

应用数据挖掘技术研究韩明向教授治疗原发性支气管肺癌的用药规律分析*

程建超¹, 杨勤军¹, 李清仪¹, 韩明向^{2,3},
童佳兵^{2,3}, 张星星^{2,3}, 高雅婷¹, 李泽庚^{1,2,3**}

(1. 安徽中医药大学研究生院 合肥 230038; 2. 安徽省中医药科学院中医呼吸病防治研究所 合肥 230031;

3. 安徽中医药大学第一附属医院呼吸科 合肥 230031)

摘要:目的 本文应用数据挖掘技术研究国家级名老中医韩明向教授治疗原发性支气管肺癌的用药规律,为原发性支气管肺癌临床治疗提供组方依据及思路。方法 本文通过收集216例韩明向教授门诊治疗肺癌患者的首诊处方,运用Office 2016建立方药数据库,经规范化处理后,对216例首诊处方进行用药类别、药味的频数统计,采用SPASS 21.0、SPASS Clementine Clieue 11.1对出现次数≥40次的中药进行聚类分析、二项关联分析、三项关联分析及四项关联分析。结果 由药物频数分析得出补虚药、清热药、化痰药、利水渗湿药以及活血药居前五位;聚类分析可得出八个聚类,主要是益气养阴类、化痰祛瘀类和清热解毒类药物组合;关联规则得出黄芪→防风,陈皮→鱼腥草,浙贝母→牡蛎,白花蛇舌草→半枝莲,莪术→鱼腥草等常用药对和补脾益肺药、化痰散结药、活血化瘀药及解毒抗癌药的常见药物组合。结论 韩教授论治肺癌时补脾益肺以治其本,化痰、祛瘀、解毒以治其标。

关键词:原发性支气管肺癌 数据挖掘 名医经验 用药规律

doi: 10.11842/wst.20190306001 中图分类号: R273 文献标识码: A

原发性支气管肺癌(以下简称肺癌)是常见恶性肿瘤之一,其发病率及病死率居全国恶性肿瘤的首位^[1],目前放化疗仍是肺癌的主要治疗手段^[2-3],但放化疗毒副作用较大,中医药以其毒副作用小、耐受性好,在肺癌治疗中占有重要优势。韩明向教授是首届国家级名老中医,是国家第2、4、5、6批名老中医药学术经验继承人指导老师,安徽省首届国医名师,学验俱丰,临证治疗肺癌造诣很高,经验丰富。本研究运用数据挖掘技术,研究韩明向教授治疗肺癌的用药规律,旨在丰富肺癌的中医药治疗学内容,为中医药治

疗肺癌提供新思路。

1 临床资料

1.1 一般资料

216例病例资料均来自于2016年1月-2018年12月韩明向教授诊治的门诊肺癌患者。门诊病案的内容包括患者一般情况、主诉、舌脉象、诊断、证型、治法、方药和相关理化检查等内容。

1.2 纳入标准

纳入标准为:①肺癌西医诊断标准参照中华人民

收稿日期:XXXX-XX-XX

修回日期:XXXX-XX-XX

* 1)国家自然科学基金委员会面上项目(81874431):基于mTORC1调节自噬相关复合体Beclin1/Bcl-2研究芪玉三龙汤抗非小细胞肺癌机制;负责人:李泽庚。2)国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(81804039):芪玉三龙汤调控miRNA21介导的PTEN/PI3K信号通路抑制非小细胞肺癌的机制研究;负责人:张星星。3)安徽省自然科学基金委员会青年项目(1808085QH256):基于基因干扰技术研究芪玉三龙汤抑制肺癌分子机制;负责人:张星星。

** 通讯作者:李泽庚,博士生导师,安徽中医药大学二级教授,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。

共和国卫生部《原发性肺癌诊断标准》^[4]和卫生部“十二五”规划教材第8版《内科学》^[5]中肺癌的诊断标准。有明确的细胞学、组织病理学检查;②临床资料完整,包括姓名、性别、年龄、主诉、刻下症、证型、治法及方药等,均是服用中药汤剂;③首诊处方。

1.3 排除标准

排除标准为:①无明确诊断依据;②临床资料不完整;③诊疗期间不能坚持服药者;④肺部良性肿瘤或肺结节;⑤重复病例。

2 方法

2.1 数据库的建立及规范化处理

采取EXCEL表收集、录入患者姓名、就诊时间、诊断及方药,并参照《中药大辞典》^[6]及卫生部“十二五”规划教材第2版《中药学》^[7]对药物名称进行规范化处理。例如将“蚤休”统一命名为“重楼”,将“潞党参”命名为“党参”等。建立临床方剂数据库,包括:处方编号、姓名、性别、年龄及处方药物共5列,共获有效数据216例。

2.2 统计学方法

2.2.1 频数统计

在上述基础上,利用Office 2016进行频数统计,参照《中药大辞典》^[6]及卫生部“十二五”规划教材第2版《中药学》^[7]对药物功效进行分类,利用Office 2016对同类药物进行频数统计,同类药物出现次数的总和为该类药物用药频数。某类药物出现的频数除以总的用药频数即为该类药物的频率(频率=频数/总的用药频数×100%);根据用药记录算出单味药物的出现次数,即频数。单味药物出现的频数除以总病例数即为该药的用药频率(用药频率=频数/病例数×100%)。

2.2.2 聚类分析

采用SPASS 21.0对出现次数≥40次的中药进行聚类分析,通过系统聚类的方法,将相似程度较高的数据归为一类,将相互疏远的归为不同类^[8],从而寻找韩明向教授治疗肺癌的临床组方用药规律。

2.2.3 关联规则

使用SPASS Clementine Cliene 11.1对用药频次≥40次的中药进行关联分析,将前项最小支持度设置为10%,规则的最小置信度设置为60%,分别进行二项关联、三项关联及四项关联,得到韩明向教授治疗肺癌的常用药对和药组。为临床治疗肺癌的药物加减及

表1 216例肺癌医案中用药类别频数分布

药物类别	功效亚类	频数	频率/%	药物类别	功效亚类	频数	频率/%
补虚药	补气	582	25.1	理气药		242	6.2
	养阴	249		解表药		195	5.0
	补血	89		收涩药		143	3.6
	补阳	65		平肝息风药		132	3.4
清热药	清热解毒	393	18.6	消食药		109	2.8
	清热凉血	167		安神药		92	2.3
	清热泻火	123		化湿药		45	1.1
	清热燥湿	42		温里药		35	0.9
	清虚热	6		止血药		34	0.9
化痰药		603	15.4	泻下药		10	0.3
利水渗湿药		288	7.3	祛风湿药		6	0.2
活血药		277	7.1	开窍药		1	0

药对使用提供依据。

3 结果

3.1 用药类别频数分布

在216例医案中,共提取211味中药,总频数达3928次,共归为15类。其中前五位分别是补虚药、清热药、化痰药、利水渗湿药以及活血药,累计频率达73.5%。补虚药中以补气、养阴为主,清热药中以清热解毒为主。由此可见,在临证治疗中以益气养阴、清热解毒、化痰祛瘀渗湿为主。结果见表1。

3.2 用药频数分析

在提取的211味中药中,使用频数大于等于40次的中药共计27味,占用药总频数的60.3%。其中居于前10位的药物分别是陈皮、浙贝母、薏苡仁、炙甘草、黄芪、莪术、茯苓、白术、玄参和蒲公英。因此,韩明向教授对药物的选用较为集中,药物主要集中在化痰、补虚、健脾、活血及解毒等类别上,体现了韩明向教授扶正祛邪的治疗特点。结果见表2。

3.3 聚类分析

将使用频次≥40次的27味中药进行聚类分析,采用平均联接(组间)的树状图调整距离聚类合并,得到得到高频药物聚类分析树状图,见图1。共聚为8类,见表3。其中聚类1、5、6为补气养阴类药物;聚类2、8为清热解毒、软坚散结类药物;聚类3、4为化痰止咳平喘类药物;聚类7软坚散结、活血化瘀类药物。这体现了韩教授在治疗肺癌的选药上,主要集中在益气养阴类、化痰祛瘀类和解毒散结类。

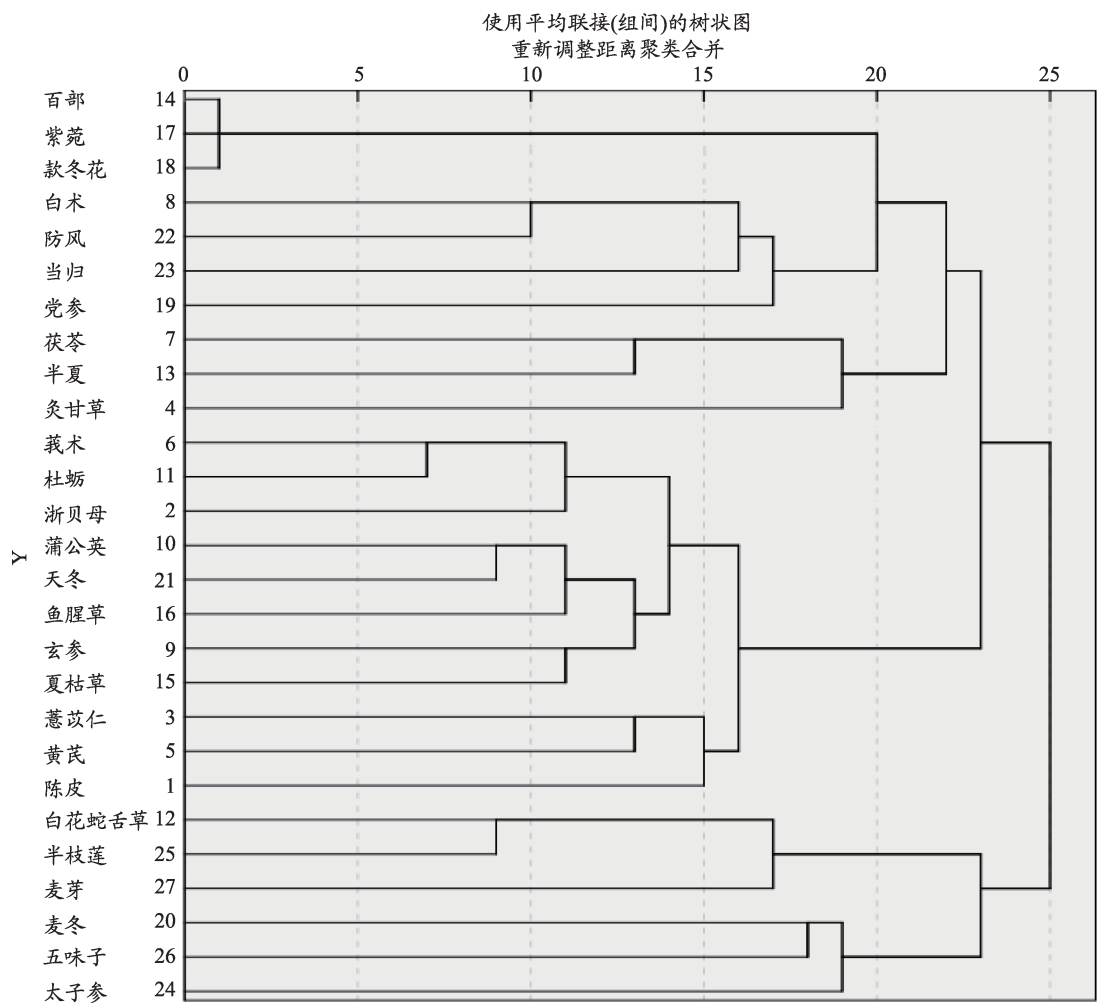


图1 韩明向教授治疗肺癌医案常用药物聚类分析

表2 216例肺癌医案中单味中药频数分布(频次≥40次)

药物	频数	用药频率/%	药物	频数	用药频率/%
陈皮	162	75.0	夏枯草	63	29.2
浙贝母	161	74.5	鱼腥草	62	28.7
薏苡仁	160	74.1	紫菀	60	27.8
炙甘草	152	70.4	款冬花	59	27.3
黄芪	148	68.5	党参	59	27.3
莪术	127	58.8	麦冬	58	26.9
茯苓	115	53.2	天冬	55	25.5
白术	112	51.9	防风	52	24.1
玄参	108	50.0	当归	52	24.1
蒲公英	106	49.1	太子参	45	20.8
牡蛎	100	46.3	半枝莲	43	19.9
白花蛇舌草	94	43.5	五味子	41	19.0
半夏	68	31.5	麦芽	40	18.5
百部	65	30.1			

表3 韩明向教授治疗肺癌医案常用药物聚类分析

聚类	药物	主要功效
C1	麦冬、五味子、太子参	补气养阴
C2	白花蛇舌草、半枝莲	清热解毒
C3	茯苓、半夏、炙甘草	燥湿化痰
C4	百部、紫菀、款冬花	止咳化痰平喘
C5	白术、防风、党参	补脾益肺,固表止汗
C6	薏苡仁、黄芪、陈皮	补气升阳,健脾祛湿
C7	莪术、牡蛎、浙贝母	软坚散结、活血化痰
C8	蒲公英、天冬、鱼腥草、玄参、夏枯草	清热解毒,软坚散结

前27味药物作为研究对象,采用Apriori关联规则分析。将前项最小支持度设置为10%,规则的最小置信度设置为60%,分别进行二项关联、三项关联及四项关联。

3.4 常用药物的关联规则分析

以韩明向教授治疗肺癌医案中用药频次≥40次的

3.4.1 药物的二项关联分析

由表4可知,二项关联分析得到韩明向教授治疗

表4 韩明向教授治疗肺癌药物二项关联分析

后项	前项	支持度/%	置信度/%
黄芪	防风	24.07	100.0
陈皮	鱼腥草	28.70	96.77
浙贝母	牡蛎	46.30	96.0
白花蛇舌草	半枝莲	19.91	95.35
莪术	鱼腥草	28.70	95.16
陈皮	党参	27.31	94.92
蒲公英	天冬	25.46	94.55
浙贝母	天冬	25.46	94.55
陈皮	天冬	25.46	94.55
白术	防风	24.07	94.23

表5 韩明向教授治疗肺癌药物三项关联分析

后项	前项	支持度/%	置信度/%
浙贝母	牡蛎、蒲公英	33.33	100.0
薏苡仁	鱼腥草、黄芪	25.46	100.0
薏苡仁	牡蛎、茯苓	25.0	100.0
浙贝母	牡蛎、茯苓	25.0	100.0
浙贝母	鱼腥草、蒲公英	24.54	100.0
陈皮	党参、薏苡仁	23.61	100.0
薏苡仁	鱼腥草、炙甘草	23.15	100.0
陈皮	鱼腥草、炙甘草	23.15	100.0
黄芪	防风、白术	22.69	100.0
浙贝母	白花蛇舌草、牡蛎	22.22	100.0

表6 韩明向教授治疗肺癌药物四项关联分析

后项	前项	支持度/%	置信度/%
黄芪	五味子、莪术、陈皮	10.19	100.0
薏苡仁	五味子、莪术、黄芪	10.65	100.0
黄芪	五味子、莪术、薏苡仁	10.65	100.0
薏苡仁	五味子、莪术、陈皮	10.19	100.0
黄芪	五味子、陈皮、薏苡仁	10.65	100.0
浙贝母	太子参、莪术、黄芪	11.11	100.0
黄芪	太子参、莪术、浙贝母	11.11	100.0
黄芪	太子参、莪术、陈皮	10.65	100.0
薏苡仁	太子参、莪术、黄芪	11.11	100.0
黄芪	太子参、莪术、薏苡仁	11.11	100.0

肺癌最常用的10个药对,分别是黄芪→防风,陈皮→鱼腥草,浙贝母→牡蛎,白花蛇舌草→半枝莲,莪术→鱼腥草,陈皮→党参,蒲公英→天冬,浙贝母→天冬,陈皮→天冬,白术→防风。

3.4.2 药物的三项关联分析

如表5所示,居于前10位治疗肺癌的常见3味药物组合,分别是浙贝母→牡蛎、蒲公英,薏苡仁→鱼腥草、黄芪,浙贝母→鱼腥草、蒲公英,黄芪→防风、白术

等。分别是化痰软坚、清热解毒、补脾益肺及健脾祛湿类药物的组合。这体现了韩明向教授在治疗肺癌时标本兼顾、培土生金的思想。

3.4.3 药物的四项关联分析

表6所示,居于前十位治疗肺癌的常见4味药物组合。分别是黄芪→五味子、莪术、陈皮,薏苡仁→五味子、莪术、黄芪,黄芪→五味子、莪术、薏苡仁等药物组合。同样也是补脾益肺、健脾祛湿、活血祛瘀及养阴敛汗类药物的组合。

4 讨论

肺癌在中医学中属于“肺积”“积聚”“息贲”等范畴,《外证医案》云“正气虚则成岩。”正虚邪聚是肺癌发病基础。《丹溪心法》云:“人上中下有结块者,多属痰。”中国医学很早就认识到痰瘀与肿瘤发生的关系。除此之外,“癌毒”亦是肺癌发病的另一重要因素。陈滨海等^[9]曾报道“虚”“痰”“瘀”“毒”是肺癌的宏观病机,“痰”“毒”“瘀”的相互胶结是肺癌的微观病机。田建辉^[10]也认为“正虚伏毒”为肺癌发病的核心病机。韩明向教授认为由于肺癌的基本病机为正气虚损和邪毒内盛,治疗上应当采用扶正驱邪的治疗原则,扶正选用益气、养阴为主,或益气养阴、滋阴温阳并施,驱邪应用清热解毒、化痰祛瘀、解毒散结为主^[11]。

根据上述各类药物频数分布表可知,韩明向教授治疗肺癌的药物主要集中在补虚药、清热药、化痰药、利水渗湿药以及活血药。其中补虚药中主要选用补气养阴药,清热药中重点选用清热解毒药,在利水渗湿药中主要选择薏苡仁(74.1%)、茯苓(53.2%)等健脾渗湿药。这体现了韩明向教授治疗肺癌主要治法的用药思路是益气养阴、化痰祛瘀、解毒散结、健脾祛湿。

根据系统聚类结果,聚一类为麦冬、五味子、太子参,取自生脉散益气生津、敛阴止汗之意。聚二类为白花蛇舌草、半枝莲,白花蛇舌草解毒力强,半枝莲能解毒消痈、散瘀止痛,两药相伍,适用于治疗各种癌症,近年来其抗癌作用被多项基础研究证实^[12-14]。聚三类为茯苓、半夏、炙甘草,三药相伍,出自《太平惠民和剂局方》之二陈汤。三药相伍取二陈汤燥湿化痰、健脾渗湿之效。聚四类为百部、紫菀、款冬花,三药相伍主治肺气上逆之咳嗽。聚五类为白术、防风、党参,三药相伍取自《医方类聚》玉屏风散益气固表止汗之

意。正如^[15]《石室秘录》云：“治肺之法，正治甚难，当转治以脾，脾气有养，则土自生金”。聚六类为薏苡仁、黄芪、陈皮，其中黄芪，其味甘、性微温，归脾、肺经，具有补气升阳、消肿生肌的功效；陈皮、薏苡仁相伍培土生金以杜生痰之源。聚七类为莪术、牡蛎、浙贝母，三药相伍共凑散结消肿、活血化瘀之功效。聚八类为蒲公英、天冬、鱼腥草、玄参、夏枯草，出自经验方新癪煎^[16]，共凑清热解毒，软坚散结之功。

韩明向教授认为正气亏虚，痰瘀毒互结是肺癌发生的主要病机，故在肺癌的临证中首选补虚药以扶助正气，在肺癌发生的任何阶段，扶正固本可贯穿始终。张景岳云：“五脏之邪，皆通脾胃”“善治脾胃者，即可安五脏”。因此，其在临证中选用黄芪、防风、陈皮、党参、白术等健脾益气之剂。在药对的选用上韩明向教授善用黄芪→防风，陈皮→党参，白术→防风等药对健运脾胃。在药物组合的选用中，韩明向教授善用陈皮、党参、薏苡仁，黄芪、防风、白术，黄芪、太子参、莪术、陈皮等基本组合补脾益肺、固表止汗。痰、瘀、毒

互结是肿瘤形成的重要病理因素。韩明向教授在诊治肺癌患者时，会加用活血化瘀、化痰散结、解毒抗癌之品。在药对的选用中，韩明向教授善用浙贝母→牡蛎，白花蛇舌草→半枝莲，莪术→鱼腥草等药对以起化痰软坚、解毒抗癌、活血化瘀之效。根据三项关联分析及四项关联分析可知，韩明向教授常用浙贝母、牡蛎、蒲公英，浙贝母、鱼腥草、蒲公英，浙贝母、白花蛇舌草、牡蛎，黄芪、太子参、莪术、浙贝母等基本组合，同样也是化痰软坚、解毒抗癌、活血化瘀类药物的组合。由此可见，在肺癌的选方用药中，要注重补脾益肺、化痰散结、活血化瘀及解毒抗癌治法的运用。

在韩明向教授治疗肺癌时，补虚、化痰软坚、活血祛瘀、解毒抗癌的中药配伍是不可或缺的，用药频数分析、聚类分析以及关联规则分析，反映出韩明向教授治疗肺癌时的各种治法倾向。结合肺癌的病机特点，可以看出韩明向教授论治肺癌补脾益肺以治其本，化痰、祛瘀、解毒以治其标，标本兼治则疗效明显。

参考文献

- 1 Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- 2 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 《CSCO原发性肺癌诊疗指南2016》非小细胞肺癌治疗内容介绍[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(S1): 35-37.
- 3 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳. 《CSCO原发性肺癌诊疗指南2016》小细胞肺癌治疗内容介绍[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(S1): 42-43.
- 4 中华人民共和国卫生部. 原发性肺癌诊断标准 (WS 323-2010) [M]. 北京: 中国标准出版社, 2010: 1-6. 该文献没有查出来
- 5 陈灏珠, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1-934.
- 6 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 985.
- 7 陈蔚文. 中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1-488.
- 8 杨勤军, 李泽庚, 胡健, 等. 基于数据挖掘的新安医家治疗咳嗽用药规律及特色研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(06): 828-831.
- 9 陈滨海, 张光霁. 肺癌的“痰毒瘀”微观模型初探[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(01): 50-54.
- 10 田建辉. “正虚伏毒”为肺癌发病的核心病机[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(12): 10-14.
- 11 童佳兵, 高雅婷, 范春雷, 等. 芪玉三龙汤治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(04): 146-150.
- 12 莫宗成, 王敏, 罗先钦, 等. 白花蛇舌草半枝莲配伍抗肿瘤作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(02): 210-215.
- 13 王艳杰, 康芯荣, 梁颖, 等. TUNEL法检测白花蛇舌草-半枝莲抑制S₁₈₀荷瘤小鼠肿瘤生长的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(06): 1329-1331.
- 14 杜江洋, 徐元, 王楠, 等. 白花蛇舌草-半枝莲药对组分诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 99-107.
- 15 清)陈士铎著 柳璇, 宋白杨校注. 石室秘录[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 157.
- 16 雷永仲, 汤新民, 沈家根, 等. 中医药治疗肺癌的临床观察——502例原发性支气管肺癌的临床分析[J]. 中医杂志, 1988, 29(02): 25-27.

Researching Han Mingxiang's Medical Experience Treatment on Primary Bronchial Lung Cancer Through Data Mining Technology

Cheng Jianchao¹, Yang Qinjun¹, Li Qingyi¹, Han Mingxiang^{2,3},
Tong Jiabing^{2,3}, Zhang Xingxing^{2,3}, Gao Yating¹, Li Zegeng^{1,2,3}

(1. Graduate school, anhui university of traditional Chinese medicine, Hefei 230038, China;

2. Institute of traditional Chinese medicine, anhui academy of Chinese medical sciences, Hefei 230031, China;

3. Department of respiratory medicine, the first affiliated hospital of anhui university
of traditional Chinese medicine, Hefei 230031, China)

Abstract: Objective To research Professor Han Mingxiang's medical experience treatment on Primary bronchial lung cancer through data mining technology, providing formulation basis and ideas for clinical treatment of primary bronchial lung cancer. Methods 216 cases of first-visit prescriptions of lung cancer patients treated by Professor Han Mingxiang were collected. Prescription database was established by office 2016. After standardized treatment, frequency statistics was made on 216 cases of first-visit prescriptions in terms of medication category and taste. SPASS21.0 and SPASS Clementine Cliene 11.1 were used for cluster analysis, binomial correlation analysis, three correlation analysis and four correlation analysis of Chinese medicines whose occurrence times were more than 40. Results Chinese medicine frequency analysis showed that top five were reinforcing deficiency medicine, clearing heat medicine, eliminating phlegm medicine, diuretics for eliminating dampness and removing blood stasis medicine. Cluster analysis showed there were 8 clusters, which were mainly the combination of supplementing qi and nourishing yin medicine, eliminating phlegm and removing blood stasis medicine, and clearing heat and detoxifying medicine. The association rules showed that common couplet medicines included astragalus root and divaricate saposhnikovia root, dried tangerine peel and heartleaf houttuynia herb, thunberg fritillary bulb and oyster shell, hedyotis diffusa and Sculellaria barbata, zedoray rhizome and heartleaf houttuynia herb, and common medication combinations included reinforcing spleen and benefiting lung medicine, eliminating phlegm and resolving masses medicine, removing blood stasis medicine and detoxification and anticancer medicine. Conclusion In terms of treatment for lung cancer, Professor Han adopted the method of reinforcing spleen and benefiting lung for radical treatment and the method of eliminating phlegm removing blood stasis and detoxification for symptomatic treatment.

Keywords: Primary bronchial lung cancer, data mining, famous doctor experience, law of medication

(责任编辑:, 责任译审:)