

# 基于二妙丸类方探讨主从方类方配伍规律的研究思路与方法\*

□尹 莲\*\* 徐 立 时 乐 朱晓勤 李 欣

(南京中医药大学药学院 南京 210046)

段金廛 (江苏省方剂研究重点实验室 南京 210046)

**摘 要:**主从方类方体现中医方剂制方用药主旨及加减变化规律,是认识和理解方剂配伍规律的有效途径之一。本文在阐述主从方类方形成溯源与衍化关系基础上,基于二妙丸类方的组方特点及衍化规律,研究抗痛风效应及物质基础的共性规律与差异性、主方与从方的配伍特征,并探讨主从方类方配伍规律的研究思路与方法。

**关键词:**主从方类方 二妙丸类方 配伍规律

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.05.002

中医方剂经 2000 多年的临床实践积累,已有近 10 万首,面对如此浩瀚的方剂群体,不同知识背景的学者对其源流考证、方证相关及配伍规律等多角度、多层次、不同模式的研究探索。诸如对方剂君药的实验研究以证明中医方剂配伍作用<sup>[1]</sup>,用统计学方法分析方剂配伍中各药味之间的组合用药规律<sup>[2-3]</sup>,以药对为基本单元研究其在方中的组成结构与功效特点等配伍关系<sup>[4]</sup>,从基本方的角度挖掘其和类方体系内在联系和特征<sup>[5-7]</sup>。近年来,从类方角度研究方剂配伍规律逐渐受到重视,如四物汤<sup>[8-11]</sup>、三拗汤<sup>[12-13]</sup>、二妙丸<sup>[14]</sup>等类方,通过古今文献知识挖掘与用药规律关联分析、效应物质基础与量效关系研究、药性理论与方证相关探讨等方面进行了积极探索,形成了以类方为切入点的方剂配伍规律研究进展与特色。

类方大多是以中医四大经典及后世医家的部分名方为基本方,根据辨证原则,依据临床证候的变化衍生而来。类方有按病证、治法、主从方等多种方法分类,其中按主从方分类是一种重要的分类方法。在同一治法的主从方类方中,以制方较早的经典名方为基本方,又称为“主方”,“从方”则在主方方证基础上依据临床证候的变化加减衍化而成,是秉承古方精华、联系中医基础理论与制方原理和临床作用的产物。该分类方法体现出方剂方证对应、方随证变的辨证立法、组方用药的原则,是认识和理解方剂配伍规律的有效途径之一。

## 一、以主从方类方研究方剂配伍规律的基本认识

### 1. 主从方类方的概念形成溯源

唐·孙思邈《千金翼方》以“同证同条,比类相附”之法,按主、从方排列条文的形式,将太阳篇条文按类方形式排列,以《内经》方、仲景方为基本方,附以

收稿日期: 2010-04-12

修回日期: 2010-09-24

\* 江苏省方剂研究重点实验室开放项目(022021014010):二妙丸类方物质基础与生物效应的关联研究,负责人:尹莲;南京中医药大学基础研究与重点培育项目(08XPY04):基于统计分析的抗湿热型痛风二妙丸类方关联规律研究,负责人:尹莲。

\*\* 联系人:尹莲,教授,主要研究方向:中药化学及方剂配伍规律,Tel: 025-85811512;E-mail: Yinlian162@163.com。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 679

若干衍生方,首次从方剂渊源、结构角度类方,为后世按主方及从方分类类方奠定了基础。

清·徐灵胎认为“方不分类,而又无所发明,故阅之终不得其要。”主张“不类经而类方”,“盖方之治病有定,而病之变迁无定,知其一定之法,随其病之千变万化,而应用不爽,此从流溯源之法,病无遁形矣。”徐灵胎将《伤寒论》方分为 12 大类方,“每类先定主方,即以同条诸方附焉,其方之精思妙用又复一一注明,条分而缕悉之,随以论中用此方之症列于方后,而更发明其所以然之故”,在孙思邈主从方分类基础上又有了很大的发展。

后世医家多采用徐灵胎分类法,如王旭高《退思集类方歌注》在继承了徐灵胎分类法并加以改进,将《伤寒论》、《金匱要略》及后人附方按主从方分为 24 种,该分类方法在掌握主方立方主旨及加减变化规律的同时,通过后世加减方的对比,从流溯源印证主方立方之意。任应秋、刘渡舟等对《伤寒论》方的分类研究,按徐灵胎等的主从方分类法而又有所发明。

## 2. 主从方类方衍化关系的基本认识

证变是方变及治变的依据,“有是证才有是方”。研究主从方类方有利于方证关联、辨证论治的组方原则理论的阐释。临床对于典型病证都有主方,当证候发生变化时,则其方亦须随之而变,衍化出以主方为基础的从方。在主从方之间,证与证之间存在着病机上的相互联系,当证情变化时,具有由表及里,或由轻到重,由此经至彼经的传递等变化形式。主方大多是经典名方,它们组方法度森严、配伍严谨,从方随临床证候的变化,在主方的理法证治基础上加减变化而衍生,从主方到从方证的变化与方的变化相互联系相互对应。《伤寒论》中较为集中的体现了主从方在病机立法及用药等方面存在的联系。

同一治法的主从方类方其主要组成药物或主要配伍关系相同、组方结构相似。系统比较主方、从方与复杂证候的对应关系,可揭示主治病证的演变与组方结构、药物组成之间的配伍规律,溯流寻源,推究演变,分析在病机、立法、用药等方面的异同之处,通过方证比较得出药证,阐明主方特点及其与从方间的内在规律性、制方用药主旨及加减变化规律。

## 二、主从方类方配伍规律的研究思路与方法

主从方分类先定主方,注重主方的方证及对类方的配伍作用,再“以同条诸方附焉,其方之精思妙

用又复一一注明”,突出从方的方证与主方的区别,便于理解方剂理法证治的思想,掌握类方的配伍变化规律。建立多指标活性评价体系,在整体药物、有效部位和有效成分 3 个层次上,系统研究主从方类方效应物质、生物效应的共性基础、配伍变化及其相关性,可深刻理解主从方类方辨证论治的科学内涵,揭示类方方剂配伍作用规律。以二妙丸类方为例探讨主从方类方剂配伍规律的研究思路与方法。

### 1. 组方特点与衍化规律的探讨

二妙丸引自朱震亨《医学纲目》,由黄柏、苍术组成,是治疗下焦湿热证的一首基本方。历代医家根据临床症状不同,又探索出 2 种二妙丸的衍生方,即瘀偏重者,加牛膝,方名“三妙丸”,专治下焦湿热之痹证;湿偏重者,再加生薏苡仁,名“四妙丸”,主治湿热下注之痿证。二妙、三妙、四妙丸均是古代名方,后者是在二妙的基础上衍生而成的方剂,是二妙丸的从方。现代研究证实,它们在组方结构、主治病证及生物效应方面均具有一定的关联<sup>[15]</sup>。

临床又常依据病情变化用二妙、三妙、四妙丸加减治疗各种下焦湿热病症。基于主从方类方组成与衍化规律,把握主方的理法基础、同一类方之间的内在规律性及病机、立法、用药等方面的异同之处,可发现临床用药规律,从临床应用中挖掘有效方剂。治疗急性痛风的有效处方正是在此理论思想的指导下,从临床文献报道的众多处方中筛选获得。

急性痛风临床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,湿热下注、热瘀互结为本病的基本病理特征。临床应用以四妙的不同加味方为主,四妙中苍术苦温燥湿,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,该方清热燥湿,解毒消肿,化瘀止痛的组方结构,特征性的针对痛风急性期的病理特征,符合急性痛风的治疗大法。统计分析表明,四妙方的加味药种类虽多但总体集中于清热解毒、祛湿、活血这 3 类药<sup>[16]</sup>,与四妙的组方结构相似,说明临证组方分别加强四妙或祛湿、或清热、或活血方面的功效。因此,按四妙的组方原则及急性痛风的病机、立法、用药特点,将加味药按清热解毒、祛湿利湿、活血通经功效分类,选用各类使用频率高的加味药分别与四妙组成主从方类处方,经药效比较、临床验证,筛选出治疗急性痛风疗效突出、药味精简的四妙加清热药的四妙加味方<sup>[17]</sup>,四妙配伍清热药

又与痛风急性期热毒炽盛的病机关键相符。

二妙丸、三妙丸、四妙丸、四妙加味方为一组主从方类方,在基本方二妙丸清热燥湿的组方结构基础上,其从方清热、利湿、活血的组方结构均针对急性痛风湿热下注、热瘀互结的病理特征,临床均有二妙、三妙、四妙治疗痛风的报道<sup>[16,18~20]</sup>。

## 2. 共性规律与差异性探讨

在同一治法的主从方类方中,从方是在主方基础上随病情变化衍生而成,具有相似的组方结构,存在基本的共性规律及差异。因此,采用急性痛风主要病理指标的效应评价体系,系统比较二妙丸类方中蕴含的抗痛风功能效应及其效应物质的共性规律与特征。

### (1) 共性效应与差异。

采用二甲苯致小鼠耳肿胀模型、小鼠高尿酸模型、醋酸致小鼠扭体模型、尿酸盐致 HUVEC 损伤的急性痛风模型及小鼠对单核巨噬细胞的吞噬功能进行评价,研究结果表明,二妙丸类方主方及有效部位群均有显著的抗炎、镇痛、降尿酸及非特异性免疫增强作用,也存在着明显的差异。镇痛、降尿酸、保护 HUVEC 活力及抑制 ICAM-1 表达的活性则是随着从方加味药的增加而增强<sup>[21~22]</sup>。可见,二妙丸类方具有共同的抗湿热型痛风效应,但作用特征不同。

### (2) 共性效应物质与差异。

方剂功效有其复杂的效应物质基础,通过多成分、多靶点整体调节发挥治疗作用。

① 效应部位(群)的筛选与发现 以活性为导向、正交优选的方法<sup>[23]</sup>,系统评价筛选四妙加味方各部位抗炎、镇痛、降尿酸活性及其强度,以优选确定其有效部位(群)<sup>[24]</sup>。通过研究以揭示方中各类组分对治疗功效的贡献及其关联规律,客观反映方剂整体效应物质基础的特征。

② 效应物质基础的分析与评价 为表征二妙丸类方整体物质基础的特征,应用 HPLC/MS、GC/MS 等联用技术和方法分析二妙丸类方有效部位群中各类成分的化学指纹信息,并进行组方药的归属、色谱峰成分类型及成分结构的分析,以色谱峰的峰数及相对峰面积比值表征二妙丸类方整体物质基础的特征。分析结果表明,二妙方可检识色谱峰 170 个,三妙方检识 185 个,四妙方增至 195 个,四妙加味方可检识的色谱峰有

234 个;主方二妙的整体物质对从方的贡献最大,各从方在二妙的基础上有一定的变化<sup>[25~27]</sup>。

为研究二妙丸类方整体物质与各药效指标的相关性,采用多元回归分析、典型相关分析等方法分析了二妙丸类方中多种配伍组合样本的色谱峰峰面积数据与各药效指标数据间的相关性<sup>\*</sup>。结果表明,二妙丸类方中几乎所有色谱峰与各药效指标显著相关,其效应物质基础具有整体性;各药效指标均有较多的色谱峰显著相关,且同一色谱峰又与多个药效指标显著相关,具有多成分多靶点综合作用的特征。

## 3. 主方与从方的配伍特征

按主从方分类的主旨,突出主方的功效及从方功效变化的特征,应着重研究主方及从方加味药的配伍作用,阐释主从方方证相关的内在联系、制方用药主旨及加减变化规律。

### (1) 主方与从方加味药的配伍作用。

将主方二妙及其加味药各类有效成分正交组合,免疫、抗炎、降尿酸活性评价,正交表直观分析各类成分对药效指标的影响作用。结果显示<sup>\*\*</sup>:①二妙丸类方均具有免疫双向调节作用,其中二妙多糖类成分对从方非特异性免疫增强起重要作用,对抑制 T 淋巴细胞增殖、促进 B 淋巴细胞增殖起关键作用;而四妙中牛膝、薏苡仁多糖对四妙加味方非特异性免疫增强起关键作用。可见,三妙、四妙及四妙加味方的免疫功效在主方二妙基础上,由于从方加味药的配伍作用,又存在明显的差异。②二妙丸类方均具有降尿酸作用,其中二妙中苍术挥发油、糖苷类成分对类方降尿酸作用起重要作用;四妙中薏苡仁糖苷类成分对四妙加味方降尿酸起关键作用;四妙加味方的加味药黄酮、有机酸及皂苷类成分起重要作用。该结果与二妙丸类方降尿酸药效依次增强、四妙配伍清热药合理性的结果一致。结果提示,祛湿药各类成分对降尿酸起重要作用。③二妙丸类方均具有抗炎作用,其中主方二妙中的黄柏生物碱类成分对从方抗炎起重要作用,四妙加味方中的加味药黄酮、有机酸及皂苷类等成分起关键作用;清热药各类成分对抗急性痛风炎症起重要作用。

急性痛风是由于血尿酸增高,导致尿酸盐结晶沉积在关节及皮下组织而致的炎症,治疗以清热解毒、控制急性炎症为主。进一步采用体外急性痛风模

\* 李欣. 二妙丸类方抗湿热型痛风效应物质基础的关联研究. 南京中医药大学硕士论文, 2009.

\*\* 朱晓勤. 抗湿热型痛风二妙丸类方生物效应的关联性研究. 南京中医药大学硕士论文, 2008.



型研究显示,黄柏小檗碱、巴马汀、药根碱类生物碱成分,四妙加味方清热药中绿原酸、阿魏酸、咖啡酸等有机酸类成分及落新妇苷、柚皮素等黄酮类成分有显著保护尿酸盐致 HUVEC 损伤、抑制 ICAM-1 表达的活性\*。该研究结果与清热药有较多的抗炎有效色谱峰的结果一致。

二妙攻补兼施,清热利湿,临床常用于以变态反应为诱因的炎症急性期,如急性皮炎、下肢丹毒、脚气感染等疾病,治疗以免疫抑制、抗炎为主。三妙、四妙方分别用于湿热痹证、湿热痿证,偏于补,临床常用于疾病慢性期,湿热不重,尤其是老年人、下肢关节痹痛、痿软无力等疾患,如风湿、类风湿关节炎等,治疗以增强免疫作用为主,辅以清热抗炎。研究证实,二妙丸类方抗炎免疫功效与临床证治密切相关。

二妙及其加味药配伍作用的实验研究显示:①主方二妙对各从方、四妙对四妙加味方的抗痛风作用起重要的作用,而各从方由于加味药的功效不同,在主方功效的基础上又有较大的区别,反映出主从方之间方的变化与证的变化相互联系相互对应的特征;②组方结构与急性痛风的病理指标密切相关,即祛湿药对降尿酸、清热药对抗急性痛风炎症起重要作用,主方二妙清热燥湿的组方结构对其从方起重要作用。主从方类方是以组方结构角度类方,有利于进一步理解方剂理法证治的思想。

#### (2)主方效应物质在从方中的配伍特征。

以有效色谱峰的数目及相对峰面积比值表征二妙丸类方整体物质基础的配伍特征。

①整体效应物质 比较二妙丸类方色谱图,用二妙方各类成分有效色谱峰相对峰面积比值占三妙、四妙、四妙加味方中的百分比,表征主方效应物质基础配伍从方后相对含量的变化。结果显示:二妙方对三妙、四妙、四妙加味方物质基础的贡献最大,四妙加味方与二妙间的色谱峰数及峰面积有较大的差异;主方中各类成分配伍从方后相对含量呈现一定的变化趋势,其中,苍术挥发油成分配伍从方后相对含量依次减少,而糖苷类成分及糖类成分在三妙、四妙方中相对含量呈增加趋势,在四妙加味方中减少;黄柏生物碱、糖苷类成分的相对含量在三妙、四妙方中减少,而在四妙加味方中又显著增加<sup>[14]</sup>。

#### ②生物碱成分 用色谱峰相对峰面积比值比较

黄柏 13 个生物碱成分在二妙丸类方中相对含量的变化显示:黄柏生物碱成分配伍主方及其从方后,其相对含量呈现有规律的变化,一些含量较低的成分,如茵芋碱、5-羟基小檗碱和四氢巴马汀等配伍从方后消失,另一些含量较高的活性成分如小檗碱、巴马汀、药根碱等明显增加;黄柏 13 个生物碱成分相对含量在二妙方中明显增加(122.9%),在三妙、四妙方中依次减少(80.7%、60.2%),而在四妙加味方中又有所增加(94.2%)<sup>[28]</sup>。

黄柏清热解毒效应物质基础在二妙、四妙加味方中含量增加,在三妙、四妙方中减少,与二妙丸类方的功效相关。二妙、四妙加味方临床用于炎症急性期,三妙、四妙用于炎症慢性期,临床应用三妙、四妙方中黄柏的用量少于二妙方,以减弱清热抗炎的功效。苍术燥湿物质基础在三妙、四妙方中有所增加,与加强活血利湿的功效相关。该结果提示:方剂效应物质基础不是各组方药材中各类成分简单加和构成,配伍后各类成分在个数及含量上均发生改变,主方配伍从方后,其有效成分的个数及含量发生变化,并与从方的功效相关。

#### 4. 主方与从方间的相关性

将二妙丸类方间整体有效色谱峰峰面积及各指标药效数据分别聚类分析,结果显示<sup>[28]</sup>:①二妙丸类方间整体效应物质基础及抗痛风效应存在明显的关联性,且两者的聚类特征相近;②二妙、三妙、四妙方间效应物质基础及效应的相关性接近,二妙与四妙加味方间有较大的差异。

方剂不是简单的药物组合,它包含着中医学独特的思辨医理和组方规律,寻找药物之间效应物质基础及作用靶点的内在联系,才能揭示方剂配伍规律的科学内涵。基于主从方类方配伍特征的研究思路,由二妙丸类方抗急性痛风主要效应及物质基础研究结果提示,方剂的效应物质基础具有整体性、多成分、多靶点综合作用的特征,而整体功效及效应物质基础不等于方内各药物的简单相加,组方结构与功效特征密切相关。主方的效应物质基础及功效对其从方均起重要作用,形成从方后其个数及含量均发生改变,对从方的功效产生一定的影响,并反映出主从方之间方的变化与证的变化相互联系相互对应及制方用药加减变化规律。

病证是疾病处于某一阶段的病因、病性、病位、病势

\* 朱晓勤. 抗湿热型痛风二妙丸类方生物效应的关联性研究. 南京中医药大学硕士论文, 2008.

等病理要素的综合性表征,选择病理基础清楚、证型规范而具体的“病”为对象,研究主从方类方整体物质基础与系统生物学的对应关联,有助于深刻理解方剂理法证治的思想,揭示方剂的配伍变化规律的科学内涵。

### 参考文献

- 1 宋小莉.复方君药实验研究方法探讨,江苏中医药,2008,40(12):85~86.
- 2 姚美村,艾路,袁月梅,等.消渴病复方配伍规律的关联规则分析.北京中医药大学学报,2002,25(6):48~50.
- 3 陈波,蒋永光,胡波,等.东坦脾胃方配伍规律之关联分析评述.中医药学刊,2004,22(4):611~612.
- 4 孙洋,陈婷,徐强.从药对的角度考察复方配伍规律.世界科学技术-中医药现代化,2004,6(1):17~19.
- 5 李认书,蒋永光,金桂花.方剂中基本方的研究意义.四川中医,200,19(8):77~79.
- 6 李敬华,尹爱宁,崔蒙,等.中医方剂“基本方”理论及“方剂树形分析工具”的开发设计.中国中医药信息杂志,2008,15(10):89~91.
- 7 范欣生,段金廛,孙世发,等.类方研究在方剂现代研究中的意义探析.世界科学技术-中医药现代化,2007,9(6):17~21.
- 8 尚尔鑫,范欣生,段金廛,等.方剂性味归经配伍规律的图形化知识挖掘研究.世界科学技术-中医药现代化,2008,10(1):39~44.
- 9 叶亮,范欣生,卞雅莉,等.古今治疗痛经的四物汤类方关联规则研究.南京中医药大学学报,2008,24(3):94~96.
- 10 张畅斌,陆茵,段金廛,等.四物汤及其加减方对痛经模型小鼠干预作用的研究.药学与临床研究,2007,15(6):459~461.
- 11 华永庆,段金廛,宿树兰,等.用于不同证型痛经的四物汤类方生物效应评价(I).中国药科大学学报,2008,39(1):72~76.
- 12 冯里,徐立,范欣生,等.三拗汤及类方挥发油对卵蛋白致敏哮喘豚鼠模型的效应评价.中国实验方剂学杂志,2009,15(5):35~38.
- 13 张颖,童黄锦,俞晶华,等.三拗汤类方对哮喘小鼠气道炎症反应的影响.中西医结合学报,2009,7(4):354~359.
- 14 尹莲,李欣,徐立,等.应用指纹图谱研究类方方剂配伍物质基础—二妙丸物质基础在配伍类方中的变化研究.世界科学技术-中医药现代化,2009,11(1):179~183.
- 15 尹莲.二妙丸系列类方作用规律的相关性探讨.中国实验方剂学杂志,2007,13(8):70~73.
- 16 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.
- 17 尹莲,史欣德,钱祖稀.加味四妙丸治疗痛风的处方筛选研究.世界科学技术-中药现代化,2006,8(6):27~30.
- 18 余建纯.二妙散内服为主治疗痛风性关节炎32例临床观察.中医正骨,2005,17(10):51.
- 19 黄嘉文.二妙散临床应用举隅.湖南中医杂志,1998,14(4):49~50.
- 20 唐显钦,傅国联.加味三妙散治疗急性痛风性关节炎--附临床33例报告.中国中医急症,1993,2(4):160~161.
- 21 谭秋微,徐立,尹莲,等.二妙丸类方原方及经去多糖工艺处理后药效作用比较.中国实用医药,2008,3(4):10~12.
- 22 朱晓勤,尹莲,徐立,等.二妙丸系列类方有效部位群药效学比较研究.中医药导报,2008,14(2):12~15.
- 23 尹莲,徐立,时乐.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.
- 24 时乐,徐立,尹莲.加味四妙丸有效部位群抗实验性痛风的作用研究.实验动物与比较医学,2007,27(4):236~239.
- 25 李欣,尹莲,朱晓勤,等.二妙丸类方抗湿热证痛风有效部位群指纹图谱比较研究.中国中药杂志,2008,33(16):1971~1975.
- 26 李欣,尹莲,段金廛,等.二妙丸类方抗湿热证痛风有效部位群乙酰化GC指纹图谱比较研究.世界科学技术-中医药现代化,2009,11(1):44~47.
- 27 钱俊,尹莲.加味四妙丸有效部位群HPLC指纹图谱归属分析及谱效关系研究.世界科学技术-中药现代化,2007,9(1):40~45.
- 28 尹莲,邓海山,朱晓勤,等.黄柏生物碱成分在二妙丸类方中保护尿酸盐致人血管内皮细胞损伤作用及其配伍变化的研究.高等学校化学学报,2009,30(8):1522~1527.

### Study of the Compatibility Rule of Main Formulae and Their Serial Categorized Formulae Based on Enmiao Man Categorized Formula

Yin Lian<sup>1</sup>, Xu Li<sup>1</sup>, Shi Le<sup>1</sup>, Zhu Xiaoqin<sup>1</sup>, Li Xin<sup>1</sup>, Duan Jin'ao<sup>2</sup>

(1. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China;

2. Key Laboratory for Modern Research of Traditional Chinese Medical Formula of Jiangsu, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

**Abstract:** Main formulae and their serial formulae (MSF) in traditional Chinese medicine reflect the compatibility rule of drug combination. This paper introduces the MSF evolution and derivation relations, the features of drug combination and derivation rules by taking Enmiao Man categorized formula as an example, the similarities and differences of anti-gout effects and the corresponding material basis, as well as the compatibility features between the main formulas and their serial formulas of Enmiao Man categorized formula.

**Keywords:** Main and its serial formulas (MSF), Enmiao Man categorized formula, Compatibility rule

(责任编辑:李沙沙,责任译审:张立巍)