

· 古籍研究 ·

《儒门事亲》治咳用药规律分析^{*}

林伟兰^{1,2} 潘炜炳³ 潘鹏燕^{1,2} 叶玲^{2▲}

摘要 目的:探讨《儒门事亲》治疗咳嗽的用药规律及其学术思想。方法:通过阅读全文收集《儒门事亲》中符合纳入标准的方剂,利用 Microsoft Excel 2016 软件建立方药数据库,采用古今医案云平台(V 2.4.2)进行统计分析。结果:共纳入 31 首方剂,包含 77 味中药,高频使用中药(频次≥8 次)为甘草、生姜、人参、白术;药物四气以温、寒、平为主;五味以甘、辛、苦为多;归经主要为肺、脾、胃经;功效以补虚类药物最多;通过关联规则分析得到石膏-甘草、滑石-甘草、当归-白术等药对;通过聚类分析得到 3 个新方:①白矾、人参、生姜、石膏、滑石;②甘草;③白术、当归、黄芩、蜂蜜。结论:张子和治疗咳嗽尤重化痰止咳,且寒热平调,补益与攻邪并举,肺、脾、胃三脏同调,同时用药精简。

关键词 《儒门事亲》;张子和;用药规律;咳嗽;攻补兼施

咳嗽既是肺系疾病中的一个症状,也是中医内科中一种独立的疾患^[1]。其发病率较高,在呼吸科门诊中以咳嗽为主诉就诊的患者最为常见^[2]。现代医学对咳嗽的相关诊疗^[3]日趋完善,但检查种类繁多,难以在基层中普及^[4]。而中医学则执简御繁,将其分为外感咳嗽和内伤咳嗽,经历代医家不断发展,其治疗方法不断得以完善。

金元四大家之一的张从正,字子和,《金史·本传》誉其“精于医,贯穿《素》《难》之学……起疾救死多取效”。其著作《儒门事亲》记录不少治疗咳嗽的病案、方药,内蕴其独到见解,如为咳嗽正名而主张“嗽与咳,一证也”^[5]、处方用药因人制宜^[3]、注重顾护脾胃^[5-6]等,甚至在温补之风盛行时提出“六气皆能嗽,毋拘以寒”的观点,这与现代研究^[7-8]表明的除寒邪外,风、燥、痰邪等也可成为咳嗽的致病因素这一观点相符。笔者基于古今医案云平台(V 2.4.2)软件对《儒门事亲》中张氏治疗咳嗽的方剂进行统计和分析,旨在进一步发掘其用药规律,提炼其用药精髓,以期为咳嗽病的临床治疗和药物研究提供新的思路和借鉴。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集《儒门事亲》^[9]中记载关于治疗

咳嗽的病例及方剂。

1.2 纳入标准 根据《咳嗽的诊断与治疗指南(2021)》^[9]判定所治疗病症是否符合咳嗽一病的诊断标准,涉及有关方剂为有明确药物及服用方法的内服方剂,不限剂型。

1.3 排除标准 药物相同、方名不同的方剂只取 1 次;有方名而无药的方剂;咳嗽作为兼证出现所涉及的方剂。

1.4 数据库的建立及规范化处理 用 Microsoft Office Excel 2016 专业版软件记录所有符合纳入标准的方药,参照《中华人民共和国药典》^[10]及《中药学》^[11]对药物名称、四气、五味、功效进行核查,规范化处理,建立方药数据库。按照古今医案云平台(V 2.4.2)软件(由中国中医科学院中药研究所提供)要求建立《儒门事亲》治疗咳嗽的数据库,所有数据录入均由 2 名研究人员独立完成并核对,执行标准化,并将标准化后的数据库导入分析池。

1.5 统计学方法

1.5.1 中药频次统计分析 运用古今医案云平台(V 2.4.2)软件中“数据挖掘分析”模块的“用药-中药统计”进行中药频次统计分析,依据频次大小排序并将结果导出。

1.5.2 中药属性分析 对录入方药进行中药的四气、五味、归经、功效统计分析,依据频次大小排序并将结果导出。使用 Microsoft Office Excel 2016 专业版软件绘制功效分布柱状图、四气分布雷达图、五味分布雷达图、归经分布圆环图。

^{*}基金项目 福建省自然科学基金项目(No.2017J01212)

[▲]通讯作者 叶玲,女,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:呼吸系统疾病的中医研究。E-mail:13805005116@163.com

• 作者单位 1.福建中医药大学(福建福州 350122);2.福建中医药大学附属人民医院(福建福州 350004);3.北京中医药大学针灸推拿学院(北京 100029)

1.5.3 关联规则分析 对录入方药进行关联规则分析,设置置信度 ≥ 1 (置信度越高则两药关联度越高,“甲-乙”表示甲出现时,乙同时出现的概率为1.0),支持度 ≥ 0.13 (表示甲、乙两味药同时出现的方剂频次),依据两药物出现频次大小排序并将结果导出。

1.5.4 聚类分析 将频次前10的中药采用“欧式距离”-“最长距离法”进行药物聚类分析,将所得结果导出。

2 结果

2.1 常用药物频次统计 本研究纳入《儒门事亲》治疗咳嗽处方共31首,涉及中药77味,频次总计为198次,出现频数 ≥ 3 次的药物共计27味(总频率为67.2%)。其中出现频次 ≥ 8 次的中药共4味,依次是甘草、生姜、人参、白术。见表1。

表1 中药使用频次分析(≥ 3 次)

序号	中药	频次	序号	中药	频次	序号	中药	频次
1	甘草	14	10	蜂蜜	5	19	干姜	3
2	生姜	10	11	半夏	4	20	木香	3
3	人参	9	12	大黄	4	21	桑白皮	3
4	白术	8	13	栀子	4	22	泽泻	3
5	白矾	6	14	桔梗	4	23	糯米	3
6	石膏	6	15	肉桂	4	24	芒硝	3
7	黄芩	6	16	茯苓	4	25	连翘	3
8	当归	5	17	薄荷	4	26	防风	3
9	滑石	5	18	麻黄	4	27	黄柏	3

2.2 用药功效分类统计 由于频次 ≥ 3 的27味中药使用频次占所用中药总频次的67.2%,可见这27味中药可反应张子和治疗咳嗽的主要思想。将频次 ≥ 3 的27味中药进行药物功效归类统计分析,前5位的分别是补虚药、清热药、解表药、利水渗湿药、化痰止咳平喘药。见图1。

2.3 中药性味归经统计 统计分析77味中药的性味和归经。将性味的修饰去除后合并,如将“微温”

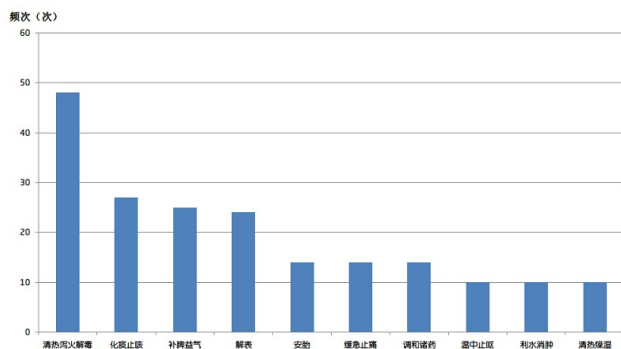


图1 药物功效频次图

“温”统一为“温”,“微寒”“寒”统一为“寒”,“苦”“微苦”统一为“苦”等,以确保数据更具典型性。

将四气分寒、热、温、凉、平5类,频次最高的是温性药物71次(35.9%),其次为寒性药物65次(32.8%),平性药物42次(21.2%),见图2。将药味归于酸、苦、甘、辛、咸五类,频次较高的依次为甘味药物113次(37.9%)、苦味药物82次(27.5%)、辛味药物72次(24.2%),见图3。将中药进行归经统计,结果显示,排名前三位的分别为肺经126次(23.4%)、脾经105次(19.5%)、胃经82次(14.8%),见图4。

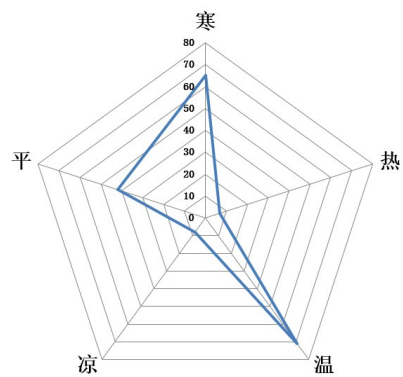


图2 药物四气分布图

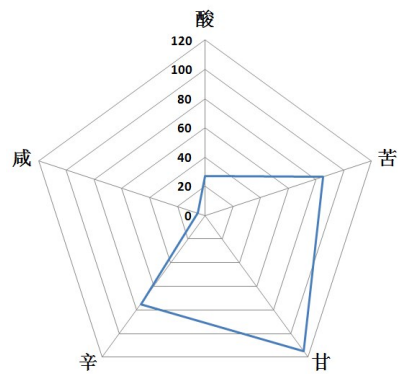


图3 药物五味分布图

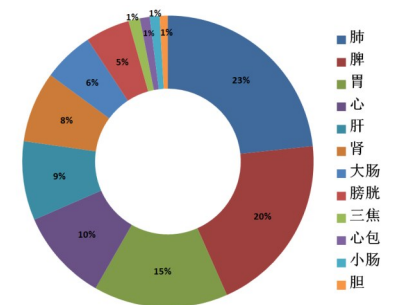


图4 药物归经分布图

2.4 关联规则分析 通过关联规则分析可获得新的药对组合。将77味中药进行关联规则分析,设置置信度 ≥ 1 ,支持度 ≥ 0.13 ,获得7条关联药对。见表2。

表2 药物之间的关联规则分析

中药	同现频次	置信度	支持度	提升度
石膏-甘草	6	1	0.19	2.21
滑石-甘草	5	1	0.16	2.21
当归-白术	5	1	0.16	3.88
半夏-生姜	4	1	0.13	3.1
桔梗-甘草	4	1	0.13	2.21
栀子-黄芩	4	1	0.13	5.17
大黄-黄芩	4	1	0.13	5.17

2.5 聚类分析 是一种将数据所研究的对象进行分类的统计方法,将进行统计的每个中药视为一类,通过该方法计算类与类之间的距离,距离近的对象可以归为新的一类,通过该方法可以得到新处方。将频次前10的中药进行药物聚类分析,共获得3个新处方:①白矾、人参、生姜、石膏、滑石;②甘草;③白术、当归、黄芩、蜂蜜。见图5。

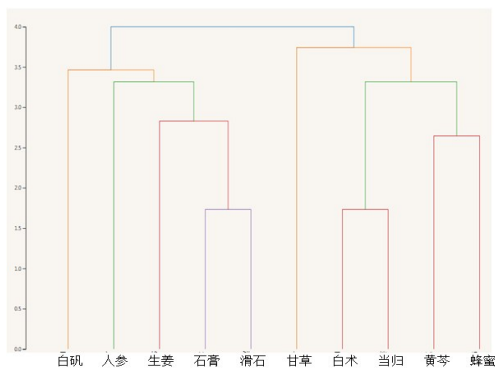


图5 频次前10的中药聚类分析图

3 讨论

3.1 常用药物分析 《儒门事亲》涉及治疗咳嗽的方剂共31首,涉及中药总频次198次,平均每首处方6.387味,说明张氏用药精简,组方缜密。治疗咳嗽的常见药物为甘草、生姜、人参、白术等,与本草文献记载及现代药理研究结论相符。甘草味甘、性平,功可祛痰止咳,《本草经解》载:“气平,禀天秋凉之金气,入手太阴肺经;味甘无毒,禀地和平之土味,入足太阴脾经……甘草甘平,入肺入脾,所以主五脏六腑寒热邪气也。”现代药理研究^[12-13]表明,甘草及其多种单体成分均具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎、抗纤维化等药理作用,具有治咳效果。生姜辛、微温,功可解表散寒、化痰止咳,《汤液本草》言其“主伤寒头痛鼻塞,咳逆上气,止呕吐,治痰嗽”。现代药理研究^[14]表明,生姜有提高人体免疫力、抗炎镇痛等作用。人参甘、微苦、微温,功可补脾益肺。《用药法象》曰:“人参甘温,

能补肺中元气,肺气旺则四脏之气皆旺。”现代药理研究^[15]表明,人参的主要成分如人参皂苷等对肺系疾病具有良好疗效。白术甘、苦、温,功可健脾益气,《汤液本草》言其“通水道,上而皮毛,中而心胃,下而腰脐,在气主气,在血主血”。不少学者^[16]发现,白术不仅具有一定的抗炎作用,还可对定植在肺内的铜绿假单胞菌(在人体免疫低下时导致慢性咳嗽急性发作)、金黄色葡萄球菌(导致肺炎)等细菌的生长具有抑制作用。

3.2 用药功效分类分析 在功效归类的频次分析中,排前5位的分别为补虚药、清热药、解表药、利水渗湿药、化痰止咳平喘药,提示张氏不仅重视痰湿在咳嗽中的病理作用,用药过程中尤为重视化痰止咳,同时还主张补益与攻邪并举。张氏生于“天下多故之时,师旅数兴,饥馑相继”的北宋末年,然当时的医学界思想僵化,医疗水平远难满足客观需要,尤其因受《太平惠民和剂局方》的影响,温补风行一时,但是并非所有咳嗽皆由寒邪所致,这就导致非寒邪所致咳嗽的病人常被庸医误治,误服温补而致病情加重或迁延不愈。张氏认为,“六气皆能嗽,毋拘以寒述”,故治疗咳嗽时多用化痰止咳合清热解毒法,与此同时不忘加入人参、白术、茯苓等补益药物顾护人体正气,以防清热解毒药伤及脾胃阳气。如《儒门事亲·卷六》载一男子二十余岁,劳嗽咯血,咳吐物黏臭难闻,春夏加重,秋冬稍缓,伴寒热往来,盗汗如水,曾服用麻黄根、败蒲扇等无好转,又服宁神散、宁肺散,咳依旧,张氏先以独圣散攻之,其人涌吐,其痰状如鸡黄,汗随痰出,病者昏愤三日,概正气借助药力祛邪外出,耗气使然,后时时予以凉水,精神渐好,饮食渐进,后更予人参半夏丸(药物组成:人参、茯苓、南星、半夏、干姜等)、桂苓甘露散(药物组成:官桂、人参、藿香、茯苓、白术、甘草、石膏等)调之,不日而愈。

3.3 中药性味归经分析 所用药物四气以温、寒、平性为主。咳嗽一病病因繁杂,病机虚实夹杂,张氏治之合平、寒凉、温热之性的中药于一炉,以制其性,独取其用,防助邪或伤正,既令药物寒热之偏性得以缓和而免伤脾胃,又可令药物的功效得以发挥。《灵枢·官能》言:“寒与热争,能合而调之。”相反相成中蕴含调和阴阳之意。31首方剂中所涉及药物其味以甘、辛、苦为多,归经主要以肺、脾、胃经为主。《素问·脏气法时论》谓“辛散,酸收,甘缓,苦坚,咸软”,辛可宣肺,苦可降肺,甘可补肺,宣、降、调、补并施,可知张氏用药既顾肺宣发肃降之特性,又甘缓补娇肺,与此同时甘能补益和中,甘味为阳,气温亦属阳,甘温合用可补

脾胃阳气,肺、脾、胃三脏同调。咳嗽一病,病位主在肺,涉及中焦。肺位于脾胃之上,与之位置相近,二者生理病理密切相关;再者于五行中,脾土为肺金之母,肺之娇脏有赖脾胃生化精微濡养;又痰为咳嗽的重要病理因素之一,而脾为生痰之源,肺为贮痰之器,可知治疗咳嗽一病肺与中焦脾胃同治非无源之水,这也与张氏治疗本病重视调补脾胃的思想相符^[17]。

3.4 关联规则分析 将所涉及的77味中药进行关联规则分析,得到置信度和支持度排名前3的潜在药物组合为石膏-甘草、滑石-甘草、当归-白术。

3.4.1 石膏-甘草 石膏凉而能散,外能解肌肤之热,内能清肺胃之火;甘草甘平,善于补气健脾、祛痰止咳,其甘缓之性能逗留石膏不使下趋,以专其上行之力,且调和药性顾护脾胃。二药相伍,实为仲景经典方白虎汤加减,一质重清解,一甘缓护胃,其清热之功益著,可治疗邪气入里化热、邪热壅肺之咳嗽。现代药理研究^[18]表明,白虎汤解热效果显著,并能够抑制炎症反应,下调炎症因子,从而达到解肌退热之功。

3.4.2 滑石-甘草 滑石质重而滑,味淡性寒,重可下降,滑能利窍,淡可渗湿,寒能清热;佐甘草甘缓其寒性。二药相配,实暗涵“六一散”,上清水源,下利膀胱水道,除三焦内蕴之热,可治疗暑湿伤肺之咳嗽。

3.4.3 当归-白术 当归甘、辛、温,善于活血止痛、补血调经、润肠通便;白术苦、甘、温,善于补气健脾、燥湿利水、止汗安胎。二药虽性温,却无生热之虞——实为《医学入门》所载之归术散,当归滋润防白术温燥,白术健脾防当归滋腻碍脾,二药相伍,同入脾经,补中焦气血,共奏气血双补、健脾利湿之功,多用于治疗中焦血虚、脾气不足之咳嗽。

3.5 聚类分析 将高频药物进行聚类分析,得到以下3首新方,然尚需临床实践印证。

3.5.1 白矾、人参、生姜、石膏、滑石 白矾酸、涩、寒,功可祛除风痰;石膏辛寒、滑石甘寒,合用可清泄肺经郁热;加之生姜微温,既可加强化痰止咳之功效,又可防止寒凉太过;再加人参补益肺脾。本方寒热平调,攻中寓补,上、中二焦同护,可用于治疗肺热喘咳。

3.5.2 甘草 甘草甘润平和,归肺经,单用即可祛痰止咳,若随证配伍,可用于寒热虚实多种咳嗽,有痰无痰均适宜。相关研究^[19]表明,甘草苷可以有效减少小鼠血清中TNF- α 、IL-6、IL-13等细胞因子及炎性介质的释放,降低咳嗽高敏感性进而达到止咳的目的。

3.5.3 白术、当归、黄芩、蜂蜜 黄芩功可清热燥湿,主入肺经;当归活血补血,辛温入脾经;白术、蜂蜜补

益中焦。诸药合用,可治脾胃气虚、中焦血虚之久咳。

4 结语

本次研究发现,张氏虽素以攻邪著称,但并未偏执一隅,治疗咳嗽一病时尤重化痰止咳,用药擅寒热平调、补益与攻邪并举,肺、脾、胃三脏同调,且处方精简,用药谨慎。

参考文献

- [1]张伯礼,吴勉华.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2018:46.
- [2]徐荣,詹晨,刘家兴,等.广州地区呼吸专科门诊咳嗽症状分布调查[J].中国呼吸与危重监护杂志,2017,16(5):495-499.
- [3]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2021)[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(1):13-46.
- [4]KARDOS PETER, BLAISS MICHAEL, DICPINIGAITIS PETER. Addressing unmet needs for diagnosis and management of chronic cough in the primary care setting[J].Postgraduate Medicine, 2021, 133(5):481-448.
- [5]田津,余江维,吴光炯.基于数据挖掘吴光炯肺脾同治咳嗽用药规律研究[J].时珍国医国药,2018,29(5):1230-1232.
- [6]李国栋,牛洁,吴志松,等.近20年中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期组方用药规律文献研究[J].中医杂志,2019,60(7):614-618.
- [7]中华中医药学会肺系病分会,世界中医药学会联合会肺系病专业委员会.咳嗽中医诊疗专家共识意见(2021)[J].中医杂志,2021,62(16):1465-1472.
- [8]侯玉.咳嗽证治理论研究[D].上海:上海中医药大学,2019.
- [9]张子和.儒门事亲[M].上海:第二军医大学出版社,2008.
- [10]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.
- [11]钟赣生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2016.
- [12]向静,黄洁嫦,徐畅,等.甘草水提物中miRNA对人免疫细胞基因表达的影响[J].中国中药杂志,2017,42(9):1752-1756.
- [13]邓桃妹,彭灿,彭代银,等.甘草化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的探讨[J].中国中药杂志,2021,46(11):2660-2676.
- [14]王欢欢,孔巧丽,郭琴,等.生姜的古代文献沿革分析及现代药理研究进展[J].中药新药与临床药理,2021,32(10):1582-1590.
- [15]李涛,李媛,陈钰,等.人参及其复方制剂防治肺病的研究进展[J].中草药,2021,52(17):5339-5349.
- [16]柳威,邓林华,赵英强.白术及其有效成分药理作用概述[J].中医药学,40(10):116-119.
- [17]宋亚南,邓艳芳,屈乐,等.基于数据挖掘的《儒门事亲》用药规律分析[J].中华中医药杂志,2015,30(8):3017-3020.
- [18]吕邵娃,苏红,郭玉岩,等.白虎汤的临床应用及药理作用研究进展[J].河北中医药学报,2017,32(1):55-59.
- [19]陈千,熊富良,张雪琼,等.甘草苷对感染后咳嗽(肺阴虚证)小鼠的止咳作用机制及抗氧化作用的研究[J].华中师范大学学报(自然科学版),2020,54(5):841-848.

(收稿日期:2022-04-20)

(本文编辑:黄明愉)