

· 文献研究 ·

当归芍药散医案药物剂量研究

柴程芝¹ 刘志刚² 寇俊萍¹ 朱丹妮¹ 余伯阳¹

(1. 中国药科大学中药复方研究室, 江苏省南京市童家巷 24 号 210009; 2. 南京中医药大学)

[摘要] **目的** 通过对当归芍药散医案中药物剂量的聚类分析, 探讨该方的配伍比例, 为临床合理用药及实验研究提供依据。**方法** 检索 1979~2008 年的期刊及著作文献, 收集当归芍药散及其加减方医案, 建立数据库并对当归芍药散组成药物的剂量数据进行描述统计及聚类分析。**结果** 288 例医案最终分为 3 类, 在 6 味药物中, 当归、川芎、茯苓、白术、泽泻用量基本稳定, 白芍的剂量变化较大, 而且不同剂量与主治疾病类别有关。**结论** 当归芍药散现代应用以产科和妇科病较为多见; 绝大多数医案以常规剂量及比例关系应用, 剂量及配伍的变化主要体现在白芍。

[关键词] 当归芍药散; 剂量; 聚类分析

与中药复方的药物组成一样, 药物的剂量及其配伍比例也是影响疗效的决定性因素。“中医不传之秘在于剂量”这一中医界广为流传的说法, 便是很好的证明。但是目前中医界对复方中药物剂量及其配伍比例的认识比较混乱, 通常只是参照药物的常用剂量, 对药物在复方中的具体剂量及其配比关系关注较少, 致使复方不能发挥应有的疗效。本文通过对当归芍药散医案中药物剂量的聚类分析, 探讨该方合理的药物剂量及其配比关系, 希望从文献研究的角度为临床合理用药及实验研究提供依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择中国期刊网(网址: <http://www.cnki.net>)的“中国学术期刊网络出版总库”为来源数据库。检索时间范围为 1979~2008 年的期刊文献, 其中部分创刊较早的期刊从该数据库收录的起始年份起检索。除期刊外, 还通过“读秀”数据库收集各类专著中的当归芍药散医案。入选医案均以当归芍药散及其加味方为主治, 且方剂中必须包含当归芍药散原方中的全部 6 味药物(当归、白芍、川芎、白术、茯苓、泽泻)。要求方剂相似度 ≥ 0.5 , 相似度计算公式如下:

相似度 = X/T 其中: X 为处方中原方药味数(6), T 为原方药味数 + 增加药味数。

1.2 研究方法

利用 MS Excel 建立医案数据库。数据库字段包括: 医案来源、作者、组成、剂量、相似度、病名(中西医)、疾病类别、患者性别、年龄、症状、体征、舌苔及脉

象等。检索中国期刊网及相关专著, 查找当归芍药散医案, 相关字段内容录入数据库。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件。医案分析采用描述性分析[计数资料用构成比或率表示, 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示], χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验, 聚类分析^[1]等统计学方法处理。

2 结果

删除剂量记载不详的医案后, 本研究共收集医案 288 例, 其中男性 60 例, 女性 228 例。年龄 13~70 岁, 平均(36.45 ± 12.02) 岁。其中男性 13~68 岁, 平均(43.82 ± 13.77) 岁, 女性 15~70 岁, 平均(34.49 ± 10.72) 岁。方剂药味数最少 6 味, 最多 12 味, 平均(9.2 ± 1.9) 味。相似度平均为(0.68 ± 0.16)。

2.1 病种分布

288 例医案涉及产科、妇科、泌尿科、消化科、外科、肾脏科、心血管科、五官科、皮肤科、神经科、感染科、内分泌科、呼吸科及男科等多个系统。其中以妇科及产科最多, 共 159 例, 占 55.2%。妇产科疾病中又以慢性盆腔炎、痛经、特发性浮肿、妊娠腹痛等病种最为多见。除妇产科疾病外, 神经科疾病也较为多见, 共 34 例(11.8%), 其中较为多见的有老年痴呆及血管神经性头痛。

2.2 药物剂量分析

2.2.1 平均用药量分析 288 个案例中, 当归最小用量 6g, 最大用量 30g, 平均(11.96 ± 4.10) g; 白芍最小用量 9g, 最大用量 60g, 平均(17.45 ± 8.63) g; 川芎最小用量 3g, 最大用量 30g, 平均(9.18 ± 4.23) g; 白术最小用量 6g, 最大用量 30g, 平均(12.83 ± 4.07) g; 茯苓最小用量 6g, 最大用量 45g, 平均(14.38 ± 5.18) g; 泽

泻最小用量 6g, 最大用量 30g, 平均(12. 47± 4. 65) g。(见表 1)

表 1 医案中当归芍药散组成药物用量情况(g)			
药名	最小用量	最大用量	平均用量($\bar{x} \pm s$)
当归	6	30	11. 96± 4. 10
白芍	9	60	17. 45± 8. 63
川芎	3	30	9. 18± 4. 23
白术	6	30	12. 83± 4. 07
茯苓	6	45	14. 38± 5. 18
泽泻	6	30	12. 47± 4. 65

2. 2. 2 药物剂量聚类分析 通过以上分析, 我们基本明确了当归芍药散中 6 味药物现代应用中的剂量范围及平均用量。为了进一步明确临床应用中常用的配比模式, 并与经典的剂量比例进行比较, 以便更加清晰地把握复方的剂量特点。我们将数据导入 SPSS13. 0 中, 在 SPSS 中采用 K-mean Cluster 程序进行聚类分析, 经预分析后, 根据专业知识确定最终分为Ⅲ类。聚类结果如表 2 所示。

表 2 聚类为 3 类后分类结果及剂量(g)			
药名	Ⅰ类(8 例)	Ⅱ类(220 例)	Ⅲ类(60 例)
当归	13	11	16
白芍	55	14	25
川芎	9	8	13
白术	14	12	16
茯苓	18	13	19
泽泻	16	12	15

表 2 显示, 聚成Ⅲ类后Ⅱ类样本最大, 其次为Ⅲ类。Ⅱ类、Ⅲ类为一般用量, 占医案的绝大部分(97. 2%)。

图 1 显示了方中 6 味药物在不同类别中的用量及变化规律。图 2 则显示了《金匱要略》中当归芍药散原方用量比例。如图 1、图 2 显示, 当归芍药散的 6 味药物中, 当归、川芎、茯苓、白术、泽泻的用量基本稳定, 剂量变化较大的只有白芍一味。白芍最多的用药剂量是 14g 左右(Ⅱ类), 剂量与其他药物类似, 与当归比较其剂量比例为 1. 30。而Ⅲ类中白芍剂量明显增加, 达到 25g 左右, 与其他药物之间的剂量比增加, 与当归比较其剂量比例为 1. 57。在Ⅰ类中, 白芍用量更大, 达到 55g 左右, 与当归比较其剂量比例为 4. 19。而在《金匱要略》当归芍药散原方中, 白芍相对当归的剂量为 5. 33。原方中泽泻的用量也偏大, 相对于当归的剂量为 2. 67, 在现代应用中, 其剂量比例为 0. 96~1. 25。对于原方中川芎的剂量, 有两种意见, 一种为半斤(8 两), 剂量比例为 2. 67, 另一种为 3 两, 剂量比例为 1。而在

现代应用中, 剂量比例为 0. 69~0. 81, 用量较古代为小, 见表 3。

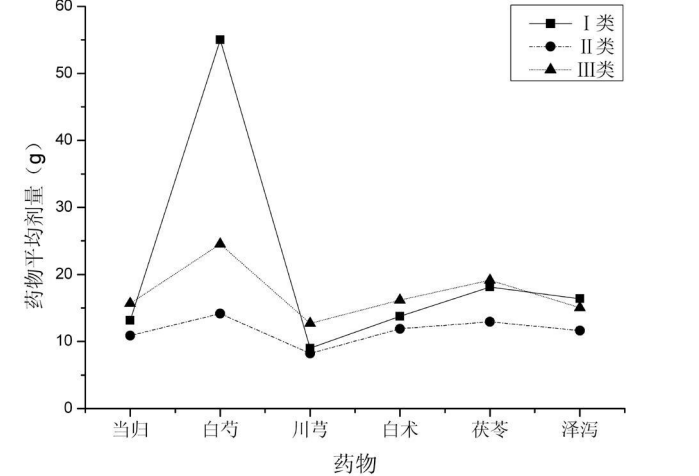


图 1 药物剂量在不同类别中的分布情况

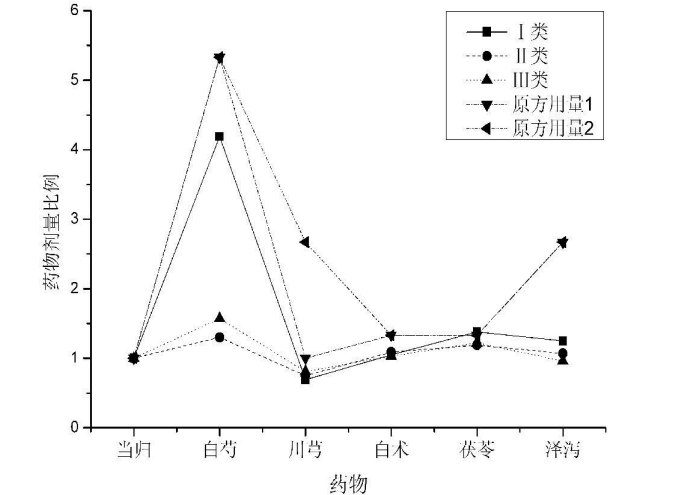


图 2 原方及不同类别中药物剂量比例示意图

表 3 原方药物剂量比例及不同类别中药物剂量比例				
药名	Ⅰ类(8 例)	Ⅱ类(220 例)	Ⅲ类(60 例)	原方用量
当归	1. 00	1. 00	1. 00	1. 00
白芍	4. 19	1. 30	1. 57	5. 33
川芎	0. 69	0. 75	0. 81	1. 00
白术	1. 05	1. 09	1. 03	1. 33
茯苓	1. 38	1. 19	1. 22	1. 33
泽泻	1. 25	1. 07	0. 96	2. 67

2. 2. 3 药物剂量选择相关因素分析 经分析显示, 当归芍药散中药物用量在不同年龄段(≤ 18 岁, $19 \sim 59$ 岁, ≥ 60 岁) 中的差异无显著统计学意义($P=0. 277$), 在不同性别间的差异也没有显著的统计学意义($P=0. 817$)。在对药物剂量分类与疾病类别关系的分析中发现, 一些临床表现及疾病类别与剂量分类有一定关系。例如:Ⅰ类中产科疾病较多,Ⅱ类中妇科疾病较多, 而Ⅲ类中则以神经科疾病多见(见表 4)。

表 4 当归芍药散不同剂量类别与疾病类别的关系

疾病类别	I 类(8 例)	II 类(220 例)	III 类(60 例)	P 值
产科	4	29	5	0.005
妇科	0	101	20	0.011
神经科	0	21	13	0.021

注:表中数字表示不同疾病类别在各剂量类别中出现的医案次数,如产科疾病 I 类出现 4 次,余同。

3 讨论

当归芍药散出自《金匱要略》,原方治疗“妇人怀妊,腹中疝痛”及“妇人腹中诸疾病”。可见在张仲景时代,该方主要用治妇产科疾病。本文的统计结果也表明,当归芍药散在现代的应用也主要是产科及妇科疾病(55.2%),与古代的用药习惯相一致。除此之外,当归芍药散还广泛地用于泌尿科、消化科、肾脏科、心血管科、神经科等疾病,充分体现了中医学“异病同治”的特点。

原文中的剂量为:“当归三两,芍药一斤,茯苓四两,白术四两,泽泻半斤,川芎半斤(一作三两)”,原方用药比例为当归:芍药:川芎:茯苓:白术:泽泻=3:16:8(3):4:4:8。原方当归用量最小,其次为茯苓和白术,再次为泽泻,白芍(芍药)用量最大,川芎与泽泻等量(或与当归等量)。目前临床常用的剂量中川芎用量最小,为 8~13g,对于当归的剂量比例为 0.69~0.81。当归、白术和泽泻的用量大致相等,白术(12~16g)的剂量比例为 1.03~1.09,而泽泻(12~16g)为 0.96~1.25。茯苓的用量较大(13~19g),剂量比例为 1.19~1.38,与原方相似。现代应用中也以白芍用量最大(14~55g),但不及原方剂量,剂量比例为 1.30~4.19(原方剂量比例为 5.33),而且临床应用仍以小剂量为主。当然,也有个别医案中白芍剂量很大,例如王月林治疗急性阑尾炎^[2],方用当归、川芎、白术各 12g,白芍 120g,泽泻、茯苓各 30g,香附 18g,大黄 6g。由于

仅有 1 例,为了避免“异常值”对聚类分析结果的影响,故将该例数据删除。

本研究结果还表明,当归芍药散药物剂量及配比的变化主要体现在白芍剂量的变化。那么这种变化仅仅是因为医者的用药习惯不同,还是另有其他依据?由于研究中收集的医案作者众多,并非来自少数作者,因此,用药习惯并不能做出很好的解释。根据张仲景的用药特点,白芍主治挛急,尤以脚挛急、腹中急痛、身疼痛为多^[3]。另外,源于《汤液经法》的《辅行决脏腑用药法要》中白芍可以用于治疗出血^[4]。可以说挛急性疼痛和出血是白芍的主要应用指征,其用量变化与适应症的有无和严重程度有关。本组病例中, I 类中产科疾病较多,芍药用量较大可能与妊娠期疼痛及出血有关, III 类中神经科疾病多见,与其疼痛程度较重(如血管神经性头痛)相关, II 类中妇科疾病较多,可能与疼痛程度较轻有关。

综上,可以认为现代当归芍药散的药物剂量及配比是有效的,但还需要进一步证实其合理性。下一步的工作可以分别从临床和动物实验等方面探讨当归芍药散不同剂量比例对不同疾病和证候的疗效及药效特点,从而确定该方的最佳剂量及其配比关系。

参考文献

[1]陈峰主编.医用多元统计分析方法[M].北京:中国统计出版社,2000;160-191.
[2]王月林.当归芍药散治疗急性阑尾炎[J].四川中医,1988,(7):23.
[3]黄煌编著.张仲景 50 味药证[M].北京:人民卫生出版社,2004;16.
[4]刘志刚,柴程芝.《辅行决脏腑用药法要》用药撷英[J].中医研究,2008,21(11):59-61.

(收稿日期:2008-12-16;修回日期:2009-04-10)

[编辑:李春梅]

脉平片临床应用有奖征文活动通知

脉平片是治疗冠心病心绞痛,高脂血症,脑血管疾病的药物,具有扩冠、防栓、调脂、保肝的作用,是国家基本医疗保险目录品种,在临床上获得了广泛的应用。为进一步总结和评估脉平片的临床疗效,交流临床用药经验,指导临床合理用药,中医杂志社与甘肃独一味生物制药股份有限公司联合举办“脉平片临床应用有奖征文活动”。

1. 征文内容: (1) 脉平片治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性观察; (2) 脉平片治疗高脂血症的疗效和安全性观察; (3) 脉平片治疗脑血管疾病的疗效和安全性观察; (4) 脉平片与其它药物联合应用临床经验及疗效观察; (5) 脉平片药效经济学研究; (6) 脉平片临床应用新经验和体会等。2. 征文要求: (1) 征文应符合《中医杂志》稿约规范(参照《中医杂志》2008 年第 1 期稿约),未在公开发行的期刊上发表过; (2) 附中、英文标题及 500 左右字中文摘要; (3) 标注中、英文关键词; (4) 请附打字文稿及电子文档(Word 文本); (5) 请注明作者姓名、单位、职称、地址、邮编、电子邮箱及联系电话。3. 评奖方法: (1) 由全国有关专家组成脉平片征文活动评委会,召开论文评审会,评奖时间为 2010 年 4 月,将于 2010 年 5 月在《中医杂志》公布评选结果; (2) 获一等奖文章将推荐在《中医杂志》正刊发表; (3) 优秀文章收入 2010 年《中医杂志》增刊。4. 奖励办法: 设一等奖 3 名,二等奖 7 名,三等奖 20 名,分别奖励奖金 3000 元、2000 元、1000 元。奖励仅限第一作者。凡符合征文要求的论文作者都将获得纪念品鼓励。5. 征文截止日期: 2010 年 2 月 28 日

投稿地址:北京市东直门内南小街 16 号《中医杂志》编辑部 20 号编辑收,请在信封上注明“脉平片征文”字样。电话:(010) 64035632,传真:(010) 64050201,邮编:100700。电子信箱:jtcm@163.com 本次活动的最终解释权归甘肃独一味生物制药股份有限公司和中医杂志社。