

刺五加化学药理研究的新进展

吉林省中医中药研究院(长春 130021)

白求恩医科大学第一临床医院

黄青*

苏兴国

张洪岩 张本 李勇

摘要 近年来从刺五加的根、叶中又分离出数种新皂苷,并对刺五加抗肿瘤、抗疲劳、抗衰老及对心血管、免疫功能方面的药理研究又有了新的进展。

关键词 刺五加 化学成分 药理作用

刺五加为五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim. Harms) 的根及根茎,具有益气健脾、补肾安神之功。主要用于脾肾阳虚、体虚乏力、食欲不振、腰膝酸痛、失眠多梦等病症。近年来,科学家们对刺五加化学、药理方面有了新的研究进展,现分述如下:

1 化学成分

90年代初,赵余庆等人从刺五加根皮的甲醇提取物中,除分离出硬脂酸、 β -谷甾醇、胡萝卜苷、芝麻素、丁香苷、白桦脂酸、苦杏仁苷和蔗糖外,还分离出具有促性腺和细胞毒作用的活性成分,经红外、紫外、核磁、质谱等鉴定为 *liriodendrin*^[1]。从其根和根皮的水提取物中,分得2种微量成分,分别为反式4,4'-二羟基-3,3'-二甲氧基芪(*trans*-4,4'-*dihydroxy*-3,3'-*dimethoxystilene*, I)和异秦皮啶(*isofraxidin*),即7-羟基-6,8-二甲氧基香豆素(II)。这2种微量化合物是首次从五加科植物中分得的芪类化合物,为一种新型的天然产物^[2]。Kujawa等人从刺五加根的甲醇提取物中分离到2种新的三萜皂苷^[3]。Shao又从刺五加叶中分得5种新皂苷,即刺五加苷A1、A2、A3、D3和A4,后三者的皂苷元为首次从自然界中分离出来^[4]。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤:刺五加多糖(ASPS, 10 μ g/mL)对S₁₈₀白血病细胞系的5次IFN(干扰

素)促诱生试验及刺五加多糖针剂的4次IFN促诱生试验结果,表明均比常规诱生组IFN效价提高5~10倍。刺五加苷B、D和E(5 μ g/mL)分别对S₁₈₀细胞的3次试验结果表明均比常规诱生组的IFN效价高10倍。经药代动力学试验证明,ASPS纯品的IFN促诱生动态在4~20 h渐升,20~24 h达高峰后渐降^[5]。在肿瘤细胞、恶性转化细胞中磷脂酰肌醇(PI)转换明显增强,干扰或抑制PI转换起到抗癌作用。黄添友等人利用ASPS于S₁₈₀细胞膜, $[\gamma$ -³²ATP]一同温育,通过抽提并分离磷脂,进行放射自显影和液闪计数实验,结果表明ASPS具有抑制PI转换作用^[6]。佟丽等人证实ASPS抑制小鼠肉瘤S₁₈₀细胞增殖是通过抑制膜PI醇转换,并通过毛细管柱气相色谱分析了细胞膜中磷脂的脂肪酸组成,发现有明显改变,如花生四烯酸(C₂₀:4)和豆蔻酸(C₂₀:0)降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。故认为细胞膜磷脂生化特性的改变是ASPS的抗肿瘤机制的重要环节^[7]。

2.2 抗疲劳:丁香树脂醇-二氧- β -D-糖苷给大鼠口服50 mg/(kg·d),给药22 d,服药第8日起开始负荷游泳试验,共进行8次,在第6次游泳试验中大鼠即表现出显著的抗疲劳作用^[8]。

2.3 对免疫功能的影响:ASPS ip 12.5、25、50和100 mg/kg时,可明显增强小鼠脾分泌IgM的溶血空斑(PFC);剂量为100 mg/kg

* Address: Huang Qing, Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Changchun

黄青女 1983年毕业于长春中医学院中药专业,获理学学士学位,现在吉林省中医中药研究院植化室,副主任药师,主要从事新药研究与开发。在国家级刊物上发表10余篇文章。主要科研成果:新药“肾炎舒”和“益气补血片”的主要研制者,均获卫生部新药证书,且“肾炎舒”的研究荣获吉林省科技进步二等奖,为“粘多糖胺类化学成分研究”的主要参加者。

时,可明显增强小鼠脾分泌 IgG 的 PFC 和牛血清白蛋白(BSA)诱导的小鼠迟发型超敏反应性(DTH)。药物对 PFC 的免疫增强作用,在 12.5~100 mg/kg 内,随剂量增加而增强^[9]。另据报道,ASPS 在 1~40 mg/L 之间能明显增加小鼠活化细胞³H-TdR 掺入量,但无剂量依赖性关系;在 80 mg/L 时,促进³H-TdR 掺入作用消失,说明在一定浓度范围内,ASPS 具有诱导小鼠细胞产生 IL-2 作用,从而证明 ASPS 对机体有免疫作用,其机制可能与诱导产生 IL-2 有关。IL-2 具有诱导 Th 细胞和 Tc 细胞增殖,激活 B 细胞产生抗体,活化巨噬细胞,增强 MK 细胞和 LAK 活性,诱导 IFN 产生等效应。因此在肿瘤患者或免疫缺陷疾病及衰老时,适当补充 ASPS 对防治疾病具有重要意义^[10]。从目前研究结果来看,ASPS 具有明显的免疫活性,无论作为临床应用的一种免疫调节剂,还是作为免疫药理学实验研究工具药均有广泛的应用前景。

2.4 抗衰老:刺五加对蛋白质、DNA 和 RNA 的生物合成有促进作用,与对照组相比差异显著。提示刺五加对防止脑衰老及增强记忆有一定的作用^[11]。

人在衰老或某些疾病如抑郁症、巴金森氏症时 MAO-B 活性显著升高,同时单胺类介质水平下降。用刺五加粉末按成人剂量的 20 倍给老年大鼠 2 个月后,测定各脑区 MAO-T 及其同工酶 MAO-A、MAO-B 的活性。结果表明刺五加能使纹状体、中脑和延脑中 MAO-B 活性明显下降,但使下丘脑 MAO-A 活性上升 22%。提示刺五加可能是通过改变某些脑区 MAO 及其同工酶活性,影响单胺类介质水平而改善神经系统功能的^[12]。牟孝硕等人用刺五加茎叶乙醇提取物,按 10 g/kg 剂量给 12 月龄小鼠口服,能延长小鼠双侧颈总动脉结扎后的存活时间和断头喘气时间,从而证明刺五加茎叶乙醇提取物对小鼠急性脑缺血有一定的耐受能力和抗缺氧能力。连续口服给药,大鼠和小鼠血浆

中的 SOD 活性增加,肝、脑中 MDA 下降,对缺血-再灌注有抗损伤作用^[13]。

2.5 降血糖作用:刺五加叶皂苷按 100、200 mg/kg 的剂量给小鼠或大鼠多次 ip 给药,对葡萄糖、四氧嘧啶及肾上腺所引起的高血糖均有抑制作用。对正常小鼠的血糖也有一定的降低作用,但无显著意义。提示刺五加叶、根皂苷具有相似的降血糖活性^[14]。

2.6 对心血管作用

2.6.1 对血管的影响:刺五加水提取物(EC) 200 和 400 mg/mL 对 NE、KCl 及 CaCl₂ 收缩兔主动脉条的量效曲线呈非竞争性拮抗作用;EC300 mg/mL 对 NE 引起的依赖于细胞内钙及外钙的收缩均有明显的抑制作用。可能是 EC 抗血管作用机制与其钙通道的阻滞作用有关^[15]。

2.6.2 对血流变的影响:用刺五加叶皂苷两个剂量组(10、30 mg/kg),由大鼠股静脉缓慢给药,观察其对大鼠血流动力学的影响,结果表明刺五加叶皂苷两个剂量组均明显影响大鼠血流动力学各项指标,其中可明显降低大鼠平均动脉压、左室内压和 $\pm dp/dt_{max}$,但不增加左室舒张末压。提示刺五加叶皂苷对垂体后叶素引起的大鼠急性心肌缺血具有保护作用。其作用主要取决于对心室舒缩功能的影响,即 $\pm dp/dt$ 的变化,尤其是一 dp/dt_{max} 下降起重要作用^[16]。刘宏雁等人用刺五加叶皂苷 200 mg/(kg·d)能提高实验性高血脂症大鼠血清高密度脂蛋白(HDL)及亚组分 HDL₂ 的含量,降低 TG、VLDL-C 的含量,对血清总胆固醇虽无影响,但降低 TC/HDL-C 和 LDL-C/HDL-C 的值。同时证明刺五加叶皂苷能明显改善高血脂症大鼠的血流状态,降低全血高切变粘度、血沉、血沉方程常数,抑制大鼠血小板聚集,因此可以说刺五加叶皂苷既有防止动脉粥样硬化形成作用^[17],又有升高血浆纤维蛋白浓度含量的作用,但刺五加叶皂苷对大鼠血流动力学的影响是通过 β -阻断作用还是钙通道阻断作用,尚需进一步证实。

2.6.3 对心脏的影响:刺五加叶总皂苷 50、100、200 mg/mL 均可使离体 Wistar 大鼠心肌收缩性能减弱,而且具有明显的剂量依赖性,此作用生效快,洗脱后作用迅速消失,并排除了心肌收缩性能的减弱,上述结果符合钙通道被阻滞使 Ca^{2+} 降低,从而使兴奋收缩耦联减弱的基本机制。另用刺五加叶皂苷单体 Sb(50、200 $\mu\text{g/mL}$),使培养的 Wistar 大鼠心肌细胞动作电位的波幅、波宽、阈电位、最大舒张电位、超射、最大除极速度及复极(10%、50%、90%)水平的动作电位波宽一致减小。 Ca^{2+} 80 $\mu\text{g/mL}$ 能使之反转,Sb 作用与尼莫地平作用相似,上述结果表示 Sb 具有钙通道阻滞作用^[18,19]。

2.6.4 对心肌梗死的影响:将犬分成 4 组,每组 6 只,分别 iv 给药或生理盐水,手术后暴露心脏。结果表明刺五加叶皂苷(25.0、50 mg/kg)组和普萘洛尔注射液(Pro)(0.56 mg/mL)组与梗死对照组比较,均能明显缩小结扎左冠状前降支(LAD)阻断后 6 h 心肌梗死面积,随剂量增加,梗死面积缩小的程度更为明显。并且 LAD 阻断后 6 h,刺五加叶皂苷 25、50 mg/kg 组和 Pro 0.56 mg/kg 组与对照组比较,均能明显降低血清肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)活性,刺五加叶皂苷 50 mg/kg 的作用优于 Pro。同时测定 LAD 阻断后 3 h 和 6 h 血清游离脂肪酸(FFA)含量,结果表明刺五加叶皂苷 25、50 mg/kg 组均能明显抑制血清 FFA 水平升高,但作用效果不如 Pro 组^[20]。

2.6.5 对心律失常的影响:静脉注射刺五加

叶皂苷 50、100 mg/kg,可使 BaCl_2 诱发的大鼠心律失常迅速转复窦性心律,对大量的 BaCl_2 引起大鼠室颤致死具有保护作用,但不能明显对抗乌头碱所致大鼠心律失常的发生,其抗心律失常的作用与维拉帕米的作用相似^[21]。

3 结语

随着现代医药研究的飞速发展,刺五加及其应用日趋得到国内外专家关注,研究工作正逐渐深入到细胞及分子水平,为阐明刺五加的作用及机制提供科学依据,其免疫药理作用、抗衰老及抗肿瘤作用的研究将有助于刺五加这一传统中药的开发和利用。

参考文献

- 1 赵余庆,等. 中草药,1990,21(3):44
- 2 赵余庆,等. 中草药,1991,22(11):516
- 3 Kujawa E S, *et al.* J Nat Prod, 1991,54(4):1044
- 4 Shao C J, *et al.* Chem Pharm Bull, 1989,37(1):42
- 5 杨吉成. 中草药,1990,21(1):27
- 6 黄添友,等. 中国中药杂志,1995,20(11):692
- 7 佟丽,等. 天然产物研究与开发,1995,7(1):5
- 8 Nishibe S, *et al.* Chem Pharm Bull,1990,38(6):1763
- 9 许士凯. 中成药,1990,12(3):25
- 10 佟丽,等. 中国药理学报,1994,10(6):473
- 11 叶春艳,等. 中成药,1993,15(6):30
- 12 姜旭金. 中药药理与临床,1991,7(3):16
- 13 牟孝硕. 沈阳药科大学学报,1995,12(3):200
- 14 睢大贺. 中国中药杂志,1994,19(11):683
- 15 关利新,等. 中药药理与临床,1996,12(5):29
- 16 周鸣,等. 白求恩医科大学学报,1995,21(2):143
- 17 刘宏雁,等. 白求恩医科大学学报,1995,21(4):341、339
- 18 战术,等. 白求恩医科大学学报,1995,21(4):344
- 19 战术,等. 白求恩医科大学学报,1995,21(1):17
- 20 睢大贺,等. 中国中药杂志,1994,19(12):746
- 21 睢大贺,等. 中草药,1997,28(2):99

(1998-09-24 收稿)

小柴胡汤在日本的临床应用进展

山东滨州地区中心医院(惠民 251700) 张庆红 谷洪燕

小柴胡汤出自《伤寒论》,由柴胡、黄芩、人参、半夏、甘草、生姜、大枣 7 味药组成,以往来寒热、口苦咽干、胸胁苦满、舌苔薄白、脉弦为辨证要点,为和解

少阳之代表方剂。

该方配伍严谨,组合巧妙,近年来受到日本学者的广泛重视。现将其临床应用综述如下: