

【学术论著】

关于疏肝-健脾-疏肝健脾方与肝郁脾虚证相关的研究之思考*

王玉杰 陈少东[△]

关键词: 疏肝健脾方; 肝郁脾虚证; 方证相关

doi: 10.3969/j.issn.1003-8914.2013.09.001

文章编号: 1003-8914(2013)-09-1765-04

1 课题的学术背景及研究思路

“方证相关”中医辨证论治的核心内容之一,反映方剂与病证之间的适配性或方与证之间的关联性,其所蕴涵的重要科学问题是方与证间的关联性大小。进行方证关系的研究必须考虑到方药组成和所主病证两个方面。因此复制适宜的可供研究用的方证模型和选择在功效内涵和药物组成上具有一定关联的方药是开展方证关系研究的基础。本研究则是以肝郁脾虚证及其相关治方为切入,从异方同证的角度,观察中医疏肝方柴胡疏肝散、健脾方四君子汤、疏肝健脾方柴疏四君汤对同一肝郁脾虚证模型的作用。

目前,有关中医“证”的现代内涵尚不清楚,而且证模型复制研究中的指标设计比较单一。如何从多系统和现代病理生理学的角度反映并建立中医证的整体功能态是一个值得探索的课题。本学科之前的李艳彦等人根据中医病因学即发病学理,采用慢性束缚+过度疲劳+饮食失节的复合因素方法处理大鼠3周,复制出肝郁脾虚证大鼠模型,对造模过程中不同时间点动态的观察结果也表明,该模型不仅在外表征上比较接近中医肝郁脾虚证,相关病生理变化也与目前了解到肝郁脾虚证的部分现代内涵相符。考虑到肝郁脾虚证的临床病程较长,以及便于较长时间给药干预,以适合于药物对模型作用的观察。本次在以往该模型复制经验的基础上,对造模时间进行了适当调整,将原来造模3周延长一周,即连续造模4周,在模型复制第3周开始给药,连续给药2周,观察不同方药的效应异同。同时,根据中医肝郁脾虚证可能涉及到的多个现代系统,研究中进一步扩展了系统指标的选择范围,以期较为全面地探查中医肝郁脾虚证的内涵。

方与证之间的关联程度主要是根据方作用于证后

显示出的效应大小来判断的,即疗效是决定方证是否关联以及关联度大小的主要依据。方证关联度大小的命题在逻辑上要求回答不同方剂对于某一特定证候的干预作用的差异及其差异大小?或同一方剂对不同证候作用的差异?以往有关单一方剂对模型作用的观察虽然可以了解方剂的干预效应或对未知模型的中医属性提供一定的支持,但因其缺乏排他性,方证之间的对应关系仍缺乏必要的论证性,同时也难以为方证关系中所蕴含的方证关联性大小的问题提供理解。

从中医学理论的角度,中医肝郁脾虚证包括了肝郁与脾虚,其相应的疏肝健脾治法则包括了疏肝与健脾二法,其相应的疏肝健脾方中则包括了疏肝与健脾的药味。作为体现中医疏肝、健脾、疏肝健脾治法的柴胡疏肝散、四君子汤、柴疏四君汤三方则在配伍、功效及主治方面具有一定交叉关联。而从方药干预治疗的经验角度,此三方与肝郁脾虚证之间均有不同程度的关联。本课题则是基于这种经验背景,从实验角度,从多个系统不同纬度比较观察了相关三方对同一肝郁脾虚证模型作用后的效应差异,试图了解这三个方剂与肝郁脾虚证的关联性大小及其关联的现代内涵。最后,运用基因芯片技术初步探查了肝郁脾虚证模型肝脏的全基因表达及柴疏四君汤对其基因表达的影响,冀为认识肝郁脾虚证及其相关干预方药作用提供基因层面上的理解。

2 肝郁脾虚证模型的生物学特征探讨

本研究对慢性束缚+过度疲劳+饮食失节法复制肝郁脾虚证模型的生物学内涵进行了多个系统的探查。综合各研究所得结果,归纳如表1。从表1中可以看出,造模4周,模型大鼠血清TRH、TSH、T3及T4降低;血清IL-2、IL-6及脾T淋巴细胞增值率降低;血浆SS、MTL、胃蛋白酶升高,D-木糖排泄率降低;血浆ACTH、CORT降低,血浆及下丘脑CRH升高;肝脏SDH、G-6-PD升高;全血粘度和红细胞压积升高,聚集指数降低,血常规

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 10002902-233-42)

作者单位: 厦门大学医学院中医系(厦门 361005)

△通讯作者

及凝血功能无显著变化。结果表明,该模型大鼠存在不同程度的多系统的异常改变。结果提示,中医肝郁脾虚证可能不是孤立的某一个别系统的异常,而是涉及到多系统的功能失调。进一步联系现代神经-内分泌-免

疫系统的网络联系,推测肝郁脾虚证可能是以神经-内分泌-免疫系统调节异常为中心,涉及胃肠功能、物质吸收与代谢、血液循环失调,并以免疫系统、甲状腺轴及 HPA 的全面抑制为倾向的整体功能态。

表 1 肝郁脾虚模型大鼠甲状腺轴、免疫系统、消化系统的指标变化

甲状腺轴				免疫系统			消化系统					
TRH	TSH	T3	T4	IL-2	IL-6	T 增值率	MTL	SS	胃蛋白酶	D-木糖排泄率	SDH	G-6-PD
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑

表 2 肝郁脾虚模型大鼠 HPA 轴、血液系统的指标变化

HPA 轴				血液系统								
CRH	ACTH	CORT	下丘脑 CRH	变形指数	红细胞压积	聚集指数	全血粘度 (低中切)	全血粘度 (高切)	还原粘度	血常规	凝血功能	
↑	↓	↑	↑	—	↑	↓	↑	↑	—	—	—	

注:表中箭头表示模型组与正常组比较升高或降低:↓或↑ $P < 0.05$ “—”表示模型组与正常组比较无差异 $P > 0.05$ 。

3 柴胡疏肝散、四君子汤和柴疏四君汤与肝郁脾虚证的关联性问题

中医认为,疏肝健脾方在内涵上包括了疏肝解郁和益气健脾两法,其所主治的肝郁脾虚证包括了肝郁证和脾虚证两部分。因此逻辑上,疏肝健脾方与疏肝解郁和益气健脾之间有着一定的联系。从方证相关的意义上,一方面三方因不同的药物组成和

功效而各有其适应证,另一方面,三方在药物组成和功效及适应证的内涵上又确实具有一定联系。方药作用于病证,疗效是判断方证之间关联性大小的重要依据。本研究从消化、血液、内分泌、免疫系统等方面,比较观察了分别体现中医疏肝、健脾和疏肝健脾法的三方对同一肝郁脾虚证作用的异同。综合各部分研究结果如表 3。

表 3 柴胡疏肝散、四君子汤、柴疏四君汤对肝郁脾虚模型大鼠甲状腺轴、免疫系统、消化系统作用的比较

组别	甲状腺轴				免疫系统			消化系统					
	TRH	TSH	T3	T4	IL-2	IL-6	T 增值率	MTL	SS	胃蛋白酶	D-木糖排泄率	SDH	G-6-PD
模型组	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↑
柴疏四君组	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	—	↓	↑	↓	↑
四君子汤组	—	—	↑	↑	↑	—	—	↓	↓	—	↑	↓	—
柴胡疏肝组	—	—	↑	↑	↑	↑	—	↓	—	—	—	↓	—

表 4 柴胡疏肝散、四君子汤、柴疏四君汤对肝郁脾虚模型大鼠 HPA 轴、血液系统作用的比较

组别	HPA 轴				血液系统								
	CRH	ACTH	CORT	脑 CRH	变形指数	红细胞压积	聚集指数	全血粘度 (低中切)	全血粘度 (高切)	还原粘度	血常规	凝血功能	
模型组	↑	↓	↑	↑	—	↑	↓	↑	↑	—	—	—	
柴疏四君组	—	↑	↓	↓	—	—	—	—	—	—	—	—	
四君子汤组	—	↑	—	—	—	—	—	↓	↓	—	—	—	
柴胡疏肝组	—	↑	—	↓	—	—	—	—	↓	—	—	—	

注:表中箭头表示模型组与正常组比较和给药组与模型组比较升高或降低:↓或↑ $P < 0.05$ ，“—”表示模型组与正常组比较无差异 $P > 0.05$ 。

从表 3 中可以看出,柴胡疏肝散对血 T3、T4; 血 IL-2、IL-6; 血 MTL; 肝 SDH; 血 ACTH 和下丘脑 CRH; 高切变率下全血粘度作用显著。四君子汤对血 T3、T4; 血 IL-2; 血 MTL 和 SS、D-木糖排泄率、肝 SDH; 血 ACTH; 各切变率下全血粘度作用显著; 柴疏四君汤对

血 TRH、TSH、T3、T4; 血 IL-2 和 IL-6、脾 T 淋巴细胞增值率; 血 MTL、胃蛋白酶、D-木糖排泄率、肝 SDH 和 G-6-PD; 血 ACTH、CORT 及下丘脑 CRH 作用显著。结果表明,三方对肝郁脾虚证模型的异常指标具有不同程度的改善作用。进一步比较三方效应谱及其作用效度

则可发现,三方的干预效用中以柴疏四君汤方最优。结果证明,柴胡疏肝散、四君子汤和柴疏四君汤与肝郁脾虚证之间均有一定的关联性,其中以柴疏四君汤与肝郁脾虚证的关联性最大。经验认为,疏肝方或健脾方对肝郁脾虚证虽然可能都有一定的治疗作用,但疏肝健脾方的最佳适应证应是肝郁脾虚证,或针对肝郁脾虚证的最佳治方是疏肝健脾方。此研究结果与中医的经验基本一致,不仅为中医疏肝健脾方与肝郁脾虚证相应的经验提供了一定的实验依据,也为中医“方证相关”的理解提供了一定的客观证据。

4 柴胡疏肝散、四君子汤和柴疏四君汤与肝郁脾虚证关联内涵的分析

从表 2 还可以看出,在对免疫系统的影响中,柴胡疏肝散则对 IL-2 和 IL-6 均有作用,四君子汤只对 IL-2 有作用,柴疏四君汤则对 IL-2、IL-6 及 T 淋巴细胞增值率均有作用;在对 HPA 轴和甲状腺功能的影响中,柴胡疏肝散对血 T₃、T₄、ACTH 及下丘脑 CRH 有作用,四君子汤对血 T₃、T₄ 及 ACTH 有作用,柴疏四君汤则对血 TRH、TSH、T₃、T₄、ACTH、CORT 及下丘脑 CRH 均有作用;在对消化吸收功能的影响中,柴胡疏肝散对 MTL、肝 SDH 有作用,四君子汤对血 MTL、SS、肝 SDH、D-木糖排泄率有作用,柴疏四君汤则对血 MTL、肝 SDH 和 G-6-PD、胃蛋白酶及 D-木糖排泄率有作用;在对血液系统的影响中,四君子汤对各切变率下全血粘度有作用,柴胡疏肝散对高切下变率全血粘度有作用,柴疏四君汤则对各指标均无明显作用;三方对血常规及凝血功能均无明显作用。

从三方作用于肝郁脾虚证模型大鼠后的效应谱来看,各方似乎呈现出各自一定的作用趋势,如四君子汤显示出对模型大鼠胃肠功能及物质的吸收与代谢有较好的调节作用,柴胡疏肝散则对模型大鼠内分泌及免疫功能的异常有较好的调节作用,柴疏四君子汤则基本包含了四君子汤和柴胡疏肝散二方的调节作用。不过,柴疏四君子汤并非对模型大鼠所有异常指标均有调节作用,如四君子汤和柴胡疏肝散对模型的血粘度均有不同程度的改善作用,而关联性最大的柴疏四君子汤则没有此作用。总的看来,三方之间的关联性呈现出比较复杂的关系:在某些方面柴疏四君子汤的作用包含了柴胡疏肝散和四君子汤各自的作用,而在另一些方面,柴疏四君子汤的作用又不等于柴胡疏肝散和四君子汤各自作用的加和,甚至于与二方的作用无关。这些结果提示,疏肝健脾方的功效在内涵上并不完全是疏肝方和健脾方功效的简单相加,而肝郁脾虚证在内涵上也并不等于肝郁证和脾虚证的简单叠加。

值得提出的是,柴胡疏肝散和四君子汤二方在药

味组成和功用方面不同,理论上认为二方的效应当有根本差别。但本实验观察到,二方作用于同一病证也表现出了一定的治疗效应,其效应既有相同,也有不同。究其原因,当与所作用的对象有关,即一方面因为肝郁脾虚证中包含有二方各自所对应的肝郁和脾虚证的病机,使二方作用有异;另一方面可能因为肝郁与脾虚在病机上相互联系、彼此影响,二方通过各自的作用产生类同的效应。本研究不仅与不同方剂作用于同一病证均可取得一定疗效的临床经验事实一致,而且也为方证之间的关系并非是完全对应(非此即彼)而是某种关联的推断提供实证依据。

5 肝郁脾虚证的分子生物学基础及柴疏四君汤的作用

基因表达的异常是许多疾病的分子基础。基因芯片技术为检测基因表达水平、发现基因功能及探索疾病病因、发病机制,提供了可能的诊断手段。证是机体在疾病发展过程中某一阶段病因、病性、病位、病势的病理概括,作为体现疾病某一阶段或某一特殊的病理状态的证也应有其特定的基因表达状态。

本实验对肝郁脾虚证模型进行了全基因初步探查,结果发现肝郁脾虚证模型大鼠肝脏差异基因 59 个,其中上调基因 27 个,下调基因 32 个,其功能则涉及脂肪代谢、糖代谢、细胞周期、内分泌等多个方面,此结果为认识肝郁脾虚模型出现胃肠消化吸收障碍、能量代谢障碍、免疫功能低下提供了一定的依据。柴疏四君汤作用于肝郁脾虚证模型大鼠后对其基因表达有广泛影响,其中对模型组大鼠异常高表达的 Bub1 和 Hhex 具有明显的下调作用。提示 Bub1 和 Hhex 可能是肝郁脾虚证的重要分子基础和柴疏四君汤作用的靶点部分,或者认为 Bub1 和 Hhex 是柴疏四君子汤与肝郁脾虚证相关的分子内涵之一,柴疏四君汤通过对 Bub1 和 Hhex 表达的调节影响细胞周期和体内糖代谢的调节而对机体产生重要影响。由于基因调节的复杂性,目前还不清楚模型大鼠多数基因异常表达的生物学意义,但结果提示,中医肝郁脾虚证的分子基础可能涉及多个基因的异常表达,柴疏四君汤对肝郁脾虚证的多个基因发挥调节作用。

6 本课题的创新点与不足

6.1 创新点与特色 依据中医病因及发病学理论,采用复合病因法复制肝郁脾虚证模型,通过多系统及多指标的设计,较为全面地探查了肝郁脾虚证的病生理特点,进一步丰富了中医肝郁脾虚证的现代内涵。

以“一证多方”为切入,并在效应谱及强度的不同维度上,通过比较关联方剂对同一证候模型的不同干预效应,探讨方证之间的关联性大小及其关联的现代

生物学内涵,创新了方证领域的研究思路。

首次运用基因组学技术探察了肝郁脾虚证模型大鼠的肝脏差异基因及相关方剂对其差异基因的影响,为从基因层面认识肝郁脾虚证及相关方剂干预机制提供一定的理解。

通过对多系统多指标的综合分析与归纳,系统描述了肝郁脾虚证模型现代生物学表征和相关方剂功效的现代生物学基础,提出中医肝郁脾虚证是以“神经-内分泌-免疫系统失调”为核心、涉及多系统功能异常的整体功能态的观点。柴胡疏肝散、四君子汤和柴疏四君子汤对肝郁脾虚证异常指标均有不同程度的改善作用,其中柴疏四君子汤对模型具有较为全面的干预效应。结果为中医疏肝健脾方针对肝郁脾虚证的

经验提供了一定的实验依据,也为论证方与证之间存在关联度大小的科学问题提供了实证依据。

6.2 本课题的不足 由于条件所限,加上大鼠个体之间的差异,实验数据的系统误差比较大,一定程度上影响结果的分析。研究中未能运用数据分析技术对实验结果,特别是多系统多指标之间、方与证指标之间的关联性进行深层挖掘,使得对中医肝郁脾虚证的现代生物学特征的描述限于宽泛。

基因研究中探查的组织来源比较单一(仅限于肝脏),有关差异基因在蛋白层面上的验证工作未能开展,均有待今后的进一步完善。

(本文校对:李娜 收稿日期:2013-03-01)

试论四逆散之核心药组的合理性*

卢娜环 肖勇 丁舸[△]

摘要:每首方剂都有其特定的组成药物,但其中起核心作用药物的配伍显得尤为重要,它决定着整首方剂的主要功用和主治趋向。本文试从方剂配伍理论、中医文献资料、现代药理研究、中医临床研究等方面论证柴胡、芍药为四逆散的核心配伍药组。

关键词:柴胡;芍药;四逆散;核心药组

doi: 10.3969/j.issn.1003-8914.2013.09.002 文章编号:1003-8914(2013)-09-1768-03

四逆散出于《伤寒论》少阴病篇第 318 条“少阴病,四逆,其人或咳、或悸、或小便不利、或腹中痛、或泄利下重者,四逆散主之。”由柴胡、芍药、枳实、炙甘草组成,具有透邪解郁,疏肝理脾之功用。本方药虽四味,但我们认为柴胡、芍药配伍是该方的核心药组,其在四逆散及其类方中密不可分。现就柴胡、芍药为四逆散的核心药组论证如下:

1 从中医方剂配伍理论论证

四逆散主治少阳病,阳郁厥逆之证。临床症状表现为手足不温,或腹痛,或泄利下重,胁肋胀痛,脘腹疼痛,脉弦等。本证病机多由肝气郁滞,克犯脾土,脾土壅滞,阳郁于里所致。方中柴胡入肝、胆经,其性轻清疏散,既疏肝解郁,又升发阳气,透邪外出,使肝气条达,郁热外达。芍药敛阴泄热,补血养肝,使肝体得养。柴胡、芍药相配,散敛互用,柔肝体和肝用,气血兼调^[1]。配伍枳实行气散结,甘草缓急和中,全方有宣散气机,透达郁阳的作用,能使肝气调达,郁阳得伸,肝脾调和则肢厥自愈,腹痛泄利下重逐止。其中柴胡、芍

药相配,一疏一养,柴胡疏泄肝气,助肝之用,芍药补益肝血,补肝之体,是疏肝用与养肝体并举之最佳配伍,恰合肝体阴用阳之生理特点,使肝气得舒,肝体得养,肝气平和,肝不克脾,体现“治肝可以安脾”的原则。此外,二药合用,一收一散,柴胡得芍药,辛散疏肝而无劫阴之弊;芍药得柴胡,柔肝养血而无敛邪之虞。以白芍之酸敛,制柴胡之辛散;用柴胡之辛散,又佐芍药之酸敛。二者相互依赖,相互促进,互制其短而展其长^[2]。由此可见,二药配伍,对于肝郁克脾,肝脾不和所致的腹痛,或泄利下重,胁肋胀痛,脘腹疼痛等症,起主要治疗作用,在四逆散中起核心药组的作用,决定了该方的透邪解郁,疏肝理脾之功效。

2 从中医文献资料论证

柴胡始载于《神农本草经》,为上品,入肝、胆经,味辛、苦,气微寒,芳香疏泄,其性轻清而升散,为治疗少阳证的主药。故《本草纲目》谓柴胡“乃手足厥阴,少阳必用之药。”又《本草从新》言其“味薄气升为阳要,主阳气下陷,能引清气上行,而平少阳、厥阴之邪热,宣畅气血,散结调经。为足少阳胆经表药。治伤寒邪热,痰热结实,心下烦热,诸疟寒热,头眩呕吐,目赤,胸痞胁痛,口苦耳聋,热入血室,胎前产后诸热,小儿痘

* 基金项目:江西省卫生厅科研项目(No: 2012Z002)

作者单位:江西中医学院(南昌 330006)

[△]通讯作者