DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.03.013

经方四逆汤的临床应用概况

施钟政,郭超峰
(广西中医药大学基础医学院,广西 南宁 530000)

摘要:经方四逆汤是源自《伤寒论》的经典用方,由附子、干姜、炙甘草三味药组成。主治太阴少阴阳虚寒证。现代实验研究证明,四逆汤主要化学成分为乌头碱类、姜辣素类、三萜皂碱类和黄酮类四大类,具有抗改善心功能、抗氧化应激、抗心肌纤维化、改善血流动力学、抗动脉粥样硬化、增加免疫应答,抑制肿瘤生长、保护肾功能等作用。四逆汤疗效确切,应用广泛,临床上主要应用于心血管系统、呼吸系统、消化系统、内分泌系统、急危重症及肿瘤等疾患中。通过化学成分、药理作用及临床应用等3个方面对四逆汤的研究现状进行综述,以期为四逆汤及更多的古代经方的研究开发及临床应用提供借鉴价值。

关键词:经方;四逆汤;化学成分;研究概况
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)03-0079-06

General Situation of Clinical Application Research of Sini Decoction(四逆汤)

SHI Zhongzheng, GUO Chaofeng
(Basic Medical College of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi, China)

Abstract: Sini Decoction(四逆汤) is a classical prescriptions derived from the *Treatise on Typhoid Fever*, which consists Fuzi(Aconiti Lateralis Radix Praeparata), Ganjiang(Zingiberis Rhizoma) and Zhigancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparata Cum Melle). It is mainly used for treating Yang deficiency and cold syndrome of Taiyin and Shaoyin. Modern experimental research has proved that the main chemical components of Sini Decoction are aconitine, curcumin, triterpenoid saponins and flavonoids, which have the effects of anti-improvement of cardiac function, anti-oxidative stress, anti-myocardial fibrosis, improvement of haemodynamics, anti-atherosclerosis, increasing the immune response, inhibiting the tumour growth, protecting the renal function and so on. Sini Decoction has precise efficacy and wide application, and is mainly used in cardiovascular system, respiratory system, digestive system, endocrine system, acute and critical illnesses and tumours and other diseases. In this paper, it reviewed the current research status of Sini Decoction through three aspects of chemical composition, pharmacological effect and clinical application, in order to provide reference value for the research and development of Sini Decoction and more ancient classical prescriptions as well as their clinical application.

Keywords: classical prescriptions; Sini Decoction(四逆汤); chemical composition; research overview

四逆汤始载于《伤寒杂病论》,为汉代张仲景所创经典名方,由附子、干姜和炙甘草三药组成。其组方精良,制化得当,整体性强,在历代临床多有应用。其疗效确切,应用广泛,涉及六经病篇章有太阳病篇、阳明病篇、太阴病篇、少阴病篇、厥阴病篇。

现代医家普遍认为四逆汤主要治疗太阴少阴之阳虚寒证,临床上多用其温阳散寒、回阳救逆之功效,应用于心血管系统、呼吸系统、消化系统、内分泌系统、急危重症及肿瘤等疾患,方中附子可回阳救逆、散寒止痛;干姜能温中散寒,助附子回阳救逆;炙甘草调和诸药,以土伏火,延长药效。本文从四逆汤的化学成分、药理作用及临床应用三方面对近年来四逆汤研究进行梳理总结,望能提供些许参考价值,期待对四逆汤的进一步深入挖掘。

基金项目:国家自然科学基金项目(82060915)
作者简介:施钟政(1995-),男,福建泉州人,硕士在读,研究方向:仲景学说理论与临床应用。
通讯作者:郭超峰(1973-),男,山东临沂人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医经方的方证关系。E-mail:515769322@qq.com。

1 化学成分

谭国光等[1-2]通过高分离度快速液相-飞行时间质谱(Rapid Resolution Liquid Chromatography-Time of Flight/Mass Spectrometry, RRLC-TOF/MS)联用技术定性分析检测出四逆汤包含了乌头碱类、姜辣素类、三萜皂碱类和黄酮类34个活性成分,随后又进一步建立高效液相色谱-二极管阵列检测-飞行时间质谱技术(High Performance Liquid Chromatography with Diode Array Detection-Time-of-Flight Mass Spectrometry, HPLC-DAD-TOFMS)对四逆汤在体内外的成分进行分类解析。其中体外发现53种化合物较RRLC-TOF/MS法检出更多,包括了附子中的24种二萜生物碱化合物,甘草中的12种黄酮和13种三萜皂苷化合物与干姜中的4种姜辣素化合物。在体内血浆中则检出33种原型成分(主要为二萜生物碱和黄

酮及少量皂碱)和 5 种代谢物。丁欣等[3]采用超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱(Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Quadrupole-Time of Flight Mass Spectrometry,UHPLC-Q-TOFMS)的方法鉴定了四逆汤的 46 种活性成分,其中包括附子中 23 种的生物碱类化合物,甘草中 11 种黄酮类化合物和 8 种皂苷类化合物,干姜中 4 种姜辣素化合物。LI 等[4]则通过柱层析技术从四逆汤煎剂中分离得到 25 种化合物,并运用电喷雾离子阱质谱分析法(Electrospray Ionization Ion Trap Mass Spectrometry,ESI-IT-MS)分析其中 20 种化合物的结构,其中包括 15 种黄酮,1 种三萜,2 种香豆素和 2 种其他类物质。胡琪[5]建立了超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱技术(Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Quadrupole-Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry,UHPLC-Q-Orbitrap HRMS)分析了四逆汤上清液及自沉淀中的化学成分,鉴定出 99 种化合物,包括 40 种黄酮(包含甘草苷、甘草素等),34 种生物碱(主要为乌头类生物碱),7 种萜类(主要为三萜皂苷)和 18 种其他化合物(包括酚酸、姜辣素、香豆素、核苷和氨基酸等物质)。

同时对于四逆汤的定量研究也是重点内容,主要用于质量控制与增效减毒机制上,刘敏等[6]利用高效液相色谱(High Performance Liquid Chromatography,HPLC)法同时检测四逆汤中苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰乌头次碱、甘草酸、异甘草素和 6-姜酚 6 种成分的含量,回归率分别为 101.07%、98.72%、101.57%、102.12%、101.71%、99.58%,可用于四逆汤的质量控制。缪萍等[7]则采用液相-质谱联用分析法(Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry,LC-MS/MS)同时测定四逆汤中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱、乌头原碱、次乌头原碱、甘草酸等 11 种成分,其平均回收率 96.4%~103%。张奇等[8]采用反相高效液相色谱(Reverse Phase High Performance Liquid Chromatography,RP-HPLC)方法对四逆汤中甘草在成方前后甘草苷的含量进行检测,发现甘草苷在成方后较成方前含量大幅降低,认为是甘草苷与附子中的生物碱发生沉淀反应或形成复合物的结果,解释了甘草能减少附子毒性的减毒机制。高飞等[9]采用 HPLC 法将四逆汤全方与单味药的汤液进行对比,检测其中苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、新乌头碱、次乌头碱、甘草酸、甘草苷、6-姜辣素等在肠吸收的差异,发现干姜(6-姜辣素)、甘草(甘草酸、甘草苷)能促进附子有效成分乌头碱类在肠道中的吸收,为四逆汤的增效减毒机制提供了一定的依据。

可见伴随着中药检验技术的提高与发展,越来越多的活性成分得以被发现和研究。但四逆汤属于中药复方,药效的发挥往往是多个成分共同协同制约下发生的结果,单一的化学成分与堆叠往往不能有效地阐释其机制与功效。因此必须结合现代四逆汤药理研究与临床应用研究,从中医整体观念出发,更深入地了解四逆汤。

2 药理作用

2.1 改善心功能

党万太等[10]发现四逆汤能够提高心力衰竭大鼠心肌细胞钙含量,有效抑制钙调神经磷酸酶-活化 T 细胞核因子 3(Calcineurin-Nuclear Factor of Activated T cells 3,CaN-NFAT3)信号转导通路,CaN-NFAT3 通路的激活是导致心肌重构引发慢性心力衰竭的重要原因[11]。于游等[12]研究发现持续的内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress,ERS)会激活蛋白质激酶 RNA 样内质网激酶(Protein Kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase,PERK)通路上调激活转录因子 4(Activating Transcription Factor 4,ATF4),进而导致心肌细胞损伤和凋亡,出现心力衰竭。而四逆汤能通过抑制 ERS 相关的 PERK/ATF4 信号通路,调节内质网稳态,保护心功能。张云波等[13]发现四逆汤在治疗心肌缺血再灌注大鼠中,能够抑制 RohA/ROCK 通路活性,调控细胞凋亡,发挥心肌保护的功能。

2.2 抗氧化应激

赵明奇等[14]通过尾注阿霉素复制心力衰竭大鼠模型并用四逆汤灌胃治疗,发现四逆汤具有提升线粒体超氧化物歧化酶(Manganese Superoxide Dismutase,Mn SOD)的活性,保护线粒体膜免受氧化应激损伤,维持膜的通透性,防止心肌细胞凋亡的功能。赵小祺等[15]发现,急性心肌梗死大鼠使用四逆汤后,超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase,GSH-Px)含量明显增加,丙二醇(Malondialdehyde,MDA)、血管紧张素(Angiotensin Ⅱ,Ang Ⅱ)含量降低,提示四逆汤能清除氧自由基,抑制脂质过氧化反应。李建华等[16]采用四逆汤治疗血管性痴呆大鼠,发现四逆汤还能抑制一氧化氮合酶活性、降低脑内一氧化氮(Nitric Oxide,NO)含量,进而提高抗氧化能力,改善脑缺血再灌注。蒋燕萍等[17]研究四逆汤不同组方对于心肌缺血大鼠的抗氧化性,发现四逆汤全方抗氧化应激的能力最强,体现了四逆汤组方的科学性和有效性。

2.3 抗心肌纤维化

廖火城等[18-19]观察四逆汤治疗心肌纤维化大鼠,能够起到抑制心肌纤维化作用,其机制是通过降低 Ang Ⅱ,减少转化生长因子-(Transforming Growth Factor-,TGF-)被转录,同时抑制 TGF-/Smads 信号通路的活性,阻止 Smad 2 磷酸化进而阻断 TGF-效应。TGF-是重要的促纤维性细胞因子,是导致心肌纤维化的中介物之一。陈宇等[20]通过实验证明,四逆汤还能够抑制大鼠心肌细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor,PPAR)蛋白表达下降、降低炎症因子细胞间黏附分子(Intercellular Adhesion Molecule-1,ICAM-1)抑制大鼠心肌纤维化。

2.4 改善血流动力学

翟建英等[21]构建四逆汤治疗心力衰竭大鼠实验研究,发现四逆汤能显著提升心脏的收缩与舒张功能,改善血流动力学指标,具有强心作用。血压方面,四逆汤对于失血性低血压大鼠有明显的升压作用[22],对于原发性高血压大鼠能改善压力反射敏感性(Baroreflex Sensitivity,BRS)降低血压[23]。

2.5 抗动脉粥样硬化

郁保升团队通过四逆汤治疗高血脂症合并动脉粥样硬化兔模型进行了一系列研究,其中包括检测促炎因子白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(Tumor Necrosis Factor-alpha,TNF-α)和抗炎因子白细胞介素-10(Interleukin-10,IL-10)及参与炎症反应的干扰素-γ(Interferon-γ,IFN-γ)的影响[24],血脂、高低脂蛋白含量及载脂蛋白影响[25],动脉粥样硬化斑块大小[26],血管损伤及修复相关的血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor,VEGF)与

基质细胞衍生因子(Stromal Cell - Derived Factor 1,SDF - 1)含量[27],内皮素(Endothelin,ET)与 NO 的含量[28],影响斑块稳定的基质金属蛋白酶 - 2(Matrix Metalloproteinase - 2,MMP - 2)和基质金属蛋白酶 - 9(Matrix Metalloproteinase - 9,MMP - 9) mRNA 表达[29]等实验,发现四逆汤能够减轻炎症反应,清除自由基,调节脂质代谢,保护血管内皮,扩张血管保持弹性,减少并缓解斑块形成。

2.6 增强免疫应答,抑制肿瘤生长

陈嘉璐等[30-31]通过四逆汤、顺铂治疗肝癌小鼠进行对比实验,发现四逆汤具备抑癌作用,机制可能是通过下调期正向调控因子(cyclin D1)、上调肝癌细胞 p53 蛋白表达,促使癌细胞凋亡,同时相对顺铂治疗,四逆汤能够增加免疫器官胸腺及脾脏的重量和指数,提高机体免疫功能。高静东等[32]使用四逆汤不同配伍治疗 Lewis 肺癌小鼠,发现四逆汤各组方对 VEGF 都有不同程度的抑制作用,VEGF 过度表达是肿瘤生长、浸润和转移的重要影响因素,其中附子、干姜、炙甘草的配比在 3∶1∶6 对肺癌小鼠的抑癌作用最明显。

2.7 保护肾功能

王艳等[33]采用四逆汤治疗甲状腺功能减退并发肾损伤大鼠,实验发现通过 HE 染色后观察到的大鼠肾小球萎缩和肾小管上皮细胞变性有所减轻,提示四逆汤对甲减所致肾损伤具有保护作用。叶文冲等[34]进一步将四逆汤用于膜性肾病大鼠实验中,发现四逆汤能够抑制外周细胞信号调节激酶/细胞色素磷脂酶 A2(extracellular signal - regulated kinase/cytosolic phospholipase A2,ERK/cPLA2)信号通路激活,降低肌酐(Serum Creatinine,Scr)、尿素氮(Blood Urea Nitrogen,BUN),提高白蛋白(Albumin,Alb)水平,减少肾脏 TGF - ,阻断纤维连接蛋白(Fibronectin,FN)与Ⅳ型胶原(Type IV Collagen,COI - Ⅳ)合成,从而发挥治疗效果。

3 现代临床研究

3.1 心血管系统疾病

3.1.1 心力衰竭 喻少峰[35]在西医常规治疗上联合四逆汤加味治疗 51 例心力衰竭肾阳虚证,总有效率达 86.27%,心力衰竭定量标志物 B 型尿钠肽(Brain Natriuretic Peptide,BNP)水平得到明显降低。王军梅[36]治疗心肾阳虚型慢性心力衰竭运用加味四逆汤,治以益气温阳、祛瘀利水,疗程 12 周,结果各项中医证候积分、超声心动图得到明显改善。王艳民[37]治疗阳虚型心力衰竭 72 例,将患者随机等分为对照组与实验组。对照组单纯给予补充血容量、强心、血管活性药物应用等西医治疗,治疗组在对照组基础上加用四逆汤辨证治疗,总有效率:治疗组(91.67%) vs 对照组(72.22%)。张莹莹等[38]在内科常规治疗方案上采用黄连加四逆汤治疗 59 例气虚血瘀型慢性心力衰竭,观察到血清中 TGF - 和结缔组织生长因子(Connective Tissue Growth Factor,CTGF)均较治疗前降低,总疗效 91.53%。

3.1.2 慢性心功能不全 刘强[39]采用四逆汤加味联合西医疗法治疗慢性心功能不全心肾阳虚型 33 例,总有效率(84.8%)。王琳[40]在西医疗法基础上运用四逆汤合葶苈大枣泻肺汤加味治疗慢性心功能不全 50 例,患者左室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction,LVEF)上升与 N - 末端脑钠肽前体(N - terminal prohormone of brain natriuretic peptide,NT - proBNP)下降水平均优于单纯的西医疗法。临床发现心功能不全常伴有水肿等水湿内停症候表现,故合葶苈大枣泻肺汤泻肺平喘、利水消肿。方中四逆汤温补心阳、回阳救逆与葶苈大枣泻肺汤共奏温阳益气、活血利水之效。

3.1.3 雷诺病 王海亮等[41]认为雷诺病为脾肾阳虚、营卫不和,运用四逆汤合桂枝汤扶阳固本、调和营卫治疗雷诺病 30 例,疗程 60 d,与用西药相比有效率(93.3% vs 73.3%),且半年后复发率比用西药更小(5.9% vs 73.3%)。张慧青等[42]认为雷诺病与“四逆”证类似,引用《伤寒论》“少阴病,四逆,其人或咳,或悸,或腹中痛,或泄利下重者,四逆散主之”“吐利汗出,发热恶寒,四逆拘急,手足厥冷,四逆汤主之”认为其病机为阳虚寒盛、气机郁滞,并在临床中使用四逆汤合四逆散治疗雷诺病 60 例,总有效率(93.3%),疗效显著。赵知荣[43]进一步研究将 54 例雷诺病患者随机均分,对照组采用四逆散治疗,治疗组采用四逆汤合四逆散治疗,疗程 1 个月,有效率:治疗组(92.5%) vs 对照组(63%),可见雷诺病患者的病机以阳虚阴盛,脾肾虚衰为主。

3.1.4 冠心病 冒群等[44]认为冠心病为有形阴邪痹滞心脉,不通则痛,当回阳救逆,通脉止痛。采用四逆汤辨证加减联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛患者 50 例,疗程 1 个月,有效率(90%)。黄贝莉[45]治疗 50 例冠心病心绞痛采用中药四逆汤治疗,有效率(94%),显著减少了心绞痛发作次数和持续时间。高倩[46]在西药基础上联合四逆汤辨证加减治疗冠心病心绞痛 50 例,治以祛寒救逆、益气活血,实际临床有效率为 94%。

3.1.5 急性心肌梗死 郝淑坤[47]临床观察 65 例急性心肌梗死缺血再灌注损伤患者将其根据随机数字表法分为两组,对照组 32 例,观察组 33 例。对照采用常规溶栓治疗,观察组患者在常规溶栓治疗的基础上,于溶栓治疗前加服四逆汤,以回阳救逆。结果发现观察组患者的再灌注性心律失常(Reperfusion Arrhythmia,RA)发生率(48.48%)明显低于对照组(71.88%)。安静等[48]治疗 104 例急性心肌梗死患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 52 例。对照组患者入院后即给予常规溶栓药物治疗,观察组在对照组的基础上加用四逆汤加减,结果总有效率:观察组(92.3%) vs 对照组(67.3%)。王德祥[49]认为急性心肌梗死病因为气血不足、郁久而亢,当治以活血化瘀、行气开窍、散寒回阳。临床治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤患者 55 例,采用西医溶栓治疗联合口服四逆汤,连续用药 7 d,总有效率(94.55%)优于单纯使用西医溶栓治疗(79.63%)。卢云燕[50]对四逆汤联合尿激酶溶栓治疗 43 例急性心肌梗死患者缺血再灌注损伤的临床疗效进行分析,总有效率(93%),不良反应发生率(11.6%),皆优于单纯的溶栓治疗[总有效率(73.8%),不良反应发生率(30.9%)]。

3.1.6 心源性休克 谢有鑫等[51]认为心源性休克为气机逆乱、升降失常、阴阳不接所致,当治以回阳救逆、益气固脱。并在临床观察 52 例心源性休克患者,随机分为两组,治疗组 26 例,其中男 16 例,女 10 例,平均(72.31 ± 12.06)岁;对照组 26 例,男 18 例,女 8 例,平均(71.54 ± 13.02)年。两组均采用西医常规治疗,治疗组加服四逆汤加味。总有效率:治疗组(69.23%) vs 对照组(53.85%);病死率:治疗组(26.92% vs 53.85%)。余旭彪[52]采用四逆汤联合西医常规治疗心源性休

克 30 例，治疗后 24 h，平均动脉压（Mean Arterial Pressure，MAP）、心率（P）、尿量（Urinary Production，UPD）、心超下射血分数（Ejection Fraction，EF）改善及中心静脉压（Central Venous Pressure，CVP）下降优于单一的西医治疗。

3.1.7 肢体闭塞性动脉硬化 方豫东等[53]采用四逆汤结合西药治疗下肢动脉硬化闭塞症（Arteriosclerosis Obliterans，ASO）50 例，总有效率（79.2%），优于单纯使用西药治疗（57.4%）。临床团队承袭了我国中西医结合周围血管病专业奠基人奚九一教授的学术思想，认为 ASO 多因机体脾肾阳虚、化生痰湿、瘀阻脉道而发病，治疗当以软坚化痰兼以扶阳为主。方豫东等[54]又进一步在临床对 144 例 ASO 根据治疗方法分为两组，分别为治疗组（在西药常规治疗的基础上给予四逆汤治疗）和对照组（在西药常规治疗基础上给予血府逐瘀汤治疗）各 72 例，疗程 28 d，总有效率治疗组（78.57%） vs 对照组（57.75%），结果表明四逆汤能够明显改善肢体 ASO 患者血脉瘀阻证的临床症状，改善血管内皮细胞功能，从而发挥保护血管的作用。

3.1.8 高血压 吴琼等[55]临床治疗阳虚高血压 120 例，随机均分为治疗组与对照组，对照组采用西药基础降压方案，治疗组在对照组的基础上口服四逆汤，疗程 4 周，总疗效：治疗组（71.4% vs 53.3%）。并认为四逆汤降压效果明确，只要合理组方，证属阳虚，当大胆用之，使元阳归位，真龙潜藏。付建祥[56]运用四逆汤治疗原发性高血压 55 例，总有效率（96.36%）。李柏章[57]采用四逆汤加味联合治疗老年性高血压 100 例，总有效率（98%），优于使用非洛地平缓释片治疗（78%）。

3.2 呼吸系统疾病

3.2.1 慢性阻塞性肺疾病 韩萍[58]采用四逆汤合小青龙汤联合西医常规治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期（Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease，AECOPD）24 例，总有效率（91.7%）。认为 AECOPD 证属阳虚兼有痰饮，阳虚气化不利，化为痰饮浊邪，当以温里化饮、止咳平喘。

3.2.2 过敏性鼻炎 和立建[59]运用四逆汤加味治疗过敏性鼻炎 60 例，认为该病多为肺脾肾不足，治以温补肾阳，兼补脾肺为法，总有效率（95%）。

3.2.3 变异型哮喘 郑远方等[60]在常规治疗的基础上处方四逆汤合半夏厚朴汤治疗变异型哮喘 30 例，疗程 4 周，有效率（93.3%），较单一的使用甘氨酸茶碱钠缓释片更有效果（73.3%）。四逆汤在治疗中起到温中行气、辛甘扶阳之功。

3.3 消化系统疾病

3.3.1 便秘 许国磊等[61]认为肾阳不足则大肠失于温煦而传送无力，下焦阳虚阴结，排便无力而便坚。遂临床应用四逆汤加味治疗阳虚型慢性功能性便秘患者 43 例，疗程 28 d，总有效率（81.4%）。朱子奇[62]采用四逆汤加味治疗阳虚型便秘 42 例，总有效率（95.2%）优于西医常规疗法。穆云等[63]采用四逆汤加味治疗 45 例老年阳虚型功能性便秘，总有效率（88.89%）。

3.3.2 腹泻 刘辉华[64]临床将 93 例肝硬化脾肾阳虚型顽固性腹泻患者随机分为两组，两组都进行基础治疗，对照组 47 例予蒙脱石散治疗，治疗组 46 例予四逆汤合四神丸加味治疗，疗程为 4 周，总有效率治疗组（91%） vs 对照组（70.2%）。并认为四逆汤在方中温补肾脾，可祛除久病阳虚之寒邪，恢复肾脾生理功能。邵兴等[65]则采用四逆汤合四神汤加味辅助治疗 40 例重症监护室中脾肾阳虚型抗生素相关性腹泻，总有效率（87.5%）。

3.4 内分泌系统疾病

刘梦君等[66]采用四逆汤加减联合二甲双胍治疗 59 例 2 型糖尿病患者，疗程 2 个月，总有效率（94.92%），优于单一使用盐酸二甲双胍片治疗（81.48%）。糖尿病属中医“消渴病”范畴，该病晚期多为阳虚寒凝，而四逆汤能温阳散寒、回阳固本有效治疗此病。

3.5 急危重症

孙志祥等[67]临床将脓毒性休克患者 90 例，随机分为观察组和对照组，每组 45 例。观察组患者接受目标导向性治疗并服用四逆汤，对照组仅接受目标导向性治疗。总有效率：观察组（86.67%） vs 对照组（71.11%）。陈超[68]运用四逆汤结合目标导向性疗法治疗 30 例心肾阳衰型脓毒症患者，总有效率（95%）。张振宝等[69]观察 60 例脓毒症休克患者，按随机数字表法将其等分为研究组与参照组，参照组采用常规西医治疗，研究组在常规治疗基础上加用四逆汤，结果研究组患者肠鸣音、便次、腹部症状以及中医证候积分均优于参照组，显著改善了脓毒症休克患者的胃肠道功能。李华等[70]临床治疗 60 例脓毒症患者采用四逆汤联合西医慢性血液净化治疗（Chronic Blood Purification，CBP）治疗，28 d 后联合组病死率（12.07%）低于单一使用 CBP 治疗（34.55%）。

3.6 肿瘤

3.6.1 肺癌 荣震[71]、曹旭[72]在最佳支持治疗上采用四逆汤加味治疗晚期非小细胞肺癌，结果其中医证候学积分、血清癌胚抗原（Carcinoembryonic Antigen，CEA）、细胞角蛋白 21－1（Cyfra21－1）水平均较前降低，有效控制了病情的进展。

3.6.2 乳腺癌 段菲等[73]临床观察 90 例晚期乳腺癌术后患者，按照随机数字表法分为两组，对照组给予西医综合治疗措施；观察组在对照组治疗基础上给予四逆汤加味口服治疗，疗程 12 周。总有效率观察组（86.67%） vs 对照组（68.89%），并发症发生率观察组（37.78%） vs 对照组为（60.00%）。魏治伟等[74]采用四逆汤联合化疗治疗 40 例乳腺癌患者，有效率（87.5%）。

3.6.3 肠癌 王玉等[75]临床观察 60 例脾肾阳虚型肠癌化疗造成的血小板减少患者，随机均分为两组，四逆汤加味组化疗后骨髓抑制情况为（26.7%），低于对照组（70%）；化疗后血小板抑制情况（16.7%），同样低于对照组（46.7%）。吴展猷[76]采用四逆汤加味治疗结直肠癌化疗后血小板减少患者 39 例，其中对照组采用白细胞介质素－11（Interleukin－11，IL－11）治疗，治疗后服用四逆汤加味治疗的患者白细胞（White Blood Cell，WBC）、血小板（Platelet，PLT）、血红蛋白（Hemoglobin，HB）指标均优于对照组。

3.7 其他

3.7.1 妇科 吴珏[77]临床观察将 80 例寒凝血瘀型原发性痛经患者随机分为两组，治疗组口服四逆汤合八珍汤加减治疗，对照组予以芬必得治疗，连续治疗 3 个月，总有效率治疗组

(97.5%) vs 对照组(87.5%)。邱玉龙[78]采用四逆汤合温经汤治疗 25 例崩漏患者,治以扶阳固本、温经止血,疗效 100%。

3.7.2 儿科 张彦等[79]认为小儿腹泻患者多为脾肾阳虚,治应温补脾阳、健脾止泻。并将 180 例小儿腹泻患者,随机分两组,治疗组与对照组各 90 例,治疗组给予四逆汤灌肠治疗,对照组口服妈咪爱,治疗后 72 h,总有效率:治疗组(83.0%) vs 对照组(72.0%)。

4 讨论

四逆汤作为汉代流传至今的经典名方,虽经过千年,但依旧立于当今临床之上,为后世医家广泛使用于各种疾病系统中。目前对于四逆汤所含化学成分主要有乌头碱类、姜辣素类、三萜皂碱类和黄酮类四大类,但具体活性成分的检出依赖于现代仪器的发展,且对具体成分的效应机制还有待深入研究。四逆汤具有改善心功能、抗氧化应激、抗心肌纤维化、改善血流动力学、抗动脉粥样硬化、增加免疫应答、抑制肿瘤生长、保护肾功能等药理作用,但研究对象多为动物,实验研究较为单一,在用量上也无统一标准,缺乏深入的药效物质机制的研究。之后可借助网络药理学与分子对接技术构建四逆汤成分、靶点与疾病相互作用网络、信号通路等,确定核心分子靶点和药效生物网络,并明确活性成分治病的机制。临床应用上,可以发现四逆汤所针对的主要病机为阴盛阳虚,阴寒内生为主,临床多应用四逆汤回阳救逆、温经通脉的效果于心血管疾病中,较少针对太阴病脾阳虚证的临床应用及理论探讨。因此,四逆汤的研究还有较大的发挥空间,且值得我们深入研究。

参考文献

[1] 谭光国,朱臻宇,李翔,等. 中药复方四逆汤化学成分的 RRLC - TOF/MS 分析[J]. 药学实践杂志,2009,27(4):270 - 273,278.
[2] 谭光国. 中药四逆汤化学物质组和代谢组学研究[D]. 上海:第二军医大学,2012.
[3] 丁欣,张雅,白敏,等. 整合化学物质组学与网络药理学的四逆汤抗脓毒症"成分 - 靶点"相关性研究[J]. 沈阳药科大学学报,2023,40(4):453 - 462.
[4] LI L,YANG J,LIN W,et al. Analysis on chemical constituents of chinese materia medica formulation sini decoction by HPLC - DAD - MS/MS[J]. Chinese Herbal Medicines,2015,7(1):62 - 68.
[5] 胡琪. 中药"四逆汤"成分分析及其在抗动脉粥样硬化中的作用研究[D]. 大连:大连理工大学,2023.
[6] 刘敏,张海,蔡亚梅,等. 高效液相色谱法同时测定四逆汤中 6 个指标性成分[J]. 第二军医大学学报,2013,34(6): 682 - 686.
[7] 缪萍,裘福荣,曾金,等. LC - MS/MS 同时测定四逆汤中 11 个有效成分[J]. 中成药,2014,36(7): 1430 - 1434.
[8] 张奇,薛旭鹏,李瑞燕. RP - HPLC 法测定四逆汤中甘草配伍前后甘草苷含量[J]. 长治医学院学报,2022,36(5): 325 - 328.
[9] 高飞,周菲,甘帅,等. 四逆汤全方与拆方主要药效成分肠吸收动力学对比研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(18): 5064 - 5070.
[10] 党万太,苗维纳,杨晓放,等. 基于钙调磷酸酶 - 活化 T 细胞核因子 3 信号转导通路探究四逆汤治疗心力衰竭的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):201 - 204.
[11] 张蕾,李小茜,何建成. 基于 CaN - NFTA3 信号通路探讨充血性心力衰竭常见中医证候物质基础[J]. 中国中西医结合杂志,2023,43(5): 542 - 548.
[12] 于游,杜莹,南明花,等. 四逆汤对阿霉素诱导的慢性心力衰竭大鼠内质网应激的影响[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(5): 991 - 996.
[13] 张云波,顾申红,陈菊明,等. 基于 RhoA/ROCK 信号通路探讨四逆汤对心肌缺血再灌注氧化损伤作用机制[J]. 陕西中医,2022,43(3): 301 - 304.
[14] 赵明奇,吴伟康,赵丹洋,等. 四逆汤抗阿霉素性心衰心肌细胞线粒体凋亡机制探讨[J]. 中国热带医学,2010,10(7):844 - 845,852.
[15] 赵小祺,王晓玲,焦宏,等. 四逆汤与福辛普利预处理对急性心肌梗死大鼠氧化应激的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(5):1323 - 1325.
[16] 李建华,纪双泉,陈福泉,等. 四逆汤对血管性痴呆大鼠学习记忆力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(12): 188 - 191.
[17] 蒋燕萍,曹丽梅,彭伟,等. 四逆汤及不同组方配伍对大鼠心肌缺血影响的对比研究[J]. 中草药,2016,47(4): 630 - 633.
[18] 廖火城,刘勇,周彬,等. 四逆汤对异丙肾上腺素引起的大鼠心肌纤维化和 TGF - β_1 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(7):1316 - 1320.
[19] 廖火城,刘勇,周彬,等. 四逆汤对异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌纤维化 Smad2 和 Smad7 的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(7):934 - 938.
[20] 陈宇,石月萍. 四逆汤对大鼠心肌纤维化模型的保护作用及其机制[J]. 中国老年学杂志,2015,35(14): 3813 - 3816.
[21] 翟建英,靳冉,朱晓光,等. 四逆汤及其组分配伍对心力衰竭大鼠血流动力学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,12(12):1480 - 1482.
[22] 王珏,韩经丹,马大勇,等. 基于经方剂量折算的有毒中药剂量的探索——四逆汤不同折算剂量对失血性低血压大鼠血压、心率、呼吸的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(13): 181 - 184.
[23] 吴琼,刘永明,高俊杰,等. 四逆汤对腹主动脉缩窄大鼠血压和压力反射敏感性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(12): 1381 - 1384.
[24] 王元红,郁保生,睢世聪,等. 四逆汤对高脂血症合并动脉粥样硬化兔模型血清炎性因子的影响[J]. 中国中医急症,2018,27(10): 1718 - 1721.
[25] 杨舟,郁保生,吕瑶,等. 四逆汤对实验性高脂血症合并动脉粥样硬化兔血脂及高低密度脂蛋白含量的影响[J]. 实用中医内科杂志,2012,26(8):1 - 3,6.
[26] 吕瑶,郁保生,石晓理,等. 四逆汤对实验性高脂血症合并动脉粥样硬化兔主动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中华中医药学刊,2012,30(12):2661 - 2663,2838.
[27] 黄振,郁保生,睢世聪,等. 四逆汤对实验性高脂血症合并动脉粥样硬化兔 SDF - 1、VEGF 的影响[J]. 湖南中医杂志,2018,34(5): 174 - 176.
[28] 杨舟,郁保生,吕瑶,等. 四逆汤对实验性高脂血症合并动脉粥样硬化兔血中内皮素与一氧化氮含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(3):241 - 244.
[29] 陈选,吕瑶,郁保生,等. 四逆汤对实验性高脂血症合并动脉粥样硬化兔 MMP2、9mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2013,31(2):367 - 369,451 - 452.
[30] 陈嘉璐,李湧健,张晓迪,等. 四逆汤上调 p53 蛋白表达诱导肝癌细胞凋亡研究[J]. 中华中医药杂志,2013,28(2):548 - 551.
[31] 陈嘉璐,李湧健,张蕾,等. 四逆汤对肝癌细胞 PCNA 和 cyclinD1 影响的实验研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(5):1162 - 1165.

[32] 高静东,陈嘉璐,李湧健,等. 四逆汤组成药物不同配伍对 Lewis 肺癌小鼠血清血管内皮生长因子表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(7):470 - 474.
[33] 王艳,裴妙荣. 组分配伍四逆汤对甲状腺功能减退症肾损伤大鼠的保护作用[J]. 中药材,2015,38(2):350 - 353.
[34] 叶文冲,王瑞忠,曾桐春,等. 组分配伍四逆汤抑制 ERK/cPLA2 信号通路改善大鼠膜性肾病[J]. 药物评价研究,2018,41(6):1021 - 1025.
[35] 喻少峰. 四逆汤治疗心力衰竭临床疗效及其对血浆 BNP 水平的影响[J]. 河南中医,2014,34(5):801 - 802.
[36] 王军梅. 加味四逆汤对心肾阳虚型慢性心衰患者中医证候及心功能的影响[J]. 四川中医,2016,34(1):78 - 80.
[37] 王艳民. 四逆汤治疗阳虚之心衰 72 例临床观察[J]. 光明中医,2016,31(4):520 - 521.
[38] 张莹莹,王佳,赵帅龙. 黄连加四逆汤治疗慢性心力衰竭的临床疗效及对 TGF - β1、CTGF 的调节作用[J]. 中医药信息,2021,38(6):63 - 67.
[39] 刘强. 四逆汤加减治疗心肾阳虚型慢性心功能不全临床疗效总结[J]. 中医临床研究,2018,10(20):42 - 43.
[40] 王琳. 四逆汤联合葶苈大枣泻肺汤治疗慢性心功能不全的临床疗效分析[J]. 中国医药指南,2018,16(6):14 - 15.
[41] 王海亮,阿米娜·哈布力,木尼热阿·卡马里,等. 桂枝汤合四逆汤治疗雷诺病的疗效观察[J]. 当代医学,2018,24(20):30 - 32.
[42] 张慧青,赵晓梅,李振民. 四逆散合四逆汤治疗雷诺病 60 例[J]. 四川中医,2012,30(5):101.
[43] 赵知荣. 四逆散联合四逆汤治疗雷诺病的临床价值分析[J]. 中医临床研究,2013,5(20):73 - 74.
[44] 冒群,蒋红霞. 四逆汤加减联合氯吡格雷治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(35):3915 - 3917.
[45] 黄贝莉. 四逆汤在冠心病心绞痛患者中的应用观察[J]. 海峡药学,2016,28(9):118 - 119.
[46] 高倩. 四逆汤在冠心病心绞痛患者中的应用价值[J]. 河南医学研究,2020,29(22):4152 - 4154.
[47] 郝淑坤. 四逆汤联合尿激酶溶栓治疗急性心肌梗死患者缺血再灌注损伤疗效观察[J]. 中医学报,2018,33(3):473 - 476.
[48] 安静,赵伟. 四逆汤配合常规溶栓药物治疗急性心肌梗死缺血再灌注损伤 52 例[J]. 河南中医,2019,39(4):512 - 515.
[49] 王德祥. 四逆汤对 AMI 缺血再灌注损伤患者心肌损伤标记物水平的影响[J]. 光明中医,2020,35(16):2435 - 2437.
[50] 卢云雁. 四逆汤联合尿激酶溶栓治疗急性心肌梗死患者缺血再灌注损伤的疗效[J]. 中医临床研究,2019,11(22):73 - 75.
[51] 谢有鑫,吴利军. 四逆汤加味佐治心源性休克 26 例观察[J]. 浙江中医杂志,2015,50(11):799 - 800.
[52] 余旭彪. 四逆汤佐治心源性休克 30 例观察[J]. 浙江中医杂志,2015,50(2):101.
[53] 方豫东,刘哲,范雨心,等. 四逆汤联合西药治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床研究[J]. 上海中医药杂志,2021,55(6):50 - 52,95.
[54] 方豫东,范雨心,刘哲,等. 四逆汤对肢体闭塞性动脉硬化患者血管内皮细胞功能的影响[J]. 血管与腔内血管外科杂志,2021,7(2):154 - 158.
[55] 吴琼,邵春林,刘永明,等. 四逆汤加减治疗阳虚型原发性高血压病的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(12):2480 - 2482.
[56] 付建祥. 四逆汤对原发性高血压的疗效分析[J]. 深圳中西医结合杂志,2020,30(7):53 - 54.
[57] 李柏章. 老年高血压四逆汤加减的临床应用[J]. 中国现代药物应用,2014,8(8):167 - 168.
[58] 韩萍. 四逆汤合小青龙汤加减治疗 AECOPD 疗效观察[J]. 皖南医学院学报,2010,29(1):54 - 56.
[59] 和立建. 四逆汤加味治疗过敏性鼻炎 60 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2013,34(6):42.
[60] 郑远方,谭弘珍,王宏静. 甘氨酸茶碱钠缓释片联合半夏厚朴汤合四逆汤加减治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效观察[J]. 中国处方药,2019,17(11):149 - 150.
[61] 许国磊,苗春红,谢相智,等. 四逆汤加味治疗 82 例功能性便秘的临床观察[J]. 世界中医药,2013,8(9):1025 - 1027.
[62] 朱子奇. 四逆汤治疗阳虚型功能性便秘 84 例临床观察[J]. 海峡药学,2016,28(11):106 - 108.
[63] 穆云,陈勇,崔欢. 四逆汤加味治疗老年阳虚型功能性便秘临床疗效观察[J]. 中医临床研究,2019,11(10):112 - 113.
[64] 刘辉华. 四逆汤合四神丸加味治疗肝硬化脾肾阳虚型顽固性腹泻的临床疗效观察[J]. 河北中医,2016,38(11):1706 - 1709.
[65] 邵兴,朱秀琪,朱莉,等. 四逆汤联合四神汤加味辅助治疗 ICU 抗生素相关性腹泻临床研究[J]. 新中医,2020,52(10):50 - 52.
[66] 刘梦君,卢涛,覃彩孟,等. 四逆汤加减联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者糖代谢及脂代谢的影响[J]. 世界中医药,2022,17(18):2619 - 2622,2627.
[67] 孙志祥,郭琳琳,田野. 四逆汤对脓毒性休克患者目标导向性治疗和血清炎性因子的影响[J]. 世界中医药,2018,13(4):842 - 845.
[68] 陈超. 中医四逆汤对脓毒性休克患者目标导向性治疗和血清炎性因子的影响研究[J]. 黑龙江中医药,2020,49(5):354 - 355.
[69] 张振宝,孙亚玲,赵荣博,等. 四逆汤对脓毒症休克患者胃肠道功能影响的研究[J]. 中国处方药,2020,18(12):153 - 154.
[70] 李华,孙治霞,张娟娟,等. 四逆汤联合血液净化对脓毒症患者心肌损伤标志物及短期预后的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2022,17(9):1807 - 1810,1814.
[71] 荣震,唐农,王同彪,等. 四逆汤加减治疗低卡氏评分晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 广西中医药,2015,38(2):12 - 15.
[72] 曹旭,王勇飞,吴悦,等. 四逆汤加减对晚期非小细胞肺癌患者癌因性疲乏及血清 CEA、Cyfra21 - 1、CA125 水平的影响[J]. 光明中医,2021,36(7):1081 - 1083.
[73] 段菲,郎丽影,张旭,等. 四逆汤加味综合治疗晚期乳腺癌术后的临床疗效[J]. 中华中医药学刊,2018,36(7):1774 - 1776.
[74] 魏治伟,魏照莹. 四逆汤联合化疗治疗乳腺癌疗效及对血清肿瘤标记物的影响[J]. 云南中医中药杂志,2018,39(10):48 - 49.
[75] 王玉,方明治. 四逆汤加味治疗结直肠癌化疗后血小板减少 30 例临床研究[J]. 江苏中医药,2011,43(5):28 - 29.
[76] 吴展猷. 加味四逆汤治疗结直肠癌患者化疗后血小板减少的效果观察[J]. 黑龙江医药,2018,31(5):1072 - 1073.
[77] 吴珏. 四逆汤合八珍汤加减治疗原发性痛经 40 例总结[J]. 湖南中医杂志,2015,31(12):65 - 67.
[78] 邱玉龙. 四逆汤合温经汤化裁治疗崩漏 25 例疗效观察[J]. 中外医疗,2011,30(14):139.
[79] 张彦,杨宽,朱军联. 四逆汤加减保留灌肠治疗小儿腹泻 180 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):311 - 313.