

基于数据挖掘与复杂网络分析湖北省肿瘤医院肺癌治疗中药用药规律

王绚璇^{1,2}, 陈茜², 甘宁¹, 王平³

TCM Treatment Rule of Lung Cancer in Hubei Cancer Hospital Based on Data Mining and Complex Network Analysis

WANG Xuanxuan^{1,2}, CHEN Qian², GAN Ning¹, WANG Ping³

1. Department of TCM & Western Medicine, Hubei Cancer Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430079, China;

2. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 3. Institute of Geriatrics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Corresponding Author: WANG Ping, E-mail: pwang54@163.com

Abstract: Objective To explore the medication for lung cancer treatment at Hubei Cancer Hospital.

Methods The electronic cases of 3 234 hospitalized lung cancer patients in Hubei Cancer Hospital were collected. The medication of the Peiyuan Guben method in treating lung cancer was analyzed with cluster and association analyses by the Apriori association rule algorithm in IBM SPSS modeler 18.0 and Qihuang data AI workstation software system. **Results** In the 11 293 pieces of traditional Chinese medicine used in 3 234 patients with lung cancer, the core prescription of 16 core drugs were Astragalus, Coix seed, Poria, Coke hawthorn, Ligustrum lucidum, Wolfberry, Bran fried atractylodes, Mushroom stem, Bran fried citrus husk, Bittersweet herb, Centipede, Rhodiola, Semiaquilegia adoxoides, Seaweed, Prunella and Pseudobulbus cremastrae seu pleiones. **Conclusion** “Peiyuan Guben” is an effective method of traditional Chinese medicine in treating lung cancer. Traditional Chinese medicine with the effects of Yiqi Jianpi and Bushen Yijing has an evident curative effect in treating lung cancer and can improve patients’ quality of life.

Key words: Network pharmacology; Data mining; Lung cancer; Deficiency of vitality; Peiyuan Guben

Funding: Hubei Medical Leading Talents Training Project Special Fund (No. 5406-0063); Inheritance and Development of Traditional Chinese Medicine (Inheritance of National Traditional Chinese Medicine Experts) (No. 42000022222T000000296); Research Projects of Biomedical Center of Hubei Cancer Hospital

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 探索湖北省肿瘤医院肺癌治疗的中药用药规律。**方法** 收集在湖北省肿瘤医院就诊的3 234例肺癌住院患者的电子病例, 借助IBM SPSS Modeler 18.0软件中的Apriori关联规则算法及岐黄数据AI工作站软件系统进行聚类分析和关联分析, 对中医采用培元固本法治疗肺癌的用药规律进行分析。**结果** 3 234例肺癌患者使用的11 293付中药处方中, 16味核心用药的核心处方是黄芪、茯苓、麸炒白术、红景天、薏苡仁、麸炒枳壳、焦山楂、女贞子、枸杞子、香菇柄、白英、蜈蚣、天葵子、海藻、夏枯草、山慈菇。**结论** “培元固本”是中医药治疗肺癌的有效办法。采用益气健脾、“培土生金”功效的中药治疗肺癌具有明显的疗效, 可改善患者生活质量。

关键词: 网络药理学; 数据挖掘; 肺癌; 元气亏虚; 培元固本

中图分类号: R285; R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2022-04-29; 修回日期: 2022-10-17

基金项目: 湖北省医学领军人才培养工程专项经费资助(5406-0063); 中医药事业传承与发展(全国老中医专家传承)项目(42000022222T000000296); 湖北省肿瘤医院生物医学中心专项科研基金

作者单位: 1. 430079 武汉, 华中科技大学同济医学院附属湖北肿瘤医院中西医结合科; 2. 430061 武汉, 湖北中医药大学中医临床学院; 3. 430065 武汉, 湖北中医药大学老年医学研究所

通信作者: 王平(1962-), 男, 博士, 教授, 主要从事中医药防治老年病的研究, E-mail: pwang54@163.com

作者简介: 王绚璇(1987-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事中医药防治肿瘤研究

0 引言

研究显示, 中医药治疗恶性肿瘤药性温和, 毒副作用小, 具有“培元固本”“扶正祛邪”的特点^[1-2]。现代药理研究证实, “扶正培元”方剂中很多核心药物除自身药理功效外, 多药配合使用情况下还具有促进骨髓造血、提高免疫功能的效果, 可起到较好抗癌的作用^[3]。岐黄学者王平教授著有《元气论》, 用调补元气法治疗恶性肿瘤, 临床疗效满意。本研究以湖北省肿瘤医院运用中医药参与治疗

肺癌的实证研究为基础,运用数据挖掘技术和网络药理学对中医药参与肺癌治疗用药规律进行分析,探索湖北省肿瘤医院治疗肺癌的中药用药规律。

1 资料与方法

1.1 患者一般情况

收集湖北省肿瘤医院2017年1月—2020年12月参与中医药治疗的3 234例肺癌住院患者的电子病案信息(门诊号、住院号、姓名、性别、年龄、疾病分期、发病时间、治疗方案、临床症状、体征、四诊信息、西医诊断、中药处方、剂型和剂量等)。3 234例肺癌患者中,男2 310例(71.43%),女924例(28.57%);年龄范围:10~88岁,平均年龄(59.02 ± 9.92)岁,发病最多的年龄段为55~65岁,占总人数的35.19%。

1.2 诊断和纳入标准

诊断和治疗参照《中国临床肿瘤学会(CSCO)肺癌诊疗指南(2017.V1)》要求,病理诊断参照国际癌症机构(IARC)于2021年5月出版的《WHO胸部肿瘤分类(第5版)》^[4],疾病分期诊断参照AJCC癌症分期手册。对湖北省肿瘤医院收治的诊断肺癌患者的诊断和病例进行筛选。其中,处方纳入标准:入选方剂须是由3味以上中药组成;中药复方务必药味完全,药量准确,主治明

确,疗效确实;因症状而作的加减用药,也纳入统计范畴内。排除精神病史或神经系统功能障碍,晚期危重症(含并发症)、预计生存期<6个月,患有心、肝、肾等严重器官损害,资料不全和拒绝配合治疗等患者。所有患者及家属均签署知情同意书。

1.3 统计学方法

采用IBM SPSS Modeler 18.0中的Apriori关联规则算法、FP-Growth算法、Label Propagation Algorithm(LPA)算法及岐黄数据AI工作站等软件对湖北省肿瘤医院运用中医药参与治疗肺癌的用药进行分析。

2 结果

2.1 药物频次统计

本研究共纳入有效病例3 234例,处方11 293付,169味中药,累计用药频次254 004次。按照药物使用频次从高到低进行排列筛选。为便于统计分析,我们主要收集使用频次前30位的药物数据进行分析。其中,茯苓使用频次最高,达7 975次,使用频率(频次/总处方数)为70.62%,见图1。

2.2 药物性味归经统计

2.2.1 药性统计 结果发现湖北省肿瘤医院中药治疗肺癌用药以温、平为主,频次为46 079、43 262;寒、凉为次,频次为36 198、17 742,见图2。

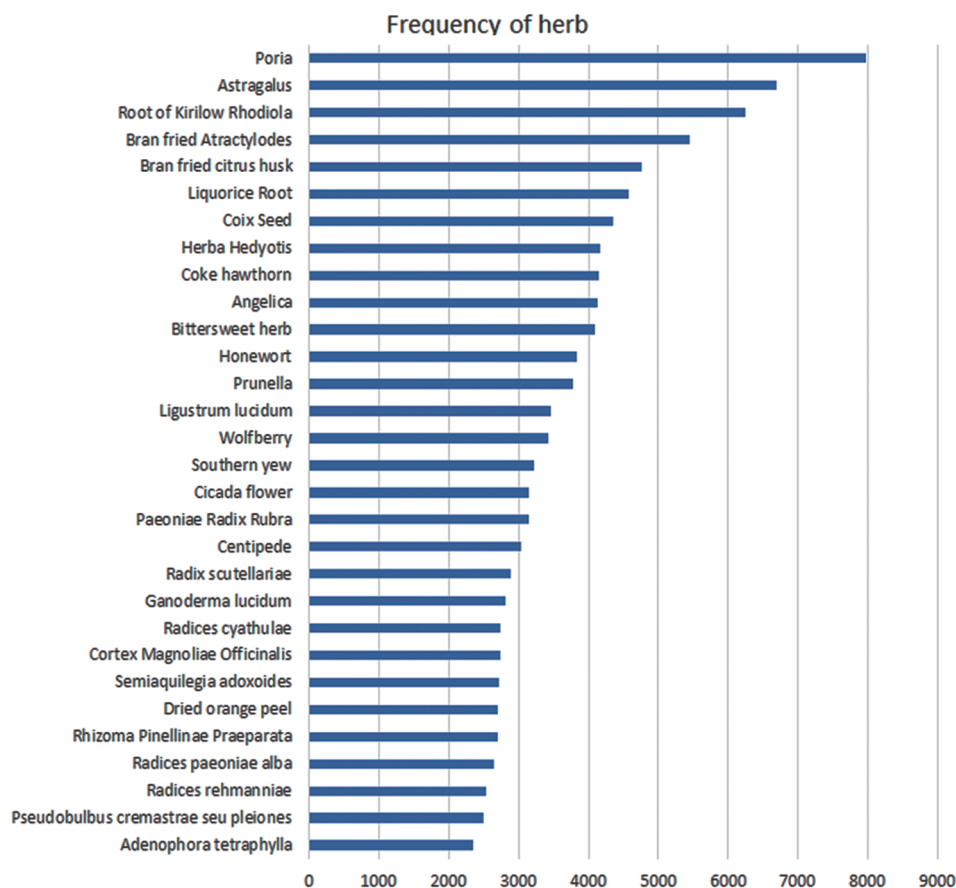


图1 湖北省肿瘤医院肺癌患者药物使用频次
Figure 1 Frequency of herbs of lung cancer patients in Hubei Cancer Hospital

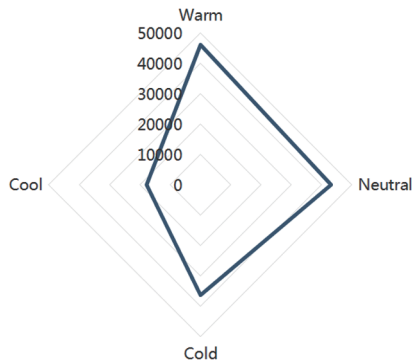


图2 湖北省肿瘤医院中药治疗肺癌用药药性频次统计雷达图
Figure 2 Radar chart of medicinal peculiarity of lung cancer in Hubei Cancer Hospital

2.2.2 药味统计 湖北省肿瘤医院肺癌患者用药药味以甘味为主，苦、辛为次，频次分别为82 303次、76 966次和39 655次。淡味药物频次18 332次、涩味药物频次12 036次、酸味药物频次11 565次、咸味药物频次2 098次，见图3。

2.2.3 归经统计 用药分析结果显示，用药归经频次分布前三的分别为肺经、脾经和肝经，频次分别为81 184次、77 005次和72 764次。其次为胃经（48 951次）、肾经（36 900次）、心经（32 324次）、大肠经（14 286次）、胆经（12 515次）、膀胱经（4 567次）和心包经（2 020次），见图4。

2.3 药物关联和聚类分析

基于FP-Growth算法挖掘病案中中药间的关联规则，得到药物之间共现关系，设置最小支持度为20%（关联规则至少在20%的病例中出现），最小置信度为80%（在前置药物出现的前提下，后置药物出现的概率大于80%），得出如下48条强关联规则，见表1。

根据关联规则分析得到湖北省肿瘤医院中药参与治疗肺癌的核心方如下：黄芪、茯苓、麸炒白术、红景天、薏苡仁、麸炒枳壳、焦山楂。

2.4 药物聚类分析

以药品是否在某位肺癌患者身上使用为特征，使用层次聚类算法对超过1 000例的76种药品进行聚类分析，找出可能的药品聚类。结果发现以分组距离70为界，药品可以分为4类。第一类（黄色）为黄芪、茯苓、红景天；第二类（红色）为北柴胡、赤芍、麸炒白术、甘草、当归；第三类（绿色）为白英、女贞子、枸杞子等；第四类（蓝色）包含的药物较多，可进一步以60为界，分类：（1）陈皮，（2）莪术、石见穿等，（3）南沙参、石上柏等，（4）炒王不留行等，（5）其他，见图5。

2.5 复杂网络核心方分析

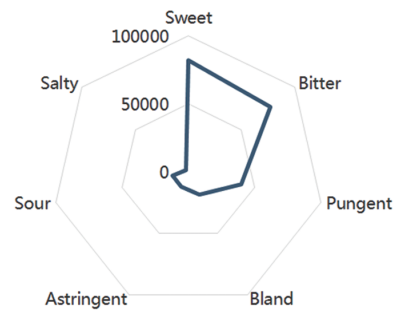


图3 湖北省肿瘤医院中药治疗肺癌用药药味频次统计雷达图
Figure 3 Radar chart of medicinal flavors of lung cancer in Hubei Cancer Hospital

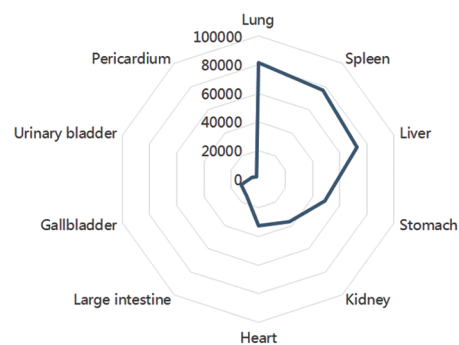


图4 湖北省肿瘤医院中药治疗肺癌用药归经频次统计雷达图
Figure 4 Radar chart of medicinal channel affinity of lung cancer in Hubei Cancer Hospital

本研究采用Jaccard距离进行复杂网络构建，然后用复杂网络分析中的Label Propagation Algorithm (LPA) 算法进行核心方分析，得到治疗肺癌的核心处方组成。

2.5.1 16味中药核心方 设置参数，边取0.1百分位数，节点取最大连接组，得到包含16味中药的备选核心方，见图6。

2.5.2 23味中药核心方 设置参数，边取0.2百分位数，节点取最大连接组，得到包含23味中药的备选核心方，见图7。

3 讨论

WHO发布的《全球癌症负担》报告显示，2020年我国新发肺癌病例约82万例，死亡病例约71万例，死亡率近87%，占所有癌症死亡的23.8%，肺癌新发病例和死亡病例近20年一直位居全球第一^[5-7]。本研究结果发现，湖北省肺癌发病年龄主要以中老年为主，主要为元气亏虚群体。在北欧和美国的研究中，肺癌男女患者比例约为1:0.58左右，患者主要以男性为主，这与导致肺癌的生活习惯有关^[8-9]。

癌症发病，多因正虚邪恋。所谓“正虚”者，是机体不足以维系阴阳平衡，抵御外邪和自我修复能力减弱，是故“邪之所凑，其气必虚”；导致“邪恋”，致“久病多虚，久病必瘀”。姚舜宇等研究发现肺癌患者体质类型的比率及95%置信区间依次为气虚质28%（23%~32%）、阳虚质14%（10%~18%）、阴虚质14%（11%~17%）、气郁质

11%（9%~12%）、痰湿质9%（7%~12%）、平和质8%（6%~11%）、血瘀质6%（4%~8%）、湿热质5%（3%~6%）、特禀质1%（1%~2%）^[10]。肺癌规范化治疗手段通常为手术、放疗和内科治疗如化疗、靶向及免疫治疗等。手术为早期肿瘤的有效治疗手段，但手术及放疗等同外伤、火毒，耗损五脏精血。内科治疗随着化疗、靶向药物的摄入量和疗程增加，治疗过程中极容易引起患者口腔溃疡、

恶心、呕吐、食欲减退、腹泻等症状，严重影响患者进食，导致脾胃受损。高小月等^[11]研究发现非小细胞肺癌患者化疗后偏颇体质增至87.92%，且化疗后无论是平和质还是偏颇体质，都更多地向气虚质、阳虚质、气郁质和血瘀质转变。

本研究结果发现，纳入分析的中药方药药性以温性为主，平、寒为次，药味以甘味为主，苦、辛为次，归经分布前三分别为肺经、脾经和肝经。从药性及药味分析结果可见，湖北省肿瘤医院肺癌用药皆以温补培元为主。归经分析可见肺脾同治，用药直达病位所在，兼顾后天之本，法从“培土生金”。

通过关联分析发现，本研究常用共现药物主要有黄芪、茯苓、白术、红景天、薏苡仁、枳壳、焦山楂。黄芪、白术主入脾、肺经，补中益气，健脾补肺；茯苓入心、肺、脾、肾经，健脾渗湿，宁心化痰；薏苡仁、麸炒枳壳、焦山楂主入脾经、胃经，健脾和胃，补后天之气；红景天主入肺、心经，益气活血，通脉平喘。常用共现药物体现了肺癌“元气亏虚”之病机贯穿始末，治法始终坚持“培元固本”，尤以补益肺脾药物即“培土生金”为主，祛邪攻瘤为辅的特点。

聚类药物组合中，第一类组合主要治则为补气健脾活血，通脉平喘，体现肺癌治疗调补元气为第一要义。第二类组合主要以调补肝肾为主，治则为疏肝理气，补气养血，肺为五脏之华盖，主气，司呼吸，下通膀胱，肾与膀胱气化不

表1 肺癌患者用药药物关联分析

Table 1 Drug association analysis of lung cancer patients

Antecedent	Consequent	Supp	Conf	Lift
Semiaquilegia adoxoides	Bittersweet herb	0.201	0.834	2.303
Coix seed, Bran fried citrus husk	Coke hawthorn	0.203	0.829	2.251
Astragalus, Ligustrum lucidum	Coke hawthorn	0.207	0.819	2.225
Coke hawthorn, Coix seed	Bran fried citrus husk	0.203	0.854	2.022
Coke hawthorn, Bittersweet herb	Astragalus	0.209	0.934	1.578
Wolfberry, Bran fried citrus husk	Astragalus	0.201	0.928	1.568
Coke hawthorn, Ligustrum lucidum	Astragalus	0.207	0.918	1.552
Coke hawthorn, Coix seed	Astragalus	0.217	0.913	1.544
Bittersweet herb, Bran fried citrus husk	Astragalus	0.203	0.907	1.533
Poria, Wolfberry	Astragalus	0.222	0.888	1.501
Coke hawthorn, Bran fried citrus husk	Astragalus	0.233	0.887	1.499
Semiaquilegia adoxoides	Astragalus	0.214	0.887	1.499
Coix seed, Bran fried citrus husk	Astragalus	0.216	0.886	1.497
Coke hawthorn, Rhodiola	Astragalus	0.206	0.874	1.478
Rhodiola, Bran fried citrus husk	Astragalus	0.205	0.860	1.453
Wolfberry	Astragalus	0.260	0.859	1.451
Poria, Ligustrum lucidum	Astragalus	0.213	0.856	1.446
Coix seed, Rhodiola	Astragalus	0.203	0.851	1.438
Poria, Prunella	Astragalus	0.225	0.850	1.437
Coke hawthorn, Poria	Astragalus	0.236	0.850	1.437
Centipede	Astragalus	0.228	0.846	1.430
Cicada fungus	Astragalus	0.231	0.828	1.400
Poria, Coix seed	Astragalus	0.267	0.828	1.399
Ligustrum lucidum	Astragalus	0.253	0.826	1.396
Coke hawthorn	Astragalus	0.301	0.819	1.384
Poria, Bran fried citrus husk	Astragalus	0.254	0.817	1.380
Poria, Bittersweet herb	Astragalus	0.227	0.814	1.375
Prunella	Astragalus	0.269	0.806	1.362
Coix seed, Rhodiola	Poria	0.220	0.923	1.307
Coke hawthorn, Coix seed	Poria	0.210	0.887	1.255
Astragalus, Coix seed	Poria	0.267	0.879	1.244
Coix seed, Bran fried citrus husk	Poria	0.214	0.877	1.242
Rhodiola, Bran fried citrus husk	Poria	0.204	0.858	1.215
Astragalus, Wolfberry	Poria	0.222	0.853	1.208
Astragalus, Ligustrum lucidum	Poria	0.213	0.842	1.193
Astragalus, Rhodiola	Poria	0.308	0.841	1.191
Astragalus, Prunella	Poria	0.225	0.836	1.184
Coix seed	Poria	0.323	0.836	1.184
Ganoderma lucidum	Poria	0.206	0.827	1.170
Wolfberry	Poria	0.250	0.825	1.168
Southern yew	Poria	0.233	0.820	1.161
Astragalus	Poria	0.227	0.819	1.160
Centipede	Poria	0.220	0.819	1.160
Bran fried Atractylodes, Rhodiola	Poria	0.210	0.818	1.159
Astragalus, Bran fried citrus husk	Poria	0.254	0.817	1.156
Ligustrum lucidum	Poria	0.249	0.813	1.151
Coke hawthorn, Bran fried citrus husk	Poria	0.213	0.812	1.150
Rhodiola, Bittersweet herb	Poria	0.216	0.801	1.134

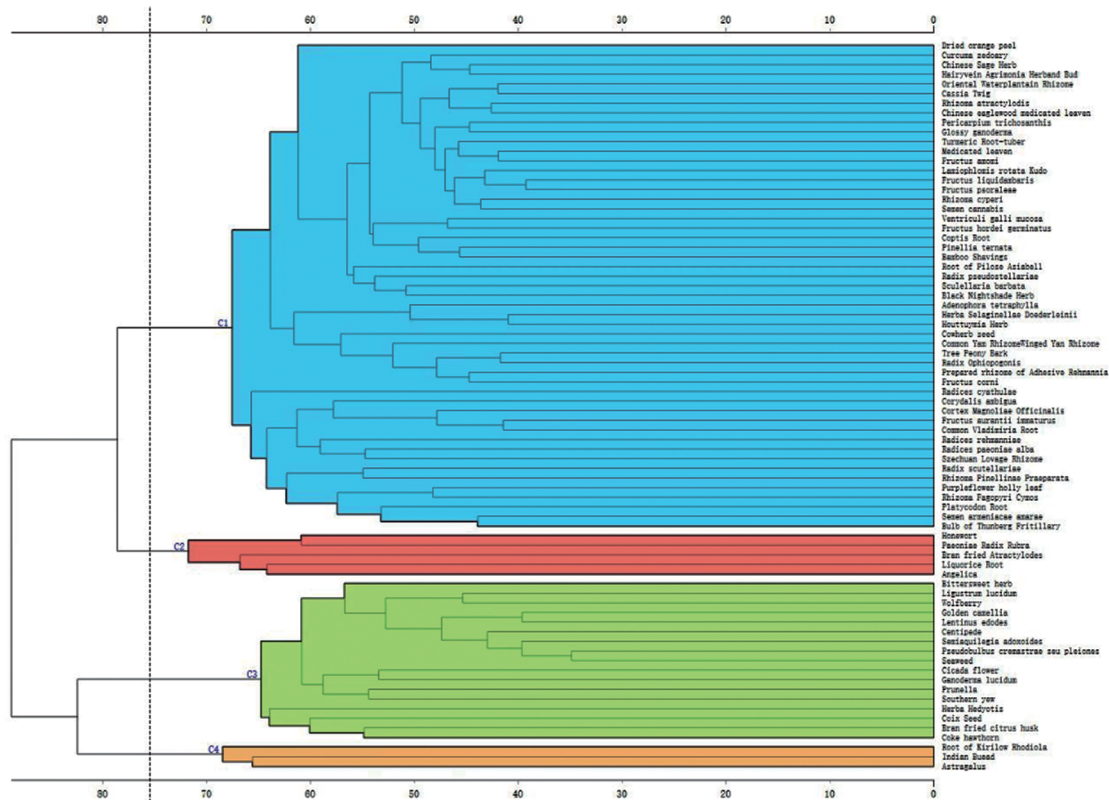


图5 药物聚类分析图

Figure 5 Plot of herbs cluster analysis

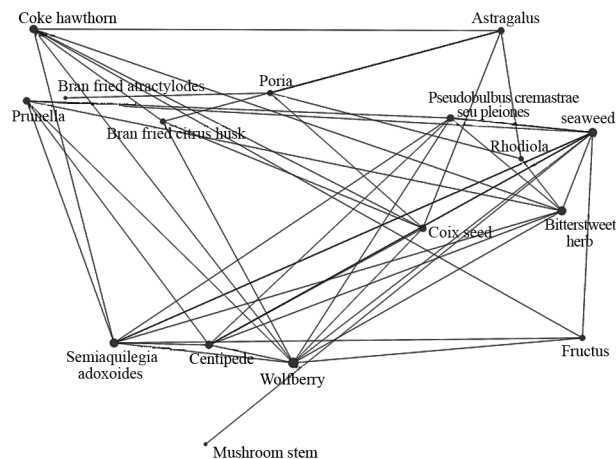


图6 湖北省肿瘤医院肺癌治疗16味中药核心方

Figure 6 Sixteen core prescriptions for lung cancer in Hubei Cancer Hospital

利必累及肺脏，故用药入肾经，而肝藏血，主疏泄，肺与肝共同维持人体的经络气血调达，肝又为少阳枢机，故用药入肝经，以调畅气机，和解少阳。第三类组合主要治则为消肿散结，滋养肝肾；而第四类药物多为临证加减，辨证施治，共奏培元固本，扶正祛邪之功。

通过复杂网络分析得出，湖北省肿瘤医院治疗肺癌的16味核心处方药物组成为黄芪、茯苓、白术、红景天、薏苡仁、枳壳、焦山楂、女贞

子、枸杞子、香菇柄、白英、蜈蚣、天葵子、海藻、夏枯草、山慈菇。该药物组合其主要功效是补气健脾和胃，调补肝肾，软坚散结。芪苓术并用，益气以生血。黄芪之于人参，同为补气，人参为大补元气，而肿瘤患者多为表虚多汗，使用人参易加重汗出而伤阴。黄芪既补气亦固表。正如李东垣曰：“仲景以人参为补血者，盖血不自生，须得生阳气之药乃生，阳生则阴长，血乃旺矣。若阴虚单纯补血，血无由而生，无阳故也”。方中黄芪为补气药之首，《汤液本草》云：“黄芪补五脏诸虚不足，而泻阴火，去虚热”^[12]。红景天，益气活血且具通脉平喘之效。薏苡仁与茯苓共奏健脾利湿之功，但薏苡仁亦主治肺痈、癌肿。枳壳、焦山楂，调和肝脾，理气和胃；女贞子、枸杞子，滋养肝肾；香菇柄为我院陈延昌老先生抗癌特色用药；白英、蜈蚣、天葵子、海藻、夏枯草抗癌消肿散结。

大量的肺癌临床研究和基础实验证实，中药通过调控固有免疫和适应性免疫发挥“培元固本”、“扶正祛邪”的作用，联合内科治疗能够减毒增效、提高晚期肺癌患者生存率、改善生活质量、延长生存期。中药复方使用多味中药组合，能够对肿瘤患者免疫系统产生多方面的立体调控

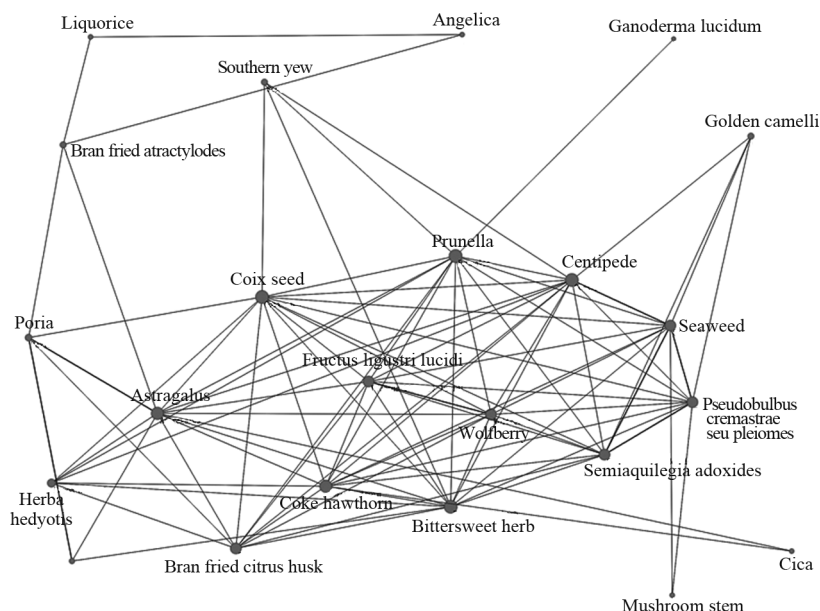


图7 湖北省肿瘤医院肺癌治疗23味中药核心方

Figure 7 Twenty-three core prescriptions for lung cancer in Hubei Cancer Hospital

作用。以上复方紧密契合肺癌“虚为本、实为标”的主要病机，均采用“培元固本”法，尤以“培土生金”法为主要治法，以“消痰散结化瘀”为辅，坚守了中医治疗“攻不宜过，补不宜滞”的基本原则。本文的研究主要是用药规律及核心方的总结，在以后的进一步的研究中，还将对药物的临床疗效数据进行进一步的分析与探讨。

参考文献：

- [1] 吴新鸿, 邓海滨. 扶正治癌法治疗肺癌的理论及研究进展[J]. 中西医结合研究, 2022, 14(1): 45-47. [Wu XH, Deng HB. The theory and research progress of strengthening the body and treating lung cancer[J]. Zhong Xi Yi Jie He Yan Jiu, 2022, 14 (1): 45-47.]
- [2] 宋子瑜, 谭爱华, 石和元, 等. 王平从培元固本论治新冠肺炎康复期患者[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(5): 99-102. [Song ZY, Tan AH, Shi HY, et al. Wang Ping treated the convalescent patients with Neocoronary Pneumonia from the perspective of strengthening the foundation[J]. Hubei Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2020, 22(5): 99-102.]
- [3] 黄冬慧, 袁庆亮, 王平, 等. 基于“元气论”探析慢性肺疾病的中医药防治策略[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(5): 51-54. [Huang DH, Yuan QL, Wang P, et al. Discussion on TCM prevention and treatment strategy of chronic lung disease based on “Yuan Qi” theory[J]. Hubei Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao, 2021, 23(5): 51-54.]
- [4] 李东航, 姚颐, 耿庆. 中国临床肿瘤学会肺癌诊疗指南(2018版)更新解读[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(1): 36-39. [Li DH, Yao Y, Geng Q. Updated Interpretation of the Guidelines for Diagnosis and Treatment of Lung Cancer of the Chinese Society of Clinical Oncology (2018 Edition)[J]. Lin Chuang Wai Ke Za Zhi, 2019, 27 (1): 36-39.]
- [5] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13. [Liu ZC, Li ZX, Zhang Y, et al. Interpretation on the report of Global Cancer Statistics 2020[J]. Zhong Liu Zong He Zhi Liao Dian Zi Za Zhi, 2021, 7(2): 1-13.]
- [6] 倪婧. 基于全球癌症数据分析——中国癌谱发生变化为制定我国癌症早筛和早诊策略提供依据[J]. 中华医学信息导报, 2021, 36(7): 16. [Ni J. Based on the analysis of global cancer data, changes in China's cancer spectrum provide a basis for formulating early screening and early diagnosis strategies for cancer in China[J]. Zhonghua Yi Xue Xin Xi Dao Bao, 2021, 36 (7): 16.]
- [7] 王悠清编译. 2020年全球癌症统计报告[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(3): 398. [Wang YQ. 2020 Global Cancer Statistics Report [J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2021, 55 (3): 398.]
- [8] Azmi AS. Adopting network pharmacology for cancer drug discovery[J]. Curr Drug Discov Technol, 2013, 10(2): 95-105.
- [9] Buscà R, Pouyssegur J, Lenormand P. ERK1 and ERK2 Map Kinases: Specific Roles or Functional Redundancy?[J]. Front Cell Deve Biol, 2016, 4: 53.
- [10] 姚舜宇, 孙艺玮, 王凡. 中医体质类型与肺癌相关性研究的系统评价和Meta分析[J]. 环球中医药, 2019, 12(5): 812-818. [Yao SY, Sun YW, Wang F. Relationship between TCM constitution types and lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Huan Qiu Zhong Yi Yao, 2019, 12(5): 812-818.]
- [11] 高小月, 侯黎莉, 顾芬, 等. 肺癌化疗病人中医体质影响因素分析[J]. 循证护理, 2019, 5(2): 142-145. [Gao XY, Hou LL, Gu F, et al. Influencing factors of TCM constitution in patients with lung cancer undergoing chemotherapy[J]. Xun Zheng Hu Li, 2019, 5(2): 142-145.]
- [12] 王平. 《黄帝内经》健康标准探析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 17-21. [Wang P. Analysis on the health standard of Huangdi Neijing[J]. Zhonghua Zhong Yi Yao Za Zhi, 2021, 36(1): 17-21.]

[编辑校对：刘红武]

作者贡献：

王绚璇：数据收集、整理及挖掘分析，论文撰写
陈茜：论文中中医理论的总结及讨论
甘宁、王平：论文指导及审核