

滋肾丸的化学成分、药理作用及临床应用研究进展

吴冰雨¹, 兰 群¹, 李子安¹, 仝 燕¹, 王锦玉^{1*}, 刘德文^{1, 2*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 中国中医科学院医学实验中心, 北京 100700)

摘要: 滋肾丸又名通关丸、滋肾通关丸, 始载于元代《兰室秘藏》, 由黄柏、知母、肉桂组成, 作为一首经典方剂目前仍被广泛应用于临床, 因此有必要对其最新研究进展进行梳理, 以期为该方的下一步研究方向提供有益借鉴。经梳理, 发现滋肾丸在物质基础研究方面, 主要涉及质量评价和配伍对活性成分体内分布的影响, 总体研究较少且研究深度不足, 建议结合最新研究技术如质谱成像、靶点垂钓等全方位解析滋肾丸的化学成分, 进而为其质量标准合理制定奠定基础; 药理作用研究集中在肾盂肾炎、糖尿病、良性前列腺增生和慢性前列腺炎等疾病, 但存在样品制备工艺及处方组成各异、评价指标较为常规、研究深度不足等问题, 建议明确经典名方滋肾丸的关键信息, 使用多组学技术评价其药理作用, 以便将其作用机制说清楚、讲明白; 临床上滋肾丸主治湿热内生、耗伤精气、气化失司所致小便淋闭, 常用于治疗慢性肾病及泌尿系统相关病证, 但是存在临床研究多为个案且应用多为联合用药等问题, 建议开展更多高质量的滋肾丸单方的回顾性病例分析、随机对照试验(RCT)研究, 以明确其临床最佳定位。

关键词: 滋肾丸; 化学成分; 药理作用; 临床应用; 研究进展

中图分类号: R284; R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)04-0105-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.04.016

滋肾丸, 又名通关丸、滋肾通关丸, 最早记载于元代李杲所著的《兰室秘藏》, 该方由黄柏、知母、肉桂 3 味中药组成^[1]。黄柏为君药, 能清热燥湿、泻火解毒, 知母为臣药, 能清热泻火、滋阴润燥, 二者功效相似, 常相须为用, 增强滋阴清热、泻火解毒之疗效^[2], 肉桂为佐使药, 能补火助阳、温通经脉, 起反佐之功, 既能补下焦之火以助气化, 又可引药下行以入肾中祛邪^[3], 三者相反相成, 共奏滋阴补肾、利尿通关之效^[4]。目前, 滋肾丸仍被广泛应用, 是中医临床常用于治疗淋证和癃闭的经典方剂之一, 梳理其研究进展对该方的后续应用与开发具有重大意义。前期已有学者对滋肾丸的研究进展进行了综述, 然而, 随着相关研究的不断丰富与深入, 近年来该方的研究取得了新进展, 因此有必要对近几年滋肾丸的相关研究进行整理和总结, 以期为该经典名方的临床应用及制剂研发提供参考。

1 化学成分

总体来看, 关于滋肾丸物质基础研究方面的文献

报道较少^[5]。近 5 年来, 在这方面的研究进展较少, 结合前期综述未总结的, 主要涉及 2 个方面: (1) 质量评价。滋肾丸有中成药、医院制剂等临床应用形式, 对其进行质量评价研究有利于保证临床用药的安全有效。基于此, 张春玲等^[6]建立了滋肾丸的高效液相色谱法(HPLC)指纹图谱整体质量定性评价方法与定量分析方法, 指纹图谱共标定了样品 11 个共有峰, 其中的新芒果苷、芒果苷、黄柏碱、木兰花碱、小檗红碱和小檗碱 6 个成分用于该制剂的定量评价。同时, 有学者利用超高效液相色谱-串联质谱法确定了滋肾通关胶囊中 8 个潜在的质量标志物(Q-Marker)^[7], 可用于滋肾通关胶囊的质量控制与评价。另有学者建立了滋肾丸提取物中有效成分知母皂苷 B II 和盐酸小檗碱的 HPLC 测定方法, 发现二者在 70% 乙醇洗脱部位含量最高, 可为该复方制剂的质量标准制定提供参考^[8]。(2) 化学成分及配伍研究。滋肾丸配伍简单, 方中黄柏与知母相须为用, 是较为常用的一组药对, 目前对于该药对化学成分的研究相对较多, 刘顺等^[9]通过检索

基金项目: 国家重点研发计划项目(2023YFC3504004); 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A04303)

作者简介: 吴冰雨(2001-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: bywu0331@foxmail.com

* **通信作者:** 王锦玉(1978-), 女, 研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药新药研发及新剂型研究, E-mail: jinyu024@163.com;

刘德文(1985-), 男, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药新药研发及饮片质量提升研究, E-mail: dwliu@icmm.ac.cn

多个数据库并进行筛选,得到黄柏、知母相关候选活性分子,其中槲皮素、四氢非洲防己碱、山奈酚为度值前三的候选活性分子,可为深入探讨黄柏-知母药对的作用机制奠定基础。苏萌等^[10]先通过网络药理学与分子对接预测脱水淫羊藿素可能是知母-黄柏药对抗炎的核心化学成分,并利用液质联用对该成分进行含量测定,测得脱水淫羊藿素在知母-黄柏药对中的含量为 18.04%。体内环境对中药材的影响复杂,只有吸收入血的成分才可能是发挥效用的物质基础。目前有学者以家兔为实验对象,利用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用技术对知母-黄柏药对的入血成分进行分析,检测出 46 个原型入血成分,以及由小檗碱、药根碱、小檗红碱和芒果苷在体内代谢形成的 9 个代谢产物^[11]。病理状态可能改变中药的体内行为,因此关于病理模型动物对知母-黄柏药对吸收入血成分的研究就显得极为重要,有利于更深入评价药物发挥疗效的物质基础。Xu 等^[12]人采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法对糖尿病大鼠所吸收入血清中的知母-黄柏药对化学成分进行鉴定,检测出 7 种化学成分,包括 1 种氧杂蒽酮苷和 6 种生物碱。此外,Cao 等^[13]通过建立超高效液相色谱-线性阱四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用的方法,比较分析了知母-黄柏药对在正常和 2 型糖尿病大鼠血浆中的吸收成分与代谢产物,发现所鉴定出的 16 个吸收成分和 11 个代谢产物种类在正常动物和模型动物体内无差异,但在药代动力学的比较研究中则显示出了显著的差异。黄柏-知母药对配伍少量肉桂,可促进该药对中活性成分黄柏碱和知母皂苷 AⅢ在大鼠肝、心、脾、肺、肾组织中的分布,推测是由于肉桂的反佐配伍影响了活性成分的跨膜转运,进而促进其在组织器官内的吸收与分布^[14]。

对文献涉及的滋肾丸化学成分进行归纳分类^[6-14],主要有以下几类:(1)生物碱类:木兰花碱、四氢表小檗碱、黄柏碱、13-羟基氧化小檗碱、巴马汀、小檗碱、小檗红碱、药根碱、延胡索乙素等;(2)有机酸类:绿原酸、3-O-阿魏酰奎宁酸、5-O-阿魏酰奎宁酸等;(3)黄酮类:芒果苷、异芒果苷、新芒果苷等;(4)皂苷类:知母皂苷 BⅡ、知母皂苷 AⅢ、知母皂苷 N、知母皂苷 C、知母皂苷 E1 等;(5)内酯类:柠檬苦素等;(6)糖苷

类:2-(*p*-hydroxyphenyl)etha-nol-1-O- β -D-glucoside 等;(7)其他:丁香苷、nyasol 等。

2 药理作用

2.1 肾盂肾炎 肾盂肾炎是一种常见的泌尿系统感染性疾病,根据病程长短,可分为急性肾盂肾炎和慢性肾盂肾炎^[15]。其发病原因复杂,包括尿路梗阻、免疫系统功能减弱、不良生活习惯等。虽然肾盂肾炎本身不会直接导致死亡,但若不及时治疗,可引发严重的并发症,从而危及患者的生命健康。抗生素治疗是肾盂肾炎的主要治疗方式,但可能存在不良反应,而使用中医药治疗该疾病具有一定优势^[16-17]。据报道,滋肾丸具有较好的抗炎抑菌效应,能够增强尿路黏膜免疫系统的应答,提高大鼠分泌型免疫球蛋白(SIgA)水平,有效减少病原菌在泌尿道中的黏附与繁殖,并显著降低尿路黏膜组织中白细胞介素(IL-4、IL-6、IL-10)的含量;还能通过降低 Toll 样受体(TLR4、TLR5)的表达水平,下调其介导的髓样分化因子-核转录因子- κ B(MyD88-NF- κ B)途径的部分下游因子的蛋白表达水平,以降低炎症反应,缓解大鼠肾盂肾炎的症状^[18-19]。在此基础上,近年有学者通过建立急性肾盂肾炎(AP)模型,以 IL-1 α 、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、趋化因子配体 2(CXCL2)等炎症因子为指标,探讨滋肾丸对 AP 炎症反应的影响,结果发现该方可影响炎症因子的免疫应答,进而起到抗炎、保护肾脏等泌尿系统器官的双向调节作用^[4]。

2.2 糖尿病 糖尿病是一种以胰岛素抵抗为主要病理特征的系统代谢紊乱性疾病。胰岛素抵抗表现为肝脏、骨骼肌及脂肪组织等胰岛素靶器官或靶组织对正常量的胰岛素生物效应敏感性降低^[20]。当肝脏发生胰岛素抵抗时,糖异生与糖原合成失调导致糖代谢紊乱,并过度刺激脂质的从头合成,使得脂质积聚于肝脏,导致脂代谢紊乱^[21]。相关研究表明,滋肾丸能显著降低自发性糖尿病模型小鼠的空腹血糖和葡萄糖耐量试验曲线下面积(AUC),提高小鼠的空胰岛素水平并降低其胰岛素抵抗指数,通过上调磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路的上游因子生长因子、受体酪氨酸激酶(RTK)的表达来诱导其活化,PI3K/Akt 信号通路能磷酸化糖原合成酶激酶 3

(GSK3)以抑制其活性,使得糖原合成关键因子糖原合成酶(GYS)活性提高,促使糖原合成增加,PI3K/Akt 信号通路还能磷酸化叉头框蛋白 O1(FoxO1),促使其排出于细胞核而使转录中止,一方面上调了葡萄糖激酶(GCK)的表达,GCK 的催化作用促进了糖原合酶的激活,使糖原含量增加,另一方面下调葡萄糖-6-磷酸酶(G6pase)的表达,抑制糖异生,以改善糖代谢,滋肾丸能显著降低小鼠的 BMI、血清中甘油三酯和总胆固醇的含量以改善肥胖和脂代谢,达到改善胰岛素抵抗进而可能起到治疗 2 型糖尿病的作用^[22-24]。此外,刘铜华团队还从肠道屏障功能和骨骼肌功能角度探究滋肾丸改善 db/db 小鼠糖脂代谢的可能作用机制,结果发现该方能显著改善小鼠骨骼肌和回肠的病理变化,显著提升回肠中闭合蛋白(Occludin)和闭锁连接蛋白-1(ZO-1)蛋白的表达,其可能的作用机制是改善了小鼠骨骼肌代谢病增加了胰岛素敏感性^[25]。

2.3 糖尿病肾病(DKD) DKD 既是糖尿病的最常见和最严重并发症,也是常见的继发性慢性肾脏病,最终可能会导致肾功能衰竭,炎症损伤是其发生发展的关键因素^[26-27]。高血糖能直接诱导细胞分泌炎症因子,启动细胞焦亡,焦亡的细胞会激活核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体将 IL-1 β 转化为成熟的 IL-1 β ,与 IL-18 一起诱导其他炎性细胞因子,激活免疫细胞,促进其募集,加速炎症反应;NLRP3 是 NLRP3 炎症小体的核心蛋白,能够募集细胞凋亡相关斑点样蛋白(ASC)并激活炎症小体的生物效应,ASC 能使半胱氨酸天冬氨酸酶-1(Caspase-1)的激活,进而促进肾小管上皮细胞的上皮-间充质转化(EMT)。滋肾丸能下调糖尿病小鼠肾组织中 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的表达,这表明滋肾丸能抑制 NLRP3 炎症小体活化,可能也是其实现抑制 DKD 肾小管上皮细胞焦亡及 EMT 作用的主要机制^[28-29]。此外,作者还采用网络药理学的方法,探讨了滋肾丸改善 DKD 可能的核心靶点,并选取 PI3K-Akt 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路作为主要炎症相关信号通路进行体内实验验证,结果发现滋肾丸可显著抑制 db/db 小鼠炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 的过度释放,

并下调 p38MAPK 和 PI3K-Akt 信号通路^[30]。

2.4 良性前列腺增生(BPH) BPH 是一种性激素、细胞因子和炎症等多种因素共同作用导致的腺体细胞和间质细胞的增生性疾病^[31],其发病机制主要与多种生长因子的调控异常和细胞凋亡减少有关。趋化因子配体 3(CCL3)和 CCL5 可募集白细胞至炎症部位,诱导白细胞产生血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子(EGF),VEGF 是新生血管形成和血管通透性的关键驱动因子,EGF 通过与其特异性受体 EGFR 结合发挥功能,刺激前列腺上皮细胞生长,参与 BPH 的发病过程,滋肾丸能发挥持续的抗 VEGF 作用并下调 CCL3 和 CCL5 的表达,这可能是改善 BPH 的重要机制^[32]。T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和巨噬细胞浸润在前列腺组织中,能抵御有害化学物质和病原体入侵,这些细胞通过释放促炎细胞因子以维持慢性免疫系统,导致上皮细胞产生环氧合酶-2(COX-2)。此外,前列腺细胞自身在炎症环境中可以释放 COX-2/5-脂氧合酶(5-LOX),COX-2 能通过促进抗死亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达,促进多种生长因子的合成,从而抑制细胞凋亡,而 5-LOX 调节白三烯的产生,参与花生四烯酸(AA)、TNF、NF- κ B 和 VEGF 等炎症信号通路,发挥促炎作用,破坏内环境的平衡。滋肾丸可有效下调 COX-2、5-LOX 的蛋白和基因表达,并显著抑制前列腺组织中 TNF- α 、CCL3、CCL5、IL-4、IL-12 和 IL-6 等系列细胞因子的释放^[33],有研究人员还从滋肾丸提取物中筛选出 COX-2 和 5-LOX 抑制剂,提示该方可通过抑制 COX 和 LOX 的表达,部分调节 AA 代谢,从而逆转 BPH 的进程^[34-36]。PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路可以影响 Bcl-2 关联死亡启动子(BAD)和 Bcl-2 的结合,使半胱氨酸天冬氨酸酶(CASP9)和 CASP3 蛋白失活,从而抑制细胞凋亡,该信号通路还可以调节炎症因子的释放,从而增加炎症细胞的敏感性。此外,该通路还可促进 NF- κ B 通路的激活,从而进一步促进炎症反应,加重病情,滋肾丸对该信号通路的干预可能是改善 BPH 的重要途径^[33]。CD14、IFIT1、RCN1 是滋肾丸在改善 BPH 过程中的差异表达蛋白,CD14 能识别并结合 LPS 或 LPS/LBP 复合物,介导 LPS 诱导的细胞反应,导致细胞活化并产生

促炎细胞因子以及趋化因子,IFIT1 是哺乳动物在病毒感染过程中产生的最有效的天然免疫蛋白,能负调控 LPS 诱导的 TNF- α , 细胞增殖和凋亡异常是 BPH 常见的致病机制,而 RCN1 能抑制内质网应激诱导的细胞凋亡,通关丸给药后,这些差异表达蛋白在 BPH 模型中得到恢复,从而调节炎症反应,可能在 BPH 的改善中起到关键作用^[37]。

2.5 慢性前列腺炎(CP) 现代医学认为 CP 的发病机制包括病原微生物感染、自身免疫异常、氧化应激反应、内分泌失调、神经机能障碍及社会心理因素等,滋肾丸合八味肾气丸加减形成的滋肾通关方下调了 CP 大鼠体内 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的表达,双向调节 IL-10 表达,并可能通过下调 IL-6 表达,从而抑制 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(JAK2/STAT3) 信号通路上 JAK2 mRNA、STAT3 mRNA 表达,以及磷酸化(p)-JAK2 表达来改善前列腺组织的

病理形态改变,减轻间质内炎性细胞浸润,并减缓平滑肌和胶原纤维化过程,从而可能逆转慢性前列腺炎的进展过程^[38]。CP 还可能致大鼠肠道菌群中致病菌拟杆菌增加和益生菌乳杆菌降低,滋肾丸可通过降低炎症因子 TNF- α 、COX-2 及白三烯 B4(LTB4)水平缓解 CP,并对肠道菌群具有调节作用,且黄柏与知母盐制后组成的滋肾丸效果更佳^[39]。此外,有学者基于肠-前列腺轴理论,考察滋肾丸及方中肉桂改善慢性非细菌性前列腺炎(CNP)的效果与作用机制,结果发现滋肾丸处方中加入肉桂,可以优化大鼠的肠道菌群组成,进而促进 CNP 大鼠免疫系统的抗炎作用,这可能是该方干预 CNP 的关键所在^[40]。

综上所述,滋肾丸的药理作用主要包括抗炎、降糖、降脂等,涉及肾盂肾炎、糖尿病、糖尿病肾病、良性前列腺增生、慢性前列腺炎等疾病,相关作用机制总结见表 1 和图 1。

表 1 滋肾丸药理作用机制分析

疾病	作用靶点	作用通路	参考文献
肾盂肾炎	IL-4、IL-6、IL-10、TLR4、TLR5、IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1、CXCL2	MyD88-NF- κ B	[4, 18-19]
糖尿病	Occludin、ZO-1、GSK3、FoxO1、RTK、GYS、GCK、G6pase	PI3K/Akt	[22-25]
糖尿病肾病	NLRP3、ASC、Caspase-1、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MCP-1	MAPK、PI3K-Akt	[28-30]
良性前列腺增生	VEGF、CCL3、CCL5、COX-2、5-LOX、TNF、IL-4、IL-12、IL-6、CD14、IFIT1、RCN1	PI3K/Akt/mTOR	[32-37]
慢性前列腺炎	IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-10、TNF- α 、COX-2、LTB4	JAK2/STAT3	[38-39]

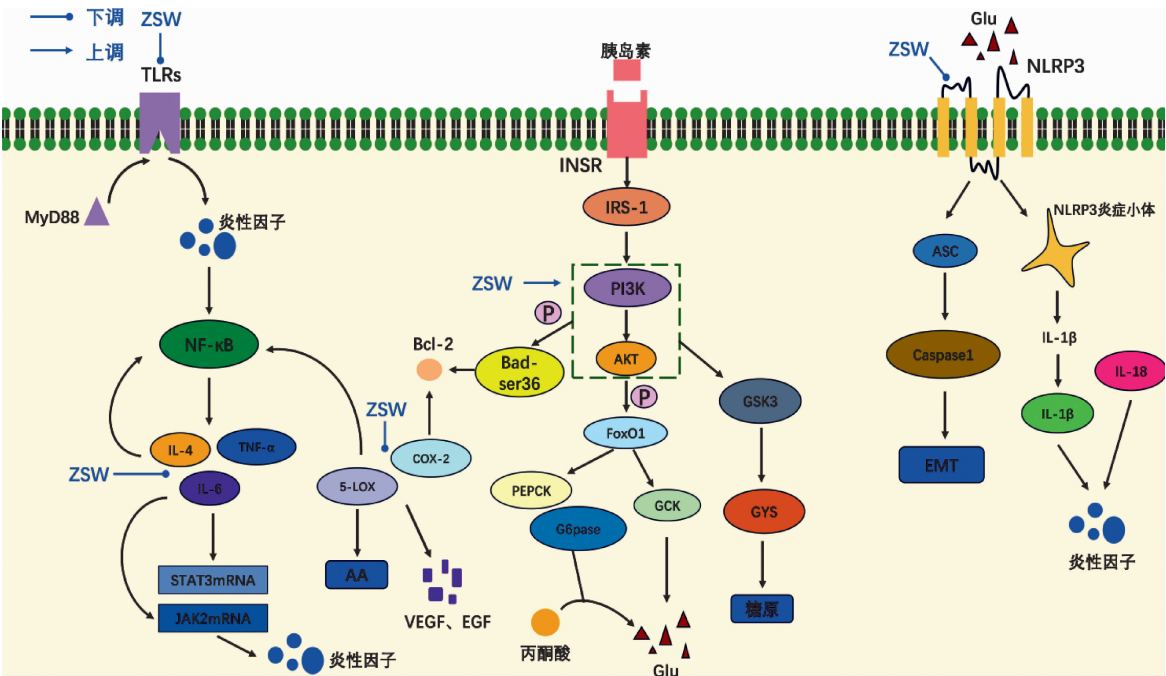


图 1 滋肾丸药理作用机制靶点图

3 临床应用

在临床应用上,滋肾丸主要用于治疗慢性肾病及泌尿系统相关病症,目前相关研究较少且多为个案加减方类研究。例如,陈丽萍等^[41]运用滋肾通关丸临证加减治疗慢性肾病颇具经验,慢性肾病患者多久病体虚,邪气趁虚而入,湿热下注,肾与膀胱气化功能失司,以致水液代谢失常,小便不利,滋肾丸中知母、黄柏清热泻火以驱邪,肉桂助阳化气使气化功能正常,若病者年老体衰或久病入络等,可依辨证加减治疗。张佩青等^[42]在治疗前列腺增生时常采用滋肾通关丸合参芪地黄汤,以滋补脾肾、助阳化气、清热解毒、活血化瘀,临床效果良好。张佩青等^[43]还灵活运用滋肾通关丸加减方治疗神经源性膀胱、尿路感染、膀胱颈硬化症及尿潴留等泌尿系统疾病,患者均明显好转,病情稳定。罗军辉等^[44]使用滋肾通关丸合济生肾气丸治疗糖尿病神经源性膀胱,该病发起于消渴病,阴虚内热,累及于肾,阴损及阳,肾阳虚亏,进而致膀胱气化不利,滋肾通关丸中知母有滋阴润燥之功,黄柏可泻下焦热,肉桂通阳化气,合济生肾气丸治疗,病者有痊愈之势。此外,还有学者在治疗阴虚血热型膀胱癌时使用滋肾通关丸合猪苓汤加减以滋阴润燥、泻火解毒,该方适用于康复期及久病患者,柴可群等^[45]认为膀胱体阴性阳,运用滋肾通关丸能滋脾补肾,体用兼顾,甚为合适。

在探究滋肾丸治疗前列腺炎的临床疗效上,代睿欣等^[46]以滋肾丸为底方,加用鳖甲、牡蛎和王不留行,自制成“滋肾通关片”,以良性前列腺增生症状诊断和中医辨证为肾虚血瘀证为纳入标准,设计了1项前瞻、对照的大样本临床研究,以探讨该剂对BPH的临床疗效,结果对轻度、中度BPH患者的治疗效果显示肯定。陈志威^[38]基于滋肾通关丸建立滋肾通关法,运用循证医学,全面搜索采用滋肾通关法相关中药复方治疗CP的随机对照研究,并系统评价相关中药复方治疗CP的有效性和安全性,为滋肾通关法的临床应用提供科学。在探究滋肾方治疗泌尿系统感染的临床疗效上,李华伟^[47]以滋肾通关胶囊为治疗组、呋喃妥因为阳性药对照组,将60例符合纳入排除标准的患者按随机数字法平均分配,记录12个月内累积复发次数,并进行中段尿培养,结果

显示尿路感染复发的平均次数在两组中无显著差异,且滋肾通关组在抗耐药方面效果更好。夏津滨^[48]选取北京中医医院顺义医院肾病科门诊及住院的慢性泌尿系感染患者60例,随机分为滋肾通关丸加味治疗组和敏感抗生素对照组,每组30例,通过比较两组患者尿常规中白细胞计数、菌落计数、临床疗效及中医证候疗效,发现滋肾通关丸加味对慢性泌尿系感染具有良好的临床疗效。

4 剂型研究

目前对滋肾方的剂型研究主要涉及丸剂、胶囊剂、片剂和凝胶贴膏剂。丸剂是滋肾方的传统剂型,吸收迅速、药物利用率较高,但存在质量难以控制、口感不佳等问题。胶囊剂能够掩盖药物的不良气味、提高药物稳定性,目前关于滋肾通关胶囊的研究^[49-52],能为该剂型扩大生产应用、提高质量可控性奠定坚实的基础。片剂剂量准确、含量均匀,生产的机械化、自动化程度较高,成本低,滋肾方片剂的基础研究^[53-55],能为改进滋肾丸传统剂型提供依据、为滋肾通关片质量评价提供参考。凝胶贴膏剂基于“内病外治”的中医理论,在治疗慢性前列腺炎时能够使药效直达患处,增加患者的依从性,并减少长期口服药物的毒副作用和首过效应^[56]。每种剂型各有优缺点,建议增加对不同剂型的基础研究,可供医生根据患者的需求选择适宜的剂型。

5 讨论与展望

综上所述,目前对于滋肾丸的化学成分,研究者主要集中在黄柏、知母盐制前后化学成分种类及含量的变化,以及肉桂的反佐作用方面。通过HPLC建立指纹图谱指征滋肾丸有效成分及测定有效成分含量,是滋肾丸化学成分研究的主要方法,研究出便捷、准确、可重复的测定方法,能为滋肾丸的质量标准建立提供依据,并保证用药的安全性。对药理作用的研究主要集中在肾盂肾炎、糖尿病、BPH等方面,滋肾丸可通过调节炎症因子及PI3K-Akt等通路发挥疗效,延缓或逆转疾病的发展进程。临床上滋肾丸主要用于治疗慢性肾病及泌尿系统相关病证,但多联合其他方剂加减用于疾病的治疗。总体而言,目前关于滋肾丸的研究较少且研究层次较浅,研究方法与技术较为落后。同时,研究中存在较多问题,例如,滋肾丸的组方

不符合经典名方的处方比例和用量、药理作用研究多采用网络药理学等研究手段、临床研究以个案为主。通过梳理滋肾丸的近年研究进展,建议可以在以下方面加强研究:(1) 按照国家发布的经典名方关键信息考证结果,结合《部颁药品标准》,确定滋肾丸的处方组成、药味用量及比例、每天用量等关键信息,以保证研究对象的准确性和一致性。(2)物质基础研究可以结合最新检测技术和研究方法,如液质联用技术、质谱成像、靶点垂钓等^[57-60],深入研究,浅出标准,为说清楚、讲明白滋肾丸的作用机制奠定基础。(3)药理研究建议在常规模型评价指标基础上,根据前期研究基础,基于其作用通路上下游作用靶点,深入挖掘其作用通路与靶点。(4)临床研究尝试在个案基础上,使用单方开展随机对照试验研究和临床回顾性病例分析,以确定滋肾丸的最佳治疗疾病,为临床应用提供实验依据。

参考文献:

- [1] 李东垣. 兰室秘藏[M]. 文魁,丁国华整理. 北京:人民卫生出版社,2012:97-98.
- [2] 张子东,白浩东,曾元宁,等. 知母及其药对研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(10):98-101.
- [3] 刘统治,金国娥,胡雪冰. 李东垣滋肾丸治疗小便淋闭[J]. 中医药临床杂志,2018,30(6):1033-1035.
- [4] 王迅,刘顺,邹恺平,等. 肉桂配伍“黄柏-知母”药对对肾盂肾炎大鼠炎症因子的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2021,21(3):257-261,268.
- [5] 张春玲,范林宏,范顺明,等. 滋肾丸研究进展[J]. 中药与临床,2019,10(5):59-64.
- [6] 张春玲,范顺明,罗婷,等. 滋肾丸 HPLC 指纹图谱及多种成分含量测定研究[J]. 中药材,2020,43(5):1176-1180.
- [7] LI C,PENG G,ZOU K,et al. Simultaneous determination of eight potential Q-Markers in Zishen Tongguan capsules based on UHPLC-MS/MS[J]. Curr Pharm Anal, 2021, 17(1):47-56.
- [8] 武晓影,石张鹏,孙兆林. 通关丸提取物大孔树脂洗脱部位有效成分含量比较[J]. 亚太传统医药,2017,13(2):14-16.
- [9] 刘顺,邹恺平,董辰,等. 基于网络药理学的黄柏-知母药对药效物质基础及作用机制研究[J]. 中南药学,2020,18(1):147-153.
- [10] 苏萌,谭福雄,吕洁,等. 基于网络药理学、分子对接及实验验证研究知母-黄柏药对抗炎的物质基础[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(4):687-698.
- [11] 夏天利,王岩,王迪,等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 的知母-黄柏药对入血成分分析[J]. 中国药杂志,2024,59(4):330-337.
- [12] XU P C,LIN B F,DENG X H,et al. Anti-osteoporosis effects of Anemarrhenae Rhizoma/Phellodendri Chinensis Cortex herb pair and its major active components in diabetic rats and zebrafish[J]. J Ethnopharmacol,2022,293:115269.
- [13] CAO Y Y,SUN Z G,HUANG H L,et al. Comparative analysis of absorbed ingredients and metabolites, and pharmacokinetic studies of Zhimu-Huangbai herb pair in the plasma of normal and type 2 diabetes mellitus rats by UHPLC-Linear Trap Quadrupole-Orbitrap MS and LC-MS/MS[J]. J Sep Sci,2021,45(3):664-676.
- [14] 孙蕾,王迅,赵晨光,等. 滋肾通关方中肉桂反佐配伍对黄柏-知母药对在大鼠体内活性成分组织分布的影响[J]. 中国药业,2023,32(1):36-40.
- [15] 陈兵,王荣. 肾盂肾炎的诊治进展[J]. 临床内科杂志,2018,35(7):443-446.
- [16] 王浩源,唐阁,祝昌昊,等. 基于 CiteSpace 的中医药治疗尿路感染的可视化分析[J]. 中国医药导报,2023,20(34):149-153.
- [17] 王瑶,张李博,吴金鸿,等. 孙郁芝治疗慢性肾盂肾炎经验[J]. 国际中医中药杂志,2022,44(4):453-455.
- [18] 梁国强,金伟民,倪道磊,等. 滋肾丸对肾盂肾炎大鼠 Toll 样受体及其下游信号转导通路的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(7):1914-1917.
- [19] 吴西霆,梁国强,倪道磊,等. 滋肾丸含药血清对大鼠膀胱平滑肌细胞 Toll 样受体及其下游信号转导通路的影响[J]. 长春中医药大学学报,2017,33(2):212-214.
- [20] 唐朝泽,吴志香. 2 型糖尿病发生机制的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(6):69-70.
- [21] 刘福君,常李李,王为兰,等. 肝脏胰岛素抵抗与 2 型糖尿病[J]. 中国医学科学院学报,2022,44(4):699-708.
- [22] WU Y,SUN B,GUO X,et al. Zishen pill alleviates diabetes in Db/db mice via activation of PI3K/AKT pathway in the liver[J]. Chin Med,2022,17(1):128.
- [23] 陈源,吴悠,吴丽丽,等. 滋肾丸对 KKay 小鼠肝脏胰岛素抵抗以及 PI3K-Akt-FOXO1 通路的影响[J]. 环球中

- 医药,2024,17(3):377-383.
- [24] 蒋春波,陆而立,梁国强. 基于 APN/AdipoR1/AMPK 信号通路探讨滋肾丸对老年糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中华中医药学刊,2023,41(12):36-44,279.
- [25] 吴悠,陈源,胡耀木,等. 滋肾丸对 db/db 糖尿病模型小鼠肠道屏障功能及骨骼肌转录组的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(16):22-32.
- [26] 胡纯,吴小燕. 糖尿病肾病炎症发生机制及治疗研究进展[J]. 重庆医科大学学报,2021,46(5):618-624.
- [27] LI X X, MA G P, LIU J, et al. The regulatory effect and mechanism of traditional Chinese medicine on the renal inflammatory signal transduction pathways in diabetic kidney disease: a review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(38):e39746.
- [28] 郭晓媛,张程斐,吴悠,等. 滋肾丸对糖尿病肾病小鼠肾小管上皮细胞焦亡及上皮-间充质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(21):27-36.
- [29] 郭晓媛,张程斐,吴悠,等. 滋肾丸对高糖诱导的人近端肾小管上皮细胞焦亡的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2024,25(8):710-713,759.
- [30] GUO X Y, WU Y, ZHANG C F, et al. Network pharmacology analysis of ZiShenWan for diabetic nephropathy and experimental verification of its anti-inflammatory mechanism[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:1577-1594.
- [31] 朱自强,康健. 良性前列腺增生最新研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志,2019,34(5):409-412.
- [32] 耿强,孙远,赵玉,等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨通关丸治疗良性前列腺增生的作用机制[J]. 中国中西医结合外科杂志,2021,27(4):607-613.
- [33] WANG Y, LIU L, CHENG C, et al. Study on mechanism of Zishen pill treating benign prostatic hyperplasia based on serum pharmacochimistry and network pharmacology [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 234:115480.
- [34] BIAN Q, WANG W, WANG N, et al. Arachidonic acid metabolomic study of BPH in rats and the interventional effects of Zishen pill, a traditional Chinese medicine[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 128:149-157.
- [35] HUAI J, ZHAO X, WANG S, et al. Characterization and screening of cyclooxygenase-2 inhibitors from Zi-shen pill by affinity ultrafiltration-ultra performance liquid chromatography mass spectrometry[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241:111900.
- [36] WANG S, HUAI J, SHANG Y, et al. Screening for natural inhibitors of 5-lipoxygenase from Zi-shen pill extract by affinity ultrafiltration coupled with ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 254:112733.
- [37] GAO Z, ZHAO Y, WANG J, et al. Mechanisms research on benign prostatic hyperplasia intervened by Tongguan pill based on label free proteomics[J]. *IEEE Inter Confer Bioinform Biomed*, 2023, 2023:4561-4568.
- [38] 陈志威. 滋肾通关丸治疗慢性非细菌性前列腺炎的作用机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2022.
- [39] 张春玲,范顺明,李星,等. 知母黄柏盐制前后组成滋肾丸对慢性前列腺炎及肠道菌群的对比研究[J]. 中药药理与临床,2021,37(1):34-40.
- [40] 李晰然,陈梦娇,邹恺平,等. 基于 16S rDNA 测序探讨滋肾通关丸对慢性非细菌性前列腺炎大鼠“肠-前列腺”轴的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(7):63-71.
- [41] 陈丽萍,阮诗玮. 阮诗玮运用滋肾丸加减治疗慢性肾脏病的经验[J]. 广西中医药,2019,42(6):43-45.
- [42] 屈宇奥,张佩青. 张佩青辨治前列腺增生临床经验[J]. 中国民间疗法,2021,29(21):15-17.
- [43] 陆贇,张佩青. 张佩青活用滋肾通关丸治疗泌尿系疾病经验举隅[J]. 浙江中医杂志,2019,54(3):218-219.
- [44] 罗军辉,张梅友. 滋肾通关丸合济生肾气丸治疗糖尿病神经源性膀胱验案 1 则[J]. 湖南中医杂志,2020,36(1):71-72.
- [45] 刘延庆,柴可群,应栩华,等. 柴可群治疗膀胱癌临证经验浅析[J]. 浙江中医杂志,2022,57(1):55-56.
- [46] 代睿欣,白遵光,胡萍,等. 滋肾通关片治疗良性前列腺增生症的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(7):1614-1616.
- [47] 李华伟. 滋肾通关胶囊对尿路感染的预防作用[J]. 河南中医,2014,34(5):971-972.
- [48] 夏津滨. 滋肾通关丸加味治疗肾虚湿热型慢性泌尿系感染的临床效果[J]. 中国医药导报,2019,16(21):69-72,76.
- [49] 管敏,施敏. 基于质量源于设计(QbD)理念的滋肾通关胶囊醇提工艺质量控制研究[J]. 现代中药研究与实践,2021,35(6):57-63.
- [50] 刘东顺,熊筱娟,吴志军,等. 滋肾通关胶囊质量标准研

- 究[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 104–107.
- [51] 倪文澎, 朱敏, 周琴妹. HPLC-ELSD 法测定滋肾通关胶囊中 2 种知母皂苷类成分[J]. 江苏中医药, 2012, 44(11): 69–70.
- [52] 周琴妹, 张登山, 陈晓斌. HPLC 指纹图谱技术用于滋肾通关胶囊提取工艺评价研究[J]. 中国药房, 2011, 22(11): 1005–1007.
- [53] 翟红莉, 孙连娜, 来威, 等. HPLC 法测定知母药材及其相关制剂中芒果苷和新芒果苷的含量[J]. 解放军药学报, 2007, 23(6): 472–474.
- [54] 代睿欣, 白遵光, 胡萍, 等. 滋肾通关片治疗良性前列腺增生症的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1614–1616.
- [55] 陈伟. 滋肾丸的二次开发[D]. 长春: 吉林农业大学, 2011.
- [56] 张成, 王杰, 卫禹辰, 等. 滋肾凝胶贴膏剂的制备及其体外透皮吸收研究[J]. 医药导报, 2024, 43(12): 2013–2020.
- [57] 孔伟浩, 徐依桐, 徐达峰, 等. 靶向垂钓技术在中药活性成分筛选中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2288–2295.
- [58] 黄彦昌, 边澈, 杨燕云, 等. 质谱成像技术在中药材质量鉴定和生合成途径研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊, 1–13[2024–11–12]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240805.1121.008.html>.
- [59] JIANG H Y, ZHANG Y X, LIU Z G, et al. Advanced applications of mass spectrometry imaging technology in quality control and safety assessments of traditional Chinese medicines[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114760.
- [60] CHEN X, WANG Y T, MA N. Target identification of natural medicine with chemical proteomics approach: probe synthesis, target fishing and protein identification [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 72.
- (收稿日期: 2024–10–08)

(上接第 104 页)

- [43] XU Y Q, WANG Y, LI Z Z, et al. Characterization of polymorphic microsatellite loci in a traditional Chinese medicinal plant, *Gastrodia elata*[J]. Molecular Ecology Notes, 2006, 6(2): 316–318.
- [44] 陈琦, 刘巍, 程纪伦. 贵州野生与栽培天麻种质资源的 SSR 分析[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(2): 26–28.
- [45] 关萍, 马丹炜, 王贵侠, 等. 利用 ISSR 标记对天麻的贵州种群遗传多样性分析 [J]. 北京林业大学学报, 2007(6): 35–40.
- [46] 陈祖云, 王晓丽, 宋聚先. 贵州天麻遗传多态性的 ISSR 初步分析[J]. 中华中医药杂志, 2007(7): 436–439.
- [47] 李慧, 钱润, 田娜, 等. 红天麻、乌天麻及其杂交天麻的 PCR 鉴别[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3666–3671.
- [48] 丛琨, 朱新焰, 石亚娜, 等. 四种天麻基于 SLAF 测序的 SNP 标记开发与分析[J]. 分子植物育种, 2020, 18(5): 1578–1584.
- [49] 柴锟, 刘红昌, 李金玲, 等. 基于 SRAP 分子标记的天麻遗传多样性研究[J]. 中草药, 2014, 45(20): 2974–2981.
- [50] 邓薇, 马逾英, 宗露, 等. 天麻 3 个不同变型遗传关系的 SRAP 分析[J]. 华西药学杂志, 2016, 31(6): 593–595.
- [51] 王德信. 天麻 ITS 序列分析及变异类型鉴定[J]. 生物技术, 2010, 20(6): 33–35.
- [52] 王德信. 随机扩增多态 DNA 技术在天麻遗传多样性分析中的应用[J]. 中国农学通报, 2010, 26(4): 19–24.
- [53] 邹佳宁, 宋聚先, 常楚瑞, 等. 贵州天麻种质资源的 RAPD 分析[J]. 中药材, 2006(9): 881–883.
- [54] 陶钧, 罗志勇, 刘水平, 等. RAPD 条件优化及天麻基因组 DNA 多态性分析 [J]. 生命科学研究, 2005 (2): 150–155.
- [55] 程纪伦, 范爱辉, 苟占平, 等. 贵州野生天麻遗传多样性的 AFLP 指纹分析[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2866–2868.
- [56] XU Z, SHI Y L, ZHANG L, et al. Genome-wide assessment of genetic variation and differentiation for *Gastrodia elata* germplasm based on SLAF sequencing[J]. Genetic Resources and Crop Evolution, 2023, 70(7): 1971–1984.
- (收稿日期: 2024–09–23)