

槲寄生的研究进展

辽宁中医学院新药中心(沈阳 110032) 孙艳秋* 刘珂 王守愚 徐淑卿

摘 要 对近年来有关槲寄生植物学、化学成分、药理研究及一些临床应用进行了综述,并分析了目前的药源情况及开发前景。

关键词 槲寄生 桑寄生 抗心血管疾病药物 抗肿瘤药物

槲寄生作为传统中药有着悠久的历史,我国传统上将它作为祛风湿药物,其味苦、平,归肝、肾经,有祛风湿、补肝肾、强筋骨、安胎作用。用于风湿痹痛,腰膝酸软,胎动不安。以干燥的带叶茎枝入药。近年来国内外对槲寄生的研究发展较快,在传统药物基础上不断发现新疗效和新应用,现对该植物的植物学、化学、药理研究作一综述

1 植物学概况

槲寄生属(*Viscum*)植物为桑寄生科(*Loranthaceae*)半寄生常绿小灌木。常寄生于桑科、茶科、山毛茛科、芸香料、蔷薇科和豆科等 29科 50余种植物上。该属植物有 30多个种,我国分布 11个种,在我国大部分省区都有分布,其中有 4种寄生在桑树上。我国药典仅收载槲寄生 *Viscum coloratum* (Kom.) Nakai 一种。本种的主产区在东北,主要寄生在榆、桦、柳、枫、杨等树上,有两个变型植物:红果槲寄生 *V. coloratum* (Kom.) Nakai f. *rubroaurantiacum* Kitag,果实橙红色;黄果槲寄生 *V. coloratum* (Kom.) Nakai f. *lutescens* Kitag,果实橙黄色,亦等同入药。此外还有一种白果槲寄生 *V. album* L. 多产于欧洲,被列入欧洲一些国家药典,也称欧寄生,在我国广西地区有分布,亦可称作槲寄生或白果槲寄生^[1]。

历史上,槲寄生 *V. coloratum* (Kom.) Nakai 和桑寄生 *Loranthus parasiticus* (L.) Merr. 用名较为混乱,且由于二者功效相似及用药习惯的沿袭,临床上二者一直是混用的。从《名医别录》到《本草纲目》的一些本草著作,关于桑上寄生一项大都指槲寄生,直至近代。《植物学大辞典》1918年将 *Loranthaceae* 译为槲寄生,于是“槲寄生”一词在药学界广为应用了。到 1977年版《中华人民共和国药典》已将槲寄生与桑寄生分别列为两种中药,它们分属桑寄生科的桑寄生属和槲寄生属。1980年《上海市中药饮片炮

制规范》上仍注有槲寄生作桑寄生用。目前国外专门的分类学家已将寄生分为两个科,桑寄生科 *Loranthaceae* 和槲寄生科 *Viscaceae*,二者主要区别为:桑寄生科植物的花较大,约为 5 mm;而槲寄生科植物花较小,约为 2 mm,并且桑寄生花的颜色较槲寄生鲜艳。对全国的槲寄生使用情况进行的调查结果表明,我国北方诸省使用的槲寄生品种单一,均为槲寄生也称北寄生,西南等地区品种不一^[2]。有 4种同属植物在西南地区作槲寄生用,它们分别为:扁枝槲寄生 *V. articulatum* Burm.f.、枫香槲寄生 *V. liquidambaricolum* Hayata、绿茎槲寄生 *V. nudum* Danser、槲寄生 *V. coloratum* (Kom.) Nakai。此外,还有柄果槲寄生 *V. multinerve* (Hayata) Hayata、棱枝槲寄生 *V. diospyrosicolum* Hayata、卵叶槲寄生 *V. album* var. *meridiamm* 和线叶槲寄生 *V. fargesii*^[3]。各种槲寄生可根据其植物学的显微组织特征加以明显区别^[4]。曾有人提议,将桑槲寄生合并用,这是没有充足理论依据的。

2 化学成分研究

槲寄生中的主要有效成分为黄酮类化合物和一些高分子化合物,另外还有一些其它植物成分如:生物碱、三萜、有机酸、苯丙素和木脂素,少量甾醇及氨基酸等。

2.1 黄酮类化合物:孔德云在 1987~ 1992年间对槲寄生化学成分进行了大量的研究^[5~7]。从中分离出多种黄酮类化合物及三萜、有机酸等。其中黄酮类化合物包括:鼠李素、高圣草素、鼠李素-3-O β -D-葡萄糖苷、异鼠李素-3-O β -D-葡萄糖苷、异鼠李素-7-O β -D-葡萄糖苷、高圣草素-7-O β -D-葡萄糖苷、槲寄生新苷 I ~ VII 等。

2.2 其它成分:槲寄生中其它成分还有齐墩果酸、 β -香树脂醇、内消旋肌醇、 β -谷甾醇、 β -乙酰香树脂醇、羽扇豆醇、白桦脂酸、胡萝卜苷、棕榈酸、琥珀酸、

* Address: Sun Yanqiu, Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang.

孙艳秋,女,1994年毕业于中国药科大学中药系,获学士学位。1998年于辽宁中医学院生药专业研究生毕业,获硕士学位。现在辽宁中医学院中药新药研制开发中心工作,讲师。研究方向为中药的质量标准研究。

阿魏酸、咖啡酸原儿茶酸、 β -香树脂棕桐酸酯、香树脂二醇、二十四~二十八烷酸、2,3-丁二醇单葡萄糖苷、紫丁香苷、紫丁香苷元-O β -D-芹糖基(1 $\rightarrow$ 2)葡萄糖苷、五加苷 E等。

1989年郑友兰从槲寄生分离出含量较高的水溶性果胶,收率分别为:茎 6.07%,叶 13.06%,红果 10.56%,黄果 17.81%。通过纸层析鉴定出这种水溶性果胶由 6种单糖组成,通过薄层扫描测定,结果不同部分各种糖的含量不同^[8]。1990年许益民发现其磷脂含量较高,用比色法测定磷脂含量(%):南京市药材公司售为 616.35 $\pm$ 2.10,河北产的为 629.60 $\pm$ 2.10,吉林产的为 592.80 $\pm$ 2.75。而磷脂存在与槲寄生补肝益肾,强筋壮骨,养血滋阴的功效和免疫药理作用是相一致的^[9]。

另据 1994年河南医科院王庆端等人报道,槲寄生的总生物碱具有较强的抗肿瘤作用,是槲寄生中有效的抗肿瘤成分之一,但是未见国内有关从槲寄生中分离生物碱的报道。通过动物体内移植性肿瘤实验证明,其抗癌谱较广,且作用较强,有明显的量效关系,与国外报道相符^[10]。有人测定安胎药中微量元素含量,其中桑寄生中存在着含量较高的多种微量元素,大量的 Zn含量与采用补 Zn的方法可使性腺功能恢复的治疗效果是一致的,而 Mn可能与性激素合成有关。动物缺 Mn生长缓慢,生殖功能抑制,所以桑寄生的安胎作用可能与其含有丰富的 Zn、Mn等人体必须元素有关。作者分析在这方面槲寄生与桑寄生相似,但需进一步考证^[11]。

近年来,对同属的其它植物也有初步的探索,并建立了用显微特征、薄层层析和紫外光谱鉴别槲寄生和扁枝槲寄生的方法^[12]。

2.3 大分子物质:白果槲寄生含有一些生物活性极高的高分子化合物,如槲寄生毒肽、糖蛋白、多糖、脂质,但国内未见有从 *Viscum coloratum* (Kom.) Nakai 中分离大分子物的报道。从白果槲寄生中至少有 6种不同的槲寄生毒肽 (viscotoxins) 被发现,其中槲寄生毒肽有 I~IV,均由 46~50个氨基酸分子缩合而成,但只是氨基酸及其排列次序不同,分子量大的约为 5000。由于它们含有大量的赖氨酸和精氨酸,有较强的碱性,II和III的结构相似,亚致死量的毒副作用为低血压、心搏徐缓、肌收缩力减小。槲寄生毒肽有超乎寻常的对热稳定性,对其 100℃加热 30 min仍保持其细胞毒活性,而它的蛋白质在此条件下早已变性。它有很强的细胞毒活性,在低剂量 6~50 μ g/kg 即具有抗癌作用,大剂量可中毒致

死。在 0.2 μ g/mL 的浓度下抑制人体细胞增长率为 50%,并且对正常细胞和癌细胞无选择性,它可破坏细胞膜结构而显示细胞溶解作用。糖蛋白 (lectins) 是一大群非免疫球蛋白,能够特异地识别自由糖或细胞膜结合糖,并与它们不可逆结合。一般来讲糖蛋白可以使细胞凝集,减少 DNA 合成和淋巴细胞有丝分裂。根据它们所连接糖的不同可以分成 3种类型,I 分子量为 115000,II 分子量为 60000,III 分子量为 50000,其中 I 生物活性最强,有直接的细胞毒活性,能够选择性地由 B链连接在半乳糖上,然后由 A链发挥生物活性,影响糖核苷阶段蛋白质的合成^[13]。糖蛋白不但具有细胞毒活性,而且有免疫调节活性,分布和组成随寄主和季节的不同决定^[14]。

槲寄生还含有多糖,在果实中的多糖主要是阿拉伯糖半乳糖,在叶中主要是鼠李糖半乳糖。槲寄生多糖具有细胞免疫和体液免疫作用。

3 药理及临床研究

3.1 对心血管系统的作用

3.1.1 降压作用:黄果槲寄生鲜叶的乙醇提取物以生理盐水配成 10% 溶液,按照 1 mL/kg 给犬、兔静脉注射,可使其血压平均下降 32%,维持 3 min。腹腔按照 5 mL/kg 注射,降压作用维持 1 h 以上。白果槲寄生也有明显降压作用,其短时降压成分为胆碱、乙酰胆碱、丙酰胆碱,持久性降压成分为槲寄生毒肽(为非纯品)。目前能改变脑啡肽含量的中药极少见报道,而槲寄生便是其中之一^[15]。它的浓煎液可使醋酸脱氧皮质酮 (DOCA) 盐性高血压大鼠的血压与各脑区脑啡肽含量均恢复正常,显示槲寄生对 DOCA 盐性高血压大鼠中枢脑啡肽异常改变的双向调节作用。槲寄生的降压作用机制现尚不明确,可能由于抑制延脑的血管运动中枢引起,也可能系作用于循环系统的内感受器而反射性地抑制血管收缩中枢所致,也有认为白果槲寄生水提取物有胆碱样降压作用特点。

3.1.2 抗心律失常:槲寄生对不同原因的心律失常作用有明显差别^[16]。以阵发性房颤与室性早搏疗效最佳^[17]。从病因上讲,该药对心肌梗死引起的心律失常效果较佳,有效率达 75%;对心肌炎后遗症引起的心律失常亦有一定效果,有效率为 71.4%;对冠心病、心绞痛引起的心律失常效果稍差,有效率为 57.1%。随着疗程延长,有效率亦有所提高。

吴继雄等用玻璃电极术及选择性膜通道阻滞剂观察槲寄生黄酮苷对离体狗心脏浦氏细胞及豚鼠心

室肌细胞快反应动作电位的影响,结果表明,100 $\mu\text{g/mL}$ 槲寄生加速 FAP 复极进程,使 $\Delta\text{ERP}/\Delta\text{APD}$ 比值增加,该作用与减少慢内向离子流及增加时间依赖性钾离子流有关。提示槲寄生抗快速心律失常主要与其相对延长 ERP 消除折反有关^[18]。

3.1.3 增加冠脉流量、改善冠脉循环、增强心脏收缩力:实验研究表明,槲寄生无论对整体动物还是离体心脏,无论对正常还是颤动心脏都有增加冠脉流量,改善冠脉循环的作用^[19]。槲寄生能增加冠脉流量主要是通过直接扩张冠脉,因而槲寄生对冠心病伴有高血压、心动过速个体更为合适,作为改善冠脉循环的药物很有价值。还有报道槲寄生注射液能明显或非常明显地影响正常麻醉狗和急性心肌梗死狗心收缩期间,其中对射血前期 (PEP) 缩短,左室射血时间 (LVET) 延长,PEP/LVET 比值减少最为明显,表明槲寄生能显著改善右心室收缩功能。

3.1.4 降低心肌耗氧:槲寄生有明显降低耗氧作用,不论自身对照或组间对照均具有显著意义 ($P < 0.05$)^[20]。朱顺和等人通过试验证明槲寄生可使缺血心肌中 cAMP 含量显著降低, A/G 比值亦降低,可抑制 cAMP 增高过多造成的代谢和电生理紊乱,因此是有希望的保护心脏的中药^[21]。

3.1.5 抑制血小板聚集、抗血栓形成、改善微循环:槲寄生总苷可抑制血小板的聚集,防止其活性物质释放,从而避免血管收缩和血栓形成^[22]。体内外实验证明槲寄生对 ADP 诱导的血小板聚集呈明显抑制作用。它对大鼠的实验性血栓形成也具有抑制作用,10.0 mg/kg 静脉注射对血栓形成抑制最明显,5 min 后即显抑制率为 57% 的抗聚集作用,明显抑制作用持续达 0.5 h。朱为敏等人观察 48 例陈旧性心肌梗死患者,经槲寄生注射液治疗后微循环障碍有明显改善,微循环流态流速由云絮状流者转变为直线流者占 64% ~ 86%。它可使微血管再通,微血流增加,白细胞解集,血小板聚集率降低,改变临床“血瘀状态”,改善冠心病患者的心功能^[23]。槲寄生在抑制血小板 TXA₂ 生成同时并不影响血管壁 EC 生成,因而可改善冠心病患者失去的 PGT₂-TXA₂ 平衡,达到防治冠心病的目的^[24]。

蔡伟菁等证明槲寄生能抑制人血小板凝聚和 TXA₂ 释放的作用,并研究了槲寄生对体外源代人脐静脉内皮细胞和功能的影响,并评价其临床价值^[26]。证明不同浓度的槲寄生对内皮细胞的影响不同。

3.2 抗肿瘤作用:白果槲寄生的主要成分是蛋白

质、多糖、脂类及糖蛋白,具有直接的细胞抑制作用。体内及体外均证明槲寄生对恶性肿瘤有着其他细胞抑制剂起不到的特殊作用,其抗肿瘤作用比环磷酰胺要强 10 的数次方倍。Nichaus 等人在小鼠体内研究槲寄生蛋白对肿瘤有预防作用,并且对胸腺生成也有刺激作用。用亚毒性剂量 iv 或 ip,对 200 只小鼠解剖检查,结果脾和胸腺细胞是一种有意义的增殖。槲寄生蛋白质能抑制迁移的肿瘤细胞,在肿瘤细胞迁移之前进行预防性注射是最有效的。从槲寄生分离出多种蛋白质成分,并且很小的剂量即表现出抗癌活性,它们对肿瘤抑制作用与其毒性无关,而且变性作用十分弱的蛋白质也有抗癌作用。抗癌机制是干扰细胞遗传信息,表现出对 DNA 水平选择性抑制作用,对恶性 HeLa 细胞、良性羊膜细胞有特效。槲寄生具有对小鼠抗体形成和对 SRPC 诱发迟发型过敏反应的佐剂作用,此植物汁能够刺激 MPS 和诱发炎症反应,后者可能是对癌的免疫疗法的重要机制^[27~29]。

槲寄生治疗癌症的适应症很广,不但适用于癌前状态,而且还适用于预防术后复发,对治疗乳腺癌术后疗效跟随观察,治疗组 319 例,对照组 253 例^[25]。结果表明,治疗组各方面改善明显,5 年后可与世界文献中最好的结果相比,10 年后仍高于平均水平。此外,还适用于不能手术的晚期肿瘤,可延长生命,改善病人的一般症状,明显缓解疼痛,缓解病程,甚至对极严重的病例也很少需要常规地使用止痛药。此外,对胃癌、肠癌、肺癌术后均提高生存率。对 III 期卵巢癌、直肠癌晚期、结肠癌、膀胱癌有很好疗效。槲寄生总碱也具有抗肿瘤作用,槲寄生总碱除了对动物移植性肿瘤原发具有较强的抑制作用外,还具有较明显的抑制肿瘤细胞转移的作用^[21]。

3.3 治疗肝炎:槲寄生治疗乙型肝炎有一定疗效。曾有人用槲寄生治疗 34 例 HBsAg 阳性肝炎,有 10 例阴转,其余 24 例的 HBsAg 的滴度均有不同程度下降^[30]。槲寄生内含的齐墩果酸有消除肝脏非特异性炎症水肿的作用,黄酮类成分亦可扩张肝脏内血管,增进肝内血流量使肝细胞得以修复毒性,因此,槲寄生也可作治疗肝炎的中药加以利用。还有报道槲寄生具有细胞凝集活性和抗渗出作用,兴奋子宫,减少胆固醇引起动脉粥样硬化斑块形成的作用。

关于槲寄生治疗和防治冠心病方面,国内学者研究较多,它在治疗冠心病、心绞痛的同时可发挥多方面的药理作用,是理想的保护心脏、治疗心绞痛的药物,但其作用机制尚不明确,值得今后进一步研

究、探讨。对于槲寄生治疗癌症的研究,国外早已开展并日臻成熟。槲寄生制剂 Iscador[®], Helixor[®], Plenoso[®]已广泛应用于治疗癌症,并取得了非常好的临床疗效,而且其抗癌机制已经明确。但国外的研究多是在白果槲寄生一种基础上进行的,我国未见此类报道,亟待作系统深入的研究。我国槲寄生资源丰富,尤其在东北地区,药源充足,品种单一,有利于开发应用。

参 考 文 献

1 吴家荣,等. 中草药, 1981, 12(5): 32
2 陈 刚,等. 中草药, 1991, 22(4): 181
3 姚振生. 中药材, 1996, 19(4): 174
4 钟国跃. 药物分析杂志, 1995, 15(1): 15
5 孔德云,等. 医药工业, 1987, 18(10): 445
6 孔德云. 药学报, 1988, 23(8): 593
7 孔德云,等. 药学报, 1992, 27(10): 792
8 郑友兰,等. 中国药学杂志, 1989, 24(6): 334
9 许益民,等. 中国中药杂志, 1990, 15(4): 36

10 王庆瑞,等. 中国中药杂志, 1990, 15(1): 45
11 赵春桂,等. 中国中药杂志, 1990, 15(5): 43
12 张建英,等. 现代应用药学, 1997, 14(2): 19
13 Franz H, *et al.* Biochem J, 1981, 195: 481
14 Metzner G. Immunobiology, 1985, 169: 461
15 张维忠,等. 中草药, 1986, 17(8): 27
16 顾天华. 医药工业, 1983, 14(5): 9
17 上海槲寄生协作组. 医药工业, 1977, (3): 39
18 吴继雄,等. 中国药理学报, 1994, 15(2): 169
19 顾德官,等. 医药工业, 1981, 12(12): 9
20 成柏华,等. 中西医结合杂志, 1985, 5(9): 565
21 朱顺和,等. 中西医结合杂志, 1984, 4(9): 548
22 谢 霖,等. 医药工业, 1984, 15(1): 10
23 朱为敏,等. 医药工业, 1985, 16(6): 17
24 陈曙霞,等. 上海第二医科大学学报, 1987, 7(3): 254
25 杜玉堂摘译. 国外医学 中医中药分册, 1979, (2): 35
26 蔡伟菁,等. 上海医学, 1991, 14(8): 462
27 Doser C, *et al.* Drug Res, 1989, 39: 647
28 Hulsén H, *et al.* Drug Res, 1982, 32: 1126
29 Klett C P, *et al.* Drug Res, 1989, 39: 1580
30 汤柏英,等. 中成药研究, 1983, (2): 43

(1999-12-21收稿)

板蓝根的研究进展

云南白药集团股份有限公司(昆明 650032) 张润珍* 张玉文

摘 要 概述近 20 年来源于十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort. 的板蓝根的生药学、化学、药理、含量测定、制剂与工艺的国内外研究进展。
关键词 板蓝根 菘蓝 生药学 化学成分 药理作用 含量测定 制剂 工艺

板蓝根,别名靛青根、蓝靛根、靛根,为清热解毒之常用中药,尽管文献记载有不同基原的植物被用作板蓝根的代用品,如十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort., 欧洲菘蓝 *I. tinctoria* L., 爵床科植物马蓝 *Baphicacanthus cusia* (Nees) Brem. 的根茎及根^[1],但《中华人民共和国药典》1985、1990 和 1995 版均只将十字花科植物菘蓝 *I. indigotica* Fort. 的干燥根收载作为正品板蓝根。板蓝根在临床上用途较广,除板蓝根注射液外,主要常与其它中药组成复方广泛用于治疗多种疾病如流感、腮腺炎、乙脑、肝炎,是公认的有较好抗病毒效果的少数中药之一。笔者对近 20 年来源于十字花科植物菘蓝 *I. indigotica* Fort. 的板蓝根国内外有关其生药学、化学成分及药理学活性、含量测定、制剂与工艺等主要研究加以概述。

1 生药学

对以菘蓝为植物基原的板蓝根的组织鉴定已有报道^[2~5]。近期乔传卓等^[6]报道了菘蓝 ($2n=14$)和它的人工四倍体 ($2n=28$)的生药学研究,2 种倍性水平菘蓝的根、叶生药形状及组织特征均有显著差异。这种差异不仅表现在染色体产生的巨形特征在器官之间发展不平衡,同时在同一器官的不同组织之间发展也不平衡,而且化学成分也有差异,四倍体高产品系与原二倍体相比,在其叶中靛蓝含量提高 1.79%~3.11%,是原二倍体的近 2 倍或 3 倍,靛玉红的含量也有明显提高,多糖含量与原二倍体的相当;根中多糖比原二倍体的略低 1%左右,但氨基酸含量比原二倍体的提高 4.8%,其中脯氨酸增加幅度最大,是二倍体的 2.5 倍。

2 化学成分及药理活性

2.1 吲哚类化合物:靛苷 (indoxyl- β -glucoside)、靛红 (isatin)^[1]、靛蓝 (indigotin)^[7]、靛玉红 (indirubin)

* Address: Zhang Runzhen, Yunnan Baiyao Group Co. LTD., Kunming
张润珍,女,大学本科,1988年毕业于云南中医学院中药系。工程师、执业药师,任职于云南白药集团股份有限公司。曾从事中药药理研究,已在有关药学期刊上发表研究论文 7 篇。目前主要从事中药制剂生产工艺研究以及生产管理。