

十枣汤研究进展

李振岚, 张桥, 楼坚伟, 郭思嘉, 许倩倩, 居永慧, 姚卫峰, 张丽*

(南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 中药资源产业化与方剂创新
药物国家地方联合工程研究中心, 南京 210023)

[摘要] 十枣汤始载于《伤寒杂病论》,由芫花(熬),甘遂,大戟和大枣(擘)4味药材组成,是名医张仲景治疗水结悬饮证的经典方剂。十枣汤虽然在泻水逐饮方面效果显著,但组方中有毒药味的毒性制约了其临床应用,医者多谨慎使用或不用。本文通过查阅近30年国内外相关文献资料,从名医方论、用法用量、化学成分、药理毒理、临床应用等方面对十枣汤的研究进展进行综述,提出为有效开发利用十枣汤这一经典方剂,应综合运用现代科学研究手段对十枣汤毒效物质基础、量-时-毒-效关系、安全用药范围等进行研究,探讨炮制对其药理毒理作用的影响,揭示其临床应用“有故无殒”的科学内涵,以期对十枣汤的深入开发利用提供依据,从而更好地为临床服务。

[关键词] 十枣汤; 名医方论; 用法用量; 化学成分; 药理毒理; 临床应用

[中图分类号] G353.11; R22; R289; R24; R284 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2018)17-0221-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181602

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180523.1539.017.html>

[网络出版时间] 2018-05-25 9:27

Research Progress of Shizaotang

LI Zhen-lan, ZHANG Qiao, LOU Jian-wei, GUO Si-jia, XU Qian-qian, JU Yong-hui,
YAO Wei-feng, ZHANG Li*

(Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local
Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative
Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] Shizaotang is contained in *Treatise on Febrile and Miscellaneous Diseases*. It is composed of four medicinal materials of Genkwa Fols (boiled), Kansui Radix, Euphorbiae Pekinensis Radix and Jujubae Fructus and is a classic prescription for treatment of water knot suspending fluid syndrome by ZHANG Zhong-jing. Although Shizaotang has significant effect in removing water retention by purgation, but toxicity of toxic drugs in the prescriptions restricts its clinical application, the doctors use carefully or do not use them. This review summarizes the research progress of Shizaotang from the aspects of famous doctor theory, usage and dosage, chemical composition, pharmacology and toxicology, clinical application and so on through reviewing the relevant literatures at home and abroad in past 30 years. In order to effectively develop and use Shizaotang, we should be comprehensive use of modern scientific research methods to study on its toxic material basis, amount-time-toxicity-effect relationship, scope of safe drug etc; and to explore the effect of processing on its pharmacological and toxicological effects, to reveal its scientific connotation of Yougu Wuyun in clinical practice.

[收稿日期] 20180115(013)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673599, 81373972, 30973940); 江苏省“六大人才高峰”项目(2016-YY-026, 2010-YY-009); 江苏高校优势学科建设工程项目(yxk-2014); 江苏高校品牌专业建设工程项目(PPZY2015A070)

[第一作者] 李振岚,在读硕士,从事中药炮制与质量标准研究,E-mail: lizhenlan950904@126.com

[通信作者] *张丽,博士,教授,博士生导师,从事中药炮制与质量标准研究,Tel: 025-85811519,E-mail: zhangli@njucm.edu.cn

[Key words] Shizaotang; famous doctor theory; usage and dosage; chemical composition; pharmacology and toxicology; clinical application

十枣汤始载于《伤寒杂病论》,由芫花(熬)、甘遂、大戟和大枣(擘)4味药材组成,为攻下逐水之峻剂。方中芫花、甘遂、大戟均是峻下逐水有毒之药,其中芫花偏除上焦之水,善攻胸胁癖饮;甘遂偏逐中焦之水,善泄经隧水湿;大戟偏驱下焦之水,善泻脏腑水湿。三药合用峻攻水饮,其性峻烈迅猛,易伤脾胃正气,故重用甘味之大枣以健脾扶正,缓和峻药之毒,使峻下而不伤正。本方主治悬饮及水肿腹胀等胸腹水饮内停证,常用于治疗恶性胸水、癌性腹水、肝硬化腹水、胸膜炎、肺系病、妇科病等。

十枣汤在泻水逐饮方面效果显著,但芫花、甘

遂、大戟的毒性制约了其临床应用。近年来,已有学者对十枣汤组方药味芫花、甘遂、大戟3味有毒药进行了炮制减毒存效等方面的有益探索^[1-3],为十枣汤作用机制和安全性的深入研究奠定了基础。本文拟从名医方论、用法用量、化学成分、药理毒理及临床应用等方面对十枣汤的研究成果进行概述,以期在中医药理论的指导下,为深入研究该方峻下逐水作用机制和临床有故无殒应用的科学内涵提供方向,以利于该方剂的临床安全、有效应用。

1 名医方论

十枣汤作为治疗悬饮的经典名方,历代名医对其研究探索颇多,见解深刻,见表1。

表1 历代名医对十枣汤的论述情况

Table 1 Discussion of Shizaotang by famous doctors in past dynasties

朝代	作者	来源	主要论述
宋代	成无己	《注解伤寒论》	辛以散之,芫花之辛,以散饮;苦以泄之,甘遂、大戟之苦,以泄水。水者,肾所主也;甘者,脾之味也。大枣之甘者,益土而胜水 ^[4]
明代	吴昆	《医方考》	芫花之辛能散饮;戟、遂之苦能泄水。又曰:甘遂能直达水饮所结之处。三物皆峻利,故用大枣以益土,此戎衣之后而发巨桥之意也。是方也,惟壮实者能用之,虚羸之人,未可轻与也 ^[5]
清代	高学山	《高注金匱要略》	重言病悬饮者,又推开内痛而广言之耳。盖谓凡属胁下有悬饮。无论内痛与否。俱以十枣汤为主治也 ^[6]
	王子接	《绛雪园古方选注》	攻饮汤剂,每以大枣缓甘遂、大戟之性者,欲其循行经隧,不欲其竞走肠胃也,故不名其方而名法,曰十枣汤 ^[7]
	黄元御	《金匱悬解》	水寒木郁,则脉沉而弦,法当悬饮在胁,咳唾引痛。病悬饮者,木旺土虚,不能行水,宜扶土而泻水。十枣汤,芫遂、大戟,决渠而泻水饮,大枣补土而保脾精也 ^[8]
近代	曹颖甫	《金匱发微》	悬饮者,痰囊系于内藏,水饮蓄焉,故非破囊决水,病必不愈。此芫花、甘遂、大戟,所以为救死之方治也 ^[9]
现代	陈亦人	《伤寒论译释》	十枣汤内的大戟、芫花、甘遂都是逐水猛药,而甘遂之力尤峻,最易损伤脾胃,故用大枣为君以培补中气,并借以解毒制水。本方用之得当,固然收效甚捷,若使用不当,也是易产生流弊,所以更应特别注意服用方法,身体强壮的可按照常规剂量,如身体较弱者,用量应当减半。服本方后,一般水从大便而下,如服药后泻水不多,亦不能求效过急,应待第二天再行服药。如得泻下大量的水,应进服糜粥以滋养脾胃 ^[10]
	黄树曾	《金匱要略释义》	十枣汤方用芫花、甘遂、大戟、大枣,为治饮之峻剂,咳嗽之由于饮邪者,自宜用之。矧考之《神农本草经》芫花主咳逆上气喉鸣喘短气,甘遂主腹满面目浮肿利水谷道,大戟主十二水吐逆。夫既曰咳家,则其咳嗽已有相当时间可知。其证多大小便不利,喉中喘吼有声,咳甚则喘吐,面目浮肿,倚息不得卧,是皆芫花、甘遂、大戟所主之证。而脉弦主饮,上三味皆涤饮之良药,虽药性峻毒,然有十枣为主宰,具缓毒和脾悦胃补正之功能,施之于其所当施,必有利而无弊,且此汤非平淡之剂,其奏效必速,如鼓之应桴也 ^[11]

2 用法用量

十枣汤方偏于治标,治本还需根据悬饮的不同病症以辨证论治。根据不同的病症病因,临床上中医处方多灵活多变,除张仲景原方用法外,当代医者也在不断开拓创新、继承发展。

2.1 原方用法 《注解伤寒论》^[4]中记述其用法为“芫花(熬)、甘遂、大戟、大枣(十枚、擘),右上三味,等分,各别捣为散。以水一升半,先煮大枣肥者十枚,取八合,去滓,内药末。强人服一钱匕,羸人服半钱,温服之,平旦服。若下少病不除者,明日更服,加

半钱。得快下利后,糜粥自养。”即将芫花(熬)和甘遂、大戟等分制成散剂,再以肥大枣10枚加水约300 mL煮0.5 h煎汤送服上药散。此法临床使用最多,攻逐水饮之力较强,需谨慎用之,中病即止。

2.2 现代用法 韩明德^[12]在原方用法“枣汤送末”的基础上,衍化出“枣肉为丸法”和“枣汤煎服法”二法。一是“枣肉为丸法”,即大枣蒸熟后取枣肉,再将甘遂、大戟、芫花各等分与之混合,以枣泥为丸,再加大枣十枚煎汤送服。此法副作用小,取效稳妥。二是“枣汤煎服法”,即大枣煎取枣汤200 mL左右,将十枣汤3味药末等分混合均匀后加入枣汤中煎煮1~2 min,连渣温服之。此法作用较为峻猛,需谨慎使用。王翠娥等^[13]灵活运用十枣汤,用法有二。一为“先服枣汤法”,大枣煎取枣汤300 mL,于早晨空腹先饮150 mL以顾护胃气,5 min之后再用剩余枣汤送服药散;二为“枣肉夹粉法”,取大枣10枚去枣核,将十枣汤3味药末等分混合均匀后分装于枣内,再用面粉包裹,置于草木灰中烧黄,服用时除去面粉用开水送服。王翠娥等^[13]还主张十枣汤临时用时3味药应生研使用,预先研好会使药性散失,进而降低药效。陈晓^[14]亦主张甘遂、大戟、芫花最好制备生药研末吞服,效力更强,并主张应遵从仲景书“强人服一钱匕,羸人服半钱”,即强人2 g,虚人1 g,从小剂量开始,作用不明显次日加大剂量。张伯盛^[15]根据“内病外治”理论,将十枣汤制成贴膏,外用贴敷于病变部位治疗胸腔积液,发现能明显减少胸水并有效改善患者临床症状。此法毒副作用小,见效快,方便使用,且药物不经口服,可避免因刺激胃肠道而影响患者食欲,值得临床推广应用。现多将药末装入胶囊,每服0.5~1 g,每日1次,以枣汤送服^[16]。

3 化学成分研究

目前,对于十枣汤整方的化学成分研究较少,相关研究主要集中在单一药味化学成分种类和结构方面。文献研究表明,十枣汤中甘遂所含二萜类和三萜类成分为其主要毒效成分^[17]。其中,二萜类化合物包括甘遂大戟萜酯A、B、C、D^[18-19],甘遂萜酯A、B^[20],C、D、E^[21],J^[22]等;三萜类化合物主要有大戟二烯醇,甘遂甾醇,表甘遂酮,甘遂酮,kansenenol,11-oxo-kansenenol,kansanol等^[21]。十枣汤方中所用大戟通常为京大戟,萜类成分是京大戟中主要有效成分,包括京大戟素^[23],pekinenin A,pekinenin B,pekinenin C,pekinenin G^[24-25],异大戟素^[26]等二萜类成分和大戟醇,甘遂甾醇^[27],大戟甾醇^[28]等三萜

类成分。十枣汤中芫花所含化学成分主要有黄酮类成分、二萜原酸酯类成分、香豆素类成分、绿原酸类成分、木脂素类成分等。其中二萜原酸酯类成分是其毒性成分,主要有芫花酯甲、乙、丙、丁、戊^[29]、己、庚^[30]等;芫花中黄酮类成分包括芫花素、芹菜素和3'-羟基芫花素^[29]等;香豆素类成分有伞形花内酯、西瑞香素、瑞香苷^[31]等;木脂素类化合物有松脂醇、落叶松脂素等^[32]。大枣主要含有三萜类、氨基酸类、糖类及维生素类等成分^[33]。

4 药理毒理

4.1 减缓胸腹水 十枣汤在延长艾氏腹水型荷瘤小鼠生存期、减缓腹水生长等方面作用显著^[34]。实验研究表明十枣汤治疗恶性胸水,延长腹水型荷瘤小鼠生存期、改善生存质量的作用机制可能是其对腹水型荷瘤小鼠血清血管内皮生长因子(VEGF)、腹水VEGF有与5-氟尿嘧啶(5-FU)类似的抑制作用^[35]。李枚霜等^[36]研究发现十枣汤对炎性胸腔积液模型大鼠有积极的干预作用,实验结果表明十枣汤可明显减少胸腔积液量、降低胸腔积液白细胞总数、减轻胸膜间质的水肿及胸膜组织炎性细胞的浸润。

4.2 改善肺纤维化 宋启兰等^[37]研究发现十枣汤能明显改善肺纤维化大鼠的症状,通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的表达,从而延缓博来霉素所致肺纤维化大鼠的肺纤维化的进程,减轻肺纤维化程度。

4.3 抗肿瘤 贺军等^[38]通过实验研究发现,十枣汤对荷H22腹水瘤小鼠有抗肿瘤作用,其机制可能是通过降低突变型p53蛋白表达,降低血浆内皮素(ET)水平并减少肿瘤的血供来发挥抗肿瘤的作用。

4.4 毒性 实验研究表明^[39],长期灌服十枣汤可引起大鼠急性肝细胞损伤,由于细胞膜通透性的增加,细胞内的酶渗漏入血,导致血清酶活性升高,表现为丙氨酸氨基转移酶(ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,其肝损伤可逆;同时可能由于肝脏受损造成蛋白合成能力降低,表现为总蛋白(TP)和白蛋白(ALB)降低;十枣汤对肝组织形态学有一定影响且浓度越低毒性越明显。研究还表明^[40],长期服用十枣汤对大鼠肾脏有一定影响,表现为血管球不同程度变化、近曲小管水肿。

5 临床应用

十枣汤临床上主治悬饮,《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》第22条云“病悬饮者,十枣汤主之。”此外,十枣汤还可以用来治疗咳嗽、支饮、胸痛、短

气、心下痞等,《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》第32条云“咳家其脉弦,为有水,十枣汤主之。”第33条云“夫有支饮家,咳烦,胸中痛者,不卒死,至一百日或一岁,宜十枣汤。”以及《伤寒论》152条记载:“太阳中风,下利呕逆,表解者,乃可攻之。其人挈然汗出,发作有时,头痛,心下痞硬满,引胁下痛,干呕短气,汗出不恶寒者,此表解里未和也,十枣汤主之。”十枣汤峻烈攻逐水饮,临床用药指征为胸胁疼痛,喘息不能卧,咳吐痰涎,干呕短气,或头痛目眩,或心下痞胀满,便溏,纳差,舌淡、苔多偏腻或偏白滑,脉以沉弦为主。临床上常用于治疗恶性胸水、癌性腹水、胸膜炎、肺系病、妇科病等。

5.1 恶性胸水 恶性胸水在晚期肺癌中较为常见,严重威胁了患者的生命安全。目前,治疗恶性胸水常采用胸腔闭式引流以及胸腔内灌注化疗药物或免疫因子的方法。刘济等^[41]通过临床研究发现顺铂、白细胞介素-2(IL-2)与十枣汤联用胸腔灌注治疗恶性胸水比单纯胸腔灌注疗效要好,且毒副作用轻微,值得推广使用。张华等^[42]在治疗恶性肿瘤胸腔积液时采用加味十枣汤联合胸腔循环灌注热化疗,提高了患者疗效和生活质量。李航森等^[43]在化疗基础上加用十枣汤治疗恶性胸腹水30例疗效满意。马纯政等^[44]应用加味十枣汤联合胸腔化疗治疗恶性胸水33例,治疗组采用中药加胸腔局部治疗,对照组只采用胸腔局部治疗,结果治疗组有效率84.8%高于对照组的60%,疗效显著。

5.2 癌性腹水 癌性腹水为晚期卵巢癌、肝癌的常见并发症,临床上多采用腹腔引流以及局部化疗的方法治疗,但疗效不甚理想。颜昭君等^[45]发现运用中西医结合的方式,采用中药离子导入联合顺铂腹腔注射治疗,以十枣汤为基础方,加入不同比例的大腹皮、茯苓、葶苈子、白芥子、黄芪制成药垫导入电极,置于下腹部,疗效显著。林麟等^[46]选取肿瘤科恶性腹水患者90例,随机分为治疗组(高频热疗+十枣汤+氟尿嘧啶)与常规组(高频热疗+氟尿嘧啶),各45例,结果发现治疗组效果优于常规组,即加用十枣汤治疗能提升疗效,改善患者的腹胀及积液症状。

5.3 肝硬化腹水 肝硬化腹水临床上以限制水钠摄入、强利尿剂等常规治疗为主,张迎春等^[47]运用十枣汤联合当归补血汤治疗肝硬化顽固性腹水,临床观察表明患者临床症状减轻,尿量增加,血浆清蛋白含量提升,电解质紊乱状况改善。罗艺徽^[48]治疗乙型肝炎肝硬化腹水患者108例,其中分为对照组

(西药)和治疗组(西药+加味十枣汤)各54例,结果发现治疗组有效率明显高于对照组,即中西医结合治疗乙型肝炎肝硬化腹水疗效优于单纯西医对症治疗。周明东等^[49]采用十枣汤敷脐神阙穴治疗肝硬化腹水,疗效确切。张红兵^[50]以十枣汤为基础方加蝼蛄研粉后敷脐治疗肝硬化腹水,治疗效率明显提升。刘冲等^[51]在临床实践中运用十枣汤内服以及调制成膏外敷之法治疗肝硬化难治性腹水相较于采用大量利尿剂、放腹水及腹水回输治疗等方式,腹水消退明显,疗效显著。

5.4 胸膜炎 吴显荣^[52]治疗结核性胸膜炎用西药抗结核的同时配用十枣汤泻胸水,疗效显著。郭勇等^[53]用十枣汤治疗结核性胸膜炎,给十枣汤1.5g,第1周连用2d,隔3d再服1次,第2周后改为每周2次,一般用2~3周胸水即可除。郭晓勇^[54]应用十枣汤配合西药治疗渗出性胸膜炎患者32例,治愈率达94%,疗效显著且不良反应少,值得临床应用和推广。李卫民等^[55]发现运用十枣汤联合苓桂术甘汤配合西医抗痨四联疗法治疗结核性胸膜炎肺下积液比单纯运用西医疗法效果好。王玉标^[56]临床研究发现单纯西药治疗难治性结核性胸膜炎效果不显著时,加用十枣汤促进胸水吸收,提高了治愈率。

5.5 肺系疾病、妇科疾病 王燕青^[57]运用十枣汤治疗弥漫性肺间质病变、支气管哮喘、慢性咳嗽、无积液性胸痛案等肺性疾病的疑难杂症具有良好的疗效。马大正教授应用十枣汤治疗实证带下,疗效显著^[58]。

5.6 其他 金必成等^[59]采用十枣汤外敷治疗膝关节滑膜炎观察其消肿止痛作用,发现治疗组(十枣汤外敷)疗效明显优于对照组(常规膝关节积液抽取、封闭疗法)。李力夫等^[60]运用十枣汤治疗腰椎间盘突出症顽固性放射痛15例,13例有效,2例无效,提示在西医常规选用利尿剂及糖皮质激素治疗无效时,采用十枣汤治疗腰椎间盘突出症顽固性神经根水肿、剧烈的放射痛患者有较好的疗效,这对拓展十枣汤的临床应用有一定的借鉴意义。王泽等^[61]以十枣汤治疗四肢新鲜骨折后肿胀,发现其疗效明显优于消肿散。沈旭亿等^[62]应用十枣汤加减治疗仔猪水肿病取得了不错的疗效。

6 讨论

综上所述,作为经典方剂,十枣汤在临床泻水逐饮应用方面具有很明显的优势,备受历代名医大家所推崇。目前关于十枣汤的研究多集中在药理毒理

和临床应用方面,对其毒效作用物质基础研究甚少。此外,中医临床历来通过炮制来降低药物毒性,但在十枣汤原方中只有芫花明确指出需经过炮制后使用,未明确指出甘遂、大戟2味有毒中药是否需经过炮制,虽然2015年版《中国药典》对于甘遂、大戟标注了内服需醋制,但在此方中甘遂、大戟是否需醋制,尚有待研究。近年来十枣汤在临床上的使用日趋减少,分析其原因,主要是因为方中甘遂、大戟、芫花均为峻下逐水药,多具大毒之性,作用峻猛,在整方毒效物质基础尚欠清晰、临床有故无殒应用科学内涵尚未被明确揭示的前提下,医者多畏其峻烈之性,临证多谨慎使用或不用。

有毒中药作为重要的医药资源,中医临床素以“有故无殒”思想指导其应用。本课题组前期研究表明,十枣汤中君药甘遂在正常动物上表现出明显的毒性,但在癌性腹水模型动物上,在表现出明显利水作用的同时,亦有较好的肝功能保护作用^[63];其所含巨大戟烷型二萜类成分既是毒性成分,亦是其泻水逐饮功效的效应成分^[17],提示有毒药“有故无殒”应用有较好的实验依据。因此,如何建立与十枣汤中医临床功效相吻合的模型,综合运用化学-生物学-代谢组学等手段,系统开展十枣汤毒效物质基础、量-时-毒-效关系、安全用药范围的深入研究,探讨炮制对其药理毒理作用的影响,明确十枣汤的毒-效特征及物质基础、安全用药剂量和用药规范,揭示十枣汤临床应用“有故无殒”的科学内涵,保证该方临床安全有效应用,使经典方剂更好地服务于临床,成为十枣汤深入研究的当务之急。该项深入研究也将为相关有毒中药组成的方剂研究提供思路和方法的借鉴。

[参考文献]

- [1] 张桥,曹亮亮,楼坚伟,等.甘遂醋炙对正常及癌性腹水模型大鼠毒性的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(17):1-6.
- [2] 曹雨诞,张楷承,张丽,等.醋制降低京大戟对正常小鼠胃肠道氧化损伤的初步研究[J].中国药理学通报,2017,33(2):291-293.
- [3] 代光秀.醋炙对芫花毒性和药效影响的实验研究[J].中华中医药学刊,2012,30(12):2766-2767.
- [4] 成无己.注解伤寒论.卷四[M].北京:商务印书馆,1955:127.
- [5] 吴昆.医方考[M].北京:中国中医药出版社,2007:19.
- [6] 高学山.高注金匱要略[M].上海:上海卫生出版社,1956:158.
- [7] 王子接.绛雪园古方选注[M].北京:中国中医药出版社,1993:56-57.
- [8] 黄元御.金匱悬解[M].北京:人民卫生出版社,1990:444.
- [9] 曹颖甫.金匱发微[M].北京:中国中医药出版社,2014:94.
- [10] 陈亦人.伤寒论译释[M].上海:上海科学技术出版社,1992:17-18.
- [11] 黄树曾.金匱要略释义[M].北京:人民卫生出版社,1956:153.
- [12] 韩明德.十枣汤煎服法发挥[J].山西中医,1994,10(2):42-43.
- [13] 王翠娥,王宙田.十枣汤及其临床应用[J].中医函授通讯,1988(1):23.
- [14] 陈晓.悬饮病与十枣汤应用摭拾[J].长春中医药大学学报,2011,27(6):1073.
- [15] 张伯盛.十枣汤外用贴敷治疗胸腔积液2例[J].中医药导报,2015,21(20):96-97.
- [16] 邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2010:71-72.
- [17] ZHANG L,GAO L,LI Z,et al. Bio-guided isolation of the cytotoxic terpenoids from the roots of *Euphorbia kansui* against human normal cell lines L-02 and GES-1[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(9): 11247-11259.
- [18] WU T S, LIN Y M, Haruna M, et al. Antitumor agents, 119. Kansuiphorins A and B, two novel antileukemic diterpene esters from *Euphorbia kansui* [J]. J Nat Prod, 2004, 54(3): 823-829.
- [19] PAN D J, HU C Q, CHANG J J, et al. Kansuiphorin-C and D, cytotoxic diterpenes from *Euphorbia kansui* [J]. Phytochemistry, 1991, 30(3): 1018-1020.
- [20] 景欣悦,彭蕴茹,王新敏,等.甘遂与甘草合用对甘遂毒性成分甘遂萜酯A、甘遂萜酯B代谢的影响[J].中国药理学通报,2015,31(1):136-140.
- [21] 王立岩.甘遂的化学成分及其生物活性的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2003.
- [22] GUO J, FANG X, DI Y T, et al. Kansuinine J, a new macrocyclic diterpenoid from the roots of *Euphorbia kansui* [J]. Chinese Chem Lett, 2010, 41(8): 943-946.
- [23] KONG L Y, LI Y, WU X L, et al. Cytotoxic diterpenoids from *Euphorbia pekinensis* [J]. Planta Med, 2002, 68(3): 249-252.
- [24] SHAO F G, BU R, ZHANG C, et al. Two new casbane diterpenoids from the roots of *Euphorbia pekinensis* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2011, 13(9): 805-810.
- [25] TAO W W, DUAN J A, TANG Y P, et al. Casbane diterpenoids from the roots of *Euphorbia pekinensis* [J]. Phytochemistry, 2013, 94(10): 249-253.
- [26] 高羽.京大戟的化学成分研究[D].南京:南京中医药大学

- 大学, 2010.
- [27] 姜文红, 刘静, 麻风华, 等. 京大戟石油醚提取部分化学成分的研究[J]. 中医药信息, 2009, 26(6): 15-16.
- [28] 郭增军, 左建峰, 卜筱茜, 等. 九牛造化化学成分研究[J]. 中药材, 2007, 30(4): 412-415.
- [29] 陈艳琰. 基于“十八反”的中药配伍禁忌理论基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [30] ZHANG S X, LI X N, ZHANG F H, et al. Preparation of yuanhuacine and relative daphnediterpeneesters from *Daphne genkwa* and structure-activity relationship of potent inhibitory activity against DNA topoisomerase I [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(1): 3888-3895.
- [31] 李孟广. 芫花炮制的初步研究[J]. 山东中医杂志, 1988, 7(3): 34-36.
- [32] Okunishi T, Umezawa T, Shimada M, et al. Isolation and enzymatic formation of lignans of *Daphne genkwa* and *Daphne odora* [J]. J Wood Sci, 2001, 47(5): 383-388.
- [33] 郭盛. 中国大枣资源化学研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [34] 李航森, 肖曼丽. 十枣汤对抑制小鼠艾氏腹水的实验研究[J]. 中医临床杂志, 2012, 24(8): 771-773.
- [35] 李航森, 肖曼丽. 十枣汤对腹水型荷瘤小鼠血管内皮生长因子的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(5): 5-6.
- [36] 李枚霜, 李小兵, 林柳青, 等. 十枣汤对悬饮(胸腔积液)模型大鼠干预作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(1): 38-40.
- [37] 宋启兰, 王燕青, 王宁. 十枣汤对肺纤维化大鼠血清TNF- α 和TGF- β_1 浓度的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(8): 157-159.
- [38] 贺军, 李航森, 罗云, 等. 十枣汤对荷瘤小鼠p53突变及内皮素表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(2): 17-19.
- [39] 关芳芳. 十枣汤及十枣汤加甘草对大鼠肝功能及肝胃组织形态学的慢性毒性影响[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [40] 李亮. 十枣汤及十枣汤加甘草对大鼠肾脏和小肠的慢性毒性实验研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [41] 刘济, 韩媛媛. 十枣汤联合顺铂、IL-2胸腔灌注治疗恶性胸水30例临床研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(14): 156-157.
- [42] 张华, 李伟. 加味十枣汤联合胸腔循环灌注热化治疗恶性肿瘤胸腔积液疗效观察[J]. 河北医药, 2016, 38(22): 3455-3459.
- [43] 李航森, 肖曼丽. 十枣汤联合顺铂治疗恶性胸腹水30例观察[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(8): 666-667.
- [44] 马纯政, 周世繁, 赵丽娜, 等. 加味十枣汤联合胸腔化疗治疗恶性胸腔积液33例[J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 436-437.
- [45] 颜昭君, 杨胜利. 中药离子导入联合顺铂腹腔注射治疗癌性腹水28例[J]. 国医论坛, 2017, 32(2): 51-52.
- [46] 林麟, 蒋凉凉, 胡岗, 等. 十枣汤联合氟尿嘧啶配合高频热疗治疗恶性腹水的临床研究[J]. 中外医学研究, 2017, 15(31): 39-41.
- [47] 张迎春, 宋霆. 十枣汤联合当归补血汤治疗肝硬化顽固性腹水的效果[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(3): 265-266.
- [48] 罗艺徽. 中西医结合治疗肝硬化腹水54例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(7): 20-22.
- [49] 周明东, 全巧云, 周刚. 十枣汤敷脐神阙穴治疗肝硬化腹水疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(7): 1166.
- [50] 张红兵. 中药敷脐治疗肝硬化腹水32例疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(6): 884-885.
- [51] 刘冲, 严光俊. 严光俊教授应用十枣汤治疗肝硬化难治性腹水的临床经验[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(12): 50-51.
- [52] 吴显荣. 十枣汤治疗胸积水[J]. 中国民间疗法, 2017, 25(3): 45.
- [53] 郭勇, 郭儒君. 用十枣汤临床体会[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(67): 400.
- [54] 郭晓勇. 辩证应用“十枣汤”配合西药治疗渗出性胸膜炎32例[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(1): 29-30.
- [55] 李卫民, 骆唯. 中西医结合治疗结核性胸膜炎肺下积液26例疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(4): 255.
- [56] 王玉标. 中西医结合治疗难治性结核性胸膜炎33例[J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(1): 105.
- [57] 王燕青. 十枣汤治疗肺系病体悟[J]. 中医药通报, 2017, 16(4): 13-15.
- [58] 米海霞, 马大正. 马大正经方治疗带下病经验[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(6): 23-24.
- [59] 金必成, 饶军英. 十枣汤外用治疗膝关节滑膜炎18例的临床观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(6): 249-251.
- [60] 李力夫, 王维, 陈建冲. 十枣汤治疗腰椎间盘突出症顽固性放射痛15例[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(11): 1286.
- [61] 王泽, 蒋忠清, 朱延龄, 等. 十枣汤治疗四肢新鲜骨折肿胀疗效观察[J]. 四川中医, 2009, 27(1): 90-91.
- [62] 沈旭亿, 吴小芳. “十枣汤”治疗仔猪水肿病[J]. 江西畜牧兽医杂志, 2009(4): 54.
- [63] 曹亮亮, 王文晓, 张丽, 等. 基于“有故无殒”思想的醋甘遂毒性研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16): 3249-3255.

[责任编辑 刘德文]