

## 二至丸药理作用研究进展

李彦赞<sup>1,2</sup>, 孙传腾<sup>1,2</sup>, 贺凌飞<sup>1,2</sup>, 延阔<sup>1,2</sup>, 吴潇<sup>1,2\*</sup>, 王玉丽<sup>1,2</sup>, 金兆祥<sup>1,2</sup>, 周鸿<sup>1,2,3\*</sup>

1. 天津市中药质量控制企业重点实验室, 天津 300457

2. 天津中新药业研究院有限公司, 天津 300457

3. 津药达仁堂集团股份有限公司, 天津 300193

**摘要:** 二至丸由女贞子、墨旱莲两味药材组成, 具有补益肝肾、滋阴止血的功效, 在妇科疾病、肾病、肝病等领域均有广泛的临床应用基础。现代药理研究发现二至丸在保肝补肾、改善骨质疏松、围绝经期综合征、免疫调节、抗衰老、改善神经系统疾病等方面具有广泛的药理活性, 并对二至丸保护肝脏、抗骨质疏松、抗衰老的作用机制与潜在通路开展了研究。对二至丸的药理作用研究进展进行综述, 为进一步利用现代药理学手段阐明二至丸治疗肝肾阴虚证的机制、挖掘中药经典方“多成分、多靶点、多通路”的作用特点以及指导二至丸临床应用提供参考。

**关键词:** 二至丸; 女贞子; 墨旱莲; 药理作用; 肝肾保护; 抗骨质疏松; 抗衰老

中图分类号: R287.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 09-1922-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.031

## Research progress on pharmacological effects of Erzhi Pill

LI Yanyun<sup>1,2</sup>, SUN Chuanteng<sup>1,2</sup>, HE Lingfei<sup>1,2</sup>, YAN Kuo<sup>1,2</sup>, WU Xiao<sup>1,2</sup>, WANG Yuli<sup>1,2</sup>, JIN Zhaoxiang<sup>1,2</sup>, ZHOU Hong<sup>1,2,3</sup>

1. Tianjin Key Laboratory of Quality Control in Chinese Medicine, Tianjin 300457, China

2. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Research Institute Ltd., Tianjin 300457, China

3. Tianjin Pharmaceutical Da Ren Tang Group Corporation Ltd., Tianjin 300193, China

**Abstract:** Erzhi Pill, a traditional Chinese medicinal formulation consists of *Ligustri Lucidi Fructus* and *Ecliptae Herba*, is widely used in the treatment of gynecological diseases, kidney diseases and liver diseases for the effect of tonifying liver and kidney, as well as nourishing yin and hemostasis. Extensive pharmacological activities such as liver and kidney protection, anti-osteoporosis, perimenopausal syndrome treatment, immune regulation, anti-aging, and nervous system diseases improvement were revealed by modern pharmacological research. Additionally, the mechanisms and potential pathways of Erzhi Pill in protecting liver, anti-osteoporosis and anti-aging were studied. In this paper, the research progress of pharmacological effects of Erzhi Pill were comprehensively summarized to lay a foundation for further clarification of the mechanism of Erzhi Pill on liver-kidney yin deficiency syndrome by modern pharmacology, exploration of the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway of traditional Chinese medicine, and clinical application of Erzhi Pill.

**Key words:** Erzhi pill; *Ligustri Lucidi Fructus*; *Ecliptae Herba*; pharmacological effects; liver and kidney protection; anti-osteoporosis; anti-aging

二至丸由女贞子、墨旱莲两味药组方, 原名“女贞丹”, 出自明代吴旻辑的《扶寿精方》, 因“女贞子冬至日采收为佳, 旱莲草夏至日采收为上”而得名<sup>[1]</sup>。方中女贞子补肾滋阴、养肝明目, 墨旱莲养阴益精、凉血止血, 二药性皆平和, 补养肝肾而不滋

腻。清代汪昂的《医方集解》认为“二至丸, 补腰膝, 壮筋骨, 强阴肾, 乌髭发, 价廉而功大”。二至丸具有补益肝肾、滋阴止血的功效, 用于肝肾阴虚, 眩晕耳鸣, 咽干鼻燥, 腰膝酸痛, 月经量多<sup>[2]</sup>。作为改善肝肾阴虚的经典方剂, 二至丸处方简单, 在临床上

收稿日期: 2022-04-19

第一作者: 李彦赞(1992—), 男, 硕士, 研究方向为中药新药与大品种二次开发。E-mail: liyanyun@zx-innova.com

\*共同通信作者: 吴潇, 女, 博士, 研究方向为中药新药与大品种二次开发。E-mail: wuxiao@zx-innova.com

周鸿, 男, 博士, 研究方向为中药制药工艺及工程研究。E-mail: zhouhong@zhongxin.com

常作为基础方加减化裁或联合用药,在妇科疾病(围绝经期综合征或更年期综合征、经间期出血、月经病、功能性子宫出血、先兆流产等)、肾病(急性肾小球肾炎、慢性肾炎、肾性血尿、慢性泌尿系感染、肾小球硬化等)、肝病、皮肤病(瘙痒症、痤疮、脂溢性皮炎、脂溢性脱发等)、骨质疏松、泌尿系统疾病等领域应用广泛<sup>[3]</sup>。

与二至丸相关的基础研究较多,国家自然科学基金资助项目15项,内容涉及其补益肝肾、改善骨质疏松、治疗围绝经期向心性肥胖、抗抑郁或阿尔茨海默病(AD)小鼠认知障碍等。公开发表的学术论文总数近年来呈现上升趋势,已成为中药经典方剂研究的热点。现代药理研究发现二至丸在保肝补肾、改善骨质疏松、改善围绝经期综合征、免疫调节、抗衰老、改善神经系统疾病等方面具有广泛的药理活性<sup>[4]</sup>。围绕二至丸开展了涵盖体外活性、体内药效、药动学、网络药理学等多维度的深入研究。由于二至丸化学成分丰富、药效物质基础复杂,且与中医肝肾阴虚证对应的适应证较为广泛,包括肝肾保护、改善骨质疏松、抗衰老、胃肠道调节等领域。本文对二至丸的药理作用研究进行综述,以期为其进一步深入研究及临床应用奠定基础。

## 1 肝脏保护

何睦<sup>[5]</sup>用乙醇ig法建立Wistar大鼠急性酒精性肝损伤模型,发现二至丸水煎液(低、中、高剂量分别为3.78、7.56、15.12 g·kg<sup>-1</sup>,每日1次)ig给药10 d能显著抑制血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、乙醇脱氢酶升高,显著改善肝组织的病理变化,且高剂量组效果最好。将二至丸水提液依次用不同溶剂萃取得石油醚、醋酸乙酯、正丁醇和萃余液4个部位,分别连续ig给药28 d(剂量从3.5 g·kg<sup>-1</sup>增加至6.5 g·kg<sup>-1</sup>,每4天增加0.5 g·kg<sup>-1</sup>)后石油醚组和醋酸乙酯组可显著抑制酒精诱导的丙二醛(MDA)升高,与模型组比较有统计学差异( $P < 0.05$ ),正丁醇组和萃余液组无显著性差异;醋酸乙酯组、正丁醇组和萃余液可抑制超氧化物歧化酶(SOD)的下降,与模型组相比有差异( $P < 0.05$ ),与石油醚组比较无显著性差异。

二至丸低、中、高剂量(1.4、2.8、5.6 g·kg<sup>-1</sup>)组,混悬后ig给药14 d,对CCl<sub>4</sub>诱导的雄性昆明小鼠内质网应激所致急性肝损伤具有显著的保护作用,作用机制可能与二至丸减轻氧化应激损伤、抑制细胞凋亡、下调内质网应激标志蛋白CAAT增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)和葡萄糖调节蛋白

78(CRP78)的表达有关<sup>[6]</sup>。

刀豆蛋白A诱导的免疫性肝炎小鼠(BALB/c小鼠、雄性)模型中,二至丸(160 mg·kg<sup>-1</sup>,混悬液给药)与姜黄素(30 mg·kg<sup>-1</sup>)联用ig给药3周可通过降低血清和肝脏中炎症细胞因子白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (INF- $\gamma$ )的释放而降低血清转氨酶水平,减少肝细胞坏死和炎症浸润程度,有助于肝脏保护,这种免疫调节作用与阻碍核因子-E2相关因子2(Nrf-2)及核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路的激活相关<sup>[7-8]</sup>。

Zhou等<sup>[9]</sup>发现二至丸可治疗2-乙酰氨基苄联合部分肝切除术诱导的Wistar大鼠实验性肝损伤。二至丸6.48 g·kg<sup>-1</sup>混悬后ig给药14 d后AST、ALT、碱性磷酸酶(AKP)和谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GT)水平降低,肝细胞凋亡和caspase-3表达水平降低。同时,脑Ras同源蛋白(Rheb)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的激活受到抑制,肝组织中结节性硬化综合征(TSC)的基因表达升高,伴有Bcl-2关联X蛋白(Bax)、神经源性基因Notch同源蛋白1(Notch1)、磷蛋白70核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)和真核起始因子4E(4E-EIF)的低表达以及B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)和细胞周期蛋白D(Cyclin D)水平的上调,表明二至丸可通过TSC/mTOR信号通路抑制肝细胞过度凋亡来保护肝脏。

Zhao等<sup>[10]</sup>进一步研究发现用二至丸6.48 g·kg<sup>-1</sup>混悬后ig给药治疗14 d可恢复二乙酰氨基苄引起的Wistar大鼠病理性肝损伤,细胞凋亡受到抑制,S期和G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞数量减少,磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/mTOR调控相关蛋白/雷帕霉素不敏感的mTOR结合物(PI3K/Akt/Raptor/Rictor)信号通路中的关键蛋白失活。这些结果表明,二至丸通过抑制肝细胞凋亡而发挥的肝保护作用与其抑制PI3K/Akt/Raptor/Rictor信号通路密切相关。

## 2 肾脏保护

刘其南等<sup>[11]</sup>建立了D-半乳糖诱导的大鼠肾细胞衰老模型,发现二至丸可以恢复衰老大鼠肾细胞内的代谢异常,与模型组相比,给药组(0.01、0.1、1 g·L<sup>-1</sup>二至丸水提取物,培养48 h)大鼠 $\beta$ -半乳糖苷酶含量明显降低,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD活力升高,MDA含量明显降低( $P < 0.05$ 、0.01),其保护作用可能与抗氧化应激效应相关,并利用细胞代谢组学方法找到了可能与之相关的31个体内代谢物及10条代谢通路<sup>[12]</sup>。在药动学研究

中,采用超高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术(UPLC-Q-TOF-MS)鉴别出二至丸中27个血中移行成分,包括苯乙醇苷、环烯醚萜苷、黄酮、三萜等不同结构类型,其中18个来自酒女贞子,7个来自墨旱莲,2个为两者共有<sup>[13]</sup>。此外,利用网络药理学方法推测上述肾脏保护药效成分的作用靶点,结果表明二至丸中保护肾脏的活性成分可能通过调控雌激素受体1(ESR1)、ESR2、葡萄糖激酶(GSK)和基质金属蛋白酶-3(MMP-3)等靶标,干预PI3K-Akt信号通路、雌激素信号通路和嘌呤代谢过程等途径起到保护肾脏的作用<sup>[14]</sup>。

尹江宁等<sup>[15]</sup>采用链脲霉素(STZ)及高糖高脂饲料联合建立大鼠糖尿病肾病模型,二至丸提取物5、10、15 g·kg<sup>-1</sup>连续ig 8周后,各组动物的24 h尿蛋白量均显著降低( $P<0.05$ ),且呈现剂量相关。苏木精-伊红(HE)染色和过碘酸雪夫(PAS)染色结果显示,二至丸各剂量组均能降低糖尿病肾病早期大鼠肾脏组织染色阳性面积,改善肾小球体积增大、毛细血管基底膜增厚、系膜基质增生和肾小管上皮细胞空泡样变( $P<0.05$ )。二至丸中、高剂量组均能显著抑制模型组大鼠体质量降低,显著改善糖尿病肾病大鼠肾指数( $P<0.05$ ),大鼠肾脏组织中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、TNF- $\alpha$ 、IL-6浓度显著降低,SOD活力显著升高,肾小球足细胞裂隙膜蛋白(Podocin)、CD2 关联蛋白(CD2AP)的蛋白表达量均升高( $P<0.05$ )。

### 3 抗骨质疏松

骨形成和骨吸收是平衡和持续的过程,当破骨细胞骨吸收超过成骨细胞骨形成时,骨密度降低,从而导致骨质疏松。二至丸的抗骨质疏松作用主要是通过抑制破骨细胞的骨吸收来实现的,这与中医补肾养阴的理论相符。

给SD大鼠ig二至丸(0.45、1.8、7.2 g·kg<sup>-1</sup>,混悬后ig给药)7 d后制备不同浓度的二至丸含药血清,用含药血清处理4 d后发现其不促进原代培养的成骨细胞和成骨样细胞UMR106的增殖,但明显抑制小鼠单核巨噬细胞白血病细胞RAW264.7的增殖及向破骨细胞分化<sup>[16]</sup>。

Qin等<sup>[17]</sup>分别采用去势导致的小鼠骨质疏松模型及自发骨质疏松SAMP6小鼠,发现二至丸全方及女贞子、墨旱莲单味药均具有不同程度的抗骨质疏松作用,但其分子机制不相同。二至方通过调节破骨细胞分化、抑制骨丢失、减少骨吸收来抑制破骨细胞的成熟;墨旱莲抗骨质疏松作用与其较强的

抗破骨细胞形成并提高成骨细胞形成有关;女贞子对成骨细胞分化调控作用不显著,但显著抑制破骨细胞分化及脂肪细胞形成。此外,二至丸可通过调节雌二醇和子宫的营养作用,显著抑制去卵巢诱导的小鼠骨丢失,并通过降低NF- $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)/护骨素(OPG)比值来减少骨吸收,从而抑制破骨细胞的成熟。

Liang等<sup>[18]</sup>和李冠慧等<sup>[19]</sup>分别摘除双侧卵巢建立绝经后骨质疏松症SD大鼠模型,以0.9 g·kg<sup>-1</sup>二至丸混悬液连续ig给药12周,每日1次。结果发现二至丸可改善卵巢切除大鼠骨代谢紊乱、骨形态、骨密度和骨生物力学,沉默信息调节因子1(Sirt1)、Runt相关转录因子2(Runx2)、叉头状转录因子O1(FOXO1)、FOXO3a mRNA和蛋白表达水平均高于模型组,表明二至丸可能通过激活Sirt1/Runx2信号通路,抑制破骨细胞的分化,降低骨吸收水平,减少骨量丢失,从而抑制绝经后骨质疏松症大鼠的病理进程。二至丸给药组中Wnt3a蛋白、低密度脂蛋白受体相关蛋白5(LRP5)、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)的mRNA表达较模型组明显上升,提示其作用机制与Wnt3a/LRP5/ $\beta$ -catenin经典信号通路有关<sup>[20]</sup>。二至丸对牙槽骨的抗骨质疏松作用研究中同样发现Wnt3a、LRP5和 $\beta$ -catenin的表达上调<sup>[21]</sup>。

Li等<sup>[22]</sup>对胶原诱导的关节炎SD大鼠进行甲氨蝶呤(1.5 mg·kg<sup>-1</sup>)、二至丸单用(1.8 g·kg<sup>-1</sup>,每日2次,混悬后ig给药28 d)及联合用药进行评价,并利用各组药物的大鼠含药血清处理大鼠成骨细胞样细胞UMR-106,结果发现二至丸联合甲氨蝶呤对胶原性关节炎大鼠成骨细胞的调节发挥协同作用,也能提高体外细胞中Wnt/LRP5/ $\beta$ -catenin信号通路相关基因的表达<sup>[23]</sup>。

闵愈等<sup>[24-25]</sup>在二至丸对绝经后骨质疏松症SD大鼠骨形成与骨吸收的干预作用研究中发现,二至丸组(2 g·kg<sup>-1</sup>)及其单味药女贞子组(1 g·kg<sup>-1</sup>)、墨旱莲组(1 g·kg<sup>-1</sup>)分别ig给予相应水提物8周后均可改善骨代谢异常,与模型组比较,二至丸组、女贞子组与墨旱莲组血清OPG、骨碱性磷酸酶(BALP)、 $\beta$ -catenin分泌水平显著升高,抗酒石酸酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)、RANKL分泌水平显著降低,IL-1、IL-6分泌水平降低,趋化素分泌及表达水平明显降低( $P<0.01$ 、 $0.05$ ),表明其作用机制可能与调控炎症因子、影响骨重建相关。

梁文娜等<sup>[26]</sup>用二至丸混悬液(0.9 g·kg<sup>-1</sup>)ig干预绝经后骨质疏松症大鼠模型12周,每日1次,结果



二至丸组 BALP mRNA 表达高于模型组,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)mRNA、TRACP-5b mRNA、人组织蛋白酶 K(Cath-K)mRNA 表达低于模型组( $P < 0.05$ ),与雌二醇对照组比较均无统计学差异,说明二至丸也可能通过促进 BALP 表达、抑制 MMP-9、TRACP-5b 与 Cath-K 表达从而抑制骨代谢紊乱。

#### 4 抗衰老

抗衰老药理实验大多采用 D-半乳糖诱导的衰老细胞模型或大鼠模型。二至丸混悬液 1.62、3.24、6.48 g·kg<sup>-1</sup>, ig 给药连续 10 周后 D-半乳糖诱导的衰老 Wistar 大鼠脑组织线粒体呼吸链复合物 I、IV 含量显著降低,血清 NO、一氧化氮合酶(NOS)、过氧化脂质(LPO)含量较模型组均明显下降( $P < 0.05$ ),且呈现剂量相关,表明二至丸能一定程度上提高 D-半乳糖致衰老模型大鼠学习记忆能力,其作用机制可能与二至丸降低活性氧含量并改善抗氧化酶的活性有关<sup>[27-28]</sup>。

体外细胞实验中,20%二至丸含药血清作用 48 h 可使 D-半乳糖诱导的大鼠肾细胞(NRK)的 β-半乳糖苷酶活力明显降低,GSH-Px、SOD 活力升高,MDA 含量明显降低。通过清除体内氧自由基、减轻 D-半乳糖所致的细胞凋亡和线粒体结构和功能的损伤、脑组织海马神经元、小胶质细胞的变性坏死及大鼠海马神经损伤等协同作用减轻衰老程度,其保护效应可能与二至丸抗氧化应激效应、恢复胞内的异常代谢、改善线粒体功能相关<sup>[29-30]</sup>。

王祺<sup>[31]</sup>利用网络药理学分析,发现二至丸可能通过干预衰老相关的 TNF、NF-κB、缺氧诱导因子 1(HIF1)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)通路中多个位点发挥其延缓衰老的作用,还能通过上调 PPARγ 表达量来抑制 NF-κB 的表达,并与 HIF1α、TNF-α 共同作用来减轻炎症因子过表达,调节老年大鼠炎症反应、缓解血液黏度、改善免疫状态,共同发挥延缓衰老的作用。

冯丽等<sup>[32]</sup>发现二至丸及各萃取部位(石油醚、醋酸乙酯、正丁醇、水)含药血清均可降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导衰老细胞内 β-半乳糖苷酶活力和活性氧水平,但环烯醚萜苷类成分无活性。石油醚部位鉴定到的三萜类较多,而醋酸乙酯、正丁醇和水提取部位鉴定到的苯乙醇苷及黄酮类较多,揭示了二至丸抗衰老的药效物质基础。以 mTOR 作为抗衰老靶蛋白进行分子对接,筛选出二至丸可能的抗衰老活性成分为三萜类(早莲苷 III、熊果酸、2α-羟基齐墩果酸和早莲苷 B)、黄酮类(芦丁、木犀草素和芹菜素-7-O-

吡喃葡萄糖苷)、苯乙醇类(如毛蕊花糖苷)。已有研究表明天然的三萜、黄酮类以及对羟基苯乙醇具有抗衰老作用。三萜类和苯乙醇类的抗衰老机制与它们影响多种长寿以及抗衰老的蛋白和基因有关<sup>[33-36]</sup>。

综上,二至丸抗衰老作用的发挥依赖于三萜(皂苷)、苯乙醇苷及黄酮的抗氧化活性,以及在调节抗衰老基因、蛋白及代谢物水平方面的潜力。

#### 5 胃肠道作用

高秀梅等<sup>[37]</sup>发现二至方(女贞子、墨旱莲)提取物配制成 3.5、7.0、14.0、28.0 mg·mL<sup>-1</sup> 水溶液,对豚鼠离体小肠和结肠具有明显的促收缩作用,并呈现一定的剂量相关。给药后短时间内肠收缩力显著上升,且在给药后 1 min 收缩力最高( $P < 0.05$ ),但药物作用时间较短,随着时间延长,收缩力逐渐下降。此外,不同剂量二至方提取物组均可明显逆转阿托品对豚鼠离体小肠和结肠的松弛作用,剂量相关地恢复肠收缩力,表明二至方具有拮抗阿托品导致的肠肌松弛作用,其抗便秘作用可能与毒蕈碱型受体(M受体)有关。在二至方提取物对慢性便秘小鼠作用的在体研究中,用洛哌丁胺建立 ICR 小鼠便秘模型,二至方提取物混悬液(1.56、3.12、6.24 g·kg<sup>-1</sup>) ig 给药 8 d。与模型组比较,二至方 3.12 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组显著增加小鼠粪便粒数及粪便质量( $P < 0.05$ ),表明二至方能够有效改善便秘症状。

王石红等<sup>[38-39]</sup>利用冰水 ig 法建立了肠易激综合征 Wistar 大鼠模型,加味二至方(女贞子 20 g、旱莲草 20 g、火麻仁 15 g、枳实 15 g)混悬液 ig 给药 14 d(每只 1.2 g,每天 1 次)后肥大细胞计数明显减少,大鼠的回盲部和结肠 5-羟色胺光密度、积分光密度、面积的表达显著降低( $P < 0.05$ ),表明加味二至方能减少肥大细胞数量,从而降低肠道敏感性,同时降低便秘型肠易激综合征大鼠肠道 5-羟色胺分泌,改善便秘症状。王红霞等<sup>[40]</sup>发现加味二至煎(处方同加味二至方,折合生药量为每只 0.6 g,每日 1 次,ig 给药 14 d)能够增加便秘型肠易激综合征大鼠小肠墨汁推进率,升高肠黏膜组织中血浆 P 物质和血管活性肠肽含量,表明加味二至煎可改善胃肠激素分泌紊乱,进而发挥调节大鼠肠运动功能的作用。

#### 6 结语

二至丸由女贞子、墨旱莲两味中药组方,为补益肝肾、滋阴止血的经典方剂,重在“滋阴”“补肾”“养肝”,并伴有止血凉血的功效,多用于阴虚无力、老年性肾病、壮筋骨、乌髭发等,有较好的临床

用药基础。处方中两味药均可用于保健品添加,古籍中所载服用量较大(每夜酒下百丸),说明安全性良好。

现代药理学对二至丸在肝脏保护、肾脏保护、抗骨质疏松、抗衰老等领域的药理活性及其作用机制开展了大量的基础研究。二至丸可能通过 Wnt/LRP5/ $\beta$ -catenin 等信号通路发挥抗骨质疏松作用,抗衰老作用的发挥依赖于三萜、苯乙醇苷及黄酮类成分的抗氧化活性以及对抗衰老基因、蛋白及代谢物水平的调节,在保肝方面的作用机制则可能与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路密切相关。

二至丸是一个适应证范围广泛、应用前景广阔的经典方剂,对其药理作用与机制开展深入研究对指导临床用药意义重大。目前二至丸药理作用研究还存在一些不足:(1)二至丸的基础研究虽多,但研究方向与关注点较为分散,研究的适应症虽广,但不集中,对临床用药的指导作用有待加强;(2)二至丸发挥不同药理作用的药效物质基础尚不明确,不同给药剂量与其药理作用之间的关系也不是很清楚,“成分-靶点-通路”网络还需进一步构建;(3)对二至丸的具体作用机制、靶点通路研究不够深入,对二至丸在不同适应证的作用机制阐释不够清晰。

在今后的研究中,应注重在中医药理论指导下,采用现代药理学手段进一步阐明二至丸治疗肝肾阴虚证的机制,针对不同适应症构建药效物质与药理作用的对应关系,应用新理论、新方法深入研究二至丸多种成分与机体相互作用的规律,在阐明中药经典方“多成分、多靶点、多通路”作用特点的同时指导药品质量控制和新剂型开发。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 王浩,庄威,薛晓鸥. 中药复方二至丸考源、沿革及现代药理研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 93-97.  
Wang H, Zhuang W, Xue X O, et al. Study on the origin, evolution and modern pharmacological research of traditional chinese medicine compound Erzhi Pill [J]. Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2017, 19(12): 93-97.

[2] 中国药典 [S]. 一部. 2020.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.

[3] 刘端勇,赵海梅. 从滋阴入手,以二至丸调治亚健康的理论解析 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(1): 217-219.

Liu R Y, Zhao H M. Starting from nourishing Yin, theoretical analysis of regulating sub-health with Erzhi Pill [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2012, 23(1): 217-219.

[4] 黄少杰,陈海霞,牟菲,等. 二至丸化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6617-6619.  
Huang S J, Chen H X, Mou F. Research progress on chemical constituents and pharmacological actions of Erzhi Pills [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(11): 6617-6619.

[5] 何睦. 二至丸对酒精性肝损伤的保护作用及代谢组学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013: 112.  
He M. Study on the protective effect of alcoholic liver injury and Metabolomics of Erzhi Pills [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2013: 112.

[6] 胡举. 二至丸对 CCl<sub>4</sub> 诱导的内质网应激所致小鼠急性肝损伤的保护作用研究 [D]. 洛阳: 河南科技大学, 2018: 59.  
Hu J. Study the protective effect of Erzhi Pills on acute liver injury caused by endoplasmic reticulum stress induced by CCl<sub>4</sub> in mice [D]. Luoyang: Henan University of Science and Technology, 2018: 59.

[7] 李亚洲,邵彦皓,唐焕焕,等. 姜黄素联合二至丸对刀豆蛋白 A 诱导的小鼠免疫性肝炎的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 769-773.  
Li Y Z, Shao Y H, Tang H H, et al. Protective effect of curcumin combined with erzhi pill on liver of mice with immune hepatitis induced by concanavalin A [J]. Lishizhen Med Mater Med Res 2020, 31(4): 769-773.

[8] 董玲,唐焕焕,沈晓燕,等. 姜黄素联合二至丸抑制刀豆蛋白 A 诱导小鼠免疫性肝炎机制的研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 532-536.  
Dong L, Tang H H, Shen X Y, Study on the mechanism of curcumin combined with Erzhi Pill inhibiting concanavalin A inducing immune hepatitis in mice [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2020, 31(3): 532-536.

[9] Zhou B G, Zhao H M, Lu X Y, et al. Erzhi Pill repairs experimental liver injury via TSC/mTOR signaling pathway inhibiting excessive apoptosis [J]. Evid-Based Comp Altern Med, 2017, 2017: 1-15.

[10] Zhao H M, Zhang X Y, Lu X Y, et al. Erzhi Pill protected experimental liver injury against apoptosis via the PI3K/Akt/Raptor/Rictor Pathway [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 283.

[11] 刘其南,徐佳,翟园园,等. 二至丸对 D-半乳糖诱导大鼠肾细胞衰老的保护作用 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(1): 81-86.  
Liu Q N, Xu J, Zhai Y Y, et al. The Protective Function of

- Erzhiwan on D-galactose- Induced Senescence in Normal Rat Kidney Cells [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2018, 34(1): 81-86.
- [12] 徐 佳, 刘其南, 翟园园, 等. 二至丸抗大鼠肾细胞衰老的GC-MS代谢组学研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(4): 458-464.
- Xu J, Liu Q N, Zhai Y Y, et al. Metabolomics Study of Erzhiwan against normal rat kidney cell senescence based on GC-MS [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2019, 35 (4): 458-464.
- [13] 刘其南. 二至丸对衰老肾细胞的保护作用及细胞代谢组学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018: 103.
- Liu Q N. The protective function and cell metabolomics study of Erzhiwan on ageing kidney cells [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018: 103.
- [14] 庄 莉, 翟园园, 姚卫峰, 等. 基于网络药理学的二至丸对肾脏保护作用的机制研究 [J]. *药理学学报*, 2019, 54 (5): 877-885.
- Zhuang L, Zhai Y Y, Yao W F, et al. The mechanism study of protecting kidney of Erzhi Pill based on network pharmacology [J]. *Acta Pharm Sin*, 2019, 54(5): 877-885.
- [15] 尹江宁, 卢国元. 二至丸提取物对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的保护作用研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(4): 5.
- Yin J N, LU G Y. Study on the Protective Effect of Erzhi Formula extraction on podocyte injury in diabetic nephropathy rats [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2018, 34(4): 5.
- [16] Zhang H, Xing W W, Li Y S, et al. Effects of a traditional Chinese herbal preparation on osteoblasts and osteoclasts [J]. *Maturitas*, 2008, 61(4): 334-339.
- [17] Qin X Y, Niu Z C, Han X L, et al. Anti-perimenopausal osteoporosis effects of Erzhi formula via regulation of bone resorption through osteoclast differentiation: A network pharmacology-integrated experimental study [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270(3): 113815.
- [18] Liang W, Li X, Li G, et al. Sirt1/Foxo axis plays a crucial role in the mechanisms of therapeutic effects of Erzhi Pill in ovariectomized rats [J]. *Evid-based Comp Altern Med*, 2018, 18: 1-12.
- [19] 李冠慧. 绝经后骨质疏松症肾阴虚证的病理机制及补肾滋阴法干预研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2018: 49.
- Li G H. Study of pathological mechanism and intervention by nourishing kidney-yin method on kidney-yin deficiency syndrome in postmenopausal osteoporosis rats [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2018: 49.
- [20] 孙 为. 二至丸对去卵巢大鼠骨内种植体骨结合及下颌骨微结构的影响 [D]. 武汉: 武汉大学, 2013: 88.
- Sun W. Effects of Er-Zhi-Wan on implant osseointegration and mandibular micro- architecture in ovariectomized rats [D]. Wuhan: Wuhan University, 2013: 88.
- [21] Sun W, Wang Y Q, Yan Q, et al. Effects of Er-Zhi-Wan on microarchitecture and regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in alveolar bone of ovariectomized rats [J]. *J Huazhong Univ Technol*, 2014, 34(1): 6.
- [22] Li X Y, Lu X C, Fan D P, et al. Synergistic effects of Erzhi Pill combined with methotrexate on osteoblasts mediated via the Wnt1/LRP5/ $\beta$ -catenin signaling pathway in collagen-induced arthritis rats [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 228.
- [23] 姜宜妮, 梁 健, 闵建新, 等. 二至丸对绝经后骨质疏松鼠的作用观察及可能机制研究 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(21): 3255-3259, 3265.
- Jiang Y N, Liang J, Min J X, et al. The Therapeutic effects of Erzhiwan on postmenopausal osteoporosis rat model and the mechanism [J]. *World Chin Med*, 2020, 15(21): 3255-3259+3265.
- [24] 闵 愈. 二至丸对绝经后骨质疏松症的干预作用及机制研究 [D]. 湖北: 湖北民族大学, 2020: 83.
- Min Y. Intervention effect and mechanism of Erzhi Wan on postmenopausal osteoporosis [D]. Hubei: Hubei Minzu University, 2020: 83.
- [25] 闵 愈, 袁德培, 胡玉萍, 等. 二至丸干预去卵巢骨质疏松大鼠骨重建的效应及机制 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(2): 215-220.
- Min Y, Yuan D P, Hu Y P, et al. Effect of Erzhi Wan on Bone Metabolism in Rats with Ovariectomized Osteoporosis [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2020, 36(2): 215-220.
- [26] 梁文娜, 李西海, 胡 柳, 等. 二至丸抑制绝经后骨质疏松大鼠骨代谢紊乱的作用机制研究 [J]. *中医正骨*, 2017, 29(11): 1-7, 14.
- Liang W N, Li X H, Hu L, et al. Study on mechanism of action of Erzhi Wan in inhibiting bone metabolism disorder in rats with postmenopausal osteoporosis [J]. *J Tradit Chin Orthoped Traumatol*, 2017, 29(11): 1-7, 14.
- [27] 赵雪莹, 张 喆, 韩伟丽, 等. 二至丸对D-半乳糖致衰老模型大鼠行为学与脑组织NO含量及NOS活性的影响 [J]. *中医药导报*, 2015, 21(19): 16-18.
- Zhao X Y, Zhang Z, Han W L, et al. The Effect of Erzhi Wan(二至丸) on Action, NO and NOS in Mice Induced by D-galactose [J]. *Guiding J T Tradit Chin Med Pharm*, 2015, 21(19): 16-18.
- [28] 韩伟丽. 二至丸对衰老模型大鼠脑组织MRCC I, IV含量影响的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学,



- 2015: 46.
- Han W L, Experimental study on the effect of erzhipill about brain tissue mitochondrial respiratory chain complexes I, IV content of aging rats [D]. Harbin: Heilongjiang University Of Chinese Medicine, 2015: 46.
- [29] 刘其南. 二至丸对衰老肾细胞的保护作用及细胞代谢组学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018: 103.
- Liu Q N. The Protective function and cell metabolomics study of Erzhiwan on ageing kidney cells [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018: 103.
- [30] 吴甜. 二至丸对D-半乳糖致大鼠衰老模型的药效机制及药动学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018: 78.
- Wu T. Experimental study on Erzhi Pill on capability and mechanism of effection on aging rats induced by D-galactose and pharmacokinetics of Erzhi Pill in rat plasma [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2018, 78.
- [31] 王祺. 基于网络药理学探析二至丸延缓衰老的分子机制 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020: 139.
- Wang Q. Analysis of the molecular mechanism of Erzhi Pill to delay aging based on network pharmacology [D]. Nanchang: Jiangxi University of Chinese Medicine, 2020: 139.
- [32] 冯丽, 王乙妃, 高梦婷, 等. 二至丸及不同极性部位含药血清对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的肝细胞衰老的保护作用及物质基础研究 [J]. 药学学报, 2021, 56(4): 1137-1146.
- Feng L, Wang Y F, Gao M T, et al. The protective effect of drug-containing serums and polar extracts of Erzhi Wan on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced hepatocyte senescence [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(4): 1137-1146.
- [33] Cañuelo A, Esteban F J, Peragón J. Gene expression profiling to investigate tyrosol-induced lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* [J]. Eur J Nutr, 2016, 55: 639-650.
- [34] Mukherjee S, Lekli I, Gurusamy N, et al. Expression of the longevity proteins by both red and white wines and their cardio-protective components, resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 46: 573-578.
- [35] Staats S, Wagner A E, Lüersen K. Dietary ursolic acid improves health span and life span in male *Drosophila melanogaster* [J]. Biofactors, 2019, 45: 169-186.
- [36] Bahrami S A, Bakhtiari N. Ursolic acid regulates aging process through enhancing of metabolic sensor proteins level [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82: 8-14.
- [37] 高秀梅, 毛浩萍, 刘二伟, 等. 二至方在制备防治便秘的药物中的用途: 中国, CN112755072A [P]. 2021-05-07.
- Gao X M, Mao H P, Liu E W, et al. Application of Erzhi recipe in preparing medicine for preventing and treating constipation: CN112755072A [P]. 2021-05-07.
- [38] 王石红, 郭喜军, 王红霞. 加味二至方对便秘型肠易激综合征大鼠5-HT的影响 [J]. 河南中医, 2010, 30(1): 42-43.
- Wang S H, Guo X J, Wang H X. Effect of modified Erzhi prescription on 5-hydroxytryptamine in rats with irritable bowel syndrome of constipation [J]. Henan Tradit Chin Med, 2010, 30(1): 42-43.
- [39] 王石红, 王红霞. 加味二至方对便秘型肠易激综合征大鼠肥大细胞的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(12): 886-887.
- Wang S H, Wang H X. Effect of modified Erzhi prescription on mast cells in rats with irritable bowel syndrome of constipation [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2009, 44(12): 886-887.
- [40] 王红霞, 张金锋, 张纨, 等. 加味二至煎对便秘型肠易激综合征模型大鼠肠功能的影响 [J]. 山东中医杂志, 2009, 28(8): 576-578.
- Wang H X, Zhang J F, Zhang W, et al. Effect of modified Erzhi prescription on intestinal function in rats with irritable bowel syndrome of constipation [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2009, 28(8): 576-578.

[责任编辑 李红珠]