

中图分类号: R932; R255.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)20-0069-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.20.015



基于数据挖掘的化疗后骨髓抑制防治中药用药规律探讨*

赵薇¹, 顾媛媛¹, 柳芳², 刘洁³, 马丽娜¹, 郭媛媛¹, 曹俊岭¹, 贾立群², 何婷^{1△}

(1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 2. 中日友好医院, 北京 100078; 3. 首都儿科研究所附属儿童医院, 北京 100020)

摘要:目的 探讨防治化学药物治疗(简称化疗)后骨髓抑制的中药的使用规律。方法 通过中国知网(CNKI)及万方数据库检索相应中药用药规律的文献,检索时限为1999年1月至2020年10月。统计相关中药特性及使用频次,并进行聚类分析和关联分析。结果 治疗化疗后骨髓抑制的中药,功效以补虚为主,性味归经以温(含微温)性,甘味,脾、肝、肾、肺经为主;高频中药形成4个聚类方;强关联规则的药对为黄芪-白术、黄芪-当归、白术-茯苓等。结论 化疗后骨髓抑制的治疗方药具有益气双补、脾肾同治的特点,组方中药以补虚药为主,药对以补气健脾、益气养血药相互配伍为主。该研究可为临床治疗化疗后骨髓抑制用药提供参考。

关键词: 中药; 化疗; 骨髓抑制; 数据挖掘; 用药监护

Medication Rules of Traditional Chinese Medicine for Preventing and Treating Bone Marrow Suppression After Chemotherapy Based on Data Mining

ZHAO Wei¹, GU Yuanyuan¹, LIU Fang², LIU Jie³, MA Lina¹, GUO Yuanyuan¹, CAO Junling¹, JIA Liqun², HE Ting¹

(1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100078; 2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China 100078; 3. Children's Hospital Affiliated to the Capital Institute of Pediatrics, Beijing, China 100020)

Abstract: Objective To investigate the medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) for preventing and treating bone marrow suppression after chemotherapy. **Methods** Relevant studies on the medication rules of TCM in the CNKI and WanFang databases from January 1999 to October 2020 were searched, the characteristics and usage frequency of relevant TCM were collected, the cluster analysis and correlation analysis were performed. **Results** The efficacy of TCM in the treatment of bone marrow suppression after chemotherapy focused on tonifying deficiency, the nature was mainly warm (including slightly warm), the flavor was mainly sweet, the TCM mainly returned to spleen, liver, kidney and lung meridians. Four clustering formulas were formed in the high-frequency TCM. The drug pairs with strong association rules were Astragali Radix - Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Astragali Radix - Angelicae Sinensis Radix and Atractylodis Macrocephalae Rhizoma - Poria. **Conclusion** The formulas in the treatment of bone marrow suppression after chemotherapy has the characteristics of tonifying Qi and blood, treating disease from spleen and kidney. The TCM in the formulas focus on tonifying deficiency, and the drug pairs focus on the compatibility of tonifying - Qi and strengthening - spleen drugs, invigorating - Qi and enriching - blood drugs. This study can provide a reference for clinical use of drugs in the treatment of bone marrow suppression after chemotherapy.

Key words: traditional Chinese medicine; chemotherapy; bone marrow suppression; data mining; medication monitoring

化学药物治疗(简称化疗)是癌症治疗的主要方式之一,但其骨髓抑制等严重药品不良反应(ADR)困扰着医患^[1]。外周血细胞减少是化疗药物常见ADR之一,不仅影响治疗进度,且可能引发感染甚至死亡。目前中药防治化疗后骨髓抑制在临床愈加广泛,弥补了西药费用高且ADR较多的缺点。肿瘤患者用药种类多、治疗周期长、不良反应大,为促进临床合理用药,减少ADR的发生,本研究中通过数据挖掘,分析了近20年防治化疗后骨髓抑制中药的用药特点及规律。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“化疗”“骨髓抑制”“白细胞”“粒细胞”“中医”“中药”为主题词检索中国知网(CNKI)、万方数据库。检索时限为1999年1月至2020年10月。纳入使用中药防治化疗后相关骨髓抑制的临床试验研究,研究类型包括随机对照试验或半随机对照试验;研究对象为确诊恶性肿瘤,且接受化疗并予中药防治化疗后骨髓抑制的患者;中药方剂组方药物明确,明确用法为口服,试验组与对照组患者的骨髓抑制后白细胞或粒细胞水平

*基金项目:北京市中医管理局项目[2100601-中医(民族医)药专题]。

第一作者:赵薇,女,硕士,主管药师,研究方向为肿瘤临床中药学,(电子信箱)zhaomailwei@163.com。

△通信作者:何婷,女,大学本科,副主任药师,研究方向为中药学,(电子信箱)1097266624@qq.com。

的差异有统计学意义。

1.2 统计学处理

采用Excel 2019软件统计组方中药的功效、药性、药味、归经及分布。使用IBM SPSS Statistics Subscription 19.0软件并使用组间连接聚类法,对高频中药进行聚类分析,距离测量采用Pearson相关性分析,绘制树状图。采用IBM SPSS Modeler Subscription 15.0软件以关联规则分析(Apriori算法)对高频中药进行处理,参数设置为支持度 $\geq 10\%$ 、置信度 $\geq 80\%$,挖掘核心药材组合。

2 结果

2.1 文献概况

共检索到相关文献3 452篇,阅读后排除内容重复及动物实验、综述、机制研究、个案报道、明显无关研究后初步纳入292篇。阅读全文进一步筛选,最终纳入112篇,以2018年及2014年发表较多,各10篇(8.93%)。所有研究均在国内进行,其中广东省最多(17篇,15.18%),其次是河南省(10篇,8.93%)。

2.2 涉及癌种

112篇文献共涉及患者9 391例。各文献纳入患者数介于15~430例之间,平均42例。患者的原发病涉及22种癌症类型,以肺癌、肠癌、胃癌、乳腺癌为主。其中11篇未提及癌症类型。

2.3 联用化疗药物

112篇文献中有71篇文献给出了具体化疗方案,其中以紫杉类(紫杉醇、多西他赛)联合铂类(顺铂、奥沙利铂)化疗方案居多,其次为嘧啶类(5-氟尿嘧啶、替吉奥、卡培他滨、吉西他滨)联合铂类,此外还有环磷酰胺联合阿霉素、长春瑞滨联合铂类等方案。

2.4 单药使用情况

112篇文献涉及中药方剂106首,其中,经典方剂16首,其余均为自拟方,八珍汤、当归补血汤出现频次较高(均3次),其次是补中益气汤、十全大补汤(均2次)。组方中药1 440味,用药频次1 171次。单药使用频次(取 ≥ 19 次者)及用量见表1(药典指2020年版《中国药典(一部)》);功效分布见表2,出现频次最高的为补虚(共46味药);药性药味分布见表3,出现频次最高的为温性(含微温),药味为甘味;归经分布见表4,出现频次较高的为脾经、肝经、肾经、肺经(合计76.22%)。

2.5 聚类分析

对使用频次排名前20的中药进行聚类分析(因山药纳入后分析结果难以描述,故最终未纳入)。结果类间距为16时结合临床实际可聚为4类。第一类含女贞子、菟丝子、枸杞子、补骨脂、淫羊藿、黄精、鸡血藤、熟地;第二类含人参、大枣、白芍、阿胶、陈皮;第三类含黄芪、当归;第四类含白术、茯苓、炙甘草、党参。详见图1。

表1 单药使用频次及用量($n = 1 171$)

序号	中药	频次	占比(%)	用量(g)		
				范围	均值	药典
1	黄芪	85	7.26	10~60	29.56	9~30
2	白术	64	5.47	9~30	13.51	6~12
3	当归	59	5.04	2~20	12.07	6~12
4	炙甘草	55	4.70	5~15	8.06	2~10
5	党参	48	4.10	6~100	21.63	9~30
6	茯苓	48	4.10	8~30	14.03	10~15
7	鸡血藤	45	3.84	10~100	25.71	9~15
8	枸杞子	44	3.76	10~50	16.48	6~12
9	熟地	40	3.42	10~100	20.36	9~15
10	女贞子	37	3.16	10~40	17.93	6~12
11	阿胶	30	2.56	5~30	13.21	3~9
12	陈皮	30	2.56	6~25	10.63	3~10
13	菟丝子	27	2.31	10~50	17.25	6~12
14	白芍	24	2.05	8~60	16.21	6~15
15	补骨脂	24	2.05	9~30	14.78	6~10
16	黄精	24	2.05	10~50	20.40	9~15
17	淫羊藿	23	1.96	10~30	16.25	6~10
18	人参	21	1.79	10~30	15.33	3~9
19	大枣	19	1.62	6~30	14.47	6~15
20	山药	19	1.62	15~100	28.38	15~30

表2 不同功效中药使用频次分布($n = 1 171$)

序号	功效	频次	构成比(%)	序号	功效	频次	构成比(%)
1	补虚	763	65.16	9	解表	19	1.62
2	活血化痰	95	8.11	10	化湿	18	1.54
3	利水渗湿	69	5.89	11	温里	12	1.02
4	理气	44	3.76	12	止血	9	0.77
5	清热	41	3.50	13	安神	8	0.68
6	消食	31	2.65	14	平肝熄风	5	0.43
7	化痰止咳平喘	26	2.22	15	杀虫止痒	3	0.26
8	收涩	25	2.13	16	祛风湿	3	0.26

表3 不同性味中药使用频次分布

序号	药性($n = 1 171$)			药味($n = 1 813$)		
	类别	频次	构成比(%)	类别	频次	构成比(%)
1	温、微温	593	50.64	甘	914	50.41
2	平	359	30.66	苦	413	22.78
3	寒、微寒	142	12.13	辛	302	16.66
4	凉	61	5.21	酸	74	4.08
5	热、大热	16	1.37	淡	59	3.25
6				咸	51	2.81

表4 不同归经中药使用频次分布 (n = 3 041)

Tab. 4 Distribution of usage frequency of TCM with different returning meridians (n = 3 041)

序号	归经	频次	构成比(%)	序号	归经	频次	构成比(%)
1	脾	725	23.84	7	胆	39	1.28
2	肝	552	18.15	8	大肠	22	0.72
3	肾	542	17.82	9	膀胱	19	0.62
4	肺	499	16.41	10	心包	14	0.46
5	心	331	10.88	11	小肠	9	0.30
6	胃	283	9.31	12	三焦	6	0.20

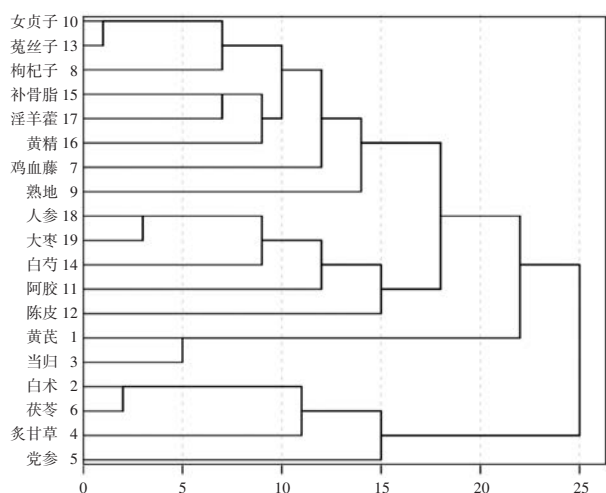


图1 聚类分析树状图

Fig. 1 Tree diagram of cluster analysis

2.6 关联性分析

关联性分析后得规则446条。详见表5、表6、图2。

3 讨论

3.1 核心药物

中医认为,化疗药物属“药毒”,可耗伤人体正气,致气血失调、脾胃不适、肝肾俱伤,进而影响骨髓^[2]。上述方药功效以气血双补、益气健脾为主,均切合骨髓抑制的基本病机^[3],具有促进造血、增强免疫的作用^[4-8]。

本研究中组方中药以补虚类为主,使用频次较高的有黄芪、白术、当归、炙甘草、党参等。补虚类饮片大多为药食同源品种,过量服及久服亦存在安全隐患,需严格掌控其用药剂量与疗程。孙小霞等^[9]梳理了1984年至2015年间文献报道的补虚类中药饮片的安全问题,其中人参ADR例数位居第2。阿胶ADR包括恶心、呕吐、疲倦乏力、腰膝酸软等^[10]。《儒门事亲》曰:“凡药皆毒也,非止大毒、小毒谓之毒,虽甘草苦参,不可不谓之毒,久服必有偏盛。气增之久,夭之由也”。^[11]因此,即使药食同源的饮片,体虚的肿瘤患者也不应过量服或久服。

3.2 药物属性

本研究所用中药以性温(含微温)、味甘者为主,

表5 常用药对关联性规则(%)

Tab. 5 Association rules of commonly used drug pairs (%)

序号	前项后项	支持度	置信度
1	黄芪→白术	57.84	81.36
2	黄芪→当归	53.92	98.18
3	白术→茯苓	45.10	86.96
4	黄芪→茯苓	45.10	80.43
5	黄芪→鸡血藤	43.14	93.18
6	黄芪→枸杞子	42.16	93.02
7	黄芪→熟地	36.27	89.19
8	黄芪→女贞子	36.27	81.08
9	黄芪→阿胶	29.41	93.33
10	当归→阿胶	29.41	83.33
11	黄芪→菟丝子	26.47	88.89
12	黄芪→补骨脂	23.53	91.67
13	黄芪→黄精	23.53	87.50
14	黄芪→淫羊藿	22.55	86.96
15	黄芪→白芍	21.57	90.91
16	黄芪→太子参	15.69	81.25
17	枸杞子→山茱萸	14.71	80.00
18	黄芪→山茱萸	14.71	80.00
19	黄芪→何首乌	13.73	92.86
20	当归→鹿角胶	10.78	81.82

表6 常用三味药关联性规则(%)

Tab. 6 Association rules of three commonly used drugs (%)

序号	前项后项	支持度	置信度
1	白术→茯苓+黄芪	36.27	83.78
2	当归→熟地+黄芪	32.35	84.85
3	黄芪→当归+白术	30.39	100.00
4	白术→茯苓+炙甘草	29.41	93.33
5	黄芪→鸡血藤+当归	28.43	100.00
6	黄芪→枸杞子+当归	28.43	100.00
7	黄芪→熟地+当归	27.45	100.00
8	当归→阿胶+黄芪	27.45	89.29
9	黄芪→炙甘草+当归	26.47	100.00
10	黄芪→鸡血藤+白术	26.47	96.30
11	黄芪→枸杞子+白术	26.47	96.30
12	黄芪→阿胶+当归	24.51	100.00
13	黄芪→鸡血藤+枸杞子	23.53	100.00
14	白术→党参+茯苓	23.53	95.83
15	黄芪→女贞子+枸杞子	23.53	91.67
16	黄芪→女贞子+白术	23.53	91.67
17	黄芪→党参+当归	22.55	100.00
18	黄芪→熟地+白术	22.55	95.65
19	当归→熟地+白术	22.55	82.61
20	鸡血藤→补骨脂+黄芪	21.57	81.82

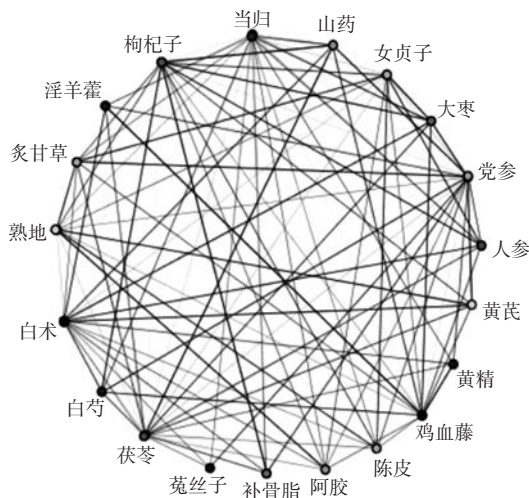


图2 组方中药关联图

Fig. 2 Association diagram of TCM in the formulas

具有温里散寒、调和阴阳的作用,对虚寒证有较好补益效果;归经以脾、肝、肾、肺经为主,这与补气血常见脏腑辨证大致相符。化疗后患者多以“虚者补之”为治则。中药药性、归经不同而功效互有差异,故临床须依据气血、阴阳虚损的证候不同而辨证施治,区分其使用禁忌及注意。因补益类中药多滋腻壅滞,易碍气助湿,脾虚湿阻及气滞食少者应慎用,以免耗伤脾胃;补阴药多具有一定滋腻性,化疗后患者脾胃功能差、痰湿内阻及腹满便溏者应慎用;补阳药补肾时易助火伤阴,尤其化疗后阴虚火旺者不宜使用。

3.3 药物配伍

本研究通过聚类分析得到4组聚类方,第一类为女贞子、菟丝子等,方中注重温补肾阳、滋养肾阴,为使肾之阴阳恢复平衡,主张阴中求阳、阳中求阴,让骨髓得养。第二类为人参、大枣等,补气健脾、滋生脉源,中焦得健,且能扶正祛邪,以防邪气内传。阿胶为补血要药,与白芍配伍可助养阴补血之功,攻邪而不伤正,同时佐以陈皮可健脾和胃降逆,以达“阴阳贵乎平、治病必求本”的理念。第三类为黄芪、当归,为补气生血的代表方剂当归补血汤。方中重用黄芪与当归配伍,可使阳生而阴长,气旺而血生,故临床广泛应用于缓解骨髓抑制的治疗^[12]。第四类为白术、茯苓等。组成的补气方剂四君子汤擅长益气健脾^[13]。关联性分析得出配伍组合频次较高的药对为“黄芪-白术”“黄芪-当归”“白术-茯苓”,分别为补气、补血及健脾益气、利水渗湿佳品。

3.4 药物用量

本研究中防治化疗后骨髓抑制使用频次排名前20味中药中,14味用量均超出2020年版《中国药典(一部)》范围,如党参、鸡血藤、熟地、山药等最大剂量达100 g。中

药疗效与剂量密切相关,如以125 g黄芪治疗各种气血不足之虚证^[14],过量服用黄芪可能引起失眠、黄疸、高血压、过敏等ADR;白术可引起人体神经、消化、循环等系统的ADR;枸杞子过量,可能引起皮疹、鼻出血及肝功能异常等;淫羊藿可引起头晕、呕吐、口燥、口渴、流鼻血等症状^[9]。因此,服用补虚药时也应重视用量及疗程。

3.5 小结

本研究中通过数据挖掘技术,揭示了化疗后骨髓抑制的防治方药具有气血双补、脾肾同治的特点,药物以补虚药为主,性味归经以温(含微温)性,甘味,脾、肝、肾、肺经为主,药对以补气健脾、益气养血相互配伍为主,为临床指导用药提供了一定参考。

参考文献

- [1] 苗耀东,李英红,沈浩玥,等. 恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制的中医药研究进展[J]. 吉林中医药,2019,39(2):273-277.
- [2] 方金燕,张存海,陈飞翔,等. 补白颗粒治疗肿瘤化疗后白细胞减少症临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2012,22(4):284-285.
- [3] 祝微,王文娟,周杰,等. 中医药防治肿瘤化疗后骨髓抑制的用药规律分析[J]. 环球中医药,2020,13(1):40-47.
- [4] 黄茜,祝彼得. 八珍汤临床应用及实验研究进展[J]. 检验医学与临床,2011,8(19):2377-2379.
- [5] 马艳春,胡建辉,段莹,等. 当归补血汤研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(2):10-13.
- [6] 李冀,尹柏坤,邓夏焯,等. 补中益气汤实验研究及临床应用进展[J]. 辽宁中医药大学报,2021,23(8):6-10.
- [7] 储真真. 十全大补汤在肿瘤治疗中的研究和应用[J]. 国外医学(中医中药分册),2002,24(3):156-160.
- [8] 杨菊,范治国. 中药对机体免疫功能的调节作用[J]. 中国药业,2021,30(22):125-127.
- [9] 孙小霞,张冰,张晓朦. 补虚类中药饮片安全问题分析与用药警戒思考[J]. 中华中医药杂志,2016,31(8):3183-3190.
- [10] 易艳,赵雍,李春英,等. 动物类中药的临床前安全性研究思路和方法[J]. 中国中药杂志,2018,43(23):4735-4740.
- [11] 金·张从正. 儒门事亲[M]. 王雅丽,校注. 北京:中国医药科技出版社,2011:50.
- [12] 丁香,王丽帆,刘志强,等. 当归补血汤干预 NRF2-Notch 信号调控辐射旁效应“毒损髓络”的机制研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(5):1042-1045.
- [13] HSU HY, YANG JJ, LIAN SL, et al. Recovery of the hematopoietic system by Si - Jun - Zi - Tang in whole body irradiated mice [J]. J Ethnopharmacol, 1996, 54(2-3):69-75.
- [14] 陈云志,刘俊. 中医不传之秘在于量[M]. 北京:人民军医出版社,2013:133-134.

(收稿日期:2022-08-22;修回日期:2023-05-23)