

• 数据挖掘与循证医学 •

基于数据挖掘的半夏-乌头类反药组合临床同方使用规律分析

曹 灿, 徐向楠, 吴美晶, 廖文勇, 张继文, 吴英豪, 刘晓庆, 任或娜, 田 颀, 董 肖, 柳海艳, 修琳琳, 陈绍红*, 钟赣生*

北京中医药大学中医学院, 北京 100029

摘要: 目的 分析半夏-乌头类临床同方使用方剂, 探讨其配伍应用规律。方法 检索半夏乌头类临床同方使用文献, 纳入相关方剂, 构建中药数据库, 筛选高频中药并统计高频中药的用量范围和常用量, 分析剂型和给药途径、药性(四气、五味、归经、毒性)和功效分类情况, 并进行关联规则分析、因子分析和主成分分析及系统聚类分析。结果 纳入处方1761首。高频中药用量范围广, 常用量多为10g和15g。运用剂型以汤剂最多, 用药途径以内服最多。合用中药的药性中, 四气以温、平为主, 五味以辛、甘为主, 归经以归脾、肺经为主, 毒性以无毒为主; 功效以补虚药和化痰止咳平喘药为主; 得到中药关联组合40组, 公因子20个, 系统聚类为13个。结论 半夏-乌头类反药组合临床同方使用呈现药性、功效间多维结合, 配伍形式为药对、方剂和合方加减, 为指导中药十八反的临床安全应用提供一定参考。

关键词: 十八反; 半夏-乌头类反药组合; 数据挖掘; 临床同方使用; 用药规律

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)22-7746-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.018

Analysis on use rule of *Pinelliae Rhizoma* and *Aconitum carmichaelii* contrary drug combinations in clinical same formula based on data mining

CAO Can, XU Xiangnan, WU Meijing, LIAO Wenyong, ZHANG Jiwen, WU Yinghao, LIU Xiaoqing, REN Yuna, TIAN Yi, DONG Xiao, LIU Haiyan, XIU Linlin, CHEN Shaohong, ZHONG Gansheng

School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To analyze the use pattern of the same clinical formula of Banxia (*Pinelliae Rhizoma*) and Wutou (*Aconitum carmichaelii*) contrary drug combinations, exploring the compatibility application rules among them. **Methods** Retrieving clinical literature on the use of similar formulas in *Pinelliae Rhizoma* and *A. carmichaelii*, including relevant formulas, constructing a Chinese medicine database, screening high-frequency Chinese medicine, and calculating the dosage range and commonly used amount of high-frequency Chinese medicine. Analyzing the dosage form and route of administration, as well as the medicinal properties (four *qi*, five flavors, meridian tropism, toxicity) and efficacy classification of Chinese medicine. Association rule analysis, factor analysis and principal component analysis, and systematic cluster analysis were carried out. **Results** A total of 1761 prescriptions were included. The dosage range of high-frequency traditional Chinese medicine is wide, with commonly used amounts of 10g and 15g. The most commonly used dosage form is decoction; The most common route of medication is oral administration. In the medicinal properties of traditional Chinese medicine, the four *qi* are mainly warm and calm, the five flavors are mainly spicy and sweet, the meridians are mainly spleen and lung meridians, and the toxicity is mainly non-toxic; The classification of efficacy is mainly based on tonifying deficiency drugs and resolving phlegm, stopping cough, and relieving asthma drugs; A total of 40 groups of traditional Chinese medicine association combinations were obtained, with 20 common factors and 13 systematic clusters. **Conclusion** The clinical use of the same formula in *Pinelliae Rhizoma* and *A. carmichaelii* contrary drug combinations of drug properties and effects, and the form of compatibility is the addition or subtraction of drug pairs, prescriptions, and combined prescriptions. The results provide a certain reference for guiding clinical safety applications of eighteen incompatibilities.

收稿日期: 2024-05-20

基金项目: 教育部第三批国家级精品资源共享课建设项目(2013-94); 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2011CB505306)

作者简介: 曹 灿, 男, 博士。研究方向为中药药性理论与临床应用。E-mail: cczyahz@126.com

*通信作者: 陈绍红, 女, 博士, 副教授, 研究方向为中药药性理论与临床应用。E-mail: chshh77@163.com

钟赣生, 男, 硕士, 教授, 研究方向为中药药性理论与临床应用。E-mail: 1206284369@qq.com

Key words: eighteen incompatibilities; *Pinelliae Rhizoma* and *Aconitum carmichaelii* contrary drug combinations; data mining; clinical use of the same formula; medication patterns

“十八反”是中医理论的重要组成部分，是中药配伍禁忌的重要内容，被认为是古人临床实践经验的总结，属中药“七情”中的“相反”配伍^[1]。

“半夏-乌头”类（半夏类包括生半夏、法半夏、清半夏和姜半夏等，乌头类包括川乌、草乌和附子等）是“十八反”之一，其临床应用存在争议，课题组前期研究显示“半夏-乌头”类反药组合的临床应用的报道最多，治疗疾病广泛^[2]。因此，在课题组前期研究基础上选取“半夏-乌头”类反药组合进行更深层次的研究。

中药复方作为中医主要的医疗手段，其蕴含着丰富和复杂的配伍规律^[3-4]。现阶段，数据挖掘对中药复方的应用和研究主要集中于中药关系、中药复方配伍规律、药证结合、核心方发现等方面，应用频数分析、Apriori 算法关联规则分析、因子分析、聚类分析等方法对中药复方进行剂型及组方用药配伍规律分析，在中医药领域研究广泛，其对于临床安全合理用药和治疗疾病经验的总结具有重大意义^[5-7]。本研究借助数据挖掘对“半夏-乌头”类反药组合的临床同方使用规律进行探讨，为“十八反”理论的传承创新奠定基础。

1 材料与方法

1.1 数据来源

以“半夏”和“乌头”的中英文检索词，在中国期刊全文数据库（China national knowledge infrastructure, CNKI）、中文科技期刊全文数据库（简称维普，VIP）、万方数据知识服务平台 v2.0、中国生物医学文献数据库（Sinomed）4 个中文数据库和 PubMed、Cochrane Library、Embase 3 个数据库中检索发表于 2014 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日的相关文献。

1.2 检索策略

1.2.1 中文检索策略 1#全文：半夏+法夏+清夏+姜夏；2#全文：乌头+川乌+草乌+附子+附片；1# and 2#。

1.2.2 英文检索策略 #All fields: (Pinellia[Mesh]) OR (Pinellias) OR (Rhizoma Pinelliae) OR (Pinelliae, Rhizoma) OR (Ban Xia) OR Ban Xias) OR (Xia, Ban) OR (Xias, Ban) OR (Pinellia ternata) OR (Pinellia ternatas) OR (ternatas, Pinellia) OR (Banha) OR

(Banhas); 2# All fields: (Aconitum[Mesh]) OR (Aconitums) OR (Aconite) OR (Aconites) OR (Radix Aconiti) OR (Aconiti, Radix) OR (Aconitus, Radix) OR (Radix Aconitus) OR (Aconitum napellus) OR (Monkshood) OR (Monkshoods); 1# and 2#。

1.3 数据筛选

1.3.1 纳入标准 至少有 1 对半夏与乌头类反药组合在同一处方中临床使用。

1.3.2 排除标准 (1) 重复文献；(2) 动物实验研究；(3) 综述文章；(4) 理论阐释研究；(5) 其他非临床研究。

1.4 中药名称规范

参照全国高等中医药院校“十四五”规划教材《中药学》^[8]、《中国药典》2020 年版（以下简称药典）^[9]和《中华本草》^[10]等对半夏-乌头类临床同方使用的中药复方中出现的中药别名及俗称进行统一化规范处理，并对其中药功效进行归类，以备后期编码。

1.5 数据录入

运用 Microsoft Access 2021 建立数据库提取相关文献中原始方剂应用信息。导入到 Microsoft Excel 2021 建立半夏-乌头类临床同方使用方剂数据库。

1.6 数据分析

1.6.1 高频中药情况 将相关方剂中出现频次排名前 10% 的中药作为高频中药，出现频数按照从高到低的顺序排序。并计算相应概率和频率，统计高频中药的用量范围和常用量。

概率 = 中药出现频次 / 方剂数

频率 = 中药出现频次 / 中药总频数

1.6.2 剂型分析 统计分析半夏乌头类反药组合临床同方使用方剂的剂型分布情况。

1.6.3 给药途径分析 统计分析半夏乌头类反药组合临床同方使用方剂的给药途径分布情况。

1.6.4 药性分析 从《中药学》^[8]、药典^[9]和《中华本草》^[10]获取相关的药性内容。应用 Excel 对处方中出现中药的四气、五味、归经、毒性等药性累计频次进行分析。

1.6.5 功效分类分析 所有中药按照《中药学》^[8]的功效分类方法进行统计并进行应用分析。

1.6.6 关联规则分析 使用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件, 设置最小支持度为 20%, 最小置信度为 90%, 最大前项数为 2。将关联规则相关的前项、后项、置信度、支持度和提升度导出至 Excel 表格。

1.6.7 高频中药因子分析 使用 IBM SPSS Statistics 25.0 软件对高频中药进行 Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) 和 Bartlett's Test of Sphericity (Bartlett 球形检验), 当 $KMO > 0.5$, $P < 0.05$ 时, 进行因子分析。

1.6.8 高频中药系统聚类分析 使用 Origin 2023

软件, 对高频中药进行系统聚类分析, 并制作聚类谱系图分析聚类情况。

2 结果

2.1 高频中药分析

共得到半夏-乌头类临床同方使用的中药处方 1 761 首, 涉及组成中药 568 味, 进行频次分析, 得出中药出现频次总计 24 687 次。由表 1 可见, 高频中药为半夏、附子、甘草、茯苓和干姜等 57 味, 高频中药出现总频次为 17 861 次。这些中药的用量范围较广, 常用量多为 10 g 或 15 g, 与相关中药的特性有关。

表 1 半夏-乌头类临床同方使用高频中药

Table 1 Traditional Chinese medicines with high-frequency in clinical same formula with *Pinelliae Rhizoma* and *Aconitum carmichaelii* contrary drug combinations

序号	中药	频次	概率/%	频率/%	用量范围/g	常用量/g
1	半夏	1 760	99.94	7.13	2~360	10
2	附子	1 519	86.26	6.15	2~300	10
3	甘草	1 097	62.29	4.44	2.4~90	10
4	茯苓	820	46.56	3.32	3~120	15
5	干姜	687	39.01	2.78	1~120	10
6	白术	662	37.59	2.68	3~200	15
7	桂枝	646	36.68	2.62	1.2~60	10
8	陈皮	505	28.68	2.05	3~150	10
9	黄芪	481	27.31	1.95	4~500	30
10	细辛	471	26.75	1.91	0.5~150	3
11	党参	470	26.69	1.90	5~60	15
12	白芍	428	24.30	1.73	4~90	10
13	麻黄	360	20.44	1.46	1~150	10
14	生姜	359	20.39	1.45	3~120; 1~8 片	10
15	当归	358	20.33	1.45	3~120	10
16	肉桂	314	17.83	1.27	1.2~100	10
17	黄芩	298	16.92	1.21	3~30	10
18	人参	296	16.81	1.20	2.5~150	10
19	大枣	288	16.35	1.17	3~75 (2~30 枚)	10
20	柴胡	279	15.84	1.13	3~45	10
21	川芎	250	14.20	1.01	3~120	10
22	五味子	245	13.91	0.99	1~40	10
23	川乌	244	13.86	0.99	3~360	10
24	黄连	229	13.00	0.93	1~60	3
25	天南星	228	12.95	0.92	2~360	10
26	丹参	219	12.44	0.89	3~240	20
27	大黄	199	11.30	0.81	3~120	6
28	山茱萸	199	11.30	0.81	6~120	15
29	泽泻	196	11.13	0.79	6~75	15
30	厚朴	195	11.07	0.79	3~40	10

表1 (续)

序号	中药	频次	概率/%	频率/%	用量范围/g	常用量/g
31	山药	190	10.79	0.77	4.5~120	15
32	砂仁	179	10.16	0.73	2.4~60	10
33	熟地黄	176	9.99	0.71	3~120	15
34	牡蛎	168	9.54	0.68	5~80	30
35	苦杏仁	167	9.48	0.68	6~180	10
36	苍术	163	9.26	0.66	3~40	15
37	草乌	161	9.14	0.65	3~200	10
38	赤芍	149	8.46	0.60	5~200	15
39	芥子	144	8.18	0.58	3~150	10
40	薏苡仁	143	8.12	0.58	9~60	30
41	红花	137	7.78	0.55	4.5~120	10
42	桃仁	135	7.67	0.55	3~100	10
43	龙骨	125	7.10	0.51	9~80	30
44	淫羊藿	121	6.87	0.49	3~150	15
45	桔梗	118	6.70	0.48	4.5~100	10
46	枳壳	118	6.70	0.48	3~30	10
47	麦冬	117	6.64	0.47	6~170	15
48	枳实	117	6.64	0.47	3~45	10
49	木香	112	6.36	0.45	1~100	10
50	防风	110	6.25	0.45	5~45	10
51	黄柏	110	6.25	0.45	3~200	10
52	石菖蒲	105	5.96	0.43	3~150	15
53	吴茱萸	103	5.85	0.42	1~100	10
54	白芷	98	5.57	0.40	3~300	10
55	牡丹皮	98	5.57	0.40	4.5~30	10
56	薤白	98	5.57	0.40	5~40	10
57	生地黄	96	5.45	0.39	1~50	15

2.2 中药药性分析

2.2.1 四气 温性中药共出现 9 310 次, 平性中药共出现 4 799 次, 寒性中药共出现 2 340 次, 微寒中药共出现 2 319 次, 凉性中药共出现 2 280 次, 微温中药共出现 1 833 次, 热性中药共出现 1 333 次, 大寒中药共出现 355 次, 大热中药共出现 118 次。

2.2.2 五味 辛味药在半夏-乌头类临床同用处方中共出现 13 442 次, 甘味药共出现 11 359 次, 苦味药共出现 7 880 次, 酸味药共出现 1 575 次, 淡味药共出现 1 382 次, 微苦味药共出现 1 301 次, 咸味药共出现 938 次, 涩味药共出现 641 次, 微甘味药共出现 95 次, 微辛味药共出现 19 次, 微酸味药共出现 1 次。

2.2.3 归经 半夏-乌头类临床同方使用中药中, 归脾经药共出现 15 313 次, 归肺经药共出现 12 880 次, 归心经药共出现 9 851 次, 归胃经药共出现

8 998 次, 归肾经药共出现 8 689 次, 归肝经药共出现 8 199 次, 归大肠经药共出现 2 265 次, 归膀胱经药共出现 2 123 次, 归胆经药共出现 1 660 次, 归心包经药共出现 544 次, 归小肠经药共出现 530 次, 归三焦经药共出现 220 次。

2.2.4 毒性 半夏-乌头类临床同方使用中药中, 无毒中药共出现 19 903 次, 有毒中药共出现 3 875 次, 小毒中药共出现 469 次, 大毒中药共出现 440 次。无毒中药出现频次最多。

2.3 方剂剂型分析

1 761 首半夏-乌头类临床同方使用处方中, 汤剂 1 450 首 (占比 82.34%)、膏剂 119 首 (占比 6.76%)、颗粒剂 (冲剂) 43 首 (占比 2.44%)、散剂 23 首 (占比 1.31%)、酏剂 15 首 (占比 0.85%)、贴剂 13 首 (占比 0.74%)、粉剂 4 首 (占比 0.23%)、片剂 3 首 (占比 0.17%)、丸剂 3 首 (占比 0.17%)、

胶囊剂 3 首(占比 0.17%)、搽剂 2 首(占比 0.11%)、冲剂 1 首(占比 0.06%)、黑膏药 1 首(占比 0.06%)、奄包剂 1 首(占比 0.06%)、其他剂型 53 首(占比 3.01%)、未明确说明 27 首(占比 1.53%)。可见剂型以汤剂为主。

2.4 用药途径分析

1 761 首半夏-乌头类临床同方使用处方中, 1 474 首方子给药途径为内服(占比 83.70%), 90 首方子给药途径为外敷(占比 5.11%), 51 首方子给药途径为穴位贴敷(占比 2.90%), 20 首方子给药途径为贴敷(占比 1.14%), 6 首方子给药途径为熏洗(占比 0.91%), 10 首方子给药途径为熏蒸(占比 0.57%), 灌肠、外擦、热熨和涂抹均有 4 首方子(分别占比 0.23%)、外洗、外贴、隔药灸、离子导入、外涂和涂敷均有 3 首方子(占比 0.17%), 穴位湿敷+离子导入、穴位贴敷灸、冷热刺激、热敷、塌渍和浴足均有 2 首方子(占比 0.11%), 雾化吸入、脐疗、隔药姜灸、膏摩、外搽、刮痧、鼻饲、脐灸、火龙灸、定向透药、搽擦、包扎患处、喷涂、口服或鼻饲、电药物透入、涂擦、涂搽和熏洗+外敷均有 1 首方子(占比 0.06%), 36 首方子给药途径未明确说明(占比 2.04%)。可见给药途径以内服为主。

2.5 中药功效分析

功效分类出现总频次从高到低为补虚药、化痰止咳平喘药、温里药、解表药、活血化瘀药、清热药、利水渗湿药、理气药、祛风湿药、化湿药、收涩药、平肝息风药、安神药、消食药、泻下药、止血药、开窍药、攻毒杀虫止痒药、涌吐药、驱虫药和拔毒化腐生肌药, 频次分别为 5 569、3 221、2 793、2 676、1 687、1 622、1 447、1 228、968、668、653、556、440、282、263、260、178、104、35、25 和 12 次。

2.6 关联规则分析

在支持度 $\geq 20\%$ 、置信度 $\geq 90\%$ 的前提下, 设置提升度 > 1 进行进一步筛选, 如表 2 所示, 共筛选到中药关联性强的中药组合 40 组, 2 味药组有 14 个(后项 \rightarrow 前项): 附子 \rightarrow 甘草、附子 \rightarrow 茯苓、附子 \rightarrow 干姜、半夏 \rightarrow 干姜、附子 \rightarrow 白术、附子 \rightarrow 桂枝、半夏 \rightarrow 桂枝、附子 \rightarrow 陈皮、半夏 \rightarrow 陈皮、附子 \rightarrow 黄芪、半夏 \rightarrow 黄芪、附子 \rightarrow 党参、附子 \rightarrow 白芍和附子 \rightarrow 生姜。3 味药组有 26 个(后项 \rightarrow 前项): 附子 \rightarrow 甘草+半夏、附子 \rightarrow 茯苓+半夏、附子 \rightarrow 干姜+半夏、半夏 \rightarrow 干姜+附子、附子 \rightarrow 白术+半夏、附子 \rightarrow 桂枝+

半夏、半夏 \rightarrow 桂枝+附子、附子 \rightarrow 茯苓+甘草、附子 \rightarrow 干姜+甘草、半夏 \rightarrow 干姜+甘草、附子 \rightarrow 陈皮+半夏、附子 \rightarrow 白术+甘草、附子 \rightarrow 黄芪+半夏、半夏 \rightarrow 陈皮+附子、附子 \rightarrow 白术+茯苓、附子 \rightarrow 党参+半夏、附子 \rightarrow 桂枝+甘草、半夏 \rightarrow 桂枝+甘草、半夏 \rightarrow 黄芪+附子、附子 \rightarrow 白芍+半夏、附子 \rightarrow 陈皮+甘草、半夏 \rightarrow 陈皮+甘草、附子 \rightarrow 生姜+半夏、附子 \rightarrow 陈皮+茯苓、半夏 \rightarrow 陈皮+茯苓和附子 \rightarrow 党参+甘草。

2.7 高频中药因子分析

经检验分析发现, KMO 统计量=0.719, 可认为高频中药间相关程度较好, 适合做因子分析。 $\chi^2=20\ 376.082$, 显著性 $P=0.000$, 可认为高频中药间不独立, 取值是有联系的(自由度=1 596)。57 味高频中药中有 20 个主成分的特征值 > 1 , 表明前 20 个主成分基本可以反映高频中药指标的信息, 累积贡献率为 59.676%。

通过 Kaiser 标准化的全体旋转法得到因子载荷矩阵, 并将中药归入其载荷最高的因子内, 得到 20 个公因子, 见表 3, 因子载荷见图 1。

2.8 系统聚类分析结果

由图 2 可见, 共得到 13 个聚类。聚类 1 中包含了木香、砂仁、干姜、甘草、附子、党参、陈皮、茯苓和白术等中药, 规模较大。聚类 2 有黄柏、黄连。聚类 3 有人参、牡蛎、龙骨、生姜、大枣、黄芩、柴胡、桂枝、白芍。聚类 4 为半夏。聚类 5 有大黄、枳实。聚类 6 有草乌、川乌、天南星和白芷。聚类 7 有五味子、细辛、麻黄、苦杏仁和芥子。聚类 8 有淫羊藿和石菖蒲。聚类 9 有防风和黄芪。聚类 10 有枳壳、桔梗、生地黄、麦冬、薤白、丹参、当归、川芎、红花、桃仁、赤芍。聚类 11 有苍术、厚朴、薏苡仁。聚类 12 为吴茱萸。聚类 13 有山药、山茱萸、熟地黄、泽泻、牡丹皮、肉桂。

3 讨论

“十八反”作为传统中医药理论的重要内容, 是中药配伍禁忌的重要组成部分。通过系统检索 CNKI、VIP、Wanfang、Sinomed、PubMed、Cochrane Library 和 Embase 数据库中半夏-乌头类临床同方使用的相关文献, 发现存在数量庞大的半夏与乌头类临床同方使用的实例。中药的主要应用形式为复方, 复方中配伍环境的不同也可能导致“十八反”同用的毒-效表征不同, 是否是反药组合的配伍环境消除了半夏-乌头类同方使用的潜在毒性或不良反应。

表 2 中药关联规则分析

Table 2 Analysis of association rules of traditional Chinese medicines

序号	后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
1	附子	甘草	61.90	92.75	1.08
2	附子	甘草+半夏	61.78	92.74	1.08
3	附子	茯苓	46.39	96.57	1.12
4	附子	茯苓+半夏	46.28	96.56	1.12
5	附子	干姜	38.96	95.92	1.11
6	半夏	干姜	38.96	99.85	1.00
7	附子	干姜+半夏	38.90	95.91	1.11
8	附子	白术	37.42	95.75	1.11
9	半夏	干姜+附子	37.37	99.85	1.00
10	附子	白术+半夏	37.31	95.74	1.11
11	附子	桂枝	36.68	93.19	1.08
12	半夏	桂枝	36.68	99.85	1.00
13	附子	桂枝+半夏	36.63	93.18	1.08
14	半夏	桂枝+附子	34.19	99.83	1.00
15	附子	茯苓+甘草	33.67	96.46	1.12
16	附子	干姜+甘草	30.15	95.48	1.11
17	半夏	干姜+甘草	30.15	100.00	1.00
18	附子	陈皮	28.68	94.26	1.10
19	附子	陈皮+半夏	28.68	94.26	1.10
20	半夏	陈皮	28.68	100.00	1.00
21	附子	白术+甘草	28.34	94.99	1.10
22	附子	黄芪	27.09	90.99	1.06
23	附子	黄芪+半夏	27.09	90.99	1.06
24	半夏	黄芪	27.09	100.00	1.00
25	半夏	陈皮+附子	27.03	100.00	1.00
26	附子	白术+茯苓	26.75	97.24	1.13
27	附子	党参	26.69	95.96	1.12
28	附子	党参+半夏	26.58	95.94	1.12
29	附子	桂枝+甘草	26.35	95.04	1.10
30	半夏	桂枝+甘草	26.35	100.00	1.00
31	半夏	黄芪+附子	24.65	100.00	1.00
32	附子	白芍	24.30	91.82	1.07
33	附子	白芍+半夏	24.19	91.78	1.07
34	附子	陈皮+甘草	20.78	92.90	1.08
35	半夏	陈皮+甘草	20.78	100.00	1.00
36	附子	生姜	20.33	95.81	1.11
37	附子	生姜+半夏	20.27	95.80	1.11
38	附子	陈皮+茯苓	20.27	95.80	1.11
39	半夏	陈皮+茯苓	20.27	100.00	1.00
40	附子	党参+甘草	20.16	95.77	1.11

表 3 半夏-乌头类临床同方使用高频中药公因子情况

Table 3 Common factors of traditional Chinese medicines with high-frequency in clinical same formula with *Pinelliae Rhizoma* and *A. carmichaelii*

公因子	因子贡献率/%	中药(载荷)
F1	8.120	附子(0.773)、甘草(0.499)、茯苓(0.474)、白术(0.456)、干姜(0.338)、白芍(0.244)、党参(0.318)
F2	5.313	山药(0.567)、熟地黄(0.488)、陈皮(0.422)、泽泻(0.376)、牡丹皮(0.313)
F3	4.349	川芎(0.476)、桃仁(0.465)、当归(0.462)、红花(0.410)、赤芍(0.389)、麻黄(0.294)、五味子(0.307)、细辛(0.222)
F4	4.175	大枣(0.322)、黄芩(0.475)、柴胡(0.462)、牡蛎(0.332)
F5	3.463	山茱萸(0.512)、龙骨(0.339)
F6	3.096	—
F7	2.812	黄柏(0.495)、黄连(0.486)、吴茱萸(0.341)、肉桂(0.318)
F8	2.741	天南星(0.151)、白芷(0.311)、苍术(0.441)、厚朴(0.304)、薏苡仁(0.338)、苦杏仁(0.280)
F9	2.661	川乌(0.299)、草乌(0.202)、防风(0.423)、黄芪(0.385)
F10	2.528	麦冬(0.340)、生地黄(0.298)
F11	2.360	大黄(0.351)
F12	2.327	生姜(0.257)、人参(0.422)
F13	2.176	—
F14	2.17	淫羊藿(0.372)
F15	2.024	砂仁(0.354)、石菖蒲(0.345)
F16	2.005	枳壳(0.296)、芥子(0.320)
F17	1.928	木香(0.301)
F18	1.841	—
F19	1.811	半夏(0.391)、枳实(0.264)
F20	1.776	桔梗(0.250)

“—”表示无中药在该因子内载荷最高。

“—” indicates that no traditional Chinese medicine has the highest load in this factor.

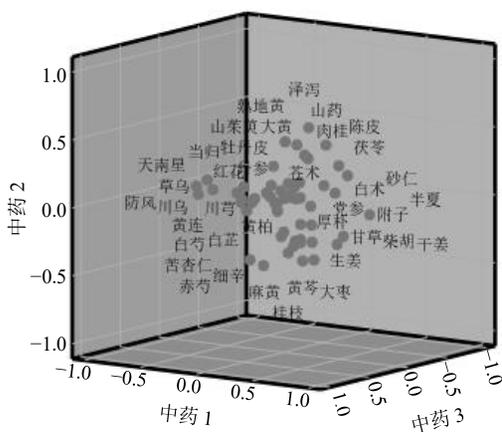


图 1 主成分分析旋转载荷图

Fig. 1 Rotating load diagram of principal component analysis

基于以上情况,需要对半夏-乌头类临床同方使用的配伍情况进行更深层次的分析与挖掘。因此,本研究利用数据挖掘方法对其中的半夏-乌头反药组合临床同方的配伍规律进行探讨。

经过筛选,纳入了 1761 个半夏-乌头类临床同方使用的处方,共得到 568 味中药。本研究通过 Access 和 Excel 建立数据库,筛选高频中药,并分析 568 味中药的性味归经和毒性以及功效分类情况,运用 IBM SPSS Modeler 18.0 对高频中药进行了关联规则分析,运用 IBM SPSS Statistics 25.0 对高频中药进行了因子分析与主成分分析和系统聚类分析,从不同角度对半夏-乌头类临床同方使用的配伍规律进行分析,为“十八反”这一传统中医学特色理论的传承创新提供新的探索思路。

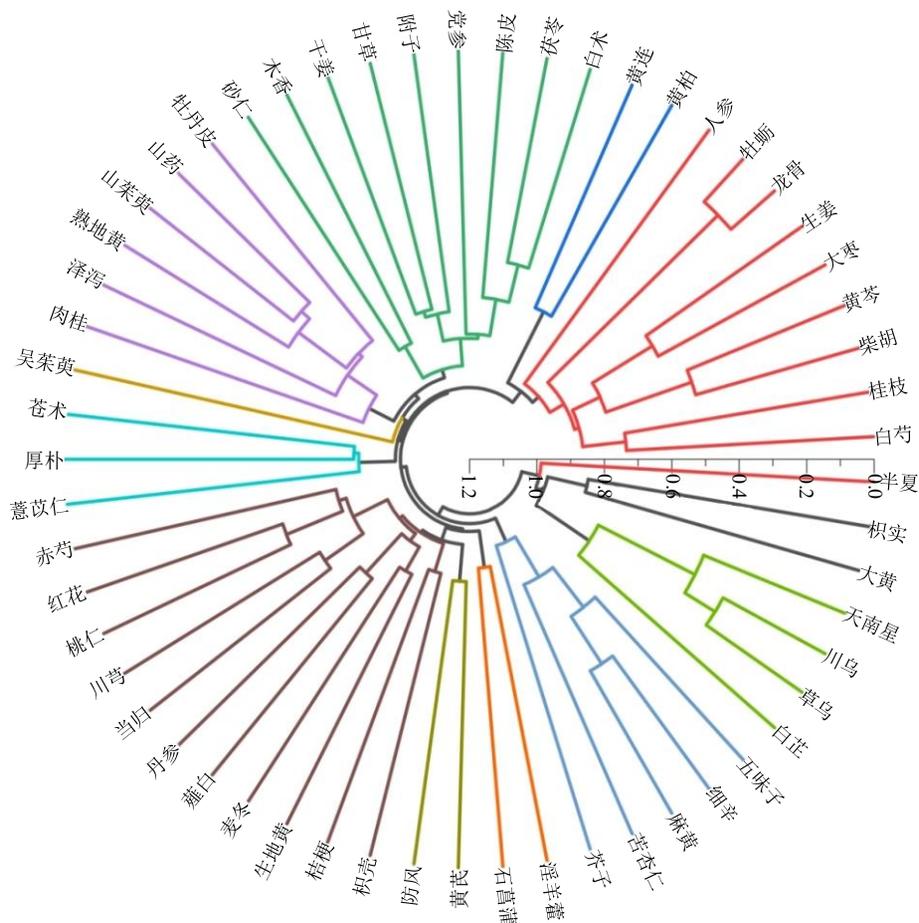


图 2 半夏-乌头类临床同方使用高频中药聚类谱系图

Fig. 2 Cluster pedigree diagram of traditional Chinese medicines with high-frequency in clinical same formula with *Pinelliae Rhizoma* and *A. carmichaelii*

通过高频中药分析发现，出现频次和频率最高的中药为半夏、附子、甘草、茯苓和干姜等。因此对高频中药的剂量范围（最低量和最高量）进行了分析，发现高频中药的用量范围较广，最高量远超药典规定剂量。常用量多为 10g 或 15g，与相关中药的特性有关。另外，剂型分析结果显示半夏-乌头类临床同方以汤剂运用最多，有 1 450 首之多，占比 82.34%；用药途径以内服为最多，有 1 474 首之多，占比 83.70%。可见剂量、剂型和用药途径存在一定的规律性。但半夏-乌头类临床同方的毒性反应发生是否与超药典剂量用药有关，是否与剂型的运用有关，是否与给药途径的选择有关，这些问题都值得进一步探究。

通过药性分析发现，中药四气出现频次以温性和平性最多，五味出现频次以辛、甘味最多，归经出现频次以脾经和肺经最多，毒性出现频次以无毒最多，功效分类出现频次以补虚药和化痰止咳平喘药

最多。温能散寒，平性平和，半夏-乌头类临床同方可能多用于治疗寒性病证或寒热不明显的病证。辛味能散能行，甘味能补能缓，辛甘合用以化阳，半夏-乌头类临床同方可能多用于治疗表证、气血瘀滞证、（阳）虚证，甘味调和药性或可能合用后降低相关的不良反应。归经是指示中药作用部位的定位概念，半夏-乌头类临床同方可能多用于脾经和肺经的相关病证。半夏和乌头本身均为有毒（大毒、有毒）中药，偏性较大，合用中药多为无毒中药，可能为防止毒性过大，再者可能合用的部分中药可降低半夏、乌头或半夏-乌头合用后的毒性或不良反应。在功效方面，以补虚药和化痰止咳平喘药应用最多，提示半夏-乌头类临床同方可能以治疗虚证和痰证为主，合用可治疗虚咳和久咳致虚病症。可见，半夏-乌头类合用可能是通过与不同药性和功效的中药合用以增效减毒。因此，提示在临床中应用半夏-乌头类反药组合时可搭配合适药性中药。

中药配伍是中药的特色,形成了许多疗效可靠的药对或药组。半夏-乌头类临床同方使用的关联规则分析显示,附子→甘草(温里药-补气药)、附子→甘草+半夏(温里药-补气药-温化寒痰药)、附子→茯苓(温里药-利水消肿药)、附子→茯苓+半夏(温里药-利水渗湿药)、附子→干姜(温里药-温里药)、半夏→干姜(温化寒痰药-温里药)等是支持度较高的中药组合,显示配伍形式多样,不同中药间的配伍形式也体现了临床用药的规律,如温化寒痰药与温里药的配伍可用于治疗寒痰宿饮停聚,温里药与补气药配伍可温阳化气使气得以速补,温里药和利水渗湿药配伍可加速寒湿之邪的排出。可见,半夏-乌头类合用可能是通过不同中药间的合理配伍以增效减毒。关联规则所筛选的药物组合很多也是临床中经常用到的药对或角药。因此,提示在临床中应用半夏-乌头类反药组合时可与相关中药配合使用。

高频中药的因子分析得到了 20 个公因子(F1~F20),其中 F1 含有四逆汤和肾着汤等方剂,以及真武汤、四君子汤和理中汤等方剂的主要中药,其合用功效为温阳化气、健脾利水。F2 为六味地黄丸的主要中药,合用后滋阴补肾、健脾利水。F3 为血府逐瘀汤和麻黄附子细辛汤的主要中药,合用可散寒活血化瘀。F4 为柴胡加龙骨牡蛎汤的主要中药,合用可和解少阳、镇惊安神。F5 两药合用可收敛止汗、涩精固脱。F7 为左金丸合交泰丸加黄柏,合用交通心肾、清热燥湿。F8 为平胃散等方剂的主要中药,合用可芳香化湿、理气燥湿。F9 合用可益气祛风、散寒止痛。F10 为增液汤的主要中药。F11 为大黄,可泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄。F12 中两药合用可补气温中。F14 为淫羊藿,可补肾阳、强筋骨、祛风湿。F15 组合合用可理气化痰。F17 为木香,可行气止痛、健脾消食。F19 两药合用可理气化痰。F20 为桔梗,可宣肺、利咽、祛痰、排脓。这些公因子提示在半夏-乌头类临床同方使用时,可能通过合方、药对及相同类型和不同类型中药合理配伍的方法,使药效达到最优化而毒性达到最小化。提示在临床中应用半夏-乌头类反药组合时可与相关因子中药配合使用。

系统聚类方法可将应用特征类似的中药进行分类。本研究将半夏-乌头类临床同方使用高频中药聚为 13 类,部分学者也将系统聚类结果作为分析得到的新处方。聚类 1 包含了四君子汤、附子理中汤

等多个中药方剂,并包含了香砂养胃丸等方剂的主要中药。聚类 2 为常用清热燥湿药对。聚类 3 为柴胡加龙骨牡蛎汤的主要中药。聚类 4 为出现频次最多的中药——半夏。聚类 5 为常用的泻下攻积药对,合用可泻热除积、利气消痞。聚类 6 中药合用可祛风除湿、散寒止痛。聚类 7 中 5 药合用可祛风散寒、温肺化饮、止咳化痰。聚类 8 两药合用可补肾益精、开窍醒神。聚类 9 为玉屏风散中的 2 味中药,合用散中寓补、补中兼疏、相辅相成、动静结合,共奏固表止汗之功。聚类 10 含血府逐瘀汤、桃红四物汤、增液汤的主要中药,合用可行气活血、滋阴补血、祛瘀生新。聚类 11 含有平胃散的主要中药——苍术和厚朴,并合用薏苡仁,合用后化湿健脾胃之功倍增;升脾气与降胃气相得益彰,共奏化湿健脾、行气和胃之功。聚类 12 为温里药——吴茱萸。聚类 13 含桂附地黄丸主要中药,诸药合用,共奏健脾渗湿、温补肾气之效。可见系统聚类结果也显示多为合方、角药和药对,这些聚类中药在临床中与半夏-乌头类同方使用,通过合方、药对、相同类型和不同类型中药合理配伍的方法,使药效达到最优化而毒性达到最小化。因此,提示在临床中应用半夏-乌头类反药组合时可与相关新方配合使用。

张琦^[11]研究发现半夏和川乌共煎液的毒性大于单煎液,翟兴英^[12]研究也发现生半夏和生草乌配伍共煎液毒性大于单煎液,合用后均表现出增毒效应。但杨坤宝等^[13]研究发现生半夏和生草乌合用后肾毒性较生草乌降低,合用后竟表现出减毒效应。另外,临床研究中有运用半夏-乌头发生不良反应的报道和未见不良反应的报道^[14-15]。可见,半夏-乌头是否相反并无定论,可能与多种因素有关,应该从多角度、多学科、多层次探析以期最终阐明乌头与半夏的配伍实质,为完善中药配伍理论和指导临床运用起到重要的理论意义和临床价值^[16]。本研究发现半夏-乌头类反药组合常配伍的中药、药对和组合确实存在一定的规律,这些可能是半夏-乌头反药组合临床应用的宜用配伍和条件。但还需要进行更深入的探讨,首先应筛选半夏-乌头类临床应用中无不良反应且疗效良好的相关处方信息进行分析,以确认其宜用配伍和条件;其次应筛选其中发生不良反应且疗效较差的相关处方进行分析,以确认其宜用配伍和条件;最后可以针对相关的条件进行动物实验研究、临床真实世界研究和循证综合评价研究等。

目前,药典在“十八反”相关中药的【注意】

项下仍标注“不宜同用”，因此关于“十八反”的相关内容在临床中同方使用仍然是不鼓励的，也不能在临床大范围推广，但是一些医家在临床中对于“十八反”应用有独特的临床经验可以进行相关的分享。

综上所述，本研究通过检索系列数据库，利用数据挖掘系列软件，对已发表的半夏-乌头类临床同方使用方剂进行了挖掘分析，得到半夏-乌头类临床同方使用的高频中药，所用中药的药性和功效特点，特殊中药、药对或药组，使其中的用药规律以直观化、可视化的形式予以呈现，为“十八反”理论和半夏-乌头类临床同方使用提供了数据支撑。同时，挖掘出了潜在的新方、药对和角药等，并进行更深层次的研究与进一步探索。

4 结论与展望

纳入同方使用的处方 1 761 首，涉及中药 568 味，使用总频次为 24 687 次；高频中药为半夏、附子、甘草、茯苓、干姜等；高频中药的用量范围较广，常用量多为 10 g 或 15 g。运用剂型以汤剂最多，用药途径以内服最多。中药药性分析中，四气以温、平为主，五味以辛、甘为主，归经以归脾、肺经为主，毒性以无毒为主，中药功效分类以补虚药和化痰止咳平喘药为主，关联规则筛选到中药组合 40 组，因子分析共汇集到公因子 20 个，系统聚类共得到聚类 13 个。半夏-乌头类反药组合临床同方使用呈现药性、功效间多维结合，配伍形式为药对、方剂和合方加减。相关结果为指导临床安全应用半夏-乌头类反药组合提供了一定参考，为半夏-乌头类更深层级的研究指明了方向。

致谢：北京中医药大学张颖、崔向清老师及天津开心生活科技有限公司李高扬老师在研究开展中提供的帮助。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 钟赣生, 孙红梅, 周学平, 等. 基于临床应用的中药“十八反”宜忌条件及配伍关系研究思路 [J]. 科技导报, 2012, 30(16): 71-75.
 [2] 刘佳. 从循证医学角度对“十八反”中半夏乌头类反药组合临床同用研究文献的分析研究 [D]. 北京: 北京

中医药大学, 2015.

[3] Zhou Y, Li X, Wang J C, et al. Prediction of the molecular mechanism of *Corni Fructus-Epimedium Folium-Rehmanniae Radix Praeparata* in the treatment of postmenopausal osteoporosis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2024, 20(2): 87-103.
 [4] Zhou Q, Liu J, Xin L, et al. Association between traditional Chinese medicine and osteoarthritis outcome: A 5-year matched cohort study [J]. *Heliyon*, 2024, 10(4): e26289.
 [5] Wang X, Pang F, Du X G. Analysis of traditional Chinese medicine symptoms in children with spastic cerebral palsy: A data mining study [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2024, 17: 913-922.
 [6] 梁绿圆, 曹佳蕾, 刘宜杭, 等. 基于“病-药-量”探讨《中华医典》含丹参方剂用药规律的数据挖掘 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1268-1280.
 [7] Hong M, Zhao Y D, Zhong T L, et al. Out-of-set association analysis of lung cancer drugs and symptoms based on clinical case data mining [J]. *Technol Health Care*, 2024, 32(2): 849-859.
 [8] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
 [9] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
 [10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 精选本. 上海: 上海科学技术出版社, 1998.
 [11] 张琦. 十八反“半萎贝薤芩攻乌”物质基础及毒性研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
 [12] 翟兴英. 草乌与半夏配伍禁忌基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
 [13] 杨坤宝, 尹长江, 佟继铭, 等. 生川乌与生半夏不同比例配伍对大鼠肾脏毒性的影响 [J]. 中医杂志, 2015, 56(2): 156-159.
 [14] 陈国成, 潘林平, 冯汉财, 等. 纯中药星夏止痛膏敷贴治疗关节肌肉疼痛的疗效观察 [J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(24): 39-41.
 [15] 张育广. 附子理中汤加味对脾肾阳虚型慢性萎缩性胃炎 48 例的影响研究 [J]. 中外医学研究, 2019, 17(6): 143-144.
 [16] 许皖, 张建美, 钟赣生, 等. 乌头半夏反药组合宜忌条件的实验研究回顾与评析 [J]. 环球中医药, 2015, 8(9): 1038-1044.

[责任编辑 潘明佳]