

# 基于中医传承辅助系统治疗骨转移方剂组方规律分析

林荔钦<sup>1</sup>, 朱世杰<sup>2\*</sup>

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 卫生部中日友好医院中西医结合肿瘤科, 北京 100029)

**[摘要]** **目的:**基于中医传承辅助系统软件,探索骨转移癌内服方剂的组方规律。**方法:**收集、整理中国学术期刊全文数据库(CNKI)中治疗骨转移癌的内服方剂,录入中医传承辅助系统,利用软件集成的熵层次聚类方法进行组方规律分析。**结果:**对筛选出的43个方剂进行分析,确定方剂中药物出现的频次,演化得到核心组合29个、新处方8个。8个新处方中有7个涵盖补正扶虚药物。补骨脂-淫羊藿-桂枝-香附,补骨脂-骨碎补-桂枝-香附,补骨脂-骨碎补-杜仲-茯苓为较常用的核心处方,方中重用归肾经的补骨脂、骨碎补、淫羊藿3味药,出现频次高,且两两之间及3药整体都表现出高度关联。**结论:**中医传承辅助系统软件同时实现以频次为核心的显性经验分析和以关联为核心的隐性经验分析,体现了“多元融合”的传承研究模式,客观地总结了骨转移癌内服方剂的组方规律,以扶正补虚为基本治则,从肾论治骨转移癌。为临床应用提供有益的探索与参考。

**[关键词]** 骨转移; 归经; 用药规律; 中医传承辅助系统

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0219-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2014170219

## Analysis on Composition Principles of Prescriptions for Bone Metastases by Using Traditional Chinese Medicine Inheritance System

LIN Li-qin<sup>1</sup>, ZHU Shi-jie<sup>2\*</sup>

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Department of Oncology of Integrative Chinese and Western Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the composing principles of prescriptions for bone metastases with traditional Chinese medicine (TCM) inheritance system. **Method:** The prescriptions used for bone metastases from China National Knowledge Infrastructure (CNKI) database were collected, the composing principles were analyzed using hierarchical clustering method in the TCM inheritance system after data entry. **Result:** Based on the analysis on 43 cases of prescriptions were mined from the database which come up with 29 core medicine pairs and eight new formulas. Seven of the eight new formulas contained tonic herbs. Psoraleae Fructus-Epimedii Folium-Cinnamomi Ramulus-Cyperi Rhizoma, Psoraleae Fructus-Drynariae Rhizoma-Cinnamomi Ramulus-Cyperi Rhizoma, Psoraleae Fructus-Drynariae Rhizoma-Eucommiae Cortex-Poria were widely used Psoraleae Fructus, Drynariae Rhizoma, Epimedii Folium, which belonged to kidney channel, were in high frequency and showed a high-level association as a whole. **Conclusion:** TCM inheritance system provides an important method in exploring the composing principles for bone metastases through obtaining frequency of dominant empirical analysis as well as association of implicit empirical analysis. The basic therapeutic principle strengthening the body resistance and using kidney channel herbs provides available exploration and is beneficial for clinical use.

**[收稿日期]** 20140120(018)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(8117374)

**[第一作者]** 林荔钦,在读硕士,从事中西医结合肿瘤学研究,Tel:1552260428,E-mail:dr.linliqin@gmail.com

**[通讯作者]** \*朱世杰,博士,教授,从事中西医结合肿瘤学研究,Tel:1338105840,E-mail:13381058340@163.com

[ Key words ] bone metastases; channel tropism; regularity; composition principle TCM inheritance system

骨转移是肿瘤晚期常见并发症之一,60%~80%的恶性肿瘤患者会发生骨转移<sup>[1]</sup>。骨转移癌所造成的病理性损害严重影响患者的生活质量<sup>[2]</sup>。骨转移癌可归属于中医学“骨瘤”、“骨蚀”、“骨疽”、“骨痹”、“顽痹”等范畴。历代医家探索研制出诸多治疗骨转移癌的有效方,中医药治疗骨转移癌的效果亦得到相关临床研究和实验研究证实<sup>[3-4]</sup>。鉴于中医临床辨证施治的灵活性,目前中医药治疗骨转移癌的用药经验传承和总结相对单一,注重用药频次的规律探索导致的处方单一化和片面化。

本文基于中国中医科学院中药研究所与中国科学院自动化研究所联合开发的中医传承辅助软件(V1.1),检索医学期刊近 20 年(1983~2013 年)的中医文献,筛选出具有代表性的治疗骨转移癌的 43 个方剂进行数据挖掘,从药物关联情况,采用“多元融合”的传承研究模式,辨证、辨部位与辨症相结合,以期揭示中医治疗骨转移癌的核心药物及药物配伍,为临床遣方用药提供指导。

### 1 资料与方法

**1.1 处方来源** 中国期刊全文数据库检索系统,全文检索“骨转移”词频并且“中医”词频、“骨转移”并且“中药”、“骨转移”并且“中西医结合”,匹配选“模糊”,检索期限为 1983~2013 年,其余为默认。检索到相关记录分别是 4 949, 5 821, 3 774 条,共计 14 544 篇文献(检索日期:2013-10-15)。

### 1.2 处方筛选

**1.2.1 纳入标准** ①以内服中药方剂为主治疗骨转移的临床研究或经验总结文献,可同时进行局部放射治疗、双磷酸盐类药物、镇痛药物等治疗;②临床研究方案设计为临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)或临床对照试验(clinical contrast trial, CCT),组间平衡性较好,具有可比性;③经验总结符合队列研究(cohort study)或病例系列(case series)要求;④有较公认的临床诊断和疗效评定标准;⑤方剂组成、剂量完整者。

**1.2.2 排除标准** ①综述、理论探讨、实验研究及个案报道;②以外用中药方剂为主治疗骨转移者;③组成重复的方剂,同一方剂的多篇文献只作一次记录;④无统计分析的叙述性研究;⑤个人拟定的临床诊断或疗效判定标准;⑥方剂组成或剂量不完整者;⑦少数民族医药的论治文献。

**1.2.3 整理结果** 只选取基本方,药物加减及化裁不被纳入,通过筛选,收集符合标准方剂 43 首,中药 144 味。

**1.3 处方的录入与核对** 为避免倚偏,提高统计检验效能,加强结论的说服力,由双人独立按选择标准进行资料提取后,将上述筛选的方剂由专人录入中医传承辅助系统,然后对提取的资料进行核对。对于方剂中所出现的姜半夏、法半夏,玄胡、元胡,淫羊藿、仙灵脾等药名,为避免药物出现频次降低从而影响关联性,参照《中国药典》规范统一录入为半夏、延胡索、淫羊藿等。

**1.4 数据分析** 通过“中医传承辅助系统”中“数据分析”模块中“方剂分析”功能,进行组方规律分析。

## 2 结果

**2.1 用药频次** 治疗骨转移癌的 43 个内服方剂包含的 144 味药物,进行“频次统计”,可得到治疗骨转移癌药物频次从高到低的排序。使用频次≥5 次的药物有 33 味,见表 1。

表 1 骨转移癌内治方剂中使用≥5 次的药物

| No. | 中药名称 | 频率 | No. | 中药名称  | 频率 | No. | 中药名称 | 频率 |
|-----|------|----|-----|-------|----|-----|------|----|
| 1   | 甘草   | 22 | 12  | 白花蛇舌草 | 10 | 23  | 地龙   | 7  |
| 2   | 补骨脂  | 20 | 13  | 延胡索   | 10 | 24  | 乳香   | 7  |
| 3   | 当归   | 16 | 14  | 薏苡仁   | 9  | 25  | 莪术   | 7  |
| 4   | 黄芪   | 16 | 15  | 淫羊藿   | 9  | 26  | 白芍   | 7  |
| 5   | 骨碎补  | 16 | 16  | 牛膝    | 9  | 27  | 桃仁   | 6  |
| 6   | 熟地黄  | 13 | 17  | 川断    | 8  | 28  | 寻骨风  | 6  |
| 7   | 全蝎   | 12 | 18  | 蜈蚣    | 8  | 29  | 山萸肉  | 6  |
| 8   | 白术   | 12 | 19  | 三七粉   | 8  | 30  | 桑寄生  | 6  |
| 9   | 杜仲   | 10 | 20  | 土鳖虫   | 8  | 31  | 穿山甲  | 5  |
| 10  | 茯苓   | 10 | 21  | 红花    | 8  | 32  | 枸杞子  | 5  |
| 11  | 川芎   | 10 | 22  | 没药    | 8  | 33  | 肉苁蓉  | 5  |

**2.2 基于关联规则的药物组合分析** 应用关联规则法,将支持度设置为“8”(相当于整体数据的 18.60%),共有 10 种药物组合,见表 2。

表 2 基于关联规则的常用药物关联分析(支持度≤18.60%)

| No. | 药物组合   | 频度 | No. | 药物组合    | 频度 |
|-----|--------|----|-----|---------|----|
| 1   | 川芎,甘草  | 8  | 6   | 熟地黄,补骨脂 | 8  |
| 2   | 甘草,当归  | 9  | 7   | 川芎,当归   | 8  |
| 3   | 甘草,补骨脂 | 9  | 8   | 当归,黄芪   | 8  |
| 4   | 甘草,黄芪  | 11 | 9   | 补骨脂,骨碎补 | 14 |
| 5   | 甘草,白术  | 8  | 10  | 补骨脂,淫羊藿 | 8  |

将支持度设置为“6”(相当于整体数据的 13.95%),共有 40 种药物组合,见表 3。

**2.3 基于复杂关系熵聚类的核心组合分析** 根据本次治疗骨转移癌方剂数量、结合经验判断和不同参数提取出数据的预读,选择相关系数(correlation)为 12,惩罚系数(penalty)为 6,进行复杂系统熵聚类,演化出 3 味药的核心组合,共计 29 个,见表 4。

**2.4 基于无监督的熵层次聚类的核心处方分析** 在以上核心组合提取的基础上,点击系统中“提取组合”按钮,通过无监督的熵层次聚类算法,有 16 个核心组合,见表 5;可以进一步聚类,得到 8 个核心处方,见表 6。

表3 基于关联规则的常用药物关联分析(支持度 $\leq 13.95\%$ )

| No. | 药物组合    | 频度<br>/次 | No. | 药物组合        | 频度<br>/次 |
|-----|---------|----------|-----|-------------|----------|
| 1   | 甘草,熟地黄  | 7        | 21  | 白芍,当归       | 7        |
| 2   | 川芎,甘草   | 8        | 22  | 当归,补骨脂      | 7        |
| 3   | 牛膝,甘草   | 6        | 23  | 当归,黄芪       | 8        |
| 4   | 甘草,延胡索  | 6        | 24  | 杜仲,补骨脂      | 7        |
| 5   | 甘草,当归   | 9        | 25  | 杜仲,骨碎补      | 6        |
| 6   | 甘草,茯苓   | 6        | 26  | 茯苓,黄芪       | 6        |
| 7   | 甘草,补骨脂  | 9        | 27  | 白术,茯苓       | 7        |
| 8   | 甘草,黄芪   | 11       | 28  | 补骨脂,黄芪      | 7        |
| 9   | 甘草,川断   | 6        | 29  | 补骨脂,骨碎补     | 14       |
| 10  | 甘草,白术   | 8        | 30  | 补骨脂,淫羊藿     | 8        |
| 11  | 甘草,骨碎补  | 7        | 31  | 补骨脂,白花蛇舌草   | 6        |
| 12  | 熟地黄,全蝎  | 7        | 32  | 白术,黄芪       | 7        |
| 13  | 熟地黄,当归  | 7        | 33  | 白术,薏苡仁      | 6        |
| 14  | 熟地黄,补骨脂 | 8        | 34  | 骨碎补,淫羊藿     | 6        |
| 15  | 熟地黄,骨碎补 | 7        | 35  | 川芎,甘草,当归    | 6        |
| 16  | 全蝎,补骨脂  | 6        | 36  | 甘草,当归,黄芪    | 6        |
| 17  | 全蝎,蜈蚣   | 6        | 37  | 甘草,补骨脂,骨碎补  | 6        |
| 18  | 没药,乳香   | 7        | 38  | 熟地黄,补骨脂,骨碎补 | 6        |
| 19  | 川芎,当归   | 8        | 39  | 杜仲,补骨脂,骨碎补  | 6        |
| 20  | 延胡索,补骨脂 | 6        | 40  | 补骨脂,骨碎补,淫羊藿 | 6        |

表4 基于复杂关系熵聚类的治疗骨转移的核心组合

| No. | 核心组合          | No. | 核心组合         |
|-----|---------------|-----|--------------|
| 1   | 寻骨风,全蝎,莪术     | 16  | 延胡索,淫羊藿,香附   |
| 2   | 寻骨风,全蝎,女贞子    | 17  | 土鳖虫,牛膝,陈皮    |
| 3   | 寻骨风,白花蛇舌草,三七粉 | 18  | 白花蛇舌草,三七粉,川断 |
| 4   | 寻骨风,牛膝,陈皮     | 19  | 三七粉,川断,红花    |
| 5   | 黄芪,桑寄生,白术     | 20  | 川芎,桃仁,穿山甲    |
| 6   | 熟地黄,全蝎,蜈蚣粉    | 21  | 川芎,骨碎补,穿山甲   |
| 7   | 熟地黄,全蝎,白芥子    | 22  | 补骨脂,淫羊藿,桂枝   |
| 8   | 熟地黄,全蝎,山药     | 23  | 补骨脂,淫羊藿,香附   |
| 9   | 熟地黄,山萸肉,陈皮    | 24  | 补骨脂,骨碎补,桂枝   |
| 10  | 全蝎,桃仁,地龙      | 25  | 补骨脂,骨碎补,穿山甲  |
| 11  | 当归,白花蛇舌草,川芎   | 26  | 补骨脂,骨碎补,香附   |
| 12  | 当归,川芎,细辛      | 27  | 补骨脂,骨碎补,杜仲   |
| 13  | 延胡索,三七粉,麝香    | 28  | 补骨脂,茯苓,杜仲    |
| 14  | 延胡索,三七粉,石斛    | 29  | 桑寄生,白术,没药    |
| 15  | 延胡索,三七粉,香附    |     |              |

### 3 讨论

#### 3.1 中医药传承信息化现状 中医药传承信息化工作面临

表5 用于新方聚类的核心组合

| No. | 核心组合 1        | 核心组合 2       |
|-----|---------------|--------------|
| 1   | 寻骨风,全蝎,莪术     | 寻骨风,全蝎,女贞子   |
| 2   | 寻骨风,白花蛇舌草,三七粉 | 白花蛇舌草,三七粉,川断 |
| 3   | 黄芪,桑寄生,白术     | 桑寄生,白术,没药    |
| 4   | 熟地黄,全蝎,蜈蚣粉    | 熟地黄,全蝎,山药    |
| 5   | 延胡索,三七粉,人工麝香  | 延胡索,三七粉,香附   |
| 6   | 补骨脂,淫羊藿,桂枝    | 补骨脂,淫羊藿,香附   |
| 7   | 补骨脂,骨碎补,桂枝    | 补骨脂,骨碎补,香附   |
| 8   | 补骨脂,骨碎补,杜仲    | 补骨脂,茯苓,杜仲    |

表6 基于熵层次聚类的治疗骨转移核心处方

| No. | 候选核心处方           |
|-----|------------------|
| 1   | 寻骨风,全蝎,莪术,女贞子    |
| 2   | 寻骨风,白花蛇舌草,三七粉,川断 |
| 3   | 黄芪,桑寄生,白术,没药     |
| 4   | 熟地黄,全蝎,蜈蚣,山药     |
| 5   | 延胡索,三七粉,人工麝香,香附  |
| 6   | 补骨脂,淫羊藿,桂枝,香附    |
| 7   | 补骨脂,骨碎补,桂枝,香附    |
| 8   | 补骨脂,骨碎补,杜仲,茯苓    |

的重要瓶颈之一是中医药信息非标准化与个性化,如治则与治法描述的多样性、广延性及非特异性;其次是注重用药频次的规律探索导致的处方单一化和片面化<sup>[5]</sup>。

“中医传承辅助系统”软件采用数据库中的知识发现(knowledge discovery in database, KDD)技术,以融合多项学科、汇总多种运算方法、处理大量数据、挖掘隐性知识等特点,以促进中医临床研究和中药复方研究等而被广泛应用<sup>[6]</sup>。除了实现以频次为核心的显性经验分析,还运用复杂系统的熵方法,实现以关联为核心的隐性经验分析。如单药频次列于首位的甘草,经以关联为核心的熵方法运算后并无出现在核心处方中;相反,位列28的寻骨风、单药频次低于5的女贞子与全蝎、莪术组成高度关联的核心处方。这一过程减少了主观选择造成的偏倚,更注重药物之间的相互作用与配伍,进而提高了临床经验总结的可借鉴性。此外,该软件并不局限于提炼单一处方,通过提供多个候选处方,更全面地总结临床思维模式与组方规律。

**3.2 “多元融合”传承模式** 中医传承辅助系统软件体现了“多元融合”的传承研究模式,采用辨证、辨部位与辨症相结合的方法,挖掘并分析得出骨转移癌组方规律:以扶正补虚为基本治则,从肾论治骨转移癌。

**3.2.1 辨证施治,补益为主** 统观8个核心处方,可提取出骨转移癌的基本治法6项:扶正补虚(7/8,即8个处方中有7个涵盖扶正补虚药物)、活血化瘀(4/8)、理气化郁(3/8)、通络化痰(2/8)、软坚散结(2/8)、清热解毒(1/8)。以方测

证,相应的证型为肾精亏虚、正气不足证及气滞血瘀、痰瘀互结、热毒内结等证。其中扶正补虚法远高于其他治法,回溯单药频次、常用药物关联分析及核心组合数据集亦发现相似的规律。中医认为,“积之成也,正气不足而后邪气踞之”,缘由正气先虚,痰瘀内生,气血违和,日久湿痰瘀血深伏体内,聚而成形,发为骨瘤。现代药理证实<sup>[7,9]</sup>,以补中益气汤为代表的补益类中药可通过介导机体免疫机制,重塑肿瘤转移中免疫编辑过程,从而抑制癌细胞的增殖,发挥抗癌作用。此外,以方测证,亦可最大化地减少临床采集治则与治法过程中描述多样性和非标准化造成的偏倚。

**3.2.2 从肾论治,辨部位用药** 通过复杂系统熵聚类的方法分析得到的核心处方中,如较常用的补骨脂-淫羊藿-桂枝-香附,补骨脂-骨碎补-桂枝-香附,补骨脂-骨碎补-杜仲-茯苓。方中重用补骨脂、骨碎补、淫羊藿3味药,出现频次高,分别为20,16,9次。补骨脂与余10味药、骨碎补与余5味药发生高频度关联,此外,补骨脂、骨碎补、淫羊藿两两之间及三药整体都表现出高度关联,8个候选核心处方中有3个为这三药间的两两组合,并佐以香附、桂枝、茯苓等理气通络之品。补骨脂能补肾助阳,益精髓,暖腰膝,逐冷除顽痹而止痛;骨碎补补肾强骨,活血止痛,《药性论》谓其“主骨中毒气、风血疼痛、五劳六极”,《日华子》言其善“治恶疮、蚀烂肉”,用其增强止痛效果。淫羊藿温而不燥,功善补肾壮阳,强筋壮骨,祛风除湿,为燮理阴阳之佳品。三药皆归肾经,且功用专注,可作为引经药,为补肾壮骨之佳品。“肾主骨生髓”,肾精亏虚则生髓无源,骨无所养。归肾经中药抗骨转移的疗效亦得到现代药理研究证实<sup>[4,10]</sup>,归肾经药通过调节OPG-RANKL-RANK系统的平衡,从而改善骨组织的微环境。

**3.2.3 证型用药,随症加减** 候选核心处方中,亦有不常用的核心组合,如熟地黄-全蝎-蜈蚣-山药、寻骨风-全蝎-莪术-女贞子。尽管不同于所收集处方,该新方体现了辨证与辨症相结合的用药思路。因骨转移癌属于中医顽疾重症,常伴有癌性疼痛。邪气久羁,循经入骨,久之则痰浊蕴阻骨骼,胶着不去,以致瘀血凝滞,络道阻塞,聚而成形,发为骨瘤。非草木之品所能宣达,在滋补肝肾,填精益髓的基础上,借虫蚁之类搜剔之性,方达瘀破络通,气血调达,痛定正复。此外,现代药理证实全蝎、蜈蚣、蜈蚣等虫类药物含有动物异体蛋白,对机体的补益调整有特殊功效。尤其是蛇类,可促进垂体前叶促肾上腺皮质激素的合成与释放,起到抗炎、止痛的疗效<sup>[11]</sup>。

需要指明的是,本文为避免出现方剂重复录入,故未将药物加减化裁纳入,临证时据临床经验,常随症加减。如辨

部位化裁:在下肢者加牛膝,在腰、胸椎加续断、杜仲等。随症加减:纳呆加砂仁、白术,痛甚加乌梢蛇、蜈蚣、制川乌、制草乌等。未来可进一步借助中医传承辅助系统,展开骨转移癌随症用药规律的探索与总结。

因此,通过中医传承辅助系统,利用数据挖掘技术对中医药文献库与生物医学信息进行处理,能够比较客观地总结中医药组方规律,且可重复性强,为中医药研究提供新的探索和参考。

### [参考文献]

- [1] Portenoy R K, Lesage P. Management of cancer pain [J]. Lancet, 1999, 353(9165):1695.
- [2] Cazzaniga M E, Dogliotti L, Cascinu S, et al. Diagnosis, management and clinical outcome of bone metastases in breast cancer patients: results from a prospective, multicenter study [J]. Oncology, 2006, 71(5/6):374.
- [3] 程旭峰,张新峰,刘琦,等. 白术附子汤加味治疗乳腺癌骨转移临床研究 [J]. 中医学报, 2012, 27(3):270.
- [4] Deng B, Jia L H, Tan H Y, et al. Effects of sangu decoction on osteoclast activity in a rat model of breast cancer bone metastasis [J]. Evid Based Complement Alterna Med, 2012, 3819(4):1.
- [5] 吴荣,王阶. 中医传承方法学浅议 [J]. 中医杂志, 2006, 47(6):475.
- [6] 卢朋,李健,唐仕欢,等. 中医传承辅助系统软件开发与应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9):1.
- [7] 佐藤升志. NK活性と汉方 [J]. 新药与临床, 1996, 45(7):3.
- [8] 李杰,林洪生,王晓瞳,等. 中医药对肿瘤免疫编辑过程重塑的分子机制研究 [J]. 世界科学技术——中药现代化, 2009, 11(5):747.
- [9] Saik I. 汉方方剂十全大补汤预防肿瘤细胞恶性化进程及转移 [J]. 国外医学中医:中药分册, 2000, 22(4):249.
- [10] 姚暄,贾立群,谭焯英,等. 补骨脂对乳腺癌骨痛大鼠鼠痛行为和肿瘤生长的影响 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(3):410.
- [11] 朱良春. 益肾壮督治其本,虫蚁搜剔治其标 [J]. 江苏中医药, 2008, 40(1):2.

[责任编辑 邹晓翠]