

察[J].中国保健, 2007, 15 (22): 3-4.

[4] 浦文炜, 李磊.参芪五味子治疗精神分裂症阴性症状疗效观察[J].中华医学实践杂志, 2003, 2 (11): 984-985.

[5] 刘振亮, 田伟.参芪五味子片治疗神经衰弱 32 例疗效分析[J].中国民康医学杂志, 2003, 15 (11): 694.

[6] 张子梅, 王云.参芪五味子片治疗失眠 136 例[J].陕西中医, 2004, 25 (7): 598-299.

[7] 孙国剑, 赵瑞英.参芪五味子片配合牵引治疗交感型颈椎病的临床观察[J].现代医药卫生, 2007, 23 (9): 1373-1374.

[8] 刘向东, 刘永博.中西医结合治疗脑外伤后综合征60例临床观察[J].山西中医, 2005, 21 (5): 28-29.

[9] 姚兵, 茅宇伦.参芪五味子片对治疗肝炎后肝硬化的临床观察[J].现代医药卫生, 2007, 23 (5): 722-723.

[10] 梁玉刚.参芪五味子片治疗肠易激综合征 125 例[J].中国中医药信息杂志, 2005, 12 (6): 79.

[11] 闫怀忠, 杨红芳.参芪五味子片治疗冠心病心力衰竭疗效观察[J].中国中医药信息杂志, 2007, 14 (10): 60-61.

[12] 徐晴姣, 刘甲东.参芪五味子片治疗原发性肾病综合征临床观察[J].中国中医药信息杂志, 2007, 14 (3): 62-63.

[13] 吴玉芳, 李玉琴.参芪五味子片治疗卵巢早衰44例[J].陕西中医, 2007, 28 (3): 292-293.

[14] 孙华, 张云先.参芪五味子片化疗对恶性肿瘤术后患者的影响[J].中国中医药信息杂志, 2003, 10 (12): 49-50.

[15] 暴宪斌, 沈俊兰.参芪五味子片对进展期胃癌化疗患者的影响[J].中国中医药信息杂志, 2004, 11 (11): 1004-1005.

[16] 裘愉润.参芪五味子片治疗慢性原发性血小板减少性紫癜 188例[J].中医临床杂志, 2006, 18 (6): 561.

[17] 杨君利, 杨洪梅.参芪五味子片治疗自汗与盗汗疗效分析[J].现代中医药, 2005, 25 (4): 25.

[18] 潘惠民, 李晋文.参芪五味子对抗精神病药物所致副反应46例疗效观察[J].中华综合医学杂志, 2002, 3 (10): 888-889.

[19] 张娟, 吕波.参芪五味子片合他巴唑治疗甲亢60例[J].山东中医杂志, 2005, 24 (3): 161.

[20] 李来秀, 林新.参芪五味子片致不良反应1例[J].中国医院药学杂志, 2006, 26 (5): 640.

[21] 李浩福, 张维.参芪五味子致顽固性呃逆1例[J].中国临床医药研究杂志, 2008, (12): 76.

* 山东省济南市传染病医院 (250021)

参芪五味子片临床应用综述

徐继森* 贾玉臻*

参芪五味子片由五味子、党参、黄芪、酸枣仁等组成, 方中五味子味酸性温, 入心、肺、肾经, 具有收敛固涩、益气生津、补肾宁心之功效。黄芪性甘、微温, 归脾、肺经, 可补气生阳、益卫固表, 擅能补中益气, 用于脾胃气虚及中气下陷诸证。党参为臣药, 性味甘、平, 可益气、生津、养血以补益中气, 与君药黄芪相配, 可助补气健脾之功, 兼能益阴。该药治疗失眠、焦虑、神经衰弱、原发性肾病综合征、自汗与盗汗、交感型颈椎病、功能性消化不良、辅助治疗恶性肿瘤化疗术后等均有较好的疗效。

1 参芪五味子片治疗神经衰弱

神经衰弱的病因多由神经功能过度紧张及负性情绪体验等诸多因素引起。它的主要生理病理基础是在大脑皮质内抑制过程的减弱。其主要临床表现是情绪症状、肌肉紧张性疼痛、睡眠障碍三大方面。中医学认为神经衰弱基本属于不寐、心悸、健忘等范围。多由思虑劳倦、内伤心脾、心肾不交、阴虚火旺、心胆气虚、肾精亏虚及肝阳上亢、痰火扰心等所致。刘振亮等^[1]观察了 32 例符合中国精神疾病的分类和诊断标准 (CCMD-3) 神经衰弱诊断标准的患者, 予以参芪五味子片治疗, 疗程 4 周。结果临床治愈率 53.19%, 总有效率 93.7%。对睡眠障碍、兴奋症状和情绪症状疗效显著, 尤其伴睡眠障碍最为显著, 对紧张性疼痛也有一定的疗效。治疗前后的血常规、尿常规、肝功能、胸透及心电图检查均无异常变化。同时服药后的 TESS 检查也未发现不良反应。朱书强等^[2]采用戊巴比妥钠阈下剂量及催眠剂量观察参芪五味子胶囊对戊巴比妥钠小鼠催眠的协同作用, 结果提示参芪五味子能显著延长戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间, 增加阈下剂量戊巴比妥钠入睡小鼠只数; 显著延长小鼠游泳时间和耐缺氧时间。证实其具有镇静、抗应激的作用。说明本药对

有睡眠障碍、情绪症状和兴奋症状者显著、安全系数大, 无副作用, 患者易接受, 是治疗神经衰弱较理想的药物。

2 参芪五味子片治疗失眠

张子梅等^[3]报道采用参芪五味子片治疗失眠 136 例并与采用谷维素、维生素、舒乐安定等治疗者 120 例作对照。结果治疗组总有效率为 94.12%, 对照组 91.67%, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。未发现毒副作用和不良反应, 安全指标检测未发现异常。分析其与参芪五味子片中所含的五味子提取物、酸枣仁均有镇静催眠作用有关。提示参芪五味子片治疗失眠安全、可靠、疗效确切, 且不易产生依赖性, 易被患者接受, 可长期使用。

3 参芪五味子片治疗焦虑症

目前, 治疗焦虑症的常用药物包括苯二氮卓类、三环类、丁螺环酮类及 5-羟色胺(5-HT), 再摄取抑制剂, 疗效肯定, 但不良反应较大, 易产生药物依赖, 依从性差。参芪五味子片中五味子和酸枣仁具有镇静安神、抗焦虑作用, 能调节植物神经功能紊乱。金花等^[4]采用参芪五味子片治疗焦虑症 50 例并与采用多虑平治疗者 50 例比较。结果发现参芪五味子片治疗轻度焦虑症疗效与多虑平相当, 治疗后 HAMA 总分明显降低, 且不良反应小, 耐受性好, 可较长时间应用。

4 参芪五味子片治疗自汗与盗汗

人体汗腺分泌一定的汗液以保持皮肤湿度, 并排泄部分代谢产物。中医学认为, 肺卫之气不固, 则毛孔疏松, 易受外邪侵袭, 肌表不固, 津液外泄, 可发生自汗或盗汗。慢性支气管炎、肺心病心力衰竭、肺结核、肾炎或肾病综合征, 久病则虚, 肾阴虚, 则精津不固, 均可表现盗汗或自汗。参芪五味子片具有健脾益气、宁心安神等功效, 可以治疗气血虚损造成的心悸

气短, 动则气喘易汗, 少寐多梦, 倦怠乏力, 失眠健忘等症。黄芪是临床常用的中医补益药物之一, 对机体免疫系统影响广泛, 可增强及调节机体细胞的免疫功能。五味子收敛肺气、退热敛汗。党参治肺虚, 能益肺气。酸枣仁用于治疗胆虚不得眠, 烦渴虚汗之症。杨君利等^[5]用参芪五味子片治疗 78 例自汗与盗汗患者并与对照组 80 例比较, 结果治疗组总有效率为 98.75%, 对照组总有效率为 36.25%。说明参芪五味子片对于久病气血虚弱、心肺肺虚的汗症(自汗或盗汗)确实有显著的疗效, 值得临床推广使用。

5 参芪五味子片治疗原发性肾病综合征

参芪五味子片中重用南五味子, 其滋阴之力类似枸杞子、熟地黄等药, 且无滋腻之过, 配以党参、黄芪补气, 使人体气血充足, 心血得以充盈, 则心有所主, 心神自宁。酸枣仁为常用养心安神之药, 味甘、酸、平, 归心、肝、胆经, 有养心益肝、安神、敛汗之效, 炒后更便于煎出成分, 增加治疗虚烦不眠的作用, 为方中佐药。上药合用, 具有滋阴补肾、活血化瘀、益气健脾、宁心安神之功能。现代药理学研究显示, 黄芪不但能调节免疫功能、提高血浆蛋白、调节脂质代谢、促进水钠排泄、改善高凝状态, 还有类似血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的作用, 可能有独特的肾脏保护作用。原发性肾病综合征(PNS)除原有基础病引起肾小管间质损害外, 还由于长期重吸收大量尿蛋白引起肾小管特别是近端肾小管损伤, 脂代谢紊乱也是损害肾小管的原因之一。黄芪可能主要通过有效降脂作用, 防止脂质本身造成肾损伤, 延缓慢性肾病的进展。近端小管重吸收大部分 β_2 -MG、RBP, 当近端小管受损时因重吸收功能下降, β_2 -MG 可明显升高, NAG 释出, 尿 NAG 升高。参芪组中尿 RBP、 β_2 -MG、NAG 的下降更明显, 提示参芪五味子片可有效改善损伤的肾小管功能, 对原发性肾病综合征的治疗具有重要作用。徐晴姣等^[6]用参芪五味子治疗 40 例 PNS 患者并与不用参芪五味子治疗者 40 例对照。结果参芪组完全缓解及部分缓解显著高于对照组($P < 0.05$)。TG、TC 及 LDL-C 均比治疗前显著降低($P < 0.01$), HDL 均比治疗前增高($P < 0.01$)。继发感染发生率及严重程度也均低于对照组。血浆 ALB 上升, 24 h 尿蛋白下降较对照组明显。提示参芪五味子片可有效改善损伤的肾小管功能, 具有一定的降脂、调节患者的免疫功能、提高抵抗力作用。可作为 PNS 的辅助治疗用药。

6 参芪五味子片治疗交感型颈椎病

交感型颈椎病临床症状中的头痛、头昏沉、眩晕属中医学眩晕的范畴, 多由于肝脾肾不足, 气血亏虚, 经脉失养, 血脉淤滞而发病。而失眠多梦、心悸、记忆力减退、情绪易激动, 则为阴血不足, 心失所养、心神不宁所致。参芪五味子片中黄芪能益元气, 温三焦, 更善于激发心、脾、肝元气。配伍党参能增加补气功效, 酸枣仁、五味子养心安神, 滋阴补虚。现代药理研究证明, 黄芪具有降低血压, 增强心肌收缩力, 改善血流动力学作用, 并对缺氧的神经细胞有一定的保护作用。酸枣仁具有镇静、催眠、镇痛、抗惊厥作用, 可降低多巴胺和 3、4-二羟基乙酸的含量, 其通过降低单胺类神经递质起到中枢镇静作用, 五味子有广泛的中枢抑制作用, 并有安定药的特点。孙国剑等^[7]应用参芪五味子片治疗交感型颈椎病 70 例, 结果总有效率明显高于对照组。提示参芪五味子片治疗交感型颈椎病有一定的疗效, 可作为交感型颈椎病一种治疗方法之一。

7 参芪五味子片治疗功能性消化不良

功能性消化不良(FD)是常见的消化系统疾病之一, 发病率高, 临床表现为上腹部不适、疼痛、饱胀, 伴餐后加重、早饱、食欲不振等消化不良症状。其病因及发病机制至今尚未明确, 可能与胃动力障碍、胃感觉异常、胃电节律、胃酸分泌紊乱、幽门螺杆菌感染等因素有关。但临床上有相当部分患者单纯应用促胃动力药不能完全缓解症状。所以, 仅仅以胃动力障碍很难解释。近年来研究发现与精神、心理因素有密切关系。患者的焦虑、抑郁评分显著高于正常人群, 且消化不良症状程度与焦虑、抑郁评分呈正相关。临床上合用抗抑郁药或进行身心综合治疗也取得了一定的临床效果。中医学认为 FD 与饮食不节、肝气犯胃、寒邪客胃等有关, 其病位在脾、胃、心、肝。临床表现往往虚实并见, 寒热错杂, 并与精神症状相关。现代研究表明, 参芪煎液可增加胃体平滑肌收缩, 促进胃排空。五味子甲素在下丘脑及纹状体中, 通过影像第二信使、离子通道或神经递质的生成、转化和摄取过程, 引起神经递质水平的变化而调节神经功能状态。酸枣仁有镇静催眠的作用。刘涛等^[8]应用参芪五味子片治疗 FD 患者 125 例并与多潘立酮治疗的 125 例比较, 结果治疗组总有效率 88.0% 优于对照组 80.8%, 神经心理障碍积分也较对照组减少明显, 副作用少, 且易被患者耐受。表明参芪五味子片不仅可改善 FD 患者的临床症状, 还可改善患者精神方面症状, 且不良反应少而轻, 是治疗 FD 安全可靠的药物。

8 参芪五味子片对恶性肿瘤化疗术后患者的影响

目前, 根治性手术切除是治疗多种恶性肿瘤的最有效方法。术后辅助性放、化疗在部分肿瘤治疗上取得了一定的疗效, 但术后生存率难于提高。而中药制剂具有扶正祛邪、抑癌及对放化疗增效减毒等多方面作用, 显示了一定的治疗价值。参芪五味子片中党参、黄芪可益气扶正, 有增强免疫系统的作用, 能促进抗体合成, 对干扰系统有促进作用, 可提高淋巴细胞转化率; 酸枣仁、五味子养心安神、滋阴补虚, 可改善肝功能, 升高外周白细胞, 增强体液免疫, 提高机体适应性, 减轻化疗的副作用。诸药配伍, 具健脾益气、扶正补虚、宁心安神之功效。孙华等^[9]观察了恶性肿瘤化疗术后合用参芪五味子片治疗 46 例, 并与合用参脉胶囊治疗者 34 例比较。结果参芪组总有效 95.65%, 显著高于对照组 88.23%。各项免疫指标提高, 外周血白细胞升高, 对肝肾功能无影响, 且对改善神疲乏力、头晕目眩、心悸气短、面色少华、食欲不振及舌质、脉象等作用显著。说明参芪五味子片用于恶性肿瘤术后化疗可保护骨髓造血机能, 提高机体免疫功能, 并可减轻化疗副作用, 改善患者生活质量, 体现了中医药扶正祛邪的原则, 且无明显不良反应, 价格适中, 是较为理想的放、化疗辅助药。

参考文献

- [1] 刘振亮, 田伟, 安申之, 等. 参芪五味子片治疗神经衰弱 32 例疗效分析[J]. 中国民康医学杂志, 2003, 15 (11): 694.
- [2] 朱书强, 王亚丽, 夏仁福, 等. 参芪五味子胶囊镇静抗应激作用研究[J]. 中国药房, 2008, 19 (15): 1127—1128.
- [3] 张子梅, 王云. 参芪五味子片治疗失眠 136 例[J]. 陕西中医, 2004, 25 (7): 598.
- [4] 金花, 朴香兰. 参芪五味子片治疗焦虑症临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13 (11): 72.

- [5] 杨君利, 杨洪梅. 参芪五味子片治疗自汗与盗汗疗效分析[J]. 现代中医药杂志, 2005, 25 (4): 25.
- [6] 徐晴姣, 刘甲东. 参芪五味子片治疗原发性肾病综合征临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 11(3): 62.
- [7] 孙国剑, 赵瑞英, 章岩, 等. 参芪五味子片配合牵引治疗交感型颈椎病的临床观察[J]. 现代医药卫生, 2007, 23 (9): 1373-1374.

- [8] 刘涛. 参芪五味子片治疗功能性消化不良 125 例临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(12): 68.
- [9] 孙华, 张云先, 张晋云, 等. 参芪五味子片化疗对恶性肿瘤术后患者的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10 (12): 49-50.

* 山东省潍坊市益都中心医院神经内科

淫羊藿苷抗肿瘤作用的研究进展

吕祥¹ 吴金峰²

淫羊藿来源于小檗科(Berberidaceae)淫羊藿属(Epimedium)植物, 其主要活性成分为黄酮和多糖, 黄酮类有效成分主要是淫羊藿苷(icariin, ICA)。现代药理研究表明, 淫羊藿黄酮类成分具有抗肿瘤作用, 先就其主要成分 ICA 抗肿瘤功效的研究做一综述。

1 ICA 对呼吸系统肿瘤作用

毛海婷等^[1-3]研究表明, ICA 对 PG (高转移肺癌细胞) 细胞的增殖有明显抑制作用, 该作用可能与 cAMP/cGMP 比值升高有关; 发现 ICA 可降低 PG 细胞表面黏附分子 CD44V6、层黏连蛋白受体(LN-R)及胞浆内角蛋白 18 (CK18) 的表达, 从而降低 PG 细胞对胞外基质的黏附性、侵袭及运动能力, 同时 ICA 可以下调侵袭诱导基因 c-myc、Tiam-1 的 mRNA 表达, 上调转移抑制基因 nm23-H1 的 mRNA 表达, 进而抑制肿瘤细胞发生转移; 采用流式细胞术和荧光探针标记技术, 发现 ICA 可以提高 PG 细胞膜流动性, 从而增强膜表面抗原 MHC-I (HLA-ABC 抗原) 的表达, 从而增强 PG 细胞免疫原性, 肿瘤细胞进而易逃离机体的免疫监视, 最终导致肿瘤的扩散和转移。李晓燕等^[4]研究证明, ICA 可抑制 PG 细胞中 TGF β_2 的 mRNA 和蛋白表达, 能够逆转受 TGF β_2 抑制的 LAK 和 CD3AK 细胞的杀伤活性, 并能部分恢复受 TGF β_2 抑制的 LAK 细胞表面 IL-2R α 表达、CD3AK 细胞内穿孔素 mRNA 的表达、CD3AK 细胞的增殖活性。

2 ICA 对消化系统肿瘤作用

王谦等^[5]观察发现中药 ICA 能有效地抑制 HepG2.2.15 细胞增殖, 并有一定时间依赖效应; ICA 可下调 FasL 的表达, 上调细胞表面 Fas 的表达, 对 HepG2.2.15 细胞诱导的 T 淋巴细胞凋亡作用有一定阻断, 逆转肿瘤细胞的免疫逃逸作用; ICA 显著增强 HepG2.2.15 细胞对 CD3AK 细胞杀伤的敏感性。唐菁等^[6]探讨了 ICA、黄芩苷(baicali, BA)联合化疗药多柔比星(doxorubicin, ADM)抑制肝癌 HepG2 细胞增殖诱导配体(proliferation-inducing ligand, APRL)的表达, 研究表明, ICA、BA 联合 ADM 抑制 HepG2 细胞 APRL、bcl-2mRNA 的表达, 进而抑制肿瘤细胞增殖; 同时增强其对 CD3AK 细胞的杀伤敏感性, 逆转肿瘤细胞的免疫逃逸。李翠玲等^[7]观察了 ICA 对肝癌细胞 H22 荷瘤小鼠体内抑瘤作用, 实验表明, ICA 有显著的抑瘤作用, 可能是通过促进实体瘤细胞早期凋亡引起肿瘤组织坏死而起作用。

3 ICA 对血液系统肿瘤作用

ICA 作用于 HL-60 细胞和原代 APL 细胞 72 h 后, G₀/G₁ 期

明显增加, S 期细胞明显减少, 从而诱导细胞周期阻滞, 进而抑制 HL-60 细胞及原代 APL 细胞的增殖^[8]。李贵新等^[9]采用透射电镜、流式细胞术、DNA ladder 等检测方法, 发现 ICA 可诱导 HL-60 细胞凋亡, 呈现典型的凋亡形态学和生化特征, 具有时间和剂量依赖性。葛林阜等^[10]研究证实, ICA 可明显诱导 HL-60 细胞和全反式维甲酸(ATRA)耐药 HL-60 细胞凋亡, 其凋亡诱导作用机制可能与下调 bcl-2 和 c-myc 基因 mRNA 和蛋白表达有关。硝基四氮唑蓝(NBT)还原实验表明^[8], ICA 可显著诱导 HL-60 细胞和原代 APL 细胞分化; ICA 作用于 HL-60 细胞、ATRA 耐药细胞 HL-60 细胞 48 h 或 96 h 后, 两组细胞表面分化抗原 CD11b、CD15、HLA-DR 阳性表达增强^[10]; 上述结果显示, ICA 可诱导 HL-60 细胞分化, 其机制可能与 ICA 升高 HL-60 细胞内 cAMP/cGMP 比值, 增加环磷酸腺苷相对含量有关。c-myc 基因在端粒酶活性调节中起重要作用, ICA 可下调 c-myc 基因 mRNA 和蛋白表达, HL-60 细胞端粒酶活性的抑制也可能与 c-myc 基因有关^[11]。郭铁军等^[12]实验研究表明, p42MAPK 和 STAT3 与 ICA 诱导 HL-60 细胞分化有关, 而 p42MAPK 和 STAT3 则与 ICA 诱导 HL-60 细胞分化无关。谢超等^[13]研究了曲古霉素 A 和 ICA 诱导急性非淋巴细胞白血病 HL-60 细胞株分化过程中 nm23 基因的表达变化, 结果表明, HL-60 细胞分化过程中 c-myc 基因的表达下调, G-CSF 基因表达上调与下调 nm23 基因的表达有关。狄凯军等^[14]报道, 经 Giemsa 染色、Hoechst 33342/PI 荧光双染色及电镜观察, ICA 对 K562 细胞具有增殖抑制和凋亡诱导作用。

4 ICA 对其他肿瘤作用

4.1 ICA 对乳腺癌作用

整体药理研究结果显示, 淫羊藿或淫羊藿提取物可能具有雌激素活性^[15-16]。流行病学研究和体内外实验研究表明, 植物雌激素具有抗乳腺癌作用^[17]。ICA 具有与雌二醇相似的结构, 表现出对乳腺癌细胞具有增殖抑制作用。叶海涌等^[18]发现, ICA 浓度为 10⁻⁵mol/L 时可显著抑制 T47D 细胞增殖, 其作用机制尚未见报道。

4.2 ICA 对前列腺癌作用

流行病学和体内外实验研究表明, 植物雌激素具有抗前列腺癌作用^[19]。ICA 及其衍生物 ICT 具有与雌二醇相似的结构, 也表现出对前列腺癌细胞具有增殖抑制作用。HUANG 等^[20]考察了 ICA、ICT 对前列腺癌 PC-3 细胞的作用, ICA 对 PC-3 细胞的抑制作用较 ICT 弱。

4.3 ICA 对黑色素瘤 Cloudman S91 作用