

# 四君子汤加减降低胃肠肿瘤患者术后复发转移的研究进展

邹超 杨宇飞

(中国中医科学院西苑医院肿瘤科,北京,100091)

**摘要** 胃肠道肿瘤已经成为我国的高发肿瘤,降低肿瘤的复发转移是目前研究的热点问题。四君子汤的应用在降低胃肠肿瘤患者术后复发转移中的确起到了重要的作用。本文检索了近10年国内外的相关文献,分别从中医理论的认识、临床研究、实验研究及药理研究等方面,总结四君子汤在胃肠肿瘤患者术后复发转移的防治方面的进展。

**关键词** 四君子汤;胃肠肿瘤;复发;转移

## Research Progress of Sijunzi Decoction Reducing Recurrence and Metastasis of Gastrointestinal Cancer among Postoperative Patients

Zou Chao, Yang Yufei

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract** Gastrointestinal cancer has become a kind of tumor with high incidence in China. Reducing the recurrence and metastasis is in great demand at present. Sijunzi decoction plays an important role in prevention of gastrointestinal tumor recurrence and metastasis after surgery. At the base of reviewing the literatures of the past 10 years at home and abroad, this article summarizes the progress of studies on Sijunzi decoction treating the recurrence and metastasis of gastrointestinal cancer among postoperative patients, in terms of the theory of traditional Chinese medicine, clinical research, experimental studies and pharmacological studies.

**Key Words** Sijunzi decoction; Gastrointestinal tumors; Relapse; Metastasis

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.037

我国是胃癌高发国,2012年中国肿瘤登记年报报告数据显示,胃癌发病率位居我国恶性肿瘤的第2位,死亡率位居第3位,发病人数及死亡人数均约占全球胃癌发病总人数的一半<sup>[1]</sup>。我国胃癌特点有发病率高、病死率高、早期胃癌少、多以进展期为主几大特点,我国胃癌的术后复发转移率在40%~60%<sup>[2-3]</sup>,复发转移即初次治疗失败,其中生存期仅有3~24个月<sup>[4]</sup>。大肠癌是世界范围内发病率较高的恶性肿瘤之一,居男性恶性肿瘤的第3位、女性恶性肿瘤中的第2位<sup>[5]</sup>。近年来在我国的发病率呈逐年升高趋势,北京、上海等大城市,结肠直肠癌已经成为发病率居第2位的恶性肿瘤,其病死率也逐渐升高到第4位、第5位<sup>[6]</sup>。临床上在根治术后配合放疗和化疗,但根治术后的转移和复发仍是死亡的主要原因,尤其是肝转移<sup>[7]</sup>。根治术后的复发转移仍是目前胃肠肿瘤防治工作的重点和难点。

肿瘤的复发、转移既与肿瘤细胞本身生物学特性相关,患者机体的免疫状态更占重要的地位<sup>[8]</sup>。

中医理论认为“邪之所凑,其气必虚”,也强调了正气不足在发病过程中的主导地位。我国著名临床肿瘤学家孙燕院士也提到,有些扶正中药可改善细胞免疫功能,并可以提高远期生存率<sup>[9]</sup>。

本课题组在系统评价及中医辨证规律研究的指导下,在消化道肿瘤诊治方面进行了大量的临床研究<sup>[10]</sup>,在国际Cochrane协作网注册系统评价的结果显示中草药联合化疗可以降低根治术后早中期结肠癌患者的3年复发转移率,并与挪威合作进行了“中医综合治疗方案提高结肠癌术后根治率的国际多中心示范研究”,大量数据显示临床中脾虚证占据了很高的比重,采用四君子汤为基础的治疗占据了重要地位。郑坚<sup>[11]</sup>等对153例进展期胃癌患者的脾虚状态与生存期的比较中也发现脾虚与胃癌生存时间有密切关系。故本课题组在科技部课题基金的资助下重点选取四君子汤进行临床研究和基础研究,为了更好地继承前人的经验和成果,本文就四君子汤加减抑制胃肠肿瘤患者术后复发转移的研究

基金项目:国家国际科技合作专项“六味地黄和四君子汤提高结直肠癌治愈率现代机理研究”(编号:2013DFE33050)

作者简介:邹超,中国中医科学院西苑医院肿瘤科,博士研究生,E-mail:627422220@qq.com

通信作者:杨宇飞,教授,博士生导师,中国中医科学院西苑医院肿瘤科,电话:(010)62835436,E-mail:yyf93@vip.sina.com

进展综述如下。

## 1 中医理论认识

胃肠肿瘤属于中医学“积聚”的范畴。脏腑本虚是本病发生的原因之一,《景岳全书·积聚》即说:“凡脾肾不足及虚弱失调之人多有积聚之病”“积之成也,正气不足而后邪气踞之”。脾肾不足及虚弱失调之人,气血津液运行失常,可导致痰浊、瘀血产生而成癌瘤。虽然胃肠肿瘤是局部的病变,但是中医理论的整体观认为这也体现了全身的机能失调。加之手术及术后的放化疗是大伤正气的治疗方法,进一步加重了机体正气的损伤,虽邪气已经大都清除,但正气也被损伤,此时正气虚弱,气机失调,易出现本脏失于固摄而流窜向他脏,形成转移<sup>[12]</sup>。复发转移除了同肿瘤细胞本身的生物学特性有关外,机体的免疫功能状态也占据了重要的地位<sup>[13]</sup>。中医理论认为“邪之所凑,其气必虚”,也强调了正气不足在发病过程中的主导地位。王志学<sup>[14]</sup>认为肿瘤患者免疫功能较差,免疫系统正常的识别、杀灭功能失常,从而血液中的癌细胞幸存或转移至其他位置导致复发转移。因此改善和稳定免疫系统功能可能有助于防治胃肠肿瘤的转移复发,也与该观点一致。对胃肠肿瘤术后患者而言,患者多表现为以脾胃虚弱多见,如纳差、乏力、腹胀、腹泻、消瘦。张景岳也指出“治反胃之法…必宜以扶助正气,健脾养胃为主”<sup>[15]</sup>,故在治疗上重在益气健脾。四君子汤首载于《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、甘草组成,有益气健脾,扶正固本之功效,为补气的基本方,后世诸多补气健脾方大都由此衍化而来。邱佳信教授<sup>[16]</sup>和杨金坤教授<sup>[17]</sup>对胃癌多年的临床经验也认为以扶正为先,以健脾为主。许鑫梅<sup>[18]</sup>教授也认为肿瘤发生的病机在于正气虚损,尤其是肠癌术后的患者更加明显,故用四君子汤为主方进行治疗。

## 2 中西医结合医学研究概况

2.1 临床研究 钱垠<sup>[19]</sup>等在应用四君子汤加味对结直肠癌术后化疗的患者的研究中,发现2年复发转移率上治疗组明显低于对照组( $P < 0.05$ ),治疗组的复发转移中位时间明显比对照组更短( $P < 0.05$ );而且在研究中发现对照组患者的卡氏体力状态评分明显下降,而治疗组患者的卡氏体力状态评分变化不明显。顾群浩<sup>[20]</sup>等给Ⅱ、Ⅲ期大肠癌术后化疗的患者口服四君子汤加减汤剂,研究显示2年复发率上四君子汤组30.0% (9/30)明显低于对照组56.7% (17/30) ( $P < 0.05$ ),生活质量明显优于对

照组( $P < 0.05$ ),而在免疫功能水平上则对对照组下降更明显( $P < 0.05$ )。这两个研究中应用四君子汤加减配合化疗治疗肠癌术后的患者,不仅复发转移率更低,而且较之单纯使用化疗的患者,临床疗效、生活质量以及免疫功能水平更好。肖寒<sup>[21]</sup>等专门针对四君子汤能否提高化疗耐受性进行临床研究,结果显示四君子汤能够提高结直肠癌接受化疗患者的免疫功能和生活质量,减少不良反应的发生,进一步证明了以上结论。

雒琳<sup>[22]</sup>等采用前瞻队列研究,在Ⅱ、Ⅲ期肠癌根治术及常规化疗放疗后应用中药,对照组不干预只单纯随访,中药扶正胶囊以四君子汤为主加味,研究发现对在根治术后Ⅱ、Ⅲ期大肠癌的后续巩固治疗中可能有减少复发转移和改善生活质量的作用。沈克平<sup>[23]</sup>等应用胃肠安方(组方为四君子汤加减)对148例胃癌术后病例进行随机分组对照研究,结果显示中药组胃癌术后1、2、3年生存率明显高于化疗组( $P < 0.05$ ),术后1年的转移率中药组最低( $P < 0.05$ ),术后2、3年的累计转移率亦是中药组最低( $P > 0.05$ )。也说明了四君子汤加减的应用可能对胃癌术后复发具有抑制或延缓作用。

2.2 动物实验研究 郑坚<sup>[24]</sup>等的实验研究中采用裸鼠脾包膜下人胃癌细胞穿刺接种作为实验性转移模型,观察四君子汤组、对照组的肝转移率、腹腔转移率和腹水出现率,实验数据显示四君子汤组肝转移率和肝转移灶均数比较低于对照组( $P < 0.05$ ),腹膜种植转移灶均数( $P < 0.05$ )和腹水率( $P < 0.05$ )也低于对照组。

Transwell小室为测定肿瘤细胞体外侵袭能力的较理想实验模型。沈克平<sup>[23]</sup>等应用该法检测四君子汤加减方对MGC-803细胞株侵袭能力和趋化运动能力的影响,结果显示10%中药血清处理MGC-803细胞株24h,能明显抑制该细胞株的侵袭、趋化运动能力( $P < 0.01$ ),从而发现该组方可能通过作用于胃癌转移的起始关键步骤而抑制胃癌转移。

王克穷<sup>[25]</sup>等用小鼠建立胃癌术后模型(MFC胃癌细胞株接种于小鼠皮下,10d后切除原发瘤),再随机分组,实验结果表明四君子汤大、中、小剂量组能显著抑制小鼠MFC胃癌肿瘤组织中血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)的过度表达,中、大剂量组小鼠术后生存期及中位生存期明显延长。肿瘤的发生、发展、转移都依赖肿瘤内血管的形成,而大量实验证实最重要的促血管生成因子是VEGF<sup>[26]</sup>。Maehara<sup>[27]</sup>等发现VEGF在胃

癌组织中呈高表达,与肿瘤血管浸润范围和远处转移呈正相关,且胃癌患者 VEGF 的表达率与其生存时间有一定关系。由此可以推断四君子汤可能通过机制 VEGF 的表达从而起到抑制肿瘤血管生成的作用,从而抑制其转移复发。

2.3 药理实验研究 赵爱光<sup>[28]</sup>等采用人胃癌细胞 SGC-7901 裸小鼠皮下移植瘤模型,用四君子汤煎剂灌胃和 5-FU 腹腔注射,用生理盐水灌胃作为空白对照,应用四君子汤煎剂灌胃组的抑瘤率为 34.33%,细胞凋亡指数(TUNEL 法检测)为(16.24% ± 3.21)%,较对照组明显提高( $P < 0.01$ );四君子汤组凋亡率(流式细胞分析)为(11.38% ± 6.46)%,比对照组更高( $P < 0.05$ )。故诱导裸小鼠移植性人胃癌细胞的凋亡可能为四君子汤抑制转移复发的可能机制。后又在四君子汤基础上加减,仍采用以上模型,进一步深入挖掘<sup>[29]</sup>,中药组对皮下移植瘤生长的抑制率为 48.70%,增殖细胞核抗原阳性表达率(35.73 ± 6.01)%、强阳性表达率(3.39 ± 1.48)%、总阳性率(39.03 ± 7.37)%,均低于模型组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );中药组皮下移植瘤的凋亡指数(9.72 ± 4.51)%,高于模型组(2.45 ± 1.37)%(TUNEL 法);中药组组活化 caspase-3 和 caspase-9 表达阳性率较模型组高( $P < 0.05$ ),且中药组的 Stat3、fas、bcl-xl、bax 和 bcl-2 等 5 条与凋亡调控相关基因表达量差异有统计学意义且均为表达下调,bcl-2 蛋白阳性表达率也低于模型组( $P < 0.05$ );此外 P-Stat3 阳性表达率、强阳性表达率、总阳性率均分别低于模型组( $P < 0.05$ )。再次证明其对移植瘤的生长有抑制作用,其诱导胃癌细胞凋亡通过活化 caspase-9 及 caspase-3 实现;其诱导凋亡机制与 stat3 和 bcl-2 的 mRNA 表达下调,P-stat3 和 bcl-2 蛋白在细胞内的表达被抑制有关。

黄润姣<sup>[30]</sup>等使用高、中、低剂量四君子汤含药血清和 FU 同用、以及空白对照和 FU 单药组,分别作用在人胃癌细胞 SGC-7901 持续 24 h,结果显示 FU 对 SGC-7901 具有 G1/S 期阻滞作用;高剂量四君子汤含药血清与 FU 合用 S 期阻滞作用显著;高、中、低剂量含药血清和 FU 同用组的细胞凋亡率分别为(27.82 ± 2.25)%、(39.43 ± 2.31)%、(57.76 ± 2.52)%,与对照组比较有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),较两药单用的作用明显增强,并呈剂量依赖。从而显示四君子汤能增强 FU 对人胃癌细胞 SGC-7901 增殖的抑制和诱导凋亡作用。后又进一步深入<sup>[31]</sup>,应用四君子汤含药血清与稀释后的 FU

溶液作用在人胃癌细胞 SGC-7901 细胞株,用免疫组化法检测凋亡相关基因 p53、Bcl-2 和 Bax 的表达,结果发现四君子汤的含药血清在与 FU 同用的情况下对 Bcl-2 表达下调明显,Bax 表达上调,而对 p53 影响不明显,发现其诱导凋亡的机制可能与下调 Bcl-2、上调 Bax 表达相关,并非依赖于 p53 途径。以上这组研究结果一致。

贾建光<sup>[32]</sup>等研究四君子汤含药血清及拆方后的含药血清对分化程度不同的人胃癌细胞株 MKN-28 和 SGC-7901 以及 BGC-823 的侧群细胞(Side population, SP)增殖情况的影响,结果显示 MKN-28 和 SGC-7901 及 BGC-823 细胞株中 SP 细胞比例为 3.40%、2.00%、1.07%,SP 细胞较 non-SP 细胞的体外增殖活性更强( $P < 0.05$ ),克隆形成能力更强( $P < 0.01$ );加药组以 20% 高剂量血清组最为明显。结果显示该方含药血清对胃癌 SP 细胞增殖具有明显的抑制作用,并呈现剂量、浓度依赖性。李靖<sup>[33]</sup>等用新西兰大白兔进行实验也证实了四君子汤对胃癌 SGC-7901 的 SP 细胞增殖的抑制作用。

韩春杨<sup>[34]</sup>等对四君子汤发酵液的研究中,采用 MTT 比色法检测淋巴细胞增殖,用流式细胞术以检测 T 细胞亚群,血清溶血素法检测荷瘤小鼠体液免疫功能,结果发现四君子汤发酵液抑制肿瘤生长的作用明显,并具有提高免疫器官指数等作用;可以促进肿瘤小鼠的淋巴细胞的转化、血清抗体的产生;提高模型小鼠 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平,降低由于肿瘤引起的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞比值的升高,与模型组比较有统计学意义( $P < 0.05$ ),显示其增强免疫调节功能的作用( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

四君子汤在肿瘤治疗的领域得到了广泛的应用,通过总结这些大量的研究,可以得出以下几点:应用四君子汤加减的确能够改善肿瘤患者的生活质量,在防治胃肠肿瘤患者术后复发转移的实际临床工作中起到了重要的作用;四君子汤能够抑制 MGC-803 细胞株侵袭能力和趋化运动能力,有诱导裸小鼠移植性人胃癌细胞凋亡的作用,具有抑制小鼠模型的肿瘤生长和调节小鼠免疫功能的作用,并可能抑制肿瘤血管生成。因此,我们认为四君子汤可能主要通过改善患者的免疫功能和抑制肿瘤细胞增殖两方面起作用,与中医理论中的“扶正祛邪”“正胜邪自去”的思想一致。

值得注意的是,首先,中药复方药效物质基础和作用机制研究是中药复方研究的核心环节,但目前

药效物质基础及药理机制<sup>[35]</sup>的研究还不成熟和深入。其次,四君子汤与胃癌术后转移复发的相关动物实验的研究目前已经取得了一些成果,而四君子汤对结直肠癌的相关研究仅限于少数改善免疫<sup>[36]</sup>和拮抗荷瘤小鼠肠黏膜免疫功能的损伤<sup>[37]</sup>,在动物、药理实验方面仍缺失,需要进一步深入探讨。第三,大量临床研究应用四君子汤加减配合化疗治疗胃肠肿瘤术后的患者,较之单纯使用化疗的患者,临床疗效更好,患者的生活质量更高,免疫功能得到更好的保护,并且复发转移率更低。而单纯应用四君子汤进行的临床研究尚缺乏确切有效的数据来证明单纯应用时对防治胃肠肿瘤复发转移的作用。在雒琳<sup>[22]</sup>等的前瞻性队列研究中,虽单纯使用了中药干预,但中药除四君子汤外还加用了祛邪胶囊的药物组成,不能作为有效数据来进行论证。最后还需关注到,应用四君子汤加减方干预后患者5年以上的随访及生存率的变化报道较少,缺乏有力证据指导临床应用。

故本课题组在前人经验基础上,在科技部项目的资助下开展结直肠癌术后的队列研究,争取得到完整、真实可靠的大样本临床数据,并对尚缺乏数据的动物实验部分进行研究和探讨。近几十年中医综合治疗和中西医结合防治胃肠肿瘤的术后转移取得了非常多的重大成果,显示了中医药在该领域的巨大优势和前景。我们背靠的中医巨大的知识宝库,继承了父辈经验的我们应该尽可能的将其打磨出来,在肿瘤防治复发转移领域,绽放新的光彩。

参考文献

[1] 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(22): 1345 - 1351.

[2] Deng J, Liang H, Wang D, et al. Investigation of the recurrence patterns of gastric cancer following a curative resection[J]. Surg Today, 2011, 41(2): 210 - 215.

[3] Wu A, Ji J, Yang H, et al. Long-Term Outcome of A Large Series of Gastric Cancer Patients in China[J]. Chin J Cancer Res, 2010, 22(3): 167 - 175.

[4] D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma[J]. Annals of Surgery, 2004, 240(5): 808 - 816.

[5] D. Max Parkin, Freddie Bray, J. Ferlay and Paola Pisani. Global Cancer Statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74 - 108.

[6] 全国肿瘤防治研究办公室, 卫生部卫生统计信息中心. 中国监测市、县恶性肿瘤的发生与死亡[M]. 北京: 中国科技医药出版社, 2002: 24 - 34.

[7] Van Gijn W, Krijnen P, Lemmens VE, et al. Quality assurance in rectal cancer treatment in the Netherlands: a catch up compared to colon

cancer treatment[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(4): 340 - 344.

[8] 寿成超, 武爱文. 生物治疗在胃癌复发转移中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(8): 569 - 572.

[9] 孙燕. 从近年来临床肿瘤学进展看内科治疗的发展前景[C]. 第十一次全国临床药理学学术大会论文集, 2008: 27 - 30.

[10] 杨宇飞, 吴煜, 许云, 等. 中医综合干预结直肠癌结局的系列研究与思考[C]. 第三届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集, 2010: 114 - 119.

[11] Zheng J, Zhu YJ, Zhou H, et al. The relationship between test index about the state of Spleen deficiency and survival period of carcinoma of stomach[J]. Pract Tradit Chin Med, 2002, 18(8): 3 - 4.

[12] 陈进宏, 殷保兵, 唐一帆, 等. 高支链氨基酸在胃肠道肿瘤术后患者肠外营养中的作用[J]. 中国医药, 2013, 8(12): 1728.

[13] 寿成超, 武爱文. 生物治疗在胃癌复发转移中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(8): 569 - 572.

[14] 王志学. 中医药抗肿瘤转移治疗的策略[J]. 国医论坛, 2005, 20(1): 17 - 19.

[15] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 474.

[16] 赵海磊. 邱佳信治疗胃癌临床经验探析[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8): 21 - 22.

[17] 李帅军, 刘海亮. 转化糖电解质注射液对胃肠道肿瘤患者围术期血糖及电解质的影响[J]. 中国医药, 2013, 8(5): 641.

[18] 吴秀美. 浅谈许鑫梅教授对四君子汤的临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(3): 96 - 97.

[19] 钱垠, 黄欣, 刘青, 等. 健脾中药对结直肠癌术后复发转移的干预作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(1): 80 - 81.

[20] 顾群浩, 张晓东, 蔡照弟, 等. 大肠癌术后患者四君子汤应用观察[J]. 山东医药, 2012, 52(34): 73 - 74.

[21] Xiao H, Yang J. Immune enhancing effect of modified sijunzi decoction on patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2011, 31(2): 164 - 167.

[22] 雒琳, 杨宇飞, 李培红, 等. 中药扶正胶囊和祛邪胶囊减少Ⅱ、Ⅲ期大肠癌术后复发转移的队列研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(8): 677 - 680.

[23] 沈克平, 潘传芳. 胃肠安方抑制胃癌转移的临床观察及对胃癌细胞株侵袭转移的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(9): 1301 - 1303.

[24] 郑坚, 顾颀, 周浩, 等. 健脾中药对进展期胃癌生存期及转移复发状况的作用[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(8): 683 - 685.

[25] 王克穷, 张振兴, 张天瑶, 等. 四君子汤对胃癌细胞植入小鼠术后复发细胞内 VEGF 及生存期的影响[J]. 福建中医药, 2012, 43(1): 43 - 44.

[26] Dai Y, Xu M, Wang Y, et al. HIF-1 $\alpha$  induced-VEGF over-expression in bone marrow stem cells protects cardiomyocytes against ischemia[J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 42(6): 1036 - 1044.

[27] Maehara Y; Kabashima A; Koga T. Vascular invasion and potential for tumor angiogenesis and metastasis in gastric carcinoma[J]. Surgery, 2000, 128(3): 408 - 416.

[28] 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.

要成分为鞣质,鞣质对乌头中的生物碱在理论上是有一定的解毒作用的。其理论原理是:鞣质多含酚羟基,有一定的酸性,能与乌头中的生物碱反应,理论上的反应原理是由于鞣质分子量大,可以与生物碱生成不溶于水的络合物,从而从溶液中沉淀出来,达到降低毒性的作用。同时乌头中的生物碱乙酰基数量越多毒性越小,鞣质与乌头碱结合后,乙酰基数目增加,进一步降低毒性,从而有效降低乌头中有毒生物碱的含量<sup>[15]</sup>。

传统中药中通过加热使乌头中有毒乌头碱含量降低的方法是使其 14C 与 8C 的双酯基团水解,水解为两个一级反应的连锁反应,先脱去乙酰基,再脱去苯甲酰基反应,两步反应速度常数均随递质的 pH 值降低而增大,成抛物线型<sup>[16]</sup>。诃子的鞣质为酸性,可以有效的降低递质的 pH 值,这也很可能是其降低乌头毒性的原因之一。

### 3 小结

通过处方分析,笔者发现诃子与乌头配伍存在着明显的用量特点,即诃子用量大多数情况下大于乌头用量,这说明其配伍目的可能是以诃子减乌头毒性;在整理藏医药文献基础上,笔者又分析了现代诃子与乌头的化学成分研究文献,发现诃子中的鞣质类成分可能是减乌头毒(乌头碱)的物质基础,为诃子配伍乌头的减毒机制提供了佐证。对于诃子配伍乌头的减毒机制的详细情况,仍需进一步深化研究。

### 参考文献

[1] 王璞,董燕飞,吴嘉瑞,等. 藏医药学毒性理论的文献研究[J]. 云南中医学院学报,2011,34(5):18-20.

[2] 王璞,王亚旭,张瑶瑶,等. 从 96 首藏药方剂探讨藏药使用甘草的特点和规律[J]. 云南中医学院学报,2013,36(4):29-31.

[3] 宇妥·元丹贡布.《四部医典》汉译本[M]. 北京:人民卫生出版社,1983:56-61.

[4] 仁青卓玛. 藏医秘方精选[M]. 成都:四川人民出版社,2001:26-222.

[5] 董燕飞,王聿成,王璞.《中国药典》藏药成方制剂的不良反应文献分析[J]. 云南中医学院学报,2012,35(4):14-17.

[6] 赵翡翠,李杰. 乌头属药用植物中生物碱的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2010,27(13):1177-1182.

[7] 杜贵友. 有毒中药现代研究与合理应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:286-287.

[8] 王本祥. 现代中药药理与临床[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,2004:785.

[9] 中国医学科学院药物研究所. 中药志(第三册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1984:424.

[10] 雷载权. 中华临床中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:728.

[11] 杜贵友. 有毒中药现代研究与合理应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:681-682.

[12] 贺丽英. 中西医结合治疗急性重度乌头碱中毒致心律失常 50 例及综合护理[J]. 中国药业,2013,22(21):92-94.

[13] 王丽娟,吕爱红. 救治急性乌头碱中毒探讨及体会[J]. 医药论坛杂志,2011,32(23):141-142.

[14] 贾晓光,周琴,王果平,等. 乌头草中毒症状及临床解救[J]. 新疆中医药,2012,30(3):67-70.

[15] 郭晓庄. 有毒中药大辞典[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,1992:285.

[16] 黄坚,王新宏,吴艇艇. 乌头碱水解的动力学研究[J]. 药理学报,1985,20(12):933-939.

(2014-02-24 收稿 责任编辑:曹柏)

### (上接第 300 页)

[29] 赵爱光,杨金坤,尤圣富,等. 中药胃肠安诱导裸鼠胃癌移植瘤细胞凋亡的途径及基因调控的研究[J]. 中西医结合学报,2007,5(3):287-297.

[30] 黄浏蛟,赵刚,毛明,等. 四君子汤含药血清与氟尿嘧啶合用对胃癌细胞 SGC-7901 增殖抑制作用研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(5):1236-1238.

[31] 黄浏蛟,毛明. 四君子汤含药血清与 FU 合用诱导胃癌细胞凋亡的作用机理研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(3):603-605.

[32] 贾建光,马莉,李靖,等. 四君子汤及拆方含药血清对胃癌细胞株侧群细胞的生长抑制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(5):513-518.

[33] Li J, Qian J, Jia JG, et al. Effect of Sijunzi decoction on the prolifera-

tion of side population cells of human gastric cancer cell line[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine,2014,34(6):704-709.

[34] 韩春林,林德贵,刘翠艳,等. 四君子汤发酵液的抗肿瘤作用及其对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J]. 畜牧兽医学报,2008,39(6):814-818.

[35] 郑玲英,赵银鹰. 四君子汤抗肿瘤药理研究[J]. 实用中西医结合临床,2010,10(6):93-94.

[36] 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.

[37] 潘华新,王丽虹,罗霞,等. 四君子汤总多糖对化疗荷瘤小鼠脾脏和派氏结及肠系膜淋巴细胞的影响[J]. 中药新药与临床药理,2012,23(4):438-440,496.

(2014-05-13 收稿 责任编辑:徐颖)