

基于明清医案探讨发热伴出疹症候群的用药规律[※]

朱为坤¹ 张喜奎^{2▲} 陈全文³ 林艳蓝³ 李灵辉¹

摘要 目的:研究明清医案中发热伴出疹症候群(RFS)的用药规律,为临床RFS相关传染病的治疗提供借鉴和思路。**方法:**基于《中华医典》数据库中明清时期RFS相关医案,建立子数据库,采用Apriori算法进行关联分析,运用二元-Jaccard相似系数法进行聚类分析。**结果:**纳入方剂156首,中药199种,总用药频次为1818次。用药频率最高的3味药是:连翘、甘草、牛蒡子。药性以寒为主;药味以苦为主;归经以肺经为主,胃经次之;功效分类最常用的是清热药、解表药、化痰止咳平喘药、补虚药和利水渗湿药。两味药关联规则分析中,牛蒡子→连翘的支持度最高,为32.47%;金银花→连翘的置信度最高,为80.77%;犀牛角→生地黄的增益最大,为2.37。得到的五类聚类结果为:清营汤合黄连解毒汤合贝母瓜蒌散、白虎汤、三仁汤、葛蒲郁金汤、银翘散。**结论:**明清时期RFS相关医案中,治法以清透养阴为纲,兼顾化痰祛湿;病位以肺胃为重,需注重防邪内传厥阴;用药以苦甘相合为法,佐以辛散透邪。

关键词 发热伴出疹症候群;明清时期;医案;数据挖掘;用药规律

发热伴出疹症候群(rash and fever syndrome, RFS)常见于多种传染病的早期阶段,以发热(体温 ≥ 37.5 °C)持续1日以上,伴有全身或局部的皮肤或黏膜出疹为主要临床表现^[1]。RFS相关传染病在当代仍有较高发病率,据国家疾病预防控制中心统计,2023年中国法定传染病共报告发病1870.5万多例,其中RFS相关传染病包括手足口病、猩红热、登革热、伤寒和副伤寒、斑疹伤寒、麻疹、风疹、猴痘,将近172.8万例(占9.24%)^[2]。目前,针对RFS的研究主要集中在检测与流行病学调查方面,而其治疗方案尚未确立^[3]。

中医学中,RFS常见于温病或疫病的病程。虽“温病”与“疫病”概念侧重不同,但临床上温热性质的疫病因其病因属性,通常也被归入温病的范畴进行辨治。中国明清时期疫病频发,平均每2.5年发生1次^[4],促进了温病学和疫病的成熟与发展,因此这一

时期RFS相关医案对当代RFS的治疗,具有重要的参考价值。特别是在RFS相关疾病发病初期,临床症状不典型,或者不具备明确诊断的条件时,运用中医药治疗,有助于缩短病程,降低重转率和病死率。因此,本研究基于《中华医典》数据库,运用数据挖掘技术,对明清时期RFS相关医案的用药规律进行梳理、分析和研究,以期为临床RFS的治疗提供借鉴和思路。

1 资料来源与预处理

在《中华医典》数据库中,“医论医案类”目录下有102种“医案”著作(均为明清时期的医案),以“疹”为关键字进行正文检索,共有1226条记录,含“疹”的医案方剂379首。根据纳入、排除标准筛选后,最终得到医案方剂156首。

1.1 纳入标准 筛选有发热症状或有明显热象(如心烦、口渴、尿赤、便秘、舌质红或者舌质绛、苔黄、脉数等),并且有出疹的医案。

1.2 排除标准 ①案例重复;②湿热类温病湿重热轻,如临床表现为身热不扬,舌苔白腻或白厚等,处方中辛温化湿药的数量多于寒凉清热药;③疹已退,或白疹,或白色疱疹;④孕妇或产后;⑤无药物或药物不完整。

1.3 药物的规范化处理 依据2020版《中华人民共

※基金项目 张喜奎全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国中医药人教函[2022]75号);2023年省直属单位教育科研专项资金资助(No. X2023009-财政专项);福建省教育厅A类社科项目(No. JAS180157)

▲通信作者 张喜奎,男,教授,主任医师,博士研究生导师。研究方向:经方辨治疑难病研究。E-mail: zhxk1963@aliyun.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第二人民医院(福建福州350003);3.福州市中医院(福建福州350001)

和《中国药典》规范药物名称、性味与归经。如“蝉衣”规范为“蝉蜕”，“大力子”规范为“牛蒡子”，“象贝”规范为“浙贝母”，“省头草”规范为“佩兰”等。依据全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中药学》规范药物分类。最后纳入统计的中药共199种。

2 数据分析方法

2.1 药物频次及性味、归经、功效分析 运用Excel表格的数据透视表和柱形图功能,统计用药频率、频次,分析药物的性味、归经和功效。

2.2 关联规则分析 将数据整理成0(药物未使用的标记)和1(药物有使用的标记)的格式,通过源节点,导入IBM SPSS Modeler 18软件中,采用Apriori算法进行关联分析。相关参数中,支持度表示某药物组合在总处方数中出现的频率;置信度表示处方中出现某药物时,同时出现另一种药的频率;增益表示处方中某药物的出现,在多大程度上提高另一种药物出现的概率。在参数的设置方面,当最小置信度为50%时,产生42条规则,数量过多;最小置信度大于80%时,规则只有1条,数量过少,因此选择最小置信度为60%,以利于数据分析。最小置信度为60%时所产生的规则中,支持度最低为15.58%,所以设置最低支持度为15%。另外,设置最大前项为4,后项数均为1。

2.3 聚类分析 对出现频率最高的40种药物进行聚类分析:将数据导入SPSS 26.0中,将所有药物设定为变量,选择解的范围最小聚类数为2,最大聚类数为12,连接方式为组间连接,方法为二元-Jaccard相似系数法,对变量进行聚类。

3 研究结果

3.1 药物频率分析 本研究得到156首处方,共199种中药,药物使用的总频次为1818次。使用频率依降序排列,排名前40位的药物见表1。

表1 基于明清医案的RFS处方高频药物(Top 40)

排序	药物	频次(次)	频率(%)	排序	药物	频次(次)	频率(%)
1	连翘	70	44.87	21	瓜蒌	25	16.03
2	甘草	63	40.38	22	滑石	25	16.03
3	牛蒡子	50	32.05	23	牡丹皮	25	16.03
4	生地黄	44	28.21	24	天花粉	25	16.03
5	川贝母	42	26.92	25	淡豆豉	24	15.38
6	黄芩	40	25.64	26	石膏	24	15.38
7	薄荷	37	23.72	27	竹茹	24	15.38
8	栀子	37	23.72	28	黄连	23	14.74
9	苦杏仁	36	23.08	29	荆芥	22	14.10
10	郁金	36	23.08	30	石菖蒲	22	14.10
11	桔梗	35	22.44	31	羚羊角	21	13.46
12	玄参	34	21.79	32	葛根	19	12.18
13	芦根	33	21.15	33	麦冬	18	11.54
14	犀牛角	31	19.87	34	通草	18	11.54
15	茯苓	29	18.59	35	白茅根	17	10.90
16	淡竹叶	28	17.95	36	前胡	17	10.90
17	石斛	28	17.95	37	天竺黄	17	10.90
18	蝉蜕	27	17.31	38	知母	17	10.90
19	桑叶	27	17.31	39	半夏	16	10.26
20	金银花	26	16.67	40	赤芍	16	10.26

3.2 药物的四气五味、归经及功效类别分析 156首处方所使用的199种中药中,药性以寒为主,温、平次之(见图1);药味以苦为主,甘次之,辛再次之(见图2);归经以肺经为主,胃经次之,心、肝经再次之(见图3);功效类别使用频次从高到低排序,排名前5的依次是:清热药、解表药、化痰止咳平喘药、补虚药和利水渗湿药(见图4)。

使用频率最高的40种药物中,寒凉的药物居多,其五味分布情况中,频次最高的是苦味药,其次是甘味药,再次是辛味药。见表2。

表2 基于明清医案的RFS处方高频药物(Top 40)中寒凉药的五味分布情况

药味	药物(频次)	小计	频次占比(%)
苦	连翘(70)、牛蒡子(50)、川贝母(42)、黄芩(40)、栀子(37)、郁金(36)、玄参(34)、犀牛角(31)、桑叶(27)、瓜蒌(25)、牡丹皮(25)、天花粉(25)、黄连(23)、麦冬(18)、前胡(17)、知母(17)、赤芍(16)	17种,533次	29.32
甘	生地黄(44)、川贝母(42)、玄参(34)、芦根(33)、淡竹叶(28)、石斛(28)、蝉蜕(27)、桑叶(27)、金银花(26)、瓜蒌(25)、滑石(25)、天花粉(25)、石膏(24)、竹茹(24)、葛根(19)、麦冬(18)、通草(18)、白茅根(17)、天竺黄(17)、知母(17)	20种,518次	28.49
辛	牛蒡子(50)、薄荷(37)、郁金(36)、牡丹皮(25)、石膏(24)、葛根(19)、前胡(17)	7种,208次	11.44
淡	淡竹叶(28)、滑石(25)、通草(18)	3种,71次	3.91
咸	玄参(34)、羚羊角(21)	2种,55次	3.03

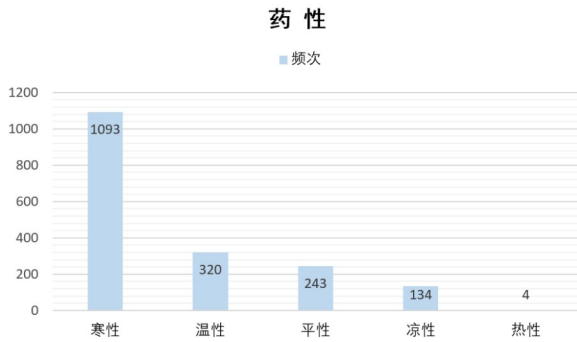


图1 基于明清医案的RFS处方药物的药性分析柱形图

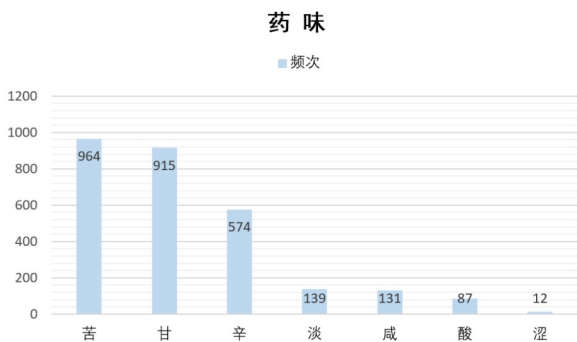


图2 基于明清医案的RFS处方药物的药味分析柱形图

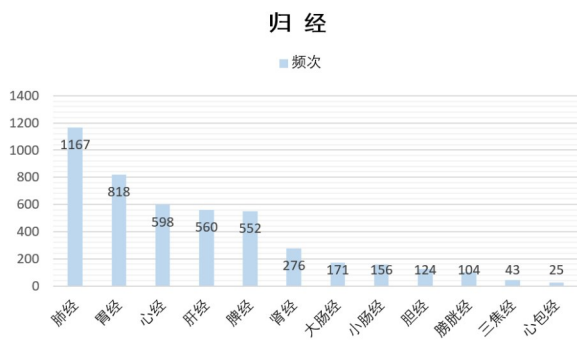


图3 基于明清医案的RFS处方药物的归经分析柱形图

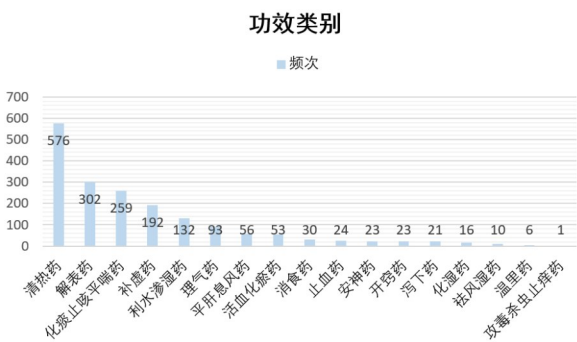


图4 基于明清医案的RFS处方药物的功效类别分析柱形图

3.3 关联规则分析 一共产生18条规则,其中,牛蒡子→连翘的关联支持度最高,达32.47%,即所有处方中,同时使用牛蒡子与连翘的处方占32.47%;金银花→连翘的关联置信度最高,为80.77%,即含有金银花的处方中,使用连翘的概率是80.77%;犀牛角→生地黄关联增益最大,为2.37,即处方中使用犀牛角时,生地黄出现的概率提高了2.37倍。见表3。

表3 基于明清医案的RFS处方中两味药物关联规则表

排序	后项	前项	实例	支持度(%)	置信度(%)	增益
1	连翘	金银花	26	16.88	80.77	1.78
2	连翘	芦根	33	21.43	78.79	1.73
3	连翘	淡竹叶	28	18.18	75.00	1.65
4	甘草	石膏	24	15.58	70.83	1.73
5	连翘	薄荷	37	24.03	70.27	1.55
6	连翘	郁金	36	23.38	69.44	1.53
7	连翘	牡丹皮	25	16.23	68.00	1.50
8	生地黄	犀牛角	31	20.13	67.74	2.37
9	连翘	玄参	34	22.08	67.65	1.49
10	牛蒡子	蝉蜕	27	17.53	66.67	2.05
11	连翘	栀子	37	24.03	64.86	1.43
12	生地黄	天花粉	25	16.23	64.00	2.24
13	连翘	牛蒡子	50	32.47	64.00	1.41
14	连翘	黄芩	40	25.97	62.50	1.38
15	甘草	淡竹叶	28	18.18	60.71	1.48
16	连翘	天花粉	25	16.23	60.00	1.32
17	甘草	滑石	25	16.23	60.00	1.47
18	牛蒡子	桔梗	35	22.73	60.00	1.85

3.4 高频药物聚类分析 对出现频率最高的前40种药物进行聚类分析,结果见图5。当变量的位置≤20时,产生的聚类≥10个,其中至少3类仅有1个药物,整体过于分散;当变量位置≥22时,产生的聚类≤6个,其中有2类仅有1个药物,整体过于集中,此两种变量的位置,均不利于分析聚类规律,因此划定变量位置为21,产生7个聚类,排除各仅有1个药物的2个聚类,形成5类核心药物组合及对应方(见表4)。

4 讨论

RFS为温病常见之症,中医药在其治疗上有一定的优势,如李宛珊等^[5]用清瘟败毒饮配合桂枝茯苓丸、升麻鳖甲汤、桃红四物汤、桂枝汤、麻黄附子细辛汤等经方,治疗RFS取得了满意的疗效。张海梅等^[6]临床观察发现,中药(含蝉蜕、连翘、薄荷、紫草等药)擦浴对发热出疹期麻疹患儿能够有效降温,促进皮疹透发,减轻其疼痛及痒感,增进患儿舒适。李淑兰等^[7]在

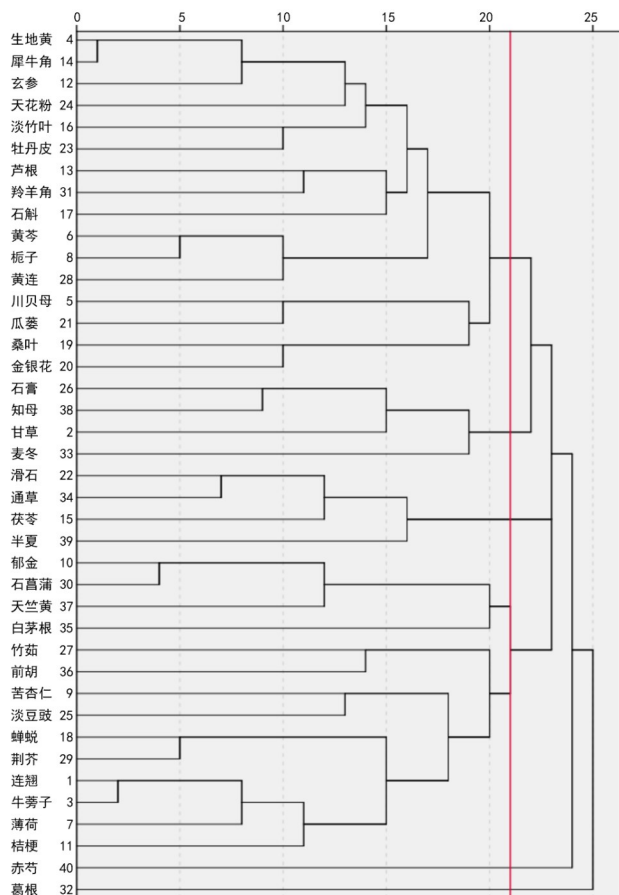


图5 基于明清医案的RFS处方高频药物聚类树状图

麻疹合并肺炎患儿出疹期,予中药(含连翘、蝉蜕、升麻、紫草、薄荷、葛根、荆芥等药)擦浴护理,发现可有效降温,缩短退热、透疹时间,降低并发症、重症的发生率。

4.1 明清时期RFS相关医案的用药规律 本研究发现,明清时期RFS相关医案,用药特点如下。

4.1.1 清透养阴,兼顾痰湿 祛邪扶正是温病治疗的基本原则。 本研究发现使用频率最高的五类中药是清热药、解表药、化痰止咳平喘药、补虚药和利水渗湿药,其中只有补虚药为扶正之法,其他4种均是祛邪,且聚类分析得到的核心处方(见表4)皆以祛邪为

主,足见祛邪在RFS治疗中的重要性。吴又可在《温疫论·上卷·注意逐邪勿拘结粪》中言:“大凡客邪贵乎早治,乘人气血未乱,肌肉未消,津液未耗,病人不至危殆,投剂不至掣肘,愈后亦易平复。”RFS的病因是阳邪^[8],主要是风和热相兼为患。治疗上应以祛邪为先,以防病邪内陷,加重热象与出疹,甚或耗伤正气。故以清热药清泄内外之热,并佐以解表药散风透邪,使邪有出路。表3中牛蒡子→连翘的高频关联,金银花→连翘的稳定配伍,犀牛角→生地黄의 紧密协同,正是清透之法的体现。又因风热最易伤肺,导致肺气宣降失常,热伤津而炼津成痰,故用化痰止咳平喘药治之,聚类中第一类的贝母瓜蒌散,正是该治法的体现。临证中,又能见风热夹湿者,故治疗当兼顾利水渗湿,聚类中第三类三仁汤,第四类菖蒲郁金汤,即为类治法。如果正气耗损,则当适时、适量养阴。本研究发现,使用频率排在40位的药物中生地黄、玄参、芦根、石斛、天花粉、麦冬、知母等均可养阴。吴鞠通在《温病条辨·原病篇》中言:“邪强正弱,正尚能与邪争,若留得一分正气,便有一分生理,只在留之得法耳。”此处“正气”当指阴液,包括津液、营阴、血和阴精等物质,说明温病养阴的重要性。

4.1.2 肺胃为重,防入厥阴 由药物归经的频次分析可知,肺经、胃经排在前列,其次是心经和肝经。温病所发之疹,主要与肺胃密切相关。首先,温邪从口鼻侵袭机体,肺开窍于鼻,胃与口相延续,而口鼻在咽部相通,故温病初起阶段多见肺胃同病,如吴鞠通在《温病条辨·中焦篇》所言:“温病由口鼻而入,鼻气通于肺,口气通于胃。”又如陈平伯在《陈平伯外感温热篇》所言:“风温外薄,肺胃内应;风温内袭,肺胃受病。”其次,疹的形成与肺胃相关。疹多为肺之风热内迫于营,气血郁于肤表而成,是一种充血状态,正如陆子贤在《六因条辨·卷中·冬温条辨》所言的“疹为太阴风热”。胃化生气血,敷布于周身十二经,滋养百骸,若胃虚则温邪深入,阻碍气血运行,发于体表而为疹,

表4 基于明清医案的RFS处方高频药物聚类分析结果及其核心处方药物组成

分类	药物数量	药物组成	对应方
第一类	16	生地黄、犀牛角、玄参、天花粉、淡竹叶、牡丹皮、芦根、羚羊角、石斛、黄芩、 栀子、黄连、川贝母、瓜蒌、桑叶、金银花	清营汤合黄连解毒汤合贝母瓜蒌散
第二类	4	石膏、知母、甘草、麦冬	白虎汤
第三类	4	滑石、通草、茯苓、半夏	三仁汤
第四类	4	郁金、石菖蒲、天竺黄、白茅根	菖蒲郁金汤
第五类	10	竹茹、前胡、苦杏仁、淡豆豉、蝉蜕、荆芥、连翘、牛蒡子、薄荷、桔梗	银翘散

如余霖在《疫疹一得·卷上·疫疹案》言：“疹出于胃……非胃虚受毒已深，即发表攻里过当。胃为十二经之海，十二经都朝宗于胃，胃能敷布十二经，营养百骸……毒既入胃，势必亦敷布于十二经，戕害百骸。”因此，治疗RFS当以肺胃为重，肺胃同治同调。此外，治疗时还要防止邪热深入手足厥阴。手足厥阴者心包，风热最易逆传陷入而现窍闭神昏之危证，正如叶天士在《温病论》所言：“温邪上受，首先犯肺，逆传心包。”吴鞠通在《温病条辨·中焦篇》亦言“肺病逆传则为心包”。手足厥阴者肝，热盛又可引动肝风，导致动风抽搐的重证。因此心经与肝经之药亦是治疗RFS的常用药。

4.1.3 苦甘相伍，配合辛散 本研究发现，所有药物以苦味为主，甘、辛次之；而寒凉药中（见表2），亦是苦味最多，其次为甘与辛。苦能泄、能燥、能坚，苦寒之品可直折里热，迅速祛除在里之热邪；甘能补、能和、能缓，甘寒之品可清热养阴，兼顾扶正。苦寒与甘寒的配伍，是温病学祛邪护阴治疗原则的重要体现。表4中的第一类、第二类药物，均是这种治法的体现。RFS为阳邪侵犯机体，最易伤阴，所以在运用寒凉药清热时，需注意苦寒清泄与甘寒滋阴的配合，使祛邪不伤阴，养阴不恋邪。治疗时还应注意苦寒、甘寒不可混用，正如何廉臣在《重订广温病论·第二卷·验方妙用》所言：“凡温热病之宜于苦寒者，切忌早用甘寒。盖因苦寒为清，甘寒为滋。自时医以鲜地、鲜斛、元参、麦冬等之清滋法认作清泄法，于是热益壮、神益昏，其弊由甘寒清滋之药，得大热煎熬，其膏液即化为胶涎，结于脘中，反致伏火不得从里而清泄，从此为闭、为厥、为痉、为癩，甚则为内闭外脱，变症蜂起者，多由于此。”

辛能散、能行，辛寒或辛凉之品可助苦寒宣透散热，避免过于寒凉导致气机郁滞。表1中，连翘、牛蒡子、薄荷、蝉蜕、桑叶、金银花、前胡等具有疏散风热之功；牛蒡子、薄荷、蝉蜕、荆芥、葛根等均有透疹之效。表4中，第一类中的清营汤、第二类的白虎汤、第五类的银翘散，均体现了宣透热邪之法。RFS的主要病机为气分之阳邪内迫营血^[8]，即邪在脉外之气分与邪在脉内之营血分并存。因此，治疗的关键在于宣透内陷之阳邪，诚如章虚谷在《伤寒论本旨·卷六·叶氏温病论》所言：“治斑疹，必当两清气血，况欲透发，必通其血中之气。”本研究发现宣透之法，可用辛散之品或具有疏风透疹功效之药。

4.2 对现代临床的指导 RFS相关传染病的病原体表现出一定的地域性，如甘肃省多见肠道病毒、麻疹病毒、水痘-带状疱疹病毒和风疹病毒^[9]；黑龙江省多见肠道病毒和水痘-带状疱疹病毒^[10]；上海浦东新区和广东惠州，均多见肠道病毒和麻疹病毒^[11-12]。而且，中国幅员辽阔，各区域因地形地貌和气候特点的不同，导致同类疾病的发生、发展亦出现显著的地域特征，故临床上在借鉴明清医家治疗RFS的经验时，其遣方用药贵在因地制宜。如西部地区较为干燥，病邪易化燥、化火，故治疗上应当注意甘寒养阴药与苦寒清热药的配合运用；而东南沿海地区，湿邪较重，一方面患者脾虚湿困的基础病证多见，另一方面RFS相关病邪亦容易夹湿，因此治疗上应当注意清热与化湿两者兼顾，正如吴鞠通在《温病条辨·卷二·中焦篇·湿温》所言：“徒清热则湿不退，徒祛湿则热愈炽。”同时，因热邪易伤阴，故养阴不宜妨碍化湿，化湿不可进一步伤阴。最后，治疗上还要兼顾脾胃，健运中州。

RFS易在托幼机构、学校等人员密集场所引起暴发或流行^[13]，主要发病人群为儿童^[14]。RFS大多数为轻症，但也有少数病例会进展为重症，如麻疹、水痘、手足口病可并发肺炎、脑炎等，个别患儿甚至死亡^[15-17]。因此，治疗RFS时还应因人制宜，特别是小儿，其“脏腑嫩软，易虚易实”（《小儿卫生总微论方·卷十二·五疳论》）且“稚阴稚阳”（《温病条辨·卷六·解儿难》），用药不可过寒或过热。另外，小儿为“纯阳之体”（《颅凶经·卷上·脉法》），阳气偏盛，生长发育迅速，患病容易化热，如叶天士在《临证指南医案·卷十·幼科要略》所言：“襁褓小儿，体属纯阳，所患热病最多。”其治疗一方面要注意其邪易化热，当注重清热，另一方面因其阳气旺，在发病初期，病邪较轻时，因邪正斗争剧烈表现出比较明显的症状，不可认为邪重而用过祛邪药，反而损伤正气。

5 小结

本研究通过分析明清时期RFS相关医案，总结出RFS的治疗规律：治法以清透养阴为纲，兼顾化痰祛湿；病位以肺胃为重，需注重防邪内传厥阴；用药以苦甘相合为法，佐以辛散透邪。其常用方有：清营汤合黄连解毒汤合贝母瓜蒌散、白虎汤、三仁汤、菖蒲郁金汤、银翘散等。临床医生在应用上述治疗规律时，还须结合RFS相关传染病的流行病学特征，尤须恪守

（下转第55页）