

川西獐牙菜的化学成分、药理作用和临床应用研究进展

孟宪华, 陈德道, 张樱山, 陈根平

甘肃奇正藏药有限公司, 甘肃 兰州 730000

摘要: 川西獐牙菜是我国传统藏药“藏茵陈”原植物之一, 含有咕吨酮、环烯醚萜苷、三萜等化学成分, 具有保肝、抑菌等药理作用。其临床应用主要为各型肝炎的治疗, 已被开发为多种剂型的成药, 该植物其他方面的应用还有待于进一步研究。对该植物的化学成分、药理作用和临床应用研究进展做一综述, 以期为开发和利用川西獐牙菜提供参考。

关键词: 川西獐牙菜; 藏茵陈; 环烯醚萜苷; 保肝; 抑菌

中图分类号: R282.71; R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2012)02-0176-04

Research progress on chemical constituents, pharmacological actions, and clinical applications of *Swertia mussotii*

MENG Xian-hua, CHEN De-dao, ZHANG Ying-shan, CHEN Gen-ping

Gansu Cheezheng Tibetan Medicine Co., Ltd., Lanzhou 730000, China

Abstract: *Swertia mussotii* has been used as one of the original plants of Tibetan medicine “Zangyinchen”. It contains xanthenes, secoiridoid glycosides, and triterpenoid saponins, and so on, with hepaprotective, antibacterial activity, etc. In the clinical application, the plant mainly used for various types of hepatitis and has been developed in various dosage forms. Other applications of the plant remains to be further studied. This paper reviewed the progress of research in chemical constituents, pharmacological actions, and clinical applications of *S. mussotii* it, which will offer references for further study and application.

Key words: *Swertia mussotii* Franch.; Zangyinchen; secoiridoid glycosides; hepaprotection; antibacterial activity

川西獐牙菜 *Swertia mussotii* Franch. 为龙胆科獐牙菜属植物, 一年生草本, 高 15~60 cm, 全草入药, 产于西藏、云南(德钦)、四川西北部、青海西南部, 分布在海拔 1 900~3 000 m 的山坡、河谷、林下、灌丛、水边^[1]。川西獐牙菜一直作为“藏茵陈”入药。但是, 藏茵陈是一类治疗肝胆疾病的常用藏药的总称, 原植物有川西獐牙菜和印度獐牙菜, 还包括龙胆科獐牙菜属、花锚属、扁蕾属、喉毛花属、肋柱花属、虎耳草科虎耳草属数种植物^[2-3]。由于“藏茵陈”的植物基源紊乱, 给含有该药材的藏药制剂现代化研究和药品质量标准制定带来了很大困难。为了不断提高藏药的标准化水平, 需要明确所用药材的基源及其化学成分和药理作用。

川西獐牙菜作为“藏茵陈”入药, 早在《四部医典》、《晶珠本草》等中就有记载, 历史悠久、用途广泛、疗效显著, 且该药材在我国分布较广、来源丰富, 具有良好的开发利用价值。近年来, 以川

西獐牙菜为主要原料、在传统方剂的基础上经现代工艺加工而成的新药制剂已有晶珠肝泰舒胶囊、急肝宁片、乙肝宁片、止泻灵、藏茵陈片、八味藏茵陈散、二十六味藏茵陈丸、十三味藏茵陈散、红花七味方等。化学及医药学工作者对该植物的化学成分、药理作用等作了大量研究, 从中分离鉴定出多种具有明确药理活性的成分, 在临床上具有较大应用价值。本文综述该植物的化学成分、药理作用和临床应用研究进展, 以期为深入研究开发该植物提供科学依据。

1 化学成分

川西獐牙菜中化学成分主要为咕吨酮类、环烯醚萜苷类、三萜类等, 另外还含多糖、挥发油、矿物质、甾体等。

1.1 咕吨酮类

咕吨酮类化合物在獐牙菜属植物中广泛分布, 是本属的重要特征成分之一, 是川西獐牙菜中含量

收稿日期: 2011-11-25

作者简介: 孟宪华(1982—), 男, 药品研发工程师, 主要从事藏药新药的研发。Tel: (0931)8558432 E-mail: mengxh2005@yahoo.com.cn

最高、生物活性较强、具有很大的药用价值和经济价值的有效成分,所以近年来备受关注。迄今为止,已从川西獐牙菜中分得 30 个该类型化合物,分别为 1,8-二羟基-3,5-二甲氧基咕吨酮、1,5,8-三羟基-3-甲氧基咕吨酮、1,8-二羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮、1,3,8-三羟基-7-甲氧基咕吨酮、1,8-二羟基-2,6-二甲氧基咕吨酮、1,2,8-三甲氧基咕吨酮、1,3,5,6-四羟基咕吨酮、2,8-二羟基-1,6-二甲氧基咕吨酮、1-羟基-3,5-二甲氧基咕吨酮、8-羟基-1,3,5-三甲氧基咕吨酮、1,7-二羟基-3,4,8-三甲氧基咕吨酮、1,3,8-三羟基-5-甲氧基咕吨酮、1,8-二羟基-3,5-二甲氧基咕吨酮、1-羟基-3,7,8-三甲氧基咕吨酮、1,7,8-三羟基-3-甲氧基咕吨酮、1,2,3,4-四氢-1,4,6,8-四羟基咕吨酮、1,2,6,8-四羟基咕吨酮、1,2,8-三甲氧基-6-羟基咕吨酮、1,2,6-三甲氧基-8-羟基咕吨酮、1-羟基-2,3,4,5-四甲氧基咕吨酮、1,3-二甲氧基-8-羟基咕吨酮、芒果苷、当药黄素、8-*O*- β -D-吡喃葡萄糖基-1,3,5-三羟基咕吨酮、8-*O*-[β -D-吡喃木糖基-(1 \rightarrow 6)]- β -D-吡喃葡萄糖基]-1,7-二羟基-3-甲氧基咕吨酮、7-*O*-[α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)]- β -D-吡喃木糖基]-1,8-二羟基-3-甲氧基咕吨酮、7-*O*- β -D-吡喃木糖基-1,8-二羟基-3-甲氧基咕吨酮、3-*O*- β -D-吡喃葡萄糖基-1,8-二羟基-5-甲氧基咕吨酮、1-*O*- β -D-吡喃葡萄糖基-3,5,6-三甲氧基咕吨酮、1-*O*-[β -D-吡喃木糖基-(1 \rightarrow 6)]- β -D-吡喃葡萄糖基]-3,5,6-三甲氧基咕吨酮^[4-11]。

1.2 萜类

环烯醚萜苷类、三萜类成分是该属的主要活性成分。川西獐牙菜中所含有的环烯醚萜类化合物,包括环烯醚萜和裂环环烯醚萜两类,以裂环环烯醚萜为主。三萜类成分以齐墩果烷型五环三萜为主,主要有齐墩果酸、熊果酸等^[5,12-13]。从川西獐牙菜中分得的环烯醚萜类有川西獐牙菜内酯 I、獐牙菜苦苷、龙胆苦苷、獐牙菜苦苷^[9,12]。獐牙菜苦苷和獐牙菜苷是存在于獐牙菜属植物中的主要活性成分。

1.3 其他成分

川西獐牙菜中还含有 β -胡萝卜素^[5]、豆甾醇^[9]、clerosterol- β -*O*-(6'-*O*-hydrobenzene- β -D-glucoside)^[5]、3 β ,28-dihydroxylup-20(29)-ene^[5]、6-甲氧基色满酮、红百金花内酯(erythrocentaurin)^[5]、 β -谷甾醇^[9]、多糖^[14]、挥发油^[15]、矿物质等^[16-17]。

2 药理作用

川西獐牙菜是我国传统藏药,具有清肝利胆、退热等功效^[18]。该植物的主要药理作用为保肝、抑

菌等。

2.1 保肝

2.1.1 对免疫性肝损伤的保护作用 徐敏^[19]采用尾静脉注射卡介苗(BCG)和脂多糖(LPS)复制小鼠免疫性肝损伤模型,通过测定血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)活性,计算肝脏、脾脏、胸腺质量指数评价川西獐牙菜的醇提物对免疫性肝损伤的保护作用。每只体质量为 20 g 的小鼠高、中、低剂量的生药量分别为 28.364 2、14.182 2、2.836 4 mg,溶剂用聚山梨酯 80-食用油-蒸馏水(1:1:8),连用 10 d。末次给药 1 h 后给小鼠尾 iv LPS 生理盐水溶液(含 7.5 μ g) 0.2 mL,禁食 16 h 后眼眶采血,测血清 ALT、AST。结果显示,川西獐牙菜高、中、低剂量给药组均能显著抑制肝损伤小鼠血清 ALT、AST 水平($P < 0.01$),肝、脾质量指数也有减小趋势,具有明显的保肝作用;高、中、低剂量组均能有效防止 BCG 和 LPS 对各脏器的免疫性肝损伤,但高剂量给药组的作用效果最明显。

2.1.2 肝损伤性黄疸的作用 吕坪等^[20]研究了川西獐牙菜醇提水沉部位抗 CCl₄ 诱导大鼠肝损伤性黄疸的保肝作用。将大鼠分为 5 组,分别为空白对照组(蒸馏水 20 mL/kg)、模型对照组(蒸馏水 20 mL/kg)、低浓度川西獐牙菜醇提水沉部位组(0.9 g/kg)、高浓度川西獐牙菜醇提水沉部位组(1.8 g/kg)、阳性对照组(80 mg/kg 联苯双酯),均 ig 给药 8 d。末次给药 2 h 后,除空白对照组,其余各组 ip CCl₄ 0.6 mL/kg,建立大鼠肝损伤性黄疸模型,禁食 22 h 后,腹动脉采血,检测血清中 ALT 和 AST 活性、总胆红素(TBIL)和胆汁酸(TBA)的量。结果显示川西獐牙菜醇提水沉部位可以显著降低血清 ALT 和 AST 活性, TBIL 和 TBA 的量,并且剂量在 0.9、1.8 g/kg 时保肝活性具有一定的量效关系。表明川西獐牙菜的醇提水沉部位对 CCl₄ 诱导的肝损伤性黄疸具有显著的降酶、退黄功效。

2.1.3 急性肝损伤的保护作用 罗桂花等^[21]采用 CCl₄ 小鼠急性肝损伤模型,通过测定血清 ALT、AST 活性、肝组织 MDA 含量,并观察肝组织病理变化,研究川西獐牙菜提取物对急性肝损伤的保护作用。结果显示,0.12%CCl₄ 0.01 mL/g 可使小鼠血清 ALT、AST 活性和肝组织 MDA 含量明显升高($P < 0.01$)。川西獐牙菜醇提物低、中、高剂量组(相当于生药 0.75、2.2、6.6 g/kg)均可使肝损伤小鼠的 ALT、AST 活性和 MDA 含量降低($P < 0.05$)或显著降低

($P < 0.01$), 表明川西獐牙菜醇提取物有显著的抗肝损伤作用。

韩丽莎等^[22]采用 CCl_4 小鼠急性肝损伤模型, 治疗组 ig 0.4%藏茵陈胶囊粉末溶液 (相当于生药 10 $\mu\text{g/g}$), 1 次/d, 连续 12 d, 于末次给药后 1 h 皮下注射 CCl_4 2 $\mu\text{L/g}$, 24 h 后尾静脉取血测定出血时间和凝血时间, 腹主动脉取血测 ALT、NO 的量, 处死动物, 取肝、脾、肠测定脏器指数。结果, 药物能够缩短凝血时, 降低 GPT 的含量, 增加血浆 NO 水平 ($P < 0.05$), 改善肠系膜、肝脏的微循环状态, 说明药物明显减轻 CCl_4 对肝、脾、肠的损伤作用。

2.1.4 肝缺血 - 再灌注损伤 王芳等^[23]观察川西獐牙菜对大鼠肝缺血 - 再灌注损伤的保护作用。首先制备大鼠缺血 - 再灌注损伤模型, 缺血 45 min, 再灌注 45 min, 然后测定血清、肝组织中 NO 的量, 观察肝组织细胞形态学变化。结果大鼠血清、肝匀浆中 NO 的量明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 肝组织细胞损伤程度、范围均较轻, 肝窦内皮细胞、枯否细胞明显增生, 并见较多再生肝细胞, 说明川西獐牙菜可通过提高体内 NO 水平, 改善肝组织供血, 改变肝细胞形态学而减轻缺血 - 再灌注损伤。

2.2 抑菌

张应鹏等^[15]用 K-B 法对川西獐牙菜挥发油的抑菌活性进行研究, 结果表明, 挥发油质量浓度为 46 mg/mL 时, 对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌和伤寒沙门菌有抑菌活性。曹长年等^[24]对川西獐牙菜提取的有效成分 1,8-二羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮经过常规细菌培养, 测其抑菌圈直径。结果表明, 该成分对梭状芽孢杆菌、绿脓杆菌、巨大芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、八叠球菌、大肠杆菌、变形杆菌具有抑菌作用, 尤其对大肠杆菌的活性最强。

3 临床应用

作为传统藏药材, 川西獐牙菜已经被开发为多种药物制剂, 并且从 20 世纪 70 年代就有临床研究的报道, 目前已制成藏茵陈片、乙肝片等多种剂型。临床主要用以治疗急性黄疸型肝炎、急慢性肝炎、肝炎后血胆红素增高症等, 疗效显著。

宣诗孝等^[25]用川西獐牙菜制剂藏茵陈注射液治疗急性黄疸型肝炎 42 例, 每次 im 相当于生药量 2 g 的藏茵陈注射液, 2 次/d, 同时口服维生素、酵母等。结果显示, 黄疸消退时间平均 21.2 d, 且临床使用中未发现任何不良反应。此后, 涂民^[26]治疗无黄疸型肝炎 58 例, 观察病例均为藏茵陈注射剂肌

肉注射, 每日 2 次, 每次 4 mL, 疗程最短者为 1 个月, 最长为 2 个月 (但第一月结束后休息 10 d, 再接第二个疗程), 总的有效者为 42 例, 其有效率为 72.4%。

曾伟导等^[27]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), 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。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, 乙肝病毒 e 抗原 (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。

胡西白合提等^[28]用藏茵陈胶囊治疗慢性肝炎 80 例, 治疗组 po 藏茵陈胶囊 2~3 粒, 3 次/d。同时口服维生素等一般药物。80 例患者经 1~6 个月的治疗, 临床观察到其退黄、降酶、改善临床症状的疗效显著, 尤其对于高黄疸病例, 用藏茵陈胶囊后收到令人满意的效果。且该药停用后, 无反跳现象, 服药期间无任何不良反应。

尹有美^[29]用苯巴比妥联合藏茵陈对 36 例肝炎后血胆红素增高症患者进行临床观察, 均 po 苯巴比妥 30 mg、藏茵陈 4 片, 均 3 次/d, 1 个疗程半个月。疗效判定: 显效, 总胆红素 (TBil) 降至正常 ($< 17.1 \text{ mol/L}$); 有效, TBil 降至治疗前一半以下; 无效, TBil 下降不到 50%或升高者。结果显效 23 例、有效 11 例、无效 2 例, 总有效率达 94%, 说明两药联用效果良好。

4 结语

川西獐牙菜为传统藏药藏茵陈的原植物之一, 是藏医治疗肝炎的常用药材, 疗效确切。近年来各型肝炎的发病率不断提高, 已经严重威胁到身体健康和日常生活, 受到越来越多国家的重视, 迫切需要寻找开发更多更好的药物。川西獐牙菜作为治疗该病的传统药材, 受到越来越多的重视, 对该植物进行系统研究, 可为医药工作者和化学工作者进行深入研究提供科学依据。

川西獐牙菜药理作用研究集中在治疗肝胆疾病方面, 而其化学成分除了治疗肝胆疾病, 芒果苷、咕吨酮^[4,11]还具有很好的抗炎, 抗病毒等作用; 齐墩果酸、獐牙菜苦苷既能改善中枢神经系统, 又能有效地保护肝细胞, 并能促进细胞修复; 挥发油等

也具有抗炎作用。目前对该药材的临床研究主要集中在治疗肝胆疾病、抑菌活性等方面,其他方面的作用罕见报道。因此,有必要对该植物的药理作用和临床应用进行更为深入的研究,以充分利用这一植物药资源。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 第 62 卷. 北京: 科学出版社, 1988: 400-401.
- [2] 刘莹, 田成旺, 张铁军. 藏茵陈的药理与临床研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 345-348.
- [3] 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.
- [4] Yang H L, Ding C X, Duan Y W, et al. Variation of active constituents of an important Tibet folk medicine *Swertia mussoitii* Franch. (Gentianaceae) between artificially cultivated and naturally distributed [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 98(1/2): 31-35.
- [5] 张建胜, 王雪梅, 董秀华, 等. 川西獐牙菜化学成分研究 [J]. 中药材, 2009, 32(4): 511-514.
- [6] 孙洪发, 丁经业. 川西獐牙菜中吡啶酮成分的分离与鉴定 [J]. 植物学报, 1981, 23(6): 464-469.
- [7] 文荣荣, 董秀华, 段沉香, 等. 獐牙菜的化学成分研究 [J]. 云南民族大学学报: 自然科学版, 2010, 19(2): 93-96.
- [8] 尚军, 张国燕, 杨淳彬, 等. 川西獐牙菜的化学成分研究 [J]. 青海师范大学学报: 自然科学版, 2008, 26(4): 66-67.
- [9] 周永福, 黄飞燕, 文荣荣, 等. 川西獐牙菜的化学成分研究(II) [J]. 云南民族大学学报: 自然科学版, 2011, 20(1): 14-16.
- [10] 孙洪发, 胡伯林, 丁经业, 等. 川西獐牙菜甙类成分 [J]. 植物学报, 1991, 33(1): 31-37.
- [11] Gao L, Zhou Y F, Yan H Y. Two new xanthone glucosides from *Swertia mussoitii* Franch. [J]. *Heterocycles*, 2011, 83(8): 1897-1902.
- [12] 杨红霞, 魏立新, 杜玉枝, 等. 不同海拔川西獐牙菜中药用成分的 HPLC 分析 [J]. 中药材, 2010, 33(6): 867-869.
- [13] 拉本, 陈志, 马永贵. 栽培与野生川西獐牙菜有效成分的研究 [J]. 青海师范大学学报: 自然科学版, 2010, 26(4): 57-60.
- [14] 李磊. 川西獐牙菜多糖的提取及含量测定 [J]. 西南民族大学学报: 自然科学版, 2007, 33(1): 52-55.
- [15] 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.
- [16] 郑敏燕, 魏永生, 高威, 等. ICP-OES 分析测定川西獐牙菜中的矿质元素 [J]. 广州化工, 2011, 39(6): 103-105.
- [17] 李天才, 陈桂琛, 韩友吉, 等. 野生与种植青海川西獐牙菜中矿物质元素含量特征 [J]. 广东微量元素科学, 2005, 12(6): 31-34.
- [18] 中华人民共和国卫生部药品标准 [S]. 藏药 (第一册). 1995: 6.
- [19] 徐敏. 藏药川西獐牙菜对小鼠免疫性肝损伤的治疗作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2008, 29(5): 583-585.
- [20] 吕坪, 杜玉枝, 李岑, 等. 川西獐牙菜醇提水沉部位抗黄疸性肝损伤的活性研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1098-1099.
- [21] 罗桂花, 赵建平, 陈海娟, 等. 川西獐牙菜醇提物对小鼠 CCl₄ 肝损伤的保护作用 [J]. 四川中医, 2008, 26(11): 29-30.
- [22] 韩丽莎, 胡海, 王芳, 等. 藏茵陈对 CCl₄ 致大鼠肝及相关脏器损伤的保护作用 [J]. 中国民族医药杂志, 2005, 11(3): 20-21.
- [23] 王芳, 韩丽莎, 李风华. 藏茵陈对大鼠肝缺血-再灌注损伤 NO 含量及肝组织细胞学的影响 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2002, 55(2): 109-111.
- [24] 曹长年, 米琴, 屠兰英, 等. 川西獐牙菜有效成分的分离及其抑菌活性测定 [J]. 青海大学学报: 自然科学版, 2004, 22(1): 16-18.
- [25] 宣诗孝, 王德增. 藏茵陈注射剂治疗无黄疸型肝炎 58 例临床效果观察 [J]. 青海医药, 1979, 32(1/2): 62-63.
- [26] 涂民. 藏茵陈的科属药理与应用 [J]. 实用医技, 2001, 8(6): 478.
- [27] 曾伟导, 吴其恺, 林志荣, 等. 藏茵陈胶囊治疗慢性乙型肝炎 64 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(4): 230-231.
- [28] 胡西白合提, 哈斯也提, 陈俊逾. 藏茵陈胶囊治疗病毒性肝炎 80 例 [J]. 新疆中医药, 2001, 19(增刊): 28-29.
- [29] 尹有美. 苯巴比妥联合藏茵陈治疗肝炎后血胆红素增高症 36 例 [J]. 包头医学院学报, 2002, 18(3): 220.