

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均衡,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。

ubin)^[8,9]、(E)-3-(3',5'-dimethoxy)-4'-hydroxybenzylidene)-2-indolinone^[10]。

此类化合物中靛玉红具有抗肿瘤作用,它能治疗慢性粒细胞白血病,但其本身的水溶性和脂溶性均较差。曾庆田等^[11]合成了15个衍生物并研究了其对动物肿瘤的疗效及毒性,结果表明靛玉红的羰基被肟基取代不能增强抗癌活性,但能增加化合物的溶解性;氮原子上的烷基取代不能改变其溶解度,但短链取代却能增强其抗癌活性。籍秀娟等研究了靛玉红类化合物的抗肿瘤作用及构效关系,发现其中几个化合物无论对大鼠 Walker 256 或者小鼠 Lewis 肺癌的抑癌作用均高于靛玉红。发现 N-甲基异靛蓝的抗肿瘤作用,对小鼠 Lewis 肺癌及大鼠 Walker 256 有明显抑瘤作用,但对小鼠白血病 L₁₂₁₀ 无效^[12]。对小鼠 Lewis 肺癌的疗效靛 III 至少相当于靛玉红的 8 倍。对狗的毒性靛 III 比靛玉红高一倍多,主要毒性表现为胃肠道反应。该药无论腹腔注射或口服均可抑制 [³H]-TdR 掺入大鼠 Walker 256 瘤细胞 DNA。吴克美等^[13]为了提高靛玉红在体内的吸收及其治疗白血病的疗效,从增加化合物的溶解度着手,设计合成了 16 个 N₁'-取代的靛玉红衍生物,发现 N₁'-取代增加了化合物的脂溶性,其中 4 个衍生物(III、IV、XII 和 XV)对大鼠瓦氏癌肉瘤的抑制率高于等摩尔剂量的靛玉红,在同一实验中衍生物 III 的抑制率为 58%,而靛玉红为 30.8%。已合成了 N₁-取代和双取代的靛玉红衍生物和 6 个靛蓝、异靛蓝衍生物。通过活性研究表明,N-乙基靛蓝和 N-甲基异靛蓝都对 Walker 癌肉瘤 256 具有抑制作用,而它们的母体化合物则没有抗肿瘤活性。N₁-取代的靛玉红(I-2)无活性,但 N,N'-双甲基靛玉红却又有一定的抗肿瘤作用。

2.2 喹啉类生物碱: isaindigotidinone 1 和 2^[14]、3-(2'-carboxyphenyl)-4(3H)-quinazolinone^[10]、色氨酸(tryptanthrin)^[17]。其中色氨酸对羊毛状小孢子菌、断发癣菌、石膏样小孢子菌、紫色癣菌、石膏样癣菌、红色癣菌、紫状表皮癣菌等 7 种皮肤病真菌有较强的抑菌作用,其最低抑菌浓度为 5 μg/mL^[15]。

2.3 芥子苷类化合物: 黑芥子苷(sinigrin)、葡萄糖芸薹素(glucobrassicin, 3-indolylmethyl gluosinolate)、新葡萄糖芸薹素(neoglucobrassicin)、1-硫代-3-吲哚甲基芥子油苷(1-sulpho-3-indolylmethyl gluosinolate)^[16]。

2.4 含硫类化合物: 告依春(goitrin)、表告依春(epigoitrin)和 1-硫氰基-2-羟基-3-丁烯(1-

thiocyano-2-hydroxy-3-butenyl)^[17]。

2.5 有机酸类: 棕榈酸、苯甲酸、水杨酸、2-氨基苯甲酸、丁氨酸,同时报道了后 4 个化合物在体外具有抗内毒素的活性^[10]。

2.6 其它: 腺苷^[17]、氨基酸^[18]、多糖^[19]、2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-5,11(10H,11aH)-dione、4-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)-3-buten-2-one^[10]、β-谷甾醇^[1]、γ-谷甾醇^[7]等。许益民等^[19]报道板蓝根多糖经小鼠腹腔给药(50 mg/kg)可显著促进小鼠免疫功能。实验结果表明板蓝根多糖能增加正常小鼠脾重、白细胞总数及淋巴细胞数,对氢化可的松所致免疫功能抑制小鼠脾指数、白细胞总数和淋巴细胞的降低有明显对抗作用;显著增强二硝基氯苯所致正常及环磷酰胺所致免疫抑制小鼠的迟发型过敏反应;增加正常小鼠外周血淋巴细胞 ANAE 阳性百分率,并明显对抗氢化可的松所致的免疫抑制作用;但板蓝根多糖体外实验对刀豆素 A 诱导的小鼠脾细胞淋转反应无明显增强作用;此外,板蓝根多糖还能明显增强抗体形成细胞功能,增加小鼠静注碳粒廓清速率。

3 含量测定

靛玉红是从板蓝根中获得的治疗慢性粒细胞白血病的有效成分之一,赵萍萍等^[20]采用双波长薄层扫描定量法测定靛玉红的含量,欲测组分在 0.4~2 μg 范围内即获得准确结果,测定标准偏差为 2%,加样回收率达 93% 以上,该法用于薄层分离后的色谱法可以不经洗脱直接扫描记录其吸光度进行定量,避免了反复操作和其它因数的影响,适用于靛玉红粗品或片剂的测定。梁文法等^[21]使用薄层扫描法测定了板蓝根中靛玉红和靛蓝的含量,直接扫描测定,简便、快速、重现性好,加样平均回收率为 102.1%,适用于板蓝根冲剂中靛玉红和靛蓝的测定。许桢灿等^[22]应用薄层扫描法测定同一产地不同采收期的板蓝根中靛玉红与靛蓝含量,结果表明 12 月份靛玉红含量最高,11 月份靛蓝含量最高,认为北方产板蓝根宜在 11~12 月份之间采收。采用 HPLC 法对不同产地板蓝根中靛玉红与靛蓝进行了含量测定。结果发现安国产板蓝根中靛玉红与靛蓝含量最高可达 14.8% 和 8.3%,明显高于其它各产地的板蓝根,建议如用靛玉红和靛蓝等成分时,以安国产板蓝根为好^[23]。

板蓝根中的主要成分为靛苷,俞中仁等^[24]用碘量法测定靛苷中还原糖的含量以表示其还原糖的含量,发现其还原糖含量在 12 月下旬冬至后到翌年 1

月的“三九寒天”达最高峰,并以此为评价标准,探索了提高板蓝根根部还原糖含量的最简便和有效途径是在秋冬季节延长收获期。认为浙北平原在11月下旬出现初霜后开始收获,不论任何品种都能获得含量高、产量好的板蓝根原料。秋冬季节延长板蓝根的收获期可提高其根部还原糖含量。周正^[25]等比较了肖山和杭州两地引种的板蓝根中还原糖含量,不论是河北种还是日本种,均以肖山的含量高,故肖山较杭州种植板蓝根为宜。

崔熙等^[3]报道了板蓝根中游离氨基酸总量为生药量的8.74%,水解氨基酸总量为13.29%,特别是精氨酸的含量高达5%以上,认为这些氨基酸对于改善病人的蛋白营养状况,促进肝脏的修补和恢复是有积极意义的,故认为精氨酸很可能是板蓝根中起药理作用的一个主要有效成分。

刘云海^[26]对不同产地板蓝根用萤试验法作为抗内毒素作用强度比较标准,结果发现差异较大,湖北鄂西、襄樊、松滋产板蓝根抗内毒素作用强,故认为上述三地产板蓝根质量好。

4 制剂与工艺

李玲等^[27]采用超临界流体萃取法(SFE),以微孔HPLC法测定靛蓝和靛玉红的含量为指示,研究了系统操作法筛选温度、压力、CO₂动态萃取量、静态萃取时间和改性剂加入量等5个变量的最佳条件对从板蓝根中有效提取上述二化合物的影响,结果表明该法省时、省力、经济、选择性可调的性能很强,与传统的溶剂萃取相比,有独特的优点。

张建军等^[28]用双波长薄层扫描法测定了板蓝根及水煮物、水煮物残渣、95%乙醇残渣、50%醇提取物中靛蓝和靛玉红的含量,结果发现不同浓度醇提法比水煮法所提靛蓝、靛玉红含量高,且95%乙醇提取物中的靛玉红含量与50%醇提物的相同,靛蓝含量略高。但是传统的水煮法提出的靛蓝和靛玉红含量甚少,进一步研究发现靛蓝和靛玉红几乎全部存在于残渣中,故用水煮法作为板蓝根有效成分的提取方法值得商讨。杜薇^[29]以氮量为指标,测定了不同浓度的甘草酸对板蓝根冲剂溶解性的影响。在其它相同条件下,板蓝根冲剂的溶解量随甘草酸加入量增加而提高,说明甘草酸对冲剂有很好的增溶作用,并认为其理论依据为具有降低表面张力的作用,增溶机制可能是胶束增溶。建议在板蓝根冲剂中加入适量甘草酸除可改善冲剂溶解性外,还可解决无糖型冲剂口感的问题。

5 小结

在选育人工品种板蓝根时,应该注意其生药学上不但存在差异,而且化学成分也存在差异。该种差异是否对影响其临床用途值得探讨。

通过对板蓝根的化学成分及药理活性的研究,为板蓝根的临床应用奠定了一定的化学基础,但对其治疗多种病毒性疾病如流感、腮腺炎、乙脑、肝炎的成分不清楚,故不应仅局限于现有的化学成分上,而应结合现代药理学和化学手段,深入地开展新的活性成分研究。对靛玉红的结构修饰及药理学研究,已揭示其抗肿瘤活性与结构的关系,以靛玉红为先导物,从其衍生物中开发研制抗肿瘤特别是治疗慢性粒细胞白血病药物值得关注。

为了保证临床使用正品且质量上乘的板蓝根,充分发挥其疗效,选用靛玉红、靛蓝、靛苷、多糖等多种化学成分作为板蓝根质量控制标准较为理想,同时不同产地和收获季节的板蓝根因其成分有较大差异,可能影响临床疗效。

在研制板蓝根不同制剂工艺时,为了充分提取其有效成分如靛玉红和靛蓝,SEF法值得借鉴,如使用溶剂提取时,最好使用酒精,避免水提取造成有效成分的大量流失。

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, 1977: 1250
- 2 赵达文,等. 常用中药材组织粉末图解. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 18
- 3 崔熙,等. 中药材, 1992, 15(5): 17
- 4 中国医学科学院药物研究所,等. 中药志,第1册. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 453
- 5 张渝华,等. 中国中药杂志, 1990, 15(11): 19
- 6 乔传卓,等. 中草药, 1995, 26(8): 423
- 7 王邦林,等. 天津医药, 1994, 6(3): 30
- 8 王希平,等. 中药通报, 1985, 10(4): 34
- 9 郭允珍,等. 中草药, 1986, 17(2): 8
- 10 Wu X, et al. Planta Med, 1997, 63: 55
- 11 曾庆田,等. 中草药, 1982, 13(1): 24
- 12 籍秀娟,等. 药学报, 1985, 20(2): 137; 20(4): 247
- 13 吴克美,等. 药学报, 1984, 19(7): 513; 1985, 20(11): 821
- 14 Wu X, et al. Tetrahedron, 1997, 53(39): 13323
- 15 李清华,等. 中草药, 1983, 14(10): 8
- 16 Elliott M C, et al. Phytochemistry, 1970, 9: 1629
- 17 Huang Q S, et al. Planta Med, 1981, 42(3): 308
- 18 张时行. 中草药, 1983, 14(6): 7
- 19 许益民,等. 中西医结合杂志, 1991, 11(6): 357
- 20 赵萍萍,等. 中药通报, 1981, 6(4): 28
- 21 梁文法,等. 中草药, 1990, 21(4): 11
- 22 许桢灿,等. 中成药研究, 1987, (2): 8
- 23 许桢灿,等. 药学通报, 1987, 22(9): 551
- 24 俞中仁,等. 中草药, 1986, 17(1): 37
- 25 周正,等. 中药材, 1994, 17(3): 6
- 26 刘云海,等. 中国中药杂志, 1994, 19(2): 88
- 27 李玲,等. 药学报, 1995, 30(2): 133
- 28 张建军,等. 中国中药杂志, 1990, 15(5): 31
- 29 杜薇. 中草药, 1996, 27(10): 597

(2000-02-14收稿)