

藏茵陈的药理作用与临床应用研究进展

刘莹¹, 田成旺², 张铁军^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

摘要: 藏茵陈是传统藏药, 具有清热解暑、清肝利胆的功效。近年来采用现代中药研究方法, 从藏茵陈中分离、提取出许多新的有效成分。现代药理研究表明, 藏茵陈具有保肝、抗病毒、抗菌、消炎等多种作用, 临床上广泛用于治疗乙肝、急性黄疸性肝炎等疾病。综述藏茵陈药理作用及临床应用的研究进展。

关键词: 藏茵陈; 药理作用; 临床应用; 保肝; 抗病毒

中图分类号: 282.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515 (2010) 05-0000-05

Progress in pharmacological actions and clinical applications of Zangyinchen

LIU Ying¹, TIAN Cheng-wang², ZHANG Tie-jun^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Zangyinchen is a traditional Tibetan medicine with pharmacological functions of clearing away heat and toxic materials and improving hepatic metabolism. Its Tibetan name is "Dida". In recent years, with the adoption of modern research methods, a lot of new effective components have been separated and extracted, which are mainly divided into 3 groups: mangostin, iridoid glycosides, and triterpenes. Researches have found its pharmacological functions of liver protection, antiviral and antibacterial efficacy. Zangyinchen is usually used to cure hepatitis B, icterohepatitis and other diseases. This article reviews the progress of researches on the pharmacological functions and clinical applications of Zangyinchen.

Key words: Zangyinchen; pharmacological actions; clinical applications; liver protection; antiviral efficacy

藏茵陈是传统藏药, 藏药名“蒂达”, 具有清热解毒, 清肝利胆的功效^[1]。“蒂达”是一类治疗肝胆疾病的常用藏药的总称, 在《四部医典》、《晶珠本草》及《甘露本草明镜》等藏药经典著作中均有记载^[2]。在藏医药中, 藏茵陈被列为湿生草药类, 属苦味药, 主治“赤巴”(在藏医中指肝胆热症)的各种热病^[3]。该药在治疗肝炎方面效果显著, 对乙肝、急性黄疸性肝炎等疾病具有明显的临床疗效^[4]。现代药理学研究表明, 藏茵陈具有保肝、消炎、抗病毒、抗氧化等活性^[5-7]。《百科全书·藏医分卷》中汇集了历代以藏茵陈命名的著名方剂共 10 余方, 其中八味藏茵陈散、二十五味藏茵陈散均属临床常用

且疗效十分显著的方剂^[6]。

藏茵陈来源广泛, 《中华人民共和国卫生部药品标准·藏药》(第一册) 收载其原植物有川西獐牙菜 *Swertia mussotii* Franch. 和印度獐牙菜 *S. chirayita* Karsten, 《藏药标准》在“蒂达”名下收载了普兰獐牙菜 *S. ciliata* Wall、在“花锚”名下收载了椭圆叶花锚 *Halenia elliptica* D. Don。据文献 [2] 记载, 目前商品藏茵陈主要来源于龙胆科 (Gentianaceae) 与虎耳草科 (Saxifragaceae) 的二十几种植物, 主要包括龙胆科獐牙菜属 *Swertia* L. 多种植物、花锚属 *Halenia* Borkh.、扁蕾属 *Gentianopsis* Ma、喉毛花属 *Comastoma* Toyokuni、肋柱花属 *Lomatogonium*

基金项目 天津市自然科学基金项目 (08JCZDJC24700; 10JCZDJC21400)

作者简介 刘莹 (1986—), 天津中医药大学中药学硕士研究生, 主要从事天然药物化学研究。

* **通讯作者** 张铁军 (1962—), 教授, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新药研发。Tel: 022-23006848, E-mail: tiezheng4@sina.com

A. Br.、虎耳草科虎耳草属 *Saxifraga* Tourn. ex L. 数种植物。从藏茵陈中分离、提取出许多新的有效成分,它们具有保肝、抗病毒、抗菌消炎等多种药理作用,临床上广泛用于治疗乙肝、急性黄疸性肝炎等疾病。笔者主要综述藏茵陈药理作用及临床应用的研究进展。

1 药理作用

从藏茵陈中分离的化合物主要包括咕吨酮类、环烯醚萜类及三萜类等,其中三萜类成分主要有齐墩果酸、熊果酸等,环烯醚萜类成分主要有獐牙菜苷、獐牙菜苦苷、龙胆苦苷等,咕吨酮类主要有芒果苷、当药醇苷、花锚苷等^[8]。近年来从藏茵陈中分离、提取出许多新的有效成分,具有保肝、抗病毒、抗菌消炎等功效。

1.1 保肝

川西獐牙菜是藏医治疗肝炎的单方草药,由其制成的注射剂治疗急性黄疸性肝炎疗效显著。杜继增等^[9]预先给大鼠 ip 川西獐牙菜注射剂 6.5 mL/kg,然后将大鼠放入低压舱内模拟海拔 8 000 m 放置 2 h,造成急性低氧肝损伤。结果表明,川西獐牙菜注射剂可明显降低大鼠血清谷草转氨酶和肝溶酶体酸性磷酸酶的活性,同时降低肝总脂的量。大鼠肝溶酶体体外温孵实验显示,川西獐牙菜注射剂、芒果苷、总咕吨酮有稳定溶酶体膜的作用,并对酸性磷酸酶活性有直接抑制作用,这可能是川西獐牙菜保肝作用的部分原因。

彭芳等^[10]将从紫红獐牙菜 *Swertia punicea* Hems 中提取出的物质给予 CCl₄ 造成的小鼠肝损伤模型,发现总提取物能明显降低由 CCl₄ 引起的小鼠丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 的升高,缓解肝组织病理变化,减轻肝水肿;而对 BCG/LPS 所致小鼠血清 ALT、AST 的升高无明显降低作用,但能降低肝组织丙二醛 (MDA) 及肝脏和脾脏指数,同时缓解肝组织病理改变。

椭圆叶花锚及其所含咕吨酮苷,对 CCl₄ 所引起的实验性肝损伤有促进恢复的作用,能促进肝细胞再生,增加肝细胞内糖元与核糖核酸^[11]。进一步的实验证实,花锚煎剂及其所含花锚苷和去甲氧基花锚苷有明显的保肝作用,可增加核糖核酸,增加肝糖元,促进蛋白质的合成,促进肝细胞的再生,加速坏死组织的修复。花锚苷和去甲氧基花锚苷是该植物抗肝炎的主要有效成分^[12]。

胡若琪等^[13-15]将獐牙菜苷用于 D-氨基半乳糖造成的大鼠急性肝损伤模型,结果表明,獐牙菜苷具有保肝、解毒、降酶、减轻肝脾肿大、增强肝区巨噬细胞的吞噬功能等作用。芒果苷对醋氨酚 (A-PAP)、CCl₄ 和 D-氨基半乳糖诱导的大鼠实验性肝损伤均有明显的保护作用,能显著抑制血清转氨酶的升高并减轻肝细胞水肿、脂肪样变性、炎症浸润及细胞坏死等病理改变程度^[16]。獐牙菜属植物中普遍存在的齐墩果酸也是抗肝炎的有效成分之一,系临床常用的抗肝炎药物,有显著降酶活性。马学惠等^[17]在齐墩果酸防治 CCl₄ 引起大鼠急性肝损伤的研究中,发现该药能使血清谷丙转氨酶明显下降,肝内甘油三酯积累量减少;同时能使肝细胞变性、坏死明显减轻,糖元蓄积增加,具有明显的保肝、降酶作用。宫新江等^[18]进行的齐墩果酸对环磷酰胺所致大鼠肝细胞损伤的保护作用的研究表明,齐墩果酸能抑制环磷酰胺所致的肝细胞上清液 ALT、AST 及 LDH 活性增强,肝细胞 MTT 值减小,说明齐墩果酸可抗环磷酰胺所致肝细胞损伤。

1.2 抗菌和消炎

芒果苷和异戊二烯取代的咕吨酮 mangostin 对多种实验性炎症模型均有显著的抗炎作用^[19]。獐牙菜苦苷、龙胆苦苷、齐墩果酸对大鼠角叉菜胶致足踝肿具有抗炎作用^[20]。芒果苷提纯物 Vimang 是一个传统的消炎药,Vimang 20~1 000 mg/kg 可明显抑制角叉菜胶和甲醛引起的大鼠、豚鼠和小鼠的水肿,其抑制作用与口服消炎痛和萘普生钠的相似^[21]。

王焕弟等^[22]用 K-B 纸片扩散法和生长速率分别研究了湿生扁蕾 *Gentianopsis paludosa* Ma 对细菌和真菌的抑制作用。结果湿生扁蕾提取物和各提取部位对供试菌都有一定的抑制作用,其中对辣椒疫霉的抑制作用最强,氯仿部位的抑菌作用最强。张应鹏等^[23]采用水蒸气蒸馏法提取川西獐牙菜挥发油,用 GC-MS 法进行成分分析,选择金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、伤寒沙门氏菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌,对挥发油的抗菌活性进行了初步研究。结果表明川西獐牙菜挥发油对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和伤寒沙门氏菌有抑菌活性。

1.3 抗病毒

芒果苷对疱疹病毒感染有很好的疗效,但咕吨酮类成分的抗病毒活性主要体现在抑制人免疫缺陷病毒。田峦鸾等^[24]在对 2215 细胞最大无毒浓度范围

内, 观察紫红獐牙菜醋酸乙酯提取部位抗乙型肝炎病毒的作用。他们将含有不同浓度醋酸乙酯提取物的 DMEM 培养液加至 2215 细胞共同培养 8 d, 然后采用固相放免的实验方法, 检测药物对 2215 细胞 HBsAg 和 HBeAg 表达的影响。结果显示, 紫红獐牙菜醋酸乙酯提取物对乙型肝炎病毒转染的 2215 细胞培养液中 HBsAg、HBeAg 均有显著抑制作用, 说明该提取物有抗乙肝病毒的作用。

1.4 对中枢神经系统的作用

雷伟亚等^[25]报道獐牙菜苦苷能明显抑制中枢神经系统, 具有显著的镇痛和镇静作用, 并强调将该作用与獐牙菜提取物的解痉作用联系起来, 镇痛和解痉作用是獐牙菜苦苷治疗胃肠道疼痛的药理基础。宋小丹等^[26]选用新生 Wistar 大鼠原代培养海马神经元, 建立谷氨酸细胞毒性模型, 借助于共聚焦显微镜结合钙荧光指示剂 Fluo-3-AM, 研究齐墩果酸对谷氨酸诱导大鼠海马神经元损伤的影响。实验结果显示, 不同剂量的齐墩果酸使谷氨酸细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度均明显下降, 与谷氨酸对照组相比差异显著。此结果说明齐墩果酸可降低谷氨酸诱导的海马神经元 $[Ca^{2+}]_i$ 升高, 对谷氨酸诱导的海马神经元损伤有一定的保护作用。

1.5 其他

Rafatullah 等^[27]将印度獐牙菜的乙醇提取物用于实验性胃溃疡大鼠, 能减轻有害物质对其胃黏膜损伤程度, 能显著减少幽门结扎大鼠胃液分泌, 抑制乙酰胆碱所致豚鼠回肠收缩, 表明具有抗胆碱能活性; 能明显防止乙醇所致的胃壁黏液缺乏, 恢复腺体中非蛋白巯基的量, 表明本品可治疗胃溃疡。椭圆叶花锚的干浸膏可提高单核-巨噬细胞吞噬功能, 具有调节体液免疫的作用, 使降低的血清溶血素及脾细胞免疫溶血活性恢复至正常水平^[28]。苗德田等^[29]研究了齐墩果酸对大鼠血糖的影响, 结果齐墩果酸对化学性高血糖模型大鼠有显著的降血糖作用。王焕弟等人^[30]利用 DPPH 自由基法对湿生扁蕾的乙醇提取物及各部位的抗氧化活性进行了检测。结果表明, 湿生扁蕾的乙醇提取物及其各部位均具有一定的抗氧化活性, 且正丁醇部位的活性最强, 当其质量浓度为 0.2 mg/mL 时, 对 DPPH 的清除率与 1×10^{-4} mol/L 浓度的维生素 E 的相当。据文献报道, 獐牙菜苦苷经皮肤表面易于吸收, 吸收后分解产生的车菌素 (erythrocentaurin) 可扩张毛细血管, 激活或促进皮肤细胞的酶系统, 提高皮肤细胞

的生化功能, 在日本广泛用于配制毛发再生剂^[31]。

2 临床应用

近年来, 以藏茵陈为主要原料、经现代工艺加工而成的新药制剂有晶珠肝泰舒胶囊(川西獐牙菜、黄芪等八味药材)、蒂达丸(普兰獐牙菜)、藏茵陈片或胶囊(川西獐牙菜、抱茎獐牙菜)、急肝宁或乙肝宁(椭圆叶花锚)等。临床主要用以治疗急性慢性肝炎、慢性胆囊炎等, 疗效显著^[6]。

2.1 治疗急性黄疸性肝炎

有人应用川西獐牙菜制剂藏茵陈注射液治疗急性黄疸性肝炎 42 例, 用药 4 周后临床症状明显好转, 且未发现任何毒副作用, 目前已制成藏茵陈片、乙肝片等多种剂型^[32]。陈大勋等^[33]用椭圆叶花锚醇片治疗小儿急性黄疸性肝炎 259 例(男 129 例、女 130 例), 临床治愈率为 76.8%, 好转率为 22%, 总有效率为 98.84%。陈大勋等^[34]还观察了复方花锚片治疗小儿急性乙型肝炎 86 例(男 57 例、女 29 例)的疗效, 结果治愈率为 22.1%, 基本治疗率为 25.6%, 临床好转率为 18.6%, 总有效率为 66.3%。

2.2 治疗慢性乙型肝炎

曾伟导^[35]等将 124 例慢性乙型肝炎患者随机分为治疗组(64 例)和对照组(60 例), 对照组常规给予肝安、强力宁、肝泰乐治疗, 而治疗组在对照组用药基础上加用藏茵陈胶囊。观察两组患者综合疗效、肝功能及乙肝病毒标志物的变化情况, 以检测藏茵陈胶囊对慢性乙型肝炎的临床疗效。结果用药 3 个月后, 治疗组患者 ALT、AST 明显恢复, 总胆红素恢复明显, HBeAg 转阴率为 12.5%, 与对照组比较, 差异显著。结果表明, 藏茵陈胶囊对慢性乙型肝炎患者具有较好的治疗作用, 对患者肝功能恢复有明显效果, 对乙肝病毒有抑制作用。

2.3 治疗急慢性甲型肝炎

“急肝宁”系由椭圆叶花锚提取的有效成分精制而成的片剂, 主要含花锚苷(2, 3, 5, 7-四甲氧基咕吨酮)、去甲氧基花锚苷(2, 3, 5-三甲氧基咕吨酮)及其他几种咕吨酮苷, 用于治疗急性慢性甲型肝炎。“急肝宁”具清热解毒、平肝利疸的功效, 与对照组相比, 能利胆退黄, 降低血清谷丙转氨酶, 治疗天数少于对照组^[6]。

2.4 治疗慢性胆囊炎

汪海英^[36]用八味獐牙菜散治疗慢性胆囊炎 80 例, 每次 *po* 1 g, 每天 2~3 次, 7 d 为 1 个疗程。

结果表明,除1例有事外出无法评定疗效外,对其余患者全部有效。其中治疗3 d后疼痛明显减轻者72例,1疗程后治愈64例,2疗程后治愈14例,疗效满意。

3 小结

藏茵陈原植物在我国分布区域较广,生长周期短,有效成分的量高,毒副作用小、安全性高、来源丰富,具有很高的药用价值和经济价值。藏医药充分利用藏茵陈的这些特点,用其防病治病,在治疗一些疑难病方面独具特色。但是目前藏茵陈品种混乱,各地使用的品种均不一致,无统一的品种标准和质量控制标准,这些问题影响了藏茵陈的临床应用和进一步开发。因此,应对野生藏茵陈植物的品质进行详尽的调查和研究,为合理使用这一药用植物提供依据。

目前国内、外对藏茵陈研究较多,特别是在提取、分离及药理作用方面,但其药理作用机制尚处于探索阶段,复方制剂的研究相对较少,且受现有剂型生物利用度低的限制。这些原因使得藏茵陈所具有的生物活性不能被充分开发及广泛应用。因此,进一步研究其药理作用机制、开发新的复方制剂和解决生物利用度低的问题是扩大其临床应用的重要途径。

参考文献

- [1] 田成旺,张铁军. HPLC 测定藏茵陈中獐牙菜苦苷和龙胆苦苷[J]. 中草药, 2006, 37(3): 442-443.
- [2] 俄仓巴·卓玛东珠,刘海青. 藏药“蒂达”品种整理[J]. 中药材, 1996, 19(10): 494.
- [3] 宇妥·元丹贡布. 四部医典[M]. 上海:上海科技出版社, 1986: 267.
- [4] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草·藏药卷[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2002: 68, 145, 169, 172, 186, 259.
- [5] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003: 2565.
- [6] 李富银,丁经业. 藏药“藏茵陈”系列治疗肝炎的进展[J]. 中国药房, 1995, 6(3): 38-39.
- [7] 魏卫东. 资源植物藏茵陈的研究进展[J]. 四川草原, 2005, 119(10): 33-35.
- [8] 杨慧玲,刘建全. 9种藏茵陈原植物中的7种有效化学成分研究[J]. 中草药, 2005, 36(8): 1233-1237.
- [9] 杜继增,李庆芬,陈晓光,等. 川西獐牙菜对低张性低氧肝损伤的保护作用[J]. 药学学报, 1983, 18(3): 174-178.
- [10] 彭芳,刘晓波,方春生,等. 紫红獐牙菜对实验性肝损伤的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(6): 376-378.
- [11] 张经明. 花锚及其吡啶甙抗肝损伤和毒性的研究[J]. 中草药, 1984, 15(10): 34.
- [12] 孙洪发,胡伯林,丁经业,等. 花锚的三种新吡啶甙[J]. 植物学报, 1987, 29(4): 22.
- [13] 胡若琪,饶娟宜,卢明义,等. 獐牙菜甙对实验性肝损伤大鼠血浆cAMP含量影响[J]. 中药药理与临床, 1989, 5(4): 31-32.
- [14] 胡若琪,张禄,赵凡,等. 獐牙菜甙对实验大鼠肝组织微量元素代谢的影响[J]. 云南中医学院学报, 1992, 15(1): 25-27.
- [15] 胡若琪,饶娟宜. 獐牙菜对D-氨基半乳糖性肝损伤大鼠脾脏体积的影响[J]. 云南中医学院学报, 1989, 12(2): 8-9.
- [16] 成海龙,李玉华,卞庆亚,等. 芒果苷对实验性肝损伤大鼠酶及形态变化影响的研究[J]. 中国实验动物学杂志, 1999, 9(1): 10.
- [17] 马学惠,赵元昌,尹镭,等. 齐墩果酸防治实验性肝损伤作用的研究[J]. 药学学报, 1982, 17(2): 96.
- [18] 宫新江,丁虹,邱银生,等. 齐墩果酸抗环磷酰胺所致大鼠肝细胞损伤作用[J]. 医药导报, 2006, 25(11): 1114-1116.
- [19] Mandal S, Dos P C, Joshi P C, et al. Anti-inflammatory action of *Swertia chirata* [J]. Fitoterapia, 1992, 63(2): 122.
- [20] 刘占文,陈长勤,金若敏,等. 龙胆苦苷的保肝作用研究[J]. 中草药, 2002, 33(1): 47.
- [21] Leiro M, Alvarez E, Arranz J A, et al. In vitro effects of mangiferin on superoxide concentrations and expression of the inducible nitric oxide synthase, tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- β genes [J]. Biochem Pharmacol, 2003, 65(8): 1361-1371.
- [22] 王焕弟,谭成玉,白雪芳,等. 藏药湿生扁蕾的抑菌作用研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10): 1901-1902.
- [23] 张应鹏,杨云裳,刘宇,等. 藏药川西獐牙菜挥发性化学成分及抑菌活性研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 595-597.
- [24] 田峦鸾,黄凤娇,张秀桥,等. 紫红獐牙菜醋酸乙酯部位体外抗乙型肝炎病毒作用的研究[J]. 湖北中医学院学报, 2006, 8(1): 5-7.
- [25] 雷伟亚. 獐牙菜苦苷的中枢抑制作用[J]. 中草药, 1982, 13(8): 32.

(下接第368页)