献分析的乳腺癌中医证候规范化研究[J].云南中医学院学报,2020,43(03):41-45.
- [12]癌症疼痛诊疗规范(2018年版)[J].全科医学临床与教育,2019,17(01):4-8.
- [13]谢海亮.血府逐瘀汤加味联合美施康定治疗气虚血瘀型癌因性疼痛临床研究[J].亚太传统医药,2018,14(11):197-199.
- [14]王昆,金毅.难治性癌痛专家共识(2017年版)[J].中国肿瘤临床,2017,44(16):787-793.
- [15]李慧,饶跃峰.中美癌痛诊疗指南药学对比解读[J].中国医药导报,2021,18(09):4-7.

- [16]程海波,吴勉华.癌性疼痛的中医理论探讨 [J] .中华中医药杂志,2008,23(1):50-52.
- [17]樊碧发,侯丽,贾立群,等.癌痛规范化治疗中成药合理使用专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(01):9-17.
- [18]张磊,张英,周馨,等.基于数据挖掘探析针灸治疗癌性疼痛取穴规律[J].新中医,2021,53(15):104-108.
- [19]癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(02):153-158.
- [20]徐建国.成人手术后疼痛处理专家共识[J].临床麻醉学杂志,2017,33(09):911-917.
- [21]唐倩.冰虫止痛膏外用辅助治疗局部癌性疼痛的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [22]邓娜,桂诗敏,刘庆等.中药熏蒸法联合三阶梯镇痛治疗晚期癌痛患者疼痛的疗效研究 [J] .当代医学,2017,23(35):115-116.
- [23]癌症疼痛诊疗规范(2018 年版)[J].全科医学临床与教育,2019,17(01):4-8.
- [24]孙燕,顾慰平.癌症三阶梯止痛指导原则[M].北京:北京医科大学出版社,2002:1-18.
- [25]Langford DJ,SchmidtB,LevineJD,etal.Preoperativebreast pain predicts persistentbreast pain and disability following breast cancer surgery[J].JPain Symptom Manage,2014,12 (2) :17-25.
- [26] 欧剑标,周丽群,梁群英.温阳艾灸法联合三阶梯止痛法对癌痛患者疼痛和生活质量的影响 [J] . 现代中西医结合杂志, 2018, 27(21):2319-2321.
- [27]吴颖,焦晓栋,柳珂,等.镇痛药联合双膦酸盐治疗恶性肿瘤骨转移的相关进展[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2021,8(03):338-341.
- [28]张雅静.中药贴敷治疗癌性疼痛的疗效观察[D].北京:北京中医药大学,2014.
- [29]王凡星,刘晓,朱宏锦,等.以痛为腧中药外涂治疗癌性疼痛 40 例[J].中医外治杂志,2010,19(3):32-33.
- [30]吴晋芳,陈高峰.中药穴位贴敷辅助治疗癌痛的临床疗效 [J] . 长春中医药大学学报,2020,36(2):332-335.
- [31]贾立群,娄彦妮.癌性疼痛中医外治诊疗规范专家共识意见[J].北京中医药,2014,33(04):305-307.
- [32]朱国胜,刘文静.浅析中医理论对癌性疼痛的认识[J].中医临床研究,2016,8(19):62-63.
- [33]喻明,王华伟,王文萍,等.中药止痛贴联合吗啡治疗中重度癌痛的多中心临床研究 [J] . 中国新药与临床杂志,2015,34(8):617-621.
- [34]张岚,赵永辰,宋磊,等.身痛逐瘀汤联合针刺四关穴对中重度癌痛的疗效及 β 内啡肽的影响[J].中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2781-2784.
- [35]吴敏华,周月芬,陈旭烽,等.柴胡疏肝散辅助芬太尼透皮贴治疗肝癌疼痛[J].中西医结合肝病杂志, 2013, 23(2): 83-84.

- [36]叶慧青,杨劲松,钟妙文,等.加味芍药甘草汤治疗阳虚寒凝型癌痛临床观察[J].新中医,2017,49(1):59-62.
- [37]孟冰琦.癌痛消联合美施康定治疗正虚瘀阻型重度癌痛的临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(1):122-124.
- [38]宋琳,蒋益兰,王容容.消痞镇痛膏外敷联合奥施康定片治疗肺癌重度疼痛30例临床观察[J].中医杂志,2017,58(21):1846-1849.
- [39]王小龙,马俊杰,徐彬,等.白乳散联合西药治疗癌痛的临床观察[J].陕西中医,2015,36(8):1042-1044.
- [40]李成银,罗秀丽,王琦苑,等.见肿消巴布剂治疗癌性疼痛的临床研究[J].湖北中医药大学学报,2016,18(3):87-89.
- [41]郑悦颖,孙宏新.通络三生饮外治痰瘀互结型癌痛的临床观察[J].中医肿瘤学杂志,2019,1(3):34-37.
- [42]邓宏,许蕾,河文峰,等.中药五生酊外用治疗癌性疼痛临床疗效观察[J].广州中医药大学学报,2014,31(6):885-889.
- [43]胡鑫,李凤珍,秦海运,等.中药熏蒸治疗癌性疼痛伴焦虑抑郁状态患者临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(7):144-147.
- [44]吴晋芳,陈高峰.中药穴位贴敷辅助治疗癌痛的临床疗效[J].长春中医药大学学报,2020,36(2):332-335.
- [45]杜亚青,李向英,张静,等.活络效灵丹加减联合穴位贴敷治疗癌性疼痛临床观察[J].河北医药,2017,39(14):2164-2165+2169.
- [46]毛毛,孙永浩.中频离子导入癌痛消结合三阶梯止痛法治疗癌痛临床观察[J].上海中医药杂志,2013,47(12):37-39.
- [47]姚诗清,周兰,陈莉,等.止痛散离子导入法合羟考酮控释片治疗中重度癌痛临床研究[J].安徽中医药大学学报,2014,33(03):32-35.
- [48]XiuxiaLi,RongWang,JinlongSu,et,al.Reporting Characteristics and Quality of Systematic Reviews of Acupuncture Analgesia.[J].Pain practice : the official journal of World Institute of Pain,2017,17(8):1066-1074.
- [49]陈秀香,尧明慧,赛俊婷,等.中针刺对癌痛镇痛作用的研究进展[J].世界中医药,2020,15(15):2348.
- [50]王晓琳.针灸治疗癌痛研究概况[J].针灸临床杂志,2009,25(4):50-52.

- [51]李斌,张霄峰,那立岩.穴位埋线配合以痛为腧针刺法治疗癌性疼痛的疗效观察[J].现代肿瘤医学,2011,19(07):1417-1418.
- [52]李丹,孙瑞瑞,李庆羚,等.针刺联合阿片类药物治疗中重度癌性疼痛:随机对照研究[J].中国针灸,2020,40(3):257-260.
- [53]陈军,乔海法,李静,等.艾灸背俞穴联合羟考酮缓释片干预癌痛临床研究[J].陕西中医,2020,41(01):105-107.
- [54]欧剑标,周丽群,梁群英.温阳艾灸法联合三阶梯止痛法对癌痛患者疼痛和生活质量的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(21):2319-2321.
- [55]姜义明,张丽萍,林美蓉.耳穴压豆疗法对癌痛患者临床疗效的影响[J].广州中医药大学学报,2019,36(12):1961-1966.
- [56]刘如瀚.手拈散加味灌肠治疗胃癌疼痛 30 例[J].安徽中医学院学报,1995(02):23.
- [57]牛红梅.癌痛欣滴鼻剂治疗癌痛的临床与实验研究[J].山东中医药大学学报,1999(06):430-433+476.
- [58]缙娇,陈捷,谢燕华,等.穴位埋线联合止痛药治疗骨转移癌痛的临床效果[J].临床医学研究与实践,2020,5(07):115-117.

个人简介

姓名：张学哲

性别：男

出生年月：1980 年 11 月

民族：朝鲜族

籍贯：辽宁省抚顺县

政治面貌：群众

在学期间科研成绩

- [1] 张学哲,王文萍,王宁.中药通便一号膏治疗阿片类药物相关性便秘的临床研究[J].中华中医药学刊,2021,39(06):179-183.
- [2] 张学哲,王文萍,王宁,曹莹.中药金黄散外用联合针刺治疗中重度骨转移癌痛临床研究[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(05):178-182.
- [3] 张学哲,王文萍,李明珠,金圣博.小蓟饮子口服配合康复新液膀胱灌注治疗宫颈癌放疗后放射性膀胱炎的临床研究[J].辽宁中医杂志,2021,48(11):96-99.

致 谢

寒来暑往，光阴似箭，转眼间到了博士毕业时间。在即将止笔之时，回顾往昔，历经悲欢，成长许多，要感谢的人也颇多。

在这里，要感谢我敬爱的博士研究生导师王文萍老师，感谢老师为我提供了良好的学习环境，授人以鱼不如授人以渔，老师每次提出新的想法与思路，让我们自主积极的去探索，提升我们的科研思维与能力。我师恩泽，记在心中。还要感谢王华伟师姐、喻明师姐、曹莹师妹对我的督促指导，及李佳欣师妹、姜天玥师妹和其他师姐同门师弟师妹们对我的帮助。当然，还有我姨金明华、兄弟张学俊，光阴匆匆，悠然而逝，感谢在生活中方方面面的照料。最后，感谢我的爸爸妈妈，承蒙时光不弃，感谢一切给予。

始于金秋，这美好的学习生活，即将在金秋落下帷幕。热爱可抵岁月漫长，毕业在即，回忆涌上心头，让我带着初心及对未来的憧憬，在这金秋阳光，温馨恬静时，奔赴下一段旅程。愿每个人都能在今后的日子里得偿所愿，万事胜意，祝前程似锦！