

本文引用:马慧森,陈 媚,杨嘉欣,邓 博,程志强.基于数据挖掘探索中药外用治疗手足综合征的用药规律[J].湖南中医药大学学报,2019,39(9):1120-1124.

基于数据挖掘探索中药外用治疗手足综合征的用药规律

马慧森^{1,2},陈 媚^{1,3},杨嘉欣^{1,2},邓 博²,程志强^{2*}

(1.北京中医药大学,北京 100029;2.中日友好医院中西医结合肿瘤内科,北京 100029;3.中日友好医院皮肤科,北京 100029)

〔摘要〕目的 整理总结治疗化疗副作用手足综合征中药外用方剂的用药规律,对手足综合征中药辨证进行分析。方法 筛选基于PubMed数据库、万方数据知识服务平台、维普网、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)收录的中药外治法治疗手足综合征的临床研究文献,对符合纳入标准的中药处方进行统计,采用频次分析、关联规则分析等数据挖掘方法进行用药规律分析。结果 共筛选55个外用中药治疗手足综合征的处方,涉及中药105味,总共出现频次497次。频数最高的药物为红花和桂枝(34次);药物功效使用频率最高的前5类为活血调经药、发散风寒药、清热凉血药、补气药、补血药;关联分析显示:二连规则前3名为:桂枝→白芍,桂枝→鸡血藤,红花→桃仁;三连规则常用的药物组合为当归、黄芪、桂枝,四连规则支持度最高为当归→黄芪+桂枝+红花。结论 本病病机为气血虚弱、营卫失和,日久可发展为瘀血痹阻、热毒内蕴,外治法中药多用活血通络、温阳解表、清热凉血兼补益气血为主。

〔关键词〕 数据挖掘;手足综合征;用药规律;关联规则

〔中图分类号〕 R285;R751

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.09.015

Data Mining-based Exploration on Medication Rules of External Treatment of Chinese Materia Medica in Hand-foot Syndrome

MA Huimiao^{1,2}, CHEN Mei^{1,3}, YANG Jiabin^{1,2}, DENG Bo², CHENG Zhiqiang^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Oncology Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. Dermatology Department, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

〔Abstract〕 **Objective** To summarize medication rules of prescriptions of Chinese materia medica (CMM) in external treatment of a side effect induced by chemotherapy-hand-foot syndrome (HFS), and to analyze CMM syndrome differentiation in HFS. **Methods** Clinical research literatures on CMM external treatment in HFS included in PubMed database, Wanfang database, VIP database, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) database, and China Biology Medicine disc (CBM) were screened. CMM prescriptions meeting inclusion criteria were performed statistical analysis. Methods of data mining such as frequency analysis and association rule analysis were used to analyze the medication rules. **Results** A total of 55 CMM prescriptions in the external treatment of HFS were included in this study, involving 105 kinds of CMM, with a total frequency of 497 times. Among the CMM, *Flos Carthami* and *Ramulus Cinnamomi* were used most frequently (34 times); The top 5 frequently used efficacy of CMM were the CMM with effects of promoting blood circulation and regulating menstruation, expelling wind-cold, clearing heat and cooling blood, invigorating Qi and invigorating blood. The top 3 couplet CMM according to the association rule analysis were *Ramulus Cinnamomi*-*Radix Paeoniae Alba*, *Ramulus Cinnamomi*-*Caulis Spatholobi*, and *Flos Carthami*-*Semen Persicae*; the commonly used triplet CMM according to the association rules was *Radix Angelicae Sinensis*-*Radix Astragali seu Hedysari*-*Ramulus Cinnamomi*; the top 1 quadruple CMM according to the association rules was *Radix Angelicae Sinensis*-*Radix Astragali seu Hedysari*-*Ramulus Cinnamomi*-

〔收稿日期〕2019-04-03

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81603462)。

〔作者简介〕马慧森,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合肿瘤内科。

〔通讯作者〕*程志强,男,教授,博士研究生导师,E-mail:zhiqiangcheng@163.com。

Flos Carthami. **Conclusion** The pathogenesis of HFS is Qi-blood deficiency and disharmony between nutrient Qi and defensive Qi. Static blood blockage and internal amassment of heat-toxicity can be formed over the time. The CMM external treatment is mainly promoting blood circulation and dredging channels, warming Yang and relieving superficialities, clearing heat and cooling blood, as well as invigorating Qi and blood.

〔**Keywords**〕 data mining; hand-foot syndrome; medication rules; association rules

手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)是由化疗药物或者生物靶向药物引起的一种临床上常见的不良反应,也称为掌跖感觉丧失性红斑。引起手足综合征的药物有卡培他滨、脂质体阿霉素、长春瑞滨、舒尼替尼与索拉非尼等,尤以卡培他滨引起的HFS的发生率居高^[1]。HFS的主要临床表现为手(足)的麻木,感觉异常,或疼痛性的红斑、肿胀、干燥、脱屑,严重者可发生溃疡、水疱、脱皮、出血、剧痛等^[2]。发生率可能与给药次数、剂量等有关^[3]。这些症状影响患者的日常工作生活和生活质量,并且还可能导致抗肿瘤药物的被迫减量或停药,影响肿瘤患者的疾病治疗疗效^[4]。近年来,中医药在肿瘤方面的应用越来越广泛,在治疗抗肿瘤药物副反应方面取得了良好的成绩,HFS配合中草药外治法成为了许多出现副作用的患者的新选择,临床效果显著。笔者通过检索近20年的相关临床研究文献,应用数据挖掘技术总结归纳,对治疗HFS的外用处方进行用药规律分析,为开拓临床中医药治疗HFS的用药思路提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 数据来源

PubMed数据库、万方数据知识服务平台、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普网、中国生物医学文献数据库(CBM)。检索年份为2000年1月-2019年5月。

1.2 检索策略

中文检索词:手足综合征(症)、中医、中药、中医药。英文检索词:hand-foot syndrome、HFS、traditional Chinese medicine、Chinese herbal、Chinese patent medicine。以上检索词独立或联合检索,主要为摘要和全文检索,配合篇名检索,文后参考文献回溯检索保证检索全面。

1.3 文献纳入标准

(1)已经公开发表的论文或专著,研究类型属于临床对照实验,研究结果显示中药治疗有效者;(2)治疗组为因使用抗肿瘤药物治疗并引起手足综合征的肿瘤患者;(3)原始文献以中医药作为治疗组干预措施,中药治疗方法为外用;(4)文献中处方所记录的中药药味完整;(5)对照组未使用中药复方及

相关中药制剂;(6)组成和功效基本相同者,只保留其中一首方剂。

1.4 文献排除标准

(1)个案报告、病例复习、综述文献、经验总结、动物实验研究等;(2)采用口服中药者的治疗组;(3)药物组成不明确者;(4)治疗组采用非中药处方治疗者;(5)摘要性文献,无全文者。

1.5 中药名称规范

参照全国高等中医药院校“十二五”规划教材《中药学》^[5]《中药大辞典》^[6]规范并统一中药名称,并参考其中药功效及归类。如:淫羊藿、仙灵脾统称为淫羊藿,生黄芪、炙黄芪统称为黄芪等。制何首乌与生何首乌因其功效不一样,分为两种药名。

1.6 数据处理方法

计算中药频次,根据药物频率分析挖掘出高频药物,并由高到低排列。使用SPSS 24对中药进行基础分析,分析挖掘手足综合征外洗方用药结构;使用IBM SPSS Modeler 18使用Apriori算法对用药进行关联规则分析,观察其配伍关系,设置最低支持度10%,最小置信度80%,最大前项为3,对草药分别进行二阶、三阶、四阶关联规则分析,探索手足综合征外洗方的处方规律。

2 结果

2.1 药物频次分析

通过筛选,最终纳入55篇文献,使用方法分为泡洗、熏洗、湿敷。一共有105味药物,总共497个药物频次。每种药物最多使用频次为34次,最少使用频次为1次,其中35味中药使用频次为1次,59味药使用频次为2~9次,大于等于10次的中药有11味,累积频率为46.68%,分别是红花、桂枝、当归、赤芍、黄芪、川芎、甘草、白芍、鸡血藤、桃仁、紫草。其中前20味药见表1。

2.2 中药功效分布情况

2.2.1 105味中药功效分类 所出现的105味药参考《中药学》教材可分为16个大类,药味所属分类最高为23味,最低为1味。其中排前五类功效的药味数≥10,占有所有药味的75.1%。分别为清热药类、祛风湿药类、活血化瘀药类、补虚药类、解表药类。结果见表2。

表 1 前 20 位药物分布表

排序	药物	频次	频率/%	置信度/%
1	红花	34	6.841	61.818
2	桂枝	34	6.841	61.818
3	当归	31	6.237	56.364
4	赤芍	25	5.030	45.455
5	黄芪	24	4.829	43.636
6	川芎	19	3.823	34.545
7	甘草	17	3.421	30.909
8	白芍	15	3.018	27.273
9	鸡血藤	12	2.414	21.818
10	桃仁	11	2.213	20.000
11	紫草	10	2.012	18.182
12	威灵仙	9	1.811	16.364
13	川乌	9	1.811	16.364
14	细辛	8	1.610	14.545
15	牡丹皮	7	1.408	12.727
16	地肤子	7	1.408	12.727
17	丹参	7	1.408	12.727
18	金银花	7	1.408	12.727
19	白鲜皮	6	1.207	10.909
20	生地黄	6	1.207	10.909

表 3 高频次中药功效分布 (频数≥10)

序号	中药所属分类	频次	百分数/%
1	活血调经	69	13.9
2	发散风寒	57	11.5
3	清热凉血	52	10.5
4	补气药	51	10.3
5	补血药	48	9.7
6	祛风寒湿	44	8.9
7	活血止痛	33	6.6
8	清热解毒	28	5.6
9	清热燥湿	18	3.6
10	祛风湿热	13	2.6
11	利水消肿	12	2.4
12	利尿通淋	11	2.2

小置信度为 80%,最大置信度为 100%,关联规则网络图见图 1,网络图可以看见各种药物之间的关联强度,药物之间关联越密切,其线条越粗,从图中可见桂枝、红花、黄芪、当归、川芎之间联系较为紧密。

表 2 103 味中药所属药类情况

中药所属总类	药味数	百分比/%
清热药类	23	21.9
祛风湿药类	18	17.1
活血化瘀药类	16	15.2
补虚药类	12	11.4
解表药类	10	9.5

2.2.2 高频次中药功效分布 把所有中药按其功效参照全国高等中医药院校“十二五”规划教材《中药学》细分为 30 类,其中使用频次≥10 次的功效为以下 12 类,占有所有药物使用频次(497 次)的 87.7%,其中排前五位者:活血调经(包括红花、桃仁、鸡血藤、丹参、牛膝泽兰),发散风寒(包括桂枝、细辛、防风、生姜、荆芥、羌活、白芷、苍耳子),清热凉血(包括赤芍、紫草、牡丹皮、生地黄、玄参、水牛角),补气药(包括黄芪、甘草、白术、大枣、党参),补血药(包括当归、白芍、熟地黄、制何首乌)。结果见表 3。

2.3 关联规则分析

采用 IBM SPSS Modeler 18 对草药进行关联规则分析。关联规则是无监督的机器学习方法,对中医药挖掘有很好的适用度。设置最低支持度 10%,最小置信度 80%,最大前项为 10,对草药分别进行二阶、三阶、四阶关联规则分析。

根据 Apriori 算法,一共产生 128 条规则,其中,最小支持度为 10.909%,最大支持度为 34.545%,最

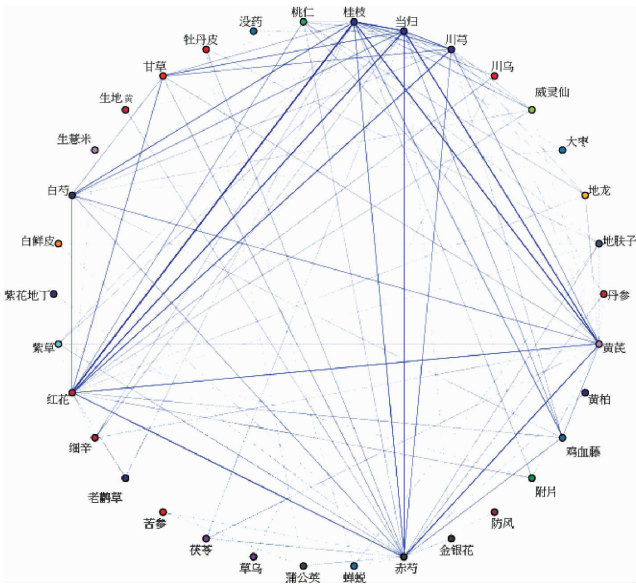


图 1 关联规则网络图

2.3.1 二阶关联规则 二阶关联规则一共有 21 个,其中,支持度最高的关联规则为桂枝→白芍,其支持度为 27.273%,置信度为 93.333%。前 10 排名具体见表 4。其中支持度>20%的关联规则为桂枝→白芍,桂枝→鸡血藤,红花→桃仁。

2.3.2 三阶关联规则 前项数设为 2,三阶关联规则一共有 58 个,其中,支持度最高的是当归→黄芪+桂枝,其支持度为 34.545%,置信度为 84.211%。其中>30%的关联规则为:当归→黄芪+桂枝,桂枝→黄芪+当归。支持度前 10 的结果见表 5。

表 4 二阶关联规则支持度排名前 10 的药对

后项	前项	支持度百分比/%	置信度百分比/%	增益
桂枝	白芍	27.273	93.333	1.51
桂枝	鸡血藤	21.818	91.667	1.483
红花	桃仁	20	81.818	1.324
桂枝	威灵仙	16.364	100	1.618
桂枝	川乌	16.364	88.889	1.438
桂枝	细辛	14.545	100	1.618
当归	细辛	14.545	100	1.774
赤芍	牡丹皮	12.727	100	2.200
赤芍	丹参	12.727	85.714	1.886
赤芍	地肤子	12.727	85.714	1.886

表 5 三阶关联规则支持度排名前 10 的药对

后项	前项	支持度百分比/%	置信度百分比/%	增益
当归	黄芪 + 桂枝	34.545	84.211	1.494
桂枝	黄芪 + 当归	34.545	84.211	1.362
当归	黄芪 + 红花	25.455	85.714	1.521
黄芪	赤芍 + 桂枝	21.818	83.333	1.91
桂枝	白芍 + 黄芪	20	90.909	1.471
桂枝	白芍 + 当归	20	90.909	1.471
红花	川芎 + 桂枝	20	90.909	1.471
当归	白芍 + 黄芪	20	81.818	1.452
黄芪	白芍 + 当归	20	81.818	1.875
川芎	甘草 + 红花	20	81.818	2.368

表 6 四阶关联规则支持度排名前 10 的药对

后项	前项	支持度百分比/%	置信度百分比/%	增益
当归	黄芪 + 桂枝 + 红花	20	81.818	1.452
当归	白芍 + 黄芪 + 桂枝	18.182	80	1.419
黄芪	白芍 + 桂枝 + 当归	18.182	80	1.833
甘草	川芎+红花+ 当归	18.182	80	2.588
当归	黄芪 + 赤芍 + 桂枝	18.182	80	1.419
桂枝	白芍 + 黄芪 + 当归	16.364	88.889	1.438
当归	甘草 + 川芎 + 红花	16.364	88.889	1.577
红花	甘草 + 川芎 + 当归	16.364	88.889	1.438
川芎	甘草 + 红花 + 当归	14.545	100	2.895
黄芪	赤芍 + 桂枝 + 当归	14.545	100	2.292

2.3.3 四阶关联规则 四阶关联规则一共有 49 个,其中,支持度最高的是当归→黄芪+桂枝+红花,其支持度为 20%,置信度为 81.818%。支持度前 10 的结果见表 6。

3 讨论

3.1 用药规律及病因病机

55 个随机对照实验中的药物挖掘结果显示:频次≥10 的核心中药为红花、桂枝、当归、赤芍、黄芪、川芎、甘草、白芍、鸡血藤、桃仁、紫草,其中红花、桃

仁、鸡血藤属于活血调经类;桂枝为发散风寒(辛温解表)类;当归、白芍为补血药;赤芍、紫草为清热凉血类,黄芪、甘草为补气药,其中甘草兼为调和之效;川芎为活血止痛类。使用频率较高功效为活血调经类、发散风寒(辛温解表)类、清热凉血类、补气类、补血类中药。

中医学并无记载手足综合征相关疾病,从病因及症状上看,手足综合征属于中医学“药毒疹”“络病”“痹症”“血痹”,严重者为“疮疡”等范畴。手足综合征的病机各医家并无统一,当代医家多认为本虚为主,

可因虚致实。肿瘤患者化疗药物为大毒之品^[7],药毒留于体内,使患者正气衰耗,易损伤人体气血、阴阳、脏腑。《医学原理》(汪机):“有气虚不能导血荣养筋脉而作麻木者,有因血虚无以荣养筋肉,以致经隧涩而作麻木者。”气血虚弱、营卫失和,不能濡养四肢筋肉出现手足麻木不通。《素问·太阴阳明论》:“四肢皆禀气于胃,而不得至经,必因于脾,乃得禀也,今脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉无气以生,故不用焉。”若患者脏腑本虚或药毒伤及脾胃,脾胃虚弱,气血生化失常,脾主四肢,四肢不用,筋脉不养,亦可导致手足感觉失常,持物行走不适。王清任《医林改错》中云:“元气既虚必不能达于血管,血管无力,必停留而瘀。”患者血行不畅,淤积于内,脉络不通,不通则痛,临床可见肿胀、疼痛等症状;若四肢久郁化热,热毒内蕴,侵袭肌肤,则出现红斑疼痛、溃疡等症状;日久则脾肾阳虚,寒凝经络,寒毒与瘀血互结阻滞于四肢末端^[8]亦可发生肿胀、水泡等;因此,营卫失和、气血虚弱、血瘀痹阻、热毒内蕴、寒凝经络均可作为手足综合症的病机。现代医家胡凯文^[9]的《肿瘤绿色治疗学》中曾将手足综合征总结为三个证型:气血亏少,络脉不荣;瘀血阻络;寒凝络脉。王亚坤等^[10]认为阴毒内盛也为病机之一,覃霄燕等^[11]认为热毒壅盛证为手足综合征证型之一。本研究结果中的药物多用活血、通络、清热、凉血、温阳、解表、补气血类,病因病机与数据挖掘的用药规律基本相符。

3.2 核心药物使用特征

本文研究结果二连规则中支持度为前三组药对是桂枝、白芍,桂枝、鸡血藤,红花、桃仁。分别为调和营卫类配伍,温阳通络配伍和活血化瘀类配伍。桂枝和白芍相伍,桂枝助阳,解肌发表,芍药益阴敛营,以固营阴之耗,二者调和营卫,温阳通卫,利于解除手足麻木异常感。桂枝、鸡血藤配伍,桂枝温通阳气,鸡血藤活血通络,两药相配,有温阳通络除痹之功。红花、桃仁均可活血化瘀,两药相配活血痛经,祛瘀止痛,使得患者气血通畅,减少疼痛。三联规则中,黄芪、当归和桂枝三组药物支持度最高,其次为当归、黄芪和红花三组搭配。两组核心三联配伍体现出:温阳活血通络应与补益气血相结合,也可证实手足综合征以虚症、本虚标实为多见。四药配伍中当归、黄芪、桂枝、红花支持度最高,以及关联规则图中桂枝、红花、黄芪、当归、川芎联系最紧密,为补益气血、活血温阳方。结合关联规则和纳入的方剂综合得出,当代医家方剂中

以黄芪桂枝五物汤为底方加减使用居多。

4 小结

通过研究中医药治疗手足综合征的外用方用药特征观察,可对其病机进行归纳总结:本病多因虚致实,药毒伤及人体,营卫失和、气血虚弱不能濡养筋脉,麻木不适,久可发展为瘀血痹阻、热毒内蕴于四肢导致疼痛难忍,甚至皮肤溃烂。外治法中药以活血通络、温阳解表、清热凉血兼补益气血为主。本研究由于文献数量有限,及数据挖掘自身的局限性,用药数据规律有待改进,上述结论有待于临床上的验证和大数据进一步完善,使得现代中医药的经验进行更好的总结,有利于引导对疾病的治疗思路,及对相关中药制剂的开发提供一定思考。临床上中药可根据症状进行加减,根据个人体质,灵活运用。

参考文献

- [1] GRESSETT S M, STANFORD B L, HARDWICKE F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine[J]. Journal of oncology pharmacy practice, 2006,12(3):131-141.
- [2] BRAGHIROLI C S, IEIRI R, OCANHA J P, et al. Do you know this syndrome hand-foot syndrome [J]. Anais brasileiros de dermatologia, 2017,92(1):131-133.
- [3] KAROL S E, YANG W, SMITH C, et al. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome following treatment with high-dose methotrexate or high-dose cytarabine[J]. Cancer, 2017,123(18):3602-3608.
- [4] NIKOLAOU V, SYRIGOS K, SAIF M W. Incidence and implications of chemotherapy related hand-foot syndrome[J]. Expert opinion on drug safety, 2016,15(12):1625-1633.
- [5] 钟赣生.中药学[M].3版.北京:中国中医药出版社,2012:2-10.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2015年版)[M].北京:中国医药科技出版社,2015:39-68.
- [7] 师悦,李崇慧.化疗药所致周围神经毒性中西医治疗进展[J].中医药临床杂志,2017,29(3):327-330.
- [8] 文菊,周礼平,汤利萍.仙芍通络方外洗对卡培他滨所致手足综合征的护理干预效果观察[J].四川中医,2018,36(9):212-213.
- [9] 胡凯文.肿瘤绿色治疗学[M].北京:北京科学技术出版社,2017:207-212.
- [10] 王亚坤,谢长生.加味四妙勇安汤防治卡培他滨相关性手足综合征的临床观察[A].世界中医药学会联合会肿瘤外治法专业委员会.第二届国际学术年会暨首届中医肿瘤临床创新与标准化论坛论文集[C].世界中医药学会联合会肿瘤外治法专业委员会:世界中医药学会联合会肿瘤外治法专业委员会,2016:106-108.
- [11] 覃霄燕,李鸿章,王海存,等.五味消毒饮熏洗联合心理疏导综合干预阿帕替尼后手足综合征(热毒壅盛)随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2018,32(8):24-28.

(本文编辑 马薇)