

◆肿瘤研究◆

基于数据挖掘运用病机十三条探讨活血化瘀法在多发性骨髓瘤中的应用

朱新宇¹, 朱垚², 陆明^{3,4}, 倪海雯¹, 杨月艳¹

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029
2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023
3. 南京中医药大学针灸推拿学院养生康复学院, 江苏 南京 210023
4. 南京医中科技有限公司中医药数据挖掘中心, 江苏 南京 210029

〔摘要〕目的: 通过数据挖掘分析当代名医治疗多发性骨髓瘤验案, 运用国医大师周仲瑛“病机十三条”之“血病多瘀”阐释活血化瘀法在多发性骨髓瘤中的应用。**方法:** 检索建库至2022年6月20日中国期刊全文数据库(CNKI)、万方学术数据库(Wanfang)、维普中文科技期刊数据库(VIP)收录的当代名医治多发性骨髓瘤医案文献, 采用Medcase数据处理平台进行频数分析、关联规则分析。**结果:** 多发性骨髓瘤高频病机依次为血瘀、气虚、肾虚; 临床高频症状为神疲乏力、腰痛、肢体麻木疼痛; 关联分析发现, 肢体麻木疼痛与血瘀高度关联, 且血瘀高关联用药为蜈蚣、全蝎等。**结论:** 血瘀是多发性骨髓瘤的核心病机, 运用“血病多瘀”理论对新药时代多发性骨髓瘤的中医辨治策略具有重要意义。

〔关键词〕 多发性骨髓瘤; 数据挖掘; 病机十三条; 活血化瘀法

〔中图分类号〕 R733.3 **〔文献标志码〕** A **〔文章编号〕** 0256-7415 (2023) 07-0155-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.032

Exploration of the Application of Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis Method in Multiple Myeloma Based on Data Mining and Thirteen Pathogenesis of Disease

ZHU Xinyu, ZHU Yao, LU Ming, NI Haiwen, YANG Yueyan

Abstract: **Objective:** Through data mining analysis of the treatment of multiple myeloma (MM) cases by contemporary famous doctors, the application of the method of promoting blood circulation and removing blood stasis in MM was explained by the "blood syndromes are mostly associated with blood stasis" in the theory of "thirteen pathogenesis of disease" by traditional Chinese medicine (TCM) master ZHOU Zhongying. **Methods:** The medical records of contemporary famous doctors in the treatment of MM from the establishment of the database to June 20, 2022 in China National Knowledge Internet (CNKI), Wanfang Academic Journal Full-text Database (Wanfang), VIP Chinese Science and Technology Journal Database (VIP) were retrieved. The Medcase data processing platform was used for frequency analysis and association rule analysis. **Results:** The frequent pathogenesis of MM was blood stasis, qi deficiency and

〔收稿日期〕 2022-11-30

〔修回日期〕 2023-01-26

〔基金项目〕 国家中医药管理局第四批全国中医优秀人才研修项目(国中医药办人教函〔2017〕24号); 江苏省六大人才高峰项目(RJFW-40)

〔作者简介〕 朱新宇(1997-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 735985726@qq.com。

〔通信作者〕 杨月艳(1973-), 女, 副主任医师, E-mail: 576846288@qq.com。

kidney deficiency. The frequent clinical symptoms were fatigue, low back pain and limb numbness and pain. Association analysis showed that limb numbness and pain were highly correlated with blood stasis, and blood stasis was associated with scolopendra and scorpio, etc. **Conclusion:** Blood stasis is the core pathogenesis of MM. Applying the theory of "blood syndromes are mostly associated with blood stasis" is of great significance to TCM differentiation and treatment strategy of MM in the era of new drugs.

Keywords: Multiple myeloma; Data mining; Thirteen pathogenesis of disease; Method of promoting blood circulation and removing blood stasis

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞疾病,好发于老年人,平均发病年龄 65 岁,全球每年约有 86 000 例新发 MM,约占血液系统恶性肿瘤的 13%, 占有恶性肿瘤的 1%^[1]。MM 作为第二大常见的血液系统恶性肿瘤,可分泌异常的免疫球蛋白完整片段或轻链,引起溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾功能损害等多种临床症状。以蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂联合治疗为基石的一线治疗极大改善了该病的预后。但是,复发和耐药依然是该病的主要挑战,多线治疗复发的患者治疗手段有限,生活质量显著下降,带来极大的心理及经济负担^[2-3],MM 临床的治疗难点亟待解决。

中医药治疗 MM 具有改善临床症状、减少并发症、提高生活质量、增加治疗耐受等多方面作用。但是,该病的中医临床方案缺少统一标准,因此本研究拟通过对中国期刊全文数据库(CNKI)、万方学术期刊全文数据库(Wanfang)、维普中文科技期刊数据库(VIP)公开发表的当代名中医论治 MM 医案的数据挖掘,旨在深度解析 MM 的证机方药,探讨 MM 的中医辨治特点,以期进一步指导 MM 中西整合治疗管理,完善中医药治疗 MM 的辨治体系。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索 CNKI、Wanfang、VIP 三大数据库。检索时限为各数据库自建库至 2022 年 6 月 20 日收录的当代名医(范围限定:国医大师、国家级名老中医、各省级名中医/中西医专家)治疗 MM 医案文献。检索主题为“多发性骨髓瘤”,分别与“医案”“验案”“治验”进行组合检索。

1.2 纳入标准 论文医案中明确诊断为 MM;医案资料完整,包含临床表现、诊断、病机、用药等内

容;医案诊次完整,为临床有效验案。

1.3 排除标准 医案未明确核心诊断;医案诊次重复或信息不完整。

1.4 数据规范与预处理 预处理后的医案研究数据库整体数据,按照研究分析类型的不同,进行数据规范化。规范化中医药术语分项集进行,症状项集、诊断项集、病机项集参考《中医诊断学》^[4]进行规范;药物项集参照《中药学》^[5]进行规范;数据规范化操作参考《中医临床医案数据挖掘研究数据规范化标准》(QB/GL MCT 102-2019)操作执行。

2 数据分析方法

本研究采用 Medcase 系统的 XMiner V1.0 中医药数据挖掘平台^[6]进行格式化和编码,并根据文本特征计算数据权重,参考《中医临床医案数据挖掘研究数据分析操作标准》(QB/GL MCT 202-2019)执行系统常规极值处理,实时记录调参标值,基于 FP-Growth 加强关联分析算法进行挖掘运算,并进行数据可视化表达。

3 结果

3.1 医案一般情况 本次研究符合纳入标准的医案共 71 人次,172 诊次,其中男性 92 诊次,占总诊次数的 53.49%;女性 80 诊次,占总诊次数的 46.51%。年龄最大患者 83 岁,年龄最小者 30 岁。涉及病机 48 条,症状 72 种,脉象 16 种,舌象 20 种,药物 313 种。

3.2 频数统计结果 见表 1~5。根据频数统计结果得出,MM 临床常见症状为神疲乏力、腰痛、肢体麻木疼痛、纳差等;舌苔白质红质暗、脉细弦多见;核心病机为血瘀、气虚、肾阴虚等;常用药物为黄芪、甘草、当归等。

表1 临床症状分布表

序列	临床症状	频次	频率
1	神疲乏力	82	0.476 7
2	腰痛	50	0.290 7
3	纳差	46	0.267 4
4	寐差	37	0.215 1
5	大便秘结	31	0.180 2
6	肢体麻木疼痛	29	0.168 6
7	骨痛	26	0.151 2
8	口干	24	0.139 5
9	背痛	23	0.133 7
10	腰腿酸软	23	0.133 7
11	头晕	21	0.122 1
12	发热	17	0.098 8
13	面色苍白乏华	17	0.098 8
14	出汗	16	0.093 0

注：仅列举频次分布>15的临床症状。

表2 舌象分布表

序列	舌象	频次	频率
1	苔白	59	0.343 0
2	质红	51	0.296 5
3	质暗	44	0.255 8
4	质淡	44	0.255 8
5	苔腻	41	0.238 4
6	苔薄	35	0.203 5
7	苔黄	24	0.139 5
8	质紫	17	0.098 8
9	质干	16	0.093 0

注：仅列举频次分布>15的舌象。

表3 脉象分布表

序列	脉象	频次	频率
1	细	69	0.401 2
2	弦	44	0.255 8
3	沉	36	0.209 3
4	数	19	0.110 5
5	弱	16	0.093 0

注：仅列举频次分布>15的脉象。

表4 病机分布表

序列	病机	频次	频率
1	血瘀	26	0.151 2
2	气虚	22	0.127 9
3	肾阴虚	19	0.110 5
4	肝阴虚	17	0.098 8
5	肾虚	13	0.075 6
6	痰瘀	13	0.075 6

注：仅列举频次分布>10的病机。

表5 药物分布表

序列	药物	频次	频率
1	黄芪	101	0.587 2
2	甘草	97	0.564 0
3	当归	74	0.430 2
4	白术	60	0.348 8
5	茯苓	57	0.331 4
6	党参	56	0.325 6
7	生地黄	53	0.308 1
8	白花蛇舌草	50	0.290 7
9	丹参	48	0.279 1
10	白芍	44	0.255 8
11	全蝎	43	0.250 0
12	川芎	40	0.232 6

注：仅列举频次分布≥40的药物。

3.3 集外关联结果 见表6~7。集外关联数据提示，MM临床表现与血瘀关联最高，其中肢体麻木疼痛、腰痛、面色晦暗等均与血瘀相关；且血瘀时最常运用全蝎、蜈蚣等虫类药物逐瘀通络、攻毒散结。

表6 临床症状与病机集外关联规则项集

序列	规则项集	支持度	置信度	提升度
1	肢体麻木疼痛→血瘀	0.070 1	0.379 3	2.382 0
2	腰腿酸软→肾虚	0.038 2	0.260 9	3.413 4
3	腰痛→血瘀	0.070 1	0.220 0	1.381 6
4	头晕→痰瘀	0.038 2	0.285 7	3.450 4
5	头晕→肾阴虚	0.051 0	0.381 0	3.148 3
6	头晕→肝阴虚	0.051 0	0.381 0	3.518 6
7	神疲乏力→血瘀	0.133 8	0.256 1	1.608 3
8	面色晦暗→血瘀	0.038 2	0.666 7	4.186 9
9	面色苍白乏华→肾阴虚	0.031 8	0.294 1	2.430 2

注：设置最小支持度为0.03，最小置信度为0.20，最小提升度为1。

表7 病机与药物集外关联规则项集

序列	规则项集	支持度	置信度	提升度
1	血瘀→蜈蚣	0.064 0	0.440 0	2.609 7
2	血瘀→全蝎	0.069 8	0.480 0	1.920 0
3	血瘀→黄芪	0.110 5	0.760 0	1.333 9
4	血瘀→甘草	0.064 0	0.440 0	0.780 2
5	血瘀→党参	0.058 1	0.400 0	1.228 6
6	血瘀→当归	0.058 1	0.400 0	0.929 7
7	血瘀→丹参	0.069 8	0.480 0	1.720 0
8	血瘀→川芎	0.069 8	0.480 0	2.064 0
9	血瘀→白术	0.052 3	0.360 0	1.032 0

注：设置最小支持度为0.05，最小置信度为0.30，最小提升度为1。

4 讨论

本研究的病案均为名医验案,挖掘讨论了MM的临床症状、舌象、脉象、药物、病机。根据频数分布表发现,MM临床常见症状为神疲乏力、腰痛、肢体麻木疼痛等,临床舌脉多表现为暗红舌、弦细脉,血瘀是核心病机;关联数据则发现,肢体麻木疼痛与血瘀呈高度关联,且血瘀高关联用药为蜈蚣、全蝎等逐瘀通络、攻毒散结药物。这些症状往往关联紧密,同时出现且互相影响,机体的各个症状反映着病机,病机指导着治法治则与用药,通过以上数据分析可以发现,“血瘀”是MM的核心病机要素,MM的临床症状及常用药物与其密切相关、高度关联。

辨证论治是中医学的基本特点,疾病的辨证分型各有不同,但因医生思辨能力及患者个体化差异,证候无法统一,难以满足临床需求,难以体现中医辨证“圆机活法”以及个体化治疗的特色和优势。国医大师周仲瑛基于临床经验,在《黄帝内经》病机十九条基础上构建“病机十三条”^[7],根据“有诸内必形诸外”的理论,倡导以病机为核心,以病机证素为单元的辨证论治新体系。它应用于临床,既能从病机抓住疾病要点,反映病情的复杂性、多样性、个体性和辨证的灵活性,又可执简驭繁,便于临床施治,符合中医临床辨证思维认识过程,使复杂证候简约化,即抓住证候要点,以免陷于僵化的固定分型,有效指导临床。

周老在“病机十三条”中提出“血病多瘀”理论,MM为造血系统疾病,通过分泌异常的免疫球蛋白完整片段或轻链,引起高钙血症、高黏滞血症、血栓等多种临床症状,均为血液瘀积表现,与该病相符。同时数据分析亦发现,“瘀”是MM的核心病机要素,外感邪毒或因内伤七情等,侵犯于机体,内舍于脏腑,导致脏腑气机失调,血脉经络运行不畅,停滞于血脉则生为瘀,停滞于筋脉局部则发为痰,日久则致痰瘀互结,癌毒随之而生,最终形成MM,且贯穿疾病始终,恰合周老提出的“血病多瘀”病机。

周老认为,瘀血由血液瘀(郁)结而成,是血瘀的病理产物,又是导致多种病证的病理因素。血瘀的主要病机是血脉不畅,瘀血形成之后又可加重脉络的瘀阻。瘀血多由气滞、气(血)虚及病邪阻滞所

致。瘀血的成因虽多,但病理因素不外邪实与正虚两个方面,实者为病邪侵扰,虚者为(阳)气与(阴)血的不足,以致气血运行失调,滞而为瘀。MM老年人发病率较高^[1],年老渐衰,正虚邪气易侵,正虚实邪易生,体虚而癌毒有机可乘,在体内凝结成血瘀浊邪,而瘀作为病理产物又会导致原本正常的机体功能减弱甚至失调,进一步导致体虚,瘀与虚,两者互为因果,虚实往往相兼为患,同时在疾病演变发展过程中,常有消长转化,临证必须予以联系考虑。

瘀血的治疗主在活血化瘀,在MM的治疗中贯穿始终。但临证时应根据病情轻重缓急的不同分别处理。病情轻者,当予缓消,采用活血、消瘀、化瘀、散瘀之品;病情重者,当予急攻,采用破血、逐(下)瘀之品;因邪实致瘀者,当祛邪以化瘀;若正虚血瘀,则应扶正以祛瘀;病久者,“久病络瘀”,又当配伍搜络通瘀之品。总之,审证求因,掌握主症特点和疾病特殊性,采取相应的具体祛瘀治法,才能加强治疗的针对性,提高临床疗效。

在本研究有效病例的数据挖掘发现,MM病机以血瘀出现的频次最高,病例中均使用活血化瘀药,如出现频次较高的药物有当归、丹参、川芎等,且常与抗癌解毒药同用,如白花蛇舌草、全蝎、蜈蚣;同时亦常与益气药同用,如黄芪、党参、白术、茯苓、甘草;与滋阴养血药同用,如生地黄、白芍等。

《黄帝内经》所论“积”“伏梁”“石瘕”“乳岩”等均为古人关于“肿瘤”的记载,并已论及此类疾病与血瘀证的密切关系,《灵枢·百病始生篇》云:“留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间。留著于脉,稽留而不去,息而成积。”描述了瘀血、肿瘤之间的相关性。高秉钧《疡科心得集》云:“癌瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血,浊气痰滞而成。”唐容川《血证论》曰:“瘀血在经络脏腑之间,则结为癌癖。”均指出肿瘤乃瘀血作祟。

同时现代研究发现,肿瘤与血栓的关系密不可分,动静脉血栓的形成与肿瘤的预后及生存密切相关,识别高危的血栓风险进行分层治疗干预是肿瘤支持综合治疗的重要方面^[8]。MM为浆细胞克隆增殖的血液肿瘤,分泌免疫球蛋白,该病发病机制及并发症高黏滞血症、血栓在该病治疗管理中极为关

键^[9-11]。MM 肿瘤细胞分泌免疫球蛋白所致的高黏滞血症导致的血栓、治疗药物如来那度胺相关的血栓事件、高龄、感染等均为血栓的高危因素^[12-13]，该病的治疗管理中对于血栓的预防尤其关注^[14]。血栓是 MM 的常见并发症及致死原因之一，国际骨髓瘤工作组提出基于危险分层的血栓预防及治疗是 MM 治疗的关键^[15-16]，皆揭示骨髓瘤与血栓的密切关系，与本次数据挖掘名医医案的“血病多瘀”病机高度一致。

血瘀证贯穿于肿瘤发生、发展的始终，活血化瘀法治疗 MM 符合中医辨证论治的基本原则。诸多研究表明，活血化瘀药物在抑制肿瘤细胞增殖与转移、促进肿瘤细胞凋亡、提高机体免疫力、改善血液高凝状态和局部微循环障碍、抑制肿瘤血管形成、增强放化疗的效果、逆转肿瘤细胞多药耐药、降低肿瘤细胞侵袭力及缓解癌性疼痛等方面发挥着积极作用^[17]。如活血化瘀中药丹参在沙利度胺、来那度胺等免疫调节剂的长期使用中具有减少血栓并发症的重要作用^[18]。

总之，MM 患者随着新药时代的到来，生存期得到了极大的延长，除了进一步提高临床疗效，改善生活质量、减少并发症成为该病治疗管理中关注的目标，发挥中医药在减少血栓事件、改善骨痛、肾损伤从而提高生活质量是新药时代中医药干预的重点和优势。本研究基于深度挖掘名老中医专家论治 MM 的医案数据，运用国医大师周仲瑛“病机十三条”之“血病多瘀”理论指导临床诊治，通过症状-病机-药物等关联分析系统阐释多发性骨髓瘤的证治规律，并结合新药时代 MM 并发症管理及中医干预策略阐释从瘀论治 MM 的理论及实践意义，有利于结合 MM 主要症状及病机特点形成病证结合的临床辨治体系，规范中西医诊疗 MM 的治疗实践，更好地发挥改善 MM 患者临床症状、提高生活质量、延长生存期等作用。

[参考文献]

- [1] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review[J]. JAMA, 2022, 327(5): 464-477.
- [2] MCCAUGHAN G J, GANDOLFI S, MOORE J J, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone induction therapy for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma: a practical review[J]. Br J Haematol, 2022, 199: 190-204.
- [3] MAPLES K T, JOSEPH N S, HARVEY R D. Current developments in the combination therapy of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2020, 20(12): 1021-1035.
- [4] 吴承玉, 王天芳, 马维骥, 等. 中医诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018.
- [5] 唐德才, 吴庆光, 周祯祥, 等. 中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [6] 杨涛, 陆明, 朱垚. 基于FP-Growth的中医药数据关联分析平台的设计和应用[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(12): 3050-3052.
- [7] 周仲瑛, 周学平. 中医病机辨证学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [8] KHORANA A A, DESANCHO M T, LIEBMAN H, et al. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism[J]. The Oncologist, 2021, 26: e2-e7.
- [9] PAN P, LIU J. Analysis of Coagulation Abnormality in Patients with Multiple Myeloma and its Clinical Significance[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 5120967: 1-6.
- [10] LEEBEEK F W. Update of thrombosis in multiple myeloma[J]. Thrombosis Research, 2016, 140(S1): S76-S80.
- [11] LI L, ROEST M, SANG Y, et al. Patients With Multiple Myeloma Have a Disbalanced Whole Blood Thrombin Generation Profile[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2022, 6(9): 919495.
- [12] NATHWANI N, BELL J, CHEREPANOV D, et al. Patient perspectives on symptoms, health-related quality of life, and treatment experience associated with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Supportive Care in Cancer, 2022, 30: 5859-5869.
- [13] DE STEFANO V, LAROCCA A, CARPENEDO M, et al. Thrombosis in multiple myeloma: risk stratification, antithrombotic prophylaxis, and management of acute events. A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel[J]. Haematologica, 2022, 11(107): 2536-2547.
- [14] THALAMBEDU N, AL HADIDI S. Thromboprophylaxis in multiple myeloma [J]. Leukemia & Lymphoma, 2022, 6: 1-9.
- [15] LAPIETRA G, SERRAO A, FAZIO F, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients with multiple myeloma: where are we and where are we going? [J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2021, 52: 584-589.
- [16] SANFILIPPO K M, LUO S, WANG T F, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score[J]. Am J Hematol, 2019, 94: 1176-1184.
- [17] 朱怡陈, 许学芬, 李伟. 活血化瘀法与肿瘤治疗研究进展[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(5): 182-185.
- [18] YIN Q S, CHEN L, MI R H, et al. Efficacy and Safety of Danshen Compound Tablets in Preventing Thalidomide-Associated Thromboembolism in Patients with Multiple Myeloma: A Multicenter Retrospective Study[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 3835-3842.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)