

仝小林教授谈黄连的量效毒

王 松¹ 赵林华¹ 周 源²

(1 中国中医科学院广安门医院,北京,100700; 2 东城区小黄庄社区卫生服务站,北京,100053)

摘要 黄连自古被广泛地用于治疗消渴,仝小林教授更是称其为“消渴圣药”。仝师善用黄连治疗糖尿病及其并发症,在多年临床实践中总结出大量经验体会。文章就黄连的量、效、毒分别进行阐述,仝师将黄连的临床应用总结为:辛开苦降调脾胃、清热燥湿调菌群、清热泻火稳心律、清热解毒消痈疔。此外,黄连在临床的应用中还要注意科学的配伍及合理的用量,充分重视服法,平衡疗效与安全。

关键词 黄连;糖尿病;临床应用;量效;毒性

Clinical Application, Dose Response and Toxicity of Rhizoma Coptidis in Professor Tong Xiaolin's Experience

Wang Song¹, Zhao Linhua¹, Zhou Yuan²

(1 Guang'an Men Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2 Xiaohuangzhuang Community Health Service Station in Dongcheng District of Beijing, Beijing 100053, China)

Abstract Rhizoma Coptidis was widely used to treat dispersion-thirst since ancient times, and it is called “dispersion-thirst panacea” by Professor Tong Xiaolin. Professor Tong applies Rhizoma Coptidis well with the treatment of diabetes and its complications. He has accumulated a lot of experience during the many years of clinical practice. This paper expounds the clinical application, dose-response and toxicity of Rhizoma Coptidis respectively. Clinical application of Rhizoma Coptidis is summarized by Professor Tong as follows: regulating the spleen and stomach by opening with acidity and downbearing with bitterness, modulating intestinal microflora by clearing heat and drying dampness, stabilizing arrhythmia by clearing heat and draining fire and treating furuncle and carbuncle by clearing heat and resolving toxin. In addition, we should pay attention to the scientific compatibility of Rhizoma Coptidis with other herbs and make sure the rational dosage in clinical practice. Also, how to take decoctions and to balance efficacy and safety are also very important.

Key Words Rhizoma Coptidis; Diabetes; Clinical application; Dose-response; Toxicity

中图分类号: R282 文献标识码: B doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.10.021

仝小林教授曾师从诸位国医大师,集临床、教学、科研之长,治学严谨,临床辨治每获良效,尤其因十分善用黄连一药,享“仝黄连”之美誉,仝师亦称黄连一味为“消渴圣药”。笔者随师侍诊,受益良多,特将仝师亲授黄连之量、效、毒总结如下,以飨同道。

黄连始载于《神农本草经》,列为上品。使用黄连治疗消渴自古有之,《新修本草》载黄连:“蜀道者粗大节平,味极浓苦,疗渴为最”。在《千金翼方》中,记载了使用大剂量的黄连治疗消渴:“栝蒌根、甘草(炙,各二两),黄连(一升)上三味,咀。以水五升,煮取二升五合,分三服。”就消渴的病机而言,《素问·奇病论》中提到:“脾瘕,此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴。”这就提示:消渴是由脾瘕转化而来,肥胖-脾瘕-消渴,是肥胖 2 型糖尿病发展过程中的三个阶段,其中脾瘕的核心病机是中满内热。此后,金元时期张

子和《儒门事亲》在刘河间的基础上,提出“三消当从火断”。综上可知,古籍所载之消渴病机十分符合黄连的适应证,时至今日,黄连用治消渴可谓历久弥新,仍然十分广泛的应用于临床,“消渴圣药”实至名归。

药理研究表明,黄连具有抗病毒、抗炎、调节免疫、抗心律失常、抗腹泻、保护胃黏膜、降血糖、抗肿瘤等多种作用。其主要有效成分小檗碱亦是科研热点,对高血压、糖尿病、高血脂、肿瘤、多种心血管疾病都具有调节作用^[1-6]。仝师善用黄连治疗糖尿病及其并发症,在多年临床实践中总结出大量经验体会。

1 黄连之效——临床应用

辛开苦降调脾胃:中满内热是肥胖 2 型糖尿病核心病机,主要表现为脾胃升降失司,其病理中心在胃肠,辛开苦降是最为有效的治法。偏中满者主要表现为胃肠实热,代表方剂为半夏泻心汤、干姜黄芩黄连人参汤;偏内热者主要表现为肝胃郁热,代表方剂为大柴

胡汤(以黄连易黄芩)。此外,以黄连为主药的辛开苦降法亦常用于糖尿病胃肠病变的治疗。随着糖尿病病程延长,患者会出现相关胃肠病变。据统计,在糖尿病患者当中,胃肠动力障碍的发病率为 25% ~ 76%^[7],而糖尿病胃轻瘫的发病率也高达 30% ~ 50%^[8]。在临床上,全师往往选用泻心汤类、苏连饮、左金丸、反左金丸等调节胃肠功能紊乱,颇具疗效。作为糖尿病胃肠病变的主要组成部分,糖尿病胃轻瘫可出现恶心呕吐、腹胀、早饱、嗝气等症状,使降糖药应用受到干扰,血糖不易控制,易发生低血糖反应或酮症等危险状况,因而受到众多学者关注。在全师指导下开展的糖胃安方干预糖尿病胃轻瘫的初步研究表明:糖胃安方具有降低血糖、促进肠蠕动的作用^[7]。对于重症糖尿病胃轻瘫的剧烈呕吐,几乎无法进食的患者,全师善用辛开苦降配合温补脾肾、健运中焦之法,如使用苏连饮与附子理中汤、黄芪建中汤等^[9],此时采用小剂量的黄连即可取“四两拨千斤”之功。

清热燥湿调菌群:近年来,许多国内外研究表明肥胖、糖脂代谢紊乱与肠道菌群失调存在密切联系:肠道菌群失调产生过多的脂多糖,其被吸收入血后,可诱发炎症反应,促进高脂饮食相关肥胖和代谢综合征的发生^[10]。以肠道菌群影响体重、胰岛素敏感性和糖脂代谢为基础,有研究者提出了与之相关的肥胖和糖尿病发病机制的假说。人们亦开始试图使用抗生素和益生菌等,来调整肠道菌群,从而影响其与宿主的相互作用^[11-12]。因此,调节肠道菌群失调为一些疾病的治疗提供了新的方案。在 2 型糖尿病早中期,很常见的证型之一是肠道湿热证。全师总结其辨证要点有二:一是大便黏臭,二是舌苔黄厚腻,此时选用以葛根芩连汤为主,如欲加强化湿之力,加荷叶、滑石;加强化浊之效,加红曲、晚蚕砂;若湿热伤阴,可予天花粉、石斛。对于葛根芩连汤干预 2 型糖尿病,我们在早期的临床和实验研究中均有十分扎实的研究基础^[13-17]:证实了葛根芩连汤降糖的有效性,并说明了其发挥作用具有明确的量效关系。葛根芩连汤出自《伤寒论》太阳病篇:“太阳病,桂枝证,医反下之,利遂不止,脉促者,表未解也;喘而汗出者,葛根芩连汤主之。”历代医家多用葛根芩连汤治疗湿热泄痢。那么,葛根芩连汤与肠道菌群之间的关系如何?近期开展的肠道元基因组学研究初步证实了葛根芩连汤具有维护肠道菌群稳态的作用(具体结果及机制待发表)。

清热泻火稳心律:黄连可用于治疗糖尿病心脏病变,主要指糖尿病患者糖、脂等代谢紊乱的基础上所发生的心脏大血管、微血管及神经病变。广义上的糖

尿病心脏病,包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病心肌病和糖尿病心脏自主神经病变等。众所周知,黄连对心血管疾病的作用广泛,主要表现在抗心律失常、抗心力衰竭、治疗心肌炎等等。由黄连、肉桂两味药组成的交泰丸是治疗心肾不交不寐之效方,有研究表明交泰丸具有明确的降糖作用^[18-19],并可以通过调节糖脂代谢、改善异位脂肪沉积^[20],为其用于糖尿病性心脏病变的防治提供了可能的机制。黄连善泻心火治失眠,如热盛伤阴之不寐选用黄连阿胶汤、痰火扰心之不寐选用黄连温胆汤。全师对于黄连阿胶汤的用法十分考究:1)服药时间:每剂药分两次服,晚饭后、睡前各 1 次。2)生鸡子黄搅冲,比较难喝,有些患者难接受。可去鸡子黄,服前先喝半杯牛奶。3)阿胶烱冲较麻烦,可用阿胶珠,共煎即可。4)加炒酸枣仁、夜交藤,安眠效果大增。5)更年期,可用煅龙骨、煅牡蛎敛汗,淫羊藿、山茱萸调整阴阳。黄连温胆汤由黄连、竹茹、枳实、半夏、橘红、甘草、生姜、茯苓组成。全师应用要点:失眠心烦,胃脘胀闷、辗转反侧,舌苔黄厚腐腻。方中茯苓改为茯神,加炒酸枣仁、夜交藤。服法:晚饭后睡前各服 1 次(因黄连刺激胃,睡前服药时,先喝热牛奶 1 杯)。

清热解毒消痈疔:黄连清热燥湿、泻火解毒,尤善疗痈疔。临床上常用的,如痈肿疔毒选用黄连解毒汤;目赤肿痛选用黄连汤;胃火牙痛选用清胃散。糖尿病由于其特殊的病理特点,患者合并痈疔疮疡的不在少数。全师曾诊类固醇性糖尿病 1 例:患者男 50 岁,患天疱疮使用大剂量激素治疗后,出现糖尿病,空腹血糖 $8.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,餐后两小时血糖达 $17 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,胰岛素用量 23 单位/d。周身疱疹,易流泪,失眠多梦,疲倦,舌苔黄腻。予葛根 45 g、黄芩 30 g、黄连 30 g、生大黄 6 g、金银花 30 g、蒲公英 30 g、竹叶 30 g、生姜 3 片。加减治疗半年余,天疱疮告愈,激素减量,胰岛素已停用,糖化血红蛋白 5.9%,于是上方配水丸继服,巩固疗效。全师以葛根芩连汤和大黄黄连泻心汤合方,配以清热解毒之品,亦有黄连解毒汤之意,降糖与疗疮并举,收获良效。

2 黄连之量——用量及配伍

《中华人民共和国药典》2010 年版中标明黄连的参考用量为 2 ~ 5 g,但目前大多数医生在临床上的用量往往超出这个范围,这一剂量范围是否足够用于治疗急、危、重、难之症,是一个需要解答的问题。全师在临床上使用黄连:调理脾胃,多在 1.5 ~ 6 g;清热泻火解毒,短程应用,多在 15 ~ 30 g;而降糖,15 ~ 30 g 为常用量,糖尿病酮症最大用至 120 g。我们曾对中国中医

科学院广安门医院 1 321 例门诊有效降糖病例处方中的黄连剂量进行相关性分析,结果显示:黄连降糖的常用范围为 15~45 g。对黄连剂量与空腹血糖水平进行分析得出:黄连剂量与空腹血糖之间存在显著正相关,其剂量随空腹血糖升高而增大^[21]。

临床中对于药物剂量的把握,单纯的大剂量、小剂量都不全面,面对病种的繁多,病证的复杂,全师一再强调要“合理用量”。如黄连的使用,在肥胖 2 型糖尿病初期可予大剂量消导,“直折火势”;血糖平稳期选择中剂量;糖尿病胃肠病变时使用小剂量,取“四两拨千斤”之效。我们所推荐的临床剂量策略^[22]包括:1) 因病施量:随病施量、因势施量;2) 因证施量:随症施量、因人施量;3) 因方施量:因制方大小施量、因剂型施量;4) 因药施量:因配伍施量、因服药反应施量、因服法施量。而且,黄连饮片的用量不能仅以其有效成分如黄连素的量为参考,众所周知,在量的传递过程中要涉及到药材品质、剂型、煎煮法、服法、胃肠吸收等多重因素的共同作用,更为深入明确的方药量效关系研究意义重大。

因黄连苦寒之性,使用时药物配伍也要用心斟酌。全师配伍之法主要体现在:1) 协同配伍:可选黄芩、大黄,这主要是增强其疗效,同时又能防止黄连导致便秘的可能。2) 疗效配伍:限制黄连偏性,扩大应用范围,如黄连配干姜,寒热并调;黄连配知母、天花粉,清热滋阴生津;黄连配晚蚕砂,清热化浊;黄连配吴茱萸,清肝泻火,降逆止呕;黄连配肉桂,交通心肾,水火互济。3) 另外,全师创新性地提出了“苦酸制甜”这一配伍思想,苦是甜的天然对立,所以大多数苦寒药均可降糖,如苦瓜、黄连、栀子等。而长期用苦寒药,最易伤胃,且患者服药味道极苦,依从性差,我们在配以辛温药的同时,佐以酸平之品,中和苦味,收敛气阴,如:白芍、乌梅、五味子、生山楂。苦酸制甜的代表方剂为连梅汤,方纳黄连、乌梅、阿胶、麦冬、生地黄。《温病条辨》言:“以黄连泻壮火,使不烁津,以乌梅之酸以生津,合黄连酸苦为阴;以色黑沉降之阿胶救肾水,麦冬、生地合乌梅酸甘化阴,庶消渴可止也”。

黄连口感极苦,往往患者依从性较差,大剂量或长期应用又有“苦寒败胃”之虞。全师经过多年摸索,聚焦到了天然的暖胃药——姜,黄连与姜的组合十分奇妙,不仅矫正药性药味,还取辛开苦降之意。全师使用黄连与干姜的常用比例为 6:1,黄连与生姜的常用比例为 4:1,脾胃虚弱的患者可增加生姜或干姜的用量,使黄连与姜比例达到 2:1 甚则 1:1^[23]。在使用含黄连汤剂时,除了巧妙配伍,还需注意服法与煎煮的艺术,

可概括为:巧妙配伍、去性取用;服法讲究、少量多次;浓缩煎煮、饭后服用。

3 黄连之毒——平衡疗效与安全

黄连为无毒之品,但之前大剂量的使用及注射剂有不良反应的报道,如便秘、肝功损害、皮肤药疹、血细胞减少、心律失常等,新加坡政府更是对黄连颁布了禁令,研究发现,缺乏 G6PD 酶素的新生儿服用黄连素,引起了严重急性溶血及黄疸。因此,安全的使用黄连亟需引起广大临床医生的重视与思考。以 2013 年 8 月至 2013 年 11 月中国中医科学院广安门医院门诊患者为调查对象,据统计使用含黄连中药汤剂的 129 例患者中,不良反应发生率为 10.85% (14/129),其中腹泻 9 例,便秘 3 例,恶心反胃 2 例,但症状较轻微,均未影响药物继续治疗。其不良反应发生与用药剂量、患者体质、药物配伍密切相关。此研究指出,含黄连汤剂发生不良反应的剂量主要为 15 g 以上,15 g 以下相对安全。需要引起重视的是,有各种原因肝病基础的糖尿病患者(包括脂肪肝),在使用黄连时要特别小心。一是剂量不宜过大,二是时间不宜过久,三是定期复查肝功。

笔者认为临床用药及其用量用法的把握,只有“得心”才能“应手”,以黄连为例,我们要深刻的体会它的量、效、毒,才能够在临证中发挥出“消渴圣药”应有的效力。科学的使用黄连,要以中医辨证论治、药性配伍等理论为导,以中药药理、毒理、药效学等研究为参,平衡疗效与安全,屡用达药,不断思索与体会黄连之魅力。

参考文献

- [1] Pund S, Borade G, Rasve G. Improvement of anti-inflammatory and anti-angiogenic activity of Rhizoma Coptidis by novel rapid dissolving nano-emulsifying technique[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3): 307-314.
- [2] Zhou Y, Cao S, Wang Y, et al. Rhizoma Coptidis metabolites could induce low density lipoprotein receptor up-regulation to exert lipid-lowering effects in human hepatoma cells[J]. *Fitoterapia*, 2014, 92: 230-237.
- [3] Chang W, Zhang M, Li J, et al. Rhizoma Coptidis attenuates ischemia-reperfusion injury via regulation of adenosine-5'-monophosphate kinase activity in both non-ischemic and ischemic areas of the rat heart[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(6): 467-478.
- [4] Hamsa TP, Kuttan G. Antiangiogenic activity of Rhizoma Coptidis is mediated through the downregulation of hypoxia-inducible factor-1, VEGF, and proinflammatory mediators[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35(1): 57-70.
- [5] Hu Y, Ehli EA, Kittelsrud J, et al. Lipid-lowering effect of Rhizoma Coptidis in human subjects and rats[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(10): 861-867.

(下接第 1330 页)

骨则重,在于脉则不仁“。方以怀牛膝为君药,补益肝肾、强壮筋骨、活血化瘀;以淫羊藿、熟地黄二者为臣,熟地黄补肾益精,淫羊藿补益肝肾,祛风除湿,以助怀牛膝补益肝肾之力;痹病日久,肾元亏虚,无力鼓动血脉,气不能帅血正常运行于四肢关节,经脉运行不畅,停留于骨关节局部形成瘀血,不通则痛,肝肾亏虚,日久气血不足,不能濡养筋脉,不荣则痛,以生黄芪配伍当归、三七、赤芍以补气生血、养血活血;木瓜尤专入肝益筋走血,舒筋活络;威灵仙祛风除湿,治疗风寒湿痹,关节屈伸不利;附子散寒止痛。诸药合用,谨守病机,全方共奏补肾壮骨、活血化瘀之功。

参考文献

- [1] 古洁若, 陶怡. 临床风湿病学教程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 202 - 206.
- [2] 左晓霞. 凯利风湿病学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1297.
- [3] 谢志杰, 许建中. 关节软骨的结构和代谢与年龄相关的变化[J]. 中华老年医学杂志, 2000, 19(5): 394 - 396.
- [4] 邹勇. 老年气衰理论探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(8): 3 - 8.
- [5] 王海南, 殷海波. 从肾藏象论衰老与骨关节炎[J]. 中医杂志, 2012,

53(14): 1192 - 1194.

- [6] 张文亮, 李荣亨, 王淑美, 等. 复元胶囊及其主要成分淫羊藿苷、三七皂苷 R1 治疗骨关节炎的分子机制研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2113.
- [7] 成海燕, 于建春, 李国民, 等. 衰老 - 血瘀相关研究概况[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9): 1660 - 1663.
- [8] 曹玉举, 李士谨, 娄伯恩, 等. 痰瘀致痹机制及辨证论治[J]. 中医研究, 2010, 23(11): 64 - 68.
- [9] 储永良. 痹病从瘀论治[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(4): 7 - 8.
- [10] 韦文武, 王大伟. 活血化瘀治疗膝骨性关节炎骨内高压研究概况[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(10): 1385 - 1387.
- [11] 卢亮宇, 王予彬. 膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究现状[J]. 中国运动医学杂志, 2007, 26(4): 512 - 516.
- [12] 马晓娟, 殷惠军, 陈可冀. 血瘀证与炎症相关性的研究进展[J]. 中西医结合杂志, 2007, 27(7): 669 - 672.
- [13] 支艳, 马建伟, 魏汉林, 等. 试论中医痰瘀相关理论[J]. 中医临床研究, 2011, 3(2): 58 - 60.
- [14] 睦承志, 刘志坤, 陈少玫, 等. 绝经后骨质疏松症与血瘀[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(5): 456.
- [15] 潘细贵, 修忠标, 江涉郝. 补肾活血法治疗膝骨性关节炎机制的研究进展[J]. 江西中医药, 2009, 40(324): 76 - 78.

(2013 - 12 - 16 收稿 责任编辑: 曹柏)

(上接第 1327 页)

- [6] Chueh WH, Lin JY. Protective effect of Rhizoma Coptidis on serum glucose levels in non - obese diabetic mice[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(3): 534 - 538.
- [7] 李君玲. 全小林教授治疗糖尿病胃轻瘫病例研究及其经验方对糖尿病大鼠胃肠动力作用研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [8] 周晓颖, 苏静, 张国新. 糖尿病胃肠动力障碍机制研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2013, 33(6): 373 - 375.
- [9] 刘阳, 赵锡艳. 全小林教授依据《金匱要略》治疗重症糖尿病胃瘫验案[C]. 第 14 届全国中医糖尿病大会会议论文集, 2012: 292 - 294.
- [10] Cao ZJ, Yu JC, Kang WM, et al. Research advances in the gut microbiota and inflammation in obesity[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2013, 35(4): 462 - 465.
- [11] Stachowicz N, Kiersztan A. The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity and diabetes[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2013, 67: 288 - 303.
- [12] Xu Z, Wang R, Yang Y, et al. Intervention effect of probiotic bifidobacterium on type 2 diabetes mellitus rats[J]. Wei Sheng Yan Jiu, 2014, 43(2): 277 - 281, 285.
- [13] 赵锡艳, 王松, 周强, 等. 全小林教授应用葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病辨治思路[J]. 环球中医药, 2012, 5(12): 918 - 920.
- [14] 赵林华, 姬航宇, 冀博文, 等. 葛根芩连汤治疗糖尿病理论探讨[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 280 - 283.
- [15] 赵林华, 连凤梅, 姬航宇. 全小林教授运用不同剂量葛根芩连汤治疗

2 型糖尿病验案[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 249 - 251.

- [16] 赵思佳, 傅延龄, 张林. 葛根芩连汤临床观察类文献方药用量分析[J]. 中国临床医生, 2014, 42(2): 79 - 82.
- [17] 刘玉晖, 王跃生, 王颖怡. 葛根芩连汤整方剂量变化治疗糖尿病大鼠的量效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 258 - 261.
- [18] Hu N, Yuan L, Li HJ, et al. Anti - Diabetic Activities of Jiaotaiwan in db/db Mice by Augmentation of AMPK Protein Activity and Upregulation of GLUT4 Expression[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 180721.
- [19] Huang Z, Xu X, Lu F, et al. Jiao tai wan attenuates hepatic lipid accumulation in type 2 diabetes mellitus[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 567045.
- [20] 龚艳琳, 陆付耳, 董慧, 等. 交泰丸及其单味药对 2 型糖尿病大鼠异位脂肪沉积的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1297 - 1301.
- [21] 连凤梅, 全小林, 白煜, 等. 清热降浊方治疗超重 2 型糖尿病疗效分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(2): 17 - 18.
- [22] 全小林, 刘文科. 论方药用量策略[J]. 中医杂志, 2011, 52(6): 469 - 470.
- [23] 全小林, 刘文科, 徐国良, 等. 黄连治疗糖尿病的临床剂量及用药经验[J]. 中医杂志, 2011, 52(9): 1604 - 1605.

(2014 - 06 - 30 收稿 责任编辑: 洪志强)