

引用:杨钰莹,尤晓舟,全云云,罗霜,李莉,曾瑾,赵军宁,王剑波.小金丸现代研究进展及制剂存在问题分析[J].中医导报,2023,29(2):172-178.

小金丸现代研究进展及制剂存在问题分析*

杨钰莹^{1,2},尤晓舟²,全云云²,罗霜³,李莉²,曾瑾²,赵军宁²,王剑波^{1,2,3}

(1.西南医科大学药学院,四川 泸州 646000;

2.四川省中医药科学院转化药理与临床应用研究所/

四川省中医药转化医学中心/中医药转化医学四川省重点实验室/

四川省道地药材系统开发工程技术研究中心/

四川省道地药材形成原理与品质评价工程研究中心,四川 成都 610041;

3.成都大学食品与生物工程学院,四川 成都 610106)

[摘要] 总结分析小金丸的药理作用、临床应用及其制剂存在的问题。小金丸具有抗血小板聚集、抗炎、镇痛、抗乳腺增生、抗肿瘤、增强免疫功能等药理作用,常用于治疗乳腺增生症、乳腺癌、甲状腺结节、前列腺增生、前列腺炎、子宫内膜异位症、带状疱疹后遗神经痛、慢性睾丸痛、阴茎硬结症、小儿肠系膜淋巴结炎等疾病。小金丸原糊丸剂型在制备工艺、质量控制、不良反应等方面存在问题。现代药剂学的新设备、新技术、新辅料可为小金丸制剂二次开发的剂型设计、工艺改进和质量评价提供解决路径,以促进小金丸更好地服务于临床。

[关键词] 小金丸;药理作用;临床应用;制剂;综述

[中图分类号] R286 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)02-0172-07

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.02.033

Modern Research Progress of Xiaojin Pills (小金丸) and Analysis of Existing Problems in Its Preparation

YANG Yuying^{1,2}, YOU Xiaozhou², QUAN Yunyun², LUO Shuang³, LI Li², ZENG Jin²,

ZHAO Junning², WANG Jianbo^{1,2,3}

(1.Department of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan 646000, China; 2.Institute of Translational Pharmacology and Clinical Application, Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine/Sichuan Institute for Translational Chinese Medicine/Sichuan Key Laboratory of Translational Medicine of TCM/Sichuan Authentic Medicine System Development Engineering Technology Research Center/Sichuan Authentic Medicine Formation Principle and Quality Evaluation Engineering Research Center, Chengdu Sichuan 610041, China;

3.College of Food and Biological Engineering, Chengdu University, Chengdu Sichuan 610106, China)

[Abstract] To summarize and analyze the pharmacological effects, clinical application and existing problems in its preparation of Xiaojin pills (小金丸). Xiaojin pills has the pharmacological effects of anti-platelet aggregation, anti-inflammation, analgesia, anti-mammary hyperplasia, anti-tumor, and enhancing immune function. It is commonly used in clinic to treat breast hyperplasia, breast cancer, thyroid nodule, prostatic hyperplasia, prostatitis, endometriosis, postherpetic neuralgia, chronic testicular pain, penile sclerosis, children's mesenteric lymphadenitis and other diseases. This paper analyzed the problems, quality and adverse reactions existing in the process of the original paste pills of Xiaojin pills, and put forward that combining the new equipment, new technology and new excipients of modern pharmaceuticals will provide a solution for the formulation design, process improvement and quality evaluation of the secondary development of Xiaojin pills, so as to promote the clinical usage better.

[Keywords] Xiaojin pills; pharmacological effect; clinical application; preparation; review

*基金项目:四川省中医药科学院科学院院企合作麝香系统研究与产业化开发合作项目(D-2019-6,D-2019-8)

通信作者:王剑波,E-mail:yyswbj@fmmu.edu.cn

小金丸源自中医经典名方“小金丹”，首载于清朝王维德（字洪绪）撰写的《外科证治全生集》^[1]，1963年版《中华人民共和国药典》首次收录小金丹，1977年版《中华人民共和国药典》将其改名为小金丸。小金丸已在临床中广泛应用。小金丸全方由麝香（或人工麝香）、木鳖子（去壳去油）、制草乌、枫香脂、醋乳香、醋没药、醋五灵脂、酒当归、地龙、香墨^[2]10味药材组成，具有散结消肿、化瘀止痛的功效，常用于治疗痰气凝滞所致的瘰癧、癰瘤、乳岩、乳癖。现小金丸广泛用于乳腺疾病、甲状腺疾病及前列腺疾病的治疗，为目前临床治疗乳腺增生症的首选中成药^[3]。笔者针对小金丸的药理作用、临床应用、剂型情况等文献进行了梳理与归纳，并对小金丸原糊丸剂存在的问题进行分析并提出解决对策，以期小金丸的现代应用提供参考，促进小金丸剂型改良开发，更好地服务于临床。

1 药理作用

1.1 组成药物的药理作用 小金丸处方组成复杂，成分来源丰富，由名贵药材（麝香）、种子类药材（木鳖子）、植物类药材（制草乌、酒当归）、树脂树胶类药材（枫香脂、醋没药、醋乳香）、动物类药材（地龙）、动物粪便类药材（五灵脂）、其他药材（香墨）组合而成，用药着眼于温通、活血、消壅、散结之力，可使寒散络通、痰消瘀化、疽肿自平。小金丸治疗肿瘤和瘰癧阳虚痰凝证有较好疗效^[4]。

小金丸组成药物为常用活血通络化瘀药，能改善血液流变学及局部的微循环状态，增加局部血流量。方中麝香主要成分为甾体类、大环酮类、多肽蛋白质类等，具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、强心及神经保护等药理作用，临床常应用于治疗心血管系统疾病、神经系统疾病、运动系统疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、生殖系统疾病、泌尿系统疾病^[5]；木鳖子主要成分为萜类、甾醇类、挥发油类、脂肪酸类等，具有抗炎、抗菌、抗癌、抗溃疡、抗氧化、调节免疫、降血糖及神经保护作用^[6]；草乌主要成分为生物碱类、挥发油类、多糖类等，具有抗炎、镇痛、抗肿瘤、强心、调节免疫、抗氧化及抗衰老等作用，但对神经系统、心血管系统、生殖系统有一定的毒效应^[7]；当归主要成分为挥发油类、多糖类、有机酸、黄酮类、氨基酸和核苷类等，具有抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗血小板聚集、抗氧化、调节免疫、降血脂、降血压、调节子宫平滑肌痉挛、保护肝功能及解痉平喘等作用^[8-10]；枫香脂主要成分为挥发油类、树脂类、树胶类、有机酸等，具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗血栓、增强免疫功能、辅助降血压、降血糖及缓解心肌梗死等作用^[11-12]；没药主要成分为萜类、多聚糖、甾体类、木脂素等，具有抗炎、镇痛、抗菌、抗肿瘤、降血脂、降血糖、保护肝功能、保护神经系统及抗阿尔茨海默病活性等作用^[13]；乳香主要成分为萜类、直链烷烃类、挥发油类、多糖等，具有抗炎、抗病毒、抗菌、抗肿瘤等作用，同时其乳香提取物及乳香酸类成分具有一定保护活性，对胃、肝脏、肾脏、血管内皮、神经系统能起到保护作用^[14]；地龙主要成分为多肽及蛋白质类、氨基酸类、碱基和核苷类、有机酸类、无机元素等，具有抗肿瘤、抗炎、抗血栓、抗组胺活性、心脏保护、神经保护等作用，能改善呼吸系统、心脑血管系统、皮肤系统功能，调节血脂代谢综合征^[15]；五灵脂主要成分为三萜类、含氮化合物、有机酸类、挥发性成分、黄酮类、脂肪酸类等，具有抗炎、抗菌、抗溃疡、抗肿瘤及

抑制血小板聚集等作用^[16-17]；香墨由松烟、胶汁、冰片和香料等制成，中医古籍有京墨止血之说，但现代药理作用尚不明确^[18]。

1.2 复方的药理作用 中药复方配伍涉及各药材之间君臣佐使的复杂交互作用，具有多靶点、多途径的综合协同效应以及多成分的叠加效应。小金丸中木鳖子入肝经，性散疏利，能通行经络，消肿散结，且兼有止痛之效；制草乌散寒祛湿，温经通络；两药同为君药，共奏温通活血、消壅散结之功。乳香、没药既能活血行气，又能止痛，有利于消散瘀血；当归活血补血，止痛，促进营血新生；五灵脂能温通气血，化瘀活血止痛；地龙味咸，软坚散结，善通络活血；枫香脂调和气血，活血止痛；六药共为臣药。麝香辛温走窜，通行十二经，可行血中之瘀滞，开经络之壅遏，以通经散结止痛；香墨消肿化痰；两药共为佐药。全方配伍，使痰湿得消、瘀血得祛、疼痛得解，诸症自愈，体现了针对痰湿凝滞、气滞血瘀基本病机而渐成阴疽之证的综合效应^[19-21]。现代药理研究表明，小金丸具有解热、抗炎、抗菌、镇痛、抗肿瘤、抗血小板聚集、促进血液循环、抗凝血和血栓形成、增强机体免疫功能等作用。

1.2.1 抗血小板聚集 现代研究表明，乳腺增生症患者的血液呈高黏状态，血液流变学各指标发生显著改变，且存在一定的微循环障碍；乳癖与瘀血之间存在密切关系。小金丸组方药物麝香、枫香脂、醋乳香、醋没药、五灵脂、酒当归配伍使用能降低血液黏稠度，加速血液循环，改善血液流变学及乳腺局部的微循环状态，增加局部血流量，从而促使增生肿块及纤维吸收，发挥抗组织增生作用；同时小金丸能改善局部组织或全身水肿，抑制单胺氧化酶活力，产生消肿止痛的作用^[22-23]。曹波等^[24]从大鼠腹主动脉取血，制备缺乏血小板血浆和富血小板血浆，以二磷酸腺苷诱导血小板聚集，结果表明：9个厂家、30个批次间小金丸的抗血小板聚集生物效价为0.598~1.338 U/mg。由于组方中地龙、五灵脂和木鳖子用量较大，抑制率较高而表现出明显的活血作用。冯碧等^[25]研究显示16个批次小金丸的抗血小板聚集生物效价、环氧化酶2（cy-clooxygenase-2，COX-2）抑制率的RSD分别为15.4%、8.91%，说明小金丸不同批次间的生物效应差异较小，生物活性一致性较好。

1.2.2 抗炎、镇痛 小金丸组方中除香墨药理研究尚不明确外，其余药材都具有抗炎作用，且大部分药材的药性呈温性，能够起到散寒的作用。小金丸能抑制前列腺炎症疼痛大鼠模型的COX-2活性，缓解疼痛^[26]。小金丸能缓解二甲苯引起的小鼠耳肿胀，而且可以降低小鼠在乙酸和福尔马林中的扭动身体的频率，从而降低小鼠痛觉，说明小金丸具有抗炎和止痛效果^[27]。研究^[28]表明，小金丸的改良剂型小金分散片高剂量对角叉菜胶致炎后4 h的抑制作用比较明显；中剂量与高剂量小金分散片能有效地减少醋酸所致小鼠的扭体次数，且在给药后2 h后能使小鼠的痛阈增加，说明小金分散片具有良好的抗炎镇痛作用。

1.2.3 抗乳腺增生 小金丸对乳腺泡和导管的增生有明显的抑制作用，能抑制纤维母细胞摄取14-甘氨酸，减少胶原纤维合成，同时能促进细胞吞噬胶原纤维及其断片，增强细胞溶酶体释放组织蛋白水解胶原纤维，从而抑制纤维细胞的增

生、粘连,发挥抗乳腺增生的作用^[29]。王梦雅等^[30]用雌性未孕SD大鼠口服雌二醇联合黄体酮肌肉注射诱导形成乳腺增生症模型,结果显示小金丸能降低乳腺增生症模型大鼠乳房高度,缓解乳腺病变,提高孕激素水平,说明小金丸对大鼠乳腺增生有较好的治疗作用。

1.2.4 抗肿瘤 木鳖子、制草乌、当归、醋乳香、醋没药、地龙、五灵脂均具有抗肿瘤作用。谢佐福等^[31]研究表明小金丹能抑制小鼠肝癌H22肿瘤细胞增长。彭博等^[32]研究表明一定浓度的小金丹提取物具有抑制乳腺癌细胞生长及转移的作用。小金丹提取物能减少M1型巨噬细胞一氧化氮(NO)、白细胞介素-6(IL-6)的分泌,下调一氧化氮合酶(i NOS)mRNA、白细胞介素-1 β (IL-1 β)mRNA、COX-2 mRNA和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)mRNA的表达,同时显著降低CD206⁺M2型巨噬细胞比例,下调M2型精氨酸-1(Arg-1)mRNA、IL-10 mRNA、IL-13 mRNA和转化生长因子- β 1(TGF- β 1)mRNA的表达,说明小金丹能抑制炎症反应,其机制可能与降低磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)通路活化水平有关。LIU H M等^[33]比较了小金丸的水提取物与白酒提取物对人乳腺癌细胞(michigan cancer foundation-7, MCF-7)在体外和体内活性的药效学差异;两者可通过上调磷酸酶和张力蛋白类似物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)表达,抑制PI3K/AKT信号通路,上调B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)和BCL2相关X蛋白(BCL2-Associated X)表达,抑制乳腺癌细胞活性及诱导细胞凋亡,且白酒提取物的抗乳腺癌药效更为显著,该结果验证了传统用白酒服用小金丸是科学的。CAO B等^[34]在小鼠皮下注射Lewis lung carcinoma(LLC)肺癌细胞构建小鼠肺癌模型,通过给予小金丸灌胃给药21 d后收集小鼠肿瘤及血液样本以探索小金丸治疗肺癌的机制,结果表明小金丸能使肺癌小鼠的L-精氨酸、丙酮酸盐、L-谷氨酰胺、前列腺素G₂、3 α ,7 α ,12 α -三羟基-5 β -胆甾-26-al(3 α ,7 α ,12 α -Trihydroxy-5 β -cholestan-26-al)、3-羟基邻氨基苯甲酸、N1-甲基-2-吡啶-5-甲酰胺(N1-Methyl-2-pyridone-5-carboxamide)7种代谢物经过7种相关代谢(精氨酸和脯氨酸代谢、乙醛酸和二羧酸代谢、烟酸和烟酰胺代谢、花生四烯酸代谢、初级胆汁酸生物合成、色氨酸代谢、柠檬酸循环)表达差异。L-精氨酸经过精氨酸和脯氨酸代谢转化为丙酮酸盐,L-谷氨酰胺经过乙醛酸和二羧酸代谢,N1-甲基-2-吡啶-5-甲酰胺经过烟酸和烟酰胺代谢,前列腺素G₂经过花生四烯酸代谢,3 α ,7 α ,12 α -三羟基-5 β -胆甾-26-al经过初级胆汁酸生物合成,3-羟基邻氨基苯甲酸经过色氨酸代谢,最终汇合进入柠檬酸循环代谢途径;其中3-羟基邻氨基苯甲酸、N1-甲基-2-吡啶-5-甲酰胺表达水平降低,而其余5种代谢物的表达水平升高而达到治疗肺癌的作用。网络药理学发现其作用机制还可能与19种活性成分(乌索酸、 α -侧柏酮、天竺葵素、琥珀酸、乳香酸、麝香酮、大豆苷元、xanthorrhizol、异丁香酚、油酸、 β -石竹烯、香草醛、 β -谷甾醇、羽扇豆醇、棕榈酸、丁香酚、甲基丁烯醇、 β -榄烯和鞣质)直接作用于9个靶标(CAT,PTGS2,PTGS1,CTH,ABTA,ALT,ME2,AGXT,AGXT 2),表明小金丸在抗肿瘤方面具有良好的临床价值。

1.2.5 调节免疫功能 活血祛瘀类中药主要是通过影响细

胞因子表达,溶解细胞,降解细胞外基质,从而达到疏通经络的目的。小金丸能提高CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平^[35],促进淋巴细胞增殖。

2 临床应用

除常用于抗乳腺增生外,小金丸还可用于治疗乳腺癌、甲状腺结节、前列腺增生、前列腺炎、子宫内膜异位症、带状疱疹后遗症、慢性睾丸痛、阴茎硬结症、小儿肠系膜淋巴结炎等疾病^[36]。小金丸适宜治疗寒湿痰瘀,阻于经络皮里膜外的结节和囊肿^[37]。方中草乌、麝香、当归、五灵脂、乳香、没药、香墨等温性活血化瘀之药并用,配陈酒送服,可温阳散寒,化痰通络;全方药力峻猛,走窜力强,解毒散结之力显著,但不可长久服用,以免损及正气,同时孕妇禁用^[38]。

2.1 乳腺疾病

2.1.1 乳腺增生症 乳腺增生症又称为乳房结构紊乱症,病因是体内的雌孕激素周期改变,而不是炎症或肿瘤。本病临床上以乳房肿块、疼痛为主要特征^[39]。小金丸与其他药物的联用广泛应用于乳腺增生症的治疗及术后辅助治疗。如刘坤等^[40]采用揸针联合小金丸治疗乳腺增生症,取得显著疗效,为乳腺增生症的治疗提供了一个创新的思路。小金丸联合马齿苋能有效缩短乳房结节切除术中所需时间及住院时间,缓解术中及术后疼痛,降低乳房结节的复发^[41]。小金丸与乳安片及其他乳癖散结的方药联用可以改善血流动力学指标,降低乳腺增生区血流信号分级,降低血清雌二醇(E₂)、催乳激素(PRL)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,提高孕酮(P)水平,以及缓解乳腺增生患者疼痛及内分泌紊乱^[42-43]。马瑞等^[42]研究发现小金丸治疗乳腺增生症的不良反应发生率(皮疹瘙痒、贫血、便秘、恶心呕吐、月经量多及经期延长)、总有效率均低于逍遥丸、乳癖散结胶囊。此外,现阶段临床主要通过激素类药物治乳腺增生症,但雌激素受体拮抗剂——枸橼酸他莫昔芬片能降低子宫内膜对雌激素的敏感性,存在诱发子宫内膜癌的风险,而雄性激素——甲睾酮则会导致多毛、肝功能损害等问题。在激素类药物基础上加用小金丸治疗乳腺增生症,可提高总有效率^[44],值得临床推广应用。

2.1.2 乳腺癌 乳腺癌具有强转移性、强侵袭性、复发率高的特点,已成为女性最常见的恶性肿瘤^[45]。小金丸在临床上常与其他药物及化疗联合治疗乳腺癌,不仅能提高机体免疫,而且不良反应小,疗效显著。通过调理乳腺癌患者不同临床病理时期的证候、体质达到辅助治疗乳腺癌是中医的一大特色。张暖等^[46]基于中医证素角度探讨了小金丹联合逍遥丸对乳腺癌I、II、III、IV期阶段患者证候体质的影响,其中I期患者的实证以气郁证为主,小金丹联合逍遥丸能改善III期患者的虚证(气血阴阳)情况。在加强免疫功能方面,小金丸在常规治疗的基础上联用多西他赛、环磷酰胺、表柔比星治疗III期乳腺癌可提高患者免疫球蛋白、T细胞亚群(CD4⁺/CD3⁺、CD8⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺)功能^[47]。小金丸与阳和汤联合AC-T化疗对Her-2阳性乳腺癌患者术后恢复有较好的促进效果,且与单纯化疗比较,前者能在一定程度上缓解胃肠道不良反应、骨髓抑制、肝功能损伤、心脏毒性等不良反应^[48],减轻患者痛苦。

2.2 甲状腺结节 甲状腺结节是一种常见疾病,表现为甲状腺腺体内局部增生肿块变化,分为甲状腺孤立结节和多发结节,且桥本甲状腺炎可能增加罹患甲状腺乳头状癌的风险^[49]。小金丸联合左甲状腺素钠片可明显缩小结节性甲状腺肿直径,其作用机制可能是通过降低血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)分泌与可溶性死亡受体(soluble fas, sFas)水平,升高IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和可溶性死亡配体(soluble fas ligand, sFasL)水平,从而诱导甲状腺细胞凋亡^[50]。王晶晶^[51]研究发现小金丸与自拟散结汤配伍具有活血行气、化痰散结、健脾疏肝之效,能有效抑制痰瘀互结证良性甲状腺结节病变,改善胸胁胀闷、纳差等症。此外,小金丸与其他散结消肿的中药方剂联合使用,能发挥出中药复方配伍协同增效的优势,且安全性较高。张微等^[52]研究表明小金丸联合夏枯草胶囊能够缩小桥本甲状腺炎伴结节患者的甲状腺体积及结节,降低血清抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroperoxidase antibodies, TPO-Ab)、抗甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、TSH、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、IL-2水平,升高IL-10水平,激活免疫应答,抑制炎症反应。

2.3 前列腺疾病 前列腺增生为前列腺间质、腺体成分的增大,以膀胱出口梗阻为表现。前列腺增生多见于中老年男性患者,以尿频、尿痛为临床特点^[53]。屈江宁^[54]研究发现小金丸和非那雄安治疗良性前列腺增生均有显著疗效,但是小金丸的优势在于未见明显性功能减退、头晕、恶心或胃区不适等副作用,更为安全有效。小金丸能缓解前列腺增生疼痛症状,但其具体作用机制还有待进一步研究。随着分子生物学的发展,除常见的以评分法为临床观察指标,研究者还采用电化学发光免疫法、酶联免疫吸附(ELISA)法、放射免疫法等分析方法测定相关实验室指标。小金片能降低前列腺体积、国际前列腺症状分(IPSS)、残余尿量和升高最大尿流率(Q_{max}),提高睾酮(T)和PRL水平,降低E₂、TNF- α 、IL-1 β 水平^[55],说明小金片能通过抑制炎症因子和平衡性激素水平,改善前列腺增生临床症状。前列腺炎具有反复发作的特点,以出现炎症引起的疼痛和排便障碍为主。小金丸可缓解前列腺炎患者疼痛^[56]。小金胶囊联合左氧氟沙星治疗前列腺炎的总有效率及性功能指标如国际勃起功能指数(ILEF-5)、性欲、勃起功能、性高潮满意度、相互满意度、总体满意度均高于对照组^[57]。

2.4 子宫内膜异位症 子宫内膜异位症是由子宫内膜组织(腺体和间质)脱落在子宫体以外的部位(盆腔、腹腔等)引发的疾病,主要表现为下腹痛、痛经、月经异常等^[58]。杨扬等^[59]研究表明小金丸口服结合皮下注射醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(3.6 mg/次, 28 d给药1次)治疗子宫内膜异位症6个月,能降低患者促卵泡成熟激素(FSH)、黄体生成素(LH)、E₂、肿瘤标记物糖抗原125、肿瘤标记物糖抗原199、血清中性粒细胞激活肽-78、血清基质金属蛋白酶-9、血清抗子宫内膜抗体、血清VEGF、子宫内膜厚度、Kupperman评分、VAS评分,改善患者子宫内膜异位症临床症状。张媛媛等^[60]研究表明孕激素受体拮抗剂——米非司酮联合小金胶囊治疗子宫内膜异位症具有一定疗效。小金丸制剂联合使用激素类药物治疗具有一定的临床疗效,能减轻激素类药物引起肝脏功能异常、呕吐、腹痛等不良反应,改善子宫内膜异位症机体性激素水平。

2.5 其他疾病 小金丸还可用于治疗带状疱疹后遗神经痛、慢性睾丸痛、阴茎硬结症、小儿肠系淋巴结炎等疾病。目前研究主要观察总有效率、不良反应等指标,对相关的生化指标的研究较少。带状疱疹主要是由于潜伏在脊髓后根神经节或颅神经节的带状疱疹-水痘病毒所致的疾病,多见于老年人和免疫力低的人群^[61]。小金丸联合常规西药三维B片、加巴喷丁治疗带状疱疹后遗神经痛有一定的疗效,但存在轻微不良反应,其中嗜睡、口干、轻度舌体麻木、便秘等症状均可随着停药而自行缓解^[62-63]。慢性睾丸疼痛表现为单侧或者双侧睾丸疼痛,疼痛时间一般超过3个月,可呈间歇性或持续性。引起睾丸疼痛的病因主要有睾丸缺血性疼痛、睾丸炎、睾丸损伤及扭转等^[64]。岳山山等^[65]研究表明小金丸(2 g/次, 2次/d)联合左氧氟沙星胶囊(0.9 g/次, 3次/d)治疗慢性睾丸痛的总有效率(93.76%)明显高于对照组(76.57%),能有效缓解患者疼痛感。阴茎硬结症好发于中老年男性,其特点是在阴茎白膜上出现纤维状的斑点及非顺应性硬化^[66]。研究表明,小金丸对阴茎疼痛、弯曲、勃起障碍及性生活能力等有显著的改善作用,无论是小金丸单独用药或是在局部注射利多卡因注射液+复方倍他米松基础上加服小金丸都能提高疗效,且未增加不良反应^[67-68]。小儿肠系膜淋巴结炎常见于3~7岁的男童,主要表现为腹痛、发热,此外还有肠内感染及恶心呕吐^[69]。徐晓霞等^[70]利用高频超声技术对患儿淋巴结的数目、体积、分布情况及血流信号进行评估,结果表明小金丸与头孢克肟咀嚼片联用治疗小儿肠系膜淋巴结炎有较好疗效。

3 制剂问题分析

3.1 小金丸(糊丸剂)制备工艺存在的问题 《汤液本草》载:“丸者缓也,不能速去之,其用药之舒缓而治之意也。”揭示了中药丸剂的制剂特征。受制于当时制药技术条件,小金丸传统剂型“小金丹”为糊丸剂型,崩解迟缓,释药缓慢。《中华人民共和国药典》相关项下规定其服用方法为“打碎后口服”,但其质地坚硬细密,粉碎困难,且打碎程度尚无统一标准,给服用带来不便。此外,制备工艺是以原粉入药,无法保证制草乌、木鳖子中毒性成分含量的可控;树脂树胶类药材枫香脂、乳香、没药在粉碎过程中因温度升高软化而粘结成块,导致制剂崩解困难;当归含大量油性成分,导致粉体发黏结块、泛油成团;木鳖子去油工艺条件无规范操作程序,入药状态差异明显;各药味的质地、黏性、比重、粉碎度、油性等理化性质差异大,存在色泽不均,气味差异明显等问题。现行的小金丸制备工艺无法实现全方药味的均匀分散。原料药材粉碎的复杂性与制备工艺的不适应导致小金丸制剂成型的混合均一性较差,质量可控性差,无法保证稳定的临床疗效。

3.2 小金丸(糊丸剂)质量控制存在的问题 小金丸处方中药理化性质差异大,部分药材缺乏有效的质量控制标准,如:乳香、没药来自进口,药材的具体栽培、气候、采收加工等因素难统一。五灵脂、香墨未被2020年版《中华人民共和国药典》收录,来源、质量标准无法定参考。2020年版《中华人民共和国药典》中地龙无含量测定项规定,野生品与饲养品交织,来源地域跨度大。枫香脂是枫香树的干燥树脂,药农采收后需先熬制、阴干;加工过程无统一标准,导致枫香脂杂质较多,外观性状各异^[71]。制草乌与木鳖子都含有毒性成分,制草

乌含有乌头碱、新乌头碱、次乌头碱,具有神经毒性、心脏毒性、生殖毒性、遗传毒性,且中毒剂量和治疗剂量相当^[72-73],用法用量不易控制;木鳖子主要毒性成分是木鳖子皂苷类和木鳖子素^[9],炮制不当则具有潜在的不良反应风险。2020年版《中华人民共和国药典》中规定了小金丸质量标准情况:麝香、木鳖子(去壳去油)、制草乌、酒当归、地龙、香墨的鉴别采用显微鉴定;当归、乳香和枫香脂药材中 α -蒎烯及乳香中乙酸辛酯的鉴别采用薄层鉴别;毒性成分新乌头碱、乌头碱和次乌头碱限量检查采用了薄层色谱法;含量测定仅规定麝香或人工麝香中麝香酮为指标。《中华人民共和国药典》缺乏完善的安全性指标定量成分质量控制研究,质量评价方式较为单一,不能反映出小金丸多种成分的综合质量评价。为此研究者们开展了一系列质量控制的研究,如:蔡博等^[74]建立了超高压液相色谱串联四级杆飞行时间质谱联用(UPLC-Q-TOF-MS)方法测定小金丸中麝香酮、次乌头碱、乌头碱、原儿茶酸、阿魏酸、藁本内酯和11-羰基- β -乙酰乳香酸的含量;熊茜等^[75]利用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)测定小金丸中10种成分,结果表明8个厂家的23批次小金丸中苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、乌头碱、肌苷含量的差异是导致质量一致性差异的主要因素;冯碧等^[76]收集5个厂家30批小金丸经HPLC指纹图谱检测出55个色谱峰,并通过对比色谱峰的主成分分析得出脂溶性部位是小金丸化学一致性评价差的主要原因,且来自枫香脂的成分是影响该全方化学差异的主要因素。多指标、多成分、多个药材色谱峰归属指认,以及水溶性与脂溶性指纹图谱的建立为小金丸整体质量控制提供了新思路。

小金丸中药材饮片的质量受动植物的基源属性、生长环境、田间管理、采收加工、贮存、炮制工艺、制备工艺、质控指标等多种因素的综合影响。这些质量的波动性使复方饮片的调配、投料均匀性产生偏差,易导致不同生产厂家或不同批次生产的产品质量一致性较差。

3.3 小金丸(糊丸剂)不良反应情况

3.3.1 不良反应临床表现 随着小金丸的广泛应用和国家药品不良反应监测发展,近年来少数患者服用小金丸后出现不同程度不良反应,主要涉及过敏反应、消化系统不良反应。临床表现为皮肤过敏反应:面部、四肢出现皮疹、丘疹,严重者融合成片,有烧灼感,且伴有红肿、瘙痒等症状;消化系统不良反应主要表现为:胃部不适、食欲减退、恶心、乏力、腹泻、黄疸等,停药后部分症状可缓解^[77-78]。

3.3.2 不良反应发生原因 小金丸中地龙、木鳖子、五灵脂中含有大量的动植物蛋白、多肽等大分子物质,属于完全抗原,有直接致敏作用,易引发机体变态反应^[79]。地龙产生的变态反应可能与地龙中蚯蚓亭及多种氨基酸成分有关^[80]。木鳖子植物蛋白可能具有神经毒性。五灵脂的化学成分主要包括尿嘧啶、尿素、6-氧嘌呤、尿囊素、L-酪氨酸、尿酸等成分。大多数患者感到有一股腥臊恶臭味,故易引起恶心,特别是脾胃虚弱患者对服用醋灵脂更为敏感,临床适应性差^[81-82]。乳香、没药、枫香脂属于树脂树胶类药材,含有小分子半抗原成分致敏物质,可能导致皮疹、血管性水肿^[83]。黄志军等^[84]对小金胶囊中10组不同药材组分展开过敏性研究,15 d后取大鼠

抗血清,对大鼠嗜碱性粒细胞白血病细胞(RBL-2H3)进行培养,经抗原攻击后测定培养液中组胺和 β -氨基己糖苷酶的释放量,推测出过敏反应可能来源于人工麝香、木鳖子、乳香及没药。小金丸用量不准确,以及药物在胃中很难完全崩解,导致毒性和引起不良反应的机会增加而影响药效发挥。这也是小金丸引起不良反应的可能原因之一。未来还需通过复方拆方进一步实验验证才可确切判断小金丸的致敏源与不良反应机制。

总之,药物原料、给药形式与药材来源的变异性等问题导致小金丸在制备工艺、质量稳定性、安全性及临床顺应性方面存在一定的缺陷,难以满足现代临床用药的需要。因此,改良小金丸原生药粉入药形式和剂型,减少动物蛋白过敏源及胃肠道刺激较大等问题,对临床具有重要的意义。

4 总结与展望

中药制剂的现代化是中药现代化的重要组成部分,中药制剂二次开发是中药新药振兴的重要战略切入口。在中医药理论的指导下,结合现代药剂学的新设备、新技术、新方法、新辅料,一些传统剂型已成功改良,如小金丸(糊丸剂)的改良制剂小金片、小金胶囊已上市应用。因此笔者提出以下建议:(1)在此基础上将小金丸继续完善为浓缩水丸、浓缩蜜丸、泡腾片、分散片、软胶囊等新剂型;(2)剂型改良研究时需充分了解小金丸中10味药材的理化性质、药效物质基础及药理作用,并运用DNA条形码分子鉴定技术确定准确的药材基源,结合色谱技术建立指纹/特征图谱多成分指标对不同批次药材的质量进行研究;(3)制剂生产过程采用均一化投料方式,以减少不同批次间药材质量的波动;(4)质量标准体系的建立应代表小金丸整体有效性的质控指标,如:浸出物得率、多指标成分含量、大类成分含量、生物效价等可作为关键质量属性的候选指标;(5)利用超微粉碎技术制备微米级中药超微粉,改善药材和制剂的粉体学性质,提高药材利用率与生物利用度;(6)通过激光共聚焦拉曼显微镜或核磁共振成像技术等对制剂的结构属性进行表征;(7)采用 β -环糊精包合技术制备酒当归、枫香脂、乳香、没药混合挥发油包合物,经冷冻干燥技术最大限度保留挥发油的活性成分;(8)将毒性药材制草乌、木鳖子单独水煎浓缩成膏,以保证有毒成分被破坏等。

以上问题的探讨有助于为小金丸制剂二次开发的剂型设计、工艺改进和质量评价提供依据,对其安全性、有效性和质量控制具有促进作用。今后的研究可运用蛋白质组学、代谢组学、基因组学等系统生物学技术进一步阐明小金丸改良制剂的药效成分、代谢产物途径与作用机制,阐明小金丸治疗多种临床适应证的科学内涵,使其更广泛应用于临床。

参考文献

- [1] 张森,刘华生,翁蓉蓉.《外科证治全生集》学术思想探讨[J].江苏中医药,2015,47(3):5-8.
- [2] 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,2020:596.
- [3] 苏泰安,黄玉普,吴大章,等.基于CiteSpace知识图谱的小金制剂研究热点与趋势分析[J].中国药业,2022,31(7):8-13.

- [4] 陶芬芬,赵厚睿.小金丹治疗阴疽机理探析[J].江苏中医药,2019,51(2):10-12.
- [5] 周文杰,李宁,谢兴文,等.天然麝香的化学成分及药理研究进展[J].时珍国医国药,2022,33(1):185-188.
- [6] 赵芳惠,侯小涛,郝二伟,等.木鳖子化学成分、毒理与药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(3):222-235.
- [7] 吴西,袁铭铭,熊晓丽,等.草乌的化学成分与药理作用研究进展[J].药品评价,2021,18(24):1534-1536.
- [8] 曹颜冬.当归化学成分及药理作用的分析[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(2):93,95.
- [9] 马艳春,吴文轩,胡建辉,等.当归的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2022,50(1):111-114.
- [10] 冯慧敏,李玥,罗旭东,等.当归化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中华中医药学刊,2022,40(4):159-166.
- [11] 廖圆月,张丽慧,袁铭铭,等.枫香树属植物药理活性及临床应用进展[J].江西中医药大学学报,2016,28(3):99-102.
- [12] 刘志林,倪士峰,刘惠,等.枫香成分及其生物学活性研究进展[J].西北药学杂志,2009,24(6):513-515.
- [13] 杨宝,陈志超,陈芳有,等.没药化学成分及生物活性研究进展[J].中药材,2021,44(10):2476-2484.
- [14] 哈瑞雯,周海燕,詹志来,等.乳香化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中华中医药学刊,2021,39(11):94-107.
- [15] 商烨,齐丽娜,金华,等.地龙化学成分及药理活性研究进展[J].药物评价研究,2022,45(5):989-996.
- [16] 顾臣贤,朱华荣,管伦兴,等.五灵脂药用研究进展[J].亚太传统医药,2014,10(5):55-56.
- [17] 邱清华,邓绍云.五灵脂化学成分与药用研究进展[J].江苏科技信息,2015,32(11):76-78.
- [18] 高娜娜.“墨”药止血运用的文献研究[J].环球中医药,2020,13(10):1744-1747.
- [19] 陈聪,侯雅静,陈云志,等.小金丹治疗肿瘤研究探讨[J].世界中医药,2019,14(9):2251-2253.
- [20] 夏纯,赵刚,徐胜,等.小金胶囊疽证理论探析[J].世界中医药,2016,11(12):2580-2583.
- [21] 戴瑛,张翼冠,曾瑾,等.伊尹汤液之谜:中药复方非典型药理效应规律发现与评价策略[J].中国中药杂志,2022,47(16):4261-4268.
- [22] 马瑞,张丹,林从尧.小金丸、逍遥丸及乳癖散结胶囊治疗乳腺增生的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(2):140-142.
- [23] 宋爱莉,李湘奇,孙怡安,等.乳宁霜对乳腺增生大鼠血液流变学及乳房微循环的影响[J].中国中医药信息杂志,2006,13(8):20-22.
- [24] 曹波,慈志敏,许润春,等.基于抗血小板聚集效价的小金丹质量评价研究[J].中草药,2020,51(5):1251-1256.
- [25] 冯碧,曹波,谭鹏,等.化学指纹图谱与活血、抗炎生物效价在小金丹整体质量评价中的适宜性对比研究[J].药理学学报,2019,54(12):2195-2203.
- [26] 曲晓伟,张蜀武,张培海,等.小金丸对前列腺炎症疼痛大鼠前列腺组织COX-2表达的影响[J].中华男科学杂志,2008,14(8):759-762.
- [27] 金捷,金祖汉,杨明华,等.小金胶囊抗炎、镇痛作用药效学试验[J].中国现代应用药学,2002,19(3):179-180.
- [28] 赵益,董伟,聂苏然,等.小金分散片抗炎镇痛的实验研究[J].时珍国医国药,2011,22(11):2692-2694.
- [29] 孙利昆.大型公立综合医院药学服务模式探讨及小金丸治疗乳腺增生病的系统评价[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [30] 王梦雅,石瑞.小金丸抗大鼠乳腺小叶增生的作用研究[J].临床合理用药杂志,2019,12(35):20-21.
- [31] 谢佐福,陈玲,陈小明,等.小金丹对肝癌细胞的抑制作用[J].福建中医学院学报,2009,19(3):57-58.
- [32] 彭博,练东银,张广平,等.基于PI3K/Akt信号通路探讨小金丹对巨噬细胞极化的调控作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(9):36-42.
- [33] LIU H M, CAO B, LI C Y, et al. Comparative and mechanistic study of pharmacodynamic difference in anti-breast cancer activity between water and liquor extracts of Xiaojin Pills[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 291: 115104.
- [34] CAO B, LIN J Z, WU Z F, et al. Mechanisms exploration of Xiaojin Pills on lung cancer based on metabolomics and network pharmacology[J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(8): 1071-1079.
- [35] 郭丽娟,臧莉,曾丽华.小金丸联合超声引导穿刺术治疗乳腺囊肿疗效研究[J].陕西中医,2018,39(12):1757-1759.
- [36] 郭海彬,周密.小金胶囊的临床应用研究概况[J].中医药临床杂志,2018,30(7):1353-1356.
- [37] 曾宪玉,徐宜厚.徐宜厚教授治疗周围血管病经验[J].中医药导报,2015,21(12):34-35.
- [38] 辛小红,蒋洁,马洪艳,等.小金丹治疗类风湿关节炎探微[J].中医药导报,2020,26(16):206-208.
- [39] 王宝菊.乳腺增生发病机制相关研究进展[J].中国城乡企业卫生,2021,36(11):50-52.
- [40] 刘坤,王玉娟.揞针联合小金丸治疗乳腺增生临床观察[J].中国社区医师,2022,38(10):64-66.
- [41] 王婷.小金丸联合马齿苋在乳房结节切除术中的应用[J].云南中医中药杂志,2021,42(7):26-28.
- [42] 王婷.疏肝解郁消癥汤联合小金丸治疗乳腺增生疗效观察[J].实用中医药杂志,2021,37(9):1495-1496.
- [43] 李凡凡,杨宁,郑越超.小金丸联合乳安片治疗乳腺增生症的临床研究[J].现代药物与临床,2022,37(3):567-571.
- [44] 杜立茵,周平.他莫昔芬、甲基睾酮素联合小金丸治疗育龄期女性乳腺小叶增生的疗效及护理对策[J].临床合理用药杂志,2018,11(29):75-76.
- [45] 魏艳平,李艳灵,夏梦瑶,等.代谢组学在乳腺癌生物标志

- 物中的应用进展[J].药物分析杂志,2022,42(6):988-999.
- [46] 张暖,齐元富.小金丹联合逍遥丸对不同临床病理进展时期乳腺癌患者中医证候变化的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(8):4247-4249.
- [47] 张超,冯秀芳,王秀云,等.小金丸联合多西他赛、表柔比星、环磷酰胺治疗Ⅲ期乳腺癌的疗效及对患者免疫功能的影响[J].中国药房,2016,27(15):2059-2061.
- [48] 王利宁,宋军帅,董丽娜,等.阳和汤+小金片在乳腺癌Her-2阳性患者的治疗效果及临床观察[J].健康大视野,2019(4):128-129.
- [49] 金铁峰,潘宗富,张李卓,等.桥本甲状腺炎与甲状腺癌关系的研究进展[J].中国医药,2022,17(5):776-779.
- [50] 杜璐迪,徐蕾,郑晓冬.小金丸联合优甲乐对结节性甲状腺肿临床疗效及甲状腺功能影响[J].中华中医药学刊,2022,40(3):170-173.
- [51] 王晶晶.自拟散结汤联合小金丸治疗痰瘀互结型良性甲状腺结节的临床观察[J].医学理论与实践,2021,34(24):4284-4286.
- [52] 张微,张明海,胡君.小金丸联合夏枯草胶囊治疗桥本甲状腺炎伴结节的效果及对炎症因子的影响[J].中国当代医药,2022,29(7):78-81.
- [53] 徐新宇,管鹏飞,应志康,等.良性前列腺增生从瘀论治研究进展[J].中国中医药信息杂志,2022,29(8):153-156.
- [54] 屈江宁.中成药小金丸治疗良性前列腺增生的疗效观察[J].亚太传统医药,2008,4(1):69-71.
- [55] 刘峰,孙少鹏,陈冬,等.小金片对前列腺增生老年患者TNF- α 及性激素影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,15(1):52-55.
- [56] 程惠平.小金丸对慢性非细菌性前列腺炎疼痛的影响[J].嘉兴学院学报,2009,21(6):34-36.
- [57] 汪洪.小金胶囊治疗慢性前列腺炎的疗效分析[J].健康必读,2021(21):39.
- [58] 刘海燕.子宫内位症合并不孕的病因病理研究进展[J].中国当代医药,2022,29(14):36-40.
- [59] 杨扬,龚护民,袁少洋.小金丸联合戈舍瑞林治疗子宫内位症的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(9):2326-2330.
- [60] 张媛媛,李丽,薛娟,等.米非司酮联合小金胶囊治疗子宫内位症的临床研究[J].世界中医药,2017,12(9):2047-2049.
- [61] 熊梅,骆志成.带状疱疹流行病学研究进展[J].实用临床医药杂志,2022,26(7):144-148.
- [62] 李慧芳.小金丸治疗带状疱疹后遗神经痛临床分析[J].数理医药学杂志,2018,31(4):544-546.
- [63] 张朝晖.小金丸联合加巴喷丁治疗带状疱疹后遗神经痛疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(6):117-118.
- [64] 汪海峰,刘益鸣,冯艺.慢性睾丸痛的诊疗进展[J].中国疼痛医学杂志,2022,28(4):299-305.
- [65] 岳山山,刘颖,李亚丽.小金丸联合左氧氟沙星治疗慢性睾丸痛的临床疗效观察[J].四川解剖学杂志,2020,28(1):77-78.
- [66] 中华医学会男科学分会.阴茎硬结症诊断与治疗指南编写组,刘继红.阴茎硬结症诊断与治疗指南[J].中华男科学杂志,2022,28(3):262-272.
- [67] 杨顺利,杨立杰.小金丸口服配合药物注射治疗阴茎硬结症28例[J].中国药业,2016,25(4):123-125.
- [68] 耿强,陈少峰,欧阳斌,等.小金丸治疗阴茎硬结症的临床疗效观察[C]//第十二次全国中西医结合男科学大会暨全国中西医结合男科诊疗技术研修班暨2017上海市中西医结合学会上海市中医药学会泌尿男科专业委员会学术年会讲义论文资料汇编,2017:199.
- [69] 张伟,赵凯赫,段晓征.小儿肠系膜淋巴结炎中西医研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2017,15(13):158-160.
- [70] 徐晓霞,郑宇,侯元婕.超声评估小金丸联合头孢克肟治疗小儿肠系膜淋巴结炎的临床效果研究[J].现代医用影像学,2018,27(6):1995-1996.
- [71] 龙小艳,吕盼,聂晶,等.枫香脂鲜料干燥方式的研究[J].世界中医药,2018,13(8):2023-2026.
- [72] 乌日汉,孟香花,宝乐尔,等.蒙药草乌毒性研究概况[J].中华中医药杂志,2021,36(7):4159-4162.
- [73] 苗鑫,张晓菲,刘丹丹,等.草乌毒性及相关模型构建的研究进展[J].中药新药与临床药理,2018,29(6):836-839.
- [74] 蔡博,董林毅,王静,等.超高效液相色谱质谱联用技术同时测定小金丸中7种成分的含量[J].中国药理学杂志,2015,50(8):718-721.
- [75] 熊茜,潘媛,张婷,等.HPLC-MS/MS多组分定量测定结合化学计量学研究市售小金丸的质量一致性[J].中草药,2017,48(11):2189-2196.
- [76] 冯碧,宋娇,慈志敏,等.小金丸脂溶性和水溶性部位的HPLC指纹图谱分析[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(18):139-144.
- [77] 虎宝贵.小金丸及小金胶囊致不良反应临床调查[J].甘肃科技,2018,34(20):163-164,106.
- [78] 蔡伟,陈兴莉,程小平,等.小金丸的安全性评价与合理使用[J].中国医院药学杂志,2013,33(10):819-820.
- [79] 杨林,祝戎飞.过敏性疾病研究新进展[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2019,13(5):424-432.
- [80] 韦彦羽,姚旗欢,倪伟.虫类药治疗变态反应性疾病的利与害[J].上海中医药大学学报,2022,36(2):89-93,100.
- [81] 吴用琼.五灵脂炮制方法的探讨与临床应用[J].临床合理用药杂志,2011,4(34):75.
- [82] 易腾达,秦梦琳,刘丽宁,等.五灵脂的本草及配伍规律考证[J].中医学报,2021,36(12):2693-2700.
- [83] 张琳,付娜,魏娟娟,等.456例小金胶囊相关不良反应报告分析[J].中国药物应用与监测,2020,17(5):325-328.
- [84] 黄志军,梁鹏,余黎,等.小金胶囊药材组分过敏性研究[J].世界中医药,2016,11(11):2393-2395.

(收稿日期:2022-07-07 编辑:蒋凯彪)