

基于数据挖掘的中药治疗血液病的用药规律分析

林九国¹, 史梦瑶¹, 金磊¹, 胡培豪¹, 葛宇清², 程汝滨^{1*}

1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053

2. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310006

摘要: **目的** 采用 Apriori 算法与系统聚类的数据挖掘技术对中药方剂治疗血液病的用药规律进行分析, 梳理常用的药物种类, 总结药物间的配伍规律和关联规则, 为临床血液病治疗的药物组方选择和中成药开发提供数据参考。**方法** 在《中医方剂大辞典》中以“血证”“虚劳”“急劳”“温病”“热劳”5 个病证作为关键词筛选治疗血液病的方剂, 同时在中国知网和万方数据库采用主题“血液病”与全文“中药”进行高级检索, 筛选 1979—2019 年有关中药治疗血液病的文献。根据支持度、置信度、提升度, 对治疗血液病的中药方剂的高频次中药、配伍规律、核心中药组合、相互关系网络及聚类结果进行分析。**结果** 共筛选获得 100 个方剂和中成药制剂, 涉及中药 64 种, 总用药频次 772, 使用频次≥10 的中药有 25 味, 频次最高的 5 味中药是丹参、人参、党参、黄芪和地黄; 治疗血液病的中药药性以温(频次 291, 37.79%)、寒(频次 228, 29.61%)为主, 药味以甘(频次 486, 41.82%)、苦(频次 362, 31.15%)为主; 其中使用频次较高的核心药物组合包括川芎-当归、白芍-当归、熟地黄-当归、桃仁-当归等 7 个药对组合和桃仁-川芎-当归、桃仁-红花-当归、红花-川芎-当归等 24 个 3 药组合, 关联规则分析发现了 16 种具有潜在配伍关系的白血病治疗药物组合, 其中提升度 4.7 以上的药物组合有 4 个; 聚类分析结果表明, 高频使用的单味药物之间, 具有关联性的药物组合有 8 组; 高频药物复杂网络分析表明, 当归-白芍、当归-茯苓对和当归-白术-黄芪 3 药组合间的联系密切。**结论** 治疗血液病高频药物和核心组方中以补虚药、活血药和清热药为主, 益气养血、活血化瘀和清热凉血为中医药血液病的主要治法, 为恶性血液病的临床用药和新药开发提供理论依据。

关键词: 血液病; 中药方剂; 数据挖掘; 用药规律; 核心药物组合

中图分类号: R285.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)04-1073-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.021

Medication rule of traditional Chinese medicine in treatment of hematological diseases based on data mining

LIN Jiu-guo¹, SHI Meng-yao¹, JIN Lei¹, HU Pei-hao¹, GE Yu-qing², CHENG Ru-bin¹

1. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

2. The First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

Abstract: Objective The data mining technology based on Apriori algorithm and systematic clustering was performed to analyze the medication regularity of traditional Chinese medicine prescriptions for the treatment of hematological malignancies, sort out the commonly used medicines, summarize the drug compatibility rules and clarify the clustered relationships, with view to providing basic data for the clinical application and development of proprietary Chinese medicines targeting hematological diseases. **Methods** The five syndromes of “blood syndrome”, “consumptive disease”, “acute consumptive disease”, “warm disease”, “pyretic consumptive disease” were selected as key words to find possible prescriptions for the treatment of hematological diseases from *Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions*. In addition, the “blood disease” and “Chinese medicine” was used as keywords to retrieve articles involving hematological disease therapy from the China National Knowledge Infrastructure and Wanfang Database from 1979 to 2019. The high-frequency traditional Chinese medicines, compatibility application rules, core traditional Chinese medicine combinations, relationship network diagrams, as well as the clustering results of traditional Chinese medicine prescriptions were analyzed according to values of support, confidence and lift, respectively. **Results** A total of 100

收稿日期: 2020-06-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673755); 浙江省自然科学基金项目(LY17H290010)

作者简介: 林九国, 2018 级药学专业本科生, 研究方向为中医药血液病防治技术研究。E-mail: 3268514982@qq.com

*通信作者: 程汝滨, 副研究员, 从事恶性肿瘤的中医药防治技术开发与应用。Tel: (0571)61768180 E-mail: biothcheng@hotmail.com

prescriptions and proprietary Chinese medicine preparations targeting hematological diseases were obtained, involving 64 kinds of traditional Chinese medicines with a total frequency of 772. Moreover, 25 Chinese medicines were identified as commonly used drugs with a frequency of ≥ 10 . The traditional Chinese medicines with the highest frequency included *Salviae Miltiorrhiza Radix*, *Ginseng Radix*, *Codonopsis Radix*, *Astragali Radix* and *Rehmanniae Radix*. In addition, our results indicated that the main traditional Chinese medicine treating hematological diseases belongs to the warm (291 times, 37.79%) and cold drugs (228 times, 29.61%) on medicinal property, while the flavor of these herbs were sweet (486 times, 41.82%) and bitter (362 times, 31.15%), respectively. The frequently recorded core drug combinations included seven drug-pairs and 24 three-drug clusters. Furthermore, 16 drug combinations with potential relevance in the treatment of hematological diseases were obtained via association rule analysis. The lift values of four drug combinations were even higher than 4.7. Moreover, eight drug clusters with high used frequency were identified as closely related medicines according to the cluster analysis. The complex network analysis revealed a close relationship in the medicine combinations of *Angelicae Sinensis Radix* (ASR)-*Paeoniae Alba Radix*, ASR-*Poria* and ASR-*Atractylodis Macrocephalae Rhizoma-Astragali Radix*. **Conclusion** The drugs belonging to the tonifying deficiency, promoting blood circulation and removing blood stasis, and heat-clearing family mainly consisted of the high-frequency drugs and core prescriptions targeting hematological diseases. Accordingly, the therapeutic approach for hematological malignancies includes invigorating *qi* and nourishing blood, promoting blood circulation to remove blood stasis, and clearing away heat and cooling blood in traditional Chinese medicine. Our results would significantly contribute to the clinical application and development of new drugs for hematological malignancies.

Key words: hematological disorders; traditional Chinese medicine prescriptions; data mining; medication rules; core drug combination

血液病 (hematological disorders) 是指原发于血液系统和主要影响造血器官的疾病, 主要包括红细胞疾病、白细胞疾病和出血性疾病或血小板减少^[1]。常见的恶性血液病包括再生障碍性贫血、白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤等, 其发病的机制复杂, 治疗难度较大, 致死率极高^[2]。目前, 造血干细胞移植、联合化疗策略、靶向药物治疗和免疫治疗等手段虽已部分应用于恶性血液病的临床治疗, 但不良反应、细胞耐药、缓解后易复发和移植合并症等问题仍严重制约了血液病的临床治疗效果, 迫切需要开发针对血液病治疗的新型药物, 提高患者的生存周期和生活质量^[3]。

中医药在恶性血液病治疗中历史悠久、疗效确切, 在提高临床疗效、减轻化疗后不良反应和改善患者生存质量等方面具有独特的优势^[4]。恶性血液病可归属中医“血证”“虚劳”“温病”等范畴, 邪盛正虚为其主要的病因病机, 邪毒渐盛导致正气渐虚, 扶正祛邪、养阴解毒是恶性血液病的主要治则^[5]。王苏霞等^[6]发现益髓补肾方能改善恶性血液病患者化疗期间的造血功能, 起到增效减毒的作用, 有利于增强患者体质, 加快病情恢复, 延长生存时间。王荣新等^[7]发现补肾生血中药可开启 γ 基因, 促进 γ 珠蛋白基因转录和表达, 诱导血红蛋白 F (hemoglobin F, HbF) 合成增加, 有利于治疗 β 地中海贫血并能改善免疫功能。以当归、芦荟为主要有效成分的中成药当归芦荟丸, 具有清热利湿、通便之功效, 对慢性粒细胞型白血病显示了良好的临床治疗效果^[8]。

随着中医药在恶性血液病治疗中表现出的确切效果, 其临床应用日益增多。但由于血液病的发病机制复杂, 证型多样, 在病程发展的不同阶段需要针对性调整中医药治疗策略, 且存在个体化现象, 导致血液病临床治疗中存在用药多样化和个性化的特点, 其基本的用药规律尚未得到充分挖掘。血液病的中医药治疗缺乏明确合理的用药指导, 本研究基于 Apriori 算法的关联规则和聚类分析对《中医方剂大辞典》、中国知网及万方数据库中有关中药治疗血液病的方剂进行整理与数据挖掘, 并结合中医药理论体系对其配伍规律进行分析研究, 以期为血液病现代临床用药和中成药研发提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 数据来源

所有方剂由 2 部分组成, 一部分来自《中医方剂大辞典》, 另一部分来自中国知网和万方数据库。其中《中医方剂大辞典》^[9]收录了我国自秦汉至 1986 年 1800 余种中医药及有关文献中有方名的方剂 9 万余首, 是将历代中医药著作中的方剂进行整理、研究、编纂而成的一部方剂学大型工具书。

1.2 数据纳入标准

由于对血液病病机认识的差异, 缺乏系统性论述, 以致临床对于血液病的中医辨证方法不同, 血液病的中医病名尚未规范化。李达^[10]认为, 贫血性疾病可归属为“虚劳”病类, 骨髓增殖性疾病属“积聚”病类, 出凝血疾病以“血证”概括为宜, 血液

淋巴肿瘤性疾病归为“癌瘤、恶病”。根据血液病的临床表现、发展趋势等，一般认为恶性血液病的主要中医范畴为“血证”“虚劳”“急劳”“温病”“热劳”^[6]，根据这 5 个病证筛选《中医方剂大辞典》中所有相对应的方剂。在中国知网和万方数据库中，采用主题“血液病”与全文“中药”进行高级检索，筛选出 1979—2019 年有关中药治疗血液病的文献。

1.3 数据库建立与标准化

将筛选出的方剂组成录入 Excel 表中，建立数据库，多次核对以保证数据的准确性。因药材产地、炮制方法不同或同物异名所导致的中药命名有所差异，根据《中国药典》2015 年版^[11]进行中药名称标准化。临床疗效因炮制方法不同而受到影响的中药名则不进行修改，如“地黄”与“熟地黄”，部分名称需标准化的中药见表 1。

表 1 部分名称需标准化处理的中药

Table 1 Some traditional Chinese medicines whose names need to be standardized

别名	正名	别名	正名
丹皮	牡丹皮	制何首乌	何首乌
制半夏	半夏	北芪、灸黄芪	黄芪
山萸肉	山茱萸	干地黄、生地黄	地黄
广木香	木香	归尾、炒当归	当归
淮山药	山药	怀牛膝	牛膝
橘皮	陈皮	炙甘草、生甘草	甘草
炒白芍、炒芍药	白芍	田七	三七

1.4 数据分析

数据挖掘是指从大量数据中筛选出有效、可信及隐含信息的过程^[12]，关联规则挖掘则通过寻找频繁出现的事务并总结其之间的联系，以实现规则的有效利用^[13]，如找出中药治疗血液病的用药规律。关联规则数据挖掘运用 SPSS Modeler 18.0 Apriori 算法，其中支持度（support）表示含某种中药组合的方剂数量占有所有方剂数量的比例；置信度（confidence）表示含中药 A 的方剂中同时包含中药 B 的频率；提升度（lift）表示含中药 A 的方剂中包含中药 B 的频率与所有方剂中药 B 出现频率的比值。由于置信度受到中药 B 使用频率的影响，故仅根据支持度与置信度不能完全说明某种中药组合的意义，而提升度必须大于 1 才能说明关联的有效

性。聚类分析运用 SPSS Statistics 24.0 系统聚类功能，选择在方剂中出现频次较高的中药，并以平方欧氏距离为相似系数进行聚类得到中药之间的聚类情况，聚类距离可反映 2 种中药的共性。

2 结果

2.1 单味药使用频次分析

分析结果表明，血液病的中药方剂中使用频次 ≥ 10 的中药有 25 味，总用药频次 772，其中使用频次最高的 5 味中药分别是丹参（频次 56，56%）、人参（频次 52，52%）、党参（频次 43，43%）、黄芪（频次 41，41%）、地黄（频次 35，35%），结果见表 2。将使用频次 ≥ 10 的中药依据功效进行分类，并按频次排序，25 味中药共涵盖了 7 种功效分类，其中使用频次最多的是补虚药（频次 320，41.45%），其次是活血化瘀药（频次 119，15.40%）和清热药（频次 79，10.23%），结果见表 3。使用频次最高的 5 种单味药中，补虚类药物有 3 种，提示补益类中药在恶性血液病的治疗中应用广泛，具有良好的药物开发前景。

2.2 高频中药性味归经分析

根据《中药学》和《中国药典》2015 年版分类标准，对纳入标准的高频中药（使用频次 ≥ 2 ）进行性味归经的统计分析。统计结果显示，四气总频数为 770 次，五味总频数为 1162 次，共涉及 12 种归经。

表 2 血液病治疗方剂中单味药物的使用频次分析（频次 ≥ 10 ）

Table 2 Analysis on frequency of single Chinese medicines in treatment of hematological disorders (frequency ≥ 10)

序号	中药	使用频次	序号	中药	使用频次
1	丹参	56	14	当归	18
2	人参	52	15	赤芍	18
3	党参	43	16	熟地黄	17
4	黄芪	41	17	牡丹皮	16
5	地黄	35	18	白芍	16
6	女贞子	32	19	茯苓	14
7	川芎	29	20	白术	14
8	枸杞子	24	21	菟丝子	12
9	柴胡	23	22	红花	12
10	肉桂	22	23	阿胶	11
11	桃仁	22	24	陈皮	11
12	山药	21	25	黄芩	10
13	甘草	19			

在四气分析中,将微寒的中药归入药性为寒的中药,将微温的中药归入药性为温的中药,将大热的中药归入药性为热的中药。结果表明,使用频次

表 3 血液病治疗方剂中高频药物的药性分析 (频次 ≥ 10)
Table 3 Properties analysis of high-frequently used traditional Chinese medicines in treatment of hematological disorders (frequency ≥ 10)

序号	中药类别	味数	使用频次	频率/%
1	补虚药	13	320	41.45
2	活血药	4	119	15.40
3	清热药	4	79	10.23
4	解表药	1	23	2.98
5	温里药	1	22	2.85
6	利水渗湿药	1	14	1.81
7	理气药	1	11	1.42

最高的为性温中药 (频次 291, 37.79%) 和性寒中药 (频次 228, 29.61%)。

在五味分析中,将微苦的中药归入药味为苦的中药,将微甘的中药归入药味为甘的中药,涩味与酸味作用相似,也具固涩收敛的作用,本草文献常用酸味代替涩味,因此将涩味的中药归入药味为酸的中药。结果表明,使用频次最高的为味甘中药 (频次 486, 41.82%) 和味苦中药 (频次 362, 31.15%)。

归经分析结果表明,62 味中药 (使用频次 ≥ 2) 共涉及 12 种归经,总频数为 2095 次,前 3 类归经分别为肝经 (频次 446, 21.35%)、脾经 (频次 385, 18.43%) 和肾经 (频次 330, 15.80%),提示 3 种归经相关联的脏腑经络在恶性血液病的发病和治疗中发挥了重要的调控功能。高频中药的四气、五味、归经统计结果见图 1。

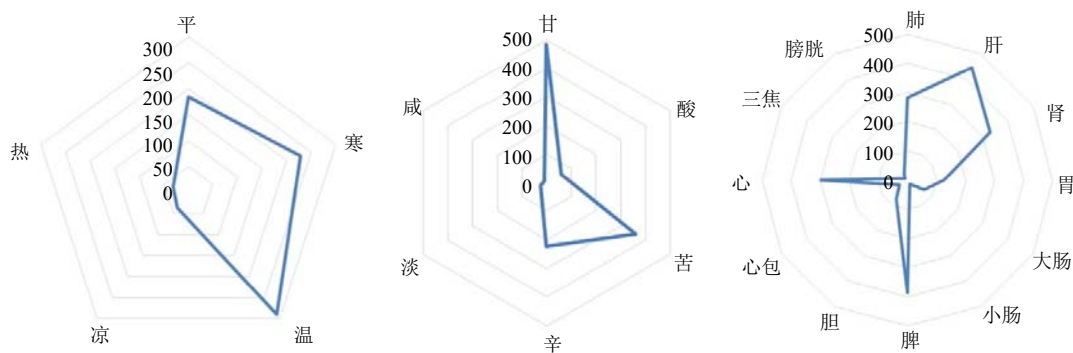


图 1 血液病治疗方剂中高频药物的四气、五味和归经分析

Fig. 1 Analysis of four qi, five flavours and meridian tropism of high-frequently drug in traditional Chinese medicine prescription for treatment of hematological disorders

2.3 配伍规律与关联规则分析

为挖掘血液病中药方剂中不同药物间的配伍规律,本研究对高频中药 (频次 ≥ 8) 进行了关联规则分析,使用 Apriori 建模进一步挖掘不同中药之间的配伍关系。本研究中设定支持度 20%,置信度 60%,最大前项数为 4,提升度大于 1 等条件挖掘常用方剂中的潜在中药组合,共得到 7 组核心药对组合,24 组核心 3 味药组合,其中使用频次最高的药对组合为川芎-当归,使用频次最高的 3 味药组合是桃仁-川芎-当归,该结果进一步明确了补血活血、祛瘀止痛的治法在血液病治疗中的价值。结果见表 4。

为进一步挖掘血液病治疗方剂中不同配伍药物之间的关联规则,本研究对使用频次 ≥ 8 的药物间的关联规则进行分析,进一步挖掘不用药物间潜

在的配伍规律。限定频次是为了避免某种中药使用的偶然性,防止产生因极小的出现频率而产生极大的提升度的现象,而置信度大于 80%则是为了避免该中药的出现频率过大而没有专属性,提升度越高表示前项与后项的关联度越强。分析结果表明,提升度在 4.1 以上的药物组合有 8 组,其中 3 味中药组合 2 组,4 味中药组合 6 组。提升度最高的药物组合为红花-地黄-桃仁的 3 味药组合和红花-地黄-当归-桃仁的 4 味药组合,其提升度均为 4.7 以上,该结果说明活血化瘀药、清热凉血药和补虚药的关联密切,提示 3 者在血液病治疗中可发挥协同增效的作用。统计结果见表 5。

2.4 聚类分析与复杂网络分析

为进一步挖掘血液病常用方剂中不同药物间的潜在关系,选择使用频次 ≥ 8 的中药进行聚类分

表 4 血液病治疗方剂中核心药物组合和配伍关系分析

Table 4 Analysis on combination and compatibility of core drug in traditional Chinese medicine prescriptions for treatment of hematological disorders

组合模式	序号	中药组合	频次	置信度/%	组合模式	序号	中药组合	频次	置信度/%
2 味药组合	1	川芎-当归	25	86.21	3 味药组合	10	人参-茯苓-白术	8	100.00
	2	白芍-当归	20	83.33		11	熟地黄-茯苓-当归	8	80.00
	3	熟地黄-当归	17	80.95		12	桃仁-地黄-当归	8	100.00
	4	桃仁-当归	16	88.89		13	白芍-川芎-当归	8	100.00
	5	枸杞子-当归	9	81.82		14	桃仁-赤芍-当归	8	88.89
	6	枳壳-当归	8	100.00		15	红花-地黄-桃仁	8	88.89
	7	阿胶-当归	8	80.00		16	赤芍-红花-当归	8	88.89
3 味药组合	1	桃仁-川芎-当归	13	100.00		17	赤芍-地黄-当归	8	88.89
	2	桃仁-红花-当归	12	92.31		18	熟地黄-茯苓-当归	8	80.00
	3	红花-当归-川芎	12	80.00		19	陈皮-白芍-茯苓	7	87.50
	4	白芍-茯苓-当归	11	91.67		20	陈皮-白芍-当归	7	87.50
	5	红花-地黄-当归	9	100.00		21	菟丝子-黄芪-当归	7	87.50
	6	地黄-川芎-当归	9	100.00		22	党参-茯苓-白术	7	87.50
	7	赤芍-川芎-当归	9	90.00		23	熟地黄-黄芪-当归	7	87.50
	8	熟地黄-白术-当归	9	90.00		24	熟地黄-白芍-当归	7	87.50
	9	白芍-白术-当归	9	90.00					

表 5 血液病治疗方剂中高频药物间的关联性分析

Table 5 Correlation analysis of high-frequently used drug in traditional Chinese medicine prescription for treatment of hematological disorders

组合模式	序号	中药组合	提升度/%	置信度/%	组合模式	序号	中药组合	提升度/%	置信度/%
3 味药组合	1	红花-地黄-桃仁	4.93	88.89	4 味药组合	1	红花-地黄-当归-桃仁	4.94	88.89
	2	红花-当归-桃仁	4.44	80.00		2	赤芍-红花-当归-桃仁	4.86	87.50
	3	桃仁-当归-川芎	2.80	83.33		3	桃仁-地黄-当归-红花	4.76	100.00
	4	红花-当归-川芎	2.76	81.25		4	红花-川芎-当归-桃仁	4.63	83.33
	5	菟丝子-当归-黄芪	2.73	87.50		5	赤芍-红花-当归-地黄	4.17	87.50
	6	陈皮-白芍-茯苓	2.50	87.50		6	赤芍-地黄-当归-红花	4.17	87.50
	7	人参-茯苓-白术	2.43	100.00		7	桃仁-赤芍-当归-川芎	3.02	87.50
	8	党参-茯苓-白术	2.13	87.50		8	桃仁-红花-当归-川芎	2.87	87.50

析, 采用分层聚类法将聚类的变量(药物)各自看成一群, 核定不同药物间的相似统计量, 其中度量标准区间采用平方欧氏距离为相似系数(距离), 聚类分析结果见图 2 和表 6。有潜在聚类配伍关系的药物组合有 8 组, 其中 C1 和 C2 组药物, 与山药和熟地黄的关系密切; C1 至 C5 组药物, 与活血化瘀药丹参的关系密切; C6 和 C7 组药物, 与活血化瘀药川芎关系密切; 血液病治疗方剂中, 所有高频使用药物均与当归有密切的关系, 提示当归在血液病治疗中的核心地位。为进一步明确血液病治疗方

剂中高频使用药物间的关系, 构建复杂网络将不同药物间的关联进行直观展示。网络关系图中 2 种中药之间的线段越粗则说明两者之间的关联程度越高, 从图中可以较为直观地看出关联性较强的药对。结果表明, 当归-白芍、当归-茯苓药对和当归-白术-黄芪 3 药组合间的联系密切, 进一步明确了当归在血液病治疗的独特作用(图 3)。

3 讨论

本研究运用 Apriori 算法与聚类分析法对血液病治疗中常用的中药方剂进行了数据挖掘分析, 梳理

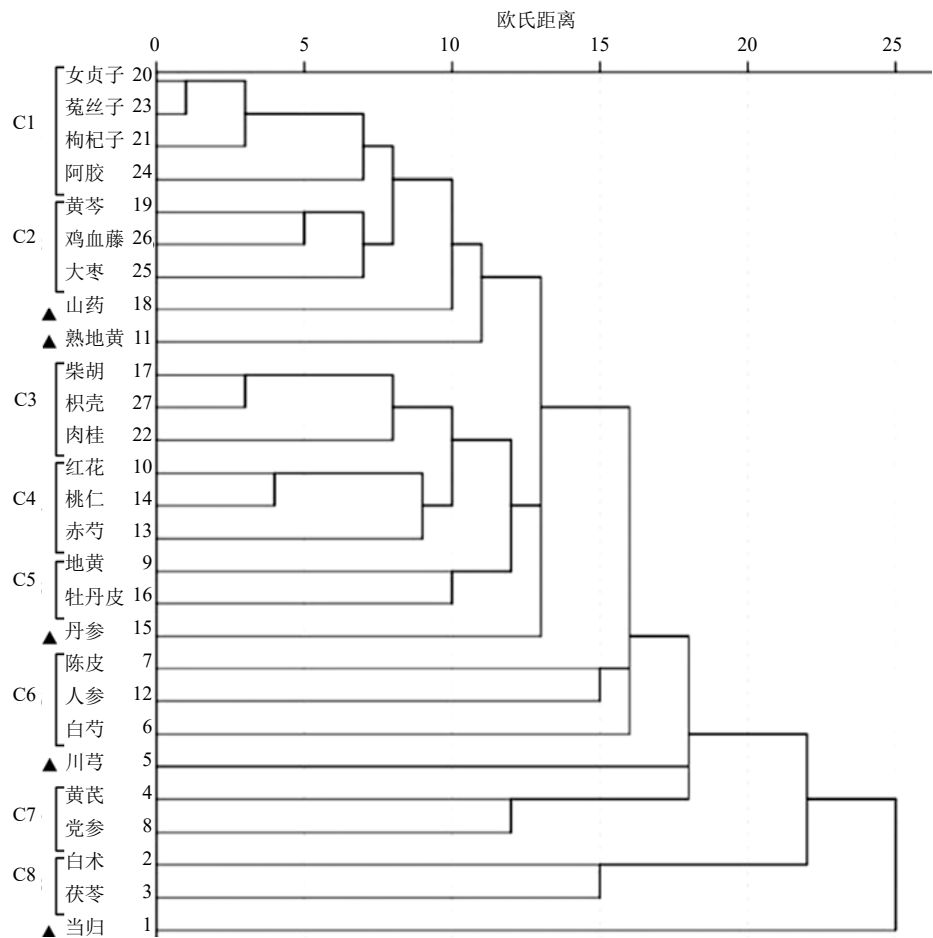


图 2 血液病治疗方剂中高频药物的聚类分析谱系图

Fig. 2 Cluster analysis pedigree diagram of high-frequently used drug in traditional Chinese medicine prescription for treatment of hematological disorders

表 6 血液病治疗方剂中高频中药聚类分析和功效总结
Table 6 Cluster analysis and efficacy summary of high-frequently used drug in traditional Chinese medicine prescription for treatment of hematological disorders

分类	中药组成	药性与主要功效
C1	女贞子、菟丝子、枸杞子、阿胶	味甘、性平，补益肝肾、滋阴补血
C2	黄芩、鸡血藤、大枣	味甘、性温，活血化瘀、补血养血
C3	柴胡、枳壳、肉桂	味辛、性寒，疏散退热、升举阳气
C4	红花、桃仁、赤芍	味苦、性寒，活血散瘀、清热凉血
C5	地黄、牡丹皮	性寒，清热凉血、活血化瘀
C6	陈皮、人参、白芍	味苦、性温，补气健脾、生津养血
C7	黄芪、党参	味甘，补气健脾、生津养血
C8	白术、茯苓	味甘，补气健脾、利水祛湿

汇总了血液病治疗中高频使用的单味中药种类和药性，归纳分析了核心药物组合和配伍关系，总结了血液病治疗中高频使用中药间的关联性，并对其进行了网络化展示。研究表明，补虚药、活血药和清热药是血液病治疗中主要的中药类型，活血化瘀药与清热凉血药的关联最为密切，活血补血药当归在血液病治疗中具有重要的作用。本研究对现有的血液病治疗中药方剂中的用药规律进行了总结，明确了现有高频用药间潜在的配伍关系和关联规则，为中医药在血液病治疗中的进一步临床应用和后续的药物开发提供了数据支撑。

数据挖掘是指将大量随机和模糊的数据，利用统计学、人工智能和机器学习的方法将其中隐含的、有价值的和可信的信息进行挖掘分析的技术，常用的数据挖掘方法包括频数分析、关联规则、聚类分析、因子分析和人工神经网络等^[14]。随着中医药文献典籍整理的完善和网络化的发展，数据挖掘技术

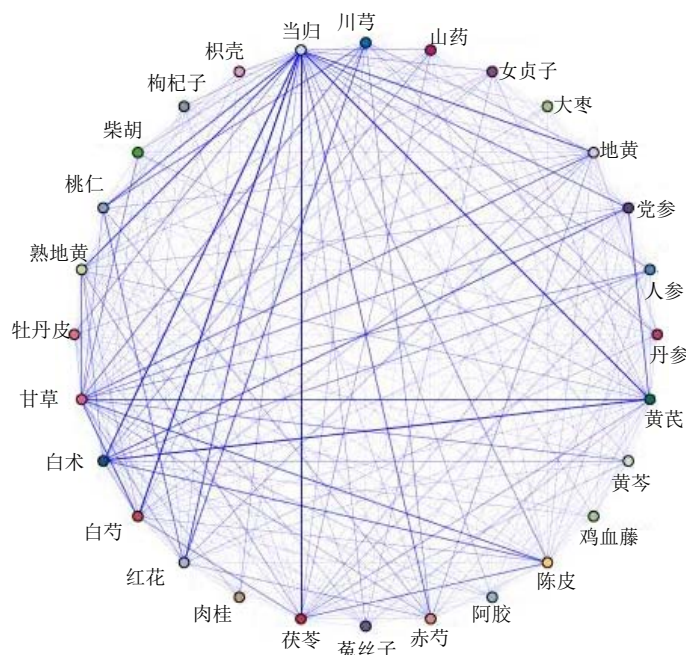


图 3 血液病治疗方剂中高频药物关系的网络化分析

Fig. 3 Network analysis of relationship between high-frequently used drug in traditional Chinese medicine prescription for treatment of hematological disorders

已应用于中药方剂的用药规律挖掘和名老中医学术思想的归纳总结，成为中医药总结、传承和创新的重要组成部分。如齐卓操等^[15]利用数据挖掘技术，对《肿瘤良方大全》中治疗消化系统肿瘤处方的组方用药规律进行了研究，发现肿瘤治疗可从理气、化湿，行气降逆以散浊；活血、益气，寓补于消以化瘀；清解、清热，攻毒活血以消积 3 个角度进行治疗，为消化系统肿瘤的中医药治疗提供一定的借鉴和参考。马珂等^[16]利用数据挖掘的方法对国医大师刘祖贻治疗肺癌用药规律和学术思想进行了研究，发现刘祖贻治疗肺癌喜用益气健脾、消食和胃、化痰消瘀药物，治法以益气健脾、消食和胃为主，体现出“调理脾胃，以求扶正”的肺癌治疗学术思想。本研究利用数据挖掘技术对常用的血液病治疗方剂的用药规律进行了研究，发现活血化瘀药丹参和补益药人参的使用频次最高，说明活血化瘀和益气生津疗法在血液病治疗中应用广泛。

基于 Apriori 算法和系统聚类分析的数据挖掘方法，近年来在中药方剂的用药规律总结、中成药的新方开发和临床证型统计中应用广泛，有效提高了中医药防治疾病的临床效果。本研究基于 Apriori 算法和系统聚类分析对不用药物间的关联规则进行分析，主要目的是明确不同药物间有意义的关联，以期发现潜在的药物配伍规律。其中 Apriori 算法通

过支持度、置信度的描述，可定量反映中医临床用药变量间相互影响的复杂关系，为中药复方的优化组合提供依据^[17]。系统聚类分析可将具有一定共性的中药归为一类，进行分类讨论，便于用药规律的梳理^[18]。凌晓颖等^[19]使用关联规则和聚类分析方法探讨新型冠状病毒（coronavirus disease 2019，COVID-19）的防治特点及用药规律，发现 COVID-19 在治疗方面，主要强调辛开苦降、调畅气机，重视下法、早逐客邪。秦桂超^[20]运用关联规则、聚类分析等方法总结焦中华治疗恶性肿瘤的处方用药规律，发现其用药以温药为主，甘、苦、辛同用，注重运用补气健脾药、清热解毒药、消食药。本研究共发现具有高提升度的药物组合 8 组，明确了活血化瘀药与清热解毒药间的潜在配伍协同机制。系统聚类分析结果则表明，当归和丹参 2 味药与血液病中大部分高频使用中药间存在密切的联系，进一步说明两味药物在血液病治疗中具有广阔的应用开发前景。

血液病为以血液和造血器官以及出、凝血机制的病理变化为主要表现的一大类疾病的统称，贫血、出血和发热是血液病的最典型临床表现^[21]。血液病的发病原因复杂，涉及的疾病种类和病变部位众多，病程进展快速，治疗难度大，常见的再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜症、骨髓纤维化和急慢性白

血病、淋巴瘤和骨髓瘤等血液淋巴肿瘤性疾病是最常见的恶性血液病类型。血液病为邪毒内侵，损伤脏腑骨髓而致，可归属中医“虚劳”“热劳”“湿病”“瘀积”“痰核”“血证”等病证范畴。其整体的治则为调整阴阳、扶正祛邪，以平为期，以正为本，祛其有余，补其不足。《景岳全书·血证》记载：“凡治血证，须知其要，而血动之由，惟火惟气耳。故察火者但察其有火无火，察气者但察其气虚气实。知此四者而得其所以，则治血之法无余义矣。”将血液病的治疗归为治火、治气、治血 3 个原则。本研究发现，血液病治疗中最常用的中药类型是补益类、活血化瘀类和清热类，该结果与《景岳全书》中对血液病治则的记载一致。王兰英^[22]也认为，血液病的中医病机主要包括正虚、血瘀、热毒 3 大方面，与脾、肾、心 3 脏关系密切，其具体的证型可分为虚证、血证、热证和瘀证。血与气密切相关，“气为血之帅，血为气之母”，《医贯·血症论》曰：“血随乎气，治血必先理气”。张爱萍等^[23]研究发现，补气药人参活性组分人参二醇组皂苷能上调再障模型小鼠骨髓细胞丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinases, MAPK）/细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase, ERK）信号通路多种蛋白的表达，有效促进骨髓造血功能恢复。本研究结果表明，血液病高频使用药物中，补气滋补类药物人参、党参、黄芪等的使用比例最高，进一步验证了治气在血液病治疗中的作用。血瘀证在骨髓纤维化和慢性粒细胞白血病等恶性血液病的发展过程中发挥了重要作用，活血化瘀法是恶性血液病的主要治法之一。周霭祥^[24]认为慢粒的发病机制为邪毒入血伤髓而致血瘀，瘀血不去则新血不生，治疗要遵循解毒化瘀疗法。王梦亚^[25]对原发性骨髓纤维化临床中用药规律进行回顾性研究，结果表明中医药治疗原发性骨髓纤维化以活血化瘀为总的治疗原则，兼以扶正补虚之品，丹参是使用频次最高的中药。本研究也发现活血化瘀药丹参是血液病治疗中使用频次最高的单味药，且聚类分析结果表明，丹参与 C1 至 C5 组等众多高频使用药物间的关系密切，具有潜在的配伍协同作用。丹参作为活血化瘀药的典型代表，具有活血化瘀、养血宁神、调经止痛、凉血消痈等功效，多种含丹参的复方制剂在白血病治疗方面取得了良好的效果。课题组前期研究也发现，丹参中主要活性组分隐丹参酮可诱导慢性粒细胞白血病 K562 细胞凋亡，抑制其恶性增

殖，并提高伊马替尼的化疗敏感性^[26]。多种含丹参的复方制剂在白血病治疗方面取得了良好的效果。韩丽英等^[27]用丹参配合化疗用于慢性粒细胞白血病（chronic myelogenous leukemia, CML）患者临床治疗，发现丹参可减轻高黏滞血症，改善微循环，提高疗效。以丹参为主要成分的复方黄黛片，对慢性 CML 的治疗缓解率可达 80% 以上。上述结果均提示，活血化瘀法是恶性血液病治疗的有效治法之一，从丹参等活血化瘀药中开发高效的血液病药物前景广阔，潜力巨大。此外，本研究发现的核心药物配伍组合和高关联性药物组合均为健脾益气药、活血养血药和清热解毒药间的搭配组合，与血液病治法中的治气、治血和治火原则一致。如红花-地黄-当归-桃仁的药物组合，其药物间的提升度为 4.94，提示 4 种药物在治疗效果上存在潜在的配伍关联性。其中地黄为清热凉血药，兼能止血，善治热入营血、温毒发斑、血热妄行之各种出血；当归为补虚药，能够活血补血，调经止痛。地黄与当归配伍，即增补血之力，又行营血之滞。红花、桃仁为活血化瘀药，红花活血祛瘀以止痛，桃仁破气行滞而润燥。4 药同用，养血益阴、清热活血。该结果也体现了多成分、多靶点、多途径和整体调理的中医药血液病治疗思想。

随着现代科学技术的发展和对血液类疾病发病机制认识的不断深入，以酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼为代表的靶向药和以嵌合抗原受体 T 细胞药物（chimeric antigen receptor T-cell drug, CAR-T）药物 Kymriah 为代表的免疫治疗药物的发现，为血液病的临床治疗带来了革命性的意义^[28]。但高昂的治疗费用限制了其临床应用，且随着耐药现象的出现，对血液病治疗药物的开发提出了更高的要求。中医药在恶性血液病治疗中具有提高临床疗效、减轻化疗后毒副作用、改善患者生存质量等独特优势，且重视整体观念，为新型高效血液病治疗药物的研发提供了丰富的文献和临床数据资源。丹参在恶性血液病治疗中的作用已经被广泛证实，Teng 等^[29]证实，丹参中主要活性组分丹参酮 II_A 可有效抑制急性淋巴细胞白血病 TIB-152 中磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K）/蛋白激酶（protein kinase, Akt）/雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路的活性，增强伊马替尼对白血病细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用，并诱导细胞凋亡。Li 等^[30]研究发

现, 隐丹参酮能通过作用于 Janus 激酶-信号转导与转录激活子通路 (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway, JAK-STAT) 信号通路和转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 信号通路中的关键基因, 达到改善治疗骨髓纤维化的作用。川芎中的主要活性成分川芎嗪被证实通过诱导细胞凋亡和周期阻滞, 发挥抗急性淋巴细胞白血病的作^[31]。此外, 以丹参素和川芎嗪为主要成分的丹参川芎注射液联合基础综合治疗, 对过敏性紫癜治疗效果良好^[32]。地黄为清热解毒类药物中使用频次最高的药物, 近年来研究发现其在白血病等恶性血液病中显示了良好的治疗效果。吴素珍等^[33]发现, 地黄多糖可通过下调 bcr/abl 融合基因 mRNA 及 p210 蛋白表达, 对慢性粒细胞白血病 K562 细胞增殖产生抑制作用。Kim 等^[34]研究证实, 地黄中活性成分梓醇的水解产物 H-catalpol, 可通过非受体酪氨酸激酶 2 (janus kinase 2, JAK2) 和蛋白酪氨酸激酶 c-Src 下调融合蛋白 BCR-ABL 的磷酸化水平, 发挥抗白血病的作用。人参和党参是滋补类药物中使用频次最高的单味药, 均为补气之要药。其中人参可促元气大补、脾肺气足、阴血津液化生, 被《本草纲目》称为“虚劳内伤第一要药”, 具有增强免疫、促进造血功能的作用, 治疗血液病气血两虚证常用方剂八珍汤、十全大补汤都含有人参。现代研究表明, 人参中人参皂苷成分具有良好的促进造血功能和抗血液病肿瘤的活性^[35]。Levy 等^[36]研究发现, 人参皂苷 Rh₂ 可以通过阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 T 细胞性急性淋巴细胞的恶性增殖, 并通过调节免疫因子来增强脾脏的免疫功能, 该结果提示人参对恶性血液病的治疗具有多种调控作用。党参具有补中益气、止渴、健脾益肺、养血生津等功效, 功效与人参相似, 唯药力薄弱。现代研究发现, 党参多糖干预对小鼠 T 细胞平衡有良好的保护作用, 对多种疾病具有潜在的免疫保护作用^[37]。以党参为主要药物组成的参芪扶正注射液, 联合柔红霉素和阿糖胞苷组成的 DA 方案可改善急性髓系白血病的预后, 有效调节患者的 T 细胞亚群水平, 并改善骨髓抑制情况, 提高机体免疫功能^[38]。以上结果表明, 本研究梳理获得的高频次药物和核心组方, 为恶性血液病的新药开发和研究提供了基础的数据支撑和理论依据。

血液病为累及造血系统的恶性病变的统称, 其发病机制复杂, 病程进展迅速, 治疗难度较大。恶

性血液病的病机包括正虚、血瘀、热毒 3 大方面, 治法以补虚、活血和清热为主。本研究通过对现有血液病治疗方剂的数据挖掘, 探究其中蕴含的用药规律与关联规则, 从中医药理论与现代药理及临床试验的角度进行深入研究, 为血液病中药的临床使用和新药研发提供依据和数据参考。但由于本研究使用方剂实际临床效果评分未纳入评价, 本研究获得的核心组方和不同药物间潜在的配伍关联性, 需要基础研究和临床试验的进一步研究验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Paczesny S, Pavletic S Z, Bollard C M. Introduction to a review series on emerging immunotherapies for hematologic diseases [J]. *Blood*, 2018, 131(24): 2617-2620.
- [2] 李宇霞. 简析血液病感染患者的疗效 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(22): 75-76.
- [3] 罗绍凯. 恶性血液病的治疗现状 [J]. 新医学, 1999, 30(11): 623-624.
- [4] 常宝珠, 黄礼明. 中医药治疗恶性血液病优势的思考 [J]. 世界临床医学, 2015, 9(9): 205.
- [5] 胡莉文, 黄礼明, 蓝海. 丘和明诊治恶性血液病学术思想初探 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(8): 1445-1448.
- [6] 王苏霞, 杨倩, 杜姚, 等. 益髓补肾方对恶性血液病患者围化疗期造血功能的影响 [J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(3): 338.
- [7] 王荣新, 黄有文, 蔡利琴, 等. 中西医结合“益髓生血灵”治疗 β -地中海贫血进一步的临床研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 1998, 6(2): 3-5.
- [8] 中国医学科学院分院六室实验白血病组, 中国医学科学院分院六室活血化淤药物组. 当归芦荟丸抗白血病实验研究的初步报告 [J]. 医学研究通讯, 1975, 4(7): 28-30.
- [9] 彭怀仁. 中医方剂大辞典 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [10] 李达. 常见血液病中医病名规范化探讨 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(10): 1105-1107.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [12] 周凯, 顾洪博, 李爱国. 基于关联规则挖掘 Apriori 算法的改进算法 [J]. 陕西理工大学学报: 自然科学版, 2018, 34(5): 40-44.
- [13] 葛璐瑶. 关联规则挖掘 Apriori 算法应用研究 [J]. 计算机产品与流通, 2018(8): 185.
- [14] 窦鹏伟. 面向中医方药分析的数据挖掘方法及应用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

- [15] 齐卓操, 唐德才, 尹刚, 等. 基于数据挖掘的古今医方辨治消化系统肿瘤用药规律研究 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5632-5638.
- [16] 马珂, 刘芳, 周胜强, 等. 基于数据挖掘的国医大师刘祖贻治疗肺癌用药规律研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(11): 1299-1305.
- [17] 赵洪英, 蔡乐才, 李先杰. 关联规则挖掘的 Apriori 算法综述 [J]. 四川理工学院学报: 自然科学版, 2011, 24(1): 66-70.
- [18] 安尼卡尔·艾斯卡尔, 祖来克孜·米吉提. 系统聚类法及其应用研究 [J]. 价值工程, 2019, 38(17): 254-258.
- [19] 凌晓颖, 姜茗宸, 徐秋月, 等. 基于数据挖掘的中医药防治新型冠状病毒肺炎的用药规律研究 [J]. 中药材, 2020(7): 1766-1771.
- [20] 秦桂超. 焦中华教授治疗恶性肿瘤遣方用药规律数据挖掘研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [21] Abdul Hamid G, Hariri F. Introductory chapter: advances in hematologic malignancies [A] // *Advances in Hematologic Malignancies* [M]. Aden: IntechOpen, 2019: 8-10.
- [22] 王兰英. 血液病中医辨治思路探析 [A] // 中华中医药学会第二届岐黄论坛——血液病中医药防治分论坛论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2014: 866-869.
- [23] 张爱萍, 高瑞兰, 尹利明, 等. 人参二醇组皂苷对再生障碍性贫血小鼠造血组织 MAPK/ERK 信号通路的诱导作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(4): 686-692.
- [24] 周霭祥. 慢性粒细胞白血病证治 [J]. 中西医结合杂志, 1985, 5(12): 714-715.
- [25] 王梦亚. 原发性骨髓纤维化临床中药用药规律的回顾性研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [26] Ge Y Q, Yang B, Xu X F, et al. Cryptotanshinone Acts synergistically with imatinib to induce apoptosis of human chronic myeloid leukemia cells [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(3): 730-738.
- [27] 韩丽英, 吴鹏强, 唐君玲, 等. 丹参配合化疗对慢性粒细胞白血病的临床观察 [J]. 四川中医, 2006, 24(3): 64-65.
- [28] Oliveira S R, de Azevedo Branco L G, Rocha A L, et al. Association of oral mucosa hyperpigmentation with imatinib mesylate use: A cross-sectional study and a systematic literature review [J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(12): 4371-4382.
- [29] Teng Z, Xu S, Lei Q. Tanshinone IIA enhances the inhibitory effect of imatinib on proliferation and motility of acute leukemia cell line TIB-152 *in vivo* and *in vitro* by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(2): 503-515.
- [30] Li J, Ma X R, Liu C, et al. Exploring the mechanism of Danshen against myelofibrosis by network pharmacology and molecular docking [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8363295.
- [31] Wang X J, Xu Y H, Yang G C, et al. Tetramethylpyrazine inhibits the proliferation of acute lymphocytic leukemia cell lines via decrease in GSK-3 β [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2368-2374.
- [32] 齐竞鸿. 丹参川芎注射液治疗儿童过敏性紫癜 35 例分析 [J]. 中医临床研究, 2011, 3(18): 54-55.
- [33] 吴素珍, 许春鹃, 李加林, 等. 地黄多糖对 K562 细胞增殖抑制作用及 bcr/abl 融合基因表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(8): 698-701.
- [34] Kim M B, Kim C, Chung W S, et al. The hydrolysed products of iridoid glycosides can enhance imatinib mesylate-induced apoptosis in human myeloid leukaemia cells [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(3): 434-443.
- [35] Zhang L, Feng H, He Y B, et al. Ginseng saponin Rb1 enhances hematopoietic function and dendritic cells differentiation [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2017, 49(8): 746-749.
- [36] Levy M, Kolodziejczyk A A, Thaïss C A, et al. Dysbiosis and the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 219-232.
- [37] Deng X L, Fu Y J, Luo S, et al. Polysaccharide from *Radix Codonopsis* has beneficial effects on the maintenance of T-cell balance in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108682.
- [38] 刘佳, 高华, 陈果. DA 方案联合参芪扶正注射液对急性髓系白血病的疗效及免疫状态的影响 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(4): 573-577.

[责任编辑 潘明佳]