

基于关联和聚类分析探索中药 治疗伊立替康迟发性腹泻的用药规律*

何亚琳^{1,2}, 马慧淼¹, 王玉坤^{1,2}, 程志强^{2△}

1 北京中医药大学, 北京 100029; 2 中日友好医院, 北京 100029

[摘要] 目的:整理分析中药治疗伊立替康(irinotecan, CPT-11)迟发性腹泻的用药规律,为进一步指导临床用药提供理论依据。方法:检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普数据库、PubMed收录的中药内服治疗CPT-11迟发性腹泻文献,筛选并统计符合纳入标准的中药处方,对中药频次、药性、药味、归经等进行分析,并采用关联规则分析和聚类分析等数据挖掘方法进行用药规律探索。结果:共纳入55首中药处方,涉及中药98味,总共出现频次532次。使用频次较高的中药为甘草、白术、茯苓、薏苡仁、党参;药性以温平为主,出现频次最高的是甘味,其次为苦味和辛味,归经以脾经、肺经、胃经为主;药物功效使用频率前5类为补气药、利水消肿药、清热燥湿药、温里药和敛肺涩肠药;对高频中药进行关联和聚类分析,可形成3个聚类方;关联规则中支持度较高的为健脾益气常用药物组合。结论:基于关联规则和系统聚类分析,中药治疗CPT-11迟发性腹泻以补气健脾为主,兼以利水渗湿、清热燥湿、温补中焦和收敛固涩之品。

[关键词] 腹泻,迟发性;伊立替康;中药;用药规律;关联规则;系统聚类

[中图分类号] R256.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)04-0065-05

Exploration into the Medication Rules of Herbal Treatment for Delayed Diarrhea Induced by Irinotecan Based on Association Rules and Cluster Analysis

HE Yalin^{1,2}, MA Huimiao¹, WANG Yukun^{1,2}, CHENG Zhiqiang^{2△}

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

2 China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract Objective: To provide theoretical reference for further guidance of clinical medication by analyzing the medication rules of herbal treatment for delayed diarrhea induced by irinotecan. Methods: The herbal prescriptions that met the inclusion criteria were screened and counted by searching the literature on oral administration of herbs in the treatment of delayed diarrhea induced by irinotecan from CNKI, Wanfang, VIP and PubMed, so as to analyze the frequency, the nature, the flavor and meridian tropism of the herbs, meanwhile, association rules and cluster analysis were applied to unearth the medication rules. Results: All 55 herbal prescriptions were included in the study, involving 98 herbs, and appearing 532 times in total. More frequently used herbs contained *Gancao*(*Glycyrrhizae radix et rhizoma*), *Baizhu* (*Atractylodes macrocephala* Koidz.), *Fuling* [*Poria cocos* (Schw.) Wol], *Yiyiren* (*Coicis semen*) and *Dangshen* (*Codonopsis radix*). the drugs were mainly warm and flat, sweet appearing in the highest frequency, bitter and acrid the next, these drugs belonged to the meridians of spleen, lung and stomach; in the terms of efficacy, the top five categories were the ones of benefiting *Qi*, the ones of inducing diuresis to alleviate edema, the ones of clearing heat and drying dampness, the ones of warming the interior, the ones of constricting lung and the intestine; three clustering prescriptions were yielded through association rules and cluster analysis of high-frequency herbs; the results of association rules displayed that the commonly-used drug combination for invigorating spleen and benefiting *Qi* was highly supported. Conclusion: On the foundation of association rules and cluster analysis, the treatment of delayed diarrhea induced by irinotecan adopts herbs of invigorating *Qi* and spleen, combined with the ones of inducing diuresis to alleviate edema, the ones of clearing heat and drying dampness, the ones of warming the middle energizer, the ones of constricting and consolidating;

Keywords diarrhea, delayed; irinotecan; herbs; medication rules; association rules; cluster analysis

伊立替康(irinotecan, CPT-11)是半合成水溶性羟基喜树碱衍生物,属于DNA拓扑异构酶Ⅰ抑制剂,目前广泛用于晚期结直肠癌、肺癌和恶性淋巴瘤等肿瘤的治疗^[1]。但迟发性腹泻是其剂量限制性毒性反应之一,常导致化疗药减量

或化疗进程提前中止,甚至引起水电解质紊乱而死亡。临床表现为CPT-11使用24 h后出现大便次数增加、不成形软便或稀水样便,常伴有频繁的腹部胀痛、胃脘痛等症状^[2]。CPT-11的活性代谢物7-乙基-10-羟基喜树碱(7-ethyl-10-

hydroxycamptothecin, SN-38)在肝脏葡萄糖醛酸作用过程中被代谢成非活性代谢物葡萄糖醛酸化 SN-38(SN-38 glucuronide, SN-38G),输出到肠道,在肠道细菌 β -葡萄糖醛酸酶作用下水解为 SN-38,从而导致肠道毒性,引起腹泻发生^[3]。研究表明^[4],含 CPT-11 的化疗方案所致 III~IV 级迟发性腹泻的发生率为 6%~47%,联合 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)的 FOLFIRI 方案甚至会导致胃肠道毒性相关的死亡。现代医学常规的止泻方法难以提供明确的疗效,一些处于试验阶段的新方法,如粪便微生物移植^[5]、新型超氧化物歧化酶等^[6],其作用效果也有待考察。因此,寻找防治迟发性腹泻的方法意义重大。

中医在迟发性腹泻的防治上具有优势,但大多数医家都是在前人用药经验上进行加减遣方,虽有效但杂散;尚未运用相关统计学方法对其用药特色进行初步统计和总结,病、证、症与药的内部联系有待挖掘。现运用数据挖掘技术,系统整理中药治疗迟发性腹泻文献所涉及的有效处方,探讨用药规律,为临床中医药治疗提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 数据来源及检索策略 通过计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、PubMed。检索时间为文献中最早记载中药治疗迟发性腹泻的 2004 年 1 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日。以“迟发性腹泻”“伊立替康腹泻”“化疗相关性腹泻”“化疗后腹泻”“延迟性腹泻”“中医”“中药”“中医药”为主题检索,配合全文和篇名检索。

1.2 文献纳入标准 1)研究对象为接受 CPT-11 治疗后出现腹泻的经病理学确诊为恶性肿瘤患者,且使用中医、中药或中西医结合治疗的文献;2)已经公开发表的论文或专著,属于临床研究,结果显示有确切疗效和(或)结果具有统计学意义;3)中药治疗方法为口服的文献;4)药物组成相同者,或同一团队同一项研究发表的论著,仅保留其中一首方剂;方名相同药物组成不同者,视为两首方剂。

1.3 文献排除标准 1)综述性文献、动物实验、个案报道、药理研究、描述性研究等;2)采用非口服中药治疗的文献;3)无明确药物组成的文献;4)摘要性文献,无全文者。

1.4 中药名称规范 参照《中华人民共和国药典》^[7]、全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》^[8]对中药的名称进行统一和规范,并参考其功效。如生麦芽、炒麦芽统称为麦芽;生甘草、炙甘草统称为甘草;白术、炒白术统称为白术等;生姜和干姜因其功效归类不同,归为两种药物。

1.5 数据处理方法 使用 Excel 2019 对中药的

四气、五味、归经、功效等进行统计。使用 SPSS 23.0 对中药进行基础分析,分析迟发性腹泻的用药结构;筛选高频药物,运用系统聚类法中的瓦尔德法绘制聚类分析树状图,分析用药规律。使用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件的 Apriori 算法对高频中药进行关联规则分析,挖掘常用的药物组合,观察其配伍关系,探索迟发性腹泻的处方规律。

2 结果

共检索到 1163 篇相关文献,通过摘要排除综述、个案、动物实验等,将 168 篇文献进一步筛选,通过精读全文,排除药物组成不明确及方药重复者,最终录入 55 首方剂。共有 3655 例患者被纳入统计,各项研究观察的病例数在 17~200 之间,平均观察病例数 66 例。

2.1 常用药物频次分析 因龙葵、石灰华、石榴子、壁虎、红豆杉五味药未收录在《中药学》及《中华人民共和国药典》内,无法统一其性味归经,不纳入研究。最终共 98 味中药纳入统计,共计 532 个药物频次。每种药物最多使用 37 次,最少使用 1 次,其中 39 味中药使用频次为 1 次,43 味药使用频次为 2~9 次,频次 ≥ 10 次者有 16 味,共计 318 次,累积频率为 59.77%,前 16 味药见表 1。

表1 中药使用情况(频次≥10)

序号	药物	频次	频率(%)	序号	药物	频次	频率(%)
1	甘草	37	6.95	9	半夏	17	3.20
2	白术	35	6.58	10	干姜	17	3.20
3	茯苓	30	5.64	11	黄芪	17	3.20
4	薏苡仁	23	4.32	12	白芍	15	2.82
5	党参	22	4.14	13	黄连	15	2.82
6	黄芩	19	3.57	14	大枣	12	2.26
7	陈皮	19	3.57	15	砂仁	12	2.26
8	山药	18	3.38	16	人参	10	1.88

2.2 中药药性、药味、归经分布情况 同一味中药的不同性味归经均纳入统计,中药药性使用以温性药和平性药为主,两者共占 71.80%,其次为寒性,占 16.92%。药性统计情况见表 2,中药药性雷达见图 1。98 味中药中,涉及药味共 825 次,出现频次最高的药味是甘味,占 35.88%,其次是苦味(25.45%)和辛味(22.30%)。中药药味统计情况见表 3,药味雷达图见图 2。涉及归经共 1623 次,其中脾经、肺经、胃经出现频次较高,三者共占 61.74%,心包经未涉及。归经统计情况见表 4,雷达图见图 3。

表2 中药药性分布

序号	药性	频次	构成比(%)	序号	药性	频次	构成比(%)
1	温	222	41.73	4	热	32	6.02
2	平	160	30.08	5	凉	28	5.26
3	寒	90	16.92				

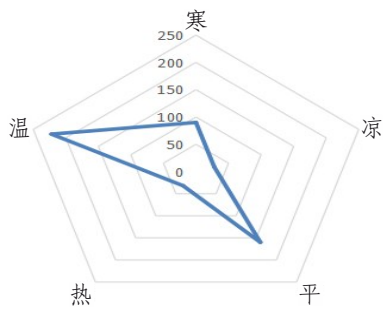


图1 中药药性雷达图

表3 中药药味归纳统计

序号	药味	频次	构成比 (%)	序号	药味	频次	构成比 (%)
1	甘	296	35.88	5	酸	43	5.21
2	苦	210	25.45	6	涩	29	3.52
3	辛	184	22.30	7	咸	4	0.48
4	淡	59	7.15				

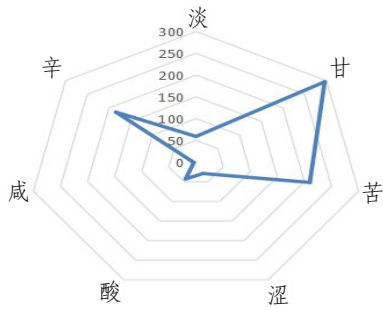


图2 中药药味雷达图

表4 中药归经分布

序号	归经	频次	构成比 (%)	序号	归经	频次	构成比 (%)
1	脾	444	27.36	7	大肠	93	5.73
2	肺	303	18.67	8	胆	44	2.71
3	胃	255	15.71	9	小肠	29	1.79
4	心	168	10.35	10	膀胱	20	1.23
5	肾	154	9.49	11	三焦	7	0.43
6	肝	106	6.53	12	心包	0	0

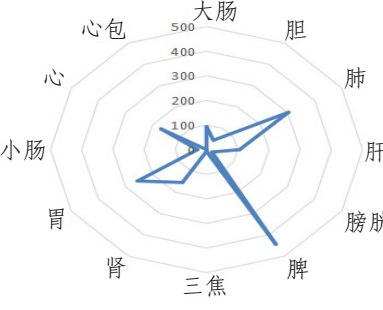


图3 中药归经雷达图

2.3 中药功效分布情况 参照《中药学》教材按功效进行归类统计,其中补虚药占比最大,中药功效雷达图见图4。共12类药使用频次≥10次,共占87.59%。前五类药物为:补气药(30.64%)、利水消肿药(11.09%)、清热燥湿药(6.95%)、温里药

(6.20%)、敛肺涩肠药(5.83%)。中药(频次≥10)功效归类分布情况见表5。

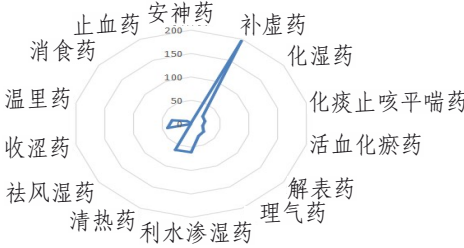


图4 中药功效雷达图

表5 高频中药功效及归类情况

序号	中药功效归类	频次	构成比 (%)
1	补气药	163	30.64
2	利水消肿药	59	11.09
3	清热燥湿药	37	6.95
4	温里药	33	6.20
5	敛肺涩肠药	31	5.83
6	理气药	29	5.45
7	化湿药	25	4.70
8	清热解毒药	23	4.32
9	补血药	21	3.95
10	发散风寒药	18	3.38
11	温化寒痰药	17	3.20
12	固精缩尿止带药	10	1.88

2.4 关联规则分析 在Excel表格中筛选出高频药物(频次≥6,高频药物指出现频次≥所有药物平均出现频次的中药),共有28味药物纳入统计。采用IBM SPSS Modeler 18软件对高频药物进行关联分析。

2.4.1 关联规则网络图 从关联规则网络图可看出药物之间的关联强度,线条越粗,药物之间关联越密切,关联规则网络图见图5,从图中可见白术、茯苓、甘草、薏苡仁、山药、党参、黄芩之间联系较为紧密。

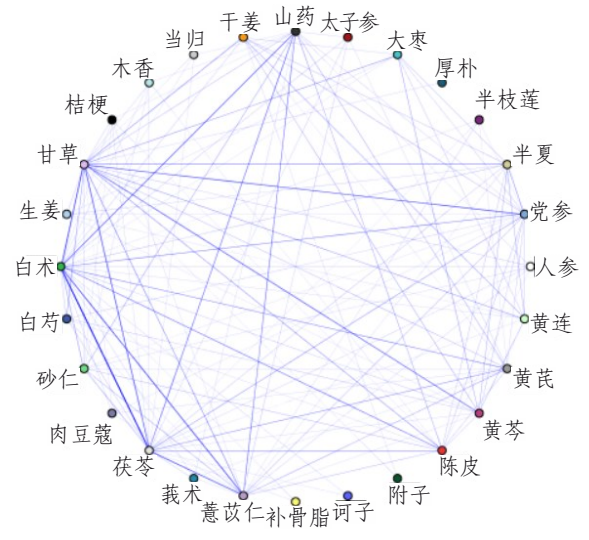


图5 关联规则网络图

2.4.2 关联规则 设置最低支持度为20%,最小置信度为80%,最大前项为2,对草药进行关联规则分析。支持度在中医药数据挖掘中是用来表示两种中药同时出现的概率大小,置信度则表示一种中药出现时另一种中药是否会出现或出现的概率有多大。根据Apriori算法,关联规则一共产生59条,关联规则表示为“前项→后项”。其中,支持度最高的药物规则为白术→茯苓,其支持度为62.636%,置信度为82.857%。支持度≥30%的药物组合见表6。

表6 药物组合关联规则

序号	药物规则	支持度(%)	置信度(%)	增益	序号	药物规则	支持度(%)	置信度(%)	增益
1	白术→茯苓	63.636	82.857	1.519	12	山药→白术	32.727	100.000	1.571
2	茯苓→白术	54.545	96.667	1.519	13	山药,白术→茯苓	32.727	94.444	1.731
3	薏苡仁→白术	41.818	95.652	1.503	14	山药→茯苓	32.727	94.444	1.731
4	薏苡仁→茯苓	41.818	91.304	1.674	15	山药,白术→薏苡仁	32.727	88.889	2.126
5	白术,甘草→茯苓	41.818	82.609	1.514	16	山药→薏苡仁	32.727	88.889	2.126
6	薏苡仁,白术→茯苓	40.000	95.455	1.750	17	山药,茯苓→白术	30.909	100.000	1.571
7	党参→甘草	40.000	86.364	1.284	18	山药,茯苓→薏苡仁	30.909	94.118	2.251
8	薏苡仁,茯苓→白术	38.182	100.000	1.571	19	半夏→甘草	30.909	94.118	1.399
9	茯苓,甘草→白术	36.364	95.000	1.493	20	黄芪→白术	30.909	82.353	1.294
10	黄芩→甘草	34.545	94.737	1.408	21	干姜→甘草	30.909	82.353	1.224
11	陈皮→白术	34.545	84.211	1.323					

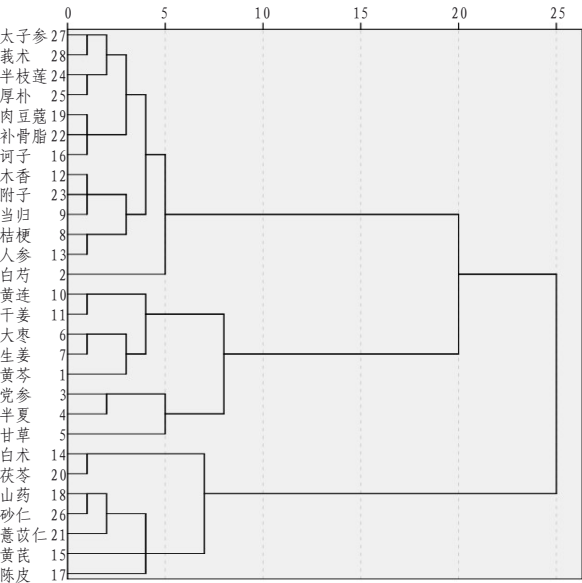


图6 聚类分析树状图

3 讨论

迟发性腹泻属于中医“泄泻”“下利”范畴,肿瘤本属慢性消耗性疾病,患病日久,素体亏虚,复因CPT-11药毒损伤,耗伤正气、损伤脾胃,导致脾失健运,胃失和降,中焦斡旋不周,升降功能失调,水湿内生,流注大肠,发为泄泻,正如《景岳全书》所言:“泄泻之本,无不由于脾胃”;泻伤元气,日久及肾,命门火衰,不能温养脾土,水谷不化,积滞内

2.5 聚类分析 对高频中药进行系统聚类分析并绘制聚类分析树状图,根据聚类分析树状图,取类间距为15,可形成3个聚类方。第一类:以温中行气涩肠为主,药物为附子、肉豆蔻、补骨脂、诃子、太子参、莪术、半枝莲、厚朴、木香、当归、桔梗、人参、白芍;第二类:以补气健脾祛湿为主,药物为白术、茯苓、山药、砂仁、薏苡仁、黄芪、陈皮;第三类:以调和中焦脾胃为主,药物为黄连、干姜、大枣、生姜、黄芩、党参、半夏、甘草。中药聚类分析树状图见图6。

生,而成泄泻。此外,肠道气血与各种病理因素(气虚、气滞、湿热等)相搏结,久则伤及人体正气,出现寒热虚实错杂之证。因此,迟发性腹泻的基本病机是脾虚,同时又兼夹湿邪、阳虚、寒热错杂等因素^[9]。通过文献归纳总结发现,迟发性腹泻的中医证型可分为脾胃虚弱证、脾肾阳虚证、寒热错杂证、湿热内蕴证及肝郁脾虚证,其中脾胃虚弱证占比最高(33.33%)^[10]。高频药物与名老中医治疗脾气虚弱型泄泻的核心用药(甘草、茯苓、白术、党参、山药、扁豆等)也最为相符^[11]。

迟发性腹泻的治疗离不开补益脾胃之气,肺为水之上源,主行水而通调水道,肺脾两脏互相配合,共同参与体内水液的代谢,故用药以入脾、胃、肺经为主,而补气药多温或性平。五味者,酸、咸、甘、苦、辛,甘味善于缓中补虚,苦者清热燥湿,辛者能散能行,解除肠腑气血阻滞之证;《素问·脏气法时论篇》言:“脾苦湿,急食苦以燥之……脾欲缓,急食甘以缓之,用苦泻之,甘补之。”遂其性则欲,违其性则苦,故用药以甘、苦、辛味为主。补气药使用频率最高,如甘草、白术、党参、山药、黄芪、大枣、人参,主入脾胃二经,补脾胃不足而益中气,药性平和,无伤正气之弊;其次为利水渗湿之品,如茯苓、薏苡仁,味甘而淡,既能祛湿逐水,又能补中健胃;联合清热燥湿药或理气除湿之品,如黄芩、黄连、陈皮、半夏、砂仁,辛香走窜,入脾胃经,

“苦温能凿脾家之湿,使滞气运行”;肿瘤患者大多年老体弱,患病日久,气虚阳衰,化疗后脾胃更加虚弱,且久泻耗伤阳气,故临床常见胃寒肠热、虚实夹杂之症,因此应用少量温里药,主入脾胃而温中散寒、健运脾阳。

基于关联规则结果可以看出白术、茯苓、薏苡仁、山药、甘草、党参、黄芪等联系较为紧密,均为益气健脾、利水渗湿等常用药物组合。聚类分析形成3个新的聚类方,第一类:附子、补骨脂、肉豆蔻、诃子取四神丸之义,太子参、人参健运中土,温补脾肾,涩肠止泻,诚如《济生方》所言治泻之法“补脾不如补肾……脾土温和中焦自治”。故温肾健脾是治疗泄泻的重要治法。邪气阻滞肠腑,导致肠腑气机不利、气滞血阻,厚朴、木香、莪术、当归、白芍有芍药汤之义,行气和血,“调气则后重自除”;半枝莲清热解毒,具有良好的临床抗癌活性,并且能改善放化疗副作用^[12];桔梗专入肺经,肺为水之上源,肺气宣通,则水道通利,湿有所去。第二类:白术、茯苓、山药、砂仁、薏苡仁、黄芪、陈皮,取参苓白术散之义,《杂病源流犀烛·泄泻源流》云:“脾强无湿,何自成泄。”脾气虚弱为本病基本病机,故当以健脾益气为要。吴昆《医方考》中言:“脾胃喜甘而恶苦,喜香而恶秽,喜燥而恶湿,喜利而恶滞。”白术、茯苓、山药、薏苡仁、黄芪,甘而微燥者也;砂仁、陈皮辛香而燥,开胃醒脾;茯苓、薏苡仁淡渗利湿。刘玉晖等^[13]研究发现参苓白术散能明显逆转葡聚糖硫酸钠诱导的肠黏膜屏障损伤,提高紧密连接蛋白ZO-1, Claudin和Occludin的mRNA表达水平,保护肠黏膜屏障。第三类:黄连、干姜、大枣、生姜、黄芩、党参、半夏、甘草,即三泻心汤类方药。中焦气机失调是腹泻发生的重要环节,泻心汤由干姜、生姜、半夏等辛温和黄连、黄芩等苦寒两类药性相反的药物组成,辛开苦降,寒温并用,升降相因,达宣通上下,和畅气机,调和阴阳之功用。研究表明半夏泻心汤与CPT-11联用治疗复发性小细胞肺癌,能有效预防和控制迟发性腹泻^[14]。本病以脾胃运化失调为重要发病因素,因而治疗应以调理脾胃为主,主要包括健脾益气法、脾肾双补法、辛开苦降法和清热和中法等,与聚类分析结果基本相符。

综上所述,目前中药治疗CPT-11迟发性腹泻主要以补气健脾为主,兼以利水渗湿、清热燥湿、温补中焦及收敛固涩之品。通过关联和系统聚类分析总结出治疗CPT-11迟发性腹泻常用的高频关联中药及处方,可为临床工作提供思路与方法。但本研究仍存在不足之处,如纳入文献不够充足,

或纳入样本量较小,尚缺乏大量临床随机对照试验进一步验证,对于其作用机理的研究虽然取得了一定的成果,但仍需探索其他潜在的机制。

参考文献

- [1] TANG L, LI X, WAN L, et al. Herbal medicines for irinotecan-induced diarrhea[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:182.
- [2] DOUILLARD J Y. Irinotecan and high-dose fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. Oncology (Williston Park), 2000, 14(14):51-55.
- [3] CHENG K W, TSENG C H, TZENG C C, et al. Pharmacological inhibition of bacterial β -glucuronidase prevents irinotecan-induced diarrhea without impairing its antitumor efficacy *in vivo*[J]. Pharmacol Res, 2019, 139:41-49.
- [4] ANDREYEV J, ROSS P, DONNELLAN C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10):447-460.
- [5] 王瑶, 李卓, 杨超, 等. 粪便微生物系移植通过影响炎症因子和肠道菌群结构缓解大鼠实验性结肠炎[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(9):917-924.
- [6] 颜晓霞. MS:SOD对化疗致肠粘膜损伤的保护作用及机制研究[D]. 北京:中国科学院大学, 2019.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:2-1107.
- [8] 钟赣生. 中药学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社, 2016:13-439.
- [9] 刘冬艳, 殷培培, 白志超, 等. 黄芩方联合蒙脱石散对含伊立替康方案化疗后腹泻的预防效果[J]. 河北医药, 2016, 38(21):3277-3280.
- [10] 裴育莹, 贾立群. 伊立替康导致腹泻中医证型及用药规律分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12):144-147.
- [11] 陈丽美. 现代名老中医治疗泄泻的用药规律研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [12] PEREZ A T, ARUN B, TRIPATHY D, et al. A phase 1B dose escalation trial of Scutellaria barbata (BZL101) for patients with metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 120(1):111-118.
- [13] 刘玉晖, 胡婕, 易文凤, 等. 参苓白术散治疗炎症性肠病与肠上皮细胞紧密连接的关系探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3):130-133.
- [14] LU H, QIN J, HAN N, et al. Banxia Xiexin Decoction is effective to prevent and control irinotecan-induced delayed diarrhea in recurrent small cell lung cancer[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(4):1109-1114.

收稿日期:2024-11-02

*基金项目:北京市自然科学基金(7212194)。

作者简介:何亚琳(1995—),女,在读硕士研究生。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及其并发症。

△通讯作者:程志强(1968—),男,博士学位,博士研究生导师,教授,主任医师。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及其并发症。Email:754647610@qq.com。