

紫锥菊药理作用研究进展

岑国栋, 雒蓬轶, 高永翔

(成都中医药大学基础医学院, 四川 成都 610075)

摘要:紫锥菊属 *Echinacea* Moench. 植物是原产于美洲的一类菊科野生花卉, 已开发为药品的主要为紫锥菊及狭叶紫锥菊 2 种。紫锥菊以其免疫刺激作用闻名于世, 是国际上流行的免疫调节剂, 近年来其单方或复方制剂被广泛用于感冒、咳嗽、支气管炎、上呼吸道感染的预防以及病毒感染、皮肤感染和免疫缺陷引起的慢性疾病等导致的功能失调的治疗。综述近年来国内外对紫锥菊抗炎、抗病毒、免疫调节等药理作用的研究进展。

关键词:紫锥菊; 紫锥菊多糖; 紫锥菊辛; 抗病毒; 抗炎; 免疫调节

中图分类号:R282.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1674-5515(2010)01-0015-04

Advances in pharmacological studies on *Echinacea*

CEN Guo-dong, LUO Peng-yi, GAO Yong-xiang

(Basic Medical college of Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

Key words: *Echinacea* Moench.; polysaccharide from *Echinacea* Moench.; Echinacin®; anti-virus; anti-inflammation; immunomodulation

紫锥菊属 *Echinacea* Moench. 植物是原产于美洲的一类菊科野生花卉, 中文名“紫锥菊”是从其英文俗名 purple coneflower 翻译而来。该属植物共有 8 种及数个变种, 已开发为药品的主要为紫锥菊 *E. purpurea* Moench. (也称紫松果菊) 及狭叶紫锥菊 *E. angustifolia* DC. (松果菊) 2 种, 均为多年生草本, 原产于美国和加拿大南部, 现在欧洲及其他地方也有引种栽培。近几年, 中国北京、南京、上海等地也引种栽培成功。紫锥菊的应用历史悠久, 可以追溯到 300 多年以前, 当时美洲印第安人及土著人用其治疗各种毒蛇与昆虫咬伤及疱疹等^[1]。近年来国内对紫锥菊的栽培、提取工艺、质量控制进行了广泛的研究^[2-5]。紫锥菊以其免疫刺激作用闻名于世, 是国际上流行的免疫调节剂, 研究表明紫锥菊及其活性成分对非特异性细胞免疫具有直接作用。因此近年来其单方或复方制剂被广泛用于感冒、咳嗽、支气管炎、上呼吸道感染的预防以及病毒感染、皮肤感染和免疫缺陷引起的慢性疾病等导致的功能失调的治疗^[6]。现代研究也表明紫锥菊除具有明显的免疫增强作用外, 还表现出直接的抗炎、抗病毒作用, 笔者对近年来紫锥菊的药理作用研究进行综述。

1 活性成分

对紫锥菊地上部分的水提物进行系统分离及相

应的药理活性测试, 得到 2 种具有免疫刺激性的多糖: 4-O-甲基-葡萄糖醛-阿拉伯糖-木聚糖 (4-O-methyl-glucorono-arabinoxylan, 相对分子质量 35 000) 和阿拉伯糖-鼠李半乳糖 (arabino-rhamnogalactan, 相对分子质量 450 000)。

紫锥菊属植物还含有多种异丁酰胺类化合物, 如紫锥菊酰胺 (echinacin); 该属植物的乙醇浸出的极性部位体外具有多种免疫调节作用, 主要为咖啡酸衍生物: 狭叶紫锥菊主要含紫锥菊苷 (echinocside) 及少量洋蓟素 (cynarin), 而紫锥菊则主要含菊苣酸 (cichoric acid)。

此外紫锥菊属植物还含有多种多炔类 (polyacetylene) 化合物, 由于多炔类化合物及菊苣酸是不稳定的成分, 因而在商品中可能并不存在。商品的质量控制标准常以测定多糖类成分及酰胺类成分作为有效物质的质量标准^[1]。

2 药理作用

2.1 抗炎

2.1.1 抗炎机制

Muller-Jakic 等^[7]的研究表明, 狭叶紫锥菊中所含的烷酰胺类化合物——异丁基酰胺具有抑制绵羊精液微粒体环氧合酶 (COX) 和 5-脂氧合酶的活性; 狭叶紫锥菊根的己烷提取物在 50 $\mu\text{g/mL}$ 时, 能

抑制环氧合酶(62.2%),在11.5 $\mu\text{g/mL}$ 时能抑制5-脂氧合酶(81.8%),显示出较强的抗炎活性。另一项研究显示,几种紫锥菊烷酰胺类化合物在100 mg/mL 时,对COX-1和COX-2的抑制率分别为36%~60%、15%~46%^[8];紫锥菊提取物分别以30、100 mg/kg 的剂量给小鼠ig,一日2次,发现高剂量组能时间相关地显著抑制角叉菜胶诱导的足掌水肿的形成。Western blot分析表明,紫锥菊提取物体内对脂多糖和 γ 干扰素诱导的外周巨噬细胞COX-2的表达具有调节作用,紫锥菊高剂量能下调COX-2的表达,说明紫锥菊提取物的抗炎作用与其对COX-2表达的调节有关^[9]。Rininger等^[10]在实验中发现几种紫锥菊产品能够减少炎症介质花生四烯酸的代谢和前列腺素 E_2 的生成。

2.1.2 动物实验

Tragni等^[11]研究发现iv狭叶紫锥菊多糖0.5 mg/kg ,能抑制角叉菜胶诱导的小鼠水肿8 h以上;局部使用能抑制巴豆油诱导的小鼠耳水肿和白细胞渗出。在大鼠炎症模型中,预防性的非胃肠道给予狭叶紫锥菊多糖也能剂量相关地减轻大鼠足跖和耳水肿及炎症^[12]。另一研究显示,预先ig狭叶紫锥菊提取物能防止实验诱导的炎症发生。Speroni等^[6]研究发现紫锥菊局部外用24 h能明显减轻大鼠皮肤炎症进程,紫锥菊所含的咖啡酸衍生物——海胆苷和狭叶紫锥菊局部外用48 h和72 h能明显减轻大鼠皮肤炎症部位的水肿。用不同的有机溶剂提取狭叶紫锥菊,发现醋酸乙酯部位、醋酸丁酯部位和氯仿部位对透明质酸酶的 IC_{50} 分别为0.44、0.50、0.62 mg/mL 。进一步对醋酸乙酯部位进行成分鉴定,发现含有菊苣酸、2-咖啡酰基-酒石酸、洋蓟酸和绿原酸,其中前两者对透明质酸酶的抑制作用最强, IC_{50} 分别为0.42、0.61 mmol/L ,后两者的抑制作用较弱, IC_{50} 分别为1.85、2.25 mmol/L ^[13]。

2.2 抗病毒

2.2.1 体外实验

Egert等^[14]在感染病毒前用紫锥菊汁、甲醇提取物、水提取物分别处理(培养)小鼠L926细胞4~6 h,发现50%~80%的L926细胞对流感病毒、疱疹病毒和疱疹性口炎病毒感染有抵抗力,作用至少持续24 h。Beuscher等^[15]研究发现了精制的紫锥菊根、狭叶紫锥菊根和苍白紫锥菊*E. pallida* Nutt.根提取物对不同免疫学和病毒学测试系统的生物活性:3种提取物对免疫学参数(如有丝分裂原刺激、

免疫球蛋白IgM、某些细胞因子的产生)表现出不同程度的作用;对单纯疱疹病毒(HSV-1)和流感病毒A2具有直接的抗病毒作用;同时发现3种提取物还通过刺激干扰素 α 和 β 的生成发挥间接抗病毒作用。Binns等^[16]研究发现紫锥菊的8种溶剂提取物在体外均有抗HSV-1的活性,总体上说含烯烴类和烷基类化合物的紫锥菊根己烷提取物的抗病毒活性强于含有咖啡酸的醋酸乙酯提取物;白紫锥菊花70%的乙醇粗提物对病毒的抑制作用最强,MIC为0.026 mg/mL ,菊苣酸MIC为0.045 mg/mL ,紫锥菊根己烷提取物MIC为0.12 mg/mL 。

2.2.2 动物体内实验

Bodinet等^[17]研究了含紫锥菊根和白紫锥菊根的复方制剂对小鼠A型流感病毒的影响,复方制剂溶于水,Balb/c小鼠连续饮用14 d,在第6天时小鼠鼻内感染流感病毒,连续记录21 d感染病程,评价抗病毒活性的参数存活率和存活时间,同时检测小鼠肺实变积分和病毒滴度。结果显示,ig该紫锥菊复方制剂后小鼠存活率大大增加,寿命显著延长,肺实变和病毒滴度减轻。表明感染前6 d ig该紫锥菊制剂有明显抑制流感病毒引起体内病变的作用。但Hermann等^[18]在饲料中添加不同比例(2%、4%)的紫锥菊发现紫锥菊没有抗乳猪感染猪繁殖与呼吸综合征病毒(PRRSV)的作用。

2.3 免疫调节

德国Madaus制药公司生产的紫锥菊辛[®](Echinacin[®]),为紫锥菊根提取部位的胶囊剂,该产品(iv 0.6 mL/kg)可使血清中备解素(properdin)水平明显提高。紫锥菊辛[®]还可刺激人粒细胞的吞噬功能,使吞噬功能指数明显增大。紫锥菊根的乙醇提取物对粒细胞的吞噬功能具有一定的促进作用,在0.1 mg/mL 下,粒细胞的吞噬功能较对照组提高33%。紫锥菊、狭叶紫锥菊及苍白紫锥菊的乙醇提取物均能增强小鼠的碳粒廓清能力,且紫锥菊作用最为明显。

紫锥菊的多糖部分(相对分子质量5 000~50 000)具有刺激巨噬细胞的吞噬功能,刺激T淋巴细胞增殖的作用;溶血空斑试验表明能明显增加空斑数目,因而能显著增强体液免疫功能;水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)感染实验表明具有弱的干扰素样作用,可抑制病毒生长。紫锥菊粗多糖(EPS)100 μg 可明显刺激巨噬细胞杀伤P815瘤细胞的活性,其强度与0.166 7 $\mu\text{mol/s}$ (10

U)巨噬细胞活化因子(MAF)相似。用活化的胸腺细胞增殖法检测发现, EPS可提高巨噬细胞产生白介素-1(IL-1)的水平, 100 μg 时可刺激小鼠 B 淋巴细胞的增殖, 表明 EPS 可增强小鼠的体液免疫功能^[1]。紫锥菊中的阿拉伯半乳聚糖(AG)对由药物诱导的大鼠腹腔巨噬细胞活化后所产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)呈剂量相关的刺激作用(3.7~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。AG 还可以刺激活化的巨噬细胞分泌干扰素- β 2 的功能。用⁵¹Cr 释放法检测 AG 活化巨噬细胞的能力, 发现 AG 可剂量(20~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)相关地刺激巨噬细胞的吞噬功能。紫锥菊、白紫锥菊、狭叶紫锥菊中的多糖和多糖蛋白复合物也为免疫增强剂, 其活性部分 G-50 具有对脂多糖低敏性小鼠(C3H/HeJ)脾细胞激活的作用。

紫锥菊根提取物在体外也具有多种免疫调节作用: 狭叶紫锥菊提取物能提高 NMRI 和 C3H/HeJ 小鼠脾细胞增殖率, 激活小鼠巨噬细胞产生 TNF- α 、IL-6 和 IL-1, 在体内也能增加这些细胞分化物的形成, 增强淋巴细胞培养物上清液的 IFN- α 、 β 的活性, 增强抗体对 SRBC 的反应。苍白紫锥菊能促进有丝分裂, 还能刺激脾细胞分泌的 IFN- α 、 β , 增加产生抗体的细胞数和体内 IL-6、IL-1 的生成^[19]。

2.4 其他作用

紫锥菊所含的多糖中的果聚糖也具有抗癌活性, γ -菊精(γ -inulin)微粒确证是菊糖制剂的活性成分, 它专属性地活化补体的交替途径。

另外发现, 以紫锥菊多糖处理小鼠 24 h 以后, 小鼠被感染上白色念珠菌, 又经 24 h 以后, 以白色念珠菌为指标检查小鼠的肾, 发现以多糖处理过的组群比起未经处理的组群念珠菌组织显著地减少, 这就意味着紫锥菊多糖可抗御念珠菌感染^[20]。在分离实验中发现紫锥菊多糖可提高致死量念珠菌感染的存活率达到 100%。

紫锥菊属植物所含的多酚类化合物具有预防光照性损伤皮肤的作用^[19]。

3 临床研究

在 I 期临床试验中, 患者注射从紫锥菊组织培养物中分得的一种多糖(EPO V II a) 1.5 mg, 发现受试者体内白细胞、节段粒细胞及 TNF- α 数目有所增加, 这说明 EPO V II a 可增强人体液免疫功能^[20]。

Melchart^[21]综述了 3 项调查紫锥菊预防上呼吸道感染作用和 6 项紫锥菊治疗和预防上呼吸道感染

染作用的随机、安慰剂对照、双盲临床研究, 认为尽管一些证据表明紫锥菊具有免疫调节作用, 但尚不能明确紫锥菊能预防和治疗上呼吸道感染。Barrett 等^[22]收录了 1998 年以前关于紫锥菊的文献, 其中包括 4 项评价紫锥菊预防作用的试验和 9 项评价紫锥菊治疗作用的试验文献以及一项未发表的试验研究。大多数研究存在严重的方法学局限性, 认为在感冒症状出现早期使用紫锥菊可以从文献中得到“谨慎的支持”, 但不应该推荐长期或预防应用。另一篇关于紫锥菊防治感冒作用的综述认为紫锥菊用于预防或治疗感冒是有效的, 但还需要更多的研究来确定哪种制剂最有效^[23]。Giles 等^[24]对 1994 年以来紫锥菊防治感冒作用的研究文献进行综述, 认为紫锥菊对感冒的疗效仍然不确切, 然而对某些病人紫锥菊似乎是一种适当的选择。总之, 紫锥菊在临床上常常被推荐口服用于缩短上呼吸道感染的病程和减轻上呼吸道感染症状的严重程度。在这方面进行了许多临床试验, 但是大多数研究受到方法学的局限(或使用的是复方产品)。尽管如此, 虽然现有的阳性试验证据不能从总体上得出肯定结论, 但还是给予了高度评价。

4 结语

体内外实验研究表明, 紫锥菊具有明显的抗炎和抗病毒作用。紫锥菊的抗炎作用与其所含烷酰胺类化合物、多糖、咖啡酸衍生物对环氧合酶 COX-1 和 COX-2、5-脂氧合酶和透明质酸酶的抑制作用有关, 同时也与紫锥菊减少花生四烯酸代谢和前列腺素 E_2 等炎症介质的生成有关。紫锥菊的抗病毒作用主要体现在对 A 型流感病毒、HSV-1 和疱疹性口炎病毒的抵抗方面, 紫锥菊汁及其水和有机溶剂提取物(甲醇、乙醇、己烷、醋酸乙酯)均表现出不同程度的抗病毒作用, 同时紫锥菊提取物还可通过刺激干扰素 α 和 β 的生成发挥间接的抗病毒作用。现在, 随着紫锥菊在国内各地引种栽培面积的逐渐扩大, 相应的保健食品也进入市场, 如地奥紫黄精片, 应进一步加强对紫锥菊各方面的研究, 尤其是引种后的紫锥菊的药理活性、理化性质、成分分析等。

参考文献

- [1] 肖培根. 国际流行的免疫调节剂——紫锥菊及其制剂[J]. 中草药, 1996, 27(1): 46-48.
- [2] 刘铁琛, 曾建国, 陈波, 等. 聚酰胺对紫锥菊提取物中菊苣酸的分离纯化研究[J]. 中草药, 2007, 38(4): 530-533.
- [3] 陈荣, 年海, 吴鸿. 氮磷钾肥对紫锥菊产量和质量的影响[J]. 中草药, 2007, 38(6): 917-921.

- [4] 陈荣, 吴鸿. 微肥对紫锥菊产量及种子生产的影响[J]. 中草药, 2007, 38(9): 1400-1403.
- [5] 罗旭彪, 陈波, 朱小兰, 等. 紫锥菊及其复方制剂中菊苣酸的 HPLC 测定[J]. 中草药, 2002, 33(10): 890-891.
- [6] Speroni E, Govoni P, Guizzardi S, et al. Anti-inflammatory and cicatrizing activity of *Echinacea pallida* Nutt. root extract[J]. J Ethnopharmacol, 2002, 79(2): 265-272.
- [7] Muller-Jakic B, Breu W, Probstle A, et al. In vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase by alkamides from *Echinacea* and *Achillea* species[J]. Planta Med, 1994, 60(1): 37-40.
- [8] Clifford LJ, Nair MG, Rana J, et al. Bioactivity of alkamides isolated from *Echinacea purpurea* (L.) Moench[J]. Phytomedicine, 2002, 9(3): 249-253.
- [9] Raso GM, Pacilio M, Di Carlo G, et al. In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum* [J]. J Pharm Pharmacol, 2002, 54(10): 1379-1383.
- [10] Rininger JA, Kickner S, Chigurupati P, et al. Immunopharmacological activity of *Echinacea* preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells[J]. J Leukocyte Biol, 2000, 68(4): 503-510.
- [11] Tragni E, Tubaro A, Melis S, et al. Evidence from two classical irritation tests for an anti-inflammatory action of a natural extract[J]. Chem Toxic, 1985, 23(2): 317-319.
- [12] Tubaro A, Tragni E, Del Negro P. Anti-inflammatory activity of a polysaccharide fraction of *Echinacea angustifolia* [J]. J Pharm Pharmacol, 1987, 39(7): 567-569.
- [13] Facino RM, Carini M, Aldini G, et al. Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from *Echinacea angustifolia* roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry [J]. Farmaco, 1993, 48(10): 1447-1461.
- [14] Egert D, Beuscher N. Virus-inhibition by *Echinacea purpurea* [J]. Planta Med, 1992, 58(2): 163-165.
- [15] Beuscher N, Bodinet C, Willingmann I, et al. Immune modulating properties of root extracts of different *Echinacea species* [J]. Z Phytotherapie, 1995, 16(3): 157-166.
- [16] Binns SE, Hudson J, Merali S. Antiviral activity of characterized extracts from *Echinacea* spp. (Heliantheae: Asteraceae) against herpes simplex virus (HSV-1)[J]. Planta Med, 2002, 68(9): 780-783.
- [17] Bodinet C, Mentel R, Wegner U. Effect of oral application of an immunomodulating plant extract on influenza virus type A infection in mice[J]. Planta Med, 2002, 68(10): 896-900.
- [18] Hermann JR, Honeyman MS, Zimerman JJ. Effect of dietary *Echinacea purpurea* on viremia and performance in porcine reproductive and respiratory syndrome virus-infected nursery pigs[J]. J Anim Sci, 2003, 81(9): 2139-2144.
- [19] 王康才, 唐晓清, 朱光明, 等. 紫锥菊属植物的化学成分、药理及开发利用研究进展[J]. 中药材, 2000, 23(12): 780-782.
- [20] 张莹, 刘珂, 吴立军. 紫锥菊属药用植物的研究进展[J]. 中草药, 2001, 32(9): 852-855.
- [21] Melchart D, Linde K, Worku F, et al. Immunomodulation with echinacea - a systematic review of controlled clinical trials[J]. Phytomedicine, 1994, 1: 245-254.
- [22] Barrett B, Vohmann M, Calabrese C. *Echinacea* for upper respiratory tract infection [J]. J Fam Pract, 1999, 48(8): 628-635.
- [23] Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. *Echinacea* for preventing and treating the common cold [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000 (2): CD000530.
- [24] Giles JT, Palat CT, Chien SH, et al. Evaluation of echinacea for treatment of the common cold [J]. Pharmacotherapy, 2000, 20(6): 690-697.

(收稿日期 2009-09-04)

《中草药》、《中国药学杂志》及陈新谦、陈常青荣获 “新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”

为纪念新中国诞辰 60 周年,表彰和鼓励对期刊事业做出重要贡献的期刊和期刊工作者,总结经验,促进期刊行业健康发展,中国期刊协会、中国出版科学研究所联合举办了“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”推选活动。经过各地、各行业期刊协会和专家评审委员会的严格评审,中国药学会主办期刊《中草药》、《中国药学杂志》及《中国药学杂志》副主编陈新谦编审、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员分别荣获“新中国 60 年有影响力的期刊及期刊人”称号。

(本刊讯)