传统方剂中妊娠风险中药的君臣佐使分布及分析Δ

杜博冉[1*],史湘君[2],张雪艳[1],魏玉辉[1#1],王建东[1#2](1.首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部,北京 100026;2.首都医科大学附属北京天坛医院国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京 100070)

中图分类号 R932;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)10-1243-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.10.020

摘 要 目的:分析170首传统方剂中妊娠风险中药的君臣佐使分布并对其风险进行评估。方法:基于《中华人民共和国药典》一部中的禁忌及慎用的中药材,针对《方剂学》中170首传统方剂中妊娠风险中药的君臣佐使分布情况进行统计学分析,评估君臣佐使对于方剂妊娠期用药风险的影响。结果:170首传统方剂中,共87首方剂存在妊娠禁忌及慎用中药,Fisher检验结果显示君臣佐使分布存在统计学差异,调整残差分析结果显示,君药的禁忌中药,臣药及佐药的慎用中药,使药的妊娠尚不明确及可用中药分布较多。君药存在妊娠禁忌中药的方剂包括十枣汤、至宝丹、小活络丹、紫雪、真人养脏汤、九仙散、朱砂安神丸、瓜蒂散、苏合香丸。妊娠禁忌中药的朱砂、麝香在君臣佐使分布中较多,妊娠慎用较禁忌中药的君臣佐使分布更多,枳实、牛膝在君臣佐使应用中均有分布。结论:妊娠风险中药在传统方剂中的君臣佐使分布存在差异,妊娠风险中药的君臣佐使分布可能对辅助方剂及相应中成药的妊娠期风险评估具有一定的参考意义。

关键词 中药;方剂;中成药;君臣佐使;妊娠期风险

Distribution and Analysis of Monarch, Minister, Assistant and Envoy Roles of Pregnancy-Risk Traditional Chinese Medicines in Traditional FormulasΔ

DU Boran[1], SHI Xiangjun[2], ZHANG Xueyan[1], WEI Yuhui[1], WANG Jiandong[1] (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China; 2. China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the distribution of monarch, minister, assistant and envoy roles of pregnancy-risk traditional Chinese medicines (TCM) in 170 traditional formulas and assess the pregnancy risks. METHODS: Based on contraindicated and cautiously-used TCM listed in Volume 1 of the *Chinese Pharmacopoeia*, the distribution of monarch, minister, assistant and envoy roles of pregnancy-risk TCM in 170 traditional formulas stated in *Formulae of Traditional Chinese Medicine* was analyzed and statistically evaluated to explore impact of them on pregnancy risk. RESULTS: Among 170 traditional formulas, 87 formulas contained pregnancy-contraindicated or cautiously-used TCM. There was a statistically significant difference in the distribution among the four roles based on Fisher's exact test. Adjusted residual analysis revealed that contraindicated TCM were predominantly found as monarch drugs; cautiously-used TCM were mainly distributed as minister and assistant drugs; TCM with unclear pregnancy safety or those considered safe were primarily found as envoy drugs. Formulas with pregnancy-contraindicated TCM as monarch drugs included Shizao decoction, Zhibao Dan, Xiaohuoluo Dan, Zixue, Zhenren yangzang decoction, Jiuxian powder, Zhusha anshen pill, Guadi powder, and Suhexiang pill. Cinnabaris and Moschus, as pregnancy-contraindicated TCM, showed frequent distribution among the four roles. Cautiously-used TCM during pregnancy were more widely distributed across all four roles than contraindicated herbs, with Aurantii Fructus and *Achyranthes bidentata* appearing in multiple roles. CONCLUSIONS: The distribution of pregnancy-risk TCM in traditional formulas presents significant differences across the roles of monarch, minister, assistant, and envoy. These distribution characteristics provide certain reference value for the pregnancy risk assessment of corresponding traditional formulas and Chinese patent medicines.

KEYWORDS Traditional Chinese medicine; Formula; Chinese patent medicine; Monarch, Minister, Assistant, Envoy; Pregnancy-risk

Δ 基金项目:国家自然科学基金青年项目(No. 72204170);中国药学会医院药学专业委员会医院药学科研专项资助项目(No. CPA-Z05-ZC-2022-002);中华医学会临床药学分会2023年度临床药学青年项目(No. Z-2021-46-2101-2023)

* 副主任药师。研究方向:药剂学,临床药学。E-mail:dbr@ccmu.edu.cn
# 通信作者1:主任药师。研究方向:临床药学及中药药理。E-mail:weiyuhui@mail.ccmu.edu.cn
# 通信作者2:主任医师。研究方向:妇产科学。E-mail:wangjiandongxy@ccmu.edu.cn

自 19 世纪沙利度胺引起“海豹肢”畸形的发生后，妊娠期药物风险已成为全球关注的要点[1]。我国对于中药的妊娠期风险表述古已有之，《神农本草经》中即有关于牛膝、瞿麦等药物对于堕胎作用的记载[2]。同时我国中药及中成药对于多种疾病的独到作用，使其在育龄人群中应用广泛[3]。然而目前尚缺乏关于中药及中成药妊娠期风险评估标准，课题组前期针对 505 味中成药的药品说明书进行调查，其中 47.5% 的中成药说明书妊娠期风险部分缺失，或表述为尚不明确[4]。

同时中成药及传统方剂中，中药组分的作用并非一成不变，中药方剂配伍“君臣佐使”的概念最早可见于《黄帝内经》，是中药组方配伍的基本原则，君臣佐使的作用表述能够有效分析中药组分在方剂中的作用地位[5]。目前中成药的妊娠期风险评估多依赖于中药化学成分的安全性，如何基于我国传统中药理论，评估中成药妊娠期风险是目前中医药发展所面临的难题之一。

本研究基于《中华人民共和国药典》(2025 版)一部[6]妊娠风险中药，针对 170 首传统方剂中的中药组分进行分析，评估妊娠风险中药的君臣佐使分布并进行统计学分析，探索君臣佐使对于方剂及中成药妊娠期风险评估的作用，为进一步构建中成药妊娠期风险评估方法、提升我国中药及中成药妊娠期用药安全水平提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以《中华人民共和国药典》中妊娠期禁忌、慎用、未表述及可用的中药材为研究对象，在纳入统计的 616 味中药中，涉及 38 味妊娠禁忌中药，60 味妊娠慎用中药，其余为未表述或可用中药。本研究以方剂君臣佐使的配伍分布特征为主要研究切入点，纳入《方剂学》[7-8]教材中由至少 2 味中药组成的传统方剂，排除“独参汤”等单味药方剂，最终共纳入 170 首传统方剂，分析方剂中相关妊娠期风险中药的君臣佐使分布。

1.2 方法

针对妊娠期禁忌及慎用中药在传统方剂中君臣佐使的分布情况，分析禁忌及慎用中药对于方剂妊娠期风险的影响。

1.3 统计学方法

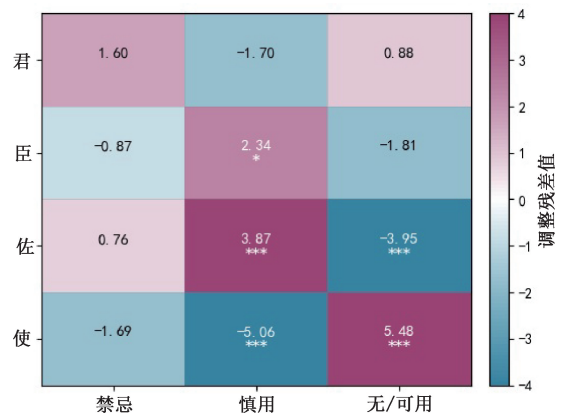
应用 R Studio 软件中 STATS 包进行 Fisher 精确检验，并使用调整残差法分析传统方剂中妊娠风险中药的君臣佐使分布，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 传统方剂中妊娠风险中药的君臣佐使分布统计

170 首传统方剂中，妊娠禁忌中药以君药最多，共 9 首，其次为佐药(7 首)、臣药(4 首)、使药(1 首)；妊娠慎用中药以佐药最多，共 45 首，其次为臣药(40 首)、君药(23 首)、使药(2 首)；妊娠风险无表述及可用的中药以君药最多，共 139 首，其次为臣药(126 首)、使药(115 首)、佐药(111 首)，其中使药的占比最高，为 97.5%(115/118)。传统方剂的妊娠风险中药君臣佐使分布通过 Fisher 精准检验，差异有统计学意义($P<0.001$)。

传统方剂妊娠风险中药的君臣佐使分布调整残差分析结果显示，君药的妊娠禁忌中药组分分布显著，但差异无统计学意义(调整残差=1.60，$P>0.05$)；臣药及佐药的妊娠慎用中药分布显著，臣药的调整残差=2.34($P<0.05$)，佐药的调整残差=3.87($P<0.001$)，使药的妊娠无表述及可用中药分布差异有统计学意义(调整残差=5.48，$P<0.001$)。见图 1。



* 表示调整残差>1.96；$P<0.05$，偏离期望；** 表示调整残差>2.58；$P<0.01$，显著偏离期望；*** 表示调整残差>3.29；$P<0.001$，极显著偏离期望。

图 1 传统方剂妊娠风险中药君臣佐使的调整残差分布热图

2.2 传统方剂妊娠风险中药的君臣佐使分布情况

基于《中华人民共和国药典》一部中妊娠禁忌及慎用药物，170 首传统中药方剂中，87 首传统方剂存在妊娠禁忌及慎用药物，9 首君药存在妊娠禁忌中药的方剂包括十枣汤、至宝丹、小活络丹、紫雪、真人养脏汤、九仙散、朱砂安神丸、瓜蒂散、苏合香丸；4 首臣药存在妊娠禁忌中药的方剂包括十枣汤、至宝丹、安宫牛黄丸、鳖甲煎丸；4 首仅佐药存在妊娠禁忌中药的方剂包括牵正散、天王补心丹、天台乌药散、定痫丸；使药存在妊娠禁忌中药的方剂为回阳救急汤，存在妊娠慎用中药的方剂包括大承气汤、玉女煎。见表 1。

表 1 传统方剂妊娠风险中药的君臣佐使分布情况

方剂	君药	臣药	佐药	使药
十枣汤	甘遂*	大戟;芫花*		
至宝丹	麝香*	朱砂;雄黄* 牛黄#	龙脑香#	
小活络丹	川乌;草乌*	天南星#	乳香;没药#	
紫雪	麝香*		朱砂* 芒硝;硝石#	
真人养脏汤	罂粟壳*		肉桂#	
九仙散	罂粟壳*			
朱砂安神丸	朱砂*			
瓜蒂散	瓜蒂*			
苏合香丸	麝香* 龙脑香#	乳香#	朱砂*	
安宫牛黄丸	牛黄#	雄黄*	朱砂;麝香* 冰片#	
大黄牡丹汤	大黄#	牡丹皮;芒硝#	桃仁#	
桃核承气汤	桃仁#	大黄#	桂枝;芒硝#	
回阳救急汤	熟附子#	肉桂#		麝香*

表 1(续)

方剂	君药	臣药	佐药	使药
大承气汤	大黄#	芒硝#		枳实#
大黄附子汤	大黄#	附子#		
温脾汤	大黄#	附子;芒硝#		
复元活血汤	大黄#	桃仁;红花#		
桂枝茯苓丸	桂枝#	桃仁;牡丹皮#		
玉真散	天南星#	白附子#		
镇肝熄风汤	怀牛膝#	生赭石#		
三仁汤	薏苡仁#	通草#		
枳实导滞丸	大黄#	枳实#		
牵正散	白附子#		全蝎*	
血府逐瘀汤	桃仁;红花#		牛膝;枳壳#	
桂枝汤	桂枝#			
小青龙汤	桂枝#			
四逆汤	附子#			
暖肝煎	肉桂#			
真武汤	附子#			
实脾散	附子#			
枳实消痞丸	枳实#			
鳖甲煎丸		䗪虫*	桂枝;瞿麦;牡丹皮#	
		大黄;赤硝;桃仁#		
仙方活命饮		乳香;没药#	天花粉#	
苇茎汤		薏苡仁#	桃仁#	
当归四逆汤		桂枝#	通草#	
肾气丸		附子;桂枝#	牡丹皮#	
枳实薤白桂枝汤		枳实#	桂枝#	
温经汤		桂枝#	牡丹皮#	
天麻钩藤饮		川牛膝#	益母草#	
八正散		瞿麦#	大黄#	
独活寄生汤		牛膝#	肉桂#	
麻黄汤		桂枝#		
麻黄细辛附子汤		附子#		
凉膈散		大黄;朴硝#		
小建中汤		桂枝#		
阳和汤		肉桂#		
地黄饮子		附子;肉桂#		
旋覆代赭汤		代赭石#		
生化汤		桃仁#		
失笑散		蒲黄#		
小蓟饮子		蒲黄#		
黄土汤		附子#		
杏苏散		枳壳#		
苓桂术甘汤		桂枝#		
滚痰丸		大黄#		
乌梅丸		桂枝;附子#		
天王补心丹			朱砂*	
天台乌药散			巴豆*	
定痫丸			全蝎;朱砂*	
败毒散			枳壳#	
参苏饮			枳壳#	
麻子仁丸			枳实;大黄#	
济川煎			牛膝;枳壳#	
大柴胡汤			大黄;枳实#	
蒿芩清胆汤			枳壳#	
四逆散			枳实#	
犀角地黄汤			牡丹皮#	
清胃散			牡丹皮#	
芍药汤			大黄;官桂#	

表 1(续)

方剂	君药	臣药	佐药	使药
青蒿鳖甲汤			牡丹皮#	
桂苓甘露饮			官桂#	
参苓白术散			薏苡仁#	
炙甘草汤			桂枝#	
六味地黄丸			牡丹皮#	
左归丸			川牛膝#	
右归丸			肉桂;附子#	
苏子降气汤			肉桂#	
补阳还五汤			桃仁;红花#	
十灰散			牡丹皮;大黄#	
槐花散			枳壳#	
养阴清肺汤			牡丹皮#	
茵陈蒿汤			大黄#	
五苓散			桂枝#	
温胆汤			枳实#	
茯苓丸			枳壳;风化朴硝#	
清气化痰丸			枳实#	
玉女煎				牛膝#

注:*表示妊娠禁忌中药;#表示妊娠慎用中药。

2.3 传统方剂妊娠风险中药的君臣佐使分布情况分析

妊娠禁忌中药的君臣佐使分布中,朱砂及麝香的作用更为多样,如朱砂存在君药、臣药及佐药的应用,麝香存在君药、佐药及使药的应用。其余药物主要作为君臣佐使的单一应用较多,使药中仅麝香为妊娠禁忌中药。见表 2。

表 2 传统方剂妊娠禁忌中药的君臣佐使分布(味)

中药	君药	臣药	佐药	使药	中药	君药	臣药	佐药	使药
朱砂	1	1	5		大戟		1		
麝香	3		1	1	雄黄		2		
草乌	1				芫花		1		
川乌	1				䗪虫		1		
甘遂	1				巴豆			1	
罂粟壳	2				全蝎			2	
瓜蒂	1								

妊娠慎用中药较妊娠禁忌中药的君臣佐使应用更为广泛,其中枳实、牛膝均存在君臣佐使应用,君臣佐 3 种应用均存在的共 7 味中药,存在 2 种应用的共 10 味中药,仅作为臣药或佐药的仅 7 味中药。见表 3。

表 3 传统方剂妊娠慎用中药的君臣佐使分布(味)

中药	君药	臣药	佐药	使药	中药	君药	臣药	佐药	使药
枳实	1	2	5	1	没药		1	1	
牛膝	1	2	3	1	牡丹皮		2	9	
大黄	6	4	6		瞿麦		1	1	
附子	5	8	1		乳香		2	1	
桂枝	3	7	5		通草		1	1	
红花	1	1	1		枳壳		1	7	
肉桂	1	3	4		赤硝		1		
桃仁	2	4	3		赭石		2		
薏苡仁	1	1	1		蒲黄		2		
牛黄	1	1			朴硝		1	1	
天南星	1	1			天花粉			1	
冰片			1		硝石			1	
芒硝		3	2		益母草			1	

3 讨论

3.1 中药及中成药妊娠期风险评估的发展现状

我国古代中药典籍中即存在关于对妊娠期堕胎、滑胎等药物作用的记载。《神农本草经》根据药物作用强弱、毒性大小,将药物分为上、中、下三品,针对妊娠期用药记载了关于水银、牛膝、瞿麦、鼹鼠、地胆、石蚕的堕胎作用[9]。FDA 自 1979 年提出妊娠期 ABCDX 字母风险分类开始[10],我国亦根据药物妊娠期风险进行记述,《中华人民共和国药典》一部[6]中将药物分为禁用、忌用、慎用风险进行区别,其余则无相关表述或说明存在保胎功效。《中药药物警戒》[11]中根据药物毒性将中药组分归为 ABCDX 风险分类,目前临床应用中以《中华人民共和国药典》一部[6]作为主要的参考依据。

《黄帝内经》[12]记载了“有故无殒亦无殒”的中药治疗原则,对于妊娠期疾病临床多以此作为根据开展治疗。对于方剂及中成药的妊娠期风险,目前主要基于是否存在妊娠期禁忌及慎用药物作为风险评估标准。课题组前期研究显示 505 味中成药说明书中,禁忌、忌用、不推荐使用的中成药约占 16.6%,但 47.5%的药品说明书对于妊娠期风险则为尚不明确或缺失[4]。日本汉方对于妊娠期风险的评估亦基于单品中药的风险,其中附子、大黄、牡丹皮、桃仁、牛膝、芒硝、红花 7 味中药的汉方则表述为妊娠期禁忌,我国药典对于以上药物均表述为慎用[13]。

从 2026 年 7 月,国家药监局《中药注册管理专门规定》[14]第七十五条执行满 3 年起,中成药说明书中【禁忌】【不良反应】【注意事项】内容中标注为“尚不明确”的品规再注册将不予通过。如何针对中成药妊娠期风险进行精细化评估,进一步提升中成药的安全用药水平,仍然是目前中医药发展所面临的难题之一。

3.2 君臣佐使作用地位的不同对于传统方剂及中成药妊娠期风险评估的影响

中成药尽管作为现代中医药发展的产物,仍是主要脱胎于我国传统方剂的发展[15]。中成药目前的定义为“在中医药理论指导下,以中药饮片为原料,按规定的处方和标准制成具有一定规格的剂型,可直接用于防治疾病的制剂”[16]。中医药传统理论能够有效辅助评估中成药的妊娠期风险[17]。

君臣佐使理论最早见于《黄帝内经》[12],其中君药多以“主病之谓君”及“力大者为君”起到方剂的主导作用,臣药及佐药则表述为“佐君之谓臣,应臣之谓使”。中药组分数量上,则存在君一臣二、君一臣三佐五、君一臣三佐九以及奇偶相制的变化[18]。本研究结果显示妊娠期禁忌、慎用、妊娠尚不明确及可用的中药,在 170 首传统方剂中的君臣佐使分布差异有统计学意义($P<0.05$)。主要由于方剂中的君药、臣药的作用多数强于佐药、使药,部分方剂可存在缺失臣药、佐药、使药,但君药存在的必然性,决定了君药的作用相对更强[19]。

本研究结果显示,妊娠风险中药组分在方剂的君臣佐使分布差异有统计学意义($P<0.05$)。方剂或中成药的组成中,妊娠风险中药组分的存在尽管对于方剂存在妊娠风险,但当妊娠风险中药组分君臣佐使作用不同时,方剂或中成药的整体妊娠风险仍存在进一步评估的空间。佐药及使药中,中药组分的风险往往会受君药及臣药的主导,如大柴胡汤尽管存在大黄、枳实,但也用于妊娠期胰腺炎的相关治疗[20];苏子降气汤存在肉桂,也同时用于妊娠呕吐的治疗[21-22];玉女煎的使药尽管为牛膝,临床中也存在玉女煎联合胰岛素治疗妊娠期糖尿病的相关报道[23]。

3.3 中药及中成药妊娠期风险评估体系的建立及探索

随着我国经济水平的不断提高,我国人群对于健康的需求逐年提高,中医药在我国卫生保障工作中起着举足轻重的作用。然而随着生育年龄的不断推迟,我国生育人群中药及中成药暴露的风险也随之增大。FDA 于 2022 年提出建立妊娠用药登记制度,我国也正着手开展相关工作,通过开展妊娠用药登记,针对中药及中成药开展药物暴露信息及妊娠结局的追踪,能够为我国中药及中成药的妊娠期风险评估提供有效支撑[10,24]。

然而,我国中药及中成药不同于化学及生物制剂,因此有必要根据我国中医药理论进一步分析中药及中成药的妊娠风险[25]。本研究通过方剂及中成药中君臣佐使分布的分析,进一步细化中药组分在方剂及中成药中的作用,避免因单一组分的妊娠风险而全盘否定方剂及中成药的整体作用。

同时,妊娠期药学门诊的开展,对于中药及中成药妊娠期风险评估的个体化及精细化提出了更高的要求,因而推动中药及中成药的妊娠期风险评估体系建设具有现实意义[26-27]。基于目前 AI 大语言模型技术,通过对循证证据进行整合能够有效推动药学门诊的中药及中成药风险评估的同质化建设[28]。如果没有坚实的循证证据及中医药相关妊娠期风险评估理论,则 AI 大语言模型技术的整合优势难以凸显。因此中医药妊娠期风险评估的理论建设更需着重发展,以适应目前所面临的挑战及机遇。

综上所述,妊娠风险中药在 170 首传统方剂中的君臣佐使分布存在差异,通过君臣佐使的应用分析,对于提升方剂及相关中成药妊娠期风险评估精细化分析具有一定的辅助作用,可为进一步建立中药及中成药妊娠期风险评估体系提供借鉴及参考。

参考文献

[1] Birru Talabi M, Miller R, Krishnamurti T. Medication decision making under uncertainty: considering chronic disease and pregnancy potential[J]. Semin Perinatol, 2025, 49(3): 152057.

[2] 周莹, 周扬. 《神农本草经》妇科病症用药特点探析[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 1016-1021.

(下转第 1253 页)