

• 方药研究 •

基于数据挖掘探讨中药治疗中晚期非小细胞肺癌的组方用药规律分析*

董 杰¹, 夏 茂², 季明德¹, 李 磊^{1△}

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏 南京 210008)

摘要: **目的** 整理总结治疗中晚期非小细胞肺癌(NSCLC)用药规律, 以为中医中药抗肺癌治疗提供有益参考。**方法** 收集中药治疗晚期 NSCLC 病例, 对符合纳入标准的病例中使用的中药组方进行统计, 运用 SPSS 22.0 统计软件对中药的频数、聚类规则进行分析, 运用 clementine 12.01 统计软件对治疗 NSCLC 用药规律进行数据挖掘。**结果** 共获得治疗 NSCLC 处方 490 首, 其中涉及 217 味中药, 总计出现频次 4756 次。统计出治疗 NSCLC 的常用药物为补虚药、清热药、利水渗湿药, 并挖掘出最常用药对和药组搭配。**结论** 对中晚期 NSCLC 的治疗具有补虚固本为主, 瘀热痰毒互结的临床特点。数据挖掘对于临床用药的规律及特点的整理和归纳具有实用价值。

关键词: 非小细胞肺癌; 数据挖掘; 用药规律; 关联分析

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2018)02-0076-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.02.021

肺癌已经成为全球死亡率最高的恶性肿瘤, 其中 80% 为非小细胞肺癌(NSCLC)^[1]。由于 NSCLC 的病理机制非常复杂, 目前的研究仍不能完全阐明其发生和发展机制。因此, 临床上依然没有能够从根本上治疗该疾病的方法, 患者的 5 年生存率不足 15%^[2]。根据肺癌国际 TNM 分期标准和临床指导原则, NSCLC 可分为 0~Ⅳ期, I 期和 II 期的患者可采用手术治疗, III A 期少数患者根据其疾病进展程度可选择切除术, 但复发率较高, 而 III B 期及以上的患者则不推荐手术治疗^[3]。据统计, 约 41% 的 NSCLC 患者在确诊时已经达到 IV 期, 难以手术治疗。临床常用的化疗手段由于药物具有较强的细胞毒性和较低的选择性, 在对肿瘤细胞杀伤的同时, 对正常机体组织同样造成损害, 且存在治愈率低等弊端^[4]。中医辨证认为化疗引起的临床症状如括恶心、呕吐、食欲不振、疲乏倦怠等是因为药物对阴阳、脏腑、气血、精神、津液等方面存在明显的毒副作用^[5]。

近年来, 利用中医药对本病的治疗得到越来越多的关注, 并积累了宝贵的临床应用经验。多项研究显

示, 中医辨证论治方案能够对化疗晚期 NSCLC 患者起到延长疾病进展、改善症状、减少不良反应等功效, 在提高远期生存方面具有一定价值^[6-9]。这些研究提示, 祖国传统医学对 NSCLC 疾病的治疗具有广阔的应用前景。值得注意的是, 虽然经验性中药应用取得了较好的疗效, 但是目前对于中草药治疗肿瘤的机理, 研究尚不明确。因此, 对中医药治疗 NSCLC 的传承方面存在一定的限制。

随着中医治疗肿瘤受到广泛的应用, 越来越多的学者应用统计学方法进行用药规律的研究, 研究对象主要是针对中药组方, 以期发现传统中医治疗中的遣方用药规律^[10]。

本研究收集我院 490 首治疗 NSCLC 患者的中药复方, 对数据进行挖掘、归纳、整理, 分析中医用药规律, 并基于辨证论治分析用药特点, 总结归纳用药经验, 以便发现抗肿瘤有效组方和中药成分, 从而为临床选择治疗组方提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据收集 本研究以 2016 年全年我院门诊及

收稿日期: 2018-03-10

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20171098); 江苏省卫计委项目(Q201613); 江苏省“十二五”中医药重点学科建设项目(JS1302); 江苏省中医院课题(Y17002)

第一作者简介: 董杰(1987-), 男, 在读博士研究生, 研究方向: 中医药抗肺肿瘤治疗。

△通信作者: 李磊, E-mail: nzyll@sina.com

住院处方为来源,以患者术后组织病理提示中晚期 NSCLC 为入选标准,且排除复诊的医案。收集我院主治中医师职称及以上医师,开出的中药组方,共获得治疗 NSCLC 处方 490 首。

1.2 数据录入 对中药名称进行规范化处理,主要参考《中华人民共和国药典》和《中药大辞典》,如将“甘草”和“炙甘草”统一为“甘草”,“半夏”和“法半夏”统一为“半夏”;并将组合名称进行拆分,如将“天麦冬”拆分为“麦门冬”和“天门冬”,将“焦楂曲”拆分为“焦山楂”和“焦神曲”。将规范化后的组方录入 excel 表格,由双人负责数据审核,以确保数据的准确性。

1.3 数据挖掘

1.3.1 描述性分析 以频数分析方法计算每味药物的使用频次。根据频数从高到低依次排列每味中药。

1.3.2 聚类分析 对使用频次≥50 次的药物,按每味药物的性味、归经、功效采用分层聚类法进行聚类分析。

1.3.3 关联规则分析 采用关联规则探索药对、药组配伍规律,设最小支持度为 20%,最小可信度为 80%,分析二联或三联药物的应用频次和关联应用程度。

1.4 数据挖掘工具 采用 Clementine 12.0 软件进行描述性分析和关联规则分析,采用 SPSS 22.0 软件进行药物频数统计和聚类分析。

2 结果

2.1 用药频次分析 将处方中每味药的出现频次从大到小排序,并将统计结果导出。见表 1。对 490 首治疗 NSCLC 处方中的药物频次进行统计,处方共涉及 217 味中药,应用总频次为 4756 次,频次≥50 的有 41 味中药,其中应用最多的中药是甘草,应用频次为 354 次,见表 1。应用频次前 5 位的中药依次是甘草、茯苓、麦门冬、陈皮、薏苡仁。按照《中药学》分类法,可将 217 味中药按照其功效分为 18 大类,其中补虚药、清热药、利水渗湿药使用频率较高,见表 2。补虚药主要应用补气和补血药,清热药主要应用清热凉血和清热解毒药,利水渗湿主要应用利水消肿药,见表 3。

2.2 中药聚类分析 依据上述频数分析结果,将高频数出现的 41 味中药进行聚类分析,聚类结果见图 1。通过树形图可以观察到:当欧氏距离平方为 10 时,可将 41 味中药分成 6 大类,见表 4。

表 1 治疗 NSCLC 处方中药物统计情况

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	甘草	354	22	天门冬	100
2	茯苓	330	23	大贝	98
3	麦门冬	267	24	生地黄	96
4	陈皮	223	25	半枝莲	78
5	白术	223	26	桑白皮	78
6	薏苡仁	193	27	白芍	69
7	白花蛇舌草	192	28	焦山楂	68
8	党参	184	29	炙鳖甲	66
9	太子参	184	30	炙黄芪	66
10	山药	155	31	枳壳	65
11	黄芪	145	32	六曲	64
12	猪苓	141	33	山萸肉	64
13	半夏	138	34	桔梗	62
14	杏仁	126	35	龙葵	61
15	莪术	118	36	当归	59
16	炒谷芽	113	37	枇杷叶	54
17	山慈菇	111	38	桃仁	53
18	炒麦芽	105	39	泽漆	52
19	芦根	104	40	生牡蛎	51
20	玄参	102	41	五味子	51
21	南沙参	101			

表 2 217 味中药功效归类

药物分类	频次	频率 (%)	药物分类	频次	频率 (%)
补虚药	1505	31.64	收涩药	71	1.49
清热药	743	15.62	消食药	55	1.16
利水渗湿	707	14.87	止血药	53	1.11
化痰止咳平喘	553	11.63	泻下药	40	0.84
活血祛瘀	327	6.88	安神	27	0.57
理气药	318	6.69	温里药	12	0.25
化湿药	133	2.80	祛风湿药	10	0.21
平肝息风	100	2.10	驱虫药	2	0.04
解表药	98	2.06	开窍药	2	0.04

表 3 根据药性和临床应用分类统计

药物分类	药性	频次	药物分类	药性	频次
补虚药	补气	1182	清热药	清热凉血	238
	补血	169		清热解毒	235
	补阴	146		清热泻火	176
	补阳	8		清热燥湿	70
利水渗湿	利水消肿	697		清虚热药	24
	利尿通淋	6			
	利湿退黄	4			

表 4 41 味中药的聚类分析结果

分类	中药味数	药物名称
I	5	炒谷芽、炒麦芽、焦山楂、陈皮、半夏
II	11	当归、桃仁、桔梗、白芍、六曲、五味子、枳壳、桑白皮、枇杷叶、杏仁、芦根
III	11	半枝莲、炙鳖甲、炙黄芪、生牡蛎、南沙参、玄参、大贝、天门冬、山萸肉、生地黄、山药
IV	7	龙葵、泽漆、莪术、山慈菇、猪苓、黄芪、白花蛇舌草
V	4	茯苓、党参、白术、薏苡仁
VI	3	麦门冬、太子参、甘草

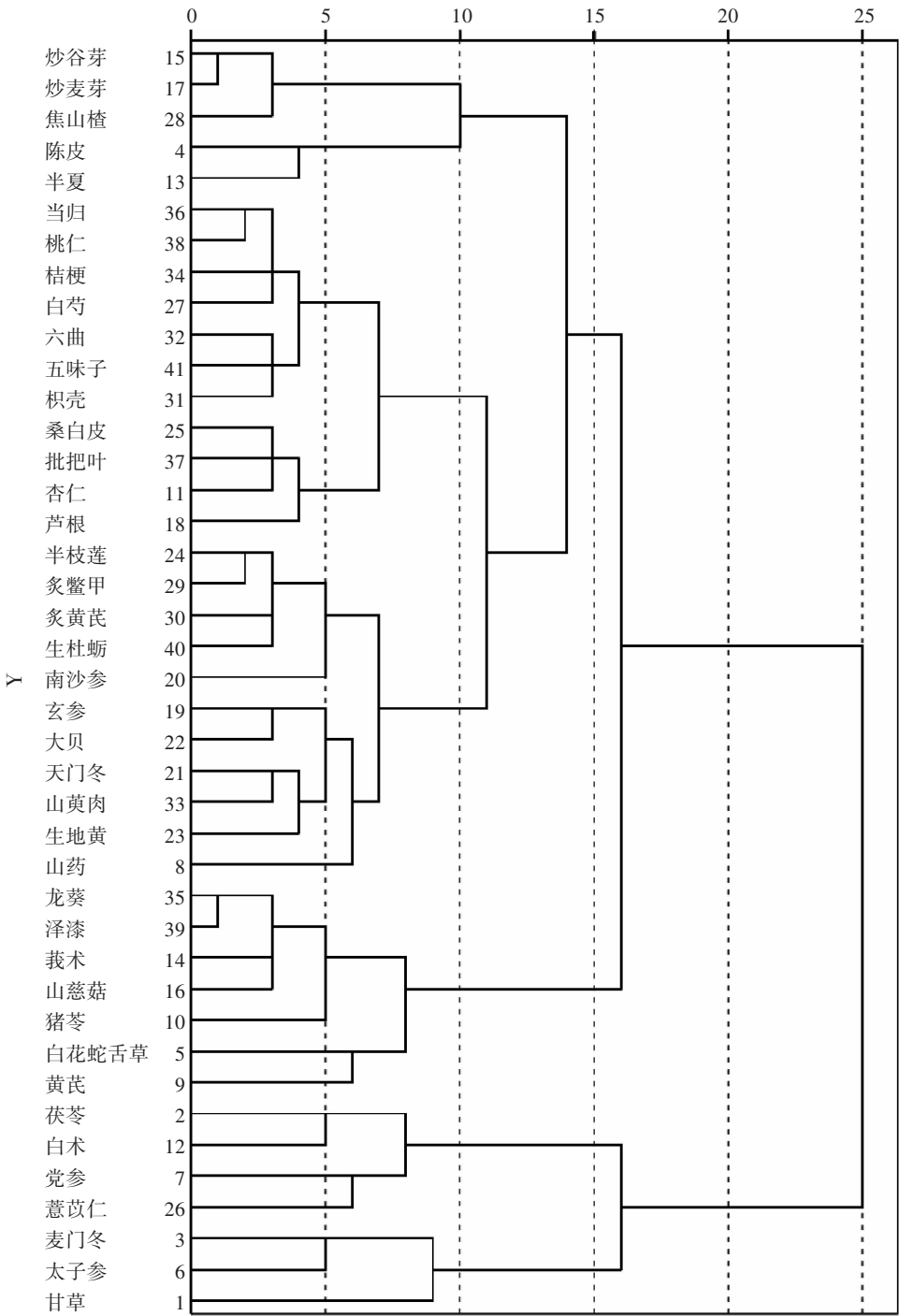


图 1 41 味中药的聚类分析

2.3 基于关联规则分析的组方规律研究 将置信度设为 80%,支持度设为 20%,对所得药对进行规则分析,见表 5。其中提升度最高的药对是炒谷芽和炒麦芽,其次为天门冬和麦门冬。根据药物对的关联规则,制作药物关联规则“网络展示”见图 2。在置信度为 80%,支持度为 20%的设置下,进行药物组的关联分析,按提升度从高到低排列,见表 6。其中提升度最高的是陈皮和半夏、茯苓,其次为陈皮和半夏、甘草。

表 6 药组关联规则

关联规则		支持度(%)	置信度(%)	提升度
(前项)	(后项)			
炒谷芽	炒麦芽	21.429	94.286	4.088
麦门冬	天门冬	20.408	100	1.835
麦门冬	南沙参	20.612	91.089	1.672
麦门冬	玄参	20.816	84.314	1.547
茯苓	猪苓	28.776	97.872	1.453
茯苓	白术	45.51	86.996	1.292
茯苓	山慈菇	22.653	86.486	1.284
茯苓	半夏	28.163	84.783	1.259
茯苓	薏苡仁	39.388	83.938	1.246
茯苓	党参	37.551	83.152	1.235
茯苓	莪术	24.082	81.356	1.208
茯苓	山药	31.633	81.29	1.207
茯苓	炒麦芽	21.429	80	1.188
甘草	黄芪	29.592	84.828	1.174
甘草	天门冬	20.408	83	1.149
甘草	大贝	20	82.653	1.144
甘草	山慈菇	22.653	80.18	1.11

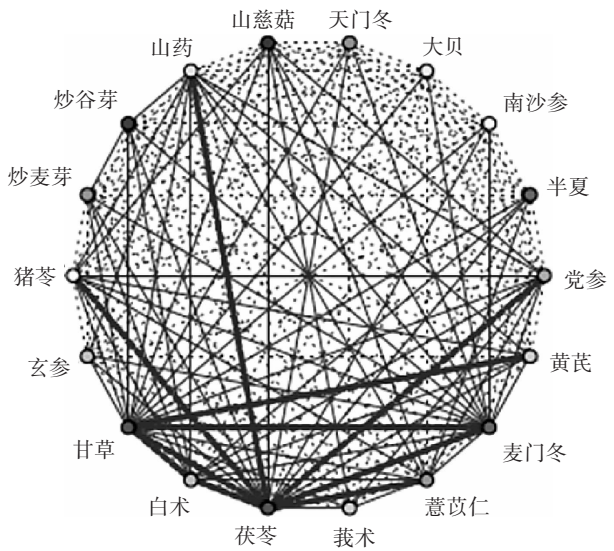


图 2 支持度 20%,置信度为 80%的药对关联规则网络图 (线条越粗,表示支持度越高)

表 5 药对关联规则

关联规则		支持度(%)	置信度(%)	提升度
前项	后项			
陈皮	半夏,茯苓	23.878	82.051	1.803
陈皮	半夏,甘草	20.816	80.392	1.766
麦门冬	太子参,甘草	28.163	82.609	1.516
茯苓	党参,白术	23.265	97.368	1.446
茯苓	白术,陈皮	26.122	90.625	1.346
茯苓	党参,薏苡仁	22.245	89.908	1.335
茯苓	山药,白术	20.408	88	1.307
茯苓	半夏,陈皮	22.449	87.273	1.296
茯苓	白术,甘草	29.796	86.986	1.292
茯苓	党参,甘草	23.265	86.842	1.289
茯苓	薏苡仁,甘草	24.286	84.874	1.26
茯苓	半夏,甘草	20.816	83.333	1.237
茯苓	白术,麦门冬	22.041	83.333	1.237
茯苓	山药,甘草	21.633	81.132	1.205
甘草	黄芪,茯苓	22.245	85.321	1.181
甘草	天门冬,麦门冬	20.408	83	1.149

3 讨论

本研究利用统计软件工具,对我院 490 首抗 NSCLC 处方进行了较为深入的挖掘分析。数据挖掘目前已广泛用于中医药研究,它可以发现一些潜在的现象和规律,寻找中医治疗疾病的遣方用药组合,但缺乏对中医证型的辨别。因此,此方法对中药组方规律的分析仍是建立在中医师对患者证型进行辨明的基础上,离开这一基础则毫无价值。因而,中医药数据挖掘的结果必须在中医药领域的专家指导下进行解读和评价^[11-12]。

肺癌按其临床症候特点当属中医“肺积”“肺岩”“痞癖”等范畴,其基本病机为脏腑功能失衡,阴阳气血失调,邪毒积聚,瘀久成癌;病理因素以瘀、热、痰、毒为主。多数中医学者对中晚期 NSCLC 认识是本病正气内虚,脏腑阴阳失调,多为本虚标实,病位在肺,与脾肾关系密切^[13-14]。而晚期肺癌则肺脾肾气阴两虚尤为显著。从本研究数据挖掘的结果来看,我院治疗本病以补脾肺之气、滋肺肾之阴等扶正为主,以清热解毒、软坚化痰散结、活血祛瘀等以治其标实,同时针对肺主气、司呼吸及主宣肃等生理功能,采用降肺气等药以调畅气机,针对久病肺气耗散等情况予以敛肺气药物,针对咳血予以止血等对症处理,均符合临床实践。

3.1 药物的频次分析 我院治疗 NSCLC 常用药物有甘草、茯苓、麦门冬、陈皮、白术、薏苡仁、白花蛇舌草、党参、太子参、山药、黄芪、猪苓、半夏、杏仁、莪术等,多具益气养阴、健脾理气、祛痰止咳、利水渗湿、清热消积等功效。进一步根据药性和临床对症分类分析发现,应用最多的依次为补虚药(占 31.64%)、清热药(占 15.62%)、利水渗湿(占 14.87%)、化痰止咳平喘(占 11.63%)、活血祛瘀药(占 6.88%)。其中补虚药使用频次最高,为 1505 次,又主要是以补气(1182 次)、补血(169 次)和补阴(146 次)为主;重用补虚药充分体现了《素问》“邪之所凑,其气必虚”的学术思想。此外,清热药以 743 频次为次,依次为清热凉血(238 次)、清热解毒(235 次)和清热泻火(176 次)为主;充分反映了肺癌以瘀、热、毒为主要病理因素^[15]。通过观察 98 例中晚期 NSCLC 的中医证候因素,总结其证型分布依次为:脾虚痰湿(40.82%)、气虚痰热(16.33%)、肺郁痰瘀(15.31%)、阴虚痰热(13.27%)、气阴两虚(11.22%)、阴阳两虚(3.06%),认为中晚期 NSCLC 证型以虚证为主,多为气虚、阴虚,实证则以痰、湿、热为主。符合我院对中晚期 NSCLC 以补虚为主,兼以清热解毒、化痰散结的治疗选药,并反映出对此病机的针对性。

3.2 中药的聚类分析 得到 41 味高频药物的聚类分析为 6 类药物组合;第一类为炒谷芽、炒麦芽、焦山楂、陈皮、半夏;由二陈汤及健胃消食化积中药组成,旨在理气化痰、健胃消积。第二类为当归、桃仁、桔梗、白芍、六曲、五味子、枳壳、桑白皮、枇杷叶、杏仁、芦根。为具活血化瘀、行气止痛之功的血府逐瘀汤与《疡科心得集·补遗》泻火救肺汤加减组成;治以清火活血理气^[16-17]。第三类为半枝莲、炙鳖甲、炙黄芪、生牡蛎、南沙参、玄参、大贝、天门冬、山萸肉、生地黄、山药;由《魏氏家藏方》参芪鳖甲散合《重楼玉钥》养阴清肺汤化裁而来,有补虚养阴、清肺解毒之功。第四类为龙葵、泽漆、莪术、山慈菇、猪苓、黄芪、白花蛇舌草;治以清热解毒、化痰祛瘀、扶正抗癌;为我院国医大师周仲瑛教授治疗肺癌常用方,多为抗癌解毒药,为周老毕生抗癌用药之精华^[18];周老指出肺癌患者癌毒深居肺中,非攻不可,提出“祛毒即是扶正”,故肺癌的治疗大法应为化痰祛瘀、解毒扶正^[19]。第四类药物组合正是深刻体现了周老“癌

毒”学说的临证思想,反映了其学术精髓的临床传承^[20]。第五类为茯苓、党参、白术、薏苡仁;由参苓白术散化裁而来,旨在益气健脾、祛痰化湿。第六类为麦门冬、太子参、甘草;方是生脉饮衍化而来,功效益气养阴,治疗气阴两虚、肺阴耗伤病证。6 类药物组合从不同角度发出,体现了肺癌辩证以正虚为主,瘀热痰毒互结的临床特点。

3.3 中药的关联规则

通过关联分析找出数据库中隐藏的知识称为关联规则挖掘,在分析药对和药组时,要考虑关联规则中支持度、可信度、提升度,根据实际目的需要进行定义挖掘。此次挖掘所获得的 17 个药对和 16 个药组的关联规则。

从药对的关联规则看,主要为同类药物相须为主;如炒谷芽与炒麦芽健胃消积;麦门冬与天门冬、麦门冬与南沙参养阴润肺;茯苓与猪苓、茯苓与薏苡仁健脾渗湿。其次为不同类药相使为用:如麦门冬配玄参清热养阴;党参配茯苓健脾益气。而药组的关联规则多以药物相使为主:如:陈皮与半夏、茯苓理气健脾化痰;茯苓与党参、甘草益气健脾渗湿。药组关联规则中将置信度设为大于 80%,支持度大于 20%,按提升度最高药组为:陈皮-半夏-茯苓,其次为陈皮-半夏-甘草,立足于肺癌正虚为主,以二陈汤健脾理气化痰;第三为:麦门冬-太子参-甘草,以生脉散益气养阴;第四之后十个药组则均以参苓、白术散、四君子汤补气健脾渗湿为主。充分表明了临床对于中晚期 NSCLC 正气亏虚、阴阳失调的认识,体现了“扶正为本”的治则,确立了益气养阴、健脾化痰、兼以清热解毒化痰的主要治法。治疗组方体现了传统中医经验用药与现代科学研究结果相结合、现代中药药理研究对临床选药的指导作用。关联规则分析结果表明我院在医疗中晚期 NSCLC 时重益气、养阴、解毒的学术思想,提示在临床实践中应将其作为治疗中晚期肺癌的基本方法。

总结,本研究基于中医临床实践,开展对于中晚期 NSCLC 的用药规律研究,获得了新信息、新知识,可对其进一步分析研究,有利于提高中医药治疗肺癌的疗效。由于中医方剂理论体系繁杂、信息海量,重视方剂研究领域的数据挖掘技术的应用,对其进一步分析和应用验证,可以不断获得新知识。

参考文献:

- [1] ALBERG A J, BROCK M V, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(14): 3175-3185.
- [2] HUANG Y T, HEIST R S, CHIRIEAC L R, et al. Genome-wide analysis of survival in early-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(16): 2660-2667.
- [3] FERRIGNO D, BUCCHERI G. Second-line chemotherapy for recurrent non-small cell lung cancer: do new agents make a difference[J]. Lung Cancer, 2000, 29(2): 91-104.
- [4] ZHU Q G, ZHANG S M, DING X X, et al. Driver genes in non-small cell lung cancer: characteristics, detection methods, and targeted therapies [J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 57680-57692.
- [5] 侯丽, 姜苗, 陈信义, 等. 晚期非小细胞肺癌围化疗期中药参与治疗回顾性临床研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(5): 359-360.
- [6] 孙维刚, 潘淑云. 孙宜麟治疗癌证临证举隅[J]. 辽宁中医杂志, 1998(6): 264.
- [7] 杨国旺, 王皓, 韩磊, 等. 中医辨证论治方案联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 91 例临床观察[J]. 中医杂志, 2014, 55(3): 209-213.
- [8] 戴韵峰, 郭震浪, 程晶, 等. 中医辨证论治联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的 Meta 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016(2): 180-185.
- [9] 王斌, 田华琴, 王艳杰, 等. 四虫散联合鸦胆子油乳治疗非小细胞肺癌脑转移临床研究 [J]. 中医学报, 2016(1): 8-11.
- [10] 王玲玲, 付桃芳, 杜俊英, 等. 基于 SPSS Clementine 的关联规则分析在中医药数据挖掘中的应用优势和局限[J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(6): 98-102.
- [11] 姚美村, 袁月梅, 艾路, 等. 数据挖掘及其在中医药现代化研究中的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2002, 25(5): 20-23.
- [12] 葛艳, 朱华旭. 基于数据挖掘分析黄连解毒汤类方治疗胃脘痛的处方用药规律分析 [J]. 现代中药研究与实践, 2017(1): 66-70.
- [13] 王利, 张天嵩, 潘宝峰, 等. 基于数据挖掘的中药复方治疗中晚期非小细胞肺癌用药规律研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(5): 37-40.
- [14] 赵炜. 李佩文教授治疗肺癌经验介绍 [J]. 新中医, 2003, 35(1): 9-10.
- [15] 秦金霞, 黎敬波. 中晚期非小细胞肺癌中医证候分布规律的研究[J]. 现代中医药, 2010, 30(4): 64-65.
- [16] 卢健, 赵令竹, 谷松. 《疡科心得集》内服方用药规律分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(5): 840-842.
- [17] 顾伯康. 《疡科心得集》的临床意义[J]. 上海中医药杂志, 1981(2): 33-34.
- [18] 周计春, 邢风举, 颜新. 国医大师周仲瑛教授治疗癌毒五法及辨病应用经验[J]. 中华中医药杂志, 2014(4): 1112-1114.
- [19] 郭立中, 吴勉华, 周学平, 等. 周仲瑛教授学术思想简介(一)[J]. 南京中医药大学学报, 2008(6): 361-365.
- [20] 程海波, 吴勉华, 周红光. 周仲瑛从癌毒辨治恶性肿瘤的经验[J]. 北京中医药, 2009, 28(11): 844-846.