

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.06.031

## 某中医院附子配伍规律化学计量学分析

秦冬,王璠,狄永良<sup>△</sup>

(江苏省溧阳市中医医院,江苏 常州 213300)

**摘要:**目的 为临床安全、有效应用附子提供参考。方法 从某院处方系统中提取2020年1月至6月含附子的内服处方(不含酒药及膏方),对药物名称、分类、性味归经等进行规范。统计处方中附子超剂量及其高频配伍情况,并对高频配伍中药进行聚类分析和主成分分析。结果 该院附子超剂量处方率为6.99%;附子配伍中药共209味,累计频次3328次;与附子配伍≥30次的有28味,累计频次1889次;配伍频次较高的有黄芪(136次)、白术(126次)、甘草(121次)、茯苓(106次)、白芍(105次)等,功效以补虚药(32.14%)、解表药(17.86%)为主,药性以温性(60.71%)为主,药味以甘味(32.61%)、辛味(30.43%)为主,归经以脾经(22.67%)、肝经(17.33%)为主;聚类分析及主成分分析中,高频药物均可聚为3类。结论 该院附子使用基本合理。附子为毒性中药,使用时应严谨辨证,合理配伍,准确煎煮,最大限度地减少其不良反应,保证用药安全有效。

**关键词:**附子;中药配伍;功效;性味归经;聚类分析;主成分分析

中图分类号:R932;R288

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)06-0117-04

### Chemometric Analysis of Compatibility Rule of Aconiti Lateralis Radix Praeparata in a TCM Hospital

QIN Dong, WANG Fan, DI Yongliang

(Liyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changzhou, Jiangsu, China 213300)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the safety and effectiveness of the clinical application of Aconiti Lateralis Radix

第一作者:秦冬,男,硕士,中药师,研究方向为中药调剂及临床应用,(电子信箱)13585409086@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:狄永良,男,大学本科,主任中药师,研究方向为药学管理和临床应用,(电子信箱)diy18580@163.com。

药,严格按适应证选药,避免滥用,根据肝功能指标的改变,选择降酶或退黄作用确切的药物。滥用保肝药不仅会增加肝脏的负担,还会进一步加重肝功能损害。

#### 参考文献

- [1] 谢正德,张蕊,俞慧. 儿童主要非肿瘤性EB病毒感染相关疾病的诊断和治疗原则建议[J]. 中华儿科杂志, 2016,54(8):563-568.
- [2] USAMI O, SAITOH H, ASHINO Y, et al. Acyclovir reduces the duration of fever in patients with infectious mononucleosis-like illness[J]. Tohoku J Exp Med, 2013,229(2):137-142.
- [3] DUMOULIN A, EYERM. Common causes of infectious mononucleosis[J]. Rev Med Suisse, 2018,14(622):1799-1802.
- [4] CHAN CW, CHIANG AKS, CHAN KH, et al. Epstein-barr virus-associated infectious mononucleosis in chinese children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2003,22(11):974-978.
- [5] TAN ZH, PHUA KB, ONG C, et al. Prolonged hepatitis and jaundice: A rare complication of paediatric epstein-barr virus infection[J]. Singapore Med J, 2015,56(7):e112-e115.
- [6] KOFTERIDIS DP, KOULENTAKI M, VALACHIS A, et al. Epstein Barr virus hepatitis[J]. Eur J Intern Med, 2011,22(1):73-76.
- [7] 中华医学会. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020,19(10):868-875.
- [8] CHALASANI N, BONKOVSKY HL, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced

liver injury: The DILIN Prospective Study[J]. Gastroenterology, 2015,148(7):1340-1352.

- [9] FOONG S, PENDLE S, KWOK R, et al. Acute Epstein-Barr virus hepatitis superimposed on drug induced liver injury causing severe hepatic dysfunction[J]. Pathology, 2019,51(1):104-106.
- [10] CHALASANI NP, HAYASHI PH, BONKOVSKY HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2014,109(7):950-966.
- [11] HASSAN A, FONTANA RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2019,39(1):31-41.
- [12] KWO PY, COHEN SM, LIM JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries[J]. Am J Gastroenterol, 2017,112(1):18-35.
- [13] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015,31(11):1752-1769.
- [14] DE PAOR M, O'BRIEN K, FAHEY T, et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016,12(12):CD011487.
- [15] 廖影金,严建华. 阿昔洛韦治疗小儿传染性单核细胞增多症的临床价值分析[J]. 中国医药科学, 2019,9(10):70-72.
- [16] 孙丽娜,张欣欣. 抗病毒药物的肝毒性[J]. 肝脏, 2012,17(5):350-353.

(收稿日期:2021-06-10;修回日期:2021-09-15)

**Praeparata. Methods** The oral prescriptions containing Aconiti Lateralis Radix Praeparata from January to June 2020 (excluding alcohol drugs and ointment prescriptions) were extracted from the prescription system of hospital, and the drug's name, categories, nature, flavor and meridian were standardized. The over-dose and high-frequency compatibility of Aconiti Lateralis Radix Praeparata in the prescription were counted, and the Chinese medicinal herbs with high-frequency compatibility were analyzed by cluster analysis and principal component analysis. **Results** The over-dose prescription rate of Aconiti Lateralis Radix Praeparata in the hospital was 6.99%. There were 209 kinds of Chinese medicinal herbs that were compatible with Aconiti Lateralis Radix Praeparata, with a cumulative frequency of 3 328 times. There were 28 kinds of Chinese medicinal herbs that were compatible with Aconiti Lateralis Radix Praeparata at least 30 times, with a cumulative frequency of 1 889 times. Those Chinese medicinal herbs with high compatibility frequency were Astragali Radix (136 times), Atractylodis Macrocephalae Rhizoma (126 times), Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (121 times), Poria (106 times), Paoniae Radix Alba (105 times). The Chinese medicinal herbs were mainly tonic herbs (32.14%) and relieving surface herbs (17.86%) according to their efficacy, and they were mainly warm nature (60.71%), sweet flavor (32.61%) and pungent flavor (30.43%), spleen meridians (22.67%) and liver meridians (17.33%). In cluster analysis and principal component analysis, high-frequency herbs can be grouped into three categories. **Conclusion** The use of Aconiti Lateralis Radix Praeparata in this hospital is reasonable. Aconiti Lateralis Radix Praeparata is a toxic Chinese medicinal herb, it should be used through strictly syndrome differentiation, reasonable compatibility, accurate decoction to minimize its adverse drug reactions and ensure the safety to effectiveness of the medication.

**Key words:** Aconiti Lateralis Radix Praeparata; compatibility of Chinese medicinal herbs; efficacy; nature, flavor and meridian; cluster analysis; principal component analysis

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 子根的加工品,有回阳救逆、温肾助阳、祛寒止痛功效<sup>[1]</sup>。但其属辛、甘、大热类药物,且有毒性,使用不当会引起严重不良反应,甚至危及生命。2020年版《中国药典(一部)》规定附子临床用量为3~15 g,但实际使用中一直存在大剂量及长期使用的现象。由于附子药效与毒性共存,安全、合理使用尤为重要<sup>[2-3]</sup>。附子成分含量及质量的研究常采用聚类分析、主成分分析等化学计量方法<sup>[4-5]</sup>。本研究中对我院门诊处方附子的剂量、配伍等情况进行化学计量分析,为临床安全、有效地应用提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

从我院处方系统中提取2020年1月至6月含附子的内服处方,去除酒药及膏方。参照2020年版《中国药典(一部)》和《中药学》对药材名称、分类、性味归经等进行规范和统一。如一味中药有多个性味归经,则分别统计入内。采用Excel软件录入附子处方中与其配伍的药材及其频次、功效、性味归经等基本信息。采用SPSS 19.0统计学软件分析。采用聚类分析法及主成分分析法进行化学计量分析,其中聚类分析测量距离采用欧氏距离平方法,标准化选择“Z得分”;主成分分析采用因子分析法,并构建散点图。

## 2 结果

### 2.1 处方中附子含量及其配伍用药分析

共筛选出含附子的处方458张,其中426张(93.01%)中附子用量符合2020年版《中国药典(一部)》

规定,其余32张(6.99%)中附子用量超标。含附子处方涉及科室较多,主要为骨科、脾胃病科、肛肠科、耳鼻喉科等,随机抽取其中200张处方,将其中使用的中药全部录入,共得209味,累计频次为3 328次,其中频次≥30次的共28味,累计频次为1 889次。详见表1。可见,处方中与附子配伍使用频数较高的中药分别为黄芪、白术、甘草、茯苓、白芍等,其中补虚药(9味,32.14%)和解表药(5味,17.86%)较多。药性以温性(17味,60.71%)为主,药味以甘味(15味,32.61%)和辛味(14味,30.43%)为主,归经以脾经(17味,22.67%)和肝经(13味,17.33%)为主。

### 2.2 高频药物聚类分析

28种高频药物可聚为3类:白术、黄芪、甘草、党参、茯苓、当归、白芍聚为一类,此类药物为补益及利水渗湿药;山茱萸、海螵蛸、砂仁、黄精、菟丝子、牛膝、防风、柴胡、川芎、细辛、麻黄、延胡索聚为一类,此类药物多为解表、收涩、活血药;神曲、山楂、泽泻、厚朴、陈皮、熟地黄、桂枝、干姜、丹参聚为一类,此类药物功效较多,以消食、理气、活血为主。详见图1。

### 2.3 主成分分析

由分析可知,第一、第二主成分的贡献率分别为67.279%和16.315%,累计83.594%。取第一、第二主成分构建二维散点图,可将高频药物分为3类:白术、黄芪、甘草、党参、茯苓、黄精、白芍为一类,其中除利水渗湿药茯苓外,其余均为补益药;山茱萸、海螵蛸、柴胡、牛膝、熟地黄、防风、菟丝子、丹参、川芎、细辛、麻黄为

表1 200张处方中附子配伍情况分布

Tab.2 Distribution of compatibility of Aconiti Lateralis Radix  
Praeparata in 200 prescriptions

| 药物  | 频次  | 功效   | 味     | 性 | 归经        |
|-----|-----|------|-------|---|-----------|
| 黄芪  | 136 | 补虚   | 甘     | 温 | 肺、脾       |
| 白术  | 126 | 补虚   | 苦、甘   | 温 | 脾、胃       |
| 甘草  | 121 | 补虚   | 甘     | 平 | 心、肺、脾、胃   |
| 茯苓  | 106 | 利水渗湿 | 甘、淡   | 平 | 肾、心、脾     |
| 白芍  | 105 | 补虚   | 苦、酸   | 寒 | 肝、脾       |
| 当归  | 97  | 补虚   | 辛、甘   | 温 | 心、肝、脾     |
| 党参  | 96  | 补虚   | 甘     | 平 | 肺、脾       |
| 陈皮  | 84  | 理气   | 辛、苦   | 温 | 脾、肺       |
| 桂枝  | 81  | 解表   | 辛、甘   | 温 | 心、肺、膀胱    |
| 熟地黄 | 76  | 补虚   | 甘     | 温 | 肾、肝       |
| 丹参  | 73  | 活血化瘀 | 苦     | 寒 | 心、心包、肝    |
| 厚朴  | 69  | 化湿   | 辛、苦   | 温 | 肺、脾、胃、大肠  |
| 山楂  | 66  | 消食   | 甘、酸   | 温 | 肝、脾、胃     |
| 神曲  | 63  | 消食   | 辛、甘   | 温 | 脾、胃       |
| 干姜  | 62  | 温里   | 辛     | 热 | 肾、心、肺、脾、胃 |
| 防风  | 59  | 解表   | 辛、甘   | 温 | 肝、脾、膀胱    |
| 海螵蛸 | 49  | 收涩   | 咸、涩   | 温 | 肝、肾       |
| 川芎  | 43  | 活血化瘀 | 辛     | 温 | 肝、胆、心包    |
| 砂仁  | 42  | 化湿   | 辛     | 温 | 肾、脾、胃     |
| 菟丝子 | 40  | 补虚   | 辛、甘   | 平 | 肾、肝、脾     |
| 牛膝  | 39  | 活血化瘀 | 苦、甘、酸 | 平 | 肾、肝       |
| 山茱萸 | 39  | 收涩   | 酸、涩   | 温 | 肾、肝       |
| 黄精  | 39  | 补虚   | 甘     | 平 | 肾、肺、脾     |
| 泽泻  | 38  | 利水渗湿 | 甘     | 寒 | 肾、膀胱      |
| 柴胡  | 38  | 解表   | 辛、苦   | 寒 | 肝、胆       |
| 炙麻黄 | 37  | 解表   | 辛、苦   | 温 | 肺、膀胱      |
| 延胡索 | 35  | 活血化瘀 | 辛、苦   | 温 | 心、肝、脾     |
| 细辛  | 30  | 解表   | 辛     | 温 | 肾、心、肺     |

一类,主要包括解表、收涩、活血药;神曲、山楂、当归、干姜、厚朴、桂枝、陈皮、泽泻、砂仁、延胡索为一类,该类功效多元,主要为消食、活血、理气、化湿。以上结果与聚类分析结果基本一致。详见图2。

3 讨论

3.1 功效多元,药性峻烈

《神农本草经》记载:“附子,味辛,温,有大毒。主风寒咳逆邪气,温中,金创,破癥坚积聚,血瘕,寒湿,踠蹇,拘挛,痼痛,不能行步。”附子也被称为“回阳救逆第一品”,火神派医家祝味菊更是称附子为“百药之长”<sup>[6]</sup>。可见,附子功效多元,既有温里位元阳之功,又有除表位风寒湿之效,表里兼行。

附子大热,药性峻猛,但临床仍不乏超剂量、长期使用现象,我院也不例外,但未发现中毒或明显不良

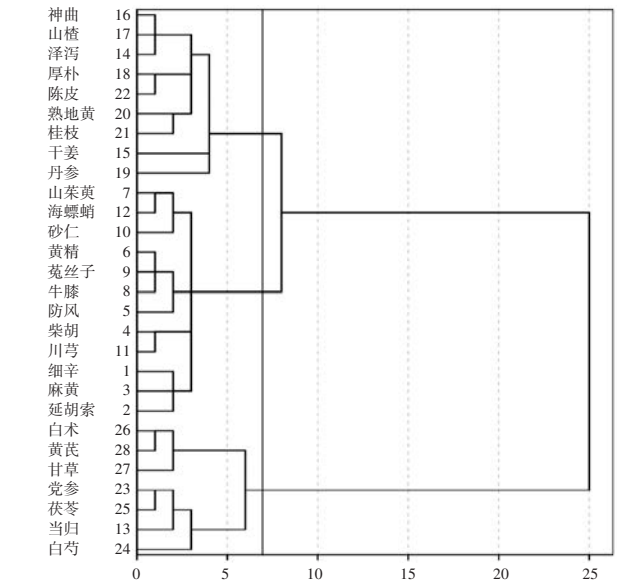


图1 高频药物聚类分析

Fig.1 Cluster analysis of high-frequency herbs

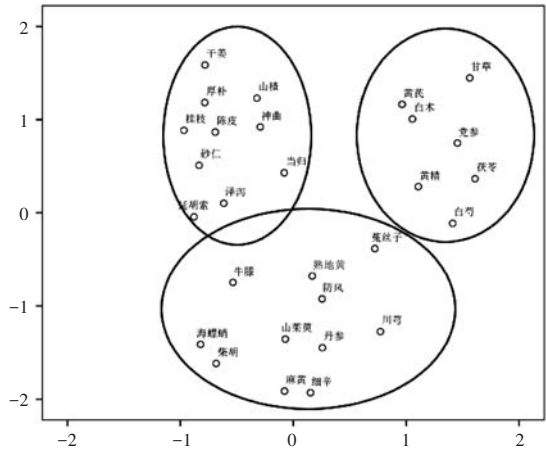


图2 高频药物主成分分析二维散点图

Fig.2 2D scatterplots of principal component analysis of high-frequency herbs

反应,且临床疗效较好。究其原因,可能是通过药物的合理配伍,制约了药物之间的偏性,促使附子发挥了最大药效。

3.2 配伍增效

我院多以附子与补虚药配伍,原因为附子多用于痹症,其病机在于“不通则痛”,根本原因为正气不足,配伍补益药可达到补正、固本的功效;加之,附子味辛、性热,起效迅速,加用甘缓益气之品如黄芪、党参、甘草等,可增强附子的药力,延长药效,体现“助阳须先益气”之义。

附子与解表药配伍比例仅次于补虚药。解表

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办



药多为辛温之品,辛者能行,能散,在外可散外邪,在内能行壅滞之气血,温者可祛寒。如与麻黄、防风、细辛、桂枝等辛温发汗之品配伍,可外散内温。正如《医学正传》所言:“附子能引麻黄、防风、杏仁辈发表开腠理,以驱散其在表之风寒。”

此外,干姜也是附子配伍的核心药物,有回阳救逆功效。中医古籍记载道“有姜无附,难收斩将搴旗之功。有附无姜,难取坚壁不动之效。”充分印证了“附子无干姜不热”存在的客观性。药理学研究显示,干姜能增强附子的强心、升压、清除氧自由基及抑制心肌脂质过氧化的作用<sup>[7-8]</sup>。

另外,从我院附子组方还可看出,其蕴含了麻黄附子甘草汤、麻黄附子细辛汤、四逆汤、四物附子汤、真武汤等经典方剂,体现了回阳救逆、益气固脱、温中散寒、健脾益气、除湿祛风等思想,与历代医家对附子效用的认识一致。

### 3.3 配伍解毒

附子也是“双刃剑”,其主要活性成分乌头类生物碱也是其毒性所在<sup>[9]</sup>。临床常用配伍减毒的方式降低中药的毒性,通过药物间的相互作用,去性存用<sup>[10]</sup>。

甘草味甘能缓,以制附子之辛燥。早在《神农本草经》中就有甘草解毒的详细记载,《景岳全书》云“附子之性急,得甘草而后缓;附子之性毒,得甘草而后解。”现代药理学研究证实了甘草降低附子毒性的作用及其机制<sup>[11-13]</sup>。我院甘草与附子配伍率超过60%。

《本草求原》曰:防风“解乌头、芫花、野菌诸毒”。《本草经集注》《神农本草经》等本草文献均记载了“防风杀附子毒;附子畏防风”。孟文煥<sup>[14]</sup>认为,防风解附子毒的机制可能在于防风能发汗走表、通行周身,附子内行迅速,中毒后最易麻痹心脏,防风煎水频饮能分散附子药性,从汗孔及小便中排出。同时,附子配伍防风可减毒,且减毒作用与药物的配伍比例有关<sup>[15]</sup>。我院医师也常运用防风配伍附子来降低附子的毒性。有研究表明,干姜、甘草、白芍、黄芪、麻黄、生地、防风等药物可减轻或缓解附子的毒性作用<sup>[16-18]</sup>。我院医师能灵活运用上述药物,加强了临床使用附子的安全性。

### 3.4 小结

我院附子配伍基本合理。对附子的高频配伍药物进行聚类分析及主成分分析发现,其可分为3类:一类为补益药,如茯苓;一类为解表、收涩、活血药;还有一类功效多元,以消食药、活血药、理气药、化湿药为主。

附子为毒性中药,使用时应严谨辨证,合理配伍,准确煎煮,最大限度地减少其不良反应,保证用药的安全、有效。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 191-193.
- [2] 薛兆坤, 沈海滨. 大剂量附子临床使用安全性分析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(16): 96-98.
- [3] 邵庆, 王嵩, 曹禹, 等. 医院2016年门诊处方附子应用情况分析[J]. 中国药业, 2017, 26(24): 61-63.
- [4] 杨正明, 威则日沙, 李学学, 等. 基于多元统计分析的川产道地药材江油附子和川乌中6种生物碱含量比较研究[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1461-1471.
- [5] 王晓雅, 熊亮, 蒙春旺, 等. 基于指纹图谱和化学计量法评价不同产地黑顺片的质量[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(3): 353-358.
- [6] 高振华. 祝位菊应用附子药对的经验[J]. 中医文献杂志, 2015, 33(4): 45-47.
- [7] 韩新民, 丁建弥, 杨藻震, 等. 基于网络药理学探讨干姜附子汤抗心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中南药学, 2021, 19(1): 30-38.
- [8] 文建霞, 王建, 张璐, 等. 附子配伍干姜治疗心力衰竭的药理作用及机制研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10): 1167-1170.
- [9] 赵欢, 杨巧芳, 李梦茜. 附子毒性研究进展[J]. 河北中医, 2017, 39(5): 774-777.
- [10] 吴笛, 云雪林, 李可. 方剂配伍新模式浅议[J]. 中国药业, 2017, 26(19): 90-92.
- [11] 姜雪, 孙森凤, 王悦, 等. 甘草药理作用研究进展[J]. 化工时刊, 2017, 31(7): 25-28.
- [12] 史梦召, 马小宁, 杨宏超, 等. 基于荧光光谱探讨“附子性毒, 得甘草后解”的机制[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(2): 36-38.
- [13] 李晗, 张广平, 杨依靠, 等. 基于药物代谢酶CYP3A4的乌头碱配伍人参皂苷、甘草苷的减毒机制研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(2): 199-205.
- [14] 孟文煥. 附子不能与防风同用释疑[J]. 四川中医, 1990, 8(2): 7.
- [15] 张广平, 解素花, 朱晓光, 等. 附子相杀、相畏配伍减毒实验研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(15): 2215-2218.
- [16] 王律韵, 杨洁红, 张宇燕, 等. 附子与甘草配伍减毒增效的物质基础初探[J]. 中国中医急症, 2011, 20(2): 248.
- [17] 季苗苗, 蒋且英, 梁新丽, 等. 不同培养基条件下黄芪和附子及其配伍对Caco-2细胞毒性的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 261-264.
- [18] 乔燕. 麻黄附子甘草汤同时煎煮的减毒效果观察[J]. 北方药学, 2020, 17(9): 91-92.

(收稿日期: 2021-05-25; 修回日期: 2021-09-27)