

•综述•

四物汤药理研究进展

路晓钦, 马增春, 高月

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

摘要: 综述了四物汤在免疫、血液、心血管、抗辐射等方面自1993年以来的药理研究进展。

关键词: 四物汤; 药理作用; 研究进展

中图分类号: R285 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2001)04-0056-04

四物汤首见于宋代《太平惠民和剂局方》,由熟地、当归、白芍、川芎组成。熟地为君,滋阴养血,填精补髓;辅以当归,补血养肝,活血调经;佐以白芍,和营养肝;使以川芎,活血行滞。四物汤在临床广泛应用,为补血、活血、调经之良方。近年来,国内外学者应用现代科学方法对四物汤进行了多方面的实验研究,主要集中在免疫、血液、心血管、抗放和对抗化学药物的毒性等方面,在中药复方现代化方面亦作了初步探索。笔者根据有关资料综述如下:

1 四物汤的免疫调节作用

1.1 四物汤促进细胞产生细胞因子 0.01—1.00 μ g/ml 四物汤和 5.0 μ g/ml 刀豆球蛋白(ConA)与小鼠脾细胞共同培养 3d 可促进 ConA 诱导的淋巴细胞增殖,增加 T 细胞功能,具有免疫激活作用。0.01—1.00 μ g/ml 四物汤尚可促进细胞脂多糖(LPS)激活巨噬细胞产生 IL-1 因子的活性,IL-1 在抗感染免疫、抗肿瘤免疫及免疫自稳中起重要作用,并且 IL-1 可刺激造血功能,尤其是使中性粒细胞的数量增加^[1]。另有实验表明,不同剂量的四物汤还可促进 ConA 激活脾淋巴细胞分泌 IL-6、IL-2,这可能也是四物汤增强机体免疫和造血功能的机制之一^{[2][3][4]}。用 Wistar 大鼠连续口服给予四物汤 30d 左右,取血清,用³H-TdR 骨髓细胞掺入法检测血清中集落刺激因子的活性,结果表明四物汤能提高血清中 CSF 活性,并有剂量依赖关系,四物汤的补血作用可能是通过刺激机体产生造血因子达到的^[5]。据研究,当归^[6]、白芍总甙^[3]能使免疫低下脾淋巴细胞产生 IL-2 能力恢复正常,故推测四物汤促进 IL-2 产生至少与当归、白芍药理作用有关。

1.2 四物汤及其各组分对小鼠血清溶血素水平的影响 郑钦岳等采用正交设计,观察了四物汤及其各组分对小鼠血清溶血素水平的影响。实验结果表明:四物汤中的熟地、当归能显著升高小鼠血清溶血素水平($P < 0.001$);白芍、川芎可降低血清溶血素水平,但作用不显著($P > 0.05$);并且四物汤中各组分的量不同,对小鼠血清溶血素水平的影响亦不同。提示四物汤对体液免疫的作用与其配方中各组分的量密切相关^[7]。

1.3 四物汤能促进 T 细胞增殖和巨噬细胞吞噬作用 白树平等^[8]观察了四物汤对小鼠免疫功能的影响发现,25g/kg 四物汤能使 Balb/c 小鼠胸腺和脾脏明显增重,提高抗体滴度和 ANAE 阳性细胞的百分率,从而提示四物汤对体液免疫和细胞免疫均有显著增强作用。通过计算巨噬细胞吞噬鸡红细胞的百分率表明:四物汤可显著提高 Balb/c 小鼠巨噬细胞吞噬功能。文献报道^[9]:当归煎剂的总酸部分(主要是阿魏酸)有增强吞噬功能,增强脾重和刺激抗体产生的作用;地黄水提液可显著促进外周 T 细胞增殖及抗绵羊红细胞抗体的产生,白芍亦可促进巨噬细胞吞噬功能。

1.4 四物汤对红细胞免疫功能的影响 美国学者 Siegel 提出了“红细胞免疫系统”的概念,指出红细胞不仅具有呼吸功能而且在识别和储存抗原、清除免疫复合物、增强 T 细胞依赖反应等方面有重要作用。章亭^[10]、陈如泉^[11]分别对电离损伤小鼠和血虚证家兔进行研究,结果表明:四物汤不仅使红细胞 C3b 花环率及红细胞免疫复合物(IC)花环率均恢复到正常,甚至在红细胞免疫复合物(IC)环上还高于正常对照组,说明四物汤可使受损的红细胞 C3b 受体得到修复或 C3b 受体的再生能力得到提高,而且四物汤对于清除免疫复合物能力方面有明显增强作用。

2 四物汤对血液及造血系统的作用

2.1 四物汤抑制实验性血栓形成 家兔随机分为盐水对照组与四物汤组。用颈外静脉结扎、颈总动脉双氧水损伤和凝血酶注射法分别制成静脉内、动脉内血栓模型和血液高凝状态,然后测定血栓的长度、重量和血浆部分反应指标的变化。结果表明四物汤组血栓长度、干重均明显低于盐水对照组。凝血酶组部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT)均较盐水对照组明显缩短,而四物汤则能使之延长。四物汤组血管性假血友病因子(vWF)和前列腺素 B2(TXB2)的含量明显低于凝血酶组;而 6-酮-前列腺素 F1 α (6-keto-PGF1 α)的含量明显高于凝血酶组;组织型纤溶酶原激活因子(t-PA)也较盐水对照组有升高倾向。四物汤对家兔实验性血栓形成具有明显的抑制作用,其抗血栓形成机制可能与抗凝、抑制血小板活化和增加血管内皮细胞抗血栓形成能力有关^[12]。

2.2 四物汤提高血虚患者的红细胞膜的ATPase活性 血虚患者的红细胞膜 Na^+ , K^+ -ATPase和 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase活性显著低于正常对照组,同时该酶的活性与患者血虚轻、中、重的不同程度密切相关。血虚患者经用四物汤治疗4周后,ATPase活性明显增高。这一结果提示四物汤补血的机理与引起红细胞膜ATPase活性增高有关^[13]。

2.3 四物汤对正常动物血脂的影响 四物汤煎液和醇提液作灌胃和皮下注射给药均能明显提高大、小白鼠高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量和降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量。从而提示,四物汤不仅能减少胆固醇在肠道的吸收,加速胆固醇在体内的转化,可能还增加高密度脂蛋白(HDL)对血中胆固醇的转运和低密度脂蛋白(LDL)受体对LDL的摄取^[14]。

2.4 四物汤可增加血虚大鼠血液中的有形成分 给大鼠喂缺铁饲料或放血处理制成贫血模型,反复给予四物汤及铁剂,结果发现,在大鼠股骨骨髓中,在贫血处理开始10日后多染性成红细胞明显增加,20日正染性成红细胞明显增加。而给予铁剂大鼠在贫血处理开始20日后骨髓的正染性成红细胞仅有增加倾向。四物汤亦可增加血虚大鼠血液中的红细胞、血红蛋白和红细胞压积,且使细胞质丰富、轮廓不整得到改善的成红细胞增加。由此推测四物汤可促进红细胞的成熟。四物汤单方升高红细胞的强弱次序为:当归>地黄>川芎>白芍^[15]。何永亮等^[16]的实验结果也表明,四物汤能升高急性失血小鼠的血红蛋白和红细胞。这与四物汤中不仅含有Cu、Zn、Fe、Ni、Cr等多种微量元素而且能够促进Fe、Cu的体内吸收有关,提示了四物汤的补血、调经作用具有某种物质基础^[17]。另外,四物汤对乙酰苯肼所致G-6-PD缺乏小鼠诱发的溶血性贫血有防治作用,治疗后血红蛋白和红细胞数明显提高,白细胞数和脾指数明显下降,且呈剂量依赖关系^[18]。

2.5 四物汤对粒系、单核系细胞造血功能具有补益作用 四物汤能显著促进正常小鼠脾淋巴细胞产生集落刺激因子(CSFs)和混合脾淋巴细胞产生CSFs,四物汤也能明显刺激肺条件培养液(LCM)中CSFs的生成。结果提示,四物汤对粒系、单核系细胞的补益作用与其促进分泌CSFs有关^[19]。

3 四物汤对心血管系统的作用

3.1 四物汤增加心脏收缩性能 用四物汤给正常大鼠灌胃,与对照组比较,左心室收缩压峰值、左心室压力上升及下降最大速率、心内压5.33kPa(40mmHg)时心肌纤维收缩速度均显著增加,而平均动脉压、等容收缩压、心率等变化不显著。结果提示,四物汤可增加心脏收缩性能,从而增强心脏泵血功能^[20]。

3.2 四物汤改善微循环 30g/kg, 15g/kg四物汤灌胃,发现其能显著扩张小白鼠耳廓和肠系膜动脉。四物汤直接滴于肠系膜,也明显扩张其动脉和静脉,且可能对动脉的作用更强;并对去甲肾上腺素引起的动脉收缩效应有拮抗作用;研究同时发现,四物汤可能与妥拉苏林有协同作用。因此,该方改善微循环作用的原理可能与 α 肾上腺素阻滞作用或它对微循

环的直接作用有关^[21]。10名健康受试者口服四物汤2d后,血管内红细胞聚集柱的最大直径(DEA)明显缩小,血流率和血液容积明显增加,对全血粘度在低切应率稍有降低,但在中切应率和高切应率,全血粘度明显下降,但血清粘度并不改变,红细胞变形无明显改变,四物汤不通过改善红细胞聚集而降低全血粘度^[22]。产科静脉回流障碍患者服用四物汤后腹股沟部压痛均获改善,分娩后静脉曲张的只有1例,全部病例均未发现分娩及胎儿的异常,此作用可能与改善骨盆静脉回流有关^[23]。

4 四物汤的抗辐射作用

4.1 四物汤抗X射线的作用 四物汤20mg/kg连续7d给药后,用X射线照射小鼠,四物汤可增加受照小鼠的内源性脾结节,可增加受照小鼠外周血中的红细胞、白细胞、血小板和血细胞比容^[24]。

4.2 四物汤抗 γ 射线的作用 四物汤及单方的研究结果显示:当归和白芍更能提高受照小鼠的肠道隐窝的活存率,熟地、当归、白芍对内源性脾结节的产生更有效,川芎和白芍能预防射线引起的肠道隐窝细胞凋亡。而四物汤对以上指标均有效^[25]。太田节子观察了四物汤对接受致死剂量 γ 射线照射的小鼠的防治作用,发现 γ 射线照射前注射四物汤甲醇或水提取物均有较强的防护作用,而在照射后给药则无此作用。这种作用和川芎有依存关系,当归和白芍有辅助效果^[26]。谭允育等观察了 γ 射线照射小鼠免疫功能的改变及四物汤对其免疫功能的影响: γ 射线照射小鼠引起体液免疫、细胞免疫和非特异性免疫功能下降;四物汤对这种免疫功能的损伤具有拮抗和纠正作用。四物汤对照射小鼠的抗体产生、外周血T及B细胞数、迟发型超敏反应、血清溶菌酶含量及小鼠体重均有明显的保护作用。对胸腺指数、脾指数及巨噬细胞的吞噬功能有轻微增加,但作用不显著。结果提示四物汤具有抗辐射损伤作用,可能与免疫调节作用有关^[27]。实验证实:小剂量四物汤既可使电离辐射对骨髓干细胞增殖分化能力的抑制作用恢复正常,而大剂量四物汤组的骨髓干细胞增殖能力甚至超过了正常对照组^[10]。

4.3 四物汤对抗紫外线照射所致损害 四物汤作为外用药对胶原足肿胀及豚鼠紫外线红斑的急性炎症有显著抑制作用。佐久间克也在探讨四物汤对紫外线照射所致细胞损害是否有保护作用的同时,以培养的Swiss 3T3细胞探讨了四物汤对 PGE_2 生成作用的影响,并与对照药做了比较。结果表明,四物汤对紫外线照射所致细胞损害有保护作用,并可抑制 PGE_2 释放,这种抑制作用呈浓度依赖性,认为四物汤对豚鼠紫外线红斑炎症的抑制作用与抑制 PGE_2 释放密切相关^[28]。

5 其它

5.1 抗化学药物的毒性 实验结果显示,四物汤可显著对抗利多卡因、氨基糖甙类药的毒性反应^{[29][30]};对 CCl_4 和扑热息痛所致实验性肝损伤有一定保护作用^[31];并能抑制环磷酰胺诱导的骨髓微核细胞率增高的现象,具有良好的抗突变作用^[32];四物汤能够防治青蒿琥酯所致网织红细胞降低,起主

要作用的是阿魏酸^{[33][34]}。

5.2 抗缺氧作用 利用亚硝酸钠、异丙肾上腺素、结扎双侧颈总动脉和常压下致缺氧的方法,制备急性缺氧小鼠动物模型,用四物汤水醇提取液腹腔注射给药。结果表明,四物汤对上述原因引起的动物缺氧现象有不同程度的对抗作用,本方可能是通过改善血液循环,增加氧的供应或/和降低肾上腺素能系统功能,减低动物整体耗氧量,增加心肌细胞耐缺氧能力,提高脑组织对缺氧的耐受力或/和降低脑组织耗氧量等药理作用来实现的,从而使急性缺氧的动物存活时间延长^[5]。

5.3 抗自由基损伤 实验研究表明,四物汤中当归、川芎具有抗氧化、抑制自由基作用,本方对衰老模型出现的体力、御寒能力和缺氧耐受力下降等指标有明显的改善作用。本方可减弱体内脂质过氧化作用,使测得的脂质过氧化物(LPO)含量下降,脑B型单胺氧化酶(MAO-B)活力降低及血清超氧化物歧化酶(SOD)活力升高。证明四物汤具有明显抗自由基损伤的功能,能延缓衰老^{[35][12]}。

6 结语

综上所述,四物汤在免疫、血液、心血管、对抗射线损伤和减轻化学药物的毒性等方面的药理研究取得了可喜的进展,但总的来说四物汤的药理缺乏从整体、细胞和分子水平的系统研究。要真正揭示中药复方的特点是一项复杂的系统工程。生命科学的进步尤其是基因组与蛋白质组学研究,为中药复方现代化研究提供了契机,我们将立足此技术平台,以四物汤为切入点,将四物汤复方多组份、多靶点、多途径作用特点与基因、蛋白表达关联起来,比较各自不同的表达差异谱,确定不同有效成分对应基因及蛋白表达靶点,并根据表达量的多少与复方的君、臣、佐、使理论,用药剂量相关联,同时分析不同有效成分对应基因及蛋白靶点的相互作用,分析各组成复方单药之间的密切关系,阐明四物汤的配伍组方的分子机理及其药理作用分子基础。

参考文献:

[1] 曹蔚蔚,郑钦岳,王洪斌,等. 四物汤对小鼠淋巴细胞增殖及巨噬细胞产生白细胞介素1的影响[J]. 第二军医大学学报, 1998, 19(1): 91-92.

[2] 郑钦岳,曹蔚蔚,曹颖瑛,等. 四物汤增加小鼠脾细胞分泌IL-6及促进IL-6mRNA的表达[J]. 第二军医大学学报, 1998, 19(3): 290-292.

[3] 陈玉春,王碧英. 四物汤刺激淋巴细胞3H-TdR掺入及分泌IL-2[J]. 福建中医学院学报, 1999, 9(2): 34-38.

[4] 曹蔚蔚,郑钦岳,林文. 四物汤对小鼠脾细胞产生IL-2的影响[J]. 中国药理学会通讯, 1998, 15(4): 3.

[5] 谢鸣. 中医方剂现代研究[M]. 北京:学苑出版社, 1997, 591-602.

[6] 陈玉春. 当归补血汤对血虚小鼠产生IL-2的影响的实验研究[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(12): 739.

[7] 郑钦岳,管孝鞠,李书桐,等. 四物汤及其各组分对小鼠

血清溶血素水平的影响[J]. 第二军医大学学报, 1995, 16(4): 326-328.

[8] 白树平,龚传美,刘丹,等. 四物汤对小鼠免疫功能的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 1998, 14(3): 22.

[9] 阴键,郭立弓. 中药现代化研究与临床应用[M]. 北京:学苑出版社.

[10] 章亭,谭允育,潘彦舒. 四物汤对红细胞及骨髓干细胞增殖能力的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(1): 36-38.

[11] 陈如泉,梁毅,欧敏,等. 血虚证红细胞免疫功能和变形性淋巴细胞转化功能及自由基代谢的研究[J]. 中西医结合临床急救, 1999, 6(4): 151-153.

[12] 文志斌,李俊成,何晓凡,等. 四物汤对实验性血栓形成的影响[J]. 中国危重病急救医学, 1997, 9(3): 139-142.

[13] 何东初,刘玉茂,陈如泉. 血虚证患者红细胞膜ATPase及四物汤对其影响的研究[J]. 辽宁中医杂志, 1996, 23(11): 483-484.

[14] 黄世领,彭涛,龚传美,等. 四物汤对正常动物高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的影响[J]. 解放军医学高等专科学校学报, 1999, 27(1): 37-38.

[15] 贺玉琢. 汉方药补益作用的研究[J]. 国外医学中医中药分册, 1997, 19(5): 17-19.

[16] 何永亮,王红星,霍祥富. 四物汤对小鼠急性失血性贫血治疗作用[J]. 四川省生理科学杂志, 1998, 20(2): 40-42.

[17] 潘颖宜,周志锦,毛平,等. 四物汤中微量元素Cu、Zn、Fe在家兔体内的吸收[J]. 中成药, 1997, 19(2): 33-35.

[18] 林娜,李建荣,高晓山. 四物汤保护红细胞G-6-PD缺乏小鼠诱发溶血性贫血的实验观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4: 增刊(中) 217-218.

[19] 陈玉春,高依卿,王碧英. 四物汤对粒系、单核系细胞造血功能的补益作用[J]. 深圳中西医结合杂志, 1999, 9(3): 17-19.

[20] 李铁军,郑钦岳. 四物汤对正常大鼠心脏功能的影响[J]. 第二军医大学学报, 1995, 16(3): 241-242.

[21] 白树平,管喜文,龚传美,等. 四物汤对小鼠耳廓、肠系膜微循环的影响[J]. 微循环学杂志, 1997, 7(4): 37-38.

[22] 四物汤对健康受试者球结膜微循环和血液流变学参数的效应[J]. 国外医药·植物药分册, 1999, 14(1): 24-25.

[23] 李天庆. 四物汤对于腹股沟部有压痛的产科静脉回流障碍的疗效[J]. 国外医学中医中药分册, 1996, 18(1): 24.

[24] Hsue-Yin Hsu, Yaur-Hui Ho, Churr-Ching Lin. Protection of mouse bone marrow by Si-Wu-Tang against whole body irradiation[J]. Journal of Ethnopharmacology, 1996, 52: 113-117.

- [25] Song Eun Lee, Heon Oh, Jung Ah Yang, Sung Kee Jo, et al. Radioprotective effects of two traditional chinese medicine prescriptions: Si Wu Tang and Si Jun Zi Tang [J]. American Journal of Chinese Medicine, 1999, 27: 387-396.
- [26] 胡玉霞, 张德培. 四物汤的实验研究和临床新用 [J]. 中成药, 1995, 17(5): 38-39.
- [27] 谭允育, 黄守雄, 栾永红, 等. 四物汤对⁶⁰Co 照射小鼠免疫功能影响的实验研究 [J]. 中国实验临床免疫学杂志, 1994, 6(2): 40-43.
- [28] 怡悦. 四物汤对紫外线照射所致 Swiss 3T3 细胞损害及前列腺素 PGE₂ 释放的抑制作用 [J]. 国外医学中医中药分册, 1993, 15(6): 40-41.
- [29] 王骅丽, 宋忆菊, 赵光东, 等. 四物汤抗利多卡因毒性的研究 [J]. 中药药理与临床, 1997, 13(3): 7-8.
- [30] 姜艳霞, 李国良. 四物汤治疗氨基糖甙类药毒性反应 105 例 [J]. 临床荟萃, 1999, 14(5): 167.
- [31] 黄世领, 管喜文, 龚传美, 等. 四物汤对实验性肝损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 1997, 13(4): 11-12.
- [32] 周坤福, 王明艳, 陈全良, 等. 四物汤抗突变作用的研究. 南京中医药大学学报, 1998, 14(1): 23-24.
- [33] 李爱媛, 赵一. 四物汤等对青蒿琥酯所致红细胞降低的防治研究 [J]. 中医药研究, 1996, 4: 59-60.
- [34] 李爱媛, 赵一. 四物汤和兔体内阿魏酸血液浓度测定及其补血作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(4): 42-44.
- [35] 曹长恩, 皮寒义, 刘德洪. 古方四物汤的现代研究与应用 [J]. 中成药, 1999, 21(6): 320-321. 1997, 19(2): 28-29.