

木贼科植物研究概况 II . 药理活性

白求恩医科大学药学院 (长春 130021)
长春医学高等专科学校药系

李德坤* 李 静 李平亚
李淑惠

摘 要 综述了木贼科植物问荆、木贼、草问荆及日本产 *Equisetum giganteum* 的药理活性和临床应用。

关键词 木贼科 问荆 木贼 草问荆 *Equisetum giganteum*

70年代以前,有关木贼科植物的药理活性研究报道甚少,近年来,对该科植物的研究逐步深入。国内外学者主要从化学成分、生态环境、进化过程、生化特性及药理活性等方面进行了广泛的研究。其中药理活性研究较多的本科植物有问荆、木贼、草问荆及日本产木贼科植物 *Equisetum giganteum* 前文^[1]笔者对木贼科植物的化学成分进行了概述,现对该科植物问荆、木贼、草问荆及日本产 *E. giganteum* 的药理活性及临床应用作一综述。

1 对心血管系统的影响

草问荆甲醇提取物可有效对抗实验性心肌缺血。小鼠腹腔注射草问荆甲醇提取物 10~15 g/kg 能提高小鼠在低压、常压及皮下注射异丙肾上腺素条件下耐缺氧能力,使小鼠耗氧率较对照组降低 32.8%;能对抗异丙肾上腺素所致心肌与血浆中 cAMP 含量增高。静脉注射 1.5~3.0 g/kg 能显著对抗垂体后叶素所致心电图 S-T 段和 T 波的增高及心率减慢;可使心电图 R-R P-Q Q-T 和 QRS 间期较给药前显著延长^[2]。

草问荆水提取物无论以何种途径给药均可显著降低家兔血压。如灌胃给药 30 min 后血压开始下降,90 min 血压降至最低点,较正常血压下降 31.27% ($P < 0.01$);腹腔给药 10 min 后血压开始下降,30~90 min 血压下降 (5.22 ± 0.78) kPa,较给药前下降了 38.2% ($P < 0.001$);耳缘静脉给药 1 min 内血压降至最低点,较给药前下降了 38.9% ($P < 0.001$),可维持 4~15 min。实验表明,草问荆水提取物的降压机制与 β 受体阻断剂心得安具有类似作用,可通过阻断 β 受体使心脏收缩力减弱、心率减慢,从而使心输出量减少。研究者认为草问荆降压的有效成分为黄酮醇类^[3]。

有资料报道木贼醇提取物对小鼠有明显持久的降

压作用,降压机制与 M-胆碱反应系统有关。为探讨木贼降压的有效成分是否与硅有关,有人用与木贼醇提取物中硅含量相当的硅试剂给大鼠和猫腹腔注射,发现木贼醇提取物中硅不是降压的主要原因。根据木贼醇提取物能提高小鼠血浆 cAMP 和 cGMP 水平,认为木贼醇提取物降压原因之一是兴奋了 M-胆碱反应系统所致^[4]。

问荆水煎剂对大鼠高甘油三酯症具有较好的预防作用,而对大鼠高胆固醇血症的预防作用较弱。实验还表明问荆水煎剂对正常大鼠的血清甘油三酯和胆固醇无影响^[5]。

资料报道,以问荆、荷叶为主药的问荷降脂片,可显著降低家族性高胆固醇血症患者的血清总胆固醇,服药 15 个月 (1 个疗程),平均下降了 23%^[6]。

木贼亦可防治大鼠实验性高脂血症。木贼水煎剂 12.5 g/(kg·d) 灌胃,可明显阻止实验性高脂血症大鼠血清总胆固醇和甘油三酯的增高,且疗效不随剂量增大而增强,说明此剂量已达其最大效应^[7]。

有资料报道^[8],问荆中的硅化物是防治心血管系统疾病的有效成分,它可调节血管壁的通透性,降低脂质的渗透力,进而防止脂质沉积,并通过促进弹性纤维增生和胶原生物合成胶原纤维来维护血管壁的弹性。因此问荆能降低血脂、保护心肌,从而预防和治疗动脉粥样硬化及高血压病、冠心病等。

2 中枢抑制作用

草问荆中的总生物碱 (EPTA) 对中枢神经系统具有较强镇静安定作用。草问荆水提液小鼠口服能加强戊巴比妥钠的催眠作用;腹腔注射可明显延长士的宁和尼可刹米的惊厥潜伏期^[9]。有人进一步实验证明 EPTA 可呈剂量依赖性地抑制小鼠自发活动,抑制电刺激引起的小鼠激怒反应,并显著抑制苯丙胺诱发的小鼠兴奋活动 ($P < 0.001$),但对一叶

* Address: Li Dekun, College of Pharmacy, Jilin Medical University, Changchun

李德坤 1995 年于吉林大学分子生物学系分子生物学专业获学士学位,1998 年于白求恩医科大学基础医学院药物化学专业攻读硕士学位。研究方向:木贼化学成分及其活性的研究。

秋碱兴奋小鼠活动无影响^[10]。系统实验表明, EPTA 对中枢神经系统的药理作用机制是可使大鼠纹状体内神经递质 Ach 降低 48.04% ($P < 0.01$); 对小鼠脑 MAO-B 酶活性呈剂量依赖性增强; 可使大鼠脑内单胺类神经递质含量下降, 具有与利血平相似的单胺排空作用; 但对大鼠脑内氨基酸类神经递质含量无影响; EPTA 还可明显抑制大鼠脑囊泡 $\text{Ma}^2 - \text{ATPase}$ 及 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$ 的活性, 且与剂量呈正相关, 从而抑制脑囊泡对单胺递质的再摄取, 导致单胺耗竭^[10]。

3 镇痛作用

以木贼为主要组成的镇痛灵注射液具有较强的镇痛作用。实验显示木贼乙醚提取物的镇痛作用比水提物和乙醇提取物强。从木贼乙醚提取物中已分离出 3 种荧光物质, 经薄层层析确定, 其中两种物质分别为阿魏酸和咖啡酸^[11]。草问荆水提液给雌性小鼠腹腔注射 20 g/kg, 热板法实验亦显示镇痛作用^[9]。

4 保肝作用

问荆水煎剂大鼠灌胃 14 d, 可降低大鼠血清谷丙转氨酶, 对肝脏无明显影响。若连续服用 5 周以上, 除仍可显著降低血清谷丙转氨酶外, 尚可出现轻度肝大^[5]。问荆硅化物能降低正常大鼠及 CCl_4 中毒大鼠的血清谷丙转氨酶; 对 CCl_4 中毒小鼠的血清磺溴酚酞滞留量也有明显降低作用; 能显著降低硫代乙酰胺及泼尼龙所致小鼠升高的血清谷丙转氨酶; 能明显缩短戊巴比妥钠所致小鼠的睡眠时间; 问荆硅化物还可使 CCl_4 中毒大鼠肝线粒体肿胀减轻, 粗面内质网基本恢复正常, 肝糖原颗粒增多, 脂滴明显减少。

上述结果提示问荆中的硅化物对各种原因所致的实验性肝损伤均有保护作用^[12]。

5 其它作用

木贼水醇提取物可明显抑制成年小鼠肝、脾、肾组织匀浆中过氧化脂质的产生, 其作用随药物浓度的增加而增强。由于过氧化脂质是引起衰老及产生各种疾病的最基本原因之一, 提示木贼具有抗衰老作用^[13]。

问荆中的硅化物含量较高, 其中硅酸含量约为干生药的 5.19% ~ 7.77%^[14]。硅是动物机体所必需元素之一, 人每天需要硅 20~30 mg, 若硅缺乏或硅代谢发生障碍可引发多种疾病。我国古代记载问荆可治疗结气瘤痛, 近年来欧洲应用甲基硅醇钾与有机酸的复合物治疗骨肉瘤、肺癌和前列腺癌获得较

满意疗效^[15]。硅是最重要的矿化剂, 它能促进结缔组织和胶原的增生, 除可治疗骨折、骨质疏松症, 修复损伤的牙齿和指甲外^[16], 且可形成一种屏障, 这种屏障能阻止癌细胞的快速增殖和扩散, 从而产生抗肿瘤作用^[8]。

糖尿病患者和胰腺中的硅含量显著偏低, 问荆可补充血和胰腺中的硅, 因此可用来治疗各型糖尿病^[9]。

日本产木贼科植物 *E. giganteum* 的醇提物具有保护皮肤的作用, 其醇浸液与抗坏血酸盐配制的乳膏可减轻色素沉着, 增白皮肤^[17]。Yoshida 等^[18] 用其提取物与硬脂酸等配成的软膏, 可预防皮肤粗糙。治疗或控制皮肤炎症及牛皮癣。

问荆可调节肾脏的机能活动, 大鼠静脉给予问荆水提液, 可产生 100% ~ 150% 的利尿作用, 且不刺激尿道也不引起炎症^[19]。利尿的主要成分除硅酸外还有问荆皂素及问荆酸等^[14]。问荆中的硅化物可清除体内代谢产物、异物和毒物, 从而对机体起到排毒、解毒的保护作用^[8]。

问荆及含硅化合物可对抗多种细菌和真菌, 如在抗菌素结构中引入硅基, 可显著提高抗菌素的疗效^[15]; 问荆的氯仿提取物可显著阻碍血小板聚集, 其有效成分是 *p*-羟基苯乙酮和 *omin*^[20]。

问荆水提液与氨水配制的稀溶液能控制糖制食品中的不良气味, 被用于食品保鲜及牙膏添加剂中^[21]。

6 毒性

本属植物毒性极小, 牲畜大量食用问荆或木贼, 对神经系统可产生一定毒性, 致兴奋、惊恐及运动机能障碍等。其毒性系由生物碱和酶双重作用所致。《本草拾遗》记载问荆“苦平无毒”。动物实验表明, 问荆水煎剂小鼠腹腔注射 LD_{50} 为 42 g/kg, 灌胃的 $\text{LD}_{50} > 100$ g/kg; 亚急性毒性实验, 每天大鼠灌胃 10 g/kg, 观察 35 d, 无一死亡, 偶见轻度肝大, 表明问荆毒性很小^[8]。

草问荆水提物小鼠腹腔注射的 LD_{50} 为 (38.9 ± 2.66) g/kg^[3]; 豚鼠按 0.3 mL/min 恒速静脉注入的最小中毒量为 (26.4 ± 1.95) g/kg, 最小致死量为 (31.3 ± 1.70) g/kg。该药静脉滴注抗实验性心肌缺血的有效剂量是 1.5~3.0 g/kg, 为最小致死量的 1/10~1/20, 显示该药的安全范围较宽^[2]。

木贼水提物小鼠腹腔注射的 LD_{50} 为 49.09 g/kg, 小鼠以能接受的最大浓度、最大体积灌胃, 按 400 g/kg, 2 次/日给药, 观察 7 d, 小鼠未见任何不

良反应,可见其毒性极低^[7]

7 小结

木贼科植物约 30 种,但有关该科植物药理活性研究的报道迄今仅限于问荆、木贼、草问荆等几种植物。它们在治疗冠心病、高血压、高脂血症、糖尿病、肝炎及多种癌症等方面,显示了较强的药理活性,值得研究开发。

鉴于已报道的几种木贼科植物具有多方面药理活性,有必要结合化学研究对同科其它植物进行药理活性筛选,寻找类似或新的有效成分,以便更好地开发利用木贼科植物。

参 考 文 献

- 1 李淑惠,李德坤,李平亚,等. 中草药, 2000, 31(7): 附 12
- 2 常福文,苏云明,华英圣,等. 中西医结合杂志, 1985, (12): 744
- 3 苏云明,杨延秀,孙茂才,等. 中医医学报, 1983, (2): 44
- 4 张世芳,何功倍,李乐真,等. 湖北中医杂志, 1982, (2): 43
- 5 西安医学院药理教研组. 陕西新医药, 1976, (6): 59
- 6 范乐明,蔡海江,陈毓华. 中国循环杂志, 1987, (2): 331

- 7 徐朝峰,边学义,由丽华,等. 中国中药杂志, 1993, (1): 52
- 8 孙国桢,赵更生,张万年,等. 陕西新医药, 1976, (5): 53
- 9 孙茂才,苏云明. 中医医学报, 1979, (4): 1
- 10 常福久,闻杰,季宇斌,等. 中药药理与临床, 1992, 8(增刊): 23
- 11 杨波,苑艳光,张良. 佳木斯医学院学报, 1997, (6): 82
- 12 李淑玉,党月兰,王俊秋,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1992, (1): 67
- 13 徐朝峰,孙丽立,岳云来,等. 中草药, 1993, (8): 426
- 14 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海人民出版社, 1977 945
- 15 林子森. 国外医学参考资料-药学分册, 1975, (3): 144
- 16 Mompon B, Fr Demande FR, 1988-08-1, Appl 87/1445
- 17 Ota M, Yokogawa Y, Tanaka N, *et al.* JP Appl 96/142, 297, 1996-05-13
- 18 Yoshida J, Kitamura K, Yokogawa Y, *et al.* JP Appl 95/196, 202, 1995-07-07
- 19 Mamedora K T, Gysejnova I D, *et al.* Dokl Akad Nauk Azerb, 1995-1996 (pub 1996), 51-52 175
- 20 清水岑夫. 国外医学 中医中药分册, 1995, (3): 34
- 21 Tamura K, Mizatani, K, Oda Mayuni, *et al.* JP Appl 96/329157, 1996-11-26

(1999-11-24收稿)

海洋药物的发展和应用前景

深圳海王药业有限公司 (518054) 李靖*
深圳源政药业有限公司 郑意端

摘 要 简要介绍了海洋药物的发展概况、发展前景及中国在海洋药物研究和开发方面的现状、水平和存在的问题,显示了海洋药物广阔的应用前景。

关键词 海洋药物 国内现状 应用展望

海洋生物的数量占地球生物种群数量的 80% 以上,在海洋复杂而恶劣的生态环境中,为了生存和发展,经过长期的进化,产生了与陆地生物不同的代谢系统和体内防御体系,存在大量的化学结构新颖、生物活性特异。陆地生物无法比拟的海洋生物活性物质^[1,2],因而吸引了众多科学家从海洋天然产物中寻求治疗药物。

1 海洋药物的国外发展概况

海洋天然产物的研究始于 1964 年日本学者对河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 的研究,而于 1968 年美国国家癌症研究院 (NIC) 对海洋生物资源的抗癌活性筛选使海洋药物的研究成为一个独立的领域^[3]。NIC 每年要研究和检测上万个不同的天然产物,其中 1/4 来自海洋生物。研究表明,从海洋植物

和动物中提取极有应用潜力的新化合物是真正可行的。如从海洋生物中分离获得一种头孢霉菌株,后经进一步的研究发展,采用半合成方法合成出系列的头孢类抗生素,其中头孢菌素钠 (cephalosporin sodium) 成为从海洋微生物中发现并开发成功的第一个“海洋新抗”,开创了开发海洋新抗生药的先例。从海绵中获得海绵尿嘧啶核苷 (spongouridine),后研究成功合成方法,获得有效抗癌药物阿糖胞苷 (arabinoside cytosine, Ara-C),目前在市场上获得广泛应用。但是由于条件所限,在深海对海洋生物取样存在着技术上的困难以及研究技术的限制,发现的药物种类远不如陆生的多,发展速度相形之下也比较缓慢^[4]。

直到 80 年代后期,在科技进步的推动下,先进

* Address: Li Jing, Shenzhen Neptunus Biotechnology Stock Co. Ltd., Shenzhen

李靖,女,1989年毕业于武汉大学生物系,硕士。主要从事新药的研究、开发和产业化,特别是海洋药物的开发。目前正在进行海洋 863 课题“牡蛎生物活性成分的提取及应用”的研究。作为项目经理负责的二类抗肿瘤新药“博宁”获广东省医药管理局科技进步一等奖和广东省优秀新产品一等奖。