

· 综 述 ·

左金丸及其加味药在消化系统疾病防治中的研究进展*

汤庆丰, 季 青, 周文超, 邱艳艳 综述, 殷佩浩[△] 审校

(上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062)

关键词: 左金丸; 左金丸加味药; 消化道疾病; 防治

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.05.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)05-0615-03

左金丸出自于朱丹溪《丹溪心法·火六》的名方,又名回令丸^[1]。该名方的原方由黄连和吴茱萸组成,一般做成水丸,伴白汤送服。而现代人的应该方法通常是用水泛的方法炮制为丸剂,或者按照原方的用药比例煎汤服用。左金丸用药简单,在临床应用上却是极广的,中医药传统理论认为其不仅可以清泄肝胆之火,而且还能泻胃肠之热,具有防酸止呕、和胃降逆的功效。而后世医家又通过黄连和吴茱萸搭配比例的不同组成左金丸类方比如茱萸丸(黄连:吴茱萸=1:1)、甘露散(黄连:吴茱萸=2:1)、反左金丸(黄连:吴茱萸=1:6)、被分别用于治疗寒痢证、暑气证和胃寒证,这充分说明左金丸中黄连和吴茱萸的配比在其功效的发挥中起着至关重要的作用^[2-3]。

随着中西医结合临床和基础研究的不断发展,同时祖国医学中经典的方剂之一的左金丸以及其加味药,不仅其相关的药理机制研究已经有了长足的发展,同时其临床应用范围也得到了极大地丰富。现在根据国内外的研究文献,对左金丸及其加味药的药理研究进展作一综述。

1 左金丸及其加味药对消化系统的普遍药理作用

1.1 对胃肠动力的作用 沈祥春等^[4]采用番泻叶导致小鼠胃排空法而诱导的小鼠腹泻模型来研究左金丸对胃肠道动力学的影响,实验结果表明,无论是等效剂量左金丸还是左金丸总生物碱,均能延长胃排空和番泻叶诱导小鼠排便的时间。李茹柳等^[5]研究表明,左金丸和加味左金丸均具有抑制小鼠小肠推进运动的作用,但加味左金丸的抑制作用要明显轻于左金丸。

1.2 抑制胃酸分泌以及抗溃疡作用 通过大量的临床观察和基础实验研究表明,左金丸以及其相关的加味药对于消化道溃疡均有广泛而有效的治疗作用。刘晓伟等^[6-7]研究发现,左金丸可显著降低急性胃溃疡指数,提高胃液 pH 值,并能有效降低急性胃溃疡黏膜损伤。研究还表明,左金丸以及相关制剂均能有效抑制胃液分泌,并且能显著引起胃酸浓度降低。谢子英等^[8]研究认为,左金丸能显著对抗由于冷束缚应激因素造成的急性胃黏膜损伤。周尚斌等^[9]通过左金丸和黄芪建中汤联合治疗消化性溃疡,病例 45 例,无效 1 例,有效 5 例,治愈 39 例,总有效率高达 97.7%。曾少坚等^[10]通过察左金丸合柴胡疏肝散对于十二指肠溃疡的治疗效果时发现,其临床总有效率和给服奥美拉唑、阿莫西林、枸橼酸铋钾、甲硝唑的对照组非常

接近,且柴胡疏肝散合左金丸治疗十二指肠溃疡的复发率低。

1.3 抗胃炎作用 胃炎是临床上普遍存在的疾病,临床应用表明,左金丸及其加味药对胃炎等有明显的治疗作用。朱益超等^[11]通过使用加味左金丸对于慢性胃炎的治疗疗效,结果显示:总病例为 130 例,无效 11 例,好转 36 例,治愈 83 例;其中通过胃镜复查 80 例,无效 7 例,有效 41 例,近期治愈 7 例,显效 25 例。史海霞^[12]利用加味左金丸研究其对于治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)的临床效果:总病例为 40 例,结果显示:无效 2 例,有效 5 例,显效 28 例,临床痊愈 5 例,总有效率 95%。程霞等^[13]研究加味左金丸对于糜烂性胃炎的治疗效果,总病例为 45 例,无效 2 例,有效 20 例,临床治愈 23 例,总有效率超过 95%。张晓明等^[14]临床观察左金丸方加味合柴芩温胆汤对于胆汁反流性胃炎的治疗效果,其中总病例 30 例,无效 14 例,有效 5 例,显效 6 例,临床痊愈 5 例,总有效率为 53.3%。胡梅^[15]用左金丸加减合一贯煎治疗胆汁反流性胃炎,其中总病例 40 例,结果显示无效 2 例,好转 23 例,治愈 15 例,总有效率 95%。

1.4 抑菌作用 陈璇^[16]以左金丸组方的基础上研发出的黄芪桂枝五物汤,对于小儿幽门螺旋杆菌感染导致的消化道系统疾病时有非常明显的疗效。李平^[17]利用蜂胶左金胃三联对于抗幽门螺旋杆菌感染性胃炎的临床研究显示,蜂胶左金胃三联取得很好的治疗效果。吴兴和^[18]通过左金丸加减治疗胃十二指肠球部糜烂及祛除幽门螺杆菌疗效结果表明,幽门螺杆菌转阴率以及整体疗效与克拉霉素和奥美拉唑的西药组联用无显著差异,这些都提示出左金丸在消化道系统疾病有很好的抗菌疗效。

1.5 对其他消化道疾病的治疗作用 崔海燕等^[19]利用加味左金丸(黄连、吴茱萸、乌药等)治疗胃食管反流病(GERD),并通过西药组单用(铝碳酸镁和奥美拉唑)为对照,结果显示加味左金丸组有效率 98%,与对照组有效率 95% 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。鲁文珍^[20]用左金丸加减合半夏泻心汤治疗 GERD,结果总有效率达到 86.7%。

刘大伟^[21]用利用左金丸加减治疗反流性食管炎,临床观察显示总病例 48 例,无效 4 例,有效 5 例,显效 10 例,治愈 29 例,总有效率超过 90%。薛涛等^[22]使用左金丸对贲门癌和食管根治术后所造成的反流性食管病的治疗效果显示,左金丸组与西药(甲氧氯普胺)对照组在整体症状评分症状改善的评分

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81303102);国家中医药管理局重点学科-中医全科建设项目(2012ZGJA166);上海市教委预算内项目(2012JW67)。 作者简介:汤庆丰(1978-),主管技师,硕士,主要从事肿瘤多药耐药的中西医结合基础研究。 △ 通讯作者, Tel:(021) 22233222; E-mail:yinpeihao1975@hotmail.com。

总分、泌酸症状评分、胃肠动力症状评分均无明显差异,提示左金丸有较好的应用潜力。

于春光等^[23]利用胃苓汤合左金丸治疗幽门梗阻,总病例 20 例,无效 3 例,好转 8 例,临床治愈 9 例,总有效率 85%。张斌^[24]通过左金丸加味治疗幽门不全梗阻 30 例,有效率达到 100%。

雷力民等^[25]通过四君子汤合左金丸加减治疗溃疡样功能性消化不良,总病例为 25 例,无效 5 例,有效 18 例,显效 2 例,总有效率 80%。汪艳娟等^[26]通过左金丸为加减治疗功能性消化不良,总病例 100 例,结果显示:无效 12 例,有效 13 例,显效 19 例,痊愈 56 例,最终总有效率为 88%。

2 左金丸及其加味药在胃癌防治中的研究

左金丸除了上述普遍药理作用外,其在胃癌及其癌前病变防治方面的研究也受到越来越多研究人员的重视。彭求贤等^[27]探讨了左金丸水提取物对胃癌细胞 SGC-7901 生长和凋亡的作用,结果显示:1、5、10 mg/mL 的左金丸水提取物作用 SGC-7901 细胞,细胞存活率显著降低,且与时间、剂量呈依赖关系。流式细胞仪细胞凋亡率分别为 8.96%±0.88%、18.40%±0.60% 和 29.90%±0.58%,与对照组 2.66%±1.33% 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。该研究提示左金丸水提取物对 SGC-7901 生长有明显的抑制作用并可诱导 SGC-7901 的凋亡。

笔者对左金丸醇提取物对幽门螺旋杆菌感染人胃癌 MKN45 细胞生长及凋亡的影响时发现,左金丸醇提取物能抑制幽门螺旋杆菌感染人胃癌 MKN45 细胞的增殖并诱导细胞发生凋亡^[28]。调控凋亡相关基因 Bax、PARP 的表达可能是其诱导幽门螺旋杆菌感染的人胃癌 MKN45 细胞凋亡的分子机制之一。另外,笔者也发现,左金丸在体内外具有逆转肠癌细胞和胃癌细胞多药耐药的功能^[29]。左金丸能够显著增强 HCT116/L-OHP、SGC7901/DDP 和 Bel/Fu MDR 等细胞对化疗药物的敏感性,而且化疗药物和左金丸联用能够逆转 HCT116/L-OHP 细胞的耐药性,增强 HCT116/L-OHP 细胞对 L-OHP、DDP、5-Fu 和 MMC 的敏感性。进一步研究提示左金丸逆转多药耐药的机制可能和下调 P-gP 蛋白的表达水平有关。该研究为左金丸逆转多药耐药提供了实验基础,也为其临床应用奠定基础。

孙丽群等^[30]研究发现,加味左金丸能够通过下调大鼠胃癌前病变组织细胞中 Bcl-2 和 PCNA 的表达,从而调控细胞增殖和凋亡,该结果也表明了左金丸在治疗胃癌的重要价值。胡运莲等^[31]则重点研究了加味左金丸治疗胃癌癌前病变的机制:(1)加味左金丸可以影响细胞增殖(PCNA)活性并抑制细胞端粒酶活性,从而达到逆转胃癌前病变的病理生理作用;(2)加味左金丸对于 COX-2 蛋白的表达有显著的下调作用,其作用机制可能是通过调控多种抑癌基因和癌基因,从而达到下调 COX-2 蛋白的表达,并最终影响细胞增殖与凋亡的平衡关系;(3)由于大鼠胃癌前病变存在 PI 增高和 EGFR 阳性高表达的现象,加味左金丸有可能是通过活化对抗原癌基因,进而降低 EGFR 的表达,达到抑制细胞增殖,并最终对于大鼠胃癌前病变起到治疗效果;(4)加味左金丸能直接抑制 Bcl-2、VEGF 和 EGFR 的表达从而达到对于大鼠胃癌前病变的治疗效果;(5)加味左金丸可能通过对抗 PCNA、Bcl-2 的激活而抑制 PCNA、Bcl-2 蛋白的表达以发挥治疗作用。

3 小 结

左金丸主要治疗肝火犯胃的病证分型,简单的两味药所蕴含的治法治则具有实际而又普遍的指导性。随着左金丸在临床上的广泛运用,在此基础上也出现了许多左金丸加味药,其正是临床实践中不断摸索出来的新方。目前,左金丸及其加味药在消化道系统疾病的治疗作用非常广泛,不仅可以影响胃肠动力,治疗胃溃疡,抑制胃酸的过多分泌,还有抑菌作用,尤其是现在公认的对胃炎及其癌前病变有致病作用的幽门螺杆菌,其抑菌效果还是比较明显的。同时,左金丸及其加味药已经开始应用于胃癌及其癌前病变的治疗研究中。总之,左金丸及其加味药在消化系统疾病的防治中具有非常好的研究前景,值得医学工作者和研究人员的深入研究,以期早日广泛应用临床各种消化道系统疾病的防治中,为人类带来福音。

参考文献:

- [1] 李盛青,刘明平.左金丸药理与应用[J].时珍国医国药,2000,11(5):471-472.
- [2] 丁光迪.中药的配伍运用[M].北京:人民卫生出版社,1982:17-18.
- [3] 叶富强,徐颂芬,黄连,吴茱萸不同配伍的化学成分研究进展[J].中成药,2005,27(10):1209-1210.
- [4] 沈样春,张贵林,任光友.左金丸总生物碱对胃肠功能的影响[J].中药药理与临床,2006,22(6):34-36.
- [5] 李茹柳,陈蔚文,陈艳芬,等.左金丸与加味左金丸胃肠道药理作用比较[J].广州中医学院学报,1993,10(1):18-21.
- [6] 刘晓伟,张红梅,曲宏达.左金丸对应激性胃溃疡胃黏膜攻击因素的干预[J].中医药学报,2004,32(5):18-19.
- [7] 刘晓伟,张红梅,曲宏达,等.左金丸对应激性胃溃疡黏膜损伤保护作用机理的研究[J].江西中医药,2004,35(8):18-20.
- [8] 谢子英,戚振红,廖剑,等.左金丸对大鼠应激性溃疡预防作用的实验研究[J].甘肃中医,2004,17(12):46-48.
- [9] 周尚斌.黄芪建中汤合左金丸治疗消化性溃疡 45 例[J].湖南中医药导报,2002,8(3):117-119.
- [10] 曾少坚,曾庆祥.柴胡疏肝散合左金丸治疗十二指肠溃疡疗效观察[J].中国中医急症,2005,14(6):525-526.
- [11] 朱益超.加味左金丸治疗慢性胃炎 130 例[J].安徽中医临床杂志,2003,15(3):196.
- [12] 史海霞.加味左金丸治疗慢性萎缩性胃炎临床观察[J].湖北中医杂志,2007,29(1):34.
- [13] 程霞,汲清.左金丸加味治疗治疗糜烂性胃炎 45 例观察[J].长春中医学院学报,2002,18(2):34.
- [14] 张晓明.柴芩温胆汤合左金丸治疗胆汁反流性胃炎的临床研究[J].北京中医,2005,24(1):9-10.
- [15] 胡梅.一贯煎合左金丸加减治疗胆汁反流性胃炎 40 例[J].河北中医,2006,28(7):533.
- [16] 陈璇.汪受传教授治疗小儿幽门螺杆菌感染的经验[J].新疆中药,2005,23(3):42-43.
- [17] 李平.蜂胶左金胃三联治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的临床研究[J].云南中医学院学报,2006,29(4):17-18.
- [18] 吴兴和.仙方活命饮左金丸加减治疗胃十二指肠球部糜

- 烂及祛除幽门螺杆菌疗效观察[J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(6): 540-541.
- [19] 崔海燕, 郭晓阳, 高静. 加味左金丸治疗胃食管反流病 77 例[J]. 陕西中医, 2006, 26(9): 1039-1041.
- [20] 鲁文珍. 半夏泻心汤合左金丸治疗胃食管反流病 30 例[J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(1): 48-49.
- [21] 刘大伟. 半夏泻心汤合左金丸治疗反流性食管炎 48 例[J]. 光明中医, 2006, 21(9): 49.
- [22] 薛涛, 郭春华, 潘立群, 等. 左金丸改善食管和贲门癌术后患者反流性食管病症状[J]. 中国临床康复, 2006, 10(19): 30-32.
- [23] 于春光, 刘妹. 胃苓汤合左金丸治疗幽门梗阻 20 例[J]. 中医药学报, 2000, 28(3): 29.
- [24] 张斌. 左金承气汤治疗幽门不全梗阻 30 例[J]. 陕西中医, 1999, 20(4): 166.
- [25] 雷力民, 许鑫梅. 中医药治疗功能性消化不良疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2003, 3(5): 45-46.
- [26] 汪艳娟, 王行宽. 连苏畅中饮治疗功能性消化不良的临床观察[J]. 湖南中医学院学报, 1999, 19(1): 37.
- [27] 彭求贤, 余惠晏, 胡胜全, 等. 左金丸诱导人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的研究[J]. 江苏中医药, 2009, 41(4): 70-71.
- [28] 汤庆丰, 刘宣, 葛艳, 等. 左金丸醇提物抑制幽门螺旋杆菌感染人胃癌细胞增殖及诱导凋亡的实验研究[J]. 重庆医学, 2012, 40(15): 1462-1464.
- [29] Sui H, Liu X, Jin BH, et al. Zuo Jin Wan, a traditional Chinese herbal formula, reverses p-gp-mediated MDR In vitro and in vivo[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013: 957078.
- [30] 孙丽群, 唐晟, 段秀泉. 加味左金丸对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(4): 233-236.
- [31] 胡运莲, 刘桂喜, 谭大琦. 加味左金丸对大鼠胃癌前病变增殖细胞核抗原和端粒酶活性的影响[J]. 中国肿瘤, 2006, 15(6): 366-368.

(收稿日期: 2013-09-20 修回日期: 2013-11-25)

· 综 述 ·

载药系统靶向溶栓的研究进展*

周 君 综述, 郭大静[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院放射科 400010)

关键词: 载药系统; 靶向制剂; 溶栓; 血栓形成

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 05. 042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)05-0617-04

血栓形成是严重危害人类健康的疾病之一, 其发病率、致死率和致残率均居高不下。目前用于血栓形成的主要治疗手段是静脉溶栓治疗, 但临床应用的各种溶栓药物血浆半衰期短, 靶向性不强, 易引起出血等并发症, 为此, 开展局部靶向溶栓治疗日益受到人们的瞩目。本文就溶栓药物载体的种类、溶栓药物的选择、靶向方法及活体监测等作一综述。

1 溶栓药物载体种类

1.1 磁性纳米粒(MNP) 以氧化铁为材料制备 MNP, 并根据不同需求在其表面被覆特殊材料, 可提高 MNP 的生物相容性、分散稳定性等, 还可提供表面功能基团, 赋予 MNP 载药潜能。目前, 应用较多的被覆材料有葡聚糖、聚乙二醇(PEG)、聚丙烯酸、壳聚糖等。Ma 等^[1] 利用 MNP 表面的聚丙烯醇提供羧基, 使其与蛋白质类药物的氨基反应生成酰胺键, 实现蛋白质类溶栓药物的连接。Chen 等^[2] 利用 MNP 表面的壳聚糖共价连接溶栓药, 且因其表面带正电荷, 有助于向带负电的血栓内部渗透, 从而有助于溶栓。再者, 相比其他微米级的粒子, MNP 可在体内自由穿梭, 而不会被免疫系统视为异己成分。目前, MNP 的研究多限于体外及体表, 对体内深部血栓靶向溶栓作用的探讨还较匮乏。

1.2 聚乳酸(PLA)类高分子材料 此类材料具有良好的生物可降解性及生物相容性, PLA 及聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA) 作为该类材料的代表, 具有缓释潜能, 可避免药物在体内过快降解, 另外, 还可对其进行表面修饰以达到更好地在体循环发挥药效^[3]。贺进田等^[4] 制备了包裹葡激酶突变体、并具有纤溶和抗血小板聚集双重作用的 PLGA 微球。Wang 等^[5] 将重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA) 包裹进 PLGA 纳米粒中, 较脂质体而言有更高的包封率, 在体外实验中证实了 PLGA 纳米粒包裹的 rt-PA 对血栓内部有更强的渗透及溶解作用。为了提高载药微球在体内的亲水性, 可引入 PEG, 使用 PEG-PLA/PLGA 嵌段共聚物作为膜材料, 如 Kaminski 等^[6] 将 PLA-PEG 用作溶栓药载体, 在其内包裹 rt-PA, 包封率可达 93%, 并很好地保留了 rt-PA 的酶活性。聚乳酸类高分子材料在优化制备工艺, 保持溶栓药物的活性等方面尚有很大提升空间。

1.3 脂质体 脂质体以其良好的生物相容性, 亦成为携带溶栓药进行靶向溶栓的优良载体。Vaidya 等^[7] 利用脂质体包裹链激酶, 制备了可控释的溶栓微球, 并在大鼠颈动脉血栓模型中证实了脂质体包被链激酶较游离链激酶溶栓作用更明显。