

基于数据挖掘的陈喆教授辨治直肠癌用药规律分析

潘波^{1,2}, 聂姝常², 徐晓婉¹, 洪靖², 冯秋婷², 刘群¹, 翟笑枫^{1,2*} [1.海军军医大学(第二军医大学)长海医院中医肿瘤科, 上海 200433; 2.海军军医大学(第二军医大学)中医系, 上海 200433]

摘要: 目的 总结陈喆教授治疗直肠癌用药规律。方法 纳入 2017 年 7 月 1 日—2019 年 7 月 1 日就诊于海军军医大学长海医院中医肿瘤科陈喆教授专家门诊患者, 共 913 诊次, 建立陈喆教授治疗直肠癌数据库, 对数据库内中药进行频次统计、中药属性分析、关联分析、聚类分析、复杂网络分析等。结果 在纳入的 913 首方剂中, 使用频次 ≥ 122 的中药共有 36 味, 主要有白术(870 次, 95.29%)、党参(835 次, 91.46%)、薏苡仁(771 次, 84.45%)、灵芝(760 次, 83.24%)、芡实(742 次, 81.27%)等。药物四气以平性为主, 其次为温、寒、凉; 五味以甘味为主, 其次为苦味、辛味、淡味; 归经以脾经为主, 其次为肺经、胃经、肾经。关联规则分析中发现关联强度最高的药对组合为 23 种, 聚类将药物分为 7 类, 复杂网络分析得到一个基本符合临床要求的新处方。结论 陈喆教授治疗直肠癌以益气扶正为主, 对临床实践具有一定的指导意义。

关键词: 数据挖掘; 直肠癌; 用药规律; 中医药

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)18-2377-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.012

引用本文: 潘波, 聂姝常, 徐晓婉, 等. 基于数据挖掘的陈喆教授辨治直肠癌用药规律分析[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2377-2381.

Analysis of Professor Chen Zhe's Medication Rule in Differentiation and Treatment of Rectal Cancer Based on Data Mining

PAN Bo^{1,2}, NIE Shuchang², XU Xiaowan¹, HONG Jing², FENG Qiuting², LIU Qun¹, ZHAI Xiaofeng^{1,2*}

[1.Department of Integrative Oncology, Changhai Hospital, Naval Medical University(Second Military Medical University), Shanghai 200433, China; 2.School of Traditional Chinese Medicine, Naval Medical University(Second Military Medical University), Shanghai 200433, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize the medication rule of professor Chen Zhe in the treatment of rectal cancer. **METHODS** A total of 913 outpatient visits of professor Chen Zhe, Department of Integrative Oncology, the Changhai Hospital, Naval Medical University from July 1, 2017 to July 1, 2019 were included in the study. The database of professor Chen Zhe treating rectal cancer was established, and the frequency statistics, attribute analysis, association analysis, cluster analysis and complex network analysis of traditional Chinese medicine in the database were carried out. **RESULTS** Among the 913 prescriptions included, 36 herbs were used with frequency ≥ 122 , including Atractylodis Macrocephalae Rhizoma(870 times, 95.29%), Codonopsis Radix(835 times, 91.46%), Coicis Semen(771 times, 84.45%), Ganoderma(760 times, 83.24%), Euryales Semen(742 times, 82.17%), et al. The four Qi of drugs were mainly flat, followed by warm, cold and cool; the five flavors were mainly sweet, followed by bitter, spicy and light taste; the spleen meridian was the main channel, followed by lung, stomach and kidney channels. In the analysis of association rules, 23 kinds of drug pairs with the highest association strength were found. The drugs were divided into 7 categories by clustering, and a new prescription which basically met clinical requirement was obtained by complex network. **CONCLUSION** Professor Chen Zhe's treatment of rectal cancer is mainly to replenish Qi and strengthen the body, it has a certain guiding significance for clinical practice.

KEYWORDS: data mining; rectal cancer; medication rule; traditional Chinese medicine

据国际癌症研究机构的 GLOBOCAN 项目统计, 2020 年结直肠癌发病率位居全球各类恶性肿瘤发病率第 3 位^[1]。中医药可能可以贯穿于恶性肿瘤防治全过程^[2], 这一观点目前已得到广大学者的认可。中医主张通过“扶正祛邪”的方法治疗直

肠癌, 在改善患者临床症状和生活质量、降低复发转移率、延长总生存期、提高机体免疫功能等方面有重要的地位^[3-7]。大量研究也证明中药在防治直肠癌中发挥有益的作用^[8-10]。

陈喆教授在肝癌、肺癌、结直肠癌、乳腺癌、

基金项目: 国家自然科学基金项目(81774077); 海军军医大学长海医院青年启动基金(2020QNB14)

作者简介: 潘波, 男, 硕士生 E-mail: pb453275454@126.com

*通信作者: 翟笑枫, 男, 博士, 副主任医师, 副教授 E-mail:

zhaixfch@163.com

前列腺癌等恶性肿瘤的治疗方面颇有建树。本研究收集陈喆教授门诊直肠癌医案,建立数据库,通过数据挖掘方式,总结归纳其治疗直肠癌的用药规律。

1 研究资料

1.1 资料来源

病历来源于2017年7月1日—2019年7月1日就诊于海军军医大学长海医院中医肿瘤科陈喆教授专家门诊患者医案,共计926张处方单,其中913张为有效中药处方单。

1.2 纳入标准

直肠癌的诊断标准参考2020年《中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南》,纳入符合诊断标准的患者,医案中有具体中药处方。

1.3 排除标准

①患者基本信息(性别、年龄等)不完整者;②诊断不符合直肠癌标准;③门诊未开具中药处方;④门诊中药处方无完整药物组成者;⑤重复无效医案。

2 研究方法

2.1 资料录入

由2名海军军医大学长海医院住院医师相互监督配合,建立陈喆教授治疗直肠癌数据库,并批量导入古今医案云平台V2.3.4,由第3名住院医师随机抽取校对,保证数据准确性。

2.2 数据标准化

利用古今医案云平台V2.3.4中医案统计分析模块,选择“医案标准化”功能对数据库中的中药进行标准化处理,主要参考标准:《中华人民共和国药典》(2015年版)、《中华本草》(1999年版)、《中药大辞典》(2006年版)、《中药学》(2002年版)^[11]。如“生地黄”规范为“地黄”,“益智仁”规范为“益智”,“生山梔”规范为“山梔子”等。

2.3 分析软件

古今医案云平台由中国中医科学院中医药信息研究所研制,是集数据与方法为一体的综合性医案知识服务平台,目前平台已升级至V2.3.4版本,利用该平台已发表论文一百余篇^[12-14]。

2.4 数据挖掘

利用古今医案云平台V2.3.4中“医案统计分析”模块中“数据挖掘分析”功能,对陈喆教授治疗直肠癌的中药进行频次统计、中药属性分析、关联分析、聚类分析、复杂网络分析等,初步探讨陈喆教授治疗直肠癌的用药规律。

3 结果

3.1 用药频次统计

对陈喆教授治疗直肠癌数据库内中药进行统计分析,得到从高到低频次排列结果。该数据库共有262味中药,总用药频次19 547次。其中白术用药频次最多,为870次,用药频率(频次/总有效处方数)为95.29%。其中频次≥122的前36味中药数据,见表1。

表1 陈喆教授治疗直肠癌用药频次前36的中药

Tab. 1 Traditional Chinese medicine with use frequency in the top 36 used in the treatment for rectal cancer by professor Chen Zhe

序号	中药	频次	用药频率/%	序号	中药	频次	用药频率/%
1	白术	870	95.29	19	白芍	285	31.22
2	党参	835	91.46	20	石上柏	282	30.89
3	薏苡仁	771	84.45	21	石打穿	258	28.26
4	灵芝	760	83.24	22	川牛膝	241	26.40
5	芡实	742	81.27	23	炒防风	223	24.42
6	山楂炭	725	79.41	24	防风炭	214	23.44
7	六神曲	671	73.49	25	玉竹	197	21.58
8	炒山药	653	71.52	26	远志	196	21.47
9	茯苓	582	63.75	27	茯神	193	21.14
10	炙甘草	566	61.99	28	黄精	177	19.39
11	龙葵	546	59.80	29	山药	166	18.18
12	葛根	529	57.94	30	厚朴	163	17.85
13	半枝莲	477	52.25	31	肉豆蔻	161	17.63
14	益智	460	50.38	32	光杏仁	153	16.76
15	苍术	393	43.04	33	紫苏梗	152	16.65
16	槐米	318	34.83	34	山茱萸	139	15.22
17	陈皮	295	32.31	35	首乌藤	125	13.69
18	炒黄柏	293	32.09	36	瓜蒌子	122	13.36

3.2 中药属性统计

对陈喆教授治疗直肠癌数据库内913张处方单中中药四气、五味、归经、功效进行统计,见图1~4。

3.3 药物关联分析

利用古今医案云平台V2.3.4中药配伍功能,对数据库内中药进行组方规律分析,置信度表示前者出现时后者出现的概率;支持度表示两者同时出现的概率^[15],提升度>1,统计有意义。如党参-白术置信度为0.99,支持度为0.9,则表示党参出现时,白术出现的可能性为99%,党参和白术同时出现的可能性为90%。将置信度设置为“>0.86”,支持度设置为“>0.6”,且提升度必须“>1.00”,按置信度的大小排列获得不同的药物组合的关联规则23条,见表2。

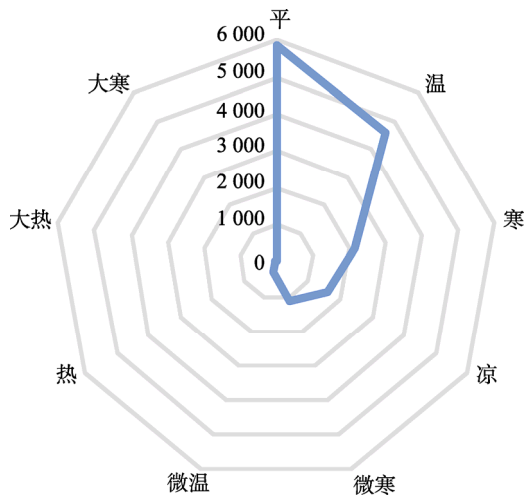


图1 陈喆教授治疗直肠癌中药药性统计雷达图
Fig. 1 Radar map of statistics of traditional Chinese medicine property in treating rectal cancer by professor Chen Zhe

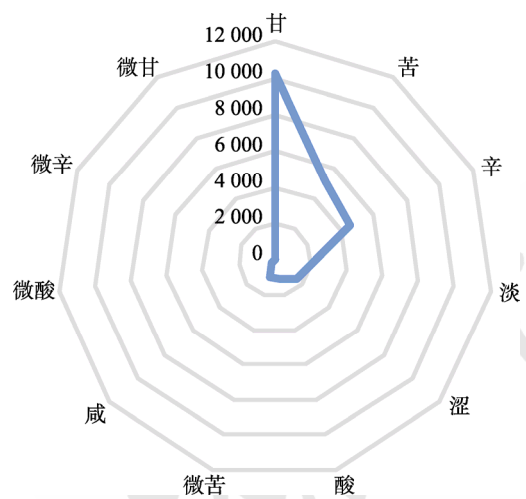


图2 陈喆教授治疗直肠癌中药药味统计雷达图
Fig. 2 Radar map of statistics of traditional Chinese medicine flavor in treating rectal cancer by professor Chen Zhe

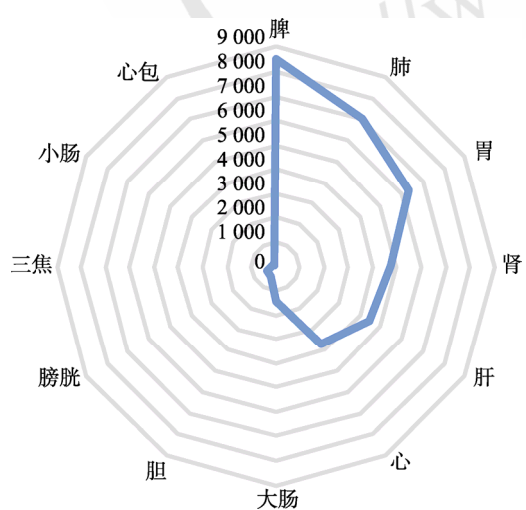


图3 陈喆教授治疗直肠癌中药归经雷达图
Fig. 3 Radar map of statistics of traditional Chinese medicine channel tropism in treating rectal cancer by professor Chen Zhe

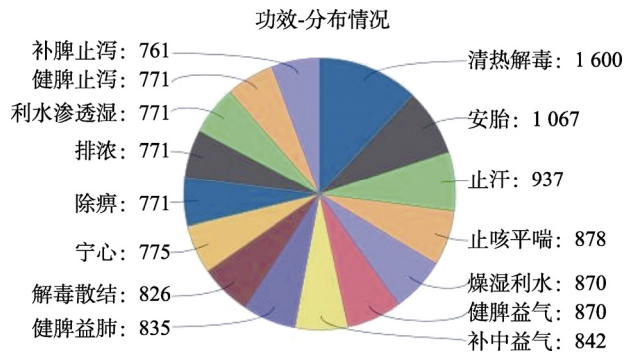


图4 陈喆教授治疗直肠癌中药功效统计
Fig. 4 Efficacy statistics of traditional Chinese medicine in the treatment of rectal cancer by professor Chen Zhe

表2 陈喆教授治疗直肠癌中药关联分析
Tab. 2 Correlation analysis of traditional Chinese medicine in the treatment of rectal cancer by professor Chen Zhe

中药	药物剂量比	同现频次	置信度	支持度	提升度
六神曲-山楂炭	12 : 12	678	1.00	0.74	1.27
党参-白术	24 : 12	825	0.99	0.90	1.04
茯苓-白术	15 : 12	577	0.99	0.63	1.04
芡实-白术	30 : 15	725	0.98	0.79	1.03
炒山药-白术	12 : 12	638	0.98	0.70	1.03
薏苡仁-白术	30 : 12	746	0.97	0.82	1.02
灵芝-白术	30 : 15	736	0.97	0.81	1.02
炒山药-党参	15 : 24	631	0.97	0.69	1.06
炙甘草-白术	6 : 15	550	0.97	0.60	1.02
芡实-党参	30 : 30	712	0.96	0.78	1.05
山楂炭-白术	12 : 15	699	0.96	0.77	1.01
六神曲-白术	12 : 15	647	0.96	0.71	1.01
茯苓-党参	15 : 30	554	0.95	0.61	1.04
灵芝-党参	30 : 30	712	0.94	0.78	1.03
山楂炭-党参	12 : 30	685	0.94	0.75	1.03
六神曲-党参	12 : 30	634	0.94	0.69	1.03
炒山药-芡实	12 : 30	617	0.94	0.68	1.16
薏苡仁-党参	30 : 30	716	0.93	0.78	1.02
炒山药-山楂炭	12 : 12	582	0.89	0.64	1.12
炒山药-灵芝	15 : 30	575	0.88	0.63	1.06
芡实-薏苡仁	30 : 30	647	0.87	0.71	1.03
山楂炭-芡实	12 : 15	633	0.87	0.69	1.07
六神曲-芡实	12 : 15	584	0.87	0.64	1.07

3.4 中药聚类分析

利用古今医案云平台 V2.3.4 中聚类分析功能,将频次排列于前 35 的中药进行聚类分析,聚类方法选择 Lance 法,距离型选择最长距离法,以圆形竖向聚类图展示,见图 5。共得到 7 个聚类方, C1: 山药 12 g, 光杏仁 9 g; C2: 厚朴 9 g, 紫苏梗 12 g; C3: 茯神 30 g, 远志 15 g, 首乌藤 30 g; C4: 炒防风 15 g, 川牛膝 15 g, 苍术 9 g, 炒黄柏 9 g; C5: 玉竹 15 g, 黄精 30 g, 石打穿 30 g, 半枝莲 30 g, 槐米 15 g; C6: 山茱萸 9 g; C7: 防风炭 24 g, 肉豆蔻 9 g, 石上柏 30 g, 陈皮 9 g, 白芍 15 g, 葛根 24 g, 益智 15 g, 炙甘草 6 g, 龙葵

30 g, 茯苓 15 g, 炒山药 12 g, 山楂炭 12 g, 六神曲 12 g, 灵芝 30 g, 薏苡仁 30 g, 芡实 30 g, 白术 15 g, 党参 30 g。

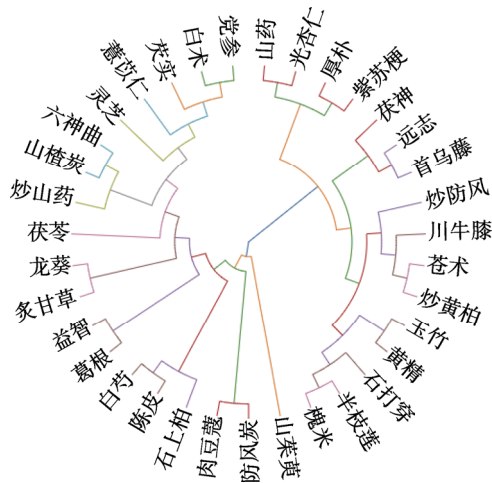


图5 陈喆教授治疗直肠癌中药聚类分析
Fig. 5 Cluster analysis of traditional Chinese medicine for treating rectal cancer by professor Chen Zhe

3.5 中药复杂网络分析

利用古今医案云平台 V2.3.4 中复杂网络分析功能, 得到陈喆教授治疗直肠癌核心用药处方组成: 党参 30 g, 茯苓 15 g, 白术 15 g, 炙甘草 6 g, 芡实 30 g, 炒山药 15 g, 薏苡仁 30 g, 半枝莲 30 g, 六神曲 12 g, 灵芝 30 g, 葛根 24 g, 龙葵 30 g, 山楂炭 12 g, 苍术 9 g, 益智 15 g, 由参苓白术散加减化裁, 见图 6。

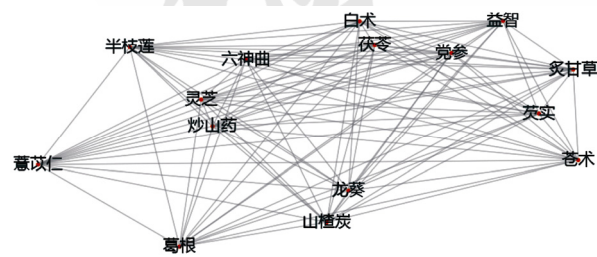


图6 陈喆教授治疗直肠癌中药复杂网络分析
Fig. 6 Complex network analysis of traditional Chinese medicine for treating rectal cancer by professor Chen Zhe

4 讨论

结直肠癌是世界范围内常见的消化道肿瘤, 中医药有着独特的理论体系, 与现代治疗手段相结合, 在防治结直肠癌的全过程中发挥着重要作用。直肠癌属于“肠覃”“肠中积聚”“癥瘕”“锁肛痔”“下痢”“脏毒”等病的范畴, 补益脾胃、清热解毒是治疗本病的重要治法。本研究通过建立

陈喆教授治疗直肠癌中药数据库, 挖掘其治疗直肠癌的用药规律, 以期为指导临床实践提供参考。

通过对陈喆教授治疗直肠癌医案中药数据进行频次统计, 发现白术、党参、薏苡仁、灵芝、芡实、山楂炭、六神曲、炒山药、茯苓、炙甘草、龙葵、葛根、半枝莲、益智等是高频药物。白术性温味甘、苦, 《本草通玄》言其: “补脾胃之药, 更无出其右者……土旺则清气善升, 而精微上奉, 浊气善降, 而糟粕下输, 故吐泻者, 不可缺也。” 党参味甘性平, 《本草正义》载其“健脾运而不燥, 滋胃阴而不滞, 润肺而不犯寒凉, 养血而不偏滋腻, 鼓舞清阳, 振动中气, 而无刚燥之弊。是稟坤土中正之气、柔顺之德, 而无偏无受害者。” 薏苡仁性微寒, 味甘、淡, 《本草蒙筌》谓其: “除筋骨邪人作疼, 消皮肤水溢发肿。利肠胃, 主渴消。久服益气轻身, 多服开胃进食。但此药力和缓, 凡用之时, 须当倍于他药尔。”

通过对数据库内中药的药味分析, 可以发现直肠癌用药以平性为主, 其次为温性、寒性。直肠癌的发生主要是因为人体“自稳态”被破坏, 内环境发生紊乱^[16], 因此治疗应以恢复阴阳和调为目的, 平性药物有很好的复衡之用。五味以甘味为主, 其次为苦味、辛味。甘味具有能补、能缓的特性, 有较好的补虚、和中的作用, 能恢复机体功能。从药物归经来看, 治疗直肠癌以脾经为主, 其次为肺经、胃经、肾经, 说明本病多从脾胃论治, 兼顾肺肾。通过药物功效分析, 中医治疗直肠癌以补虚为主, 并兼用燥湿化痰、清热解毒等治法。

通过关联规则分析发现, 关联强度最高的药对组合共有 23 种, 置信度越高反映出的预测关联规则准确度越高。饮食习惯是诱发直肠癌的最常见病因, 从表 2 可以看出, 六神曲-山楂炭是关联强度最高的药对, 作为焦三仙重要组成部分, 具有很好的消食导滞作用。其次从关联规则中可以发现, 党参、白术、茯苓、炙甘草亦是常用的配伍, 为局方四君子汤的基本组成, 四者温而不燥, 补而不峻, 为健脾益气之上品。临床证明, 四君子汤联合 FOLFOX-7 化疗方案对直肠癌术后进行辅助化疗, 可以明显改善免疫功能、生活质量和临床症状^[17]。芡实、炒山药、薏苡仁亦是临床常用的组合, 芡实益肾固精, 补脾止泻, 利水除湿, 山药是平补之上品, 健脾益肺, 补气生津,

薏苡仁利水渗湿，健脾止泻，解毒散结，三者合用补脾气，泄脾湿。关联规则基本可以从侧面体现治疗本病以益气扶正为主的辨治思路。

通过古今医案云平台对高频药物进行聚类，挖掘得到新处方 7 个。其中方 1 由山药、光杏仁组成，两者都归肺经，“肺与大肠相表里”，通过宣降肺气恢复大肠传导功能，是治疗大肠癌的新思路；方 2 由厚朴、紫苏梗组成，具有理气通腑，畅达气机之效；方 3 由茯苓、远志、首乌藤组成，直肠癌患者常伴有失眠，三者合用养心安神，以助睡眠；方 4 由炒防风、川牛膝、苍术、炒黄柏组成，为三妙散加减，出自《医学正传》，具有清热燥湿的功效，主治湿热下注之痿痹。用于此处，主要考虑直肠癌湿邪化热，是辨证论治的具体体现；方 7 由防风炭、肉豆蔻、石上柏、陈皮、白芍、葛根、益智、炙甘草、龙葵、茯苓、炒山药、山楂炭、六神曲、灵芝、薏苡仁、芡实、白术、党参组成，是痛泻要方合参苓白术散的加减，将祛湿、清热、解毒、升阳、固涩等法融于一炉，补益而不助邪，驱邪而不损正。

本研究通过对数据库中中药进行复杂网络分析，得出配伍精炼的候选新处方组合，由党参、茯苓、白术、炙甘草、芡实、炒山药、薏苡仁、半枝莲、六神曲、灵芝、葛根、龙葵、山楂炭、苍术、益智组成，从参苓白术散加减而来。参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》，临床发现参苓白术散加减在改善低位直肠癌保肛术后脾虚型腹泻患者的肛门功能及低位直肠前切除综合征评价量表评分等级及中医主证候症状中大便次数、性状、排便感觉和中医次证候症状中腹胀、纳少、体倦乏力程度方面，均优于蒙脱石散^[18]。

通过对陈喆教授治疗直肠癌中药数据库进行归纳统计，初步挖掘其潜在的治疗直肠癌的中药、药对和组方，为临床提供借鉴。但挖掘出的药对、组合、新处方还需要进一步的基础实验和临床试验，以验证其有效性和科学性。

REFERENCES

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 凌昌全. 中医药在防治肿瘤中的作用和地位[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5): 390-391.
- [3] WU S S, QI Y M, RUAN S M, et al. WU Liang-cun's experience in differentiating and treating rectal carcinoma based on cluster analysis[J]. China J Tradit Chin Med

- Pharm(中华中医药杂志), 2017, 32(1): 142-145.
- [4] WANG B B, ZHANG X L, CHEN P F. Clinical observation on 15 colorectal cancer patients in blood hypercoagulative state treated with Aidi injection[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(4): 475-477.
- [5] DAI L L, MENG P, DOU H H, et al. Clinical observation on the effects of Jianpi Quzhuo Xiaoji granules in the treatment of chemotherapy-associated diarrhea of advanced colorectal cancer[J]. World Chin Med(世界中医药), 2019, 14(4): 958-961, 965.
- [6] HE W T, ZHANG T, YANG Y F, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of traditional Chinese medicine in treating colorectal cancer and syndrome analysis[J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2018, 59(22): 1929-1936.
- [7] ZHENG L, LYU L L, YING H F, et al. Survival analysis of Fuzhong Xiaoji staging therapy for rectal cancer[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2018, 20(1): 11-14.
- [8] LIU C, JIANG X M. Effect of chelerythrine on apoptosis of human colorectal cancer cells and its mechanism[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(24): 3034-3039.
- [9] QI L, ZHANG Y, SONG F Y, et al. Chinese herbal medicine promote tissue differentiation in colorectal cancer by activating HSD11B2[J]. Arch Biochem Biophys, 2020(695): 108644.
- [10] HE M, ZHANG M, SUN Q, et al. Mechanism of ursolic acid in regulating colorectal cancer cell HCT116 autophagy through hedgehog signaling pathway[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2021, 46(5): 1217-1223.
- [11] WANG W B, LI J H, WANG Y H, et al. Study on the medication regularity of traditional Chinese medicine in the treatment of urinary tract infection based on the ancient and modern consilia cloud platform[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2018, 20(12): 2262-2268.
- [12] HAO S D, YANG S S, LIU C P, et al. Analysis of medication rules of traditional Chinese medicine patent compound based on data mining for chronic cholecystitis[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(9): 1069-1073.
- [13] LI W, YIN S, LI P F, et al. Analysis of prescription rules of traditional Chinese medicine treating bile reflux gastritis based on literature research[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2021, 23(9): 124-138.
- [14] ZHANG W S, QU C, TONG Y L, et al. Study on medication regularity of traditional Chinese medicine in treatment of diabetic nephropathy based on ancient and modern medical records cloud platform[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2021, 39(2): 243-247, 288-290.
- [15] HE P P, FANG X H, LIANG X M, et al. Study on data mining-based medication rules of TCM in treatment for senile functional constipation[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2019, 26(12): 103-107.
- [16] 尹伊, 张广中. 基于以平为期理念对银屑病饮食宜忌的探讨[J]. 环球中医药, 2020, 13(3): 498-500.
- [17] YUE S. Effects of Sijunzi decoction on immunologic function and quality of life in patients with rectal carcinoma after surgery[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报), 2016, 32(4): 334-336.
- [18] SUN X Q. Clinical study on using Shenlingbaizhu decoction to treat spleen deficiency diarrhea after low anterior resection of rectal cancer[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2018.

收稿日期: 2021-11-27

(本文责编: 曹粤锋)