



医药学院 610212042147

中药名方 现代研究与应用丛书



四君子汤

现代研究与应用

主编 彭成



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



医药学院 610212042147

中药名方 现代研究与应用丛书

四君子汤

现代研究与应用

主 编 彭 成(成都中医药大学)

副主编 (以姓氏笔画为序)

万 丽 余成浩 夏厚林 郭 力
曹小玉 谢晓芳

编 委 (以姓氏笔画为序)

万 丽	万 峰	马 熙	王 颖	邓青秀
石战英	许 莉	李 瑜	杨 芳	余成浩
陈丹丹	陈佳江	苟显娜	林 芳	郑 桃
胡一晨	胡海燕	敖 慧	夏厚林	徐菲飞
郭 力	郭正秀	唐正伟	陶长戈	黄利华
曹小玉	彭 成	董 重	谢晓芳	潘 媛



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

四君子汤现代研究与应用/彭成主编. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 4

(中药名方现代研究与应用丛书)

ISBN 978 - 7 - 117 - 15271 - 6

I. ①四… II. ①彭… III. ①四君子汤 - 研究
IV. ①R286

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 265125 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

四君子汤现代研究与应用

主 编: 彭 成

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010 - 59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 19.5 插页: 8

字 数: 499 千字

版 次: 2012 年 4 月第 1 版 2012 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 15271 - 6/R · 15272

定 价: 55.00 元

打击盗版举报电话: 010 - 59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

方剂是中医药防治疾病的主要应用形式,在历史发展的长河中,因组方严谨、用药精当、疗效卓越而广泛应用和研究的一类方剂,堪称中药名方。其中,四君子汤就是其杰出代表。

四君子汤出自宋代官修中成药药典《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、甘草组成,为平和之品,不偏不盛,不热不燥,补而不峻,益而无害,有“君子致中和”之意。该方以健脾益气立法,护卫后天之本。后世众多补脾益气方剂多从此方衍化而来,使其临床应用覆盖内、外、妇、儿等科,故前人有“补气不离四君”之说。随着国内外医药界对中药名方的现代研究愈加关注和支持,四君子汤的理论、实验、临床等研究已取得丰硕成果。

彭成教授带领的研究团队顺应中药方剂研究现代化的趋势,在国家“七五”攻关项目、国家新药研究基金和国家“十五”攻关项目的支持下,抓住中医药的核心——证候、中医药的精髓——方剂,于1990年首次提出“方证、药证、有效部位与证、有效成分与证”的中药复方研究模式;进而根据中医药现代化、国际化的要求,吸收中药传统药物发现与天然药物发现模式的精华,首次提出“方病证、药病证、有效部位与病证、有效成分与病证”的中药复方创新药物研究发现模式(方指中药复方,病为西医疾病,证是中医证候),既坚持传统中医药的优势与特色,“辨证论治”、“方证对应”、“整体调控”,又注重吸收天然药物发现模式的优点,组分可控,靶点清楚,机制明确。并按照实验动物人类疾病模型创制的原则和中医药动物模型创制的要求,以及疾病发展的过程,先后创制大鼠脾气虚证动物模型、小鼠脾气虚证动物模型、大鼠脾虚胃癌癌前病变动物模型、小鼠脾虚胃癌癌前病变动物模型和裸鼠脾虚胃癌转移鼠动物模型,应用化学提取分离纯化技术和现代生物活性评价方法,多方位、多层次、多指标研究四君子汤、四君子汤组成药物、有效部位、有效成分治疗脾气虚证、脾虚胃癌癌前病变、脾虚胃癌的物质基础与作用原理。其中,“四君子汤治疗脾虚萎缩性胃炎的药效机制与物质基础研究”获1999年度四川省科技进步一等奖,“病证结合动物模型创制与中药复方有效部位寻找模式研究”获2006年度四川省科技进步一等奖,研究四君子汤、参术膏、四逆散、芍药甘草汤、大黄附子汤等方剂的有效部位,获国家发明专利5项。

为此,我们将研究团队多年来研究四君子汤的思路、方法和成果进行梳理、归纳和总结,在本书相应章节重点阐述,充分体现本书的原创性。另外,为了使广大读者对四君子汤的理论、实验、临床等方面的研究现状有更为清晰、全面、客观的认识,我们亦收录了其他国内外

专家学者的研究成果,一并奉献给广大读者,以期为四君子汤及其他名方研究提供思路、参考和借鉴,为中药名方研究贡献绵薄之力。

本书可供从事中药复方研究、新药研发和教学人员参考,也可供中药学专业研究生选读。

由于时间仓促,水平有限,错漏之处实属难免,恳请广大读者赐教雅正。

编 者

2011年5月

目 录

第一篇 理论与文献研究

第一章 四君子汤研究思路与方法	2
第一节 中药名方的研究概况	2
一、中药名方研究意义重大	2
二、中药名方研究主要进展	3
第二节 四君子汤的研究概况	5
一、四君子汤的现代研究	5
二、四君子汤与脾气虚证的研究	8
三、四君子汤的开发研究	9
第三节 “方病证-药病证-有效部位与病证-有效成分与病证”模式下的四君子汤 研究思路与方法	10
一、形成背景	10
二、科学内涵	11
三、技术方法	12
第二章 四君子汤的理论研究	16
第一节 四君子汤的历史沿革	16
一、四君子汤的源流发展	16
二、四君子汤的来源、组成与功能主治	16
三、四君子汤组成药物功能主治	17
四、四君子汤的历代各家认识	19
五、四君子汤的现代认识	22
第二节 四君子汤的配伍特点	23
一、四君子汤方解	23
二、人参与白术配伍	23
三、人参与甘草配伍	24
四、白术与茯苓配伍	24
第三节 四君子汤类方的衍变	24
一、主治病证的衍变	25
二、功能主治的衍变	25

三、药味加减	27
四、常见四君子汤衍生方	27

第二篇 实验研究

第三章 四君子汤药学研究	34
第一节 四君子汤组成药物化学成分概述	34
一、人参	34
二、白术	35
三、茯苓	36
四、甘草	36
第二节 四君子汤全方配伍研究	37
一、薄层色谱鉴别	37
二、四君子汤总多糖含量测定	37
三、四君子汤的 HPLC 图谱研究	39
第三节 四君子汤药材配伍研究	41
一、人参配伍白术对人参化学成分的影响	42
二、人参配伍茯苓对人参化学成分的影响	47
三、白术配伍茯苓对白术化学成分的影响	52
第四节 四君子汤有效组分配伍研究	53
一、四君子汤有效组分的提取分离研究	53
二、四君子汤有效组分配伍的化学研究	63
第四章 四君子汤药理学研究	77
第一节 方病证	78
一、四君子汤对脾虚证动物消化、运动、吸收作用的实验研究	78
二、四君子汤对脾虚证小鼠肠系膜微循环作用的实验研究	80
三、四君子汤治疗脾虚证大鼠的实验研究	81
四、四君子汤治疗脾虚证家兔的实验研究	84
五、四君子颗粒治疗脾虚证的作用及机制研究	85
六、四君子颗粒治疗脾虚证萎缩性胃炎的实验研究	88
七、四君子汤粗提物药理研究概述	91
第二节 药病证	100
一、人参、党参治疗脾虚证大鼠的比较研究	101
二、红参治疗脾虚证大鼠的实验研究	106
三、白术治疗脾虚证大鼠的实验研究	108
四、茯苓治疗脾虚证大鼠的实验研究	110
五、甘草治疗脾虚证大鼠的实验研究	111
六、四君子汤组成药物粗提物药理研究概述	112
第三节 有效部位与病证	117
一、人参皂苷健脾益气作用的实验研究	117

二、红参有效部位治疗脾虚证大鼠的实验研究	118
三、白术有效部位治疗脾虚证大鼠的实验研究	120
四、四君子汤主结构有效部位治疗脾虚证大鼠的实验研究	121
五、四君子汤主结构有效部位群治疗脾虚胃癌转移鼠的机制研究	124
六、四君子汤有效部位药理研究概述	127
第四节 有效成分与病证	133
一、人参皂苷 R _{g1} 对脾虚证大鼠的实验研究	134
二、人参皂苷 R _e 对脾虚证大鼠离体肠管活动的实验研究	135
三、白术内酯 I 对脾虚证大鼠离体肠管活动的实验研究	135
四、甘草苷对脾虚证大鼠离体肠管活动的实验研究	136
五、甘草素对脾虚证大鼠离体肠管活动的实验研究	141
六、白术内酯Ⅲ对脾虚证大鼠的实验研究	145
七、四君子汤有效成分药理研究概述	147
第五节 四君子汤的配伍规律研究	157
一、人参茯苓配伍规律研究	157
二、人参白术配伍规律研究	158
三、白术茯苓配伍规律研究	159
四、人参甘草配伍规律研究	161
五、茯苓甘草配伍规律研究	162
六、白术甘草配伍规律研究	162
第五章 四君子汤安全性评价研究	183
第一节 四君子汤组成药物毒理学研究	183
一、人参的毒理研究	183
二、白术的毒理研究	183
三、茯苓的毒理研究	184
四、甘草的毒理研究	184
第二节 四君子汤毒理学研究	184
一、基础毒性试验	184
二、特殊毒性试验	197
第三节 四君子汤的不良反应研究	197
一、人参	197
二、甘草	200

第三篇 现代临床应用

第六章 四君子汤的现代临床应用	204
第一节 四君子汤临床应用研究现状	204
一、个案报道和多样本观察并见，多样本观察是发展趋势	204
二、四君子汤化裁方临床研究多于四君子汤原方临床研究	204
三、四君子汤临床研究多是中西医结合治疗的临床研究	205

第二节 四君子汤现代临床应用	205
一、内科疾病	205
二、外科疾病	244
三、男科疾病	248
四、妇科疾病	249
五、儿科疾病	251
六、五官科疾病	263
七、肿瘤	271
八、其他	276

第四篇 小 结

第七章 四君子汤研究存在的问题与展望	284
第一节 存在的问题	284
一、理论研究薄弱	284
二、药学研究不够	284
三、药效研究局限	284
四、临床研究太泛	285
第二节 展望	285
一、理论创新与技术引进	285
二、医药结合与开发研究	285
三、基础研究与临床应用	286

附 录

附录一 四君子汤、四君子汤有效部位群对病证动物模型胃肠形态影响的 组织病理图	289
附录二 四君子汤有效成分对脾虚证大鼠离体肠管活动影响的曲线图	305

第一篇

理论与文献研究

第一章

四君子汤研究思路与方法

四君子汤,原名“白术汤”,首载于《圣济总录》卷三十,从组成上看实则是从《伤寒论》“理中丸”脱胎,把原方中秉性燥烈的干姜去掉,换成了性质平和的茯苓,由温中祛寒为主变为健脾益气为主。方中只人参、白术、茯苓、甘草四味,适度施力,从了“君子致中和”的古义。自《太平惠民和剂局方》将其更名为“四君子汤”以后,因其组方精练、平和,补中兼运,温而不燥,被历代医家推崇为补气第一方,后世医家在此方基础上发展衍生了很多类方,形成了四君子类方群,从而大大扩展了四君子汤的临床适应病证,其中许多类方至今仍有确切临床疗效。由于四君子汤在方剂和中医临床中有举足轻重的地位,故四君子汤具有二次开发的重大价值。在中医药理论指导下,彭成教授在强调中医方证对应的同时,结合现代医学对疾病诊治的认识,提出了以创制创新中药为目标的中药复方创新药物研究发现模式——“方病证-药病证-有效部位与病证-有效成分与病证”研究模式,并以四君子汤实践了这一研究模式,揭示了四君子汤治疗脾虚证的有效组分群,成功创制了四君子颗粒、参术胶囊两个创新中药。

第一节 中药名方的研究概况

一、中药名方研究意义重大

中医学是中华民族优秀传统文化的重要组成部分。它在中国古代哲学思想影响下,经过长期的发展和积累,形成了有别于以还原解析的认识方法建立的现代医学的一种生命科学认知体系和医疗保健诊疗体系,蕴含了深刻的科学内涵,因此经历五千年的考验后仍焕发着强大的生命力,为中华民族的健康以至全人类的健康服务。中医学立足于整体动态观察,有助于深入认识疾病的本质。审证求因,辨证论治,这对于具有个体医学特征的现代疑难疾病有着重要意义。中药名方依中医辨证施治的理论体系,来源于长期医疗实践,是经验和智慧的结晶。数千年临床实践证明,中药名方具有高度的科学性;近年研究表明,中药名方在组成上为多组分、作用上为多靶点,充分体现了中医治疗优势,在临床应用中潜力巨大。传统的中药名方制剂物质基础不明确,在细胞和分子水平上的作用机制不清,药物生产的质量不能很好地控制,而国际社会要求药物应该是“物质基础明确,机制清晰,质量可控”,

因此传统中药名方面临现代科学研究的挑战,影响了其在国际社会推广应用。因此,科学揭示中药名方发挥临床疗效的物质基础和作用机制,不仅有利于阐明中药名方的现代作用特点和机制,对在此基础之上创制符合国际标准的新药具有重要意义,而且对从现代医学的角度阐释中医理论的科学内涵亦具有意义。

中药现代化国际化的关键是加强基础研究,其核心是揭示中药方剂的药效物质基础和作用机制。中药名方体现了传统中医药的精髓和主流,是中药新药研究的重要源泉,更是中药现代化研究的重要内容。要实现中医药现代化、国际化,重点之一在于继承发扬中医药优势特色的基础上,充分利用现代科学技术,从不同角度对复方的有效性、安全性和物质基础进行现代诠释,从较深层次上阐明中药名方多成分、多靶点、多环节整合调节的特点。

二、中药名方研究主要进展

中药名方是方剂在历史发展的长河中,由于组方严谨、用药精当、临床疗效卓著,被中医药学术界广泛认可和应用的一类方剂,一般由基础方和代表方组成。中药名方也是中药复方现代研究中最具代表性的一类方剂,具有有序性、恒定性、可变性、整体性和可控性的特点。

中药名方因含有多种活性成分,具有非加和性,作用机制不是十分清楚。中药名方产生的效应不是全方成分简单的机械组合,而是多种活性物质协同作用的结果。中药名方研究从20世纪90年代开始进入高潮,越来越多的国内外研究者针对中药名方多成分、多途径、多靶点发挥药效的特点,提出了一些新的研究思路和方法。目前,欧盟、日本、韩国等国家和地区已由单味药成分分析筛选转向复方应用与基础结合研究,其中以德国在植物药复合组分的研究和开发方面尤为突出;日本在中药及复方活性成分及对机体应答反应机制的研究方面取得一定进展。国内医药学者提出了中药复方“多靶”理论,“证治药动学”,中药复方有效部位、血清化学和血清药理分析法,三点同步分析法,黑箱分析法,三维曲线动态研究法等中药名方药效物质基础的研究思路,但均处于探索阶段。这些研究模式的提出,不但从多层次、多角度阐述了中药名方的作用机制和物质基础,而且丰富了中药名方研究的思路和方法。然而,任何有别于传统研究模式的提出,其新的方法和观点的形成都不是一蹴而就的,需要不断地补充和完善,需要实践来证明。

李连达院士将中药复方的现代研究分为中药复方现代化研究和中药复方西药化研究两种模式^[1]。中药复方现代化研究模式是指在中医药理论指导下,充分利用现代科学理论、方法研究中药复方,这是主流模式。中药复方,是指由两味或两味以上中药组成的方剂,是在中医药理论指导下,在中药品质性效用基础上,针对中医病证的病因病机和“七情合和”、“君臣佐使”等组方原理,将两味或两味以上的中药配合使用的形式。证是中药复方存在的前提,即所谓方证相应。因此,中药复方现代化研究模式就是要从复方的主治证候、功效、配伍理论等方面进行研究,陈冠林等提出的以药性配伍为复方功效研究的核心正是强调了从配伍理论研究中中药复方^[2]。当前大部分中药复方的药理研究是沿着这一模式开展,中药新药开发中对中药六类新药的临床前有效性研究要求体现复方功效、主治的原则即是很好的典范,坚持了基于中医药理论的现代化研究。而对于中药复方配伍理论的化学和药理研究,目前多采用拆方研究进行或是以配伍环境来考察。此外,以化学与药理相结合的中药复方

研究亦能较好贯彻中药复方现代化研究模式。王永炎院士等提出了实验设计(ED)-非线性建模(NM)-多目标优化(MO)的三联法为多饮片多组分多成分复方药物的剂量配比优化提供了科学的借鉴模式^[3]。中药复方西药化研究模式是指在西医药理论指导下,把中药复方当作天然资源库,采用系统生物学、分离纯化技术等先进方法,试图从复方中寻找某些活性成分,开发新药。一些不具备中医药理论知识背景的研究者,在现代医药科学的指导下,把中药和中药复方当作一个化学库来开发,抛开了中医理论而单纯注重活性化合物的寻找。另外存在一些客观原因,如中药及中药复方物质基础的研究缺乏相应的中医药理论指导,而导致物质基础研究容易走向西药化研究模式。近年来中药复方的临床研究十分活跃,文献数量激增,为开拓中药复方的临床应用范围提供了科学依据。然而,在以西医学和西医诊治为主流的今天,纯粹的中医临床很少见,“一方治一科室病”成为许多医院和临床医生运用中医的约定俗成的做法,无论患者何种体质、年龄和疾病阶段,在给予西药治疗的同时均采用同一处方医治,完全忽视了辨证论治下的遣方用药原则。许多临床研究和文献报道也只强调以方治病,忽略了方与证的对应,疗效评价时多忽略了患者中医证候的改善情况,呈现为中药复方西药化研究模式。

目前,中药名方的研究在国家973计划、国家自然科学基金、国家科技支撑计划、国家创新药物重大专项等项目支持下,取得了重要进展。但还存在以下问题:

(一) 物质基础研究缺乏中医理论指导

因为传统文化和认识差异,目前部分中药名方研究,特别是国外中药方剂研究,已脱离中医药理论,用机械成分论把中药方剂分解为某些特定的物质成分,采用高通量筛选的方法进行药物筛选,再采用现代科学技术将分离所得的有效化合物进行药效学评价,试图完全用西医西药理论解释所有的中医中药问题。然而,与以寻求单体对特定局部作用为目标的化学药物开发模式相比,中药具有在整体水平上综合调节机体功能的特点,其作用是多种化学成分协同作用的结果,这就要求中药名方的物质基础研究必须突破仅依靠提取分离单一化学成分和评价其生物活性的简单还原论方法,以中医药基本理论为指导,以保留名方整体作用优势为前提,综合运用现代科技手段,才能真正做到揭示名方配伍规律及其效用机制,提高临床疗效,指导新药开发,进而达到推进中医药现代化进程的最终目的。随着中药方剂化学研究的发展,越来越多的研究成果表明,中药名方的有效物质基础不单是某一个化合物或一类物质,而是一个组分群。因此乔延江等提出,对有效部位中主要药效物质基础或者主要药效物质群的研究是中药方剂化学研究的重点,也是探明中药方剂配伍规律、药效作用机制的基础,并提出了结合数学和计算机模拟方法的中药方剂研究的思路^[4]。

(二) 中医病证动物模型建立不够

证是方存在的根本,以方策证,以证立方,理法方药是中医临床的精髓。因此,中药名方的研究离不开证。在药物研究各个环节,从生药、制剂到化学,都需要用药效学方法评价所得物质的生物活性,至于有效性和安全性评价更是如此。因此,动物模型是药物研究中不可或缺的工具。中药名方是中医药理论和中医临床实践的产物,因此需要借助与之相对应的中医证候动物模型来揭示其物质基础和作用机制。药物在不同生理状态下的作用是不一样的,若无适当的动物模型,将有可能无法正确反映复方或其提取物的药理活性,导致假阳性

或假阴性结果的出现,这也是很多中药名方药理研究结果与临床实践存在差异的重要原因之一。因此,根据名方的功能主治与临床实践选择反映复方所治疗疾病本质的证候动物模型或病证结合动物模型,才能更全面、客观地反映复方的药效学活性。然而,目前我们对中医各种“证”的科学内涵尚知之甚少,导致证候动物模型在创制方法和模型评价上还存在很多实际困难。尽管自1960年邝安堃教授成功建立第一个中医证候动物模型——中医肾阳虚动物模型以来,至今已用300多种方法,建立了60多类中医证候或病证结合动物模型,然而这个数字与临床变化多样的中医证候类型相比还远远不够,且目前的模型多停留在外在宏观表现上的模拟,缺乏灵敏性高的特征性评判指标,模型不能很好地模拟证本质。中医证候动物模型和病证结合动物模型的缺乏成为制约中药名方现代研究与开发的重要原因之一。

(三) 创新中药开发不足

中药名方研究的最终目的之一是研发出具有确切疗效、机制清楚的创新中药,以服务于临床。创新药物的研究与开发是推动医药产业发展的不竭动力,集中体现了生命科学和生物技术及相关学科和领域前沿的新成就与新突破,体现了多学科交叉的高新技术创新与集成,是新世纪科技和经济国际竞争的战略制高点之一。自1985年实施《药品管理法》以来,中药新药的研发一直是新药研发中最活跃的领域,至今已有近3000个中药新药获准上市。但纵观国内市场,新上市的中成药多是根据经方、验方通过现代制剂工艺制成六类及六类以下新药,这些新药均存在物质基础不明、作用原理不清的缺点,离真正意义上的且能被国内外公认的创新中药相去甚远。

第二节 四君子汤的研究概况

一、四君子汤的现代研究

(一) 四君子汤的物质基础研究

1. 化学成分研究 四君子汤的化学成分研究相对其组成单味药的研究薄弱。1987年李奇海研究报道四君子汤中含有Fe、Zn、Cu三种元素,其中以Fe含量最高,在相同煎煮方法下含量略低于四物汤中Fe含量^[5]。随后孙培桐等研究发现,四君子汤中还含有Mn、Ca、Cr、Co,在7种元素中以Fe含量最高,组成四君子汤的四味药中亦含有上述元素,但在单煎液中含有量均明显低于四君子汤煎液,这些元素可能是四君子汤调节神经、内分泌、免疫系统,抗氧化、补血等药理作用的物质基础之一^[6,7]。胡燕等比较不同制备工艺下四君子汤中甘草酸、黄酮类、还原糖和挥发油的含量变化是对四君子汤化学成分系统分析研究较早的报道^[8]。随后何延良等亦对四君子汤的化学成分进行了初步系统分析,大致分为糖类、黄酮类、萜类、酚羟基化合物、微量生物碱、挥发油等,其中黄酮类化合物含量在0.17%~0.19%^[9]。在单味药化学成分分析的基础上,逐步建立了HPLC法测定四君子汤中人参皂苷Rb₁含量^[10]、聚酰胺柱色谱-紫外分光光度法测定四君子汤中总黄酮含量^[11]、HPLC法测定四君子汤中甘草酸和甘草苷含量^[12]等成分测定方法。

2. 提取工艺研究 四君子汤在传统中按汤剂煎服,制备工艺中的煎煮条件、样品处理、

纯化工艺均可影响其化学成分的溶出和保留。四君子汤在不同煎煮时间条件下其煎煮膏煎出率、甘草酸和总黄酮化合物的溶出量均有所变化,其中在 10~30 分钟内随煎煮时间延长含量上升,40 分钟及其后呈平缓下降,提示以 30 分钟煎煮时间效果较好^[13]。采用砂罐直火法和不锈钢蒸气法煎煮四君子汤所得水煎液的性状和总固体含量均不同^[14]。研究显示,四君子汤(以党参代人参)饮片、粗粉和细粉均采用水提法和醇提法得提取液,所有提取物中甘草酸、黄酮类、还原糖和挥发油的含量均存在差异,其中甘草酸、黄酮类和还原糖均以细粉中含量最高,醇提剂中甘草酸和黄酮类化合物含量高于水提剂,还原糖则以水提剂中含量最高;不同样品中挥发油的含量均在 0.01%~0.02% 之间,而总脂溶性成分酒提饮片明显高于水提饮片^[8]。四君子汤组成的多糖成分可能是四君子汤补益作用的重要物质基础。在四君子汤成药制剂中需精制水提液,传统的中药精制工艺水提醇沉法容易造成多糖的较多损失。研究比较醇沉法和吸附澄清法处理四君子汤水提液对其中多糖含量的影响,结果显示,采用 101 果汁澄清剂合无水乙醇的吸附澄清法精制四君子汤水提液较传统水提醇沉法可有效保留四君子汤中多糖成分^[15];进一步以人参总皂苷和总多糖为指标采用均匀设计法优化提取工艺,结果显示以乙醇浓度 10%、溶剂用量为药材量 13 倍、浸泡时间 14 小时、回流时间 2 小时的工艺最佳^[16]。另有报道以人参皂苷 R_{g1} 为评价指标,正交试验法优选四君子汤的水提工艺,其最佳工艺为用药材饮片,加水量 10 倍,浸泡 30 分钟,提取 2 次,每次 2 小时^[17]。

3. 质量控制研究 自张莅峡等采用薄层色谱法进行四君子汤鉴别以来^[18],薄层色谱法被广泛用于四君子片、四君子冲剂、四君子丸的质量控制研究^[19,20],且目前仍是最主要的质量控制研究方法。有学者研究发现,四君子汤合煎剂中白术主要成分苍术醚(atractyloxiide)、苍术内酯(atractylenolide)、羟基苍术内酯(hydroxyatractylenolide)和脱水苍术内酯(atractylenolide)与白术单味药相比没有发生明显变化,建议可将其作为四君子汤的质量控制指标^[21]。在传统应用中,部分医家主张四君子汤中人参可以党参替代,并沿用至今,大多数四君子汤的中成药处方中所用即是党参。因此有研究主张以党参水溶性成分的水解产物 5,5'-双糠醛甲醚作为党参四君子汤产品的质量标准之一,以区别人参四君子汤^[22]。采用薄层色谱法比较人参四君子冲剂与党参四君子冲剂的化学成分,结果显示,与人参药材对比,党参四君子冲剂色谱中与人参色谱所显示的斑点位置颜色、大小均不相同,该方法亦可用于鉴别用药的准确性^[23]。

(二) 四君子汤的药理研究

四君子汤的药理研究较之化学研究相对丰富而成熟。自 1962 年广州中医学院报道四君子汤具有增加肝糖原作用以来,四君子汤已被证实具有广泛药理活性。近几十年来,四君子汤药理研究主要借助于脾虚证模型及其他病证结合模型和疾病模型,以及正常动物,从整体、组织、细胞和分子水平揭示了其补脾益气功效和对多系统的药理作用。四君子汤的药理研究以党参四君子汤为研究对象者多见。

采用利血平致脾虚模型、苦寒泻下致脾虚模型、限食法致脾虚模型等多种脾虚模型综合研究发现,四君子汤对脾虚证模型具有保护胃肠组织、促进胃肠消化和吸收、调节胃肠激素水平、调节胃肠运动、调节胃肠肌电、调节胃肠微生态环境、改善肝功能、调节免疫功能、调节神经内分泌系统、抗应激和补益、抗氧化、促进造血等药理作用;对于非脾虚证模型,四君子汤亦有保护胃肠组织、调节胃肠运动和肠道微生态、调节免疫、调节神经内分泌系统、抗应

激、抗氧化、广谱抗肿瘤和促进造血的药理作用;此外,还具有抗血栓形成、保护心肌、调节烧伤后代谢紊乱、抑菌、抗骨质疏松、抗氧应激发生、抗突变、改善衰老模型小鼠学习记忆能力等药理作用。

在已有的药理研究中,以四君子汤对消化系统、免疫系统、神经内分泌系统的作用研究和对肿瘤的药理研究最多见,活性最明确^[24]。四君子汤对脾虚证的治疗作用研究综合了多种脾虚证动物模型,未见以专一的、具有明确脾虚证实质变化的动物模型为工具的系统性研究,且缺乏物质基础与药理研究的有效结合,因此只能从总体上反映四君子汤治疗脾虚证的现代科学内涵,而在物质基础和机制方面揭示不够。此外,在以非脾虚证模型为对象的药理研究中,某些药理作用的发现虽突破了对四君子汤的传统认识,为扩展四君子汤的现代临床应用范围提供了科学依据,但是,由于这些研究未在中医药理论指导下进行,又缺乏与之对应的物质基础研究,导致这些研究成果无法有效指导临床实践,也就无法达到研究的最终目的。

(三) 四君子汤的临床应用研究

四君子汤的现代临床应用研究可查文献始于1959年治疗肺结核的个案报道^[25]。在过去的几十年里,伴随中医药现代化进程的步伐越来越快,四君子汤的现代临床研究也呈现出前所未有的繁荣局面,其临床应用范围和形式均在原有基础上有了很大发展。

四君子汤是一个仅由四味药组成、以单纯缓和补气为功效的基础方,而临床病证多是几种病机、病证复合存在,因此在临床应用时,单纯以四君子汤或联合西医疗法治疗疾病的临床研究并不多见,而往往是以四君子汤为基础方的衍生方,其中以各种加味四君子汤、六君子汤、七味白术散、八珍汤、参苓白术散、芪附四君子汤、柴芍四君子汤等多见。四君子汤的现代临床应用以消化系统疾病为主,包括反流性食管炎、消化性溃疡、慢性浅表性胃炎和慢性萎缩性胃炎、胃癌癌前病变、糖尿病胃轻瘫、胃黏膜肠上皮化生、胃黏膜脱垂、慢性结肠炎、肠易激综合征、功能性消化不良、慢性腹泻等疾病,这与药理研究四君子汤以消化系统活性为主的研究结果一致。其中,在单纯以四君子汤为研究对象的临床观察中,有报道以四君子合剂治疗老年人食欲减退^[26]、肠易激综合征^[27]、糖尿病胃轻瘫^[28]、小儿腹泻^[29]、小儿缺铁性贫血^[30]、精神分裂症记忆损害^[31];以四君子汤原方治疗慢性浅表性胃炎脾胃虚弱型^[32]、功能性消化不良^[33]。可见,以上疾病中除精神分裂症记忆损害和缺铁性贫血外,其他均为消化系统疾病。此外,在中医辨证论治思想指导下,四君子汤加减后的衍生方可用于治疗有脾虚之基础病机的其他内科、外科、妇科、儿科、五官科疾病,如慢性支气管炎、呼吸衰竭、糖尿病、慢性肾小球肾炎蛋白尿、发热、疲劳综合征、精神分裂症、小儿反复呼吸道感染、小儿肺炎、小儿腹泻、小儿厌食症、小儿贫血、儿童髋关节一过性滑膜炎、变应性鼻炎、慢性咽炎、慢性扁桃体炎、复发性口腔溃疡、肿瘤等。

可见,四君子汤治疗消化系统疾病应用广泛。根据我们对1989~1998年期间四君子汤临床报道分析发现,治疗胃部疾病的文献37篇,占总文献的28.46%,为研究的热点;其中萎缩性胃炎4篇、胃癌3篇,可见胃癌及胃癌癌前疾病是四君子汤临床研究的重点和热点^[34]。然而目前的临床研究未能突出四君子汤的这一应用特点。

二、四君子汤与脾气虚证的研究

(一) 脾气虚证的传统认识

脾气虚证是临床最常见的证候之一,是反映机体脾胃生理功能不足的一组证候群,以食少、腹胀、便溏、神疲乏力等症状为基本特征。补脾气法是健脾益气、治疗脾气虚弱证候的治疗方法。四君子汤是补脾益气的代表方、基础方,脾气虚证是其主治证候。

脾气虚证和补脾气法源于《黄帝内经》。《素问·痹论》“饮食自倍,肠胃乃伤”,《素问·生气通天论》“味过于酸,肝气以津,脾气乃绝”,《素问·至真要大论》“诸湿肿满,皆属于脾”,均是有关脾虚证病因病机的认识;《素问·藏气法时论》“脾病者,虚则腹胀,肠鸣,飧泄,食不化”是关于脾虚的证候描述;《素问·藏气法时论》“脾欲缓,急食甘以缓之,用苦泻之,用甘补之”、“脾苦湿,急食苦以燥之”则奠定了脾虚证的基本治则。张仲景《伤寒杂病论》处处顾护脾胃之气,多用人参、白术、甘草、大枣等品,并且提出了“实脾”的主张,指出“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”和“四季脾旺不受邪”的观点,深得《黄帝内经》补脾之旨。唐宋以来,《千金方》、《外台秘要》等专著均载有补脾之方药,尤其以宋代《太平惠民和剂局方》所载四君子汤,是治疗脾气虚证的基础代表方剂,创制后即被广泛应用于临床,行之有效。金元时期,补土派创始人李杲将脾胃理论和补脾法提高到一个新的水平,其所著《脾胃论》、《兰室秘藏》、《内外伤辨惑论》等,重点阐述了脾胃的生理、病理、辨证和治疗,创立了一系列补脾方剂。后世医家治疗内伤多宗李杲而推崇脾虚在病证发生中的重要性和补脾之法的应用,如薛己、张景岳多用参、术、草甘温之品温补脾胃之气。李杲之后更有李中梓明确提出“脾胃为后天之本”的重要地位,叶桂强调补脾之法,创立养胃阴之法。由此可见,脾气虚证的理论和补脾气法源远流长,传统认识较为全面。

(二) 脾气虚证本质及脾气虚动物模型研究

从现代医学角度认识,中医的“脾”是一个结构和功能的综合性概念,多年来有关脾气虚证本质的研究表明,它主要与消化系统胃肠运动、胃肠激素分泌、胃肠黏膜结构变化、能量代谢、微量元素、神经内分泌改变、免疫功能变化等有关系^[35,36]。此外,脾气虚证与血液系统、自由基、心功能、肾功能、生殖系统等也有一定关系^[37,38]。

自1977年北京中医学院率先采用限量饮食法建立脾气虚证动物模型以来,脾气虚动物模型的研究取得了明显的成绩,是为数不多的创制方法较为丰富的中医证候动物模型。目前脾气虚证动物模型包括苦寒泻下类、耗气破气类、饮食失节类、偏食五味类、劳倦伤脾类、化学药物损伤类和复合因素造模类。与其他中医证候动物模型相比,脾气虚证动物模型造模的方法多,观测指标多,研究具有深度和广度,为其他证候模型的研究提供了借鉴。然而,脾气虚证动物模型不同造模方法之间、不同物种之间的比较研究不够,彼此之间的优劣不明显,评定的指标不统一。

(三) 四君子汤与脾气虚证

四君子汤作为健脾益气第一方,是治疗脾气虚证的基础方。历代医家有許多关于四君子汤主治脾气虚证的方解论述,认识透彻。现代研究中,在创立脾虚证动物模型的前提下,开展了丰富的四君子汤治疗脾虚证的实验研究。研究表明,四君子汤对脾虚证的治疗作用以保护消化系统为主,其次还与免疫系统、神经内分泌系统、血液系统、清除氧自由基等有