

白芍的化学成分与药理研究进展

蛇滨制药厂研究所(汕头 515041) 刘鹰翔* 马玉卓

摘要 综述近年来白芍及其化学成分的抗炎、免疫调节、抗病毒、抗氧化、抗惊厥、胃肠道疾病、护肝和心血管疾病等的药理研究。

白芍 *Paeonia lactiflora* Pall 系毛茛科植物的去外皮干燥根,性微寒,味苦酸。有养血柔肝、缓中止痛、敛阴收汗的功能。我国民间用于治疗胸腹肋肋疼痛、泻痢腹痛、自汗盗汗、阴虚发热、月经不调、崩漏、带下。近年来白芍的药理研究已取得显著进展。

1 化学成分

白芍根含量较多的是芍药甙(paeoniflorin),它是松油二环烷(pinane)的衍生物,其酯键水解后产生苯甲酸,白芍含有大量苯甲酸(1.1%),即因生芍药加工而得。其根还含有牡丹酚(paeonol)。另外,根中含有挥发油、脂肪油、树脂、鞣质、糖、淀粉粘液质、蛋白质、 β -谷甾醇和三萜类,四川产白芍含一种酸性物质,对金葡萄菌有抑制作用。芍药花中则含黄芪甙(astragaloside)、山柰酚,7-二葡萄糖甙、多量没食子鞣质(10%以上)、除虫菊素(pyrethrin)、13-甲基十四烷酸、 β -谷甾醇、廿五烷烃等。白芍叶含鞣质^[1]。

2 药理作用

2.1 抗炎作用:白芍总甙(total glucosides of paeony, TGP)对类风湿性关节炎的动物模型大鼠佐剂性关节炎的治疗作用及其机理得到研究。50mg/kg·d 静脉给药11d, TGP对大鼠多发性关节炎有明显的防治作用^[2]。长期毒性试验表明,该药安全且无明显不良反应^[3]。在对29例类风湿性关节炎患者进行了TGP的开放性临床试验中,结果表明,大剂量TGP(1.2~1.8g/d)服用8周,对患者有明显疗效。该药不仅可改善临床症状与体征以及降低血球沉降率与类风湿因子滴度。而且对RA患者的异常免疫功能,如外周血单核细胞产生IL-1水平、外周血淋巴细胞的致分裂素反应与产生IL-2水平以及IL-2受体密度,抑制性T细胞的数目等均有机能依赖性恢复作用。与甲氨喋呤(MTX)的比较试验表明, TGP的抗关节炎作用起效较MTX早,但疗效较温和。对患者异常免疫功能的影响也不完全相同。且TGP的耐受性远较小剂量MTX为优。在这个试验中还表明, IL-1可作为监护TGP疗效和调整剂量的一种灵敏而简便的指标^[4]。人们还详细研究了TGP对正常人与类风湿性关节炎患者单核细胞和淋巴细胞功能的影响。在0.1~0.5mg/L剂量下, TGP对正常人的LPS诱导外周血单核细胞产生IL-1, PHA-P诱导淋巴增殖反应和IL-2产生的均呈浓度性的双向作用; 试验表明, TGP对患者有明显机能依赖性免疫调节作用。认为TGP对患者的治疗作用可能与其调整RA异常的免疫功能有关^[5]。花生四烯酸5-脂氧酶代谢物LTB₄是一个迄今已知活性极强的白细胞趋化剂和聚集剂,亦是重要的致炎介质。为进一步研究TGP的作用机制,采用已建立的测定大鼠腹腔巨噬细胞产生的LTB₄的反相HPLC法,并初步探讨了TGP对LTB₄产生的影响,初步结果表明,在给药浓度100mg/L下对大鼠巨噬细胞产生LTB₄的抑制作用与相同剂量的非甾体抗炎药(NSAID)氟灭酸相当,作用则较缓慢。在0.001~100mg/L浓

*Address: Liu Yingxiang, Institute of Tuobin Pharmaceutical Factory, Shantou

度范围内可剂量依赖性抑制 LTB_4 的产生,其 IC_{50} 为 0.66mg/L 。提示该药的抗炎/免疫调节作用可能与其影响 LTB_4 的产生有关^[6]。白芍、甘草水煎剂对巴豆油致小鼠耳廓肿胀、醋酸所致小鼠腹腔炎症及毛细血管通透性均有明显抑制作用^[7]。此外,早在60年代日本学者曾报道了白芍的抗炎等药理活性^[8]。

2.2 免疫调节:一氧化氮(nitric oxide, NO)分布于血管内皮细胞外,还分布于中枢与外周神经原,内分泌腺与肝、肺、肠组织及多种炎症、免疫细胞,而且证明NO既兼有第二信使和神经递质的性能,又是效应分子。介导和调节多种生理功能。在研究TGP双向调节免疫作用机能时,发现NO合成酶抑制剂L-NA可消除高浓度TGP负调节小鼠脾细胞的CoA增殖反应,而吡啶美辛仅有部分拮抗作用,提示高浓度TGP主要通过促进M ϕ 产生NO而发挥负调节作用。相反,高浓度TGP对LPS刺激M ϕ 分泌IL-1与TNF- α 以及B细胞增殖反应的负调节作用,均与其促进M ϕ 产生大量PGE₂有关^[9]。TGP对环磷酸胺升高和降低的细胞或体液免疫模型呈现机能依赖性双向调节作用,可能是与其调节不同免疫机能状态小鼠Th/Ts细胞比值有关^[10]。试验中TGP对体外大鼠腹腔巨噬细胞化学发光、H₂O₂释放和IL-1生成以及脾淋巴细胞的ConA增殖反应与IL-2生成,均有浓度依赖性双向作用^[11,12]。用体外诱导不同T调节细胞的实验模型和单克隆抗体检测技术,分析了TGP的双向调节作用与T调节细胞的关系。TGP(0.04mg/L)可促进体外刀豆素A时间依赖性地诱生L₃T₄⁺细胞和Lyt-2⁺(Ts/c)细胞,并分别拮抗环孢霉素A抑制Th细胞诱生和左旋咪唑抑制Ts细胞诱生的作用。提示TGP促进不同淋巴细胞亚群诱生有明显的机能依赖性特征。试验提示,TGP对小鼠脾淋巴细胞ConA增殖反应和体外抗体诱生呈现浓度依赖性双向作用,可能与其浓度依赖性改变L₃T₄⁺/Lyt-2⁺细胞比值有关。低浓度TGP促进ConA增殖反应和Th细胞诱生可能是经激活巨噬细胞而实现的。应用体内体外诱导特异性与非特异性T调节细胞模型和MCAbs直接检测了T细胞亚群的方法。观察了TGP对T细胞的作用,结果显示,TGP在体内外不仅可促进特异性T调节细胞的诱导,亦可增加非特异性T调节细胞的诱导。提示这可能是发挥免疫调节作用的基础^[13~16]。白细胞介素是一类参与风湿性关节炎的重要细胞因子,梁君山等采用小鼠胸腺细胞增殖法检测了IL-1的条件及TGP对其产生的影响进行探讨。结果表明,脂多糖(LPS)诱导小鼠胸腺M ϕ 产生的最佳浓度 8mg/L ,TGP可依赖性地增加IL-1的产生,但高浓度TGP($0.25\sim 125\text{mg/L}$)时,IL-1的产生显著降低,量效关系呈曲线罩形趋势,提示TGP对IL-1的产生具有双向作用^[17]。

2.3 抗病毒作用:病毒和肿瘤已成为当前国际上主要的治疗问题。其中干扰素(IFN)存在广谱抗病毒(包括致瘤病毒)、免疫调节以及选择性抑制肿瘤细胞增殖受到人们极大关注。但IFN治疗人类病毒及肿瘤的结果远远落后于实验动物模型。干扰素的数量和纯度尚不能满足需要,因此,致力于发掘具有干扰素诱生或促诱生作用的中草药是一个新颖的研究方向。肖尚喜等进行了TGP促干扰素诱生及抗病毒作用的研究。结果表明,TGP给药浓度 10mg/L 下,在试管内无直接诱生IFN的作用。但是可促进鸡新城疫I系弱毒冻干疫苗诱生 α -IFN。其最适浓度为 10mg/L 时,可促进ConA诱生 γ -IFN,当ConA为亚适剂量时,最适浓度为 $1\sim 10\text{mg/L}$ 。当ConA最适剂量时,TGP的最适浓度为 $0.1\sim 10\text{mg/L}$ 。这均可提高IFN的效价 $1\sim 2$ 倍。而且TGP在 250mg/L 时能使水泡性口炎病毒效价下降 2.22 对数值^[18]。另有报道,白芍水煎剂可促进NPV诱生 α -IFN,其最适浓度 1g/L 。该水煎剂促进亚适剂量为ConA诱生 γ -IFN的最适浓度 $5\sim 10\text{g/L}$,促进最适剂量ConA诱生 γ -IFN的最适浓度 2.5

~10g/L,亦可提高IFN的效价1~2倍。两项研究比较说明TGP促进IFN诱生作用方面,其效果好于水煎剂,尤其是具有强的促 γ -IFN诱生的活性。提示若能进一步进行临床试验,并阐明其作用机理,对TGP临床应用将有一定的指导意义^[19]。

2.4 抗氧化作用:白芍提取物TGP对M ϕ 反应氧类的产生具有双向调节作用,低浓度的TGP可浓度依赖性地促进酵母多糖诱发的大鼠腹腔M ϕ 化学发光和H₂O₂的产生,高浓度时TGP则呈浓度依赖性抑制^[20]。牡丹皮和白芍都有解热镇痛、抗炎、免疫调节、抑制血小板聚集、抗血栓形成、中枢抑制等作用。人们在研究丹皮总甙(TGM)和白芍总甙(TGP)对红细胞氧化损伤的保护作用时发现,TGP、TGM均可抑制H₂O₂引起的溶血现象。这可能与它们能抑制GSH消耗和膜LPO产生以及对膜保护作用有关,但TGP明显弱于TGM。TGP在40mg/L和100mg/L剂量下对红细胞呈保护作用。实验结果表明,TGM和TGP具有抗氧化和细胞膜稳定作用。其作用机制以及可能的临床方面的用途,有待于更进一步的研究^[21]。高本波等通过单纯产生超氧阴离子(O₂⁻)和羟自由基(OH)模型对TMP和TGP的抗氧化作用进行研究发现,它们对自由基可能有清除作用,但对CCl₄和乙醇造成小鼠肝脏脂质过氧化损伤,TGP则无作用^[22]。

2.5 抗惊厥作用:实验中发现,在小鼠腹腔注射白芍提取物芍药甙1g/kg,能减少动物的自发活动,延长戊巴比妥钠的睡眠时间,抑制因腹腔注射醋酸所引起的小鼠扭体反应和对抗戊四唑所致惊厥。其芍药代谢素I(metablite I)对戊四唑痉挛的抑制作用较芍药甙为强,同时认为肠内细菌对芍药甙呈现药效起重要作用^[23, 24]。

2.6 胃肠道作用:白芍能抑制副交感神经的兴奋性而存在解痉作用。以白芍为主的方剂可治疗包括便秘、腹泻、腹胀、阴寒、脾虚等肠道应激性综合征,总有效率为90.5%^[25]。白芍还可在动物模型中对胃肠道电运动有明显的抑制作用,并与中药柴胡相反。这就为解释白芍的“以缓急痛”治疗胃肠痉挛性疼痛的药理作用提供了新的实验数据,也为研究白芍在古代“治肝安胃”疗法中的作用机理提供了新的思路和方法^[26]。甘草、白芍水提合剂(0.21g)对在体兔肠管平滑肌运动有明显的抑制作用,两者合用较其单用效果好,并且降频率作用较降幅作用强。给药后20~25min降低兔肠管收缩频率分别为正常对照组的64.71%和70.59%,并强于阳性对照组阿托品(0.25mg)^[27]。实验中提高胃粘膜细微结构的显示是胃双比造影很重要的一个问题,通过实验筛选则观察到中药白芍在这方面的作用,用其水煎液作胃清洗的60例与未清洗胃的相同例数比较对照,经用Ridit分析数据,说明了清洗组明显低于对照组^[28]。其主要成分芍药甙对豚鼠、大鼠的离体肠管和在体胃运动以及大鼠子宫平滑肌均有抑制作用,并能拮抗催产素引起的收缩。与甘草的甲醇提取物F_{M100}具有协同作用。芍药甙对由于紧张刺激而诱发的大鼠消化道溃疡有明显抑制作用^[29]。

2.7 护肝作用:复方白芍具有舒肝理气、消症化积的功效。试验表明通过一次大剂量灌胃异硫氰酸苯酯诱发大鼠血中胆红素(SB)和血清谷丙转氨酶(SGPT)活动急剧升高、胆汁流量减少,发现用复方白芍能明显地降低SGPT和SB。使肝小叶中央静脉扩张充血,肝索排列恢复正常,肝细胞轻度颗粒变性,未见肝细胞脂肪及嗜酸性变^[30]。

2.8 心血管系统作用:早在70年代,白芍即被用于治疗冠心病和心肌缺血及血栓等病症。白芍提取物芍药甙在试管内或对ADP诱导的大鼠血小板聚集有抑制作用。在研究了红花、丹参、炮山甲、赤芍、三棱、苏木、山楂、川芎、莪术、白芍、红藤等活血化瘀中药对4.0GY照射小鼠祛瘀作用的比较。发现白芍的祛瘀作用达14.5%,但是弱于红花、赤芍、炮山甲等^[31]

2.9 其它: 白芍、茯苓、山药、黄连等4种中药水溶性提取液对二氨基芴诱导效应具有抑制作用, 试验结果显示出它们对2AF诱导鼠伤寒沙门氏TA₁₀₀所致突变均有强烈抑制作用, 抑制率大于75%。白芍水煎剂与茯苓对2AF诱导鼠沙门氏TA₉₈突变有抑制作用^[32,33]。白芍水煎剂还在试管内对多种革兰氏阴性菌、阳性菌、病毒、致病真菌均有抑制作用。白芍提取物芍药甙对小鼠正常体温有降低作用, 并对人工发热的小鼠有解热作用。白芍的利尿作用及疗效亦有综述^[34]。白芍总甙对老年性疾病的临床试用性治疗也进行了一定的研究^[35]。周丹等通过实验观察了赤芍、白芍及卵叶芍药醇提物对小鼠滋补强壮作用, 发现无论赤芍还是白芍醇提物都能延长小鼠游泳时间和小鼠缺氧存活时间, 有一定的强壮作用, 但对幼年小鼠体重增加无影响, 对睾丸、前列腺贮精囊重量无影响, 提示无雄性激素样作用^[36]。

综上所述, 白芍是一类具有多种生理与药理活性的中药, 其中白芍总甙已在临床上试用于治疗类风湿性关节炎、肝炎、老年性疾病等。效果较好。芍药甙作为主要成分发挥药效。随着研究的深入, 这一中药必将呈现更广阔的应用前景。

参 考 文 献

- 1 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海科学技术出版社, 1986. 706
- 2 梁君山, 等. 中国药理学及毒理学杂志, 1990, 4(4): 253
- 3 李俊, 等. 中国药理学通报, 1991, 7(1): 53
- 4 王志坚, 等. 中国药理学通报, 1994, 10(2): 117
- 5 王志坚, 等. 中国药理学通报, 1994, 10(3): 197
- 6 李俊, 等. 中国药理学通报, 1992, 8(1): 36
- 7 张秀梅. 中药材, 1991, 14(3): 27
- 8 高木敬次郎, 他. 药学杂志(日), 1969, 87: 887
- 9 陈敏珠. 中国药理学通报, 1992, 8(6): 409
- 10 王兴旺, 等. 中国药理学通报, 1990, 6(6): 363
- 11 梁君山, 等. 中国药理学通报, 1988, 4(4): 220
- 12 魏文树, 等. 中国药理学通报, 1987, 3(3): 148
- 13 郭浩, 等. 中国药理学和毒理学杂志, 1993, 7(3): 193
- 14 王兴旺, 等. 中国免疫学杂志, 1990, 6(4): 243
- 15 张泓, 等. 中国药理学和毒理学杂志, 1990, 4(3): 190
- 16 王兴旺. 中国药理学杂志, 1992, 8(5): 340
- 17 梁君山, 等. 中国药理学通报, 1989, 5(6): 354
- 18 肖尚喜, 等. 中国药理学通报, 1993, 9(1): 58
- 19 肖尚喜, 等. 安徽医科大学学报, 1991, 26(4): 250
- 20 丁长海, 等. 中国药理学通报, 1992, 8(5): 202
- 21 高本波, 等. 中国药理学通报, 1992, 8(3): 202
- 22 高本波, 等. 安徽医科大学学报, 1991, 26(3): 23
- 23 难波恒雄. 国外医学-中医中药分册, 1987, 9(2): 107
- 24 难波恒雄. 国外医学-中医中药分册, 1988, 10(5): 291
- 25 丁正康. 浙江中医杂志, 1990, 25(10): 445
- 26 杨蓁, 等. 中药药理研究方法论. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 866
- 27 李怀荆, 等. 中成药, 1993, 15(5): 45
- 28 黄贤叔. 上海中医药杂志, 1992(1): 25
- 29 冉先德. 中华药海. 哈尔滨: 哈尔滨出版社, 1993. 1510
- 30 黄正良. 中药药理研究方法论. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 850
- 31 张洪娣, 等. 中药药理研究方法论. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 558
- 32 余素贞, 等. 癌症, 1992, 11(3): 250
- 33 余素贞, 等. 中国医药工业杂志, 1990, 21(11): 496
- 34 丁俊杰. 辽宁中医杂志, 1990, 14(3): 40
- 35 张雪琴, 等. 中国药理学通报, 1988, 4(5): 314
- 36 周丹, 等. 吉林中医药, 1993(2): 38

(1994-10-19收稿)