

## 左金方的化学成分与药理作用研究进展

张骏安<sup>1</sup>, 周红祖<sup>2</sup>, 梁斌发<sup>1</sup>, 余惠旻<sup>1\*</sup>

1. 深圳大学 医学院, 广东 深圳 518060

2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518020

**摘要:** 左金方为元朝医家朱震亨创制的经典中药复方, 始载于《丹溪心法》, 仅由黄连、吴茱萸以6:1比例组方, 治疗肝火犯胃所致胁肋胀痛、吞酸呕吐等, 如今不仅用于多种消化系统病症(如胃溃疡、胃炎、胃癌、幽门螺杆菌感染等), 还在精神症状、非胃肠道肿瘤、高血压、糖尿病等非消化系统疾病的治疗中起到较好疗效, 具有抗炎抗溃疡、抗肿瘤、抗菌等多种作用。就5年来对左金方的化学成分与药理作用的研究进展进行归纳总结, 同时对其未来可能的研究方向进行了展望, 以期为其进一步综合开发利用奠定基础。

**关键词:** 左金方; 黄连; 吴茱萸; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)12-2720-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.12.027

## Advances on chemical compositions and pharmacological effects of Zuojin Formula

ZHANG Junan<sup>1</sup>, ZHOU Hongzu<sup>2</sup>, LIANG Binfa<sup>1</sup>, YU Huimin<sup>1</sup>

1. School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China

2. Shenzhen Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518020, China

**Abstract:** Zuojin Formula (ZJF), a classical herbal compound, is created by Zhu Zhenheng, a physician in Yuan Dynasty. First published in his classic "Dan Xi Xin Fa", it was only made from *Rhizoma coptis* and *Evodia rutaecarpa* respectively in a ratio of 6:1, and the traditional dosage forms of it were water-bindered pill and decoction. Though it was originally used for the treatment of flank pain, gastric acid regurgitation and vomiting caused by liver-fire offending the stomach. Nowadays it can not only be used for a variety of digestive disorders, such as gastric ulcer, gastritis, gastric carcinoma and *H. pylori* infection, but also plays a pivotal role in the treatment of mental disorders, non-gastrointestinal tumor, hypertension, diabetes and other non-digestive diseases, showing multiple effects such as anti-inflammation, anti-ulcer, anti-tumor and anti-bacteria. This article comprehensively summarizes the research progress in respect of chemical compositions and pharmacological effects of ZJF in the past five years. At the same time prospects the possible research directions in the future, hoping to provide a reference for the further research.

**Key words:** Zuojin Formula; *Rhizoma coptis*; *Evodia rutaecarpa*; chemical composition; pharmacological effect

左金方由金元医家朱震亨创制, 出自《丹溪心法·火六》, 又名回令丸、黄连丸、茱萸丸或佐金丸等, 由黄连 *Coptis chinensis* Franch. 6两(以姜汁炒)与吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss) Benth. 1两或半两(以盐水泡)组方制成水丸或蒸饼为丸, 以白汤或白术陈皮汤煎服50丸, 现代主要取末并以水泛为丸

或蒸饼为丸, 温水分次送服6g。黄连-吴茱萸药对一寒一热, 前者清心火以泻肝火, 后者则宣通气机、温中散寒、祛除水湿, 属寒热配伍的代表、药对。左金方原为治疗以左胁痛、吞酸吐酸、筋疝痞结、舌红苔黄为主要临证表现的肝火犯胃证, 现代研究表明其主要活性成分为小檗碱、黄连碱、吴茱萸碱、吴茱

收稿日期: 2021-05-28

基金项目: 深圳市知识创新基础研究(JCYJ20170818094033689); 深圳市战略新兴产业发展专项资金(JCYJ20130326112248968); 深圳大学聚徒+创新项目(2021年度)

第一作者: 张骏安(2002—), 男, 本科, 研究方向为临床医学。Tel: 18816761710 E-mail: zhangjunan2019@email.szu.edu.cn

\*通信作者: 余惠旻, 男, 副研究员, 博士, 主要从事中药及复方药理研究。E-mail: yuhuimin@szu.edu.cn

莨菪碱等生物碱以及吴茱萸烯、吴茱萸内酯醇等挥发油类<sup>[1]</sup>,可用于抗炎、抗溃疡、抗肿瘤、抗菌、抑制胃酸与胃泌素分泌等<sup>[2-3]</sup>,现今多用于胃食管反流症<sup>[4]</sup>、胃炎及消化道溃疡等的治疗。且随着研究的不断深入,左金方已在对抗幽门螺杆菌(Hp)感染、胃癌、高血压、高血脂症以及改善精神症状等方面展示出可观的前景<sup>[5]</sup>。

左金方临床应用广泛、疗效确切,但相关的作用机制仍未完全阐明,且对药理作用及化学成分的研究偏重于复方中的2味单药,少有对全方作用机制的整体把握。再加之本方逐渐有新的临床适应症被开发,为明确其具体功效及作用机制,尤其是针对不同适应症的作用路径及靶点,并扩大其临床应用范围,本文就近5年来国内外对左金方的化学成分与药理作用等方面的研究进展进行较为全面的归纳总结,同时对其未来可能的研究方向进行展望,以期后续实验研究及临床实践奠定基础。

## 1 化学成分

对左金方化学成分及单体化合物的鉴定对于进一步探究其临床应用具有重要意义。不同的课题组对此采用了不同的方式,包括化学分离法、超高效液相-紫外光电二极管阵列检测-串联四级杆-飞行时间质谱(UPLC-DAD/Q-TOF-MS)法<sup>[6]</sup>、植化分离等。此外,由于中药复方多成分、多靶点的特点,采用单靶标、单成分的研究思路难以体现中药的系统性,故也有研究者将网络药理学引入左金方化学成分的相关研究中。另有研究者建立高效液相色谱-电喷雾串联质谱(HPLC-ESI-MS/MS)法快速高效地测定左金方的有效成分,为其质量控制提供了依据<sup>[7]</sup>。

利用化学分离的方法,研究者从左金方70%乙醇提取物的醋酸乙酯及正丁醇萃取部位中分离鉴定出了30个化合物,包括22个生物碱、6个柠檬苦素类化合物和2个甾体类化合物,其中生物碱类包括吴茱萸次碱、吴茱萸碱、瑞特西宁、黄连碱、小檗碱、巴马汀、表小檗碱、吴茱萸果酰胺 III、8-三氯甲基-7,8-二氢巴马汀、8-三氯甲基-7,8-二氢表小檗碱、8-三氯甲基-7,8-二氢黄连碱、1,2,3,4-四氢-1-羰基- $\beta$ -咔啉、降氧化北美黄连次碱、氧化表小檗碱、紫堇定等,其中黄连碱、小檗碱、吴茱萸碱和吴茱萸次碱不仅在复方中含量较高、吸收程度较低,且对肿瘤细胞具有较好的增殖抑制活性,可能是左金方在胃肠道局部发挥抗肿瘤作用的主要有效成分<sup>[6-7]</sup>。通过对比研究左金方、反左金方(黄连-吴茱萸 1:

6)、甘露散(黄连-吴茱萸 2:1)等基于不同配比黄连-吴茱萸药对的传统方剂的抑菌作用与自由基清除作用,研究者推测其抑菌效果与黄连总碱含量相关,抗氧化作用的物质基础则可能是总酚<sup>[8]</sup>。

方中来自黄连的主要成分是小檗碱、药根碱、黄连碱、巴马汀等小檗碱型生物碱,来自吴茱萸的主要成分则是生物碱和柠檬苦素类化合物,其中生物碱主要包括吴茱萸碱和吴茱萸次碱。从左金方中提取出的某些柠檬苦素类化合物如吴茱萸柠檬辛素 A 和 B、吴茱萸内酯素 A、石虎柠檬素 A1 以及某些生物碱类如黄连醛碱、黄连酯碱均未能从单味药中分离得到,说明复方对于这些化合物可能具有一定的助溶或转化作用<sup>[9-11]</sup>。

## 2 药理作用

研究表明,左金方不仅对消化系统疾病,如胃溃疡、胃炎、肠炎、胃食管反流、胃癌、结直肠癌等产生明显的疗效,还在多种非消化系统疾病,如高血压、糖尿病、抑郁症等的治疗中展现独特的优势,其中以消化系统的药理作用研究报道最多。

### 2.1 对消化系统的药理作用

**2.1.1 抗胃癌** 左金方对消化系统肿瘤有显著的疗效,其中尤以胃癌疗效突出,许多研究者对其机制进行了探索。深入研究人胃癌细胞系 SGC-7901 与 MGC803 的结果显示,不同浓度左金方作用于 MGC803 细胞 24 h 后,肿瘤细胞中后期凋亡率明显增加,且呈浓度与时间相关,与对照组比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中 1.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  左金方作用 MGC803 细胞 24 h 后相应的凋亡率为(45.46  $\pm$  1.66)%,同时显著提高了 Bax 表达并抑制了 Bcl-2 表达。左金方 1.00  $\text{mg}/\text{mL}$  处理后的 SGC-7901 细胞则表现出显著的活性氧(ROS)增加、线粒体膜电位(MMP)降低、DNA 断裂以及半胱天冬氨酸酶-3(caspases-3)与 caspases-9 信号通路激活,即左金方能够通过激活线粒体依赖的凋亡途径抑制胃癌细胞系 SGC-7901 生长<sup>[12-13]</sup>。

王小兰<sup>[14]</sup>报道左金方与其主要成分小檗碱可有效抑制 SGC-7901 细胞生长,其作用 24 h 的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为 165.0、51.8  $\text{mg}/\text{L}$ 。用 165.0  $\text{mg}/\text{L}$  左金方与 16.3  $\text{mg}/\text{L}$  小檗碱进一步实验,结果证明二者可通过调节磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路显著上调上皮间质转化(EMT)标志物上皮型钙黏蛋白(E-cadherin)表达,下调神经型钙黏蛋白(N-cadherin)表达,从而抑制 SGC-7901 的 EMT,对其侵袭与迁移也有一定影响。

孙梦瑶等<sup>[15]</sup>在体外诱导顺铂(DDP)耐药SGC-7901细胞株并将耐药细胞分为对照组与左金方低、中、高质量浓度(25、50、100 μg/mL)组,发现左金方可以通过下调糖酵解途径关键分子C-myc、缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)、葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)、乳酸脱氢酶A(LDHA)、己糖激酶II(HKII)的蛋白表达,从而抑制SGC-7901的糖酵解过程,进而抑制SGC-7901增殖( $P < 0.01$ ),且呈时间、浓度相关。总的来说,左金方可以从生长、增殖、侵袭、迁移、EMT等多个层面对胃癌细胞SGC-7901进行有效干预。

5-氟尿嘧啶(5-FU)是胃癌的化疗药之一,但具有较大的细胞毒性,邱菡等<sup>[16]</sup>通过对比左金方单药、5-FU单药、左金方与5-FU联用3组对胃黏膜细胞HFE145生存率的影响,发现左金方与5-FU联合用药可以大幅降低5-FU的细胞毒性,显著提高胃黏膜细胞HFE145的存活率。1 μg/mL左金方联合50 μg/mL 5-FU作用HFE145细胞48 h的情况下,细胞存活率( $62.38 \pm 1.02$ )%显著高于相同条件下的5-FU单药组( $37.69 \pm 1.62$ )%,同时二者在促进人胃癌细胞RF-48的凋亡方面具有一定的协同作用。

**2.1.2 抗结直肠癌** 左金方还对结直肠癌有一定的干预作用,可以表现为阻滞早期癌变从而预防肿瘤、直接促进肿瘤细胞凋亡或是逆转结直肠癌的耐药间接辅助治疗。研究发现,左金方的主要成分小檗碱和吴茱萸碱均能抑制人大肠癌细胞HT29的增殖和端粒酶的活性,起到阻滞早期癌症的作用<sup>[17]</sup>。

作用机制研究方面,龚艳青等<sup>[18]</sup>将120只Wistar大鼠随机分为正常组、左金方组和对照组,左金方组和对照组大鼠每周注射1次化学致癌剂1,2-二甲基酰胺(DMH)25 mg/kg共12周,正常组则不做任何处理,左金方组从注射药物开始每天ig左金方汤剂1.4 g/kg,对照组与正常组则灌服等体积生理盐水(NS)。蛋白免疫印迹法(Western blotting)证明结肠腺瘤性息肉基因(APC)相对蛋白含量从大到小依次为正常组>左金方组>对照组,各组两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05, 0.01$ );酶免疫吸附实验(ELISA)证明3种DNA甲基转移酶Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b的活性从大到小依次为对照组>左金方组>正常组,各组两两比较差异同样有统计学意义( $P < 0.05, 0.01$ ),证明其对大肠癌的干预机制可能与增加APC的表达量并抑制Dnmts的活性有关。

除了直接对结直肠癌进行干预,左金方还可以逆转结直肠癌的耐药,间接辅助结直肠癌的治疗。隋

华等<sup>[19]</sup>使用无血清培养法从人结肠癌HCT-116细胞中富集到悬浮肿瘤细胞球,并在含有奥沙利铂(L-OHP)的培养基中得到HCT-116/L-OHP耐药细胞。实验结果证明50 μg/mL左金方醇提取物干预48 h后,HCT-116/SP细胞对L-OHP的敏感性逆转指数达到1.55倍,IC<sub>50</sub>由( $43.42 \pm 3.22$ )μmol/L下降到( $22.74 \pm 2.14$ )μmol/L,同时证明左金方可以通过降低磷酸化Akt(p-Akt)中Ser473位点以及磷酸化型NF-κB抑制蛋白(p-IκB)的磷酸化水平来抑制PI3K/Akt/NF-κB信号通路激活,从而降低雄性性别决定基因(SRY)相关高迁移率族蛋白2(SOX2)、白细胞分化抗原44(CD44)等干性标志的表达,逆转人结肠癌干细胞HCT-116/SP的耐药,并呈一定的量-效关系。

**2.1.3 抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染及抗胃损伤** Hp是公认的慢性活动性胃炎、十二指肠溃疡、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)等消化系统疾病的主要致病因素。近年来,随着克拉霉素及甲硝唑等耐药率上升,临床上三联或四联疗法的有效率已有一定程度的降低,需要中药、益生菌等其他干预手段<sup>[20]</sup>,其中左金方在根除Hp以及改善有关临床症状方面具有一定优势<sup>[21-22]</sup>。余惠旻<sup>[23]</sup>课题组采用琼脂稀释法测定了左金方对Hp的最小抑菌浓度(MIC),选用60只BALB/c小鼠雌雄各半,按体质量分层随机分为正常组、模型组、三联治疗组(0.351 mg/g)及左金方低、中、高剂量[0.364、0.728、1.456 g/(kg·d)]组共6组,采用抗生素加Hp的方法连续ig 7 d建立Hp感染模型。测得左金方的MIC值为200 μg/mL,左金方高、中、低剂量组均能够有效抑制体内Hp生长,与模型对照组比较差异有统计学意义,证明左金方在体内外均能有效地抑制Hp生长。但目前对于左金方抑制Hp生长的药理机制少有报道,仍有待阐明。

此外,周红祖等<sup>[24]</sup>以不同的Hp感染复数感染GES-1细胞(1:1、50:1、100:1、200:1、300:1),分别于12、24、48 h后检测细胞增殖活性;以不同质量浓度左金方(0.5、1.0、2.0、4.0 μg/mL)作用于Hp感染的GES-1细胞,于12、24、48 h后收集细胞。发现在100:1的感染复数下,与1.0 μg/mL左金方共培养24 h后的细胞存活率从( $70.04 \pm 3.21$ )%上升到( $97.67 \pm 1.04$ )%,细胞凋亡率从( $53.60 \pm 1.87$ )%降低到( $31.04 \pm 1.02$ )%,与模型组相比差异显著( $P < 0.01$ ),证明左金方还可以通过抑制Hp引起的细胞

凋亡,抑制细胞增殖的作用从而保护胃黏膜细胞。

左金方在临床上还可对胃损伤起到直接的临床干预,可能是通过降低髓过氧化物酶(MPO)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)和IL-1 $\beta$ 的含量,降低NF- $\kappa$ B p65、p-NF- $\kappa$ B p65、NF- $\kappa$ B抑制蛋白(I $\kappa$ B $\alpha$ )、磷酸化I $\kappa$ B $\alpha$ (p-I $\kappa$ B $\alpha$ )、I $\kappa$ B激酶 $\alpha$ (IKK $\alpha$ )、磷酸化IKK $\alpha$ (p-IKK $\alpha$ )、I $\kappa$ B激酶 $\beta$ (IKK $\beta$ )、磷酸化IKK $\beta$ (p-IKK $\beta$ )的蛋白水平,降低p-IKK $\alpha$ 和p-IKK $\beta$ 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在胃黏膜中的表达实现的,即通过调节NF- $\kappa$ B信号通路调节炎症因子水平来减轻胃损伤<sup>[25]</sup>。同时也与提高血清pH值、抑制促肾上腺皮质激素(ACTH)与皮质醇分泌、降低血清IL-8水平、增加血清前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽(GSH)含量、提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)与表皮生长因子受体(EGFR)的表达有关<sup>[26-27]</sup>。有研究给予大鼠ig 5 mg/kg 吲哚美辛(IDO)制备胃损伤模型,分别给予3个治疗组大鼠1.26、2.52、5.04 g/kg左金方灌肠,证明其能显著减轻IDO引起的摄食量减少及胃损伤,使胃pH值和黏膜厚度回归正常,同时降低MPO水平并抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)、p38及c-Jun氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,通过抑制丝裂酶原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路改善胃损伤及局部炎症,展现了左金方对于非甾体类抗炎药(NSAIDs)引起的胃损伤也有较好的临床应用前景<sup>[28]</sup>。

**2.1.4 抗胃炎** 慢性胃炎作为最常见的消化系统疾病之一,既可以根据病因不同分为Hp相关性胃炎、胆汁反流性胃炎等,也可以根据病理改变不同分为慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎和慢性糜烂性胃炎等。左金方对上述几种类型的胃炎均具较好的治疗效果<sup>[29]</sup>,临床上常用左金方配伍其他中药复方进行治疗,也可联合化学药进行中西医结合治疗。Tong等<sup>[30]</sup>通过N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)制备大鼠慢性萎缩性胃炎模型,证明左金方干预可以显著降低胃泌素-17(G-17)及炎症因子IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的含量,抑制转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)及其下游信号p-Akt、磷酸化型哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)、70-KDaS6激酶(P70S6K)的表达,提高磷脂酶和张力蛋白同源物(PTEN)、微管相关蛋白轻链3II(LC3-II)、大鼠自噬相关基因1(Beclin-1)的表达水平,证明其治疗萎缩性胃炎的机制可能与抑制TGF- $\beta$ 1/PI3K/Akt信号通路有关。李晓红等<sup>[31]</sup>

发现ig 吴茱萸浸膏0.3g/(kg·d)及ig 左金方[黄连浸膏0.6 g/(kg·d)+吴茱萸浸膏0.3 g/(kg·d)]处理组大鼠相较慢性萎缩性胃炎模型大鼠可以显著增高热休克蛋白70(HSP70)mRNA水平,证明诱导大鼠胃黏膜HSP70基因表达也可能是其作用机制之一。有研究结合UPLC-Q-TOF/MS、代谢组学和网络药理学研究方法,不仅证明左金方能显著降低IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10和iNOS等的含量,还发现其能显著下调丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、cAMP相关蛋白激酶抑制因子 $\alpha$ (PKI $\alpha$ )、视网膜母细胞瘤蛋白1(RB1)、电压门控钠通道 $\alpha$ 5亚单位(SCN5A)、视黄酸X受体 $\alpha$ (RXR $\alpha$ )、细胞周期相关转录因子1(E2F1)、前列腺素内过氧化物合酶1(PTGS1)、胰岛素样生长因子2(IGF2)、 $\beta$ 1-肾上腺素能受体(ADRB1)、 $\alpha$ 1B-肾上腺素能受体(ADRA1B)、PTGS2和 $\gamma$ -氨基丁酸受体A1(GABRA1)等一系列炎症标志物在慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃组织中的基因表达( $P < 0.01, 0.05$ ),且呈剂量相关,表现为炎症标志物基因表达量从大到小依次为模型组 $> 0.63$  g/(kg·d)左金方组 $> 1.26$  g/(kg·d)左金方组 $> 2.52$  g/(kg·d)左金方组,阐明了左金方对萎缩性胃炎可能的治疗机制<sup>[32]</sup>。

**2.1.5 抗肠炎** 溃疡性结肠炎(UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病,目前规范化治疗药物主要以柳氮磺吡啶、美沙拉嗪等为主,但面临服药周期长、不良反应多和患者依从性下降等问题,因此中西医结合治疗逐渐展现出独特优势<sup>[33]</sup>。不同的研究组对于左金方治疗UC的机制进行了较多的探索。通过构建3%葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠UC模型,发现左金方3 g/(kg·d)组相较于模型组可有效改善肠炎小鼠体质量、肠质量指数、结肠长度和黏膜镜下评分。作用机制研究显示,左金方一方面可以调节肠道菌群多样性,改变放线杆菌和鞘氨醇杆菌的相对丰度从而干预UC;另一方面还能通过抑制PI3K/Akt信号通路从而调节CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>T细胞及其CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>亚群水平,升高CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>和PD-L1<sup>+</sup>Treg细胞水平从而起作用( $P < 0.05$ )<sup>[34-35]</sup>。除PI3K/Akt信号通路,同样剂量的左金方还表现出抑制JAK1/STAT3信号通路升高中枢免疫记忆性T细胞(Tcm)与效应免疫记忆性T细胞(Tem)的比值,同时显著降低IL-7、IL-12p70、iNOS、NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6的水平,促进IL-4和IL-10等抗炎因子的分泌,从而恢复促炎因子和抗炎因子之间的平衡,最终治疗实验性UC<sup>[36]</sup>。金晶

等<sup>[37]</sup>则从滤泡辅助性T细胞(Tfh)角度进行了深入研究,发现服用左金方3 g/(kg·d)后小鼠外周血中Tfh1、Tfh10、Tfh21数量显著升高,Tfh17数量显著下降,同时小鼠结肠组织B淋巴细胞诱导成熟蛋白1(Blimp-1)、淋巴细胞信号刺激因子相关蛋白(SAP)蛋白表达量显著上调,信号转导与转录激活因子5(STAT5)蛋白表达显著下调( $P<0.01$ ),证明调节Tfh亚群的平衡也可能是左金方治疗UC的机制之一。

**2.1.6 其他疾病 胃热证(stomach heat syndrome)**是中医的基本证候之一,现代医学将其解读为以胃脘灼痛、吞酸嘈杂、大便秘结、牙龈肿痛为基本临床表现的一系列综合征。黄连性寒,可清心火以泻肝火,左金方以黄连为君药,因此可针对胃热证进行治疗。实验证明,左金方能显著减少胃热证大鼠胃黏膜损伤面积,改善大小便情况等。为了进一步从代谢角度研究左金方干预胃热证的分子机制,有研究者建立了一种基于质子核磁共振(<sup>1</sup>HNMR)的代谢组学研究方法,可用于分析大鼠尿液和粪便中与胃热证相关的代谢紊乱,并鉴定出相关的生物标志物<sup>[38]</sup>。在此基础上,张璐<sup>[39]</sup>将24只SD大鼠随机分为正常组、模型组与左金方组,通过ig 8%辣椒水煎液和1.5 mL无水乙醇建立SD大鼠胃热证模型,并以此探讨ig左金方水提液的干预作用及其机制。结果显示3.5 g/(kg·d)左金方组显著改善了大鼠胃热证所致体质量减轻、小便短赤、大便秘结以及血清IL-2与IL-8水平增加等表现。同时通过Illumina HiSeq 2500平台对胃热证大鼠粪便中肠道菌群的16S rRNA(V3+V4)进行了高通量测序以分析肠道菌群多样性的变化,并用LEfSe找出差异菌属,证明左金方还可通过升高有益菌丰度(如拟杆菌属、克雷伯氏菌属),降低有害菌(如志贺菌属、普雷沃氏菌属)定植来调节肠道菌群紊乱,以恢复大鼠肠道微生态稳态,从而改善胃热证。周祥羽<sup>[40]</sup>采用同样的模型结合HPLC图谱进行左金方在大鼠血清中移行成分的分析以鉴定干预胃热证的药效物质基础,证明ig左金方水煎液后大鼠血清中有14个入血成分(其中5个原型成分、9个代谢产物)。实验结果显示ig左金丸水提液1.4 g/(kg·d)后不仅显著回调了大鼠尿液与粪便中的9种潜在生物标志物,还显著升高了血清和胃组织中谷胱甘肽-S-转移酶(GST)、GSH-Px、过氧化氢酶(CAT)、SOD活性及GSH、IL-10、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的含量,同时显著降低了血清和胃组织中IL-2、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MDA、Bcl-2

相关X蛋白(Bax)等的含量以及MPO活性,即左金方可通过逆转三羧酸循环紊乱及肠道菌群紊乱起到抗炎、抗氧化应激和抗凋亡的作用,从而干预胃热证。在黄连-吴茱萸药对治疗胃热证过程中以寒性药物黄连为主,其中又以硫酸小檗碱和巴马汀效果最好,揭示其可能是治疗胃热证的主要有效成分<sup>[41]</sup>。

## 2.2 对呼吸系统的药理作用

左金方经过历代医者的守正创新与二次开发,现今不仅用于多种消化系统病症,还在精神症状、糖尿病、高血压、脓毒性肺损伤等非消化系统疾病的治疗中收到较好的疗效。

**2.2.1 抗肺癌** 戚笑笑<sup>[42]</sup>通过对左金丸、反左金丸和加味反左金丸(加用肉桂和商陆)对人肺癌细胞A549的细胞水平实验证明,三者均能显著抑制肺癌细胞增殖,IC<sub>50</sub>分别为47.3、39.1、32.6  $\mu\text{g/mL}$ 。药物浓度为25  $\mu\text{g/mL}$ 时反左金丸与加味复方均能显著抑制肺癌细胞迁移,低血清条件下该浓度的两药还能抑制肿瘤细胞饥饿状态下的自噬作用。动物在体实验则采用H<sub>22</sub>肝癌细胞皮下移植小鼠肿瘤模型、Lewis实验性肺癌转移小鼠模型及乌拉坦诱导的肺癌小鼠模型,证明反左金方和加味反左金方1 g/kg可显著改善模型小鼠生存状态,维持体温恒定,降低肺中肿瘤干细胞标记物Nanog及Oct4的表达,降低血清中异常凝血酶原(APT)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFu)、高尔基体糖蛋白73(GP-73)、MDA和乳酸脱氢酶(LDH)水平,提高血清SOD含量,使荷瘤小鼠存活时间延长。

**2.2.2 改善脓毒性肺损伤** 严重感染导致的脓毒败血症是重症监护病房死亡和致残的主要原因之一,肺损伤是多发且严重的并发症,威胁重症患者的生命安全。常规治疗方法如抗生素和糖皮质激素冲击疗法会带来耐药问题以及医源性库欣综合征等不良反应,中药复方可发挥不可替代的作用。有研究采用盲肠结扎穿孔法复制大鼠脓毒性肺损伤模型,将60只SD大鼠随机分为6组:对照组、假手术组、模型组、左金方20 mg/(kg·d)组、左金方40 mg/(kg·d)组、泼尼松龙10 mg/(kg·d)组,发现左金方高剂量治疗组TNF- $\alpha$ 、IL-6、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )较模型组明显减少( $P<0.05$ ),且左金方治疗组肺损伤面积以及Janus激酶1(JAK1)、磷酸化JAK1(p-JAK1)、信号传导及转录激活蛋白3(STAT3)、磷酸化-STAT3(p-STAT3)的表达较对照组均显著降低( $P<0.05$ ),证明下调JAK1/STAT3信号通路后抑制炎症介质的产生可能是左金方逆转脓毒性肺损

伤的途径之一,其中小檗碱、绿原酸、药根碱、巴马汀起到主要作用<sup>[43]</sup>。

### 2.3 对神经系统的药理作用

肠-脑轴的概念近年来受到各研究领域的重视,微生物群和大脑通过包括免疫系统、色氨酸代谢、迷走神经等在内的多种途径相互作用,其中涉及到短链脂肪酸、支链氨基酸和肽聚糖等微生物代谢产物<sup>[44]</sup>,而胃食管反流病等消化系统疾病伴随精神心理障碍的情况逐渐多发,使得质子泵抑制剂、促胃动力药物等的综合疗效降低。在肠-脑轴概念的指导下,近年来左金方也被越来越多的研究者尝试用于改善各类精神症状,如抑郁、焦虑及失眠等。

Wang等<sup>[45]</sup>连续5 d每天给大鼠1次应激源刺激从而建立慢性不可预知温和应激(CUMS)模型大鼠,分别给予治疗组0.6、1.2 g/kg左金方,阳性对照组15 mg/kg氟西汀,均每日1次。蔗糖偏好试验与旷场试验显示,左金方组大鼠的抑郁样症状均有明显减轻。此外,左金方组还恢复了大鼠的胃电节律并逆转了其在CUMS时血清中胃肠激素的变化,改善了胃肠运动情况。低剂量左金方组大鼠海马中5-羟色胺和多巴胺水平明显上调,高剂量左金方组大鼠对应指标的上调则同时表现在下丘脑、纹状体和海马,且同时出现了下丘脑和海马中去甲肾上腺素水平的下调,高低剂量组均能显著降低血清IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的水平并升高血清胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平。阳性对照组虽有相似的抗抑郁作用,但对上述指标以及胃肠动力均无明显影响。张璐<sup>[39]</sup>则通过Illumina HiSeq 2500平台对胃热证大鼠粪便中肠道菌群的16S rRNA(V3+V4)进行了高通量测序以分析肠道菌群多样性的变化,并用LEfSe找出差异菌属,证明左金方还可通过升高有益菌丰度(如拟杆菌属、克雷伯氏菌属),降低有害菌(如志贺菌属、普雷沃氏菌属)定植来调节肠道菌群紊乱,以恢复大鼠肠道微生态稳态,进而恢复肠-脑轴的稳态,改善精神症状。

需要注意的是,将左金方用于抑郁症状的中西医结合治疗时,其可能对重组人细胞色素P450同工酶(rhP450s)有一定抑制作用(尤其是CYP2D6)。CYP2D6\*10是我国居民最常见的酶活性降低的等位基因,而一线抗抑郁药文拉法辛(VEN)就受到CYP2D6的广泛代谢。研究发现左金方可以显著抑制大鼠肝微粒体(RLM)和人肝微粒体(HLM)中VEN的代谢,主要是通过抑制RLM和HLM中O-脱甲基酶的催化活性实现对VEN在体外和大鼠体内

肝代谢途径的抑制(IC<sub>50</sub>分别为129.9、30.5  $\mu$ g/mL),使用左金后方VEN及其主要代谢产物去甲文拉法辛(ODV)在24 h内的药-时曲线下面积分别增加39.6%和22.8%<sup>[46]</sup>。除CYP2D6外,左金方还对CYP1A2和CYP3A4活性有较弱的抑制作用,在人肝微粒体体外孵育体系中,左金方提取物对3者的IC<sub>50</sub>分别为11.6、77.4、97.0  $\mu$ g/mL,其中黄连在该抑制作用中起主要作用<sup>[47]</sup>。除VEN外,在临床使用左金方中西医结合治疗时需要对其他以CYP2D6途径代谢的化学药加以注意,如中枢性镇咳药右美沙芬,若与左金方同服同样会明显抑制其代谢<sup>[48]</sup>。

### 2.4 对循环系统的药理作用

统计显示,2012—2015年中国成年居民高血压患病率为23.2%,且总体呈现增高的趋势,因此针对高血压的药物开发具有很高的临床价值<sup>[49]</sup>。左金方以苦寒的黄连为君药,对属“肝经火旺”证的高血压可能具有较好的临床效果。白庆云<sup>[50]</sup>选用自发性高血压大鼠(SHR)40只,随机分成空白对照组、阳性对照[尼莫地平2.25 mg/(kg·d)]组及左金方高、低剂量[3.6、0.9 g/(kg·d)]组,发现给药后左金方高、低剂量组及尼莫地平组的血压值均明显下降( $P < 0.05$ ),但停药3 d后阳性对照组血压明显回升,而左金方高、低剂量组仍保持显著的疗效,证明左金方相比尼莫地平具有更持久而平稳的降压作用。作用机制方面,一些研究报道左金方可能在控制血管平滑肌细胞(SMC)舒缩,改善内皮功能等方面具有一定的积极意义,相关机制的报道仍相对较少。

### 2.5 对生殖系统的药理作用

杜佳等<sup>[51]</sup>通过制备5%、10%、20%左金方药物血清并在处理人乳腺癌MCF-7细胞24、48、72 h后对其增殖情况进行观察,发现左金方药物血清相较于无药物血清可以显著抑制其增殖( $P < 0.05$ ),且以10%浓度给药48 h效果最好。与无药物血清组(Sub-G<sub>1</sub>期:2.13% $\pm$ 1.83%;G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期:39.04% $\pm$ 6.84%)相比,10%左金方药物血清组(Sub-G<sub>1</sub>期:12.47% $\pm$ 1.82%;G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期:46.80% $\pm$ 3.00%)显著增加了处于Sub-G<sub>1</sub>期和G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期的细胞数( $P < 0.01$ ),同时证明其可以通过下调Cyclin D1、Cyclin E并上调p21、p27、p53和Bax的表达诱导细胞凋亡,从而起到抑制MCF-7细胞增殖的作用,最终对乳腺癌起到一定的干预作用。

### 2.6 对内分泌系统的药理作用

自身免疫性甲状腺炎(AIT)包括桥本氏甲状腺炎和萎缩性甲状腺炎等,可通过氧化应激损伤甲状

腺细胞,目前的西医治疗存在不良反应显著、远期疗效不佳、易复发等问题。郭思艺等<sup>[52]</sup>通过喂食碘化钠溶液及注射初次免疫乳化剂等方式建立AIT大鼠模型,分别ig给予左金方低、中、高剂量组大鼠0.63、1.26、2.52 g/kg左金丸混悬液,阳性对照组6.25 mg/kg雷公藤多苷溶液( $n=16$ )。测得左金方低、中、高剂量组大鼠血清中甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)与甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平以及甲状腺细胞凋亡率均显著低于模型组( $P<0.05$ ),同时在左金方干预AIT大鼠后甲状腺组织中Bcl-2水平升高,Bax与剪切型半胱天冬酶-3(Cleaved caspase-3)水平降低( $P<0.05$ ),作用呈剂量相关,且左金方中、高剂量组效果优于阳性对照组。HIF-1 $\alpha$ 作为HIF-1的调节亚基及活性亚基,可以起到调节辅助性T细胞Th1、Th2平衡和抗氧化应激的作用,左金方低、中、高剂量均能有效升高其在甲状腺组织中的表达,证明左金方可通过增强AIT大鼠HIF-1 $\alpha$ 表达,降低氧化应激水平及甲状腺自身抗体水平起到抑制甲状腺细胞凋亡的作用。

## 2.7 代谢疾病治疗作用

目前,我国成人2型糖尿病患病率已超过10.4%,造成极大的社会负担。降糖药作为糖尿病患者控制血糖的重要一环,其筛选和开发具有重要的临床意义。黄连作为左金方的主要组分,其有效成分小檗碱具有促进胰岛素分泌、抑制肝糖原生等生理作用,目前研究较为清楚的作用机制包括<sup>[53]</sup>:(1)激活环磷酸腺苷(AMP)依赖的蛋白激酶途径,改变葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)活性以调节胰岛素敏感细胞的葡萄糖转运过程;(2)调节MAPK途径和GLUT4相关基因的表达;(3)影响JNK,过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )等多条途径以减少对葡萄糖的吸收,促进GLUT1转运葡萄糖的活力;(4)增加糖尿病大鼠血清及肠道GLP-1的水平,起到多途径降糖效应,因此左金方对糖尿病及其并发症的临床作用值得进行深入研究。口服降糖药中的 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂通过抑制小肠上部碳水化合物的吸收而降低餐后血糖,适用于餐后血糖升高以及将碳水化合物作为主要食物成分的患者,目前国内上市的 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇3种<sup>[54]</sup>。3者的结合位点都在醇羟基官能团、含氮杂环或连有亚氨基的环烃上的氢原子附近。陈苏英<sup>[55]</sup>依照此原理,利用DOSY-NMR等方法构建了体外 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂筛选模型,同时参考左金方组小鼠的入血成分,初步认为小鼠

代谢掉的物质有二氢卡品碱、盐酸药根碱、牡丹皮苷A、柴胡皂苷B2、甘草皂苷等,为进一步筛选左金方中天然小分子 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂提供了参考。

## 2.8 皮肤疾病治疗作用

杨寰等<sup>[56]</sup>通过二甲基苯蒽/巴豆油外涂建立小鼠皮肤肿瘤模型,ig给予治疗组小鼠每日2次的人体等效剂量左金方0.2 mL/10 g,治疗组与模型组平行ig等剂量生理盐水。观察到治疗组小鼠成瘤时间为8~10周,平均每只小鼠成瘤数为(10.2 $\pm$ 2.3)个,而模型组小鼠成瘤时间为6~10周,平均每只小鼠成瘤数为(16.3 $\pm$ 3.6)个,证明服用左金方可以延长小鼠皮肤成瘤时间并减少成瘤数量,从而对皮肤肿瘤起到一定的预防作用。具体机制与左金方降低模型小鼠血清中IL-1、IL-6、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平,同时减弱EMT以及Ki67等增殖标志物的表达有关。

## 3 结语与展望

左金方原本治疗肝火犯胃所致的胁肋胀痛、吞酸呕吐等,但经过历代医者的守正创新与二次开发,已经用于消化、呼吸、神经、循环等多种系统。研究者们结合整合药理学、化学物质组与药效物质组研究、机制研究或是最新的科研领域(如肠-脑轴)预测其可能的临床应用方向,加以具体的实验研究,使左金方的临床应用日趋广泛。

### 3.1 左金方具有较为广泛的药理活性,临床应用前景广阔

左金方是泻肝火的经典方剂,主要化学成分为生物碱类(如小檗碱、吴茱萸碱和吴茱萸次碱)、柠檬苦素类化合物及甾体类化合物等,主要用于治疗肝火犯胃、嘈杂吞酸、呕吐胁痛等,临床上可以全方、拆方、加味、联合化学药等形式用于治疗胃食管反流病、胃炎、消化性溃疡等证属肝火犯胃者。当前研究发现左金方具有多种药理活性,如抗炎、抗溃疡、抗肿瘤、抗抑郁、抗菌、止痛、降血糖以及保护心血管等,证明其具有广泛的临床应用前景,且许多药理作用在临床治疗上已取得确切疗效,但相关的药效物质基础以及具体的作用机制(尤其是药理靶点与通路方面)仍有待深入研究。

### 3.2 现阶段对左金方的研究不足以及相关建议

尽管目前的研究已逐步阐明了左金方发挥临床作用的药理作用基础,但仍存在一些问题:(1)进行左金方药效物质基础研究时,现有研究主要集中在小檗碱上,关于其他成分尤其是新物质基础的研究较少;(2)对某些适应症发挥作用的具体机制、靶

点通路仍缺乏研究,目前仍未见有关左金方对抗Hp感染的具体机制及相关物质基础的报道;(3)关于左金方药理作用的研究仍主要集中于消化系统,关于呼吸、循环、精神、内分泌等其他系统的临床研究文章相对较少,需要拓宽其临床应用范围,尤其是对于目前临床上常见疾病治疗的难点问题,如高血压与糖尿病,已有相关文章对其药效研究进行报道,但缺乏进一步的药理机制研究;(4)对于左金方的“量-效-毒”关系研究相对空白,尤其是毒理学研究,有待深入探索与完善;(5)多数药理机制研究所关注的通路单一,而中药具有多成分、多靶点的特点。今后研究需要考虑到各个通路之间的互作(crosstalk),以进一步加深对左金方在不同肿瘤细胞系中作用机制的阐明,为左金方的应用与相关新药研发提供理论依据。而整合药理学作为研究多成分药物与机体相互作用及其整合规律和作用原理的交叉学科,为左金方等经典方剂的研究提供了新思路与新方法<sup>[57]</sup>,今后应加强应用新理论与新方法进行深入研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 钱平, 杨秀伟. 左金方的化学成分、抗肿瘤作用及体内过程研究进展 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(2): 177-184.  
Qian P, Yang X W. Progresses in chemical constituents, antitumor activities and physiological disposition studies of Zuojin Formula [J]. Mod Chin Med, 2015, 17(2): 177-184.
- [2] 邢宇, 刘鑫, 林园, 等. 小檗碱药理作用及其临床应用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6): 491-502.  
Xing Y, Liu X, Lin Y, et al. Research progress on pharmacological action and clinical application of berberine [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2017, 31(6): 491-502.
- [3] 管懋莹, 徐蔚杰, 李和根. 左金丸现代药理研究进展 [J]. 中医药学报, 2020, 48(5): 78-81.  
Guan M Y, Xu Y J, Li H G. Research progress on modern pharmacology of Zuojin Pill [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2020, 48(5): 78-81.
- [4] 艾一多, 周雯姣, 王荷兰, 等. 左金丸治疗胃食管反流病心得体会 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(20): 111.  
Ai Y D, Zhou W J, Wang H L, et al. Experience of Zuojin Pill in the treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2017, 13(20): 111.
- [5] 褚璨灿, 师为人, 陈云志, 等. 左金丸临床应用与实验研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(5): 626-629.  
Chu C C, Shi W R, Chen Y Z, et al. Clinical application and experimental research progress of Zuojin Pill [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2019, 35(5): 626-629.
- [6] 陈文文, 过林, 贺敏, 等. UPLC-DAD/Q-TOF-MS法分析左金丸化学成分 [J]. 中成药, 2017, 39(11): 2412-2414.  
Chen W W, Guo L, He M, et al. Analysis of chemical constituents of Zuojin Pills by UPLC-DAD/Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2017, 39(11): 2412-2414.
- [7] 陈会朋, 王银, 陈香玲, 等. 液质联用法同时测定加味左金丸中13种有效成分 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3693-3699.  
Chen H P, Wang Y, Chen X L, et al. Simultaneous determination of 13 bioactive components in Jiawei Zuojin Pill by HPLC-MS/MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(14): 3693-3699.
- [8] 李茜, 吕娇, 宇文昕, 等. 黄连与吴茱萸经典配伍系列抗氧化和抑菌活性对比研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1308-1311.  
Li H, Lü J, Yu W X, et al. Study on antioxidant and antimicrobial activity of classical similar prescriptions of *Coptis chinensis* and *Evodiae rutaecarpa* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(6): 1308-1311.
- [9] Qian P, Yang X. Five new alkaloids from *Coptidis Rhizoma - Euodiae Fructus* couple and their cytotoxic activities against gastrointestinal cancer cells [J]. Fitoterapia, 2014, 93: 74-80.
- [10] Qian P, Jin H W, Yang X W. New limonoids from *Coptidis Rhizoma-Euodiae Fructus* couple [J]. J Asian Nat Prod Res, 2014, 16(4): 333-344.
- [11] 钱平, 杨秀伟. 左金方的生物碱类成分及其对肿瘤细胞的细胞毒活性 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 8-15.  
Qian P, Yang X W. Alkaloids from Zuojin Formula and their cytotoxicities against proliferation of cancer cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(1): 8-15.
- [12] Peng Q X, Cai H B, Peng J L, et al. Extract of Zuojin Pill induces apoptosis of SGC-7901 cells via mitochondria-dependent pathway [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(11): 837-845.
- [13] 周红祖, 周禹练, 余惠旻. 左金方和5-FU对胃癌细胞生长及BAX/Bcl-2表达的调控研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(6): 777-780.  
Zhou H Z, Zhou Y L, Yu H M. Regulation of growth and BAX/Bcl-2 expression of human gastric cancer cells by Zuojin Decoction and 5-FU [J]. J Bas Chin Med, 2016, 22(6): 777-780.
- [14] 王小兰. 左金方及其主要成分对SGC7901细胞上皮间质转化的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.

- Wang X L, The effect of Zuo Jinfang and its main components on epithelial mesenchymal transition of human gastric cancer cell line SGC7901 and its mechanism [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2018.
- [15] 孙梦瑶, 王丹丹, 吴秋雪, 等. 左金丸对胃癌耐药细胞 SGC-7901/DDP 增殖和糖酵解的抑制作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(1): 71-75.
- Sun M Y, Wang D D, Wu Q X, et al. Zuojin Pill inhibits proliferation and glycolysis in DDP-resistant gastric cancer cell SGC-7901/DDP [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2019, 33(1): 71-75.
- [16] 邱 菡, 周红祖, 周禹练, 等. 左金方联合 5-FU 抑制人胃癌细胞 RF-48 的增殖作用研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(7): 929-932.
- Qiu H, Zhou H Z, Zhou Y L, et al. Study on the effect of Zuojin Decoction combined with 5-Fu inhibits the proliferation of human gastric cancer cell line RF-48 [J]. J Basic Chin Med, 2016, 22(7): 929-932.
- [17] 文 彬, 黄秋凌, 龚艳青, 等. 左金丸及其主要单体成分对大肠癌的干预作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(19): 1936-1941.
- Wen B, Huang Q L, Gong Y Q, et al. *In vitro* and *in vivo* anticancer activities of Zuojin Pill and its major constituents [J]. World Chin J Digestol, 2009, 17(19): 1936-1941.
- [18] 龚艳青, 文 彬. 左金丸对大肠癌 APC 表达及 DNA 甲基转移酶活性的影响 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2010, 50(12): 46-49.
- Gong Y Q, Wen B. Effect of Zuojin Pill on Expression of APC and Activity of DNA Methyltransferase in Colorectal Adenomas [J]. J Nanchang Univ: Med Sci, 2010, 50(12): 46-49.
- [19] 隋 华, 卫真真, 王子元, 等. 左金丸调控 PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 信号通路对人大肠癌干细胞细胞耐药性的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 127-131.
- Sui H, Wei Z Z, Wang Z Y, et al. Effects of Zuojin Pill on drug resistance of human colorectal cancer stem cells via PI3K/AKT/ NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(S1): 127-131.
- [20] E. C S. *Helicobacter pylori* Infection [J]. New Eng J Med, 2002, doi: 10.1056/nejmra020542.
- [21] 吴佳栩, 江 锋, 匡子禹, 等. 左金丸加味联合西药治疗幽门螺杆菌感染的 Meta 分析 [J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(6): 122-126.
- Wu J X, Jiang F, Kuang Z Y, et al. Meta-analysis of Zuojin Pill plus western medicine in treatment of *helicobacter pylori* infection [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2020, 22(6): 122-126.
- [22] 步雅倩, 李 岩. 左金丸加味治疗幽门螺杆菌的疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(11): 815-818.
- Bu Y Q, Li Y. Therapeutic effect of ZuoJinWan Jiawei in the treatment of Hp [J]. Chin J Integr Tradit West Med Digest, 2019, 27(11): 815-818.
- [23] 余惠旻, 侯梅轩, 林敬斌, 等. 左金方体内外抑制幽门螺杆菌的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(3): 405-407.
- Yu H M, Hou M X, Lin J B, et al. Antimicrobial activities of ZuoJinFang against *Helicobacter pylori* *in vivo* and *in vitro* [J]. J Basic Chin Med, 2017, 23(3): 405-407.
- [24] 周红祖, 黎莹斯, 陈永恒, 等. 左金方对幽门螺旋杆菌感染的人 GES-1 细胞增殖与凋亡的作用研究 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 880-887.
- Zhou H Z, Li Y S, Chen Y H, et al. Effect of Zuojin Formula on proliferation and apoptosis of human GES-1 cells infected by *Helicobacter pylori* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(4): 880-887.
- [25] Wang J, Zhang T Z, Zhu L P, et al. Anti-ulcerogenic effect of Zuojin Pill against ethanol-induced acute gastric lesion in animal models [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 173: 459-467.
- [26] 梁 媛. 肝胃同治法代表方左金丸对应激性胃溃疡大鼠胃黏膜保护作用的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- Liang Y. Experimental study on protection of gastric mucosa in irritability gastric ulcer rats by Zuojin Pills of Hepatogastric Tongzhi Method [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2014.
- [27] 姚晓艳, 刘 文, 宋信莉, 等. 左金对乙醇诱导大鼠胃溃疡的治疗作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2404-2407.
- Yao X Y, Liu W, Song X L, et al. Effect and mechanism of Zuojin Pills on gastric ulcer induced by ethanol in rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(10): 2404-2407.
- [28] Wei Y, Wang R L, Ren S C, et al. Zuojin Pill ameliorates inflammation in indomethacin-induced gastric injury via inhibition of MAPK pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 275: 114103.
- [29] 辛 可. 加味左金丸治疗肝胃不和型慢性浅表性胃炎的临床效果观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(26): 191-192.
- Xin K. Clinical effect of modified Zuojin Pill on chronic superficial gastritis with disharmony between liver and stomach [J]. Guid China Med, 2017, 15(26): 191-192.
- [30] Tong Y L, Wang R L, Liu X, et al. Zuojin Pill ameliorates chronic atrophic gastritis induced by MNNG through TGF- $\beta$ 1/PI3K/Akt axis [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271: 113893.

- [31] 李晓红, 史 瑞, 胡立明, 等. 左金丸及其拆方对萎缩性胃炎大鼠胃黏膜HSP70基因表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(7): 491-494.  
Li X H, Shi R, Hu L M, et al. Effect of Zuojin Pill and its separated prescriptions on expression of the heat shock protein 70 gene in rats with atrophic gastritis [J]. Chin J Integr Tradit West Med Digest, 2016, 24(7): 491-494.
- [32] Wu S H, Chen X, Liu H H, et al. Study of Zuojin Pill in treating chronic atrophic gastritis by UPLC-Q-TOF/MS based on serum and urine metabolomics combined with network pharmacology [J]. Int J Anal Chem, 2021, 2021: 6649600.
- [33] 彭俊付, 王 菀, 彭继升, 等. 中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效的Meta分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4263-4271.  
Peng J F, Wang Y, Peng J S, et al. Meta-analysis of therapeutic effect of retention enema with traditional Chinese medicine on ulcerative colitis [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(19): 4263-4271.
- [34] 王海燕, 葛 巍, 刘素萍, 等. 左金丸对结肠炎小鼠外周血CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>T细胞及其CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>亚群的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2384-2388.  
Wang H Y, Ge W, Liu S P, et al. Effects of Zuojin Pill on CD45RA<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>T cells and CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> subsets of peripheral blood in colitis mice [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(5): 2384-2388.
- [35] Zhou B G, Liu F C, Zhao H M, et al. Regulatory effect of Zuojin Pill on correlation with gut microbiota and Treg cells in DSS-induced colitis [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 262: 113211.
- [36] 吴甜甜, 刘雪珂, 刘馥春, 等. 左金丸对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠免疫记忆性T细胞水平的调节作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1158-1164.  
Wu T T, Liu X K, Liu F C, et al. Regulatory effect of Zuojin Pill on the level of memory T cells in DSS-induced ulcerative colitis mice [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(10): 1158-1164.
- [37] 金 晶, 蒋青青, 刘馥春, 等. 左金丸对溃疡性结肠炎小鼠滤泡辅助型T细胞的调控作用 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 53-57.  
Jin J, Jiang Q Q, Liu F C, et al. Regulation of Zuojin Pill on follicular helper T cells in mice with ulcerative colitis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2020, 36(6): 53-57.
- [38] Gong M J, Wang S M, Liang S W, et al. NMR-based metabolomic studies on intervention effects of Zuojin Pill on stomach heat syndrome in rats [J]. DEStech Transact Biol Health, 2018, 2018: 192-200.
- [39] 张 璐. 左金丸干预胃热证的代谢组学及肠道菌群研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.  
Zhang L. Studies on intervention effects of zuojin wan on stomach heat syndrome in rats based on metabonomics and gutmicrobiota [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2020.
- [40] 周祥羽. 左金丸治疗胃热证作用机制及血清药物化学研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.  
Zhou X Y. Studies on the action mechanism and serum pharmacochimistry of Zuojin Pill in treating stomach heat syndrome [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2017.
- [41] 李 文. 基于代谢组学的黄连吴茱萸药对药性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.  
Li W. Studies on drug properties of couplet medicines *Coptis chinensis* and *Evodia rutaecarpa* based on metabonomics [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2016.
- [42] 戚笑笑. 反左金丸抗肿瘤和抗转移的机制研究 [D]. 开封: 河南大学, 2015.  
Qi X X. Mechanism study of Retro-zuojin Pill on anti-tumor and anti-metastasis [D]. Kaifeng: Henan University, 2015.
- [43] Yin J N, Yu Z, Hou C Y, et al. Protective effect of Zuojin Fang on lung injury induced by sepsis through downregulating the JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. BioMed Res Int, 2021, 2021: 1419631.
- [44] Cryan J F, O'Riordan K J, Cowan C S M, et al. The microbiota-gut-brain axis [J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [45] Wang T, Yan Y F, Yang L, et al. Effects of Zuojin pill on depressive behavior and gastrointestinal function in rats with chronic unpredictable mild stress: Role of the brain - gut axis [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 254: 112713.
- [46] Li Y, Li J, Yan D M, et al. Influence of Zuojin Pill on the metabolism of venlafaxine *in vitro* and in rats and associated herb-drug interaction [J]. Drug Metab Dispo Biol Fate Chem, 2020, 48(10): 1044-1052.
- [47] 龚睿林, 吕春明, 石美智, 等. 基于细胞色素P450的左金丸体外药物相互作用研究 [J]. 中国药师, 2016, 19(4): 652-655.  
Gong R L, Lü C M, Shi M Z, et al. *In vitro* study on herb-drug interactions of Zuojin Pills based on cytochrome P450 [J]. China Pharmacist, 2016, 19(4): 652-655.
- [48] Qiu F R, Liu S C, Miao P, et al. Effects of the Chinese herbal formula "Zuojin Pill" on the pharmacokinetics of dextromethorphan in healthy Chinese volunteers with CYP2D6\*10 genotype [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(6): 689-695.

- [49] 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.  
2018 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2019, 24(1): 24-56.
- [50] 白庆云. 左金丸对 SHR 血压影响的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(7): 511.  
Bai Q Y. Effect of Zuojin Pill on blood pressure in SHR [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2009, 15(7): 511.
- [51] 杜佳, 孙阳, 周钱梅, 等. 左金丸药物血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期和细胞凋亡的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2604-2606.  
Du J, Sun Y, Zhou Q M, et al. Effect of Zuojin pill serum on cell cycle and apoptosis of human breast cancer cell line MCF-7 [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(11): 2604-2606.
- [52] 郭思艺, 熊莉华. 左金丸对自身免疫性甲状腺炎大鼠 HIF-1 $\alpha$  表达及甲状腺细胞凋亡的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2021, 43(10): 993-999.  
Guo S Y, Xiong L H. Effect of Zuojin Pill on HIF-1 $\alpha$  expression and apoptosis of thyroid cells in rats with autoimmune thyroiditis [J]. Int J Tradit Chin Med, 2021, 43(10): 993-999.
- [53] 张倩, 梁晓春. 黄连抗氧化作用与糖尿病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2285-2288.  
Zhang Q, Liang X C. Progress in study of antioxidant effects of *Coptis chinensis* and its major contributions to diabetes treatment/therapy [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(12): 2285-2288.
- [54] 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.  
Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. Chin J Pract Internal Med, 2018, 38(4): 292-344.
- [55] 陈苏英. 基于 DOSY-NMR 方法研究黄芪和左金丸对  $\alpha$ -糖苷酶的抑制作用 [D]. 西安: 西安科技大学, 2019.  
Chen S Y. Inhibitory effect of *Astragalus membranaceus* and Zuojin Pills on  $\alpha$ -glycosidase based on DOSY-NMR [D]. Xi'an: Xi'an University of Science and Technology, 2019.
- [56] 杨襄, 杜金城, 杜钢军. 左金丸对二甲基苯蒽/巴豆油诱导小鼠皮肤肿瘤的预防作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 48-51.  
Yang H, Du J C, Du G J. Preventive Effect of Zuojin Pill on skin tumors induced by dimethylbenzanthracene / croton oil in mice [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2019, 25(1): 48-51.
- [57] 许海玉, 杨洪军. 整合药理学: 中药现代研究新模式 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 357-362.  
Xu H Y, Yang H J. Integrative pharmacology: new paradigm of modernization of Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(3): 357-362.

[责任编辑 李红珠]