

《金匱要略》鳖甲煎丸临床应用的古今文献研究

刘思鸿, 李莎莎, 侯西娟, 李斌, 董燕, 李兵*

(中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 系统梳理《金匱要略》鳖甲煎丸的历代衍变情况、古今临床应用情况, 并分析其在现代的应用转化情况, 一方面为鳖甲煎丸的二次开发提供思路, 另一方面为经典名方的转化和应用提供参考。方法: 搜集与整理鳖甲煎丸的古代文献与现代文献, 对鳖甲煎丸的古代及现代临床应用情况进行梳理, 研究其源流、方义衍变及主治病证变化情况。结合市场调研, 对鳖甲煎丸的市场转化情况进行分析, 分析其研发过程及市场应用情况。结果: 自《金匱要略》后, 鳖甲煎丸在历代均有流传, 但其变化不大, 治疗疾病单一, 为治疟母的专方。从药物剂量比来看, 鳖甲煎丸中鳖甲和赤硝为主药, 并重用虫类药。现代文献分析发现, 鳖甲煎丸无论是临床研究还是实验研究, 均主要用于治疗肝纤维化、肝硬化、肝癌等肝脏疾病。调研发现, 鳖甲煎丸在由经方转化为中成药时, 其思路基本为“尊古”, 其组成、用量、制法等基本遵循了《金匱要略》中原方的记载。中成药制剂已被收录于多个疾病诊疗、用药指南及专家共识中。对比其他抗肝纤维化的中成药, 鳖甲煎丸的临床应用较广, 成本较低。结论: 鳖甲煎丸在古代为治疗疟母的专方, 现代则多用来治疗肝纤维化等肝脏疾病, 疗效确切。此外, 鳖甲煎丸已成功转化为现代中成药制剂, 并在市场上得到较好的反应, 为其他经典名方的转化和应用提供了参考。

[关键词] 鳖甲煎丸; 临床应用; 文献研究 《金匱要略》; 中成药

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)06-0012-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20192321

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190815.1008.001.html>

[网络出版时间] 2019-08-15 10:22

Ancient and Modern Literature on Clinical Application of Biejia Jianwan in *Medical Treasures of the Golden Chamber*

LIU Si-hong, LI Sha-sha, HOU You-juan, LI Bin, DONG Yan, LI Bing*

(Institute of Information on Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical
Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To systematically review the evolution of Biejia Jianwan in *Medical Treasures of the Golden Chamber* and its clinical application in ancient and modern times, in order to analyze its application and transformation in modern times. For one thing, it provided ideas for the secondary development of Biejia Jianwan, for another, it provided reference for the transformation and application of classical famous prescriptions. **Method:** Ancient and modern literature of Biejia Jianwan were collected and summarized to study the ancient and modern clinical application of Biejia Jianwan, and its origin, evolution of prescription meanings and changes of main indications. Based on market research, the market transformation of Biejia Jianwan, and its research and development process and market application were analyzed. **Result:** Biejia Jianwan has been applied in past dynasties since the *Medical Treasures of the Golden Chamber*, but with insignificant changes and simple indications. In fact, Biejia Jianwan was specially developed for the treatment of malaria with abdominal mass. According to the drug dosage ratio, Trincis Carapax and Chixiao are the main drugs in Biejia Jianwan, and insect drugs are also

[收稿日期] 20190321(011)

[基金项目] 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(ZZ120304); 已上市经典名方数据库的构建与评价研究项目(ZZ110320); 历代医家知识库构建与学术流派时空衍变研究项目(ZC201807)

[第一作者] 刘思鸿, 硕士, 研究实习员, 从事中医古籍资源整理与知识挖掘研究, E-mail: sihong_tcm@163.com

[通信作者] * 李兵, 博士, 助理研究员, 从事中医药古文献整理与利用、中医药信息学研究, E-mail: libingtcm@163.com

used. Modern literature analysis shows that Biejia Jianwan is mainly used to treat liver diseases , such as liver fibrosis , cirrhosis and liver cancer , whether in clinical or experimental studies. It was found that when Biejia Jianwan was transformed from a classical prescription into a Chinese patent medicine mainly based on its composition , dosage and preparation of the original prescription recorded in the *Medical Treasures of the Golden Chamber*. Chinese patent medicine preparations have been included in many diseases diagnosis and treatment , medication guidelines and expert consensus. Compared with other traditional Chinese medicines , Biejia Jianwan is more widely used in clinic with lower costs. **Conclusion:** Biejia Jianwan is used to treat malaria with abdominal mass in ancient times , but in modern times it is mostly used to treat liver diseases , such as liver fibrosis , with a definite efficacy. In addition , Biejia Jianwan have been successfully transformed into a modern Chinese patent medicine preparation , and achieved a better response in the market , providing a reference for the transformation and application of other classical prescriptions.

[Key words] Biejia Jianwan; clinical application; literature research; *Medical Treasures of the Golden Chamber*; Chinese patent medicine

2018 年 4 月 ,国家中医药管理局会同国家药品监督管理局制定了《古代经典名方目录(第一批)》,同年 6 月 ,国家药品监督管理局发布《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》,2019 年 3 月 22 日 ,国家药监局又发布了“古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求(征求意见稿)” ,现向大众争取意见中。在诸多政策的推动下 ,经典名方再开发进入了稳步推进期。目前 ,市场上流通的中成药有相当一部分就是来自于经典医籍的经典名方。研究与考证这些已上市的经典名方 ,可以为经典名方的开发与应用提供思路与参考。

鳖甲煎丸是一个典型的已上市经典名方 ,是张仲景《金匱要略》中药味最多的方剂之一 ,其已经成功地转化为中成药制剂 ,是经典名方成功转化的样例 ,其研发思路和经验值得学习和参考。目前 ,国内外学者已对鳖甲煎丸展开了大量的研究 ,包括对其方证的理解^[1]、应用体会^[2]及组方思路的探析^[3] ,和大量的临床研究及动物实验研究^[4] ,积累了大量的文献资料。同时 ,也有学者在此基础上 ,开展了鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化^[5]和抗肝纤维化^[6-7]的 Meta 分析。但尚未见有研究从古今文献研究的角度出发 ,分析鳖甲煎丸的历史源流及现代应用情况。本研究拟梳理鳖甲煎丸的古代源流、历代衍变及其组方思路 ,并结合现代分析其现代临床应用情况 ,从而讨论鳖甲煎丸的研发思路与现阶段的优劣势 ,从而梳理其研发思路 ,为当下经典名方的开发和利用提供思路 ,也为已上市经典名方的深度开发提供参考。

1 鳖甲煎丸的古代文献分析

1.1 文献来源 基于现有中医古籍数据库与知识

库进行文献检索。检索策略以“鳖甲煎丸”及其别名“鳖甲煎圆”和“疟母煎”为关键词进行全文检索 ,检索来源包括中华医典、中国中医科学院中医古籍数据库、国医典藏数据库等。经检索、筛选 ,共获取鳖甲煎丸相关古代文献数据 127 条 ,涉及中医古籍 107 种 ,按朝代分析 ,晋代、唐代、宋代、元代、明代和清代的古籍分别有 1 2 9 3 10 81 本。

1.2 鳖甲煎丸源流及记载文献分析 鳖甲煎丸为仲景名方 ,出自其著作《金匱要略》(219 年)之中 ,“疟病脉证并治第四”篇中记载“病疟 ,以月一日发 ,当以十五日愈 ;设不差 ,当月尽解 ;如其不差 ,当云何 ? 师曰 :此结为癥瘕 ,名曰疟母 ,急治之 ,宜鳖甲煎丸。鳖甲煎丸方 :鳖甲十二分(炙)、乌扇三分(烧)、黄芩三分、柴胡六分、鼠妇三分(熬)、干姜三分、大黄三分、芍药五分、桂枝三分、葶苈一分(熬)、石苇三分(去毛)、厚朴三分、牡丹五分(去心)、瞿麦二分、紫葳三分、半夏一分、人参一分、蜚虫五分(熬)、阿胶三分(炙)、蜂窠四分(炙)、赤硝十二分、蜣螂六分(熬)、桃仁二分、上二十三味 ,为末 ,取煨灶下灰一斗 ,清酒一斛五斗 ,浸灰 ,候酒尽一半 ,着鳖甲于中 ,煮令泛烂如胶漆 ,绞取汁 ,内诸药 ,煎为丸 ,如梧子大 ,空心服七丸 ,日三服。”

随后唐代孙思邈的《备急千金要方》(651 年 ,简称《千金方》)即收录了此方 ,并在此方中去鼠妇、赤硝 ,加大戟、海藻、蜚虫。在此之后 ,诸多著作中在记载鳖甲煎丸时 ,除收录了仲景原方外 ,也将《千金方》中的描述收录其中。如《鸡峰普济方》(1133 年)中记载“疟母煎 ,治久疟不愈结为癥瘕寒热 ,鳖甲(十二分)……一方无鼠妇赤硝 ,加海藻三分大戟一分。”

同时,古代医籍中还存着大量的鳖甲煎丸的同名方,此类方大多是以鳖甲为主药,治疗疾病包括疟母血虚、虚劳、脾脏久积冷气等疾病,如《太平惠民和剂局方》(1151 年)中记载“鳖甲煎丸主治虚劳,症瘕不消。鳖甲二两(别捣为末),干漆(捣碎,炒令烟出)一两,附子(炮裂,去皮脐)一两,京三棱一两(炮裂,锉),川大黄一两(锉碎,炒过),木香半两。上为末。先将鳖甲末以头醋三升煎令稠,然后入诸药末为丸,如梧桐子大。”此类方暂时不在本研究的范围之内。

排除与同名但组成不一样的方,检索的所有文献中共有 47 条明确记载了鳖甲煎丸和其组成。虽基本药物组成上没有变化,但在具体药物选择上仍略有变化。在鳖甲的选择上,《千金方》中用死鳖,《普济方》(1390 年)中用生鳖肉,《类证治裁》(1839 年)里则用鳖甲灰。另一争议较大的药物为芍药。在《金匱要略》时期芍药赤、白不分,仲景所用之芍药是赤芍、还是白芍至今仍存在争议。大部分医籍中也沿用《金匱要略》的说法并没有所用芍药到底是赤芍还是白芍。但是有部分医籍中指明了,《鸡峰普济方》(1133 年),《类证治裁》(1839 年),《金匱百七十五方解略》(1852 年)和《医醇胜义》(1863 年)中用白芍,《普济方》(1390 年)中则用赤芍。此外,值得注意的是《医学妙谛》(1837 年)中指明了厚朴要用川朴,厚朴自古以来以蜀地产的为佳,强调了药物的道地性。

1.3 鳖甲煎丸的主治病证分析 在所检索到的 127 条鳖甲煎丸古代文献中,明确记载鳖甲煎丸所主治病证的文献共 97 条,主治病证出现次数较多的为疟母(72 次)、疟(5 次)、久疟(5 次)、胁下积痞(2 次)等,基本上遵循《金匱要略》原文记载。疟母指以疟疾反复发作,终年不愈,胁下结成痞块,胀痛不舒,面色晦暗,舌见瘀斑,脉弦涩等为常见症的疟疾^[8]。疟即指疟疾,其范围包含疟母。久疟即发作日久不愈的疟疾,疟母可以看成是久疟并伴随着胁下有痞块。而胁下积痞则是疟母的一个症状。同时,另有医籍零散记载鳖甲煎丸还可以治疗痰疟、秋疟、疟痢、结块、痰疟、瘕痞等与疟疾相关的病证。从古籍记载中可以看出,鳖甲煎丸在古代功效比较单一,为治疟母的专方,在此基础上略有扩展,但也仅限于不同类型的疟疾病中。

1.4 鳖甲煎丸的药物用量分析 鳖甲煎丸共有 23 味药物,配伍巧妙,组方独特,但历代医家对方义理解不尽相同。而药物用量从某种程度上则可以反

映出该药在组方中的重要程度,因此本文拟从鳖甲煎丸的药物用量入手,分析其配伍规律。在所检索的文献中,古籍中明确记载有药物剂量的文献共有 41 条。因各个朝代所用的药物剂量单位和度量衡均不尽相同,为更好地分析鳖甲煎丸中药物的组成情况,本研究采用了药物剂量比分析,即某味药的剂量比 = 该药的剂量 / 全方所有药物的剂量之和 × 100 (其中,一两 = 十钱,一钱 = 10 分)。同时,去掉剂量描述中为估量单位的 2 条记载,如“鳖甲十二片”,最终共纳入了 38 条记载。药物的剂量比的平均数和中位数见表 1。结果发现,鳖甲煎丸中,平均剂量比最大的 2 味药为赤硝和鳖甲,中位数最大的也为芒硝和鳖甲。鳖甲为君药,是较为统一的认识,而赤硝的作用在历代医家的记载中却不常见。《千金方》中甚至因为赤硝毒劣,而易之以大戟、海藻。赤硝软坚破积,恰对应疟母胁下积痞之症状,其剂量比如此之高也暗示赤硝在该方中的重要性。柴胡、黄芩清热舒肝,芍药、牡丹皮、紫葳活血祛瘀通络。值得关注的是,蜣螂、蛭虫、蜂房、鼠妇这 4 味虫类药,这 4 味剂量比均较高,且张仲景在《金匱要略》中首创以虫类药治血瘀^[9]。《医方考》(1854 年)言“鳖甲、鼠妇、蛭虫、蜣螂、蜂窠皆善攻结而有小毒,以其为血气之属,用之以攻血气之凝结,同气相求,功成易易耳。”

表 1 药物剂量比的平均值和中位数

Table 1 Mean and median of dose ratio of drugs

药物	剂量比 平均值/%	剂量比 中位数/%	药物	剂量比 平均值/%	剂量比 中位数/%
赤硝	12.67	8.66	紫葳	3.41	3.77
鳖甲	12.45	8.66	厚朴	3.39	3.77
蜣螂	6.19	5.40	干姜	3.36	3.77
柴胡	6.11	5.40	石韦	3.32	3.77
芍药	5.17	4.85	射干	3.29	3.77
牡丹皮	5.17	4.85	黄芩	3.09	3.77
蛭虫	5.07	4.85	桃仁	2.42	5.36
蜂房	4.21	4.31	瞿麦	2.19	3.22
阿胶	3.52	3.77	半夏	1.82	2.04
桂枝	3.50	3.13	葶苈	1.42	2.68
鼠妇	3.45	3.77	人参	1.33	2.68
大黄	3.44	3.77			

2 鳖甲煎丸的现代临床应用与药理机制分析

以“鳖甲煎丸”为主题词和关键词分别在中国生物医学文献(CBM)和中国知网、万方数据知识服务平台、维普网中检索,时间截至 2018 年 11 月 15 日。检索结果,将各个数据库中检索到的文献题录

信息导出到 NoteExpress 3.2 软件中,经汇总、去重,得到 768 条文献。经人工阅读摘要和全文,并根据下述纳入排除规则,最终纳入关于鳖甲煎丸临床应用的文献 169 篇进行分析。纳入的 169 篇文献中,包括 68 篇临床应用文献及 101 篇实验研究文献。所有文献中在单独使用鳖甲煎丸时均未见严重不良反应报道。在临床应用文献中,鳖甲煎丸多用于肝纤维化(65 次)、肿瘤(33 次)、肝硬化(21 次)、肾纤维化(8 次)、肝癌(5 次)等肝系疾病,同时也零星见于食管癌、银屑病、血管性痴呆等疾病。从临床表现上来看,肝纤维化的表现与中医的“胁下痞硬有块、癥瘕、积聚”症状相符,这恰合鳖甲煎丸的主治病证。肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌 4 个疾病紧密相关,故现代临床多将鳖甲煎丸用于肝纤维化、肝炎、肝硬化、肝癌等肝系疾病中。

实验研究文献中,主要涉及了鳖甲煎丸的抗肝纤维化、抗肿瘤、抗肾纤维化、抗肺纤维化等作用。抗纤维化和抗肿瘤是鳖甲煎丸实验研究的主要方面,也取得了较大的进展。鳖甲煎丸抗肝纤维化的药理作用可能与调控肝星状细胞(HSC)中 Wnt 信号通路信号分子 β -连环蛋白(β -catenin)有关^[10],或与调控转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和 Smads 蛋白表达有关^[11]。鳖甲煎丸抗肿瘤作用机制可能与其增强机体免疫功能并诱导细胞凋亡有关,可能通过抑制 STAT 信号通路而发挥作用^[12];或可能通过促使血管结构和功能正常化,改善肿瘤微环境,抑制肿瘤生长^[13]。

3 鳖甲煎丸的市场调研情况

经调研,鳖甲煎丸已经有中成药制剂,为国药集团中联药业有限公司独家品种。从中成药鳖甲煎丸的古今对照和合理用药情况进行分析。

3.1 鳖甲煎丸的古今对照 根据中成药鳖甲煎丸的说明书,发现其执行标准为 1985 年版《中国药典》一部,将其组成与炮制方法和《金匱要略》中记载进行对比。1985 年版《中国药典》^[14]载鳖甲煎丸的药物组成为“鳖甲胶 18 g,阿胶 30 g,蜂房(炒) 40 g,鼠妇虫 30 g,土鳖虫(炒) 50 g,蜣螂 60 g,硝石(精制) 120 g,柴胡 60 g,黄芩 30 g,半夏(制) 10 g,党参 10 g,干姜 30 g,厚朴(姜制) 30 g,桂枝 30 g,白芍(炒) 50 g,射干 30 g,桃仁 20 g,牡丹皮 50 g,大黄 30 g,凌霄花 30 g,葶苈子 10 g,石韦 30 g,瞿麦 20 g。”基本上遵循了《金匱要略》中的组成,最大的区别为人参换为了党参,而据何永明^[15]考证,《吴普本草》及其以前,包括《神农本草经》《伤寒论》《金匱要略》等本草、方书所记载的人参是桔梗科党

参。此外,原方中的鳖甲,现代中成药制备时采用的是鳖甲胶。鳖甲胶由鳖甲熬制而成,主治功效与鳖甲相似,有学者认为其滋阴之效更甚于鳖甲^[16]。原方中的芍药,现代制备时选择的是白芍,在古代和现代文献记载中均是选用白芍的较多。在药物用量上,虽然汉代的剂量已不可考,但其用药配伍比例,除鳖甲胶外,其余的 22 味药物均与原方一致。制法上,1985 年《中国药典》载“以上二十三味,除硝石、鳖甲胶、阿胶外,其余二十味酌于碎断,加黄酒 600 g 拌匀,加盖封闭,隔水炖至酒尽药熟,干燥,与硝石等 3 味混合粉碎成细粉,过筛,混匀。每 100 g 粉末加炼蜜 45 ~ 55 g 与适量的水,泛丸,干燥;或加炼蜜 90 ~ 110 g 制成大蜜丸,即得”,舍弃了《金匱要略》中“浸灰”的制法,沿用了其加酒的制法,并将硝石、鳖甲胶和阿胶后下,硝石受热易分解,而鳖甲胶和阿胶则为胶状,制作工艺改善后则更符合现代制法,更加方便有效。主治功效上,1985 年版《中国药典》载“活血化瘀、软坚散结。用于胁下癥块”,基于与《金匱要略》的描述一致。禁忌中,则增加了“孕妇禁用”,对鳖甲煎丸的使用范围做了进一步的规范。总的来说,中成药鳖甲煎丸研发的过程遵循了“尊古而又不拘泥”的思路,在保持仲景原来的基本组成、剂量、主治等不变的基础上,将其制法做了改进,使其更适合现代的工业生产与规范。

3.2 中成药鳖甲煎丸的合理用药情况 中成药鳖甲煎丸已被多个药品目录和临床指南收录,推荐治疗疾病的类别涉及肝炎、非酒精性脂肪肝病、肝纤维化、肿瘤等,与文献研究结果相符,见表 2。

3.3 4 种常用治疗肝纤维的中成药的比较研究 《肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017 年)》^[19]中推荐的主要中成药治疗肝纤维化,有扶正化瘀胶囊/片、复方鳖甲软肝片、大黄蛰虫丸和鳖甲煎丸。对比这 4 种中成药应用情况,可以发现在临床应用上,经方的优势在于其应用范围广,主治病证多,且其治疗成本较低。4 种中成药比较,鳖甲煎丸的成本最低。经方的劣势在于,鳖甲煎丸和大黄蛰虫丸目前都未进行大样本、多中心、随机、双盲、对照的临床试验,证据等级不高,见表 3。

4 讨论

鳖甲煎丸为仲景治久疟、癥瘕的一个经典名方,已流传上千年了,且至今仍在广泛使用。中医学者们开展了诸多对鳖甲煎丸的临床应用研究和实验室研究,积累了大量的医学文献。同时已经出现了鳖甲煎丸的中成药制剂,仍在临床上广泛使用。

表 2 鳖甲煎丸的合理用药情况

Table 2 Rational medication of Biejia Jianwan

年份	名称	发布/制定机构	分类/推荐意见	备注/推荐等级
2018	国家基本药品目录	国家卫生健康委员会	内科/祛瘀剂/化瘀散结剂	无
2017	国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录	国家人力资源社会保障部	内科/祛瘀剂/活血消癥剂	乙类医保药品
2018	慢性乙型肝炎中医诊疗指南 (2018 年版) ^[17]	中华中医药学会肝胆病分会	对气滞血瘀型慢性乙型肝炎及其肝硬化的肋肋胀痛或刺痛效果较好,有较好的抗肝纤维化作用	Ia 级 ¹⁾ ,选择性推荐
2017	非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见 (2017 年) ^[18]	中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会	非酒精性脂肪性肝病	无
2017	肝纤维化中西医结合诊疗共识意见 (2017 年) ^[19]	中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会	肝纤维化	Ⅲ级证据 ²⁾
2013	肿瘤姑息治疗中成药使用专家共识 (2013 版) ^[20]	中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会	保护脏器功能中成药	Ⅲ类证据 ³⁾ C 级推荐中成药
2011	鼓胀诊疗指南 ^[21]	中华中医药学会	肝脾血瘀证鼓胀	无
2011	肝硬化中西医结合诊疗共识 ^[22]	中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会	肝硬化	无

注:不同指南中的证据等级分类略有不同。¹⁾ Ia 级证据,由随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列这 4 种研究中至少 2 种不同类型的研究构成的证据体,且不同研究的结果效应一致;²⁾ Ⅲ级证据,专家的观点及描述性流行病学研究;³⁾ Ⅲ类证据,广泛认可的经典著作论述;草药和处方记录于国家药典等法定文件;公认较安全的草药。

表 3 4 种常用治疗肝纤维化的中成药的比较

Table 3 Comparison of four Chinese patent medicines for treatment of liver fibers

药名	来源	功效主治	适应证	证据等级	作用机制	成本/效果比
扶正化瘀胶囊/片	临床经方	活血祛瘀、益精养肝	用于乙型肝炎肝纤维化属“瘀血阻络、肝肾不足”证者	I (随机对照临床试验)	可通过保护肝细胞、抗脂质过氧化、够抑制肝内 TGF- β_1 表达、抑制 HSC 的活化、抑制血管新生等过程,改善肝纤维化 ^[23]	15.18 ^[24]
复方鳖甲软肝片	临床经方	软坚散结、化瘀解毒、益气养血	慢性乙型肝炎肝纤维化及早期肝硬化属瘀血阻络、气血亏虚、热毒未尽证候者均可使用	Ⅱ-4 (有对照但非随机的临床试验)	可通过多靶点干预 TGF- β_1 蛋白表达及其信号传导途径,最终达到阻断或逆转肝纤维化 ^[25]	22.43 ^[24]
大黄蛰虫丸	《金匱要略》	活血破瘀、通经消癥	对实验性肝纤维化有效,临床观察发现有一定的改善血清纤维化指标作用,还可治疗心绞痛、室性早搏、肿瘤等内科疾病、乳腺增生等妇科疾病、黄褐斑等皮肤疾病 ^[26]	Ⅲ (专家的观点及描述性流行病学研究)	通过抑制活化的 HSC 细胞增殖和细胞因子 TGF- β_1 的表达,从而达到抗肝纤维化作用 ^[27]	10.96 ^[24]
鳖甲煎丸	《金匱要略》	活血化瘀、软坚散结,用于肋下癥块	慢性乙型肝炎肝纤维化、早期肝硬化、肝硬化门静脉高压,还可以治疗非酒精性脂肪肝、肝血管瘤、肝癌、高脂血症、心绞痛、黄褐斑等多种疾病 ^[28]	Ⅲ (专家的观点及描述性流行病学研究)	通过影响 TGF- β_1 诱导 HSC,干预 SDF-1/CXCR4 信号通路对骨髓间充质干细胞移植、调控 HSC 的增殖与凋亡等,改善肝纤维化 ^[29]	6.03 ^[24]

从古代文献研究情况看,自汉代之后的每个朝代的古籍中基本上都有鳖甲煎丸的记载,共出现在一百余种古籍中,古代的主治病证较为单一,均为疟母、疟、久疟之类的疾病。现代病证中,久疟已不常见,但从其表现的症状来看,近似于肝脾肿大的疾病。肝脾肿大则常见于肝炎、肝硬化等肝系疾病中,

这也与现代文献研究结果相对应。

从现代文献研究情况看,鳖甲煎丸现代临床主治病证为肝纤维化、肝硬化、肝癌等肝脏疾病,实验研究则集中在抗肝纤维化和抗肿瘤方面。同时发现鳖甲煎丸的实验研究文献超过了其临床应用研究文献,从某种程度上来说,这可能是因为鳖甲煎丸的

疗效确切已被社会所公认,因此,对其的研究则进一步深入,更多地对其进行作用机制研究。

从市场调研情况看,鳖甲煎丸已有中成药制剂,生产厂家目前仅有国药集团中联药业有限公司一家,将其与《金匱要略》中鳖甲煎丸的组成、用量、制法等信息进行对比,发现中成药鳖甲煎丸很大程度上遵循了《金匱要略》的记载,也说明了经典名方的优势。同时,调研发现目前中成药鳖甲煎丸已进入了2018年《国家基本药品目录》和2017年国家医保目录,还被收录到7个疾病诊疗指南或共识意见中,说明了其疗效的确切性和应用的广泛性,与现代文献研究的结果相对应。同时对比目前临床上常用的四种治疗肝纤维化的中成药,鳖甲煎丸其优势在于临床应用广泛,且成本较低,其劣势在于尚未开展大样本的临床随机对照试验。

综上所述,鳖甲煎丸出自汉代名医张仲景的《金匱要略》之中,古时多用于治疗疟母、癥块、癥瘕等病证,现代多则应用于肝纤维化、肝硬化、肝炎、肝癌等肝病中,疗效显著确切,并已经成功转化为现代的中成药制剂,在临床上得到广泛应用,应用范围在不断扩大,如肿瘤等。但至今,鳖甲煎丸仍未开展大样本的临床随机对照试验。其从经方转化为中成药的经验与思路,可以为其他经典名方的开发和应用提供思路。

[参考文献]

- [1] 罗伟康,王宛贝,王加锋. 浅谈对《金匱要略》鳖甲煎丸方证的理解[J]. 四川中医, 2018, 36(4): 25-28.
- [2] 杨新方,钟泽兰,陈明岭. 从肺探讨《金匱要略》鳖甲煎丸治癥瘕病[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(24): 69-70.
- [3] 张丹丹,谢志军,范永升,等. 从张仲景大方组方思路探析慢性难治病的辨治[J]. 中医杂志, 2016, 57(8): 653-656.
- [4] 罗庆东,姜德友. 鳖甲煎丸的临床研究与进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(6): 764-766.
- [5] 任愉婧,蒋燕. 鳖甲煎丸治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床疗效的 Meta 分析[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(1): 71-75.
- [6] 田惠芳. 鳖甲煎丸抗肝纤维化疗效的 Meta 分析[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [7] 赵琪,朱清静. 鳖甲煎丸降低肝纤维化指标的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(8): 155-158.
- [8] 中医药学名词审定委员会. 中医药学名词(2010)[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 26.
- [9] 陈洪群,吴立明. 浅述虫类活血化癥药在《金匱要略》中的应用[J]. 国医论坛, 2010, 25(6): 7-8.
- [10] 文彬,孙海涛,贺松其,等. 鳖甲煎丸对肝星状细胞中 Wnt 信号通路信号分子 β -catenin、GSK-3 β 及下游

- 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 3997-4000.
- [11] 张建伟,李培潮,苏东毅,等. 基于转化生长因子- β /Smads 信号传导通路研究鳖甲煎丸防治肝纤维化的作用机制[J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(1): 6-9.
 - [12] 孙阳,吴勃岩,车艳新,等. 鳖甲煎丸诱导肝癌细胞凋亡及对 STAT 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 849-851.
 - [13] 铁明慧,张颖,王科. 鳖甲煎丸对肝癌皮下转移瘤小鼠肿瘤新生血管及微环境的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(4): 325-328.
 - [14] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 人民卫生出版社, 化学工业出版社, 1985: 477.
 - [15] 何永明. 人参本草史考源[J]. 中成药, 2001, 23(5): 74-77.
 - [16] 杨仓良,齐英杰. 动物本草[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2001: 658.
 - [17] 中华中医药学会肝胆病专业委员会, 中国民族医药学会肝病专业委员会. 慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2520-2525.
 - [18] 李军祥,陈喆,王允亮. 非酒精性脂肪性肝病中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(11): 805-811.
 - [19] 李军祥,陈喆,姚树坤. 肝纤维化中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(12): 895-900.
 - [20] 林洪生,李萍萍,薛冬,等. 肿瘤姑息治疗中成药使用专家共识(2013版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(3): 269-279.
 - [21] 车念聪. 鼓胀诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(16): 120-121.
 - [22] 刘成海,危北海,姚树坤. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(4): 277-279.
 - [23] 罗婷,高鑫,甘龙禹,等. 扶正化癥胶囊抗肝纤维化的临床疗效与作用机制研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(11): 180-182.
 - [24] 屠国昌. 4种中成药治疗肝纤维化的成本-效果分析[J]. 中国药房, 2010, 21(4): 374-375.
 - [25] 李健. 复方鳖甲软肝片治疗酒精性肝纤维化的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
 - [26] 乌云达来,萨仁高娃. 大黄蛰虫丸临床研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(97): 70-71.
 - [27] 谢永财,胡国信. 大黄蛰虫丸在肝病领域中的临床与实验研究现状[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(12): 905-910.
 - [28] 刘丹,周祯祥,马师师. 鳖甲煎丸的临床与实验研究述评[J]. 中药与临床, 2018, 9(1): 33-35, 38.
 - [29] 张文富,黄晶晶,吕建林. 经方鳖甲煎丸治疗肝病的研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2019, 22(1): 57-60.

[责任编辑 张丰丰]