

## 基于数据挖掘的放射性肺炎中药用药规律研究

郭梓萌<sup>1</sup>, 柳凯中<sup>1</sup>, 王一帆<sup>1</sup>, 张欣怡<sup>1</sup>, 王诗慧<sup>1</sup>, 蔡佳怡<sup>2</sup>

1. 中国医科大学中英联合学院, 辽宁 沈阳 110122;

2. 中国医科大学药学院, 辽宁 沈阳 110122

**【摘要】** 目的 通过对全数据库中放射性肺炎的中药复方治疗方案进行数据挖掘, 阐述本类疾病中药复方用药规律。方法 检索PubMed、The Cochrane Library、Embase、CNKI、Wanfang、VIP数据库(建库至2022年1月31日), 应用NoteExpress进行数据筛选与提取, 并进行频次分析, 应用SPSS23.0进行聚类分析, 应用SPSS modeler 18.0进行关联分析。结果 依据频次分析结果, 甘草、麦冬、黄芪出现频次最高; 味寒、苦、苷类中药最为广泛; 主要经过肺经、肝经; 以清热解毒、滋阴益气、润肺活血为主; 通过聚类分析形成了6个聚类组; 关联分析中, 二联支持度最高的是沙参和麦冬、甘草与麦冬的组合, 黄芪和党参的组合具有更好的置信度; 三联关联中黄芪、麦冬、甘草的组合具有最佳支持度与可信度。结论 放射性肺炎的治疗以清热解毒、益气滋阴为主, 黄芪、麦冬、甘草的组合在治疗放射性肺炎方面具有统计学优势。

**【关键词】** 放射性肺炎; 中药; 数据挖掘; 聚类分析; 关联度

**【中图分类号】** R563.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2022)21-2721-05

**Prescription and medication rules of traditional Chinese medicine for treatment of radiation pneumonitis based on data mining.** GUO Zi-meng<sup>1</sup>, LIU Kai-zhong<sup>1</sup>, WANG Yi-fan<sup>1</sup>, ZHANG Xin-yi<sup>1</sup>, WANG Shi-hui<sup>1</sup>, CAI Jia-yi<sup>2</sup>. 1. China Medical University-The Queen's University of Belfast Joint College, Shenyang 110122, Liaoning, CHINA; 2. College of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the medication rules of traditional Chinese medicine for treatment of radiation pneumonitis through data mining. **Methods** PubMed, The Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang, VIP databases were searched from establishment of databases to 31 January 2022. NoteExpress was used for data filtration and extraction, and frequency analysis was performed by Excel. SPSS23.0 was applied for cluster analysis, and SPSS modeler 18.0 was used for association analysis. **Results** Frequency analysis showed that Licorice, *Ophiopogon japonicus*, and *Astragalus membranaceus* appear most frequently, and traditional Chinese medicine with cold, bitter and glycosides properties are the most widespread. They mainly pass through the lung and liver meridians, and are mostly used to clear heat, detoxify the body, nourish Yin and Qi, moisten the lung and invigorate the blood. Six clusters were formed through cluster analysis. In the association analysis, the combination of *Adenophora stricta* and *Ophiopogon japonicus*, followed by Licorice and *Ophiopogon japonicus* has the highest credibility in duplex support, and the combination of *Astragalus membranaceus* and *Codonopsis pilosula* has better confidence. The combination of *Astragalus membranaceus*, *Ophiopogon japonicus*, and Licorice has the best credibility and confidence in triple support. **Conclusion** The main mechanisms on treatment of radiation pneumonitis are heat-clearing, detoxifying, benefiting Qi and nourishing Yin. The combination of *Astragalus membranaceus*, *Ophiopogon japonicus*, and Licorice is statistically advantageous.

**【Key words】** Radiation pneumonitis; Traditional Chinese medicine; Data mining; Cluster analysis; Relevance

肿瘤疾病发病率逐年升高, 成为危害公众健康的主要问题。放射性治疗作为肿瘤治疗特别是肺癌、乳腺癌等辅助治疗方案, 也是部分不能进行手术治疗的肿瘤患者需要接受的治疗之一, 在局部肿瘤患者治疗手段中具有重要的地位<sup>[1]</sup>。肺部是放射线敏感器官, 容易遭受放射线相关损伤, 这点成为制约放射线剂量的主要因素, 也导致患者接受放射线治疗不充分, 局部肿瘤控制受阻<sup>[2]</sup>; 一方面成为肿瘤治疗限制因素, 另一方面严重影响了患者的预后水平和生活质量<sup>[3]</sup>。

目前放射性肺炎发生率高, 预后不佳, 严重影响放疗后肿瘤的控制和患者的生活质量<sup>[4]</sup>。放射性肺炎发生和发展与患者的个体因素、放射相关的医源性因素均有着相关性<sup>[5]</sup>。前期主要表现为炎症反应, 后期则表现为肺纤维化, 持续进展甚至可以导致死亡, 如何有效地预防或者控制纤维化, 成为目前重要的关注点<sup>[6]</sup>。目前主要的治疗方案为激素联合抗菌药物的治疗, 但是其不良反应大, 预后不佳。而传统中药在预防疾病、长期控制疾病进展方面具有优势<sup>[7]</sup>。

基金项目: 中国医科大学大学生创新创业训练计划资助项目(编号: S202110159003)

通讯作者: 蔡佳怡, E-mail: caijiayicmu@163.com

目前,针对放射性肺炎中药学研究越来越多,中药机制复杂,疗效不一。不同文章所涉及的复方组分也有所差异。因此,有效地对目前的文献数据进行挖掘、整合、分析是十分必要的。本文通过对目前放射性肺炎全数据库搜索,并进行挖掘分析,旨在为中药预防和控制放射性肺炎提供新的依据。

### 1 资料与方法

1.1 文献检索 通过计算机对 PubMed、The Cochrane Library、Embase、CNKI、Wanfang、VIP 数据库进行检索。检索时间为建库至 2022 年 1 月 31 日,采用主题词与自由词结合的检索方式,并进一步检索灰色文献达到查全目的。中文检索式为“中药和放射性肺炎或放射性肺损伤”,英文检索式为“traditional medicine or herbal medicine and radiation pneumonitis or radiation induced lung injury or RILI”。

1.2 纳排标准与数据提取 应用 NoteExpress 软件对文献进行整理,删除重复文献。纳入标准:(1)研究对象为放射性肺炎的患者,符合《放射性肺炎诊治指南》<sup>[8]</sup>的诊断标准;(2)干预措施必须包含中药复方;(3)对照组必须为空白、安慰剂或同等基础治疗。排除标准:(1)非临床研究;(2)干预措施为非中药组方或单体。数据提取由两位作者进行,内容包括文章的作者、年代、中药方的组成。

### 1.3 数据分析方法

1.3.1 频数分析与性状分析 应用 SPSS23.0 进行数据的导入,同时对不同中药组分的出现频次、累计频次进行统计计算。应用雷达图作图模块对所有中药组分的性状及药理作用进行统计分析。

1.3.2 聚类分析 应用 SPSS23.0 中的分类分析模块对中药组份进行聚类分析,绘制聚类分析及树状图。

1.3.3 关联分析 应用 SPSS modeler 18.0 软件中的建模模块,采用 Apriori 计算方法对中药方剂中的组分进行二阶、三阶的关联分析。

## 2 结果

2.1 文献筛选 共检索文献 824 篇,根据纳入和排除标准共纳入文献 249 篇,涉及中药方剂 208 个,涉及到中药 195 味,见图 1。其中最多一个组方中涉及 21 味中药,最少的为 2 味。第一篇文献发表于 1990 年。

2.2 频数分析 如表 1 所示,治疗放射性肺炎中药共计 195 味,使用频次共计 1 620 次。其中出现频次最高的为甘草,出现了 73 次,占总频次的 4.5%。其次为麦冬,出现了 69 次,占 4.3%。之后排布的分别为黄芪(4.0%)、沙参(3.46%)、黄芩(3.27%)。排在 6~10 位的中药分别为杏仁、当归、鱼腥草、金银花和连翘。共有

66 味中药仅出现过 1 次,出现频率较低,主要包括板蓝根、天龙、防己、牡蛎、砂仁等。

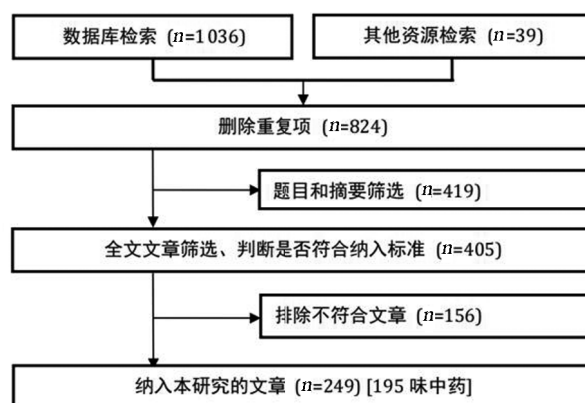


图 1 文献筛选流程图

表 1 放射性肺炎高频中药频次统计

药物	频次	频率(%)	累积频率(%)
甘草	73	4.50 617 284	68.8 345 679
麦冬	69	4.259 259 259	42.59 888 889
黄芪	64	3.950 617 284	59.08 148 148
沙参	56	3.456 790 123	31.1 791 358
黄芩	53	3.271 604 938	55.1 308 642
杏仁	50	3.086 419 753	13.27 395 062
当归	47	2.901 234 568	80.19 061 728
鱼腥草	45	2.777 777 778	6.730 740 741
金银花	40	2.469 135 802	51.42 716 049
连翘	39	2.407 407 407	46.3 654 321
党参	39	2.407 407 407	77.28 938 272
丹参	37	2.283 950 617	83.647 40 741
川芎	35	2.160 493 827	86.3 017 284
地黄	32	1.975 308 642	74.75 851 852
桔梗	26	1.604 938 272	48.95 802 469
川贝	26	1.604 938 272	87.90 666 667
百合	26	1.604 938 272	95.19 061 728
瓜蒌	25	1.543 209 877	63.58 765 432
桃仁	24	1.481 481 481	20.19 148 148
茯苓	22	1.358 024 691	70.254 320 99

2.3 性状分析 如图 2 所示,对全部涉及的中药的四气五味、归经与药理作用进行统计分析。其中针对中药五味中,甘出现的比例最大,为 101 次,占 34.0%;苦味排第二,为 98 次,占 33.0%;另一个频数较多的味为辛味,列居第三,共出现了 65 次,占 21.9%;咸味与酸味出现最低,分别为 19 次(6.4%)和 14 次(4.7%)。四气中分布最广的为寒,为 80 次,占 41.7%;平与温出现次数次之,分别为 40 次和 49 次,占 20.8%及 25.5%;热与凉出现次数最少,分别为 4 次和 19 次,占 2.1%和 9.9%。经络分析也得到了较为集中的答案。肺经与肝经是最主要的经络,分别为 96 次和 94 次,占 21.4%和 20.9%;之后为胃经、肾经、脾经和心经,而胆经、大肠经、小肠经出现概率较低。药理作用分布较为广泛,其中清热类药物占有比例最高,

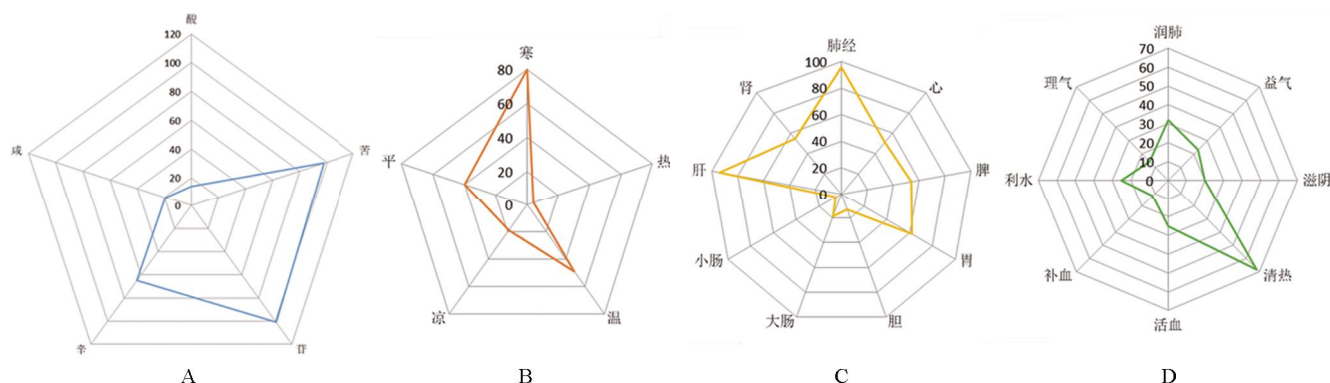


图2 性状分析

注:A,药性频次统计;B,药味频次统计;C,药物功效频次统计;D,药物归经频次统计。

达到 68 味, 占总数的 30.1%; 润肺的中药排在第二位, 共有 32 味中药, 占 14.6%; 活血、利水、益气、滋阴的中药基本相同, 分别有 25 味(11.4%)、25 味(11.4%)、23 味(10.5%)、20 味(9.1%) 中药; 补血、理气也有着一定的作用, 分布较少, 只有 12 味和 14 味, 分别占 6.2% 和 7.3%。

2.4 聚类分析 应用 SPSS23.0 对中药进行聚类分析, 根据聚类图将中药组份分为 6 个聚类组, 聚类组 1: 甘草、麦冬、黄芪; 聚类组 2: 杏仁、当归、鱼腥草、沙参、黄芩; 聚类组 3: 金银花、连翘、丹参、川芎、党参; 聚类组 4: 桔梗、百合、瓜蒌、川贝、桃仁、地黄; 聚类组 5: 女贞子、白术、薏仁、天花粉、石膏、枇杷叶、紫菀、百部、五味子、半夏、红花、太子参、丹皮、地龙、香附、生地黄、玄参、熊胆粉、山羊角、贝母、桑白皮、赤芍、白花蛇舌草、茯苓; 聚类组 6: 其他中药, 图 3 所示部分结果。

2.5 关联分析 二阶关联分析中, 支持度最高的为沙参和麦冬的联合应用, 可以占到 33.3%, 置信区间为 60.87%; 其次为甘草与沙参以及麦冬与沙参联合应用, 占比均为 27.1%, 置信度为 62.5% 和 75.0%, 如表 2 所示; 同时置信度最高的为黄芪和党参的联合应用, 占比 18.8%, 置信度为 76.92%。三阶关联中, 麦冬、甘草和沙参的联用比例最高, 比例可达 50.73%, 置信度可达 81.82%, 说明三味中药同时出现的概率最高。同时甘草、杏仁、麦冬和沙参、杏仁、麦冬两种组合出现率较高, 均为 13.53%。置信度分别为 67.86% 和 60.71%, 如表 3 所示。置信度较高的三阶联用分别是山羊角、金银花、黄芩, 熊胆粉、金银花、黄芩以及连翘、金银花和黄芩, 其占比均为 11.1%, 置信度可达 82.61%。

表2 二阶放射性肺炎中药关联分析

规则	实例	支持度百分比(%)	置信度百分比(%)	增益
黄芪→党参	39	18.84	76.92	2.49
甘草→贝母	21	10.14	76.19	2.16
麦冬→沙参	56	27.05	75.00	2.25
麦冬→百合	26	12.56	73.08	2.19
甘草→桔梗	26	12.56	69.23	1.96
黄芪→当归	47	22.71	68.09	2.20
麦冬→贝母	21	10.14	66.67	2.00
丹参→赤芍	21	10.14	66.67	3.73
麦冬→赤芍	21	10.14	66.67	2.00
麦冬→川贝	26	12.56	65.38	1.96
甘草→川贝	26	12.56	65.38	1.85
黄芩→连翘	39	18.84	64.10	2.50
麦冬→茯苓	22	10.63	63.64	1.91
甘草→沙参	56	27.05	62.50	1.77
麦冬→丹参	37	17.87	62.16	1.86
金银花→连翘	39	18.84	61.54	3.18
沙参→百合	26	12.56	61.54	2.27
杏仁→桔梗	26	12.56	61.54	2.55
沙参→麦冬	69	33.33	60.87	2.25
鱼腥草→瓜蒌	25	12.08	60.00	2.76
连翘→金银花	40	19.32	60.00	3.18

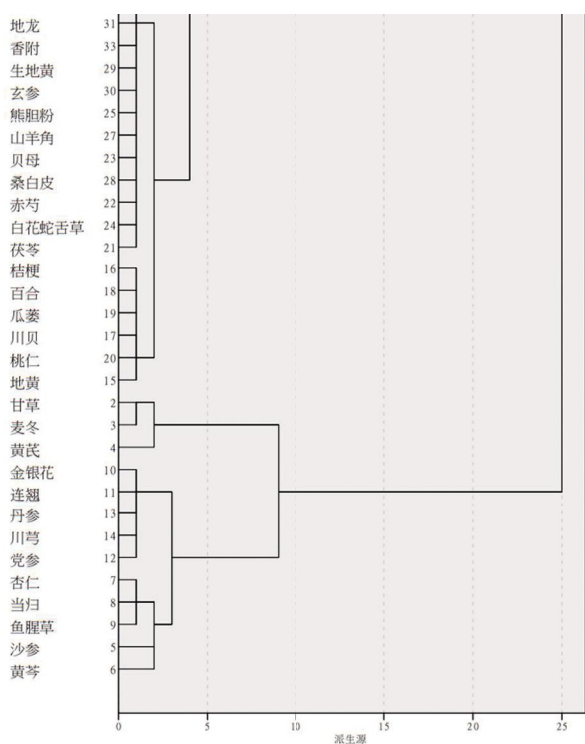


图3 放射性肺炎中药聚类分析

表 3 三阶放射性肺炎中药关联分析

规则	实例	支持度百分比(%)	置信度百分比(%)	增益
山羊角→金银花+黄芩	23	11.11	82.61	9.00
熊胆粉→金银花+黄芩	23	11.11	82.61	9.00
连翘→金银花+黄芩	23	11.11	82.61	4.38
沙参→黄芪+麦冬	22	10.63	81.82	3.02
黄芩→连翘+金银花	24	11.59	79.17	3.09
金银花→连翘+黄芩	25	12.08	76.00	3.93
山羊角→连翘+金银花	24	11.59	75.00	8.17
熊胆粉→连翘+金银花	24	11.59	75.00	8.17
麦冬→沙参+甘草	35	16.91	74.29	2.23
山羊角→连翘+黄芩	25	12.08	72.00	7.84
熊胆粉→连翘+黄芩	25	12.08	72.00	7.84
麦冬→黄芪+沙参	25	12.08	72.00	2.16
麦冬→杏仁+沙参	24	11.59	70.83	2.13
麦冬→杏仁+甘草	27	13.04	70.37	2.11
沙参→丹参+麦冬	23	11.11	69.57	2.57
甘草→丹参+麦冬	23	11.11	69.57	1.97
沙参→黄芪+甘草	23	11.11	69.57	2.57
甘草→杏仁+麦冬	28	13.53	67.86	1.92
甘草→黄芪+沙参	25	12.08	64.00	1.81
麦冬→鱼腥草+杏仁	22	10.63	63.64	1.91
沙参→麦冬+甘草	41	19.81	63.41	2.34
甘草→杏仁+沙参	24	11.59	62.50	1.77
甘草→沙参+麦冬	42	20.29	61.90	1.76
沙参→杏仁+麦冬	28	13.53	60.71	2.24

### 3 讨论

本文对目前所有中药治疗放射性肺炎的组方进行分析,共涉及 195 味中药,其中出现频次最多的为甘草、麦冬、黄芪、丹参和黄芩。四气五味中集中在寒和甘味苦味,作用主要通过肝经以及肺经,药理作用以清热、润肺为主。聚类分析得到 6 个主要的聚类与性状分析具有相关性。麦冬、甘草、沙参的任意两药联用以及三药联用的出现次数最高并具有可信度。

中医学对于放射性肺炎有着多种辨证思维。目前主要的对应关系有“肺痈”、“燥咳”、“肺痿”、“热喘”等。虽然有着多个不同的归属,但对于放射性肺炎有着较为统一的认知,即放射线本身属于热毒,或者称热毒燥热之邪<sup>[9]</sup>。放射线可能造成包括对人体正气和阴血在内的损伤<sup>[10]</sup>。放射性肺炎患者可出现热毒、气虚、阴虚、血瘀以及肺燥等症状。这些症状与肺络和肝络的运行有着很大的关系<sup>[11]</sup>。因此,根据目前对放射肺炎已知的辨证思维,可以有效地对于可以应用的中药理论进行推导。

本文对中药的规律分析验证了放射性肺炎本身的辨证理论。首先放射线属于热毒,清热解毒的相关复方制剂具有重要的意义。有文献证明清热解毒方,如三根二花汤在治疗放射性肺炎的总有效率可以达到 100%,显著高于对照组。本文的分析可证明清热解毒中药出险率高,有效率高<sup>[12]</sup>。诸多名老中医

认为放射线对人体正气有损,这就意味着益气、补气的药方在放射性肺炎的治疗中具有一定的临床地位<sup>[13]</sup>,很多益气的中药有着重要的地位如黄芪、黄芩、党参等<sup>[14]</sup>。

而阴虚同样是放射性肺炎的症状之一,因此滋阴补阴尤为重要,在临床上应用百合固金汤治疗这类疾病就是益气与滋阴的结合<sup>[15]</sup>。同样的血瘀需要活血类药物的加入,丹参和川芎广泛存在于多个中药方剂之中,起到活血化瘀的作用<sup>[16]</sup>。在经络方面,放射线有损的肺经和肝经与药物所作用的经脉相同<sup>[17]</sup>。本文分析的药理作用与中药辨证思维一一对应、相辅相成。

聚类分析已经成为重要数据挖掘的重要方法,本文对 195 种中药进行聚类分析,得到 6 个主要的聚类。聚类 1 中甘草、麦冬、黄芪适用于大多数的放射性肺炎的患者,包含了清热解毒、益气、润肺的作用;聚类 2 包含了杏仁、当归、鱼腥草、沙参、黄芩等以益气为主的药物,适用于放疗且免疫低下的人群;聚类 3 包括金银花、连翘、丹参、川芎、党参,以活血和清热解毒为主,在放射性肺炎早期清除热毒、解郁散结,有着重要的作用。因此,聚类分析在单味中药的作用以及中药个体化方面有着重要的意义。

关联分析对于中药方剂的组成有着重要的作用,其展现了不同味中药之间的相互关系。在所有的组

方中,沙参、麦冬、甘草为最佳组合,可见润肺、清热解毒以及补益既起到对放射性肺炎治疗作用又有着相互增益的效果。其他关联性较强的药物同样存在如上规律,比如连翘、金银花、黄芩的组合。这样中药复方的组成形成了初步的规律。

目前放射性肺炎中药研究仍处于探索阶段,同时防病机制仍不明确,中药辨证理论多元化,因此治疗药物的选择仍然存在异同<sup>[18]</sup>。这就意味着单药的选择或者联合用药的出现样式较多。因此,本文在关联分析中所对应的支持度出现了相对较低的情况,但相比195味中药,可以阐明其出现概率较高,并且具有能够观测的临床疗效。与此同时,本文所纳入的文献大多数为中文文献,从时间和空间上均比较集中,因此,对于发表偏差的出现是无法规避的。但本文仅对文中所涉及的中药进行提取,对于临床有效性的数据依赖性并不强,发表偏倚不会对结果造成进一步的影响。

本文首次对放射性肺炎的中药复方制剂进行规律性的探索,对数据库进行了全面的搜索,并制定了严格的纳入和排除标准,但仍存在不足:如纳入文献中研究人群并没有进行统一、样本量也存在差距,部分中药组方所治疗的样本量较少,临床疗效是否明确仍需要进一步的讨论;中药复方制剂作用机制复杂,组成呈多样化,不同名老中医对于药效、病理过程理解不同,存在差异,需要更多的、样本量更大的临床研究对目前已知中药复方进行研究和论证,得到更为准确的复方组成。本文通过数据挖掘对目前已知中药复方进行全面的分析,得到了防治放射性肺炎中药复方的初步规律,在中药推广,解决临床用药困境中有着重要的意义。

#### 参考文献

[1] MILLER E, NALIN A, DIAZ PARDO D, et al. Stage I squamous cell carcinoma of the anus: is radiation therapy alone sufficient treatment? [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3248.  
[2] SHEN TL, SHENG LM, CHEN Y, et al. High incidence of radiation

pneumonitis in lung cancer patients with chronic silicosis treated with radiotherapy [J]. *J Radiat Res*, 2020, 61(1): 117-122.  
[3] 李宛阳, 温义成. 肺癌放射治疗后放射性肺炎与剂量体积直方图 [J]. *医学信息*, 2019, 32(6): 94-96.  
[4] 董莹莹, 李柳, 吴勉华. 益气养阴、凉血散瘀法防治放射性肺炎的临床经验 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1): 64-66.  
[5] LIU YM, WANG WL, SHIUE K, et al. Risk factors for symptomatic radiation pneumonitis after stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Radiation Oncol*, 2021, 156(1): 231-238.  
[6] HANANIA AN, MAINWARING W, GHEBRE YT, et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management [J]. *Chest*, 2019, 156(1): 150-162.  
[7] ULLAH T, PATEL H, PENA GM, et al. A contemporary review of radiation pneumonitis [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2020, 26(4): 321-325.  
[8] BRADLEY J, MOVSAS B. Radiation pneumonitis and esophagitis in thoracic irradiation [J]. *Cancer Treat Res*, 2006, 128(1): 43-64.  
[9] 时美伶, 燕晓茹, 徐筱青, 等. 放射性肺炎的中医研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(12): 1476-1479.  
[10] 陆玮, 颜延凤. 浅谈益气养阴法对抗放射性肺炎非急性期的临床价值 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(15): 116-118.  
[11] 胡陵静, 袁永霞, 侯妍利, 等. 放射性肺炎中医分期辨证论治 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(12): 2382-2383.  
[12] 熊乙霓, 段岳琛, 姚德蛟. 从热毒论治放射性肺炎 [J]. *新中医*, 2014, 46(12): 247-248.  
[13] 吕旺, 谭立辉, 高雅丽, 等. 三两三加减联合西药治疗放射性肺炎的临床疗效研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1838-1840.  
[14] 向生霞, 周铁成, 谢刚, 等. 中药治疗放射性肺炎用药规律分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(35): 76-77.  
[15] 沈玫, 刘晓娟. 百合固金汤加减治疗慢性放射性肺炎23例 [J]. *湖北中医杂志*, 2001, 23(6): 27.  
[16] 刘仙明, 郭建平, 孙建刚, 等. 复方丹参注射液联合三维适形放疗同步化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌 [J]. *中国医药导报*, 2012, 9(22): 99-101.  
[17] 于洪洲. 放射性肺炎辨治体会 [J]. *山东中医杂志*, 2009, 28(8): 553-554.  
[18] 黄静. 浅谈放射性肺炎的中医辨治体会 [J]. *浙江中医杂志*, 2014, 49(3): 217.

(收稿日期:2022-02-11)