

基于2015年版《中国药典》(一部)分析含甘草止咳方剂的用药规律^A

沈莹*,樊建,孟祥才*(黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R282;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0281-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.06

摘要 目的:探索含甘草止咳方剂的组方用药规律,为止咳新药研发提供参考。方法:从2015年版《中国药典》(一部)中收集整理含甘草的止咳方剂,将方名、组成、性味归经和功能主治等信息录入Excel 2018软件并建立数据库,统计中药频数;应用SPSS Statistics 23.0软件对含甘草止咳方剂中的高频中药(频数 ≥ 15)进行聚类分析;采用SPSS Modeler 18.0软件中的Apriori算法与关联规则对含甘草止咳方剂中高频中药的药物组合进行统计分析(设置支持度 $\geq 15\%$ 、置信度 $\geq 70\%$ 、提升度 ≥ 1),并总结含甘草止咳新方。取60只小鼠分为模型组(生理盐水)、阳性组(磷酸可待因片,5 mg/kg)和新方低、中、高剂量组(1.17、5.83、11.67 g/kg,以新方浸膏计),每组12只,每天灌胃给药1次,连续给药7 d。末次给药1 h后,采用氨水将各组小鼠致咳30 s后,记录小鼠的咳嗽潜伏期及2 min内咳嗽频数,并计算咳嗽抑制率。结果:共纳入含甘草的止咳方剂73首,涉及中药194种,高频中药11味(甘草、桔梗、苦杏仁、陈皮、麻黄、石膏、黄芩、薄荷、半夏、茯苓和前胡),药味以辛为主,多归肺经;高频中药可聚为5类;二项关联规则7项(如麻黄 \rightarrow 苦杏仁、石膏 \rightarrow 苦杏仁等),三项关联规则10项(如石膏-苦杏仁 \rightarrow 麻黄、陈皮-桔梗 \rightarrow 苦杏仁等);含甘草止咳新方为甘草、桔梗、苦杏仁、麻黄、陈皮、石膏(质量比1:2:2:2:3:4)。与模型组比较,阳性组和新方低、中、高剂量组小鼠咳嗽潜伏期均显著延长,2 min内咳嗽频数均显著减少($P < 0.01$);与阳性组比较,新方低、中剂量组小鼠咳嗽潜伏期显著缩短,2 min内咳嗽频数显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但新方高剂量组咳嗽潜伏期、2 min内咳嗽频数、咳嗽抑制率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:本研究在分析含甘草止咳方剂的用药规律基础上总结的含甘草的止咳新方具有良好的止咳效果,后续可为止咳新药的研发提供参考。

关键词 甘草;止咳;数据挖掘;用药规律;新方剂;小鼠

- [19] ZHANG WJ, HUANG J, WANG W, et al. Extraction, purification, characterization and antioxidant activities of polysaccharides from *Cistanche tubulosa*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.08.079.
- [20] 刘春红,马宇,何忠梅,等.平贝母多糖的分离纯化及抗氧化活性研究[J]. *食品科学*, 2011, 32(21): 29-33.
- [21] 陈树俊,李佳益,王翠连,等.黄梨渣多糖的提取、分离纯化和结构鉴定[J]. *食品科学*, 2018, 39(20): 278-286.
- [22] GONG GP, ZHAO JX, WANG CJ, et al. Structural characterization and antioxidant activities of the degradation products from *Porphyra haitanensis* polysaccharides[J]. *Process Biochem*, 2018. DOI: 10.1016/j.procbio.2018.05.022.
- [23] XU WT, ZHANG FF, LUO YB, et al. Antioxidant activity of a water-soluble polysaccharide purified from *Pteridium aquilinum*[J]. *Carbohydr Res*, 2009, 344(2): 217-222.
- [24] CAO JJ, LV QQ, ZHANG B, et al. Structural characterization and hepatoprotective activities of polysaccharides from the leaves of *Toona sinensis* (A. Juss) Roem[J]. *Carbohydr Polym*, 2019. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.02.031.
- [25] SHEN DK, GU S, BRIDGWATER AV. Study on the pyrolytic behaviour of xylan-based hemicellulose using TG-FTIR and Py-GC-FTIR[J]. *J Anal Appl Pyrol*, 2010, 87(2): 199-206.
- [26] 景永帅,张丹参,吴兰芳,等.远志多糖的分离纯化、结构特征及生物活性[J]. *食品科学*, 2017, 38(17): 126-131.
- [27] 宋佳敏,王鸿飞,孙朦,等.响应面法优化金蝉花多糖提取工艺及抗氧化活性分析[J]. *食品科学*, 2018, 39(4): 275-281.
- [28] 姜峻,陈蕾俊,王晓梅,等.正交试验优化浙贝母多糖的提取工艺[J]. *现代食品科技*, 2011, 27(7): 823-825.
- [29] 陈林,唐华丽,韩林,等.响应面法优化水浴提取太白贝母粗多糖工艺[J]. *湖北农业科学*, 2016, 55(3): 720-724.
- [30] ABUDUWAILI A, ROZI P, MUTAILIFU P, et al. Effects of different extraction techniques on physicochemical properties and biological activities of polysaccharides from *Fritillaria pallidiflora* Schrenk[J]. *Process Biochem*, 2019. DOI: 10.1016/j.procbio.2019.05.020.
- [31] PAN F, SU TJ, LIU Y, et al. Extraction, purification and antioxidation of a polysaccharide from *Fritillaria unibracteata* var. *wabuensis*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.070.

^A 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81573523);黑龙江省中医药科研项目(No.2018h1jzyzypc-14)

* 博士研究生。研究方向:生物技术与生药资源开发。E-mail: 18800460316@163.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:药用植物栽培与生药质量。E-mail: Mengxiangcai000@163.com

(收稿日期:2019-10-16 修回日期:2019-12-12)

(编辑:邹丽娟)

Analysis of the Medication Rule of *Glycyrrhiza uralensis*-containing Antitussive Prescriptions Based on 2015 Edition of *Chinese Pharmacopoeia*(Part I)

SHEN Ying, FAN Jian, MENG Xiangcai (College of Pharmacy, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the medication rule of *Glycyrrhiza uralensis*-containing antitussive prescriptions (GUAP), and to provide reference for the research and development of new antitussive drugs. METHODS: The GUAP were collected from 2015 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part I). The information of prescription name, composition, flavor and meridian tropism, and functional indications were input into Excel 2018 software to establish the database. The frequency of traditional Chinese medicine (TCM) was analyzed statistically. Cluster analysis was performed for high frequency TCM (frequency \geq 15) in GUAP by using SPSS Statistics 23.0 software; Apriori algorithm and association rules of SPSS Modeler 18.0 software were used to analyze the drug combination of high-frequency TCM in GUAP (support degree \geq 15%, confidence degree \geq 70%, lift degree \geq 1). New GUAP was sorted. Totally 60 mice were divided into model group (normal saline), positive group (Codeine phosphate tablet, 5 mg/kg), New prescription low-dose, medium-dose and high-dose groups (1.17, 5.83, 11.67 g/kg, by extractum), with 12 mice in each group. They were given relevant medicine intragastrically once a day, for consecutive 7 d. 1 h after last medication, cough was induced by ammonia in mice for 30 seconds; the latent period of cough and the frequency of cough within 2 min were recorded, and the cough inhibition rate was calculated. RESULTS: Totally 73 prescriptions involved 194 kinds of TCM, with 11 ingredients of high-frequency TCM (*G. uralensis*, *Platycodon grandiflorus*, Semen Armeniaceae, *Citrus reticulata*, *Ephedra sinica*, *Gypsum fibrosum*, *Scutellaria baicalensis*, *Mentha haplocalyx*, *Pinellia ternate*, *Poria cocos*, *Peucedanum praeruptorum*), which were mainly pungent and mostly belonged to lung meridian. High-frequency TCM could be grouped into 5 categories. There were 7 two-item association rules (such as *E. sinica*→Semen Armeniaceae, *G. fibrosum*→Semen Armeniaceae) and 10 three-item association rules (such as *G. fibrosum*-Semen Armeniaceae→*E. sinica*, *C. reticulata*-*P. grandiflorus*→Semen Armeniaceae). New GUAP contained *G. uralensis*, *P. grandiflorus*, Semen Armeniaceae, *E. sinica*, *C. reticulata*, *G. fibrosum* (mass ratio 1:2:2:2:3:4). Compared with model group, the latent period of cough was prolonged and the frequency of cough within 2 min was decreased significantly in positive group and new prescription low-dose, medium-dose and high-dose groups ($P<0.01$). Compared with positive group, latent period of cough was shortened significantly in new prescription low-dose and medium-dose groups, while the frequency of cough within 2 min was increased ($P<0.05$ or $P<0.01$); but there was no significant difference in latent period of cough, the frequency of cough within 2 min, cough inhibitory rate of new prescription high-dose group ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The new antitussive prescription was summarized by analyzing the medication rule of GUAP, and was verified to have good antitussive effect, which can provide reference for the development of new antitussive drugs.

KEYWORDS *Glycyrrhiza uralensis*; Antitussive; Data mining; Medication rule; New prescription; Mice

甘草系豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)、胀果甘草(*Glycyrrhiza inflata* Bat.)或光果甘草(*Glycyrrhiza glabra* L.)的干燥根及根茎^[1],始载于《神农本草经》,被列为上品^[2],主产于宁夏、内蒙古、甘肃与新疆等地区^[3],常作为佐使药使用,为治疗咳嗽的常用药。咳嗽既是一种独立的疾患,亦是一种常见的临床症状,其发病率较高、致病原因复杂,反复发作的咳嗽会对患者的生活、学习和工作等方面产生严重的影响;目前,西医临床治疗咳嗽主要以抗感染和化痰为手段,但副作用较大、临床效果不理想,而中药被广泛用于治疗热症咳嗽,具有副作用少、效果稳定等优点,使得中药在治疗咳嗽领域占据了重要地位^[4-5],故开展对咳嗽组方用药规律的研究有重要意义。

甘草常用于治疗各种咳嗽,如外感、痰饮、久咳、虚咳等症^[6]。炙甘草为生甘草的炮制加工品,二者虽来源相同,但性味、功能与主治有所差别,如《珍珠囊药性赋》

所述:“甘草,味甘平,无毒。生之则寒,炙之则温。生则分身稍而泻火,炙则健脾胃而和中。”生甘草味甘偏凉,长于清热泻火,炙甘草味甘偏温,长于益气补中^[7]。现代药理研究表明,生甘草在解热止咳方面的作用优于炙甘草^[8],故本文统计止咳方剂时排除使用炙甘草者,重点分析清热功效更为显著的生甘草相关方剂。笔者收集2015年版《中国药典》(一部)^[1]中止咳方剂的配伍组方,对含甘草止咳成方制剂的配伍规律进行归纳和分析,并确定新的止咳方剂,然后进行动物实验加以验证,为止咳相关新药的开发提供依据。

1 数据资料

1.1 数据来源

本研究所录中药方剂均来源于2015年版《中国药典》(一部)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)处方药材详实的中药方剂;(2)含甘

草的中药方剂；(3)“功能与主治”项中含有“咳”“嗽”或“咳嗽”的中药方剂。

排除标准：(1)含“炙甘草”的中药方剂；(2)“处方”和“功能与主治”2项相同但剂型不同的方剂，仅保留其一。

1.3 数据规范的处理

参考2015年版《中国药典》(一部)和《中药学》^[9]对方剂中的中药名称进行规范化处理：中药炮制后，若功效影响较小者，则规范为同种中药名(如：麦芽与炒麦芽、半夏和姜半夏、远志与制远志)；若功效影响显著者，则分别录入(如：石膏和煅石膏、地黄与熟地黄)；植物油和提取物规范为其相应中药(如：甘草浸膏与甘草流浸膏规范为甘草)。

2 方法与结果

2.1 数据录入、挖掘与分析

2.1.1 数据录入

将规范化处理后的数据录入Excel 2018软件中，采用二值量化形式处理中药，建立数据分析矩阵：此中药出现赋值为1，未出现赋值为0。根据中药的四性五味，统计药性时，性寒在寒项下赋值为1；大寒在寒项下赋值为1.2；微寒在寒项下赋值为0.8；性平在平项下赋值为1；其余各项赋值为0，以此类推。统计药味时，在该味下赋值为1，味微赋值为0.8；淡附于甘，在甘项下赋值为0.5；其余各项赋值为0。中药归某条经，则约定在该条经下赋值为1，其余各项赋值为0^[10]。

2.1.2 数据挖掘

使用Excel 2018软件对所录入的中药进行频数统计，并对高频中药(频数≥15)的性味归经作分类分析；应用数据统计软件SPSS Statistics 23.0对高频中药进行系统聚类分析，绘制树状图；采用SPSS Modeler 18.0软件中的Apriori算法和关联规则对高频中药的药材组合进行关联规则分析，设置支持度≥15%(表示该中药组合出现的频数至少占方剂总数的15%)、置信度≥70%(“A→B”表示当A药材出现，B药材出现的概率至少为70%)、提升度≥1(提升度主要是用来衡量关联规则的前项与后项间的独立性；如果提升度>1，则可以认为前项和后项之间有良好的相关性)等挖掘条件^[11-13]，并绘制关联网络图。

2.1.3 数据分析

①含甘草止咳方剂中高频中药的频数及分类统计结果。共整理出73首含甘草止咳方剂，涉及中药194种。其中，高频中药11种。甘草、桔梗与苦杏仁的频数位居前3位。甘草为补虚药，在发挥止咳作用的同时具有补益作用；桔梗和苦杏仁为止咳方剂常用药。含甘草止咳方剂中高频中药的频数及其分类统计结果见表1。

②甘草止咳方剂中高频中药的性味归经结果。对“2.1.3①”项下统计的11味高频中药的性味归经进行统

计，结果见图1。

表1 含甘草止咳方剂中高频中药的频数及其分类统计结果(频数≥15)

Tab 1 Frequency and classification of high-frequency TCM in *G. uralensis*-containing antitussive prescription (frequency ≥ 15)

中药名称	频数,次	分类	中药名称	频数,次	分类
甘草	73	补虚药	黄芩	18	清热药
桔梗	40	清化热痰药	薄荷	17	解表药
苦杏仁	33	止咳平喘药	半夏	17	温化寒痰药
陈皮	22	理气药	茯苓	15	利水渗湿药
麻黄	22	解表药	前胡	15	清化热痰药
石膏	20	清热药			

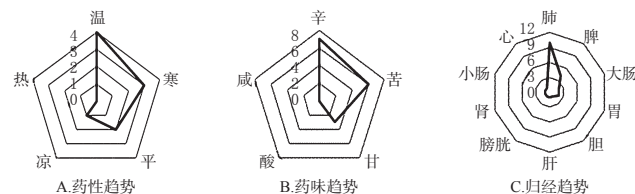


图1 含甘草止咳方剂中高频中药性味归经归纳结果
Fig 1 Flavor and meridian tropism of high-frequency TCM in *G. uralensis*-containing antitussive prescription

由图1可知，在高频的11味中药中，药性以温者(4次)居多，药味以辛者(7次)为主，多归肺经(11次)。

③甘草止咳方剂中高频中药聚类结果。甘草止咳方剂中高频中药按性味归经的赋值进行系统聚类分析，功效相同或相近的中药聚为一类，其树状图见图2。

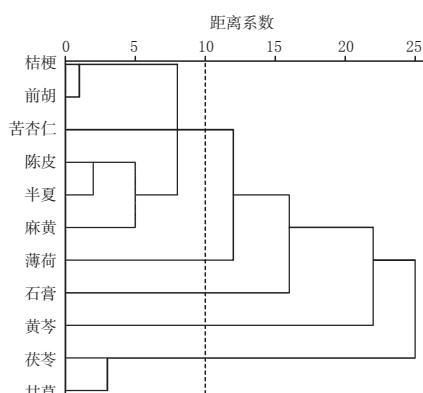


图2 含甘草止咳方剂中高频中药聚类分析树状图
Fig 2 Dendrogram of cluster analysis of high-frequency TCM in *G. uralensis*-containing antitussive prescription

由图2可知，当距离系数为10时，可将高频中药聚为5类。此时，中药组合趋于稳定，聚类合理，故不再细分^[14]。进一步将聚类后的高频中药进行功效分析，结果见表2。

④含甘草止咳方剂中高频中药关联度结果。对高频中药进行关联度分析，关联规则按支持度由高到低排序，共挖掘到二项关联规则7项，中药组合7项，涉及9种

表2 含甘草止咳方剂中高频中药聚类组合及功效分析结果

Tab 2 Analysis result of cluster combination and efficacy of high-frequency TCM in *G. uralensis*-containing antitussive prescription

高频中药聚类组合	功效	高频中药聚类组合	功效
桔梗、前胡、苦杏仁、麻黄、陈皮、半夏	化痰平喘	黄芩	清热解毒
薄荷	疏散风热	茯苓、甘草	健脾
石膏	泻火除烦		

中药,包括苦杏仁、陈皮、半夏、桔梗、麻黄、石膏、茯苓、前胡和薄荷;三项关联规则10项,中药组合6项,涉及9种中药,包括麻黄、石膏、苦杏仁、陈皮、桔梗、半夏、茯苓、黄芩和前胡。含甘草止咳方剂中高频中药二项关联规则见表3,三项关联规则见表4。

表3 含甘草止咳方剂中高频中药二项关联规则
Tab 3 Two-item association rules of high-frequency TCM in *G. uralensis*-containing antitussive prescription

关联规则	频数,次	支持度,%	置信度,%	提升度
麻黄→苦杏仁	22	30.14	86.36	1.91
石膏→苦杏仁	20	27.40	80.00	1.77
茯苓→陈皮	15	20.55	80.00	2.66
茯苓→半夏	15	20.55	73.33	3.15
前胡→桔梗	15	20.55	73.33	1.34
薄荷→桔梗	17	23.29	70.59	1.29
半夏→陈皮	17	23.29	70.59	2.34

表4 含甘草止咳方剂中高频中药三项关联规则
Tab 4 Three-item association rules of high-frequency TCM in *G. uralensis*-containing antitussive prescription

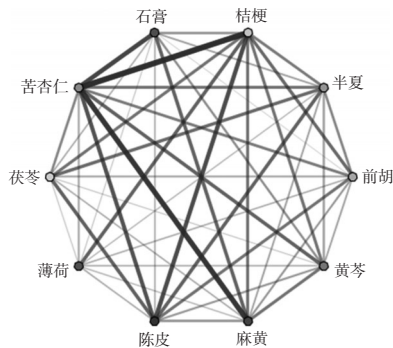
关联规则	频数,次	支持度,%	置信度,%	提升度
石膏→苦杏仁→麻黄	16	21.92	75.00	2.49
陈皮→桔梗→苦杏仁	15	20.55	80.00	1.77
陈皮→苦杏仁→桔梗	14	19.18	85.71	1.56
石膏→麻黄→苦杏仁	12	16.44	100.00	2.21
茯苓→陈皮→半夏	12	16.44	83.33	3.58
半夏→陈皮→茯苓	12	16.44	83.33	4.06
黄芩→苦杏仁→麻黄	12	16.44	83.33	2.77
茯苓→半夏→陈皮	11	15.07	90.91	3.02
茯苓→半夏→苦杏仁	11	15.07	72.73	1.61
前胡→桔梗→陈皮	11	15.07	72.73	2.41

⑤含甘草止咳方剂中高频中药关联网络分析结果。对73首含甘草止咳方剂中的高频中药进行关联网络分析,结果见图3。

由图3可知,桔梗、苦杏仁、麻黄、陈皮与石膏之间的关联度较大(由于甘草在各方中均存在,故在此图中不再显示)。

2.2 新方止咳作用研究

由“2.1”项结果可知,甘草止咳方剂中关联度较大的药材为甘草、桔梗、苦杏仁、麻黄、陈皮与石膏,这与《伤寒论》中的麻杏石甘汤(由麻黄、苦杏仁、甘草和石膏组



注:线条的粗细与药物关联频数成正比

Note: the thickness of the lines is directly proportional to the frequency of drug association

图3 含甘草止咳方剂中高频中药的关联网络图
Fig 3 Association network of high-frequency TCM in *G. uralensis*-containing antitussive prescription

成,具有辛凉宣泄、清肺平喘之效^[15])的组成相似;在此基础上,加入陈皮与桔梗以使该方清热止咳之效增强。根据相关方剂药味的配比及临床经验,拟定新方中各中药的配比为甘草、桔梗、苦杏仁、麻黄、陈皮、石膏的质量比1:2:2:2:3:4。

2.2.1 动物

ICR小鼠,雌性,体质量(20±2)g,购于辽宁长生生物技术有限公司,动物生产许可证号:SCXK(辽)-2015-0001。

2.2.2 分组与给药

石膏、陈皮、桔梗、麻黄、苦杏仁和甘草购于黑龙江中医药大学附属第一医院中药房,经黑龙江中医药大学孟祥才教授鉴定为真品。按上述新方配比称取各药材,加入10倍量蒸馏水(mL/g)煎煮2次,每次煎煮1.5h(石膏先煎煮0.5h),合并煎液,水浴浓缩为浸膏,得率为26.1%。

将小鼠在SPF级屏障动物房(室温20±2℃,相对湿度55%~70%)饲养3d后,随机分为模型组、阳性组(磷酸可待因片,5mg/kg,以磷酸可待因计,剂量参考相关文献^[16])和新方低、中、高剂量组(1.17、5.83、11.67g/kg,按浸膏计,根据临床用药剂量的1、5、10倍换算而来),每组12只。每天灌胃给药1次,连续给药7d,模型组以同体积蒸馏水代替药液给药。

2.2.3 各组小鼠咳嗽抑制率的测定与结果分析

取烧杯,预先加入含有0.3mL 25%氨水溶液的棉球,“2.2.2”项下末次给药1h后,将各组小鼠放入倒置的烧杯内引咳30s后迅速取出。观察并记录各组小鼠咳嗽潜伏期及2min内咳嗽频数。以小鼠出现腹肌收缩、缩胸或张大嘴等行为作为咳嗽标准,计算咳嗽抑制率:咳嗽抑制率(%)=(模型组平均咳嗽频数-给药组平均咳嗽频数)/模型组平均咳嗽频数×100%^[17-18]。各组小鼠咳嗽潜伏期、2min内咳嗽频数、咳嗽抑制率测定结果见

表5。

表5 各组小鼠咳嗽潜伏期、2 min内咳嗽频数、咳嗽抑制率测定结果($\bar{x} \pm s, n=12$)

Tab 5 Determination result of latent period of cough, 2 min cough frequency and cough inhibitory rate($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	咳嗽潜伏期,s	2 min内咳嗽频数,次	咳嗽抑制率,%
模型组	10.44±1.84	14.60±1.14	
阳性组	23.33±1.78**	4.80±1.79**	67.12
新方低剂量组	16.11±1.42***	8.00±1.22***	45.21
新方中剂量组	18.92±1.16***	6.80±1.30***	53.42
新方高剂量组	21.92±1.27**	5.40±1.14**	63.01

注:与模型组比较,** $P<0.01$;与阳性组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: vs. model group, ** $P<0.01$; vs. positive group, * $P<0.05$,

** $P<0.01$

由表5可知,与模型组比较,阳性组和新方低、中、高剂量组小鼠咳嗽潜伏期均显著延长,2 min内咳嗽频数均显著减少($P<0.01$);与阳性组比较,新方低、中剂量组小鼠咳嗽潜伏期显著缩短,2 min内咳嗽频数显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但新方高剂量组咳嗽潜伏期、2 min内咳嗽频数、咳嗽抑制率的差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 含甘草止咳方剂中高频中药频数、分类及性味分析

频数统计分析结果显示,73首含甘草止咳方剂中共涉及中药194种。其中,除甘草外,高频中药10种,累计使用219次,说明含甘草止咳方剂的组方药材比较集中。咳嗽的致病因素和病理产物是痰,因此化痰药是治疗咳嗽的要药,止咳平喘是治疗咳嗽的主体机制,故止咳化痰平喘药占据总体用药的主要部分^[4]。化痰止咳平喘药又可分为止咳平喘药、温化寒痰药和清化热痰药。如苦杏仁属于止咳平喘药,可止咳下气平喘;半夏属于温化寒痰药,可温肺化痰止咳;桔梗和前胡属于清化热痰药,可清肺化痰止咳^[9]。化痰止咳平喘药常与解表药和清热药配伍,说明在使用化痰止咳平喘药治疗咳嗽时,须根据不同的病症适当配伍其他中药。如因外感,当配解表药(麻黄或薄荷等),可使外邪从汗而解;如因里热,当配清热药(石膏或黄芩等)。

含甘草止咳方剂中高频中药多具辛、苦味。辛味能散、能行,如《神农本草经》载石膏“味辛微寒,主中风寒热,心下逆气惊喘……产乳,金疮”。辛味药可解表宣肺,用于治疗风寒感冒。苦味能泄、能坚、能燥,如《神农本草经》载麻黄“味苦温,主中风伤寒头痛,温疟,发表出汗,去邪热气……破癥坚积聚”。苦味药可清热泻火、燥湿化痰、降逆肺气,用于治疗咳嗽胸闷。辛、苦配伍,可开降除痞,表明治咳之法,当以宣肺、清肺、降肺及化痰为要^[8]。

3.2 含甘草止咳方剂中高频中药聚类分析

由聚类分析结果可知,11味高频中药可聚为5类:

一类为桔梗、前胡、苦杏仁、半夏、麻黄和陈皮,此类组合由化痰止咳平喘药(桔梗、前胡、苦杏仁、半夏)、解表药(麻黄)及理气药(陈皮)组成,具化痰平喘之功;一类为薄荷,可通过发散肺热而止咳;一类为石膏,可通过清泻肺热而止咳;一类为黄芩,可通过燥湿泻火而止咳;一类为茯苓和甘草,可通过健脾、利水消肿而止咳。

3.3 含甘草止咳方剂中高频中药关联分析

药对是指固定的两味药物的配伍形式,以期增强疗效。本文通过对2015年版《中国药典》(一部)中含甘草止咳方剂所使用的高频中药进行关联规则分析,共挖掘到7项二项关联规则,其中苦杏仁→麻黄的支持度(30.14%)与置信度(86.36%)均最高。麻黄长于开达肺气,苦杏仁长于降气平喘,二者配伍,宣降相宜,如麻黄汤和三拗汤均有此配伍^[7];同时,挖掘到10项三项关联规则,其中石膏-苦杏仁→麻黄的支持度最高(21.92%),石膏长于清热泻火,与苦杏仁和麻黄配伍,共奏清肺止咳之效,如大青龙汤含此配伍^[20]。

3.4 新方止咳作用分析

3.4.1 麻杏石甘汤的止咳作用分析

《景岳全书》中将咳嗽分为外感之咳和内伤之咳:外感之咳,因外感六淫之邪,由肺(本)以及脏(标);内伤之咳,因饮食、情志等内伤因素致脏腑功能失调,内生病邪,由脏(本)以及肺(标)^[21]。肺、脾与咳嗽关系最为紧密,无论是外感还是内伤,病位均以肺为主。麻杏石甘汤主治肺热喘咳,多用于邪热闭肺症,如百日咳、支气管哮喘、肺炎及慢性支气管炎等^[22]。方中麻黄辛苦而温,石膏辛甘而大寒,两药相伍,既能宣散肺中风湿,亦能清宣肺中郁热;苦杏仁苦温润降,麻黄宣肺平喘,宣降结合,增清泻肺热之效;石膏性大寒,苦杏仁性微温,两药配伍,寒温并用,共奏清肺止咳之效,苦杏仁也能肃降肺气以助石膏沉降下行;甘草既能益气和中,又可解毒清热,故该方具有显著的清肺止咳、润肺平喘的功效。

3.4.2 加方中药桔梗与陈皮的止咳作用特点

新方在原方基础上添加桔梗与陈皮2味中药。桔梗性平,具开宣肺气、祛痰排脓之功,被誉为“舟楫之剂”。《本草蒙筌》载桔梗:“逐肺热,住咳,下痰。”其可治疗咽喉不利之干咳,亦可治疗痰涎过多之痰嗽^[23]。桔梗-苦杏仁是临床上经典止咳药对,属于调畅气机类,桔梗既升且降并以升为主,苦杏仁以降为主,两药结合,升降调和,具有较好的止咳功效。而桔梗-甘草可组成甘桔汤,有泻火解毒、清肺之效。陈皮性温,味辛、苦,归肺、脾经,具理气健脾、燥湿化痰之效,既可降浊阴而止呕哕,亦可行滞气而泻郁满,为治疗咳嗽痰多之常用药。《名医别录》载陈皮:“下气,止呕咳。”其可降逆气、行滞气,气降则咳嗽平,气行则湿痰消^[24]。陈皮-甘草属于健脾燥湿类,常用于治疗暑湿伤肺证,在诸多方剂中均有出现,如二陈汤、六君子汤和温胆汤等。为防止甘草长期服用引

起的气虚中满、呕吐等不良反应,可将其与适量的理气药陈皮配伍,即在止咳方药发挥应有作用的同时又减少了不良反应或副作用。在本文统计的73首方药中,除甘草外,桔梗出现的频数(40次)最多,陈皮位居第3位(22次),表明在含甘草止咳方剂中,桔梗和陈皮是常用中药,也直接反映出二者具有显著的止咳作用。故可在原方4味中药基础上添加桔梗和陈皮2味中药,可使其止咳效果更优。六药合用,共奏辛凉疏表、清肺止咳之效。

3.4.3 新方的止咳作用机制

现代药理学研究表明,麻杏石甘汤既对细菌性肺炎有显著疗效^[25],也可通过降低肺组织中基质金属蛋白酶9(MMP-9)和基质金属蛋白酶组织抑制剂1(TIMP-1)的表达进而显著改善哮喘模型小鼠的气道重塑状态^[22]。麻黄中的麻黄碱和伪麻黄碱可有效地对抗乙酰胆碱和组胺诱发的痉挛,松弛支气管平滑肌;苦杏仁中的苦杏仁苷受多种酶水解生成氢氰酸和苯甲醛,可抑制呼吸中枢,从而产生镇咳作用,但不可食入过量,否则会引起氢氰酸中毒,抑制细胞呼吸;麻黄与苦杏仁结合,能延长小鼠咳嗽潜伏期并修复气道损伤^[26]。石膏中的硫酸钙可增加血清中钙离子的浓度,减少血管通透性,从而具有解热作用^[27]。甘草中的甘草酸和甘草次酸具有明显的中枢性镇咳作用和呼吸抑制作用^[26]。桔梗中的桔梗皂苷可抑制由豚鼠机械刺激气管黏膜引起的咳嗽,且药效活性与其含量呈正相关性^[28];陈皮中的挥发油可扩张支气管,具有祛痰、平喘的作用^[29]。

综上所述,本文通过对2015年版《中国药典》(一部)中含甘草的止咳方剂进行统计,并运用统计学数据挖掘方法探索73首止咳方剂的内在配伍规律;结合相关理论知识总结并归纳出止咳新方剂,并验证其止咳作用,可为止咳新药的开发及临床应用提供理论依据和实验基础。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:86.

[2] 刘洋洋,刘春生,曾斌芳,等.甘草种质资源研究进展[J].中草药,2013,44(24):3593-3598.

[3] 高晓娟,赵丹,赵建军,等.甘草的本草考证[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2):193-198.

[4] 宋玉,刘隰君,卓越.中医外治法治疗小儿咳嗽的研究概况[J].中国中西医结合儿科学,2019,11(4):308-311.

[5] 万彦婷,明明,洪燕.中医药治疗慢性咳嗽的研究进展[J].江西中医药大学学报,2017,2019(6):122-124.

[6] 王保芹,朱洁,李泽庚.甘草在方剂中的作用及配伍规律[J].长春中医药大学学报,2017,33(1):52-54.

[7] 李杲.珍珠囊药性赋[M].清康熙王十二年文武堂刻本:27.

[8] 乔羽.基于古今医案数据分析的咳嗽病证治规律研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.

[9] 钟赣生.中药学[M].北京:人民卫生出版社,2006:12-99.

[10] 李国栋,吴志松,曹芳,等.基于数据挖掘的周平安教授外感发热用药规律研究[J].环球中医药,2016,9(9):1038-1043.

[11] 管咏梅,姜鄂,朱卫丰,等.葛根在保健食品中的应用规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(4):212-217.

[12] 薛皓月,史彦斌,金家骅,等.视疲劳防治中药专利的研究概况及其用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(7):195-200.

[13] 洪海都,刘城鑫,洪榆,等.基于2015年版《中国药典》(一部)挖掘和分析治疗感冒的中成药的组方规律[J].中国药房,2019,30(13):1812-1816.

[14] 梁梦晨,吴凡,郭锦晨.基于SPSS聚类分析的《洪桂医案》组方用药规律研究[J].中医药学报,2018,46(4):77-80.

[15] 付新,刘阳,王雪梅,等.麻杏石甘汤的研究进展[J].中医药信息,2017,34(2):126-128.

[16] 高洁,尹玲,武夏明,等.肺咳停颗粒止咳、祛痰、平喘、抗炎作用研究[J].药物评价研究,2018,41(8):1436-1440.

[17] 张凯,杨晓瑞.小儿喉痹方治疗急性咽炎药理作用研究[J].亚太传统医药,2017,13(8):6-9.

[18] 杨冰月,李敏,吴发明,等.基于止咳效价评价半夏及其炮制品品质的方法研究[J].中草药,2015,46(17):2586-2592.

[19] 郭玉晶.古代治疗咳方的组方用药研究[D].济南:山东中医药大学,2013.

[20] 许佩群,余德奎,许双虹,等.穴位贴敷联合大青龙汤治疗小儿哮喘外寒内热证的临床研究[J].广州中医药大学学报,2014,31(5):752-755,761.

[21] 李志庸.张景岳医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999:1109-1110.

[22] 徐凤,张岩,商华,等.麻杏石甘汤对哮喘模型小鼠气道重塑及肺组织MMP-9和TIMP-1表达的影响[J].中国病理生理杂志,2019,35(2):353-359.

[23] 陈嘉谟.本草蒙筌[M].北京:中医古籍出版社,2009:44.

[24] 陶弘景.名医别录[M].尚志钧,校.北京:人民卫生出版社,1986:28.

[25] 柴少卿,于少飞,朱华.麻杏石甘汤对肺炎模型小鼠的疗效观察及对共刺激分子CD137水平的影响[J].世界中医药,2019,14(2):345-348,353.

[26] 廉淑敏.麻杏石甘汤加味治疗小儿哮喘的临床效果[J].中国医药导报,2013,10(21):117-118,122.

[27] 杨柳,张义生,徐惠芳,等.矿物类中药石膏清热作用研究进展[J].中国药师,2016,19(10):1943-1945.

[28] 谢雄雄,张迟,曾金祥,等.桔梗提取物部位群镇咳祛痰活性与桔梗皂苷成分研究[J].中国新药杂志,2019,28(13):1647-1653.

[29] 宋保兰.陈皮药理作用[J].实用中医内科杂志,2014,28(8):132-133,160.

(收稿日期:2019-09-01 修回日期:2019-11-22)

(编辑:唐晓莲)