

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.05.001

• 临床研究 •

基于数据挖掘分析罗秀丽教授治疗肺结节用药规律^{*}

高楠¹ 秦丹梅^{1,2△}

¹湖北中医药大学第一临床学院,武汉 430061

²湖北省中医院/湖北中医药大学附属医院/湖北省中医药研究院,肿瘤科,武汉 430061

摘要 目的 基于数据挖掘探讨罗秀丽教授治疗肺结节的临床遣方用药规律。**方法** 收集 2020 年 8 月—2022 年 8 月就诊于湖北省中医院肿瘤科罗秀丽教授门诊的肺结节患者病历资料,根据纳入、排除标准进行筛选,对数据进行标准化处理后,录入 Excel 2021 建立数据库,并对药物使用频次、四气、五味、归经及功效进行统计,采用 SPSS Modeler18.0 Apriori 算法进行关联规则分析,并使用 Cytoscape v3.9.1 共现网络进行可视化升级,再使用 SPSS Statistics 26.0 对高频药物进行聚类分析。**结果** 本研究共收集处方 105 首,药物使用总频次 2105 次,涉及中药共 185 味。按功效分类使用频率由高到低依次为清热药、补虚药、化痰药、利水渗湿药等。药性以平性、温性、寒性居多,药味以甘、苦、辛为主,归经主要为肺、脾、肝经。使用频次 ≥ 30 次的高频药物共 25 味,前 6 味依次为浙贝母、茯苓、甘草、桔梗、天葵子、牡蛎。关联规则分析得出 19 组结果,其中浙贝母-牡蛎药对的关联性最强。高频药物聚类分析得出 5 个聚类组,分别为化痰、理气、散结、扶正及随证化裁辨治肺结节的代表药物。**结论** 罗秀丽教授治疗肺结节以化痰散结为出发点,辅以清热解毒、利水渗湿、行气活血,同时注重养阴生津、补益脾胃。

关键词 肺结节; 中医药; 数据挖掘; 用药规律

中图分类号 R259 **文献标志码** A

Analysis of Medication Rules of Professor LUO Xiuli in Treating Pulmonary Nodules Based on Data Mining

GAO Nan¹, QIN Danmei^{1,2}

¹The First Clinical College of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

²Department of Oncology, Hubei Provincial Hospital of TCM/Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine/ Hubei Institute of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

Abstract Objective To explore the clinical prescription experience and medication rules of Professor LUO Xiuli in the treatment of pulmonary nodules based on data mining. **Methods** The medical records of patients with pulmonary nodules who came to the clinic of Professor LUO Xiuli of the Oncology Department of Hubei Provincial Hospital of TCM from August 2020 to August 2022 were collected and screened according to the inclusion and exclusion criteria. After standardizing, the data were entered into Excel 2021 to establish a database. And then the medication frequency, four properties, five flavors, meridian tropism and efficacy statistics were carried out. The association rule analysis was carried out by SPSS Modeler18.0 Apriori algorithm, and Cytoscape v3.9.1 was used to co-discovered network visualization upgrade, and then SPSS Statistics 26.0 was used to cluster high-frequency medication. **Results** A total of 105 prescriptions were collected in the study, with a total frequency of medication use of 2105 times, involving a total of 185 Chinese medicines. According to the classification of efficacy, the frequency of use was ranked from high to low, including heat-clearing medication, deficiency-tonifying medication, phlegm-resolving medication, and diuresis and diffusing dampness medication, etc. The medicinal properties were

^{*} 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(No. 2019XZZX-ZL002)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: 22341212@qq.com

mostly mild, warm and cold. The flavors were mainly sweet, bitter and spicy. The main meridians were the lung, spleen, and liver meridians. There were 25 high-frequency medications used more than 30 times, and the top 6 were *Fritillariae thunbergii bulbos*, *Poria*, *Glycyrrhizae radix*, *Platycodonis radix*, *Semiaquilegiae radix*, *Ostreace concha*. The association rule analysis yielded 19 sets of results, among which *Fritillariae thunbergii bulbos*-*Ostreace concha* had the strongest correlation. The high-frequency medication cluster analysis obtained 5 cluster groups, which were the representative medications for dissipating phlegm, regulating qi, resolving masses, strengthening vital qi, and treating pulmonary nodules according to syndrome differentiation. **Conclusion** Professor LUO Xiuli's treatment of pulmonary nodules started with dissipating phlegm and resolving masses, supplemented with clearing heat and removing toxicity, diuresis and diffusing dampness and activating qi flowing and promoting blood circulation. At the same time, she paid attention to nourishing yin and promoting fluid production and invigorating lung and spleen.

Key words pulmonary nodules; traditional Chinese medicine; data mining; medication rules

肺结节是指影像学上表现为直径 ≤ 3 cm 的局灶性、类圆形、密度增高的实性或亚实性肺部阴影,可单发或多发,且不伴有肺不张、肺门淋巴结肿大和胸腔积液^[1],是早期肺癌的主要表现形式^[2]。2019 年美国放射学会发布的肺部影像报告和数据库系统(Lung Imaging Reporting and Data System, Lung-RADS)更新版,即 Lung-RADS 1.1^[3]评估了低、中、高危肺结节的恶性概率分别为:1%~2%、5%~15%、>15%。在对结节进行评估、预测后,现代医学通常采取影像学随访观察、非手术活检及手术治疗等处理方式^[1],尽管这有利于发现早期肺癌,但也会给患者带来焦虑等负面情绪并增加过度治疗的可能^[4]。近年来中医药防治肺结节的研究热度持续上升。研究表明,对孤立性和手术未完全切除的肺结节进行中药干预可以阻断或扭转其进展,达到消除或减缓其生长的目的,并降低肺癌发生率^[5]。

罗秀丽教授是湖北省中医院肿瘤科主任医师,精通中西医结合治疗肿瘤性疾病。其接诊患者中有大量被诊断为肺结节者,经中药治疗后,复查可见结节缩小,甚至消退。基于此,本文借助数据挖掘技术分析罗秀丽教授治疗肺结节的处方用药规律,以期对肺结节的中医治疗提供思路与参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从湖北省中医院信息中心收集 2020 年 8 月—2022 年 8 月就诊于湖北省中医院肿瘤科罗秀丽教授门诊的肺结节患者病历资料,包括患者门诊号、姓名、性别、年龄、诊断及处方用药等信息。本研究共纳入患者 55 例,其中男性 26 例,女性 29 例,所占比例分别为 47.27%、52.73%。年龄 32~84 岁,平均(58.87 \pm 3.13)岁。

1.2 纳入标准

①以《肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)》^[1]中的相关定义为标准,完善检查确诊为肺结节的患者;②病历资料记录完整;③以中药复方为主要治疗方法;④复诊或随访治疗有效者;⑤同一患者多次就诊时,复诊处方不完全一致者以新方纳入。

1.3 排除标准

①合并其他恶性肿瘤者;②治疗前后肺部 CT 影像学检查提示无效者;③服药期间有行手术切除或其他局部治疗手段者;④治疗中途加用中成药者。

1.4 数据标准化及录入

根据《中国药典》^[6]结合罗教授用药经验规范中药名称及性味归经,如“浙贝”规范为“浙贝母”、“金刚藤”规范为“菝葜”等;若不同炮制方法使同一药物功效产生变化、在用药时有明显区分的则划分为不同的药物,如“白术”与“麸炒白术”。药物功效分类参考《中药学》^[7]录入。将规范后的中药名称、药物性味归经及功效分类录入 Excel 建立数据库,数据由两人分别录入并审核以保证规范性和准确性。

1.5 数据处理

使用 Excel 2021 对药物使用频次、功效类别、四气、五味、归经进行频数统计,其中药味属微酸、微苦、微甘、微辛、微咸的分别归入酸、苦、甘、辛、咸,其余数据不作合并处理,并将所有药物按使用频次进行降序,选取使用频次 ≥ 30 次的药物计算其在所有处方中的使用频率。再将数据导入 SPSS Modeler 18.0,利用 Apriori 算法,设置最小支持度为 30%、最低置信度为 90%、前项为 2,进行关联规则分析,并将产生的链接整理导入 Cytoscape v3.9.1 中,依据 degree 值大小和链接数目分别设置节点和边的形态、颜色,从而进行共现网络可视化升级,得到的核心药物网络图中节

点面积越大、颜色越深代表该药物越重要；连线的边越粗、颜色越深代表两药物间关系越紧密。最后使用 SPSS Statistics 26.0 根据皮尔逊相关性对高频药物进行聚类分析并绘制谱系图。

2 结果

2.1 用药频次

本研究共收集 105 个处方，得出药物使用总频次

达 2105 次，涉及中药共 185 味。所有药物中使用频次 ≥ 30 次的高频药物共 25 味，包含浙贝母、茯苓、甘草、桔梗、天葵子、牡蛎等。见表 1。

2.2 药物功效分类

药物功效分类涉及 19 类，使用频率最高的为清热药（426 次，20.24%），其次为补虚药（366 次，17.39%）。见表 2。

表 1 罗教授治疗肺结节高频药物(频次 ≥ 30 次)

序号	药物	频次(次)	频率(%)	序号	药物	频次(次)	频率(%)
1	浙贝母	80	76.19	14	藤梨根	43	40.95
2	茯苓	68	64.76	15	桑寄生	41	39.05
3	甘草	62	59.05	16	红花	39	37.14
4	桔梗	59	56.19	17	白花蛇舌草	38	36.19
5	天葵子	54	51.43	18	半夏	36	34.29
6	牡蛎	53	50.48	19	桂枝	36	34.29
7	黄芪	51	48.57	20	白芍	34	32.38
8	厚朴	50	47.62	21	麦冬	33	31.43
9	当归	48	45.71	22	南方红豆杉	33	31.43
10	香附	46	43.81	23	干姜	32	30.48
11	芦根	45	42.86	24	鸡内金	31	29.52
12	金荞麦	45	42.86	25	紫苏叶	30	28.57
13	玄参	45	42.86	—	—	—	—

表 2 药物功效分类表

功效分类	药物数量(味)	频次(次)	频率(%)
清热药	35	426	20.24
补虚药	30	366	17.39
化痰药	13	204	9.69
利水渗湿药	10	151	7.17
解表药	13	137	6.51
活血化瘀药	17	122	5.80
行气药	10	122	5.80
化湿药	6	104	4.94
祛风湿药	6	99	4.70
收涩药	9	72	3.42
温里药	6	67	3.18
止咳平喘药	8	58	2.76
平抑肝阳药	1	53	2.52
息风止痉药	6	45	2.14
消食药	5	39	1.85
安神药	5	19	0.90
止血药	3	14	0.67
开窍药	1	4	0.19
攻毒杀虫止痒药	1	3	0.14

2.3 药性分布

药性方面，以平性药（575 次，27.32%）居多，其次为温性药（526 次，24.99%）、寒性药（381 次，18.10%）、微寒性药（288 次，13.68%）等。见图 1。

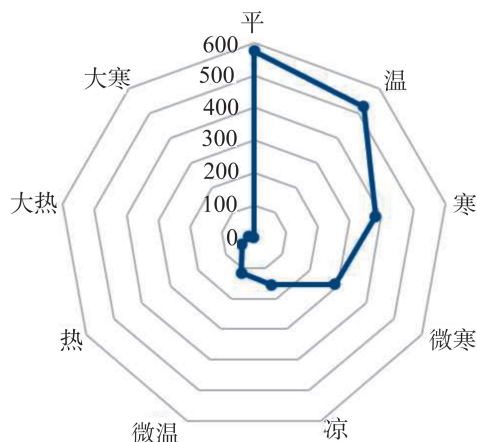


图 1 药物药性分布

2.4 药味分布

药物五味以甘（1080 次，51.31%）、苦（964 次，45.80%）、辛（837 次，39.76%）味为主。见图 2。

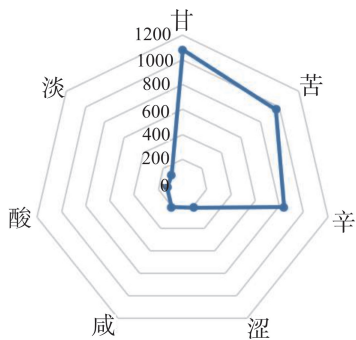


图2 药物药味分布

2.5 归经分布

药物归经涉及十二经,主要归肺(1161次,55.25%)、脾(869次,41.28%)、肝(854次,40.57%)经。见图3。

2.6 关联规则分析

关联规则分析共产生19组关联结果,增益均>1,按置信度降序排列,有4组置信度为1,分别是:浙贝母-牡蛎、浙贝母-牡蛎-天葵子、浙贝母-牡蛎-茯苓、

浙贝母-金荞麦-茯苓。其中“浙贝母-牡蛎”是支持度及置信度均最高的组合。结果中主要涉及的药物有浙贝母、牡蛎、茯苓、天葵子、金荞麦及玄参、麦冬、当归、香附等产生的组合等,见表3。使用 Cytoscape v3.9.1 分析得到18个节点与153条边构建的共现网络图,其中浙贝母是最重要的药物,“浙贝母-牡蛎”、“浙贝母-茯苓”之间的关系最为紧密,见图4。

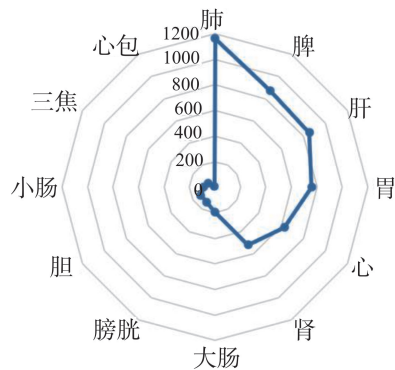


图3 药物归经分布

表3 关联规则分析结果

后项	前项	支持度百分比(%)	置信度百分比(%)	增益
浙贝母	牡蛎	50.47619	100	1.3125
浙贝母	牡蛎、天葵子	33.33333	100	1.3125
浙贝母	牡蛎、茯苓	33.33333	100	1.3125
浙贝母	金荞麦、茯苓	32.38095	100	1.3125
浙贝母	金荞麦	42.85714	97.77778	1.283333
甘草	玄参、香附	30.47619	96.875	1.640625
浙贝母	厚朴、茯苓	34.28571	94.44444	1.239583
当归	麦冬	31.42857	93.93939	2.054924
麦冬	玄参、香附	30.47619	93.75	2.982955
当归	玄参、香附	30.47619	93.75	2.050781
浙贝母	红花、当归	32.38095	91.17647	1.196691
玄参	麦冬	31.42857	90.90909	2.121212
香附	麦冬	31.42857	90.90909	2.075099
茯苓	南方红豆杉	31.42857	90.90909	1.403743
麦冬	香附、当归	31.42857	90.90909	2.892562
玄参	香附、当归	31.42857	90.90909	2.121212
浙贝母	天葵子、甘草	31.42857	90.90909	1.193182
茯苓	干姜	30.47619	90.625	1.399357
浙贝母	红花、香附	30.47619	90.625	1.189453

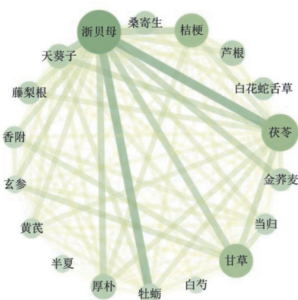


图4 共现网络可视化

2.7 聚类分析

聚类分析得到5个聚类组,分别是:①干姜、紫苏叶、厚朴、藤梨根、南方红豆杉、茯苓、半夏、桑寄生、白花蛇舌草;②桔梗;③浙贝母、牡蛎、金荞麦、鸡内金;④当归、红花、玄参、麦冬、香附、甘草;⑤桂枝、白芍、天葵子、芦根、黄芪。见图5。

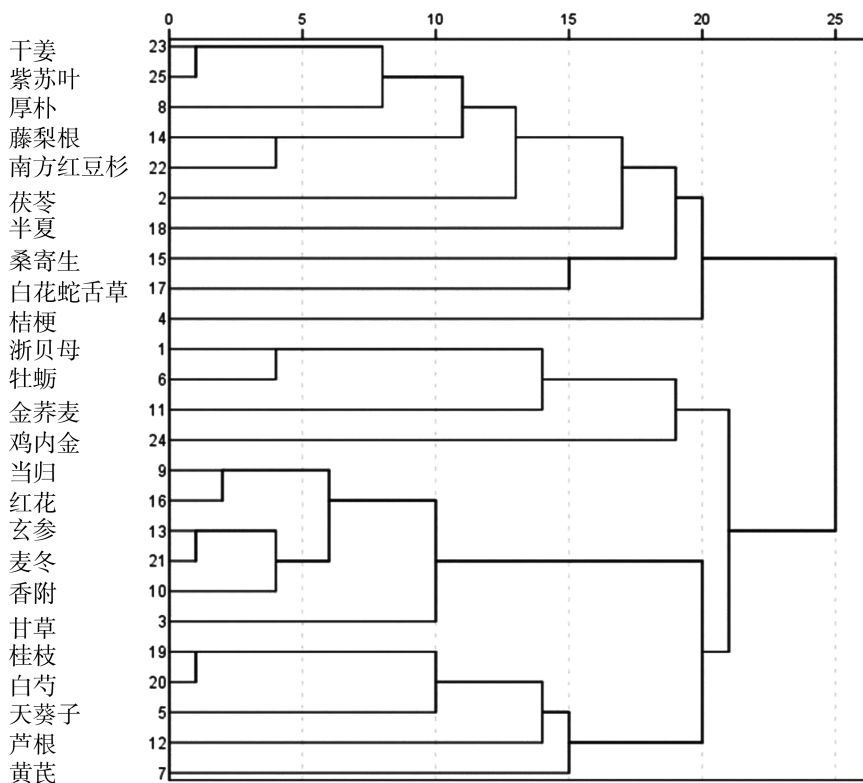


图 5 聚类分析系谱图

3 讨论

中医学古籍中并无“肺结节”病名记载, 历代医家多以“肺积”“息贲”“窠囊”论之。《难经》言:“肺之积, 名曰息贲, 在右肋下, 覆大如杯。久不已, 令人洒淅寒热, 喘咳, 发肺癰”。《外科证治全书》云:“息贲, 肺之积也, 气逆背痛, 因肺虚痰热壅结所致”。结合临床, 肺结节患者可无症状, 或出现咳嗽、咳痰、喘息、胸痛等症状, 部分患者有焦虑、抑郁倾向^[8]。“窠囊”则最早见于宋代许叔微“湿痰、痰饮成癖囊”, 历代医家不断补充发展, 如朱丹溪提出“自气成积, 自积成痰, 痰挟瘀血, 遂成窠囊”, 花宝金教授^[9]认为肺结节病性为“痰瘀窠囊”; 均与肺结节由痰瘀互结日久而成的认识一致。《丹溪心法》载:“凡人身上、中、下有块者, 多是痰”。痰为病理产物, 又为致病因素, 其形成后随气流行, 阻滞气机升降出入及经脉气血运行, 又因肺为贮痰之器, 久而痰凝为结并不断发展变化。痰之形质重浊黏滞, 导致病程缠绵, 且易与气滞、瘀血、热毒相互胶结于肺络, 促进结节的产生甚至变生他病。故治疗肺结节多从清热化痰、软坚散结入手, 配合利水渗湿、行气活血、解毒消痈, 同时益气养阴, 顾护正气, 以达到未病先防、遏制结节生长及恶变的效果。

本研究显示, 罗秀丽教授治疗肺结节涉及的药物

中以平性、温性为主, 其次为寒性药。《金匱要略》有载:“病痰饮者, 当以温药和之”。而寒性药物具有清热解毒之效, 寒温并用, 平衡局部与整体, 使总体偏于平和。药物五味以甘、苦、辛味为主, 旨在辛甘发散配合苦之清热燥湿。药物之归经广涉十二经, 主要为肺、脾、肝经, 与病位相对应。

关联规则分析结果显示“浙贝母-牡蛎”的支持度及置信度均最高。浙贝母味苦, 性寒, 归肺、心经, 具有清热、化痰止咳、解毒散结、消痈之功效, 常用于风热咳嗽、痰火咳嗽、肺癰、瘰疬等证^[6]。《本草纲目拾遗》言其:“解毒利痰, 开宣肺气, 凡肺家夹风火有痰者宜此”。同时现代药理学研究^[10]显示浙贝母含有多种活性成分, 包括浙贝甲素、浙贝乙素等多种生物碱类成分以及二萜类、甾体和多糖类物质等, 具有止咳、祛痰、平喘、抗肿瘤、抗炎、提高免疫力等功效。牡蛎咸、涩, 微寒, 《本草纲目》言其:“化痰软坚, 清热除湿, ……消痞瘕积块, 瘰疾结核”。研究发现其也有提高机体免疫力、抗肿瘤等药理活性^[11]。浙贝母和牡蛎相须而用, 增强了清热化痰、软坚散结之功, 为治疗肺结节处方中化痰散结的核心药对。关联规则分析中涉及的金荞麦主入肺经, 可清热解毒、消痈散结。有研究显示热毒蕴结是肿瘤发生发展的关键因素, 而清热药是清热解毒的基础, 其通过多种机制协同作用, 在抑制肿瘤的

生长中发挥不可替代的作用^[12]。玄参、浙贝母、牡蛎同用则为消瘰丸,可养阴清热、软坚散结;临床以消瘰丸加减治疗肺结节显示出一定疗效^[13]。另外其在治疗痰火凝结型甲状腺结节^[14]、瘰气^[15]、乳腺增生^[16]、女童乳疔^[17]等疾病中都有运用,此类疾病病机特点均涉及“痰”“瘀”“热(火)”,与肺结节病机有共通之处。

对高频药物进行聚类分析得到 5 个聚类组,其中:①干姜、紫苏叶、厚朴、藤梨根、南方红豆杉、茯苓、半夏、桑寄生、白花蛇舌草为半夏厚朴汤化裁;半夏化痰散结,厚朴行气开郁,茯苓健脾、利水渗湿助半夏化痰,紫苏叶芳香疏散、宣肺疏肝、宣通散结,联合藤梨根、白花蛇舌草、南方红豆杉散结抗癌,诸药合用有行气散结、解毒抗癌之功效,为从痰、气论治肺结节的常用方药。②桔梗,主入肺经,《本草求真》言其:“为诸药舟楫,载药上浮”,不仅长于开宣肺气、宽胸祛痰,同时作为重要的引经药,使诸药药力上达华盖。③浙贝母、牡蛎、金荞麦、鸡内金,该类功专散结,与关联规则分析得到的常用药组一致,为治疗肺结节的核心药物。④当归、红花、玄参、麦冬、香附、甘草,该类同时是常用药对组合,是滋阴扶正的关键用药。⑤桂枝、白芍、天葵子、芦根、黄芪,该类标本兼顾,是辨证分类治疗的代表药物;桂枝、白芍调和营卫,调补脾胃,对风寒袭肺者,解肌发表而不伤正;天葵子清热解毒,消肿散结,对热、毒明显者尤佳;芦根清肃肺气,滋阴生津,对邪热壅肺、热病伤津者可配合使用;黄芪补益肺脾之气,正气存内,则邪不可干,尤适于气虚者。结合核心药物网络可见,浙贝母、牡蛎、茯苓、桔梗、甘草、天葵子、金荞麦、藤梨根、白花蛇舌草、玄参、黄芪、香附、当归、厚朴、半夏、芦根、白芍、桑寄生为罗教授治疗肺结节的核心用药。

本文通过数据挖掘分析罗秀丽教授治疗肺结节的用药规律及辨证思路,发现罗教授常用“浙贝母-牡蛎”药对及利水渗湿、祛痰散结类中药。此外,其从气、瘀、毒、虚出发,采用行气活血、清热解毒、益气滋阴等治法,随证化裁,标本兼顾,祛邪扶正,为肺结节的治疗提供了新的思路。然而,本研究尚有不足之处:收集的病例数目有限、没有详细分析不同证型的肺结节及其中医证型与用药之间的关系、缺乏患者用药后完整的疗效评估;在后续研究中可以继续扩充样本量,制定合理的评估量表、设计规范的临床试验方案进行更加详细而深入的研究与分析。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组.肺结节诊治中国专家共识(2018年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(10):763-771.
- [2] 岳晴,尹健宇,王生生.基于改进 CNN 的低剂量 CT 图像肺结节自动检测[J].计算机科学,2022,49(S1):54-59.
- [3] Kastner J, Hossain R, Jeudy J, et al. Lung-RADS version 1.0 versus Lung-RADS version 1.1: comparison of categories using nodules from the national lung screening trial [J]. Radiology, 2021, 300(1): 199-206.
- [4] 谭可欣,郑佳彬,张旭,等.中医药在肺结节全程管理中的优势及展望[J].中医杂志,2022,63(14):1388-1393.
- [5] 李要远,花宝金,郑红刚.中医药参与肺结节临床管理的探讨[J].中国医药导报,2022,19(3):111-114.
- [6] 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,2020.
- [7] 周祯祥,唐德才.中药学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2016.
- [8] 芮红丽,张念志,宋金香,等.张念志教授从气血论治肺结节经验探析[J].山西中医药大学学报,2022,23(4):340-343.
- [9] 魏华民,朱瑞丽,刘瑞,等.从痰瘀癥论治肺结节[J].世界中医药,2018,13(11):2701-2705.
- [10] 徐朗希,范琳姿,姜爽,等.贝母属植物的化学成分和药理作用研究进展[J].中国药物化学杂志,2022,32(1):61-73.
- [11] 代春美,廖晓宇,叶祖光.海洋中药牡蛎的化学成分、药理活性及开发应用[J].天然产物研究与开发,2016,28(3):471-474.
- [12] 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.
- [13] 石孟瑶,韩明向,童佳兵,等.韩明向教授治疗肺结节的经验[J].云南中医中药杂志,2022,43(3):4-6.
- [14] 张培,苟筱雯,于晓彤,等.态靶辨证在痰火凝结型甲状腺结节中的应用——消瘰丸加夏枯草、莪术、三七[J].辽宁中医杂志,2023,50(3):59-62.
- [15] 王红玉,代芳.大补阴丸合消瘰丸加减治疗瘰气——阴虚夹痰瘀型[J].亚太传统医药,2017,13(23):92-93.
- [16] 史柯.消瘰丸临床应用观察[J].河南中医,2016,36(3):543-544.
- [17] 王嘉挺,詹杰.陈荣焜主任采用加味消瘰丸治疗女童乳疔经验[J].福建中医药,2020,51(2):74-75.

(收稿日期:2023-07-25)