

基于灰色筛选法对大肠癌处方规律分析

谌松霖¹, 庞雁^{2,3*}, 张利红⁴, 朱慧², 李敬²

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193; 2. 天津市人民医院, 天津 300121;
3. 天津中西医结合肿瘤研究所, 天津 300121; 4. 南开大学, 天津 300071)

[摘要] **目的:**探讨灰色筛选法在大肠癌处方用药规律研究中的应用。**方法:**通过纳入标准,收集大肠癌处方312首,涉及260味中药,累计用药2363频次。对方标标准化后,进行“证型-药性-频次”数据采集,采用灰色筛选法分析大肠癌方剂的组方规律。**结果:**中医治疗大肠癌的处方以扶正培本为主,需注重清热解毒、活血化瘀、理气止血法的辅助应用,用药应考虑补益不忘祛邪,以体现中医的整体观与辨证论治思想。通过对核心药物分析,确定大肠癌治疗用药常以补虚、清热、活血化瘀为主。灰色关联度前5位为防风、黄芩、地榆、大黄、地黄,并演化得到5个基础新处方。**结论:**表明灰色理论联合多元分析的灰色筛选法,符合中医“辨证论治”思想,得出的大肠癌用药规律及新处方,为临床用药开阔了思路。

[关键词] 灰色筛选; 大肠癌; 处方规律; 辨证论治

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0220-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150220

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160603.1133.018.html>

[网络出版时间] 2016-06-03 11:33

Regularity of Prescriptions Treating Colorectal Cancer Based on Grey Screening Method

CHEN Song-lin¹, PANG Yan^{2,3*}, ZHANG Li-hong⁴, ZHU Hui², LI Jing²

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;
2. Tianjin Municipal People's Hospital, Tianjin 300121, China;
3. Tianjin Oncology Institute of Integrated Traditional and Western Medicine,
Tianjin 300121, China; 4. Nankai University, Tianjin 300071, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the application of the grey screening method in the research of the prescriptions treating colorectal cancer (CRC). **Method:** According to the inclusion criteria, 132 cases of prescriptions were collected, involving 260 herbal medicines, with the cumulative frequency of 2363 times. Through the self-built 'syndrome-herbal properties-frequency database', the grey screening method was adopted to analyze the rules of traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions for CRC. **Result:** In prescribers for TCM in treatment of CRC, doctors gave priority to strengthening and consolidating body resistance, and also consideration to clearing heat-toxicity, promoting blood circulation for removing blood stasis, and regulating Qi-flowing for hemostasis. Moreover, strengthening vital Qi and eliminating pathogenic factor should be taken into account, which reflects TCM's holism of and treatment based on syndrome differentiation. The analysis on core drugs shall be made to determine that the treatment of CRC medicines often had effects in tonifying deficiency, clearing heat, promoting blood circulation for removing blood stasis. The top 5 herbs with the hugest grey correlation degree are

[收稿日期] 20150901(013)

[基金项目] 江西省研究生创新专项资金项目(YC2015-S356);天津中医药大学中西医结合学院研究生教育校外创新实践基地科技创新基金项目(ZXYCX201510)

[第一作者] 谌松霖,在读硕士,从事肿瘤的生物治疗及中西医结合治疗工作,Tel:022-27557157, E-mail:chensonglin_tj@163.com

[通讯作者] *庞雁,教授,主任医师,从事肿瘤的生物治疗及综合治疗工作,Tel:022-27557157, E-mail:pangyan_tj@163.com

Saposhnikoviae Radix, Scutellariae Radix, Sanguisorbae Radix, Rhei Radix et Rhizoma, Rehmanniae Radix, and evolved into 5 basic prescriptions. **Conclusion:** The grey theory, in the combination of the grey screening method for multivariate analysis, conforms to the thought of ‘treatment based on syndrome differentiation’ in TCM, and provides new ideas for clinical medications.

[**Key words**] grey screening method; colorectal cancer; prescription regularity; treatment based on syndrome differentiation

“辨证论治”的治疗原则,是中医治疗疾病的核心思想。随证立法,依法处以不同处方的“同病异治”,体现出中医个体化治疗的特色^[1]。而这也是中医药治疗大肠癌的优势,挖掘大肠癌处方的隐性规律^[2],开阔临床用药思路,具有良好的研究价值。目前,方剂配伍规律的研究大体分为两类,即以还原论为主的临床经验方、经典方的单方分析和拆方研究;另一类则以数据挖掘为主的处方规律研究^[3-4]。虽然,以还原论为主的研究方法在对验方、经典方的研究过程中有着目的性强的优点,却与方剂的整体性及系统性理论呼应不足^[5-6]。此外,面对超过 10 万多首古今处方,如何快速高效的发现其中隐藏规律,也是其未能解决的问题^[7-8]。故而,以数据挖掘为手段的研究模式逐渐成为处方规律研究的热点。已有多种分析方法被运用,例如经典的关联规则分析^[9],聚类分析^[10-11],Aprior 算法和复杂系统熵聚类分析^[12]等。这些方法,为方剂配伍规律的发现开阔了新的思路。然而,当前绝大部分以关联规则与聚类分析为主的研究,也存在着一定的问题。例如,这些研究方法的思路局限于药物之间的相关性,忽视了证型、药性等与药物间的相关性;纳入处方过少易导致支持度、置信度偏小而说服力低甚至无法分析、适用范围较窄等。在面对不以数据量大为特点,而以多样性和价值性为特点的处方配伍规律的分析^[13]。本研究在灰色理论基础上,联合多元分析法从主客观角度评价构成灰色筛选法,能够处理多维度、贫信息、高价值的临床处方,并通过经验与客观数据结合的赋权,使得分析结果更符合临床特点,较好的补充了目前研究方法所存在的不足。故以该法对大肠处方用药规律进行探究,希冀能为临床用药及新药开发提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 大肠癌的中医诊断标准,参见《中医内科学》^[14];筛选符合诊断标准的医案后,进一步筛选主治限定词^[15]为肠风、脏毒、下痢、下血、便血、肠痈、肠僻、肠覃、锁肛痔的处方;同方异名者、重复出现者,取最早出现方;同名不同组成方、同名同组

成不同药物剂量者,一起录入。

1.2 排除标准 不符合诊断标准者;有药无方、一名同方、主治非限定词者。

1.3 资料来源 共纳入 312 首方剂,选自 102 篇中医古籍。

1.4 数据的标准化 处方内中药药名、功效均以《中药学》^[16]为标准进行归约。

1.5 处方的录入与统计 处方数据标准化处理后,录入 Excel 数据分析库,采用双人独立录入,并且进行数据的一致性校验,系统聚类及因子分析采用 SPSS 22.0 软件处理。

1.6 数据分析频次统计分析 对大肠癌处方中每味药的出现频次从大到小排序,并对每味药物药性进行归类,将“频次统计”结果导出。组方规律分析:将纳入处方,按照诊断标准分别进行归类,并以“证型-药性-频次”表进行药物数据提取。采用数据“过滤器”——齐夫定律^[17-18],计算含 95% 信息量时所需要的药物累计频次,初步筛选出核心药物。对核心药物进行系统聚类,根据临床经验将聚类结果与相应证型匹配,并以此结果分别进行因子分析,选取每类证型下贡献度第一的药物作为参考序列。以层次分析法^[19]作为专家经验进行主观赋权,客观赋权采用频次为基础的信息熵权法,通过主客观赋权的结合,可反应出大肠癌证型的临床不同重要程度。根据组合权重^[20],计算出不同属性药物的灰色关联度,并按关联规则强弱进行排序。新方分析:灰关联聚类法是以灰关联分析为基础的聚类分析方法,对“证型-药性-频数”(表 1)中数据进行灰色关联分析,分别以表中每味药物作为参考序列,计算出灰色相似矩阵,以基准序列(X_0)为参考序列求得的关联序,按其值的大小,对评价对象排序,并根据相似矩阵得出权^[21]。通过分割权及临床特点,提取出每类证型下的基础新处方。

2 结果

2.1 大肠癌用药频次及药性构成分析根据齐夫定律公式,可计算出掌握 95% 信息量时,所需药物累计频次为 1 200 次,即药物频次排名前 24 位药物,为

表 1 大肠癌“证型-药性-频次”数据提取

Table 1 'Syndrome-herbal properties-frequency' data extraction for CRC

次

药性	中药	脾肾阳虚	气血两虚	气滞血瘀	湿热蕴结	药性	中药	脾肾阳虚	气血两虚	气滞血瘀	湿热蕴结	
补虚	阿胶	1	6	1	6	理气	桂枝	2	3	3	2	
	白芍	1	11	7	13		荆芥穗	1	7	7	24	
	白术	5	10	0	8		升麻	1	6	2	7	
	当归	7	41	38	47		陈皮	1	7	12	4	
	甘草	5	22	33	41		青皮	2	1	4	5	
	黄芪	3	24	24	10		香附	0	0	6	6	
	麦冬	0	4	3	3		枳壳	2	11	33	44	
	人参	1	13	11	5		侧柏叶	3	9	2	13	
	山药	2	8	0	1		地榆	0	13	11	26	
	熟地黄	2	13	6	6		槐花	3	6	13	38	
清热	败酱草	0	0	5	7	槐角	0	11	13	20		
	赤芍	1	6	9	16	化痰止咳平喘	瓜蒌	0	3	13	2	
	黄柏	1	4	2	22	桔梗	0	2	5	7		
	黄连	2	15	11	52	苦杏仁	3	0	4	5		
	黄芩	0	11	5	27	皂荚	1	1	5	5		
	金银花	2	3	15	11	泻下药						
	连翘	0	3	5	7	大黄	1	4	28	30		
	牡丹皮	0	8	13	11	芒硝	0	1	6	10		
	地黄	1	18	11	24	牵牛子	0	0	4	6		
	犀角	0	0	3	7	泻下	大黄	1	4	28	30	
活血化痰	栀子	0	2	3	10	芒硝	0	1	6	10		
	川芎	2	15	10	16	牵牛子	0	0	4	6		
	穿山甲	0	3	9	2	利水渗湿	茯苓	0	14	10	13	
	冬瓜仁	0	1	4	6	薏苡仁	2	6	10	11		
	没药	0	1	17	2	温里	附子	5	7	3	4	
	乳香	0	1	17	3	干姜	5	5	6	5		
	桃仁	3	2	12	11	收涩	乌梅	1	6	5	12	
	皂角刺	2	3	14	6	驱虫	槟榔	1	3	11	11	
	解表	白芷	1	9	17	7	化湿	厚朴	2	5	4	6
	防风	1	9	18	28							

增加研究可靠性,此处选取药物频次大于等于 10 者,共 59 味,见表 2。根据药性分析可知,大肠癌常用药物以补虚药、清热药、活血化瘀药等为主,见表 3。

2.2 基于灰色关联规则的组方规律分析“证型-药性-频次”数据表进行灰色关联分析,从 22 类药性中选取 13 类进行分析,见表 1。

对表 2 中药物进行系统聚类,聚类结果与证型相匹配,并以此进行因子分析,应用 KMO 检验和 Bartlett 球形检验做因子分析的适应性检验,结果 4

个证型的 KMO 均 > 0.5,且 Bartlett 检验均 < 0.05。检验表明,各变量间有较强的相关性,适合进行因子分析,选取 > 1 的特征根确定因子数,采用正交旋转方差最大法 (Vari_{max}),提取每个证型下公因子贡献值最大者分别为瓜蒌 (0.81),白芍 (0.73),没药 (0.96),防风 (0.77),这 4 味药对应证型下的频次可作为参考序列,即 X₀ (0, 11, 17, 28)。

根据专家临床经验采用层次分析法 (AHP) 对大肠癌证型进行主观赋权,并对专家的评价矩阵进行一致性检验,通过则得到证型主观权重。另以表 3

表 2 处方中使用频次前 59 位的药物

Table 2 Top 59 herbs with highest use frequency in prescriptions

药物	频数	药物	频数
当归	133	白术	23
甘草	101	乌梅	23
枳壳	90	干姜	21
黄连	80	乳香	21
大黄	63	没药	20
黄芪	61	附子	19
槐花	60	瓜蒌	18
防风	56	厚朴	17
生地黄	54	升麻	16
地榆	50	连翘	15
槐角	44	栀子	15
川芎	43	阿胶	14
黄芩	43	穿山甲	14
荆芥穗	39	桔梗	14
茯苓	37	肉桂	14
白芷	34	败酱草	12
白芍	32	苦杏仁	12
赤芍	32	青皮	12
牡丹皮	32	香附	12
金银花	31	皂荚	12
木香	30	冬瓜仁	11
人参	30	芒硝	11
黄柏	29	山药	11
薏苡仁	29	麝香	11
桃仁	28	白矾	10
侧柏叶	27	桂枝	10
熟地黄	27	麦冬	10
槟榔	26	牵牛子	10
皂角刺	25	犀角	10
陈皮	24		

表 3 大肠癌常用药物药性构成(前 10 位)

Table 3 Composition of properties of medicines for colorectal cancer(top 10)

归类	频数/次	构成比/%
补虚药	485	20.52
清热药	429	18.15
活血化瘀药	236	9.99
止血药	224	9.48
理气药	193	8.17
解表药	149	6.31
泻下药	106	4.49
利水渗湿药	94	3.98
化痰止咳平喘药	77	3.26
收涩药	61	2.58

中药物频次为客观基础,采用信息熵法进行客观赋权。采用乘法合成法求组合权重^[20],见表 4。

表 4 证型权重结果

Table 4 Syndrome weight results

证型	AHP ¹⁾	信息熵	组合权重
脾肾阳虚	0.06	0.36	0.09
气血两虚	0.12	0.26	0.14
气滞血瘀	0.26	0.18	0.22
湿热蕴结	0.56	0.21	0.55

注:¹⁾评价矩阵一致性检验结果:C. I. = 0.039;C. R. = C. I./R. I. = 0.044 < 0.1;AHP 结果可以接受。

对表 1 内不同药性下的药物,根据证型的组合权重,进行灰色关联度计算,见表 5。

2.3 基于灰色关联聚类的药物核心组合与新处方分析 以改进的药物间关联度分析结果为基础,以权表示各评论对象之间的亲疏关系,权大则亲,权小则疏^[22-23]。用 X₀ 为参考序列求得的关联序,按其值的大小,对评价对象排序,并将结果构造一棵最大树^[21]。通过灰色相似关系矩阵,求得药物间的权值,见表 6。本研究取实数 $\lambda = 0.6 \in [0, 1]$,砍断权小于 λ 的枝,结合临床特点,从核心药物组合中可提取出 5 个基础新处方,见表 7。

3 讨论与分析

大肠癌是一种消耗性疾病,早期无明显症状,大多确诊时已中晚期,患者表现出气血极度亏虚。再接受手术、化疗和放疗后,患者更加羸弱,体内多为气血亏虚,阴虚火旺。如《医学心悟》所述:“积聚微瘕之症……及其所积日久,气郁渐深,湿热相生,当扶湿热之邪,削之软之……但邪气久客,正气必虚,须以补泻叠相为用。”表 3 结果,体现出大肠癌治疗重视补益气血的同时配伍清热解毒药、清热燥湿药,对于中晚期大肠癌体虚患者,以达“扶正不留邪,祛邪不伤正”,标本兼治的治疗思想。近代大肠癌的中医治疗,司富春等^[24]通过文献检索分析近 30 年来大肠癌的中医用药规律,结果发现补虚药、清热药占前两位。又如侯风刚等^[25]研究发现,使用扶正祛邪类中药,可能获得更好的远期无病生存率。从古方分析到近代处方研究对比,中医在治疗大肠癌时,十分重视扶正培本,清热祛邪的治疗思想。如《黄帝内经》所述:“邪之所凑,其气必虚”;又如《医宗金鉴·痢症总论歌》谓:“痢症原是火毒生”。大量研究证明^[26-28],扶正培本方药有助于促进机体免疫功能、保护和改善骨髓造血功能、调节内环境抑制肿瘤的生长、减轻化疗的毒副作用等。清热解毒药、活

表 5 基于改进的灰色关联度分析

Table 5 Analysis based on improved grey correlation degree

药性	中药	频数/次	灰色关联度	药性	中药	频数/次	灰色关联度	
补虚	阿胶	14	0.52	解表	白芷	34	0.66	
	白芍	32	0.63		防风	56	0.96	
	白术	23	0.54		桂枝	10	0.49	
	当归	133	0.44		荆芥穗	39	0.76	
	甘草	101	0.55		升麻	16	0.53	
	黄芪	61	0.55		理气	陈皮	24	0.57
	麦冬	10	0.51			木香	30	0.61
	人参	30	0.58			青皮	12	0.50
	山药	11	0.50			香附	12	0.52
		熟地黄	27		0.55		枳壳	90
清热	败酱草	12	0.52	止血	侧柏叶	27	0.58	
	赤芍	32	0.64		地榆	50	0.86	
	黄柏	29	0.68		槐花	60	0.68	
	黄连	80	0.56		槐角	44	0.76	
	黄芩	43	0.87	化痰止咳平喘	瓜蒌	18	0.56	
	金银花	31	0.62		桔梗	14	0.53	
	连翘	15	0.53		苦杏仁	12	0.49	
	牡丹皮	32	0.64		皂荚	12	0.51	
		地黄	54	0.77	泻下	大黄	63	0.79
		犀角	10	0.52		芒硝	11	0.55
	栀子	15	0.54	牵牛子		10	0.51	
活血化痰	川芎	43	0.65	利水渗湿	茯苓	37	0.63	
	穿山甲	14	0.53		薏苡仁	29	0.59	
	冬瓜仁	11	0.52	温里	附子	19	0.50	
	没药	20	0.60		干姜	21	0.51	
	乳香	21	0.60		收涩	乌梅	23	0.58
	桃仁	28	0.59	驱虫		槟榔	26	0.59
		皂角刺	25	0.58	化湿	厚朴	17	0.52

血化痰药、止血药、理气药等,具有改善肿瘤导致的血液高凝状态或者出血情况等,某些中药也具有直接杀伤肿瘤细胞的作用^[26, 29]。中医在治疗大肠癌过程,体现出对整体和局部的把握,抓住大肠癌本虚标实的主要矛盾,补益不忘祛邪,治病求本的思想。

另一方面,本研究在灰色关联、灰色聚类的基础上,采用系统聚类与因子分析的方法选出参考序列 X₀。在专家根据大肠癌不同证型的临床发病率、病情严重程度及预后等经验给予评分,对给出的评分进行检验后计算出主观权重;另外,根据信息熵法对每个证型药物使用情况进行客观权重计算。主客观的组合权重,既考虑专家经验又参考实际数据,使得

权重能更好的反应实际情况(表 4)。通过权重的确定,可计算每类药性下每味药物的灰色关联度(表 5)。通过结果不难发现,药物关联度的大小与使用频次之间不存在绝对正相关性,以补虚药中白芍与甘草为例,白芍 32 频次,灰色关联度为 0.63;甘草 101 频次,灰色关联度 0.55。甘草用药频次多,但白芍较其更为重要,结果很好的反映了临床实际,这也正是本方法与传统关联规则相比较的优点所在。通过表 6,对药物灰色关联度前 10 的排序为防风 > 黄芩 > 地榆 > 大黄 > 地黄 > 槐角 > 荆芥穗 > 槐花 > 黄柏 > 白芷。结果中,防风与白芷的运用很有启发意义。两者皆为解表药,大肠癌用药两药相关性较强,

表 6 药物间的权

Table 6 Affinity-disaffinity relationship between herbs

药名	权	药名	权	药名	权
防风-黄芩	0.84	槟榔-桃仁	0.97	厚朴-阿胶	0.95
黄芩-地榆	0.89	桃仁-侧柏叶	0.8	阿胶-冬瓜仁	0.92
地榆-大黄	0.71	侧柏叶-人参	0.69	冬瓜仁-穿山甲	0.76
大黄-地黄	0.66	人参-皂角刺	0.87	穿山甲-败酱草	0.79
地黄-槐角	0.81	皂角刺-乌梅	0.73	败酱草-香附	0.95
槐角-荆芥穗	0.79	乌梅-陈皮	0.73	香附-厚朴	0.93
荆芥穗-槐花	0.65	陈皮-黄连	0.52	厚朴-阿胶	0.95
槐花-黄柏	0.6	黄连-瓜蒌	0.48	阿胶-冬瓜仁	0.92
黄柏-白芷	0.58	瓜蒌-熟地黄	0.75	冬瓜仁-犀角	0.94
白芷-川芎	0.68	熟地黄-芒硝	0.81	犀角-牵牛子	0.95
川芎-牡丹皮	0.77	芒硝-黄芪	0.78	牵牛子-干姜	0.88
牡丹皮-赤芍	0.79	黄芪-甘草	0.52	干姜-皂荚	0.94
赤芍-茯苓	0.84	甘草-栀子	0.38	皂荚-麦冬	0.88
茯苓-白芍	0.93	栀子-白术	0.83	麦冬-附子	0.92
白芍-金银花	0.8	白术-连翘	0.84	附子-青皮	0.9
金银花-木香	0.86	连翘-桔梗	0.99	青皮-山药	0.79
木香-乳香	0.84	桔梗-升麻	0.93	山药-苦杏仁	0.78
乳香-没药	0.97	升麻-穿山甲	0.76	苦杏仁-桂枝	0.87
没药-薏苡仁	0.68	穿山甲-败酱草	0.79	桂枝-当归	0.31
薏苡仁-枳壳	0.46	败酱草-香附	0.95		
枳壳-槟榔	0.44	香附-厚朴	0.93		

表 7 基于复杂系统灰聚类的基础新方

Table 7 New basicprescriptions based on grey system clustering

No.	证型	基础新方
1	脾肾阳虚	附子、干姜、白术、山药、麦冬、桂枝
2	气血两虚	人参、当归、阿胶、乌梅、陈皮、槟榔、桃仁、侧柏叶、皂角刺
3	气滞血瘀	瓜蒌、熟地黄、芒硝、黄芪、白芷、川芎、牡丹皮、茯苓、白芍、金银花、木香、乳香、没药、薏苡仁
4	湿热蕴结	防风、地榆、大黄、地黄、槐角、荆芥穗、槐花、赤芍、枳壳、当归、黄芩、黄柏、黄连、甘草
5	湿热蕴结	栀子、连翘、桔梗、升麻、败酱草、香附、厚朴、冬瓜仁、牵牛子、皂荚、青皮、苦杏仁

理由可能有以下几点:首先,大肠癌临床多以湿热蕴结最为常见,两者皆有燥湿止痛之功,且防风有升阳止泻,白芷具有消肿排脓之效。其次,大肠癌原发病位在肠,又伴随湿热困脾,脾失健运而导致后期病人肿瘤性食欲降低。故用药遣方,重视用脾胃引经之药防风、白芷,正如东垣,谓曰“凡补脾胃,非此引用不能行”^[30]。此外,有研究表明防风多糖抗^[31-32]、

白芷的有效成分欧前胡素^[33]具有一定的抗肿瘤作用。两药在大肠癌用药频次不多(表 2),但通过灰色关联度可以体现出,它们对大肠癌的整体治疗而言有重要性意义。

此外,以灰色关联度为基础,专家临床经验与客观数据为评价,并通过权来衡量药物间的相似情况(表 6),筛选出不同证型下新的基础方剂(表 7),很好的体现了“辨证论治”的治疗原则。与传统的系统聚类相比,灰色关联聚类结果具有组间差异性大、组内差异小的优点,可以较好的反应潜在规律。再者,本研究应用灰色筛选法得出的新处方不乏启迪意义。例如,湿热蕴结的基础新方“栀子、连翘、桔梗、升麻、败酱草、香附、厚朴、冬瓜仁、牵牛子、皂荚、青皮、苦杏仁”,其中桔梗、苦杏仁化痰药的使用具有一定的特色。大肠癌患者常因邪毒导致脾胃虚弱,脾失运化,痰湿内生阻遏气机,导致水湿停聚,临床多见肢体水肿或腹水等。桔梗、苦杏仁归肺经,肺与大肠相表里。且桔梗有“诸药之舟楫”引药上行之效,两者皆可开宣肺气、化痰散结与其他药相配合以达“提壶揭盖”之功,使得气机顺而水液除,以达消肿目的。其次,研究表明桔梗中的桔梗皂苷 D 通过调控周期蛋白 cyclinD1, c-myc, CDK6 的表达,将细胞阻滞于 G₁ 期,进而诱导细胞凋亡抑制增殖,从而起抗肿瘤作用;苦杏仁中的苦杏仁苷在葡萄糖苷酶作用下水解产物也具有一定的抗癌作用^[34-35]。由此可见,基于灰色筛选的基础新方,具有一定的临床参考价值。

综上,本研究应用灰色筛选法对大肠癌处方组方规律进行了系统分析,研究所得隐性结果如灰色关联度相关的药物重要性排序、基础新方剂的筛选等对中医大肠癌临床用药以及抗肿瘤药物的筛选开阔了思路。当然,通过复杂灰聚类所得的大肠癌基础新方等还需进一步临床验证。

[参考文献]

[1] 江泳,陈建杉,江瑞云. 辨证论治的完整体系:人-症-病-证[J]. 中医杂志,2011,52(17):1447-1450.
 [2] 汤莉娜,申俊龙,赵宁. 有效提高中医隐性知识传承的策略研究[J]. 中医杂志,2014,55(6):451-454.
 [3] 范晓辉,程翼宇,张伯礼. 网络方剂学:方剂现代研究的新策略[J]. 中国中药杂志,2015,40(1):1-6.
 [4] 李崑,宋姚屏,陈云惠,等. 数据挖掘技术在药对配伍规律研究中的应用[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(7):773-774.
 [5] 蔡春艳. 中药方剂核心药物及其配伍规律分析[J].

- 亚太传统医药,2014,10(20):131-132.
- [6] 于友华,王永炎,赵宜军,等. 方剂配伍规律的研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(4):219-222.
- [7] 朱彦,朱玲,王俊慧,等. 基于信息抽取的历代方剂药物知识发现方法及应用[J]. 中华中医药杂志,2015,30(5):1447-1451.
- [8] 唐仕欢,杨洪军. 源于中医传统知识与临床实践的中药新药发现研究策略[C]. 杭州:全国中药学术研讨会暨中国中西医结合学会改选会,2014.
- [9] 马金刚,胡志帅,曹慧,等. 基于关联规则挖掘的方剂配伍规律初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(7):351-353.
- [10] 李国春,戴慎. 动态聚类分析在中医方剂药量组合规律中的应用[J]. 中国卫生统计,2006,23(1):63-64,67.
- [11] 肖小河,王伽伯,贺承山. 中医药防治 SARS 的方药分析与用药建议[J]. 中国中药杂志,2003,28(7):664-668.
- [12] 吴嘉瑞,张冰,杨冰,等. 基于关联规则和熵聚类算法的颜正华治疗胸痹用药规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):348-351.
- [13] 张华敏,王永炎. 高概念大数据时代中医理论研究的机遇[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(1):4-6.
- [14] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:446-462.
- [15] 戚益铭,沈敏鹤,阮善明,等. 大肠癌中医证候规律及临床证治用药研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(11):123-125.
- [16] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2010:445-446.
- [17] 何凤远. 中文词频分布与齐夫定律的汉语适用性初探[J]. 现代语文:语言研究,2010,10(10):110-111.
- [18] 王洵. 最小努力原则与齐夫定律[J]. 情报科学,1981,2(2):32-36.
- [19] 杜栋,庞庆华,吴炎. 现代综合评价方法与案例精选[M]. 北京:清华大学出版社,2008:6-23.
- [20] 宋利敏. 基于 AHP 和熵值法的读者满意度模糊综合评价方法[J]. 现代情报,2009,29(4):58-61.
- [21] 刘瑜彬,王晖,唐晓峰,等. 灰关联聚类法评价补中益气汤对大鼠气虚发热的效果[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(18):124-128.
- [22] 谌松霖,张利红,陈聪,等. 基于灰色理论联合多元统计方法的中药研究模式的探讨[J]. 中草药,2016,47(1):1-5.
- [23] 谌松霖,陈聪,朱慧,等. 基于灰理论联合多元分析法的癌性纳差方剂组方分析及新方发现[J]. 中国中药杂志,2016,41(2):314-320.
- [24] 司富春,岳静宇. 近 30 年大肠癌中医证型和用药规律分析[J]. 中华中医药杂志,2012,27(7):1929-1931.
- [25] 侯风刚,石齐,王伟炳,等. 不同中医治则对结直肠癌术后复发转移的影响[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(13):1890-1896.
- [26] 陈玉芹,王民. 常用抗癌中药的分析[J]. 中国医药指南,2015,13(10):233-234.
- [27] 刘晓,温瑞兴. 中药抗肿瘤作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2011,11(24):4978-4983.
- [28] 刘凯,王文萍. 中医治疗肿瘤近几年认识发展[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(01):209-211.
- [29] 陈亚鑫,李小龙. 中药抗肿瘤研究进展[J]. 中国伤残医学,2011,19(8):98-99.
- [30] 田代华,李怀芝. 汪昂与《医方集解》[J]. 山东中医药大学学报,2005,29(3):217-219.
- [31] 李轶雯,韩忠明,李岳桦,等. 防风的中药学研究[J]. 特产研究,2011,33(2):68-70.
- [32] 李要远,萧百圆,贺用和. 风药抗肿瘤的研究进展[J]. 中国中药杂志,2011,36(23):3375-3379.
- [33] 王梦月,贾敏如,马逾英,等. 白芷中四种线型呋喃香豆素类成分药理作用研究[J]. 天然产物研究与开发,2010,22(3):485-489.
- [34] 吴葆华,陈喆,吕望,等. 桔梗皂苷 D 抑制人结肠癌 SW620 细胞增殖及其机制的研究[J]. 中国药学杂志,2013,48(5):354-358.
- [35] 常军,肖依文,吴文婷,等. 苦杏仁苷抗肿瘤机理研究进展[J]. 药物生物技术,2014,21(6):597-599.

[责任编辑 邹晓翠]