

基于数据挖掘研究中医药治疗放射性食管炎的用药规律

彭心怡¹, 郭 勇^{2*}

(1. 浙江中医药大学附属第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 浙江 杭州 310006)

摘要: **目的** 基于数据挖掘研究中医药治疗放射性食管炎的用药规律。**方法** 检索 CNKI、万方、VIP 数据库有关中医药治疗放射性食管炎的文献, 时间为建库至 2020 年 12 月, 对其用药规律进行分析。**结果** 共筛选出相关方剂 68 首, 最常用的前 5 味中药为麦冬、甘草、生地黄、玄参、白及, 性味以甘、寒为主, 主要归肺胃经。麦冬-连翘、麦冬-北沙参是置信度最高的药对, 麦冬-玄参-生地黄-金银花是置信度最高的药组, 功效以清热解毒、养阴生津为主。**结论** 中医药防治放射性食管炎以清、补法为主, 清热解毒、养阴生津、益气消肿、凉血祛瘀、收敛止血为基本治法。

关键词: 中医药; 放射性食管炎; 用药规律; 数据挖掘

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)01-0277-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.053

放射性食管炎是一种颈胸部恶性肿瘤患者放射治疗后极易并发的非感染性炎症性食管疾病, 当照射剂量 $V^{35Gy} \geq 20\%$ 时其发生率约为 88.9%^[1]。随着放射剂量的累积, 放射性食管炎患者吞咽疼痛、吞咽困难逐步加重, 影像学检查可见食管黏膜溃疡、充血甚至穿孔。目前, 尚无特效防治放射性食管炎的药物, 临床大多采用抗生素、糖皮质激素、局部麻醉剂、黏膜保护剂、维生素等组成复方合剂对症处理^[2], 但效果不能令人满意。近年来, 中医药治疗放射性食管炎的经验逐渐增多^[3], 荟萃分析显示, 口服中药可显著降低其发生率^[4], 但目前相关研究大多集中于临床, 鲜有总结用药规律, 故本研究将采用数据挖掘对其进行统计分析。

1 资料与方法

1.1 处方来源及检索策略 搜索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (万方)、维普中文科技数据库 (VIP), 时间为建库至 2020 年 12 月, 选取“放射性食管炎”“放射性食管损伤”“中医”“中药”“中医药”“中西医结合”作为检索词, 采用主题词+自由词结合方式检索。以万方为例, 检索式为 (放射性食管炎 OR 放射性食管损伤) AND (中医 OR 中药 OR 医药 OR 中西医结合)。**1.2 纳入标准** (1)符合放射性食管炎诊断标准;(2)防治放射性食管炎的临床观察、随机对照研究文献;(3)病例数 30 例以上, 治疗组、对照组有显著差异, 临床疗效有效率 $\geq 70\%$;(4)提供处方中药物组成及剂量完整准确。

1.3 排除标准 (1)不以放射性食管炎为唯一治疗目的 (包含治疗食管癌、骨髓抑制等); (2)综述、个案、动物实验、细胞实验; (3)采用中医外治方法 (穴位贴敷、针灸等); (4)方剂药物、剂量有缺漏。重复发表文献只计 1 篇, 药物及剂量完全重复者只计 1 首。

1.4 数据标准化 首先参考 2020 年版《中国药典》^[5], 对有多个使用名的中药进行统一命名, 若药典未收录, 则以《中药学》和《中华本草》为规范。例如, “炒卜子”改为“莱菔子”, “薏仁”改为“薏苡仁”。

1.5 资料处理和数据挖掘 提取文献中方剂中药组成、剂量, 录入 Microsoft Excel 2019 软件, 同时参照 2020 年版《中国药典》和《中药学》, 对录入中药的性味归经进行分类, 建立数据库, 所有处方均由同一人录入, 另外 1 人核对模式录入。采用 Excel 2019 软件进行药物频次、性味归经统计, SPSS Clementine 12.0 软件进行药物关联规则运算, SPSS Statistics 25.0 软件进行剂量统计、聚类分析。

2 结果

2.1 使用频次及剂量 共检索得到 942 篇文献, 其中 CNKI 147 篇, 万方 436 篇, VIP 359 篇, 筛选出符合标准者 76 篇, 整合相同方药后得到有效处方 68 首, 涉及 137 味中药, 总使用频次 699 次。使用频次 ≥ 10 次的高频中药有 21 味, 其中清热药 9 味 (凉血 4 味, 解毒 4 味, 泻火 1 味), 补气药 4 味, 补阴药 3 味, 化痰药 2 味, 收敛止血药 1 味, 补血药 1 味, 利水消肿药 1 味, 见表 1。

收稿日期: 2021-03-09

基金项目: “十三五”浙江省中医药 (中西医结合) 重点学科建设项目 (2017xk-a049); 浙江省名中医郭勇学术经验传承与专科建设项目 (2A11543)

作者简介: 彭心怡 (1995—), 女, 硕士, 研究方向为中西医结合临床治疗肿瘤。Tel: 17816861016, E-mail: 913880322@qq.com

* 通信作者: 郭 勇 (1961—), 男, 硕士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合临床治疗肿瘤。Tel: 13588887292, E-mail: guoyong1047@163.com

表 1 中药使用频次及剂量分布 ($\bar{x}\pm s$)

中药	使用频次/次	频率/%	最小剂量/g	最大剂量/g	平均剂量/g
麦冬	46	67.65	2	30	13.65±0.72
甘草	46	67.65	2	20	7.02±0.49
生地黄	31	45.59	10	30	16.97±1.03
玄参	30	44.12	6	20	13.07±0.63
白及	27	39.71	5	30	13.59±0.84
金银花	26	38.24	10	30	19.38±1.42
北沙参	20	29.41	10	20	14.10±0.67
山豆根	17	25.00	9	15	12.35±0.59
黄芪	16	23.53	15	30	23.44±1.35
连翘	14	20.59	10	20	12.29±0.85
当归	13	19.12	7	12	10.31±0.40
桔梗	13	19.12	3	20	12.00±1.48
天花粉	13	19.12	10	20	14.69±1.13
白芍	12	19.12	2	30	15.75±2.38
白术	12	17.65	10	20	13.50±1.09
半夏	12	17.65	6	20	11.42±1.06
牡丹皮	12	17.65	10	15	11.17±0.56
白花蛇舌草	11	16.18	10	30	22.73±1.95
石斛	11	16.18	7	20	12.91±1.08
茯苓	10	14.71	10	15	13.70±0.68
太子参	10	14.71	10	30	21.00±2.56

2.2 性味归经 处方所涉及中药的药性以寒性药(58.44%)最多,无热性药,见表 2。药味以甘(38.80%)、苦(37.52%)为主,无酸味药,见表 3。归经以肺经(22.15%)、胃经(21.13%)最多,无大肠经,见表 4。

表 2 中药四气分布

四气	使用频次/次	频率/%
寒	398	58.44
平	118	17.33
温	111	16.30
凉	54	7.93

表 3 中药五味分布

五味	使用频次/次	频率/%
甘	454	38.80
苦	439	37.52
辛	160	13.68
咸	54	4.62
涩	38	3.25

表 4 中药归经分布

归经	使用频次/次	频率/%	归经	使用频次/次	频率/%
胃	393	21.13	胆	27	1.45
心	292	15.70	膀胱	17	0.91
肝	256	13.76	心包	9	0.48
脾	215	11.56	三焦	3	0.16
肾	144	7.74			

2.3 关联规则 采用 SPSS Clementine 12.0 软件中的 Apriori 板块对高频中药(使用频次≥8 次)进行关联规则分析,筛选支持度≥13 者,共获得 16 组药对,其中 11 组

3 味核心药组,4 组 4 味核心药组,1 组 5 味核心药组,见表 5~7。以支持度≥13、置信度≥80%、最大前项数 1~4、提升≥1 为条件进行关联规则分析,结果见表 8,整体可视化结果见图 1。

表 5 药对使用频次

药对	使用频次/次	药对	使用频次/次
麦冬-甘草	33	麦冬-北沙参	18
麦冬-生地黄	25	金银花-生地黄	18
麦冬-玄参	24	金银花-甘草	18
玄参-甘草	24	甘草-白及	18
麦冬-金银花	23	金银花-玄参	17
生地黄-玄参	22	金银花-白及	14
麦冬-白及	21	麦冬-连翘	13
生地黄-甘草	21	山豆根-甘草	13

表 6 3 味核心药组使用频次

组合	使用频次/次	组合	使用频次/次
麦冬-生地黄-玄参	20	麦冬-金银花-甘草	17
麦冬-玄参-甘草	19	生地黄-玄参-甘草	16
麦冬-生地黄-甘草	18	麦冬-金银花-玄参	16
麦冬-金银花-生地黄	17	麦冬-甘草-白及	15

表 7 4、5 味核心药组使用频次

组合	使用频次/次
麦冬-生地黄-玄参-甘草	15
麦冬-金银花-生地黄-玄参	15
麦冬-金银花-生地黄-甘草	13
麦冬-金银花-玄参-甘草	13
麦冬-生地黄-玄参-金银花-甘草	13

表 8 中药关联规则

关联规则	置信度/%	提升度
金银花-玄参-生地黄→麦冬	100.00	1.48
金银花-生地黄→麦冬	94.44	1.40
金银花-甘草→麦冬	94.44	1.40
金银花-玄参→麦冬	94.12	1.39
玄参-生地黄-甘草→麦冬	93.75	1.39
连翘→麦冬	92.86	1.37
金银花-玄参-甘草→麦冬	92.86	1.37
玄参-生地黄→麦冬	90.91	1.34
北沙参→麦冬	90.00	1.33
金银花→麦冬	88.46	1.31
金银花-玄参→生地黄	88.24	1.94
生地黄-甘草→麦冬	85.71	1.27
白及-甘草→麦冬	83.33	1.23
金银花-玄参→甘草	82.35	1.19
生地黄→麦冬	80.65	1.19
玄参→麦冬	80.00	1.18
玄参→甘草	80.00	1.16
金银花-玄参-生地黄-麦冬→甘草	80.00	1.16

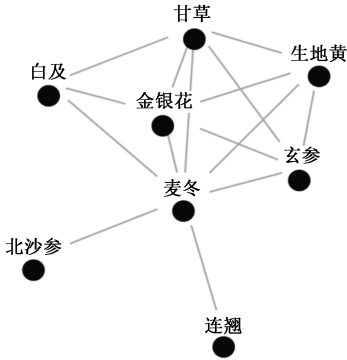


图 1 中药关联规则可视化图

2.4 核心药组用量 计算 5 味核心药组中每种中药的平均用量，再采用小数定标规范化，结果见表 9。

表 9 5 味核心药组用量

组合	使用频次/次	用量/g	比例
麦冬-生地黄-玄参-	13	14.31、18.92、	2:2.5:2:
金银花-甘草		14.15、18.53、	
		7.23	

2.5 聚类分析 通过 SPSS 25.0 软件对使用频次≥8 次的 28 味高频中药进行聚类分析，采用系统聚类法，聚类方法为组间联接，测量区间采用 Pearson 算法，最小聚类数为 5，最大聚类数为 10，见图 2，并得到 5 组中药聚类组合，见表 10。

表 10 中药聚类组合

编号	组合
C1	黄芪、白术、太子参、半夏、茯苓、白花蛇舌草
C2	牡丹皮、半枝莲、生地黄、玄参、金银花、麦冬、连翘、北沙参、芦根、白及、石膏
C3	天花粉、石斛、丹参
C4	当归、赤芍、甘草、桔梗
C5	蒲公英、紫草、山豆根、白芍

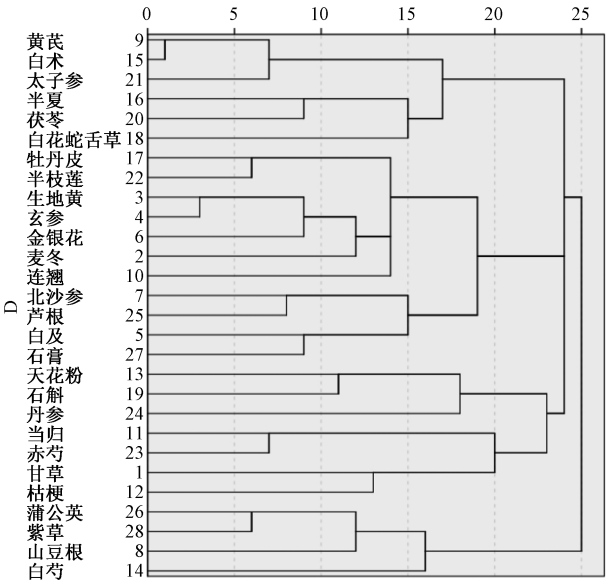


图 2 高频中药聚类分析树状图

3 讨论

放射性食管炎在中医里并无对应病名，根据其吞咽疼痛、胸骨后烧灼感等临床症状及体征，可归入“噎膈”病范畴。中医认为，放射性食管炎由“热毒阳邪”外侵引起，射线灼烧食管，热毒壅盛食道，气阴两伤，灼液成痰，肉腐血凝，临床以“热盛阴伤”证常见^[6]。

本研究发现，频次排名前 5 位的中药为麦冬、甘草、生地黄、玄参、白及，性味以甘寒为主，归肺、胃经者多；由表 5~8 可知，方剂中出现频次多、置信度高的药对药组主要体现出清热解毒、养阴生津、消肿止血生肌功效。现代药理研究表明，麦冬有效成分麦冬皂苷有较好的黏膜修复、抗炎作用^[7]，北沙参多糖具有较好的免疫调节、抗炎作用^[8]，生地黄、玄参主要成分可抗炎、抗菌^[9]，白及多糖具有较强的止血、促进伤口愈合功能作用^[10]。

聚类分析显示，高频中药可聚为 5 类。其中，类 1 为黄芪、太子参、白术、茯苓组合，提示益气健脾、利水消肿也是防治放射性食管炎的重要方法，加上白花蛇舌草清热解毒，半夏燥湿化痰，可用于热毒尚轻，有气虚湿阻者；类 2 为玄地冬组合加芦根、北沙参，功效养阴生津，并且银翘清热解毒，丹皮清热凉血活血，提示了清热解毒养阴，凉血不忘活血的用药规律，适用于放疗中后期津液损耗偏重者；类 3 中天花粉清热泻火生津、消肿排脓，石斛益胃生津清热，丹参活血祛瘀止痛、凉血消痈，亦体现清热养阴、凉血活血的治则，可为临床选药提供新思路；类 4 偏重利咽祛痰排脓、清热凉血、活血止痛，方中有桔梗汤之意，适用于热毒不重、有咽喉红肿疼痛、兼见阴血不足者；类 5 清热解毒、消肿利咽之力强，紫草尤宜血热毒盛、水火烫伤，搭配白芍活血养血止痛，适用于放疗后食管热毒较盛者。

综上所述，热、毒、瘀是放射性食管炎重要的病理因素，存在因实致虚的病机变化，临床大多以清热解毒、养

阴生津、益气消肿止痛、凉血活血化瘀、收敛生肌为基本治法。同时从类 2~5 的聚类分析结果可知，在清热解毒药中辅以活血化瘀之药时，可减少放射区瘀血阻滞血络所致的疼痛。本研究在一定程度上，可为临床防治放射性食管炎方剂组方及成药的开发提供参考。

参考文献：

[1] Kuroda Y, Sekine I, Sumi M, *et al.* Acute radiation esophagitis caused by high-dose involved field radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine for stage Ⅲ non-small cell lung cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2013, 12(4): 333-339.

[2] 王立东, 谌娜娜, 李蕊洁, 等. 放射性食管炎的临床研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2017, 32(5): 474-478.

[3] 鲁君巢. 放射性食管炎的中医治疗进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(37): 99; 101.

[4] 黄 辉, 徐鹏飞, 魏鹏飞, 等. 中药降低中晚期食管癌急性

放射性损伤发生率的 Meta 分析[J]. *陕西中医药大学学报*, 2016, 39(6): 54-56.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[6] 路军章, 张 蕾. 中医药防治急性放射性食管炎[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(12): 3019-3022.

[7] 范明明, 张嘉裕, 张湘龙, 等. 麦冬的化学成分和药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2020, 37(4): 130-134.

[8] 孙艳菲, 张学顺. 北沙参药理作用及临床应用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(3): 191-193.

[9] 李翎熙, 陈迪路, 周小江. 玄参化学成分、药理活性研究进展及其质量标志物分析预测[J]. *中成药*, 2020, 42(9): 2417-2426.

[10] 上官艳妮, 李 林, 潘胤池, 等. 白及组织培养及其药理作用的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(7): 1706-1709.

HILIC-MS/MS 结合酶解-QuEChERS 净化法测定含鸡源成分中成药中利巴韦林及其代谢物总残留

李高天¹, 王红青¹, 彭 彦¹, 尹湘君², 季旭明², 阮家钊^{2*}
(1. 杭州市食品药品检验研究院, 浙江 杭州 310022; 2. 浙江中医药大学基础医学院, 浙江 杭州 310053)

摘要：目的 建立亲水作用色谱-串联质谱（HILIC-MS/MS）结合酶解-QuEChERS 净化法测定含鸡源成分中成药中利巴韦林及其代谢物总残留。**方法** 样品中加入¹³C₅ 利巴韦林内标，1% 乙酸乙腈超声提取，在 37 ℃下经酸性磷酸酶酶解，经 QuEChERS 净化萃取包净化后用 Waters ACQUITY UPLC BHE HILIC（2.1 mm×100 mm, 1.7 μm）色谱柱分离，以 5 mmol/L 乙酸铵（含 0.2% 甲酸）-乙腈为流动相梯度洗脱，在电喷雾正离子电离多反应监测模式下监测，内标法定量。**结果** 乌鸡白凤丸、复方鸡内金片中利巴韦林含量在 1.0~100 μg/kg 之间时，相关系数大于 0.999，方法检出限为 0.3 μg/kg，定量限为 1.0 μg/kg，日内回收率为 95.47%~100.75%，日内精密度 RSD 为 0.53%~2.76%，日间回收率为 94.47%~101.11%，日间精密度 RSD 为 1.00%~2.33%。**结论** 该方法快速简便，线性范围宽，重复性好，可用于含鸡源成分中成药中利巴韦林及其代谢物总残留的定性及定量检测。

关键词：中成药；鸡源成分；利巴韦林；代谢物总残留；亲水作用色谱-串联质谱（HILIC-MS/MS）；酶解-QuEChERS 净化法

中图分类号：R284.1 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2022)01-0280-04
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.054

利巴韦林是一种嘌呤核苷类似物，能抑制多种核酸病毒引起的疾病，曾广泛应用于治疗动物病毒性传染病，如鸡痘、鸡传染性喉气管炎等^[1]。但利巴韦林具有一定的遗传、生殖毒性和致癌性，禽畜滥用可能会导致药物残留，使其通过食物链进入人体从而影响人体健康^[2-3]。

我国中药材资源丰富，动物源性药材使用广泛^[4-5]。人

们熟知的中成药乌鸡白凤丸由乌鸡、黄芪等 20 味药材组成，收载于《中国药典》^[6]；鸡内金是鸡的砂囊内壁，其药用价值可溯源于《神农本草经》^[7]。养殖户为了提高鸡的抵抗力，往往会在养殖过程中滥用利巴韦林，导致鸡肉、鸡骨、砂囊等各组织中会有利巴韦林及其代谢物的残留和蓄积^[8-9]，给含鸡源成分中成药的质量安全带来较大隐患。

收稿日期：2021-06-04
基金项目：国家自然科学基金资助项目（81774198）；浙江中医药大学校级科研基金资助项目（2020ZZ06）
作者简介：李高天（1990—），女，硕士，从事食品、药品检验研究。Tel: (0571) 85460823, E-mail: 373546685@qq.com
* 通信作者：阮家钊（1988—），男，硕士，从事中药药效及物质基础研究。Tel: (0571) 86613607, E-mail: ruanjz1028@163.com