

· 综 述 ·

古方清宫寿桃丸及其组成药物相关研究进展

袁 蓉^{1,2} 王 燕³ 施伟丽¹ 信琪琪¹ 丛伟红¹ 陈可冀¹

中医学是中国古代科学的瑰宝^[1],深入挖掘古方、验方有利于中医药更好地造福人类。清宫寿桃丸原名“蟠桃丸”,是“古稀天子”乾隆皇帝的保健医方之一,有“养生臻宝”的美誉。20 世纪 80 年代,国医大师陈可冀院士主持整理清代宫廷原始医药档案时将其公布于众。2011 年,清宫寿桃丸传统制作技艺入选国家级非物质文化遗产名录。

清宫寿桃丸除了有保健作用外,对临床多种病症也有明确的疗效,可明显改善肾虚所致的七大典型症状,即疲倦头晕、记忆力减退、腰膝酸软、耳鸣耳聋、眼花流泪、夜尿多及尿有余沥,涉及病种包括冠心病、高血压病、糖尿病、脂代谢异常、脑动脉硬化、老年认知障碍、慢性肾功能不全、前列腺增生、性功能异常等^[2-6]。近年来,随着研究的不断深入,清宫寿桃丸的适应证进一步得以明确。

1 中医学理论相关认知

《内经》有“七七”、“八八”之说,叶天士认为“若子向老,下元先亏”。历代医家如张景岳、赵献可等均强调肾在生命过程中的关键作用^[7],因此衰老与肾虚密切相关。此外,多种因素参与了衰老过程,先天禀赋不足是肾虚衰老的始发因素,肝失疏泄锐化了衰老的特点,脾肾不足加速了衰老的进展,且衰老过程中逐渐积聚的痰瘀产物降低了抗衰老能力^[8]。仅从单一靶点干预衰老及其相关病症,临床难以获得满意效果,需要考虑多途径、多靶点的协同干预策略。

清宫寿桃丸(国药准字 Z12020286)以人参、天冬、麦冬、地黄、当归、枸杞子、益智仁、蚕砂、酸枣仁、分心木等组成,组方符合《黄帝内经》和《华氏中脏经》“保扶阳气为本”、“阴精所奉其人寿”等延年益寿学说的精髓,有补肾生精、益元强壮的功效。方中生地黄、

枸杞子补肾滋阴益精,天冬、麦冬润肺滋肾,人参、当归、酸枣仁补气养血、柔肝舒肝、安神益智,益智仁、分心木固肾健脾,蚕砂活血祛痰湿,诸药合用,补肾生精、舒肝健脾、活血化痰、安神益智,从多途径、多靶点防治肾虚所致的诸多证候及相关疾病,弥补了单一靶点治疗疾病的局限性,有较好的延缓衰老和治疗疾病的作用。

2 基础医学研究

清宫寿桃丸的基础研究显示了其较广泛的治疗作用,主要涉及抗氧化、保护神经、改善记忆、镇静催眠和延长寿命等。

2.1 抗氧化作用 衰老过程中的退行性变化主要由细胞正常代谢过程中自由基产生和清除失衡造成。已证实清宫寿桃粉的水提取液及方中多种单味药均可抑制过氧化脂质的生成,且呈剂量依赖性关系,其中酸枣仁、当归的抑制作用较强;清宫寿桃粉还有很强的氧自由基清除作用,药物浓度和清除自由基作用呈量效关系,以生地黄和天冬作用最强^[9]。另外,方中枸杞子、当归等药有明确的抗氧化作用,枸杞多糖具有抗氧化、延缓衰老、提高机体免疫力等作用^[10];当归多糖能显著提高超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶的活力,降低过氧化脂质水平^[11]。可见,清宫寿桃丸中多药均有抗氧化、清除自由基的作用,其延缓衰老的作用是诸药协同作用的结果。

2.2 神经保护作用 清宫寿桃丸中,益智仁可能通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 通路对 β -淀粉样蛋白或局部缺血所致的神经细胞损伤发挥保护作用^[12,13];人参有效成分人参总皂苷、人参多糖、人参皂苷 Rg_1 可抑制神经细胞凋亡,减轻脑缺血再灌注损伤,人参皂苷 Rg_2 还能通过下调 β -淀粉样蛋白的表达发挥神经保护作用^[14,15];地黄有效成分梓醇可通过抑制一氧化氮合酶和 Bax 蛋白活性从而抑制细胞凋亡,同时增加乙酰胆碱含量,延缓胆碱能神经系统功能衰退,进而发挥神经保护作用^[16]。

2.3 改善记忆作用 清宫寿桃丸可改善利血平致获得性记忆障碍、亚硝酸钠致巩固性记忆障碍、乙醇致再现性记忆障碍小鼠的学习记忆能力^[17],方中当归可改善东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍,提高中枢神

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81373821);归国留学择优资助项目;中国博士后科学基金项目(No. 2014M550134)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院心血管病实验室(北京 100091);2. 北京中医药大学研究生院(北京 100029);3. 中日友好医院中西医结合心血管病中心(北京 100029)

通讯作者:丛伟红, Tel: 010-62835568, E-mail: congcao123@yeah.net

DOI: 10. 7661/j.cjim. 20180810. 197

经递质活性,具有神经保护作用^[18,19];益智仁水提物可改善 D-半乳糖所致的小鼠学习与记忆能力的减退^[12];酸枣仁可改善氯苯丙氨酸失眠模型大鼠的学习和记忆能力^[20]。

2.4 镇静催眠作用 清宫寿桃丸中酸枣仁可减少脑内 γ -氨基丁酸的毒性作用,下调大脑皮质及海马部位 γ -氨基丁酸 A 受体的表达,进而发挥镇静催眠作用^[21];酸枣仁还能缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间,缩短失眠的觉醒期时间,延长慢波睡眠期时间,从而治疗失眠,其机理可能与增加下丘脑一氧化氮水平、提高一氧化氮合酶活性有关^[22]。

2.5 对生存时间的影响 一项研究观察了清宫寿桃粉对老年鹌鹑的存活率和生存时间的影响,发现 0.5% 和 5% 的清宫寿桃粉水溶液均有延长老年鹌鹑寿命的作用,0.5% 寿桃粉与维生素 E 的作用相近,实验 400 天时存活率比维生素 E 组显著增加;另外,在雌性鹌鹑中,5% 清宫寿桃粉水溶液的延长寿命作用较维生素 E 为强^[23],证实清宫寿桃丸有延长生存时间的作用。

3 临床应用

临床研究也发现,清宫寿桃丸有抗衰老、改善记忆力、改善前列腺功能、增强生殖能力等作用。

3.1 抗衰老效应 早在 1982 年,陈可冀院士带领团队进行了一项纳入 303 例老年前期(45~60 岁)及老年期(≥ 60 岁)患者的随机对照试验,观察了清宫寿桃丸延缓衰老的作用,研究发现,清宫寿桃丸可明显改善肾虚衰老所致的疲倦头晕、畏寒肢冷、耳鸣耳聩等症状,降低衰老见证积分,有效率达 87.9%,较维生素 E 组(61.7%)差异显著,同时,清宫寿桃丸对老年前期患者的疗效明显优于老年期患者^[24],提示临床应及早介入老年前期的症状改善。

3.2 改善记忆力 一项随机对照试验证实清宫寿桃丸可提高老年患者瞬时记忆力、记忆广度以及扭转近事遗忘、对复杂指令动作的反应时间等,与维生素 E 比较,其提高记忆广度的效果更优^[24,25],提示清宫寿桃丸预防记忆减退的效果较好。

3.3 改善前列腺功能 清宫寿桃丸可治疗尿后余沥等症,尿后余沥常见于前列腺炎、前列腺增生等疾病。临床观察证实,慢性前列腺炎患者的前列腺液中锌的含量降低,而锌元素可能与前列腺的抗菌机制密切相关^[26]。对清宫寿桃丸微量元素研究发现,所含药物中锌、锰等元素含量较高^[27],这可能是其改善前列腺功能的主要物质基础,提示清宫寿桃丸可用于老年前列腺疾病的治疗。

3.4 对性功能的增强作用 一项纳入 34 例男性勃起功能障碍的随机对照临床研究表明,清宫寿桃丸治疗 16 个月后总有效率达 97%^[25];另一项随机对照研究纳入 16 例男性老年勃起功能障碍患者,发现雌二醇和睾酮治疗后较治疗前分别升高了 70% 和 43%^[28],提示清宫寿桃丸对生殖能力有一定影响。

4 安全性

清宫寿桃丸具有很好的安全性。小鼠给予清宫寿桃丸半数致死量为 (11.48 ± 2.06) g 生药/kg,灌胃的最大耐受量超过 34 g 生药/kg,远超出人用常规剂量^[24]。前期研究证实,大鼠给予清宫寿桃丸 7.5 g 生药/kg(相当于临床剂量的 60 倍)连续灌胃给药 26 周、停药 4 周,未见明显蓄积性及迟缓性中毒反应。

5 小结与展望

基础和临床研究均证实,清宫寿桃丸不仅有一定的保健功效,还对老年人相关疾病有较好的治疗作用。古方清宫寿桃丸的整理和深入研究是发掘中医药宝库的一次成功实践,其中仍有更多的中医药精华亟待发掘、研究,从而更好的为人类健康做贡献。

然而,目前仍存在亟待解决的问题。虽然现有研究已证实清宫寿桃丸的抗衰老作用和可能机制,但临床研究部分证据等级较低,还需针对特定适应证进一步开展大样本、多中心的随机双盲对照研究,更清楚地阐明其作用和特点,以便更好地用于临床。此外,目前已知的清宫寿桃丸所含成分或易于检出的质控成分,尚不能全面、客观代表其在人体内药效物质基础,还需开展清宫寿桃丸给药后入血成分研究、代谢产物定性和定量分析及效应物质及物质群的体内代谢特征研究,从而为该方的作用机制研究及临床推广应用提供更多证据支持。

参 考 文 献

- [1] 纪晓梅. 让中医药瑰宝焕发璀璨光彩[N]. 丹东日报, 2018-1-19(3).
- [2] 刘签兴, 刘如秀. 国医大师刘志明从“肾虚血瘀”论治冠心病经验[J]. 环球中医药, 2017, 10(12): 1508-1510.
- [3] 杨宝, 黄丽娜, 杨传华. 补肾和脉法论治老年高血压[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(14): 1803-1805.
- [4] 杨帆. 从肾论治糖尿病脑病浅议[J]. 江苏中医药, 2017, 49(5): 71-72.
- [5] 张向伟, 柳红芳, 王养忠, 等. 金匱肾气丸在慢性肾功能不全治疗中应用探讨[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3106-3108.
- [6] 李峰, 谢江平, 郑仿, 等. 补肾化痰法治疗良性前列腺增生

- 症概况[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(5): 203-205.
- [7] 陈可冀, 周文泉, 李春生, 等. 清宫寿桃丸延缓衰老的临床研究——临床效应及其对血浆过氧化脂质水平影响的观察[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(11): 642-645.
- [8] 王莉, 吕爱平. 肾藏精与中医延缓衰老[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(3): 339-342.
- [9] 陈文为, 路雪雅, 刘春梅, 等. 清宫寿桃粉剂对大鼠肝匀浆体外生成脂质过氧化物的影响[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(11): 686-688.
- [10] 王忠忠, 鲁晓丽, 张自萍. 枸杞子明目作用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(14): 1648-1651.
- [11] 刘丽花. 当归多糖抗氧化作用的研究[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(3): 284-285.
- [12] 陈萍, 王培培, 焦泽沼, 等. 益智仁的化学成分及药理活性研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 617-623.
- [13] Zhang ZJ, Cheang LC, Wang MW, et al. Ethanol extract of fructus *Alpinia oxyphylla* protects against 6-hydroxydopamine-induced damage of PC12 cells *in vitro* and dopaminergic neurons in zebrafish [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(1): 27-40.
- [14] 李亮, 邓文祥, 何军锋, 等. 人参皂苷 Rg1 对局灶性脑缺血再灌注大鼠的神经保护作用[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(2): 95-98.
- [15] 韩飞, 荆志伟, 于亚南, 等. 中药有效成分治疗血管性痴呆的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 273-276.
- [16] 李宏霞, 韦升坚. 地黄化学成分与药理药化研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(17): 116-117.
- [17] 丛伟红. 老年抑郁共病老年性痴呆及古方清宫寿桃丸的相关研究[A]. 第二届国际抑郁共病暨第十二届中国中西医结合基础理论学术研讨会论文集[C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2016: 180-203.
- [18] 吴红彦, 李海龙, 王虎平, 等. 大剂量当归对东莨菪碱致痴呆小鼠模型学习记忆及 AchE、ChAT 活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 552-554.
- [19] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028.
- [20] 吴巧敏, 赵艺初, 韩艺凡, 等. 生酸枣仁、炒酸枣仁、酸枣果肉对 PCPA 失眠模型大鼠学习记忆能力影响的对比研究[J]. 中医药导报, 2016, 22(5): 72-75.
- [21] 张舜波, 王平, 田代志, 等. 酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 124-127.
- [22] 翟旭峰, 肖小春, 娄勇军, 等. 生酸枣仁及其炮制品镇静催眠作用及对失眠大鼠脑电图的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 94-97.
- [23] 王魏, 林红. 清宫寿桃粉和清宫八仙糕对老年鹤鹑寿命的影响[J]. 中成药, 1990, 12(11): 43.
- [24] 陈可冀, 周文泉, 李春生, 等. 清宫寿桃丸延缓衰老的临床及实验研究[J]. 中医杂志, 1985, 26(7): 25-28.
- [25] 李春生. 清宫寿桃丸和御制平安丹的研究[N]. 中国中医药报, 2013-5-24(4).
- [26] 莫林键, 陈曦, 汪小明, 等. III型和IV型前列腺炎患者前列腺按摩液中锌离子浓度检测和临床价值[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(6): 496-500.
- [27] 罗世华, 季国坤, 徐颖璞, 等. 清宫寿桃丸对老年人发中锌铜钠溴的影响[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(4): 216-218.
- [28] 徐芳, 金兆祥, 高林善. 清宫寿桃丸抗衰老机制分析[J]. 中草药, 2007, 38(1): 1-2.
- (收稿: 2018-05-21 在线: 2018-08-30)
责任编辑: 赵芳芳