

· 配伍 ·

不同配伍比例的黄连-吴茱萸药对研究进展

王旭¹, 徐蓓蕾^{1*}, 吴迪¹, 杨娜娜¹, 李文兰¹, 刘树森¹,
孙文斌¹, 胡杨¹, 图雅², 热增才旦³

(1. 哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076;

2. 中国中医科学院中医药发展研究中心, 北京 100700;

3. 青海民族大学药学院, 西宁 810007)

[摘要] 黄连与吴茱萸配伍使用是中药方剂中的经典药对,其最著名的方剂出自于《丹溪心法》中的左金丸,由黄连-吴茱萸(6:1)组成。方中黄连具有清热燥湿、泻火解毒、清心除烦之效。吴茱萸具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻的功效。两药相伍一温一寒,寒热并用、辛开苦降,具有清肝泻火,降逆止呕之良效。在左金丸的基础上黄连-吴茱萸药对又对派生出许多不同的配伍比例,其不同比例在功效侧重、用法用量、临床应用等方面也不尽相同,虽然随着现代分析仪器的应用及分子药理学理论的发展,黄连与吴茱萸的化学成分及药理作用已得到比较充分的研究,但对于黄连-吴茱萸不同比例关系的药对的配伍原理,以及对两药不同比例关系配伍后的药理作用、化学成分等方面的研究,尚缺乏全面系统的总结,该文通过查询文献及古籍从名医方论,化学成分,药理作用,临床应用等几方面对黄连-吴茱萸药对的不同配伍比例做了较为系统全面的阐述,以期对黄连-吴茱萸药对进一步的研究开发提供参考资料。

[关键词] 黄连-吴茱萸; 药对; 化学成分; 药理作用

[中图分类号] R289;R284.1;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0021-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200213

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191011.0830.002.html>

[网络出版时间] 2019-10-11 09:50

Advances in Research on Different Compatibility Ratios of Coptidis Rhizoma-Evodia Fructus

WANG Xu¹, XU Bei-lei^{1*}, WU Di¹, YANG Na-na¹, LI Wen-lan¹, LIU Shu-sen¹,
SUN Wen-bin¹, HU Yang¹, TU Ya², REZENG Cai-dan³

(1. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;

2. Chinese Medicine Development Research Center, China Academy of Chinese

Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. School of Pharmacy, Qinghai Nationalities University, Xining 810007, China)

[Abstract] Coptidis Rhizoma-Evodia Fructus is a classic herb pair in traditional Chinese medicine prescriptions, the famous prescription is called Zuojinwan, which comes from *Danxi Xinfa*, is composed of Coptidis Rhizoma-Evodia Fructus (6:1). In this formula, Coptidis Rhizoma has the effect of clearing heat and drying diuresis, purging fire to remove toxin and clearing heart. Evodia Fructus has the effects of expelling cold and alleviating pain, checking upward adverse flow of Qi to stop vomiting, and assisting yang to stop diarrhea.

[收稿日期] 20190412(011)

[基金项目] 2018年度黑龙江省普通本科高等学校青年创新人才培养计划项目(UNPYSCT-2018134);2017年度哈尔滨商业大学校级科研项目(17XN028);2016年哈尔滨市应用技术研究与开发项目(2016RAQXJ009);青海省科技计划项目(2018-ZJ-708);国家级大学生创新创业训练计划项目(201810240010)

[第一作者] 王旭,在读硕士,从事中药药效物质基础和质量评价研究,E-mail:wdw791131323

[通信作者] *徐蓓蕾,博士,讲师,从事中药药效物质基础和质量评价研究,E-mail:xubeilei2006@163.com

Coptidis Rhizoma has the properties of bitter and cold, and Evodia Fructus has the properties of pungent and calidus. Pungent drugs have divergent effects, and bitter drugs have sedimentation effect, when used in combination, they can clear the liver and purge fire, calm the adverse-rising energy and stop vomiting. On the basis of Zuojinwan, Coptidis Rhizoma-Evodia Fructus medicine has derived different compatibility ratios. Different ratios are different in terms of efficacy, usage, clinical application. Although with the application of modern analytical instruments and the development of molecular pharmacology theory, the chemical constituents and Pharmacological effects of Coptidis Rhizoma and Evodia Fructus have been fully studied, as to the principle of compatibility, and the study of pharmacological effects and chemical constituents after the compatibility of the two drugs in different proportions, there is still no comprehensive system summary. This article makes a systematic and comprehensive explanation of Coptidis Rhizoma-Evodia Fructus from the aspects of famous literature, chemical composition, pharmacological effects and clinical application through querying literature and ancient books. In order to make this herb pair more standardized, and provide reference materials for further research and development for this herb pair.

[**Key words**] Coptidis Rhizoma-Evodia Fructus; herb pair; chemical constituents; pharmacological action

黄连-吴茱萸的配伍使用历史悠久,研究发现黄连-吴茱萸的配伍比例不同则功效侧重不同,两药药性一寒一热,加之其主治及归经各有不同,历代医书中有很多主要以此药对成方的记载,最为经典方剂就是左金丸,以黄连-吴茱萸 6:1 配伍主清肝火、降逆止呕。后续研究发现随着黄连-吴茱萸配伍比例不同在传统临床应用方面存在一定差异,且各方之间功效、成分、作用机制均有差异,故此本文对不同配伍比例的黄连-吴茱萸药对从不同方面进行了总结。

1 名医方论

黄连-吴茱萸应用比例较多且存在较大的差异,故本部分对黄连-吴茱萸的不同配伍比例、出处、功效以及用法用量等进行了总结,见表 1。

2 黄连-吴茱萸配伍的化学成分变化

2.1 单味药化学成分 黄连为常用中药,主要含有异喹啉类生物碱、木脂素、香豆素、黄酮、萜类、甾体、有机酸、挥发油、多糖等多种化学成分;吴茱萸的化学成分较为复杂,主要包括生物碱、萜类、黄酮、香豆精、木脂素、挥发油和有机酸等类化合物。分别对黄连、吴茱萸的化学成分进行了总结,见表 2,3。

2.2 黄连-吴茱萸配伍后化学成分变化 在黄连-吴茱萸配伍后的化学成分方面,目前学者主要从 2 个方面进行研究:①关于配伍后新成分的研究。例如 QIAN 等^[23]从左金丸 70% 乙醇提取物中研究发现,黄连-吴茱萸在按 6:1 的比例配伍时在化学成分上除了两药各自化学成分外,有 10 种新化合物出现,其中生物碱类有 6 个,包括 10-甲氧基吴茱萸

酰胺 I, 8-三氯甲基-7,8-二氢表小檗碱,黄连醛碱,黄连酯碱,13-醛基-8-氧化黄连碱,黄连酰胺;柠檬苦素类化合物 4 个,包括吴茱萸柠檬辛素 A 和 B,吴茱萸内酯素 A,石虎柠檬素 A₁ 等。以上化合物在单味药的检测中并未被发现,其认为以上化合物可能是黄连吴茱萸配伍后新生成的化合物或是原本存在于黄连或吴茱萸中通过配伍使其溶出率增加,从而检测得到的化学成分。②配伍后已知成分溶出率的变化。王浴铭等^[24]的研究发现黄连-吴茱萸(6:1)和(1:1)配伍后主要成分小檗碱的溶出率下降。此观点与邓雅婷等^[25]用半仿生法对黄连-吴茱萸配伍(6:1)进行分析,以及叶富强等^[26]对黄连配伍吴茱萸(1:1)配伍后水煎液中黄连生物碱成分的研究所得出的结论一致。叶富强等^[26]研究还发现(8:1)配伍时小檗碱的溶出率也有一定的下降。而涂瑶生等^[27]对黄连-吴茱萸药对 1:1,2:1,6:1 3 个配比研究也发现,配伍后黄连中除小檗碱外,药根碱、黄连碱、巴马汀等溶出率有明显的降低,并且发现随黄连比例增加,这些生物碱成分的溶出率越低,相反吴茱萸中脂溶性生物碱的溶出率却有所升高。ZHAO 等^[28]建立 UPLC-PDA 色谱分析方法,对左金丸粗品中 6 种主要生物碱非洲防己碱、表小檗碱、药根碱、黄连碱、巴马汀和小檗碱进行含量测定发现,去除吴茱萸中非极性物质可大大提高黄连-吴茱萸中主要活性成分的提取效率。杨军^[29]研究黄连经不同用量的吴茱萸炮制后其成分变化发现,吴茱萸汁炮制黄连超过(1:10)时,随吴茱萸汁比例增加黄连中小檗碱的含量越少,当炮制黄连 100 g 使用吴茱萸汁

表 1 黄连-吴茱萸不同配伍比例功效及用法用量比较

Table 1 Comparison of efficacy and dosage of different compatibility ratio of Coptidis Rhizoma-Evodiae Fructus

方名	比例 (黄连-吴茱萸)	出处	功效	用法用量
左金丸	6:1	《金匱钩玄》 卷一《火》	清泻肝火,降逆止呕	黄连六两,吴茱萸一两,上药为末,水丸或蒸饼为丸,白汤下五十丸
甘露散	2:1	《圣济总录· 中喝门》	功主祛暑,肝火犯胃所致胃脘痛较轻者	黄连(去须,锉)一两,吴茱萸半两。上 2 味同炒,以茱萸黑色为度,放地上出火毒,不用茱萸,将黄连为细散。每服半钱匕,食后茶清或新水调下
茱萸丸	1:1	《太平圣惠方·治 水泻诸方》	虚寒型下痢,水泄	吴茱萸二两(汤浸七遍,晒干,微炒),黄连二两(去须,微炒),上为末,用软饭为丸,如梧桐子大。每服三十丸,以粥饮送下,不拘时候
变通丸	1:1	《岭南卫生方》	清热燥湿,化滞止痢	吴茱萸(拣净),黄连(去须、锉)等份以好久浸透,取出各自拣培或晒干为细末,面糊丸梧桐子大,赤痢用黄连丸三十粒甘草汤下,白痢用茱萸丸三十粒干姜汤下,赤白痢各用十五粒合并以甘草干姜汤下
戊己丸	6:1:6(黄 连-吴茱萸-白 芍)	《太平惠民和 剂局方》	疏肝理脾,清热和胃,治疗胃痛吞酸,腹痛泄泻的肝脾不和证	黄连(去须),吴茱萸(去梗,炒),白芍药各五两,上为细末,面糊为丸,如梧桐子大。每服二十九,浓煎米饮下,空心日三服
二宜散	2:1,1:2	《圣济总录》 卷七十六	脓血痢	黄连(去须)一两,吴茱萸(汤浸,焙,炒)一两,赤脓多,用茱萸末一钱匕,黄连末倍之;白脓多,即黄连末一钱匕,茱萸末倍之。空心、食前米饮调下
茱萸散	5:2	《痘疹世医心 法》卷十一	痘疹初发热、暴吐不止	黄连半两,吴茱萸二钱,上二味同炒,为细末,每服半钱,生姜汤调服
赤龙丹	1:1	《幼幼新书》 卷二十九	泻痢	大宣连(巴豆炒焦香)一两,吴茱萸(炒)一两。上为末,醋面糊为丸,如绿豆大,黄丹为衣。每服一丸,赤痢,甘草汤送下,白痢,白姜汤送下,水泻痢,陈米饮送下
暖脏丸	1:1	《魏氏家藏 方》卷七	泻痢	吴茱萸(汤泡七次,炒),黄连(去毛,锉,炒令赤色)各等分。上为细末,用大蒜头煨熟,研烂为丸,如梧桐子大。每服三十丸,空心、食前米饮送下
黄连丸	等量去萸	《朱氏集验 方》卷六	肠风下血	黄连吴茱萸上二味各等分,同炒令紫,色不得过黑,去茱萸,只以黄连一味软饭丸,如梧桐子大。空腹时用米饮下三十至五十丸,每日二服,更以胃风汤煎,如法吞下
茱萸丸	1:1	《仁斋直指方》	痞满	黄连吴茱萸上为末,醋面糊为丸,如梧桐子大。每服七十丸,陈米饮送下。赤痢专服黄连,白痢专服茱萸,赤白痢并服。或多或少,以意增减
秘传正 胃丸	等量去连	《松崖医径》	吞酸	吴茱萸一两,黄连一两,黄连切细,吴茱萸以井花水浸七日,去黄连将吴茱萸焙干。每日清晨服四十九丸,米饮汤送下
抑青丸	1:1	《张氏医通》 卷十六	肝火胁下急痛	黄连、吴茱萸各等分。用水同煎至水干,拣去吴茱萸,取黄连焙燥,一味为末,滴水为丸。每服四十至五十丸,空心临卧、沸汤陈酒送下
反左金丸	1:6	《反左金丸的 构想和临床应 用》	呕吐吞酸,理气降逆、 化湿散寒	-

注:表中除反左金丸以外,其余关于各组比例,用法用量以及功效均来源于古籍原文。

7.5 g 时,小檗碱的含量最高,其认为炮制每 100 g 黄连使用吴茱萸汁 7.5 g 为最佳选择。

3 黄连-吴茱萸配伍的吸收、分布、代谢、排泄研究

王静等^[30]研究发现,黄连药材和药对配伍均能

使盐酸小檗碱单体的吸收加快,消除加快。房室模型为一房室模型。孙冬梅等^[31]对于两药不同比例配伍的研究发现,小檗碱、巴马汀药动学变化趋势较为相似,峰值血药浓度和生物利用度均随黄连配比

表 2 黄连中的化学成分

Table 2 Chemical constituents of *Coptidis Rhizoma*

编号	化学成分	参考文献
1 ~ 10	小檗碱, 巴马汀, 药根碱, 非洲防己碱, 表小檗碱, tetrahydroscoulerine, groenlandicine, 8-羟基黄连素, 8-氧化黄连碱, 木兰花碱	[1]
11 ~ 18	异落叶松脂素-9- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷, 阿魏酸, 4- <i>O</i> -铁基喹啉酸, 5- <i>O</i> -铁基喹啉酸, 3-(4'-羟苯基)-(2 <i>R</i>)-乳酸, 3-(3',4'-羟苯基)-(2 <i>R</i>)-乳酸, 香草酸, 香草酸-4- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷	[2]
19 ~ 25	<i>E</i> -3-甲氧基肉桂酸, <i>n</i> -丁基阿魏酸, <i>E</i> -3,4-二甲氧基肉桂酸, 4- <i>O</i> -铁基喹啉酸丁酯, 5- <i>O</i> -铁基喹啉酸丁酯, <i>n</i> -丁基-3,4-二羟基苯基乳酸盐, 原儿茶酸甲酯	[3]
26 ~ 30	(-)-5-羟基-8-氧基小檗碱, (+)-5-羟基-8-氧基小檗碱, 四氢小檗碱, berbithine, 6-([1,3]二氧[4,5-g]异喹啉-5-羰基)-2,3-二甲氧基苯甲酸甲酯	[4]
31 ~ 37	8-氧化表小檗碱, 8-氧化去甲小檗碱, 8,13-二氧黄连碱氧化物, coptisonine, 降氧化北美黄连次碱, 紫堇定, <i>Z</i> -十六烷基咖啡酸	[5]
38 ~ 40	血根碱, 去甲血根碱, 氧化血根碱	[6]
41 ~ 46	甲基黄连碱, (\pm)-5-5'-二甲氧基落叶松树脂醇, 5- <i>O</i> -阿魏酸甲酯, 5- <i>O</i> -阿魏酸乙酯, 3,4-二羟基苯乙醇, 夹竹桃麻素	[7]
47 ~ 54	<i>N</i> -顺式-氟尿嘧啶, 白蓬叶灵, 开环异落叶松脂素, 3- <i>O</i> -铁基肉桂酸甲酯, 正丁基-3- <i>O</i> -亚铁酰基肉桂酸酯, Cyclo-(Phe-Val), Cyclo-(Phe-Leu), β -谷甾醇	[8]
55 ~ 63	毛果芸香苷 I, 毛果芸香苷 II, 毛果芸香苷 V, 毛果芸香苷 III, 毛果芸香苷 IV, (+)-皮松醇, (+)-皮诺醇葡萄糖苷, (+)-木质素醇葡萄糖苷, 阿魏酸乙酯	[9]
64 ~ 68	长叶苷 A, (+)-烟熏素醇葡萄糖苷落叶松树脂醇, 6,8-二甲基-3,5,7-三羟基酮, 3,5-二羟基苯乙醇-3- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷, 原儿茶酸	[10]
69 ~ 75	(+)-皮树脂醇, (+)-5'-甲氧基丙烯酸酯, 赤-愈创木酰甘油-8- <i>O</i> -4'-(松柏醇)醚, 3-愈创木酰甘油-8- <i>O</i> -4'-(松柏醇)醚, 绿原酸, 鼠李醚, 汉黄芩素	[11]
76 ~ 86	(+)-皮松醇-4,4'- <i>O</i> - β -D-二吡喃葡萄糖苷, 7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,8' <i>R</i> -(+)-落叶松树脂醇-4,4'- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷, 毛果芸香苷 XI, 毛果芸香苷 X, 4- <i>O</i> -阿魏酸甲酯, 甲基-3-(4'- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖基-3',4'-二羟基)-乳酸, 毛果芸香苷 XII, 毛果芸香苷 VI, 毛果芸香苷 VII, 毛果芸香苷 VIII, 毛果芸香苷 IX	[12]
87 ~ 90	黄花菜木脂素 A, 黄花菜木脂素, 7,4'-二羟基-5-甲氧基黄酮酮, 2',4,4'-三羟基-6'-甲氧基二氢查尔酮,	[13]
91 ~ 94	2,3-双[(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-甲基]-1,4-丁二醇, 二氢脱氢十二烷醇, 4- <i>O</i> -阿魏酸乙酯, 1,2-二羟基苯	[14]
95 ~ 112	woorenol, 3',4'-二羟基苯乙醇-1- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷, 龙胆酸-5- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷, 黄连碱 I, 黄连碱 II, 原儿茶醛, 去甲小檗碱, 黄连碱, 山扁桃苷 A, 9-乙酰基山扁桃苷 B, (+)-异落叶松脂素, 3-羟基-1-(4-羟基苯乙基)吡咯烷-2,5-二酮, 对羟基苯乙基反式阿魏酸, <i>N</i> -反式-氟尿嘧啶, 乙基-3,4-二羟基苯基乳酸酯, 3-羟基-2-甲氧基-9,10-二亚甲基-8-氧化小檗碱, 1,3-二氧代[4,5-g]异喹啉-5(6H)-酮, 原儿茶酸乙酯	[15]

的增加而增加, 而药根碱无明显变化趋势。YAN 等^[32] 研究表明黄连吴茱萸配伍后能使去氢吴茱萸碱的 AUC 和 C_{max} 增加, 却能使黄连碱的 AUC 和 C_{max} 下降。QIAN 等^[23] 对口服左金丸和反左金丸后大鼠血浆中 12 种生物碱的 PK 特性进行了分析和讨论, 发现这些生物碱的吸收、消除和全身暴露水平主要受黄连和吴茱萸的比例以及这些生物碱的理化性质的影响, 在实验中, 黄连和吴茱萸的配伍可以很好地提高小檗碱等黄连生物碱的口服生物利用度。解海等^[33] 研究发现, 黄连-吴茱萸(6:1) 提取液在腹泻模型大鼠中能够延长药物在体内的滞留时间, 而黄连-吴茱萸(1:1) 提取液在腹泻模型大鼠中消除稍慢, MRT_0 延长。

3.1 吸收 王怡薇等^[34] 研究发现, 戊己丸中三味药存在相互作用, 吴茱萸在短时间内能够促进黄连

中小檗碱、巴马汀的吸收, 长时间则对小檗碱、巴马汀的吸收呈现抑制作用, 此现象与吴茱萸的剂量呈负相关。裘国丽^[35] 研究也表明, 合用吴茱萸后小檗碱的吸收滞后现象消失, 并且在动物体内的吸收加快, 合用吴茱萸后小檗碱在体内吸收量有所下降。黄雪君等^[36] 在研究小檗碱、巴马汀、药根碱、吴茱萸碱、吴茱萸次碱等 5 种化学成分在大鼠肠吸收情况时也发现, 吴茱萸比例越少, 黄连吸收越好, 黄连比例越多, 吴茱萸吸收越好, 且黄连-吴茱萸为 6:1 时黄连与吴茱萸的吸收最好。涂瑶生等^[37] 研究发现, 黄连和吴茱萸无论单煎或不同比例组方在各肠段均有吸收, 其中黄连-吴茱萸为 1:1 和 6:1 时于空肠和回肠较易吸收, 黄连-吴茱萸为 2:1 时较易于回肠吸收。邹丽娟等^[38] 研究发现, 当黄连与吴茱萸的配比为 6:1 时, 吴茱萸未表现出明显的促进吸收作用, 在

表 3 吴茱萸中的化学成分

Table 3 Chemical Constituents in Evodiae Fructus

编号	化学成分	参考文献
1 ~ 11	吴茱萸碱, 吴茱萸次碱, <i>N</i> -顺式对羟基肉桂酰基-对羟基苯乙胺, 3-(2'-羟基乙酰基)-吡啶, 茵芋碱, 7-羟基吴茱萸次碱, <i>N</i> -反式对羟基肉桂酰基-对羟基苯乙胺, 白鲜碱, 吴茱萸春碱, 6-甲氧基白鲜碱, 阿塔宁	[16]
12 ~ 27	苜蓿素 7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷, 异鼠李素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -半乳糖苷, 淫羊藿苷 C, 槲皮素, 儿茶素, cinchonin, 吴茱萸苦素, 猪毛菜碱 A, 1 β , 4 β -di-hydroxyeudesman-11-ene, phellodensin F, 柠檬苦素, 6 β -乙酰氧基-5-表柠檬苦素, 吴茱萸苦素乙酸酯, 吴茱萸内酯醇, 加洁莱里苦素, isolimonexic acid	[17]
28 ~ 31	14-甲酰基二氢吴茱萸次碱, 二氢吴茱萸新碱, β -谷甾醇, 1-甲基-2-[(6 <i>Z</i> , 9 <i>Z</i>)-6, 9-十五二烯]-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮	[18]
32 ~ 35	5-甲氧基- <i>N</i> , <i>N</i> -二甲基色胺, 6-methoxy- <i>N</i> -methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline, <i>N</i> -甲基色胺, 丁香亭-3- <i>O</i> -芸香糖苷	[19]
36 ~ 43	1-甲基-2-壬基-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 1-甲基-2-[(<i>Z</i>)-5-十一烯]-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 1-甲基-2-十一烷基-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 吴茱萸卡品碱, 1-甲基-2-十二烷基-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 二氢吴茱萸卡品碱, 1-甲基-2-[(<i>Z</i>)-9-十五烯]-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 1-甲基-2-十五烷基-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮	[20]
44 ~ 53	柠檬苦素, 12- α -羟基柠檬苦素, 6- α -乙酰氧基-5-表柠檬苦素, 吴茱萸苦素, 吴茱萸内酯醇, 吴茱萸苦素乙酯, 12- α -吴茱萸内酯醇, 6- β -乙酰氧基-5-表柠檬苦素, 吴茱萸炔, 吴茱萸内酯	[21]
54 ~ 70	14-formyldihydroxyrutaecarpine, 去氢吴茱萸碱, 吴茱萸碱, 吴茱萸次碱, 吴茱萸酰胺, 1-甲基-2-壬基-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 1-甲基-2-[(<i>Z</i>)-6-十一烯基]-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 1-甲基-2-[(<i>Z</i>)-5-十一烯基]-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 1-甲基-2-[(4 <i>Z</i> , 7 <i>Z</i>)-4, 7-十三碳二烯基]-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 1-甲基-2-十一烷基-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 吴茱萸新碱, 1-甲基-2-烷基-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮, 1-甲基-2-[(6 <i>Z</i> , 9 <i>Z</i>)-6, 9-十五碳二烯基]-4(1 <i>H</i>)-喹啉酮, 二氢大麻酚, 1-甲基-2-[(<i>Z</i>)-9-十五碳烯基]-4(1 <i>H</i>)喹诺酮, 1-甲基-2-[(<i>Z</i>)-10-十五碳烯基]-4(1 <i>H</i>)喹诺酮, 1-甲基-2-十五烷基-4(1 <i>H</i>)-喹诺酮	[22]
71 ~ 104	(2 <i>S</i>)-2-azaniumyl-3-(1 <i>H</i> -indol-3-yl) propanoate, methyl pentadecanoate, (+)-camphene, (<i>Z</i>)-caryophyllene, (<i>S</i>)-(+)- α -phellandrene, <i>p</i> -ocimene, gamma-terpinene, (+)-beta-phellandrene, - <i>cis</i> -beta.-elemene diastereomer, alpha-cubebene, <i>p</i> -mentha-1, 3, 8-triene, alpha-humulene, (+)-3-carene, (-)-carvone, benzyl benzoate, <i>trans</i> -verbenol, icosan-11, 14, 17-trienoic acid methyl ester, 12 α -hydroxyevodol, (3 <i>R</i> , 6 <i>E</i> , 10 <i>E</i>)-3, 7, 11, 15-tetramethylhexadeca-1, 6, 10, 14-tetraen-3-ol, 2-carene-10-al, 2-decyne, 2-methyl-6-hepten-3-ol, 24-methyl-31-norlanost-9(11)-enol, 3, 3-diethyl-4, 5-dimethylhex-4-en-2-one, 5 α - <i>O</i> -(3'-methylamino-3'-phenylpropionyl) nicotaxine, 6, 11-dimethyl-2, 6, 10-dodecatrien-1-ol, 7-hexadecyne, bicyclo[3.3.0]octan-3-one, 7-ethylidene-, exaltolide, goshuyuamide I, gravacridoneshirlirine, neryl acetate, (+)-delta-cadinene, <i>o</i> -cymol	[15]

某些肠段甚至表现为抑制吸收的作用。而黄连与吴茱萸配比为 6:12 时, 黄连生物碱的肠吸收显著增加。张新峰等^[39]对黄连-吴茱萸复方左金丸在大鼠肠灌注模型和人源肠 Caco-2 细胞单层模型的研究也发现, 当黄连与吴茱萸配伍使用时, 黄连中小檗碱、巴马汀、黄连碱和药根碱等生物碱的吸收明显增加。学者也对病理状态下二药配伍后的吸收情况进行了研究, 如解海等^[33]研究发现, 黄连-吴茱萸(6:1)配伍后其提取液在胃溃疡模型大鼠中吸收速度减慢, 但吸收量有所增加。

3.2 分布 张瑞杰等^[40]根据 2010 年版《中国药典》临床剂量及配比, 计算各药的剂量研究发现, 低剂量的吴茱萸-黄连配伍对小檗碱、巴马汀的肝脏分布有促进作用, 对吴茱萸碱抑制; 与中剂量黄连配伍对小檗碱、巴马汀的分布有抑制作用; 与高剂量黄连配伍对小檗碱抑制, 对巴马汀促进。吴茱萸剂量高时, 黄连为主要作用因素, 随着黄连用量减少, 吴茱萸碱在肝脏中分布减少。吴茱萸用量为低、高剂量时, 两药配伍对吴茱萸次碱在肝脏中的分布起促进

作用, 吴茱萸用量为中剂量时, 对吴茱萸次碱起抑制作用。梁瑞峰等^[41]研究表明合用吴茱萸后, 大鼠肝组织中盐酸小檗碱、盐酸巴马汀和盐酸药根碱的分布明显增加, 肺中这 3 个生物碱类成分的分布减少。

3.3 代谢 薛宝娟等^[42]研究表明, 吴茱萸次碱对黄连中主要生物碱成分黄连碱、表小檗碱、小檗碱、巴马汀、药根碱等存在体外肝代谢弱抑制作用, 其对小檗碱的抑制作用最强, 对黄连碱的抑制作用最弱。而黄果等^[43-44]研究发现, 黄连中主要成分小檗碱的肝代谢降低是由于黄连-吴茱萸配伍后对大鼠肝药酶红霉素 *N*-脱甲基酶(ERD) 和氨基比标 *N*-脱甲基酶(ADM) 的活性存在抑制作用。后续研究发现吴茱萸碱、吴茱萸次碱和柠檬苦素对小檗碱的代谢有抑制作用, 黄连-吴茱萸配伍给药后可致大鼠肝微粒体中 ERD, ADM 的活性而降低小檗碱的肝代谢。ZHAO 等^[45]对人的肝代谢研究发现小檗碱的生物利用度增加与其对重组人肝 CYP2D6 活性有一定的抑制作用, 而对重组人肝 CYP1A2 和 CYP3A4 活性的抑制作用减弱有关。QIU 等^[46]研究左金丸对

CYP2D6 * 10 基因型健康志愿者右美沙芬药代动力学的影响,结果表明左金丸对健康志愿者 CYP2D6 介导的右美沙芬代谢有一定的抑制作用。

3.4 排泄 王怡薇等^[47]研究发现吴茱萸的用量与小檗碱、巴马汀胆汁排泄呈负相关,黄连与吴茱萸碱、吴茱萸次碱胆汁排泄呈负相关。吴茱萸抑制黄连代表性成分小檗碱、巴马汀的胆汁排泄,黄连抑制吴茱萸代表性成分吴茱萸碱、吴茱萸次碱的胆汁排泄。

4 药理作用

近年来研究表明,黄连具有显著的抗肿瘤、抗炎、保肝作用,对肝癌、乳腺癌等细胞的增殖均有抑制作用^[48-49],还可用于降低血液中胆固醇水平,治疗实验性结肠炎、营养不良等疾病^[50]。吴茱萸具有良好的消炎镇痛、免疫调节、止吐止泻、降血压和松弛血管平滑肌作用^[51]。鉴于不同比例配伍的黄连-吴茱萸药对广泛的药理作用,本部分对黄连-吴茱萸药对不同配伍比例的药理作用及其机制进行了总结。见表 4。

表 4 黄连-吴茱萸不同配伍比例的药理作用及其作用机制

Table 4 Pharmacological effects and mechanism of different compatibility of Coptidis Rhizoma and Eevodiae Fructus

黄连-吴茱萸	药理作用	试验样品	作用机制	参考文献
1:1	降血脂	a) 小檗碱-吴茱萸总碱(1:1)	a) 提高大鼠高脂血症模型肝组织 ABCA1mRNA 的表达,促进胆固醇逆向转运	[52]
		b) 水煎液	b) 黄连-吴茱萸(1:1)可以显著降低高脂小鼠的甘油三酯	[53]
		c) 小檗碱-吴茱萸碱(1:1)	c) 黄连-吴茱萸(1:1)能显著降血脂大鼠血清中总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白水平(LDL-C),升高高密度脂蛋白(HDL-C)水平	[54]
	解热	水煎浓缩液	黄连-吴茱萸(1:1)能降低血清中皮质醇的含量	[55]
2:1	抗炎	水煎液	通过降低 TNF- α ,升高 EGF,bFGF 的协同表达促进肠黏膜屏障的修复作用	[54]
	止痛	粉末	黄连清泻心火而去除暑热之气,佐用吴茱萸以防其冰覆之虞,肝火犯胃所致胃脘痛	[56]
	降脂作用	水煎液	抑制人类白色前脂肪细胞变异,上调 GATA-2,GATA-3 基因和蛋白的表达	[57]
	解热	a) 水煎液;b) 水煎液	a) 能够降低细菌内毒素所致的发热大鼠的肛温;b) 减轻小鼠潮热模型潮热症状,使循环微动脉血流速度降低,微动脉与微静脉口径缩小,对热证模型大鼠,可以降低体温,减少 ATP 酶活性	[58]
	抗氧化、增强免疫	散剂	改善更年期动物焦虑、抑郁、骨质流失、记忆力减退等症状	[59]
	抑制肿瘤	水煎液	黄连吴茱萸(2:1)配伍能够抑制人类白色前脂肪细胞变异,上调 GATA-2,GATA-3 基因和蛋白的表达	[56]
2:3	止泻	水煎液	黄连与吴茱萸两药小比例配伍(1:1~2:3),主治泻、痢诸症	[60]
5:2	抑制溃疡	水煎液	在醋酸注射、幽门结扎法造慢、急性胃溃疡模型中有显著的抑制作用	[61]
6:1	抗癌作用	a) 水煎液	a) 左金丸显著抑制了 HepG2 异种移植免疫能力小鼠的人癌细胞生长	[62]
		b) 水煎液	b) 可通过阻断 AP-1 和 NF- κ B 通路抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖;通过下体端粒酶 hTERT 基因的表达,诱导细胞凋亡,抑制结肠癌 HT29 细胞的生长	[63]
	c) 醇提物(1:8)	c) 左金丸显著增强化疗药物的敏感性,并以时间和剂量依赖性方式增加 L-OHP 诱导的细胞凋亡。抑制了激活 PI3K/Akt/NF- κ B 通路所必需的 Akt(Ser473)和 NF- κ B 的磷酸化	[64]	
	d) 水煎液	d) 左金丸通过诱导线粒体依赖的凋亡途径而具有明显的抗癌活性	[65]	
	e) 醇提物(1:8)	e) 左金丸可以通过降低体内外 P-GP 水平来逆转大肠癌细胞的耐药性	[66]	
	f) 水煎液	f) 通过诱导 MMP 崩溃,产生 ros 和 DNA 断裂,上调 Bax,下调 Bcl-2,进而激活 Caspase-3 和-9 信号通路,激活 SGC-7901 细胞线粒体凋亡	[67]	

续表 4

黄连-吴茱萸	药理作用	试验样品	作用机制	参考文献
	抑菌作用	水煎液	黄连能影响细菌的代谢,抑制丙酮酸的氧化过程,且能增强人体白细胞及肝脏网状内皮系统的吞噬能力。吴茱萸除具有抗菌作用外,且在解除胃肠胀气的同时,又抑制了幽门螺旋杆菌在致病过程中释放能力的炎性介质,并使 I-IP 失去黏附与胃黏膜上皮的能力	[68]
	抗溃疡和抑酸作用	a) 水煎液	a) 抑制胃黏膜的充血,出血和糜烂,减少黏膜层的炎细胞浸润,抑制胃排空的作用	[69]
		b) 水煎液	b) 通过下调表皮生长因子受体(EGFR),血管内皮生长因子(VEGF),B 淋巴细胞瘤、白血病蛋白表达而抑制细胞增殖的诱导细胞死亡,进而发挥治疗大鼠胃癌的前病变	[70]
	镇痛止泻	a) 水煎液	a) 对 0.5% 乙酸引起的扭体反应有显著抑制作用	[60]
		b) 水煎液	b) 对大黄促小鼠肠推进有一定的抑制作用	[57]
		c) 水煎液	c) 能有效减少冰醋酸所致大鼠扭体反应的次数	[57]
	解热	a) 水煎液	a) 实热证和虚热证大鼠红细胞膜钠泵和钙泵的活性显著降低	[71]
		b) 水煎液	b) 降低大鼠血清 IL-6 和 TSH 达到除热目的	[72]
		c) 水煎液	c) 使实热证和虚寒证大鼠红细胞膜钠泵(Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶)和钙泵(Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATP 酶)的活性显著降低	[71]
		d) 水煎液	d) 能够降低对细菌内毒素所致的发热大鼠的肛温	[57]
	回升体温	醇提物	左金丸的乙醇提取物对抗利血平所致的上睑下垂和体温过低,并能显著提高海马和纹状体中去甲肾上腺素,5-羟色胺,多巴胺的含量	[73]

5 现代临床应用

黄连和吴茱萸均入肝、脾、胃经,根据其归经来说,黄连和吴茱萸配伍药对主要集中在对于消化系统疾病的治疗方面,如治疗痞满、吞酸、肝火犯胃等;另外从黄连-吴茱萸的功效来看,二者均可治疗泄痢,故在古方中多用此二药配伍治疗泄泻、痢疾等疾病。随着现代研究的不断进步发现二者配伍后的药理作用相当广泛,但目前仅有左金丸广泛应用于临床,因此本部分临床案例总结主要为左金丸。

5.1 幽门螺杆菌感染 陆永才^[68]用左金丸治疗幽门螺杆菌感染 133 例,痊愈 86 例,无效 47 例,疗效明显优于呋喃唑酮。

5.2 消化性溃疡 潘益鑫^[74]用左金丸合四逆散加味治疗消化性溃疡 72 例,30 d 为 1 个疗程,结果显效 48 例,有效 18 例,无效 6 例,总有效率为 91.7%。傅振伟等^[75]等用左金丸、黄芪建中汤、失笑散组成愈溃三合汤治疗十二指肠球部溃疡 94 例,结果治愈 54 例,显效 39 例,有效 8 例,无效 2 例,总有效率 97.8%。

5.3 胃炎 程玉树^[76]以左金丸为主辨证治疗慢性胃炎 214 例,3 个疗程治愈 168 例,好转 46 例,治愈率为 83.17%,好转率为 21.45%。陈彩国^[77]以左金丸合黄芪建中汤加减治疗慢性胃炎 86 例,有效率

为 94.2%。万昌俭^[78]以健脾化湿,理气和中之香砂左金丸治疗浅表性胃炎 450 例,有效率达 96%。王少旭等^[79]用左金丸合香苏饮加味治疗慢性萎缩性胃炎 43 例,总有效率为 90.1%。

5.4 反流性食管炎 严晖^[80]通过中西医结合治疗反流性食管炎 46 例,其中肝胃郁热型用左金丸合化肝煎加减,配合西药对症治疗,总有效率 77.5%,与单纯西药组对比有显著性差异, $P < 0.05$ 。章一凡等^[81]用加味左金丸联合铝碳酸镁治疗反流性食管炎 38 例。症状改善疗效等同于奥米拉唑;其中 15 例胃镜治疗前后对照,镜下治愈 10 例,好转 2 例,无效 3 例,总有效率为 80%。

5.5 幽门梗阻 张斌^[82]用左金承气汤(左金丸加味)治疗幽门不全梗阻 30 例,总有效率 100%。于春光等^[83]用左金丸合胃苓汤治疗幽门梗阻 20 例,临床治愈 9 例,好转 8 例,无效 3 例,总有效率 85%。

5.6 镇痛 杜昌华^[84]用左金丸治疗胆绞痛,用左金丸 1.5 g,服 15 min 后疼痛缓解,服药 3 次后,绞痛消失。

5.7 功能性消化不良 汪艳娟等^[85]用左金丸为主的连苏畅中饮治疗功能性消化不良 100 例,痊愈 56 例,显效 19 例,有效 13 例,无效 12 例,总有效率 88%。

5.8 胆汁反流性胃炎 曹会波等^[86]用刷芹金丸加味汤治疗胆汁反流性胃炎 39 例,近期治愈 20 例,显效 16 例,无效 3 例,总有效率 92.3%。柯联才^[87]以自拟挽留汤左金丸为主治疗碱性反流性胃炎 26 例,显效 14 例,好转 9 例,无效 3 例,总有效率 88.46%。

5.9 非酒精性脂肪肝 李艳歌^[88]用左金丸类方-甘露散对胃热肝寒型非酒精性脂肪肝的干预作用 59 例,临床治愈 21 例,显效 11 例,有效 17 例,无效 10 例,总有效率 83.05%。

6 展望

黄连-吴茱萸药对的配伍使用,最初记载于宋代《太平圣惠方》中的茱萸丸(1:1),随着黄连-吴茱萸药对的应用发现不同的配伍比例其所表现的临床作用存在一定差异。不同的配伍方剂先后被记载于各时期的医药论著中。其中最著名的是近年来有学者提出了反左金丸的构想,也逐渐被研究发展。随着中药多成分多靶点的研究理念不断深入,黄连-吴茱萸药对中活性成分的作用靶点以及相关通路的作用机制被不断阐明,为黄连-吴茱萸药对的靶向应用奠定了基础。但目前对于黄连-吴茱萸药对配伍后的新的化学成分变化研究并不深入,缺乏系统的研究阐述,这可能是未来进行研究的一个方向。黄连-吴茱萸药对配伍后的疗效得到一致认可,在临床上的应用也较为广泛,但目前仍缺乏对于黄连-吴茱萸药对配伍后在临床药理作用方面系统的总结阐述。相信随着黄连、吴茱萸药对研究工作的不断开展,对这一经典药对的认识会达到新的高度,从而为传统中药的研究以及临床应用奠定新的基础。

[参考文献]

[1] CHEN H Y, YE X L, CUI X L, et al. Cytotoxicity and antihyperglycemic effect of minor constituents from *Rhizoma Coptis* in HepG2 cells [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83:67-73.

[2] 李雪改, 杨立国, 陈丽霞, 等. 黄连水提液化学成分的分离与鉴定 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2012, 29(3): 193-198.

[3] 马红梅, 陈刚, 李文, 等. 黄连化学成分的分离与鉴定 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2011, 28(9):695-699.

[4] WANG L, ZHANG S Y, CHEN L, et al. New enantiomeric isoquinoline alkaloids from *Coptis chinensis* [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 7(1):89-92.

[5] YANG T C, CHAO H F, SHI L S, et al. Alkaloids from *Coptis chinensis* root promote glucose uptake in C2C12 myotubes [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93:239-244.

[6] Mizuno M, Kojima H, Tanaka T, et al.

Benzophenanthridine alkaloids from the seeds of *Coptis japonica* var. *dissecta* [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(2):326.

[7] LI Z F, WANG Q, FENG Y L, et al. Chemical constituents from *Coptis chinensis* [J]. *Chin Med Mat*, 2012, 35(9):1438-1441.

[8] LI Z F, WANG Q, FENG Y L, et al. Chemical constituents from rhizomes of *Coptis chinensis* [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2012, 43:1273-1275.

[9] Yoshikawa K, Kinoshita H, Kan Y, et al. Neolignans and phenylpropanoids from the rhizomes of *Coptis japonica* [J]. *Dissecta Chem Pharm Bull*, 1995, 43:578-581.

[10] MENG F C, WANG L, ZHANG J, et al. Non-alkaloid chemical constituents from the rhizome of *Coptis teeta* [J]. *J Chin Pharm Univ*, 2013, 44(4):307-310.

[11] CHEN L, WANG L, ZHANG Q W, et al. Non-alkaloid chemical constituents from *Coptis chinensis* [J]. *Chin Mat Med*, 2012, 37:1241-1244.

[12] Yoshikawa K, Kinoshita H, Arihara S. Non-basic components of *Coptis Rhizoma*. II. four new hemiterpenoid glucosides, two new phenylpropanoid glucosides and a new flavonoid glycoside from *Coptis japonica* var. *dissecta* [J]. *Nat Med*, 1997, 51(3):244-248.

[13] Mizuno M, Kojima H, Tanaka T, et al. Phenolic constituents from seeds of *Coptis japonica* var. *dissecta* [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(7):2071-2074.

[14] LI Z F, WANG Q, FENG Y L, et al. Chemical constituents in *Coptis chinensis* Franch [J]. *Chin J New Drug*, 2012, 21(13):1551-1553.

[15] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6(1):13.

[16] 王晓霞, 高慧媛, 姜勇, 等. 吴茱萸化学成分研究 [J]. *中草药*, 2013, 44(10):1241-1244.

[17] 赵楠, 李达翔, 李占林, 等. 吴茱萸化学成分的分离与鉴定 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2016, 33(2):103-109.

[18] 孟娜, 陈凤凰, 惠斌, 等. 吴茱萸化学成分研究 [J]. *贵州大学学报:自然科学版*, 2006, 23(2):188-190.

[19] 苏秀丽, 印敏, 徐曙, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析吴茱萸化学成分 [J]. *中成药*, 2017, 39(6):1223-1227.

[20] 李懿恒, 黄佳楠, 刘潇, 等. 吴茱萸和臭辣吴茱萸果实化学成分及不同采收时间主要成分含量的变化 [J]. *植物资源与环境学报*, 2018, 27(1):112-114.

[21] 李文兰, 孙向明, 宋辉, 等. 基于成分及作用的小毒中药吴茱萸的研究 [J]. *哈尔滨商业大学学报:自然科学版*, 2018, 34(2):151-154.

[22] YANG S S, TIAN M, YUAN L, et al. Analysis of *E. rutaecarpa* alkaloids constituents *in vitro* and *in vivo* by UPLC-Q-TOF-MS combined with diagnostic fragment [J]. *J Anal Methods Chem*, 2016:1155-1165.

- [23] QIAN P, JIN H W, YANG X W. New limonoids from *Coptidis Rhizoma-Euodiae Fructus* couple [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(40):333-344.
- [24] 王浴铭, 张君增, 朱风云, 等. 黄连配伍吴茱萸对黄连中主要化学成分的影响[J]. *中国中药杂志*, 1994, 19(2):115-118.
- [25] 邓雅婷, 廖琼峰, 毕开顺, 等. 黄连-吴茱萸药对组分溶出规律的研究[J]. *中成药*, 2008, 30(6):900-903.
- [26] 叶富强, 徐颂芬, 陈蔚文, 等. 黄连与吴茱萸配伍比例对黄连生物碱含量的影响[J]. *河北中医*, 2000, 22(5):397-398.
- [27] 涂瑶生, 刘法锦, 孙冬梅, 等. 黄连-吴茱萸配伍药对的 HPLC 指纹图谱研究[J]. *中成药*, 2011, 33(1):5-9.
- [28] ZHAO Y L, JIA L, YANG H B, et al. Influence of nonpolar substances on the extraction efficiency of six alkaloids in zoagumhwan investigated by ultra performance liquid chromatography and photodiode array detection [J]. *Molecules*, 2012, 17(12):213844-213855.
- [29] 杨军. 不同用量的吴茱萸炮制黄连后成分的对比分析[J]. *求医问药*, 2012, 10(9):518.
- [30] 王静, 袁子民, 张振秋. 黄连、吴茱萸药对中盐酸小檗碱在大鼠体内的药代动力学研究[J]. *药物分析杂志*, 2009, 29(5):755-759.
- [31] 孙冬梅, 黄雪君, 罗文汇. 黄连与吴茱萸不同配比中黄连主要生物碱在家兔体内药动学研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(10):170-173.
- [32] YAN R, WANG Y, SHEN W J, et al. Comparative pharmacokinetics of dehydroevodiamine and coptisine in rat plasma after oral administration of single herbs and Zuojinwan prescription [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8):1152-1159.
- [33] 解海, 郑艳超, 张振秋, 等. 黄连-吴茱萸配伍中盐酸小檗碱在大鼠体内的药动学研究[J]. *华西药学杂志*, 2013, 28(4):388-391.
- [34] 王怡薇, 李玉洁, 王彦礼, 等. 戊己丸不同配伍对小檗碱、巴马汀吸收的影响[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(7):985-990.
- [35] 裘国丽. 黄连—吴茱萸药对的体内分析及药动学研究[D]. 杭州:浙江大学, 2005.
- [36] 黄雪君, 涂瑶生, 孙冬梅, 等. 黄连吴茱萸不同配比 5 种化学成分的大鼠在体肠吸收研究[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(11):2591-2592.
- [37] 涂瑶生, 孙冬梅, 曾晓会, 等. 黄连吴茱萸不同配比的大鼠在体肠吸收研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(11):116-119.
- [38] 邹丽娟, 陈颖, 杨庆, 等. 吴茱萸对黄连生物碱在大鼠肠道吸收中的影响研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(8):147-151.
- [39] 张新峰, 裘福荣, 蒋健, 等. 左金丸类方的小檗碱、巴马汀、黄连碱和药根碱在 Caco-2 细胞转运的比较研究[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(5):999-1003.
- [40] 张瑞杰, 陈颖, 巩仔鹏, 等. 戊己丸活性代表成分在大鼠肝脏中分布的研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(9):1695-1703.
- [41] 梁瑞峰, 张峰, 刘方洲, 等. 吴茱萸对黄连中小檗碱组织分布及肝脏摄取的影响[J]. *中医研究*, 2014, 27(1):64-66.
- [42] 薛宝娟, 李志慧, 张玉杰, 等. 吴茱萸次碱对 5 种黄连生物碱大鼠体外肝代谢的抑制作用[J]. *中草药*, 2014, 45(9):1293-1296.
- [43] 黄果, 李凯鹏, 杨洁, 等. 黄连与吴茱萸合用大鼠体外肝代谢研究[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(5):651-653.
- [44] 黄果, 李凯鹏, 杨洁, 等. 吴茱萸成分在大鼠肝微粒体对盐酸小檗碱代谢的影响[J]. *中国药学杂志*, 2010, 45(20):1544-1548.
- [45] ZHAO Y, Hellum B H, LIANG A H, et al. The in vitro inhibition of human CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by tetrahydropalmatine, neferine and berberine [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(2):277-283.
- [46] 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.
- [47] 王怡薇, 张英丰, 李玉洁, 等. 戊己丸不同配伍对代表成分胆汁排泄的影响[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(23):3319-3326.
- [48] Auyeung K K, Ko J K. Coptis chinensis inhibits hepatocellular carcinoma cell growth through nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene activation [J]. *Int J Mol Med*, 2009, 24(4):571-577.
- [49] 王斌, 许诗雨, 刘嘉欣, 等. 黄连总生物碱联合运动通过阻滞细胞周期 G₁/S 转换抑制原位移植 4T1 乳腺癌小鼠荷瘤生长的研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(8):1635-1641.
- [50] TANG J, FENG Y B, Tsao S, et al. Berberine and *Coptidis Rhizoma* as novel antineoplastic agents: a review of traditional use and biomedical investigations [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(1):5-17.
- [51] Ko H C, WANG Y H, Liou K T, et al. Anti-inflammatory effects and mechanisms of the ethanol extract of *Evodia Rutaecarpa* and its bioactive components on neutrophils and microglial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 555(2/3):211-217.
- [52] 沈涛, 贾波, 郭力, 等. 黄连吴茱萸配伍对大鼠高脂血症模型肝脏组织 ABCA1 基因表达的影响[J]. *成都中医药大学学报*, 2011, 34(1):49-51.
- [53] 沈涛. 黄连吴茱萸组方对实验性高脂血症小鼠的降脂实验研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2007, 30(1):18-19.

- [54] 周昕,王静,林晶晶,等. 黄连吴茱萸组分配伍对高脂血症大鼠 JAK2/STAT3 通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1793-1796.
- [55] 钟晓凤. 探讨黄连与吴茱萸及其不同配伍的药性研究[J]. 中国医药指南, 2013, 16(11): 506-507.
- [56] 杨威,金香兰,于友华,等. 黄连与吴茱萸配伍比例与功能关系的相关性分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 11(9): 849-850.
- [57] HU Y, Fahmy H, Zjawiony J K, et al. Inhibitory effect and tran-scriptional impact of berberine and evodiamine on human white preadipocyte differentiation [J]. Fitoterapia, 2009, 81(4): 259-268.
- [58] 黄雪君. 黄连吴茱萸不同配比主要药效学研究[J]. 医学信息(中旬刊), 2011, 24(3): 1212-1213.
- [59] 檀德宏,韩俊艳,关鹏,等. 甘露散治疗更年期潮热证的实验研究[J]. 实用药物与临床, 2006, 9(1): 17-19.
- [60] 高崇佳. 黄连-吴茱萸药对配伍比较研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [61] 杨江萍,邱德文,董湘玉,等. 黄连-吴茱萸不同配比对大鼠胃溃疡愈合的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2004, 26(4): 12-14.
- [62] CHOU S L, Hsiang C Y, Lo H Y, et al. Exploration of anti-cancer effects and mechanisms of Zuo-Jin-Wan and its alkaloid components *in vitro* and in orthotopic HepG2 xenograft immunocompetent mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17: 121.
- [63] 文彬,黄秋凌,熊旻利,等. 实验性大肠癌模型的建立及中药的干预作用[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(4): 79-82.
- [64] SUI H, PAN S F, FENG Y, et al. Zuo Jin Wan reverses P-gp-mediated drug-resistance by inhibiting activation of the PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 279.
- [65] Chou S T, Hsiang C Y, Hsin Y, et al. Exploration of anti-cancer effects and mechanisms of Zuo-Jin-Wan and its alkaloid components *in vitro* and in orthotopic HepG2 xenograft immunocompetent mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17: 121.
- [66] SUI H, LIU X, JIN B H, et al. Zuo Jin Wan, a traditional Chinese herbal formula, reverses P-gp-mediated MDR *in vitro* and *in vivo* [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10. 1155/2013/957078.
- [67] 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.
- [68] 陆永才. 左金丸治疗幽门螺旋杆菌感染 133 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 1997, 32(10): 437.
- [69] 李茹柳,陈蔚文,徐颂芬,等. 左金丸与加味左金丸胃肠道药理作用比较[J]. 广州中医学院学报, 1993, 10(1): 18-21.
- [70] 胡运莲,孙丽群,谭大琦,等. 加味左金丸对大鼠胃癌前病变增殖细胞核抗原及 B 淋巴细胞瘤/白血病-2 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2005, 13(2): 78-80.
- [71] 黄兆胜,李盛青,何丽春,等. 黄连与吴茱萸的不同比例配伍对大鼠红细胞膜 ATP 酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2001, 17(5): 1-2.
- [72] 李盛青,黄兆胜,梁进权,等. 黄连与吴茱萸的不同配伍比例对热证大鼠 IL-6, IL-8 和 TSH 的影响[J]. 广西中医药, 2001, 24(6): 54-55.
- [73] WANG Q S, DING S L, MAO H P, et al. Antidepressant-like effect of ethanol extract from Zuojin Pill, containing two herbal drugs of Rhizoma Coptidis and Fructus Evodiae, is explained by modulating the monoaminergic neurotransmittersystem in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 148(2): 603-609.
- [74] 潘益鑫. 四逆散合左金丸加味治疗消化性溃疡 72 例[J]. 浙江中医杂志, 1998, 33(7): 299.
- [75] 傅振伟,刘连河. 愈溃三合汤治疗十二指肠溃疡 94 例[J]. 吉林中医药, 1999, 19(5): 28.
- [76] 程玉树. 以左金丸为主辨病辨证论治慢性胃炎 214 例分析[J]. 现代中西医结合杂志, 1998, 7(11): 1779.
- [77] 陈彩国. 黄芩建中汤合左金丸加减治疗慢性胃炎 86 例[J]. 中国医师杂志, 2002, 4(8): 899-900.
- [78] 万昌俭. 香砂左金汤治疗慢性浅表性胃炎 50 例[J]. 河北中医, 2000, 22(5): 358.
- [79] 王少旭,郭为民. 香苏饮和左金丸加味治疗慢性萎缩性胃炎 43 例[J]. 陕西中医, 2002, 23(7): 598.
- [80] 严晖. 中西医结合治疗反流性食管炎 46 例疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2003, 3(1): 12.
- [81] 章一凡,朱雄雄. 加味左金丸联合铝碳酸镁治疗反流性食管炎临床观察[J]. 中成药, 2003, 25(5): 375-376.
- [82] 张斌. 左金承气汤治疗幽门不全梗阻 30 例[J]. 陕西中医, 1999, 20(4): 166.
- [83] 于春光,刘姝. 胃苓汤合左金丸治疗幽门梗阻 20 例[J]. 中医药学报, 2000, 28(3): 29.
- [84] 杜昌华. 左金丸临床治验[J]. 广西中医药, 1989, 10(1): 21.
- [85] 汪艳娟,王行宽. 连苏畅中饮治疗功能性消化不良的临床观察[J]. 湖南中医学院学报, 1999, 19(1): 37.
- [86] 曹会波,韩立翠,王和良,等. 左金丸加味方治疗胆汁返流性胃炎 39 例[J]. 山西中医, 1997, 13(4): 14.
- [87] 柯联才. 自拟挽流汤治疗碱性返流性胃炎月[J]. 福建中医药, 1997, 28(1): 22.
- [88] 李艳歌. “左金丸类方-甘露散”对胃热肝寒型非酒精性脂肪肝的干预作用[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.

[责任编辑 顾雪竹]