

基于中国知网数据库挖掘肝癌用药规律

唐翠娟¹, 洪晓华¹, 杨梦娜¹, 郁雪花², 王同彪², 莫春梅², 荣震²

(1. 广西中医药大学, 广西南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁, 530023)

[摘要] 目的: 探讨中药方剂治疗原发性肝癌的用药规律及发现新方。方法: 计算机检索中国知网数据库建库至今收录的关于中药方剂治疗原发性肝癌的文献, 按照纳入及排除标准进行文献筛选, 将纳入文献中的方剂用 Excel 2007 建立数据库, 最后录入中医传承辅助系统平台软件 TCMISS(V2.5), 利用该软件中系统熵聚类算法、Apriori 算法以及无监督的熵层次聚类核心算法, 获取原发性肝癌的组方规律及发现新处方, 并根据结果绘制网络图进行展示。结果: 共纳入 129 个方剂, 涉及 273 味中药, 使用频次 ≥ 5 次的中药共有 75 味(总频次: 1339 次), 并进一步分析。其中补虚药使用 425 次, 占 31.74%; 活血化瘀药使用 232 次, 占 17.33%; 清热药使用 226 次, 占 16.88%; 利水渗湿药使用 159 次, 占 11.87%; 理气药使用 107 次, 占 7.99%; 以上几类药使用累计频次占总频次的达 85.81%。消食药、化痰药、化湿药、平肝息风药、解表药只占少部分。结论: 中医药治疗原发性肝癌以补虚药、活血化瘀药、清热解毒药、利水渗湿药及理气药为组方之首选, 结合兼证配伍消食药、化痰药、化湿药。

[关键词] 原发性肝癌; 中医传承辅助平台; 数据挖掘; 用药规律

[中图分类号] R273.57 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.08.057

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上常见的高度恶性肿瘤,《WHO 2008 年癌症报告》指出,在每年新发现的 62 万肝癌患者中,有超过 1/2 的患者为中国人,而在我国癌症致死率中, HCC 排在第三位^[1]。至 2012 年,有研究统计表明,全球范围内新发肝癌病例高达 78 万,而死亡病例有 74 万^[2],严重危害人类生命健康安全。目前,肝癌治疗手段主要有放化疗、手术切除治疗、介入治疗、分子靶向治疗、生物免疫治疗、对症支持治疗等^[3],而单纯的西医治疗手段都有相应的局限性及毒副作用,如耐药性、药物靶向作用不明确等。临床研究表明中医药在治疗 HCC 方面有其独到的优势,在治疗癌症并发症、抑制癌细胞生长、限制癌细胞迁移、延长患者生存期、改善患者生活质量等方面起到了重要的作用。而数据挖掘是近些年来研究比较热门的信息整理分析技术,其可对海量数据进行收集并分析,挖掘出潜藏有价值 and 规律性的信息,已被广泛用于医学临床的各个方面。现将中国知网上收录关于临床上治疗 HCC 中药方剂文献进行整理分析,从中发现中药方剂治疗 HCC 的组方规律,并发掘新处方,以期为临床治疗 HCC 提供更多的组方配药依据。

1 资料与方法

1.1 方剂收集及检索策略 从中国知网数据库按照检索词“原发性肝癌”“肝癌”“HCC”“中药”“中医”“方剂”检

索,查找关于中医药治疗原发性肝癌的有关文献,包括临床随机对照研究、著名医家用药经验、病例报告、临床观察报告等,收集其中的方剂。

1.2 纳入标准 1) 方剂是用于治疗 HCC; 2) 方剂组成味数 ≥ 2 味。

1.3 排除标准 1) 方剂用于实验动物研究; 2) 中医疗效不明确; 3) 重复发表的相似文献或数据明显错误的文献。

1.4 数据录入及分析 根据以上筛选标准,纳入符合文献,收集文献中相关处方,利用 Excel 2007 建立数据库,依据普通高等教育“十二五”国家级规划教材《中药学》进行规范化命名: 1) 由于产地不同,名称不同者统一用该味药的正名; 2) 炮制后中药药效类似者用原名; 3) 因药用部位不同但功效相似者用原名,如川厚朴-厚朴、淮山药-山药、炮山甲/山甲珠-穿山甲、炒麦芽-麦芽、辽五味-五味子、白参-人参、当归尾-当归。统一规范命名后录入中医传承辅助平台 TCMISS V 2.5 软件,为确保数据的准确性,数据录入和数据审核由两位人员同步进行。数据经过整理后得到处方 129 个,药物 273 味。分析: 利用 TCMISS V 2.5 数据分析模块中的“处方分析”功能,按照指定预先规定处方名称提取录入的处方 129 个,点击相关功能键提取药频并进行处方分析(包括常用中药提取、聚类分析、核心组合提取、挖掘候选新方、网络示意图展示)。

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81660774, 81760850); 广西中医药大学校级重点科研项目(编号: 2015MS015)

第一作者: 唐翠娟, 女, 2017 级硕士研究生, 研究方向: 中医药防治肿瘤

通讯作者: 荣震, 男, 医学硕士, 主任医师, 教授, 研究方向: 中医药防治肿瘤, E-mail: rongzhenw@163.com

1.5 软件支持 本研究采用的 Apriori 算法、复杂系统熵聚类法和无监督的熵层次聚类核心算法都是在中国中医科学院中药研究所开发的 TCMISS V 2.5 软件辅助下完成。该辅助系统可实现“数据录入→数据管理→数据查询→数据分析→分析结果输出→网络可视化展示”等功能,已广泛用于辅助名老中医经验传承、辅助医师个体经验总结、分析方剂组方规律、辅助青年医师学习、辅助新药处方发现等领域^[4]。

2 结 果

2.1 常用中药使用频次 对治疗肝癌的 129 首方剂中 273 味药物使用频次进行统计,使用频次≥5 次者共 75 味,总频次 1339 次中,使用频次前 5 位者为白术、黄芪、茯苓、党参、柴胡。(见表 1)

表 1 使用频次≥5 次的中药(次)

药名	频次	药名	频次	药名	频次	药名	频次	药名	频次
白术	76	当归	26	神曲	14	浙贝母	10	龙葵	7
黄芪	63	茵陈	24	重楼	14	八月扎	10	山茱萸	7
茯苓	61	陈皮	22	枳壳	13	川楝子	9	灵芝	6
党参	54	山楂	21	人参	13	猪苓	9	车前子	6
柴胡	51	山药	21	香附	13	三七	9	桂枝	6
甘草	49	牡丹皮	20	大黄	13	麦芽	9	大枣	6
白花蛇舌草	48	厚朴	18	大腹皮	12	生姜	9	竹茹	5
莪术	44	赤芍	18	穿山甲	12	僵虫	9	佛手	5
白芍	38	延胡索	17	夏枯草	11	枳实	8	土茯苓	5
半枝莲	36	泽泻	17	太子参	11	麦冬	8	玄参	5
鳖甲	33	牡蛎	16	熟地黄	11	青皮	8	全蝎	5
薏苡仁	32	黄芩	15	川芎	10	山慈菇	8	苍术	5
郁金	31	鸡内金	15	女贞子	10	生地黄	8	水蛭	5
半夏	29	桃仁	15	虎杖	10	砂仁	8	干姜	5
丹参	26	三棱	14	蜈蚣	10	木香	7	泽兰	5

2.2 常用中药的分类与分析 基于表 1 进行分类汇总,所用中药主要归属为补虚药(其中主要以补脾益气及补血养血药为主)、活血化瘀药(以活血止痛药为主)、清热药(以清热解毒药为主)、利水渗湿药(以利水消肿为主)、理气药 5 类,5 类药物累计使用频次为 85.81%。(见表 2)

2.3 基于关联规则肝癌中药方剂组方规律分析 基于关联规则挖掘方法,支持度个数设置为“12”(即支持度≥9.3%,其为关联规则普遍性评价指标,表示常用药对的药物至少在方剂中出现 12 次)、置信度为“0.9”(表示前项药物出现条件下后项药物亦出现的可能性^[5]),得到常用药对 179 对(药物味数为 2~4 味)。前 5 组为“白术-茯苓”“白术-党参”“白术-黄芪”“茯苓-党参”“甘草-白术”,现仅列出频次≥20 次的药对(见表 3)。设置支持度≥9.3%,置信度>0.9 时为药物之间的强关联规则,强关联规则结果提示:白芍、茯苓、白术、党参、莪术、柴胡、甘草、白花蛇舌草为治疗肝癌的方剂组方核心药物(见表 4),并得出中药药物

关联规则网络模式图。(见图 1)

2.4 药物核心组合分析 基于复杂系统熵聚类算法对药物间关联规则的分析结果,设置约束条件关联度为 8、惩罚度为 4,聚类演化出 22 个由 3 味药组成的新方核心组合。(见表 5)

2.5 获取候选新方 基于无监督熵层次聚类算法,对 22 个新方核心组合进一步聚类分析,得到治疗肝癌候选新方 11 个(见表 6),网络结构图如图 2 所示。

表 2 常用中药分类使用频率统计分析

中药分类	味数	频次(次)	频率(%)	累计频率(%)
补虚药	15	425	31.74	31.74
活血化瘀药	15	232	17.33	49.07
清热药	12	226	16.88	65.95
利水渗湿药	7	159	11.87	77.82
理气药	10	107	7.99	85.81
消食药	4	59	4.41	90.22
化痰止咳平喘药	3	44	3.29	93.51
化湿药	3	31	2.32	95.83
平肝息风药	1	16	1.19	97.02
解表药	2	15	1.12	98.14
泻下药	1	13	0.97	99.11
收涩药	1	7	0.52	99.63
温里药	1	5	0.37	100.0
合计	75	1339	100	100.0

表 3 常用药对(支持度≥9.3%)

药对	频次(次)	药对	频次(次)
白术,茯苓	51	黄芪,白花蛇舌草	25
白术,党参	45	甘草,白术,党参	25
白术,黄芪	39	白术,党参,柴胡	25
茯苓,党参	38	白术,茯苓,黄芪	24
甘草,白术	36	白术,郁金	23
白术,柴胡	36	白芍,柴胡	23
白术,茯苓,党参	34	甘草,黄芪	23
茯苓,黄芪	32	郁金,柴胡	23
白术,白花蛇舌草	31	甘草,柴胡	23
甘草,茯苓	31	茯苓,白花蛇舌草	23
党参,黄芪	29	党参,白花蛇舌草	23
茯苓,柴胡	29	黄芪,柴胡	22
甘草,白术,茯苓	29	茯苓,莪术	22
党参,柴胡	27	莪术,柴胡	22
白术,茯苓,柴胡	27	莪术,党参	22
白术,白芍	26	甘草,茯苓,党参	22
白术,半枝莲	26	白术,党参,黄芪	21
白术,莪术	26	茯苓,党参,柴胡	21
半枝莲,白花蛇舌草	26	甘草,白术,茯苓,党参	21
莪术,黄芪	26	白术,薏苡仁	20
甘草,党参	26	白术,茯苓,党参,柴胡	20

表 4 关联规则分析(置信度 > 0.9)

关联规则	置信度	关联规则	置信度
白芍,茯苓→白术	1	半枝莲,茯苓→白术	0.9473
白芍,党参→白术	1	郁金,党参→白术	0.9411
甘草,茯苓,莪术→白术	1	茯苓,莪术,柴胡→白术	0.9375
甘草,党参,柴胡→白术	1	甘草,茯苓→白术	0.9354
茯苓,柴胡,白花蛇舌草→白术	1	郁金,茯苓→白术	0.9333
甘草,党参→白术	0.9615	甘草,党参,黄芪→白术	0.9333
甘草,茯苓,党参→白术	0.9545	甘草,茯苓,柴胡→白术	0.9333
茯苓,党参,柴胡→白术	0.9523	茯苓,柴胡→白术	0.9310
神曲→茯苓	0.9285	山楂,茯苓→白术	0.9285
甘草,白术,莪术→茯苓	0.9285	茯苓,党参,白花蛇舌草→白术	0.9285
党参,柴胡→白术	0.9259	半枝莲,茯苓,白花蛇舌草→白术	0.9230
郁金,茯苓,柴胡→白术	0.9230	甘草,党参,柴胡→茯苓	0.9230

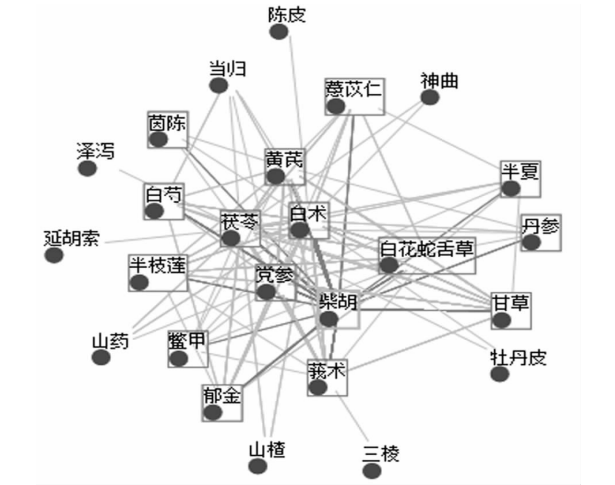


图 1 药物关联规则网络模式图

表 5 基于复杂系统熵聚类的新方核心组合

序号	核心组合 1	核心组合 2
1	白芍,当归,木瓜	白芍,柴胡,郁金
2	麦冬,生地黄,乌梅	麦冬,生地黄,枸杞
3	神曲,大枣,车前子	神曲,大枣,紫河车
4	蜈蚣,全蝎,珍珠草	蜈蚣,全蝎,徐长卿
5	茵陈,泽兰,蛇莓	茵陈,丹参,香附
6	熟地黄,大枣,紫河车	熟地黄,泽泻,山药
7	枳壳,黄芪,郁金	黄芪,郁金,金钱草
8	薏苡仁,半夏,天南星	半夏,厚朴,人参
9	猪苓,桂枝,防己	三七,桂枝,防己
10	夏枯草,玄参,天花粉	夏枯草,穿山甲,鸡内金
11	鳖甲,廔虫,蜂房	廔虫,大黄,蛭螂

表 6 候选新方

序号	候选新方
1	白芍,当归,木瓜,柴胡,郁金
2	麦冬,生地黄,乌梅,枸杞
3	神曲,大枣,车前子,紫河车
4	蜈蚣,全蝎,珍珠草,徐长卿
5	茵陈,泽兰,蛇莓,丹参,香附
6	熟地黄,大枣,紫河车,泽泻,山药
7	枳壳,黄芪,郁金,金钱草
8	薏苡仁,半夏,天南星,厚朴,人参
9	猪苓,桂枝,防己,三七
10	夏枯草,玄参,天花粉,穿山甲,鸡内金
11	鳖甲,廔虫,蜂房,大黄,蛭螂

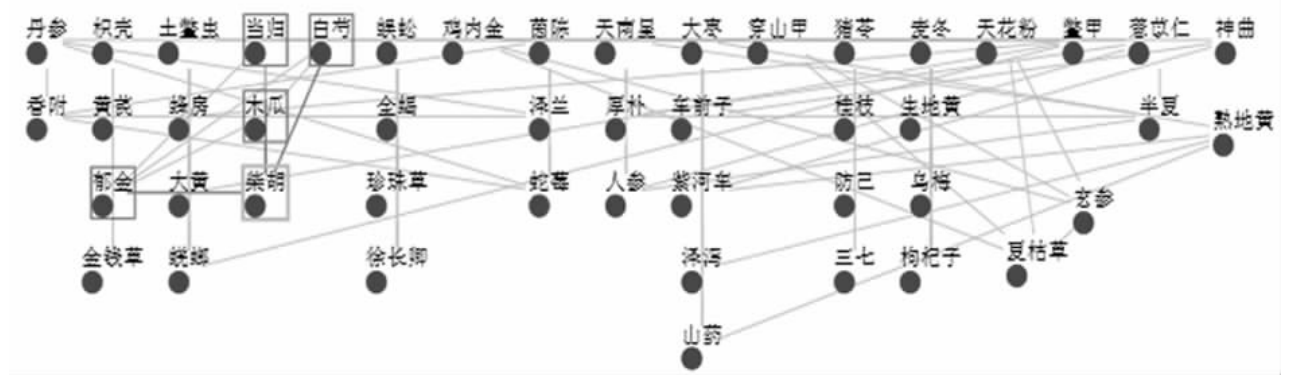


图 2 候选新方网络示图

3 讨 论

数据挖掘在医学领域及知识服务中扮演着重要的角色,其作为知识信息提取的重要技术已成为近年来的研究热点。随着医疗技术及医疗网络信息系统的不断完善,医学诊疗活动、医学临床研究及健康信息行为活动中,大量的数据被保存下来,冗杂的数据中难以用传统的数据处理方式进行处置,而其中隐藏有价值的知识信息往往不能得到

很好的保存及再利用^[6]。中医药文化是我国传统文化中的精华,中医中药方剂的传承主要通过传统口传心授、纸质版文录、电子文献记载等,但尚不能满足中医药文化精髓传承的需求,故中国中医科学院中药研究所中医药继承、发展、传播和创新四个核心问题为关键,研发出中医传承辅助平台软件 TCMISS V 2.5。该软件运用人工智能、数据挖掘以及网络科学等方法和技术,在辅助名老中医经验传承、辅

助医师个体经验总结、辅助青年医师学习、分析方剂组方规律、辅助新药处方发现等领域中发挥着重要作用^[4]。故本研究基于中国知网数据库中收录关于中医药治疗原发性肝癌的方剂,利用 TCMISS V 2.5 软件对肝癌方剂组方规律进行探索。

肝癌是一种具有起病隐匿、疾病进展快、患者生存期短、治疗困难等特点的高度恶性肿瘤。目前普遍认为,其发病与肝炎病毒、机体代谢异常、信号通路及相关因子激活、外泌体的释放、自噬等因素有关^[7]。依据肝癌腹胀、胁痛、纳差、黄疸、消瘦、发热等主要表现,可将其归属于中医学中的“癥瘕”“积聚”“肝积”“臌胀”“痿痹”“黄疸”等范畴,中医学对肝癌病机的认识多归属于本虚标实、脏腑功能失调,继而导致气滞、血瘀、痰浊、毒邪的产生,田水林^[8]对临床上 789 例肝癌患者根据中医辨证进行证候分析,发现肝癌患者主要以“肝郁脾虚”“气滞血瘀”两大证候为主。而方肇勤等^[9]研究者对 2060 例肝癌患者中医证候进行研究调查,研究结果提示“脾虚气滞”“肝血瘀阻”是肝癌的基本病机,肝脾同病是肝癌的根本特点。故治疗上应以肝脾为主,以疏肝健脾、补脾理气、清热解毒、活血化瘀为法。

在本次研究结果中,从频次分析结果看,纳入方剂 129 个,共 273 味中药参与其中,其中使用频次 ≥ 5 次的中药有 75 味,对这 75 味中药按照功效进行分类汇总,发现补虚药、活血化瘀药、清热药、利水渗湿药、理气药明显高于其他药物,几类药物累计使用频次达 85.81%,而补虚药居第一位,占 31.74%,其中以补脾益气药为主,如白术、黄芪、茯苓、党参,其次是活血化瘀药,其使用比例占 17.33%,而清热解毒药占 16.88%。从中可以看出,当代临床治疗原发性肝癌主要以健脾益气、活血化瘀、清热解毒,同时辅以疏肝理气为主要治法,此结论与方肇勤、田水林等对肝癌证候研究发现不谋而合。在强关联规则分析中,白芍、茯苓 $\rightarrow$ 白术、白芍,党参 $\rightarrow$ 白术、甘草,茯苓、莪术 $\rightarrow$ 白术、甘草,党参、柴胡 $\rightarrow$ 白术、茯苓,柴胡、白花蛇舌草 $\rightarrow$ 白术这几个药对关联度为 1,关联度最强,表示在肝癌组方中,前药与后药必会同时使用。从功效上分析大多是以健脾益气为主,同时辅以疏肝理气、清热解毒、活血化瘀的中药。基于强关联规则分析得到常用药对 179 对,大多以补脾益气为主,亦配伍有郁金、陈皮、柴胡等疏肝理气以补而不滞,配合丹参、莪术、当归、白芍等活血补血、柔肝养血,亦有神曲、山楂、麦芽等以健胃消食,同时也有猪苓、茯苓、车前子配合增强利水消肿之功。基于无监督熵层次聚类分析获取 22 个肝癌新方核心组合,进一步聚类分析得到 11 个肝癌候选新方。新处方大多迎合肝癌本虚标实的证候特点,补血养肝、健脾益气配合疏肝理气、清热解毒、活血散结、利水消肿治法,补中寓泻,符合肝癌治疗攻补兼施的治疗法则。

本研究成果是在中医传承辅助系统支持下得出,部分新方及核心组合可能对临床指导肝癌用药有一定参考意义,但其潜在的临床实用价值尚需通过临床试验研究进一步验证。希望本次研究能为临床治疗原发性肝癌遣方用药提供新思路、新方法。

参考文献

- [1] 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[S]. 临床肝胆病杂志, 2011,27(11):1141-1159.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] Pomfret E A, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States [J]. Liver Transpl, 2010, 16(3): 262-278.
- [4] 卢朋, 李健, 唐仕欢, 等. 中医传承辅助系统软件开发与应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 1-4.
- [5] 占义平, 翟笑枫. 基于数据挖掘当代名中医治疗原发性肝癌用药配伍规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 159-162.
- [6] 王若佳, 魏思仪, 赵怡然, 等. 数据挖掘在健康医疗领域中的应用研究综述[J]. 图书情报知识, 2018, 85(5): 9, 114-123.
- [7] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7): 910-923.
- [8] 田水林. 798 例原发性肝癌中医证候分布规律探讨[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2010.
- [9] 方肇勤, 李永健, 唐辰龙, 等. 2060 例原发性肝癌患者证候特点分析[J]. 中医杂志, 2004, 45(1): 5, 53-54.

(收稿日期: 2018-10-25)

大黄柴胡汤治疗扁桃体炎

处方组成:生大黄(后下)6~10g, 柴胡6~9g, 黄芩6~9g, 金银花10~15g, 连翘壳10~15g, 射干10g, 夏枯草10g, 蒲公英10~15g。

用法用量:每天1剂, 水煎服, 渣再煎, 连服2~3剂。外用喉蛾散吹喉, 每天5~6次。

功效主治:清热解毒, 通腑泄热。用于治疗急性化脓性扁桃体炎, 症见咽喉疼痛、吞咽困难、畏寒发热或寒热往来, 大便干结, 小便短赤, 舌质红, 苔白或黄白相兼, 脉浮数或弦滑数。

加减:表热盛者, 加薄荷叶; 里热甚者, 加生石膏、川黄连。

病例验证:用此方治疗急性化脓性扁桃体炎 52 例, 痊愈 46 例, 好转 4 例, 无效 2 例, 总有效率为 96.16%。(http://paper.cntcm.com.cn/html/content/2019-07/26/content_617527.htm)