

引用:赵一帆,朱青,朱垚,等.基于数据挖掘分析骨肉瘤中医药干预的用药规律研究[J].陕西中医药大学学报,2024,47(2):27-33.

# 基于数据挖掘分析骨肉瘤中医药 干预的用药规律研究\*

赵一帆<sup>1</sup> 朱青<sup>2</sup> 朱垚<sup>1\*\*</sup> 陆明<sup>1</sup>

(1.南京中医药大学,江苏 南京 210046;2.湖北民族大学医学部,湖北 恩施 445000)

**摘要:**目的 采用数据挖掘技术对中医辨治骨肉瘤的处方及方剂进行解构,进而总结用药与组方规律。  
方法 采用多源数据库数据采集方式,建立骨肉瘤方药数据库,运用频数分析、关联规则分析、K-means 聚类分析进行数据挖掘。**结果** 本研究涉及处方 45 首,药物 185 种,高频次药物为黄芪、甘草、熟地黄、白芍、茯苓、当归、白术、山药、补骨脂、党参;规则结果显示,主要关联药物为黄芪、熟地黄、当归、白术;药物 K-means 聚类 10 类。  
**结论** 骨肉瘤中医药治疗的核心组方为黄芪、熟地黄、当归和白术,用药规律主要以补益气血,健脾益肾,行气和血,化痰解毒为主,组方规律以固本清源为治则,固本以脾肾为重,清源以多法合用。

**关键词:**数据挖掘;中医药;骨肉瘤;关联分析;K 均值聚类

中图分类号:R681

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)02-0027-07

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.02.006

## Research on Medication Patterns of Traditional Chinese Medicine Intervention for Osteosarcoma Based on Data Mining Analysis

ZHAO Yifan<sup>1</sup> ZHU Qing<sup>2</sup> ZHU Yao<sup>1</sup> LU Ming<sup>1</sup>

(1.Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210046,China;

2.Medical Department of Hubei University for Nationalities,Hubei Enshi 445000,China)

**Abstract: Objective** To use data mining techniques to deconstruct the prescriptions and formulas for the differentiation and treatment of osteosarcoma in traditional Chinese medicine,and then summarize the rules of medication and formulation.**Methods** A multi-source database data collection method was used to establish a database of osteosarcoma prescriptions and medicines.Frequency analysis,association rule analysis,and K-means clustering analysis were used for data mining.**Results** This study involved 45 prescriptions and 185 types of drugs,with high-frequency drugs including Astragalus membranaceus,Glycyrrhiza uralensis,Rehmannia glutinosa,Paeonia lactiflora,Poria cocos,Angelica sinensis,Atractylodes macrocephala,Chinese yam,Fructus Psoraleae,and Codonopsis pilosula;The rule results show that the main

\* **基金项目:**国家中医药管理局建设项目(国中医药人教发[2010]59号);江苏省六大人才高峰项目(RJFW-40);江苏省“333 高层次人才培养工程”(2018III-0121);江苏省科技型企业技术创新资金(BC2015022);南京中医药大学横向课题(2019035,2019010)南京健康广场健康产业开放课题(NJJKGC202204);南京中医药大学中医学品牌专业建设 2017 年度教学改革研究课题(NZYZYXPPJH2017-04)

\*\* **通讯作者:**朱垚,副教授。E-mail:zhongyiyaochuanren@126.com

associated drugs are Astragalus membranaceus, Rehmannia glutinosa, Angelica sinensis, and Atractylodes macrocephala; Drug K-means clustering of 10 categories. **Conclusion** The core formula for traditional Chinese medicine treatment of osteosarcoma is Astragalus membranaceus, Rehmannia glutinosa, Angelica sinensis, and Atractylodes macrocephala. The medication pattern mainly focuses on tonifying Qi and blood, strengthening spleen and kidney, promoting Qi and blood circulation, resolving phlegm and detoxifying. The formula pattern is based on consolidating the root and clearing the source, with spleen and kidney as the main focus, and multiple methods combined for clearing the source.

**Key words:** Data mining; Traditional Chinese Medicine; Osteosarcoma; Correlation analysis; K-means clustering

骨肉瘤是最常见的骨原发性恶性肿瘤,恶性程度高,预后较差,且具有很强的侵袭性,严重威胁患者健康。当属中医学“骨疽”“骨瘤”“肉瘤”等范畴<sup>[1]</sup>。目前临床多采用新辅助化疗药物<sup>[2]</sup>与保肢手术<sup>[3]</sup>联合的治疗方案,显著提升了骨肉瘤患者的生存率,但化疗药物的不良反应<sup>[4]</sup>和耐药性<sup>[5]</sup>问题也随之而来。中医药在降低骨肉瘤患者死亡率,防治骨肉瘤转移,减少化疗药物用量,逆转化疗药物耐药性,减轻术后并发症等方面均有较好临床疗效<sup>[6-10]</sup>。当前骨肉瘤中医药临床研究多为病例报道、回顾性研究及随机对照试验,存在样本量较小,方药种类繁多,治疗方案混杂的现象。本研究通过检索中文数据库收录的关于骨肉瘤中药干预的相关文献,开展数据挖掘,总结骨肉瘤内治的用药及组方规律,挖掘骨肉瘤治疗的核心组方,有助于总结骨肉瘤中医药干预的特点及规律,为骨肉瘤治疗研究提供新思路 and 参考。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源与文献检索** 本研究采用多源数据库数据采集方式,按照预设检索策略检索目标文献,形成文献数据库,由双人复核。以中国知网、维普、万方等中文数据库为数据来源,以“骨肉瘤/骨肉瘤术后+中医药/中医/中药/中西医”等为关键词进行检索。以中国知网为例,输入检索式:AB=(SU=‘骨肉瘤’OR SU=‘骨肉瘤术后’)AND (SU=‘中医’OR SU=‘中药’OR SU=‘中医药’OR SU=‘中西医’)进行检索,检索时间段设置为自建库起至 2023/06/10。

**1.2 纳排标准** 本研究纳入标准:①文献主题与骨肉瘤中医药干预相关;②文献类型为“临床实

验”“病例报道”及“回顾性研究”;③文献以中医药内治法为主要干预手段;④疗效确切的文献。本研究排除标准:①重复收录的文献;②文献类型为“实验研究”“文献综述”“网络药理学”;③干预措施以外治法为主要治疗手段;④处方或方剂组成不明确。

**1.3 数据库建立及数据清洗** 运用 Excel 软件建立骨肉瘤方药数据库。在进行数据挖掘、统计分析前,首先对原始医案数据进行预处理,包括药物名称规范、错别字纠正、医学术语规范等,以达到降噪、优化的目的。本研究参照《中药学》<sup>[11]</sup>对方剂中的中药名称进行规范化处理,如将玄胡规范为延胡索,将孩儿参规范为太子参等,同时将因不同炮制方法导致药性差别较大的中药保留,如生地黄与熟地黄等。再按照《中药学》的中药类型对不同功效的药物进行分类。本文数据规范化操作参考《中医临床医案数据挖掘研究数据规范化标准》<sup>[12]</sup>操作执行。

**1.4 数据分析** 本研究数据分析采用 Medcase Ver 5.2 诊籍中医临床科研辅助平台的子系统 XMiner V 1.0 中医药数据挖掘平台<sup>[13]</sup>进行格式化和编码,并根据文本特征计算数据权重,执行数据降维、极值处理、标值调参等操作,主要运用频数分析、关联规则分析、K-means 聚类分析等方法,实现知识挖掘分析及数据可视化表达。本研究的具体研究路径见图 1。

## 2 结果

**2.1 文献纳入及研究基线分布** 初步筛选文献 630 篇,根据排纳标准删除 589 篇,最终纳入 41 篇文献,共纳入骨肉瘤内治处方及方剂共 45 首。

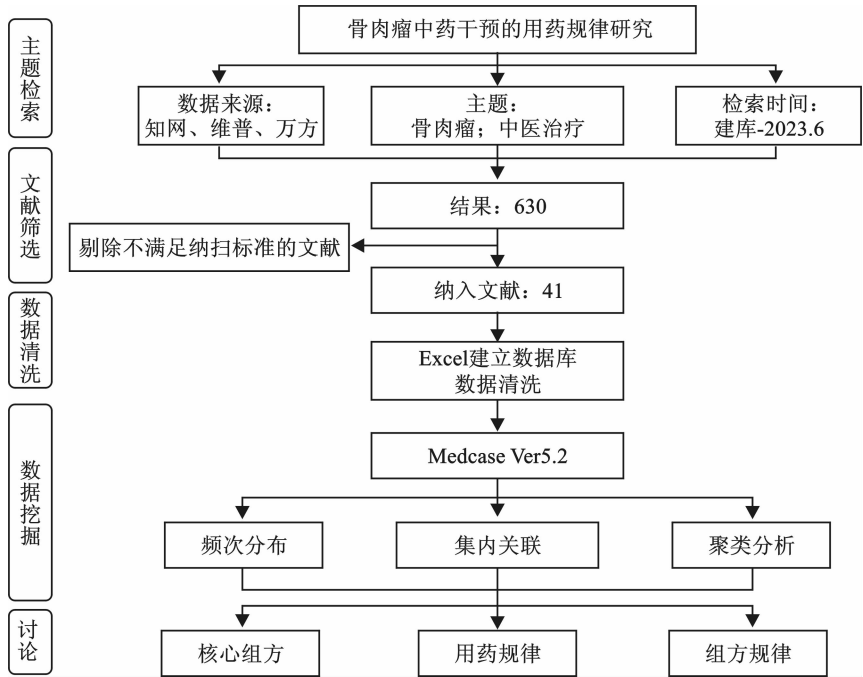


图 1 研究路线图

**2.2 中药频谱分布** 对纳入骨肉瘤方药数据库的全部处方中的中药进行频数分析,共包含 185 味中药,中药总频次为 539 次,频次 $\geq 6$  次的中药有 21 味,占总中药味数 11.35%,具体结果见表 1。全部方剂中药不同使用频次对应的中药味数结果见图 2。

**2.3 中药功效分析结果** 统计分析使用频次 $\geq 6$  次的 21 味中药的功效,结果显示,药物功效主要以补气、补血、利水渗湿、清热、化痰为主。结果见表 2。

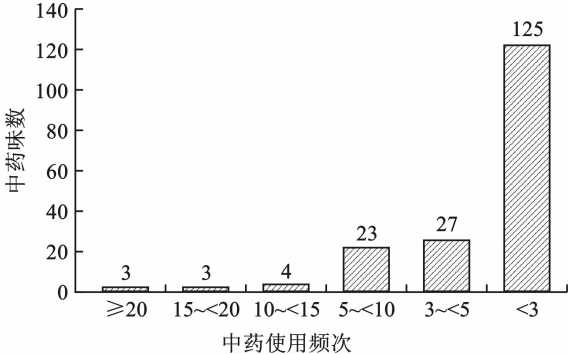


图 2 全部中药不同使用频次对应的中药味数

表 1 骨肉瘤内治方剂药物分布

序列	中药	频次	频率	序列	中药	频次	频率
1	黄芪	24	0.5333	12	泽泻	9	0.2000
2	甘草	21	0.4667	13	半夏	8	0.1778
3	熟地黄	20	0.4444	14	山萸肉	8	0.1778
4	白芍	16	0.3556	15	太子参	8	0.1778
5	茯苓	16	0.3556	16	白花蛇舌草	7	0.1556
6	当归	15	0.3333	17	枸杞子	7	0.1556
7	白术	13	0.2889	18	胆南星	6	0.1333
8	山药	12	0.2667	19	三七	6	0.1333
9	补骨脂	12	0.2667	20	陈皮	6	0.1333
10	党参	10	0.2222	21	骨碎补	6	0.1333
11	牡丹皮	9	0.2000				

表 2 185 味中药使用频次≥6 次的主要药物功效

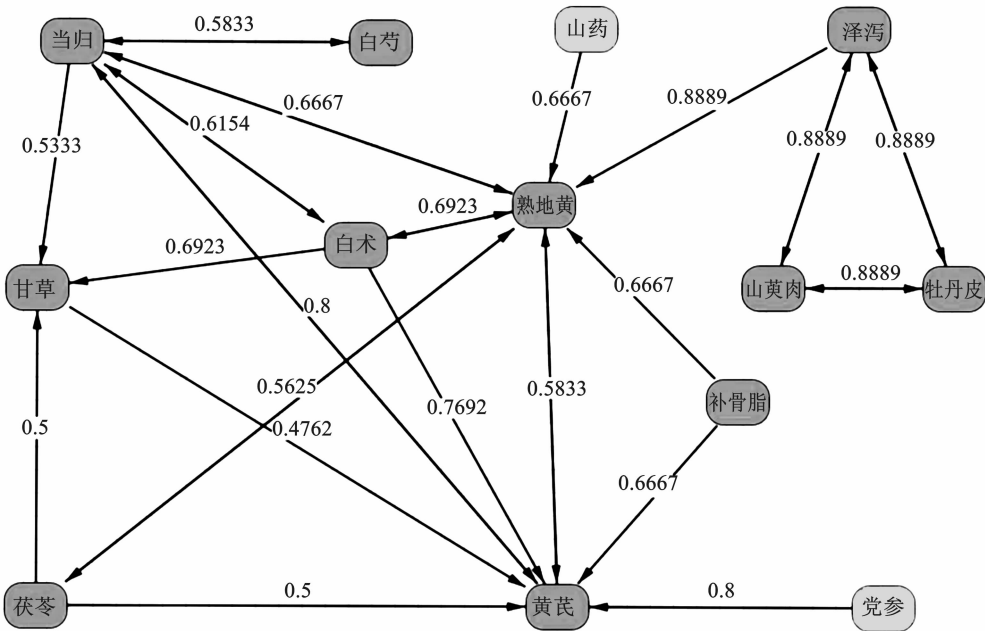
功效分类	中药名称	出现频次	频率(%)	功效分类	中药名称	出现频次	频率(%)
补气	黄芪、甘草、白术、山药、党参、太子参	88	16.33	补阳	补骨脂	12	2.23
补血	熟地黄、白芍、当归	51	9.46	活血化瘀	三七、骨碎补	12	2.23
利水渗湿	茯苓、泽泻	25	4.64	收涩	山萸肉	8	1.48
清热	牡丹皮、白花蛇舌草	16	2.97	补阴	枸杞子	7	1.30
化痰	半夏、胆南星	14	2.60	行气	陈皮	6	1.11

2.4 中药集内关联分析 对 185 味药物进行关联规则分析,设置支持度>0.17 可获得药物组合共 31 组,按照支持度进行排序,结果见表 3、图 3。分析

可知治疗骨肉瘤的核心组方为黄芪、熟地黄、当归和白术。

表 3 中药集内关联规则项集(Support = 0.17; Confidence = 0.45)

序列	规则项集	支持度	置信度	提升度	序列	规则项集	支持度	置信度	提升度
1	熟地黄→黄芪	0.3111	0.7000	1.3125	16	牡丹皮→泽泻	0.1778	0.8889	4.4445
2	黄芪→熟地黄	0.3111	0.5833	1.3124	17	泽泻→牡丹皮	0.1778	0.8889	4.4445
3	当归→黄芪	0.2667	0.8000	1.5000	18	泽泻→山萸肉	0.1778	0.8889	5.0001
4	黄芪→当归	0.2667	0.5000	1.5000	19	泽泻→熟地黄	0.1778	0.8889	2.0000
5	白术→黄芪	0.2222	0.7692	1.4422	20	党参→黄芪	0.1778	0.8000	1.5000
6	当归→熟地黄	0.2222	0.6667	1.5001	21	补骨脂→黄芪	0.1778	0.6667	1.2501
7	熟地黄→当归	0.2222	0.5000	1.5000	22	补骨脂→熟地黄	0.1778	0.6667	1.5001
8	白术→甘草	0.2000	0.6923	1.4835	23	山药→熟地黄	0.1778	0.6667	1.5001
9	白术→熟地黄	0.2000	0.6923	1.5577	24	白术→当归	0.1778	0.6154	1.8462
10	茯苓→熟地黄	0.2000	0.5625	1.2656	25	当归→白芍	0.1778	0.5333	1.4999
11	熟地黄→白术	0.2000	0.4500	1.5577	26	当归→白术	0.1778	0.5333	1.8460
12	熟地黄→茯苓	0.2000	0.4500	1.2656	27	当归→甘草	0.1778	0.5333	1.1428
13	山萸肉→牡丹皮	0.1778	1.0000	5.0000	28	白芍→当归	0.1778	0.5000	1.5000
14	山萸肉→泽泻	0.1778	1.0000	5.0000	29	茯苓→甘草	0.1778	0.5000	1.0714
15	牡丹皮→山萸肉	0.1778	0.8889	5.0001					



注：□单项单列单向关系 ■单项多列单向关系/单项多列双向关系

图 3 中药集内关联规则位点结构

**2.5 药物 K 均值聚类** 在药物项集数据挖掘聚类分析研究中,当设置标列参数范围 K 值为 10, inertia 值为 0.1442 时,共计挖掘发现群集类 10 类,见表 4 及图 4。

表 4 中药 K 均值聚类群集值(K=10; inertia=0.1442)

群集类	群集数	群集值	群集类	群集数	群集值
1 <sup>st</sup>	2	半夏、蜈蚣	6 <sup>th</sup>	2	川芎、甘草
2 <sup>nd</sup>	4	党参、熟地黄、白芍、茯苓	7 <sup>th</sup>	3	砂仁、补骨脂、赤芍
3 <sup>rd</sup>	4	太子参、枸杞子、桃仁、红花	8 <sup>th</sup>	1	白花蛇舌草
4 <sup>th</sup>	7	土茯苓、生地黄、胆南星、透骨草、陈皮、骨碎补、鳖甲	9 <sup>th</sup>	3	当归、白术、黄芪
5 <sup>th</sup>	4	山药、山萸肉、泽泻、牡丹皮	10 <sup>th</sup>	2	三七、麦冬

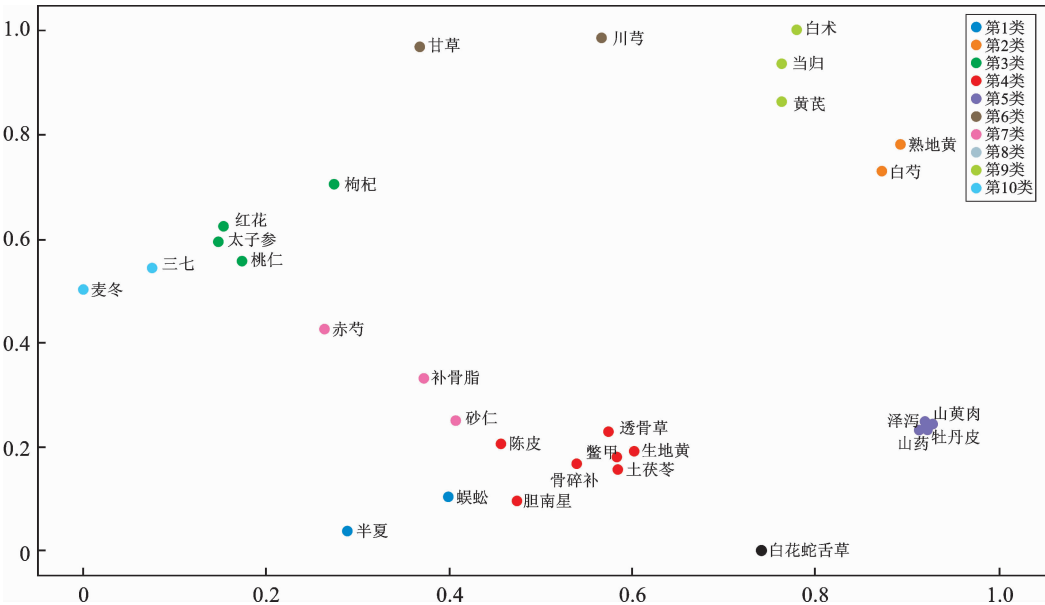


图 4 中药分散性聚类群集分布

**3 讨论**

骨肉瘤属于中医学中的“骨瘤”“骨疽”“肉瘤”等病证范畴。《素问·移精变气论》言:“当今之世不然,忧患缘其内,苦形伤其外,又失四时之从,逆寒暑之宜。贼风数至,虚邪朝夕,内至五脏骨髓,外伤空窍肌肤,所以小病必甚,大病必死。”《医宗必读》言:“积之成者,正气不足而后邪气踞之。”<sup>[14]</sup>骨肉癌的发生多先因自身长期调养不当,五脏骨髓俱虚,而后虚邪趁机侵袭,邪久积于内,遂发为瘤。《伤寒论》言:“夫正虚邪旺,久而不痊,但与扶正则邪自除。”骨肉瘤的治疗宗“固本清源”之法<sup>[15]</sup>,辨证施治。当前,骨肉瘤中医药内治临床研究多为病例报道、回顾性研究及随机对照试验,存在样本量小,方药种类多,治疗方案混杂的现象。本研究对纳入的 185 味中药使用规律进行数据挖掘,结果显示,在中药使用频次分析中,总使用频次 539 次。其中使用频次≥6 次的中药有 21 味,占总中药味数的 11.35%,药物频次前 10 位依次为黄芪、甘草、熟地黄、白芍、茯苓、当归、白术、山药、补骨脂、党参,高频药物多为补益之品,并且以补气、养血药物为多,针对脾、肾两脏,据此,临床治疗骨肉瘤多用“补益气血,脾肾同补”<sup>[16]</sup>之法。此外,药物频次<3 次的中药有 125 味,占总中药位数的 67.57%,可能与当前临床骨肉瘤中医治疗方案混杂有关。

**3.1 高频药物功效分析** 对 21 味高频药物进行功效分析,这些药物具有补气、养血、利水渗湿、清热解毒、化痰、补阳、活血化瘀、收涩、补阴、行气之效。《灵枢·绝气》云:“谷入气满,淖泽注于骨,骨属屈伸,泄泽,补益脑髓。”《景岳全书》云:“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病。”<sup>[17]</sup>脾为气血生化之源,肾主骨司气化开阖,脾肾不足则气血失

和,进而湿、痰、瘀、毒内生,杂而为患,积久成瘤。由此,骨肉瘤的内治药物多具有补益气血,健脾益肾,行气和血,化痰解毒的功效。

**3.2 集内关联分析** 对药物进行集内关联分析,按照支持度高低排序,得到主要关联药物为黄芪、熟地黄、当归和白术。在中药集内关联位点图中,黄芪、熟地黄、当归和白术为连线次数较多的药物。据此,黄芪、熟地黄、当归和白术四味药物可视做骨肉瘤治疗的核心组方。其中黄芪、当归两味药组成当归补血汤。黄芪补气升阳、益气固表,李晓伟等<sup>[18]</sup>发现黄芪有可能通过抑制血管生成的途径从而抑制骨肉瘤的浸润和转移。当归补血调血、活血止痛,吴素珍等<sup>[19]</sup>发现硫酸酯化当归多糖(SPAS)在体内具有显著抗肿瘤活性。熟地黄补血滋阴,益精填髓。《本草从新》云:“诸种动血,一切肝肾阴亏,虚损百病,为壮水之主药。”<sup>[20]</sup>熟地黄多糖<sup>[21]</sup>可增强T细胞对肿瘤细胞的杀伤力,影响肿瘤细胞的增殖分化和凋亡,从而发挥抗肿瘤的作用。白术健脾益气,燥湿利水,为“脾脏补气第一要药”,朱庆均等<sup>[22]</sup>研究发现白术水提物可能通过调节TNF- $\alpha$ 和IL-2的分泌,从而抑制肿瘤生长。

**3.3 K均值聚类分析** 通过药物K均值聚类研究,骨肉瘤内治药物组合具有以下特点:①固本以脾肾为重。如群集3<sup>nd</sup>(太子参、枸杞子、桃仁、红花)健脾滋肾与活血化瘀并用;群集5<sup>th</sup>(山药、山萸肉、泽泻、牡丹皮)为六味地黄丸减味方,补益脾肾与活血利水并用。肾为先天之本、五脏之根,脾为后天之本、气血生化之源,骨肉瘤的治疗当以“补益脾肾,强骨壮髓”为重<sup>[23]</sup>。②清源以多法合用。如群集4<sup>th</sup>(土茯苓、生地黄、胆南星、透骨草、陈皮、骨碎补、鳖甲)行气、活血、解毒、祛湿、化痰、散结多法合用。群集1<sup>st</sup>(半夏、蜈蚣)具有化痰、祛风、攻毒、散结等多种功效;群集8<sup>th</sup>(白花蛇舌草)一味药具有清热、解毒、利湿多种功效,黄煜朗等<sup>[24]</sup>通过临床实验发现白花蛇舌草注射液可能通过上调Bax基因表达诱导人骨肉瘤MG-63细胞凋亡。国医大师周仲瑛<sup>[25]</sup>认为癌毒与瘀、痰、热、湿、风等互结所形成的复合病邪是恶性肿瘤的主要病机要素。骨肉瘤患者除正虚外,还有湿、痰、瘀、毒

等杂合为患,所以多法合用以清其源,进一步控制肿瘤的进展。③调和气血,以平为期。如群集9<sup>th</sup>(当归、白术、黄芪)为当归补血汤加味方与群集2<sup>nd</sup>(党参、熟地黄、白芍、茯苓)均益气又补血,群集6<sup>th</sup>(川芎、甘草)活血又补气。《圣济总录》言:“气血流行不失其常,则形体和平,无或余赘。及郁结壅塞,则乘虚投隙,瘤所以生。”骨肉瘤的治疗当调和气血,遵循“有余泻之,不足补之”的原则,使气血和畅,延缓肿瘤患者病情进展,提高患者生活质量。

本研究采用多源数据库数据采集方式,建立骨肉瘤方药数据库,进一步运用频数分析、关联规则分析、K-means聚类分析等数据挖掘方法,最终总结出骨肉瘤中医药干预的核心组方、用药规律及组方规律。但研究仍存在以下不足:①由于现有骨肉瘤临床文献数量较少且含有个案报道,研究结果可能存在偏倚;②本研究未进行用药剂量挖掘,无法总结药物用量规律。

#### 4 小结

综上所述,骨肉瘤中医药治疗的核心组方为黄芪、熟地黄、当归和白术,用药规律主要以补益气血,健脾益肾,行气和血,化痰解毒为主,组方规律以固本清源为治则,固本以脾肾为重,清源以多法合用。中医药在降低骨肉瘤患者死亡率,减少化疗药物用量,减轻术后并发症等方面有良好的应用前景,临床医师及研究者应该在此基础上开展更多临床研究,发挥中医药特色,为骨肉瘤临床治疗提供更多手段及思路。

#### 参考文献

- [1]夏祥柱,于冬冬,李鑫.中医药治疗骨肉瘤的研究进展[J].云南中医中药杂志,2021,42(11):83-87.
- [2]黄涛.新辅助化疗治疗骨肉瘤最新进展[J].临床军医杂志,2016,44(3):221-223.
- [3]甘林,罗群强,夏安然.骨肉瘤的保肢治疗新进展[J].中国医药科学,2023,13(4):43-46.
- [4]迟文成,耿雪,姜家康,等.中西医结合治疗肿瘤化疗后不良反应的研究进展[J].实用临床医药杂志,2022,26(8):126-130,136.
- [5]王雅灵,闵大六.骨肉瘤化疗耐药分子机制的相关研究进展[J].癌症进展,2016,14(4):311-315.
- [6]赵福来,常君丽,支文兰,等.中药有效成分防治骨肉瘤

转移作用与机制研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(2):482-489.

[7] 浦飞飞,陈凤霞,夏平,等.骨肉瘤化疗耐药机制及中医药逆转化疗耐药的研究进展[J].癌症进展,2022,20(23):2388-2391,2421.

[8] 李冬云,许晶,侯丽,等.中医药抗肿瘤多药耐药领域的守正创新研究[J].医学研究杂志,2021,50(11):1-4,15.

[9] 刘云霞,徐叶峰,李帅,等.三草愈疡汤防治骨肉瘤大剂量甲氨蝶呤化疗后口腔黏膜炎的临床研究[J].中华中医药杂志,2019,34(10):4942-4946.

[10] 刘云霞,徐叶峰,李梦芸,等.清化复肝汤防治骨肉瘤甲氨蝶呤化疗性肝损伤的临床研究[J].浙江中医杂志,2017,52(2):83-84.

[11] 唐德才,吴庆光.中药学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2017:37-376.

[12] 朱垚,陆明,杨涛.中医临床医案数据挖掘研究数据规范化标准 QB/GL MCT 102-2019[S].南京:江苏地区备案企标,2019.

[13] 杨涛,陆明,朱垚.基于FP-Growth的中医药数据关联分析平台的设计和应用[J].时珍国医国药,2016,27(12):3050-3052.

[14] 李中梓.医宗必读[M].北京:中国中医药出版社,2018:252-259.

[15] 林洪生,张英.从“扶正培本”到“固本清源”——中医药治疗肿瘤理论的传承与创新[J].中医杂志,2016,57(4):295-298.

[16] 李鹏飞,段戡,邹旨龙.从健脾益肾法论治骨肉瘤[J].大众科技,2018,20(11):41-43.

[17] 张介宾.景岳全书[M].北京:中国中医药出版社,2017:512-536.

[18] 李晓伟,杜明昌,曹学伟.扶正法对骨肉瘤生长转移的干预实验研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(22):1721-1723.

[19] 吴素珍,李加林,陈水亲,等.硫酸酯化当归多糖抗肿瘤实验研究[J].时珍国医国药,2012,23(2):319-320.

[20] 吴仪洛.本草从新[M].北京:中国中医药出版社,2018:70.

[21] 梁颖,李冀,郭盛磊,等.熟地黄多糖对荷瘤小鼠肿瘤组织 Cyt-C 及 Caspase-3 基因表达的影响[J].中医药信息,2017,34(3):24-27.

[22] 朱庆均,郑广娟,张丹.白术水提物抑瘤作用及其机制研究[J].山东中医药大学学报,2006,30(1):69-71.

[23] 王辉,孙桂芝.孙桂芝治疗骨肉瘤经验[J].世界中医药,2012,7(1):21-22.

[24] 黄煜朗,唐毓金,王俊利,等.白花蛇舌草对人骨肉瘤 MG-63 细胞 Bax 基因表达的影响[J].重庆医学,2014,43(35):4708-4710.

[25] 程海波,吴勉华.周仲瑛教授从癌毒辨治恶性肿瘤病机要素分析[J].中华中医药学刊,2010,28(2):313-316.

(修回日期:2023-08-28 编辑:杨芳艳)