

# 基于“方药量-效关系”研究大黄黄连 泻心汤治疗糖尿病<sup>\*</sup>

杨霞<sup>1,2</sup> 梁永林<sup>2\*\*</sup> 王志刚<sup>1</sup> 柳荣<sup>2</sup> 赵怡坤<sup>2</sup> 周琦<sup>2</sup>

(1. 天水市中医医院, 甘肃 天水 741000; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:**通过对大黄黄连泻心汤的药效物质基础及临床作用机制研究,发现大黄黄连泻心汤及其单味中药大黄、黄连、黄芩对糖尿病及其并发症均有一定的防治作用,可以显著改善胰岛素抵抗,具有降血糖、调血脂的功效,且可拮抗胰岛β细胞的损伤,促进β细胞再生及功能恢复,促进胰岛素的分泌。“中医不传之秘在于量”,方药剂量直接影响中医药临床疗效,由相同的药物组成的方剂,因剂量的不同而作用悬殊;单味中药在方中因剂量不同而发挥的作用差别也很大。大黄黄连泻心汤基于“方药量-效关系”治疗糖尿病的研究时,药物的用量与其在方中的功效具有密切相关性。

**关键词:**大黄黄连泻心汤;方药量-效关系;糖尿病

中图分类号:R255.4 文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)01-0040-04

DOI:10.13424/j.cnki.jstcm.2023.01.008

## Study of Dahuang Huanglian Xiexin Decoction in Treating Diabetes Based on “Dose-effect Relationship of Prescriptions”

YANG Xia<sup>1,2</sup> LIANG Yonglin<sup>2</sup> WANG Zhigang<sup>1</sup> LIU Rong<sup>2</sup>  
ZHAO Yikun<sup>2</sup> ZHOU Qi<sup>2</sup>

(1. Tianshui Hospital of Chinese Medicine, Gansu Tianshui 741000, China;

2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** Through the research on the material basis and clinical mechanism of the efficacy of Dahuang Huanglian Xiexin Decoction, it is found that Dahuang Huanglian Xiexin Decoction and its single herbs, Rhubarb, Coptis chinensis and Scutellaria baicalensis Georgi, have certain preventive and therapeutic effects on diabetes and its complications, can significantly improve insulin resistance, have the effects of lowering blood sugar and regulating blood lipids, and can antagonize islets of langerhans β cell damage, promoting β cell regeneration and functional recovery, promote insulin secretion. “The secret of Chinese medicine lies in the dosage”. The dosage of a prescription directly affects the clinical efficacy of Chinese medicine. Formulas composed of the same drugs have different effects due to different doses; The effect of single Chinese medicine in the formula varies greatly due to different doses. When Dahuang Huanglian Xiexin Decoction is used to treat diabetes based on the study of “prescription dose effect relationship”, the dosage of the drug is closely related to its efficacy in the prescription.

**Key words:** Dahuang Huanglian Xiexin Decoction; Dose-effect relationship of prescriptions; Diabetes

<sup>\*</sup> 基金项目: 甘肃省中医药综合防治重大疑难疾病科技攻关项目 (GZKZD-2018-01); 甘肃省产业支撑计划项目 (2021CYZC-03)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者: 梁永林, 教授, 主任医师。E-mail: 875532437@qq.com

“中医不传之秘在于量”，方药剂量直接影响中医药临床疗效。吴鞠通云：“盖药必中病而后可，病重药轻，见病不愈，反生疑惑；若病轻药重，伤及无辜，又系医者之大戒。”这说明了剂量对疗效的重要性。《伤寒杂病论》被后世称为“方书之祖”，称该书所列方剂为“经方”，方中药少而精，药专力宏，古今皆言经方“效如桴鼓”“效如影响”“其效如神”，在世界中医药界广泛认可和运用。但因年代久远，度量衡屡经变异，使仲景经方之本源剂量成为千古之谜，制约了中医药发展。

## 1 “方药量-效关系”的历史脉络及现代研究进展

东汉 1 斤合今 250 g, 1 两合今 15.625 g (简为 15.6 g)。唐代以前, 药物剂量基本保留了汉制。唐代将度量衡分为大小二制, 大制是汉制的三倍, 小制是从古代汉制继承下来的。在宋代, 药物计量改用十进制, 一两折合为十钱, 但仍以十六两为一斤, 此后一直采用这一新制。宋代到清代, 重量单位变化不大, 一斤约 600 g, 一直沿用至新中国成立以前, 1959 年始, 中药计量一斤被定为十两; 1979 年, 中药计量改为公制, 把一斤定为 500g<sup>[1-2]</sup>。

一般而言, 药物的疗效是随着剂量的增加而增强的, 但达到某一剂量时, 即使剂量进一步增加, 药物的疗效也不再增强。尚尔鑫等<sup>[3]</sup>证实药物的用量与其在方中的功效之间存在着量效关系。晏建立<sup>[4]</sup>总结各医家经验得出: 由相同的药物组成的方剂, 因剂量的不同而作用悬殊; 单味中药在方中因剂量不同而发挥的作用差别也很大。张仲一等<sup>[5]</sup>通过动物实验推测提出, 中药的剂量大小与其药理效应不一定呈正比关系。姚映芷等<sup>[6]</sup>分别从中药量效与阴阳观、整体观、归属观、藏泻观、毒性观、5 个方面进行了探讨, 认为中药有阴阳之分, 其量效分布的形状如“山”字曲线, 近似正态分布。朴春丽<sup>[7]</sup>总结了全小林院士中药治疗糖尿病的剂量特点, 认为其还原经方本源剂量, 用药剂量有四种规律: 列阵布局有主力、复方量比有规律、战势有别量不同、时间量效不可觑。

## 2 大黄黄连泻心汤历代方量变化和单味药量变化与临床疗效之间的关系

大黄黄连泻心汤亦被后世称为“三黄泻心

汤”, 由大黄、黄芩、黄连组成。《史记·扁鹊仓公列传》中记载西汉淳于意所用“火齐汤”即为泻心汤, 治疗阳明火热, 发狂者, 方中用黄连(三钱)以降心火。三黄泻心汤流传至东汉末年, 被收录在《伤寒杂病论》中, 方中大黄二两、黄连一两, 仲景用此方治疗心下胀满、口渴心烦、小便短赤等热在气分, 闭塞中焦, 而产生的“火气痞”; 仲景所著《金匮要略》第 17 条云: “心气不足, 吐血、衄血, 泻心汤主之。”其中大黄二两, 黄芩、黄连各一两。诸家认为《伤寒论》所载大黄黄连泻心汤与《金匮要略》之泻心汤药物组成相同, 但药物剂量不同。宋代王怀隐《和剂局方》收录的三黄圆, 方中大黄、黄芩、黄连各等量为丸, 治疗男子、妇人三焦积热证。

刘渡舟在治疗心下痞时, 黄连清热泄痞, 用量多为 6~9 g; 治疗阿米巴痢疾时, 黄连清热燥湿, 用量多为 9~12 g<sup>[8-9]</sup>。全小林治疗早中期 2 型糖尿病时, 黄连作为降糖的靶向药, 用量一般为 30~45 g<sup>[10]</sup>。总结古今大黄的临床经验得出: 小剂量定喘定惊 3~6 g, 中等剂量清热泻火、凉血解毒 6~37.2 g, 大剂量泻下攻积、利湿退黄消痞 6~75 g, 超大剂量逐瘀通经止血 10~120 g<sup>[11]</sup>。归纳古今黄芩量效规律得出: 治疗肺热证时用量一般为 3~15 g, 治疗下焦湿热、泻痢、消渴时用量通常为 6~60 g, 治疗牙周炎、龋齿、烧烫伤黄芩用量 3 g, 治疗疮痍黄芩用量为 15 g<sup>[12]</sup>。

## 3 大黄黄连泻心汤治疗糖尿病临床应用中的量-效关系

大黄黄连泻心汤的主要有效成分是蒽醌类成分、黄酮类成分和生物碱, 这三种成分均对糖尿病及其并发症有一定的防治作用。邓丽红<sup>[13]</sup>研究表明, 泻心汤中黄芩对蒽醌类化合物的溶出度有显著的影响, 黄连对黄酮类化合物的溶出度有显著影响, 黄芩对生物碱溶出度有显著影响; 得到蒽醌类化合物、生物碱、黄酮类化合物溶出率最大时的泻心汤剂量比例分别为: 大黄: 黄连: 黄芩 = 6: 0.17: 5.83、大黄: 黄连: 黄芩 = 4.95: 3: 5.83、大黄: 黄连: 黄芩 = 1.76: 0.17: 3; 由此说明方中不同剂量的配伍对有效成分的溶出有一定影响, 这将必然影响到临床疗效。崔祥等<sup>[14]</sup>研究表明, 黄芩-黄连药对的单体成分、单味药及大黄黄连泻心汤均能显著改善胰岛素抵抗, 降低血糖血脂; 不同比例黄

芩-黄连的糖脂代谢改善效果高剂量均优于低剂量,且 1:1 高剂量组的改善效果最好,3:1 低剂量组效果最差;黄芩-黄连配伍比例在 3:2 ~ 1:3 时具有显著的协同作用,在 1:1 高剂量组中,两组的协同作用较强。

#### 4 大黄黄连泻心汤的药效物质基础及临床作用机制研究

**4.1 药效物质基础** 近年来,研究表明大黄的有效成分大黄酸,经常作为辅助药物用于治疗糖尿病肾病,研究发现大黄酸可通过降低糖尿病大鼠尿蛋白排泄、减轻肾脏肥厚、降低血脂水平、提高胰岛素敏感性,对 2 型糖尿病肾病有一定的防治作用<sup>[15-16]</sup>。黄连的主要化学成分生物碱,又称小檗碱、黄连素,临床研究表明,小檗碱具有显著的降血糖、降血脂、抗氧化作用、改善胰岛素抵抗和防治 2 型糖尿病的作用。研究表明,小檗碱可显著降低 2 型糖尿病大鼠血清 FBG、FINS 水平及胰岛素抵抗,改善胰腺组织病理性损伤,其作用机制可能与上调胰腺组织中 Pdx-1 蛋白表达相关<sup>[17-18]</sup>。黄芩的主要化学成分是黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素,黄芩苷可明显降低糖尿病大鼠的血糖、血 TC、肝 TC 和 MDA 水平,明显增加糖尿病大鼠肝和骨骼肌 AMPK 和 ACC 的磷酸化水平,其作用机制可能与激活肝和骨骼肌 AMPK 有关<sup>[19]</sup>。韩超等<sup>[20]</sup>研究发现三黄泻心汤能改善糖脂代谢紊乱,降低高胰岛素血症模型大鼠的血糖血脂、胰岛素水平,改善糖耐量,提高胰岛素敏感指数。以上实验研究表明,经方大黄黄连泻心汤及其单味中药大黄、黄连、黄芩对糖尿病及其并发症均具有一定的防治作用。

**4.2 临床作用机制** 前期研究初步证实,大黄黄连泻心汤通过增强机体抗氧化能力、改善糖代谢和胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感性,在治疗 2 型糖尿病中发挥作用。但其是否通过胰岛素受体底物和能量代谢 (PI3K-Akt) 通路保护胰岛细胞,而发挥降糖作用,其具体机制尚不明确。所以深入研究大黄黄连泻心汤干预 2 型糖尿病及调节糖脂代谢的作用机制,寻找其作用靶点,具有重要的临床应用价值和前景。大黄黄连泻心汤针对的病机是“中满内热”与 IRS-2/PI3K-AKT 介导的胰岛细胞损伤是否具有高度关联性,需要通过免疫印

迹和实时定量 RT-PCR 成功检测胰腺组织 IRS-2、PI3k、Akt/PKB 蛋白和基因表达进行印证。

**4.3 临床观察进展** 李小梅等<sup>[21]</sup>认为大黄黄连泻心汤可有效改善火热证 T2MD 患者的血糖水平和胰岛素功能。全小林院士在临床中使用大黄黄连泻心汤治疗糖尿病及代谢综合征,能够有效改善患者口干口渴、纳食增多等胃肠实热证和湿热证,降低糖化血红蛋白、血糖、血脂和减轻体重<sup>[22-24]</sup>。杨琴等<sup>[25]</sup>对 42 例瘀热互结型糖尿病肾病患者运用大黄黄连泻心汤进行干预治疗,发现其临床症状有明显的改善,空腹和餐后血糖得到良好控制,与治疗前相比较,24 h 尿蛋白定量和血肌酐水平明显降低,表明在临床上大黄黄连泻心汤具有降低血糖、减少蛋白尿、改善肾功能的作用。

#### 5 大黄黄连泻心汤的安全性评价

张景岳在《类经》中指出“药以治病,因毒为能,所谓毒者,因气味之偏也”。中药的“毒”即传统中医认为的中药偏性,乃“效”之基础。章从恩<sup>[26]</sup>研究表明,大黄剂量高于 21.0 g/kg (相当于临床 200 g/天) 出现明显的腹泻和一定的急性肝损伤。黄连为无毒之品,但大剂量使用和注射剂出现便秘、血细胞减少、心律失常、肝功损害等的不良反应已有报道,但经方大黄黄连泻心汤及其中成药的毒副作用在临床上却鲜有报道。复方配伍是中药方剂增效减毒的核心指导思想;依据中药配伍理论,相须者,复方配伍以为剂,增药之力,扩方之效;相畏 (相杀) 者,复方配伍以为剂,矫性之偏,抑药之毒。大黄黄连泻心汤疗效突出、毒副作用小,为长期临床实践所验证。

#### 6 展望

“中医不传之秘在于量”,方药剂量直接影响中医药临床疗效,由相同的药物组成的方剂,因剂量的不同而作用悬殊;单味中药在方中因剂量不同而发挥的作用差别也很大。大黄黄连泻心汤治疗糖尿病临床应用中存在显著的量-效关系。因此,深入探讨大黄黄连泻心汤治疗糖尿病中存在的量-效关系,寻找其作用靶点,研究不同剂量的大黄黄连泻心汤对其作用靶点的影响,为临床运用提供实验依据,具有非常重要的临床价值和前景。

## 参考文献

- [1]程先宽,范吉平,荆志伟,等.古方医药之量变[J].中国计量,2010(12):55-58.
- [2]仝小林,穆兰澄,姬航宇,等.《伤寒论》药物剂量考[J].中医杂志,2009,50(4):368-372.
- [3]尚尔鑫,范欣生,段金廛,等.《金匱要略》方药用量与功效变化的探讨[J].南京中医药大学学报,2009,25(1):13-16.
- [4]晏建立.论中药量效关系[J].中医药通报,2009,8(5):33-35.
- [5]张仲一,高岚.中药量效关系动物实验观察[J].天津中医学院学报,1994,13(3):31-32.
- [6]姚映芷,尹刚,范欣生.中药量效关系基本规律探讨[J].南京中医药大学学报,2009,25(1):10-12.
- [7]朴春丽,于森,仝小林.仝小林教授治疗糖尿病的中药量效关系研究[J].世界中西医结合杂志,2012,7(4):283-284.
- [8]安佳乐,陈雷.《伤寒杂病论》中黄连的量效关系探讨[J].河南中医,2013,33(12):2050-2051.
- [9]施岚尔.《伤寒杂病论》中黄连的应用规律研究[D].南京:南京中医药大学,2018.
- [10]仝小林,刘文科,徐国良,等.黄连治疗糖尿病的临床剂量及用药经验[J].中医杂志,2011,52(18):1604-1605.
- [11]毕超然,张鹏,朴春丽.大黄临床应用及其用量[J].吉林中医药,2019,39(1):28-31.
- [12]卢芳,刘树民,王睿,等.黄芩治疗肺热证候的量-效关联性研究[J].中医药学报,2011,39(3):6-9.
- [13]邓丽红.泻心汤剂量配伍变化及其药物代谢动力学研究[D].南宁:广西中医药大学,2018.
- [14]崔祥,尚尔鑫,江曙,等.基于响应曲面法对黄芩-黄连配伍改善 2 型糖尿病糖脂代谢紊乱的相互作用研究[J].药科学报,2018,53(4):630-635.
- [15]郭啸华,刘志红,彭艾,等.大黄酸对 2 型糖尿病肾病大鼠疗效观察[J].中华肾脏病杂志,2002,18(4):280-284.
- [16]郭青玉,邵加庆.大黄酸改善糖脂代谢的相关机制[J].国际内分泌代谢杂志,2019(3):207-211.
- [17]张晗,张睿,章莹,等.小檗碱对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J].中国临床药理学杂志,2019,35(18):2027-2029.
- [18]郭志利,姚克青,姚玉英.小檗碱对高脂加链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的影响[J].中医学报,2021,36(6):1272-1277.
- [19]刘金凤,彭红丽.黄芩苷对链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠血糖和血脂及腺苷酸活化蛋白激酶的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2011,25(2):145-150.
- [20]韩超,潘竞镞,郑琳颖,等.泻心汤改善地塞米松致大鼠胰岛素抵抗作用的实验研究[J].中成药,2008,30(8):1216-1218.
- [21]包芸,李小梅.从火热论大黄黄连泻心汤在糖尿病中的应用[J].中医药导报,2016,22(20):74-77.
- [22]仝小林,赵宇峰,连凤梅,等.从肠道菌群改善胰岛素抵抗机制探讨降糖调脂治疗代谢综合征(胃肠实热证)的机理[P].中国中医科学院广安门医院,2016-12-01.
- [23]焦振廉.关于“湿热证”的历代研究[J].陕西中医药大学学报,2018,41(5):19-21,24.
- [24]任啸,刘亚东,袁秋贞,等.中医药治疗 2 型糖尿病的用药规律[J].现代中医药,2020,40(1):21-23.
- [25]杨琴,杨曙东,何日明.泻心汤治疗瘀热互结型糖尿病肾病临床研究[J].新中医,2015,47(7):100-102.
- [26]章从恩.中药证(病)—量关系研究:以大黄为例[D].成都:成都中医药大学,2017.

(修回日期:2022-11-09 编辑:巩振东)