色的新产品。这将是一种行之有效的重要途径。目前国家正在进行这方面的工作,选择一些符合条件的大型制药企业作为海洋药物示范基地,参与海洋药物的开发和产业化,加速产业化进程。

另外,在我国中药宝库里大量的组方,若再配以海洋生物活性物质组成独特的配方,将会具有独到的治疗效果,由此制备成的新产品将具有非常鲜明的中国特色,有望为中国企业在世界制药领域争得一席之地。

参考文献

- 1 石建功,范晓.中国海洋药物,1999,18(3):55
- 2 刘雪莉,钱伯初.中国海洋药物,1997,16(1):45
- 3 范晓,严小军,杜冠华,等.中国海洋药物,1999,18(2):42
- 4 关美君,丁源.中国海洋药物,1999,18(1):32
- 5 杜冠华,张均田.中国海洋药物,1999,17(4):48
- 6 傅宏征,张晓威,张礼和,等.中国海洋药物,1998,17(1):13
- 7 黄伟达,王维荣,王京端,等.中国海洋药物,1997,16(4):39
- 8 Holub B J. CMAJ, 1989, 141(15): 1063
- 9 Das G. Internl J Clin Pharmacol, 1989, 27: 569
- 10 欧阳玉林.中国海洋药物,1999,18(4):48

(2000-04-17 收稿)

丹参对消化性溃疡的研究概况

沈阳药科大学药理学系(110015) 张向荣* 潘卫三
大连医科大学组胚教研室 胡军

摘要 概述丹参水溶性成分对消化性溃疡的药理作用机制及临床应用方面的研究。

关键词 丹参 消化性溃疡 药理作用

丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 为唇形科鼠尾草属植物丹参的干燥根,是常用的活血化瘀中药。对许多疾病,如冠心病、脑血栓、肝炎、肝硬化等有显著的疗效。李和泉^[1]首先报道了丹参水煎液对大鼠药物性(利血平)胃溃疡有明显保护作用。自此,对丹参在胃酸分泌、胃粘膜保护等方面的作用有了多方面进展。笔者拟就这方面工作归纳如下:

1 抗消化性溃疡的有效成分

丹参的有效成分分脂溶性和水溶性两部分,前者为丹参酮类,主要有丹参酮 A、丹参酮 B、隐丹参酮、丹参酮 C、三氢丹参酮。后者主要是酚酸类,包括原儿茶醛、咖啡酸、迷迭香酸甲酯、丹酚酸 A、迷迭香酸、丹酚酸 C 和 B^[2]。在筛选抗溃疡中草药的研究表明^[3],丹参水煎液具有抗大鼠实验性胃溃疡的作用,而丹参脂溶性部分无抗溃疡效应。提示丹参抗溃疡作用的有效成分是其水溶性部分。

2 作用机制

2.1 促进胃粘膜粘液分泌和溃疡边缘胃粘膜细胞 DNA 的合成:在正常生理情况下,胃肠道的预防和攻击两种因素处于平衡状态,防御因子有胃粘膜血流量、胃粘膜屏障、粘液-碳酸氢盐屏障以及前列腺

素的保护作用。攻击因子有胃酸、胃蛋白酶原、十二指肠内容物的返流、药物、饮料及食物等。各种原因造成的攻击与粘膜防御机能平衡失调,从而引起消化性溃疡,自然人群中大约 10% 的人患过此病,5%~10% 的人胃粘膜反复发生溃疡。王国中^[4]等将 Wistar 大鼠制成乙酸胃溃疡模型,然后分为 3 组。对照组,自由饮水 126 d;西咪替丁组,溃疡制成后 1~5 d 自由饮用西咪替丁 (pH6.5) 2.4 g/L,6~30 d 自由饮用 1.2 g/L,31~126 d 停药,自由饮水;丹参组,溃疡制成后 1~5 d 自由饮用 240 g/L 丹参水溶液,31~126 d 停药,自由饮水。结果表明,大鼠乙酸胃溃疡愈合过程中凝胶层厚度、胃粘膜细胞增殖率,丹参组值均高于西咪替丁组,从 30~126 d 的对比值来看,丹参组高于西咪替丁组,表明丹参水煎液有促进溃疡愈合,防止溃疡复发的作用。

2.2 抗氧化作用和减轻细胞内钙超载:体内实验证实,许多类型的胃、十二指肠溃疡与活性氧有关^[5],活性氧作为一种重要的毒害因素直接或间接损伤胃粘膜细胞。抗氧化剂对这类胃、十二指肠溃疡有一定保护作用^[6]。体内外实验均表明,丹酚酸 A、B、丹参素、迷迭香宁酸等对生物膜过氧化均有明显的保

* Address: Zhang Xiangrong, Department of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang

张向荣 女,1991年毕业于沈阳药学院制药系,获学士学位。1991年~1997年就职于辽宁省辽阳药厂,负责技术及质量检查工作,1996年晋升为工程师。2000年毕业于沈阳药科大学药理学系,获硕士学位,留校任教。主要研究方向:中药新剂型及药代动力学研究。

潘卫三 男,沈阳药科大学教授,药剂学博士,研究生导师,从事药物新剂型开发与应用研究。

护作用,尤以丹酚酸 A 的抗氧化活性最强^[7]。丹参能清除氧自由基,使失衡的抗氧化酶恢复到正常^[8]。一般认为,细胞内钙超载是细胞死亡的最后通路,是导致细胞不可逆损伤的直接原因。细胞内超载 Ca^{2+} 可激活磷脂酶及脂肪酶等分解脂膜而产生花生四烯酸,并在代谢过程中生成前列腺素类过氧化物、氧自由基、血栓素及白细胞介素等介质,这些介质与细胞内持续性 Ca^{2+} 超载互为因果,恶性的循环引起胃粘膜的损伤^[9]。李和泉用 Itoh 改良法复制大鼠失血性休克再灌注胃粘膜损伤模型,用原子吸收分光光度法测胃粘膜钙含量,结果表明损伤细胞内钙含量明显高于胃粘膜无损伤的模拟手术组。这种钙超载因投入丹参水煎液而减轻,说明减轻细胞内钙超载是丹参抗大鼠失血再灌注胃粘膜损伤的重要环节之一^[10]。

2.3 增加粘膜血流,改善微循环:近年来,胃粘膜血流变化在消化性溃疡发生机制中的作用日益受到重视,胃粘膜细胞的功能及粘液屏障功能均与粘膜的血氧供给状态有密切关系。常青^[11]通过氢气清除技术观察到,给大鼠静注丹参(40 mg/kg·h)能明显增加胃和十二指肠粘膜的血液灌注,在 10 min 左右即发生明显变化,10 和 20 min 时分别增加 29.8% 和 43.7%,提示丹参首先改善粘膜微循环,增加粘膜血氧供给。进而认为胃肠粘膜微循环的改善及随之产生的一系列分子代谢变化是丹参抗消化性溃疡和保护胃肠粘膜的主要机制。还有实验表明,丹参水煎液对 60% 酒精引起的胃粘膜微血管通透性增强有明显保护作用,可减轻酒精所致的胃粘膜损伤。

2.4 诱发内源性前列腺素的合成和释放:前列腺素通过抑制胃酸分泌,刺激粘液分泌,抑制胃运动等而具有保护胃粘膜,抗消化性溃疡的作用。丹参水煎液刺激大鼠胃粘液分泌和减弱胃运动的作用可被前列腺素合成酶——环氧化酶的抑制剂消炎痛所抑制,如给予外源性 PGE_1 的衍生物 misoprostol,可反转消炎痛的抑制作用^[12]。提示丹参的胃粘膜保护作用可能部分是通过刺激内源性前列腺素的合成和释放所介导。

2.5 抑制胃运动:胃壁收缩力增强是与胃粘膜损伤有关的另一重要因素。Takeuchi 的研究表明,乙醇能加快胃排空,加强胃壁环形肌的收缩,使胃粘膜表面皱褶数量增加,在胃腔内乙醇和 H^+ 的作用下,易在皱褶顶端形成条状损伤。常江等^[11]给 2 组 SD 大鼠分别胃内注入含 20 粒琥珀色树脂球的等量丹参水溶液和蒸馏水,2 h 后处死大鼠,清点胃内滞留的

树脂球类,以 2 h 排出胃的小球数表示胃排空。结果表明丹参水溶液能有效地抑制胃排空。常青等^[12]用应力感受器技术测得大鼠胃窦收缩率平均为(5.1 ± 0.24) 次/分,股静脉滴注丹参后较前无明显变化。给丹参 10, 30 和 60 min 后胃窦收缩力指数分别下降 14.96%, 16.20% 和 14.90%,证实丹参能迅速有效地抑制胃窦收缩力而不影响其收缩频率。丹参能明显减弱胃泌素对大鼠胃窦收缩的兴奋作用,已知胃泌素通过胃液内胆碱能神经介导兴奋胃窦收缩,提示丹参通过抑制迷走神经兴奋降低胃运动,减少粘膜皱褶形成而减轻胃粘膜损伤。

2.6 对胃酸分泌的影响:多数研究认为丹参对胃酸的影响不明显。蔺雨时等^[13]给消化性溃疡患者口服丹参水溶液 6 周,服药前后进行胃液分析,胃溃疡患者治疗前后基础胃酸排出量(BAO)、最高酸分泌量(MAO)、高峰胃酸分泌量(PAO)均无明显变化;十二指肠球部溃疡者除 BAO 下降外,PAO、MAO 亦无明显下降。动物实验也显示类似结果。因此,丹参对胃酸分泌的影响不是其抗消化性溃疡作用的主要机制。

3 临床应用

临床应用丹参治疗消化性溃疡的资料尚少,复方用药较多。有报道,复方丹参注射液治疗大鼠应激性胃溃疡取得满意效果^[14]。口服丹参水溶液治疗消化性溃疡,6 周后胃溃疡治愈率 86.7%,十二指肠球部溃疡的治愈率为 83.3%^[13]。丹参与白芨、大黄配伍用药,取得一定疗效,尤其对难治性溃疡疗效更为显著,在其治疗的 1 817 例胃及十二指肠溃疡中,难治性溃疡治愈率分别为 97.3% 和 80%^[15]。在其它中药复方治疗溃疡的配方中均含有丹参,治疗效果较好^[16-19]。

4 结语

丹参水溶性成分——丹酚酸类化合物对急慢性溃疡均有一定治疗并防止复发的作用,机制为改善粘膜微循环,增加粘膜血氧供给,促进胃粘膜上皮细胞增生和粘液分泌等。它与抑酸剂不同,主要不在于不是降低胃粘膜攻击因子而是增强胃粘膜的防御功能。这是丹参酚酸类抗消化性溃疡作用的特色,今后对丹参的提取过程应以丹酚酸类化合物为监测指标,浓集该类化合物,提高有效成分含量并设计成方便、高效、合理的剂型,为临床服务。

参考文献

- 1 李和泉,常立功,鞠庆宝. 中国医科大学学报,1985,14(2): 89
- 2 徐伍生. 丹参——生物学及其应用. 北京: 科学出版社,1990: 81

- 3 李和泉,徐椿生,聂华. 中国医科大学学报, 1988, 17(2): 113
- 4 王国中,茹新,丁丽华,等. 华人消化杂志, 1998, 6(1): 38
- 5 Yoshida M. Dig Dis Sci, 1995, 40(6): 1306
- 6 Salim A S. Med J Malaysia, 1993, 48(4): 392
- 7 刘耕陶,张铁梅,王保恩,等. 中国药理学与毒理学杂志, 1992, 6(1): 77
- 8 张葡萄,陈真如. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(8): 474
- 9 张丽华,李和泉,姚常柏,等. 中国病理生理杂志, 1999, 15(5): 395
- 10 李和泉. 微循环学杂志, 1992, 2(3): 44
- 11 常江,邓长生,沈佩弟,等. 中国病理生理杂志, 1994, 10(1): 27
- 12 常青. 微循环学杂志, 1993, 3(3): 6
- 13 蔺雨时,徐树声,孙洪庆,等. 中华消化杂志, 1989, 9(6): 367
- 14 赵传昌,张华雄,徐广有. 中成药, 1994, 16(7): 34
- 15 刘士良. 中国医科大学学报, 1998, 27(1): 78
- 16 尚振铎. 实用中西医结合杂志, 1997, 10(6): 570
- 17 霍玉芳,于慧卿. 河北中医, 1996, 18(6): 11
- 18 卫新国,张栩. 上海中西药杂志, 1996, (10): 17
- 19 王健民. 四川中医, 1996, 14(9): 24

(1999-10-28 收稿)

从武当山何首乌品种混乱的现状谈中药资源的保护

湖北省十堰市太和医院(442000) 童玉玺* 陈吉炎 陈师西 陈黎 胡斌

伴随着武当山人形何首乌在某些传播媒体中的出现,围绕辨别药材真伪,保证群众用药安全这一主题,笔者对武当山风景区中药何首乌品种使用情况进行了长达 7 年的调查,发现当地被称为何首乌的竟有 6 种,有些品种误服后不仅不能延年益寿,反而有伤身殒命之忧。对中草药资源实施有效的保护,继而对动植物资源进行规范的管理已迫在眉睫。

1 现状分析

1.1 品种来源繁多,质量难以保证:在武当山风景区的东神道,从紫霄宫至金顶,沿途出售当地中草药的药摊比比皆是,由于摊主大多数缺乏相应的药材鉴定专业知识,有意或无意地造成中药材同名异物。以何首乌为例,当地做何首乌使用的品种经追踪鉴定竟达 6 种,即正品何首乌 1 种,为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的块根;伪品 4 种,为芭蕉科植物芭蕉 *Musa basjoo* S. et Z. 的根茎(通常被造假者雕琢成“人形雌雄何首乌”以高价出售)、蓼科植物翼蓼 *Pteroxygonum giraldii* Damm et Diels、毛脉蓼 *Polygonum ciliinerve* (Nakai) Ohwi 和防己科植物头花千金藤(金线吊乌龟) *Stephania cepharantha* Hayata 的块根;混淆品 1 种,为萝科植物耳叶牛皮消 *Cynanchum auriculatum* Royle 的块根。

1.2 中药未经炮制,疗效难以发挥:中药通过炮制,可降低或消除中药毒性、副作用,改变药性,提高疗效。例如,何首乌含有卵磷脂、蒽醌衍生物等成分,生用具解毒消肿、润肠通便的功效,可用于治疗便秘;经炮制后,使具泻下作用的结合性蒽醌衍生物水解

成无泻下作用的游离蒽醌,保留具补益作用的卵磷脂,具补肝肾、益精血、乌须发的功效,用以治疗肝肾两亏的虚证。由此可见炮制前后作用截然不同,游客购买何首乌的目的是取其滋补强壮、延年益寿的作用,理应采用制何首乌。而药摊中出售的何首乌不仅是生品、湿品,而且大部分是伪品,其疗效可想而知。

1.3 药材未经切制,用量难以控制:祖国医学治疗疾病是利用药物的偏性来调整机体脏腑功能的偏胜偏衰,帮助机体恢复平衡,因此,药物用量讲求“中病即止”,不能过量。要求在调配处方时,不仅以“克”为计量单位,而且必须称量准确,不得估量调配。在风景区药摊中,药材以“个”、“株”或“段”为单位出售,无法控制一日或一次用量。例如,头花千金藤块根鲜品重量大多在 250 ~ 600 g 之间,最大的可超过 1 000 g,即便是按重量最轻的 250 g 折算,晒干后重 120 g 左右,约为人体口服最小中毒量的 10 倍,更何况鲜品的毒性比干品还大,岂有不中毒之理?

1.4 中药资源的保护缺乏力度:由于允许当地人在风景区内出售中药材,如何对风景区内的中草药资源实施有效的保护,其难度将会增大。在调查中发现,风景区内中草药资源保护存在着“外紧内松”和“明紧暗松”的现象。“外紧内松”系指科研人员采挖少量中草药标本,必须经风景区管理局审批,并限时限量,游客禁止采挖;而对当地人的随意采挖却缺乏有效的控制。“明紧暗松”是指在武当山风景区的沿途看得见的地方管理相对较好,而对游客不常去的僻静林地管理较松。

2 管理建议

* 童玉玺 男,1996 年毕业于同济医科大学药学院,理学学士学位,药师。主要从事新制剂开发、临床药学研究,发表论文 8 篇,参编《湖北中药材志》一书,获科研成果 1 项。