

左归丸的临床应用与实验研究进展

尹 芳 王 璐 金国琴

(上海中医药大学基础医学院生物化学教研室, 上海 201203)

摘 要 左归丸为经典古方,八味药合用有滋阴补肾、填精益髓之功效,主治肝肾阴亏、精血不足、脑髓不充证。临床在心脑血管疾病、神经内分泌疾病、生殖系统疾病、骨科疾病等多类疾病的治疗中,有着广泛的应用。近年来,相关实验研究在延缓衰老、修复神经系统损伤、调节内分泌免疫、改善骨代谢及促进生殖发育等方面亦取得了一定进展。随着分子生物学的高速发展,借助新的技术方法,例如应用表观遗传修饰的理论技术,在分子水平更深入地探明经典补肾方药的作用机制,以期为中医药的临床应用提供更多的、新的实验依据。

关键词 左归丸 治疗应用 药理学 综述

中图分类号 R289.5

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2017)10-0082-04

左归丸出自明代张景岳的《景岳全书·新方八阵》,由熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、川牛膝、菟丝子、鹿角胶及龟版胶八味药材组成。《医学举要》卷五言:“方用熟地之补肾为君;山药之补脾,山茱萸之补肝为臣;配以枸杞补精,川牛膝补血,菟丝子补肾中之气,鹿角胶、龟版胶补任之元。虽曰左归,其实三阴并补,水火交济之方也。”八药合用,共奏滋阴补肾、填精益髓

之功,主治真阴肾水不足,药物阴阳俱用,寓阳中求阴之意。此方为经典古方,临床上多有应用。现将近年来左归丸的临床应用和实验研究进展概述如下。

1 左归丸的临床应用

1.1 神经系统疾病 “肾精化生脑髓”“肾通于脑”是中医学的基础理论之一。脑鸣是指延脑的耳蜗神经核至大脑皮质听觉中枢的整个通道任何一个部位

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473583)

- 支持与心理健康的关系[C].第15届全国老年护理学术交流会议论文集,2012:644.
- [2] 丰广魁,陈隐漪,李乐军,等.柴龙解郁丹治疗广泛性焦虑症的临床研究[J].南京中医药大学学报,2015,31(3):214.
- [3] 林文娟,王玮雯,邵枫.慢性情绪应激对大鼠行为、神经内分泌和免疫反应的影响:一个新的情绪应激模型[J].科学通报,2003,48(9):926.
- [4] 董宁,唐启盛,赵瑞珍,等.疏肝清热健脾法对广泛性焦虑大鼠脑内bax、bcl-2表达的影响[J].北京中医药大学学报,2015,38(6):383.
- [5] 魏宏文,矫玮,张有志,等.运动对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及体重的影响[J].体育学刊,2010,17(11):100.
- [6] HUANG Y, YANG Y T, LIU X X, et al. Effect of herbal-partitioned moxibustion at Tianshu (ST 25) and Qihai (CV 6) on pain-related behavior and emotion in rats with chronic inflammatory visceral pain[J]. Journal of Acupuncture and Tuina Science, 2015, 13(1):1.
- [7] SHER L. SSRIs have a smaller benefit in paediatric when compared to adult major depressive disorder[J]. Evid Based Ment Health, 2016, 19(1):26.
- [8] FRIES E, DETTENBORN L, KIRSCHBAUM C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions[J]. Int J Psychophysiol, 2009, 72(1):67.
- [9] FRIES E, HESSE J, HELLHAMMER J, et al. A new view on hypocortisolism[J]. Psychoneuroendocrinology, 2005, 30(10):1010.
- [10] CHROUSOS G P. Stress and disorders of the stress system[J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(7):374.
- [11] OTIZL M S, CHAMPAGNE D L, VAN DER VEEN R, et al. Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2010, 34(6):853.
- [12] 周奇志,魏焦禄,蔡定均,等.电针结合重复经颅磁刺激对焦虑模型大鼠中枢肾上腺皮质激素受体基因表达的影响[J].重庆医学,2012,41(4):317.
- 第一作者:**丰广魁(1962—),男,医学博士,主任中医师,教授,从事脑病研究。lygfgk@163.com
- 收稿日期:2017-07-25
- 编辑:吴 宁

的病变所致的耳鸣,患者感觉在脑内鸣响。欧阳迪等^[1]从补肾益脑着手,用左归丸滋肾填精益脑,佐活血化痰通络药,起到瘀化新生的效果,诸药合用使精血充沛,脑络通畅,髓海充盈,脑鸣自愈。徐晶^[2]选取老年性痴呆患者,治疗组给予左归丸加味汤剂进行口服治疗;对照组予盐酸多奈哌齐片;通过对比简易智能精神状态检查量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)、中医临床症状积分量表评价患者的认知功能、日常生活自理能力及痴呆的严重程度,证明左归丸加味治疗肾精亏虚型老年性痴呆在改善患者中医症状方面疗效显著,且有较好的安全性。

1.2 生殖系统疾病 “肾藏精、主生殖”是中医藏象学说的重要理论之一。王晓云等^[3]以锌硒宝为对照对左归丸治疗少弱精子症进行疗效观察,对患者进行治疗前后精液分析,发现两组精子密度和精子活力,治疗组提高幅度优于对照组,说明左归丸能提高少弱精子症的精子密度、精子活力,对男性不育有一定疗效。卢丽芳^[4]认为未破裂卵泡黄素化综合征(LUFS)的病机之一是肾精不足、气血失和,选用左归丸治疗有效。韦艳萍等^[5]运用左归丸治疗黄体功能不健不孕症有效。

1.3 心血管疾病 “心肾相交”是藏象学说又一理论,有心肾阴阳互济,心肾精互化以及心神肾精互用等内涵。脑动脉硬化是常见的中老年性疾病,严重影响患者生存质量,也易引发中风之变。姚兆菊^[6]从风、痰、虚、瘀着眼,归纳为肝阳上亢、痰浊中阻、瘀血阻滞、肾精不足、气血亏虚5型辨治,给予左归丸加减治疗,取得了较好的临床疗效。肝肾阴虚型高血压,症见头晕眼花、耳鸣、眼干涩、失眠多梦、腰膝酸软、足跟痛、夜尿频、精神萎靡、记忆减退等,可辅助应用左归丸。孟昭阳^[7]认为老年性高血压多有肾虚血瘀的表现,其治疗原则为补肾降压,活血化瘀。其中补肾之法必不可少,其中偏于阴虚者可用左归丸加减治疗。唐万和^[8]运用左归丸治疗心阴不足型心肌缺血30例,总有效率达94.3%。

1.4 骨科疾病 中医认为“肾藏精、生髓主骨”。经临床医生诊断证实为老年骨质疏松症(OP),并有腰膝酸软、舌红少苔、疲劳、乏力、容易骨折等症状可应用左归丸。蒋天骄^[9]运用左归丸配合维生素D磷酸氢钙治疗OP患者24例,总有效率为79.2%。儿童骨骼发育异常导致的身高增长缓慢,也应责之于肾精不足,不能充养骨髓,治疗上可采取益肾填精之法。李涤静^[10]用左归丸联合赖氨酸维生素B12溶液,治疗青春后期矮小女童48例,收效良好。李鸿泓等^[11]观察左归丸应时治疗原发性骨质疏松症的临床疗效,冬三月服用左归丸应时治疗原发性骨质疏松症并维持

2年以上,不仅服用方便,综合疗效也优于非应时治疗组与西药组。

2 左归丸的实验研究

2.1 对延缓衰老的作用研究 左归丸全方纯补无泻,峻补真阴,体现了中医补肾填精的治法,补肾填精法可延缓衰老。有研究发现左归丸对D-半乳糖致亚急性衰老模型大鼠能起到改善老化状态、提高抗氧化能力、减少自由基对细胞膜的损伤、增强细胞膜离子转运能力、抑制细胞凋亡等作用,提示左归丸具有延缓衰老的作用。研究发现左归丸可在维持神经细胞正常形态及其功能方面发挥作用,与其可减少脂褐素沉积与减轻脑组织损伤有关^[12]。含D-半乳糖完全培养基诱导间充质干细胞(MSCs)成为拟衰老细胞模型,进一步观察MSCs形态、生长周期、细胞生长曲线、 β -半乳糖苷酶衰老细胞染色结果,发现左归丸组大鼠MSC衰老细胞染色OD值明显高于模型组,左归丸组衰老细胞阳性率明显低于模型组。表明左归丸能提高衰老大鼠MSC增殖能力,提示左归丸在一定浓度范围内能延缓大鼠骨髓MSCs的衰老^[13]。

2.2 对免疫系统的作用研究 有研究发现,不同剂量左归丸可影响小鼠脾脏Treg亚群及相关细胞因子的表达,因而认为左归丸对Treg亚群具有免疫调节作用,这种调节效应与左归丸应用的剂量大小密切相关^[14]。龚张斌等^[15]研究左归丸对自然衰老大鼠CD4⁺T细胞白细胞介素(IL)-2基因启动子的CpG位点甲基化水平的影响,以自然衰老大鼠为模型,分为青年对照组、老年对照组、老年左归组,抗CD3联合抗CD28刺激大鼠CD4⁺T细胞,发现刺激24h后,与青年对照组比较,老年对照组CD4⁺T细胞IL-2 mRNA表达显著降低,DNMTs活性显著增强,IL-2基因SET1区域甲基化水平显著升高;与老年对照组比较,老年左归组CD4⁺T细胞IL-2 mRNA表达明显升高,DNMTs活性明显减弱,IL-2基因SET1区域甲基化水平明显降低。提示左归丸能通过抑制DNMTs活性,降低IL-2基因SET1区域甲基化水平,促进IL-2表达。寇爽等^[16]建立髓鞘少突胶质细胞糖蛋白35-559(MOG35-55)诱导C57BL/6小鼠EAE模型,与正常对照组比较,模型组IL-6、IL-17含量升高;IL-4、TGF- β 含量降低,泼尼松及左归丸组小鼠IL-6、IL-17含量降低;IL-4、TGF- β 含量升高,表明左归丸能够抑制EAE小鼠Th17细胞分化而起到抗炎治疗作用。

2.3 对神经系统的作用研究 左归丸能通过促进大鼠视网膜Muller细胞nestin和GFAP的表达,而维持损伤后视网膜结构的完整性,从而间接减少节细胞凋亡,有效保护受损视网膜节细胞,同时促进GAP-43蛋白的表达,抑制Nogo-A表达,来促进RGC再

生和受损轴突修复^[17]。左归丸可以通过调控cAMP/PKA信号转导通路促进突触重塑,进而对学习记忆能力产生影响^[18]。孙理军等^[19]以8周龄大鼠造成先天不足加后天失养复合型肾虚体质模型,选用补肾中药进行调理。补肾中药干预后,与模型组对比,用药组脑质量、肾质量、脑重指数及BDNF光密度值得到一定程度回升;大脑皮质包括海马区神经细胞增多,细胞结构致密且层次清楚,无明显水肿区。提示大鼠海马BDNF表达变化与肾藏志理论具有相关性,补肾中药可显著改善肾虚体质大鼠脑功能衰退状况。刘宏等^[20]观察左归丸对惊恐伤肾脑缺血大鼠缺血后BDNF、TrkB表达的影响及补肾方左归丸的治疗作用,发现左归丸能通过上调BDNF表达及活化TrkB进而改善惊恐伤肾大鼠抗脑缺血损伤能力的低下。寇爽等^[16]探讨左归丸对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)大鼠脑和脊髓中环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)mRNA和蛋白表达的调节作用。结果:与模型组比较,左归丸组急性期大鼠脊髓CREB mRNA和缓解期蛋白均升高明显。左归丸对EAE大鼠的中枢神经损伤后的修复作用可能与上调CREB mRNA和蛋白表达有关。

我们课题组以往的研究也发现,左归丸能明显提高自然衰老大鼠海马分区糖皮质激素受体(GCR)及其后的学习记忆信号通路蛋白表达量,延缓学习记忆的退化^[21-22]。

2.4 对成骨过程的作用 以左归丸含药血清对骨髓间充质干细胞(BMSCs)进行干预,发现左归丸可能通过增强ALP、TGF- β 1、Smad4蛋白的表达,进而影响TGF- β 1/Smad4信号途径,从而协同诱导剂(地塞米松)促进BMSCs的成骨诱导^[23]。用10%左归丸含药血清加成骨诱导剂培养BMSCs,发现左归丸组Runx2、Osterix、OC、 β -catenin的相对表达量较对照组、成骨诱导组均上调,左归丸组上述基因甲基化率均低于对照组、成骨诱导组。提示左归丸含药血清可通过去甲基化的表观遗传修饰调控机制促进BMSCs向成骨细胞分化^[24]。黄勇等^[25]在研究“左归丸”不同配伍对骨髓源成体干细胞(ASC)定向分化的调控作用时,发现从方中撤出牛膝后II型胶原表达明显降低,撤出山药碱性磷酸酶活性降低。提示牛膝可诱导ASC向软骨细胞方向分化,山药可诱导ASC向成骨细胞方向分化。

2.5 对内分泌系统的作用研究 将Wistar大鼠进行5/6肾大部切除并给予高磷饮食诱导肾性骨病模型,探讨左归丸对肾性骨病模型大鼠甲状旁腺功能亢进的影响。左归丸组大鼠血全段甲状旁腺素(iPTH)水平与模型组比较明显下降($P<0.01$),左归丸组大

鼠骨密度与模型组比较明显改善($P<0.01$),明显抑制甲状旁腺增生。结果:左归丸能降低5/6肾大部切除模型并肾性骨病大鼠甲状旁腺素合成以及血iPTH水平,抑制甲状旁腺增生,改善肾性骨病^[26]。郝迪等^[27]观察左归丸用药后雌性Wistar大鼠(8周)卵巢、子宫组织形态学变化,发现左归丸可增加大鼠窦状卵泡数、成熟卵泡数及卵泡总数、大鼠子宫内膜厚度等。表明左归丸可促进大鼠卵巢卵泡和子宫发育,其作用机制可能与提高雌激素水平有关。妊娠糖尿病病理状态可影响11 β -HSD1基因在胎盘的表达水平,左归丸有下调11 β -HSD1基因表达水平的作用,推测可能是其改善妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的机制之一^[28]。

2.6 对生殖的作用研究 许凯霞等^[29]通过胚胎期给药,以补气血方为对照,探讨补肾方左归丸对胎儿宫内发育迟缓(IUGR)模型胎鼠骨骼肌肌酸激酶(CK)活性的影响,发现与模型组比较,左归丸组胎鼠CK活性提高。CK是ATP代谢的重要激酶,因而该研究从能量代谢角度为中医“肾为先天之本,肾主生殖发育”和“补母益子”理论提供了实验依据。梁丽梅等^[30]发现左归丸可在体外增加人早孕绒毛膜组织 α v β 3、HLA-G等基因的表达,可能是该中药复方治疗不孕症分子生物学机理之一。

3 结语

“夫自古通天者,生之本,本于阴阳……阴平阳秘,精神乃治。”阴阳是中医辨证的大纲,阴阳失衡会引起各种疾病。“人受天地之气以生,天之阳气为气,地之阴气为血。故气常有余,血常不足……人身之阴气,其消长视月之盈缺。故人之生也,男子十六岁而精通,女子十四岁而经行,是有形之后,犹有待于乳哺水谷以养,阴气始成而可与阳气为配,以能成人……可见阴气之难于成。”(《格致余论·阳有余阴不足论》)《养老论》有云“人身之阴阳,难成而易亏,六七十后,阴不足以配阳,孤阳几欲飞跃……夫老人内虚脾弱,阴亏性急。内虚胃热则易饥而思食;脾弱难化,则食已而再饱。阴虚难降则气郁成疾,至于视听一言动,皆成废懒。百不如意,怒火易炽。”由此可见,人身阴津难成易亏,阴虚生内热,及早纠正易耗之阴津。

《医学正传》所谓“肾元盛则寿延,肾元衰则寿夭”。左归丸重用熟地黄滋肾填精,大补真阴;山茱萸养肝滋肾,涩精敛汗;山药补脾益阴,滋肾固精;枸杞补肾益精,养肝明目;龟、鹿二胶为血肉有情之品,龟版胶偏于补阴,鹿角胶偏于补阳,补阴之中配伍补阳药,以取“阳中求阴”之义;菟丝子、川牛膝益肝肾,强腰膝,健筋骨。诸药合用,共奏滋阴补肾、填精益髓之功效,主治肾阴不足、肝肾阴亏、精血不足、

脑髓不充。临床在心脑血管疾病、神经内分泌疾病、生殖系统疾病、骨科疾病等多类疾病的治疗中,有着广泛的应用。近年的实验研究为左归丸延缓衰老、修复神经系统损伤、调节内分泌免疫、改善骨代谢及促进生殖发育等作用提供证据。随着分子生物学的高速发展,借助新的技术方法,例如应用表观遗传修饰的理论技术,在分子水平更深入地探明经典补肾方药的作用机制,以期为中医药的临床应用提供更多的、新的实验依据。

参考文献

- [1] 欧阳迪,谢玮铭.左归丸治疗神经系统疾病举隅[J].内蒙古中医药,2015(5):57.
- [2] 徐晶.左归丸加味治疗肾精亏虚型老年痴呆的临床观察[D].沈阳:辽宁中医药大学,2013.
- [3] 王晓云,沈婷.左归丸治疗少弱精子症260例疗效分析[J].内蒙古中医药,2014(6):57.
- [4] 卢丽芳.左归丸治疗未破裂卵泡黄素化综合征38例[J].山东中医杂志,2010,29(9):597.
- [5] 韦艳萍,李远珺,潘晓菊,等.左归丸治疗黄体功能不健不孕症的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2010,19(32):4106.
- [6] 姚兆菊.脑动脉硬化症的临床辨治体会[J].光明中医,2015,30(10):2208.
- [7] 孟昭阳.中医药治疗老年高血压体会[J].河南中医,2012,32(10):1318.
- [8] 唐万和.左归丸治疗心阴不足型心肌缺血30例临床观察[J].中医杂志,2010,51(S1):161.
- [9] 蒋天骄.中药左归丸联合维D磷酸氢钙片治疗骨质疏松症疗效观察[J].临床合理用药,2011,4(4A):54.
- [10] 李涤静.左归丸合西药对青春后期矮小女童成年身高的影响观察[J].浙江中医杂志,2009,44(11):813.
- [11] 李鸿泓,潘贵春,曹玉华.左归丸对原发性骨质疏松症2年的应时治疗评价[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(7):160.
- [12] 孙琳林,王书惠,卢林,等.左归丸与六味地黄丸对衰老大鼠抗氧化能力及海马区超微结构影响的比较研究[J].中医药学报,2012,40(3):140.
- [13] 詹菲,徐志伟,黄进,等.左归丸对衰老大鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(7):2518.
- [14] 苑伟,杨慧,傅颖珺.中药对调节性T细胞免疫调节功能的研究进展[J].中成药,2014,36(5):1041.
- [15] 龚张斌,金国琴,韩志芬,等.补肾益气方对衰老大鼠CD4⁺T细胞核转录因子 κ B核转位与白细胞介素2基因转录的影响[J].中华中医药杂志,2014,29(8):2498.
- [16] 寇爽,王义周,赵晖,等.左右归丸对EAE大鼠中枢神经系统CREBmRNA和蛋白表达的影响[J].中医药信息,2014,31(5):19.
- [17] 王永谦,周昕,刘新泉,等.左归丸对大鼠视神经损伤后相关基因表达的影响[J].中华中医药学刊,2011,29(9):2054.
- [18] WANG YZ, KOU S, GU LY, et al. Effects of Zuogui Pill (左归丸) and Yougui Pill (右归丸) on the expression of brain-derived neurotrophic factor and cyclic adenosine monophosphate/protein kinase a signaling transduction pathways of axonal regeneration in model rats with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2014, 20(1):24.
- [19] 孙理军,王兴,王晓棣,等.补肾中药对肾虚质大鼠源性神经营养因子表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2015,22(10):64.
- [20] 刘宏,贾彦,仲丽丽,等.左归丸对惊恐伤肾MCAO大鼠BDNF及其受体的影响[J].中医药信息,2015,32(4):14.
- [21] 赵新永,金国琴,顾翠英,等.左归丸和右归丸对皮质酮所致大鼠海马神经细胞病理模型学习记忆相关信号转导蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(12):1983.
- [22] 康湘萍,金国琴.左归丸及右归丸对老年大鼠学习记忆相关信号分子表达的影响[J].中华中医药杂志,2012,27(8):2056.
- [23] 何丽娟,宋因,何文智,等.左、右归丸通过TGF- β 1/Smad4信号途径对大鼠骨髓间充质干细胞成骨诱导的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(22):6382.
- [24] 杨锋,潘乐,马秋涛,等.左归丸对骨髓间充质干细胞成骨分化相关基因甲基化的影响[J].中医杂志,2015,56(15):1326.
- [25] 黄勇,黄秀深,胡一梅,等.“左归丸”配伍规律对骨髓源成体干细胞定向分化的调控作用[J].成都中医药大学学报,2010,33(1):48.
- [26] 袁军,王小琴,马晓红,等.左归丸对5/6肾大部切除模型并肾性骨病大鼠甲状旁腺的影响[J].中医药学报,2013,41(1):76.
- [27] 郝迪,刘宏,黄树明.左归丸对卵巢切除MCAO模型大鼠学习记忆功能的影响[J].中医药学报,2014,41(1):122.
- [28] 王悦尧,王永辉,许凯霞,等.左归丸对GDM大鼠胎盘组织11 β -HSD1表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(11):127.
- [29] 许凯霞,王永辉,杨向竹,等.补肾方对胎鼠骨骼肌肌酸激酶活性的影响[J].山西中医学院学报,2013,14(1):14.
- [30] 梁丽梅,陆华,周天秀.左归丸含药血清对 α v β 3、HLA-G、HOXA10、Fas/FasL、IDO在人早孕绒毛膜组织中表达的影响[J].时珍国医国药,2015,26(5):1073.

第一作者:尹芳(1986—),女,博士研究生,研究方向为中药延缓衰老与老年病的预防。

通讯作者:金国琴,医学硕士,教授,博士生导师。jinguoqin8405@126.com。

修回日期:2017-05-04

编辑:傅如海