

益母草活血化癥化学成分与药理作用研究进展

张 雪, 宋玉琴, 杨雨婷, 熊 亮, 彭 成*, 谢晓芳*

成都中医药大学药学院 中药资源系统研究与开发利用省部级重点实验室培育基地, 四川 成都 611137

摘 要: 益母草是一种活血化癥的常用药, 临床上常用于治疗月经不调、产后瘀痛、心血管疾病、血液病等。益母草中含有生物碱、二萜、阿魏酸、挥发油、黄酮类、多糖等多种化学成分, 其中发现生物碱类、二萜类、环形多肽类等与益母草活血化癥作用相关; 其药理作用与改变血液流变学, 改善微循环, 改善心肌缺血, 抗血栓等有关。综述益母草活血化癥作用的物质基础与作用机制研究进展, 旨在促进对该中药的进一步研究, 为新药研发提供依据。

关键词: 益母草; 活血化癥; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2014) 02-0214-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.02.021

Research progress on chemical components of *Leonurus japonicus* and their pharmacological effects of activating blood and resolving stasis

ZHANG Xue, SONG Yu-qin, YANG Yu-ting, XIONG Liang, PENG Cheng, XIE Xiao-fang

State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: *Leonurus japonicus* is a common drug used in activating blood and resolving stasis, clinically used to treat irregular menstruation, postpartum blood stasis pain, cardiovascular disease, blood disease, etc. There are alkaloids, diterpene, ferulic acid, volatile oil, flavonoid, polysaccharide, and other chemical components in *L. japonicus*. Researchers found that alkaloids, diterpenoid, and circular peptide are associated with blood circulation of *L. japonicus*; The pharmacological effects are related to changing blood rheology, improving microcirculation, improving myocardial ischemia, anti-platelet aggregation, and so on. Overviewing the research progress on the material basis and its mechanism of activating blood and resolving stasis. This paper aims at promoting the further research and development of Chinese materia medica and providing the basis for the new drug research and development.

Key words: *Leonurus japonicus* Houtt.; activating blood and resolving stasis; chemical components; pharmacological effects

益母草为唇形科植物益母草 *Leonurus japonicus* Houtt. 的新鲜或干燥地上部分^[1]。其作为中药历史悠久, 始载于《神农本草经》, 列为上品, 在历代本草著作中均有记载。《本草纲目》认为其功效为“行血养血, 行血而不伤新血, 养血而不滞瘀血, 诚为血家之圣药也。”被视为治疗月经不调、胎漏难产、产后恶露不尽、瘀血腹痛等妇科常用良药, 是活血化癥常用药。益母草活的活血化癥临床作用显著。目前已开发出很多以益母草为原料的现代制剂, 主要有注射液、颗粒剂、片剂、合剂、胶囊、软胶

囊、膏剂以及滴丸等剂型, 用于妇科疾病, 且效果显著。其中发现益母草冲剂联合当归丸治疗药物流产后腹痛、月经失调疗效显著^[2]; 益母草颗粒治疗原发性痛经患者, 取得了良好的临床治疗效果^[3]。总结益母草活血化癥的化学成分与药理作用研究进展, 旨在为深入研究该提供参 考, 为 新 药 研 发 提 供 依 据。

1 活血化癥作用的化学成分

益母草作为一种传统中药, 含有结构众多且新颖的化学成分。随着对益母草化学成分的深入研究,

收稿日期: 2014-09-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81303209)

作者简介: 张 雪 (1990—), 女, 中药药理学硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理研究。Tel: 15928055651 E-mail: yingshanyu@163.com

*通信作者 彭 成, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药药理与毒理研究。E-mail: pengchengchengdu@126.com

谢晓芳, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药药理与毒理研究。E-mail: xxfl4544@163.com

网络出版时间: 2015-03-09 16:50 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150309.1650.007.html>

越来越多的化合物被发现,并证实部分化合物具有多种生物活性。益母草中主要含有生物碱类、黄酮类、二萜类、苷类、脂肪酸类、挥发油类、环型多肽等成分,并含有锌、铜、锰铁等多种微量元素^[4]。生物碱一直被认为是益母草的有效成分,其中益母草碱、水苏碱有非常显著的降低血黏度作用。而对益母草碱等丁香酸氨基醇酯类化合物抗血小板活性及其与结构的关系进行的研究显示,益母草碱具有明显的抗血小板聚集活性,完整的益母草碱分子是维持这种活性的基本结构,改变分子结构碱性胍基为氨基,引入双键或碳链加长以及丁香酸氨基醇酯乙烯化或乙氧羰基化,其活性比母体化合物强。实验证明益母草碱中的胍基结构具有抗血小板凝聚作用,常用作质控指标^[5],而二萜类成分前益母草素是一种血小板活化因子(PAF)的拮抗剂,能竞争性抑制血小板上的PAF受体而产生抗凝作用^[6]。从益母草果实中分离得到的环九肽 cycloleonuripeptide E 和 cycloleonuripeptide F 对大鼠动脉有中等强度的血管舒张作用^[7]。从益母草中提取的阿魏酸具有抗氧化、降血脂和血管调节等多种生理活性^[8]。益母草中的苯乙醇苷类化合物具有抗菌,抑制 c-AMP 磷酸二酯酶,抑制血小板聚集等活性^[9-11]。

化学成分是中药发挥药理作用的物质基础,为了探究益母草的作用机制,很多人对其化学成分进行了研究,发现的化学成分也逐渐增多,还发现了新化合物。周勤梅等^[12]发现益母草中含有二十五烷基 3-(4-羟基苯基)丙酸酯。但对于益母草活血化瘀作用研究的成分相对单一,只是对益母草生物碱类成分的研究比较多,对益母草碱研究比较得深入,但对其他的类型化学成分研究较少。

2 活血化瘀药理作用

益母草素有“血家圣药”、“经产良药”之称,活血化瘀作用明显,临床上常用于治疗月经不调、产后瘀痛、心血管疾病、血液病等,益母草主要是从以下几个方面发挥作用的。

2.1 改变血液流变学

益母草的活血化瘀作用与改变血液流变学息息相关。益母草能显著降低红细胞压积、全血还原比黏度低切部分、全血还原比黏度高切部分、黏度指数和红细胞聚集指数,延长复钙时间及降低血液黏度^[13]。袁忠治等^[14]将 20 只白兔随机分为益母草组和对照组,两组均作双侧膝内侧动脉切断后吻合术,制作微小血管血栓形成的动物模型,注射益母草注

射液 2 mL/kg,术后做扫描电镜观察和用药前后血液流变学检查,结果益母草注射液能减少白兔血液红细胞、血小板、纤维素和白细胞在受伤的小血管内壁中聚集,使红细胞压积、全血比黏度低切部分、全血还原比黏度低切部分和黏度指数显著降低。李立顺等^[15]对健康家兔进行实验,分为益母草浸膏组,益母草生物碱组,益母草其他成分组,按 4.0 g/kg 生药量 ig 给药,与对照组相比,益母草总生物碱组能够明显降低家兔血液黏度。丁伯平等^[16]用 sc 大剂量肾上腺素加冰水冰浴制作大鼠血瘀模型,iv 益母草碱高中低剂量(610、310、115 mg/mL),结果 3 种剂量的益母草碱通过降低全血黏度、血浆比黏度、纤维蛋白原与红细胞变形指数等指标,从而显著改善血瘀状态。邹其俊^[17]用益母草静脉注射液(提取液含生药 5 g/mL) 12、15 mL 加入 25%葡萄糖注射液 250 mL 中静滴 1 次/d,15 d 为 1 疗程,治疗 105 例高血压病、脑梗塞、冠心病、糖尿病及脑动脉硬化伴高血黏症。经 1 个疗程治疗后进行血液流变学检查,发现患者血液纤维蛋白原、全血比黏度高切部分和低切部分、全血还原比黏度高切和低切部分、黏度指数均明显降低。

2.2 改善微循环

益母草的活血化瘀作用可能与益母草改善微循环有关。微循环障碍是引起器官功能障碍直至损伤的主要因素之一,如高分子右旋糖酐(Dextran 500)在导致大鼠微循环障碍及血液流变学异常的同时,可引起大鼠肝、肾、肺等器官组织形态的损伤,可见红细胞瘀滞、血栓形成和坏死^[18]。胡元亮等^[19]分离大鼠小肠系膜,置观察区于显微镜下,以恒温 38 °C Locke 氏液缓慢滴注,术后稳定 10 min,食道插管给药,观察测定各组给药前和给药后 15、30 min 的微动脉和微静脉的管径变化及反映毛细血管开放密度的毛细血管网交点数,比较用药后与用药前以及与对照组同期变化的差异,发现给药 0.8 g/mL 益母草灌注液,大鼠肠系膜微动脉、微静脉扩张,毛细血管网交点数增加,益母草组与用药前相比差异显著。另有研究表明益母草注射液对 Dextran 500 导致弥散性血管内凝血(DIC)大鼠的血液微循环及淋巴微循环障碍具有明显的干预作用^[20-22]。进一步通过微循环显微录像系统发现,益母草注射液按 10.0 g/kg 以生理盐水稀释后静脉给药输液 30 mL/kg,可扩张 DIC 大鼠的肠系膜一级微静脉、一级微动脉口径,改善微血流流态,降低流态积分值,

其机制可能与解除微血管平滑肌的痉挛有关^[23]。

2.3 改善心肌缺血

益母草的活血化瘀作用可能与改善心肌缺血相关。益母草对心肌缺血-再灌注损伤的心肌有保护作用，其机制可能是通过增加超氧化物歧化酶(SOD)活性，提高心肌抗氧化能力，稳定心肌细胞膜，减少心肌酶的释放，减轻细胞内钙超负荷，从而阻止心肌细胞凋亡，减轻心肌缺血再灌注损伤^[24]。

熊莺等^[25]采用垂体后叶素腹腔注射法诱导大鼠急性心肌缺血，以心电图J点和T波上移幅度评价急性心肌缺血程度，采用放免法检测血清及心肌肌钙蛋白T的含量，结果益母草碱1、3、5、7、9 mg/kg可防止垂体后叶素诱导急性心肌缺血J点及T波的抬高，并能降低血清和心肌肌钙蛋白T含量，在一定剂量范围内存在量效关系，表明益母草碱可对抗垂体后叶性急性心肌缺血损伤。熊莺等^[26]用同样方法造大鼠急性心肌缺血模型，采用放射免疫法测定血浆及心肌内皮素(ET)的量，硝酸还原酶法测定血清和心肌一氧化氮(NO)量，黄嘌呤氧化酶法测定血清和心肌SOD活力，硫代巴比妥酸法测定血清和心肌丙二醛(MDA)的量；结果益母草碱1、3、5、7、9 mg/kg均能升高血中和心肌NO水平，降低ET的量，增加SOD活力和降低MDA的量，且存在量效关系，表明益母草碱对抗垂体后叶素性急性心肌缺血损伤的作用机制可能与平衡血管舒缩功能、抗脂质过氧化等有关。

此外益母草碱可剂量相关地拮抗去甲肾上腺素诱导的大鼠心肌细胞的肥大反应，水苏碱可抑制血管紧张素II诱导的新生大鼠心肌细胞肥大，抑制活性氧含量增加可能是其机制之一^[27-28]。Xin等^[29]利用全细胞膜片钳技术研究了益母草碱对大鼠心肌细胞离子通道的影响，结果显示益母草碱通过抑制L-型钙通道电流来发挥其心肌保护作用，机制可能与益母草碱影响细胞膜钙通道失活和蛋白表达有关。

2.4 抗血栓

益母草的活血化瘀作用可能与体外抗血栓作用相关。益母草可使血栓形成时间延长，血栓长度缩短、质量减轻，并使血小板计数减少，血小板聚集功能减弱，使凝血酶原时间延长，血浆纤维蛋白原减少，优球蛋白溶解时间缩短。冀红等^[30]观察益母草膏对大鼠体外血栓的影响，设对照组、复方益母草膏组(10.0、5.0、2.5g/kg)、阳性对照药定坤丹组，均ig给药，连续7 d，结果复方益母草膏3个

剂量组对血栓长度和质量均有明显抑制作用，能明显抑制正常大鼠体外血栓的形成。张陈福等^[31]采用益母草注射液(0.05 mL/100 g)给小鼠尾iv，测定其对血小板内cAMP、cGMP以及大鼠颈动脉壁前列环素(PGI₂)样物质的影响，发现益母草具有抗血小板聚集作用，同时又不影响PGI₂样物质的生成，在抗血栓作用上比阿斯匹林更为理想。赵小梅等^[32]采用大鼠股静脉采血，以阿司匹林为对照，研究了益母草注射液主要提取成分体外给药对ADP诱导的血小板聚集的影响，发现益母草注射液主要提取成分氯化胆碱(70 nmol/L)和葫芦巴碱(70 nmol/L)均能明显抑制ADP诱导的血小板聚集。

作为一种常用的活血化瘀中药，益母草被广泛用于临床，但其活血化瘀的作用机制并不完全清楚。已发现益母草及其制剂对血液流变学和血液动力学有影响，也能改善动物微循环，改善心肌缺血，抗血栓。但大多采用体外研究，对于在体的研究较少；只考察到益母草对血液相关指标的影响，而产生这种影响的具体机制还需要进一步探讨。

3 结语

现代医学研究表明益母草对子宫、心脏、肾脏、皮肤都有作用，益母草注射液浸膏可显著增强流产后大鼠子宫收缩^[33]，同时还发现有抗氧化^[34]、抗炎镇痛^[35]等多种药理活性，临床上常用来治疗功能性子宫出血、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、过敏性紫癜、肾病、前列腺增生等多种疾病。又由于它含有硒和锰等微量元素，可防衰老、抗疲劳及抑制癌细胞增生，还有人发现了异丁基缬氨酸^[36]，因此可开发为保健品。

但目前对其活血作用的研究，主要针对血液系统，且造模方法单一，研究方法比较简单。笔者认为应侧重生物碱类化合物的分析研究，同时也应扩大益母草化学成分的研究范围，可利用化学合成方法对已知的有效成分进行改造以寻找新的活血化瘀成分，此外应尽可能多的挖掘益母草各成分的药理作用。因此对于其活血化瘀作用还应在广度和深度上加强研究，包括以下几点：(1)重视益母草活血化瘀对机体整体的作用。中医强调整体观，益母草作为一种常用中药，作用靶点多，在研究了它对血液系统方面的作用后，应反馈机体本身，最好借助先进的仪器，以及血清药理学等新方法直接在体观测其动态变化。(2)增加模型类型。造成瘀血的病因有很多，包括气滞、气虚、血寒、血热、津亏等，

在研究过程中也应尽可能多的建立血瘀模型,全面了解益母草的活血化瘀作用。(3)增强益母草制剂、益母草与其他药物配伍使用的药效学物质基础研究。中医临床治疗妇科病多以益母草为主方,配以其他药材达到治疗效果,配伍之后的药效差异值得探讨。(4)活性物质逐步细化。在掌握某类化合物作用的基础上,去分析单一成分的作用,再细化到某种结构的作用。(5)多方面研究。从分子水平、细胞水平、基因水平等多方面揭示其作用机制,确定调控活血化瘀作用的蛋白甚至到具体基因。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 272.
- [2] 黄瑜红. 益母草冲剂联合当归丸治疗药物流产后腹痛、月经失调的临床应用探析 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(13): 313-314.
- [3] 王利分. 益母草颗粒治疗原发性痛经的临床效果分析 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2014, 34(9): 1133-1135.
- [4] 李 锐, 王树真, 李 乐, 等. 益母草的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 广东化工, 2014, 41(2): 54-55.
- [5] 张 娴, 彭国平. 益母草属化学成分研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(2): 162-166.
- [6] 王 刚, 陈 俊, 王海丽. 浅析益母草药学作用 [J]. 药物与人, 2014, 27(3): 28-29.
- [7] Morita H, Iizuka T, Gonda A *et al.* Cycloleoneuropeptides E and F, cyclic nonapeptides from *Leonurus heterophyllus* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(5): 839-841.
- [8] 李建芳. 益母草药学研究进展 [J]. 内科, 2013, 8(5): 533-536.
- [9] George R, Atsushi N, Tsuruko T. Antineoplastic agents, 107. isolation of acteoside and isoacteoside from *Castilleja linariaefolia* [J]. *J Nat Prod*, 1990, 53: 456-458.
- [10] Ernesto C, Manuel V, Carlos J. Pharmacological effects of three phenylpropanoid glycosides from *Mussaetia* [J]. *Plant Med*, 1990, 56: 24-26.
- [11] Hiroshi S, Hiroaki N, Tskashi M. Immunosuppressive principles of *Rehmannia glutinosa* var. *hueichingensis* [J]. *Plant Med*, 1989, 55: 458-62.
- [12] Zhou Q M, Peng C, Li X H, *et al.* Aromatic compounds from *Leonurus japonicus* Houtt [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2013, 51: 101-103.
- [13] 李凤娟. 浅析妇产科中的益母草应用 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(8): 53.
- [14] 袁志治, 李继云, 王 瑛. 中药益母草预防和抑制微小血管血栓形成的作用 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2003, 13(3): 148-150.
- [15] 李立顺, 时维静, 周宏亮. 益母草不同提取物对血液黏度的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2008, 42(8): 32-34.
- [16] 丁伯平, 熊 莺, 徐朝阳, 等. 益母草碱对急性血瘀证大鼠血液流变学的影响 [J]. 中国中医药科技, 2004, 11(1): 36-38.
- [17] 黎就明. 益母草注射液、益母草碱水苏碱等对影响离体血标本黏度的观察 [J]. 实用中西医结合杂志, 1992, 5(7): 411.
- [18] 李俊杰, 王伟平, 赵志刚, 等. 正常淋巴液对大鼠血小板功能及肝、肾、肺组织形态的影响 [J]. 中国微循环, 2006, 10(1): 30-45.
- [19] 胡元亮, 王小龙. 中药促孕液及其组分药对大白鼠肠系膜微循环和家兔子宫运动的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2002, 33(2): 140.
- [20] 张 健, 李菊龙, 刘圣君, 等. 益母草注射液对 DIC 大鼠血液动力学的影响 [J]. 天津医药, 2007, 35(3): 206-208.
- [21] 姜 华, 张利民, 刘艳凯, 等. 益母草注射液对急性血瘀大鼠肠系膜淋巴微循环的作用 [J]. 中成药, 2004, 26(8): 686-687.
- [22] 杜舒婷, 刘艳凯, 王培达, 等. 益母草注射液对 DIC 大鼠淋巴循环的干预作用 [J]. 中成药, 2007, 29(1): 29-32.
- [23] 熊立红, 侯亚利. 益母草在弥散性血管内凝血防治中的应用 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 2094-2096.
- [24] 崔张新, 尚金星, 雷 慧, 等. 益母草文献考证 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(5): 627-630.
- [25] 熊 莺, 杨解人. 益母草碱对大鼠急性心肌缺血损伤心肌肌钙蛋白 T 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 21-24.
- [26] 熊 莺, 杨解人. 益母草碱对大鼠急性心肌缺血损伤血管舒缩功能及抗氧化作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(7): 34-37.
- [27] 吕 嵘, 赵 培, 章 忱, 等. 益母草生物碱对去甲肾上腺素诱导心肌细胞肥大效应的抑制作用 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(3): 69-71.
- [28] 郭 炜, 赵 培, 顾燕频, 等. 活性氧参与益母草水苏碱抗 Ang II 诱导心肌细胞肥大的影响 [J]. 中西医结合心脑血管杂志, 2009, 7(5): 559-561.
- [29] Xin H, Gu M, Wang W W, *et al.* Effects of leonurine on L-type calcium channel in rat ventricular myocytes [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(8): 1249-1256.
- [30] 冀 红, 侯晓明, 廖 磊. 复方益母草膏药效学实验研究 [J]. 首都医药, 2006, 7(1): 42-43.
- [31] 张陈福, 朱晓梅, 莫启忠, 等. 益母草抗血小板聚集的机理研究 [J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(1): 39-40.
- [32] 赵小梅, 谢晓芳, 熊 亮. 益母草注射液主要提取成分对凝血系统影响的筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 128-130.
- [33] 李 丹, 谢晓芳, 彭 成, 等. 益母草注射液提取物对流产大鼠离体子宫的影响 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 21-24.
- [34] 梁绍兰, 周金花, 黄锁义, 等. 益母草多糖的抗氧化性 [J]. 光谱实验室, 2012, 29(6): 3666-3671.
- [35] 王丽娟, 张 丽, 王 勇, 等. 益母草镇痛抗炎作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 645-646.
- [36] 何成军, 彭 成, 戴 鸥, 等. 益母草注射液化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3048-3052.