

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.18.007

林丽珠治疗肺癌用药规律的数据挖掘研究

卢茵茵, 庄逸洋*, 黄楚栓, 叶嘉威

(广州中医药大学第一临床医学院, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405)

摘要 目的 探讨林丽珠治疗原发性支气管肺癌(简称肺癌)的用药规律。方法 选择广州中医药大学第一附属医院 2014 年 3 月至 2015 年 8 月林丽珠门诊治疗的肺癌病例为研究对象,提取患者处方药物,建立处方数据库,统计药物及药物核心组合使用频次,采用关联规则分析药物之间的关联系数,并基于改进的互信息法、复杂系统熵聚类进行核心药物组合的聚类分析,进而使用无监督的熵层次聚类方法挖掘新处方。结果 共纳入病例 227 例,处方 227 首,使用药物共计 135 味。使用频次最高的前 3 位药物依次为红豆杉(178)、桃仁(172)、半夏(162);使用频次最高的前 3 位药物组合依次为桃仁-红豆杉(134)、红豆杉-壁虎(128)、僵蚕-红豆杉(128)、桃仁-僵蚕(127)、半夏-红豆杉(127)。置信度 ≥ 0.96 的关联药物共计 25 组;关度为 8、惩罚度为 3,应用复杂系统熵聚类的层次聚类分析演化出 3~4 味药核心组合 16 组,新处方 8 首。结论 林丽珠治疗肺癌以化痰、理气、健脾、祛瘀之品为主,随证加减祛瘀通络与消肿散结药,体现其“益气除痰,祛瘀散结”的学术思想。

关键词 原发性支气管肺癌; 用药规律; 林丽珠; 中医传承辅助平台; 数据挖掘; 关联规则; 聚类算法

世界卫生组织(WHO)发布的 *World Cancer Report 2014*^[1] 中显示,原发性支气管肺癌(简称肺癌)以每年 180 万的新发病例和 160 万的死亡病例高居所有癌症发病率和死亡率之首;同时指出中国每年肺癌新发病例为 67.6 万,死亡病例为 56.5 万,居世界各国肺癌发病率和死亡率的第一位。如何在运用现有治疗手段最大程度地提高治疗效果的同时,改善患者的生活质量并减轻不良反应,是目前肺癌治疗关注的焦点,因此,积极探索中医药在本病防治中的作用意义重大。林丽珠是第三批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,全国中医肿瘤重点专科学术带头人,师承著名中医肿瘤学专家周岱翰,在中医药治疗肿瘤研究领域有很深的造诣。本研究基于中医传承辅助平台,对所收集、整理的林老师治疗肺癌的医案进行数据挖掘,分析处方中药物的使用情况及药物之间的关联规则,以探讨林老师治疗肺癌的用药经验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 处方纳入及排除标准

纳入标准: 1) 符合原发性支气管肺癌诊断标准^[2]; 2) 年龄 18~80 岁; 3) 患者能接受连续性治疗,采用中医或中西医结合治疗时间 ≥ 3 个月,诊治次数 >2 次。

排除标准: 1) 诊断不明确,症状、方药信息不全; 2) 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中的疗效判定标准,治疗无效或加重的病例; 3) 合并严重心脑血管疾病或精神障碍等疾病; 4) 对纳入标准和排除标准经充分讨论后仍存在争议的病例。

1.2 一般资料

选择广州中医药大学第一附属医院 2014 年 3 月至 2015 年 8 月林老师门诊治疗的肺癌病例为研究对象。共纳入 227 例,其中男 136 例,女 91 例;年龄 42~78 岁,平均(66.5 $\pm$ 4.1)岁。

1.3 数据预处理

提取纳入处方的药物,并根据《中华人民共和国药典》^[4]对药名进行规范化处理,建立林丽珠治疗肺癌处方数据库。

基金项目: 国家自然科学基金(81573780); 广东省中医药局中医药强省建设专项资金; 广东省教育厅广东高校重大项目与成果培育计划(2014GKXM033)

* 通讯作者: zyy_065@163.com

1.4 数据分析方法

采用中医传承辅助平台 (V2.5) 进行数据分析。1) 药物使用频次: 提取处方中的每味中药, 统计高频中药使用情况。2) 组方规律分析: 选择合适的支持度和置信度, 提取药对及核心组合, 并采用关联规则分析计算药物之间的关联系数。3) 新方分析: 选择合适的相关度和惩罚度, 基于改进的互信息法、复杂系统熵聚类两种核心算法进行聚类分析, 进而使用无监督的熵层次聚类方法挖掘新处方^[5-8]。

2 结果

2.1 药物使用频次统计

共纳入处方 227 首, 使用药物共计 135 味, 使用频次 3853 次。使用频次 ≥ 45 的药物有 22 味, 具体见表 1。

表 1 林丽珠治疗肺癌高频药物使用情况 (频次 ≥ 45)

中药名称	使用频次	中药名称	使用频次
红豆杉	178	猫爪草	101
桃仁	172	土鳖虫	100
半夏	162	龙葵	100
僵蚕	161	党参	99
壁虎	158	白术	85
枳壳	124	茯苓	82
浙贝母	121	肿节风	74
杏仁	120	橘红	66
地龙	118	蒲公英	62
桔梗	111	半枝莲	59
山慈菇	101	厚朴	46

2.2 基于关联规则的药物组合规律分析

设支持度为 95, 置信度为 0.96, 按照药物组合出现频次由高到低排序, 前 3 位分别是桃仁-红豆杉、红豆杉-壁虎、僵蚕-红豆杉、桃仁-僵蚕、半夏-红豆杉, 其他药物组合使用频次具体见表 2。对纳入处方药物进行关联规则分析, 结果见表 3。

表 2 林丽珠治疗肺癌药物组合使用情况 (支持度 ≥ 95)

药物组合	使用频次	药物组合	使用频次
桃仁-红豆杉	134	桃仁-僵蚕-红豆杉	100
红豆杉-壁虎	128	半夏-红豆杉-壁虎	100
僵蚕-红豆杉	128	僵蚕-红豆杉-壁虎	99
桃仁-僵蚕	127	桃仁-枳壳	98
半夏-红豆杉	127	杏仁-僵蚕	98
僵蚕-壁虎	125	红豆杉-枳壳	98
半夏-僵蚕	125	半夏-僵蚕-红豆杉	98
半夏-壁虎	124	浙贝母-红豆杉	97
桃仁-壁虎	113	地龙-红豆杉	97
半夏-桃仁	112	浙贝母-僵蚕	96
半夏-僵蚕-壁虎	104	桃仁-土鳖虫	96
桃仁-杏仁	102	桃仁-僵蚕-壁虎	95

表 3 林丽珠治疗肺癌药物关联规则情况 (置信度 ≥ 0.96)

关联药物	置信度	关联药物	置信度
半枝莲→山慈菇	1.0000	半夏, 茯苓→白术	0.9848
橘红, 壁虎→僵蚕	1.0000	肿节风, 红豆杉→	0.9848
白术, 茯苓→党参	1.0000	龙葵	
党参, 茯苓→白术	1.0000	土鳖虫, 杏仁→桃仁	0.9831
半夏, 白术, 茯苓→	1.0000	半夏, 橘红→僵蚕	0.9831
党参		肿节风→龙葵	0.9730
半夏, 党参, 茯苓→	1.0000	半夏, 党参, 白术→	0.9701
白术		茯苓	
白术→党参	0.9882	橘红, 僵蚕→壁虎	0.9692
茯苓→党参	0.9878	僵蚕, 肿节风→龙葵	0.9677
茯苓→白术	0.9878	杏仁, 红豆杉, 壁虎→	0.9672
茯苓→党参, 白术	0.9878	僵蚕	
半夏, 白术→党参	0.9853	半夏, 肿节风→龙葵	0.9667
橘红→僵蚕	0.9848	党参, 白术→茯苓	0.9643
半夏, 茯苓→党参	0.9848	土鳖虫→桃仁	0.9600

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律分析

依据处方数量, 结合经验判断和不同参数提取数据的预读, 设置相关度为 8、惩罚度为 3, 应用复杂系统熵聚类的层次聚类分析, 演化出 3~4 味药物核心组合, 分别为: 1) 全蝎-蒲公英-白芷; 2) 浙贝母-杏仁-地龙; 3) 桃仁-茯苓-女贞子; 4) 墨旱莲-茯苓-太子参; 5) 茯苓-女贞子-太子参; 6) 酸枣仁-红豆杉-防风; 7) 甘草-枇杷叶-三七; 8) 僵蚕-橘红-壁虎; 9) 蒲公英-党参-白术; 10) 杏仁-地龙-石菖蒲; 11) 桃仁-女贞子-党参-白术; 12) 墨旱莲-太子参-党参-白术; 13) 女贞子-太子参-党参-白术; 14) 酸枣仁-肿节风-半枝莲; 15) 枇杷叶-莱菔子-川贝母; 16) 天麻-僵蚕-橘红-钩藤。

得到 8 首新处方, 分别为: 1) 全蝎, 蒲公英, 白芷, 党参, 白术; 2) 浙贝母, 杏仁, 地龙, 石菖蒲; 3) 桃仁, 茯苓, 女贞子, 党参, 白术; 4) 墨旱莲, 茯苓, 太子参, 党参, 白术; 5) 茯苓, 女贞子, 太子参, 党参, 白术; 6) 酸枣仁, 红豆杉, 防风, 肿节风, 半枝莲; 7) 甘草, 枇杷叶, 三七, 莱菔子, 川贝母; 8) 僵蚕, 橘红, 壁虎, 天麻, 钩藤。

3 讨论

本研究结果显示, 林老师治疗肺癌常用药物中使用频次前 22 位的药物主要为以下 5 类: 1) 化痰散结药: 红豆杉, 半夏, 橘红, 僵蚕, 壁虎, 地龙, 浙贝母; 2) 宣降肺气药: 枳壳, 厚朴, 桔梗, 杏仁; 3) 祛瘀通络药: 桃仁, 土鳖虫; 4)

健脾益气药: 党参, 白术, 茯苓; 5) 消肿散结药: 山慈菇, 半枝莲, 龙葵, 肿节风, 猫爪草, 蒲公英。林老师继承周岱翰的学术经验, 将肺癌的病机特点概括为“痰、瘀、毒、虚”^[1]。《灵枢·九针》云“肺者, 五脏六腑之盖也。”肺居高位, 其体清虚, 易受邪毒侵袭, 肺失宣降, 致肺气贲郁, 津失输布, 湿聚为痰, 痰凝气滞, 瘀阻络脉, 致痰、瘀、毒胶结成积, 久而形成肿块。以上思想在本研究提炼出的处方常用药中得以体现, 常用药物正是以肺癌“痰、瘀、毒、虚”的病机靶点针对应用。

林老师认为, “痰”在肺癌发病病机中起关键作用, 故临证常以益气除痰法为主。鉴于以除痰为首要目标, 故频次居前的药物以化痰散结药为主体。然而痰之所生, 皆因气机不利所致, 仅用化痰散结药并非釜底抽薪之计。宋代庞安曰“善治痰者, 不治痰而治气”, 揭示了益气为治痰的关键。但益气并非拘泥于补气一法, 而是理气与补气相辅相成。林老师指出, 痰涎之所生, 虽有气滞而致液结者, 气虚而致水液不化者亦为多见^[2], 故临证多配合使用宣降肺气药和健脾益气药。本研究药物使用频次结果所示, 枳壳、杏仁、桔梗作为宣降肺气药其使用频次集中居前, 因肺失宣降为肺癌发生的始动因素, 故顺气为先, 以宣降肺气药复其治节, 使肺气条达舒畅, 气行则痰无贮蓄之所。同时基于关联规则分析的药物组合规律分析结果显示, 药物关联规则中频繁出现党参、白术、茯苓三者相关规则, 有四君子汤内涵, 提示健脾益气药于治痰的重要意义。患者确诊肺癌时大多已为中晚期, 且以老年患者居多, 亦不乏化疗后患者, 该类患者病理特征是以“虚”为本, 以“痰”为标, 虚实夹杂, 临床常见气短、纳差、舌淡苔白、脉虚弱等脾胃气虚之象, 故治宜健脾益气、培土生金, 以使脾气健运, 气实则痰无由生。综上, 林老师的益气除痰法寓补虚化痰、行气化痰法于一体, 体现了益气除痰、肺脾同治的学术思想。

肺癌进一步发展, 因痰性黏腻, 常夹杂瘀血、热毒为患, 使痰、瘀、毒蕴结成块, 预后不良。痰浊与热毒、瘀血互为影响, 或兼见同病, 故亦随证加减祛瘀通络药与消肿散结药。基于关联规则的规律分析显示, 药物组合中有多对化痰散结与祛瘀通络之品的组合, 提示痰瘀兼治, 但以化痰散结为

主, 祛瘀通络为次。消肿散结药则可看做是化痰散结药的强化模式, 是针对肺癌为有形之块、局部病变属实的特点而使用, 攻散之力更甚, 运用时须谨慎判断患者体质耐受与癌毒深重, 辨证辅助使用, 可以药对形式出现, 如关联规则所示的“半枝莲→山慈菇”“肿节风→龙葵”, 这一数据挖掘的结果亦符合林丽珠老师的临证用药习惯。

本研所得候选处方与核心组合对临床用药具有启发意义。如候选处方“全蝎, 蒲公英, 白芷, 党参, 白术”药物组成合理, 配伍得当, 其中党参、白术健脾益气, 二者配伍使脾气健运, 生痰无源; 全蝎化痰散结, 蒲公英、白芷消肿散结, 诸药益气除痰散结, 可认为是林老师益气除痰法的拓展运用。

综上所述, 本研究运用关联规则和熵聚类算法对林教授治疗肺癌的用药规律进行了挖掘研究, 获得了既往医案研究和传统统计研究未获得的新信息, 为林老师肺癌诊疗经验的深入挖掘和传承提供了参考。但要注意的是, 数据挖掘需要中医理论和实践分析相结合才能做出完善的评价, 故本研究挖掘出的治疗肺癌的新处方还有待进一步的临床验证。

参考文献

- [1] STEWART BW, WILD CP. World Cancer Report 2014 [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014: 350-361.
- [2] 储大同. 肺癌 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 132-133.
- [3] 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: 220-221.
- [4] 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.
- [5] 唐仕欢, 申丹, 卢朋, 等. 中医传承辅助平台应用评述 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 329-331.
- [6] 林基伟, 甄庆育, 孙晓生. 基于中医传承辅助系统的治疗白发内服方剂组方规律分析 [J]. 中医杂志, 2015, 56(23): 2006-2009.
- [7] 周岱翰, 林丽珠, 田华琴, 等. 益气化痰法为主中医药治疗方案对老年非小细胞肺癌中位生存期的影响: 一项多中心、前瞻性临床队列研究 [J]. 世界中医药, 2014, 9(7): 833-838.
- [8] 孙玲玲, 陶文慧. 林丽珠治疗肺癌用药规律分析 [J]. 中医学报, 2015, 30(1): 17-19.

(下转第 1564 页)

[42] 王京喜. 针刺治疗同家族多人罹患周身窜痛病例报告

Ⅱ. 北京中医药, 2010, 29(4): 63-64.

[43] 孙咸茂. 雪莲花酒中毒个案报告 Ⅱ. 河北中医, 1985

(5): 27.

[44] 李正东, 王秀珍. 山豆根中毒病例报告 Ⅱ. 中医药学

报, 1982(2): 34.

[45] 王银华. 一例误服过量制草乌病例报告及分析 Ⅱ. 天津药学, 1996, 8(1): 42-43.

[46] 马英, 张迎春. 中医误诊病案分析 Ⅱ. 辽宁中医杂志, 1998, 25(7): 37.

Topic Selection Strategy in Chinese Medicine Case Report

JIAO Shuang, DENG Yuan, LI Chunmei

(Journal of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100700)

ABSTRACT Case report is the record of the first-hand Chinese medicine clinical data, and also an important part of traditional Chinese classical document. It is widely applied in Chinese medicine field. Proper topic selection is the key point of Chinese medicine case report in reflecting its academic value and clinical guiding significance. At present, in significant part of Chinese medicine case reports, the topic selection has no innovation or Chinese medicine features in diagnosis and treatment, and has no significance for use of reference, thus the topic selection is not proper for Chinese medicine case reports. Based on the current situation of Chinese medicine case reports, the article analyzes the existing problems in case report topic selection in the Chinese medicine academic journals. The article points out that, Chinese medicine case report topic selection should refer to the universal case report topic selection scope in the world, and combine with the features and advantage of Chinese medicine, so that to highlight Chinese medicine features, to reflect Chinese medicine advantage, and inherit the academic essence of Chinese medicine. The selected topics can emphasize the role of Chinese medicine in new fields of modern medicine, the application of Chinese medicine in new infectious disease, the inheritance of the theory, treatment methods and formulation in Chinese medicine classical literature, the use of Chinese medicine in dominant diseases (especially in critical illness, refractory diseases, and rare diseases), and the summary of adverse effects and diagnosing and treating faults.

Keywords case report; medical record; topic selection; Chinese medicine

(收稿日期: 2016-05-16)

编辑: 柴倩云

(上接第 1559 页)

Data Mining of Medication Rules of Professor LIN Lizhu in the Treatment of Lung Cancer

LU Yinyin, ZHUANG Yiyang, HUANG Chushuan, YE Jiawei

(First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405)

ABSTRACT Objective To explore the medication rules of Professor Lin Lizhu in treating primary bronchogenic carcinoma of lung (lung cancer for short). **Methods** Lung cancer cases treated at Prof. Lin's clinic in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from March of 2014 to August of 2015 were taken as the research subjects. Herbs used in prescriptions were extracted to build a prescription database. Herbs and the using frequency of core herbs combinations were calculated. The relation coefficient between herbs was analyzed with association rules. Based on modified mutual information method and complex system entropy clustering, cluster analysis of core herbs combinations was carried out. Then new prescriptions were mined by unsupervised hierarchical entropy clustering. **Results** Totally 227 cases were included, with 227 prescriptions and 135 herbs used. Top 3 herbs of high using frequency were Hongdoushan [*Taxus chinensis*, 红豆杉] (178), Taoren [*Semen Persicae*, 桃仁] (172) and Banxia [*Rhizoma Pinelliae*, 半夏] (162). Top 3 herb combinations of high using frequency were Taoren-Hongdoushan (134), Hongdoushan-Bihu [*gecko*, 壁虎] (128), Jiangcan [*Bombyx Batryticatus*, 僵蚕]-Hongdoushan (128), Taoren-Jiangcan (127) and Banxia-Hongdoushan (127). There were 25 pairs of related herbs with confidence level ≥ 0.96 . With association degree of 8 and punishment degree of 3, by hierarchical cluster analysis of complex system entropy clustering, 16 groups of core herbs combinations (including 3-4 herbs) and 8 new prescriptions were developed. **Conclusion** Professor Lin Lizhu mainly used herbs of resolving phlegm, regulating Qi-flowing, invigorating spleen and removing blood stasis in treating lung cancer. Herbs of removing blood stasis, dredging collaterals, detumescence and resolving hard mass were added if necessary. Thus her academic thought that "benefiting Qi, resolving phlegm, removing blood stasis and resolving hard mass" was reflected.

Keywords primary bronchogenic carcinoma of lung; medication rule; Lin Lizhu; Chinese medicine inheritance auxiliary platform; data mining; association rule; clustering algorithm

(收稿日期: 2015-12-25; 修回日期: 2016-04-08)

编辑: 崔京艳