

绞股蓝研究新进展

武警医学院(天津300162) 齐刚* 张莉

摘要 绞股蓝为葫芦科绞股蓝属植物,作为五加科以外唯一含有与人参皂甙相似结构皂甙的植物,引起国内外众多学者的重视,现综述近年来绞股蓝生药学、化学成分及药理学研究的新进展,以利于使其得到更深入的研究和更广泛的利用。

绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb) Makino 又名七叶胆,为葫芦科绞股蓝属多年生草质藤本植物。仅1976~1987年间,已从绞股蓝中分离鉴定了82种与人参皂甙有类似骨架的达玛烷型绞股蓝皂甙(gypenoside, GP)。GP具有多种生理活性,其抗癌、抗衰老、抗溃疡、镇静、镇痛、降血脂等作用,已得到药理和临床研究的证实。鉴于我国有着丰富的植物资源,近年来对绞股蓝的研究更为广泛。

1 生理学研究^[1~4]

绞股蓝属植物,全世界约有16种和3变种,我国有14种和3变种,分布于秦岭及长江以南地区,以云南种类最多。在生态环境和植物形态上易与乌蕨属植物的乌蕨、雪胆属植物雪胆等多种植物相混,已有学者通过本草考释及鉴别研究,澄清了乌蕨的异名是绞股蓝的谬误。绞股蓝的茎和叶的显微特征在种间也有所不同,可据果、叶、花序疏密程度,果梗长短及被毛情况等主要特征进行种间鉴别,其生药形态特征与植物亲缘也存在一定的联系。

2 化学成分^[4~13]

绞股蓝中除含有皂甙外,还含有多种氨基酸、矿物质及维生素C,有些氨基酸是人体必需氨基酸,而矿物质中铜、镁及钾的含量高于其他元素数百倍。广西产绞股蓝中含微量元素达19种之多,其中10种为人体必需,具有特殊的生理活性。由于绞股蓝叶中所含GP和氨基酸的含量高于茎,故而认为采收绞股蓝叶即可满足要求,对保护绞股蓝资源极为有利,其应用有着广阔的前景。

近年来,为了提高绞股蓝的利用率,人们在开发自然资源的同时,对绞股蓝总皂甙的提取方法也进行了研究和改进。芦金清等提出用大网状吸附树脂法提取绞股蓝皂甙,采用水浸提,D型非极性树脂吸附纯化,活性炭脱色方法,认为该方法具有简便、收率恒定、成品质量稳定、纯度较高等特点。廖克永等在采用大孔吸附树脂及三氧化铝柱层析的工艺基础上进行了改进,采用乙醇、正丁醇、中空纤维超过滤设备提取绞股蓝中的总皂甙,简化了工艺,提高了产品质量。王昌利等通过两水平四因素的正交实验对长梗绞股蓝总皂甙提取工艺进行了考察,认为加原药材3倍量的75%乙醇,浸泡12h,提取3次,每次2h是最佳工艺,提取率3.8%,为绞股蓝资源的开发利用另辟新径。

3 药理作用研究

3.1 GP对心肌梗塞及心肌缺血再灌注损伤的保护作用^[14~21]:心肌梗塞及心肌缺血再灌注损伤是临床上常见的病理过程,寻找有效的防治措施具有重要的实践意义。心肌缺血再灌注使组织局部自由基产生增加并聚积,通过对膜的脂质过氧化,造成再灌注性心律失常,加剧心肌损伤,导致心肌细胞线粒体膜流动性明显降低,心肌超微结构严重受损,并使心肌超氧化

*Address: Qi Gang, Armed Policeman Medical College, Tianjin

物歧化酶 (SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性降低, 丙二醛 (MDA) 含量升高, 血中磷酸肌酸激酶 (CPK)、游离脂肪酸 (FFA) 及乳酸脱氢酶 (LDH) 水平升高。

采用不同动物、多种离体及在体膜型研究GP对心肌梗塞及心肌缺血再灌注保护作用的结果表明, 腹腔注射50mg/kg和100mg/kg GP可缩小在体兔心肌梗塞范围, 抑制心肌梗塞后血中FFA升高, 降低大鼠心肌的MDA含量, 保护心肌SOD及CPK活性, 同时抑制血清中CPK和LDH的升高。缺血早期静注GP能明显减轻心肌组织结构的损伤程度。静注GP20mg/kg可明显提高心肌组织GSH-Px活性, 使GSH-Px与MDA比值升高, 改善心肌超微结构损伤, 使心肌细胞线粒体膜的流动性维持正常状态。对于培养的大鼠心肌细胞, GP可明显降低缺糖缺氧培养基中CPK和LDH的活性, GP抑制缺糖缺氧时酶的释放呈浓度依赖关系。说明绞股蓝皂甙对心肌细胞有直接的保护作用。

采用Langendorff离体心肌灌流大鼠心脏方法研究发现GP50mg/L可明显减少缺血再灌所致的不可逆室颤发生率, 抑制再灌引起的心肌LDH释放, 降低MDA水平, 提高SOD活性。此外还能使黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶 (X-XOD) 诱发的豚鼠心乳头肌收缩高峰推迟, 并明显对抗负性肌力作用, 同时有效地翻转X-XOD所致豚鼠心乳头肌兴奋性、自律性与不应期的改变。

体内、外实验均证实GP对心肌梗塞及心肌缺血再灌注损伤具有保护作用, 而GP的这一作用与GP抗氧自由基和脂质过氧化、改善FFA代谢紊乱有着密切的关系。

新近的研究表明, GP不仅对心肌梗塞及心肌缺血再灌注损伤具有保护作用, 而且对脑缺血具有保护作用, 静注GP50mg/kg可显著减轻家兔脑缺血过程中皮层脑电图发生的严重抑制, 改善缺血脑组织的形态学变化, 并抑制脑缺血后静脉血中LDH及CPK活性升高程度。

对于氧自由基所致的血管舒张功能的降低及血管内皮细胞的损伤, GP也具有保护作用。GP不仅可对抗X-XOD所致血管舒张功能降低, 而且可对抗因美蓝 (Mb) 抑制内皮松弛因子 (EDRF) 所致的血管舒张功能的降低。其作用机制可能与促进组织释放PGI₂, 进而抗脂质过氧化有关。

3.2 GP抗血小板聚集作用^[22~24]: 目前认为血小板激活主要通过以下3种途径: 即ADP途径, 花生四烯酸 (AA) 的环氧化酶途径和血小板活化因子 (PAF) 途径, 外源性胶原可通过以上3种途径激活血小板, 但主要通过PAF途径。

国内已有学者进行了关于GP在体内、外对家兔血小板聚集释放和cAMP水平的影响的一系列研究, 结果发现GP在体内静注35mg/kg及40mg/kg, 体外 (0.25、0.5、1.0ml/ml PRP) 均对ADP、AA及胶原诱导的血小板聚集有明显的抑制作用, 并对AA诱导的家兔血小板TXB₂ (TXA₂稳定的代谢产物) 和主动脉环中6-Keto-PGF_{1α} (PGI₂稳定的代谢产物) 生成有明显的抑制作用。此外, GP在体外抑制血小板聚集的浓度下, 能明显抑制胶原诱导的血小板5-HT的释放, 升高血小板悬液中cAMP水平。GP (50mg/kg, 皮下注射) 对大鼠动脉血栓 (主要由血小板激活所致) 和静脉血栓 (主要是凝血系统激活所致) 模型均有抑制作用。TXA₂和PGI₂为AA环氧化酶代谢途径的2个重要产物, 上述作用表明, GP抗血小板聚集的机制可能同阿斯匹林一样, 是抑制AA代谢。口服GP对血小板聚集是否有抑制作用, 尚有待于进一步的研究。

3.3 GP对血流动力学及心房生理特性的影响^[14, 25, 26]: 在进行GP对犬心脏血流动力学

及心房生理特性影响的研究过程中,发现静注GP5,10mg/kg可明显降低血压和外周血管、脑血管与冠状血管阻力,增加冠脉流量,减慢心率,使心脏张力时间指数下降,降低心肌耗氧量,且上述作用略强于人参皂甙。体外实验表明GP和人参皂甙B均能延长离体豚鼠心房功能性不应期,降低心房的自律性,对心肌收缩力影响不大。值得注意的是,静注GP10、25mg/kg对正常麻醉大鼠血流动力学的各项指标无明显影响。鉴于GP能明显降低血压,而不明显影响心肌收缩性和心脏泵血功能,推测其降压作用与其扩张外周血管有关。而GP降低血压的同时,降低脑血管血流量的作用并不明显,因此认为GP对高血压、心脑血管痉挛性疾病及心功能不全的病人可能有一定的益处。

3.4 GP的免疫调节作用^[27~30]:GP的化学结构与人参皂甙相似,且部分GP与人参皂甙相同,因而,GP作为人参代用品的研究亦受到重视。已有人对GP的免疫调节作用进行了系统研究,结果发现GP(150、300、600mg/kg)灌胃给药,对环磷酰胺(CTX)或⁶⁰Co照射所致的小鼠白细胞血症具有明显升高白细胞数的作用,在150~300mg/kg之间作用强度与剂量呈正相关。并能增加CTX损伤小鼠的骨髓有核细胞数。GP(200、400mg/kg)明显对抗CTX对免疫功能的抑制作用,使CTX所致的小鼠脾脏和胸腺重量、血清溶血素产生的水平及活性特异性玫瑰花形成率的明显下降得以不同程度的提高。GP(50、100mg/kg)对正常小鼠有免疫双向调节作用,小剂量GP可使脾脏重量和活性E-玫瑰花形成率高于中位数的下降;而低于中位数的上升;大剂量GP可使脾脏重量及抗绵羊红细胞(SRBC)溶血素水平高于中位数的下降,低于中位数的上升。GP在体外能增强小鼠脾细胞对丝裂原ConA、PHA、LPS的增殖反应,对混合淋巴细胞中的T细胞有增强作用,并能促进大鼠脾细胞分泌白细胞介素2。进一步表明了GP对免疫细胞有调节作用,而这种作用与GP作用于神经内分泌系统免疫调节网络有密切关系。为绞股蓝作为补益药提供了理论基础。

3.5 GP对肝脏的保护作用^[31, 32]:脂质过氧化系指生物膜上的多聚不饱和脂肪酸受到自由基攻击后出现的过氧化反应,其终末产物如MDA等对细胞有毒性作用。GP不仅减少小鼠脑组织中脂褐质含量、降低大鼠心、肝、脑组织过氧化脂质含量,抑制大鼠脑、心、肝组织体外过氧化脂质生成,而且,对大鼠肝微粒体自发的和Fe²⁺-半胱氨酸、Vit C-NADPH及CCl₄等诱发的脂质过氧化亦有抑制作用,拮抗脂质过氧化所致的膜流动性降低,有利于保护生物膜的正常功能。GP的保肝作用值得进一步探讨。

3.6 GP的其他作用^[34, 35]:GP能够对抗利血平对单胺递质的耗竭,使小鼠脑干、海马及纹状体的NE、5-HT及DA水平不同程度的回升,并对抗利血平引起的活动下降、睑下垂等,使利血平化小鼠体重恢复正常;对正常小鼠影响很小。此作用与抗抑郁药作用特点相似,但其作用机制尚待深入研究。

GP抗癌作用早已得到证实,新近有人以姐妹染色体互换(SCE)为指标研究了绞股蓝的抗变作用,结果发现GP可使诱变剂CTX所致的SCE频率增高明显下降。通过绞股蓝提取液对人直肠腺癌细胞系(Hce8693)的体外抗肿瘤作用的研究发现,GP使大肠癌细胞DNA合成降低,核分裂数减少,细胞变性坏死。为将绞股蓝做为预防用药提供了理论依据。

3.7 GP的体内过程^[36]:对GP的药动学研究发现,家兔肌注GP后,血药浓度出现双峰现象,主要由肠肝循环引起,胆道排泄是GP体内的排泄途径之一。

绞股蓝作为五加科以外的含有与人参皂甙相似结构皂甙的植物,在我国有着丰富的资源。因其所含的化学成分较多,药理活性广泛,使其不仅可以供药用,还可以制成保健滋补

品,有着极为重要的开发利用价值。目前,虽已对绞股蓝的药理作用进行了大量的研究工作,但大多都停留在整体器官水平,仅少数达到了细胞分子水平。而且,许多药理作用的机制尚未阐明,有待于各项研究工作的深入,使绞股蓝得以更好的利用,造福于人类。

参 考 文 献

- 1 陈建国,中草药,1990,21(6):40
- 2 饶 军,等.中草药,1993,24(2):109
- 3 丁树利,等.中国药学杂志,1994,29(2):79
- 4 周和平.药学通报,1988,23(12):720
- 5 曾宪武,等.现代应用药学,1990,7(1):41
- 6 丁树利,等.中草药,1992,23(12):627
- 7 贾书恩,等.中国中药杂志,1992,17(5):265
- 8 罗光明,等.中草药,1994,25(5):266
- 9 黄初升,等.广西中医药,1988,3:40
- 10 郭巧生,等.现代应用药学,1989,6(2):9
- 11 芦金清,等.中成药,1992,14(4):2
- 12 廉克永,等.中草药,1993,24(5):238
- 13 王昌利,等.中成药,1994,16(2):3
- 14 熊维生,等.中国药理学报,1990,11(5):427
- 15 辛冬生,等.中国药学杂志,1990,25(7):398
- 16 李冬辉,等.基础医学与临床,1990,10(1):29
- 17 韩 红,等.中国病理生理杂志,1994,10(2):128
- 18 王竹筠,等.中国药理学与毒理学杂志,1992,6(3):204
- 19 邱立波,等.中国药理学通报,1993,9(4):287
- 20 蔡幼清,国外医学-中医中药分册,1994,16(3):45
- 21 肖观莲,等.中国药理学通报,1994,10(2):136
- 22 李 林,等.中国药理学通报,1989,5(4):213
- 23 吴基良等.中国药理学与毒理学杂志,1991,5(2):84
- 24 吴基良,等.中国药理学与毒理学杂志,1990,4(1):54
- 25 陈立峰,等.中国药理学与毒理学杂志,1990,4(1):17
- 26 金祝秋,等.现代应用药学,1994,11(1):27
- 27 张崇泉,等.中国中西医结合杂志,1990,10(2):96
- 28 魏 云,等.中草药,1993,24(7):382
- 29 张永祥,等.中国药理学与毒理学杂志,1992,6(4):258
- 30 童 鲲,等.中成药,1994,16(3):37
- 31 陈 钰,等.现代应用药学,1990,7(1):42
- 32 李 林,等.中国药理学通报,1991,7(5):341
- 32 程 彤,等.中国药理学与毒理学杂志,1994,8(1):34
- 34 宋为民,等.中草药,1992,23(3):136
- 35 金 梅,等.现代应用药学,1992,9(2):49
- 36 李 锐,等.药物代谢研究进展.第四次全国药物及化学异物代谢学术会议论文集(摘要).1994-08

(1995-01-18收稿)

本刊现有1985~1994年各年合订本,每本40元,有购买者请将款邮寄至《中草药》杂志编辑部黄永谦收,款到寄刊。

• 说明 •

因印刷原因,本刊部分第6期290页漏印作者单位名,该页论文作者王杰单位名为江苏农学院(扬州225009)