

黄连-吴茱萸药对配伍机制研究进展

王旭华, 徐顶巧*, 黄露, 陈艳琰, 乐世俊,
付瑞嘉, 唐于平*

(陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点实验室, 陕西 咸阳 712046)

[摘要] 药对是中医临床遣药组方常用的配伍形式,是历代医药学家临床用药的经验总结,组成简单却具备中药配伍的基本特征。通过这样的配伍组合,从而发挥协同增效或配伍减毒的作用。黄连苦寒,具有清热燥湿,泻火解毒之效;吴茱萸辛苦且热,长于温暖脾胃阳气以散寒止痛,又能降胃气而止呕,且温肝暖肾。黄连-吴茱萸为典型的寒热药对,二者药性一寒一热,相反相成,寒热之性互为消减,共奏清泻肝火,降逆和胃,开郁散结之功,且黄连清肠止痢,吴茱萸温中行气,两药合用,既有黄连清热之功,兼具吴茱萸燥湿止痛之效。连-萸配伍应用历史悠久,如《丹溪心法》中所载左金丸,是治疗肝火犯胃证的经典方剂。而现代药理研究表明,黄连-吴茱萸药对不仅对消化系统疾病疗效显著,还具有良好的抗癌、抗炎、抗溃疡、降脂活性,因此该文从细胞分子-组织器官-整体动物不同层次对两药配伍后增效减毒的相关作用进行总结,并对其药理作用机制进行了归纳探讨,以期为该药对的临床合理用药及进一步研究与开发提供理论依据。

[关键词] 黄连; 吴茱萸; 配伍; 作用机制; 增效减毒

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)03-0266-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220204

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211123.1249.001.html>

[网络出版日期] 2021-11-23 17:50

Research Progress on Compatibility Mechanism of Coptidis Rhizoma-Euodiae Fructus: A Review

WANG Xu-hua, XU Ding-qiao*, HUANG Lu, CHEN Yan-yan,
YUE Shi-jun, FU Rui-jia, TANG Yu-ping*

(Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine (TCM) for
TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xiayang 712046, China)

[Abstract] Herb pair, a common form of compounding in Chinese medicinal prescriptions, reflects the experience of pharmacists in clinical medication in the past. It is characterized by simple composition while has the basic characteristics of Chinese medicine compounding. The combination of two medicinal herbs can enhance effect or reduce toxicity. Coptidis Rhizoma (CR) has the effects of clearing heat, drying dampness, purging fire, and removing toxin. Euodiae Fructus (EF) is acrid, bitter, and hot-natured, which can not only warm the Yang Qi in spleen and stomach to dissipate cold and relieve pain, but also descend stomach Qi and prevent vomiting. Furthermore, it can warm the liver and kidney. CR and EF form a typical cold-heat herb pair, which oppose and yet also complement each other. Specifically, their cold and heat natures interact with each other to clear liver fire, harmonize stomach for descending adverse Qi, relieve depression, and dissipate mass. CR clears

[收稿日期] 20210903(019)

[基金项目] 陕西省高校科协青年人才托举计划项目(20210312);陕西省自然科学基金一般项目(青年)(2020JQ-862);陕西省教育厅专项项目(20JK0602);陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL10)

[第一作者] 王旭华,在读硕士,从事中药配伍研究,E-mail:wangxuhua1223@163.com

[通信作者] *徐顶巧,讲师,从事中药配伍效应与功效物质基础研究,E-mail:xudingqiao16@126.com;

*唐于平,博士,教授,从事中药配伍效应与功效物质基础研究,Tel:029-38185165,E-mail:yupingtang@sntcm.edu.cn

the intestine and stops dysentery, while EF warms the middle and promotes the circulation of Qi. The combination of them can thus clear heat, dry dampness, and relieve pain. Modern pharmacological studies have demonstrated that CR-EF has not only significant efficacy against digestive system diseases but also good anti-cancer, anti-inflammatory, anti-ulcer, and lipid-lowering activities. Therefore, the article summarized the effect enhancement and toxicity reduction of the herb pair at the levels of cellular molecule, isolated organ, and whole animal, and clarified the mechanism of its pharmacological action. It will provide a theoretical basis for further development and clinical use of the herb pair.

[Keywords] Coptidis Rhizoma; Euodiae Fructus; compatibility; mechanism of action; effect enhancing and toxicity reducing

配伍是中药应用的基本形式之一^[1],西汉时期的《神农本草经》最早总结了中医配伍用药的规律,指出:“有单行者,有相须者,有相使者,有相畏者,有相恶者,有相反者,有相杀者,凡此七情,合和时视之”^[2]。药对是临床遣药组方常用的配伍形式之一,是历代医药学家长期实践的经验总结,组成简单却具备中药配伍的基本特征^[3],通过结合药味的性能和功用选择性地两药进行组合配对^[4],以达到协同增效或配伍减毒的作用。

黄连为毛茛科植物黄连,三角叶黄连或云连的干燥根茎,始载于《神农本草经》,被列为上品,其味苦、性寒,入心、肝、胃、大肠经,具有清热燥湿、泻火解毒的功效;吴茱萸为芸香科植物吴茱萸,石虎或疏毛吴茱萸的干燥近成熟果实,首载于《神农本草经》,列为中品,其味辛、苦,性热;有小毒,归肝、脾、胃、肾经,具有散寒止痛,降逆止呕,助阳止泻的功效^[5]。黄连-吴茱萸(连-萸)配伍,最早出自于《太平圣惠方》中的茱萸丸(连-萸 1:1)。临床常用左金丸(连-萸 6:1),主治肝火犯胃,两药一主一辅,一寒一热,既可泻肝降逆和胃,又能清火调气散结^[6]。两药配伍体现了“寒热并用”“辛开苦降”和“反佐”等方剂配伍理论和思想^[7]。本文对黄连与吴茱萸的配伍应用进行归纳总结,探讨其增效减毒的作用,进一步探索其潜在机制。

1 配伍增效

在古人总结的“七情”中,相使是能产生协同作用而增效的配伍,黄连与吴茱萸为相使配伍^[8],两药功效不同,各取所长,配伍后使得药效增强,黄连味苦,性寒,能清热燥湿,泻火解毒,清心除烦;吴茱萸味辛苦,性热,可散寒止痛,降逆止呕,助阳止泻^[5],两药配伍使用,共奏清泻肝火,降逆和胃,开郁散结之功^[9]。连-萸作为临床使用广泛的药对之一,其配伍效应机制研究取得了一定进展,但相关研究缺乏系统性。故本文从细胞分子-组织器官-整体动物水

平较为系统地阐明连-萸药对的配伍效应与相关作用机制。

1.1 细胞与分子水平

1.1.1 单味药-药对的比较 周昕等^[10]研究发现连-萸药对及其单味药具有潜在的抑制结直肠癌的作用,实验结果表明连-萸配伍后,抑制细胞增殖、促进细胞凋亡的作用明显强于单味药,两药配伍起到协同增效作用,其作用机制可能与促进肠腺细胞凋亡和抑制增殖有关。周红祖等^[11]研究发现以人胃癌癌细胞 SGC-7901 为靶点,研究左金方(连-萸 6:1)及其单味药诱导 SGC-7901 凋亡的作用差异,结果表明左金方的作用远远大于其两味药单独使用,其作用主要通过下调 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax,促凋亡蛋白)/Bcl-2(抗凋亡蛋白)的比率^[12]和降低细胞膜电位^[11]来实现,也可通过降低线粒体内跨膜电位诱导胃癌细胞凋亡^[13]。

1.1.2 同一药对不同配伍比例的比较 赵雨佳等^[14]研究发现不同配伍比例的连-萸均可抑制结肠癌细胞 CT-26 的增殖、迁移和凋亡,当连-萸配比为 6:1 时作用较为显著。彭求贤等^[15]发现不同配伍比例的连-萸水煎液对人胃癌细胞 SGC-7901 的生长具有抑制作用,且与黄连占比呈正相关,其中最佳配比为连-萸 6:1。李菡等^[16]研究发现连-萸不同配伍比例的抑菌、抗氧化的差异,结果发现连-萸配伍对金黄色葡萄球菌有较强的抑制作用,对大肠埃希菌的抑制作用较弱,当连-萸配伍比例为 6:1 时抑菌效果最好,其中黄连生物碱可能是其抑菌作用的物质基础;而抗氧化作用的最优配伍比例为连-萸 1:6,其作用机制可能与两药的总酚含量相关。周红祖等^[17]研究发现连-萸不同配比的颗粒剂、共煎液与单煎液均能有效抑制幽门螺旋杆菌的生长,当连-萸配伍为 6:1 时,其抑菌作用最强且共煎液的抑菌作用优于配方颗粒,此外吴玉梅等^[18]研究发现连-萸抑菌作用的强弱与黄连占比呈正相关。ZHAO 等^[19]研

究表明不同配比的连-萸在调节牛肾上腺髓质细胞分泌儿茶酚胺(CA)方面所起作用不同,连-萸配比为6:1时,能明显地抑制乙酰胆碱(ACh)诱导的儿茶酚胺分泌,反之相反;其主要通过降低钙离子($[Ca^{2+}]$)浓度而降低ACh诱导的CA分泌,并且黄连可能拮抗吴茱萸对CA分泌的不利影响,并协同增强治疗胃溃疡的疗效。

1.1.3 药对-单味药-组分的比较 周红祖等^[20]研究比较左金方、单味药及其组方成分(巴马汀、小檗碱、药根碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱)对人胃癌细胞SGC-7901生长的影响,结果表明左金方、黄连、巴马汀和小檗碱均能通过降低细胞线粒体膜电位,诱导胃癌细胞的凋亡,吴茱萸及其有效成分几乎无作用,但左金方的药理作用优于黄连、小檗碱和巴马汀。

1.1.4 单体-组分配伍的比较 WANG等^[21]研究发现小檗碱与吴茱萸碱混合使用可以加快人肝肿瘤细胞株SMMC-7721的凋亡速度,二者混合后作用强于单独使用,表明小檗碱和吴茱萸碱在抗肿瘤方面存在协同效应;此外二者混合后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平也显著高于单独使用,表明其抗肿瘤机制可能与TNF- α 细胞毒效应抑制肿瘤细胞增殖有关。HU等^[22]研究发现与单独使用小檗碱或吴茱萸碱相比,小檗碱与吴茱萸碱联合使用存在协同效应,对抑郁症患者起到保护作用可能是通过增加5-羟色胺能神经元中的受体浓度而产生。

1.2 组织器官水平 黄连、吴茱萸两药均归肝、胃经,故连-萸药对主要用于消化系统疾病的治疗。黄雪君等^[23]采用在体肠吸收和单向肠灌流模型研究小檗碱、巴马汀、药根碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱等5种化学成分的吸收,结果表明连-萸配比6:1时,其吸收效果最好。华晓东等^[24]研究发现左金丸及戊己丸(黄连-吴茱萸-白芍6:1:6)均对组胺所致豚鼠离体回肠收缩具有明显抑制作用,回肠收缩抑制率与给药浓度成正比,但在相同剂量下,左金丸的作用更加明显,其机制可能与其对抗胆碱能神经对胃肠道运动支配有关。涂瑶生等^[25]研究发现黄连和吴茱萸单煎或不同比例组方配伍在各肠段均有吸收,邹丽娟等^[26]采用大鼠单向肠灌流模型,吴茱萸提取物对小檗碱和巴马汀在各肠段吸收的影响,结果表明黄连配伍吴茱萸可促进黄连中小檗碱和巴马汀的肠吸收,其机制可能与抑制P-糖蛋白的活性有关。

1.3 整体动物水平

1.3.1 单味药-药对的比较 李晓红等^[27]研究左金

丸及其单味药对慢性萎缩性胃炎(CAG)的治疗作用,结果表明,左金丸具有明显的治疗CAG的作用,其效果优于单味药及西药组,诱导热休克蛋白70基因表达可能是其治疗萎缩性胃炎的作用机制之一^[28]。李晨^[29]研究发现,左金丸、黄连水煎液、吴茱萸水煎液及其有效成分(小檗碱和总生物碱)均可抑制地塞米松引起的大鼠胃溃疡,其作用强弱顺序为小檗碱>左金丸>总生物碱>吴茱萸>黄连,说明两药配伍使用优于单味药,其机制可能与抑制胃酸分泌、抑制TNF- α 的产生和表达、调节神经递质等途径有关。WANG等^[30]研究表明左金丸可显著提高抗肿瘤活性,并调节脾脏骨髓而提高免疫功能,且左金丸的作用效果明显强于黄连和吴茱萸单独给药,说明两药配伍后产生明显的协同抗肿瘤作用。

此外与单味药治疗组相比,左金丸治疗组小鼠血清中酸性磷酸酶和碱性磷酸酶的活性显著升高,肌酸激酶、醛缩酶和乳酸脱氢酶的活性降低,促凋亡蛋白和野生型p53蛋白的表达显著升高,其抗肿瘤生长机制可能是通过影响上述血清中肿瘤标志物的基因表达和活性来实现的。

1.3.2 同一药对不同配伍比例的比较 杨江萍等^[31]研究发现不同配比的连-萸均对胃溃疡有治疗作用,在不同程度上促进大鼠胃溃疡病理愈合,连-萸配比为6:1和5:2时,对溃疡的抑制作用较显著,溃疡抑制率高达84.63%和76.86%。汪海^[32]研究佐证了不同配比的连-萸均可减少小鼠畸变隐窝灶(ACF)的数量,延缓结肠炎癌转化,且连-萸配比为1:1时,效果最优,其减少ACF的形成可能与结肠组织中的炎症相关因子白细胞介素-6(IL-6),TNF- α 的表达有关,可能与抑制Wnt-1/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路有关。周昕^[33]研究发现不同配伍比例的连-萸对溃疡性结肠炎均有治疗作用,最佳配伍比例为连-萸2:1,且连-萸配伍具有改善肠黏膜屏障的作用,主要通过降低TNF- α ,升高表皮细胞生长因子(EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的协同表达促进肠黏膜屏障的修复作用。张柏娥等^[34]研究连-萸不同配伍的解热效果差异,结果表明,左金丸可显著抑制大鼠体温升高,甘露散(连-萸2:1)次之,其他配伍比例无明显效果。黄雪君^[35]研究发现连-萸配比为2:1及6:1时,具有较为明显的镇痛效果;连-萸配比为1:1及6:1时有一定的止泻作用。张朔等^[36]研究比较连-萸不同配伍对大鼠胃酸分泌和胃溃疡愈合治疗作用的影响,发现连-萸

配比为6:1时有较为显著抑制胃酸分泌及抗溃疡作用。

1.3.3 单体-组分配伍的比较 周昕^[37]研究发现小檗碱、吴茱萸碱及两组分配伍不同剂量均有降脂作用,小檗碱和吴茱萸碱配伍对实验大鼠的降脂效果优于小檗碱或吴茱萸碱单用。LIU等^[38]研究认为小檗碱与吴茱萸碱合用,可明显增强其抗结直肠癌活性。中药配伍目的在于通过药味、比例之间的搭配,使得不同药物之间相互促进,发挥最大疗效,主要表现在药物体内吸收、分布、代谢、排泄等不同环节。一方面,从药效方面来看,连-萸为相使配伍,一主一辅,辅药可提高主药的疗效,由上文可见,连-萸配伍使用的功效均优于单味药,因此从药效方面来看黄连、吴茱萸二者存在协同效应,配伍使用可以增强疗效。另一方面,从药物体内过程来看,黄连能促进吴茱萸的吸收,并增强吴茱萸生物利用度^[39]。

MA等^[40]研究发现,当用0.08 g·kg⁻¹的吴茱萸提取物预处理黄连后,可促进黄连生物碱的吸收;而孙万晶等^[41]研究也表明,连-萸配伍后可使小肠吸收黄连生物碱作用得到改善,且当二者配伍为6:1时,可促进黄连生物碱的小肠吸收,从吸收角度说明连-萸配伍应用的科学性。还有研究表明,连-萸配伍后,吴茱萸使小檗碱在肝脏中的分布增加,而且促进了小檗碱的肝脏摄取^[42]。门薇等^[43]通过研究戊己丸配伍方中的小檗碱(Ber),巴马汀(Pal)在人源肠道菌群中的代谢,得出结论:当Ber, Pal在肠道菌中的代谢速度较快时,戊己丸的复方配伍会减慢两者的代谢,且吴茱萸起主要抑制作用,说明黄连配伍吴茱萸能减慢黄连生物碱的代谢,从而加长它在肠道中的停留时间,使其充分发挥作用;反之,则会加速两者的代谢,从而避免黄连代表成分在肠道停留过长、浓度过高而出现毒副作用,从而起到平衡的作用。王怡薇等^[44]从胆汁排泄的角度来阐明戊己丸组方的配伍机制,吴茱萸抑制黄连主要成分的胆汁排泄,黄连则抑制吴茱萸碱、吴茱萸次碱的胆汁排泄。

由上述可见,从以上4个环节进一步阐述了连-萸配伍使用的科学性及其必要性。此外连-萸配伍比例不同,功效及应用方面存在一定差异,在连-萸配伍的记载中也体现了这种差异,如《太平圣惠方》中的茱萸丸,主治水泻不止;《圣济总录·中门》中的甘露散,主治暑气病;《丹溪心法》中的左金丸,主治肝火犯胃^[45],《施今墨药对》中,将连-萸比例调整为

1:6,构成反左金丸,主治胃寒证。由此可见,配伍比例的调整会直接影响其药效,因此,对其配比的摸索和调整也是今后的研究方向之一,以期能优化原方的药效,发现新的适应症,扩大连-萸配伍临床使用范围。

2 配伍减毒

目前对于中药毒性的认识主要分为两种,其一,认为毒性即中药的偏性,无药不有^[46],《类经》记载“药以治病,因毒为能,所谓毒者,因气味之偏也”,通过合理配伍可调偏性制毒性^[47]。其二,即中药本身具有一定毒性或者副作用的药物^[48]。

其一,历代古籍中对于吴茱萸的毒性均有记载,《雷公炮制药性解》载:“吴茱萸辛热之剂,宜入五经,以理寒证。多食大损元气,肠虚者忌之。”，《本草纲目》言其“辛热,走气动火,昏目发疮”,并引孙思邈所言“陈久者良,闭口者有毒。多食伤神,令人起伏气,咽喉不通”^[8]。可见,吴茱萸之毒,主要责之于其辛热之性,偏性大^[49]。然其可通过合理的配伍,缓和吴茱萸的偏性,达到减毒的目的,正如《慎斋遗书》所说:“以寒热监制者,是用之而又畏之也。”。

吴茱萸辛热疏利,开郁力强,疏肝泻木,阳也;故配以寒凉降泄之品一黄连,可制其燥烈之偏,其气味苦寒,清泻心火,阴也,能防止吴茱萸辛热伤阴之弊^[49];两药配伍使用,一阴一阳,相反相成。若以黄连为主,佐以吴茱萸,则药性偏寒,主要用治肝火,如左金丸和甘露散;若以吴茱萸为主,佐以黄连,则药性偏温,主治呕吐吞酸,可理气降逆、化湿散寒,如反左金丸(连-萸6:1)^[9],表明黄连可以缓和吴茱萸的偏性。且随连-萸配伍比例不同,药性寒热也不尽相同。杨宏博^[50]通过冷热板示差法,发现黄连与左金丸可明显提高小鼠在高温区的停留比例,说明两药有寒性特征,使小鼠有趋热倾向;而吴茱萸与反左金丸明显降低小鼠在高温区的停留比例,说明二者有热性特征,使小鼠有趋寒倾向;连-萸不同配伍的寒性由强到弱的顺序为:黄连>左金丸>甘露散~茱萸丸>反左金丸>吴茱萸。李文^[51]研究发现左金丸对胃热证的治疗效果要强于反左金丸,推测可能是左金丸中黄连占比大,黄连苦寒之性抑制吴茱萸辛热燥烈之性,符合中医“热者寒之”理论;而反左金丸对胃寒证的治疗效果较好,推测可能是反左金丸中吴茱萸占比大,吴茱萸辛热燥烈之性抑制黄连苦寒之性,符合中医“寒者热之”理论。也有研究表明,反左金丸药性偏温热,能明显改善寒性功

能性胃肠疾病模型动物的状态,而左金丸药性偏寒,作用不明显^[52]。

综上所述,连-萸不同配伍具有不同药性,在临床用药时可根据患者的实际情况辨证施治,灵活调整两药的配伍比例,以期取得良好的临床疗效,扩大连-萸药对的应用范围。

其二,《药性论》《本草纲目》《别录》等都记载吴茱萸有小毒,可见古人对吴茱萸的毒性已有一定认识^[53],现代药理研究也表明,吴茱萸具有显著肝毒性^[54],刘舒凌等^[55]研究表明,黄连作为辅料对吴茱萸进行炮制,可降低对L02肝细胞的毒性作用,说明黄连在一定程度上可减轻吴茱萸的毒性。此外,吴茱萸中主要成分吴茱萸碱在体内外实验中均显示出对心脏的潜在毒性^[56],GANG等^[57]研究表明,小檗碱通过核因子E₂相关因子2(Nrf2)和非活性氧依赖途径调节心肌细胞的外源性凋亡,从而减轻吴茱萸碱诱导的心脏毒性。研究表明吴茱萸具有肾毒性、遗传毒性和神经系统毒性^[58]。随着吴茱萸在临床上的应用越来越广泛,其不良反应也逐渐显现,有研究表明,吴茱萸碱和小檗碱配伍使用,可降低吴茱萸碱在抗癌细胞增殖过程中显示出促进胃癌细胞转移潜在趋势,这种潜在副作用主要通过细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2),c-Jun氨基末端激酶(SAPK/JNK)和Janus激酶2(JAK2)信号通路途径被小檗碱抵消,从而降低使用吴茱萸碱治疗胃癌的风险^[59]。

基于现有研究发现吴茱萸中分离得到的生物碱、苦味素和挥发油等化学成分,既是吴茱萸有效成分又是毒性成分^[60],吴茱萸生物碱中具有代表性的吴茱萸碱与吴茱萸次碱的半数致死量(LD₅₀)分别为65.0,77.8 mg·kg⁻¹^[61],黄伟等^[62]研究发现吴茱萸不同组分对小鼠急性毒性强度不同,强弱顺序为挥发油>全组分>醇提组分>水提组分,有研究表明,左金汤(连-萸6:1)中挥发油含量仅为吴茱萸的1/10,可认为两药配伍使用,黄连使吴茱萸的毒性有所降低^[63]。但目前对于吴茱萸的主要毒性成分及其作用机制尚不明确,今后应更加重视对吴茱萸的毒性研究。总之,连-萸通过配伍,一方面可以调其偏性而达到减毒目的,另一方面可以减轻吴茱萸中某些成分的毒性或抵消吴茱萸所产生的副作用。

3 现代药理研究进展

现代药理研究表明,黄连具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、降血糖、降血脂、心脏保护和神

经保护等多种药理作用^[64-65];吴茱萸具有抗肿瘤、抗炎镇痛、抑菌、抗氧化、心血管保护和抗肥胖等多种药理作用^[66-67]。连-萸药对配伍使用历史悠久,具有多种药理作用,如抗癌、降脂、抗炎、解热等作用,对胃热证、急性胃损伤、慢性萎缩性胃炎等均有一定的治疗作用,现将其药理作用及可能机制进行归纳总结见表1。

4 小结与展望

中药配伍是中医临床组方的基础,而药对是中药配伍的基础形式之一,通常是由固定的两味药形成配伍单位而发挥作用。该文对黄连、吴茱萸药对配伍后的增效减毒作用进行归纳总结,在配伍增效方面,黄连、吴茱萸二者存在协同效应,配伍使用的功效优于单味药;在配伍减毒方面,连-萸配伍后,一方面可缓和吴茱萸的偏性,而达到减毒目的,另一方面可以减轻吴茱萸中某些成分的毒性或抵消其所产生的副作用。

目前关于连-萸药对的配伍效应机制方面研究,多数集中在连-萸药对的配伍效应层面,对于其配伍机制还需进一步深入,且连-萸不同配伍对应不同“证”,其配伍比例与方证对应关系以及针对不同“证”的作用靶点、作用规律及机制的研究十分必要,这可能是未来值得研究的一个方向。此外,对于吴茱萸的主要毒性成分以及作用机制尚不明确,而连-萸配伍的“减毒”作用、毒性组分和机理的研究也是今后研究值得关注的一个重点。另外,在评价连-萸药对的整体药效时,还需结合新的方法或思路进行综合评价,如建立多指标综合指数法的效应整合策略对药对配伍效应的综合水平进行评价^[88]。因此,基于现有的研究基础,以中医药理论为指导,进一步探讨该药对的作用特点和作用规律及机制的研究十分必要,对其今后的配伍研究,可结合代谢组学进行研究,阐明连-萸药对配伍前后对机体内源性代谢物的影响,揭示潜在的生物标志物及代谢通路,对该药对的配伍效应和机制做出进一步解释。

但中药本身成分复杂,配伍后更甚,而不同成分体内代谢过程也不尽相同,并且某些有效成分可能含量太低而无法进行检测,这也是今后研究所面临的挑战。对此,可结合基因组学、脂质组学、蛋白质组学等技术进行多组学联合分析,有助于系统深入地揭示连-萸的功效物质基础和作用机制。

表1 黄连-吴茱萸的药理作用及其作用机制

Table 1 Pharmacological effects and mechanism of Coptidis Rhizoma-Evodia Fructus

药理作用	分类	配比(连-萸)	作用机制	参考文献
抗癌	抗胃癌	6:1	抑制癌细胞的活力和增殖,降低三磷酸腺苷(ATP)含量,可能与调控Leptin/c-Myc/PGC-1信号通路有关	[68]
	抗大肠癌	6:1	可能是通过调控PI3K/Akt/NF-κB信号通路,抑制人结肠癌干细胞的干性标志物CD44和SOX2的信使RNA(mRNA)而发挥逆转人结肠癌干细胞耐药的作用	[69]
	抗乳腺癌	6:1	抑制癌细胞的增殖,其机制可能与阻滞细胞G ₀ /G ₁ 周期并诱导细胞凋亡有关	[70]
	抗肝癌	6:1	可能是通过EGFR/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),PI3K/NF-κB和CCND1信号通路来调节细胞的增殖而发挥治疗作用	[71]
	抗肺癌	1:6	抑制肿瘤生长和转移,降低血清中异常凝血酶原酶(APT),岩藻糖苷酶(AFu),高尔基体GP-73(GP-73),丙二醛(MDA)和乳酸脱氢酶(LDH)水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)含量,降低肿瘤干细胞标记物Nanog和Oct4的表达	[72]
	抗结直肠癌	6:1	可能通过抑制5-羟色胺受体蛋白1D的表达,导致细胞生长和细胞侵袭减弱,同时抑制Wnt/β-catenin信号通路达到抗结直肠癌作用	[73]
	延缓炎癌转化	1:1	其减少ACF的数量与降低模型小鼠结肠组织中的炎症因子IL-6, TNF-α, 与抑制Wnt-1/β-catenin信号通路有关	[31]
	对胃肠道作用	胃热证	6:1	可能是通过调节机体能量代谢、氧化应激和炎症反应等代谢途径,改变机体能量供给,抑制炎症因子释放来干预胃热证
急性胃损伤		1:6	有较好的保护胃黏膜损伤作用,其主要机制可能是改善胃黏膜血液循环以及抑制黏液-碳酸氢盐(-HCO ₃ ⁻)屏障的降低和降低酸反渗的增加	[75]
慢性萎缩性胃炎		6:1	可能与抑制TGF-β ₁ /PI3K/Akt信号通路密切相关	[76]
溃疡性结肠炎		6:1	通过PI3K/Akt信号通路调节肠道微生物群与调节性T细胞(Treg)之间的串扰来减轻实验性结肠炎	[77]
功能性消化不良		1:3	提高乙酰胆碱、乙酰胆碱酯酶和乙酰胆碱转移酶的含量,促进胃排空,可能是治疗寒热错杂型功能性消化不良的作用机制之一	[78]
中枢调节作用		6:1	调节多种神经递质,降低大鼠脑、肾上腺组织中去甲肾上腺素,5-羟色胺,多巴胺等单胺类神经递质浓度,通过神经体液途径来发挥抗溃疡的作用	[79]
其他		降脂	1:1	抑制FXR/FGF15/FGFR4通路,上调胆固醇-7α-羟化酶(CYP7A1)的表达,促进胆汁酸的合成,影响胆汁酸代谢发挥降脂作用
	抗炎	6:1	可能与阻止核转录因子-κB(NF-κB) p50和p65亚基的核易位,抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS),环氧合酶-2(COX-2), IL-6, IL-1β和TNF-α有关	[81]
	解热	6:1	降低血清皮质醇含量	[82]
	抗氧化	1:6	可能与提取物中酚类化合物总量有关	[16]
	逆转耐药性	6:1	通过调节ROCK/PTEN/PI3K信号传导有效抑制胃癌细胞顺铂耐药性	[83]
	止痛	2:1和6:1	减少冰乙酸所致扭体反应	[34]
	止泻	1:1	黄连、吴茱萸一热一寒,互为等量消减,使药方寒热之性不显,无极性偏颇之弊端,以治水泻	[84]
	抑菌	6:1	推测抑菌效果与黄连总碱含量有关	[16]
	降压	3:1	其机制可能与降低血浆中内皮素的含量,增加降钙素基因相关肽的含量有关	[85]
	抗抑郁	6:1	可能与调节5-羟色胺能神经元的活性有关	[86]
	肺损伤	6:1	下调JAK1/STAT3信号通路是左金丸逆转腺毒症诱导的肺损伤的潜在途径	[87]

[参考文献]

- [1] 王阶,郭丽丽,杨戈,等. 方剂配伍理论研究方法及研究前景[J]. 世界科学技术, 2006, 8(1): 1-5.
- [2] 刘建群,王雪梅,刘一文,等. 基于影响药物代谢的中药配伍研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 221-224.
- [3] 唐于平,束晓云,李伟霞,等. 药对研究(I)——药对的形成与发展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4185-4190.
- [4] 段金廛,宿树兰,唐于平,等. 中药药对配伍组合的现代认识[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(5): 330-333.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 179, 317.
- [6] 陈维华. 试论黄连的对药配伍应用[J]. 中医药临床杂志, 2005, 17(5): 506-508.
- [7] 王静,林晶晶,沈涛,等. 黄连吴茱萸配伍研究述评[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2242-2245.

- [8] 邵立立. 基于古今药方纵横的吴茱萸减毒增效配伍规律研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [9] 王林艳, 唐于平, 刘欣, 等. 药对研究(VI)——黄连-吴茱萸药对[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4214-4219.
- [10] 周昕, 董立, 吴大正, 等. 黄连、吴茱萸及其药对对DMH诱导的大鼠结肠腺增殖与凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(3): 35-39.
- [11] 周红祖, 徐丽霞, 余惠旻, 等. 左金方、黄连、吴茱萸诱导人胃癌细胞SGC-7901凋亡的作用比较[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(7): 1160-1165.
- [12] 方玲子, 周红祖, 余惠旻. 左金方通过上调Bax/Bcl-2下调MMP诱导人胃癌细胞SGC-7901的凋亡[J]. 中南药学, 2015, 13(6): 594-598.
- [13] 王晓娜, 许丽娜, 齐艳, 等. 左金丸对小鼠S180肿瘤细胞获得性多药耐药P-gp的表达及血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(12): 2270-2274.
- [14] 赵雨佳, 龚丹, 程亚龄. 黄连和吴茱萸不同配比对结肠癌细胞株CT-26的影响[J]. 实用医药杂志, 2015, 32(8): 741-744.
- [15] 彭求贤, 杨大坚, 史珏, 等. 黄连、吴茱萸诱导人胃癌细胞SGC-7901凋亡的配比研究[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(2): 226-229.
- [16] 李茜, 吕娇, 宇文昕, 等. 黄连与吴茱萸经典配伍系列抗氧化和抑菌活性对比研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1308-1311.
- [17] 周红祖, 陈永恒, 邱裕豪, 等. 黄连与吴茱萸药对配方颗粒、单煎与共煎对幽门螺杆菌抑制作用的研究[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 48-53.
- [18] 吴玉梅, 魏文珍, 王平, 等. 黄连、吴茱萸有效组分不同配比体外抗幽门螺杆菌实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(6): 21-24.
- [19] ZHAO F R, MAO H P, ZHANG H, et al. Antagonistic effects of two herbs in Zuojin Wan, a traditional Chinese medicine formula, on catecholamine secretion in bovine adrenal medullary cells[J]. Phytomedicine, 2010, 17(8/9): 659-668.
- [20] 周红祖, 余惠旻. 左金方及其组方成分对人胃癌细胞SGC-7901凋亡及膜电位的影响[J]. 中南药学, 2015, 13(6): 598-602.
- [21] WANG X N, HAN X, YIN L H, et al. Enhancement of apoptosis of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells through synergy of berberine and evodiamine[J]. Phytomedicine, 2008, 15(12): 1062-1068.
- [22] HU Y, EHIL E A, HUDZIAK J J, et al. Berberine and evodiamine influence serotonin transporter (5-HTT) expression via the 5-HTT-linked polymorphic region [J]. Pharmacogenomics J, 2012, 12(5): 372-378.
- [23] 黄雪君, 涂瑶生, 孙冬梅, 等. 黄连吴茱萸不同配比5种化学成分的大鼠在体肠吸收研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2591-2592.
- [24] 华晓东, 芮菁, 任变文. 左金丸对胃肠道的调节作用[J]. 药物评价研究, 2017, 40(2): 190-195.
- [25] 涂瑶生, 孙冬梅, 曾晓会, 等. 黄连吴茱萸不同配比的大鼠在体肠吸收研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 116-119.
- [26] 邹丽娟, 陈颖, 杨庆, 等. 吴茱萸对黄连生物碱在大鼠肠道吸收中的影响研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 147-151.
- [27] 李晓红, 史瑞, 刘礼剑, 等. 左金丸及其拆方治疗萎缩性胃炎模型大鼠的疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4): 383-385.
- [28] 李晓红, 史瑞, 胡立明, 等. 左金丸及其拆方对萎缩性胃炎大鼠胃黏膜HSP70基因表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(7): 491-494.
- [29] 李晨. 左金丸对地塞米松致大鼠胃肠道损伤的保护作用研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2015.
- [30] WANG X N, XU L N, PENG J Y, et al. *In vivo* inhibition of S180 tumors by the synergistic effect of the Chinese medicinal herbs *Coptis chinensis* and *Evodia rutaecarpa* [J]. Planta Med, 2009, 75(11): 1215-1220.
- [31] 杨江萍, 邱德文, 董湘玉, 等. 黄连、吴茱萸不同配比对大鼠胃溃疡愈合的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2004, 26(4): 3.
- [32] 汪海. 黄连配伍对AOM/DSS诱导的小鼠结肠炎癌转化模型的阻延效应及机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [33] 周昕. 黄连吴茱萸配伍对溃疡性结肠炎大鼠模型的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [34] 张柏娥, 张琳, 孙敏, 等. 黄连与吴茱萸经典配伍系列解热作用研究[J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(4): 43-46.
- [35] 黄雪君. 黄连吴茱萸不同配比主要药效学研究[J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(3): 1212-1213.
- [36] 张朔, 张广财, 焉巧娜, 等. 黄连、吴茱萸不同配比对大鼠胃酸分泌及胃溃疡的影响[J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(7): 535-538.
- [37] 周昕. 黄连吴茱萸等比配伍对高脂模型大鼠胆固醇代谢相关基因及肠道菌群的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [38] LIU H, HUANG C, WU L, et al. Effect of evodiamine and berberine on miR-429 as an oncogene in human colorectal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 4121-4127.

- [39] YAN R, WANG Y, SHEN W, et al. Comparative pharmacokinetics of dehydroevodiamine and coptisine in rat plasma after oral administration of single herbs and Zuojinwan prescription[J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8):1152-1159.
- [40] MA B L, YAO M K, HAN X, et al. Influences of Fructus Evodiae pretreatment on the pharmacokinetics of Rhizoma Coptidis alkaloids[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(3):1395-1401.
- [41] 孙万晶, 张玉杰, 姚南, 等. 黄连吴茱萸药对配伍变化对黄连生物碱煎出及其对大鼠小肠吸收的影响[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(22):2614-2616.
- [42] 梁瑞峰, 张峰, 刘方洲, 等. 吴茱萸对黄连中小檗碱组织分布及肝脏摄取的影响[J]. *中医研究*, 2014, 27(1):64-66.
- [43] 门薇, 陈颖, 杨庆, 等. 不同配伍戊己丸的黄连生物碱在人源肠道菌群中的代谢研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(3):417-421.
- [44] 王怡薇, 张英丰, 李玉洁, 等. 戊己丸不同配伍对代表成分胆汁排泄的影响[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(23):3319-3326.
- [45] 王旭, 徐蓓蕾, 吴迪, 等. 不同配伍比例的黄连-吴茱萸药对研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(3):21-30.
- [46] 赵梓邯, 张琳, 李文斌, 等. 中药毒性与安全性评价研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(20):208-216.
- [47] 郭浩, 黎巍威, 王小莹, 等. 方剂配伍减毒的现代研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(1):120-123.
- [48] 姜波, 常晶晶, 张春蕾, 等. 附子心脏毒性及配伍减毒增效机制研究进展[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(6):1346-1353.
- [49] 张智华, 韩晗, 吴晓丰, 等. 吴茱萸常用药对及其配伍增效减毒[J]. *湖北中医药大学学报*, 2018, 20(3):51-54.
- [50] 杨宏博. 左金丸及类方寒热属性客观差异的生物热动力学研究[D]. 昆明:昆明理工大学, 2010.
- [51] 李文. 基于代谢组学的黄连吴茱萸药对药性研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [52] 冯淑怡, 崔海峰, 杨威, 等. 左金丸及反左金丸对寒性功能性胃肠疾病模型大鼠脑及胃肠组织 c-fos 表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(10):1092-1093.
- [53] 姬海南, 佟娜, 刘畅, 等. 吴茱萸不同提取方式差异化学物质和毒性物质基础研究[J]. *中国药物警戒*, 2021:1-12.
- [54] CAI Q, WEI J, ZHAO W, et al. Toxicity of Evodiae Fructus on rat liver mitochondria: the role of oxidative stress and mitochondrial permeability transition [J]. *Molecules*, 2014, 19(12):21168-21182.
- [55] 刘舒凌, 廖彭莹, 吴燕春, 等. 不同辅料炮制对吴茱萸指标性成分及体外肝细胞毒性的影响[J/OL]. *中华中医药学刊*:1-12[2021-12-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20210706.1652.042.html>.
- [56] YANG W, MA L, LI S, et al. Evaluation of the cardiotoxicity of evodiamine *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2017, 22(6):943.
- [57] GANG X, ZHENG X, VONG C T, et al. Combined effects of berberine and evodiamine on colorectal cancer cells and cardiomyocytes *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 875:173031.
- [58] 陈洋, 董嘉皓, 李斐, 等. 吴茱萸毒性概述与思考[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(9):2215-2217.
- [59] SHI H, WU X, LIU Y, et al. Berberine counteracts enhanced IL-8 expression of AGS cells induced by evodiamine[J]. *Life Sci*, 2013, 93(22):830-839.
- [60] LIANG J, CHEN Y, REN G, et al. Screening hepatotoxic components in *Euodia rutaecarpa* by UHPLC-QTOF/MS based on the spectrum-toxicity relationship[J]. *Molecules*, 2017, 22(8):1264.
- [61] YANG X W, ZHANG H, LI M, et al. Studies on the alkaloid constituents of *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth var. *bodinaieri* (Dode) Huang and their acute toxicity in mice[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(8):697-703.
- [62] 黄伟, 赵燕, 孙蓉. 吴茱萸不同组分对小鼠急性毒性试验比较研究[J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(3):129-134.
- [63] 王显著, 武侠. 左金汤与吴茱萸中的挥发油对比研究[J]. *陕西中医*, 1999(4):183.
- [64] MENG F C, WU Z F, YIN Z Q, et al. Coptidis rhizoma and its main bioactive components: recent advances in chemical investigation, quality evaluation and pharmacological activity [J]. *Chin Med*, 2018, 13(1):13.
- [65] WANG J, WANG L, LOU G H, et al. Coptidis Rhizoma: a comprehensive review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):193-225.
- [66] LI M, WANG C. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of the fruit of *Tetradium ruticarpum*: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263:113231.
- [67] 刘丽, 张笑敏, 许浚, 等. 吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. *中草药*, 2020, 51(10):2689-2702.

- [68] 李治, 千维娜, 魏思敏, 等. 从 Leptin/c-Myc/PGC-1 信号通路调控的能量代谢途径探索黄连-吴茱萸配伍抗胃癌的分子生物学机制[J]. 中药材, 2020(10):2526-2531.
- [69] 隋华, 卫真真, 王子元, 等. 左金丸调控 PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路对人大肠癌干细胞细胞耐药性的影响[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1):127-131.
- [70] 杜佳, 孙阳, 周钱梅, 等. 左金丸药物血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期和细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11):2604-2606.
- [71] GUO W, HUANG J, WANG N, et al. Integrating network pharmacology and pharmacological evaluation for deciphering the action mechanism of herbal formula Zuojin Pill in suppressing hepatocellular carcinoma [J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1185.
- [72] 戚笑笑. 反左金丸抗肿瘤和抗转移的机制研究[D]. 郑州:河南大学, 2015.
- [73] PAN J, XU Y, SONG H, et al. Extracts of Zuo Jin Wan, a traditional Chinese medicine, phenocopies 5-HTR1D antagonist in attenuating Wnt/ β -catenin signaling in colorectal cancer cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1):506.
- [74] 张璐, 巫圣乾, 王淑美, 等. 左金丸干预大鼠胃热证的 ¹H-NMR 代谢组学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(1):80-84.
- [75] 于肖, 吴大正. 黄连吴茱萸药对水提物对乙醇致大鼠胃损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(2):60-64.
- [76] TONG Y L, WANG R, LIU X, et al. Zuojin Pill ameliorates chronic atrophic gastritis induced by MNNG through TGF- β_1 /PI3K/Akt axis [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271:113893.
- [77] ZHOU B G, LIU F C, ZHAO H M, et al. Regulatory effect of Zuojin Pill on correlation with gut microbiota and Treg cells in DSS-induced colitis [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 262:113211.
- [78] 廖志成. 黄连吴茱萸不同比例配伍对寒热错杂型功能性消化不良大鼠胆碱能神经系统的影响机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2013.
- [79] 林科名, 丁世兰, 王强松, 等. 左金丸总生物碱对束缚水浸应激性胃溃疡模型大鼠神经体液调节的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(3):401-405.
- [80] 徐路. 基于 FXR/FGF15/FGFR4 通路研究黄连吴茱萸配伍调控胆汁酸代谢发挥降脂效应的作用机制[D]. 成都:成都中医药大学, 2020.
- [81] WANG Q, CUI Y, DONG T, et al. Ethanol extract from a Chinese herbal formula, "Zuojin Pill", inhibit the expression of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 mouse macrophages [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(1):377-385.
- [82] 钟晓凤. 探讨黄连与吴茱萸及其不同配伍的药性研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(16):506-507.
- [83] SUN M Y, SUN J, TAO J, et al. Zuo Jin Wan reverses DDP resistance in gastric cancer through ROCK/PEN/PI3K signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018:1-11.
- [84] 高崇佳. 黄连-吴茱萸药对配伍比较研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2011.
- [85] [1]王强松, 崔元璐, 丁世兰. 左金丸提取物的抗炎和抗抑郁机制研究[C]//2011年中国药学会大会暨第11届中国药师周论文集. [出版者不详], 2011:387-396.
- [86] 卜宪峥, 吴华芹, 胡元会, 等. 药对黄连、吴茱萸对高血压大鼠血压和血浆 ET、CGRP 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(9):1079-1080.
- [87] YIN J, YU Z, HOU C, et al. Protective effect of Zuojin Fang on lung injury induced by sepsis through downregulating the JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(3):1-12.
- [88] 唐于平, 尚尔鑫, 陈艳琰, 等. 药对配伍效应与功效物质现代研究方法策略[J]. 药学报, 2019, 54(9):1564-1573.

[责任编辑 周冰冰]