

• 综 述 •

复方四君子汤的化学成分和药理作用研究进展

纪云飞, 王瑞君, 李晓波*

上海交通大学药学院, 上海 200240

摘 要: 四君子汤为中医健脾益气的代表方剂, 由人参、白术、茯苓、炙甘草 4 味药组成, 具有调节胃肠道功能、增强免疫力、促进癌细胞凋亡、抗衰老作用, 其主要化学成分为皂苷、黄酮和多糖, 该方多糖成分、药效物质基础研究较少。总结了四君子汤的化学成分、药理作用研究进展, 为深入研究四君子汤及其临床的合理应用提供参考。

关键词: 四君子汤; 调节胃肠道功能; 增强免疫力; 皂苷; 黄酮

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)05-0837-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.05.026

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Sijunzi Decoction

JI Yun-fei, WANG Rui-jun, LI Xiao-bo

School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Abstract: Sijunzi Decoction (SJZD) is a classical prescription for curing spleen deficiency in traditional Chinese medicine, consisting of *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma*, *Poria*, and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparate cum Melle*. Modern pharmacological experiments have proved that saponin, flavonoid, and polysaccharide are the most active ingredients in SJZD. SJZD has been used to regulate gastrointestinal function and enhance immunity ability. Effects on tumor cell apoptosis and anti-aging have also been reported. But few report on SJZD polysaccharide and its therapeutic basis research was found. This review is to give a comprehensive summary of information regarding the chemical constituents and pharmacological effects of SJZD to help us take the action for reasonable clinical utilization and further researches of SJZD.

Key words: Sijunzi Decoction; regulation of gastrointestinal function; enhancement of immunity; saponin; flavonoid

四君子汤出自宋代《太平惠民和剂局方》^[1], 由人参、白术、茯苓和炙甘草 4 味药组成, 具有健脾养胃、益气补中的作用。方中人参性甘, 补脾胃之气, 为君药; 白术苦温, 助君药燥湿健脾, 为臣药; 茯苓甘淡, 渗湿利尿, 为佐药; 炙甘草甘平, 和中益气, 为使药。四药相辅, 具有益气健脾之功效, 主治脾胃虚弱、言语低微、四肢无力、舌色淡、脉弱细无力、食欲锐减、满腹肠鸣、伴有寒证者^[2]。近年来, 国内外对该方化学成分和药理作用研究广泛关注, 本文将对四君子汤的化学成分和药理作用研究进展进行综述。

1 复方四君子汤化学成分研究

四君子汤组方中的人参 *Ginseng Radix et Rhizoma*、茯苓 *Poria*、白术 *Atractylodes Macrocephalae Rhizoma*、炙甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparate cum Melle* 均为常用药, 其化学成分研究报道较多, 但对于四君子汤复方化学成分报道较少。单味药中的化学成分在复方煎煮过程中可能发生变化, 或各化学成分之间产生相互作用, 使得复方药理作用强于单味药^[3], 因此复方的化学成分研究意义重大。

四君子汤水煎液主要含有黄酮类、皂苷类、多

收稿日期: 2015-09-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目: 四君子汤多糖的肠道菌群介导免疫作用发挥机制及物质基础研究 (81473318); 四君子汤药效作用物质群及其相关功能菌组的研究 (30973962)

作者简介: 纪云飞, 研究生, 研究方向为生药学。Tel: (021)34204805 E-mail: jiyunfei@sjtu.edu.cn

*通信作者 李晓波 Tel: (021)34204806 Fax: (021)34204804 E-mail: xbli@sjtu.edu.cn

糖等成分,还包括一些生物碱类和挥发油。其主要成分人参皂苷和黄酮来源于复方中的人参和甘草^[4]。四君子汤多糖具有调节脾胃功能、增强免疫力的作用,但相关化学报道甚少。

1.1 皂苷类成分

四君子汤中皂苷类成分主要来源于人参和甘草。Liu 等^[5]采用 HPLC-MS 分析四君子汤主要化学成分,通过对照品比对或特征谱图的鉴别,共鉴定出人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd、Re、Rf、Rg₁、Ro 和甘草酸。Huang 等^[6]采用 HPLC-DAD-ELSD 对四君子汤水煎液成分进行分析,通过峰值保留时间、紫外光谱和质谱数据鉴别出人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Re、Rg₁、Rg₂、Ro 和 5 个甘草皂苷甘草酸、欧亚甘草皂苷 A₃、22β-乙酰基甘草酸、欧亚甘草苷 G₂、云甘草 E₂。

1.2 黄酮类成分

四君子汤中的黄酮类成分主要来源于甘草。Zhang 等^[7]利用 UPLC-PDA 检测四君子汤中的化学成分,鉴别出甘草苷、甘草素、毛蕊异黄酮、异甘草素、芒柄花黄素。Liu 等^[5]从四君子汤中鉴定出甘草素-7,4'-O-二葡萄糖苷、甘草素-4'-O-芹糖基-(1→2)-葡萄糖苷。Huang 等^[6]检测到芹糖甘草苷、甘草苷、芹糖异甘草苷、异甘草苷、芒柄花苷、甘草素、异甘草素、芒柄花黄素和黄甘草苷 9 个甘草黄酮。

1.3 其他

Zhang 等^[7]从四君子汤中还鉴定出没食子酸、苯甲酸、白术内酯 III。Huang 等^[6]也检测出白术内酯 I、白术内酯 III。Wang 等^[4]通过 UPLC-Q-TOF-MS/MS 从四君子汤中认出甘草香豆素。

2 复方四君子汤药理作用研究

四君子汤作为补脾益气的代表方剂,主要通过调节胃肠功能、增强机体免疫力发挥作用。研究表明四君子汤可能通过其多糖成分调节肠道菌群、激活肠道局部免疫从而影响系统免疫,发挥健脾益气的作用。此外,四君子汤还具有抗衰老、抗肿瘤、促进代谢等作用。

2.1 调节胃肠机能

2.1.1 调节胃肠运动 胃肠运动对消化吸收功能非常重要。四君子汤通过调节胃肠蠕动作用而治疗胃肠运动紊乱引起的疾病。封吉化等^[8]研究表明,四君子汤对脾虚动物胃肠异常运动的调节,主要是调整胃肠紊乱的电活动节律和振幅,改善胃肠电活动,进而调节胃肠运动的速度、方向和节律。宋文朗^[9]

通过临床疗效观察发现,经四君子汤干预治疗慢性胃炎脾虚证患者,其胃排空率及胃电节律等胃动力指标明显改善 ($P<0.01$),且效果明显优于阳性药莫沙必利。

王汝俊等^[10]利用不同溶剂提取分离四君子汤,观察其对家兔离体十二指肠肠管运动的影响,结果提示四君子汤对肠管运动呈抑制作用的有效部位主要是脂溶性部位和中等极性以上部位,而兴奋肠管的部位主要是水溶性部位和中等极性以上部位。巫燕莉等^[11]采用自动平衡记录仪记录肠管运动的曲线,观察四君子汤各单味药对家兔离体小肠肠管自发活动,乙酰胆碱、氯化钡引起肠管强直性收缩和肾上腺素引起肠管收缩的影响。结果发现党参、白术、炙甘草对肠管自发活动有抑制作用,并可一定程度地对抗乙酰胆碱、氯化钡和肾上腺素的作用,但作用强度有所不同,而茯苓的作用不明显。张曼等^[12]在对大鼠离体胃进行相似实验研究时,亦得到相似的结果,即四君子汤组分 A 对离体大鼠胃运动表现为兴奋性作用,组分 B 则具有抑制性调节作用,并推断不同组分对胃运动的调节作用是通过 M 受体作用机制而起效。上述研究提示四君子汤活性成分对胃肠运动均有兴奋和抑制的双重调节作用,进而达到对脾虚证的治疗作用。

2.1.2 调节消化液分泌 分泌消化酶和消化液是消化器官的主要功能,四君子汤可以明显促进脾虚证动物消化液分泌和提高消化吸收机能,而对正常动物的消化液分泌具有抑制作用或影响不大。

高云芳等^[13]研究证明低 (50%)、中 (100%)、高 (150%) 3 种浓度的四君子汤对 ig 大黄汤制备的脾虚模型小鼠的胃酸分泌具有显著的刺激作用,并有明显的量效关系,证明四君子汤能刺激胃酸分泌,提高动物消化吸收功能,发挥健脾益气作用。陈玉龙等^[14]研究发现,采用大鼠 sc 利血平制备脾虚动物模型,经四君子汤治疗后脾虚大鼠的唾液淀粉酶活性和酶原颗粒基本恢复正常。说明四君子汤对利血平所致脾虚大鼠唾液淀粉酶分泌障碍有明显治疗作用;继续研究还发现其作用机制可能是通过恢复脾虚大鼠腮腺细胞 VIP-cAMP 信号通路改变起到治疗作用,包括提高人血管活性肠肽 (VIP) 量和突触相关蛋白-23 (SNAP-23)、小泡相关膜蛋白-8 (VAMP-8) 表达水平^[15]。

2.1.3 调节胃肠激素分泌 胃肠机能受神经体液调节,其中体液调节主要受胃肠激素的调控,胃肠

机能紊乱与胃肠激素分泌机能异常密切相关。四君子汤对胃肠激素分泌具有调节作用,从而调节胃肠功能。

魏彦明等^[16]研究结果表明脾虚时的消化吸收机能障碍和胃肠动力学的改变与胃泌素(GAS)和胃动素(MOT)的分泌减少密切相关;四君子汤能够提高血浆 GAS 和 MOT 量,有效改善脾虚证的胃肠功能。甘静宜等^[17-18]研究也发现四君子汤治疗后胃排空率升高,肠推进率下降,胃电振幅和频率均回升,调节胃肠道 MOT 和 GAS 量,并间接降低了胃酸和胃蛋白酶过量分泌。四君子汤从多层面改善胃肠功能,可能是四君子汤通过健脾作用加强“运化水谷”的机制。段永强等^[19]以番泻叶煎剂溶液建立脾虚腹泻型肠易激综合征(D-IBS)大鼠模型,经四君子汤干预后,与模型组比较,四君子汤能显著降低小肠组织生长抑素水平($P<0.05$),升高血浆和小肠组织 GAS 水平($P<0.05$)。说明四君子汤能调节 D-IBS 大鼠小肠生长抑素、胃泌素水平,揭示恢复脾之阳气是中医药治疗 D-IBS 的作用途径之一。

2.1.4 保护胃肠黏膜 李岩等^[20]采用复合因素造模法复制脾虚证动物模型,用 Western blotting 方法检测观察各组大鼠胃组织中胃黏膜黏液凝胶黏蛋白(MUC5AC)表达的变化。揭示四君子汤可通过增加胃黏膜表面的黏蛋白数量,改善胃黏膜屏障功能,从而对脾虚证起到治疗作用。姚永莉等^[21]研究表明利血平致脾虚证模型大鼠的胃肠黏膜出现糜烂破溃的状态,经四君子汤预防及治疗后得到明显改善,明显优于脾虚自然恢复大鼠。

韩凌等^[22]以大鼠小肠上皮细胞株 IEC-6 为研究对象,发现四君子汤总多糖及各单味药多糖能促进该细胞增殖和迁移,保护胃肠黏膜。但各多糖的作用存在差异,各单味药多糖与总多糖相比,总多糖的效用优于各单味药多糖。结果说明四君子汤总多糖的作用可能是各种单味药多糖综合作用的结果,也提示中药复方用药具有一定的合理性。Liu 等^[23]发现四君子汤多糖能促进损伤的 IEC-6 细胞的迁移和细胞增殖;并利用 RT-PCR 在分子水平上发现治疗后的 IEC-6 细胞离子通道和转运蛋白的编码基因表达增加,发现一种可能的去上皮化的机制。为四君子汤对小肠损伤恢复作用的机制提供一种新的视角。

2.1.5 提高肠道黏膜免疫机能 肠黏膜免疫系统是机体免疫系统的重要组成。在肠道黏膜免疫系统中

Peyer's 结和黏膜相关的淋巴细胞等黏膜相关淋巴组织直接参与了肠道抗原的识别呈递和免疫效应,它们的功能和状态直接反映了肠道黏膜免疫系统的功能和状态^[24]。

张博等^[25]发现四君子汤治疗后脾虚老龄大鼠肠黏膜 sIgA 分泌及 CD3、CD8 细胞百分率增多,效果优于造模恢复组($P<0.05$ 、 0.01)。证明肠黏膜局部免疫功能紊乱可能是脾虚的重要病理生理学改变之一,四君子汤治疗脾虚证的一条重要途径可能是通过调节肠黏膜局部免疫功能来实现的。Yu 等^[26]通过研究家兔肠梗阻模型,发现四君子汤治疗组能降低肠道黏膜 CD3⁺、CD8⁺T 细胞百分率,升高 CD4⁺T 细胞数量,从而调节适应性免疫反应。证明四君子汤能提高肠道免疫机能并减少肠黏膜损伤,从而调节肠道内稳态,促进肠梗阻后肠道功能的恢复。刘良等^[27]通过环磷酰胺所致小鼠肠道黏膜相关淋巴组织损伤模型研究四君子汤复方总多糖对肠道黏膜免疫的影响。发现 ig 四君子汤复方总多糖使环磷酰胺处理的小鼠 Peyer's 结的数目、Peyer's 结内细胞总数增加,肠黏膜内 CD3⁺、IgA⁺细胞数量恢复,细胞凋亡程度也明显减轻。说明四君子汤复方总多糖可对抗环磷酰胺诱导的小鼠肠黏膜相关淋巴组织损伤,可能对肠道黏膜免疫具有改善作用。张大鹏等^[28]也发现四君子汤总多糖和去蛋白多糖可明显对抗环磷酰胺引起的肠道 sIgA 浓度的下降,使 Peyer's 结细胞表型趋近正常水平,从而发挥其免疫调节作用。

2.1.6 调节肠道微生态平衡 肠道菌群是机体最庞大、最重要的微生态系统,对宿主肠道的形态、黏膜分泌活动、营养物质的消化、代谢以及免疫功能都有着重要的影响,且能够促进免疫系统的发育及维持正常免疫功能,与多种疾病过程密切相关。任光友等^[29]研究发现,四君子汤能使大黄 ig 引起的肠道菌群失调的小鼠肠道双歧杆菌和乳酸杆菌菌量明显增加,从而调节肠道菌群失调,表明四君子汤能调节肠道菌群紊乱从而治疗脾虚证。王卓等^[30]通过 ERIC-PCR 指纹图谱作为脾虚证肠道菌群评价的分子指标,研究四君子汤对番泻叶和大黄致脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响。发现 2 种脾虚型大鼠肠道菌群多样性指数均显著性增加,治疗后恢复到造模前水平。彭颖等^[31]利用运动疲劳兼饥饿失常法复制大鼠脾虚证模型,利用 ERIC-PCR 指纹图谱分析健脾补气方药对脾虚证大鼠肠道菌群的影响,发现

四君子汤治疗后指纹图谱多样性指数有所回升,与健康时期的相似性系数与模型组相比显著升高。邬燕文等^[32]也发现四君子汤治疗后的醋酸胃溃疡模型脾虚大鼠 ERIC-PCR 指纹图谱特征条带净面积显著性降低,相似性系数与模型组相比显著性增加,疗效较好。孟良艳等^[33]通过 16S rDNA 测序法分析脾虚大鼠肠道菌群多样性变化,发现四君子汤治疗组中的肠道菌群多样性明显升高,但与化学药组中的肠道菌群多样性仍有差异。说明四君子汤能通过改善肠道菌群的多样性调理脾虚证。以上研究均表明四君子汤对肠道菌群具有一定的调节作用,其对肠道菌群的调节可能是其治疗脾虚证的作用机制之一。鞠宝玲等^[34]采用 ig 林可霉素建立小鼠肠道菌群失调模型,然后应用四君子汤水提液进行治疗。结果治疗后小鼠肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、肠杆菌数量明显上升,血中乙酸量增高且肠内容物 pH 值下降。证明四君子汤能促进正常菌群生长,其机制可能与正常菌群代谢产物乙酸量增加有关。

吴秀^[35]研究发现,经 1、2 g/kg 四君子汤多糖治疗后,小鼠肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、脆弱拟杆菌及大肠杆菌数量均有一定的下降趋势且定植抗力(双歧杆菌/大肠杆菌)上升;外周血中性粒细胞及单核细胞比例降低,淋巴细胞比例升高;肠道 sIgA 浓度显著提高,各项指标均恢复到接近正常水平。表明四君子汤多糖在纠正脾虚小鼠肠道菌群失调的同时,恢复脾虚的免疫状态。提示四君子汤通过激活肠道局部免疫影响系统免疫的作用机制可能是通过其多糖成分调节肠道菌群水平实现的。

2.2 增强机体免疫功能

四君子汤为益气健脾的经典方,具有免疫调节作用,不仅可改善胸腺与脾脏的萎缩,提高胸腺与脾脏指数^[36],还对机体的细胞免疫、体液免疫、神经内分泌系统有广泛的作用,对各种原因引起的免疫功能低下有明显的提升作用。

实验研究及临床研究表明,四君子汤能促进正常小鼠、大鼠白细胞介素-2 (IL-2) 的分泌和增加血虚机体 IL-2 的分泌^[37]。四君子汤可能是通过促进 IL-2 分泌或增强 IL-2 活性,参与机体免疫反应的调控。廖乐乐等^[38]通过大黄诱导的小鼠脾虚模型,观察四君子汤对脾虚模型小鼠基本机能状态、脾脏指数、胸腺指数以及相关病理形态学的影响。结果表明,四君子汤各剂量治疗组小鼠脾脏指数、胸腺指数均显著高于脾虚模型组。说明四君子汤能

有效促进脾虚模型小鼠的恢复,其机制可能与促进脾脏和胸腺组织 T 淋巴细胞修复有关。Dai 等^[39]也发现脾虚模型大鼠 T 淋巴细胞转化效率和血清 IgM 水平相比于正常对照组显著降低,四君子汤治疗后 T 淋巴细胞转化效率和血清 IgM 水平显著恢复。Zhang 等^[40]研究四君子汤对利血平致脾虚大鼠小肠 T 淋巴细胞亚群分化的影响,发现各剂量四君子汤均能使大鼠小肠损伤的恢复,促进 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞亚群分化以及细胞因子(IL-2、IFN- γ 、IL-10)的表达。四君子汤能改善脾虚症状,CD4⁺T 淋巴细胞和 T 淋巴细胞分化相关的细胞因子可能是治疗脾虚的关键靶点。魏彦明等^[41]分别用利血平和小承气汤造脾虚模型,采用四君子汤治疗,并以放射免疫法测定 IL-2、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)水平,结果证明 2 种脾虚模型大鼠的 IL-2、IL-6 及 TNF 均显著的低于正常对照组和四君子汤治疗组;四君子汤治疗组与正常组之间上述细胞因子的变化无差别,甚至高于正常对照组。说明四君子汤能够提高脾虚大鼠产生细胞因子的能力,从而达到健脾益气,调整机体的免疫功能。温庆祥等^[42]将 45 只大鼠随机分为正常组、脾虚组、四君子汤治疗组,用放射免疫分析方法检测脾虚组、治疗组大鼠血清 GAS、MOT、IL-4、IL-8、醛固酮的水平。四君子汤治疗组 GAS、MOT、IL-4、IL-8、醛固酮水平较对照组明显升高($P<0.01$)。证实脾虚能引起神经内分泌免疫功能下降,四君子汤治疗后可提高神经内分泌免疫功能。

Chang 等^[43]发现沙门氏菌感染的小鼠模型中,四君子汤能显著降低感染后器官和血液中的菌载量,并能缓解感染引起的血浆和组织中 γ 干扰素(INF- γ) 水平以及小肠组织的 TNF- α 水平。李传刚等^[44]研究发现,四君子汤可使膀胱癌荷瘤小鼠免疫器官质量增加,血白细胞水平恢复,能升高已降低的淋巴细胞转化率和 NK 细胞活性,对小鼠免疫功能具有增强作用。王丽虹等^[45]研究发现四君子汤多糖能促进化疗荷瘤小鼠肠系膜淋巴细胞分泌 IL-2,增加肠道 sIgA 的分泌量,对化疗荷瘤小鼠所致胸腺指数、脾脏指数、外周血淋巴细胞数目降低有恢复作用,并能促进脾脏淋巴细胞分泌 IL-2 ($P<0.05$ 、 0.01)。说明四君子汤多糖可通过调节化疗荷瘤小鼠肠道黏膜免疫和整体免疫功能,改善化疗对荷瘤小鼠所致的免疫损伤。肖寒等^[46]将大肠癌患者随机分为对照组和四君子汤治疗组,发现化

疗后对照组 CD4、CD4/CD8 水平降低,治疗组 CD3、CD4 和 CD4/CD8 水平显著升高,明显高于对照组。说明四君子汤可提高大肠癌化疗患者的免疫功能和

生活质量,减轻化疗副作用。

2.3 抗肿瘤作用

四君子汤通过诱导细胞凋亡以达到抗肿瘤作用。罗春蕾等^[47]研究证实四君子汤能明显下调 H₂₂ 肝癌小鼠血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平,促进小鼠肝癌细胞凋亡,影响肿瘤细胞周期,发挥抑瘤作用。赵爱光等^[48]发现四君子汤能诱导裸鼠移植的人胃癌细胞系 SGC-7901 的凋亡,肿瘤生长速率和质量均显著低于生理盐水组,细胞凋亡速率也明显高于生理盐水组 ($P<0.01$)。说明四君子汤可诱导胃癌细胞凋亡,达到抗肿瘤作用。李靖等^[49]也发现四君子汤能抑制胃癌细胞株 SGC-7901 的侧群 (SP) 细胞、非侧群 (NSP) 细胞以及未分选 (Total) 细胞增殖,但抑制程度有所不同,对 SP 细胞增殖的抑制作用明显低于其他细胞 ($P<0.05$)。陈达理等^[50]发现四君子汤能显著抑制荷瘤小鼠 SRS-82 肿瘤细胞的增殖,证明有明显的抑瘤作用。

2.4 抗衰老作用

吴正平等^[51]研究发现,四君子汤可明显提高 D-半乳糖致亚急性衰老大鼠脾脏、胸腺指数及 T、B 淋巴细胞增殖能力,降低转化生长因子- β (TGF- β) 量并使 IFN- γ 量升高。说明四君子汤可增强衰老大鼠免疫功能,具有延缓衰老作用。梁华等^[52]也发现四君子汤组小鼠的 IL-2 水平显著高于模型对照组。四君子汤可显著升高 D-半乳糖致亚急性衰老模型雄性小鼠免疫因子 IL-2 水平,可能是其抗衰老的机制之一。

刘君星等^[53]采用 ip D-半乳糖致小鼠衰老、肠道菌群失调,测定给予四君子汤前后衰老小鼠血清超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平及衰老小鼠肠道大肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳酸杆菌的情况。结果 ig 四君子汤后小鼠肠道菌群恢复正常,血清 MDA 量及 SOD 活性恢复至正常水平。说明四君子汤可通过调整衰老小鼠肠道菌群来达到抗衰老的作用。陈红等^[54]观察四君子汤对 D-半乳糖所致亚急性衰老大鼠抗氧化功能的影响,发现四君子汤对比模型组可明显提高 SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平,同时使 MDA 量明显降低。说明四君子汤可增强衰老大鼠机体抗氧化功能,从

而发挥延缓衰老作用。

2.5 其他作用

另外, Lee 等^[55]发现四君子汤具有抗辐射的作用, Hsu 等^[56]也发现四君子汤能减轻全身辐射鼠的白细胞、红细胞、血小板的减少,对其造血系统有恢复作用。此外,四君子汤还有促进内分泌腺功能、耐缺氧、抗疲劳和肝脏修复等作用。

3 结语与展望

现有研究证明,复方四君子汤主要含黄酮类、皂苷类、多糖等成分,其主要成分来源于人参和甘草;四君子汤具有调节胃肠道功能、增强免疫力、抗肿瘤、抗衰老等作用。目前四君子汤质量控制的指标性成分多为人参皂苷、甘草苷和甘草酸。

复方的研究是中医药现代化的重要组成部分,对指导临床用药具有关键作用。研究证明四君子汤复方的疗效优于单味药,说明复方配伍的合理性。复方四君子汤的化学成分研究较薄弱,仅局限于小分子化合物。其多糖等大分子化合物也具有广泛的生物活性,但由于其相对分子质量大、结构复杂,体内代谢研究困难等因素,目前研究很少。因此复方四君子汤的多糖等大分子化合物应成为今后化学成分研究的重点之一。

四君子汤药理作用涉及多个方面,是通过多系统、多因素共同作用来发挥疗效。因此,从多层次考虑其交互效应,有望全面阐明其药理作用机制。在将来的研究中,可结合免疫、肠道菌调节作用等多指标考察复方四君子汤小分子及大分子化合物的药理活性,追踪其药效成分。复方中药效成分来源研究不仅可以揭示四君子汤的药效物质基础,更是对中医理论的现代化诠释。

四君子汤作为经典方剂流传至今,在中医药理论指导下,结合新的研究方法和技术,完善其物质基础研究。本文阐述的关于四君子汤化学成分和药理作用研究进展,将更好地为四君子汤药效物质基础、作用机制等研究,以及临床应用提供参考。

参考文献

- [1] 陈师文. 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [2] 吕苑. 四君子汤的药理研究和临床应用 [J]. 中医研究, 2012, 25(1): 76-79.
- [3] 韩凌, 王培训, 韩冰. 四君子汤总多糖及各单味药多糖对大鼠小肠上皮细胞株 IEC-6 细胞增殖的影响 [J]. 中国药物与临床, 2005, 5(7): 496-499.
- [4] Wang Y Y, He S, Cheng X C, et al.

- UPLC-Q-TOF-MS/MS fingerprinting of traditional Chinese formula Si Jun Zi Tang [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 80(6): 24-33.
- [5] Liu Y, Yang J, Cai Z. Chemical investigation on Sijunzi decoction and its two major herbs *Panax ginseng* and *Glycyrrhiza uralensis* by LC/MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 41(5): 1642-1647.
- [6] Huang W W, Hou J, Wang M Y, et al. Qualitative and quantitative analysis of constituents in Si-jun-zi Tang decoction by HPLC-DAD-ELSD and HPLC-ESI-MS [J]. *Curr Pharm Anal*, 2015, 11(2): 115-123.
- [7] Zhang Y J, Huang X, Xie Y, et al. Application of ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) with photodiode array detector for the simultaneous determination of 12 chemical components of traditional Chinese Si-Jun-Zi-Tang formula [J]. *J Med Plants Res*, 2011, 5(10): 1955-1961.
- [8] 封吉化, 尚虎虎, 任平, 等. 四君子汤对脾虚证大鼠胃肠电活动的影响 [J]. 武警医学院学报, 2010, 19(1): 8-9.
- [9] 宋文朗. 四君子汤对脾虚证慢性胃炎患者胃动力的影响 [J]. 安徽医药, 2013, 17(2): 298-300.
- [10] 王汝俊, 胡英杰, 杜群, 等. 四君子汤对胃肠运动双向调节作用的物质基础研究 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(6): 3-4.
- [11] 巫燕莉, 李燕舞. 四君子汤单味药对家兔离体小肠运动的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(5): 532-536.
- [12] 张曼, 陈蔚文, 叶富强, 等. 四君子汤 A、B 成分双向调节大鼠胃运动的 M 受体作用机制 [J]. 河南中医药学刊, 2002, 17(4): 9-11.
- [13] 高云芳, 王慧平, 王亚洲, 等. 四君子汤对脾虚证小鼠血象及胃酸分泌的影响 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2003, 33(2): 213-216.
- [14] 陈玉龙, 张海艇, 李茹柳, 等. 四君子汤对利血平致脾虚大鼠唾液淀粉酶分泌的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(5): 465-467.
- [15] 陈玉龙, 张海艇, 李茹柳, 等. 四君子汤对脾虚大鼠腮腺唾液淀粉酶分泌障碍及 VIP-cAMP 信号通路的影响 [J]. 中药材, 2012, 35(1): 83-87.
- [16] 魏彦明, 宗瑞谦, 杨孝朴, 等. 实验性脾虚证大鼠血浆胃泌素和胃动素含量变化及四君子汤对其调整作用 [J]. 中国兽医学报, 2001, 21(3): 281-283.
- [17] 甘静宜, 程飞, 巩忠福, 等. 四君子汤对脾虚大鼠胃肠道运动功能和胃肠激素影响 [J]. 中兽医医药杂志, 2010(4): 9-11.
- [18] 甘静宜, 巩忠福, 程桂林, 等. 四君子汤对脾虚大鼠血清消化酶和胃肠激素的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2011, 47(2): 43-45.
- [19] 段永强, 程卫东, 李兰珍. 四君子汤和理中汤对脾虚 IBS 大鼠血浆及小肠生长抑素、胃泌素含量的影响比较 [J]. 中药材, 2013, 36(9): 1490-1493.
- [20] 李岩, 王垂杰. 四君子汤对脾虚证大鼠胃肠黏膜黏液凝胶表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(9): 465-466.
- [21] 姚永莉, 宋于刚, 赵彤, 等. 大鼠脾虚证模型的胃肠黏膜形态学研究 [J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(1): 8-10.
- [22] 韩凌, 王培训, 危建安. 四君子汤总多糖及各单味药多糖对大鼠小肠上皮细胞株 IEC-6 细胞迁移作用的比较 [J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(9): 523-525.
- [23] Liu L, Han L, Wong D Y L, et al. Effects of Si-Jun-Zi decoction polysaccharides on cell migration and gene expression in wounded rat intestinal epithelial cells [J]. *Br J Nutr*, 2005, 93(1): 21-29.
- [24] Brandtzaeg P, Nilssen D E, Rognum T O, et al. Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 1991, 20(3): 397-439.
- [25] 张博, 窦逾常, 王垂杰. 脾虚老龄大鼠肠黏膜 sIgA、CD3、CD8 水平变化及四君子汤对其的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6): 3063-3064.
- [26] Yu X Y, Cui Z G, Zhou Z L, et al. Si-Jun-Zi decoction treatment promotes the restoration of intestinal function after obstruction by regulating intestinal homeostasis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014(1): 133.
- [27] 刘良, 周华, 王培训, 等. 四君子汤复方总多糖对小鼠肠道黏膜相关淋巴组织的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2000, 17(4): 204-207.
- [28] 张大鹏, 周联, 张志敏, 等. 四君子汤总多糖对免疫抑制小鼠肠道 sIgA 的影响及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(1): 11-14.
- [29] 任光友, 张贵林, 卢素琳, 等. 四君子汤对动物肠菌失调及正常胃肠功能的药理研究 [J]. 中成药, 2000, 22(7): 504-506.
- [30] 王卓, 彭颖, 李晓波. 四君子汤复健两种脾虚模型大鼠肠道菌群紊乱的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(9): 825-829.
- [31] 彭颖, 金晶, 杨静玉, 等. 三种健脾补气方药对脾气虚证大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2530-2534.
- [32] 邬燕文, 彭颖, 李晓波. 中药复方对醋酸造模胃溃疡脾虚大鼠的治疗效果比较 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 19(3): 11-14.
- [33] 孟良艳, 陈秀琴, 石达友, 等. 四君子汤对脾虚大鼠肠道菌群多样性的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2013, 44(12):

- 2029-2035.
- [34] 鞠宝玲, 宋宝辉, 唐小云, 等. 四君子汤对肠道菌群失调小鼠的调整作用及机制研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2007, 28(5): 20-22.
- [35] 吴秀. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 12-14.
- [36] 王珺, 高云芳, 姚洋. 不同剂量四君子汤对脾虚证小鼠消化和免疫功能的影响 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 558-564.
- [37] 陈玉春, 王碧英, 高依卿. 四君子汤调控正常和血虚机体产生 IL-2 的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2001, 8(5): 301-302.
- [38] 廖乐乐, 罗翱翔, 唐干益, 等. 四君子汤对大黄脾虚模型小鼠的影响 [J]. 广东药学院学报, 2013, 29(2): 202-205.
- [39] Dai X P, Li J B, Chen S. Effects of Si-jun-zi Decoction of lymphocyte function on the spleen asthenia rat [J]. *China J Mod Med*, 2006, 16(9): 1288-1289.
- [40] Zhang N W. Effects of Sijunzi decoction on small intestinal T lymphocyte subsets differentiation in reserpine induced spleen deficiency rats [J]. *J Anim Vet Adv*, 2012, 11(9): 1290-1298.
- [41] 魏彦明. 实验性脾虚证大鼠免疫细胞因子变化及四君子汤对其影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2001, 32(6): 530-534.
- [42] 温庆祥, 张蕾, 何俊仁, 等. 四君子汤对脾虚大鼠神经内分泌免疫网络功能的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(2): 124-125.
- [43] Chang C H, Yu B, Su C H, et al. *Coptidis Rhizome* and Si Jun Zi Tang can prevent *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium infection in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): 1-12.
- [44] 李传刚, 李墨林, 舒晓宏, 等. 四君子汤对膀胱癌荷瘤小鼠化疗中免疫功能的保护作用 [J]. 大连医科大学学报, 2006, 28(3): 164-166.
- [45] 王丽虹, 罗霞, 潘华新, 等. 四君子汤总多糖对化疗荷瘤小鼠肠黏膜和整体免疫损伤的保护作用 [J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(6): 669-672.
- [46] 肖寒, 杨进. 加味四君子汤对大肠癌化疗患者的免疫促进作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 164-167.
- [47] 罗春蕾, 钟意, 顾怡中. 四君子汤抑制移植性原发性肝癌小鼠肿瘤生长的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12): 2857-2859.
- [48] 赵爱光, 杨金坤, 赵海磊, 等. 四君子汤诱导裸小鼠移植性人胃癌细胞凋亡的初步研究 [J]. 癌症, 2001, 20(2): 164-167.
- [49] 李靖, 钱军, 贾建光, 等. 四君子汤对胃癌细胞株 SGC-7901 侧群细胞增殖的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(6): 704-709.
- [50] 陈达理, 黄涛. 四君子汤对荷瘤小鼠抑瘤和诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2004, 23(4): 228-229.
- [51] 吴正平, 周智兴, 雷波. 四君子汤对衰老模型大鼠免疫功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 128-129.
- [52] 梁华, 孙燕佩, 朱明雪. 四君子汤、四物汤对亚急性衰老模型雌性小鼠 IL-2 影响的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 193-194.
- [53] 刘君星, 王琳, 薛艳华, 等. 四君子汤对衰老小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(12): 1683-1684.
- [54] 陈红, 陈东波. 四君子汤对衰老大鼠抗氧化功能的影响 [J]. 江西中医学院学报, 2013, 25(1): 68-70.
- [55] Lee S E, Oh H, Yang J A, et al. Radioprotective effects of two traditional Chinese medicine prescriptions: Si-Wu-Tang and Si-Jun-Zi Tang [J]. *Am J Chin Med*, 1999, 27(3/4): 387-396.
- [56] Hsu H Y, Yang J J, Lian S L, et al. Recovery of the hematopoietic system by Si-Jun-Zi-Tang in whole body irradiated mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 1996, 54(2/3): 69-75.