

叶下珠药理作用研究进展

戴卫波¹, 肖文娟²

1. 中山市中医院, 广东 中山 528401

2. 广东药学院 中山校区, 广东 中山 528458

摘要: 叶下珠为大戟科植物叶下珠 *Phyllanthus urinaria* 的干燥全草, 具有平肝清热、利水解毒之功效。研究显示其在抗乙型肝炎病毒、保肝护肝、抗肿瘤、抗病原微生物、抗氧化、抗血栓等方面均具有较好的药理作用, 值得进一步开发研究。对叶下珠药理作用研究进展情况进行综述, 为合理开发提供参考。

关键词: 叶下珠; 药理作用; 保肝; 抗肿瘤

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 03-0498-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.034

Progress in pharmacological research of *Phyllanthus urinaria*

DAI Wei-bo¹, XIAO Wen-juan²

1. Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, China

2. Department of Pharmaceutics, GuangDong Pharmaceutical University, Zhongshan 528458, China

Abstract: *Phyllanthi Urinariae Herba* is dry grass of *Phyllanthus urinaria*, and has a flat liver and clearing heat and diuresis detoxification in traditional Chinese medicine. Studies have shown that the effects of anti-hepatitis B virus, hepatoprotective, antitumor, resistance microbial, anti-oxidation, anti-thrombosis were good and worthy of further research and development. The research progress on the pharmacological effects of *P. urinaria* were reviewed in order to provide a reference for the rational development of this product.

Key words: *Phyllanthus urinaria* L.; pharmacological action; liver protection; antitumor

叶下珠又名珍珠草, 为大戟科植物叶下珠 *Phyllanthus urinaria* L. 的干燥全草, 作为中药具有平肝清热、利水解毒的功效, 用于治疗肠炎、痢疾、尿路感染、无名肿痛等^[1-2]。叶下珠属植物全世界 600 多种, 中国有 33 种 4 个变种, 分布在长江流域和南方诸省, 生长于山坡、田边、路旁等草丛湿地环境^[3]。自 1988 年 Thyagarajan 首次报道用苦味叶下珠 *P. amarus* L. 治疗乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 携带者取得了较好的疗效以来, 引发了国内外学者广泛而持久的开发研究^[4]。结果显示其在抗乙型肝炎病毒、保肝护肝、抗肿瘤、抗病原微生物、抗氧化、抗血栓等方面均有较好的药理作用, 现将其药理作用研究进展综述如下, 以期为新药研发提供依据。

1 抗乙型肝炎病毒

大量的实验研究发现叶下珠在体内外均具有

抗乙型肝炎病毒 (HBV) 作用, 能够抑制乙型肝炎病毒 e 抗原 (HBeAg) 及 HBV-DNA, 具有清除 HBsAg 作用。贺冲浪等^[5]报道陕西产叶下珠 0.01 g/mL 的甲醇提取物和乙醇提取物均具有较强的杀灭 HBV 抗原的作用。王新华等^[6]用叶下珠复方 (主要成分为叶下珠和三七) 对两种鸭 HBV 模型 (DHBV) 进行体内作用的药效试验, 结果显示剂量为 10、5 g/kg 时对病毒复制均有一定的抑制作用。米志宝等^[7]采用叶下珠乙醇提取物进行了药物对 HBV 抗原抗体结合抑制试验、病毒 DNA 聚合酶抑制试验以及在细胞培养中对 HBsAg 和 HBeAg 表达抑制试验和 DNA 复制抑制试验, 结果表明叶下珠提取物 4~0.25 mg/mL 剂量对上述指标均有不同程度的抑制作用, 提示叶下珠具有开发为抗 HBV 药物的潜力。

收稿日期: 2016-01-28

基金项目: 中山市科技计划项目 (20132A166; 2015B1049)

作者简介: 戴卫波 (1984-) 男, 硕士研究生, 主管中药师, 研究方向为广东地产药材研发。Tel: (0760)88815106 E-mail: daiweibo007@163.com

2 保肝护肝

叶下珠及其复方制剂对免疫性肝损伤和化学性肝损伤均具有保护作用。唐明增^[8]应用卡介苗(BCG)加脂多糖(LPS)复制的小鼠免疫性肝损伤模型,观察了福建叶下珠、叶下珠复方及广西叶下珠的抗免疫肝损伤作用。结果显示 10、20 g/kg 福建叶下珠和 0.72、1.44、2.88 g/kg 叶下珠复方制剂具有较好的降低血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST),减轻肝脏、脾脏肿胀的作用,并能明显减轻肝细胞肿胀、坏死,有较强的保护肝细胞的效果。

周世文等^[9]研究表明 0.2、0.4、0.6 g/mL 叶下珠乙醇提取物显著抑制 CCl₄ 引起的肝损伤小鼠血清 ALT 和丙二醛水平的升高,防止肝细胞膜流动性降低,并能较好地抑制肝损伤大鼠肝细胞内[Ca²⁺]_i浓度的升高。结果提示叶下珠乙醇提取物抗 CCl₄ 所致肝损伤的机制可能与清除自由基,对抗脂质过氧化及[Ca²⁺]_i升高,保护肝细胞膜流动性和完整性有关。

3 抗肝肿瘤

黄育华等^[10]研究表明 5%、10%叶下珠药液及含药血清均能够诱导人肝癌细胞 Bel-7402 向正常方向分化,可预防原发性肝癌的发生。张建军等^[11]研究表明 5%、10%叶下珠药物血清能诱导肝癌细胞向正常分化的抑制机制,可能为通过抑制该细胞系生长,抑制克隆形成,减少甲胎球蛋白和 γ -谷氨酰转肽酶的合成与分泌,促进白蛋白合成与分泌,且呈现一定的浓度、时间相关关系,诱导细胞形态向正常向分化。

王昌俊等^[12]研究表明 0.5~20 μ g/mL 叶下珠水溶性成分具有杀伤人肝癌细胞 SMMC7221 和抑制其增殖的作用,作用机制为显著减弱 SMMC7221 活力和降低氚标胸腺嘧啶核苷渗入率,其 DNA 合成抑制率与药物剂量成线性关系。

4 抗菌

郑秀青^[13]研究表明叶下珠水提取物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌均具有较好的抑制作用,最低抑菌浓度分别为 31.25、62.5 mg/mL;生长曲线显示其能够抑制大肠杆菌对数生长期的分裂;通过扫描电镜观察,发现菌体无饱满感、变形,有的菌体破裂。杨映玲等^[14]研究表明 0.5g/mL 叶下珠水提取物对产 β -内酰胺酶金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌及产超光谱酶阴性大肠杆菌均有较好的体

外抑菌和杀菌活性。

5 抗内毒素

曾伟成等^[15]对厦门产叶下珠用水、醇提取,然后将水、醇提取液萃取,通过鲎试验法测试萃取所得几组成分与内毒素的作用,从叶下珠 10 个组分中筛选出的 C 组成分具有较好的抗内毒素作用,当浓度为 0.48 mg/mL 时,对内毒素的清除率分别为 81.3%。

6 抗氧化

郑秀青^[16]研究表明 1 mg/mL 叶下珠水提取物、75%乙醇提取物及 95%乙醇提取物均具有较强的抗氧化作用,水提取物为最强,其中清除羟基自由基的能力,抑制率为 90.9%;抑制 H₂O₂ 诱导红细胞氧化溶血作用,抑制率达 20.5%;清除超氧阴离子的能力最强,清除率为 62.5%;而 75%乙醇提取物、95%乙醇提取物也均有一定的抑制作用;由此提示叶下珠抗氧化作用的主要活性成分为水溶性成分。

7 抗血栓

沈志强等^[17]研究表明叶下珠含 60%以上 corilagin 的有效部位(PUW)对 Born 法、改良的 Hamburger 法及改良的 Charlton 法等体内血栓模型均具有明显的抗血栓形成作用,其机制可能与阻血小板和中性粒细胞之间的粘附作用密切相关,在体内外对 ADP、AA 或血小板活化因子(PAF)诱导的血小板聚集均无明显抑制作用,10、20、40mg/kg 浓度范围呈浓度依赖性明显阻抑 AA 激活的血小板与中性粒细胞之间的粘附反应;灌胃可显著减少 AA 致小鼠死亡的数量,明显延长电刺激大鼠颈动脉血栓形成时间,减轻大鼠下腔静脉血栓的干、湿重,并呈剂量依赖性。

8 毒理研究

戴学栋等^[18]将叶下珠提取物连续 ig 给药 26 周,结果显示 4.0 g/kg 高剂量组大鼠皮毛无光泽,精神萎靡。26 周时高剂量导致大鼠血液白细胞计数、嗜中性白细胞百分比、ALT、AST、肌酐明显升高,淋巴细胞百分比、血小板、白蛋白明显降低,停药后 6 周时,除嗜中性白细胞百分比、淋巴细胞百分比之外,其他指标均恢复正常。4.0 g/kg 剂量组的大鼠肝脏、肾脏组织出现可逆性病变,1.3 g/kg 剂量组的大鼠肾脏组织出现可逆性病变,由此表明长期大剂量给予叶下珠提取物,可导致 SD 大鼠出现肝脏和肾脏功能以及病理组织学可逆性改变。

9 结语

综上所述,近年来,国内外学者对叶下珠的药理研究较为深入,其在抗乙型肝炎病毒、保肝护肝、抗肿瘤、抗病原微生物、抗氧化、抗血栓等药理作用方面均取得一定进展,尤其在抗乙肝病毒、对肝脏的保肝护肝等方面的研究取得显著性的成果,并已有叶下珠片、颗粒、胶囊等制剂上市,用于乙肝等肝脏系统疾病的治疗有不错的疗效。其抗病毒主要有效成分为酚酸类化合物^[19]。叶下珠作为利尿剂在全球亚热带区域国家均有使用,其在肾盂肾炎、泌尿系感染等疾病治疗在临床也有广泛的使用^[20]。药理研究表明,未见叶下珠不良反应报道,值得进一步开发研究。

总体来说,目前对于叶下珠的药理研究多为粗提取物的研究,少见结合药效作用对药效物质基础成分的研究报道,尤其缺少临床研究。基于叶下珠在抗乙肝等疾病的良好疗效,有必要从临床药理研究进一步深入揭示其在人体药理作用机制,从而为临床合理应用本制剂提供参考。

参考文献

- [1] 玉顺子. 叶下珠及其制剂药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国药业, 2010, 19(7): 87-88.
- [2] 蔡瑾, 梁敬钰. 叶下珠化学成分及药理作用研究概况 [J]. 海峡药学, 2003, 15(1): 1-3.
- [3] 范适, 李兰岚, 饶力群, 等. 抗乙肝植物药叶下珠化学成分和药理作用研究 [J]. 南华大学学报, 2006, 20(2): 83-87.
- [4] 温志坚, 周永禄, 曹毓, 等. 叶下珠有效部位总提取物一般药理作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1120-1122.
- [5] 贺浪冲, 岐琳, 吕居娴, 等. 陕西叶下珠药用开发研究III: 提取物体外灭活 HBV 抗原作用 [J]. 西北药学杂志, 1996, 11(1): 11-14.
- [6] 王新华. 叶下珠复方体内抗鸭乙型肝炎病毒作用的实验研究 [J]. 广州中医药大学学报, 1997, 14(4): 247-249.
- [7] 米志宝, 陈万荣, 张习垣, 等. 叶下珠对乙型肝炎病毒结构与复制的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1994, 4: 30-33.
- [8] 唐明增. 叶下珠及其复方抗小鼠免疫性肝损伤的实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2002.
- [9] 周世文, 徐传福, 周宁, 等. 叶下珠对肝细胞损伤的保护作用 [J]. 华西药学杂志, 1996, 11(4): 209-212.
- [10] 黄育华, 张建军, 晏雪生, 等. 叶下珠对人肝癌细胞 Bel-7402 诱导分化的影响 [J]. 湖北中医学院学报, 2000, 2(1): 10-12.
- [11] 张建军, 黄育华, 晏雪生, 等. 叶下珠药物血清对人肝癌细胞株的诱导分化作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2002, 9(5): 289-291.
- [12] 王昌俊, 袁德培, 陈伟, 等. 叶下珠对人肝癌细胞的影响 [J]. 时珍国医国药, 1997, 8(6): 499.
- [13] 郑秀青. 中草药叶下珠水提取物体外抗菌试验报告 [J]. 当代畜牧, 2008(11): 48-49.
- [14] 杨映玲, 戴卫波. 叶下珠提取物体外抗菌活性的实验研究 [J]. 新余学院学报, 2014, 19(3): 20-22.
- [15] 曾伟成, 黄颖, 张巧洪, 等. 叶下珠抗内毒素的实验研究 [D]. 上海: 中国科学院上海冶金研究所, 2000: 5-64.
- [16] 郑秀青. 叶下珠提取物体外抗氧化和保肝作用 [J]. 福建畜牧兽医, 2008, 30(6): 5-7.
- [17] 沈志强, 董泽军, 吴蓝鸥, 等. 叶下珠有效部位对血栓形成的影响及其作用机制初探 [J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(1): 46-50.
- [18] 戴学栋, 戴晓莉, 马玉奎. 叶下珠提取物对大鼠长期毒性实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(4): 198-201.
- [19] 吴玲芳, 林琛, 袁永兵, 等. 叶下珠指纹图谱及模式识别研究 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 572-575.
- [20] 戴卫波, 黄新凯, 郭文贤, 等. 利尿合剂用于泌尿系感染患者临床疗效的评价 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(1): 103-104.