

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.19.006

思路与方法

刘尚义治疗肿瘤用药经验数据挖掘分析

杨柱^{*}, 唐东昕^{1,2}, 郭斌¹, 吴曦¹, 王镜辉¹, 金露露¹, 黄雯琪¹, 杨兵¹

(1. 贵阳中医学院, 贵州省贵阳市花溪区大学城栋青南路, 550025; 2. 中国中医科学院博士后科研流动站)

摘要 目的 应用数据挖掘技术对国医大师刘尚义治疗恶性肿瘤用药规律进行分析, 从而总结刘尚义诊治肿瘤的学术经验。方法 收集 2013 年 8 月至 2014 年 4 月就诊于刘尚义国医堂门诊的肿瘤患者 1220 例, 采用中医传承辅助系统 V2.5 统计药物使用频次, 对患者的年龄、性别、恶性肿瘤的种类进行统计, 并采用关联规则、复杂系统熵聚类分析。结果 1220 例患者共涉及用药 234 味, 使用频次在 100 次以上的药物共 25 味, 前 5 位分别是莪术 (1207)、鳖甲 (1203)、冬凌草 (1147)、葎草花 (502)、生地黄 (345)。药物组合出现频次前 5 位的分别是鳖甲、莪术 (1201), 莪术、冬凌草 (1129), 鳖甲、冬凌草 (1126), 莪术、鳖甲、冬凌草 (1124), 冬凌草、葎草花 (404)。基于改进的互信息法的药物间关联度前 5 位依次为熟地黄、薏苡仁 (0.023183), 熟地黄、黄连 (0.016410), 生地黄、木香 (0.015598), 山茱萸、木香 (0.015379), 玉竹、厚朴 (0.015181)。基于复杂系统熵聚类的药物核心组合共计 16 组, 主要有郁金、紫菀、佛手、炙麻黄、蔓荆子、桑白皮、茵陈、茜草、刘寄奴、苍耳子、甘草、桔梗、法半夏、瓜蒌皮、黄连、冬葵子、萆薢、土茯苓、冬凌草、莪术、葎草、鳖甲、熟地黄、黄芪、山茱萸、石斛。结论 刘尚义治疗恶性肿瘤以益气养血扶正为主, 兼以化瘀抗癌, 并通过药物分析印证了刘尚义“引瘀入瘤”“从膜论治”的学术特点。

关键词 肿瘤; 用药规律; 数据挖掘; 刘尚义

国医大师刘尚义善治疑难重症, 长于肿瘤, 提出“引瘀入瘤”“从膜论治”的学术观点。刘老师诊治肿瘤经验独特, 用药精妙, 疗效显著。本研究运用数据挖掘方法对刘老师治疗肿瘤处方数据进行挖掘, 分析其辨证处方规律, 总结用药经验。

1 研究资料

1.1 病例来源

选择 2013 年 8 月至 2014 年 4 月就诊于贵阳中医学院第一附属医院国医堂刘尚义门诊的 1220 例恶性肿瘤患者, 其中女性 755 例, 男性 465 例; 年龄 19~88 岁, 平均年龄 55.7 岁。

1.2 诊断标准

西医诊断标准: 参照《中国常见恶性肿瘤诊

疗规范》^[1] 相关标准, 经病理学或细胞学诊断, 或影像学结合特异性的肿瘤标记物诊断为恶性肿瘤的患者。中医辨证标准: 参照《肿瘤中医诊断指南》^[2]。

1.3 纳入标准

符合诊断标准; 临床信息记录完整者, 病理分型、分期、阶段不限; 所选处方用药按照门诊实际处方记录的药名及用量记录清楚、完整者。

2 研究方法

2.1 资料采集与规范化处理

收集资料内容包括: 1) 姓名、性别、年龄等一般信息; 2) 主诉、症状、舌脉、治则治法、辨证分型等中医临床资料; 3) 病理分型、分期等临床信息; 4) 处方用药。

参考《中药学》^[3] 对中药名称予以规范: 1) 拆分合写的中药: 如“羌独活”拆分为“羌活”“独活”; 2) 统一中药简称: 如“丹皮”统一为

基金项目: 国家自然科学基金 (81460697); 贵州省研究生工作站计划 (黔教研合 JYSZ 字 [2014] 018); 贵州省中药现代化项目 (黔科合 SY 字 [2014] 3008-1 号); 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究专项 (QZYY-2014-019)

* 通讯作者: yangzhu6402@sina.com, (0851) 85652079

“牡丹皮”；3) 统一中药俗称：如“枣皮”统一为“山茱萸”等。

2.2 数据录入及挖掘方法

采用中国中医科学院中药研究所提供的中医传承辅助平台 V2.5 录入数据，所有处方数据均由双人负责审核。对患者年龄、性别、肿瘤分类等信息进行描述性统计；用药频次特点、组方规律等用药规律分析为该软件自带的挖掘算法：聚类分析、关联规则 Apriori 算法、复杂系统熵聚类^[4]。

3 结果

3.1 恶性肿瘤种类

1220 例患者中乳腺癌 236 例占 19.3%，结肠癌 229 例占 18.8%，肺癌 216 例，占 17.7%，鼻咽癌 107 例占 8.8%，宫颈癌 91 例占 7.5%，卵巢癌 82 例占 6.7%，胃癌 65 例占 5.3%，肝癌 63 例占 5.2%，其他肿瘤患者 131 例占 10.7%。

3.2 辨证分型情况

1220 例患者中气滞血瘀证 198 例占 16.23%，热毒蕴结证 142 例占 11.64%，痰湿凝结证 155 例占 12.70%，肝郁气滞证 235 例占 19.26%，脾肾阳虚证 271 例占 22.21%，气阴两虚证 219 例占 17.95%。

3.3 常用药物情况

1220 例患者用药共涉及 234 味，使用频次在 100 次以上的药物共 25 味。具体见表 1。

表 1 刘尚义治疗恶性肿瘤常用药物（使用频次 > 100）

中药名称	频次	中药名称	频次	中药名称	频次
莪术	1207	石斛	296	黄精	143
鳖甲	1203	川芎	254	吴茱萸	142
冬凌草	1147	厚朴	250	佛手	132
葎草花	502	黄芪	248	白头翁	128
生地黄	345	苍术	246	桑葚	127
熟地黄	317	蜈蚣	211	紫菀	119
玉竹	306	黄连	181	益母草	109
山茱萸	306	郁金	166		
百合	301	薏苡仁	156		

3.4 高频药物归类情况

表 2 示，刘尚义治疗恶性肿瘤使用频次最高的是补虚药，其次是活血化瘀药、清热解毒药、利湿药、化痰药、收涩药、解表药等，开窍药使用频次最少。

3.5 基于关联规则的方剂组方规律分析

所有处方中按照药物组合出现频次前 3 位的分别是鳖甲、莪术，莪术、冬凌草，鳖甲、冬凌草，

使用频次 > 300 的药物组合见表 3。对药物组合关联形成的药对关联规则进行分析，具体见表 4。设支持度为 10，置信度为 0.8，对药物进行关联规则的网络展示，见图 1。

表 2 刘尚义治疗恶性肿瘤常用药物（使用频次 > 29）

归类情况			
药物分类	频次 (%)	药物分类	频次 (%)
补虚药	3616 (31.27)	祛风湿药	161 (1.39)
活血化瘀药	1942 (16.79)	温里药	153 (1.32)
清热解毒药	1554 (16.47)	止血药	110 (0.95)
利湿药	1134 (9.80)	消食药	104 (0.90)
化痰药	899 (7.77)	泻下药	93 (0.80)
收涩药	481 (4.16)	安神药	59 (0.51)
解表药	320 (2.77)	驱虫药	52 (0.45)
疏肝药	263 (2.27)	开窍药	29 (0.25)
理气药	245 (2.12)		

表 3 刘尚义治疗恶性肿瘤常用药物组合（使用频次 > 300）

药物组合	频次	药物组合	频次	药物组合	频次
莪术、鳖甲	1201	生地黄、莪术	336	生地黄、莪术	313
莪术、冬凌草	1129	生地黄、鳖甲	336	术、熟地黄	
鳖甲、冬凌草	1126	生地黄、莪术、	335	生地黄、鳖甲	312
莪术、鳖甲、	1124	鳖甲		甲、熟地黄	
冬凌草		生地黄、冬凌	331	冬凌草、熟地	307
冬凌草、葎草	404	草		黄	
花		生地黄、莪术、	323	莪术、冬凌	306
莪术、葎草花	401	冬凌草		草、熟地黄	
鳖甲、葎草花	400	生地黄、鳖甲、	323	生地黄、山茱	305
莪术、鳖甲、	400	冬凌草		萸	
葎草花		莪术、熟地黄	316	莪术、山茱萸	305
莪术、冬凌	397	鳖甲、熟地黄	315	鳖甲、冬凌	305
草、葎草花		莪术、鳖甲、熟	315	草、熟地黄	
鳖甲、冬凌	396	地黄		鳖甲、山茱萸	304
葎草、葎草花		生地黄、熟地黄	314		

表 4 刘尚义治疗恶性肿瘤药物组合关联规则分析

药物组合	置信度	药物组合	置信度
石斛→玉竹	1	生地黄，鳖甲，山茱	1
熟地黄，山茱萸→生	1	萸→莪术	
地黄		莪术，冬凌草，山茱	1
熟地黄，山茱萸→生	1	萸→生地黄	
地黄		莪术，熟地黄，山茱	1
百合，鳖甲→莪术	1	萸→生地黄	
莪术，百合→鳖甲	1	鳖甲，冬凌草，山茱	1
鳖甲，熟地黄→莪术	1	萸→生地黄	
鳖甲，山茱萸→莪术	1	鳖甲，熟地黄，山茱	1
鳖甲，葎草花→莪术	1	萸→生地黄	
莪术，石斛→玉竹	1	百合，鳖甲，冬凌草	1
鳖甲，石斛→玉竹	1	→莪术	
冬凌草，石斛→玉竹	1	莪术，百合，冬凌草	1
生地黄，鳖甲，熟地	1	→鳖甲	
黄→莪术			

续表 4 刘尚义治疗恶性肿瘤药物组合关联规则分析

药物组合	置信度	药物组合	置信度
鳖甲, 冬凌草, 熟地黄→莪术	1	莪术, 鳖甲, 石斛→玉竹	1
鳖甲, 冬凌草, 山茱萸→莪术	1	莪术, 冬凌草, 石斛→玉竹	1
鳖甲, 冬凌草, 葎草花→莪术	1	鳖甲, 冬凌草, 石斛→玉竹	1
鳖甲, 熟地黄, 山茱萸→莪术	1		

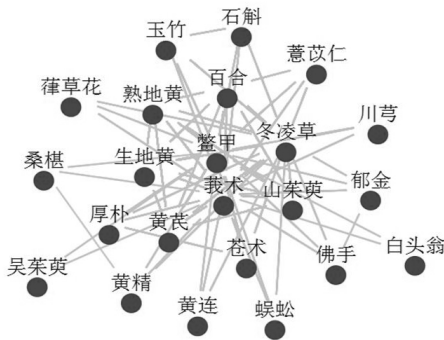


图 1 刘尚义治疗恶性肿瘤药物组合网络关系图

3.6 刘尚义治疗恶性肿瘤药物间关联度分析

基于改进的互信息法的药物间关联度分析：设置相关度为 8、惩罚度为 4 作为参数提取预读值，再依据临床处方的数量，结合临床经验判断，进行聚类分析，将临床处方中两两药物间关联系数达到 0.01 以上的药对列表，具体见表 5。

基于复杂系统熵聚类的药物核心组合分析：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 3~5 味药核心组合共 16 组，具体为：郁金，紫菀，佛手；炙麻黄，蔓荆子，桑白皮；茵陈，茜草，刘寄奴；苍耳子，甘草，桔梗；法半夏，瓜蒌皮，黄连；冬葵子，葎草，土茯苓；冬凌

草，莪术，葎草，鳖甲；熟地黄，黄芪，山茱萸，石斛，百合；葎草子，郁金，紫菀，款冬花；白芷，蔓荆子，荷叶；茜草，川芎，刘寄奴；苍耳子，乌梅，桔梗；吴茱萸，桑椹，黄连，黄精；葎草，六月雪，地榆；莪术，黄柏，鳖甲，龟甲；熟地黄，黄芪，山茱萸，玉竹，百合。

4 讨论

4.1 虚损不足是肿瘤的发病关键

刘老师认为虚损不足是恶性肿瘤发病的根本原因^[9]。现代医学对恶性肿瘤多采用手术、放疗、化疗等治疗手段。刘老师指出，手术亦如外伤，直伤气血，导致正气亏虚，出现头晕、神疲乏力、面色苍白等症。其临证首以益气养血扶正为主，兼以化瘀抗癌，待元气渐复，主以抗癌消瘤，然不忘扶正。放疗犹如燥热之邪，灼津耗液，损筋伤骨，因放射灼伤部位不同而症状不一，常见皮肤焦黑、脱皮，口、鼻、咽干灼痛，骨痛，咳嗽，腹痛等症。化疗亦如“药毒”，伤败胃气，毒伤脏腑、肌腠、毛发，出现脱发、呕吐、纳差等症状。其从温病角度论治，从卫气营血辨证，认为热入营血，血液受劫，当滋阴养血为主，用一甲复脉、二甲复脉、三甲复脉加减，或用大定风珠养阴固液。无论是肿瘤的发病还是肿瘤治疗导致的临床症状，都与体质的虚损不足密切相关，因而刘老师在肿瘤治疗中喜用补益之品。从高频药物归类统计分析可以看出，补虚药使用频率达 31.27%。

4.2 瘀、湿、痰、郁、热毒是肿瘤病机的病理基础

忧思伤心脾，郁怒伤肝，经络痞塞，结成核块；或四时邪风，客于经络，痹而着内，瘤疽所生；过食肥甘，酒毒留内，每多噎膈；或正气不足，脏腑虚弱，痰瘀成积，邪毒内生。瘀、湿、痰、郁等病理产物在病机变化过程中有和其他常证

表 5 刘尚义治疗恶性肿瘤药物间关联度分析

药对	关联系数	药对	关联系数	药对	关联系数
熟地黄, 薏苡仁	0.023183	山茱萸, 黄精	0.013836	生地黄, 益母草	0.011944
熟地黄, 黄连	0.016410	生地黄, 石斛	0.013800	黄芪, 佛手	0.011818
生地黄, 木香	0.015598	熟地黄, 益母草	0.013781	熟地黄, 木香	0.011745
山茱萸, 木香	0.015379	生地黄, 吴茱萸	0.013695	生地黄, 黄精	0.011665
玉竹, 厚朴	0.015181	熟地黄, 黄精	0.013639	桑葚, 百合	0.011574
山茱萸, 黄连	0.015088	黄芪, 黄精	0.013635	百合, 浙贝母	0.011143
石斛, 厚朴	0.014672	山茱萸, 桑葚	0.01332	熟地黄, 吴茱萸	0.011119
石斛, 巴戟天	0.014246	熟地黄, 桑葚	0.012954	黄芪, 莱菔子	0.010796
生地黄, 玉竹	0.014026	桑葚, 制何首乌	0.012163	生地黄, 莱菔子	0.010109
山茱萸, 益母草	0.013965	百合, 黄精	0.012120	生地黄, 猫爪草	0.010109

不同的毒性,这种毒性与病理产物相互裹结,即成为痰毒、湿毒、瘀毒、郁毒,毒蕴化热,胶结形成癌毒^[6],癌毒耗伤气血,进一步导致正气亏虚。因此刘老师强调,“瘀、湿、痰、郁、热毒”是恶性肿瘤的病机关键,临证常用鳖甲软坚散结、莪术破血消积、冬凌草清热解毒、葶苈清肺利湿^[7-8],分别对应痰毒、湿毒、郁毒和热毒。由于各种毒邪易于裹挟热毒而形成癌毒,刘老师在使用补虚、化痰、利湿、祛瘀、疏肝等治法的同时,均佐以清热解毒之品。本研究统计分析显示,刘老师处方主要以补虚药(31.27%)、化痰药(16.79%)为主,其次为清热解毒药(16.47%)、利湿药(9.80%)、祛瘀药(7.77%)、疏肝理气药(4.39%)等。

4.3 “引病入瘤”是肿瘤治疗的创新举措

刘老师提出,在肿瘤防治过程中应该“引西润中”,引进手术、放化疗等现代医学手段,结合中医药的自身特色和优势,以改善患者生活质量、延长生存时间、减少复发率为治疗目标。他将疡科理论引入肿瘤诊疗,提出“疡理诊瘤,疡法治瘤,疡药疗瘤”的学术观点。疡理诊瘤:对于空腔脏器的肿瘤可以从疡科角度辨治。疡法治瘤:疡科治法初期宜消、中期要托、后期当补,且内治、外治相结合;刘老治疗肿瘤时也提倡分期而论,扶正祛邪、攻补兼施、内外修治。疡药疗瘤:从本研究结果可以看出,肿瘤常用药物里面排名前3的补虚药、活血化瘀药和清热解毒药正是治疗疡科疾病的常用药物。

4.4 “从膜论治”是对肿瘤治疗的独特认识

刘老师认为,“在内之膜,如在外之肤”,率

先提出“肤膜同位”“肤药治膜”的诊疗理念,提出“从膜论治”的学术思想,在肿瘤、肾病、脾胃病、妇科及皮肤外疡等疾病中广泛运用,于杂病诊治中独树一帜。因此,刘老师在治疗消化道肿瘤、膀胱肿瘤及妇科肿瘤等空腔脏器肿瘤时,均基于“在内之膜,如在外之肤”来论治,并制定出膜痒、膜疮、膜烂出血等病症。统计结果显示,膜痒主要用祛风药(1.39%),膜疮主要用清热解毒药(16.47%),膜烂出血主要用止血药(0.95%),并指出膜之疾亦当分虚实,实者泻之,虚者补之。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范:第6分册[M]. 2版. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:2-3.
- [2] 中华中医药学会. 肿瘤中医诊断指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:21.
- [3] 王建,王诗源. 中药学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:359-364.
- [4] 申丹,唐仕欢,卢朋. 基于关联规则算法分析《中药成方制剂》中含当归方剂的组方规律[J]. 中医杂志,2014,55(7):608-611.
- [5] 陈云云. 刘尚义治疗恶性肿瘤经验[J]. 中医杂志,2010,51(55):109-110.
- [6] 叶乃菁,刘宣,李琦. 癌毒转移的中医理论探讨[J]. 中医杂志,2014,55(3):185-188.
- [7] 杨柱. 刘尚义临床常用中药百味选[M]. 北京:科学出版社,2016:209-210.
- [8] 唐东昕. 刘尚义常用药对辨析与临证应用[M]. 北京:科学出版社,2016:103-106.

Data Mining Analysis of Medication Experience of LIU Shangyi in Treating Cancer

YANG Zhu¹, TANG Dongxin^{1,2}, GUO Bin¹, WU Xi¹, WANG Jinghui¹, JIN Lulu¹, HUANG Wenqi¹, YANG Bing¹

(1. Guiyang College of Chinese Medicine, Guiyang, 550025; 2. Post-doctoral Research Center, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To analyze the medication rules of Chinese medicine expert Professor LIU Shangyi treating cancer adopting data mining technology and to summarize the academic experience of Prof. LIU Shangyi diagnosing and treating cancer. **Methods** One thousand two hundred and twenty cancer patients were collected, who went to Prof. LIU Shangyi's clinic at Guo Yi Tang (国医堂) from August of 2013 to April of 2014. Herb use frequency, patients' name, gender and the type of cancer were made statistics by Auxiliary System of Chinese Medicine Inheritance V2.5. Association rules and complex system entropy clustering analysis were adopted. **Results** Totally, 234 herbs were used on 1220 patients. There were 25 herbs in total with use frequency more than 100 times. Top five herbs were Ezhu [*Rhizoma Curcumae*] (1207), Biejia [*Carapax Trionycis*] (1203), Donglingcao [*Rabdosia*

rubescens] (1147), Lyucaohua [*Humulus japonicas flower*] (502) and Shengdihuang [*Radix Rehmanniae Recens*] (345). Top five herb combinations with high use frequency were Biejia-Ezhu (1201), Ezhu-Donglingcao (1129), Biejia-Donglingcao (1126), Ezhu-Biejia-Donglingcao (1124) and Donglingcao-Lyucaohua (404). Based on improved mutual information method, top 5 herbs with high inter herb association were Shudihuang [*Radix Rehmanniae Preparata*] -Yiyiren [*Semen Coicis*] (0.023183), Shudihuang-Huanglian [*Rhizoma Coptidis*] (0.016410), Shengdihuang-Muxiang [*Radix Aucklandiae*] (0.015598), Shanzhuyu [*Fructus Corni*] -Muxiang (0.015379) and Yuzhu [*Rhizoma Polygonati Odorati*] -Houpo [*Cortex Magnoliae Officinalis*] (0.015181). Based on complex system entropy clustering, herb core combinations were 16 groups in total, mainly including Yujin [*Radix Curcumae*] -Ziwan [*Radix Asteris*] -Foshou [*Fructus Citri Sarcodactylis*], Zhimahuang [*Herba Ephedrae stir-frying with honey*] -Manjingzi [*Fructus Vitis*] -Sangbaipi [*Cortex Mori*], Yinchen [*Herba Artemisiae Scopariae*] -Qiancao [*Radix Rubiae*] -Liujinu [*anomalous artemisia*], Cangerzi [*Fructus Xanthii*] -Gancao [*Radix Glycyrrhizae*] -Jiegeng [*Radix Platycodonis*], Fabanxia [*Rhizoma Pinelliae Preparatum*] -Gualoupi [*Pericarpium Trichosanthis*] -Huanglian, Dongkuizi [*Fructus Malvae*] -Bixie [*Rhizoma Dioscoreae Hypoglaucae*] -Tufuling [*Rhizoma Smilacis Glabrae*], Donglingcao-Ezhu-Lyucao [*Humulus japonicus*] -Biejia, Shudihuang-Huangqi [*Radix Astragali seu Hedysari*] -Shanzhuyu-Shihu [*Herba Dendrobii*]. **Conclusion** Prof. LIU Shangyi mainly uses herbs of benefiting Qi, nourishing blood and strengthening vital Qi to treat cancer, combining with removing blood stasis and anticancer herbs. The academic characteristics of Prof. LIU Shangyi “treating cancer from ulcer theory” and “treating from membrane” were confirmed by herbs analysis.

Keywords cancer; medication rule; data mining; LIU Shangyi

(收稿日期: 2015-09-15; 修回日期: 2016-06-26)

[编辑: 侯建春]

(上接第 1633 页)

[3] 孙一奎. 孙氏医案 [M] // 孙一奎医学全书. 韩学杰, 张印生, 主编. 北京: 中国中医药出版社, 2006.

[4] 赵林华, 姬航宇, 冀博文, 等. 葛根芩连汤治疗糖尿病理论探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 280-283.

[5] 李中梓. 里中医案 [M] // 李中梓医学全书. 包来发, 主编. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 773.

[6] 汪石山. 石山医案 [M] // 汪石山医学全书. 高尔鑫, 主编. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 75.

Exploration on the Rules of Using Huanglian [*Coptis chinensis*] by Ming Dynasty Doctors

SONG Jia, ZHANG Jian

(School of Basic Medical Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

ABSTRACT This article adopted traditional literature and mathematical statistics methods, in order to explore the dose feature of 13 doctors in Ming Dynasty in applying Huanglian [*Coptis chinensis*] in clinic and its indications. The authors concluded that Huanglian is the frequently-used clearing-heat herb for doctors in Ming Dynasty. The average dose of Huanglian in Ming Dynasty was about 4.8 g, with the most common dose about 3.7 g, the biggest dose 18.5 g and the frequently-used dose range 0.7 ~ 18.5 g. Different doctors used different dose. In Ming Dynasty, Huanglian was mainly used in treating various diseases, including epigastric fullness syndrome, phlegm syndrome, blood syndrome, dysentery, diarrhea, consumptive heat, emesis, tympanites, sore ulcer and epidemic toxic heat. In general, the feature of doctors in Ming Dynasty in applying Huanglian was wide application and flexible compatibility.

Keywords Huanglian [*Coptis chinensis*]; literature of Ming Dynasty; dosage feature; adaptation diseases

(收稿日期: 2015-11-26; 修回日期: 2015-12-23)

[编辑: 黄健]