

· 文献研究 ·

1949 - 2009 年海藻、甘草同方配伍临床应用文献分析

蒋辰雪¹, 范欣生^{1,2}, 李芸², 尚尔鑫², 杨环¹, 卞雅莉³

- (1. 南京中医药大学基础医学院, 南京 210046;
2. 南京中医药大学江苏省方剂重点实验室, 南京 210046;
3. 南京中医药大学中医药文献研究所, 南京 210046)

[摘要] 探讨近 60 年(1949 - 2009 年)的现代文献中海藻、甘草反药同方配伍在临床中的应用特点。利用关联规则对其组方配伍特点进行挖掘,并对剂量、疾病等进行统计分析。海藻、甘草同方配伍的复方中核心药物为昆布、当归、柴胡、夏枯草、牡蛎、陈皮等;核心药对为昆布-甘草,昆布-海藻,当归-海藻,当归-甘草,柴胡-甘草,夏枯草-海藻等;主要治疗的疾病是乳腺和甲状腺疾病等;海藻、甘草的用量分别集中在 10 ~ 15 g 和 3 ~ 9 g;复方中海藻、甘草用药比例在 7:3 ~ 8:2。海藻、甘草反药同用常配伍活血化瘀药;主要治疗乳腺和甲状腺疾病等;甘草用量小于海藻。

[关键词] 十八反; 海藻-甘草; 关联规则

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)19-0329-04

Literature Analysis of Clinical Application of the Compatibility of Sargassum and Radix et Rhizoma Glycyrrhizae in 1949-2009

JIANG Chen-xue¹, FAN Xin-sheng^{1,2}, LI Yun², SHANG Er-xin², YANG Huan¹, BIAN Ya-li³

- (1. College of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;
2. Jiangsu Key Laboratory for TCM Formulae Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;
3. Institute of Literature in Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] To explore the features of clinical application of the forbidden incompatible pair of Sargassum and Radix et Rhizoma Glycyrrhizae in one formula recorded in contemporary literatures in the recent 60 years (1949-2009). Relation rules were utilized to release the regulations of their computability, accompanied with statistic analysis of their dosages and primary targeted diseases. The core drugs in the formulas containing the incompatible pair were Thallus Laminariae, Radix Angelicae Sinensis, Radix Bupleuri, Spica Prunellae, Concha Ostreae and Pericarpium Citri Reticulatae; the core drug pairs are Thallus Laminariae-Radix et Rhizoma Glycyrrhizae, Thallus Laminariae-Sargassum, Radix Angelicae Sinensis-Radix et Rhizoma Glycyrrhizae, Radix Angelicae Sinensis-Sargassum. Mastosis and thyopathy are the most common diseases treated by this incompatible pair; the dose of Sargassum and Radix et Rhizoma Glycyrrhizae in the formulas are 10-15 g and 3-9 g respectively; their proportion is usually from 7:3 to 8:2. The forbidden incompatible pair of Sargassum and Radix et Rhizoma Glycyrrhizae is often combined with Chinese medicines for activating blood and resolving phlegm to treat mastosis and thyopathy, and the dose of Radix et Rhizoma Glycyrrhizae is smaller than Sargassum.

[收稿日期] 20120423(020)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2011CB505300 - 01);江苏省优势学科建设工程项目(PAPD)

[第一作者] 蒋辰雪,在读博士,Tel:15850521338,E-mail:ejennifer19@126.com

[通讯作者] * 范欣生,研究员,博士生导师,从事方剂配伍规律研究,Tel:025-85811070,E-mail:fanxsh126@126.com

[Key words] the 18 forbidden incompatible drugs; *Sargassum* and *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*; regulation rules

“十八反”属中药配伍禁忌,《神农本草经》^[1]首记药物配伍关系,云“药有阴阳配合,子母兄弟根茎华实草石骨肉有单行者,有相须者,有相使者,有相畏者,有相恶者,有相反者,有相杀者,凡此七情合和视之,当用相须相使者良,勿用相恶相反者,若有毒宜制可用,相畏相杀者不尔,勿合用也。”此后,中药配伍禁忌的内容不断发展,历代方书均有论述。

本文中所指海藻始载于《本经》,列为中品。《中国药典》(2010 年版)^[2]规定中药海藻原植物为马尾藻科植物海藻子 *Sargassum pallidum* (Turn.) C. Ag 或羊栖菜 *Sargassum fusiforme* (Harv.) Setch 的干燥藻体。前者习称“大叶海藻”,后者习称“小叶海藻”。甘草始载于《本经》,据 2010 年版《中国药典》记载为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat. 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L. 的干燥根和根茎。

“十八反”虽属配伍禁忌,但古今临床均有应用,为了解海藻甘草在现代临床上的配伍情况,本文对近 60 年(1949 ~ 2009 年)的文献进行了回顾、调查,并运用关联规则方法,对所得数据进行了挖掘和分析。

1 资料

1.1 方剂来源 本文所涉及方剂全部来源于现代文献,即 1949 - 2009 年中国知识资源总库(CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库、中国生物医学文献服务系统、超星数字图书馆、方正数字图书馆、中医药在线等数据库中收录的期刊,如《中医杂志》、《中国中西医结合杂志》、《中华中医药杂志》、《中国中医药信息杂志》、《中华实用中西医杂志》、《南京中医药大学学报》、《实用中医内科杂志》、《北京中医药大学学报》、《世界科学技术——中医药现代化》等,以及万方数据独家中华医学会期刊等。

1.2 纳入标准 ①期刊论文进行检索时当满足以下条件:主题为“海藻”和“甘草”两字段并且出现在同一复方的纳入本文研究范围(包括个案、验案报道);②主治证不明确、主治证过于庞杂或针对性不强的复方报道不予收录;③主题为“海藻”和“甘草”两字段的综述、理论探讨、动物实验类文献不予收录;④海藻甘草同方配伍用于治疗动物疾病的复方报道不予收录。

1.3 数据处理 ①药名处理:根据《中华本草》^[3]及《中国药典》(2010 年版)对药名进行规范处理和统一,如“土贝母”、“象贝母”、“大贝母”统一为“浙贝母”;“小贝母”统一为“川贝母”;“元胡”、“甲珠”、“山甲珠”统一为“穿山甲”;“栝楼”、“瓜壳”统一为“瓜蒌”;“蚤休”、“七叶一枝花”统一为“重楼”;“玄胡”统一为“延胡索”;“川芍”统一为“赤芍”;“皂角针”统一为“皂角刺”;“露房蜂”统一为“蜂房”;“桔核”统一为“橘核”;“天门冬”统一为“天冬”;“山萸肉”统一为“山茱萸”;“破故纸”统一为“补骨脂”;“台乌”统一

为“乌头”;“白芨”统一为“白及”;“生地”、“熟地”统一为“生地黄”、“熟地黄”。

②病名处理:根据人民卫生出版社第 7 版《内科学》^[4]和《外科学》^[5]对疾病名称进行规范处理和统一,如“甲状腺良性肿块”、“甲状腺瘤”、“甲状腺囊肿”、“甲状腺肿”、“甲状腺良性肿瘤”统一为“甲状腺腺瘤”;“乳房增生”、“乳房纤维瘤”、“乳房包块”、“乳腺囊性增生”、“乳腺纤维瘤”、“乳房肿块”、“乳腺小叶增生”统一为“乳腺囊性增生病”;“前列腺肥大”、“前列腺增生”统一为“良性前列腺增生症”等。将部分中医病名与西医病名对应,如“音哑”统一为“失音症”;“腋疽”、“流痰”、“瘰疬”统一为“淋巴结核”;“肉瘿”统一为“甲状腺腺瘤”、“梅核气”统一为“慢性咽喉炎”;“云雾移睛”统一为“白内障”;“乳癖”统一为“乳腺囊性增生病”等。对于不能够统一的中医病名保留其原名。

③剂量统一:本文所涉及方剂中的药物剂量均以每天每剂服用量换算,以克为单位。对于极少量文献中涉及两、钱、分剂量的复方,根据《中药学》^[6]标准,将单位统一为 1 两 = 30 g;1 钱 = 3 g;1 分 = 0.3 g。

2 数据挖掘方法

选用数据挖掘方法中的关联规则。关联规则挖掘发现大量数据中项集之间的关联或相关联系,从大量事务记录中发现的关联关系,帮助我们更好地分析事务。在关联规则中,设 $I = \{I_1, I_2, \dots, I_n\}$ 是项的集合。任务相关的数据 D 是数据库事务的集合,其中每个事务 T 是项的集合, $T \subseteq I$ 。每个事务有一个标识符,称为 TID。设 A 是一个项集,事务 T 包含 A 且仅当 $A \subseteq T$ 。关联规则是形如 $A \mid B$ 的蕴含式,其中, $A \leftrightarrow I, B \leftrightarrow I, A \odot B = \varphi$ 。规则 $A \mid B$ 在事务中成立,具有支持度 s 为: $\text{support}(A \mid B) = P(A^{\text{TM}}B)$ 。其中 $P(A^{\text{TM}}B)$ 表示 A, B 同时出现的概率,既为 $(A, B$ 同时出现的次数)/事务的总数。包含 k 个项的项集称为 k -项集。支持计数 Support Number 是包含项集的事务数;满足最小支持度的项集称为频繁项集。

在本次研究中, I 代表药物, T 代表具体方剂, D 代表所有方剂组成的数据库。我们定义最小支持度为 0.010 0, 计算出所有频繁项集,包括单味药和药对,这里的支持度即(药物/药对)出现的频数/所有方的总频数。

3 结果

根据纳入标准,共计收集到有关甘草海藻反药同方配伍的临床文献 374 篇,其中 331 首具有完整的方剂组成和疗效评价,将其纳入挖掘。

3.1 含反药方剂药物组成特点 ①高频药物:取支持度较高的代表性药物(支持度 > 20%),见表 1。

由表 1 可见,在所有海藻甘草同方配伍的复方中,与之配伍支持度最高的药物为昆布,其支持度为 0.546 8, 远高于其他药物。其次分别为当归、柴胡、夏枯草、牡蛎、陈皮、茯

表1 高频药物支持度

药物	支持度	药物	支持度
昆布	0.546 8	茯苓	0.244 7
当归	0.368 6	白芍	0.241 7
柴胡	0.350 5	丹参	0.241 7
夏枯草	0.320 2	半夏	0.232 6
牡蛎	0.296 1	赤芍	0.232 6
陈皮	0.247 7	浙贝母	0.226 6

苓、白芍等。

②高频药对:取支持度较高的代表性药对(支持度 > 30%),见表2。

表2 高频药对支持度

药对	支持度	置信度 1	置信度 2
海藻-甘草	1.000 0	1.000 0	1.000 0
昆布-甘草	0.546 8	0.546 8	1.000 0
昆布-海藻	0.546 8	0.546 8	1.000 0
当归-海藻	0.368 6	0.368 6	1.000 0
当归-甘草	0.368 6	0.368 6	1.000 0
柴胡-甘草	0.350 5	0.350 5	1.000 0
柴胡-海藻	0.350 5	0.350 5	1.000 0
夏枯草-海藻	0.320 2	0.320 2	1.000 0
夏枯草-甘草	0.320 2	0.320 2	1.000 0

由表2可见,海藻-甘草为支持度最高的药对;其次为昆布-甘草,昆布-海藻,当归-海藻,当归-甘草,柴胡-甘草,柴胡-海藻,夏枯草-海藻,夏枯草-甘草等。在“昆布-甘草”药对频繁关联模式中“置信度1”表示甘草出现时昆布一定出现的概率为0.5468,“置信度2”表示昆布出现时海藻一定出现的概率为1.0000。其余药对以此类推。

③频繁关联且相关模式结果:定义最小支持度为0.05,最小相关度为0.01。含海藻甘草反药同方配伍的复方中药对频繁关联且相关结果见表3。

由表3可见:药对频繁关联且相关模式提示了一些支持度虽然不高,但关联性紧密的配伍关系。例如:乳香-没药这两味药中任意一味出现的时候,会使得另一味药也出现的概率为0.8889;车前子-地龙这两味药中任意一味出现的时候,会使得另一味药也出现的概率为0.8478。其余药对以此类推。

④临床剂量:统计了含有海藻甘草反药同方配伍具体剂量的复方246首,见图1。

由图1可见,海藻的用量以10~15g最为多见,占总数的53.25%;其次为20~30g,占总数的27.24%。甘草的用量主要集中在3~9g,以6g居多;超过15g的用量极少见。

⑤针对的主要病症归类 在含有海藻甘草反药配伍的复方中,明确指出所治病症的复方共362首,统计并归类出代表性疾病前10位,见图2。

由图2可见,甲状腺和乳腺疾病是海藻甘草同方配伍治疗的最主要的两大类疾病,分别占疾病总数的18.23%和16.30%,其次依次为结核病、眼病、恶性肿瘤、其他妇科疾病、肝病、痤疮、结石病和前列腺疾病。

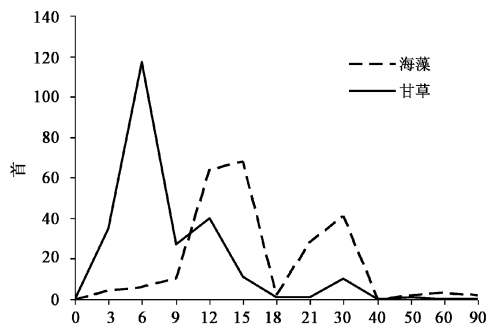


图1 海藻-甘草反药同方配伍剂量

表3 药对频繁关联且相关模式

药对	相关度	药对	相关度
乳香-没药	0.888 9	丹参-乌药	0.7
车前子-地龙	0.847 8	桃仁-红花	0.683 2
知母-黄柏	0.837 8	川芎-独活	0.669 9
海带-独活	0.813 3	丹参-何首乌	0.638 6
穿山甲-海带	0.789 5	穿山甲-青皮	0.610 3
穿山甲-独活	0.717 2	丹参-三七	0.603 8
丹参-山楂	0.7	首乌-黄芪	0.6

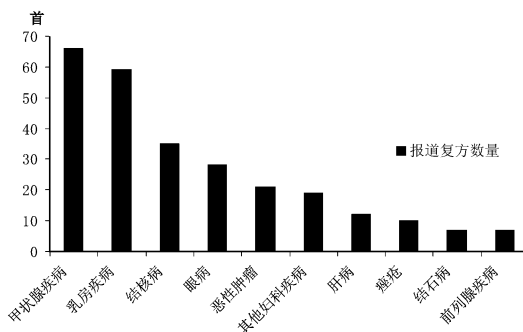


图2 海藻-甘草反药同方配伍治疗的主要疾病

⑥反药剂量与主要病症的对应关系 在上述海藻\甘草同方配伍用于治疗的主要病症中,共统计明确指出海藻、甘草剂量的复方153首,计算海藻、甘草在治疗以上疾病时在复方中的剂量比例,见图3。

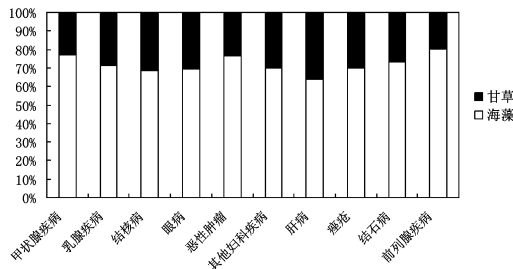


图3 海藻-甘草针对主要疾病的剂量比例

由图3可见,在治疗上述主要疾病时,海藻甘草用药比例在7:3~8:2。治疗乳腺疾病和其他妇科疾病时,海藻甘草之比近于7:3,治疗甲状腺疾病、前列腺疾病、恶性肿瘤时近于8:2。

4 讨论

海藻药性咸寒,归肝、肾二经,功能消痰软坚、利水消肿,主治癭瘤瘰疬、痰饮水肿。甘草性味甘平,具有补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛、清热解毒、调和诸药的功效。在中药的复方配伍中,有些药物应避免合用,如“十八反”。相反是指两种药合用能产生毒性反应或降低药效的作用,《神农本草经集注》记载有甘草反甘遂、大戟、芫花、海藻。明代李时珍《本草纲目》^[7]认为:“甘草与藻、戟、遂芫四物相反。”但同时又说:“按东垣李氏治瘟疫马刀,散肿溃坚汤,海藻、甘草两用之,盖以坚积之病,非平和药物所能取捷,必令反夺其成功也。”另外还有一些含有海藻与甘草配伍的中成药,如内消痰疲丸、通气散坚丸等。所以,海藻甘草同用虽然属于中药配伍禁忌,但历代医家持有不同的观点,十八反存在同方配伍现象,古今临床均有应用^[8-9]。在海藻甘草反药同方配伍的 374 篇临床文献中,1949-1979 年共 47 方,1979-2009 年共 327 方。可见海藻甘草反药同用的情况自建国以来依然存在,且从未中断;改革开放后随着中医学术的不断发展,信息交流的日益便捷,关于此方面的报道也越来越多,越来越详细。海藻甘草虽然属于配伍禁忌,但是临床辨证同用尚可发挥其独特功效。

通过分析高频药物的挖掘结果发现,含海藻甘草反药的复方中除海藻、甘草外使用频率较高的药物还有昆布、当归、柴胡、夏枯草、牡蛎、陈皮等。这些药物的功效集中体现为活血理气、清热化痰等,与海藻甘草配伍共助软坚散结之力。高频药对为昆布-甘草,昆布-海藻,当归-海藻,当归-甘草,柴胡-甘草,柴胡-海藻,夏枯草-海藻,夏枯草-甘草。昆布、海藻消痰软坚、利水消肿,两者相须而用,消散痰饮水肿。甘草甘平,功能补中缓急,化痰、解毒,与昆布配伍,以增化痰软坚之功。当归辛行温通,为活血行瘀之要药,海藻消痰软坚,二者配伍可治血瘀痰凝之结节。柴胡苦辛,能疏肝理气止痛,配伍海藻以行气解郁散结。夏枯草味苦性寒,擅于清热泻火,散结消肿,与海藻同用促其散结,同时配伍甘草清热,可治火热上炎之痰凝结节。这些药组在复方中的运用体现了活血理气,清热散瘀的作用^[10]。同时,表 2 还显示了在支持度基础上,含海藻甘草反药复方中一种药物使用时另一种药物使用的机率。从海藻-昆布药对中我们可以发现,昆布出现时,海藻出现的概率为 1,也就是说昆布出现时海藻一定出现,这说明了昆布与海藻相须使用的频繁性。同理也可以解释其余药对出现的这样的情况,印证了高频药物与高频药对的一致性。表 3 中频繁关联且相关模式表示的是在含海藻甘草的复方中两个药物一定在一起使用的概率。我们发现一些置信度不高但相关度高的药对,如乳香-没药一起使用的概率达到 0.888 9,车前子-地龙一起使用的概率达到 0.847 8,知母-黄柏一起使用的机率达到 0.837 8,说明这些药物在含海藻甘草的复方中出现的频率不一定都很显著,但是有着密切的配伍关系。乳香、没药可以活血行气止痛,车前子、地龙清热利尿渗湿,知母、黄柏清热泻火解毒,它们在治疗海藻甘草反药配伍针对的主要疾病时起到了各自独特的作用。

经过统计分析海藻甘草反药的剂量后发现,88.62% 的复方中海藻用量大于甘草,9.76% 的复方中二者等量运用,仅有 1.63% 的复方中甘草用量大于海藻。说明临床运用海藻甘草反药进行同方配伍时,甘草用量小于海藻。《中国药典》(2010 年版)规定,甘草用量为 2~10 g,海藻用量为 6~12 g。甘草又常常作为使药,发回调和药性的作用。这些可能都是甘草用量小于海藻的原因。

7 结论

本文对近 60 年来有关海藻甘草反药同方配伍的临床报道进行了分析,发现海藻甘草反药同用的情况在临床中确实存在,辨证同用尚可发挥其独特功效,并得出以下结论。

海藻甘草同方配伍的复方中除海藻、甘草外,核心药物还有昆布、当归、柴胡、夏枯草、牡蛎、陈皮等;核心药对为昆布-甘草,昆布-海藻,当归-海藻,当归-甘草,柴胡-甘草,柴胡-海藻,夏枯草-海藻,夏枯草-甘草等,这些药物的共同特点是散结化痰、活血化痰、清热化痰。置信度高的药对为昆布-甘草,昆布-海藻,当归-海藻,当归-甘草。配伍关系密切的药对为乳香-没药、知母-黄柏、车前子-地龙。它们虽然在海藻甘草同方配伍的复方中出现的频率不一定很高,但是有着密切的配伍关系,在治疗海藻甘草反药配伍针对的主要疾病时起到活血行气、清热利湿、泻火解毒的作用。

含反药的复方中甘草用量小于海藻,海藻以 10~15 g 最多见,甘草集中在 6 g 左右,两者比例在 7:3~8:2。

海藻甘草反药配伍的复方在临床上治疗的疾病集中在腺体疾病和内分泌紊乱方面,甲状腺和乳腺疾病是其治疗的最主要的两大类疾病。

[参考文献]

- [1] 孙星衍,孙冯翼. 神农本草经[M]. 济南:山东科学技术出版社,2012:12.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2010:277,80.
- [3] 《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科技出版社,1999:8.
- [4] 陆再英. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2009:402,446,712,722.
- [5] 吴在德. 外科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2009:425,561,598.
- [6] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2009:42.
- [7] 李时珍. 本草纲目[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:156.
- [8] 唐于平,吴起成,丁安伟,等. 对中药“十八反”、“十九畏”的现代认识[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,16(5):79.
- [9] 范欣生,尚尔鑫,陶静,等. “十八反”同方配伍探讨[J]. 中医杂志,2011,52(12):991.
- [10] 李文林,范欣生,段金庵,等. 中药十八反的现代临床应用数据分析与思考[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(5):232.

[责任编辑 邹晓翠]