

• 综述 •

五子衍宗方的临床运用及现代研究

李 婭, 王学美*

(北京大学第一医院中西医结合研究室, 北京 100034)

[摘要] 目的: 综述近年来五子衍宗方的临床运用、药理、质控等研究概况。方法: 对10余年来该方的临床运用和药理研究文献进行了回顾和总结。结果: 该方现代临床用于治疗生殖泌尿、内科及抗衰老、轻度认知障碍等多种疾病; 药理研究表明具有提高生殖器官重量、增加雄性激素分泌, 降低血糖, 提高机体免疫功能, 抗衰老及增强学习记忆能力等作用, 长期毒性研究证实安全无毒; 初步建立五子衍宗丸质量控制标准。结论: 五子衍宗方具有多种临床用途, 其中促进学习记忆的作用机制仍需进一步研究。

[关键词] 五子衍宗方; 临床; 药理; 抗衰老; 学习记忆

[中图分类号] R339.34 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2007)04-0063-05

Review on Clinical Application and Current Research of Wuzi Yanzong Prescription

LI Li, WANG Xue-mei*

(Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] **Objective:** To Summarize the general state of clinical application, pharmacological and quality control research on Wuzi Yanzong prescription in recent years. **Methods:** The clinic and research literatures about this prescription were summarized. **Results:** Now its application is expanding to treat procreation and urinary systematic diseases, internal diseases, anti-senility and mild cognitive impairment and some other diseases. Pharmacological research showed it can increase weight of reproductive organs, enhance male hormone secretion, lower content of blood sugar, strengthen body

[收稿日期] 2006-07-17

[通讯作者] * 王学美, Tel: (010) 66551122-3053; E-mail: wangxueimei64@sohu.com

immune function, antagonize aging and improve learning and memory ability. Long-term toxicity research proved that the prescription was safe and innocuous for oral taking, and the standard of quality control of this prescription has been primarily established. **Conclusion:** Wuzi Yanzong prescription has been used to cure many diseases and the mechanism of good nootropic effects needs further investigated.

[**Key words**] Wuzi Yanzong prescription; clinic; pharmacology; anti-aging; learning and memory

五子衍宗方为著名的补益中药,据考证,最早记载于道教的《悬解录》一书,书中有张果献给唐玄宗的五子守仙方,即是五子衍宗方的原貌。《丹溪心法》、《摄生众妙方》、《证治准绳》、《医学入门》等书中均载有此方。全方由枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子五种中药组成,有补肾填精、疏利肾气、种嗣衍宗之功,被誉为古今“种子第一方”。近年来多学科工作者从临床、药理、制剂等方面对这一古方进行了深入的探讨和研究,从肾主生殖、肾藏精主骨生髓通于脑等中医理论出发,将该方用于临床多种疾病,既印证了中医“异病同治”理论,也为揭示肾虚证本质做出了贡献。

1 剂型及质控、毒性研究

1.1 剂型 《医学入门》中记载,五子衍宗方用法为“取诸药共研为细末,炼蜜为丸,如梧桐子大。空腹时服 90 丸,睡前服 50 丸,温开水或淡盐汤送下,冬月用温酒送下。”今天,随着中药制剂工艺的发展,该方出现了大蜜丸剂、水蜜丸剂、蜜丸剂、水丸剂、浓缩丸、糖浆剂、口服液、软胶囊、饮片等多种剂型。不同剂型之间的药效具有区别。戈士文^[1]等进行了改良剂型浓缩丸与水蜜丸之间药理作用的比较研究,发现浓缩丸对于去势小鼠各项指标作用均明显优于水蜜丸。

1.2 质控 由于五子衍宗方中多数药物的有效成分或指标不明确,因此有关其质量控制方法报道极少。杨云^[2]等人采用雷氏盐沉淀法富集枸杞子中甜菜碱,并用双波长薄层扫描法测定其含量,同时建立了菟丝子、五味子的薄层扫描鉴别,平均回收率达到 99.28%, RSD= 2.66%, 稳定性、专属性良好,可有效控制五子衍宗丸质量。五味子甲素、五味子乙素为五味子中重要有效成分,《中华人民共和国药典》仅确定了五味子甲素的 TLC 定性鉴别方法,而定量分析方法未见报道。郭怡飏^[3]等人采用高效液相色谱法对杭州胡庆余堂的五子衍宗丸中的五味子甲素、乙素含量进行了测定,分离度良好,并得出正己烷萃取样品效果较氯仿好的结论,建立了从五味子成分

对五子衍宗丸质量进行控制的方法。

1.3 长期毒性研究 近年来中药毒性的话题被反复提及,五子衍宗丸作为临床应用较广泛,用药周期长的中药复方,其安全性也受到了公众的关注。徐继建^[4]按 15 g/kg、30 g/kg 和 60 g/kg 生药量分别灌喂 SD 大鼠五子衍宗丸 8 周,观察记录其一般情况、进食、大小便、体重,并在第 4 周、第 8 周末随机检测肝肾功能等生化指标,解剖动物进行主要脏器尸检,肉眼观察并计算脏器系数,进行病理组织镜检。各组动物在观察期内外观、行为、饮食及大小便正常。服药组大鼠各项指标与对照组相比均无显著性差异。病理组织学检查未见任何脏器异常。该实验证明,五子衍宗丸临床应用是安全无毒的。

2 临床应用

五子衍宗方最初应用于男性不育症的治疗,随着临床经验的积累和其药理研究的进展,其应用逐渐得到了扩展。

2.1 男性生殖泌尿系统疾病 五子衍宗方临床治疗由于性功能障碍、精液异常等原因导致的男性不育症,不射精症、遗精症等具有良好的效果。徐吉祥^[5]等用五子衍宗方化裁治疗男性不育症 153 例,其中治愈 111 例,显效 18 例,有效 12 例,无效 12 例,总有效率为 92.16%。

此外遗尿症、老年性夜尿增多、老年性癃闭、小便失禁、小儿尿频等采用五子衍宗方进行治疗均效果显著^[6]。

2.2 妇科疾病 五子衍宗方补肾益精,结合调理气血之药,对于女子不孕症、滑胎、胞宫脱出、白崩、更年期综合征、崩漏等均可运用。范栋贤^[7]运用五子衍宗方汤剂加味治疗黄体功能不健性不孕症患者 68 例,治疗 1 个疗程后妊娠者 32 例;BBT 双相、黄体期高温相持续达到 12 d 以上,排卵后 6 d 血清孕酮量 > 10 μg/L,子宫内膜呈分泌期改变者为有效,共 24 例,无效 12 例。

2.3 内科疾病 欧琴^[8]等运用加味五子衍宗丸补益肝肾、疏肝活血治疗 42 例脂肪肝患者,并采用地

奥脂必妥片、维生素 C 片进行 40 例患者的对照治疗, 治疗组疗效明显优于对照组。

慢性肾炎, 肾虚开阖失常, 精气失固, 尿中蛋白大量丧失。孙环宇^[9]采用五子衍宗丸补涩并举, 治疗 50 多例慢性肾炎蛋白尿患者均取得良好效果。五子衍宗丸还可用于消渴(2 型糖尿病), 胸痹等常见疾病的治疗。

2.4 抗衰老及促进学习记忆 中医认为肾主骨生髓, 通于脑, 补肾生髓是益智的重要途径。王学美等^[10]运用五子衍宗液对于肾虚老年男性患者进行了随机对照临床治疗, 发现五子衍宗液可以显著改善肾虚老年男性患者脑功能, 提高其瞬时记忆及逻辑故事分节记忆, 延长单腿闭目直立时间, 减轻手颤及肾虚程度。

在此基础上, 王学美等^[11]采用加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)进行了干预, 结果证明加味五子衍宗方能有效改善 MCI 患者的记忆功能, 降低海马指数和颞角宽度, 无明显的副作用。

2.5 其他疾病 五子衍宗方治疗骨结核、骨质疏松、眼肌型重症肌无力、中心性浆液性视网膜病变、复发性口腔溃疡、斑秃均具有一定数量病例的临床报道^[12, 13], 疗效确切。

3 药理研究

3.1 对内分泌、生殖系统的作用

3.1.1 对生殖器官的作用 张贵林^[14]等人的实验研究表明, 五子衍宗丸能显著增加去势小鼠前列腺—精液囊重量, 高剂量能显著增加包皮腺重量; 可显著提高雄性大鼠的精子数及精子活力, 并有增强正常雄性小鼠性活力的作用。

3.1.2 对性激素的作用 五子衍宗方能升高未成年雄性大鼠血清睾酮含量, 但对于未成熟雌性大鼠的卵巢和子宫重量及血清雌二醇(E_2)含量无明显影响。临床研究^[15]证明五子衍宗液可改善老年男性性激素水平, 老年男性在服用五子衍宗丸后, 其血浆睾酮(T)水平较治疗前升高, E_2/T 比值较治疗前下降, 促性腺激素(LH)也有升高趋势, 对卵泡刺激素(FSH)无影响。

3.2 对血糖的影响 糖尿病属于祖国医学“消渴”范畴, 其病机与肾之关系尤为密切, 张仲景提出“消渴”从肾论治, 《金匮要略》有云: “男子消渴, 小便反多, 以饮一斗, 小便一斗, 肾气丸主之”。动物实验也

表明五子衍宗方对于链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型有与优降糖相类似的降血糖作用, 对于已损伤的胰岛 β 细胞难以修复, 但能在血清胰岛素含量显著降低的情况下促使胰岛素靶组织之一的肝脏细胞对糖摄取, 加速糖元合成。

对于链脲佐菌素诱导的糖尿病合并高血脂大鼠, 五子衍宗丸能显著降低血中胆固醇水平, 对甘油三酯亦有降低作用。

3.3 对免疫系统的作用 五子衍宗方加味能显著增加大鼠胸腺、脾脏重量, 提高淋巴细胞转化率及巨噬细胞吞噬率, 增加胸腺、脾脏指数, 并能对抗免疫抑制剂环磷酰胺导致的白细胞减少。

3.4 抗衰老作用 临床研究表明五子衍宗方可显著改善老年人腰脊酸痛、胫酸膝软或足跟痛、耳鸣、尿后有余沥或失禁等肾虚衰老症状, 其机理在于:

3.4.1 影响下丘脑单胺类递质的释放 下丘脑单胺能神经元活动通过调节促性腺激素释放激素(GnRH)的释放, 进而影响垂体 FSH 和 LH 释放。许多实验研究已表明, 下丘脑儿茶酚胺减少 5-羟色胺(5-HT)随龄增高, 是老龄雌鼠和雄鼠生殖系统老化的主要原因。用左旋多巴或其他增加脑内多巴胺(DA)类含量的药物或给与 5-HT 合成酶抑制剂以减少下丘脑 5-HT 含量, 从而改善了 5-HT 与 DA 或 NE 去甲肾上腺素比值, 均恢复雌鼠的动情周期和雄鼠的睾酮分泌。

王学美^[16]发现五子衍宗方可升高老龄雄性大鼠下丘脑 NE 含量, 对 DA 也有升高的趋势, 降低 5-HT 含量, 使 5-HT/DA 比值降低, 还可升高老龄大鼠血浆睾酮的含量, 降低 E_2/T 比值。这些结果提示五子衍宗方对雄性大鼠可能是通过调节其下丘脑单胺类递质的随龄变化, 进而调节性激素水平, 提高雄性大鼠生殖能力, 延缓衰老。

3.4.2 对抗自由基代谢和线粒体 DNA 氧化损伤 人体衰老是一个复杂的过程, 衰老的自由基分子理论则是公认的原因之一, 线粒体不仅是细胞内能量合成的主要场所, 对维持细胞正常生理功能起着重要作用, 而且还是产生体内氧自由基的主要场所。由于线粒体 DNA(mtDNA)位置和结构特点, 使之最易受氧自由基攻击损伤^[17]。

五子衍宗方可降低老龄雄性大鼠血浆、肝、脑组织中过氧化脂质(LPO)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活力, 心、脑谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活

力,说明该方有减少自由基损伤,提高抗氧化酶活力的作用^[18]。老年男性在服用五子衍宗液后,与治疗组前比较,血浆 LPO 含量下降,红细胞 SOD 活性上升,与对照组比较,均有非常显著性差异^[19]。动物和临床实验表明,五子衍宗方对于氧自由基损伤具有保护作用。

不同月龄大鼠心、脑、骨骼肌组织 mtDNA 均存在不同程度的片断缺失,老年大鼠脑、骨骼肌缺失 mtDNA/内参 mtDNA 比值较幼年期、青年期明显增高,心、脑、骨骼肌线粒体呼吸链复合酶 IV 活力、ATP 合成量和脑复合酶 I 活力均较青年期明显降低。22 月龄老年大鼠分别服用五子衍宗丸、其拆方菟丝子、枸杞子 2 个月后,其心、脑、骨骼肌缺失 mtDNA/内参 mtDNA 比值分别较老年对照组明显降低;心、脑、骨骼肌复合酶 I、IV 活力和脑 ATP 合成量分别较老年对照组明显升高,此研究表明五子衍宗丸、枸杞子和菟丝子对老年大鼠线粒体 DNA 的氧化损伤有保护作用^[20,21]。

临床研究也发现^[22],老年肾虚患者其外周血白细胞缺失 mtDNA/内参 mtDNA 较老年健康组明显增高,线粒体复合酶 I、IV 活力较老年健康组明显降低。服用五子衍宗丸胶囊 3 个月后,治疗组白细胞缺失 mtDNA/内参 mtDNA、白细胞线粒体复合酶 I、IV 活力较治疗前明显降低。五子衍宗方可提高老年人白细胞线粒体呼吸链酶复合体 I、IV 活力,减少线粒体 DNA 缺失,此结果在基因水平提供了五子衍宗方抗衰老的作用机理。淫羊藿能加强五子衍宗方补肾阳作用。加味五子衍宗方的补肾阴主药枸杞子和补肾阳的代表药淫羊藿二药也可显著减少老年大鼠心、脑、骨骼肌组织线粒体 DNA 缺失,提高心、脑、骨骼肌线粒体呼吸链复合酶 I、IV 活力及线粒体 ATP 的合成^[23]。

3.4.3 抗细胞衰老作用 淫羊藿、枸杞子二药均有体外抗细胞衰老效应。可延长人胚肺二倍体成纤维细胞(2BS)的生存期、促进 DNA 合成,其机理可能与诱导 2BS 细胞 $c-fos$ 基因的表达有关^[24]。

3.5 对学习记忆的作用 古医籍有云,“肾精不足,则志气衰,不能上通于心,故迷惑善忘也。”说明认知障碍与肾虚髓海空虚有关。补肾生髓是益智的重要途径。对确诊的 MCI 患者进行研究发现 MCI 与氧化损伤和胆碱酯能存在相关性^[25]。采用加味五子衍宗丸进行随机对照单盲治疗 3 个月,治疗组 MCI

患者的记忆商、指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认及人像特点联系会议的记忆分值均较治疗前明显提高。血清 SOD 较治疗前升高,MDA、mtDNA 和 AchE 水平及白细胞线粒体 DNA 缺失率较治疗前降低^[26]。这表明五子衍宗方对学习记忆的促进作用可能与其降低 AchE 活性、改善自由基代谢、减少 mtDNA 缺失有关。

褚松龄^[27,28]运用氢溴酸东莨菪碱腹腔注射造成小鼠记忆获得性障碍模型,并通过行为药理学实验证明了服用了加味五子衍宗方及其总黄酮、总多糖组分的治疗组小鼠其空间学习记忆能力明显优于模型组,三组脑乙酰胆碱含量均显著升高,总多糖组乙酰胆碱酯酶活性显著升高。此研究证实,加味五子衍宗方及其黄酮、多糖组分对中枢胆碱能系统损伤的学习记忆障碍有保护作用,通过改变脑乙酰胆碱代谢,提高中枢胆碱能系统功能可能是该方保护学习记忆作用的机制之一,提示该复方的黄酮、多糖组分是该方促智的有效成分。

4 结语

五子衍宗方可用于治疗男性泌尿生殖系统疾病、妇科疾病、脂肪肝等疾病,具有延缓衰老、增强免疫等多种药理作用。更为重要的是,随着 AD 发病率的升高和治疗药物的匮乏,五子衍宗方对 MCI 的有效干预使其具有作为 AD 治疗候选药物的发展前景。其化学成分还有待于进一步明确,作用机理有待于采用分子生物学、电生理等多种现代研究技术,多学科合作进行深入探讨。

[参考文献]

- [1] 戈士文,高元法,邓占元,等.五子衍宗浓缩丸主要药效学的实验研究[J].中医研究,2001,16(5):19-20.
- [2] 杨云,封银曼,史天军,等.五子衍宗丸质量标准的研究[J].中成药,2003,25(7):538-540.
- [3] 郭怡飏,胡晓炜,倪美文.RP-HPCL 测定五子衍宗丸中五味子甲素、五味子乙素含量[J].中草药,2002,33(4):317-318.
- [4] 徐继建,丁志勇,吴依娜,等.五子衍宗丸长期毒性实验研究[J].湖南中医药导报,2001,7(6):333-335.
- [5] 徐吉祥.加味五子衍宗丸治疗男性不育症 153 例[J].山东中医杂志,2003,22(3):160-161.
- [6] 俞传芳.从肾虚气陷论治尿道综合征 32 例[J].上海中医药杂志,2004,38(4):22-23.
- [7] 范栋贤.五子衍宗丸加减治疗黄体功能不健性不孕[J].河南中医,2003,23(10):77.

- [8] 欧琴, 何坚. 加味五子衍宗汤治疗脂肪肝 82 例[J]. 陕西中医, 2003, 24(7): 587.
- [9] 孙环宇. 五子衍宗丸加减治疗肾病蛋白尿[J]. 山东中医杂志, 2001, 20(4): 249-250.
- [10] 王学美, 谢竹藩. 补肾益精对老年脑功能的临床研究[J]. 中医杂志, 1993, 34(6): 347-348.
- [11] 王学美, 富宏, 宋萍, 等. 从神经心理学和影像学探讨加味五子衍宗颗粒对轻度认知障碍患者的影响[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(4): 299-301.
- [12] 刘洪义, 徐润芝. 五子衍宗丸治疗复发性口腔溃疡 50 例疗效观察[J]. 河北中医, 1999, 21(4): 227.
- [13] 黄春荣. 五子衍宗汤加味治疗斑秃 60 例[J]. 实用中医药杂志, 2000, 16(4): 16.
- [14] 张贵林, 杨绅, 任光友, 等. 五子衍宗丸药理作用研究[J]. 贵阳医学院学报, 1998, 23(2): 135-136.
- [15] 王学美. 五子衍宗液延衰缓老的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(1): 23-25.
- [16] 王学美. 五子衍宗丸对雄性大鼠下丘脑单胺类递质性激素和生育能力的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1993, 13(6): 349-351.
- [17] 童坦君, 张宗玉. 医学老年学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 142-150.
- [18] 王学美, 谢竹藩, 钮淑兰, 等. 五子衍宗液对不同月龄雄性大鼠过氧化脂质含量及抗氧化酶活性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1993 特刊: 86-87.
- [19] 王学美. 五子衍宗液延衰缓老的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(1): 23-25.
- [20] 王学美, 富宏, 刘庚信. 五子衍宗丸及其拆方对老年大鼠心脑线粒体 DNA 缺失、线粒体呼吸链酶复合体及 ATP 合成的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(6): 437-440.
- [21] 王学美, 富宏, 刘庚信. 五子衍宗丸及其拆方对老年大鼠骨骼肌线粒体 DNA 氧化损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2001, 21(4): 292-294.
- [22] 王学美, 富宏, 刘庚信. 五子衍宗丸对男性老年肾虚者外周血白细胞线粒体 DNA 缺失及线粒体呼吸链酶复合体活力的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(2): 101-103.
- [23] 王学美, 富宏, 刘庚信. 淫羊藿、枸杞子对老年大鼠线粒体 DNA 缺失、线粒体呼吸链酶复合体和 ATP 合成的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2002, 34(1): 68-71.
- [24] 郑振, 谢竹藩, 刘裕, 等. 补肾中药枸杞子、淫羊藿抗细胞衰老的对比研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(特集): 29-30.
- [25] 富宏, 王学美, 刘庚信, 等. 轻度认知障碍与氧自由基代谢和胆碱酯酶相关性的研究[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(1): 17-18.
- [26] 王学美, 富宏, 刘庚信, 等. 加味五子衍宗颗粒治疗轻度认知障碍的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(5): 392-395.
- [27] 褚松龄, 刘庚信, 王学美. 加味五子衍宗方及其有效组分对记忆障碍小鼠空间行为的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志. 2005, 12(5): 271-274.
- [28] 褚松龄, 富宏, 刘庚信, 等. 加味五子衍宗方及其有效组分对记忆障碍小鼠中枢胆碱能系统的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(2): 18-19.