

加味四妙丸治疗痛风的处方筛选研究^{*}

□尹 莲^{**} 史欣德 (南京中医药大学 南京 210038)
钱祖稀 (常州市中医院 常州 213000)

摘 要:本文以治疗痛风加味四妙丸为例,介绍经典类方的筛选及组方规律的研究思路和方法。对临床应用的加味四妙丸进行统计分析,根据四妙丸的组方结构,将加味药按功效分类,组成四组加味四妙丸处方;经药效比较,临床验证,筛选出有效处方;对该有效处方各类成分进行药效评价、正交组合筛选,确定各类成分对抗炎、镇痛、降尿酸作用的影响。结果表明,热毒炽盛为急性痛风病机的关键,加清热解毒药组成的四妙丸类方是治疗急性痛风的最佳配伍,加味药中的有机酸类成分在降尿酸作用上起较重要的作用,增强了四妙丸中黄柏的清热解毒功效;君药苍术中的挥发油部位在抗炎、镇痛、降尿酸方面均起主要作用。

关键词:痛风 加味四妙丸 处方筛选 组方规律

对于同一治法的方剂用药规律的研究表明^[1],这些方剂多是由某一经典方剂化裁而成,有相似的组方结构,能够在一定程度上反映这一治法下组方用药的总体倾向。基于这一研究思路,本课题对临床治疗痛风的加味四妙丸进行统计分析,并对4首加味四妙丸处方进行药效比较、临床观察研究,筛选出了有效处方,确定了治疗痛风加味四妙丸处方的最佳配伍,并进一步研究该处方的有效部位群,确定君药及加味药在处方中药效中的作用,以探索加味四妙丸的组方规律。

一、临床文献研究

1. 痛风的病理特征

原发性痛风性关节炎是由于长期嘌呤代谢障碍,血尿酸增高,导致尿酸结晶沉积在关节及皮下组织所致的一种疾病。主要表现为反复发作的关节红、肿、热、痛及痛风石的形成,与中医的下肢“热痹证”相似。中医学认为,引起下肢热痹的病因,多为平素过食膏粱厚味,如过多饮酒,进食高蛋白、高糖、高嘌呤食物,以及感染、过度疲劳、精神性损伤及服用某些药物等,以致湿热内盛,下注关节经络,气血壅滞不畅,关节红肿热痛。湿甚则肿,热甚则红而灼热,瘀滞则痛。从痛风

收稿日期:2006-03-13

修回日期:2006-05-29

* 江苏省自然科学基金项目(BK2002033):治疗痛风加味四妙丸的筛选及有效部位群的研究,负责人:尹莲。

** 联系人:尹莲,副教授,南京中医药大学药学院中药化学教研室,研究方向:中药复方化学研究, Tel:025-51995116, Fax:025-85811524, E-mail:YL162@njutcm.edu.cn。

的病理分析,湿热下注,热瘀互结为本病的基本病理特征。

2. 临床文献统计分析

对 1988 至 2002 年 15 年间中医中药治疗急性痛风性关节炎的约 160 篇临床报道进行统计分析,治疗方剂以清热祛湿,解毒消肿,化瘀止痛为法^[2-3],结果显示,四妙丸为基本方的加味类方出现率最高,约占 30%。

(1) 四妙丸组方结构分析。

四妙丸出自清代·张秉成的《成方便读》,原书组成为:二妙丸加牛膝、薏苡仁,用于治疗痿证。二妙丸为《医学纲目》引朱震亨方,由黄柏、苍术二药组成,原书用于治疗“下焦湿疮”。后世医家多用其治疗痹症。四妙丸中苍术苦温而能燥湿;黄柏苦寒,入下焦而祛湿热毒邪;牛膝活血化瘀通络,且能补肝肾强筋骨;薏苡仁祛湿热而利筋络。全方具有清热燥湿,解毒消肿,化瘀止痛的功效,恰好针对了痛风急性期的病理特征。但临床治疗急性痛风,多用四妙丸的加味方,这说明四妙丸治疗急性痛风的功效相对较弱。

(2) 加味药种类分析。

对 45 篇四妙丸加味治疗痛风的临床报道统计分析表明^[2],加味药的品种较为分散,共计 102 种,按功效可分为清热药,如土茯苓、忍冬藤、金银花、连翘、野菊花、石膏等;祛湿药,如泽泻、车前子、车前草、萆薢、滑石、金钱草等;活血药,如乳香、没药、地龙、当归、白芍等;祛风湿药,如秦艽、威灵仙、海桐皮、老鹳草、青风藤等;其他药,如补气药、发散风寒。

加味药的种类虽多,但总体集中于清热解毒(泻火)、祛湿(祛风湿、利湿)、活血通经这三类药,与四妙丸的组方结构[祛湿药(苍术、薏苡仁)+清热药(黄柏)+活血通经药(牛膝)]相吻合。在统计所得的 8 味最常用的药中,清热类药占了一半以上(5 味),由此可见,加强四妙丸的清热力量,是治疗急性痛风性关节炎的重要加味方法。

统计分析表明,治疗急性痛风临证组方,加味药分别加强四妙丸或祛湿、或清热、或活血方面的作用。但

急性痛风的病机关键是什么?治疗急性痛风应以哪类加味药配伍更为合理?组方规律的药效物质基础是什么?这些都需要按四妙丸的组方原则,组成几种四妙丸类方进行药效比较、临床验证及药效物质基础研究才能解释。

二、组方依据

根据急性痛风的病理特征、治法及四妙丸的组方结构,将加味药按功效分类,在清热解毒、祛湿、活血通经三大类加味药物中选出使用频率高^[2]、药源丰富、安全无毒的药物,组成的新的加味四妙丸处方。

痛风 I 号方:四妙丸 + 清热解毒药(2 味);

痛风 II 号方:四妙丸 + 清热利湿药(2 味);

痛风 III 号方:四妙丸 + 活血镇痛药(2 味);

痛风 IV 号方:四妙丸 + 清热解毒药(2 味) + 活血镇痛药(2 味) + 清热利湿药(2 味)。

将这 4 首加味四妙丸类方进行药效比较,以确定急性痛风的病机关键及四妙丸类方的最佳配伍。

三、处方筛选研究

1. 药效比较研究

4 组处方药用 95% 乙醇提取 3 次,药渣再用水煎煮 3 次,醇提液及水提液合并浓缩为 1.5g 生药/mL。采用尿酸钠微晶(MSU)诱导大鼠足肿胀的动物模型,以吲哚美辛为阳性药,用足容积测定法,观察 4 组加味四妙丸处方的抗炎作用。结果痛风 I 号方,对尿酸盐引起的大鼠足肿胀的抑制作用最为显著,且有起效快、作用维持时间长的特点^[4]。

2. I 号处方临床验证

对药效突出的痛风 I 号方进行 10 例临床验证。

(1) 一般资料。

10 例患者均符合原发性痛风诊断标准。其中男性 9 例,女性 1 例。年龄 38~83 岁,平均 62.8 岁。病程最短 20 天,最长 17 年。病变部位:游走性单关节(趾、趾、踝、膝、肘等处)9 例,左趾关节 1 例,痛风石阳性者 6 例。

(2) 病例纳入标准。

①原发或继发性痛风性关节炎急性发作期,包括初发或复发病例;②受累关节有明显的红肿热痛症状,或伴发热,口渴,溲黄,舌红,苔黄腻,脉滑数,属湿热内盛者;③血尿酸增高;④痛风石阳性或阴性者;⑤无严重心脏、肝脏、肾脏疾患者;⑥无活动性消化性溃疡及胃肠道出血者。

(3) 疗效评定。

参照《新药(中药)临床研究指导原则》拟定:显效:临床症状消失,关节功能基本恢复正常,血尿酸恢复正常。有效:临床症状明显减轻,关节功能有所改善,血尿酸有所下降。无效:临床症状无改善,血尿酸无变化。

(4) 治疗结果。

治疗2周后评定疗效,结果见表1,治疗后多数患者关节红肿疼痛、灼热感、屈伸不利(活动受限)等症状消失,少数有不同程度缓解,血尿酸值、血常规(白细胞计数)显著下降,恢复正常。其它症状如发热恶寒、口干、心烦、大便干、尿黄、苔黄腻等,治疗后均恢复正常。显效6例,有效4例,有效率100%。

3. 结果分析

药效比较和临床验证均表明,痛风I号方抗实验性痛风的药效突出,能显著降低血尿酸,控制炎症,消除或减轻患者关节红肿、疼痛、灼热、屈伸不利等主症,

表2 有效部位组方药的来源及极差值

	挥发油	生物碱	皂苷	有机酸	黄酮	水液	误差列
苍术	+		+		+	+	
黄柏		+	+			+	
牛膝			+		+	+	
薏苡仁			+			+	
加味药			+		+	+	
抗炎	14.5	7.3	2.5	8.3	5.7	7.3	8.7
镇痛	23.4	12	19.8	4.8	20	13.2	44.2
降1h	951	143	301	566	151	107	135
尿酸3h	492	174	315	112	161	423	176

是治疗急性痛风的最佳处方。说明在痛风性关节炎急性期,热毒炽盛是病机关键,加强四妙丸的清热解毒力量是最佳配伍。

四、痛风I号方有效部位研究

对方中各类成分进行系统的分离纯化,以二甲苯所致小鼠耳肿胀抗炎、醋酸引起小鼠化学性刺激镇痛及小鼠高尿酸模型下的降尿酸活性为指标,进行药效筛选及正交组合研究,从而确定了生物碱、皂苷、黄酮、有机酸、挥发油及水液部分(糖类)为该处方的有效部位群,用正交表的极差分析表明各有效部位对抗炎、镇痛、降尿酸药效的影响程度^[5]。

各有效部位组方药的来源及极差值见表2。来源于君药苍术的挥发油部位在抗炎、镇痛、降尿酸药效上均起主要作用,来源于臣药黄柏的生物碱部位抗炎、降尿酸作用较弱;仅来源于加味药的有机酸部位在抗炎、1h降血尿酸作用方面起较重要的作用。

五、讨论

中医将痛风分为多种证型,如湿热蕴结证、脾虚湿阻证、湿热阻滞证、痰浊阻滞证、肝肾亏虚证等^[6]。痛风的发病率逐年增加,与饮食结构密切相关,湿热内盛,下注关节经络以致发病,临床以湿热蕴结证型为主。多数医家认为痛风在急性发作时实属热痹范

表1 痛风I号方治疗前后的结果

项目	治疗前	治疗后
血尿酸 (umol/L)	495.11 ± 57.25	373.86 ± 43.96**
白细胞计数 (*10 ⁹ /L)	10.42 ± 1.91	7.33 ± 0.64**
关节疼痛#(病例)	3(10)	0(8),1(2)1(2)
关节红肿#(病例)	3(10)	0(8),1(2)1(2)
关节灼热#(病例)	3(10)	0(10)
活动受限#(病例)	3(10)	0(6),1(2)1(4)

注: ** : p < 0.01; #: 症状; 无 = 0, 轻 = 1, 中 = 2, 重 = 3。

畴^[7-8]。

本研究证实,在痛风的急性发作期,热毒炽盛是病机关键,加强四妙丸清热解毒力量是治疗急性痛风的最佳配伍。治疗痛风加味四妙丸类方是按四妙丸的制方规范组方的,类方与基本方有相同的组方结构。来源于君药苍术的挥发油部位为有效部位群中的君位,加味药中的有机酸部位则加强了降血尿酸、抗炎的力量。

通过临床文献分析、处方筛选及有效部位群的研究,初步表明了经药类方的筛选方法、治疗痛风加味四妙丸的组方原则及君药、臣药及加味药所起的作用。进一步研究组方药中的各有效部位多水平药效作用,探求各组方药有效部位的药效作用及相互联系,可弄清该处方的组方原则、配伍机理。

参考文献

- 1 霍丹群,等. 中医方剂配伍研究近况, 浙江中医杂志, 2003, 38(5): 211.
- 2 尹莲, 史欣德. 治疗急性痛风加味四妙丸的临床应用概述, 中国中医药科技, 2004, 11(1): 63~64.
- 3 唐丽. 痛风的中医临床及实验研究近况, 中国中医急症, 2005, 14(1): 75~77.
- 4 时乐, 徐立, 尹莲. 四种不同加味四妙散抗实验性痛风作用的比较, 南京中医药大学学报, 2005, 21(3): 106~107.
- 5 尹莲, 徐立, 时乐, 等. 加味四妙丸有效部位群的筛选研究, 世界科学技术-中药现代化, 2005, 7(4): 28~33.
- 6 骆传佳. 辨证与辨病相结合治疗痛风 32 例, 中国中医药信息杂志, 2000, 7(6): 60.
- 7 许书亮. 痛风的辨证分型与治疗. 中国中医骨伤科, 1993, 1(4): 21.
- 8 万泰保. 刘再朋教授“痛风定痛汤”治疗痛风经验. 南京中医学院学报, 1994, 10(4): 18.

Ideas and Methods of Screening Jiaweisimiaoan for Treatment of Acute Gouty Arthritis and Principles of Diagnosis

Yin Lian, Si Xinde (Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046)

Qian Zuxin (Changzhou Traditional Chinese Medicine hospital, Changzhou)

Taking for demonstration the prescription of Jiaweisimiaoan (JSW) for treatment of acute gouty arthritis, this article discusses how to study screening the prescription and its principles of diagnosis. The first the four different kinds of modified JSW was selected by statistical analysis of the construction of clinic JSW; then the assessment of pharmacodynamics of four prescriptions should be done in order to determine the best prescriptions on the anti-inflammatory effect and treating gout disease; finally the assessment the functions of its effectiveness and trace its components of the best prescription on anti-inflammation, analgesia and reduction of the activity of uric acid. These results showed that the Heat and Detoxification plays the major role in mechanism of acute gouty arthritis, Simiaoan with Heat clearing and detoxifying herbs is best combination for the treating of acute gouty arthritis; the organic acids of Jiawei herbs in the prescription plays the more role in reduction of the activity of uric acid to promote effect of Heat clearing and detoxifying of ministerial drug *Phellodendron chinense*; Volatile oils of monarch drug *Atractylodes chinensis* plays the major role in anti-inflammation, analgesia and the reduction of activity of uric acid.

Keywords: Acute gouty arthritis, Jiaweisimiaoan, screening the prescription, principles of diagnosis

(责任编辑:李成卫, 责任编审:张志华, 责任译审:邹春申)