

基于数据挖掘的中医药治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期的临床用药规律研究[△]

安娜^{1*}, 张古英^{1#}, 赵宜乐¹, 刘艳辉¹, 梁玉丽² (1. 河北省儿童医院药学部, 河北 石家庄 050031; 2. 河北省儿童医院血液科, 河北 石家庄 050031)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1250-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.023

摘要 目的: 挖掘中医药治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期的用药规律。方法: 检索中国知网、万方医学网和维普数据库中建库至2020年12月关于中医药治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期的相关文献, 采用Excel 2019、SPSS Modeler 18.0及SPSS Statistics 24.0软件, 对方剂中的中药使用频次数、性味归经进行统计分析, 并进行关联规则分析、聚类分析和因子分析。结果: 共筛选出方剂131首, 中药239味, 药味以苦味、甘味为主, 药性多为寒性、温性, 药物归经以归肝经为主, 其次为归脾经、肾经; 以补虚药、清热解毒药及活血止血药居多。共得出关联规则19个, 聚类分析可聚为6类, 因子分析共提取8个公因子。结论: 急性白血病化疗后骨髓抑制期以益气健脾、滋阴补血为主要治法, 注重扶持正气。

关键词 急性白血病; 骨髓抑制期; 数据挖掘; 用药规律

Clinical Medication Rule of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Bone Marrow Suppression Stage After Chemotherapy in Acute Leukemia Based on Data Mining[△]

AN Na¹, ZHANG Guying¹, ZHAO Yile¹, LIU Yanhui¹, LIANG Yuli² (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Hebei Province, Hebei Shijiazhuang 050031, China; 2. Dept. of Hematology, Children's Hospital of Hebei Province, Hebei Shijiazhuang 050031, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the medication rule of traditional Chinese medicine in the treatment of bone marrow suppression stage after chemotherapy in acute leukemia. **METHODS:** CNKI, Wanfang database and VIP database were retrieved to collect the literature of traditional Chinese medicine in the treatment of bone marrow suppression stage after chemotherapy in acute leukemia from the establishment of the database to Dec. 2020. With the help of Excel 2019, SPSS Modeler 18.0 and SPSS Statistics 24.0 software, frequency analysis, flavor and meridian tropism, cluster analysis and factor analysis were statistically performed, and association rule analysis, cluster analysis and factor analysis were carried out. **RESULTS:** A total of 131 prescriptions were screened out, including 239 kinds of traditional Chinese medicine, the main drug taste were Ku and Gan, and the main characteristics were Han and Wen. The main channel tropisms were liver followed by spleen and kidney. Tonic drugs, heat-clearing and detoxifying drugs and blood-activating hemostatic drugs were mostly used. A total of 19 association rules were obtained, cluster analysis can be grouped into 6 categories, and 8 common factors were extracted by factor analysis. **CONCLUSIONS:** During the bone marrow suppression stage after chemotherapy in acute leukemia, the main treatment is spleen invigorating and kidney nourishing therapy, and to focus on fostering healthy Qi.

KEYWORDS Acute leukemia; Bone marrow suppression; Data mining; Medication rule

急性白血病是一种造血系统恶性肿瘤, 由造血干细胞突变引起原始细胞增殖失控、分化阻滞和凋亡障碍的恶性克隆性疾病, 抑制机体正常造血功能, 并可浸润髓外脏器^[1]。其具

体病因尚在研究中, 目前认为与病毒感染、环境因素和遗传因素等有关。随着化疗方案的改进、靶向药物的应用及造血干细胞移植, 急性白血病的治疗缓解率明显提高^[2]。但化疗引起的骨髓抑制, 可引起贫血、重症感染等一系列不良反应, 甚至可危及患者生命。如何尽快恢复骨髓功能, 增强机体免疫功能是目前研究的重点。随着中医学的不断发展, 许多具有抗恶性肿瘤功效的中药不断被发现, 中西医结合治疗不但可协同杀灭恶性肿瘤细胞, 减少化疗药耐药性, 缓解不良反应,

△基金项目: 河北省2018年度医学科学研究重点课题(其他)(No. 20180627)

*主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: anan8539@126.com

#通信作者: 主任药师。研究方向: 药学管理。E-mail: Zqt900810@163.com

还可促进骨髓功能恢复,提高患者生活质量及整体治疗效果^[3]。目前关于急性白血病化疗后骨髓抑制期中药数据挖掘的报道较少,本研究拟对其进行挖掘分析,总结用药规律,为中西医结合治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“急性白血病”“急性淋巴细胞白血病”“急性非淋巴细胞白血病”“急性髓系白血病”“骨髓抑制”“中医”“中药”和“传统医学”等为主题词进行交叉检索,检索中国知网、万方医学数据库和维普数据库,检索时间为从建库至 2020 年 12 月。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准:(1)运用中医药治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期的临床研究;(2)有明显治疗效果且组方完整的口服中药复方。

1.2.2 排除标准:(1)综述、经验总结类文献;(2)组成重复的中药复方;(3)仅含食疗的方剂;(4)单味药作用机制研究的文献。

1.3 数据处理

根据《中华人民共和国药典:一部》(2020 版)^[4]、《中药学》^[5]及《中华本草》^[6]对纳入方剂中的中药名称、作用分类和性味归经等进行规范和统计,统一具有多名称的中药,如“云苓”统一为“茯苓”,“杞子”统一为“枸杞子”,“山萸肉”统一为“山茱萸”等。

1.4 统计学方法

采用 Excel 2019 软件进行数据录入,包括纳入复方中的中药名称、四气五味及归经,并进行频次数统计,频率=频次数/方剂总数×100%。基于 Apriori 算法,采用 SPSS Modeler 18.0 软件进行使用频次数较高中药的关联规则挖掘^[7]。通过反复探索调整设置支持度、置信度,提取核心中药,其中支持度为关联中药出现频次占所有方剂的百分比;置信度为前项中药

出现时,后项中药出现的概率;提升度为前项与后项中药的相关性,提升度>1 表示二者具有相关性,且提升度越高,相关性越高^[8]。使用 SPSS Statistics 24.0 软件进行使用频次数较高中药因子分析及聚类分析^[9]。

2 结果

2.1 单味中药频次数统计

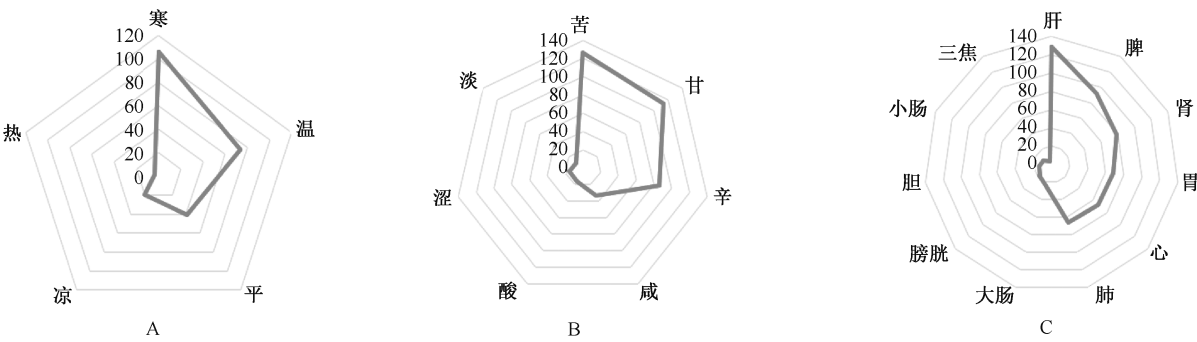
共筛选出 131 首中医药治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期的方剂,规范药物名称后涉及中药 239 味,对所有中药进行频次数统计并排序,使用频次数≥17 次的中药共 26 味,见表 1。

表 1 治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期方剂中使用频次数较高的中药(使用频次数≥17 次)

Tab 1 Traditional Chinese medicine with high application frequency in the treatment of bone marrow suppression stage after chemotherapy in acute leukemia (frequency ≥17)					
中药名称	频次数/次	频率/%	中药名称	频次数/次	频率/%
黄芪	78	59.54	五味子	23	17.56
当归	60	45.80	丹参	22	16.79
甘草	58	44.27	仙鹤草	21	16.03
茯苓	53	40.46	熟地黄	21	16.03
生地黄	50	38.17	黄精	20	15.27
白术	47	35.88	半枝莲	20	15.27
白花蛇舌草	42	32.06	牡丹皮	20	15.27
白芍	39	29.77	人参	20	15.27
麦冬	34	25.95	枸杞子	19	14.50
山茱萸	27	20.61	三七	19	14.50
太子参	27	20.61	补骨脂	18	13.74
女贞子	25	19.08	人工牛黄	17	12.98
党参	24	18.32	赤芍	17	12.98

2.2 单味中药的性味归经

对纳入的 239 味中药进行性味归经统计,并以雷达图进行展示,结果显示,治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期的中药药味以苦味为主,其次为甘味、辛味;药性以寒性为主,其次为温性;归经主要归肝经,其次为脾经、肾经,见图 1。



A. 药性;B. 药味;C. 归经

A. medicinal properties; B. flavor; C. meridian tropism

图 1 治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期的单味中药的性味归经情况

Fig 1 Medicinal properties, flavor and meridian tropism of traditional Chinese medicine in the treatment of bone marrow suppression in acute leukemia

2.3 中药治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期的关联规则分析

使用 Clementine 18.0 软件对使用频次数较高中药(频次数

≥17 次)进行关联性分析,采用 Apriori 建模挖掘潜在药物联系;相关参数设置:支持度为 20%,置信度为 75%,提升度≥1,

牛黄、麦冬和五味子; C2 组: 三七、赤芍、枸杞子、太子参和丹参; C3 组: 人参、补骨脂、黄精和女贞子; C4 组: 山茱萸、熟地黄、牡丹皮和党参; C5 组: 半枝莲、白花蛇舌草和生地黄; C6 组: 当归、白芍、茯苓、白术和甘草。

Tab 2 Association rules of traditional Chinese medicine with high application frequency in the treatment of bone marrow suppression stage after chemotherapy in acute leukemia

后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
当归	白芍、茯苓	22.14	93.10	2.03
茯苓	白术、甘草	22.90	86.67	2.14
茯苓	白芍、甘草	21.37	85.71	2.12
当归	白芍、生地黄	20.61	85.19	1.86
当归	白芍	29.77	84.62	1.85
甘草	白芍、茯苓	22.14	82.76	1.87
生地黄	麦冬	25.95	82.35	2.04
当归	白芍、甘草	21.37	82.14	1.79
茯苓	白芍、当归	25.19	81.82	2.02
甘草	白芍、茯苓、当归	20.61	81.48	1.84
白芍	茯苓、当归	25.95	79.41	2.67
甘草	茯苓、生地黄	22.14	79.31	1.79
甘草	白术、茯苓	25.19	78.79	1.78
茯苓	白芍、生地黄	20.61	77.78	1.92
甘草	茯苓、当归	25.95	76.47	1.73
茯苓	白术、当归	22.14	75.86	1.88
甘草	白术、当归	22.14	75.86	1.71
茯苓	麦冬、生地黄	21.37	75.00	1.85
甘草	麦冬、生地黄	21.37	75.00	1.69

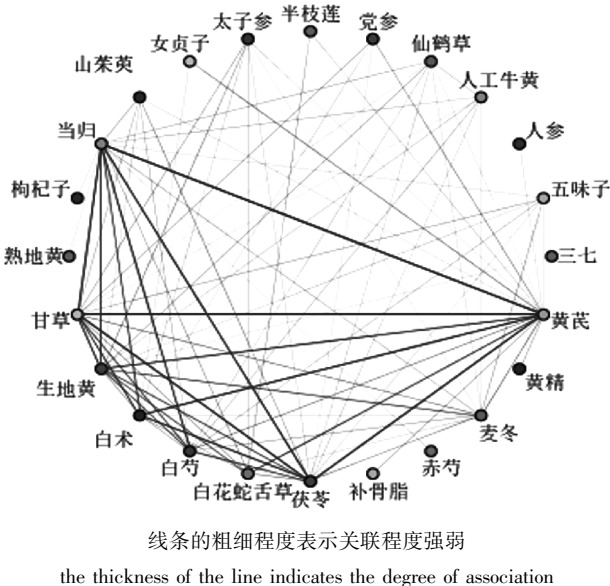


Fig 2 Network diagram of traditional Chinese medicine with high application frequency in the treatment of bone marrow suppression stage after chemotherapy in acute leukemia

采用 Ochiai 算法,运用 SPSS 24.0 软件对使用频次数较高中药(频次数 ≥ 17 次)进行聚类分析,按照距离并结合相关知识,共得出 6 组核心药物组,见图 3。C1 组:仙鹤草、人工

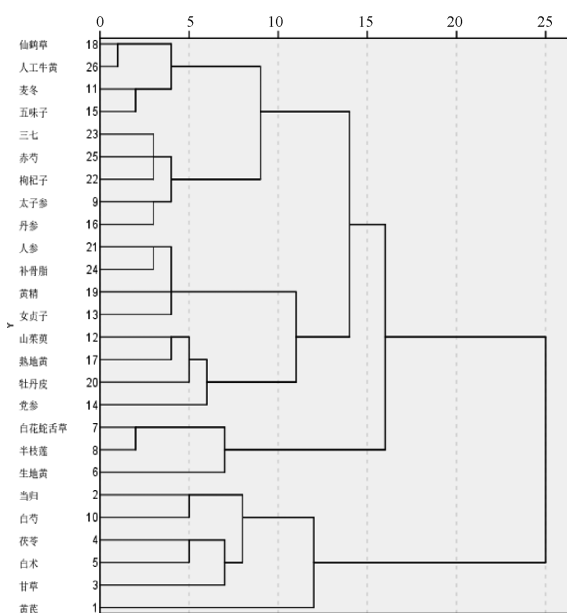


Fig 3 Cluster analysis of traditional Chinese medicine with high application frequency in the treatment of bone marrow suppression stage after chemotherapy in acute leukemia

通过 SPSS Statistics 24.0 软件对使用频次数较高中药(频次数 ≥ 17 次)进行因子分析,进行 KMO 和 Bartlett 球形度检验,得出 KMO 值为 0.687 >0.5 ,Bartlett 球形度检验近似卡方值为 1 272.792(自由度 $f=325$), $P<0.001$,具有较好的相关性,可以进行因子分析,通过最大方差法进行旋转,迭代次数为 25,共提取 8 个公因子(见表 3),累积方差贡献率为 67.01%。

Tab 3 Factor analysis of traditional Chinese medicine with high application frequency in the treatment of bone marrow suppression stage after chemotherapy in acute leukemia

公因子	药物(载荷系数)
F1	人工牛黄(0.825)、麦冬(0.769)、仙鹤草(0.749)和五味子(0.732)
F2	补骨脂(0.750)、女贞子(0.629)、黄精(0.586)、黄芪(0.563)和人参(0.521)
F3	半枝莲(0.875)、白花蛇舌草(0.843)和生地黄(0.580)
F4	丹参(0.730)、赤芍(0.685)、三七(0.641)和枸杞子(0.407)
F5	党参(0.779)、白术(0.645)、茯苓(0.517)和甘草(0.490)
F6	当归(0.771)、枸杞子(0.574)和白芍(0.420)
F7	牡丹皮(0.732)、山茱萸(0.591)和熟地黄(0.522)
F8	太子参(0.708)

在中医古籍中,并无“白血病”的称谓,根据临床表现,其

属于中医的“热劳”“急劳”“虚劳”“痰核”“瘰病”和“血证”范畴。其病因主要有“外邪内蕴”“正气不足”“瘀血结聚”和“痰湿凝结”,病机可归纳为“因虚致病”“因病致虚”和“虚实夹杂”^[10]。正气虚弱,温邪入侵,犯营入血,内陷骨髓,内外因素相互作用进而引起一系列病理变化。中医非常重视“正气”,“邪之所凑,其气必虚”,“正气存内,邪不可干”,因此,扶持正气、固本培元是根本^[11]。扶持正气不是单纯使用补益强壮之方剂,而应从调节人体阴阳平衡和气血、脏腑功能稳定入手,增强机体抗恶性肿瘤的能力,总原则为“形不足者,温之以气,精不足者,补之以味”^[12]。《黄帝内经·素问》云“有毒无毒,所治为主”,化疗期间,峻药功伐,耗气伤阴,余毒留伏,黄礼明认为正气虚弱是急性白血病骨髓抑制期的基本特征,主张益气养阴、调和阴阳为主,佐以清热解毒^[13];王茂生等^[14]认为白血病多药耐药与正气虚弱、毒蕴血瘀有关,应以扶正透毒、益气养血为基本原则;韩立杰等^[15]提出化疗后骨髓损伤、脏腑失调、免疫功能降低,应补肝肾益精血,调和气血阴阳。疾病的预后取决于正邪消长,临床治疗上多以此理论辨证论治,扶正兼以祛邪,祛邪不忘扶正。扶正以益气养血、滋补肝肾为主;祛邪则按卫气营血辨证,热邪炽盛则以泻火解毒为主,热入营血则以清营凉血为要。

3.2 中药用药规律

3.2.1 用药频次数:频次数分析结果显示,使用频次数较高的中药中,频次数排序居前 10 位的药物为黄芪、当归、甘草、茯苓、生地黄、白术、白花蛇舌草、白芍、麦冬和山茱萸。以补虚药为主,可见中医治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期中扶正固本的重要性,其中黄芪、甘草和白术为甘温之品,重在补气;当归、白芍为质润之品,养血和营;茯苓经常与补虚药配伍使用,可防止因气虚不能化水而致的水湿内停,既可扶正又能祛邪,利水而不伤正气。其次为清热药,其中白花蛇舌草清热解毒,生地黄清热凉血。急性白血病缓解期余毒未清,炎症和感染往往是促进肿瘤发展和病情恶化的因素之一,辅以清热解毒药能控制和消除肿瘤周围的炎症和感染,减轻症状。现代研究结果表明,白花蛇舌草可增强非特异性免疫,具有明显的抗肿瘤活性^[16];其应用时应辨证施治,常与其他药物配伍使用,热邪炽盛、耗损津液时,清热解毒药与养阴生津药或滋阴凉血药合并使用;如热盛迫血妄行时,应与凉血、止血药一同使用。麦冬养阴润肺,山茱萸补益肝肾,收涩固脱,既能益精,又可助阳,二者对机体免疫功能均有增强作用。同样,药物性味可归纳为苦寒和甘温,苦寒药泄火热邪毒,甘温药生血补气。归经主要归肝经,与《血证论》中“一切血证总不外理肝”相符合^[17]。

3.2.2 关联规则:根据 Apriori 关联规则分析得出,核心药物组合有当归-白芍-茯苓、茯苓-当归-甘草、白术-甘草-茯苓、甘草-白芍-茯苓、茯苓-白术-当归、甘草-白术-当归等,且关联性较强,提示核心药物为当归、白芍、茯苓、白术和甘草。其中白术、茯苓、甘草为四君子汤主要成分,补气健脾^[18];当归为血中气药,白芍为血中血药,动静结合,补血而不滞血,活血而不伤血^[19]。可见,治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期最基本的方

法为益气健脾、滋阴补血。中医认为,肾是先天的基础,储存精华,负责阴阳的生成和转化,脾胃是人体的后天基础,脾胃将摄取的食物转化为身体的精华。先天之精与后天之精相辅相成,故补肾健脾可达到补肾的间接效果^[20]。与单纯补肾相比,脾肾同补的方法更为灵活。通过聚类分析法将急性白血病化疗后骨髓抑制期的中药治疗分为 6 类,因子分析共提取 8 个公因子,二者结果大部分重合,证明结果可靠。聚类分析中,C1(仙鹤草、人工牛黄、麦冬和五味子)与因子分析中 F1 相同,功效为收敛止血、养阴生津、解毒凉血;C2(三七、赤芍、枸杞子、太子参和丹参)与 F4 相近,功效为活血祛瘀、益气健脾。急性白血病以出血多见,可伴瘀血发生,因此,在止血药基础上加用行血化瘀之品,可畅通血脉,引血归经,起到增效作用。C3(人参、补骨脂、黄精和女贞子)加黄芪即为 F2,可健脾益肾,填精益髓,对化疗后骨髓抑制有很好的改善作用;C4(山茱萸、熟地黄、牡丹皮和党参)为 F8+牡丹皮,可补肾填精,平衡肾阴肾阳;C5(半枝莲、白花蛇舌草和生地黄)与 F3 相同,可清热解毒、清热凉血;C6(当归、白芍、茯苓、白术和甘草)基本为 F5、F6 组合,与关联规则中的核心药物一致,可起到健脾益气、滋阴补血的功效。

本研究通过数据挖掘方法对治疗急性白血病化疗后骨髓抑制期使用频次数较高中药进行分析,揭示了其组方规律,以补虚为主,佐以清热解毒,以益气健脾、滋阴补血为主,调节机体阴阳平衡,增强机体抗恶性肿瘤能力,可为急性白血病化疗后骨髓抑制的治疗提供一定的依据。

参考文献

[1] 于佳宁,周芙玲. 急性白血病的免疫治疗研究进展[J]. 医学综述,2020,26(11):2194-2198,2203.

[2] 张曦,饶军. 血液肿瘤的精准诊治[J]. 第三军医大学学报,2020,42(17):1675-1680.

[3] 张晓丹,周永明,严静贤. 中医治疗急性髓系白血病的研究进展[J]. 中国中医急症,2020,29(5):925-929.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020 年版. 北京:中国医药科技出版社,2020:1-616

[5] 高学敏. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:1-474.

[6] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,199:1-8980.

[7] 吴丽娜,谢雁鸣,刘垲,等. 基于关联规则 Apriori 算法的真实世界中结肠恶性肿瘤患者的中西药联合应用特征研究[J]. 中药药理与临床,2019,35(5):138-143.

[8] 李家辉,周忠眉. 关联分类及其改进算法综述[J]. 科技通报,2018,34(8):140-144.

[9] 王志愿,张宁怡,吴珊珊,等. 基于因子分析与聚类分析对溃疡性结肠炎中医证候的研究[J]. 中国医药导报,2019,16(30):163-167.

[10] 李海霞,姚旭,田雪飞,等. 中医药治疗白血病的研究进展[J]. 中国医药导报,2019,25(12):119-123.

[11] 綦向军,陈新荣,莫嘉浩,等. 基于数据挖掘的中医药治疗大肠癌组方规律分析[J]. 中国中药杂志,2021,46(15):4016-4022.

(下转第 1257 页)