

1 004 张中药饮片处方中细辛的使用情况及其治疗皮肤疾病的临床应用分析[△]

刘倩^{1*}, 梅全喜², 刘金伟¹, 张韶辉^{1#} (1. 武汉市中西医结合医院/武汉市第一医院药学部, 武汉 430022; 2. 深圳市宝安纯中医治疗医院药学部, 广东深圳 518000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)01-0104-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.01.021



摘要 目的:了解武汉市中西医结合医院(以下简称“该院”)中药饮片处方中细辛的用药规律,为中药饮片细辛在治疗皮肤疾病中的合理应用提供参考。方法:抽取2021年该院诊断为皮肤疾病、含有细辛的门诊中药饮片处方,采集处方中的信息,对用药情况进行频数分析和关联规则分析。结果:共纳入1 004张中药饮片处方,主要来源于皮肤科、中医科。细辛以入汤剂煎服为主,使用剂量为2~15 g,超剂量使用的处方有580张(占57.77%)。频数分析结果显示,细辛超剂量使用程度为2~5倍,未发现不良反应;使用细辛频数较多的证型诊断为寒湿证、湿热浸淫证以及脾虚湿盛证。关联规则分析结果显示,与细辛由强到弱关联的药物依次有细辛、桂枝与当归,细辛、桂枝与附片,核心药对主要包括细辛与桂枝、当归、茯苓、甘草。结论:基于处方用药分析,中药细辛在治疗皮肤疾病的临床应用中,常与桂枝、当归、茯苓、甘草等配伍应用,起到增效减毒的作用,同时存在一定的超剂量使用情况。治疗皮肤疾病的临床应用研究为中药细辛的合理配伍及安全剂量范围提供了数据支持,有利于促进临床安全用药。

关键词 细辛; 处方分析; 频数分布; 关联规则分析; 皮肤疾病; 临床应用

Application of Asarum in 1 004 Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces and Its Clinical Application in the Treatment of Skin Diseases[△]

LIU Qian¹, MEI Quanxi², LIU Jinwei¹, ZHANG Shaohui¹ (1. Dept. of Pharmacy, Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine/Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shenzhen Bao'an Authentic Traditional Chinese Medicine Therapy Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the rules of asarum in the prescription of traditional Chinese medicine decoction pieces in Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (hereinafter referred to as “the hospital”), so as to provide reference for the rational application of asarum in the treatment of skin diseases. **METHODS:** Outpatient traditional Chinese medicine decoction pieces prescriptions containing asarum diagnosed with skin diseases in the hospital in 2021 were extracted, and the prescription information was collected. Frequency analysis and association rule analysis were carried out for the application of asarum. **RESULTS:** A total of 1 004 traditional Chinese medicine decoction pieces prescriptions were included, mainly from the department of dermatology and traditional Chinese medicine. Asarum was mainly used in traditional Chinese medicine decoction, with the dosage from 2 to 15 g. There were 580 prescriptions (57.77%) with off-label use of traditional Chinese medicine. Frequency analysis results showed that the degree of off-label use in Asarum were 2 to 5 times, and no adverse drug reactions were found. The syndrome types with high frequency of asarum were diagnosed as cold-dampness syndrome, dampness-heat syndrome, and spleen deficiency and dampness excess syndrome. Association rule analysis results showed that the core drugs strongly associated with asarum were asarum, osmanthus twig and angelica sinensis, asarum, osmanthus twig and attached pieces. The core drug pair mainly included asarum and cinnamon twig, angelica sinensis, poria cocos and licorice. **CONCLUSIONS:** Based on the analysis of prescription drugs, asarum often used in combination with cinnamon twig, angelica sinensis, poria cocos and licorice to increase efficiency and reduce toxicity, and there is a certain off-label use of asarum in the clinical treatment of skin diseases. The clinical application of asarum in the

△ 基金项目:湖北省卫生健康委科研项目(No. WJ2021M005);武汉市卫生健康委武汉市医学科研项目(No. WZ21Z15)

* 主管中药师,中药临床药师,硕士。研究方向:中药临床药学、中药学。E-mail:15206065@qq.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail:53685340@qq.com

treatment of skin diseases provides data support for the reasonable compatibility and safe dose range of traditional Chinese medicine, which is conducive to promoting clinical safe drug use.

KEYWORDS Asarum; Prescription analysis; Frequency distribution; Association analysis; Skin diseases; Clinical application

中药细辛在临床上的应用历史悠久,始载于《神农本草经》,被列为上品,为“主养命以应天,无毒”^[1]。明代《本草正》中记载,细辛“有小毒”。现代《中药学》中,细辛“药性”项下注明辛、温,有小毒^[2]。但在历版《中华人民共和国药典:一部》(以下简称“药典”,1963—2020年版)中,细辛“性味”项下均未注明有毒。细辛服用过量可发生不良反应,2020年版药典中规定细辛的剂量为1~3 g,散剂内服1次0.5~1 g,外用适量^[3]。但实际临床用量范围多有差异。因此,对细辛临床应用中配伍规律、合理剂量的探索具有重要的意义。目前,相关研究已取得了部分进展,如整理中医古代文献中经典名方当归四逆汤的药物剂量考证,建议细辛剂量为9 g^[4];对中国期刊全文数据库所收录的医案进行数据挖掘,探讨中药治疗过敏性鼻炎的用药规律,提示麻黄细辛附子汤为常用治疗方剂^[5];以及名老中医使用细辛治疗头痛、咳嗽和用于皮肤类疾病的经验研究等^[6-8]。但现代实际运用中含细辛处方的系统分析鲜有研究,其治疗皮肤疾病的临床应用未见报道,故进一步展开中药细辛的处方数据挖掘研究很有必要。为了解含细辛处方的现代用药规律,结合医院皮肤科专科用药特点,本研究对武汉市中西医结合医院(以下简称“我院”)使用中药细辛患者的门诊处方信息进行回顾性分析,以期对中药细辛在临床皮肤疾病治疗中的合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统,随机抽取2021年我院门诊1 004张含有细辛、主要诊断为皮肤疾病的处方。纳入标准:组方中包含细辛;主要诊断为皮肤病类疾病^[9];处方信息完整,包括患者性别、年龄、诊断、中药组方信息、用法与用量以及剂数。排除标准:处方信息不全;处方涉及退药处理;重复开具的处方。

1.2 方法

在Excel软件中录入处方相关信息,建立细辛临床用药数据库。

1.3 统计学方法

统计上述1 004张处方中细辛使用剂量及超剂量用药的情况,采用Excel软件统计用药频数;运用SPSS Clementine 12.0软件,采用Apriori算法模型进行关联规则分析。

2 结果

2.1 含细辛中药处方的基本信息

1 004张门诊含细辛中药处方涉及患者1 004例,其中男性患者243例(占24.20%),女性患者761例(占75.80%);患者平均年龄为(40.00±17.32)岁;就诊科室主要分布于皮肤科、中医科以及其他科室。

2.2 中医诊断的证型分布

1 004张门诊含细辛中药处方的诊断中,皮肤疾病诊断频数较多的为湿疮病、酒渣鼻和荨麻疹等,证型诊断频数较多的为寒湿证、湿热浸淫证和脾虚湿蕴证等,见表1—2。

表1 含细辛中药处方的皮肤疾病诊断情况

Tab 1 Diagnosis of skin diseases in traditional Chinese medicine prescriptions containing asarum

疾病名称	频数/次	比例/%
湿疮病	216	21.51
酒渣鼻	200	19.92
荨麻疹	176	17.53
瘾疹	172	17.13
湿疹	144	14.34
粉刺	140	13.94
寻常痤疮	120	11.95
过敏性皮炎	72	7.17
皮炎	72	7.17
局限性硬皮病	56	5.58

表2 含细辛中药处方的证型诊断情况

Tab 2 Syndrome type diagnosis of traditional Chinese medicine prescriptions containing asarum

疾病名称	频数/次	比例/%
寒湿证	150	14.94
湿热浸淫证	125	12.45
脾虚湿蕴证	105	10.46
气滞血瘀证	100	9.96
厥阴证	100	9.96
风热证	90	8.96
湿热证	55	5.48
风寒束表证	50	4.98

2.3 细辛的用法、用量及不良反应

1 004张门诊含细辛的中药处方中,细辛的使用主要有汤剂、膏方和丸剂3种剂型,以入汤剂使用为主。细辛使用剂量为2~15 g,疗程为3~30 d,未发现患者出现不良反应。其中,细辛超剂量程度最高的处方为1例诊断为皮痹病证属气滞血瘀的患者处方,细辛剂量为15 g,疗程为30 d,使用方法为外用,医师已在该超常处方上双签字确认。依据2020年版药典中规定的细辛剂量为1~3 g,本调查中超剂量使用细辛的中药处方有580张,占总处方数的57.77%;细辛超剂量使用倍数为2倍(6 g)的处方有488张,占超剂量处方数的84.14%;3倍(9 g)的处方有64张,占超剂量处方数的11.03%;3.3倍(10 g)的处方有8张,占超剂量处方数的1.38%;4倍(12 g)的处方有4张,占超剂量处方数的0.69%;5倍(15 g)的处方有16张,占超剂量处方数的2.76%,见表3。

2.4 含细辛中药处方的用药特征和规律

2.4.1 含细辛中药复方中单味中药使用频率分析:统计结果显示,1 004张含有细辛的中药处方中共包含234味中药。其

表 3 细辛用量分布情况

Tab 3 Distribution of asarum consumption

剂量/g	处方数/张	构成比/%	超剂量使用倍数/倍
2	88	8.76	—
3	336	33.47	—
6	488	48.61	2
9	64	6.37	3
10	8	0.80	3.3
12	4	0.40	4
15	16	1.59	5
合计	1 004	100.00	

注：“—”表示在药典规定剂量范围内

Note: “—” means within the dose range specified in the pharmacopeia

中药用频数 > 280 次的中药共 11 种 (累计用药频数为 13 404 次); 用药频数排序居前 7 位的中药依次为桂枝、当归、附片、炙甘草、干姜、茯苓和甘草等, 见表 4。

表 4 含细辛中药处方的高频用药特征 (频数排序居前 10 位)

Tab 4 Medication characteristics of traditional Chinese medicine prescriptions containing asarum (top 10 frequency)

排序	中药名称	频数/次	构成比/%	累计构成比/%
1	桂枝	644	4.80	4.80
2	当归	552	4.12	8.92
3	附片	444	3.31	12.23
4	炙甘草	424	3.16	15.39
5	干姜	408	3.04	18.43
6	茯苓	404	3.01	21.44
7	甘草	404	3.01	24.45
8	白芍	284	2.12	26.57
9	党参	280	2.09	28.66
10	黄连	280	2.09	30.75

2.4.2 含细辛中药处方关联规则分析: 使用 SPSS Clementine 12.0 软件对含细辛中药处方进行关联规则统计分析并绘制可视化网络图, 选择最大前项数为 5, 支持度为 40%, 最小规则置信度为 80%, 得到以细辛为核心的 9 个规则药物组合。支持度代表前后项中药同时出现的概率, 如细辛与桂枝同时出现的概率最高可达 63.49%; 置信度代表有前项出现的处方中, 同时会出现后项的可能性, 如有细辛出现的处方中, 同时出现桂枝、干姜、炙甘草、当归的可能性为 100%, 且细辛与当归、细辛与附片、细辛与甘草、细辛与茯苓以及细辛与桂枝、炙甘草同时出现的概率均 > 40%, 这与单味中药的使用频率统计规律相一致, 见表 5、图 1—2。其中, 图 1 为含细辛中药饮片处方中使用量居前 21 味中药之间的关联网络图, 图中连线越粗, 表示相关性越大, 形成闭合三角形, 表示该 3 味中药形成核心药物组合; 图 2 为含细辛中药饮片处方中与细辛关联较强的前 7 味核心中药之间的关联网络图。

3 讨论

细辛为发散风寒类常用中药, 其毒性及剂量始终存在一定的争议, 如何正确对待其毒性, 应用合理的剂量, 是安全用药的保证。2020 版药典中细辛“性味”项下虽未注明有毒, 但“检查”项下对其所含马兜铃酸 I 进行了有限的测定要求。马兜铃酸 I 属于马兜铃酸类物质 (AAs), 早有研究人员发现 AAs 具有明显的肾毒性和致癌性^[10-11]。2012 年, 国际癌症研究机构将 AAs 及含有 AAs 的植物列为 I 类致癌物^[12]。细辛所含

表 5 含细辛中药处方用药规律的关联规则分析

Tab 5 Association rule analysis of traditional Chinese medicine prescriptions containing asarum

后项	前项	支持度/%	置信度/%	增益
细辛	桂枝	63.49	100.00	1.004
细辛	当归	53.11	99.22	0.996
细辛	附片	45.64	99.09	0.995
细辛	干姜	41.91	100.00	1.004
桂枝	炙甘草	41.49	82.00	1.292
细辛	炙甘草	41.49	100.00	1.004
桂枝	炙甘草、细辛	41.49	82.00	1.292
细辛	当归、桂枝	41.49	100.00	1.004
细辛	甘草	41.08	98.99	0.994
细辛	茯苓	41.08	98.99	0.994

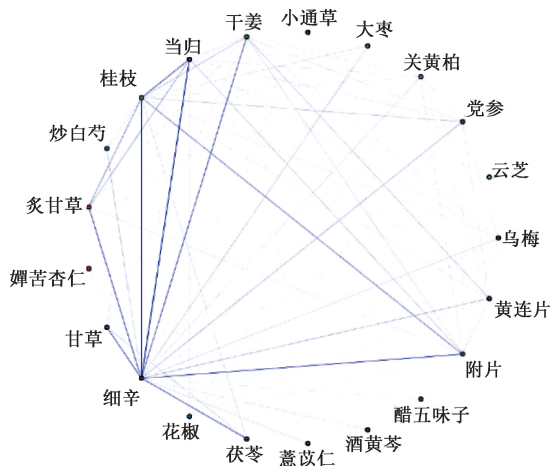


图 1 含细辛中药处方用药规律的可视化网络图 (前 21 味)
Fig 1 Visualized network diagram on prescription medication rule of traditional Chinese medicine prescriptions containing asarum (top 21)

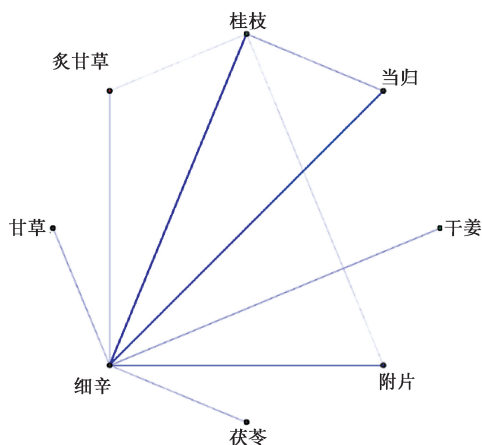


图 2 含细辛中药处方用药规律的可视化网络图 (前 7 味)
Fig 2 Visualized network diagram on prescription medication rule of traditional Chinese medicine prescriptions containing asarum (top 7)

挥发油中的黄樟醚毒性较大, 其不仅具有呼吸麻痹作用, 还是一种毒性较大的致癌物质, 也是细辛产生肝脏毒性的主要成分^[13]。临床应用中, 应通过规范用法与剂量、合理配伍等方式

来降低细辛的不良反应,达到安全、有效用药的目的。有文献通过总结古籍及现代医家临床应用细辛及其用量经验,得出汤剂中细辛的临床用量范围为 0.03~200 g,常用量为 3~15 g,丸、散剂中细辛的临床用量范围为 0.5~1 g^[14]。针对细辛入药,有学者建议选择细辛的根部入汤剂,而不是磨成粉末口服^[15]。造成细辛中毒的常见原因是单用入散剂用量过大或汤剂煎煮时间太短^[16]。

多项研究结果表明,细辛长期大剂量使用,会对肺、肾、肝等产生一定程度的毒性反应。用药的剂量及时间会直接影响药物的安全性,尤其是含有毒性成分的中药。药典、《中华本草》和《中药学》等著作中记载细辛的剂量,入丸散剂为 0.5~1 g,入汤剂为 1~9 g,对于实际临床应用具有指导作用。本研究收集的 1 004 张含有细辛的中药处方中,细辛以入汤剂煎服为主,超剂量使用细辛的处方有 580 张(占 57.77%),临床用量在 2~15 g,与文献报道情况基本符合,说明本研究收集的临床应用数据真实、客观且具有一定的指导性。结合频数分析结果,我院细辛入汤剂使用剂量主要分布在 2~9 g,使用疗程主要在 3~14 d;入散剂情况未见,总体上未出现明显不良反应。我院皮肤科为国家临床重点专科、中国中部(武汉)皮肤病诊疗服务中心,中医师对运用中药方剂治疗皮肤病具有独到的见解和丰富的诊疗经验,纳入的中药处方数据具有较好的指导意义。因此,在实际临床应用中,结合本研究结果,建议细辛单药入散剂的剂量不超过 1 g,入汤剂可适当增加至 9 g 以内,使用疗程不超过 14 d。亦有研究发现,细辛先煎或久煎,可以显著减少毒性成分黄樟醚^[17]。故可适当延长细辛的煎煮时间,以协同起到降低毒性的作用。

频数分析结果显示,使用细辛的皮肤疾病中药处方的诊断中,频数高的证型诊断主要为寒湿证、湿热浸淫证和脾虚湿蕴证,这一结果与细辛味辛、性温,功效为解表散寒、祛风止痛等相契合;同时表明,细辛在传统用于风寒感冒、多种寒痛证、鼻渊以及肺寒咳喘之外,在皮肤疾病方面亦应用广泛,且取得了一定的临床疗效,具有借鉴意义。寒湿证多因阳气衰,寒凝气滞,湿从寒化,治宜温经散寒、养血通络。浸淫疮的病机以湿热内蕴兼阴血亏虚多见,另外,脾虚则运化失职,水湿停滞,脾虚湿蕴,治宜健脾除湿利水。细辛芳香辛温,可温经散寒,透邪外出,宣畅气血,止痛散结,除湿生肌^[18]。细辛高频应用于皮肤疾病如寒湿、湿热、脾虚等证型的处方中,用药与临床诊疗辨证思路相符,同时为解表药在皮肤疾病治疗中的应用提供了一定的参考价值。

关联规则分析结果显示,使用细辛的中药处方中,细辛与桂枝、当归、附片、茯苓、甘草配伍的概率较高,可反映出临床应用细辛处方配伍的规律性,即含细辛的中药处方中,细辛主要与解表药、补血药、温阳药、利水渗湿药以及补气药配伍应用,与主要性味为辛、温、平或甘、淡类,归心、肺、脾胃经的中药联合应用,可起到增效减毒的作用。我院皮肤科使用细辛的处方中,以细辛、桂枝及当归,细辛、桂枝及附片配伍应用较多。细辛、桂枝、当归为经典方剂当归四逆汤中的药物组成,三药均为辛温类药物,药性相投,细辛温经散寒,助桂枝通利

血脉,相须配伍可协同增效,同时当归养血和血,可制约细辛的温燥之性;细辛、桂枝、附片均为温热性药物,药性相投,主要针对寒邪所致疾病,细辛既能祛风散寒,又可鼓动肾中真阳之气,协附片温肾助阳,加桂枝温通血脉,三药相辅相成。

皮肤疾病与脾肺关系密切,如寒湿困脾、肺气不宣、脾湿不运等,从脾、肺出发,可温阳、渗湿、宣发、透疹。细辛解表散寒、透疹,使水湿毒邪排出,配伍茯苓,淡渗利湿,利于体内水湿浊气由小便而走,两药结合化湿浊、透疹毒;细辛配伍甘草、炙甘草等补气药,益气扶正,补散兼施,可制细辛的毒性,增强疗效。综合分析,本研究结果提示,在临床配伍应用中,建议细辛与桂枝、当归、附片联合应用可增强扶正效果,细辛与茯苓联合应用利于祛邪,用于减轻毒性则与甘草联合应用。该建议对于细辛在临床上用于治疗皮肤疾病具有指导意义,而且对于其他疾病的治疗亦有借鉴价值。合理的配伍,在减毒增效的同时可扩大治疗范围,而且可能具有协同增效之功^[19]。因此,还需在临床实践中不断总结,进行更深入的研究。

总之,本研究以含有细辛的皮肤疾病中药处方为研究对象,对细辛超剂量使用情况、含细辛中药处方的用药特征和规律等进行统计分析,为细辛的合理配伍及安全剂量范围提供了数据支持。本研究统计分析结果可为临床上治疗皮肤疾病提供一定的参考,同时也可参考用于其他类型疾病的治疗,为细辛的临床合理应用提供了依据,有利于促进临床安全用药。但本研究所收集的数据源于真实世界,来自同一家医疗机构,受医院专科设置、医师用药习惯等多方面影响,具有一定的局限性,无法代表整体用药情况。后续可在本研究的基础上,纳入多家医疗机构用药数据进行更深入的探索与研究,将对细辛的临床合理应用更具有指导意义。

参考文献

- [1] 王子寿,薛红. 神农本草经[M]. 成都:四川科学技术出版社, 2008:62-64.
- [2] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2017: 61-63.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 240-241.
- [4] 曾妮,吴承艳,王进. 经典名方当归四逆汤的药物剂量考证[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6648-6655.
- [5] 秦小盼,张佩佩,吴秀艳. 基于数据挖掘探讨现代医家治疗过敏性鼻炎用药规律[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(17): 1871-1876, 1885.
- [6] 侯佑柱,李志浩,张小琴,等. 李士懋教授化裁麻黄附子细辛汤治疗头痛经验[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2521-2522.
- [7] 杨勤军,韩明向,李泽庚,等. 基于数据挖掘技术探析韩明向教授治疗慢性咳嗽临床经验[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(10): 2168-2173.
- [8] 徐达,吴颢昕. 从“其在皮者,汗而发之”论治皮肤病经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 115-116, 130.
- [9] 国家市场监督管理总局,国家标准化管理委员会. 中医病证分类与代码: GB/T 15657-2021[S]. 北京:中国标准出版社, 2021:12-16.

(下转第 111 页)