

基于关联规则的结肠癌外科术后用药规律研究

尹晓阳 曹 萌 王建华 季 沁

(南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省中医药研究院, 江苏南京 210028)

摘 要 目的:基于数据挖掘手段探讨结肠癌术后中药处方用药规律。方法:从文献中收集近二十余年治疗结肠癌术后的中药处方,采用关联规则Apriori算法,进行基于改进的互信息法的药物间关联度分析,并以关联度分析结果为基础,依据相关度与惩罚度约束,进行基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析;用无监督熵层次聚类算法,获得治疗结肠癌术后新处方;根据结果绘制出用药关联规则的网络图。上述操作基于中医传承辅助平台V2.5(TCMISS)完成。结果:对筛选出的126个处方进行分析,明确了处方中药物的使用频次规律,药物之间的关联规则,挖掘出24个核心组合和12首新处方。结论:基于关联规则和聚类分析的数据挖掘手段,适合中医方剂用药规律的挖掘、分析和总结。以补益药为主并灵活配伍清热解毒药、化痰药、活血化瘀药,同时根据不同证型斟酌药物的配伍组合对于提高结肠癌术后的疗效有重要意义。

关键词 结肠癌 外科术后 关联规则 数据挖掘 处方分析

中图分类号 R273.535 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)10-0062-04

基金项目 国家自然科学基金(81673945)

结肠癌(colorectal carcinoma)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率位居第三位^[1]。2012年全世界估计有1 360 300例新发病例,且有683 900例死于结直肠癌^[2]。目前中国结直肠癌的发病率约为37.6/10万,死亡率约为19.1/10万^[3]。结肠癌成为严重危害居民健康和社会发展的公共健康问题^[4-7]。近年来临床实践表明中医药疗法对结肠癌外科术后有较好的疗效^[8-9]。本研究以1990年至2017年公开发表的文献中治疗结肠癌外科术后的中药方剂为研究对象,以关联规则Apriori算法和复杂系统熵聚类数据挖掘手段,分析处方中药物使用频次、关联规则及其内在组方规律,为结肠癌术后中医药治疗提供较客观的依据和参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源及检索方法 中国知网数据库(CNKI, 1990—2017)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP, 1990—2017)、万方中文期刊数据库(1990—2017)。中文数据库中以“中医药”并含“结肠癌”,或“中医药”并含“外科”为检索词进行主题或摘要检索,再严格根据文献纳入及排除标准进行人工筛选。

1.2 纳入标准 1990年至2017年公开发表的相关论文,标准包括:(1)行手术治疗术后;(2)西医诊断标准符合对应专科结肠癌的诊断标准及指南,中医诊断标准符合2002年《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]中结肠癌的诊断标准及指南,符合结

肠癌证候分型的标准;(3)临床随机对照研究;(4)病例报告;(5)中医名家用药经验。

1.3 排除标准 (1)手术治疗后行放疗、化疗;(2)中药仅作为辅助治疗;(3)文献数据存在明显错误或重复发表的雷同文献;(4)动物实验;(5)文献综述。

1.4 数据预处理 提取处方药物,依据《中国药典》^[11]对药名进行规范化处理。如“薏米”改为“薏苡仁”,“赶山鞭”改为“半枝莲”等。

1.5 录入与核对 将上述筛选后的处方用药录入TCMISS V2.5,数据录入及统计分析过程由两人负责。

1.6 软件支持 采用SPSS 22.0软件及中医传承辅助平台V2.5进行数据分析,将每张处方单独输入建立文本文件(txt),录入时每味药物单独一行,每张处方形成一个txt文档,建立一个由126个txt文档组成的数据库,然后将该数据库中数据输入中医传承辅助平台系统进一步分析。

1.7 数据分析 通过TCMISS V2.5系统中“数据分析”模块中“方剂分析”功能,进行药物的频次统计、组方规律挖掘、新方规律分析,统计过程应用改进的互信息法、复杂系统熵聚类算法,分析所得药物之间的组合规则,绘制用药关联规则网络图、新方的核心组合,实现成果的网络化、可视化展示。

2 结果

2.1 使用频次统计 治疗结肠癌的126首处方中共使用244味中药,其中使用频次在10次以上的药物

有44味,统计结果见表1。使用频次居前10位的中药依次是黄芪、茯苓、白术、甘草、白花蛇舌草、法半夏、当归、陈皮、党参、薏苡仁。

表1 结肠癌术后中药处方中使用频次大于10次的药物

药名	频次	药名	频次	药名	频次
黄芪	64	浙贝母	19	炙甘草	13
茯苓	61	北沙参	19	桔梗	13
白术	57	枳壳	17	大枣	12
甘草	51	丹参	16	鸡内金	12
白花蛇舌草	42	人参	16	麦芽	12
法半夏	37	山药	16	柴胡	11
当归	34	女贞子	16	川芎	11
陈皮	30	莪术	15	仙鹤草	11
党参	30	延胡索	15	砂仁	10
薏苡仁	26	枸杞子	15	神曲	10
麦冬	25	石见穿	14	桃仁	10
山慈菇	24	瓜蒌	14	五味子	10
太子参	24	郁金	13	灵芝	10
白芍	24	黄芩	13	蒲公英	10
半枝莲	21	地黄	13		

2.2 基于关联规则进行组方规律分析 将支持度(即在所有药物中同时出现的次数)设定为20,置信度设定为0.95(即被测量参数测量值的可信程度),按照药物组合的频次由高到低排序,前3组分别是“白术、茯苓”“白术、黄芪”“茯苓、黄芪”,具体见表2。分析药物关联规则,根据置信度排列,顺序结果见表3。关联规则网络图见图1。

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律分析

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析并基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析 依据方剂数量并结合不同参数提取数据的预读,设置相关度为8,惩罚度为4,按照相关度与惩罚度约束,进行聚类分析,得到方剂中两两药物间的关联度(关联度是指两个指标之间的关联程度)。以改进的互信息法的药物间关联度分析结果为基础,按照相关度与惩罚度约束,基于复杂系统熵聚类,演化出由3或4味药物构成的核心组合24组,节选结果见表4。

表2 结肠癌术后中药处方中药物组合频次≥20次的组合(支持度≥20,置信度≥0.95)

中药组合	频次	中药组合	频次
白术, 茯苓	36	白术, 茯苓, 黄芪	22
白术, 黄芪	34	当归, 黄芪	21
茯苓, 黄芪	34	法半夏, 黄芪	21
甘草, 白术	30	甘草, 白术, 茯苓	21
甘草, 茯苓	28	白术, 当归	20
甘草, 黄芪	26	白术, 党参	20
黄芪, 白花蛇舌草	26	法半夏, 茯苓	20
白术, 法半夏	24	茯苓, 党参	20
茯苓, 白花蛇舌草	22		

表3 结肠癌术后中药处方中药物组合关联规则(置信度>0.95)

序号	中药组合规则	置信度
1	茯苓, 枳壳 → 甘草	1
2	茯苓, 炒麦芽 → 白术	1
3	砂仁, 黄芪 → 白术	1
4	人参, 法半夏 → 黄芪	1
5	女贞子, 北沙参 → 茯苓	1
6	女贞子, 麦冬 → 茯苓	0.9994
7	茯苓, 石见穿 → 黄芪	0.9994
8	女贞子, 半枝莲 → 茯苓	0.9986
9	甘草, 枸杞子 → 黄芪	0.9986
10	白术, 法半夏, 枳壳 → 甘草	0.9898
11	甘草, 法半夏, 枳壳 → 白术	0.9896
12	白术, 茯苓, 枳壳 → 甘草	0.9852
13	太子参, 陈皮, 白花蛇舌草 → 白芍	0.9833
14	太子参, 白芍, 陈皮 → 白花蛇舌草	0.9818
15	白术, 陈皮, 白花蛇舌草 → 法半夏	0.9795
16	法半夏, 茯苓, 薏苡仁 → 白术	0.9791
17	法半夏, 茯苓, 党参 → 白术	0.9782
18	白术, 陈皮, 党参 → 茯苓	0.9777
19	甘草, 茯苓, 薏苡仁 → 白术	0.9777
20	女贞子, 白术, 茯苓 → 黄芪	0.9777
21	甘草, 黄芪, 薏苡仁 → 白术	0.9767
22	女贞子, 甘草, 黄芪 → 白术	0.9767
23	女贞子, 甘草, 白术 → 黄芪	0.9633

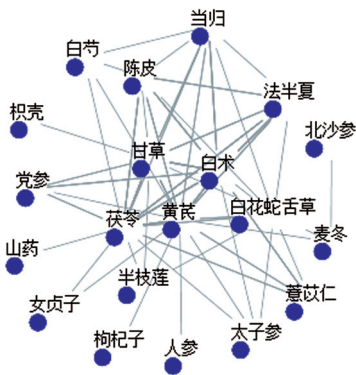


图1 药物关联规则网络(支持度11, 置信度0.95)

表4 基于复杂系统熵聚类的治疗结肠癌术后的药物核心组合节选

序号	核心组合	序号	核心组合
1	白芍, 当归, 陈皮	13	当归, 延胡索, 北沙参
2	炒麦芽, 谷芽, 茵陈	14	炒麦芽, 谷芽, 牡蛎
3	麦冬, 玄参, 天冬	15	麦冬, 丹参, 北沙参
4	谷芽, 麦芽, 山药	16	神曲, 麦芽, 焦山楂
5	党参, 太子参, 人参	17	党参, 茯苓, 白术
6	大枣, 生姜, 通草	18	大枣, 生姜, 丁香
7	莪术, 石见穿, 白花蛇舌草	19	石见穿, 天冬, 南沙参
8	赤芍, 桃仁, 吴茱萸	20	赤芍, 桃仁, 地龙
9	川芎, 牛膝, 皂角刺	21	牛膝, 石斛, 徐长卿
10	龙葵, 穿山甲, 金钱草	22	龙葵, 穿山甲, 金荞麦
11	仙鹤草, 浙贝母, 百合	23	浙贝母, 穿山甲, 茯苓
12	地黄, 百合, 栀子	24	地黄, 栀子, 柏子仁

2.3.2 基于无监督的熵层次聚类的新处方分析 在上述药物核心组合提取的基础上,运用无监督的熵层次聚类算法分析获得新处方12个,结果见表5。

表5 基于熵层次聚类的治疗结肠癌术后新处方

序号	候选新处方
1	白芍, 当归, 陈皮, 延胡索, 北沙参
2	炒麦芽, 谷芽, 茵陈, 牡蛎
3	麦冬, 玄参, 天冬, 丹参, 北沙参
4	谷芽, 麦芽, 山药, 神曲, 焦山楂
5	党参, 太子参, 人参, 茯苓, 白术
6	大枣, 生姜, 通草, 丁香
7	莪术, 石见穿, 白花蛇舌草, 天冬, 南沙参
8	赤芍, 桃仁, 吴茱萸, 地龙
9	川芎, 牛膝, 皂角刺, 石斛, 徐长卿
10	龙葵, 穿山甲, 金钱草, 金荞麦
11	仙鹤草, 浙贝母, 百合, 穿山甲, 茯苓
12	地黄, 百合, 栀子, 柏子仁

3 讨论

数据挖掘是从大量数据中选取合适的数据,进行数据处理、转换等工作,再进行数据挖掘与结果评估等一系列过程。实际流程包括资料选取、资料前置处理、资料减少与转换、数据挖掘及呈现可理解的关系,并评估挖掘的结果,最后确认是否为需要的知识。通过自动与半自动的方法,对大量数据做探索及分析的过程,以期发现有意义的关系或法则^[12]。有助于缩短研究周期,提高科研效率和质量^[13]。

本研究用药频次显示,临床上治疗结肠癌常用的药物有补益药、清热解毒药、化痰药、利水渗湿药、活血药、行气药等(表1)。结肠癌属于中医“癌病”范畴,其病机主要是“正虚邪毒”,故用药频次显示以补益扶正攻毒为主,加以化痰、利水渗湿、行气、活血药。譬如黄芪,味甘,性微温,归脾、肺经,功能补气健脾,尤擅补益脾肺二气,是治疗结肠癌使用最多的一味。研究显示:黄芪可正向调节荷瘤小鼠脾Treg及相关调控分子表达,并且在淋巴组织和肿瘤微环境中都表现出抑瘤作用^[14]。茯苓,味甘、淡,性平,归心、肺、脾、肾经,能健脾益气利水。有研究表明:复方茯苓多糖口服液有显著抑制小鼠S180和H22肿瘤生长的作用,对实体瘤有显著抑制作用,能增强巨噬细胞吞噬功能,能促进小鼠淋巴细胞增殖和NK细胞活性,能够调节荷瘤小鼠免疫功能^[15]。白术,性甘、温,归脾、胃经,研究显示:白术内酯Ⅱ在一定范围内随着剂量的增加,对食管癌细胞有着明显的抑制作用^[16]。特别值得注意的是白花蛇舌草,是非补益类药物应用最多的一味,研究表明,白花蛇舌草核苷

对人红白血病细胞株K562、人非小细胞肺癌细胞株A549有明显抑制作用^[17]。

基于关联规则得出的用药规律表明,常用药对常常发挥相须、相使的作用,如白术和黄芪,白术健脾益气合黄芪健脾补肺而增强益气的作用。同时显示中医治疗结肠癌的用药核心组成主要为黄芪、茯苓、白术、甘草、白花蛇舌草、法半夏、当归、陈皮、党参、薏苡仁等。该用药关联规则网络图呈密集且近似对称图形,表明入选药物间的关联度较大。纵观此核心处方:该方中黄芪行补中益肺之效常为抗肿瘤之主药;茯苓、薏苡仁健脾利湿配白术健脾益气常相须为用;白花蛇舌草善清癌毒;法半夏化痰合党参益气祛痰;陈皮理气健脾化痰,更有助于当归活血补血;加炙甘草益气补中,缓急止痛,兼调和药性以为使。

基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析结果显示:治疗结肠癌常用的药物核心组合共24组,并以此为基础挖掘出的治疗结肠癌候选新处方12个,部分可能具有重要临床意义。这些新处方的发现不仅验证了治疗结肠癌时扶正与攻毒并重(新方7、11),益气养正与除湿化痰共用(新方5),还提示了行气与活血同施是近年来结肠癌用药的一大趋势(新方1)^[18-19]。其潜在的规律在经过临床实践的检验后很可能得到广泛的应用。

综上所述,数据挖掘是新兴技术,成功应用于很多领域,中医药数据挖掘尚处于形成阶段,学科交叉的中医药文献数据挖掘发展潜力巨大,本研究采用数据挖掘手段,获得了具有潜在应用价值的新规律、新信息,可为临床治疗结肠癌术后用药提供参考。须注意的是,数据挖掘方法亦有其局限性,得到的这些用药规律需结合临床实践综合分析和再评估。希望本研究的成果能为中医药在肿瘤外科术后的基础研究和临床治疗方面提供参考。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67 (1): 7.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87.
- [3] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115.
- [4] 吴建宏. 绍兴市恶性肿瘤死亡现状及疾病经济负担研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2009.
- [5] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 1989—2008年中国恶性肿瘤发病趋势分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34 (7): 525.
- [6] JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. CA A Cancer Journal for Clinicians, 2014, 64 (1): 9.

士材学派医家从气、阴、邪辨治不寐探析

尹浩 王鑫 周轶群 唐晓龙 金庆雷 金庆江

(苏州市中西医结合医院士材学派传承工作室, 江苏苏州 215101)

摘要 士材学派医家遵《医宗必读》所载病机五条, 结合自己临床经验, 从气、阴、邪辨治不寐, 有较好的效果。卫气失常所致不寐, 有气机亏虚, 行阴无力者, 治以补气安神, 方选六君子汤加酸枣仁、黄芪或补中益气汤加红花、黄柏或气虚失眠方; 有情志不遂, 气郁化火者, 治以解郁除烦, 药用柴、芍、丹、栀之类; 阴血亏虚所致不寐, 治以滋阴养血, 轻者药用酸枣仁、生地之类养阴安神, 重者药用鹿角胶填精益髓; 邪气客内所致不寐, 其邪多为水停、痰滞, 轻者六君子汤加菖蒲、远志、苍术, 重者予控涎丹。

关键词 士材学派 不寐 中医学术发掘 中医药疗法

中图分类号 R256.23 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)10-0065-03

士材学派源于明末清初, 祖师爷为明末著名医家李中梓。士材先师门人众多, 可谓“生徒满宇内”。士材学派经过数百年的传承, 对许多疾病的治疗及药物的运用有着独特的见解和丰富的经验^[1]。笔者遥承士材先师, 为士材学派第十二代弟子, 现查阅文献, 将士材学派医家从气、阴、邪辨治不寐的经验整理如下, 以飨同道。

1 士材论不寐

不寐, 是以经常不能获得正常睡眠为特征的一

类病证。《内经》称之为“不得卧”“目不瞑”。李中梓详考《内经》及前哲诸论, 认为不寐病因大约有五: 一曰气虚(六君子汤加酸枣仁、黄芪。)一曰阴虚(血少心烦, 酸枣仁一两、生地黄五钱、米二合, 煮粥食之。)一曰痰滞(温胆汤加南星、酸枣仁、雄黄末。)一曰水停(轻者六君子汤加菖蒲、远志、苍术, 重者控涎丹。)一曰胃不和(橘红、甘草、石斛、茯苓、半夏、神曲、山楂之类。)^{[2]322}士材学派医家遵《医宗必

- [7] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. Ca A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(1): 7.
- [8] 顾恪波, 张丽娜, 吴洁, 等. “化痰”法治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5468.
- [9] 董红兵, 石变. 藤龙补中汤联合新辅助化疗治疗低位直肠癌临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(4): 507.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 207.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [12] BERRY M, LINOFF G. Data mining techniques: for marketing sales and customer relationship management[M]. 2nd eds. Hoboken: Wiley Computer Publishing, 2004: 19.
- [13] TARI L, ANWAR S, LIANG S, et al. Discovering drug-drug interactions: a text-mining and reasoning approach based on properties of drug metabolism[J]. Bioinformatics, 2010, 26(18): i547.
- [14] 于明薇, 孙桂芝, 祁鑫, 等. 苏木、苏木+黄芪对荷瘤小鼠 CD4⁺、CD25⁺调节性T细胞及相关调控分子的干预作用

[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(5): 384.

- [15] 侯玮婷, 罗佳波. 复方茯苓多糖口服液抗肿瘤作用和免疫调节功能的初步研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 78.
- [16] 高小玲, 汪保英, 尹素改, 等. 白术内酯对IEC-6细胞及食管癌细胞ECA9706增殖能力的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 921.
- [17] 张鹏, 赵启韬, 杨培民, 等. 白花蛇舌草核苷体外抗肿瘤作用实验研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8): 1901.
- [18] 郑舞, 杨金坤. 论温阳化痰法抗肿瘤治疗[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5): 111.
- [19] 倪雯婷, 潘燕红, 王爱云, 等. 破血消癥中药抗肿瘤转移研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(24): 4472.

第一作者: 尹晓阳(1994—), 男, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤外科疾病的中西医结合诊疗。

通讯作者: 王建华, 医学硕士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师。yxy9417@163.com

修回日期: 2018-06-21

编辑: 吴宁