

葶苈大枣泻肺汤的历史沿革与现代研究进展

孙红霞¹, 张康华², 代 龙³, 孙 颖^{2*}

¹北大医疗鲁中医院药剂科, 山东 淄博

²烟台市中医医院药剂科, 山东 烟台

³滨州医学院药学院, 山东 烟台

收稿日期: 2024年5月28日; 录用日期: 2024年6月23日; 发布日期: 2024年6月29日

摘 要

葶苈大枣泻肺汤源于东汉张仲景《金匱要略》，由葶苈子和大枣组成，具有泻肺行水、下气平喘的功效。用于肺痈初期，风热邪毒壅滞于肺，邪实气闭之证。被历代医家推崇并沿用至今，通过加减药味扩大了该方的应用范围，现代临床多用于治疗肺癌、肺炎、哮喘、心力衰竭、胸腔积液等肺系、心脏类疾病。笔者从葶苈大枣泻肺汤的源流考证与方义衍变、制法及剂量考证、物质基础研究、现代药理学研究、现代临床应用等方面进行系统阐述，为该方进一步的研究开发提供理论依据，并为其制剂的临床定位提供文献参考。

关键词

葶苈大枣泻肺汤, 历史沿革, 化学成分, 药理研究, 临床应用, 经典名方

Historical Evolution and Modern Research Progress of Tinglidazao Xifei Decoction

Hongxia Sun¹, Kanghua Zhang², Long Dai³, Ying Sun^{2*}

¹Department of Pharmacy, PKU Care Luzhong Hospital, Zibo Shandong

²Department of Pharmacy, Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai Shandong

³School of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Received: May 28th, 2024; accepted: Jun. 23rd, 2024; published: Jun. 29th, 2024

Abstract

Tinglidazao Xifei Decoction originated from Zhang Zhongjing's *Summary of Synopsis of the Golden Chamber* in the Eastern Han Dynasty. It is composed of *Descurainia sophia* seed and *Jujubae fructus*.

*通讯作者。

文章引用: 孙红霞, 张康华, 代龙, 孙颖. 葶苈大枣泻肺汤的历史沿革与现代研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1327-1336. DOI: 10.12677/acm.2024.1461917

tus. It has the effect of purging the lung and relieving asthma. It is used in the early stage of pulmonary abscess, where wind heat and evil toxins are obstructed in the lungs, resulting in the syndrome of excess evil and qi blockage. It has been respected and used by doctors of all dynasties, and its application scope has been expanded by adding or reducing the flavor of medicine. It is mostly used in modern clinical treatment of lung and heart diseases such as lung cancer, pneumonia, asthma, heart failure, pleural effusion and so on. In this paper, the origin research, formulation and dosage research, chemical composition, modern pharmacology research, modern clinical application and other aspects of Tinglidazao Xifei Decoction were systematically described, which provided theoretical basis for further research and development of this decoction and literature reference for clinical positioning of its preparation.

Keywords

Tinglidazao Xifei Decoction, Historical Evolution, Chemical Composition, Pharmacological Research, Clinical Application, Classic Famous Formula

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

2023年8月23日国家中医药管理局、国家药品监督管理局发布了《古代经典名方目录(第二批)——汉族医药》，葶苈大枣泻肺汤为第27首方剂。葶苈大枣泻肺汤作为泻肺峻剂的经典方剂，药简力专，主要功效为泻肺行水、下气平喘。方中葶苈子苦寒滑利，开泄肺气之闭而逐痰浊，恐其峻猛而伤正气，故佐以甘温之大枣，安中而缓和药性，顾护胃气，使其祛邪而不伤正。主治痰涎壅盛，咳喘胸满不得卧；或心悸，面目浮肿，苔腻，脉弦滑[1]。现代临床多用于肺癌、肺炎、哮喘、心力衰竭、胸腔积液等疾病的治疗，均有显著效果。据相关文献报道，葶苈大枣泻肺汤用于小儿病毒性肺炎有效率为97.83%，肺癌恶性胸水有效率为92.3%，心力衰竭有效率92.5% [2]-[4]。现代药理研究表明，葶苈大枣泻肺汤具有调节免疫、抗炎、调节水液代谢、改善心血管、促凋亡等综合作用[5]，体现了中医药多因、多效、多靶点的特点，具有较高的临床应用价值。但目前尚无文献对葶苈大枣泻肺汤进行全面系统性的梳理。通过查阅医药古籍并结合现代相关文献，笔者将从历史沿革、现代药理学研究、临床应用等方面对葶苈大枣泻肺汤进行整理和分析，为其进一步开发利用提供资料支撑。

2. 历史沿革

2.1. 源流考证

葶苈大枣泻肺汤最早见于东汉张仲景《金匱要略》卷上的“肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治七”[6]，由葶苈子、大枣两味药组成，其制法为“葶苈(熬令黄色，捣丸，如弹子大)，大枣十二枚”，“先以水三升，煮枣取二升，去枣，纳葶苈，煮取一升，顿服”。葶苈大枣泻肺汤别名葶苈汤(《圣济总录》[7]卷二十四)、葶枣散(《医学入门》[8]卷七)、泻肺汤(《千金方衍义》[9]卷十七)、葶苈大枣汤(《医宗金鉴》[10]卷六十七)，因疗效确切受到众多医家的认可和推崇。经过查阅古籍和文献分析发现，自东汉以来，历代沿用葶苈大枣泻肺汤时，其处方组成和制法几乎未发生变化。宋代《圣济总录》记载“葶苈(五两熬，捣末，取五钱匕)，上一味，先以水三盏，入大枣二十枚，煮取二盏，去枣入葶苈五钱匕”[7]，明代《外科理例》

记载“葶苈(炒黄研末每服三钱),水二钟,枣一枚,煎一钟,去枣入药,煎七分”[11],清代《千金方衍义》记载“葶苈(三两为末),大枣(二十枚),上二味口父咀,以水二升先煮枣,取二升,去枣纳葶苈二方寸匕,煮取七合”[9]。由此可见,葶苈子的处理方式多为先“熬”再捣使其成末,并且煎煮时先入大枣以增加大枣的煎煮时长,传统制法的特殊之处可能为保证疗效奠定了基础。

2.2. 方义衍变

《金匱要略》中记载葶苈大枣泻肺汤的适用证为“肺癰,喘不得卧”,“肺癰胸满胀,一身目浮肿,鼻塞清涕出,不闻香臭酸辛,咳逆上气,喘鸣迫塞”,“支饮不得息”[6]。《外科理例》中记载其“治肺癰。胸膈胀满。上气咳嗽。或身面浮肿。鼻塞声重”[11]。《删补名医方论》中记载,“治肺癰喘不得卧及水饮攻肺喘急者……治水停胸中,肺满喘急不得卧,皮肤浮肿,中满不急者,故独用葶苈之苦,先泻肺中之水气,佐大枣恐苦甚伤胃也”[12]。《医宗金鉴》中记载,“赵良曰:此治肺癰吃紧之方也。肺中生癰,不泻何待?恐日久癰脓已成,泻之无益。日久肺气已索,泻之转伤,乘其血结而脓未成,当急以泻之之法夺之,况喘不得卧,不亦甚乎[10]。”《千金方衍义》中记载,“肺癰已成,吐如米粥,浊垢壅遏清气之道,所以喘不得卧,鼻塞不闻香臭。故用葶苈破水泻肺,大枣护脾通津,乃泻肺而不伤脾之法,保全母气以为向后复长肺叶之根本。然肺胃素虚者,葶苈亦难轻试,不可不慎[9]”。

可见,随着年代的变迁,葶苈大枣泻肺汤的主治病证并未发生明显的改变,仍是以治疗肺癰为主。《金匱要略》首次列有肺癰病名,并作专篇进行讨论。《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治七》曰:“咳而胸满,振寒脉数,咽干不渴,时出浊唾腥臭,久久吐脓如米粥者,为肺癰[6]”。临床表现为发热、咳嗽、胸痛、咯吐腥臭浊痰,甚则咯吐脓血痰等症状。中医理论认为,肺癰产生的原因为“风热伤于荣血,血分有血而无津液,血为之凝蓄,故其为证,咳而不唾涎沫,吐脓血如米粥也”[12],因此治疗原则以清热散结、解毒排脓为主。

2.3. 炮制与制法考证

关键信息考证是经方开发利用的关键性、源头性问题,“传承精华、守正创新”是考证研究中需贯彻的首要原则,因此在遵古的基础上进行炮制与制法考证具有必要性。

2.3.1. “熬”的考证

《说文解字》中对于“熬”的解读为“干煎也”[13]。张仲景时期的“熬”是单用火制,相当于现今的炒法。由于葶苈子细小,不耐高温,自唐代开始就有了“纸上熬”、“隔纸炒”的炮制方法,并且逐渐成为葶苈子的主要炮制方法而长期沿用[14]。

近代《中药炮制学》记载,葶苈子生品力速而猛,降泄肺气作用较强,长于利水消肿,宜于实证,多用于胸水积滞和全身水肿;炒后药性缓和,免伤肺气,可用于实中挟虚的患者,多用于咳嗽喘逆、腹水胀满等证[15]。现代研究认为,葶苈子炒后外壳破裂,酶受破坏,易于煎出药效,有利于苷类成分的保存[16]。2020版《中国药典》收录的葶苈子项下饮片炮制规格即为炒葶苈子[17]。

2.3.2. “捣”的考证

葶苈子作为种子类药物,从汉代起就有捣后入药的记载。葶苈子细小,且有遇水发黏的性质,在如今的汤剂制备过程中均不捣碎,并有包煎要求,避免其黏液质溶出过多使汤剂黏稠或影响其它药物成分的溶出。吕文海等[18]通过初步实验考察证明葶苈子如果不研碎,其水、醇、脂溶性部位浸出均较少,研碎后可提高1~2倍的浸出量。可见前人采用捣碎后入药具有一定必要性,近代因其种粒细小而包煎会明显减少其浸出量,但对有效成分的溶出是否有影响目前尚未见报道。

2.4. 剂量考证

用药计量单位的折算,是经方用量的继承基础。经方剂量的古今折算差异,一定程度上影响了经方的应用及对当今处方的指导作用,因此进行剂量考证具有重要意义。

2.4.1. “升”的考证

吴承洛所著《中国度量史》中认为,1升合今198.1毫升[19]。柯雪帆指出,秦至东汉以来容量单位的变化不大,现藏上海博物馆的商鞅铜方升,容量为200毫升,被认为是战国(秦)的标准量器[20]。黄英杰根据文献报道资料,统计了东汉时期23种不同量器,得出了东汉1升大约是 201 ± 15.49 毫升[21]。由此可见,《金匱要略》中方药剂量折算问题当中,容量计量单位已基本形成定论,即1升约合今200毫升。

2.4.2. “枚”的考证

经方当中的果实种子类药材常以“枚”作为计量单位,可以避免因含水量不同造成的重量差异问题,起到稳定用量的作用。王竹兰[22]汇总了柯雪帆、陶汉华、畅达等人的实测结果,大枣12枚分别重30 g、36 g、42 g。林轶群[23]将药物重量统一折算为每单位的重量,相同条件下实测多次者,取其平均值,记1样本量,不同条件下实测者各计1样本量,统计药物实测重量的平均值、变异系数、样本量及最大值、最小值,结果显示大枣1枚平均值为3.05 g。结合众多学者对大枣的考证,古代一枚大枣的重量大多在3 g左右。

3. 物质基础研究

3.1. 葶苈子

葶苈子为十字花科植物播娘蒿 *Descurainia sophia* (L.) Webb. ex Prantl.或独行菜 *Lepidium apetalum* Willd.的干燥成熟种子,前者习称“南葶苈子”、“甜葶苈子”,后者习称“北葶苈子”、“苦葶苈子”,具有泻肺平喘、行水消肿的功效[17]。现代研究显示,南葶苈子的化学成分丰富,包括异硫氰酸、硫苷类、强心苷类、黄酮类、苯丙素类、生物碱类、酚酸类、脂肪油类等化合物,其中异硫氰酸和硫苷类是南葶苈子的独有成分[24]。北葶苈子的相关研究较少,有黄酮类、强心苷类、脂肪油类等化学成分[25]。2020版《中国药典》仅收录槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖-7-O- β -D-龙胆双糖苷作为葶苈子药材质量的指标性成分。马梅芳等[26]建立 HPLC 法测定南葶苈子中芥子碱硫氰酸盐、槲皮素、山奈素、异鼠李素等成分以提高药材质量标准。姜艳等[27]采用 HPLC-UV 可同时测定南葶苈子中6种成分(槲皮素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖-7-O- β -D-龙胆双糖苷、槲皮素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、异鼠李素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、槲皮素、山奈酚、异鼠李素),为葶苈子的质量评价提供了技术支撑。

3.2. 大枣

大枣为鼠李科植物枣 *Ziziphus jujuba* Mill.的干燥成熟果实,具有补中益气、养血安神的功效[17]。大枣中化学成分较为复杂,含有糖类、有机酸类、皂苷类、三萜类、黄酮类、生物碱类、维生素类、氨基酸、蛋白质类、矿物元素等多种化学成分[28],其中,大枣多糖、总黄酮类、齐墩果酸等含量丰富,是大枣的特征性成分。大枣多糖是一类重要的活性成分,药理学研究证明,大枣多糖具有抗肿瘤、抗炎、提高免疫力、抗氧化等作用,具有较高的应用价值[29] [30]。2020版《中国药典》中大枣项下未收录含量测定标准。张萍等[31]建立了加速溶剂萃取-超高效液相色谱-串联质谱法(ASE-UPLC-MS/MS)同时测定大枣中桦木酸、齐墩果酸和熊果酸的含量;高瑞斌等[32]研究建立了高效毛细管电泳(CE),可同时测定大枣中环磷酸腺苷、芹菜素及槲皮素的含量;韩璐等[33]研究证明,采用回流提取并结合大孔树脂吸附分离

的方法,富集并浓缩得到总黄酮和总多糖,再使用分光光度法测定其含量,该方法简便易行,快速准确;曾杉等[34]建立了大枣的指纹图谱,研究确定了 14 个共有特征峰,并指认了鸟苷、环磷腺苷、5-羟甲基糠醛和芦丁 4 个已知化合物,为大枣的质量控制提供了方法学参考。

4. 药理研究

4.1. 减少恶性胸腔积液

恶性胸腔积液是肺癌常见的并发症,主要症状为胸闷、气短、呼吸困难等,其病症呈进行性加重,严重者则因呼吸衰竭而死亡[35]。AQP1 是肺部主要分布的与水通透性有关的细胞膜转运蛋白,参与了胸膜腔的水液转运[36],与肿瘤的发生、发展也有一定的关系[37]。张靖轩[38]、支焱[39]等的相关研究均证明,使用葶苈大枣泻肺汤后,肺癌小鼠胸膜间皮细胞 AQP1 及 mRNA 表达显著降低,证明葶苈大枣泻肺汤可在一定程度上减轻恶性胸水。

4.2. 调节水液代谢

充血性心力衰竭水潴留主要与水液代谢障碍相关,同时合并电解质异常。 Na^+ 通常被认为是维持体液稳态以及与心力衰竭相关的关键离子, Na^+ 浓度是影响心衰发病率和死亡率的重要指标,同时,流行病学研究发现,低氯亦是导致心力衰竭存活率降低的主要原因[40]。葶苈大枣泻肺汤可提高心梗后心衰大鼠尿液中 Na^+ 、 Cl^- 含量,降低尿液 ANP、血清 ADH 含量,降低肾脏组织 AQP1、AQP2 蛋白阳性着色程度 ($P < 0.01$, $P < 0.05$),改善水潴留,且高剂量组效果优于等效剂量组[41]。常鑫迪[42]研究发现,葶苈大枣泻肺汤通过 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴调节 Ang II 诱导下的 HK-2 细胞 AQPs 及 Na^+ 重吸收相关蛋白的表达而发挥调节水液代谢的作用,可能是其防治心力衰竭水液代谢障碍的重要机制。

4.3. 调节免疫炎症

研究发现,机体免疫的紊乱和炎症因子的释放是呼吸系统疾病的重要影响因素[43]。张贝贝等[44]通过腹腔注射卵清蛋白致敏液和雾化激发构建哮喘大鼠模型,探究葶苈大枣泻肺汤对哮喘的干预机制。实验结果显示,葶苈大枣泻肺汤可改善肺部组织病理变化,减少杯状细胞和胶原纤维产生,并有效增加哮喘大鼠 NK、Thc、DC 和 Treg 细胞水平并降低巨噬细胞、中性粒细胞和 Th17 细胞水平;此外,哮喘大鼠体内乳酸杆菌、瘤胃球菌、克里斯滕森菌、双歧杆菌和真杆菌属水平增加,厚壁菌、Mucispirillum、Romboutsia 和脱硫弧菌属水平降低,提示葶苈大枣泻肺汤的作用机制可能与调节体内免疫炎症反应和肠道菌群相关。王健等[45]研究发现,葶苈大枣泻肺汤可显著降低肺挫伤患者血清炎症因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平,抑制炎症反应,缓解肺损伤,加速肺损伤的恢复,明显改善患者预后。

4.4. 促凋亡

细胞凋亡在肿瘤的发生及治疗中发挥重要作用,通过促进细胞凋亡可明显增加肺癌耐药细胞株的化疗敏感性[46]。焦建玮等[47]发现葶苈大枣泻肺汤可提高 NLRP3 蛋白表达,抑制 Survivin 蛋白表达,促进 A549 细胞凋亡;同时,可激活 NF- κ B 通路和 ROS 系统,上调细胞焦亡因子 Caspase-1, GSDMD 的表达,介导 A549 细胞焦亡,揭示了葶苈大枣泻肺汤治疗非小细胞肺癌的可能的作用机制。葶苈大枣泻肺汤主要包含槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚等成分。研究表明,槲皮素可呈浓度依赖性诱导获得性耐药 NSCLC 细胞 PC9/GR 凋亡,从而发挥抗肿瘤作用[48]; β -谷甾醇可通过 ROS 介导的线粒体失调和 p53 激活,诱导 A549 细胞凋亡[49];山柰酚可抑制 A549 细胞的增殖和迁移[50],提示以上成分可能是葶苈大枣泻肺汤发挥促凋亡作用的活性成分。

4.5. 保护心肌

郝轩轩等[51]研究发现,与模型组比较,葶苈大枣泻肺汤给药组的胶原沉积程度减轻,TGF- β 1、Gal-3、CTGF 含量显著降低($P < 0.01$),表明葶苈大枣泻肺汤可减轻心肌纤维化,在心肌梗死后早期抑制心肌纤维化的过程。袁中杰等[52]研究发现,葶苈大枣泻肺汤可在一定程度上改善心肌排列及胶原分布,使 Hyp 含量和 MMP-2、MMP-9 水平降低, COL I、COL III 阳性表达显著减少($P < 0.05$),通过提高 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴蛋白的表达改善心肌梗死后心力衰竭模型大鼠的心室重构。近年来研究发现,ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴被认为能够抵消 ACE-Ang II-AT1 受体轴对心脏、肾脏的有害影响,成为 RAS 系统的内源性反调节通路,具有扩张血管、抗心室重构以及利尿排钠的生物学功能[53]。

5. 现代临床应用

经中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网、PUBMED 等平台检索近 30 年(截至 2023 年 6 月)葶苈大枣泻肺汤相关文献,共检索到相关文献 368 篇,其中有效文献 230 篇,多集中于临床报道,占比 92.2%,网络药理学分析占比 4.3%,药理学研究占比 3.5%。葶苈大枣泻肺汤临床常单独使用或与其他中药方剂联合,其中联用频次较高的方剂为真武汤、苓桂术甘汤、三子养亲汤、五虎汤、五苓散、小青龙汤等,多用于肺系、心脏类疾病的辅助治疗,尤其在心力衰竭、肺癌、胸腔积液、肺炎、肺心病、胸膜炎、慢阻肺等方面应用广泛,并取得显著疗效。

5.1. 心力衰竭

“心衰”一词首次出现于唐代《备急千金要方》,历代医家根据发病的主症或病机将其归于“心水”、“喘证”、“水肿”等范畴,近年来对其认识基本趋于一致,认为具有心肾气虚为本、瘀阻水停为标的病理特点[54]。龚昌杰[55]对 70 例心力衰竭患者进行了临床研究,结果显示葶苈大枣泻肺汤可明显降低患者尿 UACR 和血浆中的 IL-6、CRP 水平,提示葶苈大枣泻肺汤可能通过这种途径来改善心衰患者的预后。李敏等[56]选取 86 例心力衰竭患者随机分为对照组和观察组,观察组在对照组(利尿剂 + β 受体阻断剂 + ARB 或 ACEI)的基础上联用葶苈大枣泻肺汤加减,结果显示,观察组临床疗效优于对照组($P < 0.05$),证明葶苈大枣泻肺汤有助于促进患者心功能的恢复。王艳敏[57]在治疗心力衰竭(气虚血瘀证)时给予葶苈大枣泻肺汤加减,结果治疗组总有效率明显高于对照组,且血气水平较治疗前有明显改善。曾莉[58]使用葶苈大枣泻肺汤加减结合西医常规疗法治疗心力衰竭患者,发现葶苈大枣泻肺汤可降低患者的 BNP 水平,升高其 LVEF 水平,改善心衰病情。综上,葶苈大枣泻肺汤治疗心力衰竭时,可明显提高临床疗效,降低患者炎症水平,改善患者心功能,提高临床总有效率。

5.2. 痰瘀阻肺型肺癌

肺癌即原发性支气管癌,是临床最常见的恶性肿瘤之一。目前西医治疗肺癌的主要手段是手术、化疗和放疗,但化疗药物对癌细胞的选择性差,对癌细胞及正常细胞均有毒性作用,会引起一系列毒副反应,极大降低了患者的生活质量。尹继旺[59]治疗痰瘀阻肺型肺癌患者时,治疗组在对照组(西医化疗)的基础上同时给予葶苈大枣泻肺汤合导痰汤配合治疗,3 个月后治疗组患的总有效率、外周血象、免疫功能、生活质量等观察指标均呈现不同程度的显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。钱磊[60]选取了 60 例痰瘀阻肺型肺癌患者应用化疗联合葶苈大枣泻肺汤合导痰汤加减方进行临床研究,结果显示试验组患者的近期治疗效果、不良反应发生率、三年生存率及五年生存率均明显优于对照组($P < 0.05$),认为葶苈大枣泻肺汤与顺铂联用时会产生协同作用,提高顺铂的抗肿瘤作用,并抵消化疗引起的不良反应。燕飞等[61]应用葶苈大枣泻肺汤与导痰汤联合化疗治疗痰瘀阻肺型肺癌时同样取得了显著效果。以上数据表明,痰

瘀阻肺型肺癌患者在使用顺铂进行化疗时,辅以葶苈大枣泻肺汤能明显改善临床症状,提高机体免疫力,减少化疗的毒副反应,提高生活质量。

5.3. 胸腔积液

恶性胸腔积液是恶性肿瘤发生胸膜转移或胸膜原发肿瘤所致的并发症,常见于中晚期肺癌患者。西医治疗恶性胸腔积液有多种方法,包括胸膜切除术、放射性核素及胸膜硬化剂等,但大多为短期疗效。沈伟生等[62]采用葶苈大枣泻肺汤加味汤治疗恶性胸腔积液,结果显示长期服用可显著降低胸腔穿刺液注入顺铂的复发率,并提高存活率。章淑芳等[63]将 50 例恶性胸腔积液患者随机分为对照组和治疗组(各 25 例),治疗组在对照组的基础上加用葶苈大枣泻肺汤合五苓散,结果显示,治疗组总有效率 88%明显高于对照组 52% ($P < 0.05$),进展率 4%明显低于对照组 28% ($P < 0.05$),能有效控制病情。王晋秋等[64]以葶苈大枣泻肺汤加味内服配合中心静脉导管胸腔置管引流灌注高聚金葡素治疗恶性胸腔积液 30 例,总有效率 86.67% ($P < 0.05$),可明显改善患者生活质量。可见,葶苈大枣泻肺汤结合西医治疗胸腔积液能较好地控制胸水,减慢病情进程,提高缓解率,降低复发率,改善生存质量,值得临床推广。

5.4. 肺炎

肺炎是指终末气道、肺泡和肺间质的炎症,多为疾病微生物、理化因素、免疫损伤、过敏及药物所致。现代治疗主要以抗生素为主,但抗生素本身的副作用以及耐药性增强等因素加大了肺炎的临床治疗难度[65]。谭亚云等[66]应用葶苈大枣泻肺汤合麻杏石甘汤加减治疗社区获得性肺炎(痰热壅盛证),治疗后试验组 CPR, ESR, PCT 水平均低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),提示在一定程度上可控制细菌感染和炎症反应,改善疾病预后。陈恩超[67]使用葶苈大枣泻肺汤合麻杏石甘汤治疗小儿肺炎(肺热咳嗽伴喘促型),临床总有效率为 92.86%,且不良反应发生率低,明显优于西医常规治疗。张源[68]、黄欢欢[69]、代如民[70]治疗新生儿支原体肺炎(痰热闭肺证)时,均在常规西药治疗基础上联用葶苈大枣泻肺汤合五虎汤,发现可明显改善患儿临床症状,减轻机体炎症反应,提高免疫功能。综上,葶苈大枣泻肺汤治疗肺炎效果显著,可明显降低炎症因子水平,改善临床症状,有效控制病情进展,并改善支原体肺炎患儿存在的肾功能损伤。

6. 讨论与展望

近年来,在社会环境、生活方式等因素的影响下,呼吸系统疾病的发病率逐年攀升。呼吸系统疾病是一种常见病、多发病,主要在气管、支气管、肺部及胸腔发生病变,患者多出现咳嗽、胸痛、呼吸困难等症状,严重影响生活质量。葶苈大枣泻肺汤作为泻肺经典方剂,疗效确切,针对不同的临床症状,历代医家在原方基础上进行了加减变化,多用于治疗肺癌、肺炎、哮喘、心力衰竭、胸腔积液等肺系、心脏类疾病,并且疗效显著,进一步扩大了该方的应用范围。

葶苈大枣泻肺汤现代开发应用方面,经过诸多学者对方剂各药材基原、道地产区、炮制工艺、性味功效等多方面考证,原处方中大枣基原历代演变过程未发生变化,与 2020 版《中国药典》所收录的基原一致[71];对于多基原的葶苈子,周喜丹等[24]经过全面考证,建议在遵古的原则上选择北葶苈子。葶苈大枣泻肺汤的传统制法为先加 600 ml 水和 12 枚大枣,煮至 400 ml,弃去大枣,加入葶苈子,煮至 200 ml。葶苈大枣泻肺汤剂型为传统汤剂,原处方煎煮过程明确,葶苈子碾碎入药可增加有效成分的溶出量,大枣久煎则有利于多糖类成分更好地发挥益气护胃作用,传统煎法的独到之处为保证疗效奠定了基础。但现代临床汤剂制备方式多为葶苈子纱布包煎并与大枣同时投入煎煮,已脱离传统煎煮方式,可能限制药效的发挥。

在葶苈大枣泻肺汤质量标准研究方面, 暂无文献对全方的药效物质基础研究进行报道, 多见于各单味药的成分, 而北葶苈子研究极少, 可能与其泻下力峻猛, 临床较少应用有关。此外, 相比其他经典方剂的质量标准研究, 葶苈大枣泻肺汤的特征图谱研究方面尚存在较大的空缺。质量标准研究及特征图谱方面的空白, 可能由于处方中的脂溶性指标成分在水煎液中溶出度较差, 致使脂溶性指标成分在图谱中难以准确标定。

作为经典方剂, 葶苈大枣泻肺汤组方精简, 临床使用记录丰富, 是历代医家辨证论治用方经验的积累, 悠久的用药历史反映了该方的有效性和安全性, 具有重要的研究和开发价值。目前葶苈大枣泻肺汤的研究内容还相对局限, 可从物质基础、作用机制、药理实验等方面填补研究空白, 为其在临床的进一步开发应用提供理论基础和数据支持。

基金项目

山东省中医药科技项目(课题编号 Z-2022018)。

参考文献

- [1] 朱文艳, 蔚青. 基于网络药理学分析葶苈大枣泻肺汤治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 中医临床研究, 2021, 13(20): 1-5.
- [2] 谢梅华, 吴虹. 葶苈大枣泻肺汤为主治疗小儿病毒性肺炎[J]. 湖北中医杂志, 2003(6): 21.
- [3] 周益萍, 陈晓霞. 葶苈大枣泻肺汤加味联合鸦胆子油乳及顺铂治疗肺癌恶性胸水 26 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(12): 1120-1122.
- [4] 何慧丽, 梁爱武, 蔡宇轩, 赵新伟, 蒙建华. 葶苈大枣泻肺汤治疗呼吸系统疾病的研究进展[J]. 中医临床杂志, 2024, 36(2): 367-372.
- [5] 王倩倩, 陈豪, 辛泰然, 等. 基于数据挖掘的葶苈大枣泻肺汤“泻肺”内涵及临床配律探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7): 2434-2439.
- [6] 张仲景. 金匱要略[M]. 于志贤, 张智基, 点校. 北京: 中医古籍出版社, 1997.
- [7] 赵佶敕. 圣济总录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962.
- [8] 李梴. 医学入门[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995.
- [9] 张璐. 千金方衍义[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998.
- [10] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1973.
- [11] 汪机. 外科理例. 北京: 中国中医药出版社, 2010.
- [12] 吴谦. 删补名医方论[M]. 北京: 学苑出版社, 2006.
- [13] 许慎. 说文解字[M]. 影印本. 杭州: 浙江古籍出版社, 2012.
- [14] 徐明, 张静, 邱建平, 等. 葶苈子的炮制历史沿革及其药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 132-137.
- [15] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京: 中国中医药出版, 2003: 92.
- [16] 刘波, 张华. 葶苈子炮制前后芥子甙的含量比较[J]. 中成药, 1990, 12(7): 19.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [18] 吕文海, 马梅芳, 姜虹玉. 葶苈子炮制历史沿革与应用现状探析[J]. 中成药, 2006(4): 517-519.
- [19] 吴承洛. 中国度量衡史[M]. 上海: 上海书店出版, 1984.
- [20] 柯雪帆, 赵章忠, 张玉萍, 等. 《伤寒论》和《金匱要略》中的药物剂量问题[J]. 上海中医药杂志, 1983(12): 36-38.
- [21] 黄英杰. 《伤寒论》用药剂量及其相关问题的研究[D]. [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2007.
- [22] 王竹兰. 《伤寒论》汤剂煎煮法与汤剂制备规范化研究[D]. [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [23] 林轶群, 穆兰澄, 李青伟, 等. 非衡量单位药物重量实测文献汇总分析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 740-743.
- [24] 周喜丹, 唐力英, 周国洪, 等. 南北葶苈子的最新研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4699-4708.

- [25] 李红伟, 郑晓珂, 弓建红, 等. 独行菜和播娘蒿化学成分及药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 235-240.
- [26] 马梅芳, 张岱州, 李洁. HPLC 法同时测定南葶苈子中槲皮素山柰素及异鼠李素的含量[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2210-2212.
- [27] 姜艳, 尹学艳, 李晋, 等. 高效液相色谱法同时测定南葶苈子中 6 种成分含量[J]. 天津中医药, 2016, 33(12): 750-755.
- [28] 陈熹, 李玉洁, 杨庆, 等. 大枣现代研究开发进展与展望[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(3): 687-691.
- [29] 罗莉, 玉崧成, 王金水, 等. 大枣多糖结构及药理活性的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(30): 16860-16861.
- [30] 裘淼, 熊中奎, 吕梦宇. 大枣多糖的药理作用研究进展[J]. 中国现代医生, 2018, 56(22): 161-164.
- [31] 张萍, 何婷, 王颖, 等. 加速溶剂萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定大枣中 3 种五环三萜酸[J]. 食品与药品, 2021, 23(1): 17-22.
- [32] 高瑞斌, 杨艳, 董树清, 等. 高效毛细管电泳同时测定大枣中环磷酸腺苷、芹菜素及槲皮素[J]. 食品工业科技, 2014, 35(9): 282-285.
- [33] 韩璐, 王亚丽, 依明尔·哈甫, 等. 大枣中总黄酮和多糖的提取及含量测定[J]. 现代仪器, 2010, 16(2): 35-36.
- [34] 曾杉, 甘伟发, 史紫娟. 不同产地的大枣药材 UPLC 指纹图谱及含量测定方法研究[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(4): 458-462.
- [35] 杨兵, 潘莹, 蔡韶芳, 等. 葶苈大枣泻肺汤联合羟喜树碱治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(16): 2388-2389.
- [36] Dender, B.M., Smith, B.L., Kuhajda, F.P., et al. (1988) Identification, Purification and Partial Characterization of a Novel MR 28, 000 Integral Membrane Protein from Erythrocytes and Renal Tubules. *Journal of Biological Chemistry*, **263**, 15634-15642. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)37635-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)37635-5)
- [37] Xie, Y., Wen, X., Jiang, Z., et al. (2012) Aquaporin 1 and Aquaporin 4 Are Involved in Invasion of Lung Cancer Cells. *Clinical Laboratory*, **58**, 75-80.
- [38] 张靖轩, 张伟, 周华荣, 等. 葶苈大枣泻肺汤对肺癌小鼠水通道蛋白 1 及恶性胸水的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(4): 525-528.
- [39] 支焱. 温阳消饮法对胸腔积液豚鼠胸膜间皮细胞水通道蛋白 1 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [40] Cuthbert, J.J., Pellicori, P., Rigby, A., et al. (2018) Low Serum Chloride in Patients with Chronic Heart Failure: Clinical Associations and Prognostic Significance. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 1426-1435. <https://doi.org/10.1002/ehf.1247>
- [41] 郝轩轩, 谢世阳, 王幼平, 等. 葶苈大枣泻肺汤对心梗后心衰大鼠的利尿作用研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2882-2885.
- [42] 常鑫迪. 基于 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴探讨葶苈大枣泻肺汤对肾近曲小管上皮细胞水液代谢的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [43] Ji, W.T., Wang, Q.G., Du, X.L., et al. (2020) Research Status of Neuropeptide-Immune-Microbe-Induced Asthma Pathogenesis. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, **36**, 81-85.
- [44] 张贝贝, 曾梦楠, 张钦钦, 等. 葶苈大枣泻肺汤对哮喘大鼠免疫炎症和肠道菌群的影响[J]. 药学报, 2022, 57(8): 2364-2377. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2022-0116>
- [45] 王健, 孙滢, 于克静, 等. 葶苈大枣泻肺汤对肺挫伤患者血清炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(2): 349-350.
- [46] 黄晖, 李丽华, 万敏娜, 等. 非小细胞肺癌化疗敏感性与 EML4-ALK, EGFR, KRAS, c-MET 基因状态的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(5): 59-64.
- [47] 焦建玮, 白玉杰, 白玉莲, 等. 葶苈大枣泻肺汤通过 Caspase-1 诱导 A549 细胞焦亡与凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 54-61.
- [48] 王静, 袁媛, 彭佳, 等. 槲皮素通过 Stat3/Mcl-1 途径介导肺癌 PC9/GR 细胞凋亡的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(12): 1782-1785.
- [49] Rajavel, T., Packiyaraj, P., Suryanarayanan, V., et al. (2018) β -Sitosterol Targets TRX/TRX1 Reductase to Induce Apoptosis in A549 Cells via ROS Mediated Mitochondrial Dysregulation and p53 Activation. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2071. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20311-6>

- [50] Govindaraju, S., Roshini, A., Lee, M.H., *et al.* (2019) Kaempferol Conjugated Gold Nanoclusters Enabled Efficient for Anticancer Therapeutics to A549 Lung Cancer Cells. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 5147-5157. <https://doi.org/10.2147/IJN.S209773>
- [51] 郝轩轩, 谢世阳, 王幼平, 等. 葶苈大枣泻肺汤对心肌梗死后大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2649-2652.
- [52] 袁中杰, 郝轩轩, 李彬, 等. 葶苈大枣泻肺汤通过 ACE2-Ang-(1-7)-Mas 轴对心梗后心衰模型大鼠心室重构的影响[J]. 中国药房, 2023, 34(2): 161-167.
- [53] Yang, L., Huang, Y. and He, Q. (2019) Regulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2-Angiotensin (1-7)-Mas Axis Provides a New Target for the Treatment of Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Critical Care and Intensive Care Medicine*, **31**, 1425-1428.
- [54] 李瑞. 充血性心力衰竭的中医病机探讨[J]. 现代中医药, 2003(1): 13-14.
- [55] 龚昌杰, 黄路梅, 蔡霞, 等. 葶苈大枣泻肺汤加减对慢性心力衰竭患者尿液白蛋白/肌酐比值及炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(2): 327-330.
- [56] 李敏, 刘福明, 邢俊武, 等. 葶苈大枣泻肺汤合决渎汤治疗心力衰竭阳虚水泛证临床研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(6): 721-725.
- [57] 王艳敏. 葶苈大枣泻肺汤加减联合西医常规治疗心力衰竭临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(14): 25-28.
- [58] 曾莉, 程玲, 居海宁, 等. 葶苈大枣泻肺汤治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(6): 11-14.
- [59] 尹继旺. 葶苈大枣泻肺汤合导痰汤联合化疗治疗痰瘀阻肺型肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 331-335.
- [60] 钱磊. 痰瘀阻肺型肺癌应用葶苈大枣泻肺汤合导痰汤与化疗治疗的效果研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 348-349.
- [61] 燕飞, 周雍明, 窦晨辉. 中药对痰瘀阻肺型肺癌化疗及感染治疗效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(14): 3500-3502.
- [62] 沈伟生, 吴敏慧, 姚勤红, 等. 葶苈大枣泻肺汤加味汤联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2005(6): 113-115.
- [63] 章淑芳, 陈建建, 吴吉锋. 中西医结合治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 江西医药, 2011, 46(9): 823-824.
- [64] 王晋秋, 朱爱勤, 翟长云. 中西医结合治疗恶性胸腔积液 30 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2010, 42(11): 32-33.
- [65] Li, X., Ma, S., Yan, M., *et al.* (2013) Synthesis and Antibacterial Evaluation of Novel 11,4''-Disubstituted Azithromycin Analogs with Greatly Improved Activity against Erythromycin-Resistant Bacteria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 209-217. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.028>
- [66] 谭亚云, 梁冬. 麻杏石甘汤合葶苈大枣泻肺汤加减辅助治疗社区中老年患者获得性肺炎的疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 202-205.
- [67] 陈恩超. 麻杏石甘汤合葶苈大枣泻肺汤加减治疗小儿肺炎的效果[J]. 中国医学创新, 2019, 16(11): 141-144.
- [68] 张源. 五虎汤合葶苈大枣泻肺汤加减治疗小儿支气管肺炎临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1): 188-191.
- [69] 黄欢欢, 蔡成思, 黄育丹, 等. 五虎汤合葶苈大枣泻肺汤联合阿奇霉素对小儿支原体肺炎炎症因子与免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(6): 1007-1009.
- [70] 代如民, 陈爽, 张彦博. 五虎汤合葶苈大枣泻肺汤加减治疗新生儿支原体肺炎痰热闭肺证临床研究[J]. 中医学报, 2017, 32(3): 348-351.
- [71] 钱锦秀, 孟武威, 刘晖晖, 等. 经典名方中大枣的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(10): 296-305.