

## 理论论证四神丸中补骨脂、肉豆蔻核心药对的配伍地位

张晓云<sup>1</sup>, 许燕妮<sup>1</sup>, 赵海梅<sup>2</sup>, 刘端勇<sup>3</sup>, 丁舸<sup>2</sup>

(1. 江西中医药大学研究生院, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学中医学院, 江西 南昌 330004;  
3. 江西中医药大学科技学院, 江西 南昌 330004)

**摘 要:** 目的: 论证四神丸中补骨脂、肉豆蔻作为核心药对在该方的配伍意义。方法: 通过对四神丸古今文献总结、分析, 从中医方剂配伍理论、中医文献资料、现代药理研究、中医临床运用等方面进行论述。结果: 补骨脂、肉豆蔻作为四神丸的核心药对治疗脾肾阳虚泄泻效果显著, 二者常配伍使用。结论: 补骨脂与肉豆蔻是四神丸中不可或缺的重要组成部分, 其配伍地位不容小觑。因此临床上熟练掌握并灵活应用核心药对显得尤为重要。

**关键词:** 补骨脂; 肉豆蔻; 四神丸; 核心药对; 配伍意义

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2019)07-1660-03

## Compatibility Significance of Psoralea Fruit with Nutmeg as Core Medical Combinations of Sishen Pill Via Theoretical Proof

ZHANG Xiaoyun<sup>1</sup>, XU Yanni<sup>1</sup>, ZHAO Haimei<sup>2</sup>, LIU Duanyong<sup>3</sup>, DING Ge<sup>2</sup>

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine in Postgraduate, Nanchang 330004, Jiangxi, China;  
2. School of Chinese Medical in Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China;  
3. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine Science and Technology, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

**Abstract:** *Objective:* To demonstrate the significance of Psoralea Fruit with Nutmeg as core medical combinations of Sishen Pill. *Methods:* According to summary and analysis related to the ancient and modern literature of Sishen Pill, it

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460679); 江西省自然科学基金项目(20171BAB205088); 江西省卫生与计划生育委员会中医药科研项目(2017A248)

作者简介: 张晓云(1993-), 女, 江西赣州人, 硕士研究生, 研究方向: 中药复方与免疫药理。

通讯作者: 丁舸(1960-), 女, 江西南昌人, 教授, 硕士研究生导师, 硕士, 研究方向: 方剂配伍规律与现代研究。E-mail: dge7702@126.com。

赵海梅(1979-), 女, 山东烟台人, 副教授, 博士, 研究方向: 炎症性肠病与中药免疫药理。E-mail: haimei79@163.com。

- [34] Kong J, Gollub RL, Webb JM, et al. Test-retest study of fMRI signal change evoked by electroacupuncture stimulation[J]. *Neuroimage*, 2007, 34(3): 1171-1181.
- [35] Zyloney CE, Jensen K, Polich G, et al. Imaging the functional connectivity of the Periaqueductal Gray during genuine and sham electroacupuncture treatment[J]. *Molecular Pain*, 2010, 6(1): 80.
- [36] Lee IS, Wallraven C, Kong J, et al. When pain is not only pain: inserting needles into the body evokes distinct reward-related brain responses in the context of a treatment[J]. *Physiology & Behavior*, 2015, 140(1): 148-155.
- [37] Chae Y, Lee IS, Jung WM, et al. Psychophysical and neurophysiological responses to acupuncture stimulation to incorporated rubber hand[J]. *Neuroscience Letters*, 2015, 591: 48.
- [38] Lee IS, Chae Y. Neural Network Underlying Recovery from Disowned Bodily States Induced by the Rubber Hand Illusion[J]. *Neural Plasticity*, 2016, 2016(12): 1-9.
- [39] 宋小鸽, 李传富, 胡玲, 等. 针刺对海洛因线索诱发成瘾者磁共振脑功能成像的影响[J]. *针刺研究*, 2011, 36(2): 121-127.
- [40] Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, et al. An Improved Framework for Confound Regression and Filtering for Control of Motion Artifact in the Preprocessing of Resting-State Functional Connectivity Data[J]. *Neuroimage*, 2013, 64(1): 240-256.
- [41] Heckova E, Považan M, Strasser B, et al. Real-time Correction of Motion and Imager Instability Artifacts during 3D  $\gamma$ -Aminobutyric Acid-edited MR Spectroscopic Imaging[J]. *Radiology*, 2017: 170744.
- [42] Yeo S, Noort MVD, Bosch P, et al. Ipsilateral Putamen and Insula Activation by Both Left and Right GB34 Acupuncture Stimulation: An fMRI Study on Healthy Participants[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2016(5): 4173185.
- [43] Li A, Li X, Zhang F, et al. A functional magnetic resonance imaging study of the neuronal specificity of an acupoint: acupuncture at Rangu (KI 2) and its sham point[J]. *Internal Medicine Journal*, 2016, 46(8): 973-977.
- [44] 张欣, 胡新韬, 郭雷. 基于动态功能连接的运动任务大脑状态表达[J]. *计算机应用*, 2015, 35(7): 1933-1938.
- [45] Friston KJ, Harrison LW. Dynamic causal modelling[J]. *Neuroimage*, 2003, 19(4): 1273-1302.

discussed them through TCM formulae compatibility theory, literature record, modern pharmacological research and clinical application, etc. **Results:** Psoralea Fruit and Nutmeg are often used in various kinds of diarrhea diseases with syndrome of Yang deficiency of spleen and kidney as the core of Sishen Pill. Both of them are often used in compatibility.

**Conclusion:** Psoralea Fruit and Nutmeg are integral parts of Sishen Pill and their compatibility is not to be underestimated. So it is particularly important to master and apply the core couplet medicines flexibly in clinic.

**Key words:** Psoralea Fruit; Nutmeg; Sishen Pill; core couplet medicine; compatibility significance

四神丸又名温肾止泻丸,源于明·薛己《内科摘要》,本方系《普济本事方》之二神丸与五味子散组成而来,由补骨脂、肉豆蔻、吴茱萸、五味子、生姜、红枣6味药组成,具有温肾散寒、涩肠止泻之功,是治疗五更肾泄之专方。《张氏医通》中云“五更泄,是肾虚失其闭藏之职也……命门之火熄而水独治,故令人水泻不止。”故当釜底抽薪,暖肾水以温脾土,其中补骨脂温补命门,壮火益土,《本草经疏》谓其“暖水脏,壮火益土之要药。”肉豆蔻温脾益胃,涩肠止泻,《本草纲目》谓其“暖脾胃,固大肠。”二药合用,正如《医方集解》所谓“大补下焦元阳,使火旺土强,则能制水而不复妄行矣”。方虽六味,但我们认为补骨脂、肉豆蔻2味药作为该方的核心药对在方剂配伍及临床运用中具有重要意义,现论述如下。

#### 1 从中医方剂配伍理论论证

四神丸主治脾肾阳虚之肾泄证,临床表现多为五更溏泻、食少不化,或久泻不愈,腹痛喜温,腰酸肢冷,神疲乏力,舌淡,苔薄白,脉沉迟无力。纵观其症,此乃肾命之火衰,不能温煦脾土所致。《素问·至真要大论》言“寒者温之”“散者收之”,治宜温肾暖脾,固肠止泻。肾为阳气之根,能温煦脾土,而五更系命门气息萌动之时,即阳气萌发之际。今肾中阳气不足,阴寒内生,阳气不胜寒凝,上升之机转而下降,故生溏泻;命门之火不能上温脾土,脾失健运,故食少不化;脾肾阳虚,阴寒凝聚于内侧,四肢失于温煦,则出现腹痛、腰酸肢冷。《素问·生气通天论》曰“阳气者,精则养神”,脾肾阳气不足,精微不得化生,精神失于濡养,故出现神疲乏力。脾肾阳气衰弱,下元不固,大肠滑脱,则久泻;久泻若不愈,必致脾肾阳虚。舌象、脉象均表现为脾肾阳虚之证。《古今名医方论》引柯氏“脾虚不能治水,肾虚不能行水,命门之火不能生土”;又引程氏“命门无火,不能为中宫腐熟水谷”。故“此际补脾不如补肾”。方中重用补骨脂为君,其苦温辛燥,有温肾健脾、温中暖下之能,肾中阳气足,则脾土温煦,到五更时阳气可至,泄泻、脾虚之证自可缓解。肉豆蔻为臣药,其性辛温,味芳香,温能温脾暖胃,芳香之味有助于推行肠中宿食,其质收敛,敛可止泻固肠,与补骨脂一起配伍,可使中宫之水谷腐熟不至于泄泻,使脾肾得温,运化得复,肠固泄止之效益彰。五味子固肾益气以止泄,吴茱萸暖脾温肾以散寒,以加强君臣药温涩止泻之力,共为佐药。辅以姜、枣之辛酸,助阳强阴,鼓舞运化。方虽六味,其中补骨脂、肉豆蔻君臣相伍,脾肾同治,补火生土,补涩兼顾,标本同治,用治脾肾阳虚之肾泄证,效如桴鼓,故有二神之名。由此可见,补骨脂和肉豆蔻的配伍在四神丸中起到核心作用。

#### 2 从中医文献资料论证

补骨脂又名破故纸,首记载于《药性论》,其性味辛苦

大温,归脾、肾二经,具有补肾助阳,固精缩尿,温脾止泻,纳气平喘之功效。明代李时珍在《本草纲目》记载其有“治肾泄,通命门,暖丹田,敛精神”之功。汪昂《医方集解》也云破故纸“能补相火以通君火,火旺乃能生土。”这说明了补骨脂能温补元阳,补肾火以暖脾土,使肾暖脾健,故《名医方论·卷四》言“补肾仍是补脾矣”。肉豆蔻首载于《药性论》,性味辛温,归脾、胃、大肠经。具有温脾暖胃,固涩大肠的作用。主治脾胃虚寒,久泻久痢之证。清代黄元御在《玉揪药解》称其能“调和脾胃,升清降浊……消食止泄,此为第一。”汪昂《医方集解》也谓其“能行气消食,暖胃固肠。”与补骨脂合用,能助补骨脂温补固涩之效倍增。正如王子接在《绛雪园古方选注》云“补骨脂通癸水之真阳,肉豆蔻保戊土之真气,稗戊癸化火以运谷气。”又许叔微《本事方》谓“补脾不若补肾……用破故纸补肾,肉豆蔻补脾,二药虽兼补,但无斡旋”。因此,两者配伍,更好地发挥温肾暖脾,固肠止泻的作用。通过整理20首历代古籍应用四神丸治疗肾阳虚泄泻的方剂,具体见表1,发现补骨脂与肉豆蔻加起来的比例都远大于五味子与吴茱萸加起来的比例,其中最高的为前者是后者的3倍,最低的也达到了前者为后者的1.5倍,这更说明了补骨脂与肉豆蔻是我们临床上治疗肾阳虚泄泻的核心配伍。

表1 古籍四神丸治疗肾泄补骨脂配肉豆蔻与五味子配吴茱萸用量比例

著作	补骨脂+肉豆蔻用量	五味子+吴茱萸用量	二者比例
《寿世保元》	六两	二两	3:1
《外科枢要》	五两	二两	5:2
《医学实在易》	六两	三两	2:1
《竹林女科证治》	六两	三两	2:1
《陈氏小儿痘疹方论》	六两	三两	2:1
《疡病机要》	六两	三两	2:1
《慎斋遗书》	六两	三两	2:1
《幼科释迷》	六两	三两	2:1
《证治准绳》	六两	三两	2:1
《万病回春》	六两	三两	2:1
《名医指掌》	六两	三两	2:1
《景岳全书》	六两	三两	2:1
《金匱翼》	六两	三两	2:1
《兰台规范》	六两	三两	2:1
《医方集解》	七两	四两	7:4
《保婴撮要》	六两	四两	3:2
《绛雪园古方选注》	六两	四两	3:2
《删补名医方论》	六两	四两	3:2
《成方切用》	六两	四两	3:2
《医方论》	六两	四两	3:2

## 3 从现代药理研究论证

四神丸的药理作用主要为调节免疫功能,保护肠道,抗炎、止泻,调整肠道菌群,抑制肠管自发性活动<sup>[1-2]</sup>。实验药理研究证实,补骨脂具有止泻、抑菌活性、抗肿瘤活性、抗氧化、抗抑郁、增强免疫功能等多重功效,可治疗骨质疏松、性激素样、白癫风、银屑病、血管性痴呆等<sup>[3-5]</sup>。肉豆蔻具有止泻、抗肿瘤、免疫调节、抗炎镇痛、抗菌、保肝、抗氧化清除自由基等药理作用<sup>[6-8]</sup>。可见,补骨脂、肉豆蔻及四神丸均具有止泻的功效。动物实验研究亦表明四神丸汤剂对脾肾阳虚泄泻模型大鼠的作用可能与调节细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-4 和外周血 T 细胞亚群水平有关<sup>[9-10]</sup>。经灌胃给药后,与模型组相比,四神丸组大鼠的体重增加,脾肾等脏器指数均得以改善,再结合大鼠一般状态的显著改变,证明四神丸对脾肾阳虚泄泻模型大鼠具有明显疗效<sup>[11]</sup>。此外,补骨脂与肉豆蔻相辅相成,实验证明二神丸(补骨脂、肉豆蔻)对“脾肾阳虚泄泻”小鼠可明显延长番泻叶所致急性腹泻小鼠的首次泄泻时间,降低稀便率、稀便级和腹泻指数<sup>[12]</sup>。在正常及脾虚小鼠小肠推进实验中,各给药组血浆胃动素、胃泌素含量均具有改变,且与模型组相比,炭末推进率有显著差异( $P < 0.01$ ),结果表明二神丸、二神丸去姜枣、五味子散、五味子散加姜枣和四神丸(汤)均具有明显的涩肠止泻作用。其中以四神丸(汤)效果最好;其次是二神丸,但二神丸止泻作用不如二神丸去姜枣及四神汤;五味子散和五味子散加姜枣作用不显著,两方与四神丸(汤)相比有统计学意义( $P < 0.05$  及  $P < 0.01$ ),可能与四神汤去补骨脂和肉豆蔻后,五味子、吴茱萸和姜枣一起未体现协同作用,且姜枣不是止泻的主要因素有关<sup>[13-14]</sup>。从以上现代研究分析,补骨脂和肉豆蔻无论是单味药使用,还是二药合用均可治疗泄泻,且两药组合止泻效果明显,在四神丸中是起到主导作用的,此二药配伍产生的药理作用决定了四神丸的药效学基础。

## 4 从中医临床运用论证

古今众多医家以补骨脂、肉豆蔻两味药为基础作为温肾暖脾、固肠止泻的核心药对,在临床上运用广泛。异名方剂中如《景岳全书·新方八阵》卷51之九气丹和五德丸;《医学衷中参西》上册之加味四神丸;《病因脉治》卷四之五味子丸。同名方剂中,元·艾元英《如宜方》中四神丸(破故纸、肉豆蔻、木香、附子)主治年老脾肾久虚,夜作气泄无度;朝鲜·金礼蒙《医方类聚》中四神丸(破故纸、肉豆蔻、神曲、麦蘖)主治脾肾虚,食不化,频次登泪;明·孙一奎《赤水玄珠全集》中四神丸(破故纸、肉豆蔻、木香、小茴香)主治肾泄,下元虚寒;《澹寮方》中四神丸(肉豆蔻、茴香、木香、炒补骨脂)主治肾泄、脾泄等。现代医家以核心药对补骨脂、肉豆蔻组成的四神丸为基础方,治疗虚寒性腹泻、慢性结肠炎、过敏性结肠炎、肠易综合征等消化道疾病,都取得不错的疗效。如朱国军<sup>[15]</sup>用香砂六君子汤合四神丸加味治疗38例慢性结肠炎患者,其中26例痊愈,12例好转,总有效率为100%。王作民<sup>[16]</sup>报道用四神丸加脐部外敷药物治疗脾胃虚寒型肠易激综合征患者116例,服药3个疗程后治愈114例,2例无效,总有效率98.28%。梁广生<sup>[17]</sup>用四神丸加减联合 SASP 治疗溃疡性结肠炎34例,有效率

88%,痊愈率44%。倪美琴<sup>[18]</sup>应用四神丸加味治疗过敏性结肠炎患者50例,结果治愈率占80%,好转率占14%,总有效率为94%。临床上以此药对为基础应用于其它疾病亦多收良效,如<sup>[19-21]</sup>婴幼儿腹泻、迟发性腹泻、遗尿、不孕症、胃溃疡等。

综上所述,通过从中医方剂配伍理论、中医文献资料、现代药理研究、中医临床运用等方面论述,均可表明补骨脂、肉豆蔻是四神丸的核心药对,二者常配伍应用,成为治疗脾肾虚寒五更泻之重要药对,其配伍意义不可小觑。

## 参考文献

- [1] 李飞,邓中甲. 中医药学高级丛书·方剂学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 944-946.
- [2] 谢鸣. 方剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 237.
- [3] 汪庆飞, 高家荣. 补骨脂的药理作用研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(1): 256-257.
- [4] 王景慧, 赵春凤, 于萍. 补骨脂的临床应用[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(5): 21.
- [5] Zhang X, Zhao W, Wang Y, et al. The Chemical Constituents and Bioactivities of *Psoralea Corylifolia* Linn: a Review [J]. Am J Chin Med, 2016, 44(1): 35-60.
- [6] 王洪侠. 肉豆蔻药理作用的研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(1): 222-223.
- [7] 马存, 冼少华, 相雨, 等. 肉豆蔻药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2017, 19(8): 1200-1206.
- [8] Paul S, Hwang J, Kim H, et al. Multiple Biological Properties of Macelignan and Its Pharmacological Implications[J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(3): 72-264.
- [9] 蔡莹, 蔺晓源, 李玉洁. 超微四神丸对泄泻模型大鼠血清细胞因子的影响[J]. 中医药学报, 2013, 41(1): 80-81.
- [10] 蔡莹, 蔺晓源, 邓娜. 超微四神丸对泄泻模型大鼠 T 细胞亚群的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(1): 12-14.
- [11] 蔺晓源, 邓娜, 李霞, 等. 四神丸对脾肾阳虚泄泻模型大鼠实验研究[J]. 中国中医急症, 2016, 25(5): 756-758.
- [12] 潘新, 胡昌江, 耿媛媛, 等. 补骨脂、肉豆蔻炮制前后在“二神丸”中对脾肾阳虚泄泻小鼠的止泻研究[J]. 中成药, 2014, 36(5): 1059-1062.
- [13] 李冀, 邹大威, 杜雅薇, 等. 二神丸与四神丸对脾虚泄泻作用的配伍比较研究[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(6): 728-730.
- [14] 李冀, 杜雅薇, 邹大威, 等. 五味子散与四神丸对脾虚泄泻作用的配伍比较研究[J]. 陕西中医, 2007, 28(7): 915-917.
- [15] 朱国军, 张巧玲. 香砂六君子汤合四神丸加味治疗慢性结肠炎38例疗效观察[J]. 甘肃中医, 2010, 23(3): 51.
- [16] 王作民. 四神丸配合脐疗治疗脾胃虚寒型肠易激综合征116例[J]. 中医外治杂志, 2006, 15(1): 24.
- [17] 梁广生. 四神丸联合柳氮磺胺吡啶治疗非特异性溃疡性结肠炎[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(17): 2351.
- [18] 倪美琴, 杨桂梅, 王慧媛. 四神丸加味治疗过敏性结肠炎疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 31(6): 4.
- [19] 刘振华. 四神丸新用[J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(11): 30.
- [20] 季留连. 四神丸对伊立替康所致的小鼠迟发性腹泻防治作用的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [21] 石红. 兰索拉唑合并肉豆蔻四神丸治疗胃溃疡临床效果分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017( S1): 64-65.