

## 马栗树种子提取物制剂的研究进展

张 蓓, 陈 蓉

天津市天和医院, 天津 300050

**摘 要:** 马栗树种子提取物(醇提物)为欧洲七叶树种子的提取物,为纯植物制剂,在临床应用中常用制剂有注射用七叶皂苷钠和迈之灵片,其主要成分是七叶皂苷(escin),具有理气宽中、和胃止痛、消肿、改善血液循环、增加静脉张力、抑制胃排空、清除活性氧和抗肿瘤等功效。主要用于术后水肿、肢体外伤所致的皮肤软组织肿胀、脑梗死、癌症等多种病症的治疗。从药理作用和临床应用等方面对马栗树种子提取物制剂的研究进展进行阐述。

**关键词:** 马栗树种子提取物; 七叶皂苷; 七叶素; 抗肿瘤; 抗炎

**中图分类号:** R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)08-1658-03

## Advances in studies on extract from seeds of *Aesculus hippocastanum*

ZHANG Bei, CHEN Rong

Tianjin Tianhe Hospital, Tianjin 300050, China

**Key words:** extract from seeds of *Aesculus hippocastanum* Linn.; escin; aescilin; antitumor; anti-inflammation

欧洲七叶树 *Aesculus hippocastanum* Linn. 为七叶树科、七叶树属植物,别名马栗树、欧马栗。七叶树属共有植物 30 余种,我国有 16 种。本属植物七叶树 *A. chinensis* Bunge、浙江七叶树 *A. chinensis* Bunge var. *chekiangensis* (Hu et Fang) Fang 和天师栗 *A. wilsonii* Rehd. 的干燥成熟种子在我国是传统的理气中药,有理气宽中、和胃止痛等功效,用于胸腹胀闷、胃脘疼痛等症。马栗树种子和树皮在欧洲是传统的民间药物,从中提取的七叶皂苷是一种良好的抗炎消肿药物。马栗树种子提取物(醇提物)在临床应用中常用制剂有片剂和粉针剂,主要有注射用七叶皂苷钠和迈之灵片,其主要活性成分是七叶皂苷(escin)。本文对马栗树提取物制剂化学成分、药理作用及临床应用研究进展进行综述。

### 1 药理作用

#### 1.1 马栗树种子提取物的药理作用

**1.1.1 对心血管的作用** 实验研究表明,马栗树种子提取物可降低组胺和 5-羟色胺诱导的皮肤毛细血管通透性,也能降低氯仿致兔毛细血管通透性,还能显著增强维生素 C 缺乏症豚鼠皮肤毛细血管壁抗性<sup>[1]</sup>。口服欧马栗提取物(21%~24%)有调血脂作用<sup>[2]</sup>。

**1.1.2 抗水肿和抗炎作用** 马栗树种子提取物(200~400 mg/kg)能够减轻大鼠后肢足部水肿,抑

制角叉菜胶致大鼠腹膜炎模型中白细胞渗出和白细胞游走进入腹腔,以及角叉菜胶埋植致大鼠亚慢性炎症性肉芽肿中结缔组织的形成<sup>[1]</sup>。

**1.1.3 抗氧化作用** 欧马栗提取物体外能剂量依赖性地抑制酶性和非酶性引发的脂质过氧化,体内能减轻氧自由基对周围组织的损害<sup>[1]</sup>。

#### 1.2 七叶皂苷的药理作用

七叶皂苷在临床上广泛应用于治疗慢性静脉功能不全、各种水肿、痔疮、哮喘及抗肿瘤等病症。

**1.2.1 抗氧化作用** 王超等<sup>[3]</sup>研究表明,大鼠 ig 七叶皂苷钠后缺血脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)的活性明显提高,表明七叶皂苷钠对氧自由基的产生具有抑制作用,可增加内源性氧自由基清除系统的功能,达到对缺血脑组织的保护作用。在兔肾缺血再灌注损伤实验中,证实七叶皂苷可以有效地清除血液中的自由基,特别是对毒性很强的羟自由基有明显的清除作用<sup>[4]</sup>。周庆博等<sup>[5]</sup>研究发现大鼠脑出血后第 3、7 天,模型组血浆 TNF- $\alpha$  水平较假手术组明显升高,表明 TNF- $\alpha$  是脑出血后神经组织损伤的重要因素,而七叶皂苷组血浆 TNF- $\alpha$  水平较模型组显著降低,表明七叶皂苷具有抑制 TNF- $\alpha$  产生和释放作用,能减轻其诱发的神经毒性作用。七叶皂苷主要通过提高 SOD 活性,抗自由基损害,减少 NO 的生成,抑制 NO 的神经毒性作用,从而抑

制 TNF- $\alpha$  的产生和释放,减轻炎症反应,最终达到保护神经细胞的目的。

**1.2.2 改善微循环** 七叶皂苷是一种非渗透性脱水剂,具有显著稳定血管内皮细胞、改善微循环作用<sup>[6]</sup>。七叶皂苷通过抑制血液中蛋白酶的作用,保护静脉管壁的胶原纤维,逐步恢复病变静脉管壁的弹性和收缩功能,提高其张力和强度;同时七叶皂苷还直接作用于血管内皮细胞感受器,引起静脉收缩,增加静脉血液回流速度,降低静脉压,改善微循环。

**1.2.3 抗渗、消肿作用** 七叶皂苷通过抑制血清溶酶体的活性,降低毛细血管的通透性,对抗渗出,减少血液中的大分子物质及基质向组织间隙渗透,从而降低组织渗透压,阻止大量液体渗入组织。七叶皂苷通过增加皮质醇类化合物的分泌而起抗感染作用,从而缓解水肿。总体来说是通过减少渗出、增加水肿吸收来减轻术后水肿,促进伤口的愈合<sup>[7]</sup>。

**1.2.4 抗肿瘤作用** 七叶皂苷能在蛋白质翻译水平上抑制人肺腺癌细胞株 A549 的生长,通过抑制该细胞脂加氧酶的合成表达,降低脂加氧酶产物的生成量,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>。变性隐窝病灶(aberrant crypt foci, ACF)是近年来提出的一种新型的结直肠癌癌前病变,进一步可发展成大肠息肉样腺瘤。Jagan 等<sup>[9-10]</sup>观察七叶皂苷对氧化偶氮甲烷诱导的结肠 ACF 的影响及对结肠癌细胞 HT-29 凋亡的诱导效应。结果发现,七叶皂苷能明显抑制结肠 ACF 的形成,可以剂量和时间依赖性抑制 HT-29 肿瘤细胞的生长。朱泮平等<sup>[11]</sup>研究表明,七叶皂苷钠能有效抑制 L1210 细胞体外增殖,对体内 L1210 白血病小鼠移植模型也具有一定的治疗效果。

**1.2.5 其他作用** Marhuenda 等<sup>[12]</sup>研究发现,七叶皂苷具有抗分泌和胃保护作用,可抑制组胺和氨甲酰胆碱诱导的胃酸分泌增加,有效防止无水乙醇引起的大鼠胃溃疡的形成。七叶皂苷钠对大鼠肝脏缺血再灌注损伤有保护作用,这为该药的临床防治肝脏缺血再灌注损伤提供了实验依据<sup>[13]</sup>。Vogel 等<sup>[14]</sup>研究证明,大鼠 ip 七叶皂苷钠后可以增加其排尿量,主要是一种类皮质激素样作用。

## 2 临床应用

### 2.1 治疗慢性下肢静脉功能不全

Greeske 等<sup>[15]</sup>对 5 000 多名下肢静脉功能不全患者采用马栗树种子提取物的活性成分七叶皂苷治疗,发现其能很好地改善患者下肢水肿、疼痛等症

状。七叶皂苷治疗慢性下肢静脉功能不全是一种经济可行的治疗方法。

### 2.2 治疗脑梗死和脑出血

近年来,我国临床治疗脑梗死和脑出血取得成功<sup>[16-17]</sup>。除抗炎、抗渗出、降低血脑屏障的通透性作用外,还可以诱导蛋白水解产生更多的蛋白水解片段,进而降低损伤脑组织中的胶体渗透压,由此可释放出其中的水肿液,有效消除局部脑水肿。七叶皂苷的钠盐七叶皂苷钠对治疗脑转移瘤引起的脑水肿有效,与甘露醇合用疗效更佳<sup>[18]</sup>。

### 2.3 治疗创伤后肢体肿胀

肢体外伤后形成局部组织水肿,毛细血管通透性增强,小血管破裂,这些病理改变如不及时纠正,会严重影响损伤组织的修复。七叶皂苷钠具有抗渗出、消肿、增加静脉张力、改善微循环作用,可促进肢体功能恢复<sup>[19]</sup>。

### 2.4 治疗脊椎综合征

脊椎综合征是由于脊椎通道处静脉松弛所致。临床研究显示,应用七叶皂苷钠可减轻或消除水肿和静脉回流障碍,一般的治疗原则为:病人每天 iv 七叶皂苷钠 5~10 mg,连续 1 周,然后视病情决定每周注射次数(2~3 次)<sup>[20]</sup>。

### 2.5 治疗视网膜静脉阻塞

宫媛媛等<sup>[21]</sup>将 41 例确诊为视网膜静脉阻塞患者随机分为 2 组,七叶皂苷组 23 例(23 只眼),2 片/次,每天 2 次,口服,治疗 12 周。丹参组 18 例(18 只眼),先静脉滴注丹香冠心注射液 16 mL(加入 5%葡萄糖注射液 500 mL 中),每日 1 次,1 周后改为服用丹参片,3 片/次,每天 3 次,连续服用 11 周。研究发现,治疗 4、8 周,七叶皂苷组视力提高优于丹参组;治疗 4 周,七叶皂苷组渗出、出血吸收率 61%,高于丹参组的 28%;七叶皂苷组视网膜血管渗漏改善明显,优于丹参组。研究表明七叶皂苷用于视网膜静脉阻塞的早期治疗有较好的疗效,且服用方便。

## 3 展望

马栗树种子提取物现已广泛用于临床,通过文献追踪发现,近年来马栗树种子提取物制剂注射用七叶皂苷钠取得了很好的临床效果,这与其具有的多靶点作用机制密切相关。对七叶皂苷药理作用的研究表明,七叶皂苷虽对酶、细胞因子等具有一定的影响,但其具体机制尚不清楚,是今后仍需研究的重点。

## 参考文献

- [1] Guillaume M, Padioleau F. Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract [J]. *Arzneimittelforschung*, 1994, 44(1): 25-36.
- [2] 张新, 王志伟. 七叶树属药用植物的化学、药理和临床研究概况 [J]. *中药材*, 2001, 24(7): 526-527.
- [3] 王超, 韩博, 丁晓洁. 七叶皂苷对大鼠脑缺血再灌注损伤 SOD 的影响 [J]. *中国医药导报*, 2007, 4(6): 18.
- [4] Franssen C, De fraigne J O, Det ry O, *et al.* Anti-oxidant defense and free radical production in a rabbit model of kidney ischemia reperfusion [J]. *Transplant Proc*, 1995, 27(5): 2880-2883.
- [5] 周庆博, 毕建忠, 李鲁扬, 等.  $\beta$ -七叶皂苷钠对大鼠脑出血后血 SOD、NO、TNF- $\alpha$  的影响 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2005, 43(1): 44-47.
- [6] 吴国华, 俞静, 周仁华, 等. 七叶皂苷钠防治全颅放射治疗所致脑水肿的疗效观察 [J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(2): 110-111.
- [7] 王佳, 李志成, 于洪顺, 等. 马栗种子提取物与康复新联合应用肛肠术后抗水肿治疗观察 [J]. *中国医药导报*, 2009, 6(24): 15-18.
- [8] 徐红. 七叶苷对人肺腺癌细胞株 A549 的生长抑制作用及其抗炎平喘机制的探讨 [J]. *中国药理学通报*, 1995, 11(3): 192.
- [9] Jagan M P, Jayadev R, Malisetty V S, *et al.*  $\beta$ -Escin inhibits colonic aberrant crypt foci formation in rats and regulates the cell cycle growth by inducing p21waf1/cip1 in colon cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5: 1459-1466.
- [10] Jagan M P, Venkat S M, Jayadev R, *et al.* Colon cancer chemopreventive properties of  $\beta$ -escin, a triterpene saponin constituent of *Aesculus hippocastanum* [J]. *AACR Meeting Abstracts*, 2005, 12(6): 581-583.
- [11] 朱泮平, 邱燕燕, 竺佳, 等. 七叶皂苷钠对小鼠急性淋巴白血病 L1210 细胞的体内外作用研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1770-1773.
- [12] Marhuenda E. Medical activities of *Aesculus hippocastanum* saponins [J]. *Gen Pharmacol*, 1994, 25(6): 1213-1214.
- [13] 刘金彪. 七叶皂甙钠对肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 1997, 14(3): 187.
- [14] Vogel G, Strocker H. The effect of drugs especially flavonoids and aescin: on the lymph flow and the permeability of the intact plasmalymph barrier of rats for fluid and defined macromolecules [J]. *Arzneimittelforschung*, 1966, 16(12): 1630-1634.
- [15] Greeske K, Pohlmann B K. Horse chestnut seed extract—an effective therapy principle in general practice. Drug therapy of chronic venous insufficiency [J]. *Fortschr Med*, 1996, 114(15): 196-200.
- [16] 周茂正, 王远英. 七叶皂苷钠治疗脑梗塞 60 例 [J]. *中国新药杂志*, 1996, 5(6): 438.
- [17] 李飞, 谷德祥, 曹中柱, 等. 七叶皂苷治疗脑出血 [J]. *中国新药与临床杂志*, 1998, 17(2): 75.
- [18] 崔丽, 郑惠民, 陶沂, 等. 脑梗死患者血清白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$  及白介素-1 $\beta$  水平的研究 [J]. *中国综合临床*, 2002, 18(12): 1083-1084.
- [19] 张利远, 张芸.  $\beta$ -七叶皂甙钠治疗创伤后肢体肿胀的临床研究 [J]. *中国急救医学*, 2000, 20(9): 517-518.
- [20] 周江林. 七叶皂苷及其衍生物的药理作用和临床应用 [J]. *中国医师杂志*, 2001, 3(10): 793-794.
- [21] 宫媛媛, 俞素勤, 王泓, 等. 迈之灵治疗视网膜静脉阻塞 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(12): 965-968.