

· 综述 ·

菟丝子明目效应相关临床应用及药理学研究进展

朱蓓菁¹, 张 腾^{2,3}, 陈 瑜^{2,3} (1. 上海中医药大学附属曙光医院宝山分院眼科, 上海 201900; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437; 3. 上海市中医药研究院中西医结合临床研究所, 上海 200437)

[摘要] 菟丝子是一味常用的传统中草药, 其明目效应历史悠久。对菟丝子在眼科方面的文献考证、临床应用及药理学机制进行综述, 以期对菟丝子药用价值开发利用提供文献与理论依据。

[关键词] 菟丝子; 明目; 文献考证; 临床应用; 药理学机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2020)05-0409-04

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202004035

Progress on the clinical applications and pharmacological effects of *Cuscuta chinensis* in the treatment of ocular diseases

ZHU Beijing¹, ZHANG Teng^{2,3}, CHEN Yu^{2,3} (1. Department of Ophthalmology, Baoshan Branch, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201900, China; 2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 3. Clinical Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China)

[Abstract] *Cuscuta chinensis* is a commonly used traditional Chinese herbal medicine. *Cuscuta chinensis* has a long history of clinical application in the treatment of varieties of ocular diseases. This review summarized the literatures related to its clinical applications, research progresses in the ophthalmic pharmacology and active ingredients. It was aimed to provide a theoretical basis for the further development and utilization of *Cuscuta Chinensis* as an effective medication.

[Key words] *Cuscuta chinensis*; improving eyesight; literature research; clinical application; pharmacological mechanism

菟丝子为旋花科植物南方菟丝子 (*Cuscuta australis* R. Br.) 或菟丝子 (*Cuscuta chinensis* Lam.) 的干燥成熟种子, 具有全寄生特性, 其生长地域广泛, 在我国许多省市均有分布, 以北方地区为主^[1]。菟丝子入药历史悠久, 其性温味甘辛, 归肝、肾、脾经。最早在《神农本草经》^[2] 即有记载, “补不足, 益气力, 肥健人, 久服明目。”《中国药典》(2015年版)^[3] 中记载: 菟丝子补益肝肾、固精缩尿、安胎、明目、止泻; 外用消风祛斑。菟丝子是传统的明目中药, 在历代及现代眼科疾病治疗组方中多有应用且效果良好。然而, 国内外学者对菟丝子的研究多以植物化学以及生殖系统应用为主, 对菟丝子在眼

科疾病治疗应用的研究资料较为有限。为进一步深入研究菟丝子在眼科疾病治疗中的作用及机制, 本文对菟丝子明目效用的历代文献, 临床应用及作用机制综述如下。

1 文献考证

1.1 功效主治

菟丝子明目作用首载于汉代《神农本草经》: “味辛平, 主续绝伤, 补不足, 益气力, 肥健, 汁, 去面垢。久服明目, 轻身延年。一名菟芦, 生川泽”。唐代孙思邈的《千金翼方》记载: 一名菟芦, 一名菟缕, 一名唐蒙, 一名玉女, 一名赤纲, 一名菟累。养肌强阴, 坚筋骨, 久服明目, 轻身延年。宋代《本草图经》记载: “此药治腰膝去风, 兼能明目; 久服令人光泽, 老变为少”。至明清时期, 菟丝子的功用认识进入归纳总结阶段。明代李时珍《本草纲目》记载: 菟丝子释名菟缕、菟、菟芦丘、赤纲、玉女唐蒙、火焰草、野狐丝、金线草。主治肝伤目暗。提出菟丝子养肝以明目。《雷公炮制药性解》记载: 菟丝子, 味

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673790, 81473732); 上海市科技人才计划项目(19XD1403700); 上海市宝山区医学特色专科和社区建设项目(BSZK-2018-B01)

[作者简介] 朱蓓菁, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合眼科临床与基础研究, Email: 13917318775@139.com

[通讯作者] 陈 瑜, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合眼科临床与基础研究, Email: chenyu@shyueyanghospital.com

甘辛,性平无毒,入肾经。久服强阴坚骨,驻颜明目轻身,令人多子。提出菟丝子补肾益精。清朝《本草新编》记述:“菟丝子,可以重用,亦可一味专用。……他如夜梦不安,两目昏暗,双足乏力,皆可用之一、二两,同人参、熟地、白术、山萸之类,用之多建奇功。”提出了菟丝子可以单药使用,亦可方药使用。据《本经逢原》记载:“菟丝子,祛风明目,肝肾气分也。”^[4]指出了菟丝子善走肝肾阴分来发挥明目功效。综上所述,菟丝子明目效应历史悠久,它是通过补益肝肾的作用发挥明目效应。

1.2 代表方剂

菟丝子治疗眼疾的方剂在《普济方》数据库中达65首,占较重比例,很多菟丝子方剂沿用至今并临症化裁,取得了良好的临床疗效。代表性方剂有:《证治准绳》记录的三仁五子丸^[5]:菟丝子配伍五味子、枸杞子、覆盆子等,主治肝肾不足,体弱眼昏,内障生花,不计远近。驻景丸^[5]:菟丝子与熟地、车前子,共研为末,炼蜜为丸。主治肝肾俱虚,视物不清,眼前黑影,眼生翳膜等症。《银海精微》记录的加减驻景丸^[6]:驻景丸基础上配伍枸杞子、当归等,更添温阳益气养血之效。现常用于治疗肝肾阳虚的中心性浆液性脉络膜视网膜病变、视神经炎、视网膜色素变性等病。《中医眼科六经法要》记录的驻景丸加减方^[7]:驻景丸配伍楮实子、寒水石、菟蔚子等,主治肝肾不足兼夹实邪、虚实夹杂的内障眼病。临床广泛用于近视、年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜脱离、视神经萎缩等眼疾。《审视瑶函》记录的四物五子丸^[8]:菟丝子配伍当归、川芎、熟地黄等。主治血虚,益精,明目。应用于缺血性视乳头病变、老年性黄斑变性、高度近视眼底改变、视神经萎缩、干眼综合征、视疲劳等。《景岳全书》记录的左归丸^[9]:菟丝子配伍熟地黄、牛膝、龟板胶、鹿角胶等。主治真阴不足,自汗盗汗,头晕眼花,耳聋失眠,口燥舌干,腰酸腿软,遗精滑泄。《太平惠民和剂局方》卷七记录的还睛丸^[10]:菟丝子配伍白术、青箱子、防风等。主治风毒上攻,眼目赤肿,怕日羞明,睑眦红烂,瘀肉侵睛,头目眩晕。总结上述菟丝子方剂,其广泛应用于攀睛胬肉、圆翳内障、青盲、视衣脱离、视瞻昏渺、视瞻有色、青风内障、高风内障等诸多眼疾的治疗。

2 临床应用

2.1 黄斑变性

张敏等^[11]观察了驻景丸加减方联合西药治疗

年龄相关性黄斑变性的临床疗效。将60例(86眼)年龄相关性黄斑变性患者分为治疗组和对照组,对照组用维生素C、维生素E和施图伦滴眼液治疗,治疗组加用驻景丸加减方。结果显示,治疗组视力恢复、黄斑部出血、渗出、水肿及玻璃膜疣消退均优于对照组。说明了驻景丸加减可以有效治疗老年黄斑变性,促进视力恢复。李官鸿等^[12]以四物五子丸加味治疗与年龄相关性黄斑变性37眼,治疗后视力改善、黄斑部病灶消退,总有效率达81.08%。王组军等^[13]研究了菟丝子方药黄斑复明汤联合针灸对黄斑病变的治疗作用,结果发现,黄斑复明汤联合针灸可有效改善患者的黄斑中心凹视网膜厚度、视力,缩短出血时间,加速黄斑视功能恢复,且无严重不良反应,治疗有效且具有较高的安全性。

2.2 糖尿病性视网膜病变

雷晓琴等^[14]在驻景丸基础上创制通络驻景丸治疗糖尿病性视网膜病变、糖尿病黄斑水肿取得了良好的临床疗效。方中菟丝子填精补髓、益精明目,熟地黄养血调肝为君药,结合车前子三七蒲黄墨旱莲砂仁地龙,全方共奏补益肝肾、祛湿化痰、活血通络之功,以达明目之药效。刘欢等^[15]观察了通络驻景丸对非增生型糖尿病视网膜病变(NPDR)的临床疗效。将54例患者分为2组,治疗组口服通络驻景丸,对照组口服羟苯磺酸钙分散片。通过ETDRS视力表、眼底照相、荧光血管造影等检查,观察视力、眼底体征及中医证候积分变化,结果显示,通络驻景丸组控制并改善了患者视力、眼底体征及自觉症状,防止了NPDR进一步恶化。章瑾等^[16]在降糖药物基础上加用菟丝子组方治疗单纯型56例和增殖型40例糖网病患者。结果发现,菟丝子方组对患者视力、眼底微血管瘤、出血和渗出均有改善,单纯型糖网病患者有效率为98.2%,增殖型有效率也可达83%。

2.3 年龄相关性白内障

于丽等^[17]将120例与年龄相关性白内障患者随机分为治疗组和对照组,治疗组用育阴还睛丸治疗,对照组用复明片治疗,观察3个月后视力、晶体混浊程度及肝肾两亏症状。结果显示,治疗组有效率89.17%,对照组有效率67.50%;育阴还睛丸治疗与年龄相关性白内障具有很好的临床疗效。俞洋等^[18]应用菟丝子方剂补青汤补肝益肾,健脾明目,治疗62只未成熟期年龄相关性白内障,对患者的视力、晶体混浊程度进行分析。结果:显效11.29%,有效64.52%,无效24.19%,总有效率达

75.81%。肯定了补青汤对治疗未成熟期年龄相关性白内障的疗效。

2.4 视神经病变

杨海静等^[19]用菟丝子配伍黄芪、当归、桃仁、红花治疗前部缺血性视神经病变,提高了患者视力,改善了视野平均光敏感度,降低了视野缺损,明确了治疗缺血视神经病变的有效性。何忠德等^[20]用菟丝子配伍熟地、枸杞子治疗视神经萎缩 86 例,患者视力提升总有效率可达 95.3%,证实了治疗视神经萎缩的临床疗效。

2.5 其他

王克年等^[21]运用驻景丸治疗原发性视网膜色素变性 45 例,治疗组与对照组分别给予驻景丸和维生素 B₁、复方芦丁 C 治疗,治疗 30 d 观察组总有效率为 92.0%,明显高于对照组(65.0%),取得了满意的疗效。冯彩霞等^[22]采用菟丝子组成的益明散治疗干眼症 46 例,对照组采用泪然眼液治疗,结果:治疗组眼干症状、泪液分泌试验、角膜荧光染色、泪液渗透压均优于对照组,证明本方可以益精滋阴,泪液濡润肝窍。

3 药理作用机制

菟丝子主要成分为黄酮类、酚酸类、甾醇类、多糖、生物碱类、微量元素和氨基酸^[23]。目前认为菟丝子发挥主要药理作用是黄酮类化合物,如山奈酚、槲皮素、金丝桃苷、紫云英苷、芹菜素等^[24]。现代研究结果提示,菟丝子及其活性成分药理学机制涉及抗氧化、抗炎、抗凋亡、抗增殖等多个方面。

3.1 抗氧化

洪德健等^[25]以人晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LECs)为研究对象,对临床和文献典籍中常述及的子类中药(青葙子、沙苑子、女贞子、楮实子、决明子、菟丝子、枸杞子、车前子)进行抗氧化功能测定。实验分为子类药材受试组、H₂O₂模型组和空白组。结果表明,菟丝子、女贞子、决明子具有提高 SOD 酶活性,降低 MDA 含量的作用,可以显著抑制晶状体上皮细胞的氧化损伤。杜威威等^[26]研究了山奈酚对氧化应激诱导的视网膜色素上皮损伤的保护效应。实验结果显示,用 H₂O₂ 处理视网膜色素上皮(RPE)细胞 24 h 后,山奈酚可以提升细胞活力,降低 ROS,升高 SOD。研究提示,山奈酚通过抗氧化途径发挥保护视网膜色素上皮的作用,从而预防年龄相关性黄斑变性(AMD)的发生。

3.2 抗炎

朱琦等^[27]研究了槲皮素对香烟烟雾提取物(CSE)刺激的 RPE 细胞的抗炎作用,实验采用 ELISA 测定细胞上清液中 IL-1 β , IL-6, IL-8 炎症因子水平。结果显示, CSE 可显著升高炎症因子水平,槲皮素治疗后 IL-1 β , IL-6, IL-8 水平较 CSE 组显著降低。表明槲皮素可调节 RPE 细胞抗炎能力,对早期 AMD 可能具有潜在治疗作用。VEGF 不仅是眼科新生血管性疾病重要的治病因子,而且还诱导炎症反应。Lee 等^[28]研究了槲皮素抑制 VEGF 的效应机制。实验结果表明在 VEGF 刺激的 661W 细胞中,槲皮素可降低 VEGF, VEGFR1, VEGFR2, ICAM1, VCAM1, MMP2 和 MMP9 的表达水平,抑制 MAPK 和 Akt 的磷酸化及 NF- κ B 核转运。提示槲皮素通过下调 NF- κ B 信号通路,抑制了视网膜感光细胞中 VEGF 诱导的炎症反应。

3.3 抗凋亡

詹敏等^[29]观察了菟丝子含药血清对大鼠 LECs 中凋亡相关基因 Bcl-2 及 Bax 表达的干预作用。实验分为:空白对照组、模型组、槲皮素组、菟丝子含药血清组及空白血清组 5 组。以 H₂O₂ 诱导氧化应激损伤,24 h 后晶体囊膜铺片,检测 LECs 中 Bcl-2 及 Bax 的表达。结果表明,模型组和空白血清组 Bax 表达显著上调, Bcl-2 表达下降。槲皮素及菟丝子含药血清组 Bax 表达显著下调,而 Bcl-2 表达上调,以菟丝子含药血清组的效应更为显著。研究结果提示,菟丝子含药血清能有效抑制 LECs 凋亡,保护晶状体结构,可能部分解释其减缓与年龄相关性白内障发生发展的作用。卞敏娟等^[30]研究了芹菜素对光诱导的感光细胞变性小鼠的抗凋亡作用,在强光照射后 1 d 和 3 d,模型组小鼠检测到大量 Tunel 阳性细胞,而芹菜素处理组 Tunel 细胞阳性率显著降低,表明芹菜素抑制了强光诱导的光感受器细胞凋亡。

3.4 抗增殖

Higuchi 等^[31]研究了金丝桃苷对缺氧诱导的视网膜新生血管的抑制作用。在 OIR 小鼠模型中,治疗组给予 3 种剂量金丝桃苷灌胃,模型组用 DMSO 灌胃,5 d 后小鼠视网膜染色量化血管闭塞和新生血管簇的形成面积。结果表明,金丝桃苷可剂量依赖性地抑制视网膜新生血管形成。胡兴娟等^[32]观察了紫云英苷对高糖培养的 Muller 细胞 VEGF 产生的影响。研究发现,高糖组细胞表现出 VEGF 阳性染色面积比增加,而高糖+紫云英苷组与正常对照组之间无显著差异。提示紫云英苷具有抑制

VEGF 过表达作用,对预防治疗糖尿病视网膜血管病变具有一定应用前景。

4 展望

综上所述,菟丝子及其组方文献考证临床应用历史悠久、效果显著,通过补益肝肾作用来发挥明目效应。临床主要应用于内障眼病、青盲、视瞻昏渺、视瞻有色、青风内障、高风内障等眼疾的治疗。药理学作用机制涉及抗氧化、抗炎、抗凋亡和抗增殖。今后,我们需要进一步基于中医传承辅助平台来探索菟丝子及其方剂临床用药规律,开展大样本、多中心临床随机对照试验,科学系统地评价菟丝子及其组方的明目效应,为临床应用提供准确可靠的理论数据。此外,菟丝子中化学成分代谢产物复杂,需要新兴的系统生物学研究其具体作用机制及靶点,并最大限度地开发其药用价值。

【参考文献】

- [1] 赵姗姗,杨俊.中药菟丝子的研究现状与展望[J].植物学研究,2017,6(3):175-184.
- [2] (清)顾观光辑 杨鹏举校注.神农本草经[M].北京:学苑出版社,2007.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2015年版)一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [4] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草 精选本[M].上海:上海科学技术出版社,2009.
- [5] (明)王肯堂著;曹建辉,高慧筠,王赞春,等编.证治准绳 眼目集[M].北京:中医古籍出版社,1993.
- [6] 郑金生.银海精微[M].北京:人民卫生出版社,2006.
- [7] 陈达夫著.中医眼科六经法要[M].成都:四川人民出版社,1978.
- [8] (明)傅仁宇.视瑶函审[M].上海:上海人民出版社,1977.
- [9] (明)张介宾著.赵立功主校.景岳全书[M].北京:人民卫生出版社,1991.
- [10] (宋)太平惠民和剂局编.陈庆平,陈冰鸥校注.太平惠民和剂局方[M].北京:中国中医药出版社,1996.
- [11] 张敏,宁学玲,宁学洪.西药联合驻景丸加减方治疗年龄相关性黄斑变性的临床观察[J].广东医学院学报,2016,34(3):305-307.
- [12] 李官鸿,杨岸森,龚誉华,等.分型论治年龄相关性黄斑变性的临床观察[J].中国中医急症,2013,22(8):1424-1425.
- [13] 王祖军,王浩.黄斑复明汤联合针灸疗法对黄斑病变的治疗作用研究[J].中医临床研究,2019,11(28):61-63.
- [14] 张雪倩,李高彪,周云云,等.通络驻景丸理论渊源及其在眼科的临床应用[J].中国中医眼科杂志,2018,28(1):52-54.
- [15] 刘欢,杨婧,雷晓琴,等.通络驻景丸对糖尿病视网膜病变的临床疗效[J].中国中医眼科杂志,2015,25(6):392-395.
- [16] 章瑾.中西医结合治疗糖尿病视网膜病变96例[J].中国中医药科技,2008,15(1):43.
- [17] 于丽,宋修江,张强,等.育阴还睛丸治疗年龄相关性白内障临床观察[J].环球中医药,2009,2(6):431-434.
- [18] 俞洋,冯振娥,赵晓林,等.补青汤治疗未成熟期年龄相关性白内障35例临床观察[J].宁夏医科大学学报,2011,33(5):496-497.
- [19] 杨海静.前部缺血性视神经病变中医证型和施治规律回顾性研究[D].北京:中国中医科学院,2011.
- [20] 何忠德.滋肾复明汤治疗视神经萎缩临床观察[C]//全省中西医结合、中医、西医眼科学术交流会论文集.赣州,2006:60.
- [21] 王克年.驻景丸方剂治疗原发性视网膜色素变性的疗效观察[J].中国民康医学,2018,30(5):87-87,90.
- [22] 冯彩霞.益明散治疗干眼症46例[J].陕西中医,2008,29(11):1496-1497.
- [23] 吴春艳,刘峰,张雪玲.菟丝子的现代研究[J].中国实用医药,2009,4(14):243-244.
- [24] 林玉榕,郑丽燕.中药菟丝子药理研究[J].生物技术世界,2014,11(2):84.
- [25] 洪德健,孙化萍.8种子类药对氧化损伤人晶状体上皮细胞的影响[J].山西中医,2014,30(11):48-50.
- [26] DU W, AN Y, HE X, et al. Protection of kaempferol on oxidative stress-induced retinal pigment epithelial cell damage[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 1610751.
- [27] ZHU Q, LIU M, HE Y, et al. Quercetin protect cigarette smoke extracts induced inflammation and apoptosis in RPE cells[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 2010-2015.
- [28] LEE M, YUN S, LEE H, et al. Quercetin mitigates inflammatory responses induced by vascular endothelial growth factor in mouse retinal photoreceptor cells through suppression of nuclear factor kappa B[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11): E2497.
- [29] 詹敏,李志英,王燕.内障丸加减方对氧化损伤大鼠晶状体上皮细胞中Bcl-2及Bax表达的影响[J].河北中医,2012,34(5):740-742.
- [30] BIAN M, ZHANG Y, DU X, et al. Apigenin-7-diglucuronide protects retinas against bright light-induced photoreceptor degeneration through the inhibition of retinal oxidative stress and inflammation[J]. Brain Res, 2017, 1663: 141-150.
- [31] HIGUCHI A, YAMADA H, YAMADA E, et al. Hypericin inhibits pathological retinal neovascularization in a mouse model of oxygen-induced retinopathy[J]. Mol Vis, 2008, 14: 249-254.
- [32] KE M, HU X Q, OUYANG J, et al. The effect of astragaloside on the VEGF production of cultured Müller cells under high glucose conditions[J]. Biomed Mater Eng, 2012, 22(1-3): 113-119.

[收稿日期] 2020-04-08 [修回日期] 2020-05-26

[本文编辑] 李春德