

大柴胡汤的芍药品种选用及临床应用[△]

陈 灵^{1,2*}, 柳 芳¹, 张相林^{1#} [1. 中日友好医院药学部, 北京 100029; 2. 武汉大学附属同仁医院(武汉市第三医院)药学部, 武汉 430060]

中图分类号 R961.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1139-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.24

摘要 目的: 为临床合理使用大柴胡汤提供参考。方法: 以“大柴胡汤”“芍药”“赤芍”“白芍”“本草考证”“药理活性”“临床应用”等为关键词, 在中国知网、万方数据、维普网等数据库中组合查询1997年—2018年11月发表的相关文献。通过梳理《伤寒论》《金匱玉函经》《注解伤寒论》《名医别录》《雷公炮炙论》《千金要方》等本草书籍, 并结合药理研究, 从大柴胡汤中芍药的选用、大柴胡汤的临床应用两个方面进行论述。结果与结论: 共检索到相关文献255篇, 其中有效文献46篇。虽然《伤寒论》中芍药未明确是白芍还是赤芍, 但根据赤芍、白芍的炮制方法、功效、药理研究及大柴胡汤的组方配伍来看, 大柴胡汤中芍药选用白芍更为合理。临床应用方面, 大柴胡汤除可用于治疗慢性胃炎、急性胆囊炎、阻塞性黄疸、急性胰腺炎、急性肠梗阻、脂肪肝、腮腺炎、感冒、中风、高血压、头痛、便秘外, 还可用于治疗腰椎间盘突出、跟腱炎、荨麻疹、单纯性肥胖症、失眠等。建议在应用含芍药的经方时, 应结合本草考证、功效辨析和临床应用情况进行用药的合理性分析, 以促进中药应用的有效性。

关键词 大柴胡汤; 芍药; 赤芍; 白芍; 临床应用

大柴胡汤源自东汉张仲景所著《伤寒论》, 是由柴胡、芍药、黄芩、大黄、枳实、半夏、生姜、大枣8味中药组成, 具有和解少阳、内泻热结之功效, 主治少阳阳明合病^[1]。但《伤寒论》中芍药的品种未明确, 选用赤芍还是白芍尚存争议, 为临床用药造成了困扰。考虑到白芍长于补虚, 赤芍长于泻实, 而大柴胡汤主治少阳阳明合病, 故部分医者认为大柴胡汤中芍药应该选用赤芍。基于以上原因, 辨清大柴胡汤中芍药品种的选用对于改善临床合理使用大柴胡汤具有重要意义。笔者以“大柴胡汤”“芍药”“赤芍”“白芍”“本草考证”“药理活性”“临床应用”等为关键词, 在中国知网、万方数据、维普网等数据库中组合查询1997年—2018年11月发表的相关文献。结果, 共检索到相关文献255篇, 其中有效文献46篇。同时, 通过梳理《伤寒论》《金匱玉函经》《注解伤寒论》《名医别录》《雷公炮炙论》《千金要方》等本草书籍, 并结合药理研究和组方配伍, 辨清大柴胡汤中芍药品种的选用; 此外, 再通过对大柴胡汤的临床应用研究进行梳理, 以期为其临床合理使用提供参考。

1 大柴胡汤中芍药的选用

本文从以下三个方面对大柴胡汤中芍药的选用进行论述。

1.1 《伤寒论》中芍药品种尚不明确

大柴胡汤最早记载于东汉张仲景所著《伤寒论》, 而该书中芍药是指赤芍还是白芍尚未明确。严玉平等^[2]从芍药的基源上进行考证, 认为《伤寒论》中含芍药的经方应全部为白芍。王睿等^[3]从芍药在组方中的功效出发,

认为《伤寒论》太阳病篇中的芍药主要为白芍。冯石强等^[4]从药物功效的角度出发, 认为《伤寒论》中治疗太阳阳明合病的葛根汤中的芍药为赤芍。姜淑珍等^[5]从芍药的基源上进行考证, 认为《伤寒论》中芍药应为赤芍。白宇明等^[6]从芍药的产地加工方法上推断, 认为《伤寒论》中芍药应为赤芍。刘鹏等^[7]从芍药的功效上进行考证, 认为《伤寒论》第279条方中的芍药应为赤芍。祝之友等^[8]从赤芍、白芍的化学成分及其对应的性味功效上进行考证, 认为《伤寒论》中芍药应为赤芍。徐海琴^[9]从药物功效及配伍的角度考虑, 认为《伤寒论》中芍药既可能是白芍又可能是赤芍, 还可能是二者同用。由此可见, 众多学者关于《伤寒论》中芍药是白芍还是赤芍的观点尚未统一。

根据2015年版《中国药典》(一部), 白芍来源于毛茛科植物芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)的干燥根, 其炮制方法为采挖后洗净, 除去头尾及细根, 置沸水中煮后再除去外皮, 最后晒干^[10]; 赤芍来源于毛茛科植物芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)或川赤芍(*Paeonia veitchii* Lynch.)的干燥根, 其炮制方法为采挖后除去根茎、须根、泥沙, 直接晒干^[10]。这表明白芍与赤芍的植物基源大致相同, 而两者的主要区别在于炮制方法。白宇明等^[6]根据汉末陶弘景《名医别录》所载芍药“二月八月采根, 暴干”, 推测《伤寒论》中芍药只可能是赤芍。叶亮等^[11]研究发现, 南北朝刘宋时期雷敫的《雷公炮炙论》对芍药有“凡采得后, 于日中晒干, 以竹刀刮上粗皮并头土了, 锉之, 将蜜水拌蒸, 从巳至未, 晒干用之”的记载。严玉平等^[2]发现, 东汉张仲景的《金匱玉函经》中芍药项下有“刮去皮”的记载; 东汉张仲景的《注解伤寒论》中芍药项下有“切”的记载。以上文献表明东汉时期已有炮制后的白芍, 只是成书年代有待考证。综上, 《伤寒论》中芍药是赤芍还是白芍有待进一步研究, 而大柴胡汤中芍药的

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81603383)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 临床中药学。电话: 027-68894880。

E-mail: 57776228@qq.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床中药学。电话: 010-84205370。E-mail: zryyxl@126.com

选用也需进一步探讨。

1.2 赤芍和白芍的功效及药理作用的区别

赤芍、白芍在功效上的差异始载于唐朝孙思邈的《千金要方》：“凡茯苓、芍药，补药须白者，泻药须赤者”^[12]。目前，临床上已公认赤芍、白芍为2个不同品种，并作为2种中药使用。白芍味苦、酸，性微寒，长于养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳、通便^[13]，可用于治疗血虚萎黄、月经不调、自汗、盗汗、胁痛、腹痛、四肢挛痛、头痛眩晕等病症^[13]。药理研究表明，白芍可通过提高小鼠脾脏的造血功能，促进造血生长因子的分泌来调节造血细胞的增殖分化^[14]，并通过调控负向造血因子以减轻其对造血功能的抑制作用^[15]；同时，其还可调节免疫反应、抗炎、镇痛、保护肝脏、改善肝功能^[16]。方圆之等^[17]研究发现，白芍具有通便的作用，其机制可能是舒张肠道，增加肠道内水分，并减少粪便在肠道内的推行阻力。刘岩等^[18]将白芍-黄芩药对用于溃疡性结肠炎小鼠后发现，该药对可显著降低炎症因子的水平，减少炎症细胞浸润，抑制氧化反应，进而改善小鼠溃疡性结肠炎的症状，进一步验证了方圆之等的观点。赤芍味苦，性微寒，长于清热凉血、散瘀止痛，可用于治疗热入营血、温毒发斑、吐血衄血、目赤肿痛、肝郁胁痛、经闭痛经、癥瘕腹痛、跌扑损伤、痈肿疮疡等病症^[19]。药理研究表明，赤芍可减轻二甲苯致小鼠耳廓肿胀以及醋酸致小鼠扭体反应，具有抗炎、镇痛作用^[19]。同时，其可调节内毒素致大鼠热毒血症的不同蛋白点，进而抑制血小板聚集、改善血液流变学特性^[20]。赤芍的主要成分赤芍总苷可显著降低高、低切变率下全血黏度及血浆黏度，降低血栓形成风险^[21]。因大柴胡汤主要用于治疗少阳阳明合病，故应选用白芍养血柔肝以缓少阳胸胁苦满、心下满痛，通便止痛以解阳明腑实、大便不解。

1.3 大柴胡汤的组方配伍

大柴胡汤为表里双解剂，具有和解少阳、通下里实之功效，主治少阳阳明合病，证见寒热往来、胸胁苦满、呕吐不止、郁郁微烦、心下痞硬，或心下满痛、大便不解，或协热下利、舌苔黄、脉弦数有力^[22]。从中医治则的角度来看，病在少阳，本应禁用下法，但兼有阳明腑实，就必须表里兼顾。根据大柴胡汤组方配伍分析，因枳实辛散性烈、苦寒降气，长于破滞气、散结，以泻为主；选用具有酸敛作用的白芍，养阴和血止痛，以养为要。二药参合，一消一补，一走一守，一急一缓，相互制约，相互为用，可用于治疗气血不和的腹痛、烦满不得卧。大黄苦寒，荡涤通下，泄热去实，行气导滞；选用白芍还可养阴敛津，柔肝理脾。二药相伍，攻润相合，使大黄泻下而不伤阴，白芍养阴而不敛邪，二者相反相成，具泻下通便之效用，可治腹中实痛。柴胡轻清辛散，入肝胆经，条达肝气而疏肝解郁；选用酸寒收敛的白芍，以敛津液而护营血，养血以柔肝，缓急而止痛，可泻肝之邪热，以补脾阴。二药伍用，刚柔相济，动静结合，体用兼顾，以达疏

肝和脾之功用。诸药相合，可用于治疗少阳枢机不利，波及脾胃之脘腹痛，以此来治疗阳明腑实证。

综上所述，从《金匱玉函经》《注解伤寒论》《雷公炮炙论》和2015年版《中国药典》(一部)对芍药炮制的描述来看，《伤寒论》成书时代有可能已有白芍，其收录的大柴胡汤中的芍药未必是赤芍。从白芍的功效及药理研究来看，白芍不仅可养血柔肝，还可通便。从大柴胡汤的组方配伍来看，选用白芍与诸药配伍，可助和解少阳，通下里实而不伤阴。因此，笔者推测大柴胡汤中芍药选用白芍更合理。

2 大柴胡汤的临床应用

药理研究表明，大柴胡汤具有护肝利胆、降低括约肌张力、保护胃肠黏膜、改善血液流变性、调节脂质代谢、调节糖代谢、调节机体免疫、抗炎、解痉等作用^[23]，其临床应用广泛。

2.1 消化系统疾病

大柴胡汤可用于治疗急性胆囊炎、急性胰腺炎、胆道阻塞性黄疸、急性肠梗阻、呕吐、慢性胃炎、胁腹痛、脂肪肝等消化系统疾病。钟芳芬^[24]将大柴胡汤加郁金、乌梅、厚朴、甘草，去生姜、大枣后，配合平衡针用于治疗急性胆囊炎患者，对照组患者则静脉滴注左氧氟沙星氯化钠注射液联合山莨菪碱注射液。治疗1个疗程后，治疗组、对照组总有效率分别为94.3%、74.3% ($P < 0.05$)。柴洪伟^[25]将大柴胡汤加竹茹、木香、延胡索、川楝子、龙胆草、郁金、甘草、玄明粉，去生姜、大枣，用于治疗急性胆囊炎患者，服完2剂后，患者急性胆囊炎好转，腹痛、口渴、恶心等症皆除；将大柴胡汤加木香、枳壳、厚朴、焦三仙、玄明粉，去半夏、枳实、生姜、大枣，用于治疗急性胰腺炎患者，服完2剂后，患者疼痛、口苦、恶心等症好转，服完6剂后痊愈；将大柴胡汤加竹茹、鸡内金、枳壳、茵陈、焦栀子、黄柏、当归、木通、竹叶、玄明粉，去半夏、枳实、生姜、大枣，用于治疗胆道阻塞性黄疸患者，服完12剂后，患者肝功能恢复正常并痊愈；将大柴胡汤加当归、厚朴、莱菔子、郁李仁，去生姜，用于治疗急性肠梗阻患者，服完5剂后，患者腹痛消失，大便恢复正常。肖国辉等^[26]将大柴胡汤加竹茹、黄连、栀子，用于治疗反复呕吐2月余的患者，服完7剂后，患者干呕次数较治疗前明显减少，服完17剂后则呕吐症状止，未再复发；将大柴胡汤加姜厚朴、芒硝、桃仁、槟榔、薏苡仁，用于治疗不完全性肠梗阻患者，服完5剂后，患者腹痛、腹胀消失，大便恢复正常，痊愈出院。毛科明^[27]报道，黄煌教授将大柴胡汤去生姜，加干姜、黄连，用于治疗慢性胃炎患者，服完15剂后，患者腹胀、嗝气、口干苦等症均好转，大便次数减少且成形。陈志刚^[28]将大柴胡汤去生姜、大枣，加川芎、丹参、茯苓、苍术、泽泻，用于治疗患者左肋下疼痛，服药2周后，患者左肋下疼痛、胸闷、口干口苦、心下轻度压痛诸症均消除；将大柴胡汤加川芎、丹参、茯苓、苍术、泽泻、石膏、茜草、龙骨、牡蛎，用于治疗肋腹痛患

者,服药3周后,患者右肋下胀闷、胸闷气短、口干口苦、心下压痛诸症基本消除。黄河清等^[29]用大柴胡汤去生姜、大枣,加丹参、决明子、山楂,用于治疗脂肪肝患者,以肝脏B超脂肪样变性的改善程度为疗效标准,结果总有效率达94.4%。

2.2 呼吸系统疾病

大柴胡汤可用于治疗感冒、颌下腺炎、流行性腮腺炎、急性扁桃体炎等呼吸系统疾病。张焕军^[30]将大柴胡汤与抗菌药物(阿奇霉素或第一代头孢菌素类)对比治疗小儿风热型感冒。结果,治疗组、抗菌药物组的显效率分别为79.48%、52.38% ($P<0.05$)。张凤^[31]用大柴胡汤治疗小儿颌下腺炎,服完4剂后,患儿无发热、发红,腮腺右侧及双侧淋巴结均已触不到肿块,且血常规及B超结果均恢复正常。洪旭平等^[32]用大柴胡汤治疗小儿流行性腮腺炎,对照组给予对症支持疗法。结果,治疗组、对照组痊愈率分别为95.0%、38.5% ($P<0.01$),退热时间分别为 (3.35 ± 1.11) 、 (7.45 ± 0.83) d ($P<0.05$)。董军^[33]用大柴胡汤去大枣,加金银花、板蓝根、射干,用于治疗急性扁桃体炎患者,服完2剂后,患者退热,咽痛减轻,服完5剂后痊愈。王济梅等^[34]报道,用大柴胡汤加厚朴、党参、栀子、淡豆豉,用于治疗阴虚内热型骨蒸发热患者,服完12剂后,患者发热、腹胀、腹痛症状消失,病情痊愈。

2.3 心脑血管疾病

大柴胡汤可用于治疗高血压、眩晕、中风、头痛等心脑血管疾病。崔德强等^[35]报道,黄煌教授用大柴胡汤去生姜,加肉桂、桂枝、茯苓、桃仁、牡丹皮、干姜,用于治疗高血压伴便秘患者,服完7剂后,患者眩晕、下肢浮肿症状消失,脸红好转,大便通畅。毛科明^[27]报道,黄煌教授用大柴胡汤去生姜,加干姜、栀子、厚朴,用于治疗眩晕患者,服完15剂后,患者眩晕明显好转,睡眠改善,且能单独外出行走。冯宇飞等^[36]报道,用大柴胡汤去生姜、大枣,加硫苦、黄连、黄柏、栀子,用于治疗中风患者,服完17剂后,患者由右侧肢体肌力0级恢复至肢体肌力IV级,在旁人搀扶下能下地活动。肖国辉等^[26]将大柴胡汤加芒硝用于治疗头痛患者,服完10剂后,患者头痛痊愈,腹胀消失,饮食、睡眠正常。

2.4 口腔疾病

大柴胡汤可用于治疗牙痛、口腔溃疡、疱疹性口腔炎等口腔疾病。刘兵等^[37]用大柴胡汤去生姜、大枣,加厚朴、生石膏、杏仁、干姜,用于治疗胃火牙痛患者,服完1剂后,患者牙龈出血、口苦、口臭、牙痛等症状减轻,服完3剂后痊愈。高红伟等^[38]将大柴胡汤合升降散治疗小儿疱疹性口腔炎34例,对照组患者给予阿糖腺苷治疗,结果治疗组、对照组有效率分别为93.75%、80.00% ($P<0.05$)。张宸等^[39]报道,仝小林教授将大柴胡汤去生姜、大枣、枳实,加黄连、干姜、丹皮,用于治疗口腔溃疡伴腹胀、大便干燥患者,服药7d后,口腔溃疡痊愈,大便规律至每日1次。

2.5 妇科疾病

大柴胡汤可用于治疗月经不调、多囊卵巢综合征等妇科疾病。刘士梅^[40]报道,王九一教授用大柴胡汤加郁金、丹参治疗女子月经不调,服完21剂后,患者月经量增多,血块较治疗前减少。周丽娟^[41]将大柴胡汤联合桂枝茯苓丸用于治疗痰热瘀结型多囊卵巢综合征患者,在减轻体质量、改善痤疮、降低性激素及降糖、降脂方面,治疗效果均显著优于口服炔雌醇环丙孕酮片治疗的对照组 ($P<0.05$),可达到调节机体内分泌、改善胰岛素抵抗、减轻多囊卵巢综合征症状的目的。

2.6 皮肤疾病

大柴胡汤可用于治疗荨麻疹、皮疹、瘙痒等皮肤病。李东峰^[42]用大柴胡汤加炙黄芪、防风、荆芥、牡丹皮、僵蚕,用于治疗荨麻疹患者,服完7剂后,患者全身性红色皮疹块渐退,瘙痒症状减轻,服完12剂后痊愈。毛科明^[27]报道,黄煌教授用大柴胡汤去生姜,加干姜、党参、荆芥、防风、连翘、生石膏,用于治疗周身反复发作性皮疹伴瘙痒1年余患者,连续服药3个月后其皮疹再未复发。陈谦峰等^[43]将大柴胡汤去生姜、大枣,加荆芥、防风、苦参、白蒺藜、浮萍,用于治疗荨麻疹伴瘙痒患者,服完3剂后,患者皮疹减少,瘙痒缓解,服完8剂后痊愈。

2.7 其他

大柴胡汤还可用于治疗腰椎间盘突出、跟腱炎、焦虑型单纯性肥胖症、失眠等疾病。王禹增等^[44]将大柴胡汤合四逆汤用于治疗患者腰椎间盘突出,服完35剂后,患者疼痛、出汗、双下肢寒凉感症状均消失,并能全日上班;将大柴胡汤合三妙丸用于治疗患者跟腱周围炎,服完42剂后,患者疼痛感消失,患处无肿胀、无压痛,能长时间正常行走。冯居秦等^[45]用大柴胡汤治疗焦虑型单纯性肥胖症患者65例,对照组患者给予芬氟拉明,治疗3个月后观察患者症状、体征改善情况。结果,治疗组、对照组总有效率分别为90.57%、92.31% ($P>0.05$),两组疗效相近;治疗1.5年后治疗组远期疗效显著优于对照组 ($P<0.01$)。石桂珍等^[46]将大柴胡汤加合欢花、夜交藤、郁金、生龙牡,用于治疗失眠患者,服完24剂后,患者睡中易醒症状消失,能整晚入眠。

3 结语

大柴胡汤的临床应用广泛,主要用于消化系统、呼吸系统、心脑血管、口腔、妇科、皮肤等系统疾病。进一步分析文献[24-46]的临床研究资料发现,大柴胡汤中的芍药有20例选用白芍,5例选用赤芍,4例赤芍、白芍同用,3例选用的“芍药”。由此看出,临床在使用大柴胡汤治疗疾病时选用芍药品种混乱,但选用白芍者居多。赤芍和白芍具有不同的药物功效,药物品种的选用会直接影响大柴胡汤的临床疗效。笔者通过梳理文献,分别从赤芍、白芍炮制方法不同的角度考证了《伤寒论》中大柴胡汤选用白芍的可能性,从赤芍、白芍的功效及药理研究论证了大柴胡汤选用白芍的合理性,从大柴胡汤的组

方配伍角度论述了选用白芍的可取性,最终建议临床使用大柴胡汤时选用白芍。

笔者建议,临床在运用大柴胡汤治疗疾病时,首先应通过望、闻、问、切进行辨证,确定选用大柴胡汤的合理性,然后再根据患者的次要症状对基本方进行加减,最终做到中医的个体化诊疗。同时,建议在应用含芍药的经方时,应结合本草考证、功效辨析、组方配伍和临床应用进行用药的合理性分析,以促进中药用药的有效性。

此外,作为一名中药临床药师,笔者认为应积极主动为临床提供药学建议,参与临床治疗;应辨清大柴胡汤中芍药的选用品种,以促进临床中药品种的合理选用。这既提高了中药的临床疗效,也体现了中药临床药师的药学服务价值。

参考文献

[1] 韦栋余,王光耀.大柴胡汤的临床应用[J].现代中西医结合杂志,2013,22(13):1476-1478.

[2] 严玉平,宋晓宇.“白芍”与“赤芍”的分化与应用初探[J].时珍国医国药,2008,19(7):1775-1776.

[3] 王睿,周丽娟.《伤寒论》中芍药主要选用白芍之我见[J].湖北中医杂志,2009,31(11):29.

[4] 冯石强,谢鸣.升麻葛根汤中赤芍与白芍辨析[J].浙江中医药大学学报,2010,34(1):76-77.

[5] 姜淑珍,王洪霞,郑杨,等.《伤寒论》桂枝汤中芍药考[J].中医药学报,1997,25(6):4.

[6] 白宇明,郝近大.黄芩汤中芍药品种辨析[J].中国中药杂志,2015,40(22):4506-4509.

[7] 刘鹏,张成博.《伤寒论》第279条方中芍药解[J].山东中医药大学学报,2007,31(1):49-50.

[8] 祝之友,牟克祥.《伤寒论》汤方药物古今变异研究:II:芍药的本草源流及临床应用[J].时珍国医国药,2004,15(3):185.

[9] 徐海琴.试探芍药在《伤寒论》中的配伍应用[J].国医论坛,2005,20(1):2-3.

[10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:105、158.

[11] 叶亮,范欣生,段金殿,等.仲景方中芍药考证[J].中医文献杂志,2009,27(4):26-28.

[12] 孙静,姜宇,陶俊.牡丹与芍药的食用研究进展[J].江苏农业科学,2018,46(11):10-14.

[13] 张慧,王涛,陈杰,等.白芍多波长叠加指纹图谱研究[J].中药材,2017,40(9):2121-2124.

[14] 王红英,周楠,侯静静,等.白芍水提物及芍药苷改善环磷酰胺致白细胞减少的对比研究[J].西北药学杂志,2012,27(5):447-449.

[15] 朱映黎,王林元,王景霞,等.芍药内酯苷对环磷酰胺致血虚小鼠的补血作用及机制[J].中华中医药杂志,2016,31(5):1892-1896.

[16] 房伟.白芍总苷的镇痛、抗炎活性研究[J].中外医疗,2017,36(13):124-125,134.

[17] 方圆之,高杰.白芍的通便作用及其对便秘小鼠结肠AQP4、VIP表达的影响[J].山东中医杂志,2017,36(1):62-65.

[18] 刘岩,李连泰,计小清,等.黄芩-白芍药对改善小鼠溃疡性结肠炎的作用及机制研究[J].中国药房,2018,29(3):356-360.

[19] 向楚兵,倪彩霞,陈林,等.赤芍二基源药材的抗炎、镇痛作用比较研究[J].中药与临床,2011,2(1):46-48.

[20] 谢文光,马晓昌,邵宇生,等.赤芍治疗热毒血瘀证的血清蛋白质组变化的初步研究[J].中国中西医结合杂志,2005,25(6):520-524.

[21] 孙良杏,孙英莲,王英军,等.赤芍总苷对急性血瘀大鼠血液流变学及血栓的影响[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(3):159-160.

[22] 薛筠.大柴胡汤方证探讨及临床应用的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(2):220-222.

[23] 孙玉贞,朱翠玲.《伤寒论》大柴胡汤的临床应用[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(3):65-67.

[24] 钟芳芬.大柴胡汤配合平衡针治疗急性胆囊炎35例[J].中医杂志,2012,53(1):61-62.

[25] 柴洪伟.大柴胡汤加减治疗急症举隅[J].长春中医药大学学报,2011,27(1):68-69.

[26] 肖国辉,王天刚,罗丹.大柴胡汤临证心得[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(20):96-97.

[27] 毛科明.黄煌教授运用大柴胡汤经验[J].光明中医,2014,29(12):2641-2642.

[28] 陈志刚.大柴胡汤合当归芍药散证治分析[J].环球中医药,2016,9(3):355-356.

[29] 黄河清,程坚,程丽雪.大柴胡汤加减治疗脂肪肝[J].光明中医,1996,11(5):50-51.

[30] 张焕军.大柴胡汤治疗小儿风热感冒临床观察[J].中国中医急症,2012,21(5):772.

[31] 张凤.大柴胡汤治疗小儿颌下腺炎验案一则[J].中国民族民间医药,2016,25(2):51.

[32] 洪旭平,程丽辉,吴丹,等.大柴胡汤配合西药治疗小儿流行性腮腺炎并发急性水肿型胰腺炎40例[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(19):55.

[33] 董军.大柴胡汤加减治疗急性扁桃体腺炎疗效分析[J].中国保健营养,2014,24(4):2317.

[34] 王济梅,赵文娟.杨明会应用大柴胡汤治疗骨蒸发热探析[J].世界中西医结合杂志,2016,11(2):174-176.

[35] 崔德强,黄煌.黄煌体质辨证治疗高血压病验案举隅[J].上海中医药杂志,2010,44(4):25-26.

[36] 冯宇飞,王春虎.黄煌经方沙龙从少阳论治中风医案一则浅解[J].光明中医,2015,30(10):2074-2075.

[37] 刘兵,王见.大柴胡汤治疗胃火牙痛体会[J].河南中医,2012,32(4):415-416.

[38] 高红伟,冯斌.大柴胡汤合升降散加减治疗小儿疱疹性口腔炎临床研究[J].中医学报,2012,27(7):900-901.

[39] 张宸,周强.仝小林教授运用大柴胡汤经验[J].世界中西医结合杂志,2013,8(3):221-223.

磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的研究进展^Δ

董武军*, 王玮珏, 周君卓, 刘玉玲[#](中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1143-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.25

摘要 目的:了解磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的研究进展,为新型药物递送载体的研究和开发提供思路。方法:以“壳聚糖”“磷脂”“纳米粒”“自组装”“Chitosan”“Lecithin”“Phospholipid”“Nanoparticles”“Self-assembled”等为关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、Elsevier、SpringerLink等数据库中组合查询2002年—2018年11月发表的相关文献,对磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的形成机制和微观结构、制备方法以及作为药物递送载体的应用等相关研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献499篇,其中有效文献34篇。带正电荷的壳聚糖与磷脂中负电荷基团通过静电相互作用自组装形成脂溶性致密内核、壳聚糖包裹带正电荷水化外壳的核壳结构纳米粒;采用常规的溶剂注入法制得的磷脂-壳聚糖自组装纳米粒,具有良好生物相容性,能促进药物渗透吸收和提高生物利用度等,在口服、经皮、眼部及鼻腔黏膜等给药系统具有广泛的应用前景。今后可考虑对壳聚糖或纳米粒表面进行结构修饰和功能性设计,并进一步探索和研究如何精准调控自组装纳米粒的微观结构、尺寸大小、药物分布以及功能等。

关键词 磷脂;壳聚糖;自组装纳米粒;药物递送系统

近年来,一种由磷脂和壳聚糖直接自组装形成的可生物降解的纳米粒引起了人们的广泛关注。这种磷脂-壳聚糖自组装纳米粒是由带负电荷的磷脂和阳离子多糖-壳聚糖通过静电相互作用自组装形成的,其具有脂质内核、壳聚糖形成带正电荷水化外壳的结构,药物通过物理包埋、静电作用等方式包封在脂质内核。磷脂和壳聚糖均有优良的生物相容性、生物可降解性,是目前最受关注的可生物降解药用辅料之一。磷脂是一类含有磷酸基团的类脂,是生物膜的基本组成成分,其具有表面活性作用,已广泛用于制备脂质体、乳剂、胶束、磷脂复合物等给药系统^[1-3]。壳聚糖作为带正电荷的天然碱性多糖,具有许多独特的生物特性,尤其具有显著的生物黏附性以及能打开紧密连接、能有力促进药物渗透和吸收的特点,已成为药物递送系统研究的热点^[4-7]。

由磷脂和壳聚糖自组装形成的纳米粒,具有磷脂和

壳聚糖纳米粒的固有优势,能显著延长药物在作用部位的滞留时间、促进药物的渗透吸收、提高生物利用度等;更有利的是其工艺简单,直接注入自组装即可制得,制备条件温和,避免了常规壳聚糖纳米粒制备所需的化学交联剂等以及不断清洗、沉淀等操作过程,而且包封率高、稳定性好。意大利学者 Sonvico F等^[8]在2006年最早提出采用磷脂-壳聚糖自组装纳米粒作为药物载体。近年来,国内外对磷脂-壳聚糖自组装纳米粒开展了理论和应用研究工作,并取得了显著的进展。基于此,笔者以“壳聚糖”“磷脂”“纳米粒”“自组装”“Chitosan”“Lecithin”“Phospholipid”“Nanoparticles”“Self-assembled”等为关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、Elsevier、SpringerLink等数据库中组合查询2002年—2018年11月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献499篇,其中有效文献34篇。现对磷脂-壳聚糖自组装纳米粒的形

[40] 刘士梅.王九一应用大柴胡汤经验举隅[J].河北中医, 2014,36(8):1129-1131.

[41] 周丽娟.大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗痰热瘀结型多囊肿卵巢综合征34例[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(21):82-84.

Δ 基金项目:国家科技重大专项项目(No.2018ZX09721003-009-001)

* 助理研究员,博士。研究方向:脂质载体及纳米给药系统。电话:010-89285100。E-mail:dwujun@vip.sina.com

通信作者:研究员,博士生导师,博士。研究方向:新型微粒载体构建及肿瘤靶向制剂等。电话:010-63159373。E-mail:ylliu@imm.ac.cn

[42] 李东峰.《伤寒论》大柴胡汤的临床运用心得[J].中医研究,2016,29(10):43-48.

[43] 陈谦峰,谢斌.大柴胡汤古方新用举隅[J].光明中医,2017,32(10):1496-1497.

[44] 王禹增,高蕊.大柴胡汤临床应用[J].四川中医,2014,32(9):134-136.

[45] 冯居秦,吴景东.大柴胡汤治疗焦虑型单纯性肥胖病65例[J].陕西中医,2014,35(10):1370-1371.

[46] 石柱珍,孙枚,马惠.大柴胡汤汤验[J].中国冶金工业医学杂志,2013,30(2):12.

(收稿日期:2018-06-20 修回日期:2019-02-01)

(编辑:余庆华)