

• 论 著 •

基于数据挖掘分析古方治疗乳腺癌的用药规律*

崔 闯, 朱为康[△], 李心怡, 郭 鹏, 陆俊骏, 陈皖晴, 武 悦, 徐 静, 毛俊华

(上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

[摘要] **目的** 应用统计学与数据挖掘的方法, 探讨古方治疗乳腺癌的用药规律, 以便为当前临床实践提供一定参考。**方法** 采用计算机检索中国方剂数据库、中国知网、维普数据库、万方数据库及手工查阅古籍的方法, 将自晋代到唐代明确提出治疗乳岩的 29 首古方纳入分析, 应用 Microsoft Excel 2021、SPSS Statistic 24.0、SPSS Modeler 18.0 软件进行频数、聚类及关联分析。**结果** 纳入分析的 29 首中药古方总用药频次为 191 次, 古方涉及中药共 93 味。古方中最常用的中药类别为补虚药、清热药、解表药, 甘草、大黄、防风等 24 味中药是高频药物, 使用频次占有涉及药味的 54.97%, 药性以寒居多, 药味以甘、苦为主, 归经以脾、心、肺三经为主。高频药物聚类分析结果形成 3 个新方, 关联规则分析, 支持度 $\geq 10.00\%$, 得出常见核心用药组合 13 个, 关联规则 14 条。**结论** 古方在乳腺癌的治疗上以益气养血、疏肝解郁、清热解毒等法则为主。

[关键词] 乳腺癌; 中药; 方剂; 数据挖掘; 用药规律

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.14.002

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1009-5519(2024)14-2344-05

文献标识码: A

Analysis the medication rules of ancient prescriptions for
breast cancer based on data mining*

CUI Chuang, ZHU Weikang[△], LI Xinyi, GUO Peng, LU Junjun, CHEN Wanqing,

WU Yue, XU Jing, MAO Junhua

(Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine,

Shanghai 200071, China)

[Abstract] **Objective** To explore the medication rules of ancient prescriptions in the treatment of breast cancer by using the methods of statistics and data mining, so as to provide some reference for the current clinical practice. **Methods** A total of prescriptions for the treatment of mastitis from Jin Dynasty to Tang Dynasty were included in the analysis by computer retrieval of Chinese prescription database, China National Knowledge Infrastructure, VIP database, Wanfang database and manual review of ancient books. Microsoft Excel 2021, SPSS Statistic 24.0 and SPSS Modeler 18.0 were used for frequency, clustering and correlation analysis. **Results** A total of 29 ancient prescriptions of traditional Chinese medicine were included in the analysis. The total frequency of drug use was 191 times, and the ancient prescriptions involved 93 flavors of traditional Chinese medicine. The most commonly used traditional Chinese medicine categories in the ancient prescriptions are tonic drugs, heat-clearing drugs, and exterior-relieving drugs. 24 traditional Chinese medicines such as licorice, rhubarb, and wind-proof are high-frequency drugs, accounting for 54.97% of all involved flavors. The medicinal properties are mostly cold, the flavors are mainly sweet and bitter, and the meridians are mainly spleen, heart, and lung. The results of cluster analysis of high-frequency drugs formed three new prescriptions, association rule analysis, support $\geq 10\%$, and 13 common core drug combinations and 14 association rules were obtained. **Conclusion** In the treatment of breast cancer, the ancient prescriptions are mainly based on the principles of replenishing qi and nourishing blood, soothing liver and relieving depression, clearing heat and detoxifying.

[Key words] Breast cancer; Traditional Chinese medicine; Prescriptions; Data mining; Medication rule

* 基金项目: 上海市科学技术委员会医学创新研究专题项目(20Y21902600); 上海医学创新发展基金会中医药科技发展项目(WL-LXBB-2021002K; WL-HBMS-2022008K)。

作者简介: 崔闯(1993—), 硕士研究生, 医师, 主要从事中医药防治乳腺癌的基础与临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: meccnu@163.com。

乳腺癌是我国女性发病率很高的恶性肿瘤,是对女性群体生命健康威胁最大的疾病之一,而在世界范围内,已是继肺癌又一大全球发病率很高的癌症^[1-2]。根据临床表现和古代医籍的描述,“乳石痈”“乳岩”“妬乳”等病征与乳腺癌的表现最为相近。目前,中医药在乳腺癌的临床治疗中发挥了较为重要的作用。中医应用中药的方法治疗乳腺癌,可以增强身体的抗癌能力,减少其他治疗所产生的不良反应,达到扶正去邪的目的,从而改善患者的生活质量。历代的中医药古籍中不乏关于乳腺癌病因病机及治疗方法的论述,归纳整理古代医家对这一疾病的相关研究,有助于指导当今的临床实践。本研究通过利用计算机检索古籍数据库及手工查阅古籍的方法,归纳整理了有关乳腺癌治疗方法的相关方药条文,并借助统计学和数据挖掘技术方法,深入发掘古方中蕴含的用药规律,为当今中医药治疗乳腺癌的策略及进一步机制研究提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 方药选择标准 检索查阅晋代到唐代的中医药古籍,收集整理其中明确记载治疗“乳石痈”“乳岩”“妬乳”的完整方药。

1.1.2 整理标准 以方剂的具体用药为准,重复方按一个方处理,对于用药相同方名不同的方剂,按重复方处理,如果是基本方加减用药,则按新方处理。

1.1.3 规范资料 由于古籍中对药材的药名及性味归经等缺乏规范,本次纳入的古方药材中存在药名不统一、性味归经不一致等现象,进行统计分析前必须对方中出现的中药进行规范处理。将各处方中出现的中药名称依据《中药学》^[3]教材、《中药大辞典》^[4]、《中华人民共和国药典·一部》^[5]依次进行规范处理。

1.2 建立数据库 应用 Microsoft Excel 2021 建立数据库,将所涉及的古方药物组成、药物种类、性味归经等录入数据库。

1.3 统计学处理 运用 Microsoft Excel 2021 对数据库中古方的单位药使用频次、药物种类、性味归经等进行统计分析。运用 SPSS Statistic 24.0 统计软件进行古方聚类分析。运用 SPSS Modeler 18.0 数据挖掘软件创建 Apriori 模型进行关联规则分析。根据方剂的数量、经验判断和不同参数提取出数据的预读,设定支持度、置信度等相关参数。

2 结 果

通过检索与筛选,最终确定乳腺癌相关古方 29 首,对其进行整理后,建立乳腺癌治疗的中药古方数据库。纳入分析的 29 首中药古方总用药频次为 191 次,古方涉及中药共 93 味。

2.1 中药类别分析 古方涉及的 93 味中药分属

18 个类别。其中出现频次:补虚药 34 次,占 17.80%;清热药 32 次,占 16.75%;解表药 29 次,占 15.18%;祛风湿药 17 次,占 8.90%;泻下药 13 次,占 6.81%;活血化瘀药 12 次,占 6.28%;温里药 12 次,占 6.28%;利水渗湿药 9 次,占 4.71%;化痰止咳平喘药 6 次,占 3.14%;其他 27 次,占 14.14%。见表 1。

表 1 中药类别频次表(频次≥6,总频次=191)

中药类别	频次(次)	所占百分比(%)
补虚药	34	17.80
清热药	32	16.75
解表药	29	15.18
祛风湿药	17	8.90
泻下药	13	6.81
活血化瘀药	12	6.28
温里药	12	6.28
利水渗湿药	9	4.71
化痰止咳平喘药	6	3.14
其他	27	14.14

2.2 高频药物分析 古方涉及 93 味中药,出现频次为 191 次。运用 Microsoft Excel 2021 进行频率分析,93 味中药中,最少出现 1 次,最多出现 9 次。其中 1 味为 9 次,1 味为 8 次,2 味为 7 次,3 味为 6 次,2 味为 5 次,1 味为 4 次,14 味为 3 次,其余为 2 次以下。共有 24 味中药出现频次在 3 次以上,占有涉及药味的 54.97%。见表 2。

表 2 高频药物频次表(频次≥3 次,总频次=191 次)

中药	频次(次)	所占百分比(%)	中药	频次(次)	所占百分比(%)
甘草	9	4.71	白芷	3	1.57
大黄	8	4.19	柏子仁	3	1.57
防风	7	3.66	当归	3	1.57
桂心	7	3.66	地黄	3	1.57
人参	6	3.14	防己	3	1.57
芍药	6	3.14	茯苓	3	1.57
升麻	6	3.14	黄连	3	1.57
黄芩	5	2.62	连翘	3	1.57
细辛	5	2.62	羌活	3	1.57
黄芪	4	2.09	射干	3	1.57
白薇	3	1.57	通草	3	1.57
白术	3	1.57	乌头	3	1.57

2.3 高频药物性味归经分布 对高频的 24 味中药的四气五味及归经进行分析,发现药性以寒居多,药味以甘、苦为主,归经以脾、心、肺三经为主。见表 3。

2.4 聚类分析结果 对频次排列前 24 味中药运用 SPSS Statistic 24.0 中的 Ward 联结聚类算法进行系

统聚类分析,进行核心药物的分析和提取,由聚类分析的结果提取到核心药物组,得到 3 个新方。见图 1、表 4。

表 3 高频药物性味归经表(频次≥1)			
性味	频次	归经	频次
寒	11	脾	13
温	8	心	12
平	3	肺	12
热	2	肝	8
甘	12	肾	8
苦	12	胃	8
辛	8	大肠	6
淡	2	膀胱	3
		胆	2
		小肠	2
		心包	1

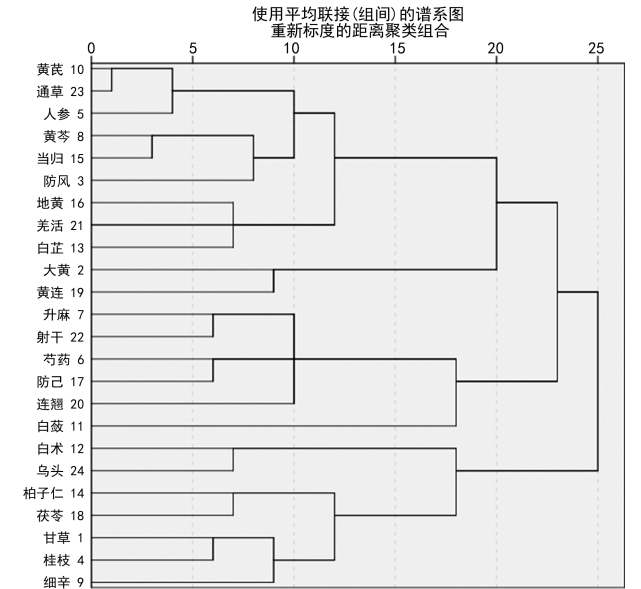


图 1 药物聚类分析树状图

表 4 基于系统聚类的古方高频药物新方组合		
分类	药味	新方组合
I	11	黄芪、通草、人参、黄芩、当归、防风、地黄、羌活、白芷、大黄、黄连
II	6	升麻、射干、芍药、防己、连翘、白薇
III	7	白术、乌头、柏子仁、茯苓、甘草、桂枝、细辛

2.5 高频药物关联度分析 运用 SPSS Modeler 18.0 建立节点图,网络分析结果中,强链接中药组合的网络线条粗细与关联频数成正比,关联数越大,网络线条越粗。见图 2。

2.6 关联规则分析 运用 SPSS Modeler 18.0 数据挖掘软件建立 Apriori 关联模型,最低支持度为 10.00%,最小置信度为 80.00%。经过关联规则分析,得到治疗

乳腺癌古方的常见核心用药组合 13 个,药物关联规则 14 条。见表 5、6。

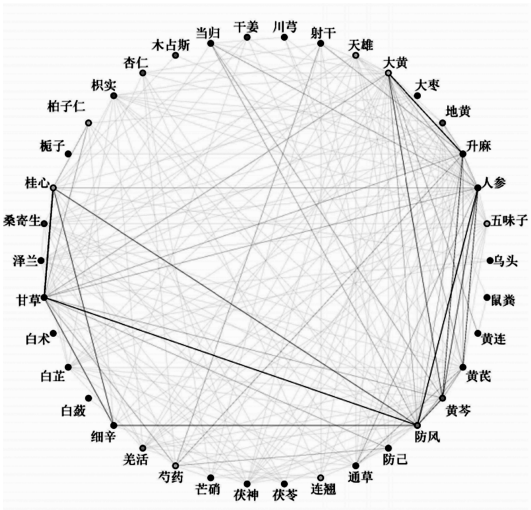


图 2 药物关联度分析网络图(置信度≥80.00%)

表 5 高频药物核心组合分析(支持度个数≥4, 置信度≥80.00%)		
编号	核心药物组合	频次
1	甘草、桂心	6
2	防风、甘草	5
3	防风、人参	5
4	大黄、升麻	5
5	防风、桂心	4
6	防风、细辛	4
7	甘草、细辛	4
8	桂心、细辛	4
9	防风、黄芩	4
10	黄芩、人参	4
11	大黄、黄芩	4
12	黄芪、人参	4
13	黄芩、升麻	4

表 6 用药规则分析(建立 Apriori 关联模型,支持度 ≥10.00%,置信度 ≥80.00%)				
编号	药物模式(后项→前项)	实例 (n)	支持度 (%)	置信度 (%)
1	甘草→桂心	7	24.14	85.71
2	大黄→升麻	6	20.69	83.33
3	防风→人参	6	20.69	83.33
4	桂心→细辛	5	17.24	80.00
5	甘草→细辛	5	17.24	80.00
6	防风→细辛	5	17.24	80.00
7	升麻→黄芩	5	17.24	80.00
8	大黄→黄芩	5	17.24	80.00
9	人参→黄芩	5	17.24	80.00

续表 6 用药规则分析(建立 Apriori 关联模型,支持度 ≥10.00%,置信度 ≥80.00%)

编号	药物模式(后项→前项)	实例 (n)	支持度百分比 (%)	置信度百分比 (%)
10	防风→黄芩	5	17.24	80.00
11	细辛→甘草、防风	5	17.24	80.00
12	桂心→甘草、防风	5	17.24	80.00
13	黄芩→升麻、大黄	5	17.24	80.00
14	黄芩→人参、防风	5	17.24	80.00

3 讨 论

本研究对 29 首古方进行了统计学和数据挖掘分析,以方测证,推测出古人认为乳腺癌与正气亏虚,虚而致癌;思虑伤脾,脾运化失职则痰浊内生,肝脾两伤,痰瘀互结于乳房而发病及气郁血瘀,瘀结于乳中而发病。

3.1 正气不足,气血两虚是乳腺癌的基本病机 根据统计分析和数据挖掘,古方涉及的中药出现频次最多的为补虚药,关联规则分析也得出补虚药甘草和温里药桂心是出现频次最高的核心用药组合。高频药物中甘草甘温补中益气,黄芪甘温益气健脾,人参甘温微苦大补元气。古代医家普遍认为乳腺癌的病因病机中正气亏虚为主要矛盾,乳腺癌的基本病机是正气亏虚,虚而致癌,因癌而致虚,虚实夹杂,以虚为本,所以治疗应以扶正补虚为基本原则,提高机体的抗病能力,使得正气充足以抵御邪气,促进患者的康复。

现代医家提出了扶正祛邪的治癌理论,并取得了丰富的研究成果。正气化邪在肿瘤免疫抑制微环境的形成过程中发挥重要作用^[6-7]。其中,扶正主要通过补益人体正气,增强正向免疫细胞活性及浸润状态,提高机体抗肿瘤免疫。现代研究也证实了部分补虚类中药的抗肿瘤作用。研究发现,提取自甘草的甘草甜素具有显著的抗肿瘤作用^[8],其作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡和自噬、抑制肿瘤细胞的转移和增殖、阻滞细胞周期、参与机体免疫调节、抗血管生成等^[9]。黄芪甲苷作为黄芪的主要成分,被证实可通过抑制 Rac1/MAPK 通路抑制乳腺癌细胞侵袭转移^[10]。此外,人参中的有效活性成分人参皂苷类具有直接抑制肿瘤细胞增殖的作用^[11],还能通过降低炎症因子水平,调节免疫微环境^[12]。

3.2 肝脾功能失调是乳腺癌的重要病机 历代医学专家认为情志不畅是乳腺癌主要致病因素。陈自明《妇人大全良方》中将乳腺癌的病因归属为“肝脾郁怒,气血亏损”。郁怒伤肝,肝失条达,气机不畅,气郁则瘀,淤积于乳房中而发病。肝气郁结所致乳腺癌的治法多遵循疏肝理气,行气解郁,方选归脾汤、逍遥散等,此类方均重解肝郁,最终达到调和肝脾的疗效。

除肝气郁结是乳腺癌发病的关键病机外,脾失运化、冲任失调亦可导致乳腺癌的发生^[13]。由于现代人生活方式的改变,脾胃多易受损伤,究其原因主要是饮食多嗜食肥甘、咸味、太过辛辣刺激之物,脾胃运化失司则生湿酿痰,以致痰浊凝滞,经络不通,气血不行,气滞、血瘀、痰凝等结聚于乳络而成乳岩^[14]。乳腺癌术后患者多见口苦、咽干、眩晕、潮热汗出、寒热往来、胁肋部不适、心烦、抑郁等症状^[15],根据伤寒六经辨证,大多可辨为少阳病,根据中医理论,乳腺癌致病的主要原因之一就是少阳枢机不畅,肝郁乘脾并化生火热毒邪,继而化为癌肿,因此和解少阳,疏肝健脾是治疗乳腺癌的主要治则,运用和解少阳之主方小柴胡汤治疗乳腺癌也是中医同行的共识^[16-18]。

统计结果表明,古方中善用活血化瘀药如丹参、川芎,具有养血活血,散结止痛消肿的作用。血瘀必予消散,以免瘀血阻滞于乳房。牛黄、蒺藜平肝熄风,疏肝解郁。疏肝健脾与健脾益气相结合,能够疏利气机使邪气不得再积聚的同时扶助正气,提高抵抗邪气的能力,增强患者免疫能力,减轻患者放、化疗不良反应,以提高患者的生存率和生活质量,达到最终治疗的目的。

3.3 阴毒蓄久化热是乳腺癌发病的重要因素 对古方统计分析发现,晋朝至唐朝的古方中清热解毒药也占据了重要的位置。清热类药在古方中出现的频次仅次于补虚药,位居第二位。高频药物的药性以寒为主,药味则以苦和甘居多。系统聚类分析得出的新方Ⅰ、Ⅱ也主要由清热解毒类中药组成。其中较高频次使用的药物有黄芩、白蔹、黄连、连翘。黄芩,味苦,性寒,归肺、胆、脾、胃、大肠、小肠经,其功效清热燥湿,泻火解毒,止血,安胎,尤长于清中上焦湿热,善清泄肠热而燥湿,通降肠浊而消痞;黄连,苦,平,归脾、肺、小肠、胆、大肠经,长于清中焦湿热;连翘,苦,平,归心、肝、胆经,功效清热解毒,疏散风热,散结消肿。

中药理论中,热毒是肿瘤发生、发展的重要原因之一^[19],阴毒蓄久化热导致乳腺癌,表现出破溃渗出大量污脓臭水,久久不易收敛。癌毒学说是现代中医在实践中提出的新兴理论^[20],也是目前中医肿瘤界中具有代表性的学说。在辨证论治的基础上,以清热解毒作为恶性肿瘤的主要治法,在临床上已经取得了较好的疗效,相关基础研究也取得了一定进展。有研究结果显示,清热解毒中药及其提取物可通过多种细胞或分子机制^[21],如诱导癌细胞凋亡、分化^[22]与抗血管生成^[23]等作用抑制肿瘤细胞增殖、调节和增强机体的免疫能力,以达到抗肿瘤的目的。

数据挖掘技术可用于分析古代中医治疗乳腺癌的用药规律,挖掘的结果值得临床借鉴。历代医家均认为乳腺癌总属本虚标实之证,因虚致实,虚实相兼,

这与当今对乳腺癌的认识是一致的。与其他大部分恶性肿瘤相同,正气不足,气血两虚是乳腺癌的基本病机,肝脾功能失常,情志失调也是乳腺癌发病的重要病机,另外,阴毒蓄久化热是乳腺癌发病的重要因素。统计和数据挖掘结果也基本能反映古方治疗乳岩的用药规律,即在乳腺癌的治疗上应采取益气养血、疏肝解郁、清热解毒等法则。用数据挖掘的方法研究古籍古方,有助于医生更好地继承和发展中医药文化,也为现代临床及科研提供了一定的理论依据。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.

[2] GIAQUINTO A N, SUNG H, MILLER K D, et al. Breast cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(6): 524-541.

[3] 高学敏, 钟赣生. 中药学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 470-480.

[4] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2014: 1-3545.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1460-1468.

[6] 王郅宜, 高磊, 胡少朴, 等. 从正邪理论探讨肿瘤免疫微环境及中医辨治思路[J]. 现代中医临床, 2023, 30(6): 71-75.

[7] 刘燕, 吴耀松, 刘俊, 等. 从正邪转化探讨肿瘤病机与治疗[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(2): 183-187.

[8] JAIN R, HUSSEIN M A, PIERCE S, et al. Oncopreventive and oncotherapeutic potential of licorice triterpenoid compound glycyrrhizin and its derivatives: molecular insights[J]. Pharmacol Res, 2022, 178: 106138.

[9] TAN J Y, ZHAO F, DENG S X, et al. Glycyrrhizin affects monocyte migration and apoptosis by blocking HMGB1 signaling [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4): 5970-5975.

[10] JIANG K, LU Q, LI Q, et al. Astragaloside IV inhibits breast cancer cell invasion by suppressing Vav3 mediated Rac1/MAPK signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42: 195-202.

[11] LI J W, LI F F, JIN D. Ginsenosides are prom-

ising medicine for tumor and inflammation: a review[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(4): 883-908.

[12] FENG Y T, MA F, WU E J, et al. Ginsenosides: allies of gastrointestinal tumor immunotherapy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 922029.

[13] 李俊峰, 杨小蓓, 窦建卫. 从《医宗金鉴》乳腺癌方药论乳腺癌病因病机及治法[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1783-1785.

[14] 黄建生, 黄宏. 乳腺癌中医病因病机浅析[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2154-2156.

[15] 朱为康, 李雁, 陈旻, 等. 凉血疏肝方治疗雌激素受体阳性乳腺癌术后患者的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(6): 903-906.

[16] 杨鹭, 王中奇. 王中奇运用小柴胡汤加减治疗乳腺癌医案 2 则[J]. 中医文献杂志, 2019, 37(5): 34-35.

[17] 杨燕青, 张兆洲, 李琦. 李琦教授运用小柴胡汤合方辨治肿瘤[J]. 吉林中医药, 2018, 38(8): 893-896.

[18] 李艳华, 叶蜀晖, 陈宇丽, 等. 小柴胡汤在肝郁脾虚型乳腺癌中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(12): 88-89.

[19] 程海波, 王俊壹, 李柳. 癌毒病机分类及其在肿瘤临床治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 119-122.

[20] 高宇, 马云飞, 陈宇晗, 等. 基于癌毒学说论治肿瘤经验[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(12): 42-45.

[21] 周莎, 荆志伟, 罗秋月, 等. 基于药物归经理论简析清热药在肿瘤治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2020, 61(21): 1876-1881.

[22] ZHANG Y L, LIANG Y E, HE C W. Anticancer activities and mechanisms of heat-clearing and detoxicating Traditional Chinese Herbal Medicine[J]. Chin Med, 2017, 12: 20.

[23] TU X, DENG Y P, CHEN J, et al. Screening study on the anti-angiogenic effects of Traditional Chinese Medicine-Part I: heat-clearing and detoxicating TCM[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 280-287.

(收稿日期: 2023-12-26 修回日期: 2024-04-21)