

左金丸药理作用及临床研究现状*

王小嘉¹, 张玉峰²

1. 河南中医药大学第二临床医学院, 河南 郑州 450002; 2. 河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院, 河南 郑州 450002

摘要:左金丸为中医治疗肝火犯胃证的经典方剂, 具有降血压、抗抑郁、抗溃疡、抗肿瘤、抗炎抑菌镇痛、抗幽门螺杆菌、调节胃肠运动以及中枢系统等多种药理作用, 临床多通过原方加减或联合西药用于慢性胃药、消化性溃疡、胃食管反流病、溃疡性结肠炎、幽门螺杆菌感染等疾病的治疗。目前, 对左金丸的活性成分研究以单味药物报道为主, 缺乏对其复方有效化学成分的研究, 且左金丸制作工艺与质量控制缺少统一标准, 今后亟须进行更为严谨的实验设计, 加强大样本的随机对照试验研究, 必要时联合多学科开展实验, 以全面揭示左金丸的临床效用机理, 为扩大左金丸的临床应用提供强有力的证据。

关键词:左金丸; 化学成分; 工艺研究; 质量控制; 药理作用; 临床研究; 《丹溪心法》; 朱丹溪

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.07.244

中图分类号:R285 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2024)07-1462-08

Pharmacology and Research Progress of Zuojin Pill

WANG Xiaojia¹, ZHANG Yufeng²

1. The Second Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450002;

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine/Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450002

Abstract: Zuojin Pill is a classic traditional Chinese medicine prescription for the treatment of Liver Fire invading Stomach syndrome. It has a variety of pharmacological effects, such as lowering blood pressure, antidepressant, anti-ulcer, anti-tumor, anti-inflammatory, antibacterial and analgesic, anti-Helicobacter pylori and regulating gastrointestinal motility as well as central system. In clinical practice, the original prescription is often modified or combined with western medicine, being used in the treating chronic gastric drugs, peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease, ulcerative colitis, Helicobacter pylori infection and other diseases. At present, the research on the active ingredients of Zuojin Pill is mainly focused on a single drug, with a lack of research on the effective chemical components of compound. In addition, unified standard for the production process and quality control of Zuojin Pill has not yet been formed. From this prospect, it is urgent to conduct more rigorous experimental design in the future, strengthen randomized controlled trials with large samples, and carry out multidisciplinary experiments if necessary to fully reveal the clinical mechanism of Zuojin Pill and provide strong evidence for expanding the clinical application.

Key words: Zuojin Pill; chemical composition; process research; quality control; pharmacological effect; clinical research; *Danxi Heart Method*; Zhu Danxi

左金丸由元代著名的“滋阴学派”创始人朱丹溪所创, 始载于其著作《丹溪心法》。该方用药精妙、配伍严谨, 由黄连和吴茱萸两味药以 6:1 的比

例制丸而成, 其中, 黄连苦寒为君药, 吴茱萸辛热为佐药, 两药寒热并用、辛开苦降、相反相成, 共奏清肝泻火、和胃止痛、降逆止呕之功效。临床上, 左金丸多用于肝火犯胃证, 以呕吐、嘈杂吞酸、两胁疼痛、口苦口干等为主要临床表现的疾病的治疗。现代临床中可对其原方进行加减或联合其他药物, 多用于慢

* **基金项目:**河南省科技攻关计划项目(192102310428); 河南省高等学校重点科研项目(19A360016)

性胃药、消化性溃疡、胃食管反流病、溃疡性结肠炎、幽门螺杆菌感染等疾病的治疗,疗效显著。现代药理学研究显示,左金丸具有降血压、抗抑郁、抗溃疡、抗肿瘤、抗炎抑菌镇痛、抗幽门螺杆菌、调节胃肠运动及中枢系统等作用,综合体现了中医药多途径、多靶点、多机制的特点,具有极高的临床应用价值^[1]。

检索相关文献资料发现,目前关于左金丸全方药理活性成分、工艺研究及质量控制的报道鲜少,近年来新的药理机制及临床应用研究亟须进一步完善。为确保左金丸更加安全、高效地应用于临床,本文拟从化学成分、工艺研究与质量控制、现代药理作用及临床应用 4 个方面进行归纳整理,为此经典用方提供更加确切的科学根据。

1 化学成分

左金丸由黄连、吴茱萸两味药物组成,现阶段对其各单味药材化学成分的研究报道相对较多,各类活性物质成分也渐为明晰。黄连具有清热燥湿、泻火解毒之功效,所含化学成分有 130 多种,主要为生物碱、黄酮、糖苷、木脂素、挥发油、香豆素、有机酸及氨基酸类化合物,亦包含 K、Zn、Fe、Mn、Mg 等诸多无机元素成分,药理研究表明这些成分具有抗病毒、抗氧化、抗肿瘤、调血脂、降血糖、抑菌消炎、心脏保护等作用^[2-6],其中生物碱类成分占比最多,主要为小檗碱、黄连碱、巴马汀、药根碱、表小檗碱、木兰花碱、非洲防己碱等,其中,小檗碱作为最重要的活性成分,临床应用尤为广泛^[7-9]。2020 年版《中华人民共和国药典》将生物碱类成分(小檗碱、黄连碱、巴马汀、表小檗碱)作为黄连含量测定和质量控制的指标性成分^[10]。吴茱萸具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的效果,其含有的化学成分主要包括黄酮、生物碱、挥发油、柠檬苦素、香豆素及萜类化合物^[11-12]。研究证实,吴茱萸中生物碱类成分含量稳定且丰富,因此多以吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱作为吴茱萸含量测定标准的质控指标^[13]。同时,吴茱萸发挥抗肿瘤、抗菌消炎、保护消化系统、心血管系统及中枢神经系统功效的主要活性物质即为生物碱类成分^[14]。研究发现,石斛酚、齐墩果醇、p-香豆酸龙脑酯、(+)-松脂醇、(+)-落叶松树脂、R(+)-五味子素 C 等 10 种化合物首次从吴茱萸提取物中分离鉴定得到,极大促进了对吴茱萸新化学成分的了解和开发利用^[15]。

不同于单味药材的研究,左金丸整方化学成分具有复杂性、多样性、难明性的特点,因此对整方有

效化学成分的研究是左金丸多靶点、多途径、多环节治疗疾病的前提。冯国彬^[16]基于色谱-质谱联合分离检测法确定了左金丸中含有小檗碱、巴马汀、黄连碱、药根碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱 6 种生物碱类化学成分及 63 种挥发油类化合物。吴旭等^[17]结合网络药理学研究发现,左金丸中槲皮素、巴马汀、吴茱萸碱、异鼠李素、 β -谷甾醇、氢化小檗碱、吴茱萸次碱等 33 种有效成分可通过抗氧化、抗抑郁、抗凋亡、抗炎抑菌等治疗功能性消化不良。戴国梁等^[18]使用 UHPLC-TOF-MS 技术对左金丸含药血清进行定性分析,发现入血成分有小檗碱、木兰花碱、吴茱萸次碱、丹参素、阿魏酸及 β -谷甾醇等 21 种,且主要活性成分为生物碱类化合物。宫玉婷等^[19]通过高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)法构建左金丸中黄连碱、巴马汀、药根碱、柠檬苦素、吴茱萸碱、表小檗碱、吴茱萸次碱、盐酸小檗碱、去氢吴茱萸碱 9 种活性物质含量测定的方法。陈文文等^[20]利用 UPLC-DAD/Q-TOF-MS 法快速、高效地对左金丸化学成分进行分析,共鉴定出小檗碱、黄连碱、药根碱、巴马汀、吴茱萸碱、木兰花碱、小檗红碱、表小檗碱、柠檬苦素、格兰地新、非洲防己碱、吴茱萸次碱、吴茱萸啞酮碱、去氢吴茱萸碱、二氢吴茱萸新碱、3-甲基小檗碱、12-羟基药根碱、7-羟基-去氢吴茱萸碱、吴茱萸苦素乙酸酯共 19 种化学成分。

中药材经配伍变化后,各成分之间会相互影响、相互作用,产生一连串繁杂的化学变化,为明晰左金丸的活性成分带来了严重的障碍^[21]。

李茵等^[22]研究左金丸(黄连与吴茱萸 6:1)、甘露散(黄连与吴茱萸 2:1)、茱萸丸(黄连与吴茱萸 1:1)和反左金丸(黄连与吴茱萸 1:6)即黄连与吴茱萸 4 种经典配伍方剂的抗菌和抗氧化作用,发现左金丸抑菌效果最佳,反左金丸自由基的清除力更强,并进一步观察到,随着黄连配比含量的下降,黄连生物碱类成分含量随之减少,酚类化合物含量随之上升,推测其抗菌作用与黄连生物碱的含量相关,抗氧化作用与酚类成分含量相关。谭朝丹等^[23]对黄连-吴茱萸不同比例的配方分析发现,吴茱萸挥发油可影响黄连生物碱的含量,随着吴茱萸比例的增加,小檗碱、黄连碱、巴马汀、表小檗碱 4 种黄连生物碱含量逐渐减少,而黄连对吴茱萸生物碱有促溶效果,随着黄连比例的上升,吴茱萸碱、吴茱萸次碱的含量也逐渐增加。多项研究从左金丸乙醇提取溶液中分离鉴定出了多个新物质成分,且这些

成分均未在单味药中检出^[24-25]。另有研究发现,黄连-吴茱萸以6:1的比例配伍时可检测出10种新的化学成分,包含4个柠檬苦素类成分(石虎柠檬素A1、吴茱萸内酯素A、吴茱萸柠檬辛素A和B)以及6个生物碱类成分(黄连酰胺、黄连酯碱、黄连醛碱、13-醛基-8-氧化黄连碱、10-甲氧基吴茱萸酰胺I、8-三氯甲基-7,8-二氢表小檗碱),并认为黄连与吴茱萸配伍后会产生新的化合物,或是原本留存于两药中通过相互作用增加其溶出量,进而产出化学成分^[26-27]。

2 工艺研究及质量控制

目前,对左金丸的工艺研究报道相对较少,多集中在传统剂型(丸剂、汤剂)的制备上。陆颖洁等^[28]以药辅比、成型率、辅料比例、溶散时限、外观质量、润湿剂加入量作为考察因素,通过单因素和正交试验法得出左金浓缩丸的最佳成型工艺条件为:辅料微晶纤维素:聚乙烯吡咯烷酮-K30(PVP-K30)为3:1,药辅比为1:1,润湿剂为5%水,混合均匀,放进制丸机内,60℃真空干燥12h。陈文文等^[29]通过UPLC指纹图谱对比左金丸配方颗粒与传统丸剂主要活性成分的含量差异,发现配方颗粒剂中小檗碱、药根碱、黄连碱、巴马汀的含量增高。葛淑瑜^[30]通过研究证实,左金丸配方颗粒中黄连碱、小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱等药效成分含量高于传统汤剂。张欣等^[31]研究发现,复方颗粒剂中吴茱萸碱、吴茱萸次碱的含量最多,且高于传统汤剂。吴茱萸碱和吴茱萸次碱属于脂溶性成分,而黄连脂溶性成分可提高吴茱萸脂溶性成分的溶出率,因此左金丸颗粒剂的化学成分常高于传统剂型^[22]。但目前尚无关于左金丸各类型颗粒剂制备工艺及指标性成分的报道。再者,颗粒剂型未经过煎煮,其化学成分、临床疗效及使用安全性上能否与传统剂型保持一致需进一步研讨。不同制备工艺和方式具有各自的特点,随着研究的深入及相关政策的支持和完善,现代科学技术与传统中医药相融合的组分中药理论及组分中药研制已成为研究热点^[32]。刘斯琪等^[33]确立了具有质量高、复现性强、活性成分多的左金丸组分中药配伍及组分制备工艺技术,促进了高效低毒中药新处方的研发,极大推动了传统制药技术的革新以及中成药的二次开发利用。

通过对左金丸的质量研究,发现左金丸多以小檗碱、药根碱、黄连碱、巴马汀、吴茱萸碱、吴茱萸次碱作为质控标准。张新峰等^[34]采用液相-质谱联

用(LC-MS/MS)色谱法对左金丸中小檗碱、药根碱、黄连碱、巴马汀、吴茱萸碱、吴茱萸次碱6种成分进行定量检测,该方法快速高效、精密稳定、重复性和回收率好,可作为左金丸的质量控制标准。2018年,国家药品监督管理局规定,中药复方制剂的研发需对质量标准及工艺参数进行严格界定^[35]。但现阶段有关左金丸质量标准的文献数量较少,尚未形成统一质控标准。宫玉婷等^[19]建立HPLC法对左金丸及左金胶囊进行定性分析和定量检测,此方法简单易操作、分离效果好、可复制性高,能同时测定两种药品中黄连碱、小檗碱、药根碱、巴马汀、柠檬苦素、表小檗碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱共9种成分的含量,为左金丸的质量控制提供了依据。此外,陈文文等^[20]建立超高效液相-紫外光电二极管阵列检测-串联四级杆-飞行时间质谱(UPLC-DAD/Q-TOF-MS)法从左金丸中鉴定出19种活性成分,各活性成分色谱峰峰形和分离度均良好,该方法可用于左金丸化学成分的质量控制。今后可通过“指标性成分/质量标志物含量检测+指纹图谱标示色谱特征峰”模式实现,此模式可稳定、准确、灵敏、全面地反映中药复方内在的物质种类及数目,用于不同中药复方活性成分质量控制标准的研究^[35-36]。

3 药理作用

3.1 降血压 黄连中小檗碱可降低血管紧张素转换酶活性,上调环磷酸鸟苷和氮氧化物数量,舒张血管;吴茱萸中吴茱萸次碱可抑制平滑肌细胞Ca²⁺内流及内皮细胞活化,促进降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)分泌,激动辣椒素,从而舒张血管,两味药均具有降压作用^[37-38]。白庆云^[39]通过对比实验发现左金丸和尼莫地平对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)均有显著的降压效果,其中,左金丸的降压效果更为持久、稳定、延续。网络药理学研究发现左金丸可作用于HTR2A、CHRM5、ADRA1B等关键靶点,调节钙信号及环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)-蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)信号通路,调控血管平滑肌收缩等生物学通路,从而发挥降血压作用^[40]。

3.2 抗抑郁 脑肠肽是一种神经肽信号,具有调节激素和传导神经递质的功能,在抑郁焦虑状态及精神心理疾病中具有重要作用^[41]。周佩琳^[42]通过临床观察证实,左金丸对血清中脑肠肽具有调控作用,

可升高 SP、5-HT、ghrelin 水平,降低 CGRP 水平,从而有效缓解患者的焦虑。戴国梁等^[18]研究表明,左金丸抗抑郁的作用机制与激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 1(sirtuin 1, SIRT1)信号通路、抑制 NLRP3 蛋白的表达、降低神经炎症反应有关。

3.3 抗肿瘤 张栋^[43]通过实验研究发现左金丸对不同肝癌细胞的生长均有调控作用,对磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB, 又称 AKT)及 Wnt/ β -catenin 信号通路具有双重抑制效用,可下调核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)/诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)-环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)通路蛋白的表达水平,从而诱导异常增殖的肝癌细胞凋亡,发挥抗肝癌作用。周晶等^[44]探讨左金丸对 KRAS 突变型大肠癌 HCT116 细胞西妥昔单抗耐药的逆转作用及其机制,结果表明左金丸可通过干预 NF- κ B/Bcl-2/Caspase-3 信号通路抑制细胞增殖、阻滞细胞周期和促进细胞凋亡,从而抑制大肠癌细胞的生长。吴秋雪等^[45]研究发现,左金丸的醇提取物可下调 SGC-7901 细胞中 RTKN 和 RTKN mRNA 蛋白表达水平,降低肿瘤细胞葡萄糖摄取量,减少肿瘤细胞乳酸和 ATP 含量,从而抑制人胃癌细胞 SGC-7901 的增殖和糖酵解,发挥抗胃癌的作用。

3.4 抗溃疡 姚晓艳等^[46]以 70% 乙醇诱导建立胃溃疡大鼠模型,研究左金丸的治疗机制,发现左金丸可上升大鼠血清及胃组织中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)含量,减少白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)含量,发挥保护胃黏膜、治疗胃溃疡的作用。有研究显示,左金丸可预防应激性胃溃疡的产生,并促进溃疡的愈合,其作用途径可能为抑制应激状态下大鼠下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的激活,下调皮质酮(corticosterone, Cort)和促肾上腺皮质激素(adreno cortico tropic hormone, corticotropin, ACTH)的分泌量,上调血清中 PGE2 含量,从而降低胃酸分泌及胃溃疡指数,促进胃黏膜的修复^[47-48]。此外,多项研究表明,左金丸有效缓解溃疡性结肠炎并修复肠黏膜损伤可能是通过调整 Tfr/Tfh 细胞平衡及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-10 炎症因子水平,抑制 PI3K/Akt/JAK1/STAT3 信号通路以及降低肠黏膜组织半胱氨酸天

冬氨酸蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3, Caspase-3)、B 细胞淋巴因子-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bax 蛋白表达水平实现的^[49-52]。

3.5 抗炎抑菌镇痛 侯敏娜等^[53]通过网络药理学分析发现,黄连和吴茱萸配伍后的活性成分可通过多靶点、多通路在免疫、神经及内分泌系统等发挥抗炎、抑菌、镇痛的作用,广泛用于癌性痛和炎症性痛。经实验证实,左金丸对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有良好的抗菌活性,并可激活大鼠血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽转移酶(glutathione transferase, GST)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,升高 GSH、Bcl-2、IL-10 含量,并显著降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)、IL-1 β 、IL-2、IL-6 数量以及髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性,从而起到抗炎、抗菌、镇痛的效果^[21,54]。

3.6 抗幽门螺杆菌 左金丸可通过调整胃内菌群、阻抑生物膜合成、降低尿素酶活性、影响分子网络调控及干扰 miRNA 表达等机制达到抑杀幽门螺杆菌的作用^[55]。郭丽坤等^[56]以小檗碱干预幽门螺杆菌感染所致胃炎模型大鼠,发现其可下调大鼠胃黏膜 IL-2、TNF- α 、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等炎症因子的表达水平,从而减轻幽门螺杆菌所致胃炎的胃黏膜炎症。张彦博等^[57]研究左金丸抗幽门螺杆菌感染的人胃癌 MKN45 细胞转移机制,发现左金丸可影响 Wnt/ β -catenin 信号通路和靶基因基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)表达,从而显著抑制幽门螺杆菌诱发的 MKN45 细胞的生长及转移能力。

3.7 调节胃肠运动 华晓东等^[58]研究左金丸对胃肠道运动的影响,发现左金丸能通过拮抗胆碱能神经功能,从而延缓实验小鼠胃排空及肠道平滑肌痉挛,调节胃肠道的推进功能。任海霞^[59]以慢性避水应激法构建大鼠模型,探究吴茱萸碱对大鼠胃肠动力的影响及相关机制,结果显示吴茱萸碱可显著减弱胃肠传导和结肠收缩活动,其作用机制与上调大鼠血清 CCK-8 及结肠组织一氧化氮(nitric oxide, NO)水平、抑制结肠平滑肌细胞 L-型钙通道电流有关。黄连中小檗碱可竞争性拮抗胆碱能受体,调节 5-HT、NO、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、nNOS mRNA 的表达水平,以调控 IBS-D 模型大鼠肠神经传导功能,抑制结肠收缩状态^[60]。

3.8 中枢调节效用 林科名等^[61]采取束缚水浸法建立应激性胃溃疡模型大鼠,研究左金丸生物碱类成分对其神经体液调节的影响,结果发现左金丸可通过减少 TNF- α 等炎症因子的含量,降低多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)等肾上腺组织中单胺类神经递质浓度,进而调控 HPA 轴,对抗应激性胃溃疡损伤。张红梅等^[62]研究表明,左金丸可通过降低 ACTH 及 CORT 水平、抑制下丘脑内 c-fos 及 CRH mRNA 蛋白表达、阻抑 HPA 轴活性等多重机制发挥中枢调节作用。

4 临床应用

4.1 慢性胃炎 慢性胃炎是临床多发疾病,其病因复杂,病程缠绵且反复发作,多表现为腹痛、腹胀、反酸、嗝气、食欲不振等消化不良症状,严重影响患者生活质量。董阳^[63]筛选 76 例慢性胃炎患者,试验组给予左金丸联合吴茱萸汤加减干预,对照组给予替普瑞酮胶囊,观察临床疗效、中医证候积分、不良反应的发生等指标,结果显示试验组能显著改善患者恶心、嗝气、胃脘不适等临床症状并降低不良反应发生率,有效率为 97.37%,远高于西药对照组的 78.95%。刘娟等^[64]使用左金丸加减(研究组)治疗慢性糜烂性胃炎,对照组给予阿莫西林、枸橼铋钾颗粒及奥美拉唑肠溶胶囊治疗,结果显示研究组治疗有效率为 94.87%,优于对照组的 76.92%,差异有统计学意义。胡文盈等^[65]对左金丸联合半夏泻心汤治疗胆汁反流性胃炎进行系统评价分析,文献筛选后共纳入 8 篇,总计 643 例患者,结果显示左金丸联合半夏泻心汤可降低不良反应发生率、减少胆汁反流次数及反流持续时间,显著改善腹胀、反酸、嗝气、胃脘痛等消化道症状,有效率高于西药常规治疗($P<0.001$)。

4.2 消化性溃疡 消化性溃疡是常见的慢性胃肠道疾病,以饱胀、恶心、上腹痛、消化不良等为主要症状,兼见出血、穿孔、幽门梗阻等并发症,其发病机制较为复杂,与胃肠道黏膜自身防御因素和损害因素失衡密切相关,临床上以胃及十二指肠溃疡为主。李银生^[66]观察左金丸对胃及十二指肠溃疡的治疗效果,结果显示治疗组的疼痛缓解率及有效率均远高于对照组,组间差异具有统计学意义。有研究以口服奥美拉唑、阿莫西林、胶态果胶铋为对照组,研究左金丸合丹栀逍遥散对肝胃郁热型胃溃疡患者的治疗效果,结果表明治疗组有效率为 97.9%,高于

对照组的 79.2%,且治疗组幽门螺杆菌清除率、1 年后的复发率、中医证候临床疗效均优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。赵芳超^[67]采用左金丸合半夏泻心汤对 74 例幽门螺杆菌相关性胃溃疡患者进行干预,对照组口服丽珠维三联,结果显示,观察组在治疗有效率、幽门螺杆菌根除率及疾病症状积分(腹胀、腹痛、嗝气、反酸、胸闷)方面均优于对照组($P<0.05$)。

4.3 胃食管反流病 胃食管反流病多表现为嗝气、反酸、烧心、胸骨痛及咽喉不适等症状,其发病率逐年增高、发病原因复杂多样,与年龄、性别、精神心理、饮食及生活方式息息相关,是消化内科常见的疾病。朱淑云等^[68]收集 66 例肝胃郁热型胃食管反流病患者,对照组口服奥美拉唑肠溶胶囊,观察组在对照组基础上使用左金丸联合丹栀逍遥散加减治疗,结果显示观察组有效率为 90.91%,远高于对照组的 66.67%,差异有统计学意义。王利芳等^[69]将 82 例反流性食管炎患者纳入临床研究,对照组给予奥美拉唑肠溶胶囊、枸橼酸莫沙必利片,治疗组在对照组基础上合用加味左金丸,比较两组治疗前后症状积分、内镜分级评估及胃肠道自主神经功能的改善情况,结果显示,治疗组有效率为 95.12%,优于对照组的 80.49%,提示在西药常规方案上联合加味左金丸治疗反流性食管炎疗效确切,且具有修复胃黏膜、改善胃肠道自主神经功能的作用。陈孝为^[70]采用加味左金丸治疗肝胃郁热型反流性食管炎伴抑郁症患者,结果显示,加味左金丸在改善患者临床症状、抑郁及焦虑状态上具有显著的效果。

4.4 溃疡性结肠炎 溃疡性结肠炎是一种反复、交替发作的慢性炎症性肠病,病程缠绵且难以治愈,主要临床表现为腹泻、腹痛、里急后重、黏液脓血便等,与生活习惯、环境、遗传及免疫因素等相关,属于病因不明的非特异性疾病。吴丽红等^[71]设置美沙拉嗪肠溶片为对照药物,探究左金丸对轻、中度溃疡性结肠炎的治疗效果,结果表明左金丸组有效率高达 91.67%,远远高于对照组的 66.67%。有学者在常规西药(柳氮磺吡啶、复方乳酸菌胶囊)治疗基础上予以左金丸合半夏泻心汤加减治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎,其临床有效率分别为 93.34%、91.84%、100%,差异具有统计学意义,提示中西医结合疗法在寒热错杂型溃疡性结肠炎患者的临床治疗中具有极高的应用价值^[72-74]。

4.5 幽门螺杆菌感染 幽门螺杆菌感染是导致慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关性淋巴瘤及胃癌等

多种消化系统疾病发生的主要原因,其在人群中的感染率呈上升趋势,严重威胁患者的身心健康。夏态军等^[75]收集100例幽门螺杆菌感染患者,治疗组在对照组使用三联疗法(克拉霉素+雷贝拉唑+甲硝唑片)的基础上合用左金丸,结果显示治疗组幽门螺杆菌根除率为87%,高于对照组的68%,差异有统计学意义。相关研究一致显示,与单纯使用常规西药治疗相比,联合左金丸加减化裁治疗幽门螺杆菌可显著改善患者的不适症状,提高临床疗效及幽门螺杆菌的根除率,降低复发率及不良反应发生率^[76-78]。一项临床疗效评价显示,加味左金丸联用序贯疗法(阿莫西林+呋喃唑酮+埃索美拉唑)在根除幽门螺杆菌失败后的补救治疗中,疗效优于铋剂四联法(阿莫西林+呋喃唑酮+果胶铋+埃索美拉唑),且患者临床症状缓解率高、不良反应少,这为幽门螺杆菌根除失败后的补救方案提供了新的治疗思路^[79]。

4.6 其他疾病 通过检索相关文献资料,左金丸还可用于治疗呕吐、眩晕、痛风、胆结石、失眠症、幽门梗阻、慢性泄泻、急慢性胆囊炎、早期肝硬化、功能性消化不良、消化系统肿瘤,以及牙痛、头痛、胁痛、腹痛、胸痛、乳房痛、睾丸痛等各类痛证。

5 小结与展望

左金丸自古代沿用至今,药味构成简单,兼具安全性与有效性,为中医经典用方。现有研究证明,左金丸包含多种有效化学成分,在治疗各类疾病中显示出多通路、多途径、多靶点、多作用的效用特点。

现阶段,对于左金丸中各单味药材的化学成分分析、文献资料研究、临床应用报道渐渐增多,但对其整方的活性成分、工艺与质量标准的研究仍然较少。首先,单味药的化学成分不能替代或揭示整方的药理基础,因此,需要利用现代检测技术和设备对左金丸整方的物质基础进行研究分析。其次,对左金丸水煎液、颗粒剂的药效药理研究仍需深入探讨,不能仅停留在少数化学成分上。再者,在研究过程中不能以简单的定性分析和定量检测为准则,还要对中药经炮制、配伍及药量增减后化学成分的改变进行广泛、深入的研究,从而为临床合理使用左金丸提供有力的科学证据。最后,当前对左金丸的研究多聚焦于消化系统疾病方面,对其他疾病治疗及作用机制的探讨相对匮乏,目前的文献资料以临床疗效及症状改善为主,样本量也相对不足。左金丸发挥各种效应机制是诸多通路共同作用的结果,同时,

通路之间也会产生交互影响,但未见相关文献资料报道。因此,未来应对实验进行严谨的构思,进行大样本、随机对照试验研究,必要时与多学科开展联合实验,以进一步印证其临床疗效,全面详细地揭示左金丸的作用机理,为扩大其临床应用提供强有力的证据。

参考文献:

[1]张书琦,李伟霞,张辉,等. 基于系统药理学分析黄连-吴茱萸药对治疗胃肠道疾病[J]. 中医学报,2020,35(5):1065-1072.

[2]郝艺铭,霍金海,王涛,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术对黄连须生物碱类成分及其裂解规律的分析[J]. 中国现代应用药学,2020,37(21):2582-2586.

[3]郝艺铭,霍金海,王涛,等. UPLC-Q-TOF/MS 技术分析黄连中非生物碱类成分[J]. 中药材,2020,43(2):354-358.

[4]周瑞,项昌培,张晶晶,等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2020,45(19):4561-4573.

[5]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.

[6]周利,康利平,郝庆秀,等. ICP-MS 分析不同产地黄连中39种无机元素[J]. 中国现代中药,2021,23(2):265-274,285.

[7]赵邯涛,刘武阳,李学刚,等. 黄连须根化学成分的研究[J]. 中成药,2022,44(1):122-126.

[8]王安琪,袁庆军,郭宁,等. 黄连属药用资源及其异喹啉生物碱的研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(14):3504-3513.

[9]成焕波,胡辉,孙代华,等. 黄连标准汤剂 HPLC 特征图谱的量质传递研究[J]. 华西药学杂志,2020,35(5):509-512.

[10]国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.

[11]倪晓婷,李兆星,陈晨,等. 吴茱萸的化学成分与生物活性研究进展[J]. 中南药学,2022,20(3):657-667.

[12]孔奕丹,齐英,崔娜,等. 吴茱萸化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2023,40(5):79-83,89.

[13]袁金斌,王惠鹃,钟民勇,等. 吴茱萸含量测定标准的改进[J]. 江西中医药,2023,54(3):64-69.

[14]梁靖蓉,麦凤怡,李陈广,等. 吴茱萸碱的药理学研究进展[J]. 中国药理学通报,2022,8(10):1457-1461.

[15]刘帅,张子默,金新宇,等. 吴茱萸化学成分的研究[J]. 中药材,2022,45(7):1615-1618.

[16]冯国彬. 基于色谱-质谱联用的左金丸和香连丸的化学成分研究[D]. 佳木斯:佳木斯大学,2017.

[17]吴旭,潘洋. 基于网络药理学探讨左金丸治疗功能性消化不良作用机制[J]. 中国中医药图书情报杂志,2023,47(2):19-24.

[18]戴国梁,杭华茜,陈佩瑶,等. UHPLC-TOF-MS结合网络药理学与实验验证探讨左金丸治疗抑郁症作用机制[J]. 中国中药杂志,2023,9(1):183-192.

[19]宫玉婷,刘晓倩,陈雅然. 高效液相色谱法测定左金丸和左金胶囊中9种成分含量[J]. 中国药业,2020,29(23):56-59.

[20]陈文文,过林,贺敏,等. UPLC-DAD/Q-TOF-MS法分析左金丸化学成分[J]. 中成药,2017,39(11):2412-2414.

[21]姬佳琦,王子璇,胡校庆,等. 中药活性成分诱导细胞衰老抗肿瘤机制研究[J]. 中医学报,2023,38(12):2598-2605.

[22]李菡,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.

[23]谭朝丹,楼冰,顾伟鹰,等. 不同比例黄连-吴茱萸配方颗粒/单/合煎对比分析[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(21):2238-2242,2250.

[24]QIAN P, YANG X W. Five new alkaloids from *Coptidis Rhizoma*-*Euodiae Fructus* couple and their cytotoxic activities against gastrointestinal cancer cells[J]. *Fitoterapia*, 2014,93:74-80.

[25]钱平,杨秀伟. 左金方的生物碱类成分及其对肿瘤细胞的细胞毒活性[J]. 中草药,2014,45(1):8-15.

[26]QIAN P, JIN H W, YANG X W. New limonoids from *Coptidis Rhizoma*-*Euodiae Fructus* couple[J]. *J Asian Nat Prod Res*,2014,16(4):333-344.

[27]张骏安,周红祖,梁斌发,等. 左金方的化学成分与药理作用研究进展[J]. 药物评价研究,2021,44(12):2720-2730.

[28]陆颖洁,梁惠芬,李小蝶,等. 正交试验法优选左金浓缩丸成型工艺[J]. 中国药师,2018,21(3):389-392.

[29]陈文文,贺敏,过林,等. 左金丸传统丸剂与免煎配方颗粒剂的UPLC指纹图谱研究[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(12):2378-2381.

[30]葛淑瑜. 左金丸配方颗粒与其饮片的比较研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2018.

[31]张欣,靳风云,梁光义,等. 左金丸传统汤剂、复方颗粒剂、配方颗粒剂吴茱萸碱及吴茱萸次碱的含量比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(19):67-71.

[32]张俊华,樊官伟,张晗,等. 组分中药理论的发展与应用[J]. 中国中药杂志,2017,42(21):4054-4058.

[33]刘斯琪,王如峰. 左金丸组分中药配伍组分制备工艺研究[J]. 中草药,2022,8(19):6001-6011.

[34]张新峰,裘福荣,蒋健,等. LC-MS/MS同时测定左金丸和香连丸中6种生物碱的含量[J]. 中成药,2010,32(4):597-600.

[35]蔡梦如,董晓旭,朱荣玥,等. 经典名方吴茱萸汤研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(1):155-159.

[36]张琼玲,李颖,肖苏萍,等. 经典名方清金化痰汤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,7(3):198-207.

[37]林青薇,李沛波,吴灏,等. 盐酸小檗碱的血管药理活性研究进展[J]. 药学研究,2022,8(2):117-121.

[38]林晶晶,王静,沈涛. 吴茱萸生物碱类对心血管的药理作用研究进展[J]. 中国临床研究,2015,28(10):1392-1393,1396.

[39]白庆云. 左金丸对SHR血压影响的研究[J]. 中国基础医学杂志,2009,15(7):511.

[40]王君,陈奕玮,赵坤,等. 基于网络药理学研究左金丸治疗高血压的分子机制[J]. 中成药,2019,41(8):1976-1981.

[41]LACH G, SCHELLEKENS H, DINAN T G, et al. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides[J]. *Neurotherapeutics*,2018,15(1):36-59.

[42]周佩琳. 左金丸治疗非糜烂性反流病肝胃郁热证的临床观察及脑肠轴机制初探[D]. 南京:南京中医药大学,2021.

[43]张栋. 基于PI3K/AKT及Wnt/ β -catenin双通路探讨左金丸抗肝细胞癌作用机制[D]. 长春:长春中医药大学,2022.

[44]周晶,卫真真,浦匀舟,等. 左金丸逆转KRAS突变型大肠癌西妥昔单抗耐药的作用机制研究[J]. 上海中医药杂志,2023,57(5):37-45.

[45]吴秋雪,孙梦瑶,许博,等. 左金丸醇提物抑制人胃癌SGC-7901细胞糖酵解的作用机制[J]. 中草药,2021,52(1):145-151.

[46]姚晓艳,刘文,宋信莉,等. 左金对乙醇诱导致大鼠胃溃疡的治疗作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(10):2404-2407,2565.

[47]徐琦,梁媛,张文将,等. 左金丸对应激性胃溃疡大鼠作用机制的研究[J]. 湖南中医杂志,2013,29(11):124-126,138.

[48]尹抗抗,梁媛,李玲,等. 左金丸对实验性应激性胃溃疡的保护作用及其机制[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(2):151-155.

[49]金晶,蒋青青,刘馥春,等. 左金丸对溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助型T细胞的调控作用[J]. 中药药理与临床,2020,36(6):53-57.

[50]张照,杨菊,王加伟,等. 左金丸对DSS诱导的溃疡性结肠炎的作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(16):1-11.

[51] 吴甜甜,刘雪珂,刘馥春,等. 左金丸对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠免疫记忆性 T 细胞水平的调节作用[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(10):1158-1164.

[52] 刘素萍,王海燕,赵海梅,等. 左金丸对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助性 T 细胞的调控作用[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(3):301-306.

[53] 侯敏娜,侯少平,刘峰,等. 基于整合药理学平台的反左金丸镇痛作用的分子机制研究[J]. 华西药学杂志,2018,33(5):544-548.

[54] 周祥羽,岳贺,李春苑,等. 左金丸对胃热证大鼠炎症因子、氧化应激因子及凋亡因子的影响[J]. 中药与临床,2017,8(2):49-52.

[55] 龚汶,赵宁宁,祁月英. 左金丸治疗幽门螺杆菌感染研究进展[J]. 中医学学报,2022,8(8):101-106.

[56] 郭丽坤,岑戎. 小檗碱对幽门螺杆菌感染大鼠胃黏膜 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 表达的影响[J]. 上海中医药杂志,2020,54(S1):159-161,166.

[57] 张彦博,李琦,刘艳娜,等. 左金丸通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对幽门螺杆菌感染的人胃癌细胞转移的影响[J]. 上海中医药大学学报,2015,29(2):44-47,52.

[58] 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.

[59] 任海霞. 吴茱萸碱对慢性应激大鼠胃肠动力和内脏敏感性的影响及机制探讨[D]. 武汉:武汉大学,2019.

[60] 黄晶晶. 盐酸小檗碱对 IBS-D 大鼠结肠平滑肌神经传导影响的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2019.

[61] 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.

[62] 张红梅,刘晓伟,曲宏达,等. 左金丸对应激性溃疡大鼠下丘脑室旁核 c-fos 及 HPA 轴的调节作用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2004,11(5):276-280.

[63] 董阳. 左金丸联合吴茱萸汤加减对慢性胃炎的治疗效果及作用机理分析[J]. 中国实用医药,2021,7(7):183-185.

[64] 刘娟,潘凤霞,张月. 左金丸加减治疗慢性糜烂性胃炎的临床疗效及安全性分析[J]. 当代医学,2021,27(36):28-30.

[65] 胡文盈,柳阳,陈毅恒,等. 左金丸合半夏泻心汤治疗胆汁反流性胃炎疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中医学报,2022,37(4):887-894.

[66] 李银生. 左金丸治疗胃十二指肠溃疡的临床观察[J]. 中国当代医药,2011,18(27):106-107.

[67] 赵芳超. 半夏泻心汤合左金丸治疗 Hp 相关性胃溃疡临床观察[J]. 光明中医,2022,37(1):73-75.

[68] 朱淑云,瞿兵,谭远忠. 丹栀逍遥散合左金丸加减治疗肝胃郁热型胃食管反流病的疗效以及对胃肠激素水平的影响[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(4):92-95.

[69] 王利芳,楼东东. 加味左金丸联合西药治疗反流性食管炎临床研究[J]. 新中医,2022,54(24):54-58.

[70] 陈孝为. 加味左金丸治疗反流性食管炎肝胃郁热证的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2022.

[71] 吴丽红,李冰莹,徐志强,等. 左金丸治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎的临床观察及机制研究[J]. 江西中医药,2023,54(1):36-41.

[72] 许苓. 中西医结合治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎 30 例[J]. 名医,2020(4):237.

[73] 张向飞. 半夏泻心汤合左金丸治疗溃疡性结肠炎[J]. 牡丹江医学院学报,2021,42(1):113-115.

[74] 朱丽丽,郭海,赵晓峰,等. 中西医结合治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎 30 例[J]. 河南中医,2016,36(11):1995-1997.

[75] 夏态军,唐跃华,王双养,等. 左金丸辅助治疗幽门螺杆菌感染的疗效观察[C]. 北京:中国转化医学和整合医学研讨会论文集综合刊,2015:194-195.

[76] 梁海雄. 左金丸化裁治疗肝火犯胃型幽门螺杆菌相关性胃炎临床研究[J]. 亚太传统医药,2016,12(4):127-128.

[77] 步雅倩,李岩. 左金丸加味治疗幽门螺杆菌的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2019,27(11):815-818.

[78] 吴佳栩,江锋,匡子禹,等. 左金丸加味联合西药治疗幽门螺杆菌感染的 Meta 分析[J]. 湖北中医药大学学报,2020,22(6):122-126.

[79] 潘涛,顾兴平,刘芙成,等. 加味左金丸在幽门螺杆菌根除失败后补救治疗中的疗效评价[J]. 时珍国医国药,2014,25(7):1681-1683.

收稿日期:2024-01-21

作者简介:王小嘉(1997-),男,河南巩义人,硕士研究生,研究方向:中医药防治肝胆脾胃疾病。

通信作者:张玉峰(1969-),男,河南开封人,医学博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治肝胆脾胃疾病。E-mail:jogo2003@163.com

编辑:吴楠

• 1469 •