

右旋龙脑的药理作用研究进展

高雅¹, 李友明², 罗燕³, 曲章义^{1*}

1. 哈尔滨医科大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150081

2. 西双版纳龙脑王科技开发有限公司, 云南 西双版纳 666101

3. 西双版纳傣族自治州人民医院 神经内科, 云南 西双版纳 666100

摘要: 右旋龙脑是一种重要的中药和香料, 具有开窍醒神、消肿止痛、抗菌、抗炎等功效, 广泛应用于医药化工领域。对右旋龙脑的抗菌、保护心脑血管、镇痛抗炎、防止血栓、促进药物透过血脑屏障等药理作用研究进展进行总结, 以期为天然右旋龙脑的开发应用提供参考。

关键词: 右旋龙脑; 抗菌; 镇痛抗炎; 研究进展

中图分类号: R284.961 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)07-1537-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.040

Research progress on pharmacological action of *D*-borneol

GAO Ya¹, LI You-ming², LUO Yan³, QU Zhang-yi¹

1. College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

2. Xishuangbanna Borneol Technology Development Co., Ltd., Xishuangbanna 666101, China

3. Department of Neurology, Municipal Hospital of Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture, Xishuangbanna 666100, China

Abstract: *D*-borneol is an important traditional Chinese medicine and perfume, which has the effects of resuscitation, detumescence, pain relief, antibacterial and anti-inflammatory, and has been widely used in the field of medicine and chemical industry. This paper summarizes pharmacological action of *D*-borneol, such as antibacterial effect, protecting cardiovascular and cerebrovascular effect, analgesic and anti-inflammatory effect, preventing thrombosis, and promoting drugs to penetrate the blood brain barrier, and provides reference for the development and application of natural *D*-borneol.

Key words: *D*-borneol; antibacterial effect; analgesic and anti-inflammatory; research progress

龙脑(borneol)又称天然冰片、龙脑香、梅片, 由樟科植物龙脑香树 *Dipterocarpus tubinatus* Gaertn.f.的新鲜枝、叶经提取加工制成^[1]。其味辛、苦, 性微寒, 归心、脾、肺经, 是珍贵的传统中药材和高级香料, 具有开窍醒神、清热止痛之功效^[2], 常用于热病神昏、中风痰厥、胸痹心痛等证, 为中医常用药物之一, 最早记载于《名医别录》^[3]。龙脑分子式为 $C_{10}H_{18}O$, 是双环单萜类化合物, 又称2-茨醇, 为白色半透明的六方形晶体。根据旋光性分为右旋龙脑(*D*-borneol)和左旋龙脑(*L*-borneol), 其中右旋龙脑被称为天然龙脑, 由樟科植物的新鲜枝、叶提取加工而成^[1], 也可用梅片树 *Dryobalanops*

aromatica C. F. Gaertn.组织提取, 其中梅片树叶中天然右旋龙脑的含量最高^[6]; 左旋龙脑又称艾片, 是由菊科植物艾纳香 *Blumea balsamifera* (L.) DC.的新鲜叶经提取加工制成的结晶^[7]; 此外还有人工合成龙脑, 即人工合成冰片^[8]。以上3种物质均被《中国药典》收录。

右旋龙脑价值高, 效果好, 但由于原料资源稀缺导致右旋龙脑等天然冰片产量少、价格高, 且供不应求。所以《中国药典》2020年版收录的170余种含有冰片的复方制剂中大部分使用的是合成冰片。合成冰片除了主要含龙脑之外, 还含有异龙脑(isoborneol)、樟脑(camphor)等毒副作用成分。

收稿日期: 2021-04-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31370074); 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(32000137)

作者简介: 高雅(1995—), 女, 硕士, 研究方向为微生物与生化药学。E-mail: gaoyalegence@163.com

*通信作者: 曲章义, 博士生导师, 主要从事分子微生物学研究。E-mail: hmu635@126.com

右旋龙脑来源于龙脑香科植物龙脑香树,主产于印度尼西亚、菲律宾和马来西亚等东南亚热带地区。我国近年来在云南西双版纳、江西吉安、湖南怀化 and 广东梅州等地已有龙脑香树的规模化种植,但远远满足不了国内外对右旋龙脑的市场需求。右旋龙脑具有抗菌、保护心脑血管、镇痛抗炎、防止血栓、促进药物透过血脑屏障等作用,因此本文对右旋龙脑的药理作用的研究进展进行综述。

1 抗菌作用

右旋龙脑(天然冰片)和合成冰片均有抗菌作用,对多种致病菌有抑制效果。研究发现3种不同剂型的右旋龙脑对金黄色葡萄球菌等细菌有较强的体外抗菌活性^[9]。冰片与常用抗菌药物对耐药金黄色葡萄球菌的联合抗菌效果中多表现为协同抗菌作用,未出现拮抗作用^[10]。梅片树叶右旋龙脑与合成冰片对植物病原真菌、动物病原真菌有不同程度抑菌作用^[11]。龙脑注射液对大肠杆菌 K88、溶血性大肠杆菌、猪丹毒杆菌、猪巴氏杆菌均有较强的抑制作用^[12]。龙脑可以破坏真菌的细胞结构,导致真菌溶解死亡。右旋龙脑对李斯特菌、鼠沙门氏菌有抑制作用,与肉桂醛在抑制游离态菌体、生物被膜态菌体生长方面具有协同作用^[13]。龙脑与其他成分配伍也可表现出抑菌效果,如右旋龙脑与山苍子精油具有协同抑菌作用^[14]。

2 对心脑血管的保护作用

龙脑对心脑血管表现出有益作用。龙脑能有效减少小鼠脑缺血再灌注损伤后的跳台反应错误次数、增强小鼠的记忆能力^[15]。龙脑注射液大、中、小剂量均可显著降低大脑中动脉栓塞小鼠的神经行为学评分,脑梗死面积相较于对照组小鼠减少了1/3。右旋龙脑能产生舒血管作用,其含有微量 NO^-_2 ,具有强劲的NO生物活性,在冠心病、高血压等多种心脑血管疾病中血管内皮细胞受损和NOS功能缺陷时具有良好的治疗作用^[16]。右旋龙脑能明显改善永久性大脑中动脉栓塞模型大鼠的神经功能缺损,改善脑缺血的病理损伤,可通过Ang1-VEGF-BDNF通路促进血管生成与神经发生偶联,发挥神经保护作用^[17]。右旋龙脑可以减轻心脑血管系统损伤时的炎症反应,改善缺血再灌注损伤,预防心脑血管疾病,减轻脑梗死^[18],能显著降低模型大鼠脑水肿率,对受损神经有保护作用^[19]。右旋龙脑与黄芪甲苷、黄芪皂苷配伍具有抗脑缺血再灌注后神经元和脑微血管损伤的作用,其作用机制可能与激活

Notch信号通路、上调VEGF表达,从而发挥对缺血脑组织的保护作用有关^[20]。此外,低剂量右旋龙脑能显著改善心肌梗死模型大鼠病理损伤程度^[21]。

3 镇痛抗炎作用

龙脑具有消炎镇痛、消肿、促进创面愈合等作用^[22]。胡娜等^[23]在研究中发现,与对照组相比,右旋龙脑能明显改善角叉菜胶注射足底建立足皮下炎症模型,炎症模型组的足趾肿胀率、血流变显著增加。右旋龙脑显著抑制铜蓝蛋白诱导的急性胰腺炎模型小鼠中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素6(IL-6)和诱导型一氧化氮合酶的表达^[24]。在抗炎方面,右旋龙脑可以降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和TNF- α 的表达,减少白细胞浸润和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达^[25]。右旋龙脑通过下调miR-26a和miR-142-3p抑制CD4⁺T细胞的体内浸润和体外增殖也有缓解慢性呼吸道炎症作用^[26]。

4 防止血栓的形成

右旋龙脑可以抑制静脉血栓形成,具有良好的抗血栓作用,在临床上龙脑制备复方制剂已用于抗血栓的治疗,如血栓宁、复方丹参制剂^[27-28],在抗血栓、改善心肌缺血、改善血液流变学异常方面具有重要作用。高浓度的冰片能够升高血小板内5-羟色胺含量,并且能够抑制5-羟色胺对血小板聚集增强作用,抑制5-羟色胺诱导的血小板内钙释放和外钙内流^[29]。临床发现复方制剂芒硝冰片外敷可有效降低深静脉血栓形成^[30-31]。右旋龙脑对抗血栓的优势逐渐被证明优于合成龙脑。

5 协助药物透过体内屏障的作用

现代药理学表明,龙脑有提高心脑血管系统药物浓度、促进血脑屏障开放的作用^[32],有助于其他药物透过血脑屏障,发挥药效,常与其他药物配伍,显著延长有效药物保留时间。龙脑可双向调节血脑屏障通透性,其机制为通过升高NO、组胺、5-羟色胺水平,抑制P-糖蛋白,开放血脑屏障紧密连接来增加血脑屏障通透性;下调NO水平,抗炎、抗自由基损伤,影响相关基因表达来降低血脑屏障通透性^[33]。右旋龙脑可促进药物通过血脑屏障、黏膜、胃肠道、皮肤等部位,其机制包括抑制转运蛋白外排功能、调节生物化学物质水平、改变皮肤角质层的结构以及调整内皮细胞连接结构等^[34]。丹参素在脑部平均滞留时间的增加反映出龙脑能增强与之配伍药物的长效缓释性。在有龙脑参与用药的情况

下,可以明显增加丹参素在脑部的分布。龙脑可以通过开放血脑屏障和抑制 P-糖蛋白外排来提高其他几种药物的生物利用度^[35]。龙脑可以显著增加速效救心丸中的人参皂苷在心脏部位的分布,从而增强速效救心丸缓解心绞痛的作用^[36]。在研究复方丹参制剂治疗脑血管疾病中,龙脑可影响多靶点成分,产生协同作用,加速肠道吸收和脑分布,通过促脑内分布,提高人参皂苷 Rg₁ 生物利用度^[37],使丹参、三七有效成分发挥更快的治疗作用,提高疗效。龙脑促进生理性血脑屏障开放的作用不会引起脑的病理性损害,并对脑及血脑屏障有一定的保护作用。同时龙脑在眼科的应用也被认可,可促进药物渗透用于眼科给药^[38]。

6 结语

右旋龙脑的药理作用丰富,对多种致病菌有抑制作用,可与常用抗菌药物协同抗菌,具有消炎消肿、抗炎镇痛的作用,改善缺血再灌注损伤,对心脑血管疾病有改善作用,抑制血栓生成,有抗血栓作用,安全有效,在医药、食品、化妆品等领域应用广泛,市场需求量大。由于富含右旋龙脑的植物资源稀缺,导致右旋龙脑的年总产量低,价格高,市场占有率低,远远不能满足国内外市场的需求,进而导致在复方中药中多数使用人工合成冰片。人工合成冰片所含有的异龙脑和樟脑等毒副作用成分又限制了合成冰片的更广泛应用。因而拓展龙脑资源、提高龙脑产量、降低龙脑生产成本成为龙脑广泛应用的关键问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李建民,胡世霞.天然资源冰片的种类与开发应用历史 [C]// 海峡两岸暨 CSNR 全国第十届中药及天然药物资源学术研讨会论文集 [A]. 兰州:中国自然学会天然药物资源专业委员会,中国药材 GAP 研究促进会(香港),甘肃省人民政府,2012.
- [2] 马青,马蕊,靳保龙,等.天然冰片资源研究进展 [J]. 中国中药杂志,2021,46(1): 57-61.
- [3] 李建民,胡世霞,李华擎.中药冰片的商品种类及其历史源流 [J]. 中国现代中药,2013,15(6): 531-534.
- [4] 查英,官玲亮,白琳,等.天然冰片研究进展 [J]. 热带农业科学,2019,39(3): 97-104.
- [5] 陈嘉丽,赵志敏,唐才林,等.气相色谱法同时测定龙脑樟鲜叶中右旋龙脑、樟脑及乙酸龙脑酯的含量 [J]. 香料香精化妆品,2020(4): 10-14, 20.
- [6] 马笑宇,傅明辉.梅片树不同组织中天然右旋龙脑的提取及测定 [J]. 分子植物育种,2019,17(4): 1358-1363.
- [7] 王中洋,庞玉新,杨全,等.中药冰片资源及生产加工现状 [J]. 中国现代中药,2014,16(9): 780.
- [8] 韦莹莹,杨静静,杨兵,等.冰片合成方法的研究进展 [J]. 现代职业教育,2019(15): 82-83.
- [9] 黄晓敏,廖玲军,曾松荣,等.梅花冰片 3 种剂型体外抗菌活性研究 [J]. 江西中医学院学报,2005,17(1): 63-65.
- [10] 李芳芳.冰片与抗菌药物体内联合抗菌作用的研究 [D]. 广州:广东药学院,2014.
- [11] 吴少云,苏健裕,石磊,等.梅片树叶挥发油和天然右旋龙脑的抑菌性能研究 [J]. 食品工业科技,2012,33(7): 85-87.
- [12] 吴硕文,邹本革,唐丽华,等.氟苯尼考与天然冰片联用体外抑菌效果研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医,2017(8): 166-167.
- [13] 陈桂柳,卢靖,李嘉颖,等.右旋龙脑和肉桂醛抑制游离态和生物被膜态食源致病菌的研究 [J]. 中国调味品,2020,45(4): 13-16.
- [14] 喻阿坤,王文,胡菡,等.山苍子精油与右旋龙脑协同抗菌抗氧化作用 [J]. 食品科技,2019,44(5): 286-291.
- [15] 肇丽梅,何晓静,刘玉兰.冰片注射液对小鼠脑缺血再灌注后学习和记忆行为的影响 [J]. 华西药理学杂志,2006,21(1): 60-62.
- [16] 倪彩霞,曾南,苟玲,等.芳香开窍药对脑缺血再灌注损伤大鼠保护作用机制的研究 [J]. 中药药理与临床,2011,27(5): 65-68.
- [17] Ma R, Xie Q, Li H, et al. L-borneol Exerted the neuroprotective effect by promoting angiogenesis coupled with neurogenesis via ang1-VEGF-BDNF pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 641894.
- [18] 沈鹏英,程绍民,付丝羽,等.醒脑静注射液在急性脑梗死中的应用 [J]. 江西中医药大学学报,2020,32(6): 113-115.
- [19] 文静.开窍药对永久性局灶性脑缺血模型大鼠神经血管单元的保护机制研究 [D]. 成都:成都中医药大学,2017.
- [20] 欧阳波,刘晓丹,杨筱倩,等.冰片配伍黄芪甲苷和三七总皂苷通过 Notch 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤模型的神经保护作用 [J]. 中草药,2020,51(23): 5990-5997.
- [21] 樊亚梅,王立映,王建,等.3 种冰片防治给药对 AMI 模型大鼠的心肌保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(6): 64-72.
- [22] 尚坤,李敬文,常美月,等.冰片化学成分及药理作用研究 [J]. 吉林中医药,2018,38(1): 93-95.

- [23] 胡娜, 姜维, 于娇妍, 等. 白芷冰片对皮下炎症模型的血流变及抗炎作用研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(21): 4013-4018.
- [24] Bansod S, Chilvery S, Saifi M A, *et al.* Borneol protects against cerulein-induced oxidative stress and inflammation in acute pancreatitis mice model [J]. *Environ Toxicol*, 2020, 36(4): 530-539.
- [25] Chang L, Yin C Y, Wu H Y, *et al.* (+)-Borneol is neuroprotective against permanent cerebral ischemia in rats by suppressing production of proinflammatory cytokines [J]. *J Biomed Res*, 2017, 31(4): 306-314.
- [26] Wang J, Dong X, Yu Z, *et al.* Borneol inhibits CD4⁺ T cells proliferation by down-regulating miR-26a and miR-142-3p to attenuate asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 90: 107223.
- [27] 刘金平, 明磊, 刘海宇, 等. 血栓心脉宁片挥发油化学成分的GC-MS分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 93-95.
- [28] 叶扬帆, 蒋娇君. 复方丹参制剂的药理作用探讨 [J]. 淮海医药, 2016, 34(3): 344-345.
- [29] 杨蕾, 李伟荣, 宓穗卿, 等. 冰片对三氯化铁诱导的大鼠动脉血栓形成的抑制作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 164-166, 170.
- [30] 刘惠洁. 冰硝散外敷治疗下肢深静脉血栓形成患肢水肿的疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(8): 127.
- [31] 林海燕, 于佳宁. 冰硝散外敷配合常规方法治疗下肢深静脉血栓形成40例 [J]. 江苏中医药, 2008, 40(11): 93.
- [32] 苏坤莲, 凡永杰, 刘原, 等. 冰片对心脑血管系统药理作用及其机制的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(9): 2001-2003.
- [33] 张英睿, 王建, 董泰玮, 等. 冰片对血脑屏障通透性影响机制的研究进展 [J]. 中成药, 2020, 42(12): 3236-3240.
- [34] 赵洋洋, 郭玉洪, 黄汕梅, 等. 冰片引经作用的探讨及其分子机制研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 150-155.
- [35] Shao L, Sun C, Lu W, *et al.* Effects of borneol on the release of Compound Danshen Colon-Specific Osmotic Pump Capsule *in vitro* and pharmacokinetics study in Beagle dogs [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 316: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-020-01840-8>.
- [36] 徐倩, 郭征兵. 复方丹参制剂的有效成分及临床药理分析 [J]. 基层医学论坛, 2015, 19(31): 4418-4419.
- [37] Zhang J, Liu S, Wang H, *et al.* The effects of borneol on the pharmacokinetics and brain distribution of tanshinone II_A, salvianolic acid B and ginsenoside Rg₁ in Fufang Danshen preparation in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(2): 153-160.
- [38] 陈水龄, 褚文丽, 亢泽峰, 等. 冰片及其在眼科的应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 1032-1034.

[责任编辑 解学星]