

# 基于中医传承辅助系统分析中医药治疗 肉芽肿性乳腺炎组方规律<sup>※</sup>

● 刘 杨<sup>1</sup> 刘晓菲<sup>2▲</sup>

**摘 要** 目的:基于中医传承辅助系统软件,挖掘治疗肉芽肿性乳腺炎方剂的组方规律。方法:收集近年临床研究报告中所涉及的治疗肉芽肿性乳腺炎的方剂,筛选整理方剂,运用中医传承辅助系统软件挖掘用药规律。结果:筛选出符合要求的 48 个治疗肉芽肿性乳腺炎的处方,分析中药频次、提取高频中药及核心中药组合,并获得新处方 9 个。结论:利用中医传承辅助系统,得出临证中肉芽肿性乳腺炎往往分期论治的组方规律,即肿块期温阳散结,脓肿期清热解毒、托脓外出,迁延期益气扶正、托里透脓。

**关键词** 肉芽肿性乳腺炎;方药;中医传承辅助平台;组方规律

肉芽肿性乳腺炎(Granulomatous Mastitis, GLM) 又称肉芽肿性小叶性乳腺炎,是局限于乳腺小叶的良性慢性炎症性疾病,以非干酪样坏死和肉芽肿为病理特征<sup>[1]</sup>,是非哺乳期乳腺炎的一种。GLM 通常发生在生育期女性,尤其是妊娠后 5 年内<sup>[2]</sup>。其发病机制不明,与自身免疫相关,泌乳、感染、创伤、激素水平紊乱以及长期口服避孕药等可诱发其发病。目前,对 GLM 的治疗而言,西医主要是以类固醇激素保守治疗以及手术切除为治疗方案。但激素治疗有诸多副作用,如柯兴氏综合征(向心性肥胖、皮纹、骨质疏松等)、闭经、多毛、痤疮等均严重影响患者生理及心理健康。手术切除复发率高,而反复手术不仅影响乳腺美观,且增加患者痛苦。随着女性生活压力的增大,社会环

境变化等各种外在因素的影响,该病发病率呈上升趋势<sup>[3]</sup>。且难治性 GLM 在发病人群中逐渐增多,表现为多发乳腺脓肿,形成窦道及瘘管,反复治疗后仍迁延不愈,并形成皮下巨大溃疡,患者因此痛苦不堪。诸多医家结合肉芽肿性乳腺炎的病因病机及其证候表现,认为 GLM 属于中医“乳痈”“乳漏”范畴,采用中医药治疗取得了较好的疗效。为探索中药治疗 GLM 的组方规律,笔者应用中医传承辅助系统,收集近年来临床试验报道中治疗 GLM 的方剂,通过对其用药规律进行系统分析,以期为临床治疗 GLM 及新药开发提供参考依据。

## 1 资料和方法

**1.1 文献来源** 以“肉芽肿性乳腺炎”“非哺乳期乳腺炎”“肉芽肿性小叶性乳腺炎”为主题词,以“中医药治疗”“中医治疗”“中药治疗”为可组配的副主题词,检索中国期刊全文数据库、万方数据、中文科技期刊全文数据库和中国生物医学文献数据库近 20 年(2001—2020 年)来的临床研究类文献,搜集到中医药治疗肉芽肿性乳腺炎相关文献报道 256 篇。

**1.2 筛选标准** 纳入标准:①研究类型:采用单盲或双盲的随机对照临床试验(RCTs),不限语种;②符合

※基金项目 国家自然科学基金青年基金项目(No.81403408);山东省中医药科技发展计划项目(No.2019-0964);山东省医药卫生科技发展计划项目(No.2018WS191)

▲通讯作者 刘晓菲,女,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师。研究方向:乳腺甲状腺疾病的中西医结合治疗。E-mail:dlxiuf@126.com

•作者单位 1.山东中医药大学附属医院乳腺甲状腺外科(山东济南 250014);2.山东中医药大学第一临床医学院(山东济南 250014)

肉芽肿性乳腺炎临床诊断标准(穿刺活检病理示:以乳腺小叶单位为中心的慢性乳腺炎表现,可伴微小脓肿;小叶内有多种炎细胞浸润<sup>[4]</sup>);③有明确的方名、方药及用量记载,治疗效果有效,论述真实、可靠。

排除标准:①孕期、哺乳期急性乳腺炎、乳腺结核、恶性肿瘤患者;②方药记录不全的文献;③研究重

复出现相同方剂的文献选用1次。

通过筛选,收集到符合研究标准的治疗肉芽肿性乳腺炎临床研究文献45篇,整理得到48首方剂,文献筛选流程见图1。中药名称的规范:参考《中华人民共和国药典》对文献中的中药名称统一规范。

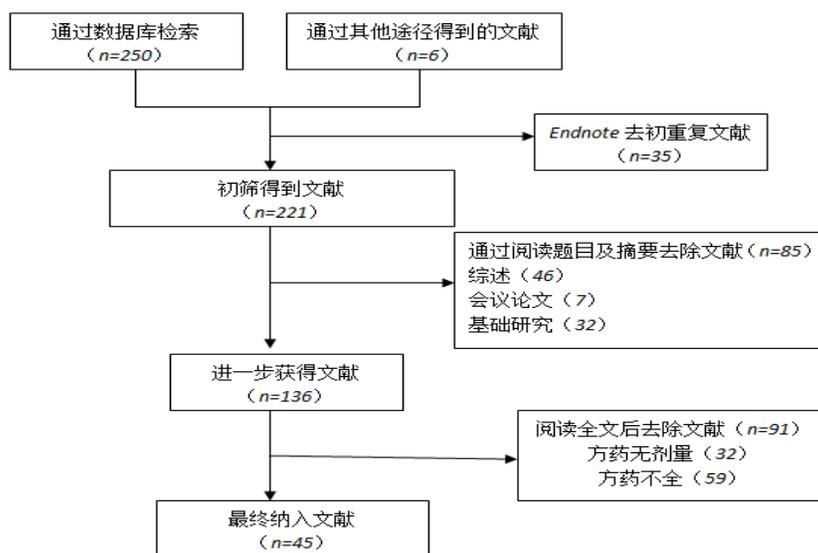


图1 文献筛选流程

**1.3 数据分析方法** 应用中医传承辅助平台(V2.5)软件,提取录入方剂,从“统计报表”板块进入“方剂分析”,分别点击“四气统计”“五味统计”“归经统计”“中药频次”功能按钮进行统计分析。再从“数据分析”板块进入“方剂分析”,分别点击“组方规律”,设置“支持度”(药物组合在研究处方中出现的频次)及“置信度”(“->”左侧中药出现时,右侧中药出现的概率),本次研究根据数据具体情况将“支持度”设置为10,“置信度”设置为0.8,提取数据。点击“新方分析”选项,设定“相关度”(药物之间的关联度)及“惩罚度(减少负面信息干扰而设置),本次研究遵循中医传承辅助平台研发人员多次比较分析结果,采用“相关度”为8,“惩罚度”为2的设置参数,进行聚类分析,提取新组合,发现新处方。

## 2 结果

**2.1 四气五味及归经分析** 四气五味:寒性中药出现205次,占比38.82%;温性中药出现190次,占比35.98%;平性中药出现104次,占比19.70%;凉性中药出现17次,占比3.22%;热性中药出现12次,占比2.27%;苦味中药出现258次,占比32.58%;甘味中药

出现233次,占比29.42%;辛味中药出现231次,占比29.29%;咸味中药出现45次,占比5.68%;酸涩中药出现25次,占比3.16%。归经分析:归肝经中药出现频次为281次;归胃经中药出现频次为222次;归肺经中药出现频次为202次;归脾经中药出现频次为190次。见图2。

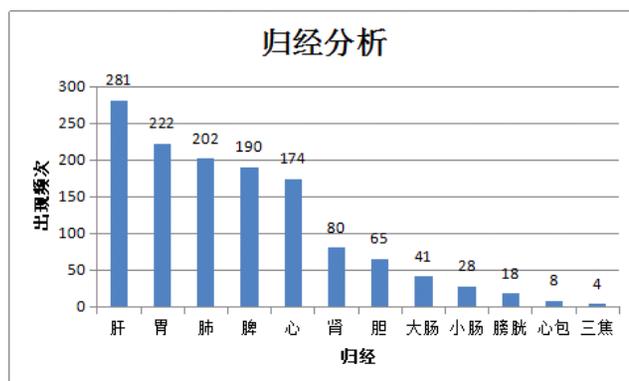


图2 归经分析

**2.2 药物频次** 治疗肉芽肿性乳腺炎的方剂48首,方中出现中药113味,“药物频次”可得到从高到低的中药排列顺序,频次≥10的中药有20味。见表1。

表1 频次≥10的中药

序号	中药名称	频率	序号	中药名称	频率
1	皂角刺	28	11	陈皮	13
2	当归	21	12	浙贝母	13
3	蒲公英	19	13	穿山甲	13
4	柴胡	18	14	白芷	12
5	赤芍	18	15	连翘	11
6	金银花	16	16	川芎	11
7	茯苓	15	17	芥子	11
8	甘草	15	18	白术	10
9	桔梗	14	19	薏苡仁	10
10	黄芪	14	20	天花粉	10

表2 频次≥10的中药组合

序号	中药模式	出现频次	序号	中药模式	出现频次
1	穿山甲, 皂角刺	13	9	赤芍, 皂角刺	10
2	当归, 皂角刺	13	10	甘草, 皂角刺	10
3	赤芍, 当归	13	11	桔梗, 皂角刺	10
4	金银花, 皂角刺	12	12	黄芪, 皂角刺	10
5	蒲公英, 皂角刺	12	13	天花粉, 当归	10
6	黄芪, 当归	12	14	蒲公英, 当归	10
7	金银花, 当归	11	15	当归, 柴胡	10
8	蒲公英, 赤芍	11	16	蒲公英, 柴胡	10

2.3 基于关联规则的组方规律分析 在组方规律板块,在“支持度”为10、“置信度”为0.8的情况下,得出频次≥10的药对(见表2),涉及中药11味,药对的网络化展示见图3。上述中药在“置信度”为0.6的情况下进行关联规则,得到药对12对(见表3)。

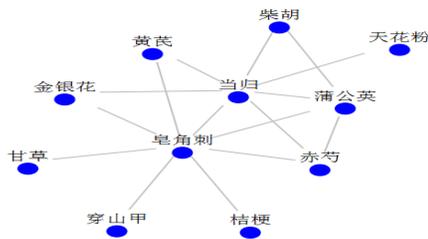


图3 药对的网络化展示

表3 置信度>0.6的中药组合

序号	规则	置信度	序号	规则	置信度
1	穿山甲 -> 皂角刺	1	7	金银花 -> 当归	0.6875
2	黄芪 -> 当归	0.857142857	8	甘草 -> 皂角刺	0.666666667
3	金银花 -> 皂角刺	0.75	9	蒲公英 -> 皂角刺	0.631578947
4	赤芍 -> 当归	0.722222222	10	当归 -> 皂角刺	0.619047619
5	桔梗 -> 皂角刺	0.714285714	11	当归 -> 赤芍	0.619047619
6	黄芪 -> 皂角刺	0.714285714	12	赤芍 -> 蒲公英	0.611111111

2.4 基于无监督的熵层次聚类的新处方分析 在“相关度”为8、“惩罚度”为2的情况下,得到新方聚类的中药组合18个(见表4),对应得到新方组合9个(见表5)。

### 3 讨论

从四气五味分析来看,临床治疗肉芽肿性乳腺炎以苦寒、甘寒药居多。其与临证中辨治“阳证”疮疡以苦寒或甘寒之品清热解毒相一致,如金银花、天花粉、瓜蒌、蒲公英等适用于成脓期,用以清热解毒散结。其次,温性、辛味中药也占比较多,证明肉芽肿性乳腺炎多伴有气滞、血瘀、痰结等病理过程,故以辛温之品行气散结、消肿止痛。且在疾病早期脓肿未形成之时,多以辛温之品温阳散结通络,促进肿块消散。从归经分析发现,本病用药以肝经、胃经为主,其次为肺经、脾经,这与乳房的经络循行分布有关。足厥阴肝经行于乳下部;足阳明胃经之直者自缺盆下于乳;手太阴肺经行于乳房外上;足太阴脾经行乳外侧。且从本病病机及证候特征来看,临证中也多见肝郁气滞或血瘀痰凝之肉芽肿性乳痛。脾胃为后天之本、气血生化之源,忧思伤脾,加之嗜食肥甘,痰湿内生,壅结乳络,发为肉芽肿性乳痛。正如《外科正宗·乳痈乳岩论第三十三》所言:“夫乳病者……又忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得,致经络痞涩,聚结成核。”

从用药频次分析及关联规则的组方规律分析来看,皂角刺、当归、蒲公英、柴胡、赤芍等用药频次较多,且多两两配伍使用。其中皂角刺用药频次最多,皂角刺为治疗痈疽肿毒之常用药,外疡头已突出,将溃未溃之时,利用皂角攻破其头,以代刀切,溃散之力颇强。在治疗肉芽肿性乳腺炎的众多方剂中,皂角刺多为佐药,破脓溃坚,使脓成即溃,多与穿山甲联用,以增加通行经络、透脓软坚之功效。两味中药置信度为1,即穿山甲在治疗肉芽肿性乳腺炎方剂中出现后,皂角刺出现的概率为100%。《神农本草经》称当归“诸

表 4 新方聚类的中药组合

序号	组合 1	序号	组合 2
1	青皮-天花粉-僵蚕	10	黄芩-天花粉-夏枯草
2	桔梗-半夏-桂枝	11	桔梗-半夏-白术
3	黄芩-丹参-夏枯草	12	黄芩-丹参-穿山甲
4	半夏-连翘-白术	13	半夏-连翘-薏苡仁
5	赤芍-桂枝-当归	14	赤芍-当归-赤小豆
6	赤芍-桂枝-甘草	15	赤芍-甘草-赤小豆
7	枳壳-肉桂-黄芪	16	肉桂-黄芪-熟地黄
8	茯苓-芥子-白术	17	鹿角霜-茯苓-芥子-肉桂
9	当归-金银花-白芷	18	金银花-白芷-瓜蒌

表 5 新方组合

序号	新方组合
1	青皮-天花粉-僵蚕-黄芩-夏枯草
2	桔梗-半夏-桂枝-白术
3	黄芩-丹参-夏枯草-穿山甲
4	半夏-连翘-白术-薏苡仁
5	赤芍-桂枝-当归-赤小豆
6	赤芍-桂枝-甘草-赤小豆
7	枳壳-肉桂-黄芪-熟地黄
8	茯苓-芥子-白术-鹿角霜-肉桂
9	当归-金银花-白芷-瓜蒌

恶疮痍金疮,煮汁饮之”;《本草纲目》谓当归“治痈疽,排脓止痛,和血补血”。分析发现,当归治疗肉芽肿性乳腺炎,多与黄芪或赤芍联用。在脓肿形成溃疡之时,当归多与黄芪相伍以补血和营;与赤芍联用则可增加活血通络之功效,如透脓散、仙方活命饮等方剂。《本草经疏》谓蒲公英为“清热凉血之要药”,多用于肉芽肿性乳腺炎成脓期(表现为皮肤灼热红肿、乳腺肿块增大并中央变软,按之应指,疼痛剧烈拒按),此时多以“清托”为用,多联用金银花、夏枯草、连翘等清热散结,抑制脓毒扩散,同时多配伍皂角刺、赤芍等促进脓腐排出。柴胡味辛、苦、微寒,为少阳之主药,主治肝气不舒、乳络不畅。气血凝滞不畅多贯穿肉芽肿性乳腺炎病程的始终,柴胡起到疏肝解郁、调畅气血之效。现代研究表明柴胡具有抗炎、镇痛作用,柴胡皂苷具有抗炎反应的作用<sup>[9]</sup>。赤芍,苦、微寒,归肝经,具有凉血消痈、行瘀止痛之功效,《名医别录》称其“散恶血,逐贼血”,《药性论》中称其“消瘀血,能蚀脓”。本研究发现,赤芍治疗肉芽肿性乳腺炎多配伍“当归”使用,置信度为 72%,两者配伍具有散瘀血、去腐生新的功效。此外,从中药核心网络可以看出,皂角刺是治疗乳痈最核心的中药,穿山甲、当归、赤芍、黄芪、当归、蒲公英、赤芍每多与其配伍使用。可见,治疗肉芽肿性乳腺炎有众多治法,而清热解毒散结、活血通络、透脓软坚、养血和营等法往往相兼为用,临证中根据不同病情阶段可加减化裁灵活使用。

从新方分析来看,得出核心中药组合 18 个,由此组成新方 9 个。新方组合适用于肉芽肿性乳腺炎发展的三个阶段,即肿块期、成脓期、迁延期<sup>[6]</sup>。如肿块期,肿块欲消未消,欲脓未成,此时属于“阴证”范畴,以温阳散结为主,如新方组合枳壳、肉桂、黄芪、熟地黄;茯苓、芥子、白术、鹿角霜、肉桂,此与阳和汤类似。

成脓期多热盛肉腐成脓,此时属于“阳证”痈疡,以“清消”为用,主要以清热解毒、凉血消痈、透脓外出为法,如新方组合青皮、天花粉、僵蚕、黄芩、夏枯草;黄芩、丹参、夏枯草、穿山甲;当归、金银花、白芷、瓜蒌。迁延期多表现为气血两虚或阳气亏虚,治以补虚扶正、助肉新生,使疮面早日愈合,新方组合以赤芍、桂枝、当归、赤小豆;桔梗、半夏、桂枝、白术为代表。可见,治疗肉芽肿性乳腺炎要把握疾病发展阶段进行分期论治,得到的新处方基本涵盖了本病治疗的全过程。

综上,本研究应用关联规则和聚类算法分析了 48 首肉芽肿性乳腺炎方剂的用药规律,总结出中医诊疗肉芽肿性乳腺炎常用的配伍用药规律。从组方用药规律中挖掘出中医治疗肉芽肿性乳腺炎的众多治法,并发现分期而治的重要性,同时也验证了众多医家针对本病治法及思路的学术价值及对其进行继承、创新的必要性。

参考文献

[1]李玲,王志华,马旭,等.王志华教授治疗肉芽肿性乳腺炎经验总结[J].亚太传统医药,2020,16(1):106-107.  
 [2]周飞,刘璐,余之刚.非哺乳期乳腺炎诊治专家共识[J].中国实用外科杂志,2016,36(7):755-758.  
 [3]徐颺,王蕾,刘晓雁,等.肉芽肿性小叶性乳腺炎国内诊疗现状调查研究[J].新中医,2019,51(2):279-283.  
 [4]程涓,杜玉堂,丁华野.肉芽肿性小叶性乳腺炎的临床病理诊断及鉴别诊断[J].中华病理学杂志,2016,45(8):507-512.  
 [5]颜美玲,杨柳,侯阿娇,等.柴胡化学成分及药理作用研究进展[J].中医药信息,2018,35(5):103-109.  
 [6]凌洁,黄维芳,谭程丹,等.刘丽芳运用分期辨证法治疗肉芽肿性乳腺炎病案举隅[J].中医药导报,2019,25(15):130-131,138.

(收稿日期:2020-05-06)

(本文编辑:金冠羽)