

方药研究

桂枝汤功能的实验研究

中国中医研究院中药研究所 富杭育 贺玉琢 李晓芹 郭淑英
卢长安 周爱香 田甲丽

桂枝汤为仲景群方之魁，是治疗太阳中风证的主方。我们以张仲景对桂枝汤功能的论述为依据，运用实验药理学、病毒学、免疫学等方法，对桂枝汤的功能和组方原理进行了较系统的研究。

一、方药组成及剂量

所用药材经生药学鉴定，其原植物为桂枝 *Cinnamomum cassia* Bl., 芍药 *Paeonia Lactiflora* pall., 甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., 生姜 *Zingiber officinale* Rosc., 大枣 *Zizyphus jujuba* mill var. *inermis* (Bunge) Rehd. 按传统剂量，上述各药以10:10:7:10:10 配伍比例，混合煎煮，口饲给药。给药剂量的原则，小鼠按体表面积，大鼠按体重折算，设三个剂量组，大剂量（相当于临床常用等效剂量的2倍）、中剂量（相当于临床等效剂量）、小剂量（相当于临床等效剂量的1/2）。以上三个剂量，小鼠一般为35.0、17.5、8.75克生药/公斤体重；大鼠一般为10.0、5.0、2.5克生药/公斤体重。

二、调和营卫功能的研究

调和营卫是桂枝汤功能的核心。调和，系补偏救弊，调节紊乱了的病理状态，纠正偏正偏负的不平衡生理功能。

古今医家的临床经验表明，桂枝汤对风寒郁闭腠理、表阳不宜等的发热有清热作用；对卫阳虚损的畏寒、低体温有温经作用；对卫气调节失司、腠理开泄太过之汗出能止汗，对阴精不足、阳气不畅之无汗能发汗；对肺气失宣、脾气虚弱之大便秘结能通大便，对表热内陷、中气虚陷之便泄能止泻。因此，我们首先通过复制体温、汗液、肠道运动和体液、细胞免疫等生理功能偏亢、受抑的成对病理模型，观察了桂枝汤的调和作用。

1. 对体温的双相调节作用⁽¹⁾：鲜酵母皮下注射可引起大鼠体温升高，5~6小时后达高峰，维持10小时以上。在体温升高达峰值前给予桂枝汤，能抑制致热大鼠的体温继续升高，并加速退热，药后第7小时，

使体温基本正常，有量效相关性。安痛定静注大鼠，可引起体温快速降低，1小时达最低值，以后逐渐回升，但至第7小时仍低于正常0.5℃。在静注安痛定同时口饲桂枝汤，三个剂量组均能使动物体温加速回升，大剂量组在第5小时、中小剂量组在第7小时均使之恢复到正常水平。

2. 对汗液分泌的双相调节作用⁽²⁾：肌注1.43 ml/kg 安痛定，可引起大鼠足跖部汗腺分泌亢进，较正常鼠平均增加30%左右，持续1.5小时以上。分别给予各剂量桂枝汤，均可使汗腺分泌减少至正常范围，大剂量组甚至能降至正常水平以下。皮下注射0.075 mg/kg 阿托品，可使大鼠汗腺分泌显著受抑，较正常鼠平均降低75%，持续70分钟以上。给予各剂量桂枝汤均能使汗腺分泌增加，并呈量效相关。

3. 对肠蠕动的双相调节作用⁽³⁾：新斯的明静注小鼠，能引起肠蠕动亢进，较正常鼠平均增加46%。给予桂枝汤能显著抑制亢进的肠蠕动。肾上腺素能引起小鼠肠蠕动抑制，较正常鼠平均降低20%。给予桂枝汤能使受抑的肠蠕动活动增强，恢复到接近正常水平。

4. 对免疫功能的双相调节作用⁽³⁾：以流感病毒感染小鼠，4~5天后可使动物的免疫功能受抑，如血清溶血素水平较正常鼠降低61%，血清凝集素降低68%，外周血T淋巴细胞比值较正常降低14%。给予桂枝汤均能使体液、细胞免疫参数上升，和单纯感染病毒的药物相比，三项指标分别增加90~113%、158~192%和13~14%，均接近或达到正常动物的相应水平。给小鼠以左旋咪唑，可使动物的免疫功能提高，血清溶血素、凝集素和T细胞比值分别比正常上升14%、25%和12%。给予桂枝汤均能使三项指标分别降低10~25%、12~31%和11~26%，接近或达到正常动物的相应水平。

三、解肌发表功能的研究

肌表是机体抵抗外邪的第一道屏障，炎症、发热、

“过敏”、吞噬等都是机体对致病因素的反应。桂枝汤的解肌,亦即其调整肌表功能,似应包含了动员、修饰这些抗邪机能在内,以达到驱邪的目的。我们从经文出发,以流感病毒感染作为“外邪”,以炎症过程初期的渗出、肿胀借寓太阳病证外邪初客体表,即外感病的初期阶段,以镇痛、降温、解热类比“头痛、发热”,通过多种实验指标说明桂枝汤的解肌发表功能。

1. 抑制流感病毒增殖和所致肺部病变作用⁽⁴⁾:以三种剂量桂枝汤分别口饲小鼠5天,能明显减轻流感病毒感染引起的肺部炎症,肺指数(肺重/体重,肺部炎症越严重,肺指数值越高)抑制率为8~18.4%,并呈显著的量效相关。特异性免疫荧光测定显示,在病毒增殖高峰期,给药组动物肺部的病毒颗粒数量比对照组有显著降低,抑制率为31%,亦呈显著的量效相关。

2. 抗炎作用:一次口饲桂枝汤,能明显对抗二甲苯引起的小鼠皮肤毛细血管通透性的增高,大、中剂量组的抑制率分别达78%和53%,呈量效相关。一次口饲桂枝汤,也能抑制小鼠角叉菜胶性足肿胀的形成和发展;当渗出引起肿胀高峰期时,中剂量组肿胀值仅为对照组的74%,致炎后6小时,给药组的肿胀值仍为对照组的65%,也均呈量效相关。

3. 镇痛作用:腹腔注射醋酸可引起小鼠扭体的拟疼痛反应。于醋酸注射前1小时口饲桂枝汤一次,可显著抑制扭体次数,抑制率在17~62%之间,呈量效相关。

4. 增强对环境不利因素的应激能力作用:以三种剂量桂枝汤口饲小鼠,对照组给同体积水,药后1小时,将实验小鼠置于37℃温箱内,观察它们的死亡时间。结果,对照组鼠死亡时间为142±71分,小剂量组为144±62分,中剂量组为164±68分,大剂量组为196±56分,呈显著量效关系($\hat{y}=276.6-86.5x$),说明桂枝汤能增强小鼠对高温环境的耐受能力。

5. 增加病鼠单核巨噬细胞的吞噬活性作用⁽⁵⁾:三种剂量的桂枝汤对正常小鼠的血末廓清率和肝脾吞噬系数值均无明显影响。以流感病毒感染小鼠引起病毒性肺炎,随病程逐步加重,单核巨噬细胞系统的吞噬活性渐次受抑,感染后48小时血末廓清率急剧下降,一周后仅为正常组的17%;每日分别给予三种剂量的桂枝汤,感染1周内,可使血末廓清率基本维持在正常水平,且呈量效相关。

6. 抑制迟发型超敏反应的作用:桂枝汤在致敏期口服给药,对二硝基氯苯引起的小鼠迟发型超敏反应有明显的抑制作用,抑制率在64~83%之间,有显

著量效相关。

以上结果表明,桂枝汤在相当于临床等效剂量时,具有抗病毒、抗炎、镇痛、解热作用,能降低机体的超敏反应,增强非特异性屏障机能。《伤寒论》所述桂枝汤的功能,基本上能用实验药理学等方法予以说明。

四、桂枝汤的组方配伍研究

桂枝汤由五味药组成,各药药性有升有降,有散有收,有动有静,刚柔相济,组合严谨。我们试以抗炎、抑制病毒增殖、增强单核巨噬细胞系统吞噬功能等指标,通过方中各个组成药物的单味作用分析,正交试验和分煎、合煎药效对比等,探讨其组方配伍。

1. 方中单味药物的作用:五味药各按原方比例,取其在全方大、中、小剂量中的所占量,分别口饲流感病毒感染小鼠,发现只有大、中、小剂量(7.4、3.7和1.8克生药/公斤体重)的芍药能显著抑制病毒性肺炎,并呈量效相关性;其余四药无抑制作用。大、中剂量(5.2和2.6克生药/公斤体重)的甘草和大、中、小剂量的大枣能显著提高单核巨噬细胞吞噬活性,其余三药无明显影响。

2. 分煎、合煎对药效的影响⁽⁶⁾:已经发现,复方的组成药味在共同煎煮过程中会发生有机化学或物理化学反应,影响药效或毒性。以诸药味共同煎煮(简称合煎)和方中诸药分别煎煮,再混合成方(简称分煎),在相同大、中、小剂量下进行比较。结果发现无论在抑制病毒性肺炎和对抗炎性渗出、肿胀以及镇痛作用上,合煎的作用均显著强于分煎;合煎时只要用分煎的54~73%药量,即可达到相等药效。

3. 正交设计的组方分析⁽⁷⁾:析因分析发现:

(1) 桂枝汤中诸药在全方中所起的作用是不同的。桂枝在全方的抗炎作用上起主导作用,芍药在全方抑制流感病毒所致肺实变起主要作用,大枣在提高单核巨噬细胞系统吞噬功能上是主要的,这些与单味药的实验结果相一致。

(2) 方中药味间存有协同或拮抗,其中协同是主要的。在抗炎上,芍、姜、枣均能促进桂枝的作用,甘草能促进芍、姜、枣的功效;在增强单核巨噬细胞系统吞噬活性上,生姜能助桂枝,甘草能助芍、枣,而枣与芍则拮抗。在抑制肺炎上,姜、枣、草均能协助芍药。

(3) 在抑制流感病毒性肺炎和增强单核巨噬细胞系统吞噬功能上,桂枝汤全方的作用显著强于方中诸药味的各种组合,全方减去任何一味药物都会影响疗效。

五、桂枝汤加减的研究

为探讨桂枝汤加减后的功能变化, 选《伤寒论》中部分有关经文诸方同桂枝汤作了比较。

1. 药量增减对桂枝汤功能的影响^[9]: 我们择桂枝汤、桂枝去芍药汤、桂枝加桂汤和桂枝加芍药汤进行研究, 四方因桂枝、芍药用量的差异而功用主治不同。结果示, 所试四方对流感病毒感染、单核巨噬细胞系统吞噬功能和超敏反应、新斯的明引起的肠道功能紊乱, 均有不同程度的作用, 体现了四方在解表、调和功能上的共同性。随着组方药味剂量的加减, 桂枝加桂汤(用治太阳病误治, 而致自觉气从少腹上冲心胸)呈现更强的镇静作用, 桂枝加芍药汤(用治太阳病误下, 邪陷太阳, 腹满时痛)呈现明显的镇痛作用增强, 表现各方在效能上的相异性。

2. 桂枝汤加味对功能的影响^[10]: 桂枝加厚朴杏子汤, 由桂枝汤加厚朴、杏仁组成, 具解肌发表、下气平喘之功。桂枝加龙骨牡蛎汤, 由桂枝汤加龙骨、牡蛎而成, 有调和阴阳、收敛固涩之效。根据二方的功能主治, 我们选某些与之有关的实验药理指标, 与桂枝汤作了比较。

(1) 桂枝汤与桂枝加厚朴杏子汤的比较: 于小鼠给药后1小时用恒压下喷雾氨水致咳, 测定引起半数小鼠咳嗽的时间(EDT_{50}), 计算镇咳强度R值。在中剂量时, 桂枝汤的 EDT_{50} 为28.8秒, R值为136%; 桂枝加厚朴杏子汤分别为36.1秒和171%。两者均有镇咳作用, 而桂枝加厚朴杏子汤的作用强于桂枝汤。

用酚红法测定小鼠药后1小时的祛痰能力, 在中剂量时, 桂枝汤的酚红排出量为 $1.42 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$, 桂枝加厚朴杏子汤为 $1.91 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$, 比对照组($0.85 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$)均有显著增加($P < 0.01$), 二方均呈量效依赖关系, 而桂枝加厚朴杏子汤的祛痰作用又强于桂枝汤。

用0.5%磷酸组织胺引起豚鼠哮喘, 测定药后1小时的哮喘发生率, 发现桂枝汤仅在大剂量下能显著降低哮喘发生率, 桂枝加厚朴杏子汤在大、中剂量时则可完全抑制哮喘的发生, 提示其平喘作用强于桂枝汤。

(2) 桂枝汤与桂枝加龙骨牡蛎汤的比较: 测定小鼠药后1小时的自主活动。在中剂量时, 桂枝汤对自主活动的抑制率为22.6%, 桂枝加龙骨牡蛎汤为33.1%。后者作用似强于桂枝汤。

在中剂量时, 服桂枝汤后1小时, 小鼠戊巴比妥钠阈下催眠入睡率为56%, 桂枝加龙骨牡蛎汤为74%,

后者的作用似强于桂枝汤。

桂枝汤三种剂量, 服药后1小时对戊四唑引起小鼠惊厥发生率均无明显抑制作用; 大剂量桂枝加龙骨牡蛎汤能明显降低惊厥的发生率(对照组为96.4%, 给药组为80.4%, $P < 0.01$)。

六、啜粥、温覆对桂枝汤药效的影响

《伤寒论》指出: 桂枝汤“服已须臾, 啜热粥一升余, 以助药力。温覆令一时许, 遍身絪絪微似有汗者益佳。”经文提示, 桂枝汤药后, 啜粥、温覆是增强其药效的重要环节。我们用小鼠作实验, 以 $38 \sim 40^\circ\text{C}$ (略高于动物正常体温)的含小米的18%稠米汤为热粥, 在口饲桂枝汤后45分钟灌胃0.5毫升, 模拟“啜粥”; 啜粥后随即升高环境温度(从正常室温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 升高到 $27 \pm 1^\circ\text{C}$), 维持1小时后, 再逐渐下降到 $22 \pm 1^\circ\text{C}$, 模拟人的盖被“温覆”, 平行比较了相同剂量桂枝汤药后, 啜粥、温覆与否的药效学差异。

1. 对流感病毒性肺炎的抑制作用: 单给三种剂量桂枝汤, 能显著抑制小鼠流感病毒性肺炎的发展, 肺指数值的抑制率分别为17.1%、14.2%和7.3%; 药后啜粥温覆组的抑制率相应为27.7%、18.1%和11.4%($P < 0.01$)。说明口饲桂枝汤后, 啜粥温覆能使其抑制流感病毒性肺炎的作用显著强于单纯给药。

2. 对单核巨噬细胞吞噬活性的影响: 大、中剂量桂枝汤连续5天给予流感病毒感染小鼠, 均能显著提高受抑的单核巨噬细胞系统的吞噬活性; 啜粥温覆后, 各相应剂量组的吞噬指数(K值)增强率均有所提高。经回归方程计算, 中剂量时, 正常处理组的增强率为93.6%, 啜粥温覆组为108.7%, 说明药后“啜粥”“温覆”较单纯给药有提高病鼠单核吞噬细胞系统吞噬活性的倾向。

七、用药物动力学探讨桂枝汤的服法

《伤寒论》曰: 桂枝汤“若一服汗出病差, 停后服, 不必尽剂。若不汗, 更服依前法。又不汗, 后服小促其间, 半日许令三服尽”, 提示汗出是其呈现药效的指标, 若不汗, 可连服, 半日内可服三剂。为探讨其服法, 我们以大鼠足跖部汗腺分泌为药效指标, 观察 $1.75 \sim 20 \text{ g/kg}$ 桂枝汤口饲后2小时汗点增加率, 求得量效回归方程 $\hat{y} = 3.3381 + 0.8519x$; 再以中剂量口饲后, 每隔0.5或1小时连续测定6小时内各时间点的汗点增加率, 计算估算体存量, 得出时量曲线。

桂枝汤口服后的一级吸收速度常数(K_a)为 1.01 h^{-1} , 达峰时间(t_{pk})为1.37小时, 中室的消除速度常数(K_{10})为 0.64 h^{-1} , 消除半衰期约1小时, 室间转运速度常数(K_{12} 、 K_{21})分别为 0.03 h^{-1} 和

0.60 小时⁻¹。我们又以桂枝汤对小鼠角叉菜胶性足肿胀的抗炎作用为指标, 通过药物的量效和时效关系, 求得K值为0.604 小时⁻¹, t_{1/2}(ED)为1.15 小时。结果与上述从发汗的药效学计算所得的K₁和消除半衰期基本一致。

以上说明桂枝汤汤剂口服小鼠, 吸收快, 达峰时间短, 奏效快; 体内消除速度快, 不易蓄积。《伤寒论》提出的“更服”“半日许令三服尽”, 参照药代动力学参数, 是可行的。

八、小结

桂枝汤是《伤寒论》中群方之魁, 我们从方义出发, 用现代科学实验手段, 对其功能、配伍、制方遣药和服法, 作了尽可能全面的探讨, 虽然是初步的, 很多方面有待深入, 但已有的结果, 基本上符合祖国医学对桂枝汤的有关论述, 证明了张仲景制定桂枝汤的科学性, 也为我们自己进一步开展方剂学研究积累了一定的经验。

参 考 文 献

- (1) 富杭育, 等. 桂枝汤对体温和肠蠕动双向调节作用的实验研究. 中国医药学报 1990; 5(2):34.
- (2) 富杭育, 等. 桂枝汤对大、小鼠汗腺分泌作用的实验研究. 中西医结合杂志 待发表.
- (3) 卢长安, 等. 桂枝汤的药理学研究 6. 桂枝汤对免疫功能的双向调节作用. 中药药理与临床 1990; 6(1):2.
- (4) 富杭育, 等. 桂枝汤的药理学研究 1. 一般药效学观察. 中药药理与临床 1987; 3(2):1.
- (5) 富杭育, 等. 桂枝汤的药理学研究 3. 对小鼠非特异性屏障机能的影响. 中药药理与临床 1988; 4(4):1.
- (6) 富杭育, 等. 桂枝汤的药理学研究 2. 分煎、合煎对药效的影响. 中药药理与临床 1987; 3(3):1.
- (7) 富杭育, 等. 桂枝汤的药理学研究 4. 正交设计法的组方分析. 中药药理与临床 1989; 5(1):9.
- (8) 富杭育, 等. 桂枝汤的药理学研究 5. 加味、减味桂枝汤和桂枝汤的药理比较. 中药药理与临床 1989; 5(6):1.
- (9) 贺玉琢, 等. 桂枝汤和桂枝加厚朴杏子、桂枝加龙骨牡蛎汤的药理作用的比较. 待发表.

升陷汤治疗小儿尿频

四川蒲江西南医院 张 大 洪

小儿尿频是小儿时期较常见的一种疾病。属于中医“淋证”(气淋)范畴。本病在临床上以尿急, 小便频数, 日20~30次为特征。近年来笔者采用“升陷汤”为主治疗本病, 临床收效良好。现报告于下。

一、一般资料

共观察5例, 男4例, 女1例, 年龄在4~9岁之间。本组病例具有以下临床表现: 1. 尿急, 欲小便而不能控制; 2. 小便频数昼重夜轻, 日20~30次不等; 3. 小便质清, 量每次30毫升左右; 4. 实验室检查无阳性发现。

二、治疗方法

本组患儿均给予自拟升陷汤加减治疗, 药用: 黄芪12克, 党参12克, 炒山药12克, 龙骨20克(先煎), 益智仁12克。

加减法: 患儿脾胃虚弱, 饮食不佳加神曲、山楂; 气虚明显者加重黄芪、党参用量; 肾阳虚明显者, 加补骨脂。每剂药水煎3次, 取汁30~50毫升, 分3次口服, 每日1剂。

三、治疗效果

5例患儿服药后, 多在3剂以后尿频程度得到不同程度的减轻, 一般服药10剂后, 尿频症状基本消失,

尿次日4~8次左右, 每次约60~80毫升, 5例患儿病愈半年后随访未见复发。

四、病案举例

张×, 男, 8岁。病发10余日, 症见尿频, 日20~30次左右。尿急, 欲小便而不能控制, 尿量每次30毫升左右, 质清。曾在其他医院就诊, 视为急性膀胱炎, 中西药配合治疗, 半月未见好转。查体: 形体消瘦, 小腹部质软, 无压痛感。实验室检查: 尿常规(-), 尿糖(-)。投以升陷汤口服, 3剂后, 尿频逐渐减轻, 共服10剂后, 尿次恢复到日6~10次左右, 尿急情况已能控制。

五、讨论

本方为自拟方, 小儿乃谓“稚阴稚阳”之体, 禀赋不足, 肾气未充, 气化不及州都, 膀胱约束无力, 故有尿频、尿急、欲小便而不能控制之症。方中党参、黄芪、山药三药合用, 补中益气, 升阳举陷, 则气机调畅, 开阖有度。益智仁功专暖肾固精缩泉, 龙骨重镇安神, 收敛固涩, 二药配有收有涩。肺为水之上源, 肾为水之大主, 且肺肾精气互生, 水道通畅, 气化正常, 则膀胱约束有力, 排尿自能控制, 尿频自然得止。