

治疗咳嗽中药专利复方的用药规律分析

丁天宇^{1,2}, 覃文慧^{1,2#}, 郝二伟^{1,2}, 杜正彩^{1,2}, 邓家刚^{1,2}, 黄慧学^{1,2*}, 侯小涛^{1,2*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200

摘要: 通过分析近 20 年中药治疗咳嗽的专利现状, 探讨中药在治疗咳嗽过程中的用药规律。在 SIPO 专利检索平台和中国知网的专利数据库对中药治疗咳嗽的专利进行检索, 采用 Clementine 12.0 软件进行关联性和高频中药网络分析, 分析治疗咳嗽中药和配伍中药药对的使用规律。在治疗咳嗽的 316 首中药专利中, 中药复方中使用频数最高的中药为甘草, 其他使用频数较高的中药有桔梗、麻黄、陈皮、半夏等; 使用的化痰止咳平喘类药偏多。常用的药对为甘草-桔梗、甘草-陈皮、半夏-甘草、麻黄-甘草。通过对中药频数、药类、药对、关联规则、高频中药网络的分析, 结合中医理论可以揭示咳嗽中药复方的配伍规律, 为临床用药提供依据。

关键词: 咳嗽; 中药; 专利; 用药规律; 甘草; 桔梗; 麻黄; 陈皮; 半夏

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)22-5639-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.22.035

Analysis of medication patterns of Chinese patent medicine for cough

DING Tian-yu^{1,2}, QIN Wen-hui^{1,2}, HAO Er-wei^{1,2}, DU Zheng-cai^{1,2}, DENG Jia-gang^{1,2}, HUANG Hui-xue^{1,2},
HOU Xiao-tao^{1,2}

1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China

Abstract: To reveal the medication patterns of Chinese patent medicine in the treatment of cough based on the analysis of the patent status of Chinese materia medica (CMM) in the field of cough control in nearly 20 years. Patents of Chinese patent medicine in the treatment of cough were systematically searched in SIPO Platform and CNKI, association analysis and network analysis of high-frequency medicines were used to reveal the medication patterns of Chinese patent medicine in the treatment of cough with software Clementine 12.0. The results showed that Chinese medicine with highest frequency in 316 formulas was *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, the other Chinese herbs with higher frequency were *Platycodonis Radix*, *Ephedrae Herba*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Pinelliae Rhizoma*, etc. The main categories were the medicines used to treat cough and asthma, as well as to reduce phlegm. The commonly used herbal pairs were *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Platycodonis Radix*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma-Citri Reticulatae Pericarpium*, *Pinelliae Rhizoma-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Ephedrae Herba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, etc. It was concluded that the medication patterns of Chinese patent medicine in the treatment of cough can be revealed based on the analysis of the herbal frequency, herbal pairs, association rules, and the network of high-frequency medicines and the theory of traditional Chinese medicine, so as to provide reference evidences for clinical medication.

Key words: cough; Chinese materia medica; patent; drug utilizing regularity; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; *Platycodonis Radix*; *Ephedrae Herba*; *Citri Reticulatae Pericarpium*; *Pinelliae Rhizoma*

咳嗽是一种呼吸道常见症状。中医认为有声无痰为咳, 有痰无声为嗽, 因痰声常同时出现, 故称

咳嗽。咳嗽分外感、内伤 2 类。病因复杂且影响因素繁多, 包括外感六淫侵袭五脏致肺失宣降; 雾霾、

收稿日期: 2019-03-20

基金项目: 广西中药药效重点实验室人才培养项目 (17-259-20-P4); 广西特色药用资源金花茶产业发展关键技术与应用示范研究 (桂科 AA18118049); 中国东盟传统药物研究国际合作联合实验室建设 (一期) (桂科 AD17195025)

作者简介: 丁天宇 (1993—), 男, 在读硕士, 安徽合肥人, 研究方向为中药制药。E-mail: 1789710202@qq.com

*通信作者 黄慧学, 副教授, 研究方向为中药制药。E-mail: 289238516@qq.com

侯小涛, 教授, 研究方向为中药活性成分与质量控制。E-mail: xthou@126.com

#并列第一作者, 覃文慧, 博士, 从事中药、中药复方研究及实验动物模型研究。E-mail: 583939070@qq.com

烟雾等大气环境污染致肺气上逆；情志不舒致肝气郁结肝失疏泄，肺失肃降；久病致五脏俱损，肺脾衰虚^[1]。现代医学研究发现，咳嗽为人体防御性反射，其发病机制尚不明确，炎症介质可刺激咳嗽感受器；神经营养因子改变咳嗽反射可塑性；气道上皮和感觉神经末梢的影响等均可能引发咳嗽^[2]。近年来，随着大气污染日益严重，雾霾的频繁出现和范围扩大导致咳嗽人群数量急剧增加。研究发现，颗粒物 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 日均浓度与医院呼吸科门诊人数间存在正相关^[3]。中医应用整体观念及辨证论治治疗咳嗽，在治肺的同时，注意治脾、治肝、治肾，临床上常获良效^[4]。本文通过检索中药复方治疗咳嗽的专利，了解中药复方专利治疗咳嗽的现状，并对治疗咳嗽中药进行配伍规律、药性药味及归经分析，为临床治疗咳嗽及相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源和检索方法

通过对 SIPO 专利检索平台及中国知网数据库以“镇咳”“止咳”“缓解咳嗽”“咳嗽”和“中药”“草药”“中成药”“天然药物”组合为检索式进行检索，并结合中国知网专利检索 2000 年 1 月 1 日—2019 年 1 月 23 日的专利，共检索到专利 316 件。

排除标准：①专利组成仅为单味药。②专利为中化学药联用或仅为化学药。③专利为器械专利。

1.2 数据处理

采用 Microsoft Excel 2016 进行频数统计。采用 Clementine 12.0 软件对高频中药进行网络分析，采用 Apriori 算法对筛选出的高频中药进行关联度分析。

2 结果与分析

2.1 治疗咳嗽中药复方用药频数

对 316 件治疗咳嗽中药复方专利进行中药频数总结，共涉及 284 味中药，总使用频数 2 036。前 20 味（频数>22）的中药见表 1，使用频数较高的有甘草（120）、桔梗（95）、麻黄（45）、陈皮（40）、半夏（38）。甘草祛痰止咳，治咳嗽痰多，且缓和药性而入多种中药复方，素有“十方九草”之说^[5]，故治疗咳嗽的中药复方中出现频数较高。桔梗开宣肺气、祛痰而止咳平喘，具有宣肺、祛痰及利咽等功效，常用于咳嗽痰多。麻黄宣肺以止咳，主要治寒证咳喘，通过恰当配伍也可用于热证咳喘。陈皮理气健脾、燥湿化痰^[6]，主要用于湿痰、寒痰之证。半夏降逆和祛肺腑之痰^[7]。总体上看，以上使用频数较高的中药均具有祛痰、止咳、平喘的功效，与中医之痰与咳喘常相互影响的主要思想吻合。

表 1 治疗咳嗽中药复方用药频数
Table 1 Frequency of CMM for cough

中药	频数	频率/%	中药	频数	频率/%
甘草	120	5.89	苦杏仁	32	1.57
桔梗	95	4.67	黄芩	32	1.57
麻黄	45	2.21	黄芪	31	1.52
陈皮	40	1.96	鱼腥草	29	1.42
半夏	38	1.87	五味子	28	1.38
百部	37	1.82	麦冬	27	1.33
薄荷	37	1.82	川贝母	26	1.28
桑白皮	37	1.82	连翘	26	1.28
金银花	34	1.67	枇杷叶	25	1.23
茯苓	34	1.67	蒲公英	22	1.11

2.2 治疗咳嗽中药分类

316 件专利共涉及 284 味中药，排除使用频数为 1 的 72 种中药，剩余 212 种，总使用频数累计 1 974 次。涉及中药类别（以《中药学》第 2 版中分类原则，按照功效进行分类）19 大类，28 小类。19 大类的中药类别及各类别所占比例见表 2。

咳嗽病因较多，咳嗽为标，病因为本。表 2 结果显示化痰止咳平喘药所占比例最高，其次是补虚

药、清热药、解表药和理气药。中医认为正气不足是疾病发生的内在因素，肺脾两虚、气不化津，则痰浊更易滋生，遂发本病，故常与补虚药配伍使用^[8]。肺热及外感咳嗽为常见病因^[9]，故清热药及解表药使用频数相对较高。痰阻气机、气滞痰凝、气行痰消，故常配伍理气药。

2.3 治疗咳嗽中药药性和药味统计

排除使用频数为 1 的 72 味中药，对 212 味中药

表 2 治疗咳嗽中药分类

Table 2 Classification of CMM for cough treatment

类别	频数	频率/%
化痰止咳平喘药	468	23.70
温化寒痰药	78	3.95
清热化痰药	189	9.57
止咳平喘药	201	10.18
补虚药	416	21.07
清热药	385	19.50
解表药	255	12.92
理气药	72	3.65
利水渗湿药	59	2.99
收涩药	56	2.84
活血化瘀药	53	2.68
平肝息风药	48	2.43
止血药	36	1.82
温里药	27	1.37
消食药	23	1.17
祛风湿药	22	1.11
泻下药	16	0.81
化湿药	13	0.66
安神药	12	0.61
开窍药	7	0.35
杀虫止痒药	6	0.30

药性和药味进行统计,结果见表 3、4。结果显示寒性药使用频数居首,《内经》曰:“人伤于寒而传为热。”寒盛则热生,如不除之,则热进而有相争之势,故治疗咳嗽时寒性药居多。其次为温性药和平性药,温性药温肺化饮,平性药可调节阴阳平衡。苦能降肺气以治平喘,可泄肺水以治咳嗽之实证。甘有补虚和缓和药性的功效。辛能行气而祛痰,开宣肺气治平喘。酸能收敛而止咳平喘。苦、辛之药治实证之咳嗽,甘、酸之药治虚证之咳嗽。

表 3 治疗咳嗽中药的药性统计

Table 3 Statistics of properties of CMM for cough

药性	频数	频率/%
寒(凉)	996	50.46
温(热)	629	31.86
平	349	17.68

表 4 治疗咳嗽中药的药味统计

Table 4 Statistics of taste of CMM for cough

药味	频数	频率/%
苦	1 008	33.99
甘	916	30.88
辛	811	27.34
酸	92	3.10
咸	88	2.97
淡	51	1.72

2.4 治疗咳嗽中药归经统计

排除使用频数为 1 的 72 味中药,对 212 味中药归经进行统计,结果见表 5。排名前 3 的分别为入肺、脾、心之品。《素问·咳论篇》载:“五脏皆令人咳,非独肺也。”然咳嗽病位在肺,故多入肺经;咳嗽上气,多因肺失宣降,肺气上逆而至咳嗽,入肺之药对治疗咳嗽具有重要意义。脾为生痰之源,脾虚则痰生,痰阻肺络则咳嗽;且脾为气血生化之源,脾虚水谷精微上达于肺而至肺气虚,应用归脾经之药较多。

2.5 关联度分析

将支持度设定为 10%,置信度为 20%,筛选提升度>1 的中药配伍对,共有 34 组,结果见表 6。

表 6 结果显示大青叶和金银花相关性最佳,咳嗽可因表证未解,风热犯肺而咳嗽,金银花为清热解毒药,可散肺经风热,配伍大青叶苦降下行而降气,气降则痰降,两者药性均属寒,热者寒之,肺得清而止风热咳嗽;咳嗽常伴有咽喉肿痛,板蓝根

表 5 治疗咳嗽中药的归经统计

Table 5 Statistics of meridian tropism of CMM in treating cough

归经	频数	频率/%	归经	频数	频率/%
肺经	1 353	28.92	大肠经	221	4.72
脾经	644	13.77	胆经	100	2.14
心经	621	13.27	小肠经	88	1.88
胃经	606	12.95	膀胱经	79	1.69
肝经	536	11.46	三焦经	13	0.28
肾经	417	8.91			

表 6 治疗咳嗽中药的关联规则分析
Table 6 Analysis of association rules of CMM for cough

后项	前项	实例/个	支持度/%	置信度/%	提升度
大青叶	金银花	33	10.58	27.27	6.08
板蓝根	金银花	33	10.58	24.24	5.04
玄参	金银花	33	10.58	24.24	4.45
白术	麻黄	36	11.54	22.22	4.33
连翘	金银花	33	10.58	30.30	3.78
苦杏仁	桔梗和甘草	42	13.46	28.57	3.57
川贝母	半夏	32	10.26	25.00	3.39
半夏	杏仁	32	10.26	34.38	3.35
茯苓	半夏	32	10.26	25.00	3.12
桑白皮	百部	34	10.90	29.41	3.06
麦冬	桔梗和甘草	42	13.46	23.81	2.75
茯苓	桔梗和甘草	42	13.46	21.43	2.67
陈皮	半夏	32	10.26	31.25	2.64
杏仁	陈皮	37	11.86	27.03	2.64
杏仁	百部	34	10.90	26.47	2.58
苦杏仁	桔梗	90	28.85	20.00	2.50
半夏	桔梗和甘草	42	13.46	23.81	2.32
黄芪	麻黄	36	11.54	22.22	2.31
麻黄	杏仁	32	10.26	25.00	2.17
百部	桔梗	90	28.85	22.22	2.04
陈皮	桔梗和甘草	42	13.46	23.81	2.01
半夏	甘草	103	33.01	20.39	1.99
麻黄	半夏	32	10.26	21.88	1.90
甘草	杏仁	32	10.26	62.50	1.89
陈皮	甘草	103	33.01	22.33	1.88
陈皮	百部	34	10.90	20.59	1.74
桔梗	金银花	33	10.58	48.48	1.68
桔梗	杏仁	32	10.26	43.75	1.52
甘草	麻黄	36	11.54	47.22	1.43
桔梗	甘草	103	33.01	40.78	1.41
桔梗	陈皮	37	11.86	40.54	1.41
桔梗	半夏	32	10.26	37.50	1.30
甘草	百部	34	10.90	41.18	1.25
甘草	金银花	33	10.58	33.33	1.01

有类似大青叶的清热解毒之功,且以解毒利咽见长,配伍金银花清肺热而有利咽止咳之效;玄参能泻火清毒,亦能滋阴降火,有利咽之功效;连翘味苦性寒,外可疏风散热,内可清热解毒,常配伍金银花治外感风寒;白术主归脾胃经,补气健脾,麻黄味辛发散,善宣肺气,配伍白术发汗解表;杏仁平喘

止咳效优,甘草治肺燥干咳,配伍桔梗疏散风热,宣肺化痰止咳,达到标本兼治。通过关联度分析,结果发现,表邪未解,入里化热,而至肺热咳嗽较为常见,治疗该类病证时应用降气及解表药,同时使用清肺化痰健脾的方法是治疗该类咳嗽的一种新思路,为临床治疗咳嗽提供新方法。

2.6 网络分析

对使用频数前 20 名的中药进行关联性网络分析, 高频中药网络分析见图 1。线段的粗细与关联性呈正相关。高频中药对频数设为 >20 (用粗线段连接), 低频中药对频数设为 <10 , 中频中药对频数介于二者之间。结果发现, 甘草-桔梗关联度强, 桔梗-甘草药对来源于《伤寒杂病论》中的桔梗汤, 桔梗味辛、苦, 性平, 味辛则宣散, 味苦则降泄, 有宣通肺气之功。甘草味甘, 性平, 可润肺祛痰、缓急止痛。二药配伍则有宣肺止咳祛痰、清利咽喉之功效^[10]。甘草-陈皮、半夏-甘草: 陈皮为健脾燥湿, 行气化痰之品, 《证治准绳》载: “善治痰者, 不治痰而治气, 气顺则一身津液亦随之而顺矣”^[6]。半夏为温化寒痰之要药, 与《和剂局方》温肺汤的甘草与陈皮等药同用, 治肺寒喘咳^[11], 以及二陈汤治疗湿痰咳嗽的配伍经典组合; 麻黄-甘草、甘草-苦

杏仁: 麻黄外开皮毛宣畅肺气, 内降上逆之肺气降逆平喘止咳^[12]。苦杏仁能降泄肺气, 为治咳嗽要药, 可用于多种咳嗽证^[13]。与《和剂局方》三拗汤及麻杏石甘汤的麻黄与甘草、杏仁同用的配伍组合, 主治宣肺平喘; 桑白皮-甘草: 桑白皮善清泻肺热, 多用于肺热痰多喘咳^[14], 为泻白散的经典组合; 桔梗-苦杏仁: 桔梗和苦杏仁疏风宣肺止咳^[15]; 桔梗-百部: 百部功专润肺止咳, 外感内伤暴咳久咳皆可用之, 《医学心语》止咳散中, 以其与桔梗等药同用, 治疗风寒咳嗽。以上的有效组合已经通过临床验证, 值得进一步推广, 也为中药、中药组合物止咳作用研究提供对象及思路。高频中药性味归经网络分析见图 1, 平性药与温性药配伍的频率高, 中药均可归肺经, 入脾经、胃经、心经较多。咳嗽病位在肺, 然痰之来源以脾关系更为密切, 以上统计结果显示, 止咳当以归肺经、脾经的中药为主, 为临床遣药提供理论指导。

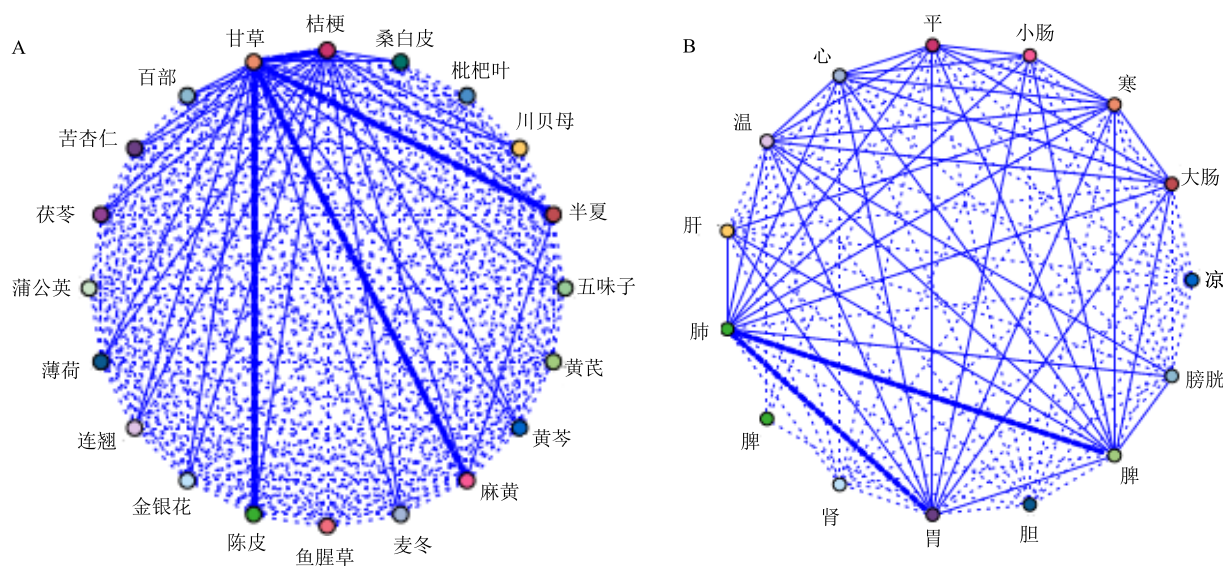


图 1 治疗咳嗽高频中药网络分析 (A) 及性味归经分析 (B)

Fig. 1 Analysis of network (A) and flavor and meridian tropism (B) of high frequency traditional Chinese medicine for cough treatment

3 结语与展望

近年来, 雾霾、烟雾等大气环境污染及人们处于亚健康等因素, 咳嗽人群数量庞大, 包括内伤和外感 2 种。治疗咳嗽的中药复方中高频中药以寒性药居首, 其中使用频数最高的化痰止咳平喘药中清化热痰药和止咳平喘药均以寒性药居多, 其次出现频数较高的清热药用以除肺脾之热, 亦以寒性药为多。关联度分析结果表明, 大青叶-金银花关联度最佳, 均属寒性, 以板蓝根-金银花为代表的药对关联

度次之, 药性均属寒性。而高频中药的网络分析结果却以平性药与温性药配伍居多, 如甘草-桔梗、甘草-陈皮、半夏-甘草等, 平性药可用于寒证亦可用于热证, 辨病为主, 亦可辨证^[16]。温性药治疗咳嗽时可温肺化饮、散寒^[17]。甘草性平, 主肺脾寒热邪气, 桔梗升降散泄皆可, 达到宣肺平喘治疗咳嗽的效果。中药入肺经、脾经和心经较多, 肺为咳嗽的主脏及贮痰之器, 脾为生痰之源, 中医五行学说常用培土生金法补肺脾之气, 故中药入肺经及脾经较

多。咳嗽用药, 首选化痰止咳平喘类中药, 常辅以补虚药补脾肺之气、清热药治肺热脾胃虚寒、解表药散表邪及理气药调畅脏腑气机, 达到对咳嗽治疗的标本兼顾, 符合中医治疗的整体观、辨证论治的思想, 中药复方相对化学药具有其独特的优势。

当前治疗咳嗽中药复方专利开发深度欠缺, 对治疗咳嗽中药复方专利中的中药对及单味中药研究较少, 中药剂型仍以汤剂等传统中药剂型为主, 专利中涉及剂型的共 42 件, 占专利总数 15%。其中片剂 12 件、胶囊 9 件、颗粒剂 6 件、糖浆 6 件、软胶囊 5 件、合剂 2 件、喷雾剂 2 件, 有关新剂型专利较少; 治疗咳嗽中药复方专利转化率低, 未能体现其价值。从近 20 年我国治疗咳嗽中药复方专利现状来看, 尚未达到较高水平, 中药专利具有一定的开发利用价值和良好的发展潜力。

参考文献

- [1] 谢剑鹏, 李建生, 王至婉, 等. 基于现代名老中医经验的咳嗽病因病机及证素规律研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1409-1412.
- [2] 农光民. 咳嗽机制研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(3): 165-168.
- [3] 殷永文, 程金平, 段玉森, 等. 上海市霾期间 PM_{2.5}、PM₁₀ 污染与呼吸科、儿呼吸科门诊人数的相关分析 [J]. 环境科学, 2011, 32(7): 1894-1898.
- [4] 黄定飞, 骆亮生, 刘 倩, 等. 慢性咳嗽中医辨证施治研究进展 [J]. 中医药临床杂志, 2018, (11): 2135-2137.
- [5] 杨志军, 邓 毅, 曼 琼, 等. 甘草水煎液和内生菌止咳祛痰作用的比较研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(12): 1143-1148.
- [6] 许姗姗, 许 浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 35-44.
- [7] 杨冰月, 李 敏, 敬 勇, 等. 物质基础-功效-生物活性多元化的半夏质量评价模式的建立 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4575-4580.
- [8] 郑文龙. 二陈汤+四君子汤加味治疗 46 例小儿慢性咳嗽疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(10): 98-99.
- [9] 史利卿, 马建岭, 杨 凯, 等. 慢性咳嗽中医病因病机及证候学规律的认识与探讨 [J]. 现代中医临床, 2017, 24(5): 1-5.
- [10] 曹玉洁, 唐于平, 沈 娟, 等. 基于数据挖掘分析甘草药对配伍应用规律 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4552-4559.
- [11] 李 婧, 吴立旗, 童文新, 等. 基于数据挖掘分析《清宫医案集成》止咳方药的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 270-273.
- [12] 张力文, 秦玉龙. 程文囿辨治咳嗽的经验 [J]. 中医药导报, 2018, 24(8): 132-133.
- [13] 李 飞. 仲景治咳嗽上气方评述 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(5): 476-479.
- [14] 刘 洪, 范欣生. 三拗汤主要功效成分多靶点网络构建 [J]. 中草药, 2015, 46(22): 3370-3376.
- [15] 陈 旭, 戴 慎, 王鹏丽, 等. 《普济方》中咳嗽相关方剂配伍规律研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(2): 115-117.
- [16] 单进军, 杨 瑞, 张新庄, 等. 桔梗汤止咳祛痰的网络药理学研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3501-3508.
- [17] 邓家刚, 秦华珍, 郭宏伟. 平性药药性定位及其作用特点的理论探讨 [J]. 广西中医药, 2007(2): 32-33.