

2.4 保护肝脏作用:高等动物体内脂质过氧化物存在会损害肝脏。研究发现,白藜芦醇能降低血清和肝脏的脂质,减少脂质过氧化物在体内的积累,保护肝脏免受损害。经测定兔肝微粒体中脂质过氧化物发现: 5×10^{-4} mol/L 的白藜芦醇能完全抑制由 ADP 和 NADPH 引起的脂质过氧化物的形成^[27]。白藜芦醇还能降低 GPT,具抗肝炎的作用^[28]。

2.5 对胃酸分泌的影响:胃 H^{+} , K^{+} -ATP 酶是一离子泵,在胃酸分泌的最后阶段起重要作用,其活性是评价胃溃疡治疗的指标。白藜芦醇对猪的胃 H^{+} , K^{+} -ATP 酶有一定的抑制作用, $IC_{50}=84\text{ }\mu\text{mol/L}$ ^[29]。

3 结语

白藜芦醇广泛存在于诸多植物之中,而其中有许多植物的果实是人类的食物,如桑子、花生、葡萄等。由于白藜芦醇具有多种重要的生理活性,因此合理食用富含白藜芦醇的食物有益于人类的健康。白藜芦醇丰富的自然资源及其优良的活性提示大力开发白藜芦醇及富含白藜芦醇的植物具有重要的社会效益和经济效益。

参 考 文 献

1 Takaoka M. J Fac Sci Hokkaido Imperial Univ ,1940; 3:1

2 Nonomura S,*et al.* Yakugaku Zasshi,1963;83:988

3 Jang M,*et al.* Science,1997;275(10):218

4 Jeandet P,*et al.* Am J Enol Vitic,1991;42:41

5 徐志红,等. 中国中药杂志,1995;20(8):484

6 Ingham JL,*et al.* Phytochemistry ,1976;15:1791

7 Mannila E,*et al.* Phytochemistry,1993;33:813

8 Munekazn E,*et al.* Phytochemistry,1995;38(2):519

9 Gamini S,*et al.* J Nat Prod,1993;56(10):1805

10 Subramaniam S,*et al.* Phytochemistry,1993;32:1083

11 Celotti E,*et al.* J Chromatogr,1996;730:47

12 Goldberg D M,*et al.* Am J Enol Vitic,1993;44:344

13 Siemann E H,*et al.* Am J Enol Vitic,1992;43:49

14 Mattivi F,*et al.* J Agric Food Chem,1995;43(7):1820

15 Ali M A,*et al.* Chem Pharm Bull,1992;40(5):1130

16 Goldberg D M,*et al.* Anal Chem,1996;68(10):1688

17 Sharma S,*et al.* Cancer Res,1994;54:5848

18 Shamon L A,*et al.* Anticancer Res,1995;14:1775

19 Kimura Y,*et al.* Biochim Biophts Acta,1985;834:275

20 Suh N,*et al.* Anticancer Res ,1995;15:233

21 Goldberg D M,*et al.* Clin Chim Acta.1995;237:155

22 Arichi H,*et al.* Chem Pharm Bull,1982;30(5):1766

23 Pace-Asciak C R, *et al.* Clin Chim Acta ,1995;235: 207

24 Chung M l,*et al.* Planta Med,1992;58:274

25 Kubo M,*et al.* Shoyayugaku Zasshi,1981;35:58

26 Dercks W,*et al.* Physiol Mol Plant Pathol,1989;34: 189

27 Kimura Y,*et al.* Planta Med,1983;49:51

28 CA,1980;92:62604

29 Murakmi S,*et al.* Biochem Pharmacol, 1992;44(10): 1947

(1998-03-02 收稿)

重楼属植物的研究概况

第四军医大学西京医院药剂科(西安 710032) 汤海峰* 赵越平 蒋永培

摘 要 重楼属植物主要含有甾体类和黄酮类化合物,具有止血、调节免疫、抗肿瘤及对心血管的多种药理作用,在临床上也用于止血及对肿瘤和一些炎症的治疗,值得深入研究。

关键词 重楼 化学成分 药理作用 临床应用

重楼属 *Paris* L. 隶属于百合科,全世界 布于欧亚大陆的热带至温带地区^[1,2]。我国为该属植物的分布中心之一,约有 17 种 10 变

* Address: Tang Haifeng ,Xijing Hospital ,Fourth Military Medical University ,Xi-an
汤海峰 男,27 岁,硕士,现任第四军医大学西京医院主管药师,主要从事天然药物化学研究,已发表论文 15 篇。

《中草药》1998 年第 29 卷第 12 期

• 839 •

种,大部分省区有分布,主产于云南、贵州、四川、广西等地。中药重楼药用历史悠久,以蚤休之名首载于《神农本草经》,在《唐本草》中录别名为重楼,以后历代本草古籍都有论述,均以根茎入药,其基源为重楼属多种植物。1995年版中国药典收载有云南重楼 *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* 和七叶一枝花 *P. polyphylla* var. *chinensis* 两个变种。本属植物主要有清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊等功效,用于疔肿痈肿、咽喉肿痛、毒蛇咬伤、跌打伤痛、惊风抽搐等证,是著名中成药云南白药、季德胜蛇药片等的主要组成药物。近年来药理研究表明该属植物具有止血、抗肿瘤、抗生育、免疫调节及心血管等多方面的生理活性,因此,充分开发和利用这一丰富的自然资源有着十分重要的意义。

有关重楼植物研究的文献众多,笔者主要就近年来该属植物的化学成分、药理活性和临床应用等方面的研究成果作一综述。

1 化学成分

1.1 甾体类

1.1.1 甾体皂苷:广泛存在于重楼属植物中,是其主要活性成分。现已从该属 22 种和变种中分离得到 46 种皂苷,其苷元主要为异

螺甾烷醇类的薯蓣皂苷元(A)和偏诺皂苷元(B)。此外,尚有 24 α -羟基偏诺皂苷元、27-羟基偏诺皂苷元^[3,4]、25S-异组替皂苷元、组替皂苷元^[5]以及呋甾烷醇类皂苷元、C₂₁甾类皂苷元等共计 12 种。它们多在 3 位与糖连接成苷,所连接的糖主要有 D-葡萄糖、L-鼠李糖、L-呋喃阿拉伯糖 3 种。对于呋甾烷醇类皂苷,尚在 26 位连接有 D-葡萄糖。这些皂苷中,已发现有多种具药理活性,包括重楼皂苷 I (1)、II (2)、III (3)^[6]、V (4)^[7]、VI (5)^[8] VII (6)^[9]、H(7)^[10]、华重楼皂苷 C(8)^[11]、纤细薯蓣皂苷(9)^[12]、PF-5(10)、PF-6(11)、PF-7(12)^[6]和 1 个呋甾烷类皂苷(13)^[12]。

1.1.2 植物蜕皮激素:现已从云南重楼、四叶重楼等 15 种和变种中分离得到或测定到 β -蜕皮激素(β -ecdysone)(14),另外尚从北重楼中分离到 α -ecdysone、ajugasterone,从多叶重楼中分离到新的蜕皮激素 paristerone^[13]。

1.1.3 植物甾醇:主要为 β -谷甾醇、豆甾醇及其衍生的苷类。

1.2 黄酮:计有山柰酚-3-O-鼠李糖(1 $\rightarrow$ 4)-葡萄糖苷(15)等 5 种^[5](表 1,图 1)。

2 药理研究

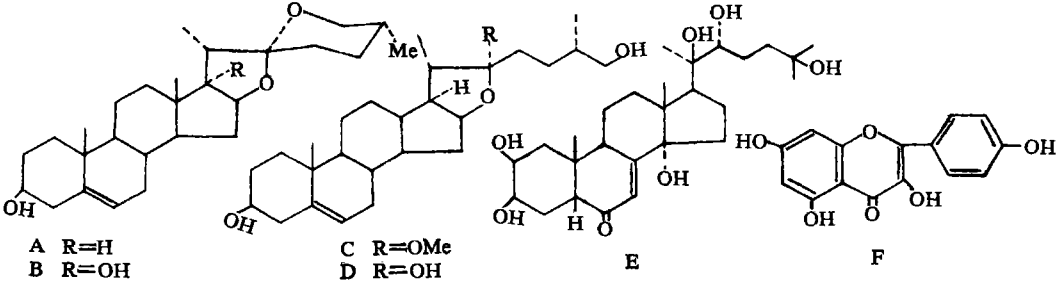


图 1 重楼属植物中活性成分苷元的结构

2.1 止血作用:体内实验表明,七叶一枝花等 6 种植物的醇提取物 6 g/kg 和以重楼为主要原料药的四川白药、宫血宁胶囊 0.4 g/kg 对小鼠灌服,呈较强止血作用^[10]。皂苷单体的研究表明,化合物 8 能显著缩短小鼠凝血时间和大鼠血浆复钙时间,还能诱导家兔主动脉条收缩,降低小鼠腹腔毛细血管通透性。

作者认为其止血作用机理在于促进内源性凝血系统功能及诱导血管收缩^[11]。小鼠体内实验中,化合物 1、9 以 45 mg/kg 灌胃,化合物 7 以 15 mg/kg 灌胃,均呈现较强止血作用,作者认为偏诺皂苷较之薯蓣皂苷止血作用更强^[10]。此外,亦发现化合物 3~6 有显著止血活性^[7,8,14]。

表 1 重楼属植物中的活性化合物

化合物		苷元取代基	参考文献
1 重楼皂苷 I	A	Rha $\frac{2}{4}$ Glc(3 β -OH) Ara(f)	6
2 重楼皂苷 II	A	Rha $\frac{4}{2}$ Rha $\frac{4}{2}$ Glc(3 β -OH) Rha	6
3 重楼皂苷 III	A	Rha $\frac{2}{4}$ Glc(3 β -OH) Rra	6
4 重楼皂苷 V	A	Rha $\frac{2}{4}$ Glc(3 β -OH)	7
5 重楼皂苷 VI	B	Rha $\frac{2}{4}$ Glc(3 β -OH)	8
6 重楼皂苷 VII	B	Rha $\frac{4}{2}$ Rha $\frac{4}{2}$ Glc(3 β -OH) Rha	22
7 重楼皂苷 H	B	Rha $\frac{2}{4}$ Glc(3 β -OH) Ara(f)	10
8 华重楼皂苷 C	A	Rha $\frac{2}{4}$ Glc(3 β -OH) Ara(f)	11
9 纤细薯蓣皂苷	A	Rha $\frac{2}{3}$ Glc(3 β -OH) Glc	12
10 PF-5	C	Rha $\frac{2}{4}$ Glc(3 β -OH) Ara(f)	6
11 PF-6	C	Glc(26-OH) Rha $\frac{4}{2}$ Rha $\frac{4}{2}$ Glc(3 β -OH) Rha(f)	6
12 PF-7	D	Glc(26-OH) Rha $\frac{4}{2}$ Rha $\frac{4}{2}$ Glc(3 β -OH) Rha	6
13 PF-7	C	Glc(26-OH) Rha $\frac{2}{3}$ Glc(3 β -OH) Glc	12
14 β -ecdysone	E	Glc(26-OH)	13
15	F	Glc 4Rha(3-OH)	5

Glc: D-葡萄糖 Rha: L-鼠李糖 Ara(f): L-呋喃阿拉伯糖

2.2 免疫调节作用: 化合物 1~3 在小鼠成纤维细胞 L929 培养基中可引起 ConA 诱导的小鼠淋巴细胞增殖效应, 并能促进小鼠粒/巨噬细胞克隆形成细胞(GM-CFC)增殖。2 尚对 PHA 诱导的人外周全血细胞有促有丝分裂作用, 体内试验能增强 C3H/HeN 小鼠的自然杀伤细胞活性, 诱导干扰素产生, 并可抑制 S-抗原诱导的豚鼠实验性自身免疫性眼色素层炎(EAU)的发生发展。认为 2 是一作用较强的免疫调节剂, 而其代谢产物则活性较弱。此外, 还发现化合物 10~12、14 具有类似的免疫调节作用, 其中, 14 活性最强, 且对脾细胞的细胞毒性非常小^[6,15,16]。

2.3 抗肿瘤作用: 七叶一枝花、云南重楼等 7 种植物根茎的甲醇提取物对小鼠成纤维细胞 L-929 有很强的细胞毒活性, 10 mg/mL 时抑制率均高达 95% 以上, 水提物细胞毒活性相对较小^[17]。相继有报道认为重楼皂苷为其抗肿瘤有效成分。体外实验证明, 重楼总皂苷对宫颈癌 U₁₄、RS₆₁₅、艾氏腹水癌 EAC、小鼠肉瘤 S₁₈₀ 肝癌腹水型 Hep、小鼠肝癌 H₂₂ 等细胞株均有明显抑制作用。可使³H-TdR、³H-UR、³H-Leucine 掺入肿瘤细胞的量减少, 尤以³H-TdR 掺入减少最为明显, 且有较强溶血作用, 因此推测重楼皂苷主要通过抑制 DNA 合成和直接细胞毒作用而发挥抗肿瘤效应, 对 DNA 的作用方式偏向于代谢干扰型^[18,19]。对皂苷单体 1 和 2 的研究认为其具有较强细胞毒性, 对白血病 P-388、L-1210 和鼻咽鳞癌 KB 细胞的 ED₅₀ 分别为 0.94、0.14、0.16 和 0.22、0.43、0.029 μ g/mL^[20]。体内试验亦表明, 重楼总皂苷可抑制 H²² 动物移植性肿瘤生长, 延长动物肿瘤的倍增时间, 干扰³H-TdR、³H-UR 掺入癌细胞, 并能干扰荷瘤小鼠脾组织 DNA、RNA 的生物合成^[19]。皂苷单体 2 对裸鼠卵巢癌 SK-OV-3、结肠癌 HT-29 及 3H/HeN 小鼠肝癌 MH-134 等移植性肿瘤有显著抑制作用^[15]。

RNA 癌瘤病毒逆转录酶在白血病、淋巴瘤及其它一些肿瘤的发生中具有重要作用, 对重楼属 8 个种和变种, 10 种市售商品药材及甾体皂苷元 A 和 B 的研究表明, 它们对该酶均有一定的抑制作用^[21]。

2.4 心血管作用: 薯蓣皂苷在标准和低钙培养基中可促进心肌细胞搏动数增加或停搏, 且能显著增加心肌细胞钙离子摄入, 偏诺皂苷影响较小。但偏诺皂苷 6 在心率不变的情况下可增强兔心及离体蛙心的搏动力和心肌张力, 此外, 6 和从四叶重楼中得到的黄酮 15 可降低小鼠血压^[12,22]。内皮素(ET)在高血压动脉粥样硬化、心肌缺血等心血管疾病中具有重要发病学意义。实验证明, 七叶一枝花水提物可部分拮抗 ET 引起的小鼠卒死作用,

并对 ET 引起的离体大鼠主动脉环收缩有内皮依赖的舒张作用,值得从其成分中进一步筛选 ET 拮抗剂,为心血管疾病的防治开辟新途径^[23]。

2.5 其它作用:云南重楼等 6 个种和变种的甲醇提取液均具有显著的镇痛和镇静作用,且实验剂量下(9 g/kg 灌胃)镇静作用与安定 15 mg/kg 相当或略强,这证明历代使用中药重楼治疗惊风抽搐有一定的内在物质基础和科学道理^[24]。南重楼等 6 种植物和化合物 1、9 对宋内氏痢疾杆菌、大肠杆菌、粘氏沙雷氏菌、金葡菌等具有一定的抑制作用^[10]。

3 临床应用

重楼为中药止血要药,以重楼为主要组成的云南白药多年来用于内外妇伤科各种血症、痛证;以重楼根粉制成的宫血宁胶囊用于妇科各型子宫出血症 300 例,有效率 95.3%;用于正常产褥期 50 例,具明显缩宫作用,加速子宫复旧作用强于益母草^[25]。以化合物 5 和 6 制成的片剂用于妇产科止血 642 例,有效率 95.7%^[8]。重楼常组成方剂用于肿瘤的治疗,以重楼组成止痛抗癌丸,对癌症晚期止痛效果满意^[26]。以重楼或重楼复方治疗外感高热、流行性腮腺炎、扁桃体炎亦有较多临床报道,疗效显著^[27]。国内一些医院制备七叶一枝花酊用于治疗疖肿、毛虫皮炎、隐翅虫皮炎、蜂蛰均取得满意疗效^[28]。采用重楼粉宫颈上药治疗女性生殖道衣原体感染 80 例,总有效率在 95%以上,衣原体 DNA 转阴率 85%^[29]。此外重楼复方治疗胃溃疡和十二指肠溃疡亦有报道^[30]。

综上所述,重楼属植物种类繁多,化学成分复杂,药理活性强,临床应用范围广。近年来通过现代药理研究,为中药重楼的一些临

床疗效提供了理论依据,同时发现了一些新的作用。已发现重楼的主要有效成分甾体皂苷的苷元不同、糖基不同,其药理活性也有差别^[6,10,12,15],因此有必要进一步加强化学成分的分离鉴定和对有效成分的深入药理研究,以期开发出疗效好、毒性小的新型药物。

参考文献

- 1 李 恒. 植物研究,1986;6(1):109
- 2 何顺志. 中草药,1990;21(10):462
- 3 陈昌祥,等. 云南植物研究,1992;14(1):111
- 4 陈昌祥,等. 云南植物研究,1995;17(2):215
- 5 陈昌祥,等. 云南植物研究,1995;17(4):473
- 6 Chiang H C, *et al.* Anticancer Res,1992;12:949
- 7 徐学民,等. 中草药,1988;19(5):194
- 8 CA,1897;107:12907s
- 9 陈昌祥,等. 云南植物研究,1990;12(4):452
- 10 王 强,等. 中国药科大学学报,1989;20(4):251
- 11 罗 刚,等. 中药药理与临床,1988;4(2):37
- 12 Namba T, *et al.* Planta Med,1989;55:501
- 13 王 强,等. 中国药科大学学报,1990;21(3):229
- 14 陈昌祥,等. 云南植物研究,1990;12(3):323
- 15 Chiang H C, *et al.* Anticancer Res,1992;12:1475
- 16 Wu R T, *et al.* J Ocul Pharmacol, 1990;6(4):301
- 17 王 强,等. 中草药,1987;18(11):526
- 18 石小枫,等. 中药药理与临床,1988;4(4):30
- 19 石小枫,等. 中药材,1992;15(2):33
- 20 Ravikumar P R, *et al.* J Pharm Sci,1979;68(7):900
- 21 王 强,等. 中国药科大学学报,1987;18(3):195
- 22 五味田裕,他. 藥學雜誌,1982;102(5):495
- 23 张继峰,等. 南京医学院学报,1993;13(3):228
- 24 王 强,等. 中国中药杂志,1990;15(2):109
- 25 罗光华,等. 新药与临床,1985;4(4):208
- 26 孟照华,等. 中国中药杂志,1991;16(1):57
- 27 禹纯璞. 中西医结合杂志,1991;11(7):444
- 28 郑慧丽,等. 上海医科大学学报,1995;22(1):65
- 29 叶燕萍,等. 实用中西医结合杂志. 1996;9(4):226
- 30 CA,1995;122:64363r

(1998-02-16 收稿)

1998-05-04 修回)

安徽高校联合培训部

兽医函授及中医函授大专班常年招生

经省教委批准,第七期兽医函授大专班及第十二期中医函授大专班继续向全国常年招生。使用全国高等院校统编教材,由专家教授辅导,详情见招生简章。凡初中以上文化程度,可免试入学,报名费 5 元,邮至安徽合肥市五里墩邮政 9—901 信息邱瑛收,款到寄给招生简章和入学登记表。邮编:230031 电话:(055)5112949