

枫蓼肠胃康的研究进展

赵丹^{1,2}, 安妮^{1,2}, 陈常玉^{1,2}, 张彩云², 桂梅², 张小坡^{2*}

1. 哈尔滨商业大学 生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 海南医学院 药学院, 海南 海口 571101

摘要: 枫蓼肠胃康由牛耳枫、辣蓼组成。研究表明, 该复方中含有补身烷倍半萜类、黄酮类、生物碱类、有机酸类等化学成分, 具有保护胃黏膜、抗溃疡性结肠炎、抗炎镇痛、抗菌等多方面的药理作用。在临床上常用的有枫蓼肠胃康颗粒剂、片剂、冲剂等, 多用于急性肠胃炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎等。综述枫蓼肠胃康化学成分、药理作用、临床应用的研究进展, 为其进一步研究和开发提供科学依据。

关键词: 枫蓼肠胃康; 化学成分; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)12 - 1446 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.12.027

Research progress on Fengliao Changweikang

ZHAO Dan^{1,2}, AN Ni^{1,2}, CHEN Chang-yu^{1,2}, ZHANG Cai-Yun², GUI Mei², ZHANG Xiao-Po²

1. Center of Research and Development on Life Sciences and Environmental Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571101, China

Abstract: Fengliao Changweikang is composed of *Daphniphyllum calycinum* and *Polygonum hydropiper*. The study shows that Fengliao Changweikang contains sesquiterpenoids, flavonoids, alkaloids, and organic acids. These chemical constituents play important roles in protecting the stomach lining, anti-ulcerous colitis, anti-inflammation, and anti-microbial. Clinically, granules, tablets, and electuary are commonly prescribed by doctors to cure acute gastroenteritis, irritable bowel syndrome, and ulcerative colitis. This paper summarizes the research progress on chemical constituents, pharmacology, and clinic usage of Fengliao Changweikang to provide scientific evidence for further researches and development concerning this patent Chinese medicine.

Key words: Fengliao Changweikang; chemical constituents; pharmacology; clinic usage

枫蓼肠胃康是海南著名黎药品种之一, 其中枫蓼肠胃康片(保护品种号 ZYB2072002238-1)和枫蓼肠胃康胶囊(保护品种号 ZYB2072004057)均是国家中药保护品种。枫蓼肠胃康由牛耳枫和辣蓼组成^[1], 其中牛耳枫与辣蓼比例为 2:1, 水煎煮, 提取液浓缩加辅料后制剂而得, 具有除湿化滞的功效, 临床上用于治疗急慢性肠胃炎, 效果显著且无不良反应^[2]。牛耳枫为虎皮楠科交让木属植物牛耳枫 *Daphniphyllum calycinum* Benth. 的干燥带叶茎枝, 具有祛风止痛、解毒消肿的功效, 用于湿热泄泻、痢

疾、便血、风湿肿痛等, 是枫蓼肠胃康的君药^[3-4]。辣蓼为蓼科蓼属植物辣蓼 *Polygonum hydropiper* L. 的全草, 具有清热解毒、散瘀止血的功效^[5]。从 20 世纪 90 年代以来, 研究人员对枫蓼肠胃康化学成分、药理活性、临床应用开展研究, 发现补身烷倍半萜类、黄酮类、有机酸类、生物碱类等化学成分, 确定其具有保护胃粘膜、抗溃疡性结肠炎、抗炎镇痛、抗菌等活性。同时, 对其在临床上治疗急性肠胃炎、肠易激综合征、结肠炎等不同类型胃肠道疾病进行统计分析。本文针对以上研究进展进行综述,

收稿日期: 2014-10-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202994)

作者简介: 赵丹(1991—), 女, 黑龙江哈尔滨人, 硕士, 主要从事海洋天然产物化学研究。E-mail: 18645193976@163.com

*通信作者 张小坡(1982—), 男, 河北人, 副教授, 博士后, 主要从事南药黎药的研究与开发。E-mail: z_xp1412@163.com

以期为其深入开发奠定基础。

1 化学成分

目前从枫蓼肠胃康方中报道了 18 个化合物, 包括补身烷倍半萜类、黄酮类、有机酸类、生物碱类等化学成分, 其中补身烷倍半萜类、黄酮类成分被认为是该复方的特征性成分。

1.1 补身烷倍半萜类

刘明生等^[5]、Liu 等^[6]分别从枫蓼肠胃康中分离得到 5 个补身烷倍半萜类化合物, 分别鉴定为 changweikangic acid A (1)、changweikangic acid B (2)、7(R), 11(S)-二羟基密叶辛木素 (3)、7(S), 11(S)-二羟基密叶辛木素 (4)、7 α , 8 α , 11-三羟基补身烷 (5)。changweikangic acid A 和 B 为两个新化合物, changweikangic acid A 的量较高, 且这两个化合物

具有较强的抑制 NO 生成的活性, 显著优于阳性对照药氨基胍。通过化学成分比较, 发现这些成分源于辣蓼^[7]。枫蓼肠胃康中倍半萜类化合物的结构见图 1。

1.2 黄酮类

刘明生等^[7]从枫蓼肠胃康中分离得到 5 个黄酮类成分包括芦丁 (6)、槲皮素 (7)、山柰酚-3-芸香苷 (8)、山柰酚 (9)、洋芹素 (10)。杨宪等^[8]测定肠胃康口服制剂中芦丁 (6)、异鼠李素 (11)、金丝桃苷 (12) 的量, 确定不同生产批次口服制剂中三者的量, 并分析其指纹图谱。陈峰等^[9]采用药动学的方法, 测定大鼠不同组织, 大鼠血浆、尿液、小肠及内容物中黄酮类化合物的分布情况, 并观察样品中芦丁 (6)、槲皮素 (7) 随时间的变化规律。其结构见图 2。

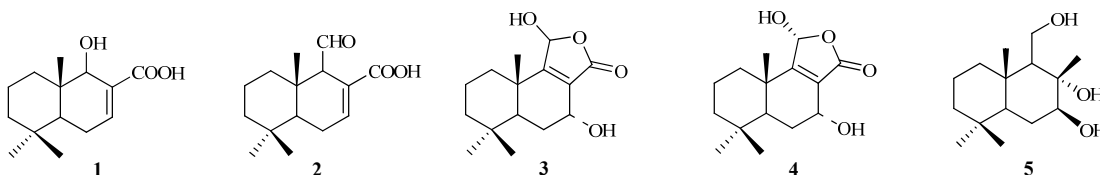


图 1 枫蓼肠胃康中倍半萜类化合物的结构

Fig. 1 Structures of sesquiterpenoids in Fengliao Changweikang

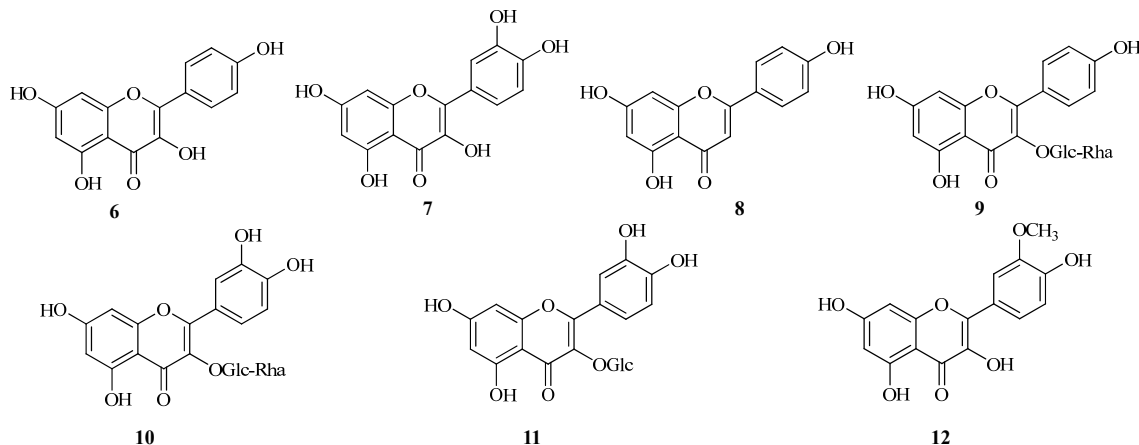


图 2 枫蓼肠胃康中黄酮类化合物的结构

Fig. 2 Structures of flavonoids in Fengliao Changweikang

1.3 酚酸类

Liu 等^[6]从枫蓼肠胃康中分离得到 2 个酚酸类成分, 分别鉴定为 3,5-二甲氧基没食子酸 (13)、3,3'-O-二甲基鞣花酸 (14)。黄朋纳等^[10]采用高效液相色谱技术对枫蓼肠胃康片中的没食子酸进行研究, 在建立测定方法的同时, 确定没食子酸 (15) 在口服制剂中的量, 枫蓼肠胃康中酚酸类化合物的

结构见图 3。

1.4 生物碱类

Zhang 等^[11]采用液质联用技术对枫蓼肠胃康中生物碱类成分进行定性分析, 确定其中含有 3 个生物碱类成分, 分别为 deoxycalyciphylline B (16)、daphnezomine M (17)、methyl homosecodaphniphyllate (18), 其结构见图 4。这些生物碱类成分均源自牛

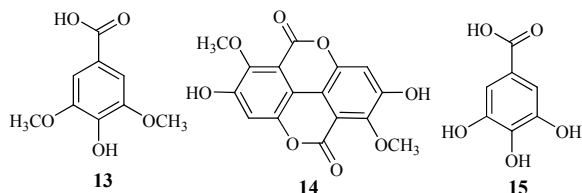


图 3 枫蓼肠胃康中酚酸类化合物的结构

Fig. 3 Structures of phenolic acids in Fengliao Changweikang

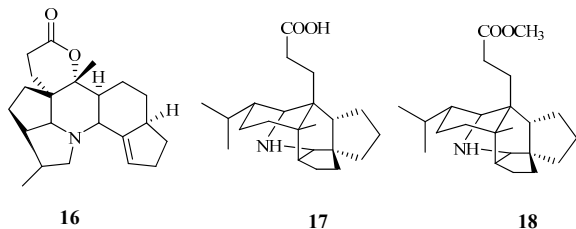


图 4 枫蓼肠胃康中生物碱类化合物的结构

Fig. 4 Structures of alkaloids in Fengliao Changweikang

耳枫, 其中 deoxycalyciphylline B 具有一定的肝毒性, 但其在枫蓼肠胃康中量极低。

2 药理作用

枫蓼肠胃康的现代药理研究开始于 20 世纪 90 年代, 邓少玲等^[12]报道肠胃康抗菌、抗炎、解痉作用后。自此之后, 陆续有研究人员通过不同动物实验模型研究其抗溃疡性结肠炎、抗炎、镇痛、抗菌等活性, 并且证实枫蓼肠胃康主要药理作用集中在胃肠道。

2.1 抑制肠蠕动及解痉作用

枫蓼肠胃康发挥药效的主要靶部位为肠道, 研究发现其可能通过作用于平滑肌或胆碱能 M 受体抑制小肠蠕动, 发挥止泻的功效^[12-13]。曾祥周等^[14]采用豚鼠离体回肠实验, 观察枫蓼肠胃康提取物对乙酰胆碱、氯化钡引起平滑肌收缩的影响, 发现 8、4、2 mg/mL 枫蓼提取液 0.5 mL, 对氯化钡引起的肠痉挛有明显的解痉作用, 但对乙酰胆碱引起的肠痉挛无作用。

同时, 枫蓼肠胃康通过对肠道的解痉作用, 起到止痛的效果。任守忠等^[15]通过在体小肠推进实验, 观测枫蓼肠胃康颗粒水和醇提取物的解痉作用, 发现水提取物无效, 而醇提取物低、中、高剂量组 (0.1、0.2、0.4 g/kg), 按 0.5 mL/20 g 的剂量给药, 具有良好的解痉作用。

在明确其抑制肠蠕动与解痉作用后, 研究人员通过采用现代分离技术制备不同的极性部位, 并对

所得部位进行活性评价, 旨在发现疗效更佳、用药剂量更小的现代药物^[16]。为阐明枫蓼肠胃康抑制肠蠕动与解痉作用的药效物质基础, 谭银丰等^[17]观察枫蓼肠胃康、芦丁和槲皮素抑制小肠推进作用, 发现枫蓼肠胃康给药剂量 15 g/kg 及槲皮素 ig 给药剂量 360 mg/kg 具有抑制小肠推进的作用, 但芦丁无效。

2.2 防治溃疡性结肠炎作用

枫蓼肠胃康对溃疡性结肠炎也有着治疗作用, 并发现其可通过降低炎症过程中脂质过氧化反应发挥药效。符健等^[18]研究枫蓼肠胃康颗粒对豚鼠非特异性结肠炎和脾虚型溃疡性结肠炎的防治作用, 发现肠胃康高剂量组 (1.8 g/kg) 及中剂量组 (0.9 g/kg) 具有显著抗溃疡形成和促溃疡恢复的作用。进一步研究发现枫蓼肠胃康颗粒给药浓度在低、中、高给药组 (0.5、1.0、2.0 g/kg) 时, 可抵抗超氧化物歧化酶 (SOD) 活性降低和丙二醛 (MDA) 升高的作用^[19]。

2.3 抗炎镇痛作用

采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀模型、醋酸对小鼠腹腔毛细血管通透性模型、蛋清致大鼠足肿胀模型等多种炎症模型, 对枫蓼肠胃康抗炎作用进行研究, 结果发现枫蓼肠胃康对急慢性炎症均有着良好的治疗效果^[20], 但其作用机制尚不明确。研究人员对枫蓼肠胃康不同极性部位的抗炎作用进行筛选, 确定有效部位。罗海燕等^[16]对枫蓼肠胃康分离所得不同部位进行抗炎实验, 包括水、醇提取物, 确定枫蓼肠胃康颗粒剂 (5 300 mg/kg) 以及醇提取物高剂量组 (400 mg/kg) 均有显著抗炎作用。辣蓼主要含有芦丁和槲皮素等黄酮类成分, 大量临床观察表明枫蓼肠胃康用于治疗急性胃肠炎疗效确切。另外, 任守忠等^[21]研究发现 ig 槲皮素与芦丁 (360 mg/kg) 时, 二者对醋酸诱导的小鼠腹腔毛细血管通透性增高有明显的抑制作用。

2.4 其他

邓少玲等^[12]采用体外试管法观察枫蓼肠胃康浸膏 10% 水溶液的抗菌活性, 发现其对大肠杆菌、痢疾杆菌、金黄色葡萄球菌有抑制作用。

3 临床应用

研究人员对不同剂型枫蓼肠胃康改善胃肠道疾病的应用进行长时间和大范围的流行病学调查分析, 其主要作用于急性肠胃炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎 3 方面, 发现枫蓼肠胃康治疗效果显著, 有效率高, 无不良反应和毒副作用, 被认为是治疗以上 3 种主要胃肠道疾病的有效药物。

3.1 防治急性肠胃炎

急性肠胃炎是胃肠黏膜的急性炎症, 临床表现主要为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、发热等。常见于夏秋季, 其发生多由于饮食不当、暴饮暴食, 或食入生冷腐馊、秽浊不洁的食品。枫蓼肠胃康是临床上治疗急性肠胃炎的有效药物, 流行病学统计结果表明其对急性肠胃炎有着显著的临床治疗效果, 有效率达 94.3%~98.5%^[22-25]。王兰君^[26]评价枫蓼肠胃康胶囊治疗急性肠胃炎的疗效与安全性, 通过随机双盲模拟阳性药平行对照的多中心研究, 受试者随机分成枫蓼肠胃康胶囊治疗组和清热除湿止泻颗粒对照组, 其有效率分别为 93%、86%, 且治疗期间未发生不良反应, 确定枫蓼肠胃康治疗急性肠胃炎安全有效。

小儿急性肠胃炎是一种常见的消化道疾病。枫蓼肠胃康治疗小儿急性肠胃炎效果临床也较为有效, 候允孝^[27]观察枫蓼肠胃康颗粒治疗儿童急性肠胃炎所致腹痛的临床疗效, 通过随机设立治疗组 1 080 例, 对照组 850 例, 治疗组采用枫蓼肠胃康颗粒冲服, 对照组口服复方颠茄片。结果发现, 治疗组在首次服药后 1 h 的止痛作用虽不及对照组来得迅速, 但治疗 6、12 h 时的腹痛完全缓解率、显效率与对照组比较, 均有显著性差异, 值得临床推广。

3.2 防治肠易激综合征

随着人们生活方式的改变, 肠易激综合征的发病率逐年增高, 在我国约为 20%。肠易激综合征的临床特点为腹痛、腹部不适、伴有排便习惯和大便性状异常。流行病学调查显示, 枫蓼肠胃康对肠易激综合征治疗效果确切, 有效率高, 价格低廉, 口味好^[28-29]。钟华玉等^[30]调查枫蓼肠胃康胶囊治疗肠易激综合征的疗效, 通过将 120 例患者分为两组, 治疗组口服枫蓼肠胃康颗粒, 对照组使用马来酸美布汀, 显效率分别为 97%、88.3%, 说明枫蓼肠胃康胶囊治疗肠易激综合征疗效明显, 值得临床推广使用。

3.3 防治结肠炎

结肠炎是由多种原因引起的结肠炎症性病变, 病程长, 易复发, 严重影响患者的生活质量。枫蓼肠胃康对于结肠炎疗效显著、无不良明显反应, 是治疗慢性结肠炎的有效药物。张达荣等^[31]观察枫蓼肠胃康冲剂治疗慢性结肠炎的效果, 在给予 30 例患者口服药物以后, 总有效率达 86.6%。边志华^[32]探讨枫蓼肠胃康胶囊联合美沙拉嗪对反复发作型溃疡性结肠炎的临床疗效, 发现联用效果显著优于单

用美沙拉嗪, 且安全性高, 值得推广。

4 结语

枫蓼肠胃康治疗急慢性肠胃炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎等胃肠道疾病具有显著的临床疗效, 大量药理学实验亦证实其在保护胃黏膜、抗溃疡性结肠炎、抗炎镇痛、抗菌具有显著的作用, 但枫蓼肠胃康发挥药效的物质基础及作用机制并不明确。尽管, 前期有研究人员从中分离得到部分化合物, 但这些化合物多为黄酮类成分, 尚不能阐明该复方的化学成分类型、组成。特别是有关其化学成分的研究, 到 2010 年后出现停滞。随着现代分离分析技术的飞速发展, 如液质联用 (UPLC-Q-TOF-MS) 技术的成熟, 阐明枫蓼肠胃康中化学成分的类型、组成可行性极强, 这方面研究亟待加强。

另一方面, 目前尚未见有关枫蓼肠胃康药效作用机制的研究, 未见采用现代分子生物学技术探索其提取物、化合物作用靶点的研究, 导致该复方防治胃肠道疾病的物质基础及作用机制这两个关键问题尚不清晰。因此, 深入研究该复方的成分组成、各提取物及化学成分抗炎、解痉、抑制肠蠕动等药效作用的分子机制, 进而阐明枫蓼肠胃康发挥药效的物质基础及作用机制, 提高其科技含量, 为发现防治胃肠道疾病的现代新型药物奠定科学基础。

参考文献

- [1] 郭小明. 枫蓼肠胃康的化学物质基础研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2005.
- [2] 叶维法. 消化病学进展 [M]. 天津: 天津科技出版社, 1982: 3.
- [3] 国家药品监督管理局安全监管司, 国家药品监督管理局药品评价中心. 国家基本药物 (中成药) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 412.
- [4] Zhang J, Liu X, Fu N, *et al.* Systemic exposure of quercetin after administration of feng-liao-chang-wei-kang granules to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 911-913.
- [5] 刘明生, 刘畅, 张小坡, 等. 中药复方肠胃康化学成分研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 12(4): 614-616.
- [6] Liu M S, Liu C, Zhang X P, *et al.* Two new drimane sesquiterpenoids from compound Changweikang and their inhibitory activity against nitric oxide production [J]. *Chem Pharm Bul (Tokyo)*, 2010, 58(9): 1224-1226.
- [7] 刘明生, 郭小明, 张俊清, 等. 复方肠胃康中黄酮类成分的研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 5(12): 811-813.

- [8] 杨 宪, 王伯初, 刘玮琦, 等. 枫蓼肠胃康口服液 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(6): 1167-1171.
- [9] 陈 峰, 符乃光, 刘明生, 等. 枫蓼肠胃康颗粒在大鼠体内的组织分布研究 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(12): 2112-2114.
- [10] 黄朋纳, 刁习霞. HPLC 法测定枫蓼肠胃康片中没食子酸的含量 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(3): 291-293.
- [11] Zhang X, Zhang J, Tan Y, *et al.* Deoxycalyciphylline B, a hepatotoxic alkaloid from *Daphniphyllum calycinum* [J]. *Molecules*, 2012, 17(8): 9641-9651.
- [12] 邓少玲, 韩宇东, 刘维俊, 等. 肠胃康冲剂治疗急慢性胃肠炎的实验研究及临床观察 [J]. 海南医学, 1993, 4(2): 26-29.
- [13] 刘维俊, 叶小青, 梁其凤, 等. 肠胃康不同途径给药的药效对比研究 [J]. 中药药理与临床, 1992, 8(4): 30-33.
- [14] 曾祥周, 杨卫丽, 张俊清, 等. 枫蓼提取物抗急性胃肠炎作用的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(2): 87-90.
- [15] 任守忠, 陈 峰, 杨卫丽, 等. 肠胃康提取物对急性胃肠炎作用的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1): 137-138.
- [16] 罗海燕, 崔 妮, 张俊清. 复方肠胃康治疗急性胃肠炎有效部位的研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3089-3091.
- [17] 谭银丰, 李海龙, 张俊清. 枫蓼肠胃康治疗急性胃肠炎的药效物质基础初探 [C]. 海南省药学会 2009 年学术会议论文集. 海南: 海南省药学会, 2009: 230-232.
- [18] 符 健, 邝少轶, 王小蒙, 等. 枫蓼肠胃康颗粒对非特异性和脾虚型溃疡性结肠炎的作用研究 [J]. 海南大学学报: 自然科学版, 2001, 19(4): 366-369.
- [19] 符 健, 邝少轶, 李佩琼, 等. 枫蓼肠胃康颗粒对细胞免疫反应性结肠炎中 SOD、MDA 的影响 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(1): 110-112.
- [20] 陈小霞, 蔡越冬. 枫蓼肠胃康片对急性炎症作用的影响 [J]. 广东药学, 2003, 13(2): 36-37.
- [21] 任守忠, 陈 峰, 刘明生, 等. 肠胃康体内成分对急性胃肠炎作用的实验研究 [J]. 西北药学杂志, 2010, 25(4): 277-278.
- [22] 王继民, 汪 涛, 宋学锦. 枫蓼肠胃康冲剂治疗急性胃肠炎临床疗效观察 [J]. 天津中医, 1999, 16(3): 8-9.
- [23] 蔡越冬, 徐 雯, 梁康成. 枫蓼肠胃康片治疗急性胃肠炎临床试验小结 [J]. 广东药学, 2002, 12(2): 41-42.
- [24] 曹和琴, 宣海仙. 肠胃康冲剂治疗急性胃肠炎 200 例 [J]. 淮海医药, 2002, 20(1): 77-78.
- [25] 张丽青. 枫蓼肠胃康片治疗急性胃肠炎 140 例 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(9): 1492.
- [26] 王兰君. 枫蓼肠胃康胶囊治疗急性胃肠炎的有效性及安全性 [J]. 中成药, 2012, 34(7): 1232-1234.
- [27] 侯允孝. 枫蓼肠胃康颗粒治疗儿童急性肠胃炎所致腹痛 1080 例 [J]. 江苏中医药, 2004, 25(4): 33-34.
- [28] 张 捷, 李达周, 朱金照, 等. 肠胃康冲剂治疗 114 例肠易激综合征疗效观察 [J]. 中华临床杂志, 2002, 20(3): 11-12.
- [29] 穆桂荣. 肠胃康颗粒治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2012, 20(8): 356-358.
- [30] 钟华玉, 梁 健, 范 元. 枫蓼肠胃康胶囊治疗肠激惹综合征临床观察 [J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(1): 43-44.
- [31] 张达荣, 顾伟奇, 刘 敏, 等. 肠胃康冲剂治疗慢性结肠炎疗效观察 [J]. 上海医药, 1998, 19(2): 17-18.
- [32] 边志华. 枫蓼肠胃康胶囊联合美沙拉嗪对反复发作型溃疡性结肠炎的临床疗效及安全性 [J]. 中国实用医刊, 2014, 41(2): 55-58.