DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.016

四逆散临床应用及药理机制研究进展

王志一[1,2],黄梓洋[1,2],李自波[1,2],许二平[1,2]
(1.河南中医药大学豫药全产业链研发协同创新中心,河南 郑州 450046;2.河南中医药大学中医药科学院,河南 郑州 450046)

摘要:四逆散源自汉代张仲景的《伤寒论》,其主要功效为透邪解郁、疏肝理脾,其药性药效、配伍之精妙皆在于"和"。作为一款经典方剂,四逆散具有广泛的临床应用前景和作用机制研究价值。随着现代医学对中医药的深入研究,四逆散在临床应用及作用机制探索方面取得了显著进展,广泛应用于治疗神经系统疾病、消化系统疾病、妇科疾病等多个领域,疗效显著。在药理机制上,四逆散表现出抗抑郁、镇静催眠、保护肝脏、抗肿瘤及抗炎等多种药理活性,具有多靶点、多途径的治疗特点。通过分析近年国内外学者关于四逆散的临床应用及作用机制的研究,为其临床应用提供更加科学的依据。

关键词:四逆散;临床应用;作用机制;研究进展
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0091-08

Research Progress on clinical Application and Pharmacological Mechanism of Sini Powder(四逆散)

WANG Zhiyi[1,2],HUANG Ziyang[1,2],LI Zibo[1,2],XU Erping[1,2]
(1. Collaborative Innovation Center of Research and Development on The Whole Industry Chain of Yu Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. Academy of Traditional Chinese Medicine,Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:Sini Powder(四逆散),a renowned formula from ZHANG Zhongjing's *Shanghan Lun* in the Han Dynasty. Its main functions are to dispel evils and relieve depression and soothe liver and regulate spleen. Its medicinal attributes,therapeutic efficacy and sophisticated formulation are all centered on the principle of "harmonizing". As a classic prescription,Sini Powder exhibits extensive clinical potential and significant research value regarding its mechanism of action. With the advancement of traditional Chinese medicine within the realm of modern medical science,Sini Powder has shown considerable progress in both clinical applications and mechanistic understanding. It is extensively utilized in addressing neurological disorders,gastrointestinal diseases,gynecological conditions and other medical fields,demonstrating notable therapeutic efficacy. From a pharmacological perspective,Sini Powder exerts a range of activities,including antidepressant,sedative-hypnotic,hepatoprotective,antineoplastic and anti-inflammatory effects,characterized by its multi-target and multi-pathway therapeutic approach. This review synthesized recent studies by domestic and international researchers on the clinical applications and mechanisms of Sini Powder,thereby providing a more robust scientific foundation for its clinical use.

Keywords:Sini Powder(四逆散);clinical application;mechanism of action;research progress

四逆散出自《伤寒论》第318条:"少阴病,四逆,其人或咳,或悸,或小便不利,或腹中痛,或泄利下重者,四逆散主之。"该方由柴胡、芍药、枳实和甘草4味药物组成,主治阳郁厥逆证和肝脾不和证,其配伍简洁而精当,4味药物相合,疗效广泛。方中柴胡入肝胆,为君药,具有疏肝解郁和透邪升阳之功;芍药为臣药,能够敛阴泻热,补血柔肝;佐以枳实开郁散结,调畅脾滞;甘草为佐使,健脾和中,调和诸药,四味药相合,使得气机疏畅,肝脾气血调和,疏柔互用,升降并施。

基金项目:国家自然科学基金项目(82274496);国家中医药管理局张仲景传承与创新专项(GZY-KJS-2022-044-1)
作者简介:王志一(2000-),男,河南辉县人,硕士在读,研究方向:仲景方药配伍规律及作用机制。
通讯作者:许二平(1962-),男,河南鄢陵人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:方剂配伍及作用机理规律。E-mail:xuerping0371@163.com。

随着现代中医技术的发展,各医家在四逆散原方的基础上进行了大量的理论和临床应用研究,从而更好发挥其对肝脾类以及其他类疾病的治疗效果。现代药理学的研究发现,四逆散具有抗抑郁、镇静催眠、保护肝脏、抗肿瘤及抗炎等多种药理活性,并通过多靶点、多途径发挥治疗作用。现将国内外学者对四逆散的现代临床应用及作用机制文献阐述归纳,为其更好在临床中应用提供参考依据。

1 现代临床应用

1.1 *神经系统疾病* 中医学认为情志疾病的发生与肝脾密切相关,肝失疏泄导致气机失调,肝气郁滞导致肝气乘脾,肝脾不和,进而使得全身脏腑失衡,导致抑郁等情志疾病的发生。四逆散具有疏肝理脾,透邪解郁之功效,在临床当中被广泛应用于治疗神经系统疾病。张志勇运用四逆散治疗脑卒中后抑郁患者30例,治疗组总有效率和汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale,HAMD)评分均优于对照组,患者抑郁情况改善

明显[1]。对于妇科择期手术术前心理应激阳性、中医诊断为肝气郁结证的患者,研究发现术前给予四逆散能够改善患者术前焦虑情绪,调节激素及神经递质水平,为手术顺利进行创造条件,并且能够减少患者术后并发症并促进其术后快速康复[2]。此外,临床研究显示四逆散加味汤剂结合针灸治疗能显著提升肝郁脾虚型失眠患者的睡眠质量,提高患者的睡眠时间,临床效果良好[3]。季春莲采用四逆散加减治疗危重症患者活动减少型谵妄,病人的精神症状及睡眠状态经治疗后均得到了改善,并且与对照组相比治疗组患者谵妄持续时间缩短[4]。

1.2 消化系统疾病 临床中,四逆散针对由肝郁脾虚、胃气不顺引起的消化系统疾病具有良好的治疗效果。梁红采用四逆散加减治疗功能性消化不良患者,治疗总有效率为 96.1%,显著高于常规西医治疗[5]。在四逆散治疗反流性食管炎的研究中,申昌国采用四逆散合二陈汤、莫沙必利对 41 例患者进行治疗,经过 8 周治疗后总有效率为 92.68%,且治疗组患者反酸、嗳气、胸痛、胃灼热时间明显缩短[6]。四逆散治疗慢性萎缩性、非萎缩性胃炎的临床研究显示,四逆散联合常规四联疗法治疗效果均优于单纯西药治疗,经治疗后患者胃炎症状和复发率明显改善[7-8]。此外,四逆散对肠道疾病还有良好的治疗效果。文云波对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎患者分别给予痛泻要方合四逆散加味联合西药治疗以及单独西药治疗,结果示观察组有效率为 95.24%,显著高于对照组 80.95%,且观察组治疗后的抑郁或焦虑、腹痛即泻积分、HAMD 评分及白介素 -2 等炎症因子水平显著低于对照组[9]。黄恒研究发现,对 45 例急性阑尾炎患者采用丹柏四逆散治疗,结果显效 31 例,有效 10 例,总有效率为 91.1%[10]。

作为调和肝脾的基础方,四逆散化裁,创造出柴胡疏肝散、逍遥散等诸多方剂,被称为“疏肝祖方”,在治疗肝脏疾病中发挥着至关重要的作用。余松运用四逆散合四君子汤加味治疗肝郁脾虚证肝纤维化慢性乙型肝炎,治疗后患者血清Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、透明质酸、层黏连蛋白水平显著降低,病毒复制得到明显抑制,肝细胞损伤减少,治疗效果显著[11]。在四逆散治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭的临床研究中,选取西医基础治疗患者为对照,治疗组在对照组的基础上辨证加用龙胆泻肝汤和四逆散治疗,结果示治疗组总有效率为 93.48%,显著高于对照组 76.09%,且治疗组患者血清总胆红素、直接胆红素、谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase,AST)、谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase,ALT)水平以及湿热蕴结证主症评分都有明显下降[12]。此外,有学者以四逆散合苇茎汤治疗脂肪肝,经过 6 个月的治疗,总有效率为 90.00%,临床疗效良好且无明显不良反应[13]。李会娥采用四逆散合真武汤治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病,得出总有效率 97.78%,疗效确切且无其他不良反应[14]。

1.3 妇科疾病 在四逆散治疗月经病的临床研究中发现,四逆散合参苓白术散配合针灸对多种原因所致的月经不调都具有良好的治疗效果,四逆散加味还可以有效缓解子宫内膜异位症所致痛经患者的临床症状[15-16]。有学者采用头孢曲松钠及甲硝唑注射液合并四逆散加味治疗慢性盆腔炎,发现中西医联合治疗能明显改善患者中医症状,降低炎症因子水平,具有良好的治疗效果[17]。刘凡星采用四逆散合金铃子散加减治疗气滞血瘀型子宫内膜异位症致不孕症的 35 例患者,对照组行常规西医治疗,经过 6 个月的治疗后发现,观察组患者临床疗效为 94.29%,妊娠率 82.86%,对照组患者临床疗效为 77.14%,妊娠率 60.00%,四逆散治疗能提升患者妊娠率,改善性激素水平[18]。周毅等针对哺乳期急性乳腺炎患者,采用四逆散加味配合外敷消肿解毒膏治疗,经过一周的治疗发现中医证候积分、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 M 和免疫球蛋白 A 等水平下降明显,临床疗效显著[19]。

1.4 泌尿系统疾病 四逆散注重调节厥阴气血阴阳之枢机,行气活血,疏肝理脾,故能迅速输转泌尿系结石气机阻滞疼痛诸证,对泌尿系统疾病有着良好的治疗作用[20]。多项临床案例表明,运用四逆散加味治疗泌尿系统结石具有良好的治疗效果,值得临床推广[21-23]。郭航勇分别采用四逆散加减和甲硫酸新斯的明治疗痔疮术后尿潴留患者,结果示观察组和对照组总有效率分别为 94.03% 和 70.15%,观察组疗效显著且患者的不良情绪有所缓解[24]。易军采用加味四逆散治疗Ⅲa 型前列腺炎(气滞血瘀型),发现四逆散治疗能显著降低患者前列腺液中白细胞介素 -1 和白细胞介素 -6 的含量水平,临床疗效良好[25]。

1.5 儿科疾病 近年来四逆散广泛应用于治疗儿科疾病,多项临床研究表明四逆散合方或联合西药治疗小儿感冒咳嗽、小儿肠系膜淋巴结炎、小儿腹痛等儿科疾病,具有良好的疗效。肖健使用四逆散加味治疗儿童感冒后咳嗽 195 例,经过 1 周的治疗,总有效率为 84.6%,明显优于对照组 75%[26]。李婵运用加味四逆散合缩泉丸疏肝理气、固精温肾之功效治疗小儿遗尿,在补肾基础上加以疏肝解郁治疗,有效提高了患儿的治愈率,优于单纯补肾治疗[27]。此外,四逆散治疗小儿肠系膜淋巴结炎、功能性腹痛等肝郁脾虚型儿科疾病临床疗效明显[28-29]。在四逆散治疗儿童性早熟的研究中,试验组性早熟患儿采用四逆散结汤治疗,对照组采用注射用醋酸曲普瑞林治疗,治疗后试验组乳腺腺体厚度、子宫容积、卵巢容积均低于对照组,患儿的性激素水平得到明显改善,提高了患者的治疗效果和满意度[30]。张涛将 85 例儿童抽动障碍外风引动证患儿分为治疗组 44 例和对照组 41 例,治疗组给予四逆散合桑菊饮加减口服,对照组给予可乐定透皮贴剂外用,得出治疗组有效率为 97.50%,较高于对照组 84.21%,发现四逆散治疗可提高临床疗效,降低耶鲁综合抽动严重程度量表积分和中医证候积分,减少患儿疾病复发[31]。在风痰恋肺证上气道咳嗽综合征患儿的临床研究中,对照组采用常规盐酸西替利嗪片治疗,观察组在对照组的基础上加用四逆散合四君子汤治疗,观察组疗效显著优于对照组,并且能够改善患儿免疫功能,控制炎症反应,快速缓解临床症状[32]。

1.6 肿瘤疾病 调畅情志是治疗癌症的重要原则之一,四逆散能够发挥疏肝理气、调畅气血、和谐阴阳之功效从而调畅情志,治疗肝癌[33]。赵利孟采用西药治疗作为对照组,加味四逆散合并西药治疗作为观察组治疗原发性肝癌,观察组有效率为 82.26%,高于对照组的 67.21%,治疗效果良好且能提高观察组的生存质量[34]。王婷采用四逆散联合化痰消瘀汤治疗全胃胃炎伴胃癌前期病变患者 83 例,经过 24 周治疗,观察组总有效率为 85.54%,明显高于对照组 67.47%,具有良好的临床疗效并能够逆转癌前期病理改变[35]。此外,四逆散还被用来治疗乳腺癌,有学者认为乳腺癌的基本病机为肝郁脾虚、气滞痰

表 1 四逆散作用机制实验研究汇总

机制	研究方向	动物模型	剂量	实验结果	作用机制
抗抑郁	抑郁	CUMS 大鼠模型	灌胃给药四逆散 1.33、2.66、5.32 g/mL	大鼠糖水偏爱度、旷场运动评分	促进 ERK1/2－CREB－BDNF 信号通路关键蛋白磷酸化激活，通路活性↑；海马组织神经递质 NE、DA 和 5－HT 含量↑；血清中神经肽 NPY、SS 水平↑，SP 水平↓[46]
	抑郁	CUMS 大鼠模型	灌胃给药四逆散提取液 2.5、5、10g/kg	缓解应激大鼠的体质量减轻；增加糖水偏好；提高水平运动距离、垂直运动次数	血清中 NPY、SS 水平↑；SP 水平↓[47]
	抑郁	强迫游泳大鼠模型	灌胃给药四逆散提取物 1、2、4 g/kg^{-1}	四逆散提取物呈剂量依赖性显著增加大鼠游泳时间，减少不动时间	对 HPA 轴产生抗应激作用；CORT 和血浆 CRH 水平↓；海马糖皮质激素受体 mRNA↑[48]
	抑郁	CUMS 大鼠模型	灌胃给药四逆散 2.5、5 $g \cdot kg^{-1}$	改善大鼠抑郁行为，海马 CA1 区凋亡水平及神经元丢失不同程度地减轻	IL－1β、IL－18、Bax、Iba1、CD68 水平↓；NLRP3 炎症小体相关蛋白 NLRP3、ASC、Caspase－1 水平↓；Bcl－2 水平↑[49]
	抑郁	脂多糖诱导抑郁小鼠模型	灌胃给药四逆散 800 mg/kg	小鼠强迫游泳不动时间缩短。	阻断炎性因子诱导 IDO 激活途径；IDO 的活性和 mRNA 含量↓；调节 TRP－KYN 代谢途径，血清 IFN－γ 水平↓[50]
	抑郁	MS 大鼠模型	灌胃给药四逆散 2.5、5、10 g/kg	缓解 MS 大鼠体重减少，改善糖水偏好率、强迫游泳时间和旷场实验的中心区距离和时间	改善线粒体功能，调节突触可塑性，海马中 ATP 水平↓，逆转 PSD－95、SYN、Mfn2、Drp1 和 Fis1 蛋白的表达水平[52]
镇静催眠	睡眠障碍	睡眠剥夺果蝇模型	每克冻干粉含生药量 4 g，雌性、雄性果蝇给药浓度分别为 4%、2%	改善果蝇的睡眠	果蝇脑部 5－HT 含量↑，5－HT_{1A}的表达↑[54]
	睡眠障碍	PTSD 大鼠模型	灌胃给药四逆散 2.41 g/kg	改善大鼠 CA1/CA3 区神经元时空特性损害	海马 CA1/CA3 区神经元发放脉冲发放时间↓[55]
	睡眠障碍	大鼠睡眠障碍模型	灌胃给药 450 mg/kg 四逆散	大鼠攻击行为减少，全天睡眠时间增多	全脑 TNF－α 水平↑[56]
	改善睡眠	戊巴比妥钠所致小鼠睡眠	灌胃给药四逆散冻干粉溶液 2500 mg/kg	延长戊巴比妥钠所致小鼠睡眠时间	兴奋 5－HT_{1A}受体[57]
	改善睡眠	戊巴比妥钠所致小鼠睡眠	灌胃给药四逆散冻干粉溶液 625、2500 mg/kg	四逆散冻干粉 625 mg/kg 合并 NO 前体物质 L－Arg 125 mg/kg，延长戊巴比妥钠所致小鼠的睡眠持续时间。2500 mg/kg 合并 L－Arg 500 mg/kg，缩短戊巴比妥钠所致小鼠的睡眠持续时间	NOS 活力↑，NO 含量↑[58]
	改善睡眠	戊巴比妥钠所致小鼠睡眠	灌胃给药四逆散冻干粉溶液 5、2.5、1.25、0.63、0.31 g/kg	四逆散呈剂量依赖性发挥催眠作用，最佳有效剂量为 1.25 g/kg。延长戊巴比妥钠所致小鼠睡眠持续时间和缩短其潜伏期	GABAA 受体 al 和 a5 亚单位的 mRNA 表达↑[59]
保护肝脏	肝损伤	0.2% CCl_4、酒精灌胃获得急、慢性肝损伤小鼠模型	灌胃给药四逆散 200、400、800 mg/kg	减轻慢性肝损伤，促进肝脏再生	血清 AST 和 ALT 水平↓；α 胎蛋白表达↓；白蛋白和细胞角蛋白 19 表达↑；激活 Wnt/β－catenin 信号通路促进肝干细胞分化[61]
	脂肪肝	高脂高胆固醇饮食诱导代谢相关脂肪肝大鼠	灌胃给药四逆散 2、4 g/kg	改善大鼠血脂水平、肝功能，减少肝脏脂质沉积	HepG2 细胞中的脂质沉积↓；PPARα、CPT－1、p－AMPK 和 SIRT1 蛋白表达↑；SREBP－1c 和 FAS 蛋白表达↓；四逆散激活 AMPK/SIRT1 信号通路[62]
	肝纤维化	CCl_4 诱导的肝纤维化小鼠模型	灌胃给药四逆散 5.0、10.0 g/kg	减轻肝脏炎症、ECM 积聚、异常血管生成和肝正常细胞凋亡	肝脏中胶原蛋白、ECM 沉积 VEGFR1、VEGF 和 VEGFR2 的水平↓；血清和肝脏中 TNF－α、IL－1β 和 IFN－γ 含量↓；LX2 细胞中过氧化酶活化增生受体γ抗体活性↑，NF－κB p65mRNA 表达↓，逆转肝星状细胞活化；维持金属肽酶抑制因子 1 与 MMP13 的平衡；抑制人正常肝细胞凋亡[65]
抗肿瘤	肝癌	HBx 诱导的肝癌细胞	四逆散冻干产物用甲醇复溶，浓度为 1 g/mL	抑制多条信号转导通路抑制肝癌细胞的侵袭和转移潜能	PI3K/AKT，MAPK 和 IκB 通路信号、NF－κB 和 AP－1 活性以及 MMP－9 表达↓[70]
	乳腺癌	乳腺癌移植小鼠模型	灌胃给药四逆散 0.825、1.65 g/kg	抑制乳腺癌生长和转移	通过 FXR／EST 信号传导促进雌二醇代谢；下调心理压力诱导的胆酸升高，激活 EST 和减少雌二醇[71]
保护肠胃	功能性消化不良	FD 大鼠模型	灌胃给药四逆散 1 mL/100 g	改善胃肠动力、降低内脏高敏感性、调节免疫反应减轻炎症及缓解抑郁等负面情绪，抑制功能性消化不良的病理发展	闭合蛋白和紧密连接蛋白－1 的表达↑，TNF－α 和 INF－γ 的分泌↓[73]

续表 1 四逆散作用机制实验研究汇总

机制	研究方向	动物模型	剂量	实验结果	作用机制
	肠易激综合征	CRS 大鼠模型	灌胃给药四逆散 0.694 4、1.388 8 g/kg	改善大鼠粪便评分,保护肠黏膜屏障	抑制大鼠脑 DβH 和 c-fos 的上调以及肠道和血浆 NE 含量的增加;αl-ARs、MLCK、MLC 和 p-MLC 的表达↓;肠道组织中 ATP 含量↑,ADP 和 AMP 含量↓;抑制回肠上皮细胞间闭合蛋白的低表达[74]
	减肥	HFD 小鼠模型	灌胃给药低、高剂量组四逆散 0.312、0.624 g、1.248 g/mL	降低体质量、体脂含量、白色脂肪组织扩张以及原代小鼠胚胎成纤维细胞中的脂质积累	HSL 和 ATGL 活性↑,通过 AKT/AMPK/HSL 轴介导促进脂肪分解[75]
抗炎	结肠炎	慢性实验性结肠炎小鼠模型	灌胃给药四逆散 0.078、0.156、0.312 g/mL	抑制 DSS 诱导的 IFN-I 反应,改善慢性结肠炎	调节 TBK1 和 IRF3 依赖的信号传导,抑制 STING 和 RIG-I 通路诱导的 I 型 IFN 反应;抑制 STAT1 和 STAT2 的活化来抑制 IFN 刺激基因的表达[76]
	结肠炎	TNBS 诱导的小鼠实验性结肠炎模型	灌胃给药四逆散 50、150、450 mg/kg	降低腹泻评分、炎症评分和 MPO 活性	结肠中 IFN-γ、TNF-α、IL-12 和 IL-17 的水平↓,IL-10 水平↑[77]
	慢性萎缩性胃炎癌前病变	胃黏膜上皮异型增生病变大鼠模型	灌胃给药四逆散 10 mL/kg	抑制或逆转慢性萎缩性胃炎癌前病变的发生	胃黏膜组织中 PCNA、Bcl-2 蛋白的表达↓,Bax 蛋白量↑[79]
特应性皮炎	DNCB 诱导小鼠皮炎模型	外用四逆散 40、80 mg/d	缓解特应性皮炎样病变症状,减少组织中炎性细胞浸润	CD_4^+/CD_8^+ 比值↓,抑制 MAPK 和 NF-κB 信号传导[80]	

凝,因此采用四逆散为主方发挥其调和肝脾功能、疏肝健脾、解郁化痰之功效,从而治疗乳腺癌[36]。

1.7 其他疾病 一项针对三焦郁滞肺结节的临床研究中,运用四逆散合升降散加减治疗三焦郁滞的多部位肺结节患者,能够降低患者肺结节危险程度,改善患者中医症状[37]。四逆散对不同证型的冠心病也具有良好的治疗效果。赵沁慧对 60 例冠心病痰瘀互结证患者分别给予单纯西药治疗以及四逆散加瓜蒌薤白半夏汤合桂枝茯苓丸配合西药治疗,经过 4 周的治疗后发现四逆散组在发作频率、持续时间及中医证候均较治疗前明显改善,且疗效优于对照组[38]。王芙蓉运用四逆散加味联合西医常规治疗气滞血瘀证型慢性稳定性冠心病 41 例,治疗后患者总有效率、血清高密度脂蛋白胆固醇水平、射血分数等各项评分均明显高于常规西医治疗[39]。王浩悦在常规西药治疗的基础上加用桃红四物汤合四逆散加味治疗气滞血瘀型带状疱疹后遗神经痛患者,治疗效果优于单纯西药治疗且能有效缓解疼痛并改善睡眠质量[40]。吴林采用连续肾脏替代疗法联合加味四逆散治疗高脂血症性急性胰腺炎,相较于常规治疗,联合使用四逆散能够缩短病程,提高疗效[41]。此外,四逆散在治疗寻常型痤疮、阳郁型阳痿、前列腺炎相关勃起功能障碍等疾病方面均发挥了良好的治疗作用[42-44]。

2 作用机制

2.1 抗抑郁 抑郁症的病理机制与神经递质系统功能异常、脑源性神经营养因子缺乏、下丘脑-垂体-肾上腺轴(The hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)功能亢进、神经炎症反应及代谢紊乱等相关。药理学研究发现四逆散治疗抑郁的作用机制主要与提高神经递质含量、上调脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor,BDNF)水平并降低神经炎症因子水平以及调节线粒体功能等方面有关。

5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine,5-HT)是外周、肠道和中枢神经系统中的一种单胺神经递质。在中枢神经系统中,血清素主要参与情绪调节和寻求奖励的行为,它是重度抑郁症、成瘾和精神分裂症等中枢神经系统病理学的关键调节因子[45]。在慢性不可预知性应激(Chronic Unpredictable Mild Stress,CUMS)构建的大鼠抑郁症模型研究当中,四逆散给药后的大鼠糖水偏爱度以及旷场运动评分较模型组显著增加,通过进一步研究发现,四逆散能促进细胞外信号调节激酶 1/2(Extracellular signal-regulated kinase 1/2,ERK1/2)/cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein,CREB)/BDNF 信号通路磷酸化激活,上调通路活性,显著提高大鼠海马组织中 5-HT、多巴胺(Dopamine,DA)、去甲肾上腺素(Norepinephrine,NE)含量;提高血清中神经肽 Y(Neuropeptide Y,NPY)、生长抑素(Somatostatin,SS)水平,下调神经肽 P 物质(Substance P,SP)水平,进而发挥改善大鼠抑郁样行为的作用[46]。冯劼的研究也发现四逆散能够降低大鼠血浆中 NPY、SS 水平,升高 SP 水平发挥抗抑郁功能[47]。HPA 轴活动异常与抑郁症密切相关,研究发现四逆散单次预处理提取物能够对 HPA 轴产生抗应激作用,提高海马糖皮质激素受体信使 mRNA 的表达,改善急性应激诱导的血清皮质酮(Corticosterone,CORT)和血浆促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone,CRH)水平升高,产生抗抑郁样作用[48]。

神经炎症是抑郁症的发病机制之一,四逆散能通过缓解神经炎症来改善抑郁情况。在一项四逆散对抑郁大鼠受体热蛋白结构域 3(NOD like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)炎症小体及抑郁样行为作用的研究中发现,四逆散给药能够降低大鼠 NOD 样 NLRP3 炎症小体、相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD,ASC)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的表达,从而抑制 NLRP3 炎症小体信号通路介导的炎症反应,并且四逆散还能明显降低大鼠海马组织中白细胞介素-1β(Interleukin-1β,IL-1β)、白细胞介素-18(Interleukin-18,IL-18)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 Associated X Protein,Bax)、离子钙结合衔接蛋白 1(Recombinant Ionized Calcium-binding Adapter Molecule 1,Iba1)、CD68 蛋白水平,上调 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)水平,进而改善大鼠的抑郁样行为以及海马

区神经元病理性损伤[49]。周静洋采用四逆散治疗脂多糖腹腔注射诱导的小鼠抑郁模型,发现四逆散治疗能缩短小鼠强迫游泳不动时间,显著降低血清干扰素 γ(Interferon - γ,IFN - γ)含量。进一步研究发现,四逆散一方面抑制吲哚胺 2,3 - 双加氧酶(Indoleamine 2,3 - Dioxygenase,IDO)的含量和活性,另一方面阻断炎性因子诱导 IDO 激活途径,从而抑制了色氨酸(Tryptophan,TRP) - 犬尿氨酸(Kynurenine,KYN)代谢途径,使更多的 TRP 向 5 - HT 转化,发挥神经元保护、促神经元增殖作用[50]。最近研究表明,线粒体功能障碍与重度抑郁症的病理生理学密切相关[51]。DENG 等研究发现四逆散给药能够改善母体分离(Maternal separation,MS)抑郁模型大鼠中的海马神经可塑性结构和功能,逆转功能失调的线粒体,增加 MS 模型中的三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate,ATP)含量,并增高 MS 模型中突触后密度蛋白 95 (Postsynaptic density protein - 95,PSD - 95)、突触素(Synaptophysin,Syn)、线粒体融合蛋白 2(Mitofusin 2,Mfn2)的表达水平,降低线粒体动力蛋白相关蛋白 1(Dynamin - related protein 1,Drp1)和线粒体分裂蛋白 1(Fission protein 1,Fis1)的表达水平,最终发挥改善 MS 大鼠抑郁样行为的作用[52]。

2.2 镇静催眠 四逆散治疗睡眠障碍的研究进展发现,四逆散中的药效物质柴胡皂苷、芍药苷、橙皮苷、甘草次酸、甘草酸苷等,可通过作用于大鼠或小鼠的前额皮层、丘脑、海马区等,发挥其改善睡眠障碍的作用[53]。李玉萍利用四逆散冻干粉研究其改善果蝇睡眠作用机制,通过光照和机械刺激的方法复制雌、雄果蝇睡眠剥夺模型,经过四逆散冻干粉给药后,采用酶联免疫吸附测定法和实时定量聚合酶链式反应测定果蝇头部的 5 - HT 的含量以及果蝇头部 5 - HT_{1A} 受体的表达差异,结果发现四逆散冻干粉能通过促进果蝇脑部 5 - HT 含量增加,提高果蝇脑内 5 - HT_{1A} 的表达,从而改善果蝇的睡眠[54]。牛江涛研究发现,四逆散能够显著改善创伤后应激障碍(Post - Traumatic Stress Disorder,PTSD)大鼠海马 CA1/CA3 区神经元动作电位的发放,缩短脉冲发放时间,修复细胞器损伤,从而改善大鼠睡眠障碍[55]。此外,叶晓楠研究发现四逆散可以通过增加大鼠全脑肿瘤坏死因子 - α(Tumor Necrosis Factor - alpha,TNF - α)水平,改善慢性情绪应激所致大鼠睡眠障碍,使其攻击行为显著减少,全天睡眠时间增多[56]。黄莉莉通过对四逆散镇静催眠作用机制的研究得出,四逆散能够通过兴奋 5 - HT_{1A},减少中缝核 5 - HT 释放,延长戊巴比妥钠所致小鼠睡眠时间的减少;增加小鼠全脑的一氧化氮(Nitric Oxide,NO)含量,增强一氧化氮合酶(Nitric Oxide Synthase,NOS)活力,发挥促进睡眠作用;上调小鼠大脑皮质 γ - 氨基丁酸(γ - aminobutynic acid,GABA) A 受体 a5 亚单位的 mRNA 表达,通过 GABA - 苯二氮卓类受体 (Benzodiazepines,BZD)发挥改善睡眠作用[57 - 59]。

2.3 保护肝脏 Wnt/β - 连环蛋白(Wnt/β - catenin)信号转导与肝干细胞的生长密切相关,在肝脏发育、稳态和再生过程中起着关键作用[60]。四逆散可以通过促进肝再生缓解肝损伤,在四氯化碳(Carbon tetrachloride,CCl_4)诱导的小鼠急性肝损伤模型和酒精获得慢性肝损伤模型中发现,四逆散能降低两种肝损伤模型小鼠的血清 AST 和 ALT 水平,改善肝组织形态;降低 α 胎蛋白的表达,增强白蛋白的表达和细胞角蛋白 19 的表达。此外,四逆散能够诱导 β - catenin 的积累,使其发生核易位并与细胞核中的受体结合,从而调节 c - Myc 和细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)因子激活 Wnt/β - catenin 信号传导,促进肝上皮样干细胞分化,促进大鼠肝脏再生[61]。肝脏脂质沉积通常基于脂质合成和脂肪酸氧化进行调节,它们的失衡导致肝脏中甘油三酯和游离脂肪酸的沉积增加,这些过程的激活和抑制与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子 1 (Silent information regulator 1,SIRT1)信号通路有关。ZHANG 等研究发现四逆散含药血清能够降低棕榈酸诱导的人肝癌细胞脂质沉积。四逆散可以上调过氧化酶活化增生受体 α(Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha,PPARα)、肉碱棕榈酰转移酶 1(Carnitine palmitoyltransferase 1,CPT - 1)、牛磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(Phosphorylated adenosine monophosphate activated protein kinase,P - AMPK)、SIRT1 蛋白表达,下调固醇调节元件结合蛋白 1c(Sterol regulatory element binding protein 1c,SREBP - 1c)、脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase,FAS)表达,通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路,抑制脂质合成、促进脂肪酸氧化,减少肝脏脂质沉积[62]。

肝纤维化作为一种进行性疾病,许多类型的细胞、细胞因子、miRNA 以及炎症都参与其发生发展。阻断肝脏信号转导和转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)的激活可以预防非酒精性脂肪性肝病(Non - alcoholic fatty liver disease,NAFLD)诱导的肝纤维化[63]。网络药理学研究发现,STAT3 是四逆散发挥治疗作用的重要靶点。四逆散中的槲皮素、芍药苷和木犀草素等化合物与 STAT3 抑制密切相关,能够通过多靶点途径抑制 Janus 激酶(Janus kinase,JAK)2/STAT3 信号,改善 NAFLD,减少高脂血症、肝脂肪变性和炎症[64]。Wang 等研究发现四逆散能够减轻肝脏炎症、减少细胞外基质(Extracellular matrix,ECM)积聚、异常血管生成和细胞凋亡,并通过多个靶点的作用抑制肝星状细胞(Lieming Xu - 2,LX2)活化,有效组织肝纤维化进展[65]。

2.4 抗肿瘤 肝癌的发生是一个多因素的过程,涉及肿瘤蛋白 p53、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)和生长转化因子等多个信号通路等[66]。网络药理学研究发现,四逆散通过调控雄激素受体 1、P53 通路的 BAX、细胞周期蛋白依赖性激酶 1、细胞周期蛋白 B1、丝氨酸蛋白酶抑制剂 1 和细胞周期调定点激酶基因 2 等相关靶点,通过影响激素水平和调节 P53 通路来抑制肝癌的发展[67]。李菁等研究发现槲皮素、山柰酚为四逆散治疗肝癌的主要活性成分,四逆散以 TP53、热休克蛋白 90α 家族 A 类成员等为核心靶标,涉及抗氧化反应、蛋白丝氨酸 - 苏氨酸激酶活性调控多个生物过程,并调控乙型肝炎通路、磷脂酰肌醇三激酶(Phosphatidylinositide 3 - kinases,PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinase B,AKT)信号通路防治肝癌[68]。药理学实验证实,四逆散中的槲皮素通过诱导 P53 非依赖性的 G2/M 细胞周期阻滞和细胞凋亡,从而抑制人肝癌细胞增殖[69]。HUNG 等研究发现四逆散通过下调 PI3K/AKT、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen - activated protein kinase,MAPK)和核因子 κB 抑制蛋白(Inhibitor of nuclear factor kappa - B,IκB)通路信号、降低细胞核因子 - κB(Nuclear factor

kappa－B，NF－κB）和激活蛋白－1（Activator protein－1，AP－1）活性以及基质金属蛋白酶－9（Matrix Metalloprotein－9，MMP－9）表达，对乙型肝炎 X 蛋白（Hepatitis B virus X protein，HBx）活化的肝癌细胞发挥抗侵袭和抗迁移作用[70]。此外，ZHANG 等采用小鼠乳腺癌异种移植物检测四逆散对乳腺癌生长和转移的影响，发现法尼醇 X 受体（Farnesoid X Receptor，FXR）/ 肝细胞雌激素硫酸转移酶（Estrogen sulfotransferase，EST）信号通路是介导应激诱导乳腺癌发生的重要靶点，四逆散中的柚皮素通过 FXR / EST 信号促进雌二醇代谢，降低雌二醇的水平来抑制乳腺癌生长。此外，四逆散可以下调心理压力诱导的胆酸升高，导致 EST 激活和雌二醇减少，最终限制乳腺癌的生长和转移[71]。

2.5 调理肠胃 王惠临等通过网络药理学研究发现，四逆散中的山柰酚、槲皮素、木犀草素等成分直接作用于 AKT1、白细胞介素－6（Interleukin－6，IL－6）、MAPK8、MAPK1 和 STAT3 等相关靶点，并通过 PI3K－AKT 和 TNF 等信号通路，改善胃肠动力、降低内脏高敏感性、调节免疫反应、减轻炎症，抑制功能性消化不良的病理发展[72]。动物实验证实，四逆散能够通过上调闭合蛋白和紧密连接蛋白－1 的表达，减少 TNF－α 和干扰素 γ 的分泌，恢复十二指肠正常屏障功能，减轻局部炎症，从而改善功能性消化不良大鼠病情的严重程度[73]。CHEN 等研究表明，四逆散能够改善慢性应激性腹泻－肠易激综合征大鼠模型的腹泻情况，四逆散能够抑制慢性束缚应激（Chronic restraint stress，CRS）诱导的大鼠脑蓝斑多巴胺－β－羟化酶（Dopamine－beta－hydroxylase，DβH）和 c－fos 的上调，抑制肠道和血浆 NE 含量的增加，同时下调 α1－肾上腺素受体（α1 Adrenergic receptors，α1－ARs）、肌球蛋白轻链激酶（Myosin light chain kinase，MLCK）、肌球蛋白轻链（Myosin light chain，MLC）和磷酸化肌球蛋白轻链（Phosphorylated Myosin Light Chain，p－MLC）的表达，抑制肠道小动脉的收缩，从而改善 CRS 诱导的大鼠腹泻。四逆散处理还提高了肠道组织中 ATP 含量，降低了二磷酸腺苷（Adenosine diphosphate，ADP）和一磷酸腺苷（Adenosine monophosphate，AMP）含量，逆转回肠上皮细胞间闭合蛋白的低表达，保护肠黏膜屏障[74]。LI 等研究发现四逆散能够激活激素敏感的甘油三酯脂肪酶（Hormone－sensitive lipase，HSL）和脂肪甘油三酯脂肪酶（Adipose triglyceride lipase，ATGL）活性，降低高脂饮食（High－Fat Diet，HFD）诱导的肥胖小鼠体质量。进一步研究得出四逆散通过 AKT/ AMPK/HSL 轴介导脂肪分解，从而改善脂质积累[75]。

2.6 抗炎 四逆散具有良好的抗炎作用，临床当中被广泛应用于各种炎症疾病当中。以葡聚糖硫酸钠（Dextran Sulfate Sodium，DSS）诱导的慢性实验性结肠炎小鼠为模型，探究四逆散治疗慢性结肠炎的研究发现，四逆散一方面通过调节 TANK 结合激酶 1（TANK－binding kinase 1，TBK1）和干扰素调节因子 3（Interferon regulatory factor 3，IRF3）依赖的信号转导，选择性抑制干扰素基因刺激蛋白（Stimulator of interferon genes，STING）和维甲酸诱导基因 I（Retinoic acid－inducible gene I，RIG－I）通路诱导的 IFN－I 反应。另一方面直接抑制 STAT1 和 STAT2 活化，从而抑制 IFN 刺激基因的表达，发挥改善慢性结肠炎的作用[76]。SUN 等采用四逆散灌胃治疗三硝基苯磺酸（Trinitrobenzene sulfonic acid，TNBS）诱导的小鼠实验性结肠炎，研究发现四逆散及其有效成分甘草酸能够降低小鼠结肠中促炎细胞因子 IFN－γ、TNF－α、白细胞介素 12（Interleukin－12，IL－12）和白细胞介素 17（Interleukin－17，IL－17）的水平，增加调节性细胞因子白细胞介素 10（Interleukin－10，IL－10）的水平，通过调节促炎和抗炎细胞因子的产生改善结肠炎[77]。系统药理研究发现，四逆散可通过增强抗炎反应治疗肝炎，四逆散中的一些活性化合物如阿卡匹林、西诺塞汀和川陈皮素等在治疗慢性肝炎中发挥重要作用。四逆散通过靶向 Bcl－2、MAPK14、细胞周期蛋白依赖性激酶 2 和 4 等基因，增强免疫系统、诱导细胞凋亡并调节脂质代谢，发挥对慢性肝炎的治疗效果[78]。钱元霞等发现四逆散可以降低病变大鼠胃黏膜组织中的增殖细胞核抗原（Proliferating Cell Nuclear Antigen，PCNA）、Bcl－2 蛋白的表达，升高 Bax 的蛋白含量，通过调控细胞的增殖凋亡过程，抑制或逆转慢性萎缩性胃炎癌前病变的发生[79]。此外，Fan 等通过对 2，4－二硝基氯苯（2，4－Dinitrochlorobenzene，DNCB）诱导小鼠皮炎局部外用四逆散，发现四逆散能通过降低血清中炎性细胞因子水平，减少组织中炎性细胞浸润，降低 CD_4^+/CD_8^+ 淋巴细胞的比值，抑制 MAPK 和 NF－κB 信号传导，缓解小鼠皮炎症状的发展[80]。见表 1。

3 小结

四逆散是我国传统的经典方剂，在我国临床应用已有数千年的历史，通过对四逆散药理作用、药味加减以及联合西药治疗的深入研究，在中医辨证思想的指导下，四逆散被广泛应用于治疗神经、消化、妇科、泌尿等多种疾病，取得了显著疗效。近年来四逆散广泛受到国内外学者的研究，研究表明该方具有抗抑郁、镇静催眠、保护肝脏、抗肿瘤等多种药理活性，推动对四逆散更深层次的认识。本文总结了四逆散在临床应用及其作用机制方面的现代研究进展，拓宽了四逆散的临床应用。

目前，临床研究主要聚焦于四逆散与西药联合治疗，单独使用四逆散作为治疗组的研究较少，亟需扩大研究范围，深入探究四逆散单方的临床疗效。中药常通过多靶点、多途径发挥作用，而现代药理学研究往往集中于单一靶点或机制，因而在机制研究方面需要拓展思路，从多角度探究四逆散治疗疾病的机制。在药理机制方面，四逆散在抗抑郁、镇静催眠、保护肝脏以及抗炎等方面都发挥良好的功效，因此可以推动中医药学、现代药理学、分子生物学等多学科的交叉合作，进一步深入研究其对人体的药理作用及机制，从而更科学地揭示四逆散的药理机制，为其在临床应用及推广提供更加坚实的科学依据。

参考文献

[1] 张志勇. 四逆散加味治疗缺血性中风后抑郁症的临床分析[J]. 实用中西医结合临床，2020，20（15）：90－92.
[2] 王雅楠，张崴，张继雯，等. 四逆散改善妇科手术患者术前心理应激、促进快速康复的临床研究[J]. 辽宁中医杂志，2021，48（7）：124－130.
[3] 朱桂梓. 四逆散加减结合针灸对肝郁脾虚型失眠患者睡眠质量的影响[J]. 内蒙古中医药，2023，42（7）：54－56.
[4] 季春莲，孟建标，张微，等. 加减四逆散治疗危重症患者活动减少型谵妄的临床观察[J]. 浙江中医杂志，2020，55（7）：498－499.
[5] 梁红. 四逆散加减治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 中国实用医药，2023，18（8）：143－146.

[6] 申昌国,肖春. 四逆散合二陈汤辅助治疗反流性食管炎的效果[J]. 中国民族医药杂志,2023,29(5):8-10.
[7] 王静. 加味四逆散治疗慢性萎缩性胃炎的疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2023,17(16):144-147.
[8] 谢伟,吕春姬,吴莉芳. 四逆散治疗慢性非萎缩性胃炎临床观察[J]. 光明中医,2023,38(19):3783-3786.
[9] 文云波,杨勇,何开强,等. 痛泻要方合四逆散加味治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及作用机制[J]. 中药材,2022,45(1):220-224.
[10] 黄恒,邓淑霞,郭伍斌,等. 丹柏四逆散治疗单纯性急性阑尾炎疗效观察[J]. 中医临床研究,2017,9(14):64-65,67.
[11] 余松,何杰,张颖. 四逆散合四君子汤加味方联合保肝抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎肝纤维化肝郁脾虚证42例临床研究[J]. 江苏中医药,2022,54(11):36-39.
[12] 吴舒怡,朱小区,董小洁. 龙胆泻肝汤合四逆散治疗乙型肝炎慢加急性肝衰竭(湿热蕴结证)患者的疗效观察[J]. 中国中医急症,2023,32(4):675-677.
[13] 刘建平,邢伟鸽. 四逆散合苇茎汤化裁治疗脂肪肝60例体会[J]. 中医临床研究,2017,9(2):46-47.
[14] 李会娥. 四逆散合真武汤对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(93):254,258.
[15] 罗利花. 研究四逆散联合参苓白术散配伍针灸治疗月经不调的疗效[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2015,2(2):81,83.
[16] 王彩华. 加味四逆散治疗子宫内膜异位症引起的痛经临床疗效评价[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2017,4(2):115-116.
[17] 吴洋洋,梁佳,王帅,等. 四逆散加味治疗慢性盆腔炎疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(19):123-125.
[18] 刘凡星. 金铃子散合四逆散加减治疗气滞血瘀型子宫内膜异位致不孕症效果探究[J]. 中外女性健康研究,2020(1):1-2.
[19] 周毅,徐苗苗,林祥,等. 四逆散加味配合外敷消肿解毒膏治疗哺乳期急性乳腺炎的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(11):1316-1319.
[20] 赵扬,王文平,魏丹霞,等. 四逆散辨治泌尿系结石的探析[J]. 云南中医中药杂志,2017,38(8):56-57.
[21] 范海涛. 用加味四逆散治疗肾结石的效果观察[J]. 当代医药论丛,2015,13(17):41-42.
[22] 孙静,刘红军. 四逆散加味治疗泌尿系结石59例[J]. 福建中医药,2007(5):36.
[23] 张佐良. 四逆散加味治疗泌尿道结石27例临床分析[J]. 青海医药杂志,2010,40(5):69-70.
[24] 郭航勇,梁靖华. 四逆散加减治疗痔疮术后尿潴留的效果观察[J]. 中国实用医药,2023,18(14):144-147.
[25] 易军. 加味四逆散治疗Ⅲa型前列腺炎(气滞血瘀型)的临床研究及对IL-1和IL-6水平的影响[J]. 江西中医药,2020,51(11):41-43.
[26] 肖健,兰作发. 四逆散加味治疗儿童感冒后咳嗽效果观察[J]. 中国乡村医药,2021,28(14):25.
[27] 李婵,原丹,马榕花,等. 加味四逆散合缩泉丸治疗小儿遗尿病30例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2019,28(19):84-86.
[28] 任馨君. 四逆散合加味保和丸治疗肝郁脾虚型小儿肠系膜淋巴结炎的疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2018,37(9):22-24.
[29] 周盼成. 四逆散加味治疗肝郁脾虚夹滞型儿童功能性腹痛临床疗效观察[D]. 昆明:云南中医药大学,2022.
[30] 蔡胜杰,宋福印,王家璐. 四逆散结汤治疗儿童性早熟的临床分析[J]. 中国处方药,2023,21(5):125-127.
[31] 张涛. 四逆散合桑菊饮加减治疗儿童抽动障碍外风引动证临床观察[J]. 中西医结合研究,2023,15(1):43-46.
[32] 陈宝华,李倩仪,侯元婕. 四逆散合四君子汤加减辅助治疗风痰恋肺证上气道咳嗽综合征患儿的效果[J]. 中外医学研究,2022,20(28):36-39.
[33] 毛渴欣,胡玉星,梅巳,等. 从情志探讨四逆散对肝癌的治疗[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2023,25(5):1548-1553.
[34] 赵利孟. 加味四逆散治疗原发性肝癌的效果观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2016,4(29):149,151.
[35] 王婷,蔡巍巍,魏睦新. 四逆散联合化痰消瘀汤治疗全胃胃炎伴胃癌前期病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(27):3028-3031.
[36] 马继恒. 王国方主任运用四逆散治疗乳癌的经验[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(16):55-56.
[37] 满君,张晓梅,闫宏. 四逆散合升降散治疗三焦郁滞肺结节45例临床观察[J]. 中华中医药杂志,2020,35(8):812-815.
[38] 赵沁慧,刘珊珊,邹烈寰,等. 四逆散加瓜蒌薤白半夏汤合桂枝茯苓丸治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 山西中医,2022,38(11):17-19.
[39] 王芙蓉. 四逆散加味联合西医常规治疗慢性稳定性冠心病气滞血瘀证41例临床观察[J]. 甘肃中医药大学学报,2022,39(5):35-40.
[40] 王浩悦,席欢欢,贾颖. 桃红四物汤合四逆散加味治疗带状疱疹后遗神经痛(气滞血瘀证)31例[J]. 光明中医,2022,37(23):4271-4273.
[41] 吴林,孔晓霞,郑桂贞,等. CRRT联合加味四逆散治疗高脂血症性急性胰腺炎疗效观察[J]. 中国中医急症,2020,29(10):1777-1780.
[42] 谢明峰,曾洁,邓羿駃. 四逆散加减治疗寻常型痤疮的临床研究[J]. 中医药导报,2023,29(7):101-105.
[43] 忽中乾,田红彬. 麻黄附子细辛汤合四逆散加味治疗阳郁型阳痿32例疗效观察[J]. 国医论坛,2013,28(6):10.
[44] 潘杰,王权胜,潘恩山. 四逆散合当归芍药散对前列腺炎相关勃起功能障碍患者的临床观察[J]. 云南中医中药杂志,2016,37(7):49-50.
[45] ROJAS CABRERA J M, OESTERLE T S, RUSHEEN A E, et al. Techniques for measurement of serotonin: implications in neuropsychiatric disorders and advances in absolute value recording methods[M]. ACS chemical neuroscience, 2023.
[46] 方足兵,余雪丹,胡红涛,等. 四逆散对抑郁症大鼠的治疗效果及机制探究[J]. 天津中医药大学学报,2023,42(2):206-211.
[47] 冯劼. 四逆散对抑郁模型大鼠血浆NPY、SP、SS含量的影响[J]. 浙江中医杂志,2011,46(8):566-567.
[48] WEI S S, YANG H J, HUANG J W, et al. Traditional herbal formula Sini Powder extract produces antidepressant-like effects through stress-related mechanisms in rats[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2016, 14(8): 590-598.
[49] 王威,周艳艳,喻小明,等. 四逆散对抑郁大鼠NLRP3炎症小体

及抑郁样行为的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(12):22-30.

[50] 周静洋,鲁艺,李海娜,等. 四逆散对 LPS 诱导抑郁小鼠模型的抗抑郁作用及 IDO 调节机制[J]. 中华中医药杂志,2015,30(12):4431-4433.

[51] SCAINI G, MASON B L, DIAZ A P, et al. Dysregulation of mitochondrial dynamics, mitophagy and apoptosis in major depressive disorder: Does inflammation play a role? [J]. Molecular Psychiatry,2022,27(2):1095-1102.

[52] DENG D, CUI Y, GAN S, et al. Sinisan alleviates depression-like behaviors by regulating mitochondrial function and synaptic plasticity in maternal separation rats[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology,2022,106:154395.

[53] 侯雪楠,杨蕾. 四逆散及其组方中药治疗睡眠障碍的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(9):1143-1147.

[54] 李玉萍,徐瑞鑫,李廷利. 四逆散冻干粉对睡眠剥夺果蝇头部 5-HT 含量和 5-HT 受体表达的影响[J]. 中国中药杂志,2010,35(20):2749-2751.

[55] 牛江涛,张泽国,曹瑞,等. 四逆散对 PTSD 及睡眠障碍大鼠海马 CA1/CA3 区神经元动作电位的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2018,34(4):363-366.

[56] 叶晓楠,陈光,卞宏生,等. 四逆散有效组分对慢性情绪应激所致大鼠睡眠障碍的改善作用研究[J]. 中医药学报,2017,45(2):6-10.

[57] 黄莉莉,徐瑞鑫,卞宏生,等. 基于 5-HT 能神经系统的四逆散冻干粉改善睡眠的作用机制研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2011,45(3):214-217.

[58] 黄莉莉,徐瑞鑫,李廷利,等. 基于 NO 信号通路介导的四逆散改善睡眠作用的机制研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(11):2292-2295.

[59] 黄莉莉,于爽,李廷利. γ-氨基丁酸受体介导的四逆散改善睡眠作用[J]. 中药药理与临床,2012,28(6):11-14.

[60] ANNUNZIATO S, SUN T, TCHORZ J S. The RSPO-LGR4/5-ZNRF3/RNF43 module in liver homeostasis, regeneration, and disease[J]. Hepatology (Baltimore, Md.),2022,76(3):888-899.

[61] XU W, DU X, LI J, et al. SiNiSan alleviates liver injury by promoting hepatic stem cell differentiation via Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology,2022,99:153969.

[62] ZHANG N, LIU T, WANG J, et al. Si-Ni-San reduces hepatic lipid deposition in rats with metabolic associated fatty liver disease by AMPK/SIRT1 pathway[J]. Drug Design, Development and Therapy,2023,17:3047-3060.

[63] ZHAO J, QI Y F, YU Y R. STAT3: A key regulator in liver fibrosis[J]. Annals of Hepatology,2021,21:100224.

[64] WEI X, HOU W, LIANG J, et al. Network pharmacology-based analysis on the potential biological mechanisms of sinisan against non-alcoholic fatty liver disease[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021,12:693701.

[65] WANG S, TANG C, ZHAO H, et al. Network pharmacological analysis and experimental validation of the mechanisms of action of Si-Ni-San AGAINST LIVER Fibrosis[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021,12:656115.

[66] GRANDHI M S, KIM A K, RONNEKLEIV-KELLY S M, et al. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment[J]. Surgical Oncology,2016,25(2):74-85.

[67] ZHANG Q, FENG Z, GAO M, et al. Determining novel candidate anti-hepatocellular carcinoma drugs using interaction networks and molecular docking between drug targets and natural compounds of SiNiSan[J]. PeerJ,2021,9:e10745.

[68] 李菁,莫嘉浩,许洪彬,等. 基于网络药理学与分子对接研究四逆散治疗肝癌的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(9):1998-2004.

[69] 王梓萱,周静,唐玥,等. 槲皮素诱导肿瘤细胞 P53 非依赖的 G2/M 周期阻滞和凋亡[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2018,32(10):790-796.

[70] LIN H J, KAO S T, SIAO Y M, et al. The Chinese medicine Sini-San inhibits HBx-induced migration and invasiveness of human hepatocellular carcinoma cells[J]. BMC complementary and alternative medicine,2015,15:348.

[71] ZHANG J, WANG N, ZHENG Y, et al. Naringenin in Si-Ni-San formula inhibits chronic psychological stress-induced breast cancer growth and metastasis by modulating estrogen metabolism through FXR/EST pathway[J]. Journal of Advanced Research,2023,47: 189-207.

[72] 王惠临,张立平. 基于网络药理学探讨四逆散治疗功能性消化不良的作用机制[J]. 世界中医药,2021,16(10):1507-1513.

[73] CHANG X, ZHAO L, WANG J, et al. Sini-san improves duodenal tight junction integrity in a rat model of functional dyspepsia[J]. BMC complementary and alternative medicine,2017,17(1):432.

[74] CHEN H Y, LIU J, WENG D Z, et al. Ameliorative effect and mechanism of Si-Ni-San on chronic stress-induced diarrhea-irritable bowel syndrome in rats[J]. Frontiers in Pharmacology,2022, 13:940463.

[75] LI J, WU K, ZHONG Y, et al. Si-Ni-SAN ameliorates obesity through AKT/AMPK/HSL pathway-mediated lipolysis: Network pharmacology and experimental validation[J]. Journal of Ethnopharmacology,2023,302(Pt A):115892.

[76] CAI Y, XU B, ZHOU F, et al. Si-Ni-San ameliorates chronic colitis by modulating type I interferons-mediated inflammation[J]. Phytomedicine,2021,84:153495.

[77] SUN Y, CAI T T, SHEN Y, et al. Si-Ni-San, a traditional Chinese prescription, and its active ingredient glycyrrhizin ameliorate experimental colitis through regulating cytokine balance[J]. International Immunopharmacology,2009,9(12):1437-1443.

[78] SHU Z, HE W, SHAHEN M, et al. Clarifying of the potential mechanism of Sinisan formula for treatment of chronic hepatitis by systems pharmacology method[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie,2018,100:532-550.

[79] 钱元霞,汤玲珺,钱祯,等. 四逆散对慢性萎缩性胃炎癌前病变大鼠的作用及机制研究[J]. 陕西中医,2019,40(8):990-994.

[80] FAN H J, XIE Z P, LU Z W, et al. Anti-inflammatory and immune response regulation of Si-Ni-San in 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin dysfunction[J]. Journal of Ethnopharmacology,2018,222:1-10.