

· 综述 ·

泽泻及其活性成分免疫调节作用研究进展

尹春萍, 吴继洲*

(华中科技大学同济医学院 药学院, 湖北 武汉 430030)

摘要: 泽泻具有多方面的药理活性, 是临床广泛应用的传统中药。综述了近年来泽泻的化学成分研究概况、含泽泻的中药方剂、单味泽泻及其活性成分免疫调节作用的研究进展。

关键词: 泽泻; 化学成分; 免疫调节作用

中图分类号: R 282. 71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)12-1132-02

Advances in studies on immunoregulation of *Alisma orientalis* and its active constituents

YIN Chun-ping, WU Ji-zhou

(School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430030, China)

Key words: *Alisma orientalis* (Sam.) Juzep.; chemical components; immunoregulation

中药泽泻 *Alisma orientalis* (Sam.) Juzep. 系泽泻科植物的干燥块茎, 在我国有悠久的药用历史。性寒、味甘, 归肾、膀胱经。具有利水、渗湿、泄热的功效。药理实验表明泽泻具有利尿、降血脂、抗脂肪肝、增加冠脉流量、降低血糖等作用^[1]。现就泽泻的免疫调节作用研究进展作一综述。

1 化学成分

目前已知泽泻的化学成分类型较多, 含挥发油(内含糖醛)、少量生物碱、天门冬素、植物甾醇苷、脂肪酸(棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸)、树脂、蛋白质、淀粉、三萜类化合物、4种倍半萜 A~D、尿苷、 β -谷甾醇、1-硬脂酸甘油酯、胡萝卜苷 6-O-硬脂酸酯、大黄素、泽泻醇 C 单醋酸酯和环氧泽泻烯(alismoxide)等^[2]。Yoshikawa 等采用 HPLC 测定出泽泻中含有如泽泻醇(alisol) A、B 及其单醋酸酯、表泽泻醇 A、泽泻醇 E 23-醋酸酯、泽泻醇 F、泽泻醇 G、13, 17-环氧泽泻醇 A、11-脱氧泽泻醇 B 和泽泻醇 B 23-醋酸酯等 10 种三萜类成分, 并发现泽泻在干燥过程中三萜类成分可能发生变化, 如泽泻醇和泽泻醇 A 单醋酸酯是在干燥过程中人工形成的^[3]。多年来对泽泻的化学成分的实验药理学研究多集中在降脂和利尿等方面, 如从泽泻中分离出有治疗脂肪肝作用的活性成分胆碱和卵磷脂; 泽泻醇 A、B 及其单醋酸酯和泽泻醇 C 单醋酸酯等 5 种三萜类成分具有降低血浆和肝脏中胆固醇的作用; Hikino 等报道泽泻中的某些三萜类成分, 如泽泻醇 A 醋酸酯和泽泻醇 B, 具有利尿作用^[4]。

2 免疫调节作用

2.1 含泽泻的中药方剂: 郑家驹等人报道六味地黄汤(由熟地、山药、山茱萸、泽泻、茯苓和丹皮按 8:4:4:3:3:3 的

重量比例组成) 对人及动物的免疫功能有一定影响^[5]。为了进一步探讨泽泻和茯苓在六味地黄汤中的配伍意义, 刘小英采用强的松龙所致小鼠免疫功能低下模型, 观察六味地黄汤及其去泽泻、茯苓对免疫功能低下小鼠的作用, 结果发现六味地黄汤能明显增强小鼠免疫功能, 增加小鼠胸腺及脾脏重量, 增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力, 对小鼠抗鸡红细胞抗体-溶血素的生成具有明显的促进作用。然而, 原方中减去泽泻、茯苓, 上述作用明显减弱^[6]。蒋乃昌等人报道脂平冲剂(由灵芝、山楂、泽泻等 6 味中草药配方而成) 能增加小鼠胸腺及脾脏重量、提高伤寒沙门氏菌免疫小鼠血清中抗体效价而增强小鼠的免疫功能^[7]。

2.2 单味泽泻及其活性成分

2.2.1 增强网状内皮系统活性和抗补体活性: Shimizu 等报道一种从泽泻中分离出来的称之为 alisman SI 的葡聚糖, 相对分子量为 11 000, 结构主要为 α -1, 4 连接的 D-吡喃葡萄糖残基和部分 α -1, 6 连接单位以及 3, 4-和 4, 6-分支点的具有高度分支的多聚糖型结构, 且具有增强网状内皮系统活性和抗补体活性^[8]。Tomoda 等报道从泽泻块茎中分离出一种名为 alisman P II 的酸性多糖, 由 β -1, 3-连接的 D-半乳糖骨架链构成, 也具有增强网状内皮系统活性和抗补体活性^[9]。Matsuda 等研究了泽泻甲醇提取物和萜烯(terpene)成分的抗补体活性。他们发现干燥泽泻块茎的甲醇提取物在实验性动物模型中能抑制酵母多糖诱导的大鼠后爪浮肿和酵母多糖诱导的血管通透性增高的程度。甲醇提取物显示出对经典途径和旁路途径激活的补体诱导的溶血作用均有抑制性作用, 它还能抑制低张性休克诱导的溶血作用, 但此作用与其

* 收稿日期: 2001-06-15

基金项目: 国家自然科学基金(39970891)

作者简介: 尹春萍(1965-), 女, 湖南常宁人, 副教授。1985 年毕业于湖北中医学院中药系, 获学士学位, 1993-07~1994-07 赴日本进修, 2000-03~2001-02 赴美国进修。现参加两项国家自然科学基金课题(39970891 和 39970710) 研究, 主要从事生药资源开发和尿石症防治研究。Tel: (027) 83662278 E-mail: cpyin888@hotmail.com

抗补体活性相比较则非常弱。从泽泻分离出的 4 种三萜类物质(泽泻醇 A、B 及其单醋酸酯)也具有抑制通过经典途径诱导的补体溶血作用,但两种倍半萜类成分(alismol 和 alismoxide)则无此作用。结果表明泽泻具有抗补体活性,它的抗补体作用的成分部分应归于上述讨论的萜烯成分^[10]。然而国内戴岳等人报道泽泻水煎剂可抑制小鼠网状内皮系统对碳粒的廓清速率、降低小鼠的细胞免疫功能,且对迟发型超敏反应的抑制作用具有抗原特异性,但对小鼠免疫器官重量无明显影响^[11]。

2.2.2 抑制脂多糖激活的巨噬细胞产生 NO: Matsuda 等发现泽泻的甲醇提取物具有抑制脂多糖(LPS)激活的巨噬细胞产生 NO。新的三萜类化合物泽泻酮 alismaketones-B 23-醋酸酯和 alismaketones-C 23-醋酸酯与 8 种倍半萜烯(sesquiterpenes)和 18 种原萜烷型三萜类化合物一起从泽泻活性成分中分离出来。基于与已知三萜类物质的化学上的相关性,这些新的三萜类化合物的绝对立体构象可以详细阐述愈创木烷型倍半萜烯(alismol, orientalols A 和 C)和原萜烷型以及 seco-protostane 型三萜类化合物(泽泻醇 F、H、I 和泽泻醇 C 单醋酸酯、泽泻醇 E-23、L-23、M-23、alismaketones-B 23、-C 23 的醋酸酯等)能抑制 LPS 诱导的 NO 产生($IC_{50}=8.4\sim68\text{ }\mu\text{mol/L}$)。其它三萜类物质(泽泻醇 A、B 及其单醋酸酯,泽泻醇 E、G,泽泻醇 K-23、N-23 的醋酸酯和 11-脱氧泽泻醇 B)也显示出强烈的抑制活性,但它们在大于 $30\text{ }\mu\text{mol/L}$ (MTT 测定法)时却显示出细胞毒性作用。另外还发现 alismol 和泽泻醇 F 具有抑制诱导型 NO 合成酶的作用^[12]。

2.2.3 抗过敏作用: Kubo 等发现在 III 型变态反应的模型中,泽泻甲醇提取物口服剂量为 50, 200 mg/kg 显示对大鼠的直接被动 Arthus 反应具有抑制作用,而水提取物则没有。从甲醇提取物中分离出的 4 种三萜类成分(泽泻醇 A、B 及其单醋酸酯)、两种倍半萜类成分(alismol 和环氧泽泻烯)也具有此种抑制作用。泽泻的甲醇提取物在 I 型变态反应中能抑制大鼠 48 h 同源被动皮肤过敏反应;在 II 型变态反应中,能抑制大鼠逆转性皮肤过敏反应;在 IV 型变态反应模型中,能抑制由 2, 4, 6-三硝基氯苯诱导的小鼠接触性皮炎的诱导现象。这些结果表明不仅具有抑制抗体介导的变态反应,而且能够影响细胞介导的变态反应,它可被用作一种治疗变态反应的药物,抗 III 型变态反应的成分部分归于上述提取的萜烯类物质^[13]。

3 结语

泽泻为我国药典收载的传统中药,虽然近年来研究发现泽泻的化学成分和药理作用较为复杂,其中多种活性成分具

有增强网状内皮系统活性和抗补体活性、抑制脂多糖激活的巨噬细胞产生 NO 和抗过敏等多种免疫调节作用,但继续深入研究泽泻的化学成分并阐明其免疫调节作用的物质基础,仍是十分重要的研究课题。

参考文献:

- [1] 中国药科大学. 中药辞海[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1996.
- [2] 王新华. 泽泻研究进展[J]. 中草药, 1999, 30(7): 557-559.
- [3] Yoshikawa M, Yamaguchi S, Chatani N, *et al.* Crude drugs from aquatic plants. III. Quantitative analysis of triterpene constituents in alismatis rhizoma by means of high performance liquid chromatography on the chemical change of the constituents during alismatis rhizoma processing[J]. Yakugaku Zasshi, 1994, 111(4): 241-247.
- [4] Hikino H, Iwakawa T, Oshima Y, *et al.* Diuretic principles of *Alisma plantago-aquatica* var. *orientale* rhizomes [J]. Shoyakugaku Zasshi, 1982, 36(2): 150-153.
- [5] 郑家驹. 四种中药补方对免疫功能的影响[J]. 中成药研究, 1981, 12: 27.
- [6] 刘小英. 六味地黄汤及其去泽泻茯苓的免疫实验研究[J]. 泸州医学院学报, 1990, 13(3): 207-209.
- [7] 蒋乃昌, 高列, 李淑芳, 等. 压平冲剂对免疫及抗衰老作用的研究[J]. 贵州医药, 1997, 21(5): 274-275.
- [8] Shimizu N, Ohtsu S, Tomoda M, *et al.* A glucan with immunological activities from the tuber of *Alisma orientale* [J]. Biol Pharm Bull, 1994, 17(12): 1666-1668.
- [9] Tomada M, Gonda R, Shimizu N, *et al.* Characterization of an acidic polysaccharide having immunological activities from the tuber of *Alisma orientale* [J]. Biol Pharm Bull, 1994, 17(15): 572-576.
- [10] Matsuda H, Tomohiro N, Yoshikawa M, *et al.* Studies on Alismatis Rhizoma. II. Anti-complementary activities of methanol extract and terpene components from Alismatis Rhizoma (dried rhizome of *Alisma orientale*) [J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(12): 1317-1321.
- [11] 戴岳, 杭秉茜, 黄朝林, 等. 泽泻对免疫系统的影响及抗炎作用[J]. 中国中药杂志, 1991, 16(10): 622-625.
- [12] Matsuda H, Kageura T, Toguchida I, *et al.* Effects of sesquiterpenes and triterpenes from the rhizome of *Alisma orientale* on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages: absolute stereostructures of alismaketones-B 23-acetate and -C 23-acetate[J]. Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9(21): 3081-3086.
- [13] Kubo M, Matsuda H, Tomohiro N, *et al.* Studies on Alismatis rhizoma. I. Anti-allergic effects of methanol extract and six terpene components from Alismatis rhizoma (dried rhizome of *Alisma orientale*) [J]. Biol Pharm Bull, 1997, 20(5): 511-516.

《中草药》杂志欢迎制药企业来函来电刊登广告