

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20250430005

乌梅丸的现代临床应用与作用机制研究进展

李志军¹, 舒兴美¹, 贺磊², 张军武^{1,2}

1. 陕西中医药大学药学院(陕西 咸阳 712046); 2. 陕西陕中药业有限公司(陕西 咸阳 712083)

【摘要】 利用SwissADME数据库和ProTox-II数据库,筛选出乌梅丸中30种无毒性成分,并基于现有的乌梅丸网络药理学及临床研究,发现乌梅丸通过槲皮素、山柰酚等成分治疗溃疡性结肠炎、糖尿病、胃炎、胃食管反流病、肠易激综合征等8类疾病,其治疗疾病的作用机制涉及调控炎症因子、调节肠道菌群、调节代谢及抗氧化应激等。

【关键词】 乌梅丸;一方多效;临床应用;作用机制;中药;研究进展

Research on modern clinical application and mechanism of action of Wumei Pill

LI Zhijun¹, SHU Xingmei¹, HE Lei², ZHANG Junwu^{1,2}

1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China; 2. Shaanzhong Pharmaceutical Co., Ltd, Xianyang, Shaanxi 712083, China

Abstract: Using the SwissADME and ProTox-II databases, 30 non-toxic components were screened from Wumei Pill. Based on existing network pharmacological and clinical studies of this formula, Wumei Pill was found to treat eight categories of diseases-including ulcerative colitis, diabetes, gastritis, gastroesophageal reflux disease, and irritable bowel syndrome-through active constituents such as quercetin and kaempferol. Its therapeutic mechanisms involve regulation of inflammatory factors, modulation of gut microbiota, metabolic regulation, and resistance to oxidative stress.

Keywords: Wumei Pill; multi-target therapy; clinical application; mechanism of action; Chinese materia medica; research progress

乌梅丸源于《伤寒杂病论》,是主治蛔厥和久痢的经典名方^[1-2]。该方可清上温下、缓肝调中,具有酸苦甘辛并用的特色,对后世医学产生了重要影响^[3]。因其具有改善疾病症状、降低复发率、药效安全等优势,在临床实践中,乌梅丸在消化、代谢、免疫系统疾病及肿瘤等的治疗中得到了应用,但其多靶点、多成分的作用机制尚未明确且目前缺乏对乌梅丸研究的系统梳理。基于此,本文通过药效物质筛查、临床应用及作用机制研究,系统解析乌梅丸的“一方多效”,为中药复方现代化

研究提供参考与依据。

1 乌梅丸的药效物质与安全性评价

研究中药药效物质有利于揭示中药药效机制、控制中药质量、推动新药研发。里宾斯基五规则(RO5)能够预测药物的口服生物利用度。本研究总结了乌梅丸中主要的30种成分(见表1),并利用SwissADME数据库评估乌梅丸中乌梅、黄连、黄柏等10味中药化学成分的口服生物利用度。具体参数^[4]包括:分子量(MV<500Da)、氢键供体数量(Hdon≤5个)、氢键受体数量(Hacc≤10个)、可旋转键的数量(Rbon≤10个)、脂水分配系数(-2≤lgP≤5)。经过筛选和查阅相关文献^[5],共筛出19种成分,分别为山柰酚、木犀草素、桂皮醛、阿魏酸、芝麻素、吴茱萸次碱、人参皂苷Rh2、延胡索碱、甲基丁香酚、6-姜烯酚、黄柏酮、阿魏酸酰胺、小檗红碱、黄连碱、小檗碱、甲基黄连碱、巴马汀、药根碱及槲皮素。

进一步利用ProTox-II数据库对乌梅丸的30种成分进行安全性评估,涉及肝损伤、致癌性、免疫毒性、致突变性与细胞增殖抑制,并获得成分对应的综合毒性

[基金项目] 陕西省科学技术厅秦创原“科学家+工程师”队伍建设项目(2024QCY-KXJ-062);咸阳市科学技术局秦创原专项(2021ZDZX-SF-0001);咸阳市科学技术局科技创新领军人才项目(L2022CXNLR013);咸阳市科学技术局医院制剂研发与转化创新团队项目(咸科函[2023]1号);陕西中医药大学科技成果转化项目(2022)

[作者简介] 李志军,男,硕士研究生,主要从事中药制药工程与技术工作

[通信作者] 张军武,主任药师,硕士研究生导师;

E-mail:422105068@qq.com

等级(1~6级)。以毒性等级<3级,且同时具有3个以上的阳性毒性终点则判断该物质有毒。结果表明,30种成分均无毒。见图1。

表1 乌梅丸的主要药效物质

| 序号 | 成分 | 化学式 | RO5 | | | | |
|----|------------------------------|---|------------------------|------|------|------|-------|
| | | | MW/g·mol ⁻¹ | Hdon | Hacc | Rbon | lgP |
| 1 | 黄柏呈(phellochin) | C ₃₁ H ₅₂ O ₄ | 488.74 | 2 | 4 | 6 | 5.45 |
| 2 | 人参皂苷 Rg3(ginsenoside Rg3) | C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃ | 785.01 | 9 | 13 | 10 | 2.45 |
| 3 | 山柰酚(kaempferol) | C ₁₅ H ₁₀ O ₆ | 286.24 | 4 | 6 | 1 | 1.58 |
| 4 | 木犀草素(luteolin) | C ₁₅ H ₁₀ O ₆ | 286.24 | 4 | 6 | 1 | 1.73 |
| 5 | 熊果酸(ursolic acid) | C ₃₀ H ₄₈ O ₃ | 456.70 | 2 | 3 | 1 | 5.93 |
| 6 | 桂皮醛(cinnamaldehyde) | C ₉ H ₈ O | 132.16 | 0 | 1 | 2 | 1.97 |
| 7 | 阿魏酸(ferulic acid) | C ₁₀ H ₁₀ O ₄ | 194.18 | 2 | 4 | 3 | 1.36 |
| 8 | 芝麻素(sesamin) | C ₂₀ H ₁₈ O ₆ | 354.35 | 0 | 6 | 2 | 2.79 |
| 9 | 苦楝酮(melianone) | C ₃₀ H ₄₆ O ₄ | 470.68 | 1 | 4 | 2 | 5.27 |
| 10 | 吴茱萸次碱(rutaecarpine) | C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O | 287.32 | 1 | 2 | 0 | 3.02 |
| 11 | 人参皂苷 Rh2(ginseoside Rh2) | C ₃₆ H ₆₂ O ₈ | 268.26 | 6 | 8 | 7 | 4.25 |
| 12 | 延胡索碱(fumarine) | C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ | 353.37 | 0 | 6 | 0 | 2.67 |
| 13 | 棕榈酸(palmitic acid) | C ₁₆ H ₃₂ O ₂ | 256.42 | 1 | 2 | 14 | 5.20 |
| 14 | β-谷甾醇(beta-sitosterol) | C ₂₉ H ₅₀ O | 414.71 | 1 | 1 | 6 | 7.24 |
| 15 | 豆甾醇(stigmasterol) | C ₂₉ H ₄₈ O | 412.69 | 1 | 1 | 5 | 6.98 |
| 16 | 甲基丁香酚(methyleugenol) | C ₁₁ H ₁₄ O ₂ | 178.23 | 0 | 2 | 4 | 2.58 |
| 17 | 五味子酯乙(gomisin B) | C ₂₈ H ₃₄ O ₉ | 514.56 | 1 | 9 | 7 | 4.06 |
| 18 | 6-姜烯酚(6-shogaol) | C ₁₇ H ₂₄ O ₃ | 276.37 | 1 | 3 | 9 | 3.76 |
| 19 | 黄柏酮(obacunone) | C ₂₆ H ₃₀ O ₇ | 454.51 | 0 | 7 | 1 | 3.19 |
| 20 | 阿魏酸酰胺(moupinamide) | C ₁₈ H ₁₉ NO ₄ | 313.35 | 3 | 4 | 7 | 2.39 |
| 21 | 苯甲酰乌头原碱(benzoylaconine) | C ₃₂ H ₄₅ NO ₁₀ | 603.70 | 4 | 11 | 9 | 0.75 |
| 22 | 苯甲酰次乌头原碱(benzoylhypacoitine) | C ₃₁ H ₄₃ NO ₉ | 573.67 | 3 | 10 | 8 | 1.00 |
| 23 | 小檗红碱(berberrubine) | C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ | 357.79 | 1 | 4 | 1 | 1.47 |
| 24 | 黄连碱(coptisine) | C ₁₉ H ₁₄ NO ₄ | 320.32 | 0 | 4 | 0 | 2.40 |
| 25 | 小檗碱(berberine) | C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ | 336.36 | 0 | 4 | 2 | 2.53 |
| 26 | 甲基黄连碱(worenine) | C ₂₀ H ₁₆ NO ₄ | 334.35 | 0 | 4 | 0 | 2.69 |
| 27 | 巴马汀(palmatine) | C ₂₀ H ₁₈ O ₆ | 354.35 | 0 | 6 | 2 | 2.79 |
| 28 | 药根碱(jatrorrhizine) | C ₂₀ H ₂₀ NO ₄ | 338.38 | 1 | 4 | 3 | 2.31 |
| 29 | 槲皮素(quercetin) | C ₁₅ H ₁₀ O ₇ | 302.24 | 5 | 7 | 1 | 1.23 |
| 30 | 柠檬酸(citric acid) | C ₆ H ₈ O ₇ | 192.12 | 1 | 7 | 5 | -2.11 |

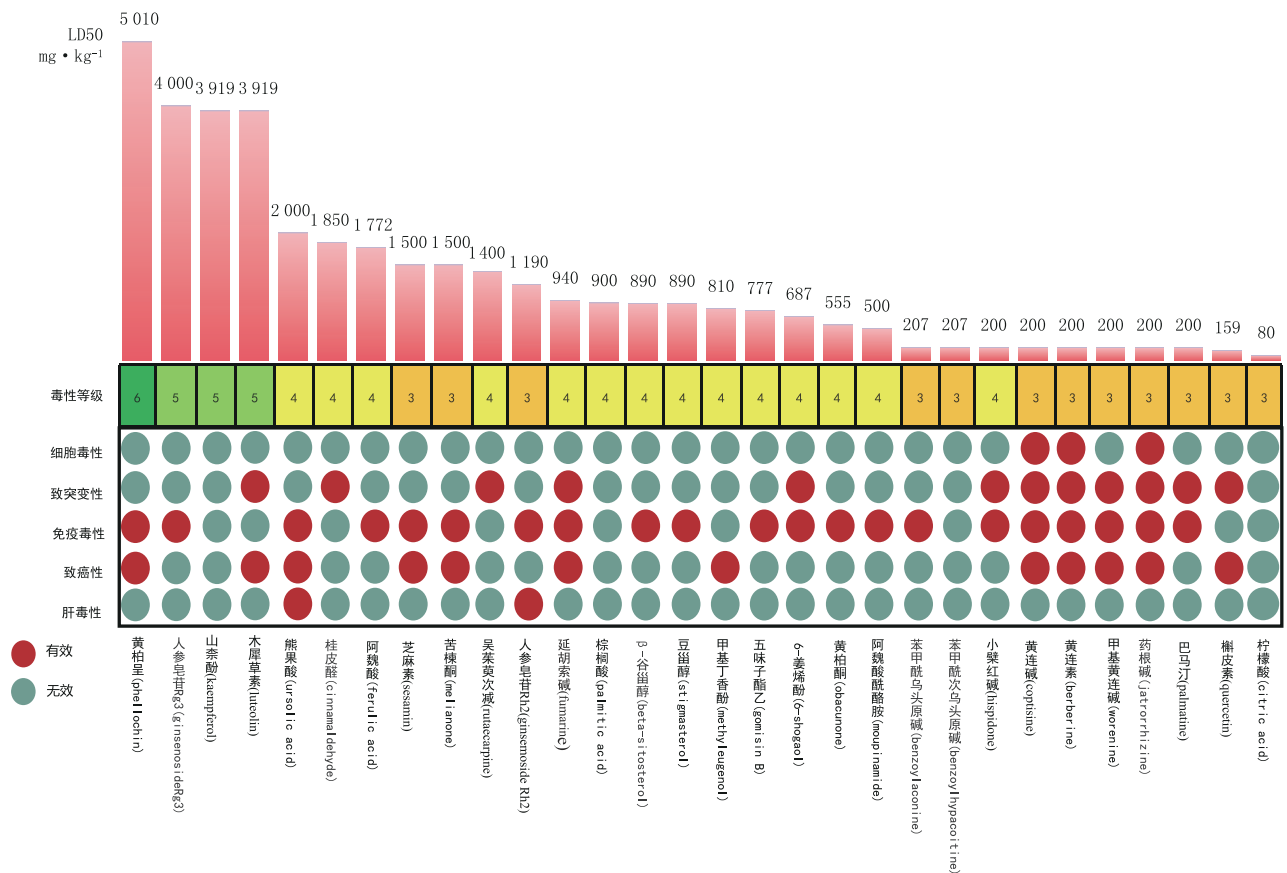
2 乌梅丸的临床应用

临床上乌梅丸主要用于治疗溃疡性结肠炎(UC)、糖尿病(DM)、胃炎、胃食管反流病(GERD)、肠易激综合征(IBS)、癌症(CA)、类风湿关节炎(RA)以及荨麻疹(Urt),疗效显著。

2.1 UC UC属于常见且易反复发作的消化系统疑难病^[6],作用机制尚不明确,症状有腹痛、腹泻及贫血等,病情缠绵难愈,严重影响患者生活水平,因此,被称为“绿色癌症”。中医学根据临床症状将其归属于“久痢”“休息痢”的范畴^[7],以脾肾亏虚为本,湿热为标。《景岳全书》载:“凡患泻痢者,正以五内受伤,脂膏不固,故曰剥而下,且凡里急后重者……而在脾肾。”《温热经纬》

载乌梅丸为“治久痢之圣方”,近年来,乌梅丸、乌梅丸加减方以及乌梅丸联合其他方法常用于治疗UC。杜亚平等^[8]采用乌梅丸联合美沙拉嗪肠溶片治疗UC,口服用药8周发现患者机体免疫功能明显提高,这与调节细胞CD3⁺、CD4⁺水平有关。皇金萍等^[9]以穴位贴敷联合乌梅丸加减方治疗UC,结果表明联合疗法可以减轻炎症反应,增强免疫功能,且尤其适用于不能耐受水杨酸制剂患者。刘财堂等^[10]以乌梅丸加减联合温针灸治疗UC患者12周,发现临床有效率为91.7%,血清中的丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)均上升,显著优于西药治疗的78.3%。

2.2 DM DM是指胰岛素分泌不足或胰高血糖素活性增加而引起的一种疾病^[11],其中Ⅱ型DM占比超过



注：出现毒理学终点的为有效，不出现的为无效。

图1 乌梅丸的主要药效成分及其毒理学参数

90%，通常会伴随多种并发症，如冠心病、动脉粥样硬化、肾病等。DM在中医学中属“消渴病”的范畴，该病病机“阴虚为本、燥热为标”，以消谷、消瘦、消渴为典型症状，累及肺、脾、肾三脏。乌梅丸可用于治疗DM。刘尊居等^[12]临床研究发现，乌梅丸加减方联合二甲双胍片治疗后，患者腹泻症状明显改善，疗效优于单用西药治疗。同时，乌梅丸联合八珍汤治疗，患者血糖水平、体质指数、不良反应发生率均有所下降，且仍然优于单用二甲双胍片治疗^[13]。由此表明，乌梅丸联合二甲双胍片或其他中药治疗DM临床疗效更优，值得临床推广。

2.3 胃炎 胃炎指的是胃黏膜的炎症，是一种潜伏性的疾病。萎缩性胃炎是胃炎的一种，其中幽门螺杆菌(Hp)是主要的感染源。Hp会使炎症因子释放从而加重胃部炎症，若对Hp处理不当，会增大患癌风险。胃炎在中医学中属于“胃脘痛”“痞满”的范畴，认为该病是饮食不节、情志内伤、外感邪气等原因导致脾胃功能失调引起的。因此，将其分为3种类型：脾胃虚弱型、肝气郁结型、脾胃湿热型。近年来乌梅丸也用于治疗胃炎，临床效果显著。黄胜林等^[14]将Hp阳性萎缩性胃炎患者以乌梅丸联合四联根除Hp疗法治疗，治疗12周后，发现其Hp的转阴率达到了96%，且胃黏膜萎缩情况明显改善。毛乐等^[15]以乌梅丸治疗寒热错杂型慢性

萎缩性胃炎伴Hp阳性的患者，治疗2周后发现，患者血清白细胞介素(IL)-1β、IL-6水平较治疗前明显降低。

2.4 GERD GERD是因胃酸异常而导致胃内容物反流引起不适症状和(或)并发症的一种疾病^[16]。西医疗疗采用抑酸剂、促动力剂及黏膜保护剂等，常疗效不佳或停药后易复发。中医学中并没有与此病相对应的病名，《胸痞证治》载：“胸痞证者，胃中不和，干呕……遂成胸痞。”此类描述的症状与GERD临床症状类似，因此中医将其归属于“吐酸”“反胃”“胸痹”“呃逆”等范畴。脾胃为后天之本，气血生化之源，胃失和降，胃气上逆而致病。近年来，临床有报道乌梅丸治疗GERD的病例。李洁莲^[17]以乌梅丸加减方治疗GERD患者，李志雄等^[18]以奥美拉唑肠溶片联合乌梅丸治疗GERD患者，治疗8周后均发现患者临床症状得到显著改善，优于西药治疗，其中后者总有效率达到97.2%。

2.5 IBS IBS是一种以腹部不适、腹痛等为主要特征性疾病。《素问·脏气法时论》言：“脾病者……虚则腹满，肠鸣泄澼。”IBS在中医学中属于“泄泻”“便秘”“腹痛”等范畴，肝失疏泄、脾胃失和是基本病机，肝郁脾虚是主要病机，治疗应当寒热并用、虚实兼顾。如今，乌梅丸已用于临床治疗IBS。吴巧珑等^[19]经乌梅丸治疗IBS患者4周后发现，患者血清神经肽Y(NPY)和P物质

(SP)较治疗前明显降低,其改善腹泻症状可能是通过调节机体 NPY 和 SP 平衡。张伦敬等^[20]将腹泻型肠易激综合征(IBS-D)患者以参苓白术散合乌梅丸加减治疗,治疗 6 周后,结果显示患者腹泻、腹胀、腹痛等显著好转,且血清胃泌素与淀粉酶比治疗前水平低。

2.6 CA CA 是一种复杂且难以治疗的疾病,发病率和病死率仅次于心血管疾病,现在比较认可的病理归于基因病,认为是癌基因与原癌基因之间的相互转化。中医学将其归属于“积聚”“失荣”等范畴,《圣济总录》载:“瘤之为义,留滞不去也。”癌毒留结于机体脏腑,久久为患,致使 CA 形成。贺芳等^[21]以乌梅丸联合白蛋白结合型紫杉醇及吉西他滨治疗晚期胰腺癌患者,治疗 84 d 后,患者恶心、呕吐、腹泻等症状显著改善。吴辉渊等^[22]将结直肠癌多药耐药患者采用瑞戈非尼、瑞戈非尼联合乌梅丸进行治疗,治疗 42 d 后发现联合治疗组癌胚抗原、糖类抗原水平低于单用药物治疗组,并减缓了结直肠癌多药耐药患者的病情进展。孙芙蓉等^[23]选取 IV 期非小细胞肺癌患者,以蒙脱石散联合乌梅丸加味方治疗 98 d,发现其可有效缓解非小细胞肺癌表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)相关性腹泻。

2.7 RA RA 是免疫功能紊乱驱动的慢性、全身性、自身免疫性疾病,以关节肿胀、疼痛、晨僵等为典型症状。目前 RA 治疗以控制症状、改善病情为主,临床常见的治疗药物有非甾体类抗炎药和抗风湿药。《素问·痹论》载:“风、寒、湿三气杂至,合而为痹。”RA 在中医学中属

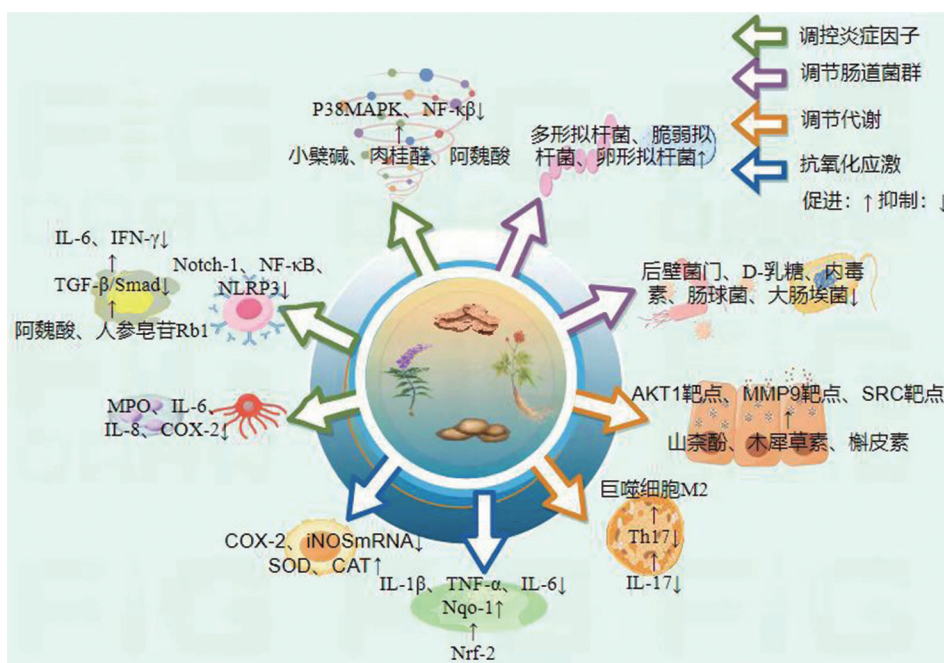
于“痹证”的范畴,病症虚实夹杂,中医对其治疗有着较好的疗效。韩雨欣等^[24]以乌梅丸加减方治疗寒热错杂证 RA 患者,治疗后患者关节疼痛、夜间小腿痉挛、腹胀、腹痛及呃逆、嗝气症状均消失,且后续随访无复发。朱丽等^[25]以乌梅丸加减方治疗围绝经期 RA 患者,经过治疗后发现患者关节疼痛减轻,睡眠良好。

2.8 Urt 因暂时性血管通透性增加,导致皮肤发生局限水肿的现象叫作 Urt。一般以慢性 Urt 为主,在中医学中称为“瘾疹”,多因先天禀赋不耐或外感六邪而引起。乌梅丸对治疗 Urt 有良好的疗效。赵琼^[26]选取乌梅丸及乌梅丸联合下瘀血汤治疗 Urt 患者,治疗 30 d 后发现参与治疗的患者治愈率分别为 77.3%、81.8%。吴美达^[27]将 Urt 患者采用乌梅丸汤剂治疗 8 周后发现,患者 Urt 症状好转,且用药时间越长,效果越显著。

乌梅丸作为仲景经典方剂之一,能够“酸苦辛甘”并用,治疗寒热错杂、虚实并见的疑难杂症。通过梳理乌梅丸的临床应用不难发现,乌梅丸治疗消化道疾病的研究明显多于其他疾病,这与乌梅丸原方主治蛔厥和久痢类似。随着对乌梅丸研究的深入,现代常见的 DM、CA、RA 及 Urt 等疾病也逐渐应用此方治疗,表明经方不具有时代局限性,这为后续更进一步挖掘经方,以其治疗各种疾病提供了思路与方法。

3 乌梅丸的作用机制

乌梅丸的主要作用机制见图 2。



注:IL为白细胞介素,IFN-γ为γ干扰素,TGF-β/Smad为转化生长因子-β/Smad信号通路,Notch-1为神经源性位点 Notch 同源蛋白 1,NF-κB为核因子-κB,P38MAPK为 p38 丝裂原活化蛋白激酶,AKT1 为蛋白质激酶 Ba,MMP9 为基质金属蛋白酶 9,SRC 为肉瘤病毒蛋白,NLRP3 为 nod 样受体热蛋白结构域蛋白 3,TNF-α 为肿瘤坏死因子-α,Th17 为辅助性 T 细胞 17,Nqo-1 为醌氧化还原酶 1,Nrf-2 为核因子红细胞系 2 相关因子 2,COX-2 为环氧化酶-2,iNOS 为诱导型一氧化氮合酶,SOD 为超氧化物歧化酶,CAT 为过氧化氢酶。

图 2 乌梅丸的作用机制

3.1 调控炎症因子 免疫细胞受刺激后分泌的具有生物活性的小分子蛋白质称为炎症因子,能够预测疾病的发生与发展。根据功能的不同其分为促炎性细胞因子和抗炎细胞因子,中药可以调节两者的平衡。乌梅丸在调控炎症因子方面具有显著优势。如乌梅丸能够通过下调 UC 大鼠结肠髓过氧化物酶(MPO)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和环氧化酶-2(COX-2)炎症介质水平,进而改善大鼠肠黏膜组织损伤,减少结肠组织炎症细胞表达^[28]。nod 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NLRP3)可促进 IL-1 β 和 IL-18 表达,并介导炎症反应。乌梅丸能够降低 UC 大鼠肠黏膜中 NLRP3、IL-1 β 及 IL-18 表达,改善大鼠患病症状^[29]。在探究乌梅丸对 UC、糖尿病肠病(DE)和 IBS“异病同治”的物质基础和潜在机制研究中发现,槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚等是其发挥活性的关键成分,能够抑制炎症反应,激活肠道免疫,减少肠黏膜损伤^[30]。

目前,研究发现乌梅丸通过干预多条信号通路可降低炎症因子表达。在 Notch 信号通路中,Notch-1 能够增加核因子- κ B(NF- κ B)的活性,NF- κ B 可以进一步激活 NLRP3,从而激活巨噬细胞,导致炎症的发生。乌梅丸可通过抑制 Notch-1、NF- κ B、NLRP3 的活性,减少巨噬细胞 M1 表达,增加巨噬细胞 M2 活性,以此减少结肠炎症^[31]。肠纤维化是 IBD 的常见并发症,目前尚无有效的预防措施或药物治疗方案。有研究^[32]通过 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)建立慢性结肠炎相关肠纤维化小鼠模型,发现乌梅丸中阿魏酸与人参皂苷 Rb1 可通过抑制 TGF- β /Smad 通路使小鼠的细胞因子 IL-6 和 IFN- γ 降低及抗肠道纤维化。在以葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导 UC 模型中,有研究^[33]发现 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和 NF- κ B 通路活性显著上升,经乌梅丸处理后 p38MAPK 和 NF- κ B 活性降低,可抑制炎症因子表达,其活性作用与小檗碱、肉桂醛及阿魏酸等有关。

3.2 调节肠道菌群 肠道菌群在维持人体肠道内环境稳态中起着重要作用,肠道菌群的失衡会导致许多疾病的发生,其根据功能的不同可分为致病菌、中立菌及有益菌。乌梅丸对调节肠道菌群有显著的效果。研究^[34]发现,乌梅丸加减可增加多形拟杆菌、脆弱拟杆菌、卵形拟杆菌等有益菌丰富度,改善 Th17/Treg 细胞的失衡,从而治疗 UC。以 DSS 造模,将小鼠随机分为空白组、模型组、美沙拉嗪组和乌梅丸组(高、低),灌胃 7 d 后发现,高、低剂量乌梅丸组均能延缓小鼠体质量下降,缓解便血症状,小鼠血清和结肠组织中的 IL-6、TNF- α 水平也均下降,且高剂量乌梅丸组能降低厚壁菌门丰富度,提高拟杆菌门丰富度,对菌群的调节作用可能与乌梅驱虫有关^[35]。以乌梅丸联合美沙拉嗪治疗

UC 患者,在降低 D-乳酸、内毒素含量、肠球菌、大肠埃希菌的同时,对 IL-10、IL-4、IL-17、 γ 干扰素(IFN- γ)的影响显著,能够降低炎症反应,平衡肠道菌群,保护肠黏膜屏障,促进免疫功能恢复^[36]。

3.3 调节代谢 血糖异常、脂质代谢异常等可增加心脑血管疾病、脂肪肝、内分泌疾病、肥胖等的风险,而乌梅丸在控制血糖、减轻肥胖方面有着重要的作用。利用网络药理学研究发现乌梅丸治疗糖尿病的主要成分为山柰酚、木犀草素、槲皮素等,其治疗的潜在靶点有 24 个,如蛋白质激酶 Ba(AKT1)、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、肉瘤病毒蛋白(SRC)等,涉及松弛素信号通路、C 型凝集素受体(CLRs)信号通路、血管内皮生长因子(VEG)信号通路等^[37]。信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、TGF- β 1、MMP9 以及趋化因子配体 2(CCL2)是辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞分化途径和 IL-17 信号通路的重要靶点,与肥胖相关。将乌梅丸的假定靶点与美国食品药品监督管理局(FDA)批准的肥胖相关药物靶点进行对比,发现二者对治疗肥胖的临床药物疗效机制高度重叠,乌梅丸可能通过下调 IL-17 来抑制 Th17 细胞分化,促进脂肪组织巨噬细胞转化为具有抗炎作用的 M2 型,最后通过缓解代谢炎症来治疗肥胖^[38]。

3.4 抗氧化应激 氧化应激是指体内氧化与抗氧化系统失衡导致过量的自由基与活性氧产生,促使机体细胞受到氧化损伤。核因子 E2 相关因子 2(Nrf-2)与氧化应激密切相关,持续的氧化应激会使 Nrf-2 的活性降低,使其清除体内醌氧化还原酶 1(Nqo-1)等氧化应激产物能力降低。陈静等^[39]发现,高剂量乌梅丸可以减轻 UC 小鼠的结肠黏膜损伤、降低炎症反应,通过加入 Nrf-2 抑制剂,小鼠结肠组织中 Nqo-1、SOD 含量显著升高,血清和结肠组织 MDA、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 表达降低。杜丽东等^[40]以 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap-1)-Nrf-2/血红素加氧酶 1(HO-1)信号通路为研究对象,发现乌梅丸可不同程度地提高 UC 小鼠结肠黏膜 SOD 与过氧化氢酶(CAT)水平,减少 COX-2 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平。王子苗等^[41]根据乌梅丸及其拆方研究发现,乌梅丸中酸味药和苦味药可上调 Nrf-2、Nqo-1、SOD-1 蛋白表达,修复机体氧化损伤。

4 小结与展望

乌梅丸是仲景经典方剂,为治疗厥阴病的主方。本方以乌梅为君,酸涩收敛;当归、桂枝为臣,养血补肝、温阳通脉;佐使人参、干姜、附子、蜀椒、细辛温煦脾肾、益气和中;反佐黄连、黄柏上清郁热、寓泄于补;全方寒热并用,寒以清上热,热以温下寒,兼以补虚,达到调理寒热虚实错杂的目的。《伤寒论》载:“乌梅丸主治蛔厥,又主久痢。”随着后世对其药理的研究,发现

了该方在其他领域的应用价值,在治疗 UC、DM 等 8 种疾病方面效果甚佳,并为新药研发提供了思路。固肠止泻丸由乌梅丸化裁而来,2020 年陕西省药监局将其入选“秦药”,收录为治疗 IBS 的重点中成药。

乌梅丸组方寒热并用,体现了中医辨证论治理论,其多靶点、多通路可能与槲皮素、山柰酚等活性成分相互作用有关。然而,当前研究仍存在不足:①乌梅丸由多味药构成,传统的煎煮或炮制方法可能导致成分发生变化,难以明确其发挥作用的关键成分,需要借助代谢组学、网络药理学等方法构建成分-靶点-通路模型以及人工智能技术预测药物关键药效成分。②乌梅丸临床多应用于消化系统疾病,而对于代谢性、免疫相关性疾病的临床及机制研究相对较少,这可能与乌梅丸的病机内涵尚不明确有关,需要借助类器官、肠道微生物组学等技术阐明其作用机制,为“一方多效”研究提供更多的方法与思路。③乌梅丸虽然在消化系统疾病、DM、抑郁等常见病以及 CA 方面有治疗作用,但其循证证据不够充分,缺乏大样本研究,应建立多中心的临床研究,并建立长期随访数据库。④方中附子、细辛含有毒性成分且现代毒理学研究尚未对遗传与代谢毒性系统开展评估,长期用药存在安全性问题,需要借助代谢组学分析其毒性成分在体内代谢途径,优化配伍比例,以此来提高用药安全。⑤乌梅丸为经典名方,特别适合治疗 UC,因此,应加强中医临床诊疗经验及学术思想的挖掘和总结,以便更好地为临床应用及新药的研究提供坚实的基础。

综上,通过药效基础-临床应用-作用机制对乌梅丸进行多层次的深入研究,可明确其药理作用,为新药研发及临床应用提供新的思路与方法。

参考文献:

- [1] LYU M, WANG Y, CHEN Q, et al. Molecular mechanism underlying effects of Wumeiwan on steroid-dependent asthma: A network pharmacology, molecular docking, and experimental verification study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 909-929.
- [2] 王金成,刘莎,王梦秋.乌梅丸方证解读及临床应用[J].*中国民间疗法*,2025, 33(15): 125-128.
- [3] 邓兴星,朱辉.基于酸焦苦甘法探析“乌梅丸主久利”[J].*中国民族民间医药*,2025, 34(2): 5-7.
- [4] 林洁筠,段阳,龙森青,等.柴胡疏肝散在抗抑郁治疗中的药效物质与作用机制研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2024, 30(10): 246-257.
- [5] 任雯沁,左佳倩,黄玉洁,等.基于网络药理学与分子对接探究乌梅丸“异病同治”胃肠及脑疾病的作用机制[J].*实用中医内科杂志*,2024, 38(12): 32-36.
- [6] 李英宵,李鲜,张璐鹏,等.李鲜教授从“火热论”论治溃疡性结肠炎经验[J].*陕西中医药大学学报*,2025, 17(6): 1-5.
- [7] 李奕葵,柳越冬.基于“肺与大肠相表里”理论从血瘀角度探析溃疡性结肠炎[J].*上海中医药杂志*,2025, 59(4): 25-29.
- [8] 杜亚平,魏嫦,黄粟,等.乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对免疫功能的影响[J].*系统医学*,2022, 7(22): 45-48.
- [9] 皇金萍,刁凌云.穴位贴敷联合乌梅丸加减治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎的临床效果[J].*中国当代医药*,2024, 31(10): 105-109.
- [10] 刘财堂,张金丹.乌梅丸加减联合温针灸治疗溃疡性结肠炎临床观察[J].*实用中医药杂志*,2024, 40(11): 2124-2127.
- [11] 周鑫鑫,王胜茂,李瑜璠,等.中医药防治糖尿病肾脏疾病研究进展[J].*内蒙古中医药*,2025, 44(3): 166-168.
- [12] 刘尊居,林宝华,余亚信,等.中药乌梅丸加减治疗对糖尿病性寒热错杂型腹泻患者腹泻症状改善情况及生活质量的影响[J].*糖尿病新世界*,2023, 26(18): 4-7.
- [13] 连焯斌,洪晓彬,徐佳宝.乌梅丸合八珍汤对肥胖型 2 型糖尿病气阴两虚夹痰瘀证的治疗效果[J].*糖尿病新世界*,2024, 27(9): 109-111.
- [14] 黄胜林,陈锦锋,邓健敏,等.乌梅丸对 Hp 阳性萎缩性胃炎的临床研究[J].*实用中西医结合临床*,2024, 24(4): 1-4.
- [15] 毛乐,周丽平,李成龙.乌梅丸治疗寒热错杂型慢性萎缩性胃炎伴幽门螺杆菌阳性临床研究[J].*河北中医*,2024, 46(12): 1977-1980.
- [16] 郭祖正,王钰,曹志群,等.左金丸治疗胃食管反流病的研究进展[J].*西部中医药*,2025, 38(1): 119-122.
- [17] 李洁莲.乌梅丸加减治疗寒热错杂型非糜烂性反流病的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2023.
- [18] 李志雄,何晓铭,徐君仪,等.乌梅丸治疗寒热错杂型胃食管反流病临床观察[J].*河北中医*,2024, 46(3): 410-414.
- [19] 吴巧瑰,涂云.乌梅丸治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效评价[J].*中医临床研究*,2020, 12(13): 116-118.
- [20] 张伦敬,陈军.参苓白术散合乌梅丸加减治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察[J].*临床合理用药*,2024, 17(18): 74-77.
- [21] 贺芳,徐盼玲,杨金萍,等.加味乌梅汤联合白蛋白结合型紫杉醇及吉西他滨治疗晚期胰腺癌临床观察[J].*安徽中医药大学学报*,2025, 27(8): 1-8.
- [22] 吴辉渊,李芬芬,徐婷.乌梅丸治疗寒热错杂型结直肠癌多药耐药患者的临床观察[J].*中国医药科学*,2024, 14(17): 114-117.
- [23] 孙芙蓉,姚涵议,隋秀林,等.乌梅丸治疗寒热错杂型非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 相关性腹泻临床研究[J].*光明中医*,2024, 39(21): 4335-4339.
- [24] 韩雨欣,屈祥科,王建国.基于厥阴病病机特点论治“寒热错杂”型类风湿关节炎[J].*中日友好医院学报*,2024, 38(4): 240-241.
- [25] 朱雨,隋歌川.基于“扶阳通痹”理论探讨乌梅丸治疗围绝经期类风湿关节炎经验[J].*现代中医临床*,2024, 31(5): 46-49.
- [26] 赵琼.乌梅丸合下瘀血汤治疗荨麻疹的临床疗效[J].*内蒙古中医药*,2020, 39(12): 56-57.
- [27] 吴美达.乌梅丸治疗厥阴病之寒热错杂证慢性荨麻疹的疗效观察[D].广州:广州中医药大学,2022.
- [28] 马清林,任远,吴国泰,等.乌梅丸对 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠的作用机制研究[J].*中国临床药理学杂志*,2021, 37(13): 1688-1691.
- [29] 李克亚,王真权,王军文.乌梅丸通过调控 NLRP3 炎症小体改善溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜炎症反应及细胞焦亡[J].*中国免疫学杂志*,2024, 40(1): 97-102.
- [30] 丁瑾,郑攀,孙营营,等.乌梅丸“异病同治”慢性消化系统疾病网络药理学及分子对接研究[J].*中国中药杂志*,2022, 47(15): 4164-4176.