

基于关联规则的慢性萎缩性胃炎癌前病变用药规律探讨

贺梅娟 陈宇征 杨晋翔 安静

【摘要】 目的 探讨基于数据挖掘的中医药治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的处方用药规律。**方法** 检索自 1994 年至 2014 年 1 月中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、万方、维普中文科技期刊全文数据库 (VIP), 收集慢性萎缩性胃炎癌前病变中医辨证治疗文献, 进行整理和计量分析, 对常见证型药物配伍规律进行关联规则分析。**结果** 共纳入相关文献 38 篇, 计 200 条辨证用药数据。常见证型出现频率由高到低依次为脾胃虚弱、肝胃不和、胃阴不足、脾胃湿热、胃络瘀血。本病病机特点为本虚标实、虚实夹杂, 本虚为脾胃气虚和/或阴虚, 标实为瘀血邪毒。辨证治疗使用药物主要包括健脾、理气、化湿、清热、活血及养阴六类。**结论** 数据挖掘能够充分反应中医药治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的处方用药规律, 对于临床用药和中药处方开发具有重要的意义。

【关键词】 慢性萎缩性胃炎癌前病变; 用药规律; 关联分析

【中图分类号】 R573.3 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.04.006

Study on the regularity of the treatment of precancerous lesions of chronic atrophic gastritis based on association rules HE Meijuan, CHEN Yuzheng, YANG Jinxiang, et al. Department of traditional Chinese medicine, Beijing Fengtai Lugouqiao Hospital, Beijing 100165, China
Corresponding author: HE Meijuan, E-mail: 444914128@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the application of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic atrophic gastritis precancerous lesion based on data mining. **Methods** CBM, CNKI, Wan Fang, VIP database (1994 ~ 2014 January), the literature of TCM in treatment for precancerous lesions of chronic atrophic gastritis was collected. The collation and quantitative analysis were carried out, and the association rules drug compatibility was analyzed. **Results** A total of 38 articles were included and there were 200 TCM syndrome differentiation and treatment data were included. The order of common syndromes from high to low was weakness of the spleen and the stomach, liver-stomach disharmony, stomach yin deficiency, damp heat in the spleen and the stomach, stagnated blood of stomach meridian. Pathogenesis of this disease was asthenia in origin and asthenia in superficiality, intermingled deficiency and excess, spleen stomach qi deficiency and/or yin deficiency was benxu, blood stasis toxin was biaooshi. Treatment of syndrome differentiation included tonifying spleen, regulating qi, resolving dampness, clearing heat, activating blood and nourishing yin. **Conclusions** Data mining can fully reflect medicine law for formula of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic atrophic gastritis precancerous lesions, and has important significance for clinical medication and prescription development of traditional Chinese medicine.

【Key words】 Chronic atrophic gastritis precancerous lesions; Prescription regularity; Association analysis

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis,

CAG) 是消化系统的常见病、多发病、疑难病, 是各型胃炎的晚期阶段, 在慢性胃炎中 CAG 占 30% 左右, 胃癌病人中 50% 以上有 CAG 病史。CAG 伴肠上皮化生 (intestinal metaplasia, IM) 或异型增生 (dysplasia, Dys) 被认为是胃癌的癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC), 与胃

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81173232)

作者单位: 100165 北京市丰台区卢沟桥医院中医科 (贺梅娟、陈宇征); 北京中医药大学第三附属医院消化科 (杨晋翔、安静)

作者简介: 贺梅娟 (1980-), 女, 博士, 主治医师。研究方向: 脾胃病中医药防治。E-mail: 444914128@qq.com

癌的发生发展密切相关,尤其是异型增生,重度异型增生者癌变率为 60%~80%^[1]。因此,如何阻断和逆转 PLGC,降低胃癌的发生是目前的研究热点。由于西医学对慢性萎缩性胃炎尚缺乏理想的治疗措施,而中医药疗效甚佳,中医药防治 PLGC 的研究已成为防治胃癌研究的重点。本研究选取近 20 年来中医辨证治疗 PLGC 的相关文献为研究对象,采用关联规则分析法对其用药进行挖掘研究,发掘、总结临床治疗本病用药规律,为后世医家临床治疗本病提供数理支持和新的思路。

1 资料与方法

1.1 资料检索

1994 年至 2014 年 1 月 CBM、CNKI、VIP 及万方数据库收集的中医药治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的相关文献。由两名研究者独立检索,首先分别以“慢性萎缩性胃炎癌前病变”“慢性萎缩性胃炎肠化生”“慢性萎缩性胃炎异型增生”“慢性萎缩性胃炎不典型增生”“胃癌前病变”“肠化生”“不典型增生”“异型增生”及“PLGC”为主题词,检索与慢性萎缩性胃炎癌前病变、慢性萎缩性胃炎肠化生、慢性萎缩性胃炎异型增生、慢性萎缩性胃炎不典型增生、胃癌前病变、肠化生、不典型增生、异型增生及 PLGC 相关的文献。然后在检索结果中,分别以“中医”“中药”“辨证”及“论治”为关键词再次进行检索;最后根据文献纳入与排除标准进行手工检索。

1.2 文献纳入标准

(1)文献中对象需经病理明确 PLGC 诊断;(2)符合中医或中西医结合辨证治疗 PLGC 的文献,包括临床随机对照研究、病例对照研究、临床病例系列观察研究、个人用药经验、学术探讨与交流以及相关综述性文献;(3)具有中医具体辨证分型及方药组成的文献。

1.3 文献排除标准

(1)关于动物实验、科普保健、护理、药理学研究、药物不良事件报道的文献;(2)关于慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型微观研究的文献;(3)无明确中医辨证分型及方药组成的文献。

1.4 评价与筛选方法

按照文献选择标准阅读检索出的相关文献,内容收录不全的,进行手工查阅,并合并相同的文献。

1.5 药物名称的规范

对文献中意义相近而名称不同的证候,以全国科技名词审定委员会颁布的《中医药学名词 2004》^[2]为标准。对于《中医药学名词》中未涉及的证候名称再按照《中医诊断学》^[3]《中医内科学》^[4]进行规范。如:将肝气郁滞规范为肝郁气滞,将气血瘀阻规范为气滞血瘀等。对于以上 3 种规范标准中没有叙述,不便于归类的证型,为尽可能不遗漏文献中的相关信息,按原文予以保留,并参照上述标准将复合证型拆分成单证^[4]形式,如:将气滞血瘀拆分为气滞、血瘀;将脾肾阳虚拆分为脾阳虚、肾阳虚等。并以《中华人民共和国药典》(一部)2010 版为依据对一药多名者进行药名规范。

1.6 统计学处理

应用 Excel 表格建立数据库,将文献名、中医证型及具体方药等逐条输入数据库,并进行原文与数据库的逐一校对,确保提取与录入过程中无遗漏与错误,最后将数据导入 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。并应用 SPSS Celementine 12.0 对常见证型药物配伍规律进行关联规则分析。以 70% 和 5% 为最小置信度和最小支持度。

2 结果

首次检索获得文献 151 篇;二次检索后为 92 篇;根据文献检索标准收集文献 59 篇,排除 21 篇;最后获得文献 38 篇,计 200 条辨证用药数据。经统计 38 篇文献中出现的证型共计 24 种,结合专业知识,并参考规范标准的有关内容,将相似的证型合并,如肝胃气滞、肝郁气滞、肝气犯胃、肝胃不和、肝胃郁热合并为肝胃不和型;湿热蕴胃、湿热阻络、湿热阻滞、湿热中阻、湿热内蕴合并为脾胃湿热型;瘀阻胃络、胃络瘀血、瘀血阻络合并为胃络瘀血型;脾胃气虚、脾胃虚寒、脾胃阳虚合并为脾胃虚弱;脾胃阴虚,胃阴不足合并为胃阴不足;寒湿困脾,湿浊中阻合并为痰湿中阻,最终确定为 14 种证型。其中,出现频率在 10% 以上的证型分别为脾胃虚弱、肝胃不和、胃阴不足、脾胃湿热、胃络瘀血五种证型。将各证型常用药物分别进行关联分析,分述如下。

2.1 脾胃虚弱证药物关联分析

由表 1 可见,脾胃虚弱证常用白术、党参、黄芪、茯苓、甘草,以白术与茯苓、党参、黄芪、甘草之间组合配伍最多见;与其他类药物配伍中,以理气

药、活血药、化湿药为主。论证了脾胃虚弱则气血必滞,且补益脾胃重在补而能运,以免单纯补益壅滞中焦。故健脾益气常配合应用具有运脾和胃的药物,使补而能通;少用或不用重浊厚味,滋腻碍胃的药物,故在本病的治疗中,健脾勿忘通降和胃、理气活血。又脾失健运,湿由内生,进一步阻碍气机。故治疗本病,勿忘化湿理气,应以通为补,以化为用。

表 1 辨证治疗 PLGC 文献研究中脾胃虚弱型

药物关联分析(置信度 ≥ 0.70)

序号	药物	置信度(%)
1	白术→茯苓	97.41
2	白术→党参	96.83
3	白术→黄芪	96.24
4	白术→甘草	94.32
5	茯苓→党参	94.13
6	茯苓→黄芪	93.98
7	白术→砂仁	87.65
8	白术→木香	85.21
9	白术→陈皮	83.97
10	茯苓→陈皮	82.54
11	茯苓→砂仁	82.12
12	党参→陈皮	80.19
13	白术→莪术	75.26
14	白术→香附	72.38
15	白术→半夏	71.69
16	党参→半夏	71.05
17	白术→丹参	70.23

2.2 肝胃不和证药物关联分析

由表 2 可见,肝胃不和证常用药物为柴胡、香附、枳实、白芍,以柴胡与香附、枳实、白芍之间的组合配伍最多见。另外,多应用陈皮、川楝子、佛手之类。与其他药配伍中,以活血药、健脾药、化湿药为主,配伍最多的为延胡索、白术、半夏。在选择活血药物时,多配伍活血兼理气功能的药物。可见,用药按照叶天士“忌刚用柔”的宗旨。忌用香燥之品,以防香燥伤阴,处方用药遵循理气而不伤阴的原则,使肝气疏泄条达,胃气自安,木达土健。

2.3 胃阴不足证药物关联分析

由表 3 可见,胃阴不足证常用沙参、麦冬、石斛、白芍、玉竹、生地黄,本类药物中以沙参、麦冬组合最多;常配伍活血药中的当归,养阴活血组合以沙参、当归,麦冬、当归配伍为多见。《症因脉治》曰:“脾虚有阴阳之分,脾阴虚者,脾血消耗,脾虽虚而仍热,若服温补,则火愈甚而阴愈消,必得滋补脾

阴,则阳退而无偏胜矣。”故常选用养阴而不碍胃的甘平之品,此类药味淡气轻,使滋养胃阴的同时无滞邪之弊,温而不燥,滋而不腻,使阴得阳助,津液化源不竭。另根据中医“以酸生酸”及“酸甘化阴”理论,可选用酸味药白芍、乌梅配伍,化生胃阴,激活腺体分泌胃酸,以提高胃液酸度,中和碱性十二指肠液以保护胃黏膜。

表 2 辨证治疗 PLGC 文献研究中

肝胃不和型药物关联分析(置信度 ≥ 0.70)

序号	药物	置信度(%)
1	柴胡→香附	99.65
2	柴胡→枳实	97.96
3	香附→白芍	97.15
4	枳实→白芍	95.82
5	香附→枳实	95.09
6	柴胡→陈皮	95.02
7	香附→川芎	90.37
8	柴胡→佛手	88.99
9	延胡索→川楝子	84.36
10	延胡索→枳实	80.72
11	柴胡→川楝子	80.54
12	白芍→陈皮	78.69
13	枳实→陈皮	75.77
14	香附→陈皮	75.32
15	香附→延胡索	75.05
16	白芍→川芎	74.64
17	白芍→佛手	74.18
18	白芍→川楝子	72.41
19	枳实→白术	72.13
20	香附→川楝子	70.64
21	香附→半夏	70.03

表 3 辨证治疗 PLGC 文献研究中

胃阴不足型药物关联分析(置信度 ≥ 0.70)

序号	药物	置信度(%)
1	沙参→麦冬	98.96
2	麦冬→石斛	94.15
3	麦冬→白芍	91.87
4	沙参→白芍	91.64
5	沙参→玉竹	88.55
6	麦冬→生地黄	88.04
7	麦冬→乌梅	83.88
8	麦冬→玉竹	83.83
9	沙参→生地黄	83.47
10	麦冬→天花粉	78.09
11	石斛→乌梅	74.33
12	沙参→天花粉	74.19
13	石斛→天花粉	73.91
14	白芍→石斛	71.82
15	沙参→当归	71.77
16	麦冬→当归	71.28

2.4 脾胃湿热证药物关联分析

由表 4 可见,脾胃湿热证常用半夏、黄连、厚朴、白豆蔻、藿香、薏苡仁、茯苓、黄芩、佩兰、陈皮等,以半夏与黄连、厚朴、藿香、薏苡仁配伍为多见,湿邪常阻滞气机,故化湿药与理气药之间的配伍是本证型最常用的组合,理气药如厚朴、陈皮均同时具有祛湿作用,化湿理气常用组合为半夏+厚朴。但不可过用,以防助阳化火、伤津耗液。香燥伤阴,故化湿的同时需防止香燥太过伤及胃阴;又苦寒伤气,故清热的同时需防止苦寒太过伤及脾胃之气。

表 4 辨证治疗 PLGC 文献研究中脾胃湿热型药物关联分析(置信度≥0.70)

序号	药物	置信度(%)
1	半夏→黄连	97.68
2	半夏→厚朴	97.31
3	半夏→藿香	96.74
4	半夏→薏苡仁	95.99
5	半夏→茯苓	95.13
6	半夏→黄芩	89.06
7	半夏→陈皮	87.56
8	藿香→茯苓	87.28
9	薏苡仁→茯苓	85.97
10	藿香→佩兰	84.76
11	黄连→藿香	82.02
12	黄连→薏苡仁	77.61
13	黄连→黄芩	74.72
14	厚朴→藿香	71.28
15	厚朴→薏苡仁	71.19
16	白豆蔻→薏苡仁	70.05

2.5 胃络瘀血证药物关联分析

由表 5 可见,胃络瘀血证常用丹参、当归、五灵脂、莪术,以丹参与当归、五灵脂、莪术配伍为多见,丹参活血养血,《妇人明理论》云:“丹参一味,功兼四物。”此外,因气为血帅,气行则血行,气滞则血行不畅,故于大队活血化瘀药中常伍枳实、郁金、木香等理气药及黄芪、白术等健脾药以加强活血化瘀的效果。正如唐容川所言:“凡治血者,必调气。”故养阴药也常与白芍配伍。

3 讨论

胃癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中均居第三位^[5],严重威胁着人们的身体健康和生命。医学界普遍认为胃癌前期包括癌前期状态和癌前期病变,CAG 是胃癌前期状态;而主要伴存于 CAG 的 IM 和 Dys 是胃癌的前期

病变,是正常胃黏膜向胃癌转化过程中的一个重要阶段。近年来,对胃癌前病变的研究一直非常活跃。

表 5 辨证治疗 PLGC 文献研究胃络瘀血型药物关联分析(置信度≥0.70)

序号	药物	置信度(%)
1	丹参→当归	98.69
2	丹参→五灵脂	96.82
3	丹参→莪术	94.31
4	当归→莪术	93.87
5	当归→白芍	91.77
6	丹参→蒲黄	88.53
7	丹参→白芍	88.30
8	丹参→黄芪	85.12
9	丹参→白术	82.64
10	五灵脂→蒲黄	80.91
11	丹参→五灵脂	77.28
12	丹参→郁金	73.94
13	丹参→木香	73.52
14	莪术→白芍	70.16

CAG 属于中医“痞满”“痞证”的范畴。全国第五届脾胃病学术交流会议上把 CAG 的中医病名拟为“胃痞”。白长川等将“胃痞恶化”作为胃癌前病变的对应称谓。痞满的病因主要为饮食不节、情志不舒、劳倦内伤、脾胃素虚等,使脾胃升降失司,运化功能失调,致水湿不化,浊邪内停,蕴积成热,湿热内阻,导致血行不畅而致胃络瘀阻,热壅血瘀成毒,终使胃热阴伤,气滞络阻,胃络瘀滞,气不布津,血不养经,胃失滋润濡养,胃腑受损,胃液减少,腺体萎缩,黏膜变薄,日久成萎。因此,本虚标实贯穿于始终。本虚为脾胃气虚和/或阴虚,标实为瘀血邪毒。此结论与临床实际及专家经验认识相符。

数据挖掘是一类涉及统计、计算机等多学科的现代分析方法^[6]。随着中医药现代化的发展进步,数据挖掘等现代化分析方法在中医药研究领域的应用不断增加。借助现代化分析方法,通过挖掘得到一系列符合中医辨证论治思想的药对及药物配伍组合,进一步丰富了临床用药^[7]。

通过数据挖掘的方法,对文献进行分析,笔者发现 PLGC 病机特点为本虚标实,本虚为脾胃气虚和/或阴虚,标实为瘀血邪毒,故其治法为益气化瘀解毒。辨证治疗本病有一定的规律,即治本虚恪守一个“补”,运补、润补、温补,依虚而补之有别;治标实着眼一个“通”,根据气滞、湿滞、络滞,通降之有变化,标本兼治、通补并用。总之,在虚实同理、升降并调、刚柔相济的同时,注意寒热并用、气血兼

施,与清代吴鞠通“治中焦如衡,非平不安”的学术思想相吻合,充分考虑到了脾胃生理与病理特点的不同,兼顾用药。本文献研究对益气化瘀解毒法治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的处方用药提供了参考。

参 考 文 献

- [1] 游伟程. 胃癌早诊早治进展[J]. 中国肿瘤, 2009, 18(9): 695-699.
- [2] 全国科学技术名词审定委员会. 中医药学名词 2004[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 81-108.
- [3] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 185-208.
- [4] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 177-205.
- [5] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
- [6] 向永洋, 谢雁鸣, 易丹辉. 药物警戒数据挖掘方法比较及其在中成药预警中的应用[J]. 中国中药杂志, 2011, 37(20): 2831.
- [7] 吴立旗, 童文新, 徐凤芹. 数据挖掘技术在中医临床观察分析中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1146.

(收稿日期: 2016-07-15)

(本文编辑: 禹佳)