

[医院药房]

中医药防治化疗相关性腹泻临床用药规律研究

李 奕¹, 刘福栋¹, 庞 博^{2*}, 花宝金¹, 张国庆³
(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 中国中医科学院广安门医院国际医疗部, 北京 100053; 3. 京都大学情报学研究科, 日本 京都 6068501)

摘要: **目的** 研究中医药防治化疗相关性腹泻的临床用药规律。**方法** 通过人工与计算机检索相结合的方式, 收集 2000 年至 2020 年在中国知网、万方、维普数据库中主题为“化疗相关性腹泻”“迟发性腹泻”“中医药”的临床文献, 采用频数统计、关联规则 Apriori 算法及基于隐含狄利克雷分布的新方剂挖掘方法, 分析用药频数、归经性味、药对组合、处方结构等方面。**结果** 共纳入相关方剂 71 首, 涉及 100 味中药, 总出现频次 691 次。临床应用以补虚药为主, 甘草、白术、党参出现频次最多, 性味大多为温、甘, 归脾、肺、胃经居多。支持度最高的药对为白术-茯苓, 同时挖掘出 3 首新方剂。**结论** 健脾和胃化湿、温肾利水助阳是化疗相关性腹泻的治疗大法, 可为后续相关临床研究和新药开发提供参考。

关键词: 中医药; 化疗相关性腹泻; 临床用药规律; 数据挖掘; 隐含狄利克雷分布

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)02-0671-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 02. 061

化疗相关性腹泻是指肿瘤患者在进行化疗后出现的以无痛性腹泻为主, 或伴有喷射性水样便的消化系统症状, 是化疗过程中较为常见的并发症^[1], 有报道称, 临床中化疗药物伊立替康所致不同程度迟发性腹泻的发生率可达 90% 以上, 而与 5-氟尿嘧啶联合应用时可致 33% ~ 40% 的患者出现Ⅲ至Ⅳ级腹泻^[2-3]。西医在治疗化疗相关性腹泻过程中, 以减少胃肠道蠕动、抗感染等对症治疗方案为主, 但往往会增加患者发生麻痹性肠梗阻的风险, 并且对伊立替康等药物引起的迟发性腹泻疗效不显著^[4]。

中医古籍中虽未涉及化疗相关性腹泻相应描述, 但根据病机证候可将其归属于“泄泻”范畴, 中医药在干预本病方面开展了大量临床用药实践工作。本研究在基于现代中医临床文献的基础上借助数据挖掘、隐含狄利克雷分布, 分析中医药防治化疗相关性腹泻常用中药的四气、五味、归经、药对, 构建中药核心网络, 并通过概率主题模型挖掘新方剂组合, 考察其用药规律, 以期为后续相关临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索中国知网、万方、维普数据库中中医药防治化疗相关性腹泻的文献, 借助篇名、主题词、关键词等检索条件, 以“中医”“中药”为主题词, 包含“化疗相关性腹泻”“延迟性腹泻”“迟发性腹泻”等检索词, 检

索时间设置为 2000 年 1 月至 2020 年 12 月, 其他按系统默认选项, 借助 NoteExpress 剔除重复文献。再按纳入、排除标准, 通过阅读文献摘要、全文手工筛选文献。

1.2 纳入、排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 以人为对象; (2) 腹泻由化疗药物引起, 临床诊断为化疗相关性腹泻; (3) 临床研究; (4) 采用口服给药方式, 处方完整。

1.2.2 排除标准 (1) 综述、专家经验等非实验类; (2) 动物实验; (3) 临床用药处方含有少数民族医药, 或药方用药记载不全面; (4) 采用敷脐、针灸等非口服给药, 或不应用药物治疗; (5) 同一课题组发表多篇类似研究时, 只取 1 篇。

1.3 数据筛选与规范化处理

1.3.1 数据筛选 汇总数据库中所搜集的文献, 剔除重复数据后按纳入、排除标准, 由 2 名研究人员筛选。最终, 纳入符合标准的方剂 71 首, 包含中药 100 味。

1.3.2 规范化处理 依照 2020 年版《中国药典》, 同时参考《中华本草》对中药名称进行规范, 若 1 种中药有多种别名, 则只按 1 种名称录入。同时, 为了避免降低出现频次, 炮制药不单独归纳, 而按原药进行录入。例如, 七叶一枝花、姜半夏分别按重楼、半夏录入。

1.4 数据录入与统计分析 将规范化后中药录入至 Excel

收稿日期: 2021-09-22

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873399); 中国中医科学院科技创新工程肿瘤学重大攻关项目 (CI2021A01805); 北京市自然科学基金项目 (7222296)

作者简介: 李 奕 (1998—), 男, 硕士, 从事中医药防治肿瘤研究。E-mail: 2353412841@qq.com

* 通信作者: 庞 博 (1983—), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中医肿瘤防治与名老中医经验传承方法学研究。Tel: (010) 88001248, E-mail: drpangbo@gmail.com

2016 软件, 内容包括种类、性味、归经等。采用 SPSS Modeler18.0 软件中的 Apriori 算法, 对中药进行关联规则分析, 挖掘高频用药, 并借助 Cytoscape3.8.2 软件实现可视化网络展示, 再基于概率主题模型隐含狄利克雷分布计算文本相似度, 挖掘新方剂组合。

表 1 中药功效分布 (出现频次≥15 次)

序号	功效	出现频次/次	中药	出现频次/次	分类
1	补虚药	259	甘草	51	补虚药—补气药
2	清热药	83	白术	47	补虚药—补气药
3	利水渗湿药	76	党参	41	补虚药—补气药
4	收涩药	51	茯苓	40	利水渗湿药—利水消肿药
5	温里药	50	黄芩	31	清热药—清热燥湿药
6	化湿药	45	黄连	26	清热药—清热燥湿药
7	理气药	32	干姜	26	温里药
8	解表药	30	半夏	24	化痰止咳平喘药—温化寒痰药
9	化痰止咳平喘药	30	薏苡仁	24	利水渗湿药—利水消肿药
10	消食药	10	山药	23	补虚药—补气药
11	止血药	9	黄芪	23	补虚药—补气药
12	活血化瘀药	6	陈皮	19	理气药
13	补血药	5	砂仁	16	化湿药
14	平肝熄风药	1	豆蔻	16	化湿药

2.2 归经 共涉及 11 经, 以脾经、肺经、胃经为主, 总占比 61.35%, 具体见图 1。

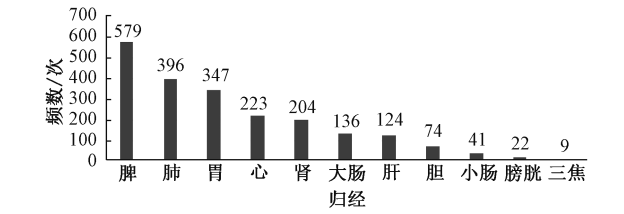


图 1 中药归经分布

2.3 性味 四气以温为主, 平、寒次之, 总占比 87.98%; 五味以甘味为主, 苦、辛味次之, 总占比 81.84%, 具体见表 2。

表 2 中药性味分布

四气	频数/次	占比/%	五味	频数/次	占比/%
温	312	39.49	甘	391	37.38
平	238	30.13	苦	242	23.14
寒	145	18.36	辛	223	21.32
热	58	7.34	淡	72	6.88
凉	37	4.68	酸	65	6.22
—	—	—	涩	47	4.49
—	—	—	咸	6	0.57

2.4 高频中药关联规则 本研究基于 SPSS Modeler18.0 软件中的 Apriori 算法, 对中药配伍规律进行关联规则分析, 统计评估模式为支持度-置信度框架, 设置最大前项数为 2, 支持度>32%, 置信度>80%, 结果见表 3, 可知支持度最大的为白术-茯苓药对, 达 64.79%, 即其出现概率最大; 置信度最大的为党参-茯苓-白术、山药-白术药对, 达 100%, 表明在党参-茯苓、山药存在的情况下白术出现概率最大。同时, 对中药关联规则进行复杂网络化处理, 并基于

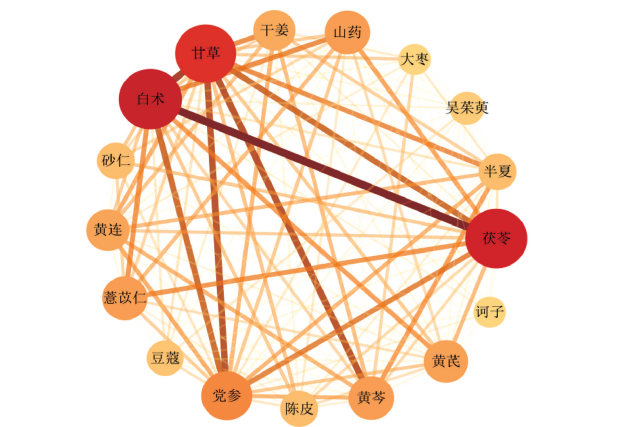
2 结果

2.1 功效 得到相关方剂 71 首, 涉及 100 味中药, 总出现频次 691 次, 包括 17 种功效, 以补虚药、清热药、利水渗湿药为主, 其中出现频次≥15 次的中药有 14 种, 具体见表 1。

Cytoscape3.8.2 软件实现可视化展示, 结果见图 2, 可知 Degree 值≥16 的共 17 种。

表 3 高频中药关联性统计

序号	前项	后项	支持度/%	置信度/%
1	白术	茯苓	64.79	80.44
2	黄芩	甘草	43.67	96.77
3	党参-白术	茯苓	38.03	88.89
4	茯苓-甘草	白术	38.03	92.59
5	干姜	甘草	36.62	88.46
6	半夏	黄芩	33.80	87.50
7	半夏	甘草	33.80	95.83
8	党参-茯苓	白术	33.80	100.00
9	黄芪	白术	32.39	91.30
10	山药	茯苓	32.39	86.96
11	山药	白术	32.39	100.00
12	半夏-甘草	黄芩	32.39	86.96
13	山药-白术	茯苓	32.39	86.96



注: 节点越大, Degree 值越高, 相应中药在核心网络中越重要; 中药之间连线越粗、越深, 表明其共性强度越高。

图 2 中药复杂网络图

2.5 隐含狄利克雷分布挖掘新方剂 本研究采用开源工具 Python 语言 pyLDAvis 包（<https://github.com/bmabey/pyLDAvis>）进行隐含狄利克雷分布可视化展示，共抽取 71 首方剂，每条由多味中药组成，可视为文本数据。根据隐含狄利克雷分布（LDA）算法原理，计算每条样本主题，再基于抽象搭配药方的指导思想，算文本相似度，进而划分出预先设置好的主题（Topic）（即新方剂），每种主题的

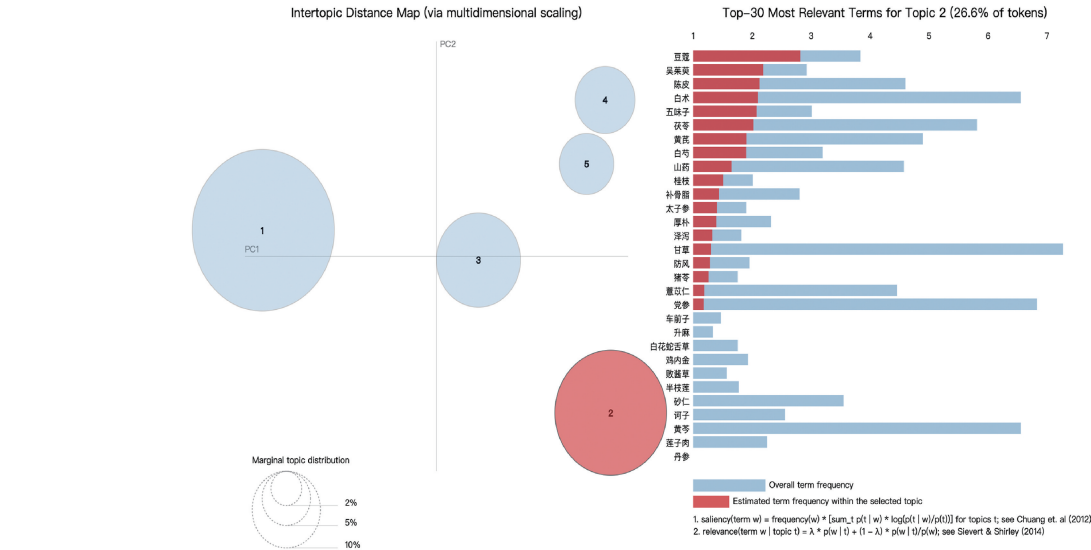


图 3 隐含狄利克雷分布新方剂可视化图

结果，共划分出 5 种新方剂，在计算机技术辅助处理医疗文本的基础上，结合科技部重点领域创新团队——基于扶正培本治则的中医肿瘤研究团队负责人花宝金教授临床经验，对其所含中药进行筛选，最终保留 3 首新方剂，每首保留 5~6 味关键中药，具体见表 4。

表 4 隐含狄利克雷分布新方剂组成

序号	关键中药
1	干姜、黄芩、甘草、黄连、半夏
2	豆蔻、吴茱萸、陈皮、白术、五味子、茯苓
3	党参、黄芪、薏苡仁、白术、麦芽

3 讨论

化疗相关性腹泻在临床上可分为早发性腹泻、迟发性腹泻 2 种，其中前者与化疗药物抑制羧酸酯酶活性相关，而后者常与化疗药物在肠道黏膜的蓄积及接触时间相关^[5-6]。本研究通过搜索近 20 年来数据库中收录的中医药防治化疗相关性腹泻文献发现，其临床治疗欠缺规律性与统一性，故借助隐含狄利克雷分布的新方剂挖掘方法探讨其用药规律，提取临床用药核心组合，并挖掘聚类新处方，以期对相关临床选方用药提供参考。

结果显示，高频次中药共 13 味，其中补虚药 5 味（甘草、白术、党参、山药、黄芪），清热药 2 味（黄芩、黄连），利水渗湿药 2 味（茯苓、薏苡仁），温里药、化痰止咳平喘药、理气药、化湿药各 1 味（干姜、半夏、陈皮、砂仁），即以补虚药为主，兼有燥湿化湿、利水温里之品，

总体关联程度由圆面积编码，特定主题频率由条形图水平距离编码，结果见图 3。以新方剂 2 号为例，图中各编号圆类别在空间分布上无重合现象，表明本研究基于机器抽象模拟人类归纳总结方剂的过程合理，所划分的新方剂组合从算法角度看具有治疗化疗相关性腹泻的可行性，通过算法筛选出 30 味与其相关性最强的中药，依据频次高低以条形图形式展示。

充分体现了固护脾胃、温肾利水在治疗化疗相关性腹泻中的重要作用；在单味中药统计中，甘草出现频次最高，达 51 次，其所含三萜类、异戊烯基黄酮类成分具有抗氧化、抗炎、免疫调节、神经保护、抗肿瘤等药理作用^[7-9]；归经方面，以脾、肺、胃、心、肾经为主，出现频次均在 200 次以上；四气方面，以温性、平性为主；五味方面，以甘味、苦味、辛味为主。由此可知，化疗相关性腹泻的核心病机在于脾胃虚弱，患者脾失健运、胃失和降，附加下元不固、命门火衰，则水谷不得运化酿生湿热，浊邪下驱肠道而致腹泻，日久伤及气阴，阴损及阳，脾胃失于阳气温煦则病情迁延，故用药大多选用温平之品，取其徐徐补益、缓缓温煦之功用^[10]。甘味药能补能缓能和之性，运脾以和中焦^[11]；苦味药能泄能燥之性，祛湿以清热邪；辛味药辛散上行之性，温阳以助运化；辛味药与甘味药合用可化阳，助脾阳运化水湿，达到标本兼治的功效。

复方高频中药关联规则统计结果显示，本研究中健脾和胃化湿药对较多，与临床病机相符合。在 13 组高频中药关联规则中有 6 组含有茯苓，验证了利水渗湿法在治疗中的重要作用。同时在关联规则中中药分类整理过程中发现，常用药对组合大多为“补益药-补益药”“补益药-利水渗湿药”“补益药-清热药”，体现出化疗相关性腹泻是以脾虚兼湿邪为患的病机特点，治疗上围绕脾虚湿盛，综合夹寒、夹热、夹滞病机演变灵活加减用药。在支持度比对研究中发现，支持度较高的药对为“白术-茯苓”“黄芩-甘草”，在临床处方中应用广泛^[12-13]。采用 Cytoscape3. 8. 2 软件提

取的网络中白术-茯苓”“黄芩-甘草”药对中药节点较大，中药之间连线颜色较深，表明其共性强度较高，印证白术、茯苓、黄芩、甘草在处方组合中的核心作用。

在引用隐含狄利克雷分布并基于机器算法模仿人为归纳筛选新方剂数据的过程中，共得到有效新处方 3 首，其证型侧重不同，如新方剂 1 中词频较高的中药为干姜、黄芩、甘草、黄连、半夏，可归属方剂甘草泻心汤、半夏泻心汤加减范畴，动物实验显示，半夏泻心汤可显著抑制化疗药物氟尿嘧啶对小鼠脾脏、胸腺指数减小的影响，减少促炎因子 IL-15 水平，降低腹泻发生率^[14]，适用于证属脾胃不和、脾肾虚寒的患者；新方剂 2 中词频较高的中药为豆蔻、吴茱萸、陈皮、白术、五味子、茯苓，其功效涉及范围较广，不仅围绕病机应用健脾温里、理气化湿中药，还结合症状特点加入收涩药，起到标本兼治的效果，可能成为临床治疗的基础方案；新方剂 3 主要由补气健脾的党参、黄芪、白术，行气消食的麦芽，利水渗湿的薏苡仁组成，适用于脾虚气虚症状表现明显的患者。

4 结 论

本研究通过对近 20 年来中医药临床治疗化疗相关性腹泻的用药规律进行分析，总结出脾胃虚损、久虚及肾是本病重要病机，脾胃不和、水谷难化、酿生湿热、湿趋大肠是核心发病过程，健脾和胃化湿、温肾利水助阳是治疗大法。对高频中药的关联规则分析及新方剂挖掘结果在一定程度上反映化疗相关性腹泻的临床中药组方规律，彰显出注重调理脾胃肾及在辨病基础上辨证思维的临床意义。但由于只纳入国内数据库相关文献，尚存在复方例数纳入较少的弊端，今后将扩大数据库搜索范围，并完善补充数据，并且将对本研究所得新处方开展进一步的临床追踪探讨，以期为临床防治化疗相关性腹泻和中药新药研发提供数据支持。

参考文献：

[1] 方青芳. 化疗相关性腹泻的发生机制和治疗策略[J]. 中国

临床药理学与治疗学, 2009, 14(3): 351-355.
[2] Sabharwal A, Kerr D. Chemotherapy for colorectal cancer in the metastatic and adjuvant setting: past, present and future[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, 7(4): 477-487.
[3] Alimonti A, Gelibter A, Pavese I, *et al.* New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens [J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(6): 555-562.
[4] 王居祥, 邹 玺. 肿瘤内科综合治疗学[M]. 南昌: 江西高校出版社, 2013: 503.
[5] 郑颂华, 钟丽丹, 卞兆祥. 中医药治疗肿瘤放疗、化疗后腹泻的疗效评价方法评述[J]. 中医杂志, 2015, 56(21): 1831-1835.
[6] 陈茜茹, 程志强. 中医药防治伊立替康所致迟发性腹泻概述[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1014-1017.
[7] 伍宇娟, 张刘强, 李医明. 甘草属植物中异戊烯基黄酮类成分及其药理活性研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1358-1365.
[8] 李 冀, 李 想, 曹明明, 等. 甘草药理作用及药对配伍比例研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(7): 83-87.
[9] 方诗琦, 冷 康, 段金廛, 等. 甘草药渣中黄酮类成分及其抗氧化活性的研究[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2443-2448.
[10] 吴存恩, 刘沈林, 壮雨雯, 等. 中医药治疗化疗相关性腹泻之优势探析[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1887-1889.
[11] 宋惠凤, 金火星. 参苓白术散的现代临床应用概述[J]. 中成药, 2013, 35(2): 379-383.
[12] 雷晓红, 余守雅. 参苓白术散加味治疗恶性肿瘤放化疗后腹泻[J]. 中成药, 2007, 29(10): 1419-1421.
[13] 任延毅, 徐 阳, 刘兆喆, 等. 黄芩汤预防含伊立替康方案化疗后腹泻的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(11): 2264-2266.
[14] 李玉凤, 张碧严, 赖 芸, 等. 半夏泻心汤对氟尿嘧啶致腹泻小鼠模型肠道免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 180-184.