

· 临床研究 ·

基于中医传承辅助平台分析 刘良倚教授治疗慢性咳嗽的用药规律※

● 何媚燕¹ 梅 叶² 梁璠琦² 刘良倚^{3▲}

摘 要 目的:本文收集并总结了 101 例慢性咳嗽病例,以分析刘良倚教授治疗慢性咳嗽的用药规律。方法:运用中医传承辅助平台 V2.5 对所搜集的 176 条处方进行用药的频次统计及分析,总结刘良倚教授在治疗慢性咳嗽中的用药规律。结果:在 176 个处方中推演出核心组合 13 个,新方 13 个。结论:刘良倚教授认为风、寒、湿三邪为慢性咳嗽的主要致病因素,提出“病位论治”慢性咳嗽,以疏风利咽、温肺宣肺为主,以全程温法为根本的学术思想,临床疗效显著。

关键词 慢性咳嗽;用药规律;中医传承辅助系统;刘良倚

据统计,慢性咳嗽的发病率为 7.2% ~ 33.0%,不同地区的报道有明显差异,吸烟者的慢性咳嗽发生率比不吸烟或已戒烟者高 2 ~ 3 倍^[1]。刘良倚教授从事临床二十余年,在治疗慢性咳嗽方面有自己独特的见解,本文通过运用中医传承辅助平台软件挖掘其用药规律,探讨刘良倚教授治疗慢性咳嗽的用药经验。

1 资料与方法

1.1 病例来源与筛选 本次研究的 101 例病例,共计 176 首处方来源于 2015 年 3 月 ~ 2017 年 1 月跟随刘良倚教授门诊收集的符合西医慢性咳嗽诊断标准的病人。

1.2 软件介绍 中医传承辅助平台 V2.5 软件由中国中医科学院中药研究所开发,以人工智能、数据挖掘、网络科学等学科的方法和技术为支撑,集“数据录

入 - 管理 - 查询 - 分析 - 网络可视化展示”于一体的软件^[2]。此软件可以挖掘药物之间、病症证药方之间的联系;还可以挖掘名医名家方剂的核心组合,并且能够挖掘隐藏在方剂中的没有被医师所认知的核心组合。为挖掘和发现隐性经验创造客观条件,对名老中医经验的总结和创新有积极的推动作用。在数据分析过程中,常用的专业术语有支持度、置信度、相关度和惩罚度,现解释如下:①支持度是指所选药物组合在指定处方中出现的频数占比。②置信度是指在指定处方中,一种药物出现时另一种药物也存在概率值(最高值为 1),即 A 药物出现时,置信度越高,B 药物存在的概率越高。③相关度是指两种药物之间必然存在相关性的数值。④惩罚度是为了减少负面信息干扰而设置的一个参数。

1.3 西医诊断标准 ①咳嗽为唯一或主要症状,无痰或咳少许白痰。②咳嗽时间 ≥ 8 周。③X 线胸片无异常。④除外吸烟、血管紧张素抑制剂及上呼吸道感染引起的咳嗽。⑤诊断流程:以中华医学会呼吸病学分会哮喘学组发布的《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》中慢性咳嗽诊断流程为指导。

1.4 病例数据录入及导出 本课题收集的病例数据输入中医传承辅助平台 V2.5 软件,将“数据分析”“统计报表”中“方剂分析”功能进行药物统计、组方规律分析,并将得出的的数据分析结果导出到 Excel 文件。

※基金项目 国医大师洪广祥全国名老中医药专家传承工作室[国中医药发(2014)20 号];国家自然科学基金(No. 81260537;No. 81460708;No. 81560765;No. 81660760)

▲通讯作者 刘良倚,男,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: llj6505@163.com

• 作者单位 1. 丽水市中医医院(浙江 丽水 323000);2. 江西中医药大学(江西 南昌 330006);3. 江西中医药大学附属医院肺病科(江西 南昌 330006)

2 结果

2.1 用药频次统计 在 176 首方剂共 128 味中药中,其中生姜用药次数最多,其次为射干、连翘、马勃、麻黄等,见表 1。

表 1 药物频次统计 (n≥20)

药物频次	频次	药物频次	频次
生姜	152	天浆壳	59
射干	117	生甘草	54
连翘	114	杏仁	52
马勃	102	乌梅	49
麻黄	101	蝉蜕	48
金银花	101	紫苏	47
半夏	101	全蝎	46
牛蒡子	101	陈皮	34
厚朴	70	赤小豆	33
紫菀	67	桑白皮	33
款冬花	67	桔梗	31
细辛	64	桂枝	27
僵蚕	64	白豆蔻	25
大枣	63	炙甘草	25
茯苓	61	白芍	23
苍术	61	牡丹皮	23
矮地茶	59		

2.2 药物归经统计 其中归肺经的药物比重最大,其次为胃、脾,具体如表 2。

表 2 药物归经统计

归经	频次	归经	频次
肺	1831	肾	181
胃	914	膀胱	148
脾	905	小肠	141
心	543	胆	57
肝	516	心包	24
大肠	265	三焦	3

2.3 药物四气五味使用统计 温性药物使用为 1134 次,所占比重最大,其次为寒味药物 765 次。辛味药物为 1336 次,所占比重最大,其次为苦味 1103 次,甘味药物 679 次。

2.4 基于关联规则的组方规律分析 设定支持度为 65,置信度为 0.95,取频次为 85 以上的药物组合,如表 3。设定的支持度及置信度后得出 10 个药物,组合成网络展示图,如图 1。

表 3 支持度为 65,置信度为 0.95 的药物组合频次
统计表 (n≥85)

序号	药物模式	频次	序号	药物模式	频次
1	连翘,射干	102	19	金银花,马勃,牛蒡子	101
2	射干,马勃	102	20	连翘,马勃,牛蒡子	101
3	连翘,马勃	102	21	金银花,连翘,射干,马勃	101
4	连翘,射干,马勃	102	22	金银花,连翘,射干,牛蒡子	101
5	金银花,射干	101	23	金银花,射干,马勃,牛蒡子	101
6	射干,牛蒡子	101	24	连翘,射干,马勃,牛蒡子	101
7	金银花,连翘	101	25	金银花,连翘,马勃,牛蒡子	101
8	金银花,马勃	101	26	金银花,连翘,射干,马勃,牛蒡子	101
9	金银花,牛蒡子	101	27	生姜,半夏	99
10	连翘,牛蒡子	101	28	生姜,射干	99
11	马勃,牛蒡子	101	29	生姜,麻黄	98
12	金银花,连翘,射干	101	30	生姜,连翘	97
13	金银花,射干,马勃	101	31	生姜,马勃	85
14	金银花,射干,牛蒡子	101	32	生姜,连翘,射干	85
15	连翘,射干,牛蒡子	101	33	生姜,射干,马勃	85
16	射干,马勃,牛蒡子	101	34	生姜,连翘,马勃	85
17	金银花,连翘,马勃	101	35	生姜,连翘,射干,马勃	85
18	金银花,连翘,牛蒡子	101			

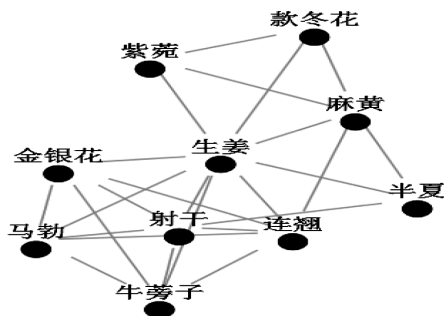


图 1 药物规则网络展示图

2.5 基于熵聚类的方剂组方规律分析

2.5.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析

根据方剂数量,设置相关度为 10,惩罚度为 3,进行聚类分析,得到治疗慢性咳嗽方剂中 128 味中药药对的关联度,其中,将关联系数在 0.04 以上的药对进行列表,见表 4,基于关联度剂惩罚度得出用于新方的药物组合,见表 5。

表 4 相关度为 10,惩罚度为 3 的药物间关联度分析表

药对		关联系数	药对		关联系数
茯苓	白术	0.09100035	款冬花	桃仁	0.04694948
茯苓	杏仁	0.08067548	款冬花	紫苏	0.04685682
茯苓	赤芍	0.077098	紫菀	紫苏	0.04685682
大枣	陈皮	0.07159454	麻黄	竹茹	0.04618242
生甘草	黄连	0.06803891	白芍	合欢花	0.04612027
茯苓	薄荷	0.06352192	白芍	玫瑰花	0.04612027
生甘草	半夏	0.06328529	桑白皮	紫苏	0.04518309
半夏	赤芍	0.06250159	款冬花	桂枝	0.04477194
茯苓	桂枝	0.0591872	桂枝	紫菀	0.04477194
生甘草	炙甘草	0.0578801	细辛	牡丹皮	0.04385161
茯苓	竹茹	0.05685106	茯苓	当归	0.04373392
大枣	竹茹	0.05505839	矮地茶	杏仁	0.04296666
半夏	白芍	0.05201811	杏仁	天浆壳	0.04296666
半夏	连翘	0.05068797	生甘草	葛根	0.04247949
生甘草	陈皮	0.05031186	生甘草	桂枝	0.04183426
半夏	炙甘草	0.04963869	款冬花	厚朴	0.04175246
细辛	炙甘草	0.04953575	紫菀	厚朴	0.04175246
款冬花	白芍	0.04743302	款冬花	连翘	0.04094434
款冬花	牡丹皮	0.04743302	紫菀	连翘	0.04094434
白芍	紫菀	0.04743302	茯苓	枳实	0.04040468
紫菀	牡丹皮	0.04743302	生甘草	竹茹	0.04016456
茯苓	厚朴	0.04742575			

表 5 用于新方聚类的药物组合

药物组合 1	药物组合 2
射干_连翘_代赭石	射干_连翘_旋覆花_牛蒡子
款冬花_矮地茶_陈皮	款冬花_天浆壳_陈皮
款冬花_陈皮_细辛	紫菀_陈皮_细辛
茯苓_紫苏_麻黄	茯苓_麻黄_牡丹皮
白芍_桂枝_麻黄	桂枝_麻黄_牡丹皮_赤芍
藿香_僵蚕_乌梅	僵蚕_乌梅_牡丹皮
款冬花_茯苓_矮地茶_桑白皮	茯苓_桑白皮_紫菀_天浆壳
生甘草_款冬花_矮地茶_大枣_桑白皮	生甘草_款冬花_矮地茶_大枣_赤小豆
生甘草_款冬花_大枣_桑白皮_细辛	生甘草_款冬花_大枣_赤小豆_天浆壳
生甘草_大枣_桑白皮_紫菀_天浆壳	生甘草_大枣_桑白皮_紫菀_细辛
款冬花_半夏_矮地茶_大枣_桑白皮	款冬花_半夏_矮地茶_大枣_赤小豆
款冬花_半夏_大枣_桑白皮_天浆壳	半夏_大枣_桑白皮_紫菀_细辛
款冬花_半夏_大枣_桑白皮_细辛	款冬花_半夏_大枣_赤小豆_天浆壳

2.5.2 基于无监督熵层次聚类的新处方分析 基于熵层次聚类的新处方分析,得出 13 对组合,聚合成 13 首新方,见表 6。利用软件的“网络展示”功能,采取网络可视化方式,直观展示出新处方药物不同组合之间的关系,见图 2。

表 6 基于熵层次聚类的治疗慢性咳嗽新处方

序列号	新方组合
1	射干_连翘_代赭石_旋覆花_牛蒡子
2	款冬花_矮地茶_陈皮_天浆壳
3	款冬花_陈皮_细辛_紫菀
4	茯苓_紫苏_麻黄_牡丹皮
5	白芍_桂枝_麻黄_牡丹皮_赤芍
6	藿香_僵蚕_乌梅_牡丹皮
7	款冬花_茯苓_矮地茶_桑白皮_紫菀_天浆壳
8	生甘草_款冬花_矮地茶_大枣_桑白皮_赤小豆
9	生甘草_款冬花_大枣_桑白皮_细辛_赤小豆_天浆壳
10	生甘草_大枣_桑白皮_紫菀_天浆壳_细辛
11	款冬花_半夏_矮地茶_大枣_桑白皮_赤小豆
12	款冬花_半夏_大枣_桑白皮_天浆壳_紫菀_细辛
13	款冬花_半夏_大枣_桑白皮_细辛_赤小豆_天浆壳

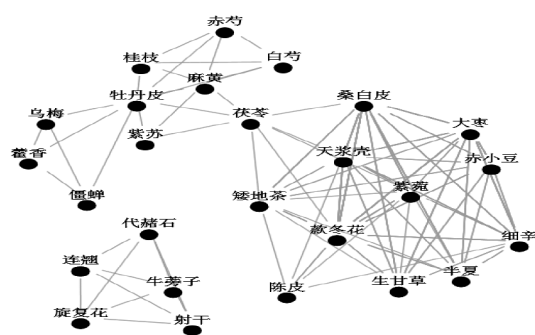


图 2 慢性咳嗽的新方药物网络展示

3 讨论

刘良倚教授认为慢性咳嗽的病因不外乎外感和内伤,肺卫阳虚为其发病关键,外感风寒为其发病诱因。病机为肺卫阳虚,卫外不固,风寒直中手太阴肺经,致使肺失宣降,气道不利而久咳不止。通过紧扣肺卫阳虚这一关键点,将温肺之法贯穿治疗前后,随证加减,对临床慢性肺系疾病的治疗效果有明显的提升^[3]。

在 128 味药物中,药物使用最多的为生姜,其次为射干、连翘、马勃、麻黄、金银花、半夏、牛蒡子等,具体见表 1,这些药物可分为三类,一是生姜、麻黄、桂枝等,以散寒宣肺温肺为主;二是蝉蜕、金银花、连翘、马勃、射干、牛蒡子、全蝎、僵蚕、蚕蜕等,以疏风清热、利咽祛痰为主;三是苍术、半夏、厚朴、茯苓等,重在祛湿止咳化痰。这正与刘良倚教授认为风、寒、湿三邪为慢性咳嗽的主要致病因素相吻合。

在药物归经统计中,所用药物归肺经的比重最大,其次为胃、脾、肝等,正是“五脏六腑皆令人咳,非独肺也”的体现。国医大师洪广祥^[4]认为,慢性咳嗽的发生与肺、胃和肝三者的气机失调有关。内外合邪,互为因果,气机逆乱是其中心环节。刘良倚教授在临床治疗慢性咳嗽中,继承国医大师的思想,又有自己独特的见解。他根据脏腑辨证、病性辨证及“病证结合”思想,提出以“病位论治”慢性咳嗽,从肺、咽喉、肝、胃、脾肾不同部位进行辨证。在四气五味统计中,所选药物以温性,辛苦甘为主,辛能行能散,具有宣散、温散、行气之效;苦能降泄,使壅逆向上之气下降而复常;甘能补、能缓,具有补虚、缓和药性之效。

在组方药物组合频次统计表及药物规则网络展示图中,分为两组,一为金银花、连翘、马勃、射干、牛蒡子,为《温病条辨》上焦篇中银翘马勃散的药物组成,原方治疗湿温喉阻咽痛,刘良倚教授用此方治疗

慢性咳嗽,临床以咳嗽,干咳,夜间咳甚,口干口苦,咽痛为主要表现。另一为麻黄、半夏、生姜、紫菀、款冬花,为温肺煎^[5](国医大师洪广祥经验方)的药物组成部分。两者以生姜、连翘为连接点,联合加减运用。两方一寒一热,正是刘良倚教授寒温并用治疗慢性咳嗽的特色。

根据中医传承辅助平台新方中层次聚类分析,熵层次聚类方法,得到新方聚类的药物组合 13 对,并演化出 13 个新方,具体如下:①射干、连翘、代赭石、旋覆花、牛蒡子;②款冬花、矮地茶、陈皮、天浆壳;③款冬花、陈皮、细辛、紫菀;④茯苓、紫苏、麻黄、牡丹皮;⑤白芍、桂枝、麻黄、牡丹皮、赤芍;⑥藿香、僵蚕、乌梅、牡丹皮;⑦款冬花、茯苓、矮地茶、桑白皮、紫菀、天浆壳;⑧生甘草、款冬花、矮地茶、大枣、桑白皮、赤小豆;⑨款冬花、大枣、桑白皮、细辛、赤小豆、天浆壳、生甘草;⑩生甘草、大枣、桑白皮、紫菀、天浆壳、细辛;款冬花、半夏、矮地茶、大枣、桑白皮、赤小豆;款冬花、半夏、大枣、桑白皮、天浆壳、紫菀、细辛;款冬花、半夏、

大枣、桑白皮、细辛、赤小豆、天浆壳。这些通过熵层次聚类方法生成的 13 个方剂,与已有的 178 条方剂不同,为临床治疗慢性咳嗽提供了新的治疗方法,但其治疗效果有待于临床上进一步考证。纵观刘良倚教授治疗慢性咳嗽的用药,以“病位论治”、“病证结合”为诊断原则,治以疏风利咽、温肺散寒为主,将全程温法贯穿始终的学术思想特点。

参考文献

- [1] Lai K, Pan J, Chen R, et al. Epidemiology of cough in relation to China [J]. Cough, 2013, 9(1): 18.
- [2] 卢朋,李健,唐仕欢,等. 中医传承辅助系统软件开发与应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 1-4.
- [3] 孙传强,李少峰,张元兵,等. 慢性肺系疾病治疗中温肺与温肾关系初探 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1278-1280.
- [4] 洪广祥. 慢性干咳治疗之我见 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(6): 344-348.
- [5] 张元兵,王丽华. 国医大师洪广祥教授辨治慢性咳嗽经验探要 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(11): 3446-3448.

(收稿日期:2018-01-17)

(本文编辑:金冠羽)

医论

论伤寒阳证下早成结胸阴证下早成痞气

仲景《伤寒论》有曰:病发于阳而反下之,热入因作结胸;病发于阴而反下之,内虚因作痞气。又曰:阳证下之早者,为结胸;阴证下之早者,为痞气。夫结胸、痞气,因下早而成,固人人能明之。独阴阳二字,未有能确辨之者,不能不致疑其间也。其阴阳,指表里之阴阳言乎?抑指风寒气血之阴阳言乎?抑指三阳三阴经脏腑之阴阳言乎?其言阳证阴证也,抑以阳邪之热为阳证乎?阴邪之寒为阴证乎?如以阴阳为表里之阴阳也,以病发于阳为阳证属表之证,不宜下,误下成结胸,固矣。若以病发于阴为阴证属里之证,正宜下,何云误下反成痞?则知此阴阳,非以表里之阴阳言也。如以阴阳为风寒气血之阴阳也,风为阳,阳邪伤卫,卫主气,气伤反成结胸;寒为阴,阴邪伤荣,荣主血,血伤反成痞气。夫结胸为实邪,为证重;痞气为虚邪,为证轻。岂有阳邪伤无形之气,成结胸之实证;阴邪伤有形之血,反成痞满之虚证乎?则知此阴阳,非以风寒伤气伤血之阴阳言也。如以阳证阴证为三阳三阴经言也,夫三阳经证为属腑,如太阳、阳明、少阳为病在表,当汗不当下,误下则邪入里而成结胸是矣。但三阴经证则属脏,如太阴、少阴、厥阴为病在里,正当下,当下而又言误下遂成痞气,则知此阴阳,非以三阴三阳之脏腑言也。如以阳邪之热证为阳证,而下早成结胸是也,若谓阴寒之阴证下之则死,岂止于痞?则知此阴证,不可指为中寒之阴证言也。故阳证下早成结胸,此论固无庸辨,独阴证下早成痞一语,不能无疑。仲景亦无明文,而历代明医,自成无己、许叔微以下,未见有发明。或指阴证之阴,或指阴寒之阴,或指为荣血之阴,或指为三阴之阴,纷纷拟议,而无定论。予反复思之,而知此阴证之阴,盖以经腑言也。三阳有经有腑,三阴亦有经有脏。病在经则可汗而不可下,若风寒尚在三阴之经,则邪留肌肉之表,故曰下早则成痞,是病在经而伤于脏,则邪入而成痞,故邪在三阴之经,则可汗,若入三阴之脏,则不可下,其邪在经而尚未入脏,则不可下,故病发太阴者,尚发于阴之经也,发于阴经而反下之,则作痞矣。虽然此辨是矣,而所谓三阴者,太阴、少阴、厥阴也,然足厥阴为一阴,足少阴为二阴,足太阴为三阴,概曰三阴,抑太阴乎?少阴乎?厥阴乎?伤寒之邪,自三阳经足太阳膀胱为始,膀胱为三阳经之首,其邪在三阳经,则可汗,而反下之,故成结胸。三阴经足太阴脾为始,脾为三阴之首,若邪在三阴足太阴脾之经,则可汗而不可下,反下之则成痞气,则阴指太阴脾经者也。故王海藏与东垣论痞,谓从血中来,治痞独益中州。中州者,脾也。脾可补不可泻,当补而泻之,是以成痞。此之谓也。

(明·张介宾《质疑录》)