

星萎承气汤治疗中风痰热腑实证的研究进展

王爽^{1,2}, 吴丹², 张敬博¹, 秦月雯², 王萍^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 中风是由于脑血管的阻塞或爆裂造成脑血流中断的一类破坏性脑血管事件, 容易造成患者身体残疾和多重功能损伤。我国中风患者的死亡率占世界首位, 如何有效地治疗中风是目前亟待解决的卫生健康问题之一。王永炎院士在临床中观察到60%中风患者兼有痰热腑实证, 表现为大便郁结、口臭咽干等, 经临床实践后创立星萎承气汤, 对证治疗具有痰热腑实证的中风患者。星萎承气汤为化痰通腑类方药的代表方剂之一, 由大黄、芒硝、瓜蒌、胆南星按5:5:15:3比例组成。目前星萎承气汤的研究多集中在临床观察及药理作用机制的初步探索, 其药效物质基础研究相对薄弱。笔者拟对星萎承气汤的组方药味化学成分、药理作用及其作用机制进行梳理, 以期为后期该复方的化学成分鉴定、药物靶标预测、药效物质基础筛选等提供依据; 此外, 拟通过对星萎承气汤及其加减方治疗脑中风的案例分析, 总结其临床应用规律, 旨在为该复方的临床应用提供参考。

[关键词] 星萎承气汤; 物质基础; 药理作用; 临床应用; 中风; 大承气汤; 痰热腑实证

[中图分类号] R22; R857.3; R28; G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)10-0213-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210852

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210203.1200.004.html>

[网络出版日期] 2021-2-3 15:02

Research Progress of Xinglou Chengqi Decoction in Treatment of Stroke with Heat-phlegm and Sthenic-Fu Syndrome

WANG Shuang^{1,2}, WU Dan², ZHANG Jing-bo¹, QIN Yue-wen², WANG Ping^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Stroke is a destructive cerebrovascular event caused by the interruption of cerebral blood flow caused by the blockage or rupture of cerebral vessels, which is easy to cause physical disability and multiple functional injuries. The mortality rate of stroke patients in China occupies the first place in the world. How to effectively treat stroke is one of the urgent health problems to be solved. In the clinic, academician WANG Yongyan observed that 60% of stroke patients with heat-phlegm and sthenic-Fu syndrome. Most of the patients with heat-phlegm and sthenic-Fu syndrome are characterized by stagnation of stool, bad breath and dry pharynx, and so on. After clinical practice, Xinglou Chengqi decoction (XLCQD) was established to treat stroke patients with heat-phlegm and sthenic-Fu syndrome. XLCQD is one of the representative prescriptions for removing phlegm to relax bowels, which is composed of Rhei Radix et Rhizoma, Natrii Sulfas, Trichosanthis Fructus and Arisaema Cum Bile by the ratio of 5: 5: 15: 3. At present, the research on XLCQD is mainly focused on clinical observation and pharmacological mechanism, while the basic research of its pharmacodynamic substance is relatively weak. This paper intends to sort out the chemical composition and pharmacological mechanism of XLCQD, in order to provide the basis for the chemical component identification, drug target prediction and

[收稿日期] 20201225(004)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774201)

[第一作者] 王爽, 在读硕士, 从事脑卒中的发病机制研究, E-mail: wxx_0523@sina.com

[通信作者] * 王萍, 博士, 研究员, 从事中药血清药物化学、中医方证代谢组学及脑卒中的发病机制研究, E-mail: hudielanwp@sina.com

material basis screening of this compound in the later stage. In addition, through the case analysis of XLCQD and modified XLCQD in the treatment of stroke, its rules of clinical application were summarized, in order to provide reference for the clinical application of this compound.

[Key words] Xinglou Chengqi decoction; material basis; pharmacological effect; clinical application; stroke; Da chengqitang; heat-phlegm and sthenic-Fu syndrome

中风可分为缺血性中风和出血性中风,二者分别由脑血管的阻塞和爆裂导致^[1]。中风一词最早出现在《黄帝内经》中的《素问·风论》,汉代张仲景著作的《金匮要略》中开始对中风有了专论,对其病因、脉证及治疗均有论述。近年来,中风呈现发病率上升、发病年龄年轻化的趋势,已成为我国城乡居民死亡的重要原因之一。有数据显示,大约四分之一的中风患者在发病后1个月内死亡,大约三分之一的患者在6个月内死亡,一半的患者在1年内死亡^[2],可见中风已严重危害人类健康。

对于中风的治疗,金元名家张元素最早使用通腑法治疗中风病,并由小承气汤加羌活创立三化汤(厚朴、大黄、枳实、羌活),该方能够泻火化痰,通达脏腑,活血祛风,通肠化痰,使得腑气通达全身而重新。后来在《素问病机气宜保命集》中,刘河间提出可用三化汤、大承气汤治疗中风。到了明代,楼英在《医学纲目》将中风称为卒中,方贤着在《奇效良方》中提出可用承气汤法治疗中风兼具便秘腑实证者。中风可分为风痰瘀血,痹阻脉络;风痰上扰,痰热腑实;气虚血瘀;阴虚风动4种不同证型,1981年王永炎院士通过对临床中风患者的观察,发现60%的中风患者表现为痰热腑实证^[3],此证以突然发病、半身不遂、偏身麻木为主证,兼有便秘、眩晕、痰多、苔黄腻、脉弦滑等^[4]。王永炎院士结合多年临床实践经验,归纳总结中风急性期痰热腑实证的病因,均系痰热腑实,浊气上犯清窍,内风挟痰挟火窜扰经脉而成;又因痰热积滞壅阻,胃肠失去升降浊功能,并影响气血运行布达,故不仅偏瘫症状较重,还可见轻度神志障碍。1982年,针对中风的痰热腑实证型,王永炎院士提出了化痰通腑疗法^[5],该法可使腑气通达,气血散布全身,通络止痹,促进半身不遂、肢体麻木等症状的改善;又可清除胃部和肠道的痰热痞满积滞,浊邪不得以上扰心智神明,进而防止气血上逆导致的内闭神昏;还可急下存阴,防止阴劫于内、阳脱于外,故而此法对于兼有半身不遂、神志不清等症状的中风患者具有很好的疗效。此后,王永炎院士通过多年的临床研究自拟化痰通腑饮(即星萎承气汤),经临床观察发现,化痰通腑

法治疗中风的总有效率高达82.3%,后来又经过30多年的临床验证,为化痰通腑法治疗缺血性中风提供可靠的临床依据^[6]。

星萎承气汤是在大承气汤的基础上创制而来,对症治疗表现为痰热腑实证的中风患者。大承气汤由大黄、厚朴、芒硝、枳实组成,善治“痞、满、燥、实”四证俱备的阳明腑实重证,为峻下剂,是通腑泻热的代表方,星萎承气汤沿用大承气汤大黄、芒硝通腑之功效,又加瓜蒌、胆南星以化痰,对于痰热腑实盛而气机阻滞不显著的急性中风有着良好的治疗效果。本文拟综述星萎承气汤的化学成分、药理作用及作用机制,以期为该复方的成分鉴定、药物靶标预测、药效物质基础筛选等提供依据。

1 星萎承气汤的组方及方解

星萎承气汤临床常按全瓜蒌30g,胆南星6g,大黄10g(后下),芒硝10g(分冲)的比例应用,四药应用,方证得当,标本相得,虽泻下作用猛烈,但却能够有效地清热痰,化浊毒。此方谨遵“急则治其标”的中医理论及“肺与大肠相表里”的中医思想,凡是由于痰热壅盛所导致的痞满燥实,进而出现的神志不明、言语謇涩、半身不遂等证,均可采用星萎承气汤治疗^[7]。方中大黄为君药,其性寒味苦,归脾、胃、大肠、肝、心包经,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄的功效,能够泄热通肠,凉血解毒,适用于热结便秘。《药品化义》云:“大黄气味重浊,直降下行,走而不守,有斩关夺门之力,故号将军。”可知大黄泻下力之迅猛。芒硝味咸、苦,性寒,归胃、大肠经,具有泻热清火、润燥通便、软坚消肿的功效,多用于大便秘结、实热便秘等。芒硝为臣药与大黄相须为用,既可苦寒泻下,又能软坚润燥,泻热推荡之力颇峻^[8]。临床用药应以大便通泻为度,以免耗伤正气。瓜蒌味甘、微苦,性寒,化痰通便为佐药。《神农本草经》云:“热淫于内,平以咸寒,佐以苦甘”^[9],故本方以苦寒之大黄与咸寒之芒硝相须为使,佐以甘寒之瓜蒌以通腑泻热。胆南星味苦、微辛,性凉,归肺、肝、脾经,具有清热去痰、息风定惊的功效,用于痰热咳嗽、中风痰迷等。四药配伍合奏通腑泻热、清热化痰之功^[10]。

2 星萎承气汤的物质基础

目前,关于星萎承气汤的研究集中在临床疗效观察^[11]、药理作用及其作用机制方面^[12],尚无文献报道星萎承气汤的化学成分信息,因此,笔者拟整理星萎承气汤中单味组方药材的化学成分,以期为后期星萎承气汤的药效物质筛选、化学成分鉴定、药物靶标预测及快速定位药效成分来源等研究提供依据。

2.1 大黄化学成分研究 大黄为星萎承气汤的君药,治疗中风痰热腑实证时主要发挥荡涤肠胃的泻下作用^[13]。大黄在我国有着悠久的药用历史,其所含化学成分种类繁多,包括蒽醌类、蒽酮类、二苯乙烯类、苯丁酮类、吡喃酮类、萘苷类、鞣质类、酰基糖苷类等^[14]。

大黄蒽醌类的主要成分为大黄素、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素甲醚、大黄酚等,具有致泻、抗肿瘤、抗病毒、抗炎等作用,由于蒽醌类成分久煎易被破坏,因而2020年版《中华人民共和国药典》明确说明,大黄在发挥泻下作用时宜后下,从而充分发挥药效;蒽酮类的主要成分为番泻苷A~D,大黄二蒽酮A~C等^[15]。研究表明大黄泻下作用的药效物质基础一般为蒽醌苷类及双蒽酮番泻苷类成分^[16]。大黄中蒽酮类成分番泻苷A^[17]为大黄发挥泻下作用的主要成分,番泻苷类化合物本无致泻作用,口服给药后,原型成分经肠道菌群水解生成对应可发挥泻下作用的番泻苷元^[18]。同样含有蒽酮骨架的葡萄糖苷类化合物芦荟大黄素苷(又名芦荟苷)也通过肠道菌群代谢生成具有泻下作用的芦荟大黄素蒽酮^[19];二苯乙烯类成分主要包括白藜芦醇及其葡萄糖苷,番泻苷元C,丹叶大黄素及去氧丹叶大黄素等。有研究表明白藜芦醇为抗艾滋病(获得性免疫缺陷综合征)的主要活性物质,其半数抑制浓度约 $13.94 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[20],在改善血脑屏障功能、降血糖、抗氧化等方面白藜芦醇也起着至关重要的作用^[21];除此之外,白藜芦醇还是一种有效、低毒的抗癌成分^[22]。苯丁酮类成分有4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-O- β -D-吡喃葡萄糖苷,4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-O- β -D-(2''-O-没食子酰基)-吡喃葡萄糖苷,4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-O- β -D-(6''-O-没食子酰基)-吡喃葡萄糖苷,4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-O- β -D-(2'',6''-O-没食子酰基)-吡喃葡萄糖苷,4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-O- β -D-(2''-O-没食子酰基-6''-O-桂皮酰基)-吡喃葡萄糖苷,4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-O- β -D-(2''-O-没食子酰基-6''-O-p-桂皮酰基)-吡喃葡萄糖苷^[23];其

作用主要体现在神经保护方面。吡喃酮类成分主要有山柰酚、山柰酚鼠李糖苷、芦丁、牡荆素等,由于其结构简单且生物利用度较好,一般用于新型抗人类免疫缺陷病毒(HIV)的治疗^[24]。萘苷类主要成分为决明酮-8-O- β -D-葡萄糖苷,HU等^[25]研究发现该成分在抗氧化方面有着中等抑制效果。鞣质类成分主要有儿茶素及其糖苷,原花青素B₁~B₅,没食子酸类等,在抗氧化及抑制酪氨酸酶活性中均发挥重要作用^[26];此外,鞣质外用可治疗烧伤及烫伤,小剂量使用还可用于止泻^[27]。酰基糖苷类成分主要包括1-O-没食子酰果糖、没食子酸-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷和1-O-没食子酸甘油等。

2.2 瓜蒌化学成分研究 星萎承气汤中以瓜蒌为佐药,助大黄、芒硝发挥清热涤痰、宽胸散结、润肠之功效。瓜蒌化学成分主要有氨基酸类、有机酸类、萜类、植物甾醇类、黄酮类、生物碱及核苷类、木脂素类^[28]。研究表明瓜蒌常用于肺热咳嗽,痰浊黄稠,胸痹心痛等证的治疗^[29]。

瓜蒌中氨基酸类的主要成分有谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、酪氨酸、天门冬氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸等,氨基酸类是瓜蒌发挥化痰作用的主要活性物质。天门冬氨酸能促进细胞免疫,从而减少分泌物;半胱氨酸能使痰黏度降低,易于咳出^[30];蛋氨酸可在体内转化为半胱氨酸及胱氨酸达到协同作用^[31]。有机酸类成分主要为丁酸、琥珀酸、己酸、天麻酸、香草酸等,其药理作用主要包括抗炎、抗血小板聚集、抗氧化及一些其他药理作用;其中汤喜兰等^[32]发现有机酸类成分在治疗心血管疾病方面也有着十分广阔的前景。萜类成分主要有牻牛儿苗二萜、牻牛儿苗二萜、甾萜精醇、葫芦素B和葫芦素D等,具有抗炎、抗肿瘤等作用^[33]。植物甾醇类主要成分为 α -菠菜甾醇、豆甾醇和 β -谷甾醇等,植物甾醇通过抑制胆固醇的吸收,从而降低血液中胆固醇的浓度,进而起到治疗冠心病、动脉粥样硬化等疾病的作用^[34];其中豆甾醇和 β -谷甾醇有较强的抗炎作用^[35];除此之外, β -谷甾醇还具有止咳、平喘、祛痰的作用^[36]。黄酮类成分主要为芹菜素、木犀草素、麦黄酮等,其药理作用除抗炎、抗病毒、解热外,还具有抗氧化、抗肿瘤、抗衰老、改善微循环、降血糖等作用^[37]。生物碱及核苷类成分主要有胆碱、牻牛儿苗碱、胞嘧啶、次黄嘌呤、鸟苷、鸟嘌呤、腺苷、腺嘌呤等,生物碱为许多中草药的有效成分,具有较强的生理活性,常用于心脑血管疾病治疗,且在抗炎、抗病毒、抗菌、抗癌等方面也发挥着重要作用^[38];核苷

类成分是生物细胞维持生命的重要物质,其中腺苷的主要作用为抗凝血、镇痛、抗炎及扩张冠状动脉等作用^[39]。

2.3 胆南星化学成分研究 胆南星质硬,气微腥,为星萎承气汤中使药,与瓜蒌合用,化痰之力尤甚。其在方中起化痰通络之效,患者痰热除,则腑气通。胆南星是由制天南星的细粉与牛、羊或猪胆汁经炮制加工而成,呈棕黄色、灰棕色或棕黑色的方块状或圆柱状^[29,40],炮制后的胆南星毒性比天南星低^[41],一般用于治疗热痰咳嗽^[42]。其化学成分相对复杂,化学成分多来自天南星与胆汁,经炮制产生的新化学成分较少^[43],笔者对天南星、胆汁的化学成分进行了梳理,并整理了胆南星在炮制过程中产生的新化学成分。胆南星的成分主要有氨基酸类、黄酮类、有机酸类、生物碱及核苷类、植物甾醇、胆汁酸、挥发性物质和炮制过程中新生成的糖胺类成分及其脱水产物、磺基糖苷类成分、乳酸及其糖苷类成分、丁二酸及其糖苷类成分、游离胆烷酸及其糖苷、磺化胆烷酸类成分等^[44]。

其中氨基酸类、黄酮类、有机酸类、生物碱及核苷类、植物甾醇类成分多为瓜蒌与胆南星共有成分。胆汁酸类成分主要为胆酸、甘氨酸去氧胆酸、猪去氧胆酸、甘氨酸去氧胆酸、鹅去氧胆酸、去氧胆酸等,胆汁酸类成分为胆汁的主要成分,其药理作用主要体现在较强的抑制革兰氏阳性菌作用^[45],此外,在抗炎、解热、镇痛及镇咳平喘方面均有一定的疗效^[46];挥发性物质主要包括柠檬烯、十八醛、正辛醇、苯乙烯等,其作用主要有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗菌等^[47]。

2.4 芒硝化学成分研究 星萎承气汤中芒硝为方中臣药,具有破痞、温中、消食、逐水、缓泻等功效^[48],其主要成分为含水硫酸钠($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)及少量无机盐,可协大黄达通腑泻下之功效。当口服芒硝后,因人体肠壁对硫酸根离子吸收较差,导致肠内外产生浓度差,阻碍水分等在肠内的吸收,引起肠内机械刺激,促进肠蠕动,利于排便^[49]。药用时,芒硝不宜与方中大黄共煎,否则会导致大黄中蒽醌类成分溶出下降^[50]。

综上所述,星萎承气汤中所含成分类型主要包括蒽醌类、蒽酮类、吡喃酮类、萜苷类、二苯乙烯类、鞣质类、苯丁酮类、酰基糖苷类、氨基酸类、萜类、黄酮类、有机酸类、生物碱及核苷类、挥发性物质、植物甾醇和胆汁酸类等。中风痰热腑实证患者临床表现为大便郁结、口臭咽干等症状,常用化痰通腑

类方药进行治疗,通过归纳星萎承气汤中化学成分,推测该复方治疗中风痰热腑实证的药效物质基础为蒽醌及蒽酮类、氨基酸类、胆汁酸类和芒硝中的硫酸根离子,后期可通过实验验证药效物质基础的具体成分。

3 星萎承气汤的药理作用及作用机制研究

3.1 单味药的药理作用研究 星萎承气汤中化学成分复杂多样,具有多个药效成分群,即同一结构类型化合物的药理作用具有相似性,不同结构类型化合物的药理作用具有差异性,按药效成分群对方中各中药药理作用进行归纳与总结,见表1^[51-65]。

3.2 作用机制研究 星萎承气汤作为治疗急性期中风痰热腑实证的常用复方,具有改善患者的不良预后、改善意识水平、恢复神经功能的良好治疗效果^[66-67]。中风的病理机制一般分为能量衰竭与兴奋性中毒、神经炎症、神经细胞凋亡、再灌注损伤与自由基的产生和氧化、硝化应激等^[1]。星萎承气汤在治疗中风痰热腑实证患者时的作用机制为改变血液流变学、抗炎症反应、抑制神经元损伤、抗自由基损伤等^[68]。

3.2.1 改变血液流变学 人的大脑主要靠血液粘稠度来调节血液供应的变化。当人体脑组织缺血缺氧时,血液流变性会随着血管内皮细胞功能受损而改变,血黏度和纤维蛋白原增加,血液流变阻力提高,进而引起血管阻塞,血管微循环受阻,红细胞聚集加重,最终导致进一步的局灶性缺血缺氧加重^[69]。临床上急性期中风患者的血液粘稠度明显高于正常人。王骏等^[70]观察患者服用加味星萎承气汤治疗后,患者的血脂指标、血液流变学指标均有所改善。康盛华等^[71]通过对中风患者的观察研究发现,星萎承气汤可有效降低低切全血粘度和高切全血粘度,减少纤维蛋白原和血的粘度,降低血管阻力,改善微循环和大脑的血流供应;还能降低患者脂质代谢率。苏毅强等^[72]发现加味星萎承气汤能有效改善中风患者血液的高粘状态、改善脑缺血区的微循环,改善脑组织的缺血缺氧状态,从而改善脑神经功能的作用。上述研究均证明了加减星萎承气汤可有效改善中风痰热腑实证患者血液流变学。

3.2.2 抗炎反应 炎症反应是中风中一个不容忽视的病理环节,中风发生后,患者血清中的炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平和超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平升高,TNF- α 能够参与炎症反应并促进脑缺血急性期的“瀑布效应”^[73];而hs-CRP机体

表1 星菱承气汤中主要活性成分的药理作用

Table 1 Pharmacological effects of main components in Xinglou Chengqi decoction

成分类型	药理作用	来源
蒽醌类	抗病毒、保护受损的胰腺腺泡细胞、抑制幽门螺杆菌及致泻等	大黄
蒽酮类	泻下作用、调节机体免疫、抗氧化、抗炎、抗菌及抗肿瘤等	大黄
吡喃酮类	抗氧化、抗突变、抗肿瘤及降血糖等	大黄
萜苷类	有雌激素样作用等	大黄
二苯乙烯类	清除自由基、抗衰老及降血压等	大黄
鞣质类	降低血清尿素氮活性等	大黄
苯丁酮类	抗炎镇痛等	大黄
酰基糖苷类	降血糖等	大黄
氨基酸类	清热化痰及促进细胞免疫等	瓜蒌、胆南星
萜类	抗炎等	瓜蒌
黄酮类	抗血小板聚集、抗心肌缺血、保肝、抗心律失常、镇痛、抗自由基、抗病毒及抗肿瘤等	瓜蒌、胆南星
有机酸类	抗血小板聚集、抗炎症反应、抗血栓、抗氧化及诱导肿瘤细胞凋亡等	瓜蒌、胆南星
生物碱及核苷类	增加冠脉流量、治疗冠心病、抗血小板聚集及改善细胞流变学等	瓜蒌、胆南星
挥发性物质	抗菌、抗病毒等	胆南星
植物甾醇	抗癌、抗炎及抗病毒等	瓜蒌、胆南星
胆汁酸类	解热、抗菌、抗炎及抗病毒等	胆南星

急性反应时合成的急性期蛋白,其在血清中的水平可以灵敏地反应机体的炎症程度;故有效抑制患者体内炎症因子的升高是治疗中风的有效手段之一。陈进玲等^[74]发现星菱承气汤治疗急性脑缺血并发全身炎症反应综合征(SIRS)的疗效显著,可改善患者血液流变学指标,降低患者血清TNF- α 、D-乳酸和一氧化氮的表达。赵晓君等^[12]发现加味星菱承气汤可降低中风患者体内白细胞介素(IL)与TNF- α 等炎症因子的表达,从而保护脑组织免受伤害。张根明^[75]发现星菱承气汤能有效降低缺血性中风痰热腑实证患者血清hs-CRP水平。上述研究均表明了星菱承气汤与其加减方均可抑制中风痰热腑实证患者体内的炎症反应。

3.2.3 抑制神经元损伤 脑缺血中炎症的发生常伴随着脑组织周围神经元的损伤,抑制神经元损伤有助于减缓脑损伤。神经元损伤的主要形式一般表现为神经元的凋亡,其凋亡的程度决定了脑组织梗死面积的大小,抑制这一过程可有效地减少脑梗死^[76]。刘敬霞等^[77]从对脑缺血最重要的促凋亡基因之一凋亡相关因子(Fas)及其配体FasL,以及最终引起靶细胞死亡的半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3蛋白的影响进行研究,发现星菱承气汤可以通过祛邪以下调其表达,从而阻抑神经细胞凋亡,发挥脑保护作用;同时,刘敬霞等^[78]还发现星菱承气汤对

脑缺血大鼠的海马神经元也具有保护作用。神经生长因子(NGF)是其中一种可以保护神经元的因子,刘会贤等^[79]研究发现星菱承气汤可以提高受损脑组织中NGF的表达,从而减轻其神经元损伤。上述研究均表明了星菱承气汤可以通过抑制神经元损伤起到治疗中风痰热腑实证的作用。

3.2.4 抗自由基损伤 脑缺血及脑缺血再灌注过程是一个复杂的病理生理过程,其中氧自由基的产生及其引起的脂质过氧化是其受损的重要机制之一。周喜燕等^[80]首先观察发现星菱承气汤在临床治疗急性缺血性中风的过程中疗效显著,可能是通过减轻氧自由基损伤、消除脑水肿实现的。之后又利用动物实验进一步研究发现星菱承气汤对大鼠脑组织自由基损伤的影响是通过提高大鼠体内超氧化物歧化酶(SOD)的水平,减少大鼠体内氧自由基,从而减轻脂质过氧化损伤,使丙二醛(MDA)含量降低来实现^[81]。秦晓静等^[82]研究得到的结果与周喜燕等^[80-81]研究结果一致。以上研究均表明了星菱承气汤可通过减轻中风痰热腑实证患者体内自由基的损伤,从而起到治疗作用。

4 星菱承气汤的临床应用

静脉溶栓治疗是临床指南推荐的治疗急性缺血性脑中风的推荐方法之一^[83]。然而溶栓后,凝血功能下降,导致出血风险升高,溶栓治疗24 h内可

使用的药物非常局限,可能存在延误治疗的风险,也可能发生溶栓后再闭塞^[84]。王骏等^[85]研究显示在溶栓后使用具有凉血活血、化瘀导滞的加味星萎承气汤能明显改善溶栓治疗急性脑中风患者的神经功能恢复。星萎承气汤的创立和应用可大大地提高中风急性期痰热腑实证患者的康复率。笔者从临床上应用星萎承气汤、加减星萎承气汤、西药联合星萎承气汤治疗中风痰热腑实证患者的典型案例进行分析,总结临床用药的一般规律,为提高星萎承气汤的临床疗效提供有效的文本信息。

4.1 星萎承气汤治疗脑中风痰热腑实证的临床案例 王永炎院士对158例临床急性期中风痰热腑实证患者给予星萎承气汤治疗时发现,服药半个月后总有效率高达82.3%,且以上临床患者均未给予任何其他西医手段治疗,说明星萎承气汤对中风急性期痰热腑实证确有显著疗效^[6]。项英杰^[86]选取80例脑卒中便秘患者作为临床试验对象,将上述患者随机分成2组,2组患者均采用中风的常规治疗。治疗组在此基础上加服星萎承气汤,对照组则给予复方芦荟胶囊,结果显示治疗组患者的总有效率高于对照组,说明星萎承气汤治疗中风大便郁结者疗效更为显著。上述临床案例均表明星萎承气汤在中风治疗过程中疗效确切、应用广泛、患者接受度高,且对便秘等兼证具有一定治疗效果。

4.2 星萎承气汤加减治疗脑中风痰热腑实证的临床案例 星萎承气汤是中风痰热腑实证的代表方剂,但在临床应用时,患者常见诸多兼证,因而在实际应用中应灵活加减,药效学研究和临床研究均证实加减星萎承气汤在具体应用中有较好的效果^[87]。

临床上根据不同病型加减不同类别的药材,患者具有痰热腑实证兼有血瘀时常与丹参、红花、桃仁等活血化瘀药配伍应用,申志敏^[88]选取95例中风急性期痰热腑实证患者分别给予基础治疗和基础治疗联合加味星萎承气汤[生大黄10g,芒硝6g(分冲),全瓜蒌15g,胆南星10g,枳实10g,丹参15g,其中血瘀明显者加桃仁10g和红花6g],结果表明基础治疗联合加减星萎承气汤组患者明显转归;痰热腑实证兼有痰热盛者,可配伍法半夏、陈皮、厚朴、橘红等燥湿化痰药应用,赵桥梁等^[89]选取97例急性期中风痰热腑实证患者,随机分为两组,对照组48例予西医综合治疗,观察组49例在对照组治疗的基础上加用星萎承气汤[全瓜蒌30g,制胆南星6g,大黄6g(后下),法半夏6g,陈皮10g,地龙6g,钩藤10g,枳实10g,厚朴10g,丹参20g,水蛭6g],

结果显示观察组患者病情明显好转;痰热腑实证兼有肝阳上亢证可配伍羚羊角、生石决明、磁石等镇肝息风之品应用,苏业军等^[90]根据中风痰热腑实证患者病情给予相应的基础治疗,治疗组在此基础上加用星萎承气汤[生大黄10g,芒硝6g(分冲),全瓜蒌15g,胆南星10g,枳实10g,丹参15g],另伴有明显肝阳上亢者加羚羊角粉1.2g(冲服)和天麻10g,结果显示加减星萎承气汤治疗痰热腑实证型中风急性期疗效显著;痰热腑实证兼有痰火扰心、躁烦不眠者,可配伍郁金、栀子、石菖蒲、远志等应用,何潇^[91]选取123例急性脑梗死痰热腑实证患者,随机分为观察组82例与对照组41例,2组均给予抗凝、溶栓等治疗,对照组在此基础上给予乳果糖口服液治疗,观察组则给予加味星萎承气汤(石菖蒲、丹参各15g,胆南星12g,瓜蒌、芒硝、地龙、郁金、厚朴各10g,生大黄3g)治疗,同步治疗7d后,通过比较两组的炎症因子IL-6水平,结果显示加味星萎承气汤可减轻脑缺血炎症损伤,改善脑循环。上述研究结果证明加减星萎承气汤对于不同病情的中风痰热腑实证患者有着显著的疗效,且根据病情加减用药能使该方发挥更好的疗效。提示在使用星萎承气汤治疗中风患者时应辨证论治,应根据患者不同情况对该方剂进行加减,此外,为提高临床疗效,还可适时配合其他手段进行治疗。

5 总结与展望

本文从星萎承气汤的由来及方解着手,整理了该方剂组方药味所含化学成分,共收集到化学成分405个,其中来源大黄的化学成分142个;来源芒硝的化学成分1个,为十水合硫酸钠($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$);来源瓜蒌化学成分155个,来源于胆南星化学成分135个,以及瓜蒌与胆南星共有成分28个。在星萎承气汤治疗中风痰热腑实证患者时,蒽醌类成分番泻苷A是其中发挥泻下作用的主要成分;硫酸根离子助大黄达泻下之功效;氨基酸类成分是发挥化痰作用的主要成分;胆汁酸主要发挥抗炎、抗病毒作用。同时,笔者系统归纳了星萎承气汤中化学成分的分子式、相对分子质量及CAS号等相关信息,以利于后期预测药物靶标及快速定位活性成分来源。此外,本文梳理了星萎承气汤治疗中风痰热腑实证的药理作用及作用机制,包括抑制神经元损伤、改变血液流变学、抗炎和抗自由基损伤。通过分析星萎承气汤临床应用的经典案例,发现星萎承气汤对急性期痰热腑实证中风患者具有显著的疗效,临床常运用星萎承气汤、加减星萎承气汤及星萎承气汤

联合西医药等手段治疗中风痰热腑实证患者,在实际应用中要根据疾病的转归在原方基础上进行加减,做到因时因地因人制宜,使复方疗效发挥到最佳,从而提高治愈率。总体而言,星萎承气汤作为治疗中风痰热腑实证的代表方具有重要的研究价值,但目前该复方的基础研究还较为薄弱,尚需开展物质基础、药理毒理、药效评价等研究,以提高该复方的临床疗效。

[参考文献]

- [1] 张艾嘉,王爽,王萍,等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(5):227-240.
- [2] DONNAN G A, FISHER M, MACLEOD M R, et al. Stroke[J]. Lancet,2008,371(9624):1612-1623.
- [3] 王永炎. 中风病科研思路方法刍议[J]. 辽宁中医杂志,1984(9):1-5.
- [4] 王永炎. 中医药治疗急性缺血性脑血管病120例疗效观察[J]. 中医杂志,1981(4):31-33.
- [5] 王永炎,邓振明,董建华,等. 缺血性脑卒中辨证论治初探[J]. 上海中医药杂志,1982(4):4-5.
- [6] 王永炎,李秀琴,邓振明,等. 化痰通腑法治疗中风病158例疗效观察[J]. 中国医药学报,1986,1(2):22-24.
- [7] 简文佳,时晶,田金洲. 王永炎先生运用化痰通腑法治疗中风浅析[J]. 天津中医药,2015,32(2):65-67.
- [8] 谢颖楨,邹忆怀,孙立满. 运用化痰通腑法治疗中风的体会[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(3):221-222.
- [9] 唐元瑜,王尔宁,纪立金. 《内经》“热淫于内,平以咸寒,佐以苦甘”的内涵及其在中医络病治疗中的运用[J]. 成都中医药大学学报,2010,33(4):85-87.
- [10] 于智敏,王燕平. 王永炎星萎承气汤钩玄[N]. 中国中医药报,2011-03-17(4).
- [11] 汪建利,刘江波. 星萎承气汤治疗急性缺血性中风病痰热腑实证的临床观察[J]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(7):40.
- [12] 赵晓君,吴晓光,徐樱,等. 星萎承气汤加味对脑出血大鼠血清IL-1 β 、IL-6、IL-17A、TNF- α 表达及神经功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(24):6037-6040.
- [13] 魏江存,秦祖杰,谢臻,等. 生、酒大黄对大承气汤小鼠泻下作用的比较研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(2):326-329.
- [14] 丁镇. 大黄的化学成分及有效成分大黄酸的半合成研究[D]. 广州:广东药学院,2007.
- [15] 傅兴圣,陈菲,刘训红,等. 大黄化学成分与药理作用研究新进展[J]. 中国新药杂志,2011,20(16):1534-1538,1568.
- [16] 王立雪. 基于生物活性的大黄质量控制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2020.
- [17] KRUMBIEGEL G, SCHULZ H U. Rhein and aloe-emodin kinetics from senna laxatives in man [J]. Pharmacology,1993,47(Suppl 1):120-124.
- [18] MATSUMOTO M, ISHIGE A, YAZAWA Y, et al. Promotion of intestinal peristalsis by Bifidobacterium spp. capable of hydrolysing sennosides in mice [J]. PLoS One,2012,7(2):e31700.
- [19] AKAO T, CHE Q M, KOBASHI K, et al. A purgative action of barbaloin is induced by *Eubacterium* sp. strain BAR, a human intestinal anaerobe, capable of transforming barbaloin to Aloe-Emodin anthrone [J]. Biol Pharm Bull,1996,19(1):136-138.
- [20] LIN H W, SUN M X, WANG Y H, et al. Anti-HIV activities of the compounds isolated from *Polygonum cuspidatum* and *Polygonum multiflorum* [J]. Planta Med,2010,76(9):889-892.
- [21] 贾玉梅,王君明,崔瑛. 基于二苯乙烯类为主要活性成分的虎杖药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(9):263-269.
- [22] 冯磊,张莲芬,严婷,等. 中药虎杖中抗癌活性物质研究[J]. 中药材,2006,29(7):689-691.
- [23] LIN C C, WU C I, LIN T C, et al. Determination of 19 rhubarb constituents by high-performance liquid chromatography-ultraviolet-mass spectrometry [J]. J Sep Sci,2015,29(17):2584-2593.
- [24] 俞青芬. 人工神经网络在吡喃酮类化合物生物活性预测中的应用[J]. 江汉大学学报:自然科学版,2017,45(5):418-423.
- [25] HU L, CHEN N N, HU Q, et al. An unusual piceatannol dimer from *Rheum austral* D. Don with antioxidant activity [J]. Molecules, 2014, 19 (8) : 11453-11464.
- [26] 胡念芳,熊丽丹,李利. 大黄鞣质类及蒽醌类化合物的三项生物活性比较研究[J]. 广州化工,2017,45(19):54-56,67.
- [27] 杜国成. 中药鞣质成分的药理作用探析[J]. 中国医药科学,2011,1(16):27,33.
- [28] 巢志茂,何波. 栝楼果实的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,1999,24(10):36-37,62.
- [29] 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,2020:116-117,273.
- [30] 徐国锋. 瓜蒌皮药材及其制剂质量控制研究[D]. 大连:辽宁中医药大学,2006.
- [31] 滕勇荣,王连侠,张永清. 瓜蒌药理研究进展[J]. 齐

- 鲁药事,2010,29(7):417-419.
- [32] 汤喜兰,刘建勋,李磊. 中药有机酸类成分的药理作用及在心血管疾病的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):243-246.
- [33] 孙洋洋. 瓜蒌子的质量评价及其抗氧化作用研究[D]. 大连:辽宁中医药大学,2020.
- [34] 吴晓毅,巢志茂,刘海萍,等. 葫芦科药用植物甾醇类成分研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2012,24(S1):169-175.
- [35] GABAY O, SANCHEZ C, SALVAT C, et al. Stigmasterol: a phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010,18(1):106-116.
- [36] 王会,张普香. 植物甾醇的应用与研发[J]. 科技资讯,2009(17):1.
- [37] 王晓梅,曹稳根. 黄酮类化合物药理作用的研究进展[J]. 宿州学院学报,2007,22(1):105-107,141.
- [38] 蒙其森,梁洁,吴桂凡,等. 生物碱类化合物药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2003,14(11):700-702.
- [39] 李爱峰. 栝楼果皮化学成分研究[D]. 济南:山东中医药大学,2014.
- [40] 崔亚晨,单丽倩,刘晓峰,等. 不同胆汁及其制成的胆南星对LPS诱导的急性肺损伤大鼠保护作用考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(1):125-132.
- [41] 杨伟鹏,王怡薇,王彦礼,等. 不同胆汁炮制方法对天南星解毒存效作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(12):33-35.
- [42] 林坤河,韦建华,邓超澄,等. 炮制对天南星化学成分及药理作用的影响研究概况[J]. 广西中医药,2018,41(4):73-75.
- [43] 唐照琦,李彪,王秋红,等. 胆南星的化学成分、药理作用及相关复方临床应用的研究进展[J]. 中国药房,2020,31(12):1523-1527.
- [44] 李瑶. 胆南星炮制前后成分变化及质量标准研究[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
- [45] 公瑞煜,张立冬,何佳奇,等. TCDCANa的合成及抗菌抗炎作用研究[J]. 精细化工,2007,24(11):1087-1090.
- [46] 张宇静,夏晶,仇佳思,等. 牛黄中胆汁酸的药理作用及定量分析方法研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2016,43(2):268-274.
- [47] 杨超,唐洁,熊苏慧,等. 中药材挥发油类抗肿瘤活性研究进展[J]. 中南药学,2017,15(9):1190-1194.
- [48] 朱美香,吴小明,连建伟. 张仲景芒硝配伍规律探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(5):378-379.
- [49] 肖秋元. 大承气汤的血清药物化学研究[D]. 成都:西南交通大学,2010.
- [50] 韩刚,郭肖菲,赵会新,等. 芒硝在中药组方中对大黄蒽醌类化合物溶出的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):72-74,77.
- [51] 李鑫,庄晨颖,董雪容,等. 大黄蒽醌物质研究与应用概述[J]. 青海草业,2018,27(4):49-53.
- [52] 林楠,王荫荫,吴杰,等. 蒽酮及其衍生物生物活性研究进展[J]. 贵州医药,2018,42(2):170-172.
- [53] 陆春霞,董桂清,梁贵秋,等. 桑黄活性成分的药理作用及人工栽培研究进展[J]. 广西蚕业,2019,56(4):42-51.
- [54] 曾芳,李媛. 大黄有效化学成分及其药理作用[J]. 当代医学,2013,19(12):149-150.
- [55] AKIHISA T, YASUKAWA K, KIMURA Y, et al. Five D: C-friedo-oleanane triterpenes from the seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maxim. and their anti-inflammatory effects [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(5):1101-1105.
- [56] 赵兴龙. 黄酮类化合物的药理作用研究进展[J]. 华章,2012(19):347.
- [57] 张玉昆,冯月男,孙思邈,等. 中药不同组分在治疗血瘀证方面研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(10):220-226.
- [58] 申利红,王建森,李雅,等. 植物多糖的研究及应用进展[J]. 中国农学通报,2011,27(2):349-352.
- [59] 刘岱琳,曲戈霞,王乃利,等. 瓜蒌的抗血小板聚集活性成分研究[J]. 中草药,2004,35(12):1334-1336.
- [60] 上海市化工“七·二一”工人大学有机系中草药组,上海市医药工业药物实验厂,上海第十八制药厂,等. 栝楼的研究Ⅲ栝楼有效成分的研究初报——有效部位分离,药理及临床观察[J]. 医药工业,1975(1):21-26.
- [61] 艾佳佳. 复方丹参复合胶囊的制备及初步评价[D]. 南昌:江西中医药大学,2019.
- [62] 韩军花. 植物甾醇的性质、功能及应用[J]. 国外医学·卫生学分册,2001(5):285-291.
- [63] 黄元射,毛景欣,陈敏. 波棱瓜子化学成分及抗肝病研究概况[J]. 中国民族民间医药,2018,27(3):48-51,56.
- [64] DHUNA V, BAINS J S, KAMBOJ S S, et al. Purification and characterization of a lectin from *Arisaema tortuosum* Schott having *in-vitro* anticancer activity against human cancer cell lines [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2005, 38(5):526-532.
- [65] 曹金山. 胆酸的抗炎作用及对呼吸系统的药理作用和组织学影响[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学,2001.
- [66] 王雅妹,张新颖,韩颖,等. 星蒌承气汤对痰热腑实型脑卒中患者的临床疗效观察[J]. 天津医科大学学报,2019,25(5):496-498,503.

- [67] 覃燕琼,张青萍,姚春栢,等. 星萎承气汤治疗对脑卒中后便秘患者生活质量的影响[J]. 中医药临床杂志,2019,31(10):1974-1977.
- [68] 林玲,刘珊珊,马洪歌. 星萎承气汤作用机制研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(4):53-54.
- [69] 郑雪琼,朱彩红,邹杏坚. 丹红注射液对急性期脑梗患者疗效及血液流变学的影响分析[J]. 上海医药,2015,36(9):25-27.
- [70] 王骏,孙燕,张红智,等. 加味星萎承气汤对急性缺血性脑卒中患者神经功能及血脂、血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(5):992-995.
- [71] 康盛华,倪敬年,吴冬月,等. 星萎承气汤治疗急性脑梗病痰热腑实证的临床效果[J]. 世界中医药,2018,13(7):1649-1657.
- [72] 苏毅强,刘泰,甘照儒. 加味星萎承气汤对痰热腑实证型急性脑梗死患者神经功能和日常生活活动能力及血液流变学指标的影响[J]. 中国临床康复,2006(15):3-5.
- [73] HIEU N, DU N, AUGER P, et al. Dynamical behavior of a stochastic SIRS epidemic model[J]. Math Model Nat Phenom, 2015, 10(2):56-73.
- [74] 陈进玲,张丽蕊,陈艳霞,等. 星萎承气汤对急性脑缺血并发 SIRS 的治疗效果及对血清 TNF- α 、D-L 水平的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(11):2729-2731.
- [75] 张根明. 星萎承气汤对缺血性中风痰热腑实证超敏 C-反应蛋白的影响[J]. 光明中医,2010,25(7):1129-1130.
- [76] DONG W P, LI N L, GAO D K, et al. Resveratrol attenuates ischemic brain damage in the delayed phase after stroke and induces messenger RNA and protein express for angiogenic factors[J]. J Vasc Surg, 2008, 48(3):709-714.
- [77] 刘敬霞,李建生,俞维,等. 星萎承气汤和补阳还五汤对脑缺血大鼠细胞凋亡 Fas/Fas1 和 Caspase-3 调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):187-191.
- [78] 刘敬霞,李建生,俞维,等. 星萎承气汤和补阳还五汤对脑缺血大鼠海马神经元损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(12):233-237.
- [79] 刘会贤,刘敬霞,俞维,等. 补阳还五汤和星萎承气汤对脑缺血大鼠神经元突触重塑及胶质源性神经营养因子和神经生长因子表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(3):702-705.
- [80] 周喜燕,李彬,吕以静,等. 星萎承气汤对缺血性中风大鼠自由基代谢及脑水肿的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(5):846-848.
- [81] 周喜燕,王群,吕以静,等. 星萎承气汤对中风病痰热腑实证大鼠血 SOD、MDA 水平的影响[J]. 中医临床研究,2016,8(18):27-28.
- [82] 秦晓静,吴颖昕,姜惟. 星萎承气汤对实验性脑出血大鼠脑水肿及自由基代谢的影响[J]. 河北中医,2005,27(5):388-390.
- [83] 刘鸣,贺茂林. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [84] 潘卫东,王明哲,袁奕珂,等. 静脉溶栓 24 h 内使用丁基苯酞治疗急性缺血性脑梗死的临床观察[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(5):12-16.
- [85] 王骏,龚帆,JOANA S,等. rtPA 溶栓 24 h 内使用加味星萎承气汤治疗急性脑梗死痰热腑实证的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(17):2769-2773.
- [86] 项英杰. 星萎承气汤治疗急性脑卒中便秘疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(15):1633-1634.
- [87] 王永炎,谢颖楨. 化痰通腑法治疗中风病痰热腑实证的源流及发展(一)——历史源流、证候病机及临床应用[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2013,20(1):1-6,24.
- [88] 申志敏. 星萎承气汤治疗急性缺血性中风(痰热腑实证)50 例[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(7):55-56.
- [89] 赵桥梁,张丽. 加减星萎承气汤对脑梗死急性期痰热腑实证患者神经功能的影响[J]. 中国民间疗法,2019,27(9):40-41.
- [90] 苏业军,何乾超,刘永辉,等. 星萎承气汤治疗痰热腑实证中风急性期患者的临床观察[J]. 湖北中医杂志,2013,35(1):5-6.
- [91] 何潇. 加味星萎承气汤治疗急性脑梗死痰热腑实证临床研究[J]. 新中医,2020,52(15):76-78.

[责任编辑 刘德文]