

子为多糖类物质,镰孢霉菌丝体中的多糖可能是诱导血竭形成的诱导子。

杨本鹏等^[10]利用海南龙血树无菌组培苗进行研究,仅发现在含有6-BA的培养基上产生鲜艳的红色物质,且颜色深浅与6-BA的浓度无关,说明6-BA能诱导龙血树无菌组培苗产生血竭,且诱导的效果与供试范围内的剂量大小无关;血竭的形成可能与组培苗的木栓化程度有关,木栓化程度越高,越容易诱导血竭的形成;同时在组培苗的基部造成伤口也是血竭形成所必须的。这一现象与在树体上的木质部受伤才能形成血竭的现象是一致的;实验还发现诱导的效果与光照强度呈正相关。

血竭中的成分主要是苯丙烷类代谢途径形成的化合物。苯丙烷类代谢酶系是诱导酶,几乎所有的真菌都能刺激苯丙烷途径。光、机械伤害、外源植物激素、悬浮培养细胞稀释、病原菌感染和毒素处理都能诱导苯丙氨酸解氨酶活性增加。加入前体化合物,可以消除关键酶的阻碍或阻断内源性中间体的分隔或有效贮存,大大提高次生代谢产物和黄酮类化合物的产量。

通过植物次生代谢基因工程技术,转入某些关键酶的基因或其反义基因对植物次生代谢途径的遗传特性进行改造,也有望提高龙血树的血竭产量。

5 结语

对血竭形成机制的研究是认识龙血树的抗性反应本质和规律的基础,也是发展龙血树生产血竭的要求。血竭的形成是龙血树一种特殊的抗性生理反应,遵从一般的植物抗性反应规律,但又有其明显的特殊之处,有不同于其他植物的化合物组成,很多细节有待于人们进行更深入的了解。虽然诱导血竭产量的技术已有较大的进步,但如何提高血竭中的控制性成分龙血素b的量尚无明确的方法,还需要进一步深入的研究,这也是龙血竭产业发展很现实紧迫的需要。

参考文献:

- [1] 王兴红. 细菌、真菌共代谢转化龙血树木质形成黄酮类化合物[J]. 天然产物研究与开发, 2007, 19(1): 11-15.
- [2] 蔡希陶, 许再富. 国产血竭植物资源的研究[J]. 云南植物研究, 1979, 1(2): 1.
- [3] Gupta D, Bleakley B, Gupta R K. Dragon's blood: Botany, chemistry and therapeutic uses[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 115: 361-380.
- [4] 江东福, 马萍, 王兴红, 等. 龙血树真菌群及其对血竭形成的影响[J]. 云南植物研究, 1995, 17(1): 79-82.
- [5] 王兴红, 江东福, 马萍, 等. 真菌与龙血树血竭形成关系的初步研究[A]. 中国青年科学技术论文精选[C]. 北京: 中国科学技术出版社, 1994.
- [6] 宋启示. 一种龙血竭的人工培育方法[P]. 中国: 200610010734, 2006-08-23.
- [7] 江东福, 马萍, 杨靖, 等. 9568D 镰孢霉作用于死态龙血树形成血脂的研究[J]. 应用生态学报, 2003, 14(3): 568.
- [8] 杨靖, 江东福, 马萍. 特异性真菌作用于龙血树材质形成血竭的研究[J]. 中草药, 2004, 35(5): 572-574.
- [9] 樊兰兰, 屠鹏飞, 何鉴星, 等. 中药龙血竭原植物剑叶龙血树的形态组织学研究及所含树脂的分布和成分检测[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(10): 1112-1117.
- [10] 杨本鹏, 张树珍, 蔡文伟, 等. 海南龙血树组织培养过程中血竭形成的诱导[J]. 热带作物学报, 2009, 30(2): 181-185.
- [11] 马建建, 宋艳, 贾敏, 等. 血竭总黄酮对血小板聚集、血栓形成及心肌缺血的影响[J]. 中草药, 2002, 33(11): 1008-1010.
- [12] 张华峰, 王瑛, 黄宏文. 黄酮类化合物生物合成途径的进化及其淫羊藿中的研究展望[J]. 中草药, 2006, 37(11): 1745-1751.
- [13] 郑庆安. 龙血竭研究[D]. 昆明: 中国科学院昆明植物研究所博士论文, 2003.
- [14] 方从兵, 宛晓春, 吕俊. 黄酮类化合物生物合成的研究进展[J]. 安徽农业大学学报, 2005, 32(4): 498-504.
- [15] 陈旭, 雍克岚, 吕敬慈, 等. 龙血竭小鼠灌胃给药后血中移行成分的分析[J]. 中草药, 2009, 40(3): 352-355.
- [16] 贺丽虹, 赵淑娟, 胡之璧. 植物细胞色素P450基因与功能研究进展[J]. 药物生物技术, 2008, 15(2): 142-147.
- [17] 钟巍然, 柴友荣, 张凯, 等. 苯丙烷代谢途径中细胞色素P450的研究[J]. 安徽农业科学, 2008, 36(13): 5285-5289.
- [18] Ferrer J L, Austin M B, Stewart J C et al. Structure and function of enzymes involved in the biosynthesis of phenylpropanoids[J]. Plant Physiol Biochem, 2008, 46: 356-370.
- [19] 田铃, 嵇保中, 刘曙雯, 等. 甲基转移酶的功能与分类[J]. 生命的化学, 2007, 27(5): 425-427.
- [20] 管康林, 肖耀文. 国产龙血树的割脂初步研究[J]. 热带植物研究, 1974, 6: 11-24.

葛根芩连汤的现代研究进展

陈丽红^{1,2}, 唐于平¹, 王强³

(1. 南京中医药大学 江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046; 2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046; 3. 中国药科大学 中药分析教研室, 江苏 南京 210009)

摘要: 葛根芩连汤为医圣张仲景的名方之一, 由葛根、黄芩、黄连与炙甘草4味中药组成。此方广泛用于治疗菌痢、肠伤寒等各科疾患, 疗效显著。近年来对其药效物质及其分析方法、药理作用和配伍机制等进行了广泛的实验研究, 就近10年来葛根芩连汤的研究进展进行综述, 为探索方药现代研究思路与方法提供实践经验与积累。

关键词: 葛根芩连汤; 质量控制; 配伍规律

中图分类号: R284; R283.2; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)04-附8-05

收稿日期: 2009-10-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(30901995)

作者简介: 陈丽红(1975—), 女, 浙江台州人, 博士, 主要从事中药及复方效应物质基础方面的研究。

Tel: (025) 85811133 E-mail: clh_helen@163.com

Advances in studies on Gegen Qinlian Decoction

CHEN Li-hong^{1,2}, TANG Yurping¹, WANG Qiang³

(1. Jiangsu Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Formula Research, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. College of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 3. Department of Chinese Materia Medica Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Key words: Gegen Qinlian Decoction; quality control; compatibility rule

葛根芩连汤是经典古方之一,来源于东汉末年张仲景所著《伤寒论》第 34 条:“太阳病,桂枝证,医反下之,利遂不止,脉促者,表未解也,喘而汗出,葛根黄芩黄连汤主之”。葛根芩连汤的组成为:葛根半斤,甘草二两(炙),黄芩三两,黄连三两。本方以清热坚阴止利为主,兼以透表,具解表清里之功,为表里双解之利,用于治疗太阳表邪内陷所致热下利证。方中重用葛根,为本方剂量之最,葛根甘、辛而凉,其性清轻升发,入脾胃经,既能解表退热,又能升发脾胃清阳之气而治下利,是一物而二任也,故为君药;臣以苦寒的黄芩、黄连,清热燥湿、直清里热,犹且厚胃肠,坚阴止利;使以炙甘草甘缓和中,协调诸药^[1]。四药合用,外疏内清,表里同治,共成解表清里之剂。葛根芩连汤药味较少,作用明确,是中医药的经典方剂,一直是研究的热点。本文将其近 10 年来的相关研究综述如下。

1 葛根芩连汤剂型研究

汤剂为葛根芩连汤原始剂型,目前已经上市的葛根芩连方剂型有片剂、胶囊剂、口服液、颗粒剂、微丸 5 种。为了增加药物的生物利用度及临床需要,研究者们正尝试着葛根芩连汤其他新型给药途径的研究。王雨等^[2]采用正交试验设计法选择葛根芩连巴布剂制备工艺;钱金粉等^[3]采用正交试验法优化葛根芩连滴丸制备工艺;吴素香等^[4]通过处方优化,制备葛根芩连分散片并考察了葛根素的体外溶出度。

2 葛根芩连汤的药效物质基础

葛根芩连汤中 4 味中药均为常用中药,《中国药典》2005 年版均收载,其化学基础相对清楚。葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根,其主要生物活性物质为黄酮类和皂苷类化合物。黄酮类化合物达 12%,结构类型为异黄酮类,其中主要有大豆苷、大豆苷元及葛根素。黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,其主要生物活性物质为黄酮类化合物,其中主要有黄芩苷元、黄芩苷、汉黄芩苷、汉黄芩素、千层纸素、千层纸素 A。黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎,其主要生物活性物质为生物碱类化合物,其中主要有小檗碱、巴马汀、黄连碱、药根碱、表小檗碱。甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 或光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根及根茎,其主要生物活性物质为皂苷类和黄酮类化合物,其中主要有甘草酸、甘草次酸、甘草苷、甘草苷元。

3 葛根芩连汤的效应物质分析方法研究

3.1 指纹图谱研究:陈丽红等^[5,6]采用 HPLC-DAD 技术建

立了葛根芩连汤配方颗粒的指纹图谱,共标定了 32 个共有峰;并采用 HPLC-MS 技术分析鉴定了葛根芩连汤配方颗粒 23 个化学成分。戴开金等^[7]采用 HPCE 法建立了葛根芩连汤的指纹图谱。李哲等^[8]建立了应用三维高效液相色谱定性鉴别葛根芩连汤制剂的方法。

3.2 定量分析研究

3.2.1 体外成分分析:陈丽红等^[5,9]采用 HPLC-DAD 技术同时测定了葛根芩连汤配方颗粒中主要成分葛根素、黄芩苷和小檗碱的量;并建立了葛根芩连汤、配方颗粒及微丸中葛根素、大豆苷元等 9 个主要成分的定量方法。崔向微等^[10]采用 RP-HPLC 法分析了葛根芩连汤中 7 种药效组分。张科卫等^[11]以 HPLC 法同时测定了葛根芩连微丸中葛根素、黄芩苷的量。朱斌^[12]采用离子对高效液相色谱法测定了葛根芩连微丸中小檗碱、巴马汀的量。戴开金等^[13]对黄连药材及葛根芩连方中黄连生物碱进行了 HPCE 分析。罗奇志等^[14]以 HPCE 法分离葛根芩连汤中葛根异黄酮,并建立了测定葛根芩连汤及微丸中葛根素和大豆苷元的方法。

3.2.2 体内成分分析:金慧等^[15]通过建立葛根芩连汤及口服葛根芩连汤后大鼠血浆的 HPLC 指纹分析方法;比较复方与葛根、黄芩、黄连、甘草各单方分别给药后所得的血浆样品,分析口服复方后大鼠血中移行成分、来源生药及其代谢产物。结果口服葛根芩连汤后从血中发现了 31 个入血成分,其中 15 个成分的复方所含成分的原型,13 个为代谢产物,3 个为复方给药后新产生的物质。

4 葛根芩连汤的药理作用研究

葛根芩连汤广泛用于治疗菌痢、肠伤寒等内、儿、外、妇、五官科疾患,取得了明显疗效。近年来国内外医学家通过实验研究证明葛根芩连汤具有解热、抗菌、抗病毒、解痉、抑制胃肠运动、抗缺氧、抗心律失常、增强机体免疫功能等药理作用。

张友菊等^[16]研究表明,在体外抑菌实验中,葛根芩连汤对金黄色葡萄球菌高度敏感;对痢疾志贺菌 1 型和 2 型、肠炎杆菌、大肠杆菌等中度敏感;对鼠伤寒杆菌等低度敏感。葛根芩连汤具有类似磺脲类药物和双胍类药物的降糖作用^[17]。研究发现葛根芩连汤有效部位群具有增强胰岛素敏感性的作用^[18];葛根芩连汤加味汤可改善糖尿病导致的视网膜毛细管周细胞减少、基底膜增厚以及糖化血红蛋白值的升高,对视网膜病变有一定的防治作用,此药理作用可能与抑制醛糖还原酶及减少非酶糖基化产物有关^[19]。谭晓梅等^[20]通过实验表明葛根芩连微丸具有明显的抗炎、解热、化痰、止咳作用。何飞等^[21]通过研究表明葛根芩连汤能够明

显抑制正常小鼠小肠推进运动;对抗新斯的明引起的小鼠小肠推进功能亢进;抑制蓖麻油引起的小鼠腹泻;抑制大鼠离体回肠正常运动;对抗 ACh 引起的大鼠离体回肠痉挛性收缩;降低痢疾杆菌感染小鼠的死亡率;体外对痢疾杆菌等致病菌具有不同程度的抑制作用。李学等^[22]应用放免法检测大肠湿热证模型大鼠在葛根芩连汤治疗前后血清白细胞介素(IL)-1、IL-2 和 IL-6 的变化。结果模型大鼠血清 IL-1、IL-2 和 IL-6 水平升高,经葛根芩连汤治疗后,症状、体征消失和病理变化基本恢复,检测指标均有明显改善,水平葛根芩连汤可能通过降低体内白细胞介素水平,达到治疗肠炎等炎症性疾病的效果。

5 葛根芩连汤的配伍机制研究

中药复方配伍的目的主要在于增强疗效、减低毒性,而增效性配伍又是遣药组方时最多考虑的,故“七情”之中,以相须、相使配伍最为多见。本方由葛根、黄芩、黄连、炙甘草组成,按中药配伍理论分析,方中含多个常用药对及常见配伍,如葛根配黄连、黄连配黄芩、黄连配炙甘草。在《伤寒论》中,黄连配黄芩见于含黄连方的 58.33%,黄连配黄芩和炙甘草见于含黄连方的 25%。因而选择本方为对象,研究方剂配伍规律,具有较强的代表性。

5.1 配伍效应研究:王磊等^[23]通过实验发现葛根芩连汤、黄连葛根黄芩三药配伍对 G6PD-BD 大鼠红细胞渗透脆性无影响;黄连配伍葛根和炙甘草,葛根、黄芩和炙甘草,黄芩、炙甘草均能拮抗单味黄连对红细胞渗透脆性的影响。罗佳波等^[24]研究了葛根芩连汤不同配伍对主要化学成分、药理效应变化的影响。结果葛根和黄连可降低黄芩苷的量,黄连可降低甘草酸的量,葛根、黄芩、甘草使小檗碱的量降低,各配伍中葛根素的量变化无显著性差异。药理实验结果显示各药配伍组合中,以黄连的体内外抑菌活性最强;解热试验中,最佳组合为葛根配黄芩;在抗腹泻试验中,最佳组合为黄连和炙甘草。从化学成分和药理指标研究结果综合分析可知,葛根与黄芩配伍具有协同作用,在各配伍组中解热效果最佳;黄连单煎液在抑菌指标上作用最强;黄连与甘草配伍,小檗碱、甘草酸的量仅比单煎液低,而抗腹泻作用、体内抑菌、降低结肠炎指数方面仍以黄连和甘草为主;但从治疗“协热下利”证来说,全方 4 味药组合最佳,4 味药的主要有效成分分别代表其主要功效。吴艳萍^[25]测定了葛根芩连汤和黄芩单煎剂 ig 后犬血中黄芩苷的量,结果葛根芩连汤配伍后黄芩入血的 C_{max} 、 $t_{1/2}$ (K01) 及 $t_{1/2}$ (K10) 没有明显变化,而 AUC 降低、清除速率减慢。同法测定葛根芩连煎剂与黄连单煎剂犬血中小檗碱的量,结果葛根芩连煎剂与单方比较小檗碱入血浓度及生物利用度都降低^[26]。谭晓梅等^[27]测定了葛根芩连汤煎剂和葛根单煎剂中葛根素在兔血中的量,结果表明葛根芩连汤能提高葛根素的达峰浓度及生物利用度,具有促进葛根素吸收的作用。孟宪生等^[28]比较了葛根芩连汤与黄芩中黄芩苷在家兔体内的代谢规律差异,结果黄芩中黄芩苷的消除半衰期为 0.043 h,而葛根芩连汤中黄芩苷达 18.206 h。

余林中等^[29]考察了葛根芩连汤各配伍与抗腹泻药效之间的关系。结果在降低小肠推进率的影响中,以黄连与炙甘草作用为主,葛根与黄芩能拮抗黄连的作用,炙甘草则增强黄连的作用;在减少腹泻小鼠腹泻指数方面,主要作用药物为黄连,黄芩拮抗抗黄连,葛根能增加黄芩的作用,而炙甘草与黄芩黄连配伍后能增强黄连的作用,葛根芩连汤的抗腹泻药效中,其最佳组合为黄连和炙甘草。同时还考察了葛根芩连汤各配伍与解热药效之间的关系,结果降低发热大鼠的体温反应指灵敏(TRI_6)值,主要作用药物为黄芩,葛根能增强黄芩的作用,黄连与炙甘草则起拮抗作用;降低最大体温反应高度(ΔT)值,主要作用药物为黄芩,葛根增强黄芩的作用,炙甘草与黄连拮抗黄芩的作用^[30]。葛根芩连汤各配伍对菌痢模型药效的关系实验结果显示以黄连、黄芩作用为主,黄连与黄芩相互拮抗,对细菌的影响,以黄连为优;对病理学损害的改善,以炙甘草为优^[31]。

5.2 配伍对主要有效成分及指纹图谱的影响

5.2.1 配伍对主要有效成分的影响:崔向微等^[32]用 HPLC 法分析了葛根芩连汤两种配伍比例(葛根-黄芩-黄连-炙甘草为 5 3 3 2、8 3 3 2)中化学药效组分的变化规律,结果配伍比例为 8 3 3 2 时,只是葛根的药效成分比例相对增高,其余化学药效组分的比例无显著性差异。吴昭晖等^[33]测定了葛根芩连汤各配伍煎液中小檗碱的量,研究配伍对小檗碱量的影响。结果葛根、黄芩、甘草对方中小檗碱的量的影响差异存在显著性;实验中观察到凡是黄连与葛根、黄芩、甘草的配伍组皆有沉淀产生,沉淀中含有一定量的小檗碱(约占沉淀物 15%~25%)。戴开金等^[34]研究配伍对葛根芩连汤中甘草酸量的影响,结果黄连对甘草酸量的影响差异具有显著性,黄芩、葛根对甘草酸量的影响差异无显著性,黄连和甘草配伍煎液中产生沉淀,且其含有一定量的甘草酸。赵清晖等^[35]采用 RP-HPLC 法比较了葛根芩连汤的几种配伍中甘草酸量的差异。结果单煎的甘草酸煎煮量较高,与其他药合煎后显著降低甘草酸的量。谭晓梅等^[36]测定了葛根芩连汤各配伍组合中黄芩苷的量,研究配伍对黄芩苷量的影响。结果葛根、黄连对方中黄芩苷量的影响差异具有显著性,甘草对黄芩苷量的影响差异无显著性,凡是黄连与黄芩的配伍组合皆有沉淀产生,并且沉淀中含有较多的黄芩苷,pH 值的改变可能是含黄连和黄芩配伍煎液产生沉淀的主要原因之一。戴开金等^[37]测定了葛根芩连汤各配伍组合中葛根素的量,研究配伍对葛根素量的影响。结果黄芩、黄连、甘草对方中葛根素量的影响差异不存在显著性,实验中观察到凡是黄连与葛根的配伍组合中皆有沉淀产生,并且发现沉淀中含有一定量的葛根素。曹佩雪等^[38]比较葛根芩连汤不同配伍情况下葛根素、黄芩苷、小檗碱量的变化。结果葛根芩连汤合煎汤剂中,葛根素、黄芩苷和盐酸小檗碱的量均比单煎低;用对照品同法按比例配伍煎煮后进行实验,发现盐酸小檗碱量降低近半,黄芩苷的量也有所降低;由黄芩、黄连、炙甘草 3 味药组方,煎煮后盐酸小檗碱量最低;葛根与黄芩合煎,黄芩苷量较高,提示葛根可能有提高黄芩

苷煎出率的作用;不同配伍,葛根素的量变化最小。

5.2.2 配伍对指纹图谱的影响:戴开金等^[39]研究了配伍对葛根指纹图谱的影响。结果含葛根的配伍煎液中葛根 6 个成分峰面积经统计分析表明,黄连、黄芩、甘草及其两两交互作用对其峰面积影响没有显著性差异,黄连、黄芩、甘草对葛根素的量没有影响;在本实验条件下各配伍组合没有新的峰出现,即没有发现新的物质,葛根中 12 个峰也没有消失。

6 葛根芩连汤临床应用研究

经过临床观察,发现应用葛根芩连汤加西药治疗比单纯应用西药治疗退热、止吐快,疗效更满意,能够明显缩短患儿的住院时间,减少住院费用,值得推广应用^[40]。王颖^[41]应用葛根芩连汤治疗小儿湿热泄泻,结果 28 例中,5~7 d 痊愈 16 例,7~11 d 痊愈 7 例,好转 3 例,总有效率 62.9%。徐劲松等^[42]对加味葛根芩连汤治疗湿热型急性腹泻疗效进行了观察比较,结果表明加味葛根芩连汤疗效明显优于诺氟沙星。

7 结语

近年来随着对中药复方研究的深入,葛根芩连汤的研究日趋增多,主要集中在体内外成分分析研究、药理效应研究与体内外配伍规律研究等方面。现代研究初步提示该方对多系统、多环节有调节作用,体现了中医整体调节理论及中药多组分、多途径、多环节和多靶点的调节机制。配伍相关研究对葛根芩连汤的配伍机制有了一定的认识,也积累了一定的经验,但是尚难以阐明葛根芩连汤的配伍规律及其科学内涵。

近年来,继基因组、转录组、蛋白质组、功能蛋白质组学之后,代谢组学的诞生构成了系统生物学的完整拼图。从 DNA、mRNA、蛋白质到代谢产物,系统生物学可在细胞、组织、器官及整体层次研究生命活动的全过程,其中的代谢(物)组是生物体所有基因、蛋白功能活动的终点,因而代谢组被视为生物体整体功能状态的“生化表型”,能够及时、灵敏、真实表征在各种外界因素刺激下生物体整体功能状态的应答与调节。代谢组学的这一特点,显示了其在中医方剂配伍规律研究中的突出优势^[43]。代谢组学研究的是生命个体对外源性物质的刺激、环境变化或遗传修饰所做出的所有代谢应答的全貌和动态变化过程。这决定了代谢组学是以高通量、大规模实验方法和计算机统计分析为特征的,在方法学上具有融整体、动态、综合、分析于一体的特点,符合中医整体性原则。中药及方剂经不同配伍给药后,通过分析其代谢组学特征的动态变化可以发现配伍与代谢的相互关系,进而可以为揭示方剂的配伍规律创造条件。

因此在今后的研究中,应突出以中医药理论为指导,与病证相结合,引入代谢组学研究方法,采用高效液相色谱法-质谱(HPLC-MS)联用技术,开展以代表性方药的相关基础研究,为阐释中医方剂的配伍机制、指导临床合理用药提供科学的实验依据。

参考文献:

[1] 黄泰康,施 诚. 中药方剂现代研究大典[M]. 北京:科学技术出版社,1996.
[2] 王 雨,郭伟英. 葛根芩连巴布剂的制备工艺研究[J]. 辽宁医学院学报,2007,28(4):15-17.

[3] 钱金粉,张霄翔,姚日生,等. 葛根芩连滴丸制备工艺研究[J]. 安徽医药,2005,19(7):494-495.
[4] 吴素香,姜宁华. 葛根芩连散片的制备和葛根素的体外溶出度考察[J]. 医院药学杂志,2007,27(5):639-642.
[5] 陈丽红,王 强. 葛根芩连配方颗粒主要标志性成分含量分析及指纹图谱研究[J]. 分析化学,2006,34(8):1109-1112.
[6] Chen L H, Liu J N, Wang Q, et al. Fingerprint comparison between Genen Qinlian preparations of three different pharmaceutical forms including decoction, dispensing granule and pill[J]. Chromatographia, 2009, 69: 123-127.
[7] 戴开金,罗奇志,罗佳波,等. 葛根芩连汤的 HPCE 指纹图谱研究[J]. 中草药,2004,35(7):749-751.
[8] 李 哲,李 辉,陈发奎,等. 葛根芩连制剂的三维高效液相色谱鉴定[J]. 中成药,2003,25(1):27-29.
[9] Chen L H, Wang Q, Liu J N. Simultaneous analysis on nine active components in Gegen Qinlian preparations by high-performance liquid chromatography with diode array detection[J]. J Sep Sci, 2006, 29(14): 2203-2210.
[10] 崔向微,张贵君,李 慧. 葛根芩连汤中 7 种药效组分分析[J]. 天津中医药,2008,25(5):417-418.
[11] 张科卫,蔡 皓,池玉梅,等. HPLC 双波长法测定葛根芩连微丸中葛根素、黄芩苷的含量[J]. 中成药,2005,27(1):42-45.
[12] 朱 斌. 葛根芩连微丸中小檗碱、巴马汀的含量测定[J]. 中药材,2000,23(10):641-642.
[13] 戴开金,罗奇志,罗佳波,等. 黄连药材及葛根芩连方中黄连生物碱毛细管电泳分析[J]. 中药材,2004,27(3):180-182.
[14] 罗奇志,戴开金,马安德,等. 葛根芩连汤及微丸中葛根素、大豆苷元的 HPCE 分析[J]. 药物分析杂志,2004,24(1):11-13.
[15] 金 慧,王 彦,阎 超,等. 葛根芩连汤入血成分的归属[J]. 中国中药杂志,2008,33(22):2687-2691.
[16] 张友菊,熊素华,周邦靖. 香连丸等四种方剂及其组成药物抑菌作用的实验研究[J]. 四川中医,1999,17(9):9-10.
[17] 潘亮锦,韩 超,刘惠纯,等. 葛根芩连汤降血糖作用的实验研究[J]. 中国新药杂志,2000,9(3):167-170.
[18] 孟晓红. 葛根芩连汤与其有效部位群对实验性代谢综合征的比较研究[D]. 黑龙江:黑龙江中医药大学,2007.
[19] 叶晓峰,张勇进,田 洁. 葛根芩连加味汤对糖尿病大鼠视网膜病变的防治作用[J]. 中国中医眼科杂志,2006,16(1):34-37.
[20] 谭晓梅,陈育尧. 葛根芩连微丸抗炎、清热、化痰、止咳作用的研究[J]. 中药药理与临床,2001,17(4):5-6.
[21] 何 飞,刘 元,韦焕英,等. 葛根芩连微丸止泻止痢药效学实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2003,9(5):48-50.
[22] 李 学,魏连波,罗炳德,等. 葛根芩连汤对中医大肠湿热证模型大鼠血清 IL-1、IL-2 和 IL-6 的影响[J]. 武警医学,2004,15(8):586-588.
[23] 王 磊,谭晓梅,王 莉,等. 葛根芩连汤中黄连不同配伍对 G6PD 缺陷的痢疾杆菌感染大鼠红细胞渗透脆性的影响[J]. 中药药理与临床,2009,25(2):1-2.
[24] 罗佳波,谭晓梅,余林中,等. 葛根芩连汤配伍规律的研究[J]. 中草药,2005,36(4):512-518.
[25] 吴艳萍,谭晓梅,邢学峰. 葛根芩连汤配伍黄芩苷在犬体内药动学研究[J]. 南方医科大学学报,2006,26(8):1239-1240.
[26] 吴艳萍,谭晓梅,邢学峰,等. 葛根芩连煎剂中小檗碱在犬体内药动学研究[J]. 中国药房,2006,17(11):811-813.
[27] 谭晓梅,吴艳萍. 葛根芩连汤配伍葛根素在兔体内药动学的研究[J]. 中药药理与临床,2006,22(5):1-2.
[28] 孟宪生,王海波,曹爱民,等. 黄芩及葛根芩连汤中黄芩的代谢规律研究[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(4):469-470.
[29] 余林中,伍杰勇,罗佳波. 葛根芩连汤配伍抗腹泻药效实验研究[J]. 中成药,2005,27(3):300-303.
[30] 余林中,伍杰勇,罗佳波,等. 葛根芩连汤配伍与解热药效关系研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(4):663-666.
[31] 余林中,伍杰勇,罗佳波,等. 葛根芩连汤配伍对实验性菌痢药效比较研究[J]. 第一军医大学学报,2005,25(9):1132-1134.
[32] 崔向微,张贵君,李 慧,等. “葛根芩连汤”两种配伍比例的化学药效组分比较分析[J]. 中成药,2009,31(2):263-266.
[33] 吴昭晖,奚林明,戴开金,等. 配伍对葛根芩连汤中小檗碱含量的影响[J]. 中草药,2004,35(1):33-35.
[34] 戴开金,罗佳波,吴昭晖,等. 配伍对葛根芩连汤中甘草酸含量的影响[J]. 中草药,2003,34(12):1084-1087.
[35] 赵清晖,谭晓梅,罗佳波. 葛根芩连汤中不同配伍的甘草酸含量测定[J]. 第一军医大学学报,2002,22(7):650-652.
[36] 谭晓梅,戴开金,罗佳波,等. 葛根芩连汤不同配伍对黄芩苷含量的影响[J]. 中草药,2003,34(7):598-600.
[37] 戴开金,罗佳波,谭晓梅,等. 葛根芩连汤不同配伍对葛根

- [38] 素含量的影响[J]. 中草药, 2003, 34(6): 506-508.
- [39] 曹佩雪, 梁光义, 李 霞, 等. 葛根苓连汤不同配伍情况下葛根素、黄芩苷、小檗碱的含量比较[J]. 中国医药学报, 2003, 18(3): 459-462.
- [40] 戴开金, 罗奇志, 罗佳波, 等. 配伍对葛根苓连汤中葛根 HPCE 指纹图谱的影响[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(8): 81.
- [41] 郭若男, 张云虎. 葛根苓连汤治疗小儿秋季腹泻伴高热、呕吐疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(4): 503.
- [42] 王 颖. 葛根苓连汤治疗小儿湿热泄泻[J]. 山东中医杂志, 2007, 26(2): 121.
- [43] 徐劲松, 徐文冲, 霍志毅. 加味葛根苓连汤治疗湿热型急性腹泻疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2009, 2: 14-15.
- [44] 王战国, 胡慧玲, 兰 轲, 等. 试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动学方法研究中药复方配伍规律[J]. 中草药, 2009, 40(2): 169-172.

知母中皂苷类成分研究进展

吉 星, 冯毅凡

(广东药学院 中心实验室, 广东 广州 510006)

摘 要:以化学结构进行归类,对知母中皂苷类化学成分的研究现状进行阐述,并对其药理作用加以简要介绍。全面详尽的介绍了知母中 40 种甾体皂苷成分的结构相关信息及部分皂苷成分的药理作用,为知母的进一步药效研究及成分分析等提供重要依据。

关键词:知母; 呋甾皂苷; 螺甾皂苷

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)04-附 12-04

Advances in studies on saponins in *Anemarrhena asphodeloides*

Ji Xing, FENG Yi-fan

(Central Laboratory of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Key words: *Anemarrhena asphodeloides* Bunge; furostanol saponins; spirostanol saponins

知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bunge 的干燥根茎,味苦,性寒,归肺、胃、肾经。具有清热泻火、滋阴润燥、止渴除烦等功效,主治温热病、高热烦渴、咳嗽气喘、燥咳、便秘、骨蒸潮热、虚烦不眠、消渴淋浊等症。

数 10 年来,国内外学者已对知母的化学成分进行了广泛深入的研究,发现知母中富含甾体皂苷、双苯吡酮类、黄酮类、木脂素类、多糖类、有机酸类及微量元素等成分。而其中,甾体皂苷类为主要成分,其在根茎中的量约为 6%,且种类繁多。现代药理对知母甾体皂苷类进行了大量的研究,具有改善记忆力、抑制血小板聚集、抗氧化和降血糖等药理作用。李春梅等^[1]研究发现知母皂苷总提取物具有显著抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。知母皂苷类成分可能为治疗人类一系列疾病提供有效的物质基础。但鉴于中药成分的复杂性,研究知母中的各种甾体皂苷类成分是进一步探索其具体药理活性的前提。

曾有文献报道知母中的皂苷化学成分的名称及结构信息,但其中最多只总结了 34 种皂苷类成分^[2,3]。本文基于前人总结的基础上,通过查阅大量国内外资料,对知母的各皂苷类成分着重概括,据初步统计分析发现知母中现已有文献报道的甾体皂苷成分 40 种。此工作极大的丰富了知母皂苷类成分的名称、结构等方面的信息,也方便以后更好地进行

知母皂苷类化学成分研究以及药理活性探索。

1 知母的皂苷类成分

根据知母皂苷类苷元结构的不同,可将其归纳为螺甾皂苷、呋甾皂苷两大类,各类结构及相关化合物的信息见图 1 和表 1、2。

2 皂苷类成分药理作用

2.1 抗氧化:杨茗^[25]等发现,菝葜皂苷元(SAR)可明显升高去卵巢大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力、提高 GSH 水平,降低血清丙二醛(MDA)水平,说明 SAR 可有效提高去卵巢大鼠抗氧化能力,延缓衰老。Zhang 等^[26]也研究了知母皂苷中 6 种甾体皂苷对人体嗜中性粒细胞中超氧化物产生的影响,结果发现这 6 种甾体皂苷都有不同程度的抑制超氧化物作用。

2.2 抗血小板聚集作用:邓云等^[27]研究了一种知母水溶性化合物(皂苷)及其代谢产物体外对家兔血小板聚集的影响,结果发现,该知母皂苷经体内代谢产生的次级苷可明显抑制 ADP、胶原诱导的家兔血小板聚集,同时,该产物的药理作用也充分提示其通过抑制血小板聚集,可达到防治血管性痴呆、保护脑缺血的作用。李素燕等^[28]也探究了知母皂苷 A 体内对外对大鼠血小板聚集和血栓形成的抑制作用,其研究证明,知

收稿日期:2009-09-28

作者简介:吉 星(1984—),女,湖南株洲人,药物分析专业研究生,主要从事现代仪器分析应用研究。

Tel: (020) 39352527 Fax: (020) 39352523 E-mail: stars0330@126.com