

二妙丸衍生方在皮肤科疾病中的应用与研究

刘淑军^{1*}, 刘瑛琦²

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院皮肤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月10日; 发布日期: 2023年8月17日

摘要

由苍术和黄柏组成的二妙丸一方, 功效清热燥湿, 用于湿热下注所引起的炎症、红肿、渗出等症, 在内、外、妇、儿、皮肤科中均有应用。作为清热燥湿的基础名方, 其加减化裁亦较多, 本文对二妙丸及其衍生方的应用和研究予以综述, 明确其在皮肤科疾病中的应用。

关键词

二妙丸, 衍生方, 临床应用, 药理作用

Application and Study of Ermiaowan Derivatives in Dermatologic Diseases

Shujun Liu^{1*}, Yingqi Liu²

¹Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 10th, 2023; published: Aug. 17th, 2023

Abstract

Ermiaowan consists of Cangzhu and Huangbai with the effect of heat-clearing and damp-drying, for inflammation, redness, swelling and oozing caused by damp-heat invading lower; it is applied in the department of internal, external, gynecology, pediatrics and dermatology. As the basic formula for damp-heat invading lower, there are many additions and reductions. In this paper, the applications and studies of Ermiaowan and its derivatives are reviewed to clarify their applications in dermatological diseases.

*通讯作者。

Keywords

Ermiao Pills, Derived Formula, Clinical Application, Pharmacological Effect

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

二妙丸出自《丹溪心法》，但本方的药物组成首见于危亦林所著的《世医得效方》大方脉篇卷九脚气门中，名曰苍术散。记载为“苍术散治一切风寒湿热，令足膝痛或赤肿，脚骨间作热痛，虽一点，能令步履艰苦及腰膝臀髀大骨疼痛，令人痿弱，一切脚气，百用百效。苍术，米泔浸一日夜，盐炒。黄柏，去粗皮酒浸一日夜，炙焦各四两，右(上)锉散，每服四钱，水一盏，煎七分，温服，日进三、四服。”二者虽方名不同，但一脉相承。明代虞抟在本方中加入川牛膝，上三味为细末，面糊为丸，如梧桐子大，名为三妙丸，主治湿热下流，两脚麻木等症。沿用至今的三妙丸，三妙散(汤)皆源于此。方中加入牛膝后，下行力增强，更长于治疗湿热下注引起的脚气病、腰膝关节酸痛，湿疮等。在《医宗金鉴》中将苍术散中加入槟榔各等分，亦称为三妙散。以苏合油调治湿癣，以收湿止痒。《成方便读》在苍术散的基础上，加入怀牛膝，薏苡仁，改散剂为丸剂，名为四妙丸，功善清热利湿，尤善下焦湿热，主治下焦湿热病症，下焦萎弱，肿痛，小便不利，使湿从小便而出[1]。

2. 现代中医学加减研究

2.1. 二妙丸加减

倪甜观察发现双解二妙散加减(黄柏、苍术、金银花、生地、土茯苓、蝉蜕、僵蚕、地肤子、牡丹皮、赤芍、桑白皮、白鲜皮)治疗湿热型湿疹有确切疗效，可显著改善患者的瘙痒和皮损形态[2]。张文杰[3]使用二妙汤加味内服加外洗治疗湿热浸淫型小儿湿疹，皮损形态明显好转，皮损面积减小，湿疹面积及严重度指数(EASI)疗效评分总有效率为94.44%。加味龙牡二妙汤[4] [5] [6] (生龙骨、煅牡蛎、苍术、黄柏、地榆炭、侧柏炭、防风、仙鹤草)善于除湿止痒，镇静安神，能有效改湿疹患者的皮损面积和瘙痒程度，联合枸橼氯雷他定或者外涂湿毒膏治疗可以非常好的起到抗炎作用，对于湿疹患者的康复有重要的影响。郝国变自拟二妙丸加减方[7]，其基础方组成为黄柏、苍术、川牛膝、地肤子、丹参、炒白芍、白癣皮、炙甘草，在此基础上随症加减治疗两周后，患者症状减轻，总有效率达96.67%，且随访复发率和需要用药控制症状率均低。吴成见用二妙丸加味汤(蒲公英、苍术、鸡血藤、板蓝根、双花、滑石、黄柏、石斛、连翘、大青叶、甘草)治疗过敏性紫癜，治疗四周后发现治疗组多数患者临床症状消失，紫癜基本消退或褪色，较之对照组，总有效率高且随访复发率低[8]。当归二妙饮[9] (当归、苍术、黄柏、生地、防风、白芍、川芎、白鲜皮、地肤子、狗脊、黄芩、苦参、首乌)具有补阴养血，祛风除湿，共同达到治疗老年皮肤瘙痒的目的。痤疮是由于肝郁湿热蕴结而成，二妙消毒饮[10]由二妙散和五味消毒饮加减而成，具有清热祛湿、解毒化脓的功效，将150例寻常型痤疮患者随机分为对照组和治疗组，对照组予以异维A胶丸治疗，治疗组予二妙消毒饮治疗，治疗6周后发现，治疗组痊愈率61.3%，总有效率96%高于对照组痊愈率45.3%，总有效率94.6%，停药后的复发率治疗组的复发率8.7%，显著低于对照组的复发率32.3%，二妙消毒饮治疗寻常型痤疮疗效显著，且复发率低。

2.2. 三妙丸加减

在二妙散中加入牛膝, 能引药下行, 增强对下焦湿热证的治疗。李晓春[11]自拟加味三妙散(苍术、黄柏、苦参、蚤休、露蜂房、丹参、地龙、木瓜、当归、黄芪、牛膝、金银花、蒲公英、芒硝、白矾)外洗治疗下肢慢性皮肤溃疡, 使用无菌纱布浸透药液外敷于创面, 多数患者皮肤功能恢复, 溃疡处干燥无渗出。柴梅月[12]使用加味三妙散加减(黄柏、苍术、川牛膝、炒薏苡仁、生地、丹皮、陈皮各、水牛角)治疗小儿过敏性紫癜, 疗效显著, 临床症状基本消失, 各项化验正常。

2.3. 四妙丸类方

在二妙散中加入牛膝和薏苡仁, 能清热除湿, 尤其是下焦湿热。辨证合方或联用西药常用于湿疹、过敏性紫癜、脂溢性皮炎、下肢丹毒、寻常型痤疮、生殖器疱疹, 荨麻疹, 系统性红斑狼疮等湿热型皮肤疾病的治疗。四妙汤联合痤疮净粉面膜治疗面部寻常型痤疮, 能减轻患者皮损程度, 改善中医证候, 其临床疗效较高, 治疗后复发率低, 能明显改善患者生活质量水平, 值得临床推广应用[13]。四妙丸联合针灸[14]治疗湿热型寻常痤疮疗效明显, 皮疹大部分消退, 症状明显减轻。中成药四妙丸[15]治疗面部脂溢性皮炎辨证属湿热者疗效明显, 可显著改善皮脂溢性皮炎患者皮损症状及与中医湿热相关症状。四妙散联合西药治疗(治疗组)带状疱疹急性期的疗效优于单用西药治疗(对照组), 治疗组总有效率 93.48%高于对照组的 73.91%, 能加快患者的止疱时间和结痂时间, 减轻患者炎性反应, 减轻疼痛[16]。

3. 经方药理研究

二妙丸及其衍生方的实验研究多是药物成分研究、抗炎镇痛作用以及免疫方面的测定。

3.1. 二妙丸加减

黄柏[17]能抑制炎症反应, 促进创面的愈合, 抑菌, 增强抗氧化应激反应, 参与免疫调节, 影响细胞的增殖与凋亡, 其部分提取物能参与炎症反应, 具有抗炎活性。二妙散[18]提取物中含有小檗碱, 黄柏碱, 巴马汀, 木兰花碱, 药根碱, 四氢小檗碱, 四氢巴马汀, 绿原酸, 阿魏酸, 黄柏内酯, 黄柏酮, 白术内酯 I, 白术内酯 II, 白术内酯 III。研究发现[19]二妙散可抑制促炎因子 $TNF-\alpha$ (肿瘤坏死因子- α) 的分泌, 促进抑炎因子 IL-10 (白细胞介素-10) 的释放, 抑制巨噬细胞向 M1 促炎方向分化, 从而发挥抗炎作用。二妙丸治疗特异性皮炎涉及化学性突触传递、跨突触信号传递、细胞对有机环合物的反应、腺苷酸环化酶调节 G 蛋白偶联受体信号通路等多个生物学过程, 可以多通路、多靶点联合作用[20]。二妙散[21]能抑制银屑病样小鼠阴道上皮基底细胞的有丝分裂, 以中剂量组最为明显; 能够升高银屑病样小鼠血清中 IL-4 的含量, 降低 $IFN-\gamma$ 的含量, 从而调节 Th1/Th2 动态平衡发挥治疗作用, 以中剂量组最为明显。

3.2. 三妙丸加减

牛膝性善下行, 在二妙丸中加入牛膝可引药下行, 研究发现[22], 模型大鼠灌胃三妙丸后 4 种生物碱(木兰花碱、黄柏碱、小檗碱和巴马汀)在肝、肾和关节中的分布浓度、组织/血浆浓度比高于二妙丸, 使靶组织中三妙丸活性成分增加而发挥引药下行的目的。川牛膝多糖[23]是川牛膝药效物质基础之一, 可增强正常小鼠特异性免疫和非特异性免疫功能, 又可提高 NK 细胞活性和小鼠巨噬细胞的吞噬能力。具有免疫活性, 抗氧化, 抗病毒, 抗肿瘤等作用。王利[24]采用小白鼠热板法和二甲苯致炎作用观察了三妙散的抗炎镇痛作用, 结果表明其能明显抑制小白鼠局部的炎症, 表现较好的抗炎镇痛作用。

3.3. 四妙丸加减

现代药理[25]研究认为薏苡仁具有调节免疫、调节糖、脂代谢、抗炎镇痛等作用, 薏苡仁多糖[26]是

薏苡仁重要活性成分之一, 能够调节细胞因子活性水平, 提高抗体生成细胞水平从而增强或恢复免疫功能, 促进免疫调节。四妙丸[27]可通过 PI3K/AKT 信号通路促进 M2 极化发挥抗炎作用, 调节机体免疫功能, 其药物组成和有效成分能抑制炎症因子。研究发现[28]四妙丸可升高血清中的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-17。四妙丸[29]能够抑制体内过高的炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌, 提高大鼠红细胞的天然免疫功能, 从而发挥免疫调节和抗炎作用。

4. 讨论

苍术辛、苦、温, 归脾、胃、肝经, 能燥湿健脾, 祛风散寒; 黄柏苦、寒, 归肾、膀胱经, 功效清热燥湿, 泻火解毒, 除骨蒸, 苍术苦温而能燥湿, 黄柏苦寒入下焦而祛湿热毒邪, 两药合用, 一温一寒, 寒可制温, 标本同治, 清流洁源, 使湿去热清, 诸症自除[30]。对于皮肤病辨证属湿热者即可使用。通过实验发现生物碱含量随苍术质量的增加而减少, 在黄柏、苍术 3:1 的配伍比例中, 对小檗碱的影响最小, 临床组方中发挥的黄柏作用药效较好, 其次为 1:1 配伍[31]。

二妙丸长于清热除湿, 能抑制炎症反应, 促进创面愈合, 是清热除湿的基础方, 治疗一些以变态性反应为诱因的皮肤病疗效明显, 对湿热所引起的急性慢性湿疹, 过敏性紫癜, 皮肤瘙痒症等临床疗效明显。在二妙丸中加入川牛膝, 中医认为川牛膝性平, 味甘、微苦, 入肝肾二经, 具有逐瘀通经、通利关节、利尿通淋的功效, 现代药理研究也证实了牛膝能引药下行至下焦关节, 故三妙丸主治湿热痹痛, 尤以下焦关节为主, 比如风湿性关节炎, 亦可用于治疗下肢的慢性溃疡等。四妙丸在二妙丸的基础上, 加入牛膝、薏苡仁, 重用薏苡仁, 改用盐炒黄柏且减少其用量, 在清热除湿的同时兼有补肾活血通痹之功[32]。其中薏苡仁能利水渗湿、除痹排脓、健脾止泻、解毒散结, 对下焦湿甚者尤为适用, 研究发现, 薏苡仁具有增强免疫, 抗炎镇痛等作用。

参考文献

- [1] 尹莲. 二妙丸系列类方作用规律的相关性探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(8): 71-73.
- [2] 倪甜. 双解二妙散加减治疗湿疹(湿热型)临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [3] 张文杰, 钟成梁. 二妙汤加味内服结合外洗治疗湿热浸淫型小儿湿疹 72 例临床观察[J]. 天津中医药大学学报, 2022(1): 53-56.
- [4] 曲靖. 加味龙牡二妙汤治疗湿热蕴肤型湿疹的临床疗效及安全性分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(5): 126-127.
- [5] 张跃营. 中药加味龙牡二妙汤治疗湿疹的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(13): 119-120.
- [6] 高翔. 枸地氯雷他定片联合加味龙牡二妙汤治疗皮炎湿疹疗效观察[J]. 海南医学, 2017, 28(9): 1508-1510.
- [7] 郝国姿, 谭伟芳, 章莉. 自拟二妙丸加减方治疗小腿湿疹的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2021, 33(9): 1249-1250.
- [8] 吴成见. 二妙丸加味汤治疗过敏性紫癜的临床分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(22): 29.
- [9] 张伟伟. 当归二妙饮在老年性皮肤瘙痒症的应用研究[J]. 首都医药, 2014, 21(16): 69.
- [10] 隋克毅, 康文娣. 二妙消毒饮治疗寻常痤疮 75 例[J]. 河南中医, 2014, 34(4): 713-714.
- [11] 李晓春, 王秀文. 加味三妙散外洗治疗下肢慢性皮肤溃疡 52 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(11): 77-78.
- [12] 柴梅月, 茅雪莉. 加味三妙散治疗小儿过敏性紫癜 40 例[J]. 现代中医药, 2013, 33(6): 48+60.
- [13] 谭玲玲, 许芸, 王凯. 四妙汤联合痤疮净粉面膜治疗寻常痤疮疗效分析[J]. 中国美容医学, 2021, 30(1): 142-145.
- [14] 代小平. 四妙丸联合针灸治疗湿热型寻常性痤疮疗效观察[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(2): 128.
- [15] 孟胜男. 四妙丸治疗头皮脂溢性皮炎(湿热证)的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [16] 杨云峰. 四妙散联合西医疗带疱疹急性期疗效及对患者炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(7): 1264-1266.
- [17] 王良一, 范琦琛, 张筱茜, 王雁南. 黄柏及其有效成分促进创面愈合机制的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2023: 1-7. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20230321.1426.002.html>

- [18] 冯昕, 赵文军, 侯婷, 张宁. UPLC-MS/MS 测定二妙散提取物中 14 种成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(21): 79-85.
- [19] 梁爽, 陈柏书, 朱美玲, 赵彩萍, 张贵育, 芦娟, 刘翠玲. 二妙散对巨噬细胞分化的调控作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 920-923.
- [20] 彭琛, 丁杨峰. 基于网络药理学的二妙丸对特应性皮炎的分子机制研究[J]. 世界临床药物, 2021, 42(11): 962-969.
- [21] 黄敬文, 邹国良, 张士岭, 沈建军, 鲁光宝, 刘海洲, 安丽凤. 二妙散对小鼠银屑病样模型细胞因子 IFN- γ , IL-4 的影响[J]. 中医药学报, 2013, 41(4): 96-98.
- [22] 李兵杰, 葛文静, 单册涛, 等. 二妙丸与三妙丸中 4 种生物碱在正常和关节炎模型大鼠体内的药动学与组织分布差异[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(7): 1943-1950.
- [23] 刘小妹, 程中琴, 施崇精, 王姗姗, 宋英. 川牛膝多糖的研究概况[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(24): 61-63.
- [24] 王利. 三妙散的镇痛抗炎作用实验研究[J]. 中兽医学杂志, 2008(3): 16-18.
- [25] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 张胤弢, 王玉明, 李遇伯. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
- [26] 蒋星月, 张喻惠, 高嵩, 刘秋研, 曾逍遥, 陈艳. 薏苡仁多糖的药理作用及应用研究进展[J]. 中药与临床, 2022, 13(5): 135-139.
- [27] 荆云, 李卫林. 四妙散抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 河南中医学院学报, 2008(2): 33-34.
- [28] 陈哲, 杨思思, 王玉, 刘亚飞, 涂胜豪. 四妙丸对高脂饮食胶原诱导关节炎大鼠血脂及关节的影响[J]. 中国医药导报, 2014, 11(2): 24-27.
- [29] 王振宇. 四妙丸对类风湿性关节炎作用的实验研究[D]. [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2007.
- [30] 熊延熙, 丁舸. 试论二妙散组方配伍意义[J]. 江西中医药, 2016, 47(2): 15-16.
- [31] 朱培霞, 易成文, 周翠. 苍术黄柏药配伍规律对药效物质的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1766-1769.
- [32] 胡宇哲. 二妙丸与四妙丸的组方及功能比较[J]. 吉林中医药, 2007(6): 48.