

四逆汤组方科学原理分析

龚志南, 王娟*

井冈山大学临床医学院, 江西 吉安 343009

摘要: 分析四逆汤的组方背景, 以四逆汤临床急救休克病证为主线, 探讨了张仲景抢救休克病证面临的三大问题: (1) 在不能快速补充血容量的情况下, 如何利用附子回阳救逆; (2) 在胃肠微循环严重障碍的休克病理状态下, 如何让附子的有效成分能更快吸收; (3) 在不影响有效成分的前提下, 如何解除附子毒性。旨在揭示中医药理论的科学性、合理性, 且对于传统经典方剂应用于现代临床或中药新药开发具有重要的现实指导意义。

关键词: 四逆汤; 附子; 干姜; 乌头碱; 休克; 吸收

中图分类号: R283.21; R289 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)02-0358-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.02.028

Scientific principle analysis on prescription of Sini Decoction

GONG Zhi-nan, WANG Juan

School of Clinical Medicine, Jinggangshan University, Ji'an 343009, China

Abstract: To analyze the background of Sini Decoction prescription, taking the clinical emergency treatment of shock syndrome by Sini Decoction as the main line, to explore the following three problems on rescuing shock syndrome faced by Zhang Zhong-jing: The first is how to use *Aconiti Lateralis Radix Preparata* (fuzi) to restore yang for saving from collapse, in the case that the blood capacity can not be quickly supplied; The second is how the active constituents in fuzi could be quickly absorbed, in the pathological state of the shock with severe gastrointestinal disturbance; The third is how to relieve the toxicity of fuzi, in the condition that the active components are not affected; The aim of the study is to reveal the scientificity and rationality in the theory of traditional Chinese medicine, which could provide the guidance for the application of classical prescription in modern clinic or the development of new Chinese materia medica.

Key words: Sini Decoction; *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; *Zingiberis Rhizoma*; aconitine; shock; absorption

四逆汤是张仲景《伤寒论》的传统经典名方, 由附子、干姜、甘草组成^[1]。《中国药典》2015 年版收录的四逆汤功能主治为温中祛寒、回阳救逆, 用于阳虚欲脱、冷汗自出、四肢厥逆、下利清谷、脉微欲绝^[2]。近年来, 大量药理实验和临床应用表明, 四逆汤在冠心病、心绞痛、动脉粥样硬化以及各种原因所致的休克等方面具有良好的治疗效果^[3]。本文从四逆汤的组方背景分析开始, 以四逆汤临床急救休克病证为主线, 探讨四逆汤组方的科学意义。

1 四逆汤证治背景分析

东汉末年张仲景撰写的《伤寒论》是一部以外感疾病为契机论述辨证论治的医书, 全书分为太阳、阳明、少阳、太阴、少阴和厥阴六经辨证体系。少

阴包括手少阴心经和足少阴肾经, 其中少阴寒化证是由心肾阳虚、邪从寒化、阴寒内盛所致, 以无热恶寒、下利清谷、四肢厥逆、精神萎靡、小便清长、脉沉微细、舌淡苔白为主要脉症。《伤寒论·辨少阴病脉证并治》:“少阴之为病, 脉微细, 但欲寐也”^[1]。少阴寒化证的成因有 2 方面: 一是素体少阴心肾不足, 病邪直犯少阴发病; 二是其他疾病误治、失治, 邪气入里, 损伤心肾而发病。

《伤寒论·辨少阴病脉证并治》中有 11 条原文涉及少阴病的预后, 其中 5 条为阳回欲愈, 6 条为阳亡不治, 如“少阴病, 下利, 若利自止, 恶寒而踡卧, 手足温者, 可治”“少阴病, 恶寒、身踡而利、手足逆冷者, 不治”^[1]。说明少阴寒化证为危重证。

收稿日期: 2015-07-12

作者简介: 龚志南, 博士, 副教授, 主要从事新药开发研究。Tel: 15279838919 E-mail: 573315808@qq.com

*通信作者 王娟, 硕士, 讲师, 主要从事经方研究与临床。Tel: 13766281639 E-mail: 645481912@qq.com

四逆汤就是少阴寒化证急救的经典名方，全书出现四逆汤原方的条文就有 12 处之多，主要为外感疾病误用、过用发汗或误用攻下或吐利汗出、吐下寒邪直犯少阴，导致心肾阳虚的寒厥证，宜用四逆汤温阳急救。

2 四逆汤病证临床研究

四逆汤救治的少阴寒化证后世归为厥脱证范畴，厥脱是常见的危重急症，虽然厥与脱是 2 种不同的病证，但又有联系，厥为脱之轻证，脱为厥之变证。临床以手足厥冷，大汗淋漓，脉微欲绝，神志烦躁、淡漠，甚至昏昧为主要表现，观其脉证，与现代医学的休克基本相符。厥脱证是明代张景岳在继承《黄帝内经》《伤寒论》等前人厥病、脱病学术经验基础上创立厥脱证^[3]，厥脱证中医辨证分型主要有气脱、阴脱和阳脱，正虚欲脱是病机关键，气滞血瘀是病理基础，法当急用扶正固脱、理气活血^[4]，临床急救治疗气脱主要有独参汤、黄芪注射液，治疗阴脱主要有生脉饮、参麦注射液，治疗阳脱主要有四逆汤、参附注射液^[5]。

现代医学研究认为，休克是多种原因（如大出血、创伤、烧伤感染、过敏、心泵衰竭等）引起的有效循环血量减少、组织微循环灌流量严重不足，使细胞损伤、各重要器官功能代谢发生严重障碍的全身性病理过程；临床出现面色苍白、四肢厥冷、出冷汗、表情淡漠或神志不清、脉搏快而微弱、血压下降等综合现象。虽然致休克的原因不同，各种休克在各自发生发展过程中各有特点，但休克应急反应导致的交感神经兴奋，儿茶酚胺增加，微循环障碍致微循环动脉血灌流不足，重要的生命器官因缺氧而发生功能和代谢障碍，是它们的共同规律。临床上最为常见的低排高阻型休克即为低血容量性、心源性、创伤性和大多数感染性休克，其血液动力学的特点是心脏排血量低，而总外周血管阻力高。由于皮肤血管收缩，血流量减少，使皮肤温度降低，故又称为冷性休克。休克的治疗原则是尽早去除引起休克的病因，尽快恢复有效循环血量，纠正有害的血液动力学改变以维持正常的组织灌注。早期进行容量复苏，恢复组织灌注是抢救休克成功的关键。进行容量复苏，恢复组织灌注的具体方法主要有 2 方面：一是补充血容量，为最主要环节，由于各种休克均有有效循环血量不足，尤其低血容量性休克。二是合理应用血管活性药物，既要合理使用兴奋 β_1 受体缩血管药物，加强心肌收缩力，

增加心博出量，提高组织灌流量，或使用兴奋 α 受体缩血管药物，收缩血管，升高血压；又要合理使用能阻断 M 受体或 α 受体的扩血管物质，改善组织微循环。缩血管药物主要有去甲肾上腺素、肾上腺素或多巴胺，扩血管药物主要有阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱或酚妥拉明^[6]。

3 四逆汤组方科学原理分析

从四逆汤病证应用背景分析，四逆汤主治病证多为大量出汗、严重腹泻或呕吐所引起的寒厥证，中医主要辨证为阳脱，应该属于现代医学低血容量性休克范畴。附子是四逆汤的主药。在 2 000 年前东汉时代，没有现代科学技术可以输液补充血容量，没有现代注射液用于急救情况下，张仲景应用有毒的附子回阳救逆。但是在应用附子前面临三大问题：一是在不能快速补充血容量的情况下，如何利用附子回阳救逆？二是在心、肾、肠系膜等重要组织器官微循环严重障碍的休克病理状态下，如何让附子的有效成分能更快吸收？三是在不影响有效成分回阳救逆的前提条件下，如何解除附子毒性？

3.1 四逆汤回阳救逆的作用机制研究

现代医学研究认为低血容量性休克，早期进行容量复苏，恢复组织灌注是抢救休克成功的关键。但是在没有现代科学技术可以输液补充血容量的情况下，选择具有加强心肌收缩力或升高血压的药物就成为了重要手段。附子具有回阳救逆、补阳助火的功效，现代药理研究表明附子有强心、升压、抗休克、抗血栓形成、抗缺氧、抗心肌缺血、抗缓慢性心律失常以及镇痛、抗炎、抗溃疡、抗腹泻和糖皮质激素样等多种作用^[7]。四逆汤中附子、干姜、甘草 3 味药物，只有附子具有明确的强心、升压等药理作用，也就是说附子是四逆汤的主药。

目前附子研究的热点是脂溶性的双酯型生物碱，《中国药典》2010 年版附子的定量测定项为检测单酯型生物碱的量，限量检查双酯型生物碱^[2]。脂溶性双酯型生物碱乌头碱、新乌头碱和次乌头碱为附子主要成分，占 0.4%~0.8%，既是附子强心的药效成分，又是毒性成分；三者经过长时间煎煮，易水解成为毒性较小的水溶性单酯型生物碱：苯甲酰乌头碱、苯甲酰新乌头碱和苯甲酰次乌头碱；单酯型生物碱如果进一步水解则变为毒性更小或无毒的水溶性醇胺类生物碱：乌头胺（乌头原碱）、新乌头胺和次乌头胺，所以单酯型生物碱和醇胺型生物碱是附子水煎液的主要活性成分^[8-9]。而早期附子的

水溶性成分研究表明, 附子中去甲乌药碱、去甲猪毛菜碱、氯化甲基多巴胺、尿嘧啶、附子苷等多种成分具有正性肌力的作用^[10], 其中去甲乌药碱具有激动 β -肾上腺素能受体的活性, 氯化甲基多巴胺对 α 受体有兴奋作用, 去甲猪毛菜碱则对 α 和 β 受体均有兴奋作用^[11]。更突出的是去甲乌药碱对 β -肾上腺素受体 cAMP 系统有上调作用, 而对 M 胆碱受体 cGMP 系统有下调作用^[12], 即在加强心肌收缩力、增加心搏出量、提高组织灌流量的同时, 有效改善了组织微循环障碍。附子对微循环障碍状态下的毛细血管有扩张作用, 血液流态有不同程度的改善, 并能增加血流速度, 改善毛细血管的充盈状况, 促使微循环障碍逐渐消除和功能恢复^[13]。

近代, 将附子具有强烈毒性的脂溶性乌头碱去除后, 制备成附子注射液, 具有显著的强心作用, 强心作用时间比洋地黄延长 1 倍, 并且不出现心律失常, 现代临床休克急救也常用参附注射液^[14]。以上研究表明, 张仲景应用附子回阳救逆是合理的, 附子作为四逆汤主药是科学的。

3.2 四逆汤主要有效物质的吸收研究

四逆汤是治疗心肾阳虚寒厥证, 其必然有脾胃虚寒证, 或由中焦虚寒吐下导致心肾阳虚, 或由过汗伤及肾阳不能温煦中焦脾阳, 《伤寒论·辨少阴病脉证并治》: “自利不渴者, 属太阴, 以其藏有寒故也, 当温之, 宜服四逆辈”, 明确指出单纯的脾胃虚寒用理中汤, 由脾胃虚寒伤及肾阳则用四逆汤。现代医学研究认为, 休克初期肾上腺髓质释放肾上腺素与去甲肾上腺素, 在实验性内毒素休克中, 血浆儿茶酚胺水平有时可为正常的 200~500 倍, 引起肠及肠系膜血管强烈收缩^[15]; 休克时肠道是第一个发生缺氧的器官, 也是最后一个恢复灌注的器官, 因此被认为是多器官功能衰竭的始动器官^[16]。现代医学急救休克采用的是注射剂, 可以直接进入血液发挥强心、升压作用。但是 2 000 年前的张仲景只能用口服方法急救, 而脾胃虚寒必然影响到回阳救逆药物附子有效成分的吸收, 清代叶天士《临证指南医案》强调: “有胃气则生, 无胃气则死”, 危重症患者时时顾护脾胃功能, 使“后天之本”运化正常, 只有先温中祛寒, 才能回阳救逆^[17], 因此口服药物急救面临的首要问题就是药物吸收问题。

四逆汤组方中很自然就配伍了第 2 味药物干姜解决附子有效成分的吸收问题, 干姜主要是促进胃肠道血液循环, 达到温中散寒、回阳通脉的效果。

现代研究表明, 干姜对于休克病人最重要的药理作用为改善局部血液循环和抗缺氧作用, 干姜提取物抑制去甲肾上腺素诱导血小板聚集的效果, 与阿司匹林作用类似, 其抑制率可达 100%^[18], 其中 6-姜酚对二磷酸腺苷、花生四烯酸诱导的大鼠血小板聚集有良好的抑制作用, 改善胃肠道血液循环^[19]。干姜主要成分 6-姜酚、6-姜烯酚、8-姜酚在胃、小肠等消化器官中的浓度, 脾胃虚寒给药组明显高于正常给药组, 脾胃虚寒模型大鼠和正常大鼠的胃、小肠、大肠对干姜 3 种成分吸收速度很快, AUC_{0-t} 大, 并且维持时间长^[20]。有研究表明, 去甲乌药碱具有强心作用, 与 6-姜酚配伍不能显著增强去甲乌药碱的强心作用^[21], 干姜、附子同煎加甘草单煎所制备的注射液强心作用甚弱^[22], 可能与附子、干姜配伍后乌头碱的量显著低于附子有关^[23-24]。干姜、附子配伍实验研究表明, 与附子单煎比较, 附子、干姜共煎, 次乌头碱和苯甲酰新乌头碱溶出增加, 而苯甲酰乌头碱和苯甲酰次乌头碱溶出减少; 与单独给予附子水提取物比较, 给予附子、干姜共煎水提取物时, 苯甲酰乌头碱、苯甲酰新乌头碱和苯甲酰次乌头碱在血液和心脏中的 AUC_{0-t} 均增大^[25]; 单味附子汤剂给药后乌头碱、新乌头碱和次乌头碱的达峰时间 (t_{max})、平均滞留时间 (MRT_{0-t}) 均较短, 干姜与附子配伍则使 t_{max} 、 MRT_{0-t} 有变短的趋势, 表明干姜有加快附子有效成分吸收及消除的作用^[26]。后世医家认为“附子无干姜不热”, 在四逆汤病证中可能不是干姜直接对附子的协同作用, 应该与干姜改善胃肠道血液循环, 促进附子有效成分吸收有密切关系。

3.3 四逆汤附子毒性成分的解毒研究

附子主要成分为双酯型、单酯型和醇胺型二萜类生物碱, 其中双酯型乌头碱为毒性成分, 附子毒性成分的解毒方法主要有附子长时间的高温煎煮和甘草解毒。附子高温煎煮解毒研究表明, 双酯型乌头碱类对热不稳定, 在高温煎煮过程中, C-8 位的乙酰基先水解, 转化成单酯型苯甲酰乌头原碱类, 继续水解则脱去 C-14 位的苯甲酰基, 生成醇胺型乌头原碱类。水解后的水解产物毒性显著下降, 苯甲酰乌头碱毒性约为乌头碱的 1/200, 而乌头原碱毒性仅为乌头碱的 1/2 000^[27]。生附子煎煮过程中双酯型生物碱(乌头碱、新乌头碱、次乌头碱)的量迅速降低, 4 h 后趋于稳定且量很低, 单酯型生物碱(苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、

苯甲酰次乌头原碱) 的量先升后降, 于 4~6 h 达到高峰; 原碱中乌头原碱、新乌头原碱、次乌头原碱的量一直快速增加, 约在 4 h 达到最高峰, 后趋于稳定或略有降低^[28]。

附子甘草解毒研究表明, 甘草中甘草酸分子含多个羧基, 具有较强的酸性, 可与附子中的多种生物碱(包括酯型生物碱) 发生沉淀反应, 生成不溶于水的大分子络合物, 从而降低药液中酯型生物碱的量^[29]。在对四逆汤药物的配伍研究中, 发现附子配伍甘草后其乌头类生物碱的量降低了 28.68%^[30]; 附子与甘草配伍减毒作用, 不但与降低药液中乌头碱和次乌头碱的量有关^[31], 而且与甘草影响附子毒性成分在胃肠道的吸收过程及体内代谢和排泄有关^[11]。与单用附子相比较, 附子配伍甘草和四逆汤全方均能明显降低附子的毒性, 提高大鼠半数致死量(LD₅₀) 和大鼠心脏半数中毒剂量(TD₅₀), 而附子配伍干姜时 TD₅₀ 低于单用附子, 说明甘草是附子的主要解毒药物^[32]。

4 四逆汤组方总结

本文从四逆汤的组方背景分析开始, 以四逆汤临床急救休克病证为主线, 探讨了张仲景抢救休克病证面临的三大问题: 一是在不能快速补充血容量的情况下, 如何利用附子回阳救逆? 二是在心、肾、肠系膜等重要组织器官微循环严重障碍的休克病理状态下, 如何让附子的有效成分能更快吸收? 三是在不影响有效成分回阳救逆的前提条件下, 如何解除附子毒性? 旨在揭示中医药用药理论的科学性、合理性, 而且对于传统经典方剂应用于现代临床或中药新药开发具有重要的现实指导意义。当然四逆汤作为抢救休克病证的经典方, 有效成分多而复杂, 还涉及改善微循环、改善组织缺氧、糖皮质激素样作用等多方面的药理作用, 附子、干姜脂溶性有效成分溶出问题, 甘草中皂苷类成分的增溶问题, 以及有些研究内容自相矛盾等问题。笔者认为只有在病证环境下, 研究四逆汤的作用, 研究结果才不会出现偏差, 才会有实际指导意义。

参考文献

[1] 刘渡舟. 刘渡舟伤寒论讲稿 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
 [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
 [3] 黄道生. 厥脱病证与休克研究 [M]. 长沙: 湖南科技出版社, 2014.
 [4] 周学平, 王志英. 休克的病机特点与治疗法则 [J]. 中

医函授通讯, 1995(2): 20-21.

- [5] 黄启福. 休克与脱厥证现代研究述评 [J]. 北京中医药大学学报, 1994, 7(5): 2-7.
 [6] Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41: 580-637.
 [7] 王晓芬, 朱 英. 附子化学成分分析方法及药理作用的研究进展 [J]. 海峡药学, 2010, 22(11): 37-40.
 [8] 陈长勋, 徐珊珊. 甘草、干姜与附子配伍减毒的物质基础与作用环节研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(6): 472-476.
 [9] 杨晓珊. CYP450 酶与 BCRP、MRP2 外排转运蛋白对单酯型和醇胺型乌头生物碱处置的作用及机制 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
 [10] 周远鹏. 作用于心血管系统的附子水溶性活性成份研究回顾和评价 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 106-110.
 [11] 缪 萍, 裘福荣, 蒋 健. 四逆汤化学物质基础及配伍机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 234-238.
 [12] 易宁育, 夏宗勤, 胡雅儿, 等. 滋阴、助阳药对 β 肾上腺素受体及 M 胆碱受体的双向调节作用 [J]. 中医杂志, 1989, 30(10): 44-46.
 [13] 韩 涛, 程小丽, 刘晓东, 等. 制附子及其不同配伍对小鼠实验性微循环障碍的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2): 40-41.
 [14] 刘树世, 刘俊显, 王忱元. 中药附子强心成份的研究 [J]. 中国地方病学杂志, 1985, 4(1): 49-52.
 [15] 周洁平, 邱 方, 胡 森. 休克时肠微循环调节的研究进展 [J]. 微循环学杂志, 2007, 17(1): 51-53.
 [16] 王忠堂, 姚永明, 肖光夏, 等. 双歧杆菌对烫伤大鼠肠道黏膜机械及生物屏障的改善作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3): 154.
 [17] 张敏思, 崔俊燕, 高成萍. 危重症中保护脾胃功能体会 [J]. 甘肃中医, 2006, 19(2): 20.
 [18] 谢 恬, 钱宝庆, 徐 红. 干姜对心肌细胞缺氧缺糖性损伤的保护及其抗血小板聚集功能的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(6): 47-48.
 [19] 蒋苏贞, 宓穗卿, 王宁生. 姜酚抗血小板作用及其药效动力学研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(3): 10-13.
 [20] 郭敏娟, 张 廷, 马 开, 等. 干姜中有效成分在大鼠体内组织分布与归经的相关性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 965-972.
 [21] 石晓路, 喻晓春, 崔海峰, 等. 去甲乌药碱与 6-姜酚对心肌细胞的正性肌力作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 208-211.

- [22] 黄罗生, 郭健新, 夏玉凤, 等. 煎煮工艺对四逆注射液强心和升压作用的影响 [J]. 中成药, 1999, 21(6): 277-278.
- [23] 吕立勋, 赵琳琳, 李小娜. 附子与干姜、甘草配伍使用后乌头碱含量的变化研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(10): 1250-1251.
- [24] 随志刚, 陈明玉, 刘志强, 等. 附子煎煮与配伍应用中乌头类生物碱含量的变化及意义 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(2): 226-229.
- [25] 彭稳稳. 干姜对附子成分溶出及其药动力学的影响研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [26] 何雷萍, 狄斌, 杜迎翔, 等. 4种附子配伍方给药后大鼠血浆中3个乌头类生物碱的药动力学比较 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(1): 55-59.
- [27] 张硕峰. 附子中三种双酯型生物碱的心脏毒效关系及甘草苷的干预作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [28] 张意涵, 杨昌林, 黄志芳, 等. 附子煎煮过程中13种生物碱含量的动态变化规律研究 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(1): 16-23.
- [29] 章津铭, 傅超美, 何宇新, 等. 附子-甘草配伍前后汤液中沉积物的化学组分对比研究 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 165-169.
- [30] 杨明, 刘小彬, 黄庆德. 附子甘草配伍减毒增效机理探析 [J]. 时珍国医国药, 2003, 14(4): 197-198.
- [31] 沈红, 朱玲英, 姚楠, 等. 甘草与附子配伍对乌头碱、新乌头碱、次乌头碱大鼠药动力学的影响 [J]. 中药材, 2011, 34(6): 937-942.
- [32] 张广平, 解素花, 朱晓光, 等. 附子甘草配伍减毒增效/存效实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(6): 31-34.