

# 基于数据挖掘探索周郁鸿治疗急性白血病维持期的组方用药规律

刘珊<sup>1</sup> 陈帅<sup>2</sup> 李秋爽<sup>1</sup> 黄思佳<sup>1</sup> 叶宝东<sup>1</sup> 周郁鸿<sup>1</sup> 吴迪炯<sup>1</sup>

1.浙江中医药大学附属第一医院 杭州 310006 2.浙江中医药大学研究生院

**摘要:**[目的] 通过分析周郁鸿教授治疗急性白血病维持期患者的中药处方,总结周教授治疗急性白血病维持期的组方用药规律。[方法] 基于门诊病历系统,整理筛选 2015 年 1 月 1 日至 2020 年 9 月 30 日,周郁鸿教授在浙江中医药大学附属第一医院治疗的急性白血病患者处方,经过双人审核,建立数据库。采用 SPSS Modeler 18.0 数据挖掘软件和 SPSS Statistics 26.0 统计软件,应用关联规则 Apriori 算法、聚类分析等数据挖掘分析方法,统计中药使用频次,分析中药之间的关联规则,挖掘核心药物组合。[结果] 共计 98 例患者,统计发现 304 首处方,合计 203 味中药,药物总频次为 5 115 次,其中出现频次高于 100 次的有 16 味中药,前 5 味分别是白术(85.20%)、茯苓(72.70%)、黄芪(70.39%)、党参(69.74%)和甘草(60.53%)。治疗急性白血病正虚邪恋证的前 5 味中药分别是白术(80.33%)、黄芪(72.68%)、茯苓(68.85%)、党参(62.30%)、陈皮(58.47%)。药性多为平性和温性,药味多为甘味,多归脾经。药物组合出现频次最高的是酸枣仁和白术,其置信度是 93.83%,支持度是 53.29%。[结论] 周教授治疗急性白血病维持期患者主以补虚扶正为治则,方药以益气健脾养心为主。

**关键词:**急性白血病;关联规则;聚类分析;数据挖掘;用药规律;名老中医;学术经验;周郁鸿

中图分类号:R552 文献标识码:A 文章编号:1005-5509(2021)12-1331-06

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2021.12.013

**Analysis of ZHOU Yuhong's Prescription and Medication Rule for Maintenance Treatment of Acute Leukemia Based on Data Mining** LIU Shan<sup>1</sup>, CHEN Shuai<sup>2</sup>, LI Qiushuang<sup>1</sup>, et al 1. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006), China; 2. Graduate School of Zhejiang Chinese Medical University

**Abstract:**[Objective] To summarize Professor ZHOU Yuhong's prescription and medication rule for maintenance treatment of acute leukemia by analyzing her prescription of maintenance treatment of acute leukemia. [Methods] Based on the outpatient medical record system, from January 1, 2015 to September 30, 2020, there were 98 acute leukemia patients treated by Professor ZHOU in the outpatient clinic of the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University. After a two-person review, a database was established. SPSS Modeler 18.0 data mining software and SPSS Statistics 26.0 software were used. The association rules Apriori algorithm, clustering analysis and other data mining analysis methods were applied for counting the frequency of Chinese drugs, and analyzing the association rules between Chinese drugs, then mining core drug combinations. [Results] There were 98 patients, and a total of 203 Chinese drugs in 304 prescriptions, and the total frequency of the drugs was 5 115. Among them, 16 drugs appeared more than 100 times. The top 5 were fried *Atractylodes macrocephala*(85.20%), *Poria cocos*(72.70%), *Astragalus membranaceus*(70.39%), *Codonopsis pilosula*(69.74%), and *Glycyrrhiza uralensis Fisch*(60.53%). The top five Chinese drugs for syndrome of lingering pathogen due to deficient vital Qi were *Atractylodes macrocephala*(80.33%), *Astragalus membranaceus*(72.68%), *Poria cocos*(68.85%), *Codonopsis pilosula*(62.30%) and *Citri Reticulatae Pericarpium*(58.47%). The medicinal properties were mostly mild and warm, and most of them tasted sweet, and belonged to the spleen meridian. The highest frequency of the drug combination was *Semen ziziphi spinosae* and *Atractylodes macrocephala*. The confidence was 93.83% and the support was 53.29%. [Conclusion] The main principle of Professor ZHOU's treatment for patients with maintenance treatment of acute leukemia is to tonify deficiency and restore vital energy, the prescription is mainly to invigorate the spleen and nourish the heart.

**Key words:** acute leukemia; association rules; cluster analysis; data mining; medication rule; famous TCM experts; academic experience; ZHOU Yuhong

急性白血病(acute leukemia, AL)是起源于造血干、祖细胞的造血系统恶性肿瘤,造血干、祖细胞在分化过程的不同阶段发生分化阻滞、凋亡障碍和恶性增殖,并逐渐取代了正常造血,侵袭其他器官和系统,使患者出现贫血、出血、感染等表现<sup>[1]</sup>。AL患者按治疗的阶段分为诱导期、巩固期和维持期,中医药对于AL化疗后维持期的治疗具有优势,主要体现在提高患者生

活质量、扶正以祛邪、延长生存期等方面。周郁鸿教授为第五批国家名老中医药专家学术经验继承工作指导老师,现任中国民族医药学会血液病分会会长,从事中西医结合血液病临床、科研工作30余年,在AL的临床诊治中积累了丰富的经验。本研究拟通过数据挖掘方法对周教授治疗AL维持期患者的方药进行分析,以进一步探索周教授的用药思想及规律,为AL的

基金项目:国家自然科学基金项目(81503296);浙江省自然科学基金项目(LY21H290003);浙江省中医药科技计划项目(2021ZA047);浙江中医药大学校级科研基金项目(2017ZY09)

Fund projects: National Natural Science Foundation Project(81503296); Natural Science Foundation Project of Zhejiang Province(LY21H290003); Zhejiang Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan Project(2021ZA047); Project of Zhejiang Chinese Medical University(2017ZY09)

通信作者:吴迪炯, E-mail: wudijiong@zcmu.edu.cn

中西医结合治疗提供参考依据。

## 1 资料和方法

**1.1 数据来源** 基于医院决策支持系统的AL结构化门诊病历系统,提取2015年1月1日至2020年9月30日,浙江中医药大学附属第一医院门诊系统中经周教授诊治的AL患者的病历资料。

**1.2 诊断标准** 西医诊断标准详见《血液病诊断及疗效标准(第三版)》<sup>[2]</sup>,中医诊断标准详见《中医肿瘤科临床诊疗指南》<sup>[3]</sup>,其中维持期AL的中医证型以正虚邪恋证为主,其分型标准为患者在气血亏虚的基础上合并邪气内伏的证候特征,表现为:少气懒言,神疲乏力,偶有自汗,盗汗,或五心烦热,消瘦,面色少华,或见心悸,头晕目眩,舌质淡或暗红,苔白或腻,脉细无力等。

**1.3 纳入标准** (1)年龄18~70岁,性别不限;(2)符合《血液病诊断及疗效标准(第三版)》<sup>[2]</sup>中AL诊断标准,且处于维持期(经过诱导和巩固化疗阶段后的维持治疗阶段);(3)符合中医诊断标准,病史、处方等相关诊疗资料完整,并接受中药治疗者。

**1.4 排除标准** (1)合并严重的心、肝、肾等脏器功能障碍性疾病;(2)不符合纳入标准。

**1.5 数据规范** 根据《中华人民共和国药典》和《中药学》,对中药名称进行规范,如“川石斛”更正为“石斛”。同一种中药的炮制方法、入药部位不同,但性能基本相同者,计为一味药,如“当归”“归须”“归身”统一为“当归”。

**1.6 数据录入** 采用Microsoft Office Excel 2020软件建立中药处方数据库,提取的数据具体包括:门诊号、姓名、年龄、性别、诊断、药名、性味、归经、功效等。

**1.7 统计学分析** 采用SPSS Modeler 18.0数据挖掘软件和SPSS Statistics 26.0统计软件进行统计学分析。组方用药频次分析首先导出处方中出现的所有中药频次,再按照从大到小的顺序进行排序;药物性味归经采用雷达图进行分析;中药药对的关联规则分析设定置信度>70.00%,支持度>50.00%;聚类分析采用组间联接法,并结合药物性味进行归纳分析。

## 2 结果

本研究纳入98例AL患者,合计304诊次,其中男性46例、女性52例,年龄3~83岁,中位年龄为42(12,61)岁。

**2.1 组方用药的频次分析** 本研究共纳入处方304首,共计203味中药,药物总频次为5 115次,其中出现频次高于100次的有16味药,前5味分别是白术(85.20%)、茯苓(72.70%)、黄芪(70.39%)、党参(69.74%)和甘草(60.53%)。见表1。另外,本研究进一步对AL正虚邪恋证的中药频次进行了分析,发现有183诊次的患者为正虚邪恋证,共使用178味中药,药物总频次为3 083次,其中出现频次高于50次的有19味药,前5味分别是白术(80.33%)、黄芪(72.68%)、茯苓(68.85%)、党参(62.30%)、陈皮(58.47%)。见表2。

表1 高频中药使用情况(频次>100)

序号	中药	频次	频率(%)
1	白术	259	85.20
2	茯苓	221	72.70
3	黄芪	214	70.39
4	党参	212	69.74
5	甘草	184	60.53
6	陈皮	179	58.88
7	酸枣仁	162	53.29
8	当归	151	49.67
9	柴胡	143	47.04
10	防风	137	45.07
11	麦冬	136	44.74
12	麦芽	130	42.76
13	山药	126	41.45
14	太子参	118	38.82
15	白芍	105	34.54
16	熟地黄	103	33.88

表2 正虚邪恋证AL高频中药使用情况(频次>50)

序号	中药	频次	频率(%)
1	白术	147	80.33
2	黄芪	133	72.68
3	茯苓	126	68.85
4	党参	114	62.30
5	陈皮	107	58.47
6	甘草	104	56.83
7	酸枣仁	89	48.63
8	当归	87	47.54
9	太子参	79	43.17
10	柴胡	77	42.08
11	山药	77	42.08
12	麦冬	76	41.53
13	防风	71	38.80
14	麦芽	64	34.97
15	熟地黄	61	33.33
16	白芍	58	31.69
17	红景天	57	31.15
18	蛇舌草	57	31.15
19	黄芩	52	28.42

2.2 药物性味归经 中药性味包括四气和五味,对药物的四气进行分析提示,平性和温性药物使用较多,其中平性药物应用频次最高,为1 639次;温性药物为1 345次。见图1。对药物的五味进行分析提示,

甘味药物使用较多,共3 545次。见图2。对药物归经的分析发现,药物归经涉及十二脏腑,归经频次最高的归属脾经,为2 944次。见图3。

2.3 基于关联规则的组方规律分析 设定置信度>

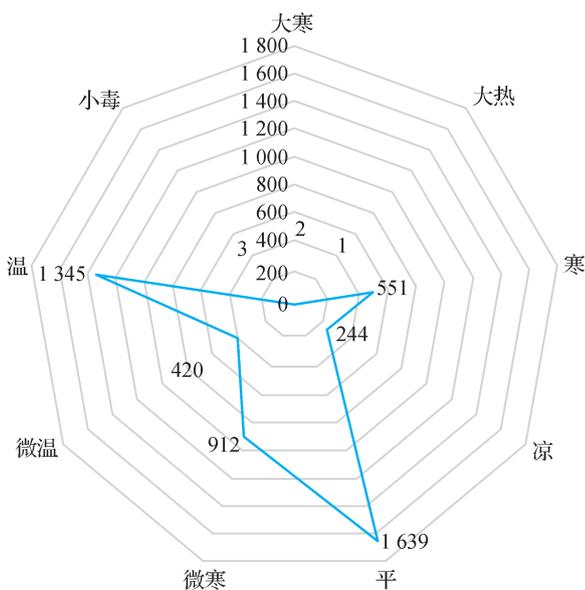


图1 药物四气雷达图

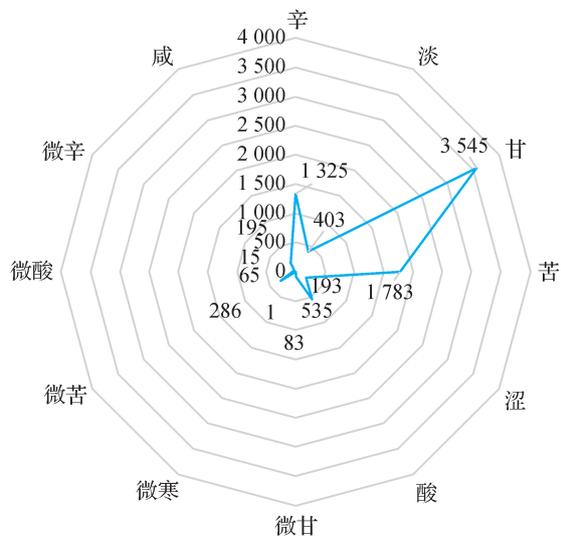


图2 药物五味雷达图

刘鹏,等:基于数据挖掘探索周郁鸿治疗急性白血病患者维持期的组方用药规律

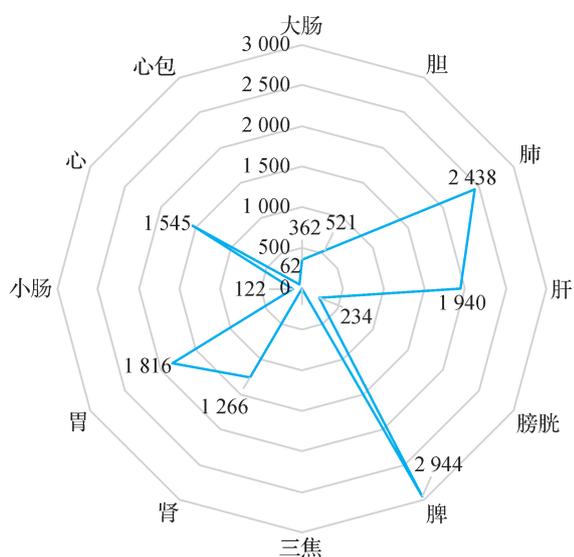


图3 药物归经雷达图

70.00%, 支持度>50.00%, 共计28个组合符合条件, 其中出现频次最高的是酸枣仁和白术, 其置信度是93.83%, 支持度是53.29%, 说明使用酸枣仁的同时有93.83%的概率会使用白术, 该规则的支持度是53.29%。见表3。

**2.4 聚类分析结果** 对频次>100次的16味中药进行系统聚类分析, 大致可分为4类。见图4。分别为:(1)类别1(补血类): 熟地、白芍、加当归, 取之四物汤加减, 主以补血为主, 改善患者乏力症状;(2)类别2(补气固表类): 黄芪、防风、太子参, 加白术, 组方为玉屏风散, 主以固护患者正气, 防止外邪侵袭;(3)类别3(补气类): 白术、党参、茯苓、甘草, 组方为四君子汤, 益气健脾, 增强患者体质;(4)类别4(临证加减类): 麦冬、山药、麦芽、陈皮、柴胡, 根据患者舌脉症状, 四诊合参, 加以滋阴、健脾消食、理气之品, 更好地改善患者症状, 提高生活质量。

表3 中药药对关联规则

序号	组合	支持度(%)	置信度(%)
1	酸枣仁→白术	53.29	93.83
2	党参、茯苓→白术	56.25	92.98
3	党参→白术	69.74	91.51
4	甘草→白术	60.53	89.13
5	茯苓→白术	72.70	88.24
6	陈皮→白术	58.88	84.36
7	黄芪→白术	70.39	83.18
8	党参、白术→茯苓	63.82	81.96
9	茯苓、白术→党参	64.14	81.54
10	党参→茯苓	69.74	80.66
11	甘草、白术→党参	53.95	80.49
12	酸枣仁、白术→党参	50.00	79.61
13	酸枣仁→党参	53.29	79.01
14	酸枣仁→黄芪	53.29	78.40
15	酸枣仁→茯苓	53.29	78.40
16	酸枣仁、白术→茯苓	50.00	78.29
17	酸枣仁、白术→黄芪	50.00	77.63
18	茯苓→党参	72.70	77.38
19	甘草、白术→茯苓	53.95	76.83
20	甘草→党参	60.53	76.63
21	陈皮→茯苓	58.88	75.98
22	白术→茯苓	85.20	75.29
23	白术→党参	85.20	74.90
24	甘草→茯苓	60.53	74.46
25	党参、茯苓、白术→柴胡	52.30	72.96
26	党参、茯苓→柴胡	56.25	71.93
27	陈皮→麦冬	58.88	70.95
28	陈皮→党参	58.88	70.39

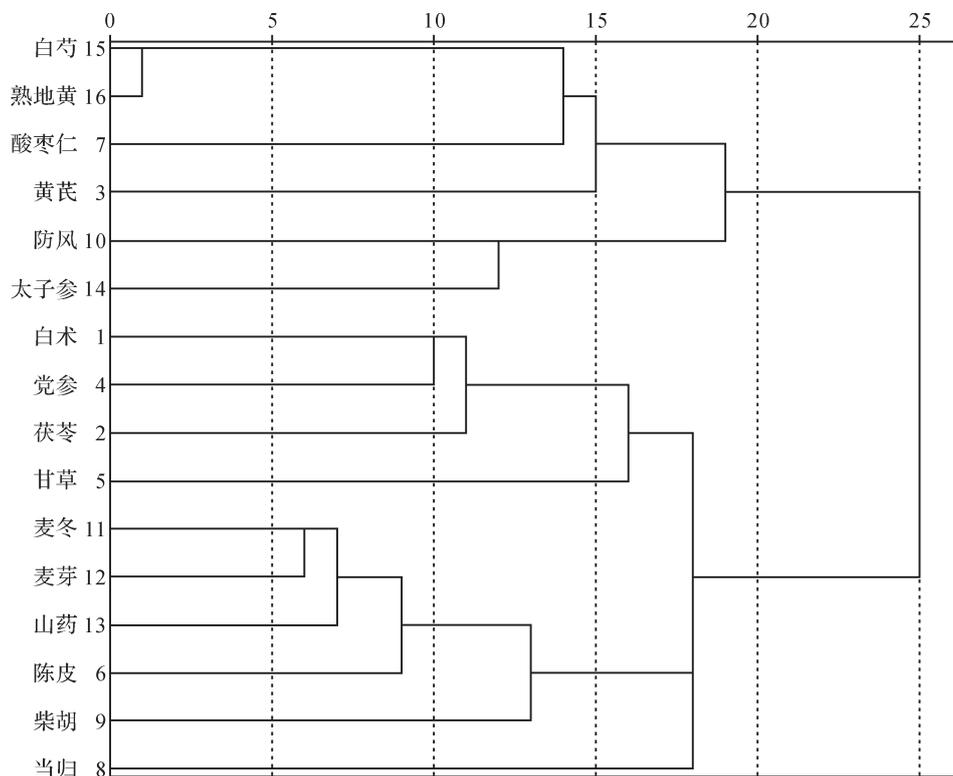


图4 高频中药聚类分析

### 3 讨论

中医将白血病归属于“急劳”“热劳”“虚劳”“血证”“温病”等范畴,医家多从“毒”“正虚邪实”“伏邪”及“卫气营血”四个方面进行辨证论治,虽理论不尽相同,但其病机均有“邪、毒、虚”的特点<sup>[4]</sup>。《黄帝内经·素问》云:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚。”周教授认为,白血病乃因虚发病,后因病致虚,临床表现为虚实夹杂、本虚标实之证<sup>[5-6]</sup>。目前白血病的西医治疗以化疗为主,化疗以祛邪为主<sup>[7]</sup>,化疗后患者多虚,中医谓之正虚邪恋,因此维持期AL患者以正虚邪恋证较为常见,治疗宜以扶正为主,助气血化生,而以祛邪为辅<sup>[9]</sup>。周教授团队多年来采用抗白延年汤序贯疗法联合小剂量化疗治疗老年初发急性髓系白血病患者,化疗期清热解毒兼健脾生津,表现出了较好的临床疗效和安全性<sup>[8]</sup>。近年来,运用数据挖掘技术整理总结、分析提炼名老中医学学术经验使用日益广泛,在中医学传承研究中发挥了重要作用<sup>[9-10]</sup>。本研究基于数据挖掘探索周郁鸿教授治疗AL维持期的组方用药规律,为探索和传承周教授运用中医药治疗AL的学术经验提供了思路。

中药频次分析提示,单味药出现频率最高者为白术。白术性苦、甘,温,归脾、胃经,功效为健脾益气、燥

湿利水、止汗、安胎,具有较强的利尿、降血糖、抗凝血、抗肿瘤、抗菌、促进造血、促进蛋白质合成及增强免疫等作用<sup>[11-12]</sup>,在我国古代组方中占有重要地位,属“十方九用”。其次为茯苓,《神农本草经》中记载茯苓为“味甘、平、无毒,主胸胁逆气、忧患、惊邪恐悸、心下结痛、寒热烦满、咳逆、口焦舌干、利小便,久服安魂养神,不饥延年”<sup>[13]</sup>,其味甘、淡,性平,归心、肺、脾、肾经,利水渗湿、健脾宁心,具有抗肿瘤、调节免疫、抗炎、抗氧化、抗衰老等作用<sup>[14]</sup>。第三为黄芪,味甘,性微温,功效为补气固表、脱毒排脓、利尿、生肌,具有调节免疫、保护心血管与神经系统、抗肿瘤、护肝等作用<sup>[15]</sup>。黄芪为中医补气之圣药,善补诸气之虚,乃扶正固本之佳品,可益气固表、调和营卫,周教授喜用黄芪,临床常用量为30~60 g<sup>[16]</sup>。

从高频药物属性及组方规律分析结果来看,酸枣仁与白术合用,党参、茯苓与白术合用等,以上药物均为甘味,性温或性平,归脾经,为健脾养心补气方药并用,取张景岳<sup>[17]</sup>所谓“有形之血,不能速生,无形之气,所当急固”之意,这与周教授强调治疗AL应从“补气养血”入手,以扶正为治疗基本准则相吻合。脾为后天之本,乃气血生化之源,而心为五脏六腑之大主,特别是大剂量化疗后的患者,病情复杂,存在着气血、脏

腑、情志失和等多种变化,多以失眠、纳差、恶心呕吐等为主要症状。《难经·六十九难》谓:“虚则补其母,实则泻其子。”<sup>[18]</sup>根据五行配合五脏相生学说,心为脾之母,心脾关系密切,故应协同治疗。因此,周教授治疗AL维持期患者主以补虚扶正为治则<sup>[19]</sup>,所选中药多以性甘、平为主,主归脾经,以益气健脾养心为主,力求增强患者自身免疫力以对抗疾病。

综上所述,本研究使用数据挖掘方法分析总结周教授治疗AL维持期的组方用药规律,为分析其学术经验提供了客观数据,对深入挖掘和传承周教授临床经验有很好的参考价值。由于所涉及的医案相对较少,且门诊主要为维持期患者,本文尚不能完全反映周教授治疗AL的思想,未来的研究将纳入更多AL患者的医案,进一步深入探讨周教授治疗AL的用药规律。

#### 参考文献:

- [1] 张晓丹,周永明,严静贤.中医药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.
- [2] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:103-105.
- [3] 中华中医药学会.中医肿瘤科临床诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2020:46-57.
- [4] 李慧,庄海峰.中医辨治急性白血病的理论集萃[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(5):478-479,494.
- [5] 周丽媛,蔡文亮,吴迪炯,等.周郁鸿教授治疗老年急性白血病临床经验[J].黑龙江中医药,2015,44(4):30-31.
- [6] 徐玲珑,潘琦,吴迪炯,等.周郁鸿治疗白血病经验拾萃[J].中华中医药杂志,2017,32(3):1101-1103.
- [7] 沈一平,周郁鸿,罗秀素,等.扶正祛邪治疗急性白血病的

体会——附28例疗效观察[J].浙江中医杂志,1998,43(3):125.

- [8] 吴迪炯,叶宝东,沈一平,等.抗白延年汤联合小剂量化疗治疗老年初发急性髓系白血病疗效观察[J].中华中医药杂志,2014,29(9):3012-3015.
- [9] 魏智利,徐英英.基于数据挖掘探索浙江名中医高祥福治疗强直性脊柱炎的处方用药规律[J].浙江中医药大学学报,2021,45(1):98-102.
- [10] 严一微,李正富,杜羽,等.基于数据挖掘的全国名中医范永升教授治疗结缔组织病相关间质性肺病用药规律探析[J].浙江中医药大学学报,2020,44(1):53-61.
- [11] 顾思浩,孔维崧,张彤,等.白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J].中华中医药学刊,2020,38(1):69-73.
- [12] 王涵,杨娜,谭静,等.白术化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J].甘肃医药,2018,37(1):23-26.
- [13] 佚名.神农本草经[M].孙星衍,辑,鲁兆麟,点校.沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:15.
- [14] 邓桃妹,彭代银,俞年军,等.茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中草药,2020,51(10):2703-2717.
- [15] 姜辉,顾胜龙,张玉婷,等.黄芪化学成分和药理作用研究进展[J].安徽中医药大学学报,2020,39(5):93-96.
- [16] 魏岳,高雁婷,郑仁智,等.周郁鸿治疗儿童急性淋巴细胞白血病化疗后病毒性感冒临床经验[J].浙江中西医结合杂志,2019,29(11):877-879.
- [17] 张介宾.景岳全书[M].北京:中国中医药出版社,1994:354.
- [18] 秦越人.中医古典名著精品丛书:难经[M].北京:中国医药科技出版社,1998:94.
- [19] 张翔,周郁鸿.慢性淋巴细胞白血病中医治疗策略[J].上海中医药杂志,2012,46(8):9-11.

(收稿日期:2021-07-05)