

引用:易天霞,宋程,唐蔚,蒋益兰.基于数据挖掘分析蒋益兰治疗大肠癌用药规律[J].湖南中医杂志,2022,38(5):28-31,36.

基于数据挖掘分析蒋益兰治疗大肠癌用药规律

易天霞¹,宋程²,唐蔚³,蒋益兰³

(1. 湖南中医药大学,湖南长沙,410208;

2. 湖南省肿瘤医院,湖南长沙,410013;

3. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙,410006)

[摘要] 目的:总结蒋益兰教授治疗大肠癌的用药规律与组方特色。方法:筛选2017年3月至2021年3月期间蒋教授门诊大肠癌患者的处方,使用中医传承计算系统平台(V3.0)中频次统计、关联规则、聚类分析等方法,分析蒋教授治疗大肠癌的用药规律。结果:纳入符合标准的处方共500首,涉及药物149味,用药频次居于前4位的分别为黄芪、法半夏、白术、茯苓;药物四气五味以苦寒、甘平、辛温为主,归经以肺、脾、胃经居多;挖掘出39组药物核心组合,频次排前3位的依次为黄芪-半枝莲、黄芪-郁金、黄芪-法半夏;药物关联规则分析得出29组核心药物和3首新处方。结论:蒋教授治疗大肠癌以健脾益气、扶助胃气为本,化痰解毒、清热祛湿以攻邪,同时注重疏肝理气散结,分期论治,标本兼顾。

[关键词] 大肠癌;用药规律;数据挖掘;蒋益兰

[中图分类号] R273.53⁺4 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2022.05.007

Jiang Yilan's medication rule in treatment of colorectal cancer: An analysis based on data mining

YI Tianxia¹, SONG Cheng², TANG Wei³, JIANG Yilan³

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, Hunan, China;

3. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China)

[Abstract] Objective: To investigate Professor Jiang Yilan's medication rule and prescription features in the treatment of colorectal cancer based on data mining. Methods: Prescriptions were collected from the patients with colorectal cancer who attended the outpatient service of Professor Jiang Yilan from March 2017 to March 2021. Based on the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (V3.0), the methods such as frequency statistics, association rule, and cluster analysis were used to investigate Professor Jiang Yilan's medication rule in the treatment of colorectal cancer. Results: A total of 500 prescriptions meeting the criteria were included, which involved 149 drugs. The top 4 drugs in terms of frequency were Astragalus membranaceus, Rhizoma Pinelliae Praeparatum, Atractylodes macrocephala Koidz., and Poria cocos. As for the four natures and five flavors of drugs, most drugs were bitter and cold, sweet and mild, and pungent and warm, and as for meridian entry, most drugs acted on the lung, spleen, and stomach meridians. A total of 39 core drug combinations were obtained, and the top 3 combinations in terms of frequency were Astragalus membranaceus-Scutellaria barbata, Astragalus membranaceus-Curcuma aromatica, and Astragalus membranaceus-Rhi-

基金项目:中央引导地方科技发展专项资金项目(2017CT5029);湖南省中医药管理局“蒋益兰名老中医专家传承工作室建设项目”(湘中医药函[2018]37号);湖南创新型省份建设专项经费资助项目(2019SK4013);湖南省长沙市科技计划项目(kq1907124, kq1901068)

第一作者:易天霞,女,2019级硕士研究生,研究方向:中医内科学(肿瘤方向)

通信作者:蒋益兰,女,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤, E-mail: tianshangren624@163.com

zoma Pinelliae Praeparatum. Association rule analysis obtained 29 core drugs and 3 new prescriptions. Conclusion: In the treatment of colorectal cancer, Professor Jiang Yilan focuses on strengthening the spleen, benefiting Qi, and supporting stomach Qi and applies blood stasis-removing and detoxicating therapy and heat-clearing and dampness-eliminating therapy to attack pathogens. Professor Jiang Yilan also emphasizes the importance of soothing the liver, regulating Qi, and resolving static blood, as well as treatment by stage and treatment of both manifestation and root cause of disease.

[**Keywords**] colorectal cancer; medication rule; data mining; Jiang Yilan

据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的2020年全球最新癌症数据显示,中国新发癌症人数及病死人数居全球第一,其中大肠癌发病率位于全球第三位,病死人数为全球第二位^[1]。大肠癌是威胁我国居民生命健康的主要癌症之一,造成了严重的社会负担^[2]。研究表明,中医药治疗可防止大肠癌术后复发转移,延长无病生存时间,提高远期生存率及晚期带瘤患者的无进展生存期和总生存期,并可提高生活质量、稳定瘤体、调节免疫^[3-5]。

蒋益兰教授为第六批全国名老中医药专家学术经验继承工作指导老师、湖南省名中医,在肿瘤学领域耕耘数十年,以中西医结合治疗为主,积累了丰富的临床经验。笔者有幸跟师临证,现采用数据挖掘的方法分析蒋教授治疗大肠癌的遣方用药规律。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究以2017年3月至2021年3月期间蒋教授门诊诊治的大肠癌患者处方为来源,共收集患者500例,其中男277例,女223例;年龄最小12岁,最大86岁;结肠癌266例,直肠癌234例,伴有转移者262例。筛选处方500首。

1.2 纳入标准 1)患者参照《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[6]中大肠癌的诊断标准,经影像学检查及组织病理学确诊为大肠癌;2)病历基本信息记录完整,包含临床症状、舌脉、方药组成及用药剂量等。

1.3 排除标准 1)患者所患大肠癌由其他器官的肿瘤转移至肠道;2)患者合并有严重内科疾病及其他恶性肿瘤。

1.4 中药名称规范 参照《中华人民共和国药典·一部》^[7]统一规范化中药名称。如“旱莲草”统一为“墨旱莲”,“蚤休”统一为“重楼”等。将加工炮制的药物进行统一命名,防止因频数降低影响药物关联度,如“麦芽”统一命名为“炒麦芽”。

1.5 处方录入与核对 将筛选后的处方规范录入系统提供的Excel,包括患者姓名、性别、年龄、四诊信息、中医诊断、西医诊断、方药组成及药物剂量,为确保数据的可靠性和真实性,由2名研究人员共同完成数据的录入与审核。

1.6 数据处理 采用中国中医科学院中药研究所提供的中医传承计算系统平台(V3.0)。运用其中的“统计分析”版块,进行证候、中医疾病、西医疾病、治则治法、性别及方剂中中药四气五味、归经、功效类别的统计,运用“方剂分析”版块进行药物频次、关联规则、聚类分析、用量统计,关联规则用于发现药物核心组合及药物之间的关联度,通过调整支持度及置信度得出药物的核心组合,并以图表的方式表现出来。聚类分析可根据研究目的自行设计聚类个数,提取药物新的组合。

2 结果

2.1 药物频次分析 500首处方中使用中药共149味,使用频次在60次以上的药物有27味,排名前10位的药物依次是黄芪、法半夏、白术、茯苓、白花蛇舌草、郁金、半枝莲、灵芝、枳壳、党参。(见表1)

表1 高频中药频次统计(频次≥60次)

序号	中药	频次(次)	序号	中药	频次(次)
1	黄芪	492	15	炒山楂	121
2	法半夏	486	16	厚朴	114
3	白术	485	17	炒麦芽	94
4	茯苓	474	18	首乌藤	93
5	白花蛇舌草	474	19	藤梨根	92
6	郁金	470	20	竹茹	91
7	半枝莲	468	21	石见穿	91
8	灵芝	411	22	枸杞子	85
9	枳壳	398	23	人参	84
10	党参	353	24	全蝎	78
11	百合	306	25	鸡血藤	75
12	黄芩	272	26	鸡内金	70
13	葛根	257	27	三七	65
14	薏苡仁	217			

2.2 药物属性 对149味药物性味进行分析,四气以平、温、寒为主,五味以甘、苦、辛为主(见表2)。归经以肺、脾、胃为主,心、肝、肾次之(见表3)。综合分析可知,蒋教授治疗大肠癌的药物多苦寒、甘平、辛温,归肺、脾、胃经(见表3)。

表2 药物四气五味分布频次统计

四气	频次(次)	五味	频次(次)
平	2364	甘	4610
温	2148	苦	3028
寒	2116	辛	2683
凉	519	酸	847
热	7	咸	71

表3 药物归经分布频次统计

归经	频次(次)	归经	频次(次)
肺经	5108	大肠经	580
脾经	4712	胆经	518
胃经	3005	小肠经	398
心经	2721	膀胱经	118
肝经	2203	三焦经	59
肾经	1970	心包经	4

2.3 基于关联规则的处方规律分析

2.3.1 核心药物的支持度分析 通过设置相应支持度提取500首大肠癌处方的核心组合,相应的支持度 = 支持度个数/总处方数量 × 100%,支持度个数较高时仍有较多结果,提示处方用药越集中,将支持度个数设置为340,支持度68%,得出39组药物核心组合,列出频次排名前15组的核心组合。(见表4)

表4 药物核心组合统计

序号	核心组合	频次(次)	序号	核心组合	频次(次)
1	黄芪,半枝莲	356	9	法半夏,半枝莲	351
2	黄芪,郁金	356	10	郁金,法半夏,半枝莲,厚朴	351
3	黄芪,法半夏	355	11	黄芪,法半夏,半枝莲	351
4	郁金,法半夏	355	12	黄芪,茯苓	350
5	郁金,半枝莲	354	13	黄芪,白术	349
6	黄芪,郁金,半枝莲	354	14	郁金,茯苓	347
7	黄芪,郁金,法半夏	353	15	茯苓,法半夏	347
8	黄芪,郁金,法半夏,半枝莲	351			

2.3.2 核心药物的置信度分析 将置信度设置为0.97,得出29组核心药物组合,列出前12组药物组合。(见表5)

表5 药物关联规则分析

序号	核心组合	置信度
1	郁金,法半夏,半枝莲->黄芪	1
2	黄芪,法半夏,半枝莲->郁金	1
3	法半夏,半枝莲->郁金	1
4	法半夏,半枝莲->黄芪	1
5	郁金,半枝莲->黄芪	1
6	半枝莲->黄芪	1
7	黄芪,郁金,半枝莲->法半夏	0.99
8	黄芪,郁金,法半夏->半枝莲	0.99
9	郁金,法半夏->黄芪	0.99
10	黄芪,法半夏->郁金	0.99
11	黄芪,郁金->法半夏	0.99
12	郁金,半枝莲->法半夏	0.99

2.4 基于聚类规则提取药物核心组合 对500首大肠癌处方进行聚类分析,将聚类个数设置为“3”,即得出3组核心组合(见表6)。第1组含有黄芪、白术、法半夏、茯苓、白花蛇舌草,以上述药物为主的类似处方有226首;第2组含有黄芪、法半夏、半枝莲、白花蛇舌草、郁金,以上述药物为主的处方有138首;第3组含有黄芪、茯苓、法半夏、白术、灵芝,以上述药物为主的处方有136首。由于平台应用的是无监督聚类算法,处方核心组合并没有固定,需结合专业的判断,才能体现其价值。

表6 基于复杂熵聚类的核心组合

序号	核心组合	类似处方数量(首)
1	黄芪,白术,法半夏,茯苓,白花蛇舌草	226
2	黄芪,法半夏,半枝莲,白花蛇舌草,郁金	138
3	黄芪,茯苓,法半夏,白术,灵芝	136

3 讨论

3.1 蒋教授治疗大肠癌的临证思想 蒋教授认为大肠癌病机总属本虚标实、虚实夹杂,以脾胃亏虚为本,毒、瘀、湿、热蕴结肠道为标,“瘀毒未尽与癌毒旁窜”合并“脾土不足”是本病术后复发转移的主要病机^[8],故大肠癌的治疗以健脾益气、扶助胃气为本,化瘀解毒、清热祛湿以攻邪,同时注重疏肝理气散结,加强肝的疏泄功能,疏通肠道癌毒瘀滞^[9]。蒋教授临床过程中注重衷中参西,分期论治,如术后患者以调理脾肾、补益气血为主;放化疗属于“热毒”,攻邪之力甚,且易耗气伤津,故减轻化瘀解毒中药的用量,辅以养阴生津、滋补肝肾等治法;靶向药物多苦寒,易伤脾胃,脾虚生湿而见腹泻,阳热外

泄则发为皮疹,治疗以温阳健脾、凉血止痒为主,对于中晚期肿瘤患者采取对症支持治疗,以益气扶正、补益脾肾为主^[10],调整机体失衡的内环境,恢复体内气血、阴阳、脏腑、经络的正常稳态,使机体达到气血调和、阴平阳秘的状态。

3.2 基于数据挖掘的用药规律分析 从用药频次分析,用药以健脾益气、扶正护胃为核心。《素问·玉机真脏论》载:“五脏者,皆禀气于胃,胃者五脏之本也”,脾胃和则脏腑生化有源,正气充足,可驱邪外出,方以四君子汤为主,常用药物包括黄芪、白术、茯苓、党参、灵芝、法半夏等;食少纳呆者,辅炒山楂、炒麦芽、鸡内金等;脾虚泄泻者,予参苓白术散加减;湿热内蕴者,予葛根芩连汤加减,常用药物有人参、葛根、黄芩、薏苡仁等;化瘀解毒药物有白花蛇舌草、半枝莲、石见穿、鸡血藤、藤梨根等,多选用几种药物组合使用,且交替使用,从多层、多靶点截断癌毒;对癌毒较重,正气能耐攻伐,无出血倾向的患者,可加全蝎、三七破血逐瘀,但临床应慎用,往往中病即止;理气药有郁金、枳壳、厚朴、木香等;养阴药有竹茹、首乌藤、百合等。

从四气五味、归经分析,药物四气五味以苦寒、甘平、辛温为主,归经以肺、脾胃经为主。六腑以通为用,泄而不藏,辛开苦降,完成气机的宣降,并可祛除毒瘀,恢复机体阴阳、气机的平衡;甘平为金土之气,主入阳明经,甘平益阴,则阳明不燥,而胃肠厚矣。主入肺经体现了“肺与大肠相表里”的理论,一方面,肠部癌毒可从经络传至肺部伏而后发,为防止转移他脏必“先安未受邪之地”^[11];另一方面,肺经自胸走手,络大肠,主降,大肠经自手走头,络肺,主降,肠部癌毒部位偏下,肺气肃降,促进大肠传导,使邪有出路,故入肺经者偏多。

从关联规则分析组方特色,核心组合频次排名前5位的是黄芪-半枝莲、黄芪-郁金、黄芪-法半夏、郁金-法半夏、郁金-半枝莲,可见黄芪、半枝莲、郁金、法半夏为核心药物,且药物关联规则的置信度为1,这4味药虽不是常见的药对,但体现了蒋教授治疗大肠癌的过程中强调扶正、解毒、化瘀、和胃的临证思想。黄芪甘温,以补气见长,主入脾经,为补中益气之要药,又能升举阳气,对虚象显露的晚

期患者,尤其要注重扶正补虚,提高自身免疫力,且黄芪有补气利水的作用,与茯苓皮、冬瓜皮合用增强利水作用,对腹水或淋巴道阻塞致水肿的患者疗效佳。现代药理学表明黄芪多糖可通过降低化疗药物的毒副作用,维持白细胞稳定,调节整体细胞免疫功能等方面发挥抗肿瘤作用^[12-14]。半枝莲辛、寒,具有清热解毒、活血消肿、利尿通淋之功,常与白花蛇舌草组成药对,该药对可多成分、多靶点、多通路促进细胞凋亡,抑制肿瘤的发生发展^[15]。郁金辛、苦、寒,具有活血止痛、行气解郁、清心凉血、利胆退黄的作用,肿瘤患者往往心理精神压力极大,常肝气不舒,肝郁是决定病情转归的关键因素,疏肝可防止癌毒瘀滞,研究表明郁金中含有的姜黄素有较强的抗肿瘤活性^[16]。法半夏辛温而燥,主入脾、肺经,使痰湿去而脾胃复健,气机畅则痞满除,胃气和而呕恶止,《脾胃论》中指出其“善治病者,唯在调和脾胃”,胃纳旺盛,中土健运,生化之源不竭,气血充沛,才可耐受肿瘤邪毒的伤害,同时也有利于应用祛邪药物攻伐病邪。通过无监督的熵层次聚类算法提取相关组合用于新方聚类,得出3组不常用的新方,核心仍是健脾扶正,或侧重于清热利湿,或侧重于化瘀解毒,或侧重于扶正顾本,但由于3组药物组成过于相似,需要结合临床进一步补充与总结。

综上,本研究通过中医传承计算系统平台(V3.0)对蒋教授治疗大肠癌的用药规律进行分析,体现了其治疗大肠癌以“扶正祛邪”“调”“和”为主的指导思想,但目前数据分析的方法有限,导致数据挖掘的结果局限。只有继续发展数据挖掘技术,并从中医学理论出发,与名老中医多沟通交流,掌握其用方用药思路,才能更好地继承名老中医经验。

参考文献

- [1] 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2021,13(3):63-69.
- [2] 陈万青,李霓,兰平,等. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J]. 中国肿瘤,2021,30(1):1-28.
- [3] 刘佳琴,蒋盛昶,曹如柔,等. 基于回顾性分析探讨中药治疗大肠癌的用药规律[J]. 中医药导报,2020,26(16):108-111.

于肛周湿疹湿热下注证。苦参汤源于《疡科心得集》，长于清热燥湿，攻毒杀虫止痒，为治一切疥癬痲瘋之常用方^[7]。现代药理研究表明，朴硝及冰片酯有一定的抑菌作用^[8-9]；花椒挥发油对 11 种皮肤真菌和 4 种深部真菌均有抑制作用^[6]；苍术的挥发油成份具有明显的抗感染及调节免疫作用^[10]。

2) 百部、紫草、红花、白鲜皮、土茯苓、五倍子。百部外用可杀虫灭虱；紫草、红花合用可清热解毒、凉血活血；白鲜皮清热燥湿、祛风止痒；土茯苓解毒利湿；五倍子外用收湿。诸药合用，可清热燥湿、杀虫止痒、凉血活血，适用于肛周湿疹湿热下注证兼有血瘀之象者，临床可见肛周搔痒潮湿，渗液较多，皮下血络瘀紫，舌暗红、苔黄，脉滑数。

3) 大黄、黄连、黄芩，为黄连解毒汤加减而成，可清热燥湿泻火、活血消肿止痛。临床在治疗肛周湿疹湿热下注证兼热象明显，见肛周红肿、疼痛拒按者，加用上 3 味药，可起到良好的清热消肿止痛作用。4) 川芎、白芍、防风、荆芥、蝉蜕、当归、地黄、甘草、蒲公英，由当归饮子加减而成。“治风先治血，血行风自灭”，当归补血活血、川芎行气活血，与地黄、白芍合为四物汤，滋阴养血润燥；防风、荆芥、蝉蜕祛风止痒；蒲公英清热解毒，兼可燥湿；甘草调和诸药，煎汤外用可清热解毒。诸药合用，共奏养血润燥、祛风止痒之功，临床可用于治疗血虚风燥证。

本研究宏观分析了中药熏洗坐浴治疗肛周湿

疹的配伍规律，挖掘出的核心处方可为临床治疗该病提供一定参考。鉴于本次研究仅纳入近十年相关文献，文献较少，文献质量也有待进一步提高，研究结果可能存在一定局限性，且挖掘出的药物组合仍需临床实践验证。

参考文献

[1] 苏亮. 湿痒宁坐浴方治疗湿热型肛周湿疹的随机对照研究[D]. 北京:中国中医科学院,2020.
 [2] 于晓琳. 中药消风散外洗治疗慢性肛周湿疹的临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2011.
 [3] 林晓燕,王菁. 肛周湿疹治疗研究进展[J]. 光明中医,2021,36(4):660-662.
 [4] 何永恒,凌光烈. 中医肛肠病学[M]. 北京:中国中医药出版社,2019:504-509.
 [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
 [6] 钟赣生. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:222.
 [7] 谌建平,朱忠,章敏,等. 苦参汤坐浴联合青鹏软膏外用治疗慢性肛周湿疹 40 例临床报道[J]. 时珍国医国药,2018,29(2):379-380.
 [8] 尹俏,朱昌全. 朴硝及其炮制品的药理作用[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(8):149-150.
 [9] ESILVA ATM,PEREIRA VV,TAKAHASHI JA, et al. Microwave-assisted synthesis of borneol esters and their antimicrobial activity[J]. Nat ProdRes,2018,32(14):1714-1720.
 [10] 邓爱平,李颖,吴志涛,等. 苍术化学成分和药理的研究进展[J]. 中国中药,2016,41(21):3904-3913.

(收稿日期:2021-07-08)

(上接第 31 页)

[4] 蒋益兰,简小兰,王其美,等. 奥沙利铂亚叶酸钙和氟尿嘧啶联合中医药治疗大肠癌术后患者的多中心临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复,2016,23(8):953-955.
 [5] 蒋益兰,俞天俊,赵晔. 健脾消癌方治疗老年中晚期大肠癌临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(3):94-96.
 [6] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:416-420.
 [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
 [8] 宋琳,蒋益兰. 浅析蒋益兰教授辨治恶性肿瘤的学术观点[J]. 湖南中医药大学学报,2017,37(9):952-954.
 [9] 杨晓,罗吉,刘佳琴,等. 大肠癌肝转移的中医发病机制和预防[J]. 中医药导报,2019,25(7):99-101.
 [10] 宋程,唐蔚. 蒋益兰教授治疗中晚期恶性肿瘤经验[J]. 湖南中医药大学学报,2015,35(6):39-40,50.

[11] 许博文,吴静远,李杰,等. 李杰教授治疗结直肠癌肺转移数据挖掘及网络药理学研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(6):65-72.
 [12] 黄宏思,黄卫彤,韦鹏涯,等. 黄芪多糖联合顺铂治疗 H22 肝癌的实验研究[J]. 广西医科大学学报,2009,26(1):19-21.
 [13] 方晓松,周颢. 黄芪多糖对肝癌介入术化疗药物致骨髓抑制的保护作用研究[J]. 重庆医学,2009,38(12):1486-1488.
 [14] 刘兵荣,张勇,王京娥,等. 实验性脑出血后血肿周围细胞凋亡及黄芪多糖的干预作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2007,27(2):153-157,210.
 [15] 吴朗杰,赵春燕,战丽彬. 基于网络药理学和分子对接研究白花蛇舌草和半枝莲药对治疗宫颈癌的作用机制[J]. 中草药,2021,52(4):1049-1058.
 [16] 黄冬生,张磊,邝浩斌. 姜黄素对小鼠 S180 肉瘤肿瘤血管形成抑制作用研究[J]. 现代医院,2009,9(5):15-16.

(收稿日期:2021-09-21)