

DHEA 有广泛的生理和病理生理作用,是性激素的前体,可调节糖尿病、肥胖、抗致癌和病毒感染、免疫反应和应激反应、减轻紧张等,在临床上的应用是当前研究的一大热点,国外已有产品上市。但目前的研究也有很多不足的地方:如 DHEA 随年龄下降是否是最有意义的内分泌生物标志?在衰老引起的病理和功能变化中起什么作用?在各种不同疾病如肥胖、冠心病、糖尿病、肿瘤中 DHEA 的低水平,目前仅是试验提供两者之间的关系,尚不能作简单解释。据最近的研究观点^[28],DHEA 有一定的副作用,例如 Parker^[29]发现雌鼠给与 DHEA 后,出现多囊的卵巢疾病,导致不能生殖,且对胸腺、脾有一定的负面影响。另外 DHEA 产品的获得也是当前一大难题。由于 DHEA 有特定的化学结构,一般的化学合成有一定的困难,且分离难度大,难以保证与天然产物中 DHEA 相同的结构和活性;从天然产物中提取是保证 DHEA 生物活性的有效方法,但目前用于获取 DHEA 的天然产物报道太少,且大都集中在动物的器官、组织中,含量低,提取困难,难以实现大规模的推广使用。继续寻找含 DHEA 的天然资源及其提取分离工艺研究或者用化学法合成出与天然产物一样高活性的产品是当前需要解决的难题。

参考文献

- 1 Frank S, Johnny P. US 5,795,880, 1998-08-18
- 2 Tatsuo I. Am J Physiol, 1999, 276 (1, Pt, 1): E 196
- 3 Peter M, Boros T, Laszlo G. J Surg Res, 1998, 79(2): 154
- 4 Oliver W T, Birthe K, Clemens K. Biol Psychiatry, 1997, 42 (9): 845

- 5 Hechter O, Geossmann A, Chatterton R T. Med Hypotheses, 1997, 49(1): 85
- 6 Morales A J, Nolan J J, Nelson J C. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78: 1360
- 7 Sulcova J, Hill M, Hampal R, *et al.* J Endocrinology, 1997, 54(1): 57
- 8 Li S Y, Laurent G, Georges P. Ederine, 1997, 6(3): 265
- 9 Omid K, Lan V, Samuels S C. J Gerontol Ser A, 1997, 52A (1): M 1
- 10 Martin A K, Robert C A, Alfred A. Arch Surg (Chicago), 1998 133(12): 1281
- 11 Ben Aa, John M S. Life Sci, 1998 (Publ 1997), 62 (1): 59
- 12 Claudio C. PCT Int Appl WO 98, 46 233
- 13 Martel C. J Endocrinol, 1998, 157(3): 435
- 14 Pando H R. Immunology, 1998, 95(2): 234
- 15 Yoon B H, Roberto R. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179(5): 1107
- 16 Scheuing A G. Ger 886, 911, 1953-08-17
- 17 Rosenkranz G, Mancera O, Sondheimer F, *et al.* Steroids, 1986, 21(5): 520
- 18 Hisoda H, David K, Fishman F J. J Org Chem, 1973, 38 (24): 4209
- 19 De Meio R H, Lewycka C. Biochem J, 1958, 68: 1
- 20 Kogan N A, Raskin L M. Ger 639, 674, 1936-12-10
- 21 Chandra Mathur V V K, Prasad Veegesna S, Raju M, *et al.* Biochemistry, 1993, 90(5): 85
- 22 Tinschert W, Trager L. J Chromatogr, 1978, 152: 447
- 23 John W B, Anders C, Lawrence M. J Chromatogr, 1988, 439: 441
- 24 Chi H, Liu Y L, Gu S J. J Chin Pharm Sci, 1992, 1(1): 75
- 25 Schivanandappa T, Venkatesh S. Anal Biochem, 1991, 254 (1): 57
- 26 Makoto V, Masato O, Akihiro S. Jpn J Forensic Toxicol, 1998, 16 (2): 152 (Jpn)
- 27 Itlich G. Monatsber Deut Akad Wiss Berlin, 1996, 8 (1): 27
- 28 Bates G W, John B E, Caasson P R. Curr Opin Endocrinol Diabetes, 1998, 5 (4): 357
- 29 Parker C R, Conway-Myers B A. Endocr Res, 1998, 24(2): 113

(2000-04-26收稿)

淫羊藿药理作用研究概况

中国医学科学院 药用植物研究所 (北京 100094) 韩冰* 杨峻山
中国协和医科大学

摘要 综述了淫羊藿对免疫系统、生殖系统、核酸代谢、心脑血管系统、神经内分泌系统、抗衰老、骨代谢和抗肿瘤等方面的药理作用。

关键词 淫羊藿 淫羊藿苷 淫羊藿黄酮 药理作用

淫羊藿为中国传统的补益中药,历代本草均有记载,始载于《神农本草经》,别名仙灵脾,为小檗科 (*Berberidaceae*) 淫羊藿属 (*Epimedium* L.) 植物。《本草纲目》^[1]记载:茎、叶入药,辛温无毒,有坚筋

骨、益精气、补腰膝、强心力等作用,丈夫久服令人无子,丈夫绝阳无子,老年昏耄,中年健忘,四肢不仁,偏风不遂,真阳不足者宜之。现代药理研究表明:生品,无促进且抑制性机能,即性寒;炮制品,经温的羊

* Address: Han Bing, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing
韩冰女,24岁,现为中国医学科学院药用植物研究所博士研究生。

油脂炮制后,促进性机能,即性温^[2]。国内外研究表明,淫羊藿主要化学成分为黄酮类化合物、木脂素及生物碱。近年来关于淫羊藿的药理研究表明,淫羊藿具有多种药效功能,主要集中在免疫、生殖系统、核酸代谢、心脑血管系统及抗衰老等方面。现综述如下:

1 药理作用

1.1 对免疫系统的影响

1.1.1 对巨噬细胞的调节作用:淫羊藿及淫羊藿多糖(EPS)和淫羊藿苷(icarrin)都可以提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,并能使受环磷酸胺损伤的小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能恢复至正常水平。淫羊藿总黄酮(TFE)对大剂量氢化可的松和羟基脲所致免疫功能低下模型小鼠巨噬细胞的吞噬功能有明显增强作用^[3]。

淫羊藿及其提取物可以通过影响巨噬细胞因子的分泌而调节免疫功能,对巨噬细胞分泌白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)具有双向调节作用。

1.1.2 对T淋巴细胞的调节作用:EPS对小鼠T淋巴细胞具有有丝分裂原样作用,能促进T淋巴细胞的增殖,提高机体细胞免疫功能^[4,5],并可促进T_s细胞产生。淫羊藿苷可减少T_s细胞产生,表明淫羊藿对机体免疫机能有双向调节作用^[3]。TFE可提高T淋巴细胞亚群CD4⁺的水平。

1.1.3 对B淋巴细胞的调节作用:EPS可促进B淋巴细胞的增殖和分化,提高机体生成水平。

1.1.4 对自然杀伤细胞(NK)和LAK细胞调节作用:EPS和TFE均能明显提高老年大鼠的NK细胞活性。淫羊藿苷可提高NK细胞活性,并提高LAK细胞杀伤活性^[5]。

1.1.5 对细胞因子的调节作用:EPS有诱生干扰素(INF)的作用。EPS和淫羊藿苷可使小鼠胸腺和脾脏细胞产生白细胞介素-2(IL-2)的能力显著提高^[6]。

1.1.6 对胸腺的影响:EPS和淫羊藿苷对胸腺都有免疫激活作用^[6]。EPS能使胸腺细胞产生IL-2的能力增强,胸腺细胞增殖旺盛。胸腺内成熟和较为成熟的细胞(L₃T₄⁺和L₃T₂细胞为胸腺内成熟和较为成熟的细胞标志)数目减少,有促进胸腺释放成熟细胞的作用,从而使胸腺缩小。伴同胸腺细胞对ConA刺激的增殖降低,淫羊藿苷对两个细胞亚群无影响,但使胸腺细胞对ConA刺激的反应增高。

1.2 对生殖系统的影响:淫羊藿苷具有雄性激素样

作用,促进幼年小鼠附睾及精囊腺的发育,对离体培养的大鼠睾丸间质细胞能明显促进睾酮的基础分泌和cAMP的生成^[7]。

淫羊藿使大鼠垂体前叶、卵巢、子宫重量增加,卵巢HCG/LH(人绒毛膜促进性腺激素)受体功能明显提高,对^[125]I-HCG的结合量、HCG受体数目及亲和力增加。

以羟基脲造成“阳虚”的动物模型研究淫羊藿正丁醇提取物对“阳虚”模型动物血浆中分子物质与巯基含量的影响,发现淫羊藿能使“阳虚”模型小鼠血浆中分子物质降低,巯基升高,从而扶正祛邪,发挥其助阳作用^[8]。

淫羊藿含多种人体必需的微量元素如:Zn、Mn、Fe,与男性生殖功能也有极为密切的关系^[7]。

1.3 对核酸代谢的影响:用体外细胞培养和测定³H-TdR掺入细胞DNA的方法,研究EPS对羟基脲所致“阳虚”小鼠的骨髓细胞增殖和DNA合成率的影响,发现EPS可促进小鼠骨髓细胞增殖和DNA合成^[9]。

1.4 对心脑血管系统的影响:研究TFE对肾上腺素能受体阻断的作用,TFE选择性阻断离体及整体动物的心肌β₁受体,且在离体心肌上呈竞争性拮抗作用;而对气管β₂受体和血管α受体无阻断作用,可抑制离体右心房肌的肌力和心率,此作用无M受体激动和钙拮抗作用,能使异丙肾上腺素(ISO 10⁻⁷ mol/L)对正性频率作用的量效曲线平行右移,此研究为临床上淫羊藿治疗冠心病、心绞痛提供了理论依据^[10]。TFE和淫羊藿苷动脉和静脉注射均能显著增加脑血流量,降低脑血管阻力^[11]。用筒箭毒处理的大鼠,停止人工呼吸,在缺氧、缺血条件下,TFE和淫羊藿苷均能使脑电图消失的时间延缓,表明对脑缺血有保护作用。

淫羊藿苷扩张血管,具有抑制血管平滑肌细胞外Ca²⁺内流作用;淫羊藿增加冠脉流量保护心肌缺血;淫羊藿黄酮抑制血栓;EPS促进血小板生成,同时增强血小板聚集。

1.5 对神经内分泌的调节:利用皮质酮造成的大鼠下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺(HPAT)轴抑制模型进行研究,结果表明,模型大鼠丘脑、垂体、肾上腺、胸腺重量明显减轻;下丘脑室旁核小细胞去促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)阳性细胞及正中隆起CRF阳性神经纤维及垂体前叶促肾上腺皮质激素(ACTH)阳性细胞明显减少,胞体变小,染色体变淡,肾上腺及胸腺小体明显减少。淫羊藿灌胃能有效

改善皮质酮对 HPAT 轴形态与功能的抑制,提示淫羊藿对神经内分泌免疫的调节起了重要作用^[5]。

1.6 抗衰老作用: EPS TFE 复合物提高老龄雄性大鼠下丘脑中单胺类神经递质水平,延缓脑组织衰老,抑制老龄小鼠脑及血中胆碱酯酶活性^[12]。

淫羊藿黄酮能够显著恢复 D-半乳糖衰老模型小鼠 T 和 B 淋巴细胞增殖反应的功能,同时提高肝脏总 SOD 的活性,减少心、肝等组织的脂褐素形成。淫羊藿多糖脂质体 (EPSS) 明显提高老龄动物红细胞及肝组织中 SOD 活性,提高老龄小鼠红细胞 GSH-P 的活性,能明显降低老龄动物血清及肝组织中过氧化脂质 (LPO) 的含量,降低老龄小鼠心肌脂褐质 (LF) 的含量,有抗氧化、延缓衰老的作用^[13]。

采用邻苯三酚自氧化法表明淫羊藿水提液 (非多糖) 对 $O_2^{\cdot-}$ 有较强的清除作用,表明水溶性成分含有抗氧化成分^[14]。

TFE 抑制脂质过氧化,提高氧化氢酶活力。

1.7 对骨代谢的影响:应用去睾丸方法,研究淫羊藿水提取液对去睾丸 SD 大鼠骨生长的促进作用,发现淫羊藿水提取液能选择性地部分抑制去睾丸或去卵巢后的骨高转化率,而不减少已增加的矿化骨,对破骨细胞有直接抑制作用,又促进成骨细胞的生长,使钙化骨形成增加^[15]。

长期应用肾上腺皮质等激素可引起骨质疏松,其原因主要是由于抑制了肠钙的吸收和其本身负氮平衡,使蛋白质分解加速,骨基质合成减少所致。而淫羊藿水提取液可以防治长期应用激素所致的骨质疏松症的产生^[16,17]。

1.8 抗肿瘤:流式细胞术及荧光探针标记技术检测结果表明,淫羊藿苷可提高人高转移肺癌细胞 PG 细胞膜流动性,增加膜表面 MHC-I 类抗原 (HLA-ABC 抗原) 的表达,增加肿瘤细胞的抗原性,从而诱发机体的抗肿瘤免疫反应,这可能是淫羊藿苷的

抗肿瘤作用机制之一^[18]。

1.9 其它: AZT (抵抗治疗 AIDS 的叠氮胸苷) 是唯一的 AIDS 的治疗药物,然而,其对机体骨髓造血功能和免疫功能的副作用限制了该药临床应用剂量和时限。EPS 刺激机体免疫系统,增强免疫应答功能,同时在刺激骨髓 DNA 合成的作用基础上,可以减轻 AZT 的毒副作用^[19]。小鼠口服 TFE 能增加对戊巴比妥的镇静催眠作用。

2 结语

综上所述,淫羊藿具有多种药理活性,具有较高的药用和保健价值,但是,目前对淫羊藿及其多糖、黄酮等各部分研究尚不够深入,例如,淫羊藿中究竟哪一种化合物或哪几种化合物在反映其药效上占主要地位,是作用单一靶点还是作用不同部位协同地表现其药效尚不清楚,而且宏观上观察到的药理作用的微观的作用机制也有待进一步研究,但总的看来,针对当今世界发病率较高的骨质疏松、心脑血管疾病,更深入地研究与开发淫羊藿将有更广阔的应用前景。

参考文献

- 1 李时珍.本草纲目.北京:人民卫生出版社,1977:750
- 2 牛锐.中国中药杂志,1989,14(9):18
- 3 杨静玉,于庆海,李爽,等.沈阳药科大学学报,1998,15(2):94
- 4 程庆瑛,陈香美.中国微生物学和免疫学杂志,1993,13(3):198
- 5 张玲娟,沈自尹,蔡定芳,等.中医杂志,1996,37(10):620
- 6 丁雁,邢善田,周金黄.中国药理学报,1993,9(5):342
- 7 熊跃华,周楚华.中国药学杂志,1994,29(2):81
- 8 郑军,骆永珍,孟宪丽,等.中国中药杂志,1995,20(4):89
- 9 刘副春,丁光霞,李菊仙.中国中药杂志,1991,16(10):620
- 10 许兰之,陈维宁.中国药理学通报,1994,10(4):311
- 11 刘崇铭,王敏,梁利春.沈阳药科大学学报,1995,12(3):192
- 12 孟宪丽,曾南,张艺,等.中国中药杂志,1996,21(11):683
- 13 曾南,孟宪丽,张艺,等.中国中药杂志,1997,22(1):46
- 14 边小丽,王远桃,王晓美.西北药学杂志,1999,14(2):79
- 15 李青南,吴铁,谢华,等.中草药,1993,24(12):637
- 16 吴铁,崔燎,张志平,等.中国中药杂志,1996,21(12):748
- 17 李青南,廖进民,吴铁,等.中国药学杂志,1996,31(8):467
- 18 王海婷,张玲,王芸,等.中药材,1999,22(1):35
- 19 丁雁,陈萍,邢善田,等.中国药理学杂志,1994,8(3):203

(2000-03-17收稿)

欢迎订阅 2001年《国外医药——合成药、生化药、制剂分册》

刊号:ISSN 1001-8247 邮发代号:4-302 定价:8.00元 双月刊 大 16开 64页
CN 31-1242/R

本刊创刊于 1980 年 6 月,由国家经济贸易委员会医药工业信息中心站、中国化学制药工业协会主办,上海医药工业研究院出版。

本刊纵观世界临床,博采医药信息,是医药系统同类刊物中一本颇具特色的综合性医药期刊,属技术性期刊,曾多次获得国家医药管理局医药情报成果奖,被“中国药文学文摘”收录,为《中国学术期刊(光盘版)》全文收载,为中国学术期刊综合评价数据库来源期刊。内容涉及药理学、临床各科、制剂学等多个专业,及时反映世界医药领域内药物研究的最新进展。

主要栏目有:研究进展、专家论药、新药与临床、用药指南、临床与评价、上市新药、不良反应、新适应证、研究开发、上市信息、厂商动态、药事管理、制剂及其工艺研究。

编辑部地址:上海市北京西路 1320 号 (200040) 电话:(021) 62791373