

基于数据挖掘转移性乳腺癌临床用药规律及病机、治法

谢婷¹, 胡金辉^{2△}, 李杰¹, 杨争², 吴泳蓉², 袁博², 龙红萍¹, 李萍¹

1 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

[摘要] 目的: 利用数据挖掘方法, 探析中医药治疗转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, mBC)的用药规律及病机治法特点。方法: 检索2000年1月至2021年9月数据库中有关中医药治疗mBC的文献, 运用中医传承辅助系统平台(V2.5)对中药复方进行频次统计、关联规则和聚类分析, 研究中医药治疗mBC用药规律并探讨其病机治法。结果: 经筛选后, 纳入108首中药复方, 涉及210味中药。高频药物有白术、黄芪、茯苓、熟地黄、白花蛇舌草、山慈菇、白芍、党参、当归、莪术、补骨脂等, 药类多为补虚药、活血化瘀药、利水渗湿药及清热药四大类, 药性以甘温为主, 归经以肝脾肾经为主。出现频次最高的药对是“白术-茯苓”。挖掘出6组核心药物配伍及3个新方组合。结论: mBC多属本虚标实之证, 病机多为肝、脾、肾三脏失调, 中医药治疗mBC以“扶正-活血-解毒”为主轴, 辨证采用补气活血、补肾健脾、清热解毒为主线的治法, 随证加减。

[关键词] 转移性乳腺癌; 用药规律; 病机治法; 数据挖掘

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)07-0067-05

Clinical Medication Rules, the Pathogenesis and Therapeutic Methods of Metastatic Breast Cancer Based on Data Mining

XIE Ting¹, HU Jinhui^{2△}, LI Jie¹, YANG Zheng², WU Yongrong², YUAN Bo², LONG Hongping¹, LI Ping¹

1 Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2 The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract Objective: To explore the medication rules, the pathogenesis and therapeutic methods of metastatic breast cancer using data mining methods. Methods: The literature on TCM therapies of metastatic breast cancer were retrieved from January, 2000 to September, 2021, Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (TCMISS) was applied to perform frequency statistics, association rules and cluster analysis of herbal compounds, to study the medication rules of TCM therapy for the disease, and to discuss the pathogenesis and therapeutic methods of the diseases. Results: A total of 108 herbal compounds were included by screening, involving 210 herbs. High-frequency medicines contained *Baizhu* (*Atractylodes macrocephala* Koidz.), *Huangqi* (*Astragalus radix*), *Fuling* [*Poria cocos* (Schw.) Wol], *Shudihuang* (*Rehmanniae radix praeparata*), *Baihuasheshicao* (*Hedyotis diffusa*), and *Shancigu* (*Cremastrae pseudobulbus pleiones pseudobulbus*), *Baishao* (*Paeoniae radix alba*), *Dangshen* (*Codonopsis radix*), *Danggui* (*Angelicae sinensis radix*), *Ezhu* (*Curcumae rhizoma*) as well as *Buguzhi* (*Psoraleae fructus*), most of them were the categories of replenishing the deficiency, activating blood and resolving the stagnation, promoting diuresis and clearing dampness, and heat-clearing, of sweet flavor and warm nature, entering the meridians of liver, spleen and kidney. The drug combination with the highest frequencies contained "Baizhu - Fuling". The study has yielded six core drug compatibility and three new combinations. Conclusion: TCM therapy for metastatic breast cancer chooses "enhancing healthy Qi - activating blood-detoxifying" as the main axis because of its pattern of asthenia in origin and asthenia in superficiality, and its pathogenesis of the dysfunction of liver, spleen and kidney, adopting replenishing Qi and activating blood, invigorating kidney and spleen, clearing-heat and detoxifying as the main line of therapeutic methods, modifying according to the accompanying symptoms.

Keywords metastatic breast cancer; medication rules; the pathogenesis and therapeutic methods; data mining

乳腺癌是我国女性最常见的癌症之一, 其发病率居女性癌症之首^[1]。根据世界卫生组织、国际癌症研究署发布的最新报告——《2020年全球癌症统计报告: 全球185个国家36种癌症发病率和死亡率的估计》显示, 2020年乳腺癌超越肺癌成为全球第一大癌症^[2]。2020年我国乳腺癌新增

人数居全球第一, 约42万, 死亡人数约11.7万, 居女性癌症死亡率之首^[3]。临床研究表明, 约3%~8%的乳腺癌患者在初次诊断时就已经出现转移^[4], 即使接受规范方案治疗, 仍有约30%~40%的早期乳腺癌患者在治疗过程中出现复发转移而进展为晚期乳腺癌, 又称转移性乳腺癌(metas-

tatic breast cancer, mBC)^[5-6]。mBC患者不仅预后差,而且中位生存期短^[7]。当今医学界认为mBC的治愈率非常低,目前临床治疗的目的主要体现在减轻患者临床症状、延长其生存期^[8]。多项研究证实^[9-10],临床在采用手术、放化疗、内分泌治疗等治疗方案的基础上,结合中医药治疗mBC可起到增效减毒的作用,在减轻患者临床症状、改善免疫功能、提高生存质量以及延长“带瘤共存”生存期等方面具有明显优势。目前,中医药治疗mBC的文献以临床研究、个案报道及名医名家经验总结为主,尚缺乏系统的中医药用药规律总结。为深入探究中医药治疗mBC的临床用药规律,笔者整理了近二十年有关中医药治疗mBC的相关文献,通过中医传承辅助系统平台(V2.5)分析其用药规律,探讨其病机治法,为临床运用中医药治疗mBC提供更多的证据。

1 资料与方法

1.1 数据来源及检索策略 检索2000年1月至2021年9月中国知识资源总库(CNKI)、万方数据库知识服务平台及维普数据库等中文数据库中收录的中医药治疗mBC的有关文献,其中CNKI 932篇,万方数据库1232篇,维普数据库135篇,涵盖临床随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)、名医名家经验总结、医案报告等,并收集其中的中药复方。采用主题词检索方式,其检索策略为#1AND#2AND#3,其中主题词1为“乳癌or乳腺癌or乳腺肿瘤”(#1),主题词2为“中医or中医药or中药”(#2),主题词3为“转移”(#3),检索时间设置为2000年1月1日至2021年09月30日。逐篇阅读,筛选出符合要求的文献。

1.2 诊断标准 1)诊断标准参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021版)》^[11]制定;2)经病理组织学检查,结果明确诊断为乳腺癌,同时经病理、CT或MRI确诊发生了远处转移;3)预计生存期≥3个月。

1.3 纳入标准 1)数据库中公开发表的有关中医药治疗mBC的文献,包括名医名家经验总结、临床随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)、医案报道(名家)等;2)试验组须有完整的用

药方案,对于不同转移部位或不同证型的加减药味则统一纳入于同一项研究中;3)RCT干预措施:对照组为标准治疗方式,试验组为在对照组的基础上联合中药复方(药味≥4味);4)服药方式为口服;5)纳入的mBC文献有明确的临床疗效评价标准。**1.4 排除标准** 1)资料不完整的RCT研究;2)其他非随机对照试验文献,如综述、动物实验研究等;3)个案报道;4)重复发表的文献,对于同一中药复方的多篇文献只纳入1篇;5)无明确结局指标的文献;6)男性乳腺癌的文献。

1.5 建立数据库 采用Excel 2007建立数据库,提取符合相关标准的文献中的数据。数据提取采用一人录入,双人审核的模式,有争议的文献,经双人讨论后决定。在数据库中依次录入标题、作者、复方药物等内容。按照纳入及排除标准对文献进行筛选,最终纳入108篇文献,包含108首中药复方。

1.6 中药规范化处理 参照“十三五”规划教材《中药学》^[12]和《中华人民共和国药典》^[13]对文献中出现的中药名称进行规范化处理。同一种药物的不同部位视为不同中药,如莲子和莲子心;同一种药物的不同炮制品,功效差异较大者视为不同中药,如生地黄与熟地黄。

1.7 数据录入与数据分析

1.7.1 数据录入 将纳入文献中的中药复方进行中药名称规范后,运用中医传承辅助系统平台(V2.5)建立数据库,采取双人单独分别录入,交替审核的方式,以保证数据挖掘的准确性。

1.7.2 数据分析与挖掘 通过中医传承辅助系统平台(V2.5),运用频次统计、关联规则及熵聚类算法对中药复方进行分析,提取核心药物组合,并在此基础上挖掘出新处方,进行网络化展示,最后通过中药复方用药规律总结并探讨mBC的病机治法。

2 结果

2.1 复方药物基本特征统计 纳入的108篇文献中共计有108首中药复方,涉及210味中药。高频药物有白术、黄芪、茯苓、熟地黄、白花蛇舌草、山慈菇、白芍、党参、当归、莪术等,其中出现频次≥20的中药有21味,药类多集中在补虚药、活血化瘀药、利水渗湿药及清热药四大类,见表1。

表1 复方药物频次统计(频次≥20次)

序号	中药名	分类	频次	序号	中药名	分类	频次	序号	中药名	分类	频次
1	白术	补气药	57	8	党参	补气药	31	15	山茱萸	滋阴药	24
2	黄芪	补气药	55	9	当归	补血药	31	16	甘草	补气药	23
3	茯苓	利水渗湿药	50	10	莪术	活血化瘀药	29	17	红花	活血化瘀药	22
4	熟地黄	补血药	39	11	补骨脂	补阳药	29	18	枸杞子	滋阴药	22
5	白花蛇舌草	清热药	39	12	柴胡	解表药	28	19	牛膝	活血化瘀药	21
6	山慈菇	清热药	35	13	陈皮	理气药	27	20	薏苡仁	利水渗湿药	20
7	白芍	补血药	34	14	山药	补气药	25	21	女贞子	滋阴药	20

药物的四气五味以甘温为主,在归经中,药物入肝、脾、肾经居多,见图1—3。

2.2 复方药物关联规则分析 对药物的常用组合进行频数统计时,对不同参数提取数据进行预读,当设置“支持度个数”为14,“置信度”为0.9时,得到63个药对,包含中药19味。其中出现频次最高的药对见表2,出现频次最高的药物组合见表3。对药物

的关联规则进行分析时,得到了14条关联规则,网络展示图见图4,其中置信度为1的药物关联规则见表4。

2.3 复方药物聚类分析 在“新方分析”模块中设定相关度为5、惩罚度为2,进行聚类分析,得到6个核心药物组合见表5,进一步熵层次聚类得到3个新方组合见表6,网络展示见图5。

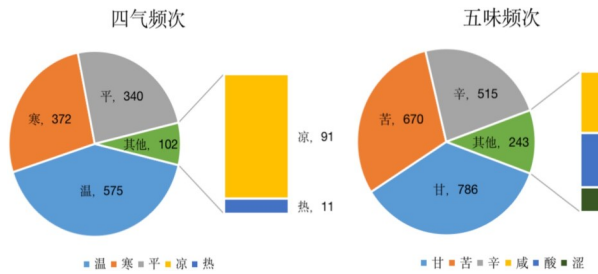


图1 复方药物四气频次统计

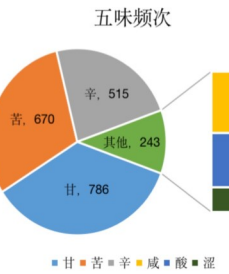


图2 复方药物五味频次统计

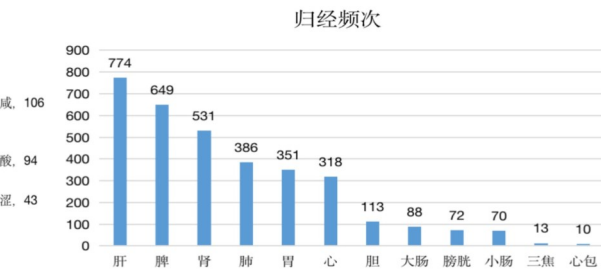


图3 复方药物归经频次统计

表2 复方药对频次统计

序号	药对	频次	序号	药对	频次
1	白术,茯苓	34	22	白花蛇舌草,党参	16
2	黄芪,白术	31	23	山慈菇,白术	16
3	黄芪,茯苓	27	24	山慈菇,黄芪	16
4	白花蛇舌草,白术	26	25	白术,薏苡仁	16
5	白花蛇舌草,茯苓	25	26	莪术,白术	16
6	党参,黄芪	24	27	黄芪,白芍	16
7	白术,白芍	24	28	白芍,柴胡	16
8	白术,当归	24	29	黄芪,补骨脂	16
9	当归,茯苓	24	30	熟地黄,白术	15
10	党参,白术	23	31	红花,山茱萸	15
11	白芍,茯苓	23	32	白花蛇舌草,半枝莲	15
12	白花蛇舌草,黄芪	22	33	陈皮,茯苓	15
13	党参,茯苓	22	34	黄芪,薏苡仁	15
14	白术,柴胡	22	35	熟地黄,红花	14
15	黄芪,当归	22	36	当归,白芍	14
16	莪术,熟地黄	20	37	茯苓,薏苡仁	14
17	柴胡,茯苓	20	38	山药,茯苓	14
18	陈皮,白术	20	39	红花,枸杞子	14
19	熟地黄,当归	19	40	黄芪,柴胡	14
20	莪术,补骨脂	19	41	黄芪,女贞子	14
21	熟地黄,白芍	17	42	当归,柴胡	14

表3 复方药物组合频次统计

序号	药物组合	频次	序号	药物组合	频次
1	黄芪,茯苓,白术	22	12	党参,黄芪,茯苓	15
2	白术,当归,茯苓	21	13	黄芪,白术,当归	15
3	白花蛇舌草,白术,茯苓	20	14	黄芪,当归,茯苓	15
4	白术,白芍,茯苓	20	15	白花蛇舌草,黄芪,白术,茯苓	15
5	白花蛇舌草,黄芪,白术	19	16	黄芪,白术,白芍	14
6	党参,白术,茯苓	18	17	陈皮,白术,茯苓	14
7	党参,黄芪,白术	18	18	陈皮,黄芪,白术	14
8	白术,柴胡,茯苓	18	19	当归,白芍,茯苓	14
9	白术,白芍,柴胡	16	20	白芍,柴胡,茯苓	14
10	熟地黄,白术,茯苓	15	21	白术,白芍,柴胡,茯苓	14
11	白花蛇舌草,黄芪,茯苓	15			

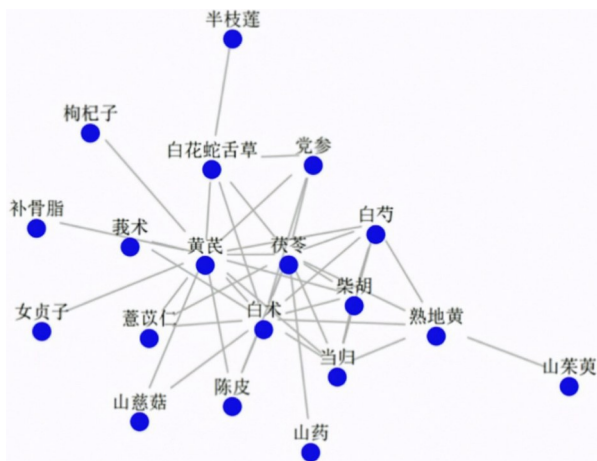


图4 药物规则网络化展示(支持度个数为14)

表4 复方药物关联规则统计

序号	规则	置信度
1	茯苓, 白术→熟地黄	1
2	白术, 柴胡→白芍	1
3	当归, 柴胡→白术	1
4	茯苓, 白芍→当归	1
5	白芍, 茯苓→白术	1

表5 药物核心组合统计

序号	核心组合	序号	核心组合
1	桑寄生-黄芪-白术	4	牛膝-茯苓-白术
2	桑寄生-牛膝-红花	5	桑寄生-牛膝-白术
3	菟丝子-山茱萸-补骨脂	6	补骨脂-骨碎补-淫羊藿

表6 聚类新处方统计

序号	新方组合
1	桑寄生-黄芪-白术-牛膝-茯苓
2	桑寄生-牛膝-红花-白术
3	菟丝子-山茱萸-补骨脂-骨碎补-淫羊藿

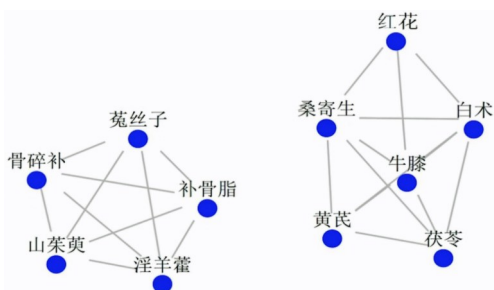


图5 新方组合网络化展示(相关度为5, 惩罚度为2)

3 讨论

mBC属于中医学“乳岩”“乳石痈”等范畴。宋代陈自明在《校注妇人良方》一书中提到：“若初起，内结小核……积之岁月渐大，山岩崩破如熟石榴，或内溃深洞……名曰乳岩”^[14]，这一描述与乳腺癌的症状非常相似。《素问·举痛论篇》曰：“百病

生于气也”^[15]，由于正气内虚，阴阳失调，产生气郁、痰浊、血瘀等病理产物，结滞于乳，形成肿块，发为本病，而后治疗不及时，疾病逐渐加重，最终因实至虚，虚实夹杂，并传变他脏，即为mBC。mBC多属本虚标实之证，病机多为肝、脾、肾三脏失调，故临床上常见肝肾两虚并血瘀毒结者。

统计复方药物基本特征，发现中药治疗mBC的常用药物有白术、黄芪、茯苓、熟地黄、白花蛇舌草、山慈菇、白芍、党参、当归、莪术、补骨脂等，频次≥20次的药物按功效分，大体可分为补虚药、活血化瘀药、利水渗湿药及清热药四大类，其中补虚药13味，活血化瘀药3味，清热药3味，利水渗湿药2味。其药物属性皆以甘、苦、温为主，归经以肝、脾、肾三经为主。经络学说将乳头、乳房分属为肝、胆、胃经，乳头则为肝、肾二经之冲。中医学认为，乳腺癌的发生由于肝、脾、肾三脏失调，正气虚损，肝失疏泄，气机失常，脾肾亏虚，先后天失养，内生痰浊、血瘀蕴结成毒于乳房，日久形成乳岩^[16]。甘味药能补、能和、能缓，可补益气血阴阳，改善患者正虚的状态，现代研究还发现甘味药能提高机体免疫力^[17]。苦味药能泄、能燥、能坚，《医学启源·脏气法时补泻法》曰：“脾苦湿，急食苦以燥之”^[18]，苦味药能燥湿健脾，补益后天之本。由此可见，临床上中药复方治疗mBC着重调理肝、脾、肾三经，以补气活血、补肾健脾为根本治法，遵循“重用甘温以补虚，解毒散结以治标”的原则。

《外证医案汇编》曰：“正气虚则为岩”^[19]，强调正气不足、脏腑亏虚是肿瘤发生的内在原因。关联规则分析显示，药对以补气为主，其中频次最高的药对是“白术-茯苓”为34次，在排名前20位的药对中，以补气为主的药对占9对，体现了扶正补虚在mBC治疗中的重要性。常用的补肾活血药对有莪术-熟地黄、熟地黄-当归、莪术-补骨脂，清热解毒药对是白花蛇舌草-半枝莲，证实了mBC以瘀毒为标的病机特点，治疗时应以补肾活血、清热解毒为准则。在药物组合方面，排名前3位的是黄芪-白术-茯苓、白术-当归-茯苓、白花蛇舌草-白术-茯苓，其主要功效为益气扶正，补气活血，兼以清热解毒，可归纳为“扶正-活血-解毒”。置信度为1的有茯苓-白术-熟地黄、白术-柴胡-白芍、当归-柴胡-白术、茯苓-白芍-当归、白芍-茯苓-白术，其中关联规则的后项全为补虚药，说明中医药治疗mBC在以补气活血、补肾健脾、清热解毒为主线的同时将扶正之法贯穿于治疗的始终，再一次验证以“扶正-活血-解毒”为主轴的治法在mBC治疗中的重要性。

通过对药物进行聚类分析,得到6对mBC的核心药物组合,在其基础上提取出3首药物新处方,分别为桑寄生-黄芪-白术-牛膝-茯苓,桑寄生-牛膝-红花-白术,菟丝子-山萸肉-补骨脂-骨碎补-淫羊藿。主要以补肾活血益气法为主,可为临床治疗mBC提供新的用药思路。前期研究证实,补肾活血法可抑制血管内皮生长因子、重组(人)碱性成纤维细胞生长因子等因子表达以减少癌组织中的新生血管生成^[20],调节破骨细胞抑制因子(osteoclastogenesis RANKL)比率、阻断Jagged 1/Notch及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β 通路以减少骨破坏,促进成骨活动^[21-22],同时抑制人乳腺癌细胞MDA-MB-231的增殖和迁移,其分子学机制在于调控基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)/趋化因子受体4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)信号通路^[23],但作用于乳腺癌细胞的确切疗效仍需进一步的研究。

mBC多属本虚标实之证,病机多因肝、脾、肾三脏失调,患者正虚不胜邪而产生痰瘀毒,郁结于肝经,日久化热后产生厥阴风邪,“贼风”挟毒流窜侵袭他脏所致^[24]。本研究通过分析mBC的用药规律,发现中医药治疗mBC注重调理肝、脾、肾三经,以“扶正-活血-解毒”为主轴,辨证采用补气活血、补肾健脾、清热解毒为主线的治法,随证加减,为中医临床治疗mBC提供用药参考。但因处方数量及数据分析软件的限制,研究难免有失偏颇,今后将继续追踪相关文献,扩大数据库,对于本研究发现的以补肾益气活血法为主的聚类新处方的是否具有确切疗效,将在临床中继续追踪探索。

参考文献

- [1] 荣小翠,康一鹤,武中林,等.老年与青年乳腺癌全数字化X线表现和临床病理对比[J].中国老年学杂志,2018,38(7):1664-1665.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021;71(3):209-249.
- [3] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7):783-791.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [5] GONZALEZ ANGULO A M, MORALES VASQUEZ F, HORTOBAGYI G N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608:1-22.
- [6] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials[J]. Lancet, 2015, 386(10001):1341-1352.
- [7] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会.中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版)[J].中华肿瘤杂志,2020,42(10):781-797.
- [8] 唐铃丰,严萍,舒秀洁,等.基于SEER数据库构建转移性乳腺癌患者的生存预测模型[J].中国普外基础与临床杂志,2021,28(3):309-315.
- [9] 张佳慧,于明薇,王笑民,等.三阴性乳腺癌中西医结合治疗研究进展[J].西部中医药,2024,37(4):91-96.
- [10] 陈虎虎,周蛟含,邱倩,等.中医药治疗乳腺癌的研究进展[J].西部中医药,2023,36(12):152-155.
- [11] 无中国抗癌协会乳腺癌专业委员会.中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J].中国癌症杂志,2021,31(10):954-1040.
- [12] 钟赣生,陈蔚文,赵中振.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2019:225.
- [13] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:443-1902.
- [14] 陈自明.《校注妇人良方》注释[M].薛己,校注.许润三,注释.南昌:江西人民出版社,1983:450.
- [15] 佚名.素问[M].田代华,整理.北京:人民卫生出版社,2005:207.
- [16] 周宜强.实用中医肿瘤学[M].北京:中医古籍出版社,2006:375-376.
- [17] 于培明,田智勇,林桂涛.甘味药的药性理论及其配伍探讨[J].时珍国医国药,2005,16(1):77-78.
- [18] 张元素.医学启源[M].郑洪新,校注.北京:中国中医药出版社,2007:88-89.
- [19] 余听鸿.外证医案汇编[M].上海:上海科学技术出版社,1961:148-150.
- [20] 刘德果.补肾活血汤对裸鼠乳腺癌骨转移瘤及VEGF、bFGF、MVD影响的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2017.
- [21] 孟树.补肾活血汤对裸鼠乳腺癌骨转移模型及OPG/RANK/RANKL系统影响的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2019.
- [22] 王贤彬.补肾活血汤对裸鼠乳腺癌骨转移模型和Jagged-1/Notch及TGF- β 通路蛋白的干预研究[D].长沙:湖南中医药大学,2018.
- [23] 杨争,胡金辉,王希,等.补肾活血汤对SDF-1 α 诱导的人乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖及迁移的影响[J].时珍国医国药,2016,27(8):1868-1870.
- [24] 徐子龙,王遥,谭炜焱,等.中医虚实辨证法辨治三阴性乳腺癌述评[J].西部中医药,2023,36(8):153-157.

收稿日期:2024-07-11

作者简介:谢婷(1996—),女,硕士学位,医师。研究方向:乳腺疾病的中西医诊疗。

△通讯作者:胡金辉(1975—),女,硕士学位,硕士研究生导师,主任医师。研究方向:乳腺疾病的中西医诊疗。Email: hujinhui173@163.com。