

· 经典名方 ·

经典名方当归四逆汤的历史沿革与关键信息考证

刘思鸿¹, 贾思琦², 佟琳¹, 任理³, 张磊¹, 杨磊⁴, 匡艳辉³, 王德勤³, 李兵⁵, 张华敏^{4*}

(1. 中国中医科学院 中医药信息研究所, 北京 100700;

2. 河北中医药大学, 石家庄 050200;

3. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广州 510000;

4. 中国中医科学院 中医基础理论研究所, 北京 100700;

5. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 当归四逆汤出自汉代张仲景《伤寒论》,由当归、桂枝、白芍、细辛、甘草、木通和大枣7味组成,是治疗血虚寒厥证的经典名方。该研究系统整理历代中医古籍中有关当归四逆汤的文献记载,并结合现代临床应用现状,对其组成、药物基原、炮制、剂量、煎服法、主治疾病等关键信息进行考证与分析,以期为经典名方当归四逆汤复方制剂的研发与临床应用提供参与借鉴。通过系统考证和梳理当归四逆汤的历代文献记载可知,当归四逆汤在组成上存在较多同名异方,但仍以《伤寒论》中所载处方组成对后世影响较大,为历代医家沿用;剂量上虽明清时部分药物剂量减少,但基本沿用原方所载;炮制上,当归、白芍、通草、甘草虽略有变化,亦基本遵循炮制方法;功效主治上,当归四逆汤为治疗血虚寒厥、痢疾而设,至明清时代扩展至治疗头痛、痉证、小儿惊风、缩阴证等,现代多用于糖尿病周围神经病变、类风湿性关节炎、痛经、雷诺氏病等疾病中。注意事项上,古代医家认为妊娠之人勿服,且只适用于血虚寒凝之四肢厥冷,其他原因的四肢厥冷不可漫投使用,现代文献则均无严重不良反应报道。当归四逆汤疗效确切,在后续研发中,建议在保证其安全性的基础上,建立质量控制标准,进一步开展其复方制剂的开发与利用。

[关键词] 经典名方; 当归四逆汤; 文献考证; 关键信息; 临床运用

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R287;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)01-0053-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20232322 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231023.0850.001>

[网络出版日期] 2023-10-23 14:36:08

History and Clinical Application of Classic Famous Formula Danggui Sinitang

LIU Sihong¹, JIA Siqi², TONG Lin¹, REN Li³, ZHANG Lei¹, YANG Lei⁴, KUANG Yanhui³,
WANG Deqin³, LI Bing⁵, ZHANG Huamin^{4*}

(1. *Institute of Information on Traditional Chinese Medicine (TCM), China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;* 2. *Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China;*

3. *Guangzhou Baiyunshan Heji Huangpu TCM Co. Ltd., Guangzhou 510000, China;*

4. *Institute of Basic Theory of TCM, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*

5. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)*

[Abstract] Danggui Sinitang is first recorded in the *Treatise on Cold Damage* written by ZHANG

[收稿日期] 2023-08-07

[基金项目] 中国中医科学院创新工程项目(CI2021A03702);国家中医药管理项目(第三批古代经典名方目录研究);国家科技重大专项——基于经方一致性评价技术的经典名方研究与开发(2018ZX09721-004);中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(ZZ13-027,ZZ15-YQ-072)

[第一作者] 刘思鸿,博士,助理研究员,从事中医药古籍挖掘与利用研究,E-mail:sihong-tcm@qq.com

[通信作者] *张华敏,博士,研究员,从事中医药古籍的保护与利用研究,E-mail:zhanghm@mail.cintcm.ac.cn

Zhongjing in the Han dynasty. It is composed of Angelicae Sinensis Radix, Cinnamomi Ramulus, Paeoniae Radix Alba, Asari Radix et Rhizoma, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, Tetrapanacis Medulla, and Jujubae Fructus and serves as a classic formula for treating the syndrome of blood deficiency and cold reversal. This study systematically reviews the records of Danggui Sinitang in ancient Chinese medicine books of various dynasties and the modern clinical applications to probe into the composition, plant species, processing, dosage, decocting method, and indications of Danggui Sinitang, aiming to provide a reference for the development and clinical application of this classic formula. The review of the records showed that there were a variety of records of Danggui Sinitang with different composition, and the composition of this formula listed in the *Treatise on Cold Damage* has a significant impact on later generations and has been used by medical practitioners throughout history. Although the dosage of some drugs decreased during the Ming and Qing dynasties, the medical practitioners continued to use the original formula. In terms of processing, although there were slight changes in the processing of Angelicae Sinensis Radix, Paeoniae Radix Alba, Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, and Tetrapanacis Medulla, the original processing method was inherited. In terms of indications, Danggui Sinitang was designed to treat cold reversal due to blood deficiency and dysentery. Furthermore, it was used to treat headache, convulsive disease, infantile convulsion, and private part adduction in the Ming and Qing dynasties. Nowadays, this formula is mostly used to treat diabetes peripheral neuropathy, rheumatoid arthritis, dysmenorrhea, Raynaud's disease and other diseases. In terms of precautions, ancient physicians believed that Danggui Sinitang should not be taken by pregnant women and should only be used for limb chills caused by blood deficiency and cold coagulation. For limb chills caused by other reasons, this formula should not be used indiscriminately. Modern research has not reported any serious adverse reactions related to this formula. Danggui Sinitang has a definite therapeutic effect. In subsequent research and development, quality control standards of Danggui Sinitang should be established while its safety is ensured, and the related preparations should be developed and applied.

[Keywords] classic famous formula; Danggui Sinitang; textual research; key information; clinical application

2020年11月国家中医药管理局和国家药品监督管理局共同发布的《古代经典名方关键信息考证原则》^[1]中提出,“关键信息考证是经典名方开发利用的关键性、源头性问题”。同时,发布的《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》为古代经典名方的考证研究工作提供范例。2022年12月,首个按古代经典名方目录管理的中药复方制剂(即中药3.1类新药)苓桂术甘颗粒通过技术审评,获批上市,是古代经典名方新药转化的生动实践,标志着古代经典名方政策的落地执行。当归四逆汤,出自汉代张仲景所著的《伤寒论》,作为国家中医药管理局2018年公布的《古代经典名方目录(第一批)》^[2]中的经典名方之一,被广泛应用于临床诊疗过程中。目前,尚见有研究对当归四逆汤的关键信息进行系统、全面考证。本文拟按照古代经典名方历史衍变与关键信息考证的要求^[3],缕清当归四逆汤的历代发展脉络,并系统考证处方的基原、炮制、剂量、煎煮法、功效等关键信息,为当归四逆汤的现代开发提供

依据。

1 资源与方法

1.1 古代文献检索 检索方法:选择国医典藏中医古籍数据库(V2.1)、中医古籍知识库和《中华医典》等中医古籍数据库,以“当归四逆汤”为关键词进行检索,并查阅古籍原文进行校对。

纳入标准:①1940年以前的中医医籍;②明确记载当归四逆汤主治或组成的记载;③进行内容审校时同一种古籍的不同版本,以较早版本为准;④数据辑录以原文记载为准,原则上不做修改。

排除标准:①仅记载当归四逆汤方名,没有其他组方信息的记载;②与《伤寒论》当归四逆汤组成和功效差异较大的同名异方。

1.2 现代文献检索 检索方法:在中国知网、万方医学和中国生物医学文献服务系统中,以“当归四逆汤”为检索词进行主题检索,检索时限为从建库至2023年5月。

纳入标准:研究对象为当归四逆汤的文献。

排除标准:①重复的文献;②报纸类或通讯类文献。

2 结果与分析

检索各类古籍数据库,按照纳排标准,共检索到97条明确记载当归四逆汤主治或组成的条目,详细信息见附表,涉及95部医籍,汉代1部,唐代1部,宋代4部,金代1部,元代3部,明代20部,清代62部,民国3部。

2.1 方名与出处考 当归四逆汤方名首见于汉代张仲景所著《伤寒论》^[4],该书中的《辨厥阴病脉证并治十二》和《辨不可下病脉证并治第二十》均出现了当归四逆汤的记载。手足厥冷称为“四逆”,当归四逆汤因以当归为主药,主治“手足厥寒”而命名,后世的医籍中暂未见到当归四逆汤别名。此外,《医学纲目》《证治汇补》《济阳纲目》等古籍中记载了名为当归四逆汤的方剂,但其药物组成与《伤寒论》所载的当归四逆汤差异较大,当属经典名方当归四逆汤的同名异方。

2.2 处方组成 《伤寒论》中载当归四逆汤的组成

为“当归、桂枝、芍药、细辛、甘草、通草和大枣”。梳理后世古籍所载的当归四逆汤,大都为《伤寒论》原方组成相同,如《注解伤寒论》《世医得效方》《普济方》《医方考》等54部医学专著。部分医籍在煎煮的时候加入生姜,如《太平圣惠方》《类证活人书》等。清代唐宗海撰的《血证论》则直接将甘草换成了生姜。清代罗越峰编《疑难急症简方》则缺少了当归,或为笔误。民国何廉臣增订的《增订通俗伤寒论》则是去大枣,加鲜葱白和陈绍酒。

2.3 剂量衍变 在全部97条记载中,有83条明确记载了当归四逆汤的剂量。《伤寒论》当归四逆汤剂量如下^[4]:当归三两、桂枝三两、细辛三两、芍药三两、甘草二两、通草二两、大枣二十五枚。后世医籍记载中,超过三分之一的医籍(31/83)沿用《伤寒论》原方剂量。后世医籍中关于剂量记载的差异,主要体现在:①自明代起逐渐出现以“钱”“分”为剂量单位,用量整体变小;②明清时期,用量变化较多,特别是细辛等药物。历代医籍中当归四逆汤中各药剂量及出现频次见表1。

表1 当归四逆汤中各药剂量及出现频次

Table 1 Dose and frequency of occurrence of various drugs in Danggui Sininitang

药味	剂量(频数/次)
当归	三两(47)、二钱(14)、二钱(5)、一两(5)、一钱(4)、一钱半(4)、一两半(2)、二钱半(1)
桂枝	三两(47)、三钱(11)、二钱(7)、一两(5)、一钱(4)、一钱半(3)、八分(2)、一两半(2)、二钱半(1)、五分(1)
细辛	三两(32)、二两(15)、一钱(12)、二钱(5)、三分(4)、一两(4)、三钱(3)、一两半(2)、二钱半(1)、六分五厘(1)、七钱(1)、五分(1)、一钱四分(1)、一钱五分(1)
芍药	三两(46)、三钱(14)、二钱(6)、一两(5)、一钱(5)、一两半(2)、一钱半(2)、二两(1)、二钱半(1)、六分五厘(1)
通草	二两(47)、一钱(10)、二钱(9)、一钱五分(5)、七分(2)、七钱(2)、一两(2)、半两(1)、六分五厘(1)、六钱(1)、六钱三字(1)、三钱(1)、一钱四分(1)
甘草	二两(47)、二钱(10)、一钱(5)、一钱半(4)、五分(3)、七分(2)、七钱(2)、一两(2)、八分(1)、半两(1)、六分五厘(1)、六钱(1)、六钱三字(1)、三钱(1)、一钱四分(1)
大枣	25枚(47)、3枚(7)、2枚(6)、4枚(4)、5枚(4)、8枚(1)、12枚(2)、36枚(1)、12枚(1)

关于《伤寒论》古今剂量换算问题,大致观点可以分为2种:①根据《中国科学技术史·度量衡卷》对东汉时期度量衡的考证,认为东汉一斤为222 g,一两为13.875 g^[5];②参考明代李时珍《本草纲目》中记载:“古之一两,今用一钱”观点,认为东汉时期的一两即为明代的1钱。明清时期的度量衡较为清晰,一钱为3.73 g。至民国中后期以来,在剂量折算上多约定俗成按照一两为3 g进行折算。现代教材及临床实际应用中,汉方中一两多折算为今之3 g^[6-7]。参照国家药品监督管理局和国家中医药管理局共同发布的《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》^[1]《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》^[8]中汉代

方剂的处理原则,建议当归四逆汤的剂量折算按汉代度量衡折算,即一两为13.8 g,可在保证原方比例不变的情况下,结合安全性评价结果确定日服用量。

关于大枣的重量问题,梁代陶弘景《本草经集注》“论合药分剂料理法则”篇中言:“枣有大小,三枚准一两”。按汉代剂量一两为13.8 g折算,一枚大枣约为4.6 g。现代大多学者结合实测认为一枚大枣的质量为2~4 g,如施杞等^[9]认为一枚约为2.5 g;全小林等^[10]认为一枚约4 g;畅达等^[11]认为一枚约3.5 g;中华中医药学会仲景学说分会推荐标准认为一枚约3 g^[12]。参照国家药品监督管理局和国家中医药管理局共同发布的《古代经典名方关键信息

表(25首方剂)》中大枣的剂量折算,建议将大枣一枚折算为3g。

2.4 基原与炮制

2.4.1 当归 《伤寒论》当归四逆汤中仅载“当归”,多数医籍均与《伤寒论》中一致,清代《幼幼集成》和《慈幼便览》中强调用“当归身”,民国《重订广温热论》则言要用“全当归”。有学者考证,当归古今基原较为一致,均为 *Angelica sinensis*^[13]。当归的用药部分历代文献皆记载为根,至金元时期按照头身尾划分不同的功效,当归四逆汤中当归未强调具体用药部位,后世医籍中仅是部分记载用当归身和全当归,故建议参照2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)即可。

关于炮制,《伤寒论》当归四逆汤中未记载当归的炮制方法,多数医籍同《伤寒论》未记载炮制方法。仅部分医籍中记载“洗”“去尾”“去土”净制方法,《圣济总录》载“切焙”,《松崖医径》载“酒洗”,均不是当归四逆汤中当归的主流炮制方法。因此,建议当归四逆汤中生品入药即可,具体方法可参照2020年版《中国药典》。

2.4.2 桂枝 在关于当归四逆汤的历代医籍记载中,桂枝的争议较大,有桂枝、桂心、桂、嫩桂枝、肉桂和川桂枝6种名称。经考证,现存本草著作中“桂枝”首见于唐代的《新修本草》,《神农本草经》至唐以前本草著作均查无此名^[14]。现通行的《伤寒论》版本多为赵开美翻刻自北宋元祐三年刊行的小字本《伤寒论》^[15],日本学者真柳诚^[16]研究认为北宋时林亿等人将张仲景医书中的桂、桂心、桂皮等均统一为桂枝。考当归四逆汤中桂枝,唐代《千金翼方》和宋代《太平圣惠方》中载为“桂心”,明代仅有一部医籍《医学入门》载为“肉桂”,而至清代两部医籍《幼幼集成》和《慈幼便览》则指明要用“嫩桂枝”。民国《重订广温热论》用的为“川桂枝”,此为湖北、四川、湖南、广西等地常用桂枝的代用品,用药部位也是嫩枝^[17]。民国《增订通俗伤寒论》中也使用的是“桂枝尖”,即桂枝的嫩枝部位。故根据“古为今用、古今衔接”的考证原则,尊重历史衍变,建议当归四逆汤中桂枝的用药部位选用嫩枝。经考证,桂类药材的主流植物基原古今一致,为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia*^[18]。

关于炮制,《伤寒论》当归四逆汤中仅言“去皮”,后世医籍中部分也言“去皮”,均为记载其余炮制方法,建议生品入药即可,具体方法可参照2020年版《中国药典》。

2.4.3 芍药 《伤寒论》当归四逆汤中仅言芍药,盖因当时还未出现赤白芍之分。后世医籍记载中,宋代《太平圣惠方》首先提出用白芍药,明代《玉机微义》《保命歌括》至清代《本草易读》等二十余部医籍中均采用白芍,故建议当归四逆汤中芍药采用白芍。经考证,白芍历代主流基原为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* 的干燥根^[19]。

关于炮制,《伤寒论》原方未载芍药的炮制方法,后世记载中多数与仲景原方一致。仅部分医籍如《松崖医径》载“酒炒”,《医方考》载“炒”,《伤寒续论》载“酒洗”。遵循古籍本义,建议生品入药即可。

2.4.4 细辛 《伤寒论》原方仅载细辛,后世记载中也多遵循仲景原方的记载,清代《彤园医书》《慈幼便览》等5本医籍中则明确指出用“北细辛”。北细辛为目前市场上细辛饮片的主流品种,主产于东北三省,以辽宁为主^[20]。经考证^[21],历代所用细辛为多基原药材,其主流来源为马兜铃科植物华细辛 *Asarum sieboldii*、北细辛 *A. heterotropoides* var. *mandshuricum* 或汉城细辛 *A. sieboldii* var. *seoulense* 的干燥根和根茎。

关于炮制,《伤寒论》原方未载细辛的炮制方法,后世偶有医籍记载细辛“洗去苗叶”(《圣济总录》)、“去土”(《医方考》)及“蜜炙”(《增订通俗伤寒论》),大部分医籍未记载其炮制方法。因此,本方中细辛建议生用,具体方法可参照2020年版《中国药典》。

2.4.5 通草 《伤寒论》当归四逆汤中仅载通草。后世医籍记载中,从宋代《太平圣惠方》即载为“木通”,至民国《伤寒论汇注精华》二十余部医籍中均载为“木通”。同时,民国《重订广温热论》中载为“丝通草”,民国《增订通俗伤寒论》中载为“绛通草”。有学者考证^[22],唐代之前木通与通草不分,汉代的通草应即为今之木通,历代均为多基原。故推荐当归四逆汤中所用基原为木通科植物木通 *Akebia quinata*、三叶木通 *A. trifoliata* 或白木通 *A. trifoliata* var. *australis* 的干燥藤茎。

关于炮制,《伤寒论》原方未载通草的炮制方法,后世偶有医籍记载通草“锉”(《圣济总录》)和“去皮”(《松崖医径》),大部分医籍未记载其炮制方法。本方中通草建议生用,具体方法可参照2020年版《中国药典》。

2.4.6 甘草和大枣 甘草和大枣的药物基原相对比较明确,后世记载也与《伤寒论》中一致。经考证,古代甘草入药的主流基原为豆科植物甘草

Glycyrrhiza uralensis 的干燥根和根茎^[23], 历代医家所用大枣药材的基原与现今基本一致, 即鼠李科植物枣 *Ziziphus jujuba* 的干燥成熟果实^[24]。

关于炮制, 《伤寒论》原方中对甘草明确提出要“炙”, 后世记载中也载“炙”, 特别是民国《增订通俗伤寒论》中载“清炙”。有学者考证, 《伤寒论》《金匮要略》中所指“炙”与后世蜜炙不同, 主要代指烘烤, 不加辅料^[25]。故建议本方中选择炒甘草, 具体方法可参考地方炮制规范。《伤寒论》当归四逆汤中言大枣“擘”, 即为掰开之意, 后世记载中也多沿用此方法, 故建议本方中大枣生用即可。

2.5 功能主治 当归四逆汤首见于汉代张仲景所撰中医经典著作《伤寒论》, 书中所记述当归四逆汤一方主要用于治疗血虚寒厥证, 证见手足厥寒、脉细欲绝。伤寒类医籍的阐释发挥多遵循《伤寒论》所述, 如《注解伤寒论》《类证活人书》《伤寒摘锦》等, 后世医家所撰医籍中也多用此方治疗血虚寒厥证所见所见的手足厥寒、脉细欲绝等表现, 如《千金翼方》《圣济总录》《奇效良方》等。另在《伤寒论》“辨不可下病脉证并治法第二十”篇中载: “下利, 脉大者, 虚也, 以其强下之故也。设脉浮革, 固尔肠鸣者, 属当归四逆汤主之”, 言本方可以治疗下利。《脉经》《伤寒总病论》等书也遵循这一记载。多部医籍对当归四逆汤治疗痢疾有更进一步探讨, 如《医学三字经》^[26]记载: “张飞畴云: 当归四逆汤治痢极效。”《医学实在易》^[27]卷三言: “痢疾……惟审其发热, 而仍恶寒者, 用当归四逆汤。”《中国内科医鉴》^[28]记载: “痢疾, 腹中不痛, 但下瘀物者, 此方为宜。”

唐代, 孙思邈所著的《千金翼方》在卷第十所载“当归四逆汤”方证与《伤寒论》中记载一致。

金元时期, 成无己《注解伤寒论》^[29]遵循《伤寒论》中对“当归四逆汤”的记载, 言: “手足厥寒者, 阳气外虚不温四末; 脉细微欲绝者, 阴血内弱, 脉行不利, 与当归四逆汤, 助阳生阴也。”《伤寒直指》^[30]除遵《伤寒论》记载以外, 还对“当归四逆汤”的主治进行了更多的论述, 如书中言: “腹痛, 厥阴也, 重则正阳丹、回阳丹类; 轻则当归四逆汤”, “少阴强汗, 下厥上竭者, 当归四逆汤”, “咽喉闭塞, 不可发汗, 汗则吐血, 气欲绝, 厥冷蜷卧(当归四逆汤)”。危亦林撰《世医得效方》^[31]除遵《伤寒论》记载以外还补充其为“阴毒要药”。

明清时期, 大量方书与综合类著作载有当归四逆汤, 虽在炮制、剂量、煎服法等方面略有不同, 但

基本延续《伤寒论》的记载, 且多引用《伤寒论》中关于该方的记载, 变化不大。如明代许宏《金镜内台方议》卷之七记载^[32]: “手足厥寒者, 阳气外虚, 不温四末。脉细欲绝者, 阴血内虚, 不荣于脉。故与当归四逆汤, 以养血固阳。”清代吴贞所著《伤寒指掌》^[33]卷二中记载: “凡伤寒手足厥冷。脉细欲绝者。此寒伤厥阴之经。但当温散其表。不可遽温其里。当归四逆汤主之。”清代汪昂撰《医方集解》^[34]中记载: “当归四逆全从养血通脉起见”。而对于当归四逆汤治疗应用范围则主要在明清时期的文献记载中有所拓宽。除了治疗寒厥、痢疾之外, 《伤寒续论》《杂病源流犀烛》等书记载其能治疗头痛。《彤园医书(小儿科)》《幼幼集成》等书记载其可治疗痉证、小儿惊风。《彤园医书》妇人科记载本方治疗缩阴证。此外, 当归四逆汤还可治疗房劳复、霍乱、肝厥、胃内停水、萎缩性症、间歇性跛行症、赤痢等病证。《疑难急症简方》^[35]卷三: “近来说肝厥者, 就是此症, 用当归四逆汤。”

民国时期, 《重订通俗伤寒论》^[36]中更深入地阐释了当归四逆汤所治的寒厥证, 书中言: “惟有厥无热。甚则一厥不复热。及大汗大下利。厥逆而恶寒者。呕而小便利。身无热而见厥者。其厥也方是寒厥。方可用当归四逆汤以温经”。《中国内科医鉴》^[28]将该方应用至多种病证的治疗, 例如胃内停水、萎缩性症、间歇性跛行症等证, 其后篇第十三章: “治胃内停水……脉细而欲绝者用当归四逆汤。萎缩性症……当归四逆汤、桂枝芍药知母汤之类, 间歇性跛行症。可用……当归四逆汤之类”。

当归四逆汤最早见于东汉时期张仲景所著的《伤寒论》。唐代《千金翼方》对当归四逆汤方的记载遵仲景《伤寒论》所述; 到了宋金元时期多部古籍记载了本方, 除延续《伤寒论》的记载外, 对当归四逆汤方方义进行了探讨, 且拓展了当归四逆汤主治病症; 明清时期, 医家更进一步的研究, 对该方的理论研究逐步深入, 并较大地拓展了方剂的应用范围, 除血虚寒厥证、下利外, 还用于头痛、痉证、小儿惊风、缩阴证等; 民国时期, 多部综合性中医著作记载本方, 并对主治进行了进一步拓展。综上, 当归四逆汤主治血虚寒厥证, 证见手足厥寒, 或腰、股、腿足、肩臂疼痛, 口不渴, 舌淡苔白, 脉沉细或细而欲绝。古籍中亦见用于治疗下利、厥阴腹痛、疝气、男女缩阴证、痉证、小儿惊风、头痛、霍乱、房劳复、肝厥、胃内停水、间歇性跛行症等。

2.6 制法及服用 历代医籍记载中, 当归四逆汤

煎服方法与《伤寒论》原书记载差异不大,如《普济方》《证治准绳》《千金翼方》等五十余种古籍均将煎服法记载为“以水八升,煮取三升,去滓,温服一升,日三服”,与《伤寒论》原书记载基本相同,其余如《医学纲目》《玉机微义》等书为代表与《伤寒论》所记载煎服方法略有差异。以《玉机微义》^[37]为例,当归四逆汤的煎服方法是“水煎”,与此相类似的《医学原理》记载为“水煎,温服”;《济世全书》^[38]记载为“上锉,水煎服”等等。以《医学纲目》^[39]为例的当归四逆汤煎服方法为“上咀,每服五钱,入枣子一枚,同煎温服。”即当归四逆汤中药物与大枣同煎,与此相类似的《奇效良方》《脉症治方》皆为与枣同煎。

2.7 现代临床应用 检索各类数据库,删除重复文献,再人工阅读摘要和全文筛选,最终得到1 194篇关于当归四逆汤的研究文献。提取所纳入文献与疾病相关的主题词,排名前10且频数≥12次的主题词分布见表2。可见,当归四逆汤目前被广泛应用于治疗糖尿病引起的周围神经病变^[40]、类风湿性关节炎^[41]、奥沙利铂致周围神经系统毒性^[42]等内科疾病,原发性痛经^[43]、子宫内膜异位症^[44]等妇科疾病及肩周炎^[45]、膝关节骨性关节炎^[46]等骨科疾病。这些疾病的表现与当归四逆汤的古代主治基本一致,也体现古代经典名方“至今仍广泛应用”的特性。同时,实验研究显示,当归四逆汤具有抗炎、镇痛^[47]、解痉^[48]、抗凝血^[49]、免疫调节^[50],改善末梢血液循环^[51],提高神经传导速度^[52]等药理作用。

表2 当归四逆汤现代文献主题词频次分布

Table 2 Frequency distribution of theme words in modern literature of Danggui Sininitang

主题词	频数/次
糖尿病周围神经病变	135
糖尿病	53
周围神经病变	38
雷诺氏病	34
类风湿性关节炎	25
肩周炎	24
奥沙利铂	18
原发性痛经	15
子宫内膜异位症	13
膝关节骨性关节炎	12

2.8 注意事项 通过查阅古医籍发现,古籍中记载当归四逆汤时涉及注意事项与禁忌等内容较少,主要有:其一,清代张璐撰《本经逢原》^[53]中记载“仲景

当归四逆汤,用以通在里之湿热也。妊妇勿服,以其通窍也。”即此药妊娠之人勿服。与此之意相同的还有清·黄宫绣《本草求真》^[54],其中记载了“但孕妇勿服”。其二,清代张璐撰《医通祖方》^[55]中记载“生姜为手头常用之物,尚尔若此之慎,况有不察厥深热深之旨,一见四肢厥冷,漫投姜附、四逆,于此能无戚戚乎?”清代钱潢《伤寒溯源集》^[56]中记载“仲景之立四逆汤,专为四肢厥逆而设,故寒厥之证,无不用之,何独于脉细欲绝之手足厥寒,及内有久寒者,偏为禁忌邪?”即当归四逆汤只适用于血虚寒凝之四肢厥冷,其他原因的四肢厥冷不可漫投使用。

现代不良反应记载,黄萍萍等^[57]在纳入的7篇关于当归四逆汤联合硝苯地平片治疗雷诺病的文献当中,仅有1项研究报道了不良反应,主要症状为头晕、恶心、呕吐。说明利用当归四逆汤加减联合硝苯地平治疗雷诺病的试验对不良反应关注较少或不良反应并不严重。魏晓晨等^[58]在纳入的3个随机对照试验(RCT)的Meta分析中,各研究均无当归四逆汤相关不良反应报道,表明其不良反应较轻,安全性良好。

3 讨论与展望

当归四逆汤,为治疗血虚寒厥证的经典名方。本文通过梳理当归四逆汤相关的古今文献(当归四逆汤的古代文献记载见增强出版附加材料),对其历史源流、处方组成、剂量、炮制法、功效主治和煎服法进行了考证和分析总结,归纳其关键考证信息见增强出版附加材料。考证结果显示,当归四逆汤首见于汉代张仲景《伤寒论》,由当归、桂枝、芍药、细辛、甘草、通草和大枣7味组成。药物基原的考证多参考已发布的《古代经典名方关键信息表》和已有发表的药物本草考证结果,结果显示基原总体上看古今变化不大,与2020年版《中国药典》较为一致。炮制方面,建议除甘草外均为生品,甘草采用炒甘草。剂量方面,建议当归41.40 g、桂枝41.40 g、白芍41.40 g、细辛41.40 g、甘草27.60 g、木通27.60 g、大枣75.00 g,以水1 600 mL,煮取600 mL,去药渣,每次温服200 mL,日3次。鉴于换算后剂量过大,特别是本方中含有细辛。《本草纲目》中即提到“细辛不过钱,过钱命相连”。现代研究显示,大剂量(24、12 g·kg⁻¹)的细辛水煎液有轻微的肾损伤性,而小剂量(6、3 g·kg⁻¹)的细辛水煎液对肾脏影响较小^[59]。因此,建议在后续研发中,在固定原方比例和每服量的基础上,结合安全性评价结果及临床用药实际确定日服总量。功能主治方面,当归

四逆汤具有温经散寒、养血通脉之功效,主治血虚寒厥证,症见手足厥寒,或腰、股、腿、足、肩臂疼痛,口不渴,舌淡苔白,脉沉细。现代报道多用于糖尿病周围神经病变、类风湿性关节炎、痛经、雷诺氏病等疾病中,与古籍记载较为一致。

综上所述,经典名方当归四逆汤疗效确切,在后续研发中,应在保证其安全性的基础上,建立质量控制标准,进一步开展其复方制剂的开发与利用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》的通知[EB/OL]. (2020-10-15)[2023-9-25]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html>.

[2] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. (2018-04-13)[2023-9-25]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.

[3] 李兵,张林,詹志来,等. 经典名方历史衍变与关键信息考证的共性问题探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1):1-8.

[4] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:中医古籍出版社, 1997: 60,69.

[5] 丘光明. 中国科学技术史·度量衡卷[M]. 北京:科学出版社, 2001:249.

[6] 郭明章. 仲景方用药剂量古今折算及配伍比例的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2009.

[7] 李宇航. 仲景方用药剂量古今折算及配伍比例标准研究[A]. 中华中医药学会仲景学说分会. 全国第二十次仲景学说学术年会论文集[C]//中华中医药学会仲景学说分会:中华中医药学会, 2012:131-132.

[8] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 国家中医药管理局办公室 国家药品监督管理局综合和规划财务司关于发布《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》的通知[EB/OL]. (2022-09-27)[2023-9-25]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2022-09-27/27803.html>.

[9] 施杞,柯雪帆. 现代中医药应用与研究大系第4卷伤寒及金匱[M]. 上海:上海中医药大学出版社, 1995:144.

[10] 仝小林,穆兰澄,吴义春,等.《伤寒论》方剂中非计量单位药物重量的现代实测研究[J]. 中医杂志, 2009, 50(S1):1-2.

[11] 畅达,郭广义.《伤寒论》药物中非衡器计量的初探

[J]. 中成药研究, 1985(8):44-45.

[12] 李宇航,郑丰杰,郭明章,等.《伤寒论》方药剂量与配伍比例研究[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:66.

[13] 翁倩倩,赵佳琛,金艳,等. 经典名方中当归的本草考证[J]. 中国现代中药, 2021, 23(2):218-227.

[14] 赵艺涵,屈会化,赵琰. 宋以前《伤寒论》中“桂枝”名实考[J]. 环球中医药, 2016, 9(8):957-960.

[15] 钱超尘. 宋本《伤寒论》刊行后流传演变简史(二)[J]. 医古文知识, 2004(3):28-32.

[16] 日·真柳诚. 中国11世纪以前的桂类药物和药名—林亿等人将仲景医书的桂类药名统一为桂枝[J]. 药史学杂志, 1995, 30(2):96-115.

[17] 任三香,王发松,黄世亮,等. 川桂枝挥发油的GC/MS分析[J]. 质谱学报, 2001, (4):54-57.

[18] 王艺涵,翁倩倩,赵佳琛,等. 经典名方中桂类药材的本草考证[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(7):1707-1716.

[19] 赵佳琛,翁倩倩,张悦,等. 经典名方中芍药类药材的本草考证[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24):5496-5502.

[20] 程立业,杜连云,李光等. 基于响应面设计的北细辛抗炎镇痛成分超高压提取工艺优化研究[J]. 吉林中医药, 2023, 43(7):839-844.

[21] 赵佳琛,王艺涵,翁倩倩,等. 经典名方中细辛的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8):1303-1319, 1330.

[22] 兰晓燕,赵佳琛,翁倩倩,等. 经典名方中木通与通草的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8):1245-1260.

[23] 赵佳琛,王艺涵,翁倩倩,等. 经典名方中甘草的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8):1162-1174.

[24] 钱锦秀,孟武威,刘晖晖,等. 经典名方中大枣的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(10):296-305.

[25] 段君,许海,沈峰. 甘草古今炮制方法考证及饮片质量研究现状[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(9):1655-1658.

[26] 陈修园. 医学三字经[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1958:12.

[27] 陈修园. 医学实在易[M]. 林乾树,校注. 北京:中国中医药出版社, 2016:89.

[28] 大冢敬节. 皇汉医学丛书(第五册)·中国内科医鉴[M]. 汤本求真译, 1993:142.

[29] 成元己,张仲景. 注解伤寒论[M]. 北京:商务印书馆, 1955:196.

[30] 强健. 伤寒直指[M]. 吉文辉,王大妹,点校. 上海:上海科学技术出版社, 2005:496.

[31] 危亦林. 世医得效方[M]. 王育学,等校注. 北京:中

- 国中医药出版社, 1996:18.
- [32] 许宏撰. 金镜内台方议[M]. 北京:人民卫生出版社, 1986:108-109.
- [33] 吴坤安. 伤寒指掌[M]. 邵仙根,评. 上海:上海科学技术出版社, 1959:28.
- [34] 汪切庵. 医方集解[M]. 叶显纯,点校. 上海:上海科学技术出版社, 1991:136.
- [35] 罗越峰. 珍本医书集成11方书类丙疑难急症简方[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1986:121.
- [36] 俞根初. 重订通俗伤寒论[M]. 上海:上海卫生出版社, 1956:13.
- [37] 徐彦纯. 中医非物质文化遗产临床经典名著玉机微义[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:109.
- [38] 汪启贤,汪启圣. 济世全书[M]. 北京:中医古籍出版社, 1996:30.
- [39] 楼英编. 医学纲目[M]. 北京:中国中医药出版社, 1996:5.
- [40] 张绪峰. 当归四逆汤联合活血止痛熏洗剂治疗糖尿病周围神经病变寒凝血瘀型临床评价[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(13): 162-3.
- [41] 朱河文. 当归四逆汤联合西药治疗类风湿关节炎的效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(8): 140-142.
- [42] 魏晓晨,王慧,朱立勤,等. 当归四逆汤预防奥沙利铂致周围神经系统毒性的Meta分析[J]. 山东医药, 2016, 56(5): 77-78.
- [431] 胡欣欣,孙云,马大正,等. 当归四逆汤加味治疗血虚寒凝型原发性痛经的临床观察[J]. 中国医药导报, 2022, 19(7):132-136.
- [44] 赵海凤. 当归四逆汤加减治疗子宫内膜异位症疼痛效果分析[J]. 中国农村卫生, 2019, 11(17): 41,43.
- [45] 田金丹,钱丽华. 观察当归四逆汤治疗肩周炎的临床应用效果[J]. 北方药学, 2018, 15(11):89,88.
- [46] 余洋,周群,樊效鸿,等. 加味当归四逆汤配合温针灸治疗膝骨性关节炎的随机对照研究[J]. 山西中医, 2014, 30(6): 16-19.
- [47] 窦昌贵,成俊,黄芳,等. 当归四逆汤镇痛抗炎作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(5): 38-39.
- [48] 周帅琪,梁龙,于杰,等. 当归四逆汤在骨伤科中的应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12):165-168.
- [49] 黄芳,黄罗生,成俊,等. 当归四逆汤活血化瘀作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(5): 33-35.
- [50] 黄克冬. 研究当归四逆汤的现代药理及疗效[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2(18):4,6.
- [51] 徐东华,周伟琼,高璟. 加味当归四逆汤联合中药外洗治疗血虚寒凝型糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中医药导报, 2017, 23(1):109-111.
- [52] 周晓晶,李欣,柳焯惠,等. 当归四逆汤对大鼠DPN抑制作用及AGEs/RAGE的调节[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(22):5522-5524.
- [53] 张璐. 本经逢原[M]. 顾漫,等,点校. 北京:中国医药科技出版社, 2011:53-54.
- [54] 黄官绣. 本草求真[M]. 北京:人民卫生出版社, 1987:136.
- [55] 张璐,沈文彬. 医通祖方[M]. 童舜华,点校. 上海:上海科学技术出版社, 2004:4.
- [56] 钱潢. 伤寒金匱 20 伤寒溯源集[M]. 北京:中国中医药出版社, 2015:375.
- [57] 黄萍萍,杨爽,杨梦霞,等. 当归四逆汤联合硝苯地平片治疗雷诺病的Meta分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(13): 57-59.
- [58] 魏晓晨,王慧,朱立勤,等. 当归四逆汤预防奥沙利铂致周围神经系统毒性的Meta分析[J]. 山东医药, 2016, 56(5): 77-78.
- [59] 贾羲,付智慧,茹庆国,等. 不同剂量细辛水煎液抗炎镇痛与肾毒性研究[J]. 中医药信息, 2022, 39(11): 55-59.

[责任编辑 张丰丰]