

基于数据挖掘探究五部新安医著 吐血用药规律研究^{*}

牛亚男¹ 李雪苓^{1**} 韦翠萍² 洪峰¹ 武松¹

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012; 2. 天津中医药大学, 天津 301617)

摘要:目的 通过挖掘五部新安医著治疗吐血的处方用药, 探讨吐血辨证用药规律特点, 以期为临床吐血的辨证论治提供组方依据和思路。方法 通过搜集《临证指南医案》《种福堂公选良方》《孙文垣医案》《赤水玄珠》《不居集》中治疗或记载吐血的中药处方, 采用数据挖掘技术统计分析其用药规律。结果 本研究共收集方剂 112 首, 涉及中药 160 味。药物出现频次 ≥ 20 的有 13 味, 甘草、人参、白芍、生地、茯苓、熟地等。药物分类以补虚药、理气药、清热药、活血化瘀药为主。聚类分析结果核心组合为 A1: 甘草、茯苓、丹皮、生地、人参、白芍; A2: 熟地、麦冬、当归; A3: 降香、陈皮; A4: 白术、大枣; A5: 桃仁。结论 吐血病机以气虚不摄, 血溢脉外; 火热熏灼, 迫血妄行为主, 治疗从补益气血, 清火泄热, 化瘀止血立法, 在用药配伍上多遵循寒温并用, 补中有行的原则。

关键词: 吐血; 用药规律; 新安医著; 数据挖掘

中图分类号: R255.7

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2023)02-0090-05

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.02.014

吐血, 是指胃络损伤, 血液外溢, 从口中呕吐而出的病症, 亦称为呕血, 是临床上常见的危急重症之一^[1]。现代医学认为吐血常见于上消化道疾病, 其中以消化性溃疡出血、胃底静脉曲张及急性胃黏膜损伤最多见^[2]。新安医学发源于新安江的古徽州一带, 是中医药界对这一特色鲜明的传统医学流派源远的学术历史和丰富的文献资源的总称, 是中医学宝库的重要组成部分^[3]。新安医家治疗吐血历史悠久, 疗效显著, 其中叶天士、孙文垣、吴澄对完善吐血的理法方药起关键作用。叶天士素有“大江南北, 言医者, 辄以桂为宗, 百余年来, 私淑者众”之称^[4]。其著作《临证指南医案》和《种福堂公选良方》中关于吐血的医案简洁明了, 思路清晰, 有极高的研究价值; 孙文垣是新安医学与明代温补学派的代表人物, 其《孙文垣医案》和《赤水玄珠》是明代最为详细的临床医案^[5], 病案中详细记载患者的脉证方药; 清代新安医家吴澄, 总结前人经验, 著《不居集》一书, 立八法为扼要, 详论血证全书, 进一步拓展吐血理论。基于

此, 课题组对叶天士的《临证指南医案》《种福堂公选良方》, 孙文垣的《孙文垣医案》《赤水玄珠》以及吴澄的《不居集》中有关吐血的处方运用数据挖掘技术进行统计分析, 总结五部新安医著治疗吐血的用药规律及配伍原则, 以求为现代临床诊疗吐血拓展思路。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准 ①从五部新安医著中整理出明确记载治疗吐血或呕血的方剂, 有完整的用药处方; ②只取首诊的处方用药。

1.2 资料来源及数据规范化处理 数据来源 在《临证指南医案》^[6]《种福堂公选良方》^[7]《孙文垣医案》^[8]《赤水玄珠》^[8]《不居集》^[9]中以“吐血”“呕血”为关键词进行检索, 共收集主治明确, 药物完整的方剂 112 首。

1.3 数据分析

1.3.1 数据统计 用 Microsoft Excel 2010 进行数据统计并建立数据库, 对所得数据进行整理归纳。参考 2020 版《中华人民共和国药典》^[10] 和人民卫

* 基金项目: 2020 安徽中医药大学国家级创新创业项目 (202006180288); 2020 安徽中医药大学国家级创新创业项目 (202006180287)

** 通讯作者: 李雪苓, 教授, 主任医师。E-mail: 1663946283@qq.com

生出版社《中药学》^[11]第三版对药名进行名词规范,保证中药名称的统一,如“薏仁”统称为“薏苡仁”“枣仁”统称为“酸枣仁”等,防止异名同药;将《中药书》及《中华人民共和国药典》没有录入的“童子尿”“金箔”“豆皮”等删除。

1.3.2 聚类分析 聚类分析用 SPSS 22.0 进行聚类分析。并对频次≥20 的药物采用系统聚类法,从而找出五部医著中治疗吐血的常用药物组合。

2 结果

2.1 高频药物统计 把频次≥20 的药物列为高频药物并对其进行统计,结果显示,高频药物有甘草、人参、生地、白芍、茯苓等。其中甘草的使用最多,结果见表 1。

2.2 药物性味归经分类分析 纳入合格处方 112 首,药物 160 味。对其药物的四性、五味、归经、分类进行统计,在四气的分析中,使用频次最高的是平性,温性,微寒。见表 2。

表 1 吐血用药频次统计

| 药物名称 | 频次 | 频率(%) | 药物名称 | 频次 | 频率(%) |
|------|----|-------|------|----|-------|
| 甘草 | 95 | 7.1 | 黄芪 | 31 | 2.3 |
| 人参 | 58 | 4.3 | 白术 | 26 | 1.9 |
| 生地 | 57 | 4.3 | 陈皮 | 24 | 1.8 |
| 白芍 | 45 | 3.4 | 降香 | 24 | 1.8 |
| 茯苓 | 42 | 3.1 | 大枣 | 23 | 1.7 |
| 麦冬 | 39 | 2.9 | 桃仁 | 23 | 1.7 |
| 熟地 | 38 | 2.8 | 丹皮 | 22 | 1.6 |
| 当归 | 33 | 2.5 | | | |

在五味的分析中甘,苦,辛使用最多,尤以甘味最为多见,体现其医家治疗吐血时注意以甘味药补气养血滋阴。结果见表 3。

表 5 吐血用药分类频次统计

| 药物分类 | 频次 | 频率(%) | 药物分类 | 频次 | 频率(%) |
|-------|-----|-------|---------|----|-------|
| 补虚药 | 521 | 38.9 | 温里药 | 33 | 2.8 |
| 清热药 | 184 | 13.8 | 化痰药 | 30 | 2.5 |
| 利水渗湿药 | 107 | 8.0 | 泻下药 | 17 | 2.2 |
| 止血药 | 93 | 7.0 | 化湿药 | 10 | 0.7 |
| 活血化瘀药 | 80 | 6.0 | 消食药 | 9 | 0.7 |
| 理气药 | 61 | 4.6 | 开窍药 | 6 | 0.4 |
| 解表药 | 55 | 4.1 | 平肝熄风药 | 6 | 0.4 |
| 收涩药 | 42 | 3.1 | 祛风湿药 | 4 | 0.3 |
| 止咳平喘药 | 41 | 3.1 | 拔毒化腐生肌药 | 1 | 0.1 |
| 安神药 | 38 | 3.1 | | | |

表 2 吐血药物四性频次统计

| 四性 | 频次 | 频率(%) | 四性 | 频次 | 频率(%) |
|----|-----|-------|----|----|-------|
| 平 | 344 | 25.7 | 凉 | 32 | 2.4 |
| 温 | 292 | 21.8 | 大热 | 16 | 1.2 |
| 微寒 | 223 | 16.7 | 热 | 14 | 1.0 |
| 寒 | 219 | 16.4 | 大寒 | 7 | 0.5 |
| 微温 | 191 | 14.3 | | | |

表 3 吐血药物五味频次统计

| 五味 | 频次 | 频率(%) | 五味 | 频次 | 频率(%) |
|----|-----|-------|----|-----|-------|
| 甘 | 861 | 40.6 | 酸 | 106 | 5.0 |
| 苦 | 496 | 23.4 | 淡 | 86 | 4.1 |
| 辛 | 346 | 16.3 | 涩 | 60 | 2.8 |
| 微苦 | 132 | 6.2 | 咸 | 33 | 1.6 |

归经分析结果表明,160 味中药共涉及 12 种归经,总频数为 3726 次,前 3 类归经分别为脾经、心经和肺经。提示这 3 条经脉相关联的脏腑与吐血的发病和治疗起重要的作用。结果见表 4。

表 4 吐血药物归经频次统计

| 归经 | 频次 | 频率(%) | 归经 | 频次 | 频率(%) |
|----|-----|-------|----|-----|-------|
| 脾 | 701 | 18.8 | 大肠 | 145 | 3.9 |
| 心 | 632 | 17.0 | 胆 | 68 | 1.8 |
| 肺 | 627 | 16.8 | 膀胱 | 42 | 1.1 |
| 肝 | 496 | 13.3 | 小肠 | 41 | 1.1 |
| 胃 | 488 | 13.1 | 心包 | 40 | 1.1 |
| 肾 | 426 | 11.4 | 三焦 | 20 | 0.5 |

在药物的分类分析上,补虚药,清热药,利水渗湿药使用,结果见表 5。其中补虚药的使用率最高,提示补虚药在吐血的治疗中发挥重要作用。

2.3 聚类分析 对前 15 味高频药物进行聚类分析,采用绝对值距离法,距离类型设置为 5,得到聚类树状图(图 1)和 5 个聚类组,聚类分析结果见表 6。其核心组合分别为 A1:甘草、茯苓、丹皮、生地、人参、白芍、黄芪;A2:熟地、麦冬、当归;A3:降香、陈皮;A4:白术、大枣;A5:桃仁。见表 6。

表 6 吐血高频药物聚类分析

| 序号 | 核心药物组合 |
|----|----------------------|
| 1 | 甘草、茯苓、丹皮、生地、人参、白芍、黄芪 |
| 2 | 熟地、麦冬、当归 |
| 3 | 降香、陈皮 |
| 4 | 白术、大枣 |
| 5 | 桃仁 |

3 讨论

3.1 归经和药物分类分析表明气和火是吐血的两大病机 《灵枢·百病始生》载:“阳络伤则血外溢,血外溢则衄血;阴络伤则血内溢,血内溢则后血。”简单的阐述了血证的病机,后世医家根据此病机不断进行总结与发挥,对血证的证治机理多有更新的阐述^[12]。从归经和药物分类可知这三位医家多从气和火两方面治疗吐血。

3.1.1 气虚不摄,血溢脉外 补益药具有补益气血阴阳的功效,药物归经频率显示心经、脾经、肺经频次最高。脾主统血,脾气不足则血不摄,血不摄则血溢脉外,随气上逆,经口涌出,而成吐血。心主血脉,肺主气,心肺气虚则气推动无力,血液瘀滞胃肠,郁而化热灼伤胃络,脉络损伤而致吐血。由表 4、5 可以看出,心脾肺气虚是吐血的主要病机之一。针对由气虚不摄所致吐血,三位医家使用大量补虚药,现代药理学表明补虚药可使气血旺盛而气行有力,推行血液周流顺畅,且能改善患者的体质,鼓舞人体正气^[13]。因气虚常并发瘀血,故活血化瘀药的使用也必不可少。

3.1.2 火热熏灼,迫血妄行 清热药可分为清实热药和清虚热药。药物归经其次是肝经、胃经、肾经。胃热壅盛,热伤脉络;肝火旺盛横逆犯胃,灼伤胃络,血溢肠胃;阴虚火旺,虚火上炎迫血妄行;由此可见火热熏灼是导致吐血的另一主要病机,

因而在治疗这类患者时以清热药为主,血主持营气不宜耗损,耗损则会出现各种血证。而耗损多由于气,脏气上逆,血随气乱而错经妄行。正如《内经·厥论》所言:“阳明厥逆,喘咳身热,易惊,衄呕血。”《内经·举痛论》云:“怒则气逆,甚则呕血。”故处方中配伍理气药,以降气行气。从统计结果表 4 也可以看出,三位新安医家治疗时遵循标本兼治、审证求因的原则。瘀血内停郁而化热所致的吐血,配伍活血化瘀药;阴虚火旺,虚火上炎所致的吐血,运用止血药的同时不忘配伍滋阴药。

3.2 高频次药物和性味频次分析表明补虚、清火、化瘀是吐血的三大治法

3.2.1 补益气血,引血归经 气与血均由先天之精气和后天水谷精微所化生,二者在生理上相互联系,在病理上相互影响。气能生血、行血、摄血,为血之帅^[14]。甘草,味甘故能补能缓,益气健脾,缓急止痛;性平故能调和诸药,有“国老”之称。现代药理学研究表明甘草中的有效成分甘草多糖具有保护胃粘膜的作用,对于由饮酒诱发的消化性溃疡所致吐血有很大的疗效^[15]。人参补一身之元气,当患者突发吐血,血涌如泉,气随血脱,当是之时应尽快扶助元气,正所谓有形之血不能速生,无形之气所当急固。现代药理学实验证明,人参的有效成分之一人参皂苷可以降低失血性休克大鼠的死亡率,延长生存时间,升高休克大鼠的收缩压、舒张压和平均动脉压,减轻休克后心、肝、肾的形态学损伤及改善肝肾功能及微循环^[16]。黄芪味甘而薄,脾肺双补,保在外一切之气。所以善治者不治其血,而专治其气,气旺则阳能统阴,而血自归经也。白术善治卑贱之土,土者脾也,脾气旺则血有所统,对于脾气虚引起的吐血,健脾以生气,补气以摄血。《伤寒论》中脉分阴阳,运用白术的方剂中多以阴脉为主,主要是沉、弱脉,主气血不足^[17]。白芍、熟地、当归均是补血药。《本草正》云:“当归味甘而重,故专能补血;其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,诚为血中之气药,亦为血中之圣药。熟地甘温,补阴益精以生血;白芍酸寒,收敛固涩以止血。”段文娟等^[18]通过实验对比发现白芍含有的芍药总苷具有非常明显的抗

血栓作用,可以降低血小板的聚集,缩短纤维蛋白原形成的时间。以上药物均能补益气血。可见,对于气血亏虚导致的吐血,应补益气血以引血归经。

3.2.2 清热凉血,滋阴降火 生地苦寒入营分,是清热凉血止血之要药。五部著作关于吐血的论述中都有提到,吐血成碗吐出者,甚至出而盈盆者,多由阳盛阴虚,虚实二火逼血妄行而出于口中。故在治疗中应先清火,火清血自安宁。对于实火所致吐血的治疗,偏于使用生地、丹皮。丹皮苦寒,入心肝血分,善能清营分、血分实热。《珍珠囊》记载:丹皮善治肠胃积血、衄血、吐血。孔慧等^[19]通过研究 MCC-Ncs 发现其可以降低活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间和纤维蛋白原水平($P<0.05$)。此外,还可以明显减轻肺组织损伤,减少出血和炎性细胞浸润;也可以明显减轻胃黏膜出血症状。生地甘寒养阴凉血,苦寒泄热降火,入肾经而清火滋阴,养阴液而泄伏热。现代药理学表明生地的乙醇提取物有缩短凝血时间的作用^[20]。如吴澄所言:非滋阴降火则血不止,针对阴虚火旺,虚火上炎所致的吐血,这几位医家从养阴泄热立法,用麦冬、熟地滋阴补血以降火。

3.2.3 化瘀止血,宁心安神 血不行经络,溢于脉外则为瘀血,瘀血阻于经脉,则血运不畅,因此活血化瘀药和止血药的使用必不可少。五部新安医著中降香、桃仁的使用频次较高。降香具有化瘀止血,止血不留瘀的功效。现代药理学研究表明,降香具有抗血栓、抗凝、镇痛等作用^[21-22]。桃仁苦泻破瘀,泻血分之壅滞,使瘀血得去,新血得生,又因其性平,祛瘀而不伤正。然当患者出血量过多时,心神得不到濡养,会出现神智方面的改变,故临床上治疗时常使用茯苓宁心安神。有研究发现,茯苓糖浆剂具有镇静的功效^[23]。茯苓中的有效成分—茯苓聚糖,能够缓解小鼠的肠黏膜损伤^[24],对于火热熏灼导致黏膜损伤而引发的吐血有一定作用。

3.3 聚类分析表明寒温并用、补中有行是吐血组方的两大配伍原则 由表6可知,A1组合甘草、人参、黄芪、生地、白芍、茯苓、丹皮。人参善补五脏之

气,补气兼能养阴生津,温养心气且补气作用迅速^[25]。黄芪甘温补气,生地、白芍、丹皮苦寒泻火,A2组合为熟地、麦冬、当归。熟地甘温味厚,长于滋阴养血;当归甘温质润,为活血行瘀之良药,偏于补血、活血^[26];麦冬味甘柔润,性偏苦寒。两个组合配伍都遵循寒温的原则,使得寒之而不至损阳,温之而不至助火。

A3组合为降香、陈皮;A4组合为:白术、大枣。白术具甘温之性,燥湿健脾又可温中行气^[27],归入脾胃经,被前人誉之为“脾脏补气第一要药”,对于脾不统血型吐血有很好的疗效。然补气而不用行气之品,则气虚之甚者,几无气以运动,故加入陈皮、降香则可以行气理气活血,使补气者悉得效其用。

4 结语

通过运用现代统计学、数据挖掘等方法研究中医古籍,对于我们继承与发扬传统中医药精髓有着巨大的帮助,帮助我们发现古代医家或者现代中医大家的遣方用药规律,为现代临床及科研提供相对真实可靠的理论依据。课题组通过对五部新安著作中治疗吐血的处方进行探究,总结整理古方治疗吐血的药物、药对。希望结合古方中运用的药物,通过不断的临床实践及疗效反馈,提高中医在急危重症方面的疗效。但由于分析医案的数量有限,数据挖掘主要针对高频药物,加之现有算法尚不能完整体现吐血处方用药规律,其结果并不能作为“经典”去使用,应从已知的中医药理论出发,在临床中进一步探索。

参考文献

- [1] 吐血的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015(11):23.
- [2] 张雪梅. 上消化道出血病因的回顾分析[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(34):174.
- [3] 郭锦晨, 王荃, 高兵, 等. 明清新安医家治疗瘟疫用药规律探讨[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(4):35-40.
- [4] 王健, 黄辉, 郑日新. 十大新安医家[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3):739-746.
- [5] 成西, 郭雨晴, 周文婷. 从《孙文垣医案》浅析孙一奎临

- 证诊疗特色[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(7): 882-883, 886.
- [6] 鲁兆麟. 临证指南医案[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2014: 206-217.
- [7] 叶天士. 叶天士医案大全[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2017.
- [8] 孙一奎. 孙文垣医案[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1995: 98-100.
- [9] 吴澄撰. 不居集[M]. 达美君, 等校注. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-二部: 2010年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [11] 杨德全. 中药学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [12] 姜瀚, 洪靖, 余洋. 新安医家程文囿诊治血证验案特色探析[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(5): 93-95.
- [13] 刘利娟, 周德生, 杨仁义, 等. 基于数据挖掘分析缺血性脑卒中急性期辨证用药规律[J]. 中国中医急症, 2020, 29(6): 978-981.
- [14] 王佳慧, 巫玉童, 朱长刚. 《问斋医案》血证诊疗思路刍议[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(2): 95-96, 101.
- [15] 钱峻. 甘草多糖对萎缩性胃炎胃粘膜细胞的保护作用及其机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [16] 龙玉婷, 孙志会, 王志文, 等. 人参大补元气的功效内涵浅析[J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1679-1682.
- [17] 靳玉秋, 陈光顺, 孙墨晗, 等. 经方中白术应用规律探析[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(11): 114-116.
- [18] 段文娟, 李月, 杨国红, 等. 白芍对斑马鱼促血管生成和抗血栓作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 834-837.
- [19] 罗娟, 胡杰, 刘育含, 等. 丹皮炭纳米类成分的凉血止血作用研究[J]. 药学学报, 2021, 56(8): 2093-2101.
- [20] 翟英英. 生地黄提取物对肿瘤坏死因子诱导的人脐静脉内皮细胞的保护作用及机制研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [21] 许志亮, 卢健棋, 黄溥玮, 等. 基于数据分析中药降香治疗冠心病作用机制及药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(10): 70-75.
- [22] Ninh The S. A review on the medicinal plant *Dalbergia odorifera* species: phytochemistry and biological activity [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM, 2017, 2017: 7142370.
- [23] 赵天国. 茯苓多糖对小鼠镇静、催眠作用的研究[J]. 畜牧与饲料科学, 2017, 38(4): 73-74.
- [24] 程玥, 丁泽贤, 张越, 等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4332-4340.
- [25] 周荣荣, 李志勇, 郭非非, 等. 补气药人参、黄芪防治心脑血管疾病的网络药理学研究[J]. 复杂系统与复杂性科学, 2018, 15(1): 18-23.
- [26] 程江雪, 武旭, 郭东艳, 等. 基于网络药理学研究当归-赤芍药对治疗心绞痛作用机制[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(3): 97-104.
- [27] 罗敏, 李艳彦, 赵子苇, 等. 己亥年运气方白术厚朴汤探析及临床应用举隅[J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(3): 49-52.

(修回日期: 2022-11-07 编辑: 杨芳艳)