

黄连解毒汤的化学及药理学研究进展

刘 磊², 姜 鹏¹, 奚圣娜¹, 柳润辉¹, 张 川¹, 张卫东^{1*}

(1. 第二军医大学药学院, 上海 200240; 2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007)

摘 要: 黄连解毒汤为清热解毒剂的代表方, 由黄连、黄芩、黄柏、栀子 4 味药组成, 具有清热、泻火、解毒之功效, 主治实热火毒、三焦热盛之证。概括并归纳了该复方近年来的研究状况, 包括复方相关药理学、药动学研究状况, 化学研究及药效物质的探讨。

关键词: 黄连解毒汤; 药动学; 药理学

中图分类号: R284; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)06-0935-04

Advances in studies on chemical constituents in Huanglian Jiedu Tang and their pharmacology

LIU Lei², JIANG Peng¹, DOU Sheng-shan¹, LIU Run-hui¹, ZHANG Chuan¹, ZHANG Wei-dong¹

(1. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200240, China; 2. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Key words: Huanglian Jiedu Tang; pharmacokinetics; pharmacology

黄连解毒汤首载于葛洪《肘后备急方》, 但未给出方名, 王焘《外台秘要》始冠以黄连解毒汤之名。本方由黄连、黄芩、黄柏、栀子 4 味中药按 3:2:2:3 比例配伍组成, 其中以黄连泻心火、兼泻中焦之火为君; 黄芩清肺热、泻上焦之火为臣; 黄柏泻下焦之火, 栀子通泻三焦之火, 导热下行, 合为佐使, 共以收泻火解毒之功, 无论内服、外服, 均有良好的治疗作用。本文概括并归纳了该复方近年来的研究状况, 包括复方化学、相关药理学、药动学及体内代谢过程等研究。

1 化学研究

1.1 成分研究: 黄连解毒汤主要含生物碱、黄酮、环烯醚萜苷 3 大类成分。从黄连解毒汤抗疱疹病毒有效部位群提取、分离到 13 个单体化合物, 运用各种色谱、光谱技术及化学方法鉴定了其中的 11 个。其中, 生物碱 3 个: 小檗碱、巴马亭、药根碱; 黄酮及黄酮苷 3 个: 黄芩苷、汉黄芩素、木犀草素; 有机酸 3 个: 绿原酸、熊果酸、藏红花酸; 环烯醚萜苷 1 个: 栀子苷; 甾醇 1 个: β -谷甾醇。经文献检索, 此 11 个成分的来源均得到了归属, 其中木犀草素为首次从该复方中得到^[1]。孙健等^[2]归属了黄连解毒汤中 21 个色谱峰的来源, 并指认了其中 11 个主要色谱峰, 分别为栀子苷、药根碱、巴马亭、小檗碱、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、千层纸苷、黄连碱及黄柏内酯, 且发现了两个可区分黄连、黄柏的特征峰。

1.2 配伍研究: 研究表明, 黄连解毒汤不同配伍对盐酸小檗碱溶出率有显著影响: 黄连与黄柏配伍, 盐酸小檗碱的量增高, 但并不等于两药材中盐酸小檗碱量的简单加合; 黄连与

黄芩、黄连与栀子配伍, 盐酸小檗碱溶出率均较单味黄连水煎液降低。此外, 各味药材均对黄连中盐酸小檗碱溶出率产生显著影响, 而影响方向各不相同, 全方小檗碱的溶出则是各味药材协同作用的结果^[3]。王岩等^[4]利用 RP-HPLC 法测定了黄连解毒汤各配伍组合中黄芩苷的量, 结果表明, 黄连、黄柏、栀子及黄连×黄柏的交互作用对黄芩苷的量有显著的影响, 其中黄连、黄柏及黄连×黄柏的交互作用在该汤中使黄芩苷量降低, 栀子使黄芩苷的量提高, 黄连与栀子、黄柏与栀子的两两交互作用影响差异不显著。王凌等^[5]通过对黄连解毒汤及拆方中小檗碱、药根碱、黄连碱、巴马亭的量和溶出率进行测定。发现传统汤剂生物碱的溶出率较低, 黄连和黄柏合煎生物碱呈现加和性, 加入黄芩、栀子后生物碱量显著下降。谭正怀等^[6]进行了黄连解毒汤的组方原理研究, 研究结果提示黄连是该方中的主要毒性药物, 黄柏的毒性较弱, 而黄芩和栀子无明显毒性; 黄芩在处方中主要起解毒作用, 黄连与黄芩配伍毒性明显降低, 而黄连与黄柏、栀子的交互作用较弱; 黄柏、栀子及黄芩三药间无明显的交互作用。近年来, 由于各种色谱、光谱技术及化学方法的广泛应用, 关于黄连解毒汤配伍研究的报道屡见不鲜, 但从整体上结合药效系统考察黄连解毒汤的配伍规律及其药效物质基础的研究尚未见报道。

2 药效学研究

2.1 抗菌作用: 大量研究表明, 黄连解毒汤对多种细菌有抑制作用, 对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、乙型链球菌、变

收稿日期: 2007-10-17

基金项目: 科学技术部“十一五”支撑项目(2006BAI08B004-01); 整合化学物质组学的整体系统生物学研究; 教育部 2007 年新世纪优秀人才支持计划(NCET)

作者简介: 刘 磊(1982—), 男, 湖南祁阳人, 湖南中医药大学 2005 级硕士研究生, 主要从事中药药效物质基础研究。

* 通讯作者 张卫东 Tel: (021)25070386 E-mail: wdzhangy@hotmail.com

形杆菌、痢疾杆菌、大便产碱杆菌的抑制作用强;对甲型链球菌、大肠杆菌、伤寒杆菌、绿脓杆菌、沙雷菌抑制作用较弱^[7,8]。姜欣等^[9]发现该方在抗菌作用上具有协同效果,单用黄连或黄连素,金黄色葡萄球菌、痢疾杆菌易产生抗药性,而用黄连解毒汤则可提高抗菌作用。

2.2 抗内毒素作用:以黄连解毒汤提取液进行了体外抗内毒素的实验研究表明,黄连解毒汤有较显著的减毒作用,该药物不仅通过提高网状内皮系统的吞噬功能加速内毒素的廓清来发挥作用,其对细菌毒素的直接中和亦为其主要的作用方式^[10]。卞枣园等^[11]采用ip *D*-氨基半乳糖和脂多糖造成小鼠内毒素类炎症模型,用放射免疫法检测观察黄连解毒汤对该模型小鼠血清IL-2的影响,结果显示黄连解毒汤在2.5、1.25 kg/L剂量时可有效提高IL-2水平,提示黄连解毒汤可升高T细胞来源的细胞因子IL-2水平。

2.3 抗氧化作用:黄连解毒汤体外给药能明显抑制红细胞自氧化或H₂O₂所致红细胞溶血,并抑制小鼠肝匀浆自发性或Fe²⁺-VitC诱发的脂质过氧化反应;对H₂O₂所产生的羟自由基亦有直接的清除作用^[12]。吴彦等^[13,14]探讨了黄连解毒汤有效部位对多发性脑梗死(MCI)大鼠脂质过氧化损伤、培养神经细胞谷氨酸兴奋毒性、培养神经细胞缺血性损伤以及培养神经细胞一氧化氮损伤的保护作用,发现黄连解毒汤有效部位对这些损伤均有显著保护作用,其机制可能与降低NO水平、抗过氧化作用有关。

2.4 降糖、调脂作用:系统研究表明,黄连解毒汤具有降糖、调脂、抗炎、改善胰岛素抵抗等作用,其机制与增强胰岛素敏感性及促进胰岛素释放,调节胰岛素抵抗大鼠脂质代谢,降低瘦素和抵抗素的水平,升高抗炎因子IL-4、IL-10水平,改善胰岛素信号传导功能有关^[15~17]。

2.5 脑保护作用:小鼠ig黄连解毒汤煎剂及其石油醚和正丁醇萃取后的水层液后,对东莨菪碱致记忆获得障碍、NaNO₂致记忆巩固障碍、乙醇致记忆再现障碍、脑缺血再灌注致记忆障碍、*D*-半乳糖致衰老的记忆障碍有显著改善作用,能显著增加脑血流量^[18]。徐静华等^[19]报道,黄连解毒汤能减少脑中自由基终产物丙二醛(MDA)量,增加大脑皮质和海马组织脑血流量,进而促进脑缺血动物学习记忆行为。吴彦等^[20]报道,黄连解毒汤有效部位可明显减轻单侧大脑中动脉阻塞大鼠神经症状,减少脑梗死范围;还能显著降低双侧颈总动脉结扎大鼠血脑屏障毛细血管通透性及脑组织EB的量;以及延长双侧颈总动脉反复缺血再灌注小鼠的断头张口喘气时间,降低脑指数,减轻脑水肿,说明黄连解毒汤有效部位具有很好的脑保护作用。

2.6 抗肿瘤作用:采用H₂₂小鼠肝癌实体瘤移植性肿瘤模型进行体内实验,通过检测抑瘤率、胸腺指数、脾脏指数等指标观察黄连解毒汤的体内抑瘤作用及对免疫器官的影响,并运用血清药理学方法研究其对入结肠癌Swille、人肺癌SPC-A-1、人胃癌SGC-7901、人乳腺癌细胞MCF-7体外生长的抑制作用。结果表明,黄连解毒汤体内对荷瘤小鼠肝癌H₂₂有抗肿瘤活性;对4种人肿瘤细胞株,大、中剂量黄连解毒汤抑瘤

作用均呈现极显著差异^[21]。

2.7 其他作用:黄连解毒汤提取物能明显延长血浆凝血酶原时间、白陶土活化部分凝血活酶时间及凝血酶时间,并能显著抑制ADP引起的小血小板聚集^[22]。黄连解毒汤可显著抑制3T3-L1前脂肪细胞向脂肪细胞分化,其中黄连、黄柏及其含有的小檗碱均具有抑制分化的作用^[23]。对*D*-半乳糖胺肝损害模型大鼠单剂量ig黄连解毒汤,可抑制肝损害进展,该作用与TJ-15抑制肝甘油三酯蓄积、肝细胞膜损伤、中性粒细胞浸润以及脂质过氧化有关^[24]。在小鼠接触过敏反应中的免疫药理研究发现,黄连解毒汤抑制接触过敏的部分原因是其对淋巴细胞增殖的抑制作用^[25]。张国华等^[26]探讨了黄连解毒汤对实热证大鼠T细胞亚群和IL-2活性的影响,发现提高T细胞亚群和IL-2活性是其治疗实热证的机制之一。

3 抗炎作用机制研究

黄连解毒汤在古代便用于治疗急性传染性疾病及感染性疾病,现代药理学研究证实其具有良好的抗菌、消炎、提高免疫功能的作用,黄连解毒汤前述各药理作用机制亦或多或少与炎症的各个环节、靶点相关。本课题组为深入探讨黄连解毒汤的药效物质基础及作用机制,通过对黄连解毒汤各适应症的体外筛选,最终确定炎症模型为研究的主要切入点。近年来,黄连解毒汤抗炎机制方面的研究报道较多,本文对其部分研究状况进行概括,为下一步研究提供方法学依据。

秦秀兰等^[27]研究表明黄连解毒汤能明显降低毛细血管的通透性,对二甲苯诱发的小鼠耳廓水肿有显著影响,表明有抗炎作用。黄连解毒汤对醋酸所致小鼠扭体反应和小鼠热刺激痛阈值均有显著作用,表明有较强镇痛作用。曹于平等^[28]报道,一定剂量黄连解毒汤提取物能明显降低酵母所致的大鼠体温升高,并可显著对抗二甲苯所致小鼠耳廓肿胀。另外,其还能显著对抗ip醋酸所致的毛细血管通透性升高。这表明黄连解毒汤有明显的镇痛和抗炎作用,其抗炎作用与降低毛细血管的通透性有关。王黎曼等^[29]通过抗大鼠佐剂性足爪水肿试验、缓激肽诱导毛细血管通透性升高试验、二甲苯诱导小鼠耳水肿试验得出:黄连解毒汤能显著抑制蛋清、缓激肽、前列腺素E致小鼠足水肿,但对角叉菜胶致大鼠足水肿无明显影响;能显著拮抗缓激肽诱导毛细血管通透性升高及染料渗透抑制率升高,抑制二甲苯致小鼠耳肿胀,减少醋酸致小鼠扭体反应数。王利津等^[30]报道,黄连解毒汤能抑制角叉菜胶所致小鼠气囊内白细胞的游出,减少前列腺素E₂(PGE₂)的生成;在体外实验中,黄连解毒汤能显著抑制刀豆素A(ConA)所致的内毒素血症小鼠脾淋巴细胞的增殖,但对正常小鼠淋巴细胞的增殖无影响,且不影响正常及内毒素血症小鼠的脾细胞生成IL-2;黄连解毒汤还可抑制脂多糖诱导小鼠腹腔巨噬细胞生成IL-1和NO,提示黄连解毒汤的抗炎作用主要与抑制IL-1、NO、PGE₂等炎症因子生成有关。吴辉等^[31]对肺炎衣原体(Cpn)感染建立的动脉粥样硬化(As)新西兰兔模型ig黄连解毒汤,采用聚合酶链反应(PCR)和免疫组化法检测该组织中Cpn-DNA、肿瘤坏死因子(TNF-α)的表达,发现黄连解毒汤可能通过拮抗Cpn感染

引发的炎症过度反应而发挥抑制动脉粥样硬化进程的作用。方青等^[32]在研究黄连解毒汤对阿尔茨海默病大鼠的治疗作用时,也发现其对TNF- α 、TNF- γ 、IL-2这3种炎症细胞因子具有显著的抑制作用。方素萍等^[33]研究表明,黄连解毒汤含药血清不仅能抑制非致炎状态下中性粒细胞与血管内皮细胞的黏附,而且能抑制致炎因子所诱导的中性粒细胞与血管内皮细胞黏附作用增强,这可能是其抗炎作用机制之一。

4 药动学研究

对比分析黄连解毒汤及其含药血清化学成分的异同,发现黄连解毒汤含药血清中有10个来源于复方的原型成分,以及几个代谢产物,而原方剂中的一些主要成分并未在血清中出现^[21]。Lu^[34,35]等进行了黄连解毒汤中小檗碱、巴马亭、黄芩苷与汉黄芩苷在大鼠体内的药动学研究,结果表明黄芩苷与汉黄芩苷的吸收在大鼠血中呈“双峰”现象,其原因可能为黄芩苷与汉黄芩苷在体内的吸收形式(苷/苷元)及吸收位点(小肠/大肠)不同所致;黄芩苷、汉黄芩苷与本方其他3味中药的化学成分存在药物代谢相互作用,复方中两成分的部分药动学参数较单服黄芩提取物有所降低,其原因可能为药材在共煎过程中生物碱与黄酮发生反应,或生物碱在消化道内抑制了 β -葡萄糖苷酶的活性,从而降低了黄芩苷与汉黄芩苷的吸收所致。邓远雄等^[36]研究了黄连解毒汤中主要成分黄芩苷、汉黄芩苷在糖尿病大鼠体内的药动学,结果表明大鼠在糖尿病病理状态下黄芩苷和汉黄芩苷的 C_{max1} 、 C_{max2} 、AUC₍₀₋₂₄₎明显增加,黄芩苷的 $t_{1/2}$ 显著延长,黄芩苷在糖尿病大鼠中的药动学改变的原因可能由于黄芩苷在糖尿病大鼠肠道代谢加快。

5 体内代谢过程研究

近年来,药物在生物体内的代谢物的研究已成为学术界关注的热点,缘于中药复方所含成分的复杂性,此方面的研究尚处于方法学探索阶段。黄连解毒汤全方各成分在体内代谢过程及代谢产物的寻找等方面的研究亦较少,仅见邓远雄等进行了黄连解毒汤中黄芩苷、汉黄芩苷在大鼠体内的代谢动力学研究。笔者认为进行中药复方体内代谢过程研究,应该在中医药理论与现代医药理论的共同指导下,以中药复方的临床研究为基础,以中药复方对应“证”的动物模型为深入研究对象,充分体现中医药特色,结合新技术、新方法,如GC-MS、LC-MS、LC-MS-MS等先进的检测分析设备与技术,以体内、体外相结合的研究方法,阐明中药复方在体内的代谢特征与中医理论的内在联系,并为中药复方在不同层次的作用机制研究奠定物质基础。本课题组基于上述研究思路,拟选定“清热解毒”的代表方剂——黄连解毒汤进行试探性研究,从血清药物化学的角度对全方进行了入血成分分析,确定了其中的部分入血成分,随后的基于中医“证”与西医“病”的多指标化学成分的药动学表征、体外相应代谢模型的搭建及不同层次药理作用机制的深入探讨亦是下一步研究的主要方向。

6 结语

对黄连解毒汤的药理、药效学的研究较多,但是仍然停

留在整体药效学的研究,缺乏作用机制的深入探讨;黄连解毒汤中各单味药的化学成分、药理作用及体内代谢过程的研究已经很多,但对全方经配伍组合、煎煮后的化学成分的研究则显得较为有限,其原因可能与黄连解毒汤的化学成分较多、理化性质差异较大、分离难度较大等有关,从已有的文献报道分析,其原因还与中药复方的化学成分研究,特别是其有效成分的研究尚处在方法学的探索阶段有关,该方中各成分之间的相互作用及整方的药效物质和体内代谢过程究竟如何?仍有待于进一步研究。

参考文献:

- [1] 朱静,石任兵.黄连解毒汤抗疱疹病毒物质基础研究[J].北京:北京中医药大学,2002.
- [2] 孙健,马吉胜,金瑞,等.黄连解毒汤各成分的HPLC-UV/MS稳定性与定量测定方法研究[J].药学报,2006,41(4):380-384.
- [3] 郭锡勇,张凯.黄连解毒汤不同配伍对盐酸小檗碱溶出率的影响[J].广西中医药,2002,25(3):48-50.
- [4] 王岩,曾忠良,姚永瑞.黄连解毒汤不同配伍对黄芩苷含量的影响[J].中华临床医学杂志,2007,13(18):2609-2671.
- [5] 王凌,洪筱坤.黄连解毒汤中生物碱含量的拆方研究[J].中成药,2003,25(11):912-914.
- [6] 谭正怀,李杭冀,梁晋川,等.正交设计探讨黄连解毒汤组方配伍[J].中药药理与临床,2004,20(2):5-6.
- [7] 高灵玲,郭群,苏伟,等.6种传统方剂单味中药颗粒体外抑菌作用比较[J].中成药,1998,20(6):22.
- [8] 平泽康史.黄连解毒汤对幽门螺杆菌的抗菌作用[J].国外医学:中医中药分册,2003,25(2):97.
- [9] 姜欣,冯云,吕乃群.中药透皮吸收及其抗感染生物效应研究[J].辽宁中医杂志,1997,24(2):81.
- [10] 戴锡珍,高淑娟.“黄连解毒汤”体外抗内毒素作用的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2006,6(5):31.
- [11] 邓寒园,刘倩娟.黄连解毒汤对内毒素类炎症模型小鼠血中白细胞介素2的影响[J].广州中医药大学学报,1999,16(3):221.
- [12] 王利津,徐强.黄连解毒汤的抗氧化作用研究[J].中国药科大学学报,2001,32(1):51.
- [13] 吴彦,孙建宁,石任兵.黄连解毒汤有效部位对多发性脑梗塞大鼠脂质过氧化损伤的影响[J].北京中医药大学学报,2004,27(6):47.
- [14] 吴彦,孙建宁,石任兵.大鼠皮层神经元损伤的保护作用[J].中国药科大学学报,2005,36(1):59.
- [15] 肖雁波,陆付耳,徐丽君,等.黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血管内皮功能的影响[J].中国中药杂志,2005,30(22):1767.
- [16] 冷三华,陆付耳,屠庆年.黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(4):43.
- [17] 丁来标,陆付耳,叶爱丽,等.黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠瘦素和抵抗素的影响[J].中国中西医结合杂志,2006,26(3):232.
- [18] 邵兰,于庆海,范晓文,等.黄连解毒汤及其提取部位益智作用[J].沈阳药科大学学报,1998,15(1):35.
- [19] 徐静华,于庆海,渡边裕司.黄连解毒汤对脑缺血动物的促智作用及机制探讨[J].时珍国医国药,2002,13(12):705.
- [20] 吴彦,孙建宁,张爱林,等.黄连解毒汤有效部位对实验性脑缺血的保护作用[J].中药材,2004,27(5):357.
- [21] 孙健,温庆辉,宋宇,等.黄连解毒汤抗肿瘤作用的实验研究[J].中国中药杂志,2006,31(17):1461.
- [22] 付晓春,王敏伟.黄连解毒汤的抗血栓作用研究[J].沈阳药科大学学报,2001,18(6):425.
- [23] 铃木邦广.黄连解毒汤对3T3-L1前脂肪细胞分化的抑制作用[J].国外医学:中医中药分册,2005,27(5):312.
- [24] 太田好次.黄连解毒汤对进行性D-半乳糖胺肝损害的抑制作用[J].国外医学:中医中药分册,2003,25(6):352.
- [25] Tatsumi T. 黄连解毒汤在小鼠接触过敏反应中的免疫药理效应[J].国外医学:中医中药分册,2003,25(2):93.

- [26] 张国华, 迟华基. 黄连解毒汤对实热证大鼠T细胞亚群和IL-2活性的影响[J]. 广西中医学院学报, 2002, 5(3): 8.
- [27] 秦秀兰, 吴锦海, 郑有顺. 黄连解毒汤镇痛抗炎作用的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1994, 5(6): 9-10.
- [28] 曹于平, 皋 聪, 孙继红, 等. 黄连解毒汤提取液的药理作用研究[J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(10): 605-608.
- [29] 王黎曼. 温清饮及黄连解毒汤的抗炎作用[J]. 和汉医药学会志, 1993, 10(1): 73-75.
- [30] 王利津, 徐 强. 黄连解毒汤的抗炎作用机理研究[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(8): 493.
- [31] 吴 辉, 刘焯德, 吴 伟. 清热解毒法对肺炎病原体感染致兔动脉粥样硬化的干预作用[J]. 广州中医药大学学报, 2006, 23(2): 151.
- [32] 方 青, 詹小萍, 莫剑翎, 等. 黄连解毒汤对AD大鼠的治疗作用及对细胞因子含量的测定[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(6): 575.
- [33] 方素萍, 邱全瑛, 郝 任, 等. 黄连解毒汤含药血清对LPS/TNF- α 诱导的人中性粒细胞与血管内皮细胞间粘附的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(2): 31.
- [34] Lu T, Liang Y, Song J, et al. Simultaneous determination of berberine and palmatine in rat plasma by HPLC-ESI-MS after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Huang-Lian-Jie-Du decoction and the pharmacokinetic application of the method[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 40: 1218-1224.
- [35] Lu T, Song J, Huang F. Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, *Radix Scutellariae* extract and Huang-Lian-Jie-Du-Tang to rats[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 110: 412-418.
- [36] 邓远雄, 杨昌华, 牟玲丽. 黄连解毒汤中黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠体内的药动学[J]. 中草药, 2008, 39(2): 227-231.

苔藓组织培养体系的应用

谢春锋, 姜红祥*

(山东大学药学院, 山东 济南 250012)

摘 要: 苔藓组织培养已有约100年的历史。与种子植物相比, 苔藓组织培养体系有许多特有属性, 如生长条件简单、再生能力强以及细胞分化充分等。其作为极具发展前景的模式生物广泛用于植物生理学、形态学、发育学以及植物生物技术等研究领域。综述了近年来苔藓组织培养体系在生物转化、生产次级代谢产物以及生物制药等方面的潜在应用, 同时也探讨了其在筛选抗菌和抗疟原虫药物方面的可能性。

关键词: 苔藓组织培养; 生物转化; 次级代谢产物; 生物制药

中图分类号: R282.13

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)06-0938-06

Application of bryophyte tissue culture systems

XIE Chun-feng, LOU Hong-xiang

(School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China)

Key words: bryophyte tissue cultures; biotransformation; secondary metabolites; biopharmaceuticals

植物组织培养作为一门技术学科, 开始于Haberlandt提出细胞全能性理论和进行离体培养研究。苔藓植物的组织培养可追溯到1906年, 首先在无菌条件下培养出植物组织和器官。Hohe等^[1]已对苔藓组织培养的研究现状做了较为全面的综述, 认为苔藓组织培养体系具有许多种子植物无法竞争的优势: (1) 孢子易于在无菌培养基上培养; (2) 再生能力奇特; (3) 生长条件简单, 可规避种子植物体外培养中的器官缩小和高度含水等问题; (4) 对剪切力的低敏感性; (5) 结构简单, 细胞分化完全; (6) 基因组高效率地整合外源DNA。因此, 苔藓组织培养体系作为模式生物已广泛用于研究植物的代谢、发育以及基因功能等的研究^[2]。本文仅就近年来苔藓组织培养体系在生物转化、生产次级代谢产物以及生物制药等方面的应用状况进行归纳和总结, 同时也探讨了其在筛选抗菌和抗疟原虫药物方面的可能性。

1 生物转化

苔藓植物细胞生长条件比较简单, 故与种子植物细胞相比, 作为生物催化剂比较廉价。前人已对苔藓细胞悬浮培养液转化外源底物的能力进行了综述^[3]。本文着重阐述苔藓细胞悬浮培养液选择性地催化水解反应和氧化还原反应, 同时也简要介绍了其分泌的细胞色素P450酶和过氧化物酶催化的聚合反应。

1.1 水解反应: 苔藓植物地钱 *Marchantia polymorpha* L. 的培养液具有水解外源底物的能力。推测可能是水解酶分泌到培养基中, 介导了水解反应。Izumi等^[4]观察到这一现象, 并证实该酯酶可水解乙酸萘酯(naphthyl acetate), 其相对分子质量为 4×10^4 。最近, Hirata等^[5]从地钱细胞悬浮培养液中分离出两种酯酶, 可立体选择性地催化 α 烯醇酯生成手性纯的 α 酮(*e.e.* > 99%)。手性纯的 α 酮在不对称有机合成中

收稿日期: 2007-12-10

作者简介: 谢春锋, 男, 博士研究生。 Tel: 13869181905 E-mail: xie.chunfeng@yahoo.com.cn

* 通讯作者 姜红祥 Tel/Fax: (0531) 88382019 E-mail: louhongxiang@sdu.edu.cn

黄连解毒汤的化学及药理学研究进展

作者：[刘磊](#), [姜鹏](#), [窦圣姗](#), [柳润辉](#), [张川](#), [张卫东](#), [LIU Lei](#), [JIANG Peng](#), [DOU Sheng-shan](#), [LIU Run-hui](#), [ZHANG Chuan](#), [ZHANG Wei-dong](#)

作者单位：[刘磊, LIU Lei \(湖南中医药大学, 湖南, 长沙, 410007\)](#), [姜鹏, 窦圣姗, 柳润辉, 张川, 张卫东, JIANG Peng, DOU Sheng-shan, LIU Run-hui, ZHANG Chuan, ZHANG Wei-dong \(第二军医大学药学院, 上海, 200240\)](#)

刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**

英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)

年, 卷(期): 2008, 39 (6)

被引用次数: 12次

参考文献(36条)

1. 朱静;石任兵 [黄连解毒汤抗疱疹病毒物质基础研究](#) 2002
2. 孙健;马吉胜;金瑾 [黄连解毒汤各成分的HPLC-UV/MS定性定量测定方法研究](#)[期刊论文]-[药学报](#) 2006 (04)
3. 郭锡勇;张凯 [黄连解毒汤不同配伍对盐酸小檗碱溶出率的影响](#)[期刊论文]-[广西中医药](#) 2002 (03)
4. 王岩;曾忠良;姚永瑞 [黄连解毒汤不同配伍对黄芩苷含量的影响](#) 2007 (18)
5. 王凌;洪筱坤 [黄连解毒汤中生物碱含量的拆方研究](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2003 (11)
6. 谭正怀;李杭冀;梁晋川 [正交设计探讨黄连解毒汤组方配伍](#)[期刊论文]-[中药药理与临床](#) 2004 (02)
7. 高灵玲;郭群;苏伟 [6种传统方剂单味中药颗粒体外抑菌作用比较](#) 1998 (06)
8. 平泽康史 [黄连解毒汤对幽门螺杆菌的抗菌作用](#)[期刊论文]-[国外医学（中医中药分册）](#) 2003 (02)
9. 姜欣;冯云;吕乃群 [中药透皮吸收及其抗感染生物效应的研究](#) 1997 (02)
10. 戴锡珍;高淑娟 [“黄连解毒汤”体外抗内毒素作用的实验研究](#)[期刊论文]-[中国中医基础医学杂志](#) 2006 (05)
11. 邝枣园;刘倩娴 [黄连解毒汤对内毒素类炎症模型小鼠血中白细胞介素2的影响](#)[期刊论文]-[广州中医药大学学报](#) 1999 (03)
12. 王利津;徐强 [黄连解毒汤的抗氧化作用研究](#)[期刊论文]-[中国药科大学学报](#) 2001 (01)
13. 吴彦;孙建宁;石任兵 [黄连解毒汤有效部位对多发性脑梗塞大鼠脂质过氧化损伤的影响](#)[期刊论文]-[北京中医药大学学报](#) 2004 (06)
14. 吴彦;孙建宁;石任兵 [大鼠皮层神经元损伤的保护作用](#)[期刊论文]-[中国药科大学学报](#) 2005 (01)
15. 肖雁凌;陆付耳;徐丽君 [黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血管内皮功能的影响](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2005 (22)
16. 冷三华;陆付耳;屠庆年 [黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响](#)[期刊论文]-[中国中医基础医学杂志](#) 2003 (04)
17. 丁来标;陆付耳;叶爱丽 [黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠瘦素和抵抗素的影响](#)[期刊论文]-[中国中西医结合杂志](#) 2006 (03)
18. 邵兰;于庆海;范晓文 [黄连解毒汤及其提取部位益智作用](#)[期刊论文]-[沈阳药科大学学报](#) 1998 (01)
19. 徐静华;于庆海;渡边裕司 [黄连解毒汤对脑缺血动物的促智作用及机制探讨](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#) 2002 (12)
20. 吴彦;孙建宁;张爱林 [黄连解毒汤有效部位对实验性脑缺血的保护作用](#)[期刊论文]-[中药材](#) 2004 (05)
21. 孙健;温庆辉;宋宇 [黄连解毒汤抗肿瘤作用的实验研究](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2006 (17)
22. 付晓春;王敏伟 [黄连解毒汤的抗血栓作用研究](#)[期刊论文]-[沈阳药科大学学报](#) 2001 (06)
23. 铃木邦广 [黄连解毒汤对3T3-L1前脂肪细胞分化的抑制作用](#) 2005 (05)
24. 太田好次 [黄连解毒汤对进行性D-半乳糖胺肝损害的抑制作用](#) 2003 (06)
25. Tatsumi T [黄连解毒汤在小鼠接触过敏反应中的免疫药理效应](#)[期刊论文]-[国外医学\(中医中药分册\)](#) 2003 (02)

26. [张国华;迟华基](#) [黄连解毒汤对实热证大鼠T细胞亚群和IL-2活性的影响](#)[期刊论文]-[广西中医学院学报](#) 2002(03)
27. [秦秀兰;吴锦海;郑有顺](#) [黄连解毒汤镇痛抗炎作用的实验研究](#) 1994(06)
28. [曹于平;皋聪;孙继红](#) [黄连解毒汤提取液的药理作用研究](#)[期刊论文]-[中国药科大学学报](#) 1996(10)
29. [王黎曼](#) [温清饮及黄连解毒汤的抗炎作用](#) 1993(01)
30. [王利津;徐强](#) [黄连解毒汤的抗炎作用机理研究](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2000(08)
31. [吴辉;刘煌德;吴伟](#) [清热解法对肺炎衣原体感染致兔动脉粥样硬化的干预作用](#)[期刊论文]-[广州中医药大学学报](#) 2006(02)
32. [方青;詹小萍;莫剑翎](#) [黄连解毒汤对AD大鼠的治疗作用及对细胞因子含量的测定](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2004(06)
33. [方素萍;邱全瑛;郝任](#) [黄连解毒汤含药血清对LPS/TNF- \$\alpha\$ 诱导的人中性粒细胞与血管内皮细胞间粘附的影响](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2001(02)
34. [Lu T;Liang Y;Song J](#) [Simultaneous determination of berberine and palmatine in rat plasmas by HPLC-ESI-MS after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Huang-Lian-Jie-Du decoction and the pharmacokinetic application of the method](#)[外文期刊] 2006(5)
35. [Lu T;Song J;Huang F](#) [Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, Radix Scutellariae extract and Huang-Lian-Jie-Du-Tang to rats](#)[外文期刊] 2007(3/4)
36. [邓远雄;杨昌华;牟玲丽](#) [黄连解毒汤中黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠体内的药动学](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2008(02)

本文读者也读过(10条)

1. [唐晓玲;唐敏](#) [黄连解毒汤临床研究进展](#)[期刊论文]-[实用中西医结合临床](#)2010, 10(5)
2. [王蕾;周苏宁;蔚青;WANG Lei;ZHOU Su-ning;WEI Qing](#) [黄连解毒汤在心血管疾病预防与治疗领域的研究进展](#)[期刊论文]-[中医药导报](#)2010, 16(4)
3. [宋建芳](#) [黄连解毒汤化学成分研究及其治疗老年痴呆有效成分的筛选](#)[学位论文]2010
4. [张丽美;李贵海](#) [黄连解毒汤的药理及临床研究进展](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#)2007, 18(7)
5. [刘飞霞](#) [董幼祺应用黄连解毒汤治疗皮肤病经验](#)[期刊论文]-[浙江中医杂志](#)2010, 45(7)
6. [陆基宗](#) [僵蚕的药月价值](#)[期刊论文]-[现代养生](#)2009(5)
7. [肖学风;乔晓莉;高岚;张军平;杜武勋;孙瑜;李存玉;XIAO Xue-feng;QIAO Xiao-li;GAO Lan;ZHANG Jun-ping;DU Wu-xun;SUN Yu;LI Cun-yu](#) [黄连解毒汤中三种成分在大鼠体内的药代动力学研究](#)[期刊论文]-[中国医药导报](#) 2008, 5(3)
8. [许柏泉](#) [黄连解毒汤在妇科病的应用](#)[期刊论文]-[光明中医](#)2007, 22(1)
9. [孙健;温庆辉;李夏;宋宇;金瑾;马吉胜;周秋丽;SUN Jian;WEN Qing-hui;LI Xia;SONG Yu;JIN Jin;MA Ji-sheng;ZHOU Qiu-li](#) [黄连解毒汤及其含药血清的化学成分及抗肿瘤作用对比研究](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#)2006, 31(18)
10. [郑纯威;陈宇;丁华熲;魏克民](#) [复方氨基酸口服液对小鼠免疫功能影响的实验研究](#)[期刊论文]-[中国中医药科技](#) 2010, 17(2)

引证文献(12条)

1. [李晓星;包成梅;李传保;季晓平](#) [黄连解毒汤对代谢综合征大鼠心肌的保护作用及对胰岛素信号转导的影响](#)[期刊论文]-[中国老年学杂志](#) 2012(21)
2. [朱华旭;李欢;顾晓莹;钱智磊;唐于平](#) [基于药效学试验的黄连解毒汤大孔树脂精制工艺筛选](#)[期刊论文]-[中国实验](#)

3. 朱华旭, 潘林梅, 李欢, 唐于平 黄连解毒汤全方与“组合-配伍”提取的比较研究[期刊论文]-[中成药](#) 2010(10)
4. 邵卫, 黄蓓, 潘晓峰, 张忠文, 陈国华 黄连解毒汤联合石杉碱甲片治疗老年性痴呆临床观察[期刊论文]-[湖北中医杂志](#) 2012(9)
5. 柳长风, 陈平平, 刘树民, 方圆, 包顺茹, 张翀 基于代谢组学技术的黄连解毒汤配伍规律研究[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2012(13)
6. 张霞, 贺琴, 雷飞飞, 李儒贵, 谭华炳 基于“炎症学说”的黄连解毒汤治疗代谢性相关性疾病研究进展[期刊论文]-[国际中医中药杂志](#) 2014(1)
7. 邓远雄, 刘晓东, 刘李, 陈玉霜 黄连解毒汤对糖尿病大鼠肠道二糖酶活性的影响[期刊论文]-[中草药](#) 2010(7)
8. 许彦枝, 杨凤英, 罗冬青 中药双黄补对体外培养人牙周膜细胞增殖活性的影响[期刊论文]-[中国组织工程研究与临床康复](#) 2009(37)
9. 曾明飞, 潘林梅, 朱华旭, 张启眷, 郭立玮 黄连解毒汤中栀子苷在正常及脑缺血大鼠体内药动学研究[期刊论文]-[中草药](#) 2010(4)
10. 曾雪花, 周桂保, 杨湘江, 廖剑新 黄连解毒汤体外抗菌活性研究[期刊论文]-[中国医药导报](#) 2012(19)
11. 安乐君, 葛丽, 林雪 黄永生治疗更年期高血压病经验探微[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2012(24)
12. 李丹, 韩永龙, 余涛, 傅瑶, 孟祥乐, 余奇, 郭澄 黄连解毒汤对人细胞色素P450酶6个亚型的体外抑制作用研究[期刊论文]-[中国临床药理学与治疗学](#) 2012(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200806045.aspx