

四物汤药理及临床研究进展*

刘霞 李凡 宋屿璠 黄光英 张明敏[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合科, 武汉 430030

关键词 四物汤; 药理; 补血; 活血; 养血

中图分类号 R285.6 **文献标识码** A

四物汤(Siwu tang, SWT)广泛用于治疗妇科疾病,被后世医家称为“妇科第一方”、“调理一切血证”的“妇女之圣药”。现代医家普遍使用 SWT 作为基础方,配合其他中药共同治疗相关疾病,并可见有诸多药理及临床相关文献报道,但因所用方剂中还包含其他药材,因此并不能准确判断 SWT 所含 4 味药材配伍使用后的具体疗效及机制。为探究 SWT 具体的成分、药理作用、临床疗效,以及 SWT 目前的研究进展,笔者搜寻了近 5 年针对 SWT 的临床及药理研究,并作此综述。

1 药理研究

1.1 补血

SWT 补血作用的药理研究是多角度的。改善贫血小鼠外周血象的同时,SWT 还可以增加外周血和脾脏红细胞表面标志抗原 CD71/Ter119 的表达量^[1]。联合使用促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)和 SWT 治疗,能增加肾组织 EPO 及其受体的表达,抑制氧化应激和炎症因子,更能改善肾功能和贫血^[2]。然而 Tian. Y 等^[3]在单独使用 SWT 时未发现血清中 EPO 表达量的变化,可能是 SWT 在联合 EPO 治疗时,能促进红细胞生成素受体(erythropoietin receptor, EPOR)的表达,而对 EPO 的表达无显著作用。此外,SWT 改善贫血的机制可能与改善铁调素对铁代谢的调节有关^[4]。王正引等^[5-7]发现此过程可能与 SWT 保护肝细胞有关,SWT 可能通过抑制 Caspase3 及 Caspase8 激活、降低 BAX 和 FAS 基因的表达,从而减少肝细胞凋亡。

一些研究者则从骨髓造血角度阐明了 SWT 补血作用的机制。一方面,SWT 可通过上调骨髓细胞中

的 BCL2、BCL-xL 蛋白的表达,同时降低骨髓细胞凋亡率,提高外周血象,从而发挥补血作用^[8]。另一方面,SWT 可通过增加白介素-3(interleukin-3, IL-3)的分泌,抑制 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的分泌,从而促进骨髓细胞进入细胞周期,特异性增强造血功能,从而介导骨髓生成^[3]。这些研究也从现代医学角度阐明了中医“肾藏精,骨生髓,髓生肝(血)”理论的客观性。

1.2 雌激素样作用

体内、体外实验^[9-12]均表明 SWT 具有雌激素样作用。卢迪等^[9]用含药血清作用于大鼠原代成骨细胞(rats osteoblast, ROB),证明了 SWT 可能通过提高 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)介导的下游信号通路磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)/AKT 的表达,从而发挥雌激素样效应。崔丽霞等^[10]在此基础上,进一步证明了通过介导表皮生长因子受体(EGFR)/GPER/PI3K/AKT 途径影响下游的效应分子 cyclinB1 和 cyclinD1 的表达,进而完成 DNA 的复制,使细胞有丝分裂顺利进行,为 SWT 防治女性绝经后骨质疏松提供了实验证据。

在动物实验中,SWT 主要用于治疗痛经、子宫出血、更年期骨质疏松^[11]等动物模型。卢迪等^[12]发现 SWT 能增加子宫重量和指数,在整体动物水平同样表现出雌激素样效应。SWT 的雌激素样作用间接表明了 SWT 对卵巢功能的保护作用,从而促进卵巢雌激素的分泌。结合前文探讨的内容可大胆猜想 SWT 对卵巢的保护作用是通过其“补血”的成分促进了卵巢的血管生成。目前尚缺乏 SWT 对卵巢的具体作用及机制研究。

1.3 抗氧化

近年来,老年血管性痴呆(vascular dementia, VD)患病率越来越高。在不同方法复制的 VD 动物模型上发现,SWT 可显著改善动物模型空间学习记忆

* 国家自然科学基金资助项目(No. 81774090)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: m201775889@hust.edu.cn

能力^[13-17]。经 SWT 治疗后,海马 CA1 区椎体细胞缺失减轻,神经纤维排列整齐,仅少数细胞核固缩^[15],这可能与 SWT 调节动物模型的海马乙酰胆碱酯酶(AChE)含量,促进脑组织中脑源性神经营养因子(BDNF)和表皮生长因子(EGF)^[14,17]、5-羟色胺(5-HT)表达,降低内皮素-1(ET-1)含量,同时促进血管内皮生长因子 A(VEGFA)含量以及降低全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数等有关^[15];由此证明 SWT 改善 VD 的机制可能是调节神经递质,同时改善大脑血流状态。梁涓^[16]则认为 SWT 保护海马组织可能是 SWT 增加脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活力,消除体内有害的自由基,从而达到抗氧化的作用。无论是改善大脑神经递质,还是改善血流状态,或者发挥抗氧化功能,以上研究均表明 SWT 能保护大脑,延缓大脑“衰老”。

1.4 参与肝脏代谢

马增春等^[18]通过研究 SWT 及其有效成分对大鼠肝脏主要药物代谢酶的影响发现,SWT 对 CYP1A2 酶活性具有诱导作用,对 CYP2B6、CYP2B1 酶活性具有抑制作用。对于非酒精性脂肪肝动物模型^[19],SWT 能升高 GSH-Px、SOD 活性,降低丙二醛(MDA)、游离脂肪酸(FFA),调节小鼠血脂水平,改善脂质代谢紊乱,提高肝脏抗氧化能力,从而起到控制非酒精性脂肪肝病进展及其恶化程度的作用。对于酒精性脂肪肝动物模型^[20],SWT 能显著提高模型小鼠的体重,改善肝脏组织外观(表面光滑,颜色加深),降低血清中的 ALT、AST 和 TG 含量,并且呈剂量依赖性。由此表明,SWT 对肝损伤具有一定的保护作用。证明了 SWT“养肝”、“疏肝”理论的客观性。

1.5 活血

SWT 作为养血活血的经典方剂,若制作过程不同,其活血效果会有差异。研究^[21]发现 SWT 各成分均能不同程度降低全血黏度和血浆黏度,其中 SWT 醇沉上清液的效果最为显著,其次是当归-川芎蒸馏液,最后是 SWT 水煎液。贾酶等^[22]通过比较 SWT 不同溶剂提取部位对急性血瘀模型大鼠血液流变学、凝血功能和血小板系统的影响,进一步发现乙酸乙酯部位是 SWT 活血祛瘀最为有效部位。虽然 SWT 中的当归、川芎含有活血成分,然而二者蒸馏液的“活血”效果不如 SWT 醇沉上清液,这可能是由于 SWT 中还有熟地黄(补肾益气)成分,单用“活血药”靶向治疗“凝血状态”不如“君臣佐使”组方用药疗效显著。由此亦体现出中医方剂理论的优越性。

2 临床研究

2.1 血虚

临床上 SWT 用于单纯血虚患者的疗效是显著的,总有效率均可达到 95% 以上^[23-25]。相关研究^[24-25]还表明 SWT 传统煎剂与配方颗粒剂比较,差异无统计学意义;说明不同制剂对 SWT 的最终疗效并无影响。在治疗贫血的同时,还发现 SWT 能改善癌症晚期患者生活质量,延长生存期^[23];由此表明中医血虚证并不完全等同于西医的贫血。贫血多表示一个症状,而不是一个疾病;血虚多是一类证候的总称,以气血两虚为主要证型,由于血虚,导致气无血的依附,而发生气虚。SWT 的补血益气作用改善了血虚引起的一系列症状。

2.2 恶性肿瘤

有 2 项研究^[26-27]分别对 60 余名晚期胃癌患者进行分组,证明 SWT 对胃癌术后早期营养状态及免疫功能的改善效果。褚松龄等^[28]使用四物合剂同样证明了 SWT 能提高免疫力,其中川芎中可能含有调节免疫力的主要成分。SWT 还运用于恶性肿瘤化疗后出现的便秘^[29]。在不同的疾病中,SWT 发挥着异病同治的效果。这是由于这些恶性肿瘤患者不同症状的病机是类似的,均是气虚血不足引起的,瘀亦是由于气虚无力、久虚则瘀引起的,因此 SWT 才能发挥其补肾益气、养血活血的作用,改善肿瘤患者症状。

2.3 妇科疾病

由于 SWT 有调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能紊乱的作用,因此 SWT 广泛运用于妇科疾病的治疗,如月经不调、更年期骨质疏松、痛经等。一些研究人员^[30-32]使用 SWT 配方颗粒治疗更年期功能性子宫出血,能快速降低患者的卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平^[31],明显改善子宫内膜厚度^[32],治疗子宫出血有效率可达到 90% 以上,明显高于对照组。还有研究^[33-34]发现,采用 SWT 联合针对性护理干预治疗绝经后骨质疏松症患者能有效地改善患者不良情绪,从而提高治疗效果。综上表明了 SWT“补肾、益髓”具有客观性,通过促进大脑性激素的分泌,从而达到治疗作用。

SWT 的活血化瘀作用理论广泛运用于妇科临床,并且效果显著。马晓棠等^[35]经阴道彩色多普勒超声检测观察 SWT 对不明原因复发性流产(URAS)患者子宫动脉血流的影响,结果发现对其有显著改善作用,降低患者子宫动脉血流阻力,效果与阿司匹林相当。采用 SWT 联合非甾体类抗炎药物治疗同样可以

明显改善凝血功能,从而提高患者生活质量。

2.4 其他

根据 SWT 的补血、活血特性,一些外科医生将 SWT 用于高龄骨折术后治疗,效果显著^[36]。焦锋^[37-38]及籍庆军^[39]发现 SWT 可以明显减少行 PFNA 手术的老年股骨转子间骨折及粗隆间骨折患者的隐性失血量。吴智敏^[36]在此研究基础上进一步发现 SWT 可以明显提高骨折愈合率以及改善凝血功能,促进骨代谢。股骨转子间与股骨粗隆间均是血液丰富的部位,高龄患者骨折后常因凝血或隐性失血导致预后不佳。SWT 可改善患者血液循环状态,补血益气,使得气有所依、血有所行;同时,肾主骨,SWT“补肾、益髓、生(肝)血”,共同促进了骨骼的愈合。

3 总结和展望

SWT 由熟地黄、当归、白芍、川芎组成,重点围绕补肝益肾、活血疏肝两个治法进行配伍。本方所治病位主要在肝,兼顾补肾。根据“熟芍”与“归芎”的配伍比例不同,从而对“肝藏血”、“主疏泄”各有侧重。若重用“熟芍”,则此方重在补血养肝;若重用“归芎”,则此方重在疏肝活血。因此,药物配伍剂量的不同,影响着不同疾病的最终疗效。根据所纳入的文献可以发现,使用 SWT 治疗的疾病其病机具有共同特点,一是“虚”,再是“瘀”。所有疾病的病机几乎均围绕此两者,不同在于各有侧重;治疗血虚患者重在补血合营,多虚多瘀则配以“归芎”。

综上所述,SWT 内涵丰富,治法一在“补血”,二在“活血”。基于“虚”、“瘀”的病机,SWT 可“一方多治”,在各类疾病中运用,达到“异病同治”的效果。针对不同疾病,合理配伍各种药物方能使 SWT 的疗效达到最佳。未来可能还需要进行更多深入研究,以期给临床医师遣方用药提供理论与事实的依据。

参 考 文 献

- [1] 刘丹,杨晓波,王颖,等. 四物汤对小鼠化疗所致贫血的恢复作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2018,44(6):1115-1119.
- [2] Wu YS, Wan Q, Shi LQ, et al. Siwu granules and erythropoietin synergistically ameliorated anemia in adenine-induced chronic renal failure rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 5832105.
- [3] Tian Y, Xiang YK, Wan GR, et al. Effects and mechanisms of Bazhen decoction, Siwu decoction, and Sijunzi decoction on 5-fluorouracil-induced anemia in mice [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(4): 486-495.

- [4] 何然,汪宏锦,周莹,等. 四物汤对幼鼠缺铁性贫血的改善及其对铁代谢的调节作用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 944-950.
- [5] 王正引,陈燕,张小如,等. 四物汤对血虚证小鼠肝细胞凋亡相关分子 Caspase 8 mRNA 表达的影响[J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(6): 17-19.
- [6] 王正引,郭明章,陈燕. 四物汤对血虚证小鼠肝细胞凋亡相关分子 Caspase 3 及 Caspase 8 表达的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(6): 98-102.
- [7] 王正引,郭明章,全世建. 四物汤对血虚证小鼠肝细胞凋亡以及凋亡相关基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2219-2222.
- [8] 冯伟科,吴江,刘俊志,等. 四物汤对环磷酰胺致血虚证小鼠骨髓细胞凋亡及 Bcl-2、Bcl-xL 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 579-581.
- [9] 卢迪,崔丽霞,石丹宁,等. 基于 GPER/PI3K/AKT 通路探究四物汤对成骨细胞的雌激素样效应及其分子机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(3): 375-382.
- [10] 崔丽霞,石丹宁,焦世红,等. 基于 G 蛋白偶联雌激素受体介导的 EGFR/PI3K 途径探讨四物汤对 MC3 T3-E1 细胞增殖的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(11): 923-933.
- [11] Bao T, Yang K, Long Z, et al. Systematic pharmacological methodology to explore the pharmacological mechanism of Siwu decoction for osteoporosis [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 8152-8171.
- [12] 卢迪,赵丕文,陈梦,等. 四物汤基于雌激素受体亚型介导的雌激素样效应及其分子机理的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 1074-1077.
- [13] 李玉洁,孙曙光,张明昊,等. 四物汤改善血虚小鼠空间学习记忆能力及其机制[J]. 医药导报, 2017, 36(4): 370-374.
- [14] 李子清,喻凯,赵焕英. 四物汤对血管性痴呆大鼠脑组织中 BDNF 和 EGF 的影响[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(6): 10-12.
- [15] 韩岚,季兆洁,陈卫东,等. 四物汤对血管性痴呆大鼠的神经保护作用及其机制研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(4): 69-73.
- [16] 梁湏. 四物汤对脑缺血再灌注小鼠海马结构及脑组织 SOD 和 GSH-PX 活力的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(2): 10-12.
- [17] 何然,裴慧,雷励,等. 四物汤对缺铁性贫血幼鼠学习记忆能力的改善作用[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(10): 1479-1480.
- [18] 马增春,梁森,赵佳伟,等. 四物汤及其有效成分对大鼠肝脏主要药物代谢酶的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1319-1323.
- [19] 王家华,梁丹红. 四物汤对非酒精性脂肪性肝病小鼠的作

- 用机制研究[J]. 河北中医, 2017, 39(3): 420-423.
- [20] 白云峰, 李晓娟, 李永纲, 等. 四物汤干预减轻乙醇对小鼠肝脏的损伤作用[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(2): 11-14.
- [21] 周莉江, 何瑶. 四物汤对急性血瘀模型大鼠血液流变性作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 3-6.
- [22] 贾梅, 郑传柱, 张丽, 等. 四物汤对急性血瘀模型大鼠活血祛瘀有效部位筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 119-123.
- [23] 孙岩. 四物汤治疗癌症晚期患者贫血的临床研究[J]. 医学信息, 2016, 29(12): 87-88.
- [24] 张岳. 四物汤配方颗粒与传统饮片煎剂治疗血虚症患者疗效观察[J]. 中国民康医学, 2016, 28(9): 59-60.
- [25] 黄琪, 雷鹏, 李新中, 等. 四物汤配方颗粒汤剂治疗血虚证临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 127-128.
- [26] 张骥杰. 四物汤对胃癌术后早期营养状态及免疫功能的改善效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(29): 160.
- [27] 王少言, 初巍巍. 四物汤对胃癌术后早期营养状态及免疫功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2015, 27(6): 83-86.
- [28] 褚松龄, 林蓉燕, 张前进, 等. 四物汤对恶性肿瘤放化疗后血虚证患者的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(6): 435-438.
- [29] 赵安斌, 王芳芳. 四物汤对化疗后便秘的疗效观察研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(18): 170-171.
- [30] 杜国华. 四物汤配方颗粒治疗更年期功能性子宫出血的效果及安全性研究[J]. 中国农村卫生, 2018(14): 55.
- [31] 马洪艳. 四物汤配方颗粒治疗更年期功能性子宫出血的疗效评价[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2017, 4(24): 125, 127.
- [32] 梁晓明. 四物汤配方颗粒治疗更年期功能性子宫出血的疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(26): 5261-5262.
- [33] 展婷婷, 王学勤. 四物汤治疗绝经后骨质疏松症患者的护理干预效果探讨[J]. 大家健康(中旬版), 2017, 11(9): 260.
- [34] 吴三梅, 姜全红, 杨柳青, 等. 四物汤治疗绝经后骨质疏松症患者的护理干预效果[J]. 中国医药导报, 2015, 12(23): 142-145.
- [35] 马晓棠, 何雪威, 廉华. 经阴道彩色多普勒超声检测观察四物汤对不明原因复发性流产患者子宫动脉血流的改善作用[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(6): 873-875.
- [36] 吴智敏, 吴明, 胡关彪, 等. 四物汤对行 PFNA 手术的老年粗隆间骨折患者凝血功能和骨代谢的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(3): 406-408, 412.
- [37] 焦锋. 四物汤对高龄股骨转子间骨折围手术期隐性失血的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(3): 399-401.
- [38] 焦锋. 四物汤对高龄粗隆间骨折 PFNA 术后隐性失血的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(5): 501-503.
- [39] 籍庆军. 四物汤对高龄股骨转子间骨折围手术期隐性失血的影响[J]. 饮食保健, 2019, 6(33): 102.

(收稿日期: 2020-09-05)

(上接第 391 页)

参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨科学分会脊柱外科学组, 中华医学会骨科学分会骨科康复学组. 腰椎间盘突出症诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(8): 477-487.
- [2] 田伟, 李加宁, 韩晓, 等. TLIF 与 PLIF 治疗老年退变性腰椎滑脱并椎管狭窄症的比较[J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25(17): 1537-1540.
- [3] Huang P, Sengupta DK. How fast pain, numbness, and paresthesia resolves after lumbar nerve root decompression: a retrospective study of patient's self-reported computerized pain drawing[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2014, 39(8): E529-E536.
- [4] 李万云, 殷世鹏, 王韶康. 腰椎间盘突出症患者椎间孔镜术后残余症状的中医治疗进展[J]. 中西医结合研究, 2020, 12(3): 183-186.
- [5] 王洪伟, 李长青, 周跃. 腰椎间盘突出症疼痛发生机制的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(7): 568-571.
- [6] 苏之盟, 钟远鸣. 后路腰椎体间融合术后残留神经根症状的分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(5): 401-405.
- [7] 陈阳, 连福明, 孙金琼. 手术结合补阳还五汤治疗退行性腰椎管狭窄症 98 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(2): 49-51.
- [8] 王向峰. TLIF 手术方法配合补阳还五汤治疗腰椎退行性疾病临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(4): 503-504.
- [9] 钱叶斌, 陶有略, 黄翠芬, 等. 补阳还五汤促进周围神经损伤后神经元存活的实验研究[J]. 实用手外科杂志, 2002, 16(3): 152-154.
- [10] 卞敬琦, 牛雯颖, 冯月男, 等. 补阳还五汤对气虚血瘀模型血小板活化影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 43-46.

(收稿日期: 2020-10-05)