

板蓝根最新研究进展

徐 晗,方建国,刘云海

(华中科技大学同济医学院附属同济医院,湖北 武汉 430030)

板蓝根为十字花科菘蓝属植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort. 的干燥根,性寒味苦,有清热解毒、凉血消肿的功效。临床上常用于治疗流行性感冒、流行性腮腺炎、带状疱疹等病症。随着国际上应用天然药物的热潮,板蓝根的药理活性及其有效成分得到了深入的研究,并引起了国内外学者的广泛关注。本文就 2000年以来有关板蓝根化学成分、药理活性、临床应用与不良反应的最新研究进展综述如下。

1 化学成分

1.1 有机酸类化合物:吡啶三羧酸(3-pyridinecarboxylic acid)^[1],顺丁烯二酸(maleic acid)^[1],2-羟基-1,4-苯二甲酸(2-hydroxy-1,4-benzenedicarboxylic acid)^[1]和羟甲基糠酸(5-hydroxymethyl furoic acid)^[2]。

1.2 生物碱类化合物

1.2.1 吲哚类生物碱:2,5-二羟基吲哚(2,5-dihydroxy-indole)^[3],2,3-二氢-4-羟基-2-氧吲哚-3-乙腈(2,3-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-indole-3-acetonitrile)^[3],hydroxyindirubin^[4],吲哚-3-乙腈-6-O-β-D-葡萄糖苷(indole-3-acetonitrile-6-O-β-D-glucopyranoside)^[3],isaidigodione^[5]和(E)-二氧羟苄吲哚酮[(E)-3-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzylidene)-2-indolinone]^[6]。

1.2.2 喹唑酮类生物碱:3-(2-hydroxyphenyl)-4-(3H)-quinazolinone^[5]和isaindigotone^[4]。

1.2.3 其他类型生物碱:依靛蓝双酮(isaindigotidione)^[6]。

1.3 微量元素:K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, Mn, Pb, Hg, Ce, Co, Ni, Cd 和 As,其中 Ca, Mg, Zn, Fe 含量较为丰富^[7]。

1.4 其他化学成分:板蓝根中还含(+)-异落叶松树脂醇[(+)-isolaricresinol]、5-羟甲基糖醛(5-hydroxymethyl furalddehyde)和正丁基-β-D-吡喃型果糖(n-butyl-β-D-fructopyranoside)^[2]。

2 药理活性

2.1 抗内毒素作用:板蓝根抗内毒素作用早在 1982 年就有文献报道。近期刘云海等又提取分离并筛选出 F₀₂₂部位为抗内毒素活性部位,初步确认 F₀₂₂₀成分为活性指标成分^[8],并且证实 F₀₂₂部位对于内毒素诱生炎性介质(TNF-α, IL-6)有抑制作用^[9]。吴晓云等从板蓝根中分离出 31 个化合物,其中 3-(2'-羟基苯基)-4(3H)-喹唑酮、4(3H)-喹唑酮、丁香酸、邻氨基苯甲酸、水杨酸、苯甲酸具有体外抗内毒素活性,丁香酸

有半体内抗内毒素作用。其中,水杨酸(10⁻⁴ mol/L)可显著抑制 LPS 诱导 HL-60 细胞释放 IL-8,抑制率达 82.67%^[10]。另据报道,分别采用 LPS 预刺激、LPS 后刺激、LPS 与板蓝根多糖同时刺激 J774.a.1 小鼠巨噬细胞株,分离核蛋白,定量分析 NF-κB 与 DNA 结合活性,发现板蓝根多糖在上述 3 种情况均可抑制 LPS 刺激引起的 NF-κB 与 DNA 结合活性的升高^[11]。

2.2 抗病毒作用:板蓝根对柯萨奇 B 病毒、肾综合征出血热病毒、乙型肝炎病毒、腮腺炎病毒、单纯疱疹病毒以及乙型肝炎病毒均有抑制作用。孙广莲等以 MTT 法检测 50% 中药板蓝根煎剂对人巨细胞病毒(HCMV)的抗毒效应,发现板蓝根煎剂在 1:200 稀释度时即有显著的抗病毒效应,是一种较为理想的抗 HCMV 中药^[12]。此外,采用血凝滴法证明板蓝根对流感病毒有直接作用、治疗作用及预防作用上的有效率分别为 100%、60%、70%。

2.3 抗肿瘤作用:梁永红等^[13]采用 MTT 法测定板蓝根二酮 B 对人肝癌 BEL-7402 细胞、卵巢癌 A2780 细胞的抑制作用,集落形成实验观察药物的诱导分化作用,PCR-ELISA 试剂盒测定细胞的端粒酶活性,结果显示:板蓝根二酮 B 可抑制肝癌 BEL-7402 细胞及卵巢癌 A2780 细胞的增殖,并具有诱导分化、降解低端粒酶活性的表达和逆转肿瘤细胞向正常细胞转化的能力。侯华新等^[14]采用 MTT 法亦证实板蓝根高级不饱和脂肪酸有体外抗人肝癌 BEL-7402 细胞活性,并且还发现该酸可以致 S₁₈₀肉瘤的生长,延长 H₂腹水型肝癌小鼠的生命。

2.4 免疫调节作用:许益明等^[15]已证实 ip 板蓝根多糖可显著促进小鼠免疫功能。进一步研究表明板蓝根凝集素(属板蓝根多糖)可与细胞表面糖蛋白结合,促进小鼠胸腺的发育和胸腺细胞的增殖,间接地维持胸腺微环境,促进 T 淋巴细胞、胸腺上皮细胞分泌胸腺素和细胞因子,提高机体的免疫力。秦箐等还发现从板蓝根二氯甲烷-甲醇(1:1)提取物中分离出的 A、B、C、D、E 5 个流分及其相应的亚流分对人多形核细胞化学发光的影响既有增强作用,又有抑制作用,提示有可能从板蓝根中获得免疫调节类药物^[16]。

2.5 抗炎作用:板蓝根 70% 乙醇提取液经实验证实有抗炎作用,表现在对二甲苯致小鼠耳肿胀、角叉菜胶致大鼠足跖肿、大鼠棉球肉芽组织增生及醋酸致小鼠毛细血管通透性增加的抑制作用^[17]。新近从板蓝根中分离出的依靛蓝双酮经

* 收稿日期:2002-08-12

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39800193)

作者简介:徐 晗(1978-),女,硕士。四川省内江市人,华中科技大学同济医学院硕士研究生,主要研究方向为板蓝根抗细菌内毒素活性成分研究。Tel:027-83624090 E-mail:Xuhan1354@sina.com.cn

实验证明有清除次黄嘌呤与黄嘌呤氧化酶系统产生的过氧化物、刺激嗜中性粒细胞、抑制 5脂氧化酶的活性和降低细胞分泌白三烯 B(4)水平的作用^[18]。秦箐^[19]在对板蓝根的抗氧自由基的活性进行研究时还发现极性较大的 D流分较粗提取物对氧自由基的清除率更高;从流分 D中分离得到的流分 D1、D2在各浓度时对氧自由基的清除率都比流分 D低,而极性较大的流分 D3、D4、D5对氧自由基的清除率与流分 D相当,说明板蓝根高极性流分及其亚流分含有抗氧自由基的活性物质。

3 临床应用与不良反应

板蓝根具有较高的临床应用价值,主要用于治疗病毒感染性疾病,对流行性感冒有良好的预防和治疗作用。此外,板蓝根还可用于治疗急性咽喉炎、流行性乙脑炎、慢性咽炎、单纯疱疹性角膜炎、带状疱疹、肾病血尿症、水痘等,效果显著。

随着板蓝根的广泛应用,关于板蓝根制剂不良反应的报道逐渐增多,其中儿童的不良反应所占比例较大。有报道患儿 im板蓝根注射液 2 mL,用药 10 min后突感胸闷、气促、口唇发绀、头颈部红色风团样皮疹,手指僵直、头晕厉害。立即停药,及时给予抗过敏药物治疗,症状很快消失^[20]。此外,板蓝根的不良反映还有:过敏性休克、过敏致死亡、肾损害、多发性肉芽肿、溶血反应以及消化道出血等。在所有不良反应中,过敏性皮疹比例最高。在实验研究中还发现板蓝根水煎液能明显诱发小鼠骨髓嗜多染红细胞微粒和小鼠精子畸形,具有致突变作用。因此应加强板蓝根制剂的生产质量控制,严格掌握好用药剂量,避免注射剂之间的联合用药,尽量减少板蓝根不良反应的发生率。

4 结语

综上所述,板蓝根的不同活性部位、化学成分显示出不同的药理活性,即使是同一部位、成分也可显示出不同的活性。可见板蓝根可能是通过多种化学成分、多靶点、多途径地作用于机体,从而发挥其药效。因此,有必要尽快找到发挥各药效的活性部位,进行深入的研究与开发。目前对板蓝根的研究多集中在化学成分、药理活性的研究上,选用的药理实验指标繁杂,作用靶标不明确,较少从细胞分子水平进行评价,对板蓝根发挥其药效的分子机制的研究更少。随着分子生物学技术的发展,迫切需要从分子水平评价其活性,阐明其作用机制,建立高效、微量、快速、准确的板蓝根活性物质的评价方法和指标体系,为实现中药的现代化奠定基础。

References

[1] Li B, Chen W S, Yang G Y, *et al.* Organic acids of tetraploidy *Isatis indigotica* [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2000, 21(3): 207-208.
 [2] Liu H L, Wu L J, Li H, *et al.* Study on the chemical constituents of *Isatis indigotica* Fort. [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2002, 19(2): 93-95.
 [3] Li B, Chen W S, Zheng S Q, *et al.* Two alkaloids isolated from tetraploidy Blangen [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报),

2000, 35(7): 508-510.
 [4] Liu Y H, Qin G W, Ding S P, *et al.* Studies on chemical constituents from root of *Isatis indigotica* III [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(2): 97-98.
 [5] Ding S P, Liu Y H, Li J, *et al.* Study of the chemical constituents of *Isatis indigotica* Fort. II [J]. *Her Med* (医药导报), 2001, 20(8): 475-476.
 [6] Liu Y H, Qin G W, Ding S P, *et al.* Studies on chemical constituents from root of *Isatis indigotica* I [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(12): 1057-1060.
 [7] Liu Y M. Determination of ten trace elements in Chinese traditional medicines by atomic absorption spectrometry [J]. *Spectrosc Spectral Anal* (光谱学与光谱分析), 2000, 20(3): 373-375.
 [8] Liu Y H, Ding S P, Lin A H. Study on antiendotoxin of chloroform extract form *Radix Isatidis* [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 2001, 21(6): 326-328.
 [9] Liu Y H, Lin A H, Ding S P, *et al.* Effects of *Radix Isatidis* on the production of TNF α and IL-6 in microphage from mice induced by endotoxin [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2001, 32(2): 149-151.
 [10] Hou Q, Cheng G F, Zhang C Y, *et al.* Effects of four stimulants and anti-inflammatory drugs on production of interleukin-8 in HL-60 cells [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2000, 35(3): 173-176.
 [11] Wu H P, Chen J X, Li X, *et al.* Influence of balangen polysaccharide on binding activity of NF κ B [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 2001, 8(5): 276-278.
 [12] Sun G L, Hu Z L, Meng H, *et al.* Study on anti-human cytomegalovirus effect of *Isatis* root by MTT colorimetry [J]. *J Shandong Univ TCM* (山东中医药大学学报), 2001, 24(2): 137-138.
 [13] Liang Y H, Hou H X, Li D R, *et al.* Studies on *in vitro* anti-cancer activity of tryptanthine B [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(7): 531-533.
 [14] Hou H X, Li D R, Qin Q, *et al.* An Experimental study on *in vivo* antitumor action of high unsaturated fatty acids from *Radix Isatidis* [J]. *Tradit Chin Drugs Res Clin Pharmacol* (中国新药与临床药理), 2002, 13(3): 156-158.
 [15] Hu X C, Huang X D, Xu Y. Effect of *Baphicacanthus cusia* (nees) brem lectin on thymus development in mouse [J]. *Chin J Anat* (解剖学杂志), 2000, 23(6): 559-561.
 [16] Qin Q, He H P, Chen M, *et al.* Isolation of low polar fractions from Banlangen and its immunocompetence [J]. *Chin J Clin Pharm* (中国临床药理学杂志), 2001, 10(1): 29-31.
 [17] Wei Z L, Yan X L. Anti-inflammatory effect of *Isatis indigotica* Fort [J]. *J Kaifeng Med Coll* (开封医专学报), 2000, 19(4): 53-54.
 [18] Molina P, Tarraga A, Gonzalez-teijero A, *et al.* Inhibition of leukocyte functions by the alkaloid isaindigotone from *Isatis indigotica* and some new synthetic derivatives [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(10): 1297-1300.
 [19] Qin Q, Hou H X, Qiu L, *et al.* An anti-oxidative activity of a fraction and its subfraction from 'Banlangen', root of *Isatis tinctoria* L. [J]. *Chin J Clin Pharm* (中国临床药理学杂志), 2001, 10(6): 373-375.
 [20] Wei X X, Wei X H. One case of hypersensitivity induced by the injection of Banlangen, im [J]. *China Pharm* (中国药师), 2001, 10(10): 75.