

组织培养物中多糖及其生物活性与原植物存在着明显相似性。而石斛植物中尚有多种生物碱、抗癌菲、类黄酮等物质,这些物质在组培物中的情况有待深入研究,为通过组培来获取这些药用成分提供依据。石斛花药培养、原生质体培养等目前国内外均尚未见报道。石斛药用成分的化学合成是目前研究的弱点,应当加强对以活性成分为先导化合物的结构修饰和改造,而酶学等生物技术在化学合成方面的应用将具有良好的前景。

参考文献:

- [1] 李满飞,徐国钧,徐珞珊,等.商品石斛的调查及鉴定(II)[J].中草药,1991,22(4):173-180.
- [2] 陈晓梅,郭顺星.石斛属植物化学成分和药理作用的研究进展[J].天然产物研究与开发,2001,13(1):70-75.
- [3] 张明,夏鸿西,朱利泉,等.石斛组织培养研究进展[J].中国中药杂志,2000,25(6):323-326.
- [4] 曾宋君,程式君.石斛的试管苗快速繁殖[J].中药材,1996,19(10):490-491.
- [5] 刘骅,张治国.铁皮石斛试管苗壮苗培养基的研究[J].中国中药杂志,1998,23(11):654-656.
- [6] 周月坤,王伏雄.兜唇石斛幼叶再生植株的研究[J].植物学集刊,1989,12(4):123-126.
- [7] Mujib A, Jana B K. Clonal propagation of *Dendrobium madame* pompadour through apical meristem culture[J]. Adv Plant Sci, 1994, 7(2): 340-346.
- [8] Nayak N R, Rath S P, Satyanarayan P. *In vitro* propagation of three epiphytic orchids, *Cymbidium aloifolium* (L.) Sw., *Dendrobium aphyllum* (Roxb.) Fisch. and *D. moschatum* (Buch-Hain) Sw. through thidiazuron-induced high frequency shoot proliferation[J]. Si Hortie, 1997, 71(3-4): 243-250.

- [9] 杨联河,王倩嵘,何俊彦,等.曲茎石斛组织培养研究[J].中国中药杂志,1998,23(11):658-659.
- [10] Yasugi S, Shinto H. Formation of multiple shoots and regenerated plantlets by culture of pseudobulb segment in nobile type *Dendrobium* [J]. Shokubutsu Soshiki Baiyo, 1994, 11(2): 153-156.
- [11] 王光远,刘培,许智宏,等.石斛离体培养中ABA对诱导花芽形成的影响[J].植物学报,1995,37(5):374-378.
- [12] 王光远,许智宏,蔡德发,等.铁皮石斛的离体开花[J].中国科学(C辑),1997,27(3):229-234.
- [13] Kuehnle A R, Sugii N. Transformation of *Dendrobium orchid* using particle bombardment of protocorms[J]. Plant Cell Rep, 1992, 11(9): 484-488.
- [14] Chia T F, Chan Y S, Chua N H. The firefly luciferase gene as a non-invasive reporter for dendrobium transformation [J]. Plant J. 1994, 6(3): 441-446.
- [15] Nan G L, Tang C S, Kuehnle A R, et al. *Dendrobium orchids* contain an inducer of *Agrobacterium virulence* genes [J]. Physiol Mol Plant Pathol, 1997, 51(6): 391-399.
- [16] 郭顺星,曹文芬,高微微.铁皮石斛及金钗石斛菌根真菌的分离及其生物活性测定[J].中国中药杂志,2000,25(6):338-341.
- [17] 王康正,范磊,高文远,等.药用石斛栽培的研究概况[J].中国中药杂志,1998,23(6):340-343.
- [18] 郭顺星,曹文芬,张集慧,等.铁皮石斛人工种子制作流程及发芽研究[J].中草药,1996,27(2):105-107.
- [19] 李泉森,张明,金仕勇.石斛无土栽培基质的初步研究[J].中国中药杂志,2000,25(1):23-24.
- [20] 黄民权,卢应京.石斛愈伤组织培养物的药用前景探讨[J].中药材,1998,21(11):543-545.

黄药子的研究进展

林厚文,张罡*,赵宏斌**,张纯,刘皋林
(第二军医大学长征医院药学部,上海 200003)

摘要:综述了有关黄药子在化学成分、药理作用、临床应用等方面的研究进展。

关键词:黄药子;diosbulbin;化学成分;药理作用;临床应用

中图分类号:R282.71;R285 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2002)02-0175-03

Advances in studies on *Dioscorea bulbifera*

LIN Hou-wen, ZHANG Gang, ZHAO Hong-bin, ZHANG Chun, LIU Gao-lin
(Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Key words *Dioscorea bulbifera* L.; diosbulbin; chemical constituents; pharmacological effect; clinical application

黄药子为薯蓣科植物黄独 *Dioscorea bulbifera* L.的块茎,又名黄药脂、黄药根、黄独、黄药等。目前临床上用于治疗

收稿日期:2001-06-15

作者简介:林厚文(1967-),男,1998年毕业于沈阳药科大学,获得博士学位,现任职于第二军医大学长征医院药学部海洋药物研究室,主要从事抗肿瘤天然活性成分的研究。Tel. (021) 25070971-6016

* 第二军医大学药学院 97级实习生 ** 中国药科大学生物制药学院 97级实习生

多种癌症、甲状腺肿、哮喘等,为一常用中药^[1]。其性味苦、平,历代本草均有述及,具有散结消癭、清热解毒、凉血降火的功效。以往临床医家最常用此药治疗甲状腺疾病,且每收奇效^[2]。但由于其具有肝、肾毒性,所以有的医家便不敢用此药。为了进一步合理地利用黄药子,以发挥其抗癌去癭的功效,笔者对其化学成分、药理作用及临床应用等方面作了初步的探讨,现总结如下:

1 化学成分

1.1 甾体皂苷:南京药材站售出的黄药子中含有薯蓣皂苷元(diosgenin)、薯蓣次苷甲(prosapogenin A)、箭根薯皂苷(taccaoside)、胡萝卜苷(daucosterol)等^[3]。云南师宗样品含薯蓣皂苷元 1.69%,楚雄、丽江、蒙自、车里之样品含量甚微。印度产黄独只含痕迹的皂苷,而巴西产的块茎含皂苷 5.77%。墨西哥产黄独的块茎含薯蓣皂苷元 0.45%,约莫皂苷元(yamogenin) 0.02%和克里托皂苷元(kryptogenin) 0.03%^[2]。

1.2 二萜内酯:Ida等人自野生的黄独中分离并得到了 diosbulbin B^[4]。Murray又从其中分离得到了 diosbulbin D和 8-epidiosbulbin Eacetate^[5]。随后,Komori又陆续得到了其它的 6种去甲基咪喃二萜内酯类化合物 diosbulbin A~H,通过单晶 X 衍射、光谱解析等方法确定了它们的结构,并得到了 2种苷类衍生物 diosbulbinosides D, F^[6~12]。

1.3 其它成分:南京药材站售出的黄药子中含有 3,7-二甲氧基-5,4'-二羟基黄酮、3,7-二甲氧基-5,3',4'-三羟基黄酮和大黄素(emodin)^[13]。自印度产黄独中分离得到了 D-山梨醇、2,4,6,7-甲羟基-9,10-二氢菲和 2,4,5,6-四羟基菲。另外,黄独中还含有一些微量元素,诸如:铁、锰、镍、锌等^[2]。

2 药理作用

2.1 对甲状腺的影响:用含一定量黄药子的饲料喂养正常大鼠,于 4周后对大鼠的体重及甲状腺功能进行复查,结果发现并无异常。黄药子对大鼠自发性甲状腺肿具有一定的作用,故有人推测,黄药子的此项治疗作用可能是其中含碘所致,但用含碘量较高的红药子进行实验,却并不能解除 KCNS的致甲状腺作用^[1]。所以,黄药子可能是由于其中碘的结合形式不同于一般的植物,更易于被机体吸收,从而起到治疗作用。

2.2 抑瘤作用:黄药子乙醇提取物(浸膏)在 50和 100 mg/kg 剂量下对小鼠肝癌 H₂的抑瘤率分别为 19.5%和 36.3%,对小鼠肉瘤 S₁₈的抑瘤率分别为 24.3%和 31.6%;用黄药子乙醇浸膏治疗小鼠腹水瘤(EAC),能够明显延长小鼠的生存天数,当剂量为 100 mg/kg 时,可使小鼠的生命延长率达到 74.1%^[15]。黄药子甲素、乙素、丙素以及薯蓣皂苷等均具有抗肿瘤作用,尤其对于甲状腺腺瘤有独特的疗效^[16,17]。黄药子油对 U₁₄(子宫颈癌)、小鼠白血病 615均有一定的抑制作用^[18]。

2.3 抗病毒作用:黄药子乙醇浸膏在 0.017~0.034 mg/mL 时不仅能抑灭 DNA 病毒,而且能抑制 RNA 病毒的转录,灭活病毒后的细胞或药物对照细胞仍旧能够继续分裂传代,说

明此药无毒而有效。黄药子的水浸剂对各种类型的病毒均无抑制作用^[19]。

2.4 毒性:黄药子中主要有毒成分为薯蓣皂苷(dioscorein)及薯蓣毒皂苷(dioscoretoxin),但据近期有关报道,黄药子甲素、乙素、丙素以及鞣质等均能够引起急性中毒。它们能蓄积中毒,久服对肝、肾均有损害。黄药子对肝脏的损害属于对肝细胞的直接毒性作用,是药物或其代谢产物在肝脏内达到一定浓度时干扰细胞代谢的结果,且损害的程度与给药的剂量和时间密切相关^[18]。有报道,用黄药子煎剂喂小鼠,大剂量 19.9 g/(kg·d),小剂量 10 g/(kg·d),分别连续给药 14和 21 d 后处死,镜检观察到肝细胞脂肪变性和嗜酸性变,重者小灶性坏死,并且随剂量增加,时间延长而病变加重^[20]。临床观察及动物实验表明,黄药子的毒性主要表现为引起肝、肾损伤,对肝脏的损伤在短时间内即可表现出来,对肾脏的损伤则需要较长时间才能显现^[21,22]。黄药子久服常引起恶心、呕吐、腹痛、厌油腻食物等症状并常引起中毒性肝炎,还会出现黄疸、肝肿大,严重者甚至出现肝昏迷乃至死亡^[23~25]。黄药子配伍当归后,可明显减轻其对肝细胞的损害程度,并且对肾脏的损害也有一定的缓解作用^[26]。服用黄药子的同时,给予具有抗癌活性的抗生素阿霉素后,虽没有造成肝脏毒性,但加重了阿霉素的心脏毒性作用^[27]。

3 临床应用

3.1 治疗甲状腺肿:用黄药子治疗甲状腺疾病历史悠久,以黄药子为主药的清癭汤对甲状腺囊肿的治疗效果较好,特别适用于甲状腺肿合并症不能手术者或用于防止甲状腺手术后复发^[28]。

3.2 治疗癌症:黄药子能治疗多种癌症,是当今治疗癌症的主要中药之一。临床常用黄独单、复方制剂治疗多种恶性肿瘤^[18]。其中黄独酊剂对食管癌、胃癌、直肠癌等消化道癌症有明显的近期疗效,对乳腺癌、宫颈癌、鼻咽癌、上颌窦癌、膀胱癌也有一定的疗效,而且还可以提高手术治疗甲状腺癌的效果。用 2%黄药子油剂治疗食道癌奏效快,开道作用明显^[29]。临床还用黄药子药酒治疗肺癌,效果明显^[30]。

3.3 治疗其它疾病:《本草纲目》中记载黄药子有消癭、解毒之功效,主治喉痹、瘰疬、疮痍肿毒。故古今医家常用其治疗咽喉肿痛及疮痍肿毒等症^[1]。此外,现代临床还用黄药子治疗百日咳、出血症、肛瘘、老年性前列腺肥大、尿潴留、阴囊湿疹、扁平疣、寻常疣、硬皮病、淋巴结结核、慢性宫颈炎、急性软组织损伤、慢性气管炎等多种疾病,足见黄药子的治病范围之广^[18]。

4 讨论

4.1 中药黄药子的正品问题:根据文献记载以及民间习惯,常用作黄药子的植物有 9科 10属 12种。虽然它们都有一定的凉血、止血的作用,但在化学成分类型、药理作用、临床应用等方面还是有着显著的差别,究竟谁是正品,如何定论,笔者认为应根据“首载(本草)文献才是用药的原始依据”这一原则。最先记载这一点的是唐孙思邈的《千金月令》中:“万州黄药子,可疗忽生瘰疬一二年者”。这与现今所用薯蓣科植物

黄独 *Dioscorea bulbifera* L. 的功效相符。因此, 正品应视为黄独的块茎^[32]。

4.2 黄药子的化学成分: 从植物化学成分与亲缘关系的角度看, 含甾体皂苷是薯蓣属植物的一个原始特征, 该类成分只存在于最原始的根状茎组中, 其它组中并不存在。黄独组属于较进化的块茎类群, 它与不含甾体皂苷的薯蓣组、复叶组等处在同一条进化线上。因此, 早期有些研究人员认为黄独中不含甾体皂苷, 但 90 年代以来, 科研人员陆续从黄独中分离得到了薯蓣皂苷元、薯蓣次苷甲以及箭根属皂苷等甾体皂苷^[3]。从而证实了早期关于黄独中不含甾体皂苷的报道属误报。

黄独中的主要有效成分为薯蓣皂苷、薯蓣皂苷、黄药子甲素以及黄药子乙素等, 它们均具有抗肿瘤的作用, 但又都是有成分, 久服易引起蓄积中毒^[25]。黄独中的水溶性多酚类化合物则可能是止血、抑菌的有效成分^[17]。寻找一种既具有抗肿瘤作用, 毒性又小、安全性好的化合物是今后研究的主要方向。

参考文献:

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典(下册) [M]. 上海: 上海人民出版社, 1997.

[2] 中国医学科学院药物研究所. 中药志 [M]. 第二卷. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1982.

[3] 李石生, 邓京振, 赵守训. 黄独块茎的甾体类成分 [J]. 植物资源与环境, 1999, 8(2): 61-62.

[4] Ida Y, Komori T. Furanoid-norditerpene aus Pflanzen der Familie Dioscoreaceae. (IV). Kristallstrukturanalyse von Diosbulbin G [J]. Liebigs Ann Chem, 1978, 26(5): 834-837.

[5] Murray R D H, Jorge Z D, Khan N H, et al. Diosbulbin D and 8-epidiosbulbin E acetate, norclerodane diterpenoids from *Dioscorea bulbifera* tubers [J]. Phytochemistry, 1984, 23(3): 623-625.

[6] Kamiya K, Wada Y, Komori T, et al. Furanoid-norditerpene aus Pflanzen der Familie Dioscoreaceae (III). Die Kristallanalyse von 2-keto-3-brom-4-tetrahydrodiosbulbin A [J]. Tetrahedron Lett, 1972, 28(11): 1869-1872.

[7] Komori T, Arita M, Ida Y, et al. Furanoid-norditerpene aus Pflanzen der Familie Dioscoreaceae (IV). Zur Struktur der Diosbulbine A, B, and C [J]. Liebigs Ann Chem, 1973, 21(7): 970-992.

[8] Komori T, Kawasaki T, Kamiya K, et al. Struktur und absolute konfiguration von diosbulbin A, B, and C. Die Kristallanalyse von 3-Brom-2-oxo-tetrahydrodiosbulbin A [J]. Chem Pharm Bull, 1977, 25(14): 1701-1707.

[9] Yonemitsu M, Fukuda N, Kimura T, et al. Studies on the constituents of *Jateorhiza palmata* Miers (Colombo root) I. Separation and structure of a new furanoid diterpene glucosides, palmatoside A [J]. Liebigs Ann Chem, 1986, 34(11): 1327-1333.

[10] Yonemitsu M, Fukuda N, Kimura T, et al. Studies on the

constituents of *Jateorhiza palmata* Miers (Colombo root) II. Separation and structure of six new furanoid diterpene glucosides: palmatosides B, C, D, E, F and G [J]. Liebigs Ann Chem, 1987, 35(1): 193-197.

[11] Yonemitsu M, Fukuda N, Kimura T, et al. Crystal structure and NMR spectrometric analysis of palmarin [J]. Liebigs Ann Chem, 1989, 37(3): 485-487.

[12] Yonemitsu M, Fukuda N, Kimura T, et al. Diosbulbin B from the leaves and stems of *Dioscorea bulbifera*. ¹H-¹H and ¹³C-¹H COSY NMR studies [J]. Planta Med, 1993, 59(3): 577.

[13] 李石生, Iliya I A, 邓京振, 等. 黄独中的黄酮和萹醌类化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(3): 159.

[14] 方春阳, 陆晓东. 毒药劫剂治疗痲疾顽症验案 3 则 [J]. 新中医, 1997, 29(8): 25.

[15] 陈晓莉, 吴少华, 赵建斌. 黄药子醇提取物对小鼠移植瘤的抑瘤作用 [J]. 第四军医大学学报, 1998, 19(3): 354-355.

[16] 马祥荣. 黄药子酒治疗甲状腺腺瘤 48 例 [J]. 浙江中医杂志, 1996, (9): 396.

[17] Komo ri T. Glycosides from *Dioscorea bulbifera* [J]. Toxicon, 1997, 35(10): 1531-1535.

[18] 唐迎雪. 黄药子古今临床应用研究 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(7): 435-438.

[19] 徐以珍, 白翠贤, 周琪, 等. 黄药子乙醇浸膏管内抑制灭活病毒的研究 [J]. 药学通报, 1998, 23(9): 535-537.

[20] 缪正秋, 陈爱月. 黄独引起中毒性肝炎 16 例报告 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1994, 4(1): 55.

[21] 刘晓东, 闻炜. 与黄药子有关的严重肝损害 1 例 [J]. 中西医结合肝病杂志, 1999, 9(2): 20.

[22] 吴绪祥, 钟洪, 臧坤堂. 黄药子致肝损害 1 例 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(5): 465.

[23] 金安萍. 黄药子引起肝功能异常 1 例 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(6): 377.

[24] 袁继丽. 中草药致肝损害的研究近况 [J]. 中草药, 1999, 30(9): 711-713.

[25] 程芳. 黄独致中毒性肝炎 8 例报告 [J]. 江苏中医, 1995, 16(7): 9.

[26] 丁国明, 唐迎雪. 当归对黄药子解毒作用的实验观察 [J]. 中草药, 1992, 23(4): 192-194.

[27] 龙晓英, 朱敏, 李志强. 中药黄药子对大鼠阿霉素药物动力学的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2000, 9(2): 91-94.

[28] 贺泽龙. 清瘵汤治疗甲状腺机能亢进症 26 例 [J]. 湖南中医学院学报, 1996, 16(4): 14.

[29] 胡熙明. 中国中医秘方大全(中册) [M]. 上海: 文汇出版社, 1989.

[30] 刘静. 黄药子临床应用新得 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1996, 20 31-32.

[31] 朗伟君. 抗癌中药一千方 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991.

[32] 马志刚, 张波. 黄药子、红药子、白药子的品种整理与鉴定 [J]. 中草药, 2000, 31(2): 135-136.