·综 述·

五子衍宗丸的药理作用及临床应用研究进展

黄 峰[1],吴德玲[2],李 莉[3],刘红娟[3],童小慧[3],王桐生[2,3]

(1.中国科学院合肥肿瘤医院药学中心,安徽 合肥 230031;2.中药复方安徽省重点实验室,安徽 合肥 230012;3.安徽中医药大学药理学教研室,安徽 合肥 230012)

[摘要]五子衍宗丸是补肾益精的经典方剂,临床使用历史悠久。随着现代研究的不断深入,发现其具有调控下丘脑-垂体-性腺轴、抗氧化应激、抗凋亡、调节自噬、增强免疫、抗衰老等药理作用,临床应用涉及男性生殖系统、神经系统、泌尿系统等多种疾病,尤其是治疗少弱精子症、精液液化不良等男性生殖系统疾病的疗效显著。

[关键词]五子衍宗丸;药理作用;临床应用

[中图分类号]R289.5 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2020.05.021

五子衍宗丸为临床常用的经典名方,唐朝《悬解录》中记载的"五子守仙方"为该方的雏形,明清时期的《摄生众妙方》《证治准绳》《傅青主男科》等医籍中均有收载[1]。该方由菟丝子(炒)、枸杞子、五味子(蒸)、覆盆子、车前子(盐炒)组成[2],具有补肾益精的功效,被誉为"种子第一方",广泛用于生殖系统疾病的治疗,同时在中医整体观和"同病异治"治疗原则的指导下,其临床应用涉及神经系统、泌尿系统、呼吸系统疾病及肿瘤的治疗。由于五子衍宗丸具有临床疗效显著及安全性高的特点,目前研究较多,对其药理作用及机制研究也日益深入,现将近年的研究进展作一综述。

1 药理作用

1.1 调控下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis,HPG)功能 HPG是调节生殖的高级中枢,下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)促进腺垂体释放卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH),FSH启动精子的发生,调控精原细胞的分化和增殖,LH刺激间质细胞合成睾酮(testosterone, T),维持精子发生的过程;在卵泡发育期,FSH正反馈刺激雌激素的合成以及GnRH分泌,GnRH分泌增加刺激LH大量释放,从而促进排卵[3-4]。刘碧原[5]研究发现,五子衍宗丸可显著提高肝郁证模型大鼠情绪反应评分,增加血清GnRH水平,降低雌二醇含量,其机制可能为上调大鼠睾丸组织中蛋白激酶A表达水平。闫润红等[6]发现,少精症模型大鼠服用五子衍宗丸后精子总数、存活率、活动度显著增加,血清T、LH含量明显提高,说明五子衍宗丸能够纠正HPG分泌障碍,改善精子质量。冯玉霞等[7]研究发现,五子衍宗丸能够升高肾虚血瘀型大鼠雌二醇、孕激素水平,调控雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)表达,有利于子宫内膜成熟及胚泡着床。He等[8]对20日龄雄性大鼠灌胃五子衍宗丸10 d,发现能显著提高大鼠T水平,上调雄激素受体和Ki67表达,促进生殖细胞的增殖与分化。邹赟等[9]研究发现,五子衍宗丸对雄性$AT1^{+/-}$小鼠的性激素水平有正向调节作用,可以明显提高GnRH和FSH水平,且提高程度与干预时间呈正相关,改善雄性小鼠的生殖功能。

1.2 抗氧化应激作用 采用网络药理学方法,从五子衍宗丸中共获得72个治疗男性不育症的活性成分、35个可能靶点,这些靶点主要集中在磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/Akt)、缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1,HIF-1)等信号通路,涉及氧化与抗氧化活性等生物学过程[10]。刘思佳等[11]采用43 ℃水浴构建大鼠睾丸支持细胞热应激模型,发现五子衍宗丸通过减少活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成、降低热休克蛋白70(heat shock protein 70,HSP70)表达,达到保护热应激作用。在氯化镉或环磷酰胺造成的氧化损伤大鼠模型以及H_2O_2复制的支持细胞损伤模型中,五子衍宗丸均能提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)活性,降低丙二醛含量,增强抗氧化能力,改善生精功能和支持细胞分泌功能[12-13]。此外,五子衍宗丸能显著升高糖尿病性白

基金项目:国家自然科学基金项目(81473674)

作者简介:黄峰(1974-),男,副主任药师

通信作者:王桐生(1972-),男,博士,教授,wtsyl@163.com

内障(diabetic cataract,DC)模型小鼠晶状体组织SOD、GSH-Px活性,明显改善晶状体混浊度,显著降低血糖、糖化血红蛋白指数以及葡萄糖、果糖、山梨醇含量,提示五子衍宗丸能减轻D-半乳糖所致的氧化损伤,抑制DC小鼠晶状体组织异常活跃的多元醇通路[14]。

1.3 抗凋亡作用 李瑞雪等[15]研究表明,五子衍宗丸明显下调内质网应激相关基因Ern1、Casp12、Creb3l1,上调抗凋亡基因Birc5,抑制细胞凋亡。秦茂等[16]研究发现,五子衍宗丸能够增加肾精亏虚证大鼠睾丸支持细胞波形蛋白、α-微管蛋白的表达,抑制生精细胞凋亡,改善生精功能。Hu等[17]研究表明,五子衍宗丸能够下调微波辐射损伤雄性大鼠P53表达,干预Tip60介导的生殖细胞凋亡,恢复睾丸组织形态。李莉等[18]研究发现,五子衍宗丸治疗少弱精子症的机制可能与其抑制精子线粒体通透性转换孔异常开放,提高线粒体膜电位水平,降低生精细胞凋亡有关。

1.4 调节自噬作用 高云霄等[19]采用雷公藤多苷(20 mg/kg)复制生精障碍大鼠模型,发现五子衍宗丸能上调支持细胞自噬标志蛋白轻链蛋白3(light chain protein 3,LC3)、溶酶体相关膜蛋白-2(lysosome associated membrane protein,LAMP-2)的表达水平,提示五子衍宗丸可通过提高支持细胞自噬水平改善生精功能。

1.5 调节免疫作用 张若楠等[20]研究五子衍宗丸对实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE)小鼠防治作用,发现其能够降低EAE模型小鼠白细胞介素6(interleukin 6,IL-6)、IL-17、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)等炎症因子水平,抑制Rho信号通路中Rho相关蛋白激酶Ⅱ(Rho-associated protein kinase,ROCKⅡ)、磷酸化肌球蛋白磷酸酶靶亚基1(phosphorylated myosin phosphatase target subunit 1,P-MYPT1)、核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)蛋白表达,通过调节机体免疫力延缓疾病发生,保护神经功能。研究表明,五子衍宗丸显著提高肾精亏虚大鼠血清免疫球蛋白G、IL-2含量及CD4/CD8比值,降低IL-6水平,平衡T淋巴细胞免疫网络[21]。此外,其还可调节无精症小鼠TNF-α、IL-3、MKK4/7、PLA2、MKK3/6等基因表达,激活Fc epsilon RI通路,增强机体免疫力[22]。

1.6 抗衰老作用 王光勇等[23]发现五子衍宗方能够改善D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆能力,增加血清SOD活力和脑、胸腺指数,降低MDA含量,提示其抗衰老作用与增强免疫和抗氧化作用密切相关。研究[24-25]表明,五子衍宗方能显著改善自然衰老大鼠睾丸Sertoli细胞的超微结构,上调睾丸胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor,GDNF)、干细胞因子(stem cell factor,SCF)、骨形态蛋白生成蛋白4(bone morphogenetic protein,BMP4)蛋白表达,降低p-P53、p21的蛋白水平,通过调节p53/p21和碱基切除修复(base excision repair,BER)通路减轻睾丸DNA损伤,并通过调节睾丸内miR-let-7-Imp轴,促进老龄大鼠精原干细胞的增殖。

2 临床应用研究进展

2.1 治疗男性生殖系统疾病

2.1.1 少弱精子症 黄雯晖等[26]采用五子衍宗丸6 g、维生素E软胶囊100 mg、硒酵母片100 μg治疗少弱精子症患者12周,结果显示正常精子比例、精子密度、A级及A+B级比例均显著增加,治疗成功率(74.29%)明显高于单独使用维生素E和硒酵母片者(48.57%)。杨东等[27]按照随机双盲平行对照研究方法,比较五子衍宗丸与麒麟丸治疗特发性少弱精子症的疗效及安全性,发现五子衍宗丸与麒麟丸均可显著提高精子质量,调节性激素水平,呈现时间-效应提升的疗效规律,无明显不良反应,用药安全。李亦聪等[28]发现,少精、弱精的不育患者连续使用五子衍宗丸2个月,精子活力明显增强,精液和精子中Caspase 3和Caspase 8水平降低。

2.1.2 精液液化不良 谭文举等[29]采用五子衍宗丸治疗精液液化不良,结果表明患者精浆前列腺特异性抗原、酸性磷酸酶含量均明显提高,精液液化时间缩短,精液质量得以改善。孙自学等[30]采用五子衍宗丸联合翁沥通胶囊和维生素C片,治疗肾虚湿热型精液液化不良患者,能显著改善精液液化状态,提高精子活动力和受孕率。

2.2 治疗神经系统疾病 黎巍威等[31]研究发现,加味五子衍宗方可不同程度地提高轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment,MCI)患者的图像自由回忆、指向记忆、联想学习等能力,明显减小海马指数和颞角宽度,说明加味五子衍宗方可提高患者的记忆能力,延缓海马萎缩,其机制可能与提高患者抗氧化应激能力,调节血清β淀粉样蛋白代谢功能有关。张慧和等[32]观察五子衍宗汤治疗肾虚髓减型帕金森病MCI患者的临床疗效,发现治疗12周后五子衍宗汤联合多奈哌齐组总有效率、蒙特利尔

认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale,MoCA)、简易智力状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)评分均明显高于单用多奈哌齐治疗组。

2.3 治疗泌尿系统疾病 卢雨民[33]采用五子衍宗丸治疗老年性夜尿增多症10例,获得较好疗效。刘丹丹[34]以五子衍宗丸为基础进行化裁,治疗老年性尿道综合征31例,疗效显著。潘梅等[35]采用加味五子衍宗丸治疗女性尿失禁,经过1个疗程用药,患者排尿正常,无尿失禁现象。此外,五子衍宗丸对小儿遗尿症、尿频、肾病综合征等疾病也有较好的疗效[36]。

2.4 治疗其他系统疾病 五子衍宗丸在临床上尚用于治疗肺肾气(阳)虚型慢性阻塞性肺疾病稳定期[37],对复发性口腔溃疡、斑秃、原发性血小板减少性紫癜等疾病[38]也有一定疗效。

3 展望

五子衍宗丸作为补肾益精的千古名方,临床使用历史悠久。近年来的研究表明,五子衍宗丸对生殖系统疾病的疗效确切,尤其是治疗男性不育症效果显著,与西药相结合应用,彰显出更高的有效性与安全性,具有广阔的应用和推广前景。

五子衍宗丸本为补肾填精所设,在中医辨证论治观与"异病同治"思想的指导下,凡是肾虚精亏之证均可采用五子衍宗丸治疗。因此,其临床使用涉及神经系统、免疫系统、泌尿系统等疾病,拓展了应用范围。但在这些方面的应用研究多为个案报道,缺乏大样本的临床随机试验数据,其有效性有待进一步验证,而且由于中药复方成分的复杂性,五子衍宗丸的有效物质基础仍不甚清楚,限制了对其机制的深入研究。

研究复方的化学成分对于药效的物质基础辨识及其机制探究至关重要,准确表征五子衍宗丸中所含的化学成分,分析发挥特定功效的成分群组合规律及作用机制,将为五子衍宗丸在临床广泛应用提供实验证据,为开发出既维持功效又用量更少的新成分组方提供思路。目前,药物活性成分分离及分析水平不断提高,网络药理学研究方法也得以应用,成分-靶标-机制研究模式不断成熟。采用血清药物化学、代谢组学及系统药理学方法,研究五子衍宗丸在治疗不同系统疾病中具体作用机制和物质基础,归纳出内在联系,阐明中医"补肾法"的现代科学内涵将是未来研究的发展方向。

参考文献:

[1] 王学华,史同霞.五子衍宗丸的药理研究及临床应用进展[J].中央民族大学学报(自然科学版),2018,27(2):54-57.

[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,2020:641.

[3] ILGIN S. The adverse effects of psychotropic drugs as an endocrine disrupting chemicals on the hypothalamic pituitary regulation in male[J]. Life Sci, 2020, 253: 117704.

[4] 王庭槐.生理学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2016:606-609.

[5] 刘碧原.肝郁证雄性大鼠性腺轴的变化及疏肝方与补肾方干预效应的比较[D].北京:北京中医药大学,2017:47-61.

[6] 闫润红,霍俊凤,董爱国,等.生殖营养胶囊与五子衍宗丸对药物性少精模型生殖机能影响的比较研究[J].中华中医药学刊,2015,33(5):1215-1217.

[7] 冯玉霞,王田平,曾倩,等.补肾活血法对肾虚血瘀型大鼠雌、孕激素及其受体的影响[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(2):191-194.

[8] HE M M, WANG L J, CHEN Y H, et al. Effect of Wuziyanzong Pill on levels of sex hormones, and expressions of nuclear-associated antigen Ki-67 and androgen receptor in testes of young rats[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(6): 743-748.

[9] 邹赟,赵方方,李慧,等.五子衍宗丸对AT1KO雄性小鼠生殖功能的干预作用[J].上海中医药杂志,2020,54(6):97-100.

[10] 丁劲,张耀圣,商建伟.五子衍宗丸治疗男性不育症的网络药理学探讨[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(20):25-35.

[11] 刘思佳,陈俞材,胡素芹,等.五子衍宗丸对热应激大鼠睾丸的保护作用及机制研究[J].北京中医药大学学报,2020,43(5):386-392.

[12] 邓宇飞,翁治委,梁爱军,等.参精固本丸对大鼠睾丸氧化应激损伤后生精功能的修复[J].中华男科学杂志,2019,25(12):1118-1125.

[13] 刘苗苗,张长城,贾亮亮,等.五子衍宗方对环磷酰胺致小鼠睾丸氧化损伤的保护作用[J].中成药,2013,35(12):2591-2597.

[14] 朱向东,王燕.五子衍宗丸对糖尿病性白内障小鼠晶状体氧化损伤和多元醇通路的影响[J].中医研究,2013,26(2):66-69.

[15] 李瑞雪,樊慧杰,柴智,等.五子衍宗丸对神经管畸形细胞模型凋亡途径的影响[J].中医杂志,2019,60(13):1134-1140.

[16] 秦茂,柯明辉,刘保兴,等.五子衍宗丸对肾精亏虚证大鼠睾丸支持细胞骨架蛋白表达及生精功能的影响[J].

北京中医药大学学报,2019,42(6):490-495.

[17] HU H X,SUN J,GAO Y J,et al. Effect of modified Wuzi Yanzong Pill (五子衍宗丸) on Tip60-mediated apoptosis in testis of male rats after microwave radiation[J]. Chin J Integr Med,2019,25(5):342-347.

[18] 李莉,戴宁,那莎,等.五子衍宗丸对实验性少弱精子症大鼠的保护作用与机制研究[J].中华男科学杂志,2016,22(9):827-833.

[19] 高云霄,刘保兴,秦茂,等.五子衍宗丸通过增强支持细胞自噬改善生精功能[J].中华中医药杂志,2019,34(3):961-964.

[20] 张若楠,柴智,樊慧杰,等.五子衍宗丸对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠防治作用及其机制研究[J].中华中医药杂志,2018,33(4):1316-1319.

[21] 杨卓,张希,胡昌江.五子衍宗丸中药物盐制后对肾精亏虚大鼠免疫功能影响[J].时珍国医国药,2019,30(9):2134-2137.

[22] 王宁,张树成,陈西华,等.五子衍宗丸对无精症小鼠的免疫促进作用基因表达谱分析[J].上海中医药大学学报,2013,27(4):63-67.

[23] 王光勇,狄国杰,曾晓,等.五子衍宗方对D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆及抗氧化损伤的影响[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(10):1093-1095.

[24] 马娜,赵海霞,陈茜,等.基于P53/P21和碱基切除修复通路的五子衍宗方对自然衰老大鼠睾丸DNA损伤的保护作用研究[J].中草药,2018,49(6):1379-1384.

[25] 陈茜,赵海霞,马娜,等.五子衍宗方通过调节miR-let-7-Imp轴对老龄大鼠精原干细胞增殖的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):45-52.

[26] 黄雯晖,张荣东,郑秀霞,等.五子衍宗丸治疗弱精子症导致的男性不育的临床疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2020,15(5):958-964.

[27] 杨东,鲜红,滕文顶,等.五子衍宗丸与麒麟丸治疗男性特发性少弱精子症的临床疗效和安全性[J].中国性科学,2019,28(10):77-80.

[28] 李亦聪,潘恩山,陈翠萍.生精种玉汤治疗少精弱精性不育的疗效及对精液中Caspase 3和Caspase 8的影响[J].世界中医药,2019,14(9):2359-2366.

[29] 谭文举,韩雯雯,闫良.疏肝益阳胶囊治疗精液液化异常的临床观察[J].中成药,2018,4(5):1227-1230.

[30] 孙自学,门波,王祖龙,等.翁沥通胶囊联合五子衍宗丸和维生素C片治疗精液液化不良性不育症肾虚湿热型120例[J].中医研究,2016,29(10):15-17.

[31] 黎巍威,王琳琳,富宏,等.加味五子衍宗方的神经保护作用机制研究现状[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):219-223.

[32] 张慧和,黄建平,李玮,等.五子衍宗汤治疗肾虚髓减型帕金森病轻度认知功能障碍临床疗效评价[J].浙江中西医结合杂志,2016,26(11):998-1001.

[33] 卢雨民.五子衍宗丸治疗老年性夜尿增多症10例体会[J].江西中医药,1987,18(4):57.

[34] 刘丹丹.五子衍宗丸加减治疗老年尿道综合征疗效观察[J].山西中医,2014,30(3):34.

[35] 潘梅,李宇娟,王洪燕.五子衍宗丸加味治疗女性尿失禁[J].中国临床研究,2011,24(7):632-633.

[36] 李根.五子衍宗丸联合隔药灸治疗下元虚寒证小儿遗尿的临床观察[J].深圳中西医结合杂志,2020,30(4):38-40.

[37] 郭琳.五子衍宗丸联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺肾气(阳)虚型临床观察[J].北京中医药,2016,35(1):78-80.

[38] 曹圣,热增才旦,李永平,等.五子衍宗丸临床研究进展[J].亚太传统医药,2017,13(14):55-56.

(收稿日期:2020-07-05;编辑:张倩)