

三棱化学成分及药理作用研究进展

冯娅茹, 张文婷, 李二文, 刘雯雪, 梅 雪, 罗 隽, 杨冉冉, 马志强, 林瑞超*

北京中医药大学 中药品质评价北京市重点实验室, 北京 100102

摘 要: 三棱 *Sparganium stoloniferum* 为临床常用药材, 近年来关注度一直较高。三棱中主要含挥发油、苯丙素类、黄酮类等化学成分, 具有抗血栓、抗炎、镇痛、抗肿瘤等药理作用, 其临床常用于治疗子宫内膜异位症、慢性萎缩性胃炎等。从本草考证、化学成分、药理作用 3 个方面对三棱近 10 年的研究进展进行综述, 以期能为今后三棱的开发和利用提供参考。

关键词: 三棱; 本草考证; 挥发油; 苯丙素类; 黄酮类; 抗血栓; 抗炎镇痛活性; 抗肿瘤活性

中图分类号: R282.74 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)22-4804-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.22.033

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Sparganium stoloniferum*

FENG Ya-ru, ZHANG Wen-ting, LI Er-wen, LIU Wen-xue, MEI Xue, LUO Jun, YANG Ran-ran, MA Zhi-qiang, LIN Rui-chao

Key Laboratory for Evaluation of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: *Sparganium stoloniferum* is widely used in traditional Chinese medicines. It has been reported to exhibit therapeutic effects on thrombus, solid tumor, endometriosis and so on. It is usually used to treat endometriosis and chronic atrophic gastritis, while its underlying mechanisms are poorly delineated. According to vast information from literatures in the last decade, the research on origin of medica, chemical compositions and pharmacological actions were summarized, in hopes of offering more clues for further research as well as clinical application of *S. stoloniferum*.

Key words: *Sparganium stoloniferum* Buch. -Ham.; research on origin of medica; volatile oil; phenylpropanoids; flavonoids; anti-thrombosis; anti-inflammatory analgesic activity; antitumor activity

三棱为黑三棱科植物黑三棱 *Sparganium stoloniferum* Buch. -Ham. 的干燥块茎, 冬季至次年春采挖, 洗净, 削去外皮, 晒干后入药^[1], 主产于黑龙江、吉林、辽宁、河北、河南等地^[2]。三棱味辛、苦, 性平, 归肝、脾经, 可破血行气、消肿止痛, 用于癥瘕痞块、痛经、瘀血经闭、胸痹心痛、食积胀满^[1]。现代研究表明, 三棱中主要含挥发油类、苯丙素类、黄酮类等化学成分, 具有抗血栓、抗炎、镇痛、抗肿瘤等药理作用, 其临床常用于治疗子宫内膜异位症、慢性萎缩性胃炎等。本文对三棱近 10 年来化学成分和药理作用研究进展进行综述, 以期能为三棱的开发和利用提供参考。

1 本草考证

三棱来源品种混乱由来已久, 历代本草记载多有混淆和矛盾之处。一直以来比较有争议的 2 个品种为莎草科荆三棱 *Scirpus yagara* Ohwi 及黑三棱科黑三棱。三棱始载于唐代《本草拾遗》(原本已失), 宋代《证类本草》引《本草拾遗》言: “本经无三棱, 忽有三、四种。但取其根似乌梅, 有须相连, 蔓如延, 作漆色, 蜀人织为器, 一名蓼者是也”^[3]。这是最早有关三棱的记载, 有学者考证“蓼”, 应当是莎草科植物荆三棱^[4]。宋代《图经本草》中对“京(荆)三棱”之名始有记载和解释, 同时记载有黑三棱、红蒲根等几个品种。而考证后发现, 书中所指黑三棱实为莎草科荆三棱, 而京(荆)三棱及红蒲

收稿日期: 2017-07-18

基金项目: 国家重大新药创制项目(2014ZX09304307001)

作者简介: 冯娅茹(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药分析。E-mail: 13121583218@163.com

*通信作者 林瑞超, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药品质评价研究。E-mail: linrch307@sina.com

根为黑三棱科黑三棱的地下块茎^[5]。因此,虽名称混乱,宋代通用三棱品种应是黑三棱科黑三棱,时称京三棱、荆三棱、红蒲根。

有关黑三棱科植物黑三棱比较详尽的描述首次出现于明代《救荒本草》^[6],对该植物的形态描述:“苗高三、四尺,叶似菖蒲而厚大……形似草决明而大,生则青,熟则红黄色”,称其为黑三棱。明代弘治年间的《本草品汇精要》中所载三棱也是黑三棱科植物黑三棱,但《本草纲目》中所载三棱为莎草科荆三棱。至清代道光年间,分别在《本草述钩元》^[7]和《植物名实图考》^[8]中记述有三棱。《本草述钩元》中收录的“荆三棱”为“魁扁长须,皮包黄褐,削去皮须,宛如鲫鱼状”,即黑三棱科黑三棱;收录的“黑三棱”为“圆小如乌梅”,实为莎草科荆三棱。《植物名实图考》引《救荒本草》言,所指应是黑三棱科黑三棱,但其附图是莎草科植物荆三棱。

现代有关中药三棱药源的描述仍旧不统一,《中药志》将莎草科荆三棱作附录记载并记述其功用同黑三棱科黑三棱^[9]。《中药大辞典》在三棱项下收录黑三棱科黑三棱及小黑三棱、细叶黑三棱^[2]。但《中

国药典》2015年版在三棱项下,收载的一直是黑三棱科植物黑三棱^[1],因此,现行标准中正品三棱为黑三棱科黑三棱。

莎草科荆三棱自《本草拾遗》(公元739年)记载至今已有1200多年历史。黑三棱科黑三棱自《本草图经》(公元1067年)记载至今已有900多年历史。二者在过去长期的用药历史中并没有进行严格区分,常有混淆,但现在全国范围内用药以黑三棱科黑三棱为主,因而本文所述三棱为黑三棱科黑三棱。

2 化学成分

三棱化学成分复杂,结构多样,目前三棱中已知的化学成分按其结构分类主要有挥发油、苯丙素类、黄酮类和生物碱类等,此外,还含有少量蒽醌、甾体及其他类化学成分。

2.1 挥发油类

挥发油为三棱化学成分中研究较多的一类化合物,一般通过气相色谱-质谱联用法进行分析鉴定。目前三棱中结构已知的挥发油类成分共86种,但相关药理作用研究较少,其是否为三棱的主要活性成分仍需进一步阐明。挥发油类化合物名称见表1。

表1 三棱中挥发油类化学成分
Table 1 Volatile oil from *S. stoloniferum*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
1	苾烯 (camphene)	10	22	(±)-反式-橙花叔醇 [(±)- <i>trans</i> -nerolidol]	12
2	β-蒎烯 (β-pinene)	10	23	丁香醛 (syringaldehyde)	12
3	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-桉树脑 [(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-eucalyptol]	10	24	2-苄基苯酚 (2-benzylphenol)	12
4	樟脑 [<i>L</i> -(-)-camphor]	10	25	β-eudesmol	12
5	冰片 [(+)-borneol]	10	26	姜黄酮 (turmerone)	12
6	(±)-桃金娘烯醇 [(±)-myrtenol]	10	27	curcumene	13
7	衣兰烯 (α-ylangene)	10	28	cyclopentadecanolide	12
8	2-norpinene-2,6-dimethyl-6-(4-methyl-3-pentenyl)	10	29	octadec-1-ene	12
9	1-isopropyl-4,7-dimethyl-1,2,3,5,6,8a-hexahydronaphthalene	10	30	hexadecan-1-ol	12
10	β-石竹烯 [(-)-β-caryophyllene]	10	31	棕榈酸甲酯 (methyl palmitate)	12
11	氧化石竹烯 (oxidocaryophyllene)	10	32	棕榈酸异丙酯 (ethyl palmitate)	12
12	cedran-9-one	10	33	16-hexadecanolactone	12
13	二苯胺 (diphenylamine)	10	34	亚油酸甲酯 (methyl linoleate)	12
14	棕榈酸 (palmitic acid)	11	35	octadecan-1-ol	12
15	(1 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-2,2,7,7-tetramethyltricyclo [6.2.1.0. ^{1,6}]undecan-5-one	10	36	二十二烷 (docosane)	12
16	长叶蒎烯 (2,6,6,9-tetramethyltricyclo [5.4.0.0. ^{2,8}]undec-9-ene)	10	37	1-二十二烯 (1-docosene)	12
17	二丙酮醇 (diacetone alcohol)	12	38	亚油酸 (linoleic acid)	12
18	苔黑酚 (orcinol)	12	39	糠醛 (furfural)	14
19	1-methyl-4-(1,2,2-trimethylcyclopentyl)-1,3-cyclohexadiene	12	40	糠醇 (furfuryl alcohol)	14
20	百合醛 (lily aldehyde)	12	41	正己酸 (exanoic acid)	14
21	月桂酸 (lauric acid)	12	42	2-acetylpyrrol	14
			43	苯基乙醇 (phenylethyl alcohol)	14
			44	3-ethylphenol	14
			45	4-ethyl-2-methoxyphenol	14
			46	1-hydroxy-2-acetyl-4-methylbenzene	14

续表 1

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
47	2,3-dihydrobenzofuran	14	68	茴香脑 (anethole)	16
48	对苯二酚 (hydroquinone)	14	69	4-allyl-1,2-dimethoxybenzene	16
49	5-hexyldihydro-2(3H)-furanone	14	70	1,4,6-trimethylnaphthalene	16
50	异戊醛 (isovaleraldehyde)	13	71	正十二烷酸 (dodecanoic acid)	16
51	2-methylbutanal	13	72	正十六烷 (<i>n</i> -hexadecane)	16
52	甲酸己酯 (hexyl formate)	15	73	芹菜脑 (apiol)	16
53	2-methylfuran	14	74	苍术醇 (hinesol)	16
54	辛醇 (1-octanol)	15	75	菲醌 (phenanthrenequinone)	16
55	4,5-dimethyl nonane	15	76	棕榈酸 (<i>n</i> -hexadecanoic acid)	16
56	苯乙醇 (phenethyl alcohol)	15	77	3,5,24-trimethyl tetracontane	13
57	癸酸 (decanoic acid)	15	78	亚油酸乙酯 (ethyl linoleate)	16
58	2,6,8-trimethyl decane	15	79	(+)-(R)-柠檬烯 [(+)-(R)-limonene]	13
59	2,6,10,14-tetramethyl pentadecane	15	80	(+)-β-芹子烯 [(+)-β-selinene]	13
60	去氢木香内酯 (dehydrocostus lactone)	14	81	(1aR,4aR,7S,7aS,7bS)-1,1,7-trimethyl-4-methyl-enedecahydro-1H-cyclopropa [e] azulene	13
61	肉豆蔻酸 (myristic acid)	15	82	(1aS,4aS,7S,7aS,7bR)-1,1,7-trimethyl-4-methyl-enedecahydro-1H-cyclopropa [e] azulene	13
62	正十五烷酸 (<i>n</i> -pentadecanoic acid)	15	83	α-芹子烯 (α-selinene)	13
63	<i>n</i> -decyl hydroxylamine	15	84	(E)-β-法呢烯 [(E)-β-farnesene]	13
64	2-辛酮 (2-octanone)	16	85	十七烷 (heptadecane)	13
65	1-methyl-4-isopropyl benzene	16	86	乙酸异龙脑酯 (pichtosin)	13
66	乙酸龙脑酯 (bornyl acetate)	16			
67	壬醛 (nonyl aldehyde)	16			

2.2 苯丙素类

三棱中已鉴定出的苯丙素类化合物可分为 5 类: 苯丙素苷类、香豆素类、苯丙酸类、木脂素类及其他苯丙素类。香豆素类化合物共 3 个, 其中, 三棱内酯 B (sparstolonin B, **96**) 因其较强的抗炎、

抗血管生成及抗肿瘤活性而被普遍关注。此外, 从三棱中亦分离得到苯丙素苷类化合物 9 个, 苯丙酸类化合物 4 个, 木脂素类化合物 2 个及其他苯丙素类化合物 4 个。具体化学名称及化学结构见表 2 及图 1~5。

表 2 三棱中苯丙素类化学成分

Table 2 Phenylpropanoids from *S. stoloniferum*

分类	编号	化合物名称	文献
苯丙素苷类	87	β-D-(1-O-acetyl-3,6-O-diferuloyl) fructofuranosyl-α-D-2',6'-O-diacetylglucopyranoside	17
	88	β-D-(1-O-acetyl-3,6-O-diferuloyl) fructofuranosyl-α-D-2',4',6'-O-triacetylglucopyranoside	18
	89	β-D-(1-O-acetyl-3-O-cis-feruloyl) fructofuranosyl-α-D-2',3',6'-O-triacetylglucopyranoside	19
	90	β-D-(1-O-acetyl-3,6-O-diferuloyl) fructofuranosyl-α-D-3',4',6'-O-triacetylglucopyranoside	18
	91	β-D-(1-O-acetyl-3,6-O-diferuloyl) fructofuranosyl-α-D-2',3',6'-O-triacetylglucopyranoside	18
	92	β-D-(1-O-acetyl-6-O-feruloyl) fructofuranosyl-α-D-2',4',6'-O-triacetylglucopyranoside	17
	93	β-D-(1-O-acetyl-3,6-O-trans-diferuloyl) fructofuranosyl-α-D-2',4',6'-O-triacetylglucopyranoside	20
	94	β-D-(1-O-acetyl-3-O-trans-feruloyl) fructofuranosyl-α-D-2',4',6'-O-triacetylglucopyranoside	20
	95	β-D-(6-O-trans-feruloyl) fructofuranosyl-α-D-O-glucopyranoside	20
香豆素类	96	三棱内酯 B (sparstolonin B)	21
	97	8,5'-dihydroxy-6'-methoxy-4-phenyl-5,2'-oxidoisocoumarin	22
	98	decarboxycitrinone	22
苯丙酸类	99	对羟基肉桂酸 (<i>p</i> -hydroxycinnamic acid)	11,23
	100	(E)-ferulic acid	11
	101	caffeic acid	24
	102	glycerol ferulate	25
木脂素类	103	(+)-5,5'-dimethoxysecoisolariciresinol-3α-O-β-D-glucopyranoside	26
	104	(+)-lyoniresinol 3α-O-β-D-glucopyranoside	26
其他类	105	1,3-O-diferuloyl glycerol	18
	106	1,3-O-bis- <i>p</i> -coumaryl glycerol	18
	107	1-O-feruloyl-3-O- <i>p</i> -coumaryl glycerol	18
	108	1-O-cis-feruloyl-3-O-trans- <i>p</i> -coumaroylglycerol	19

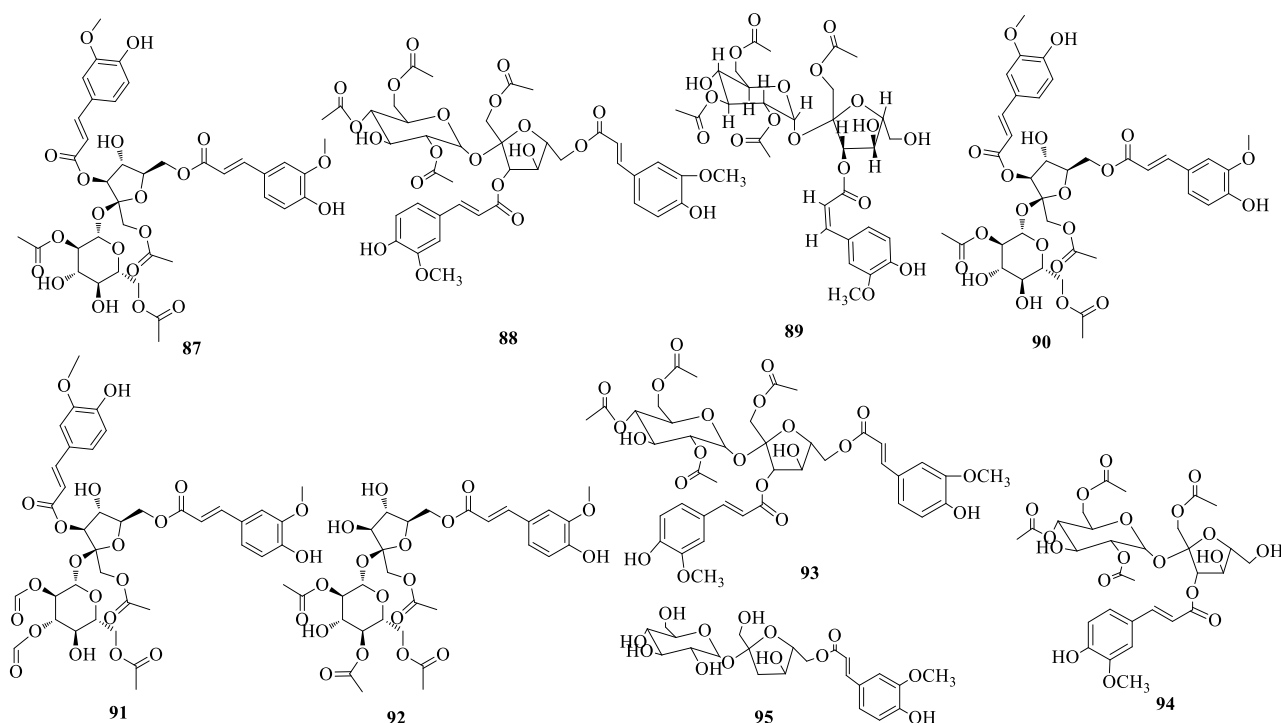


图 1 三棱中苯丙素苷类成分结构

Fig. 1 Structures of phenylpropanoid glycosides from *S. stoloniferum*

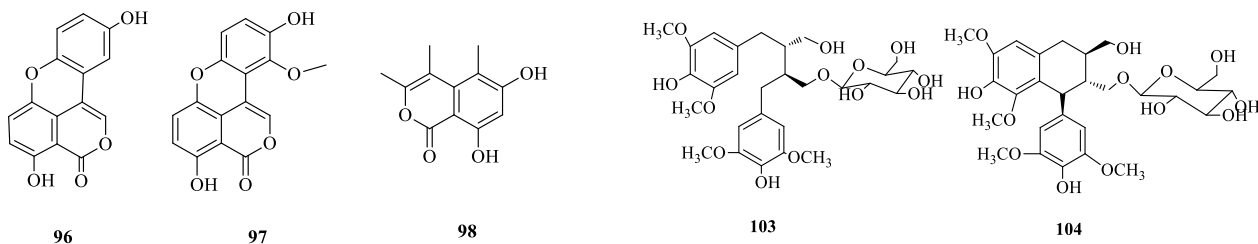


图 2 三棱中香豆素类成分结构

Fig. 2 Structures of coumarins from *S. stoloniferum*

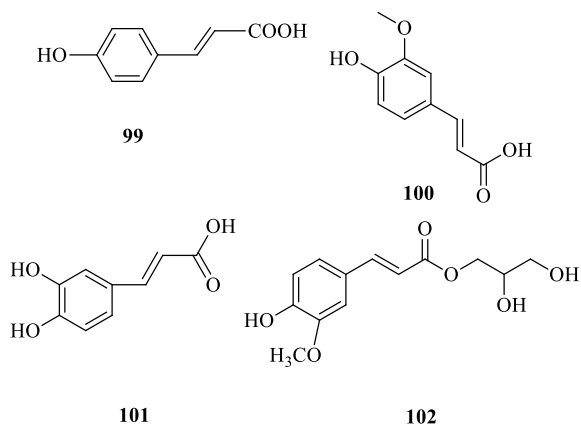


图 3 三棱中苯丙酸类成分结构

Fig. 3 Structures of phenylpropionic acids from *S. stoloniferum*

图 4 三棱中木脂素类成分结构

Fig. 4 Structures of lignans from *S. stoloniferum*

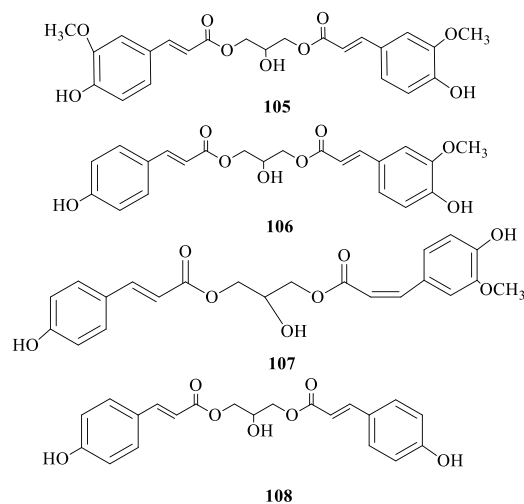


图 5 三棱中其他类苯丙素成分结构

Fig. 5 Structures of other phenylpropanoids from *S. stoloniferum*

2.3 黄酮类

从三棱中分离鉴定得到的黄酮类化合物共有 7 个。三棱总黄酮药理活性显著, 研究较多, 目前已发现其具有抗血栓、抗肿瘤、镇痛等作用。黄酮类化学成分名称及结构式见图 6 及表 3。

2.4 生物碱类

三棱中已知的生物碱类化合物共 5 个。其中, 铝

络合黑三棱碱三糖苷(119, 生物碱糖苷)在体外对多种肿瘤细胞, 尤其是人宫颈癌 HeLa 细胞拮抗作用明显。生物碱类化学成分名称及结构式见表 4 及图 7。

2.5 有机酸类

三棱中含一定量的有机酸类化合物, 目前已知结构的有 13 个, 具体化学成分名称及结构式见图 8 及表 5。

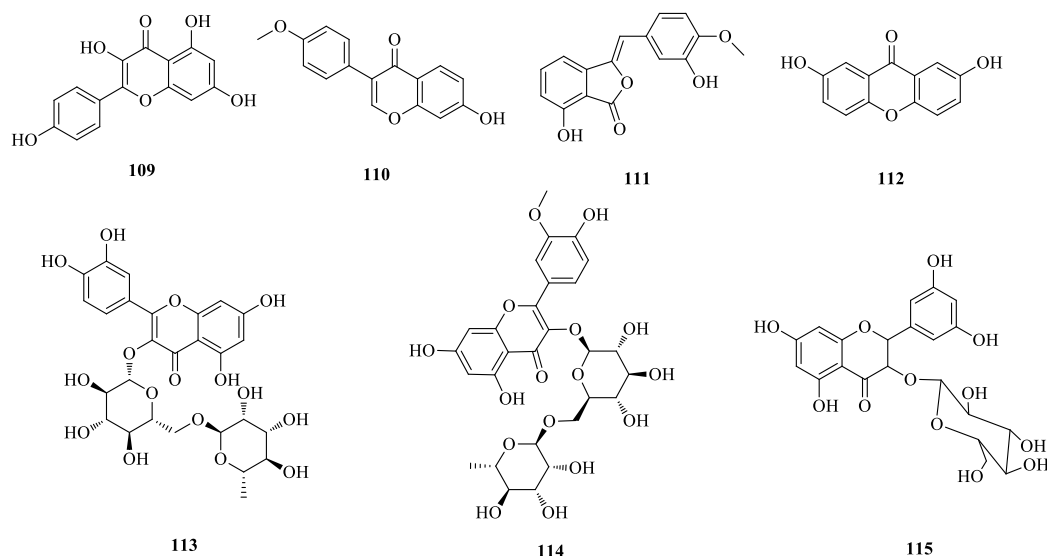


图 6 三棱中黄酮类成分结构

Fig. 6 Structures of flavonoids from *S. stoloniferum*

表 3 三棱中黄酮类化学成分

编号	化合物名称	文献
109	山柰酚 (kaempferol)	27
110	芒柄花黄素 (formononetin)	28
111	2,7-二羟基黄酮	25
112	7,3'-二羟基-4'-甲氧基苯甲醛	22
113	芦丁 (rutin)	23
114	ramnazin-3-O-rutinoside	20
115	5,7,3',5'-四羟基双氢黄酮醇-3-O-β-D-葡萄糖苷	27

表 4 三棱中生物碱类化学成分

编号	化合物名称	文献
116	phenethylpyrrole-2-carboxylate	29
117	cis-3-isobutyl-tetrahydro-imidazo [1,2-α] pyridine-2,5-dione	30
118	5-hydroxy-2-(hydroxymethyl) pyridine	31
119	铝络合黑三棱碱三糖苷[2-O-grailsine-β-xylose-(4→6)-α-glucose-(1→4)-β-mannose-osamine]	32
120	(2S)-1,4-dimethyl-2-(1H-pyrrole-2'-carbonyl-oxy)-malate	26

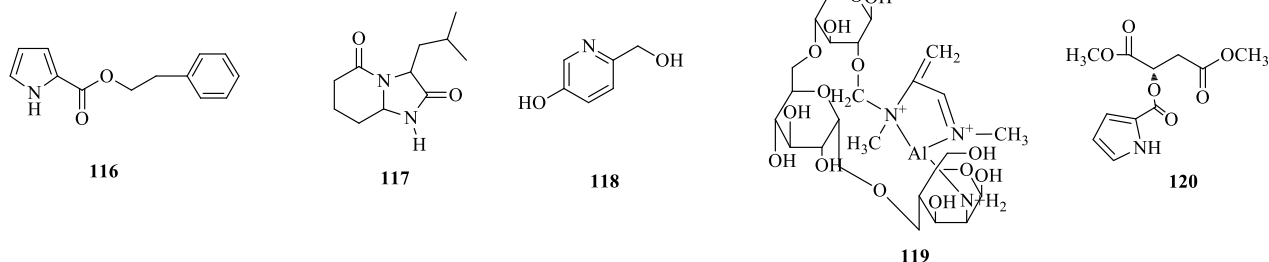


图 7 三棱中生物碱类成分结构

Fig. 7 Structures of alkaloids from *S. stoloniferum*

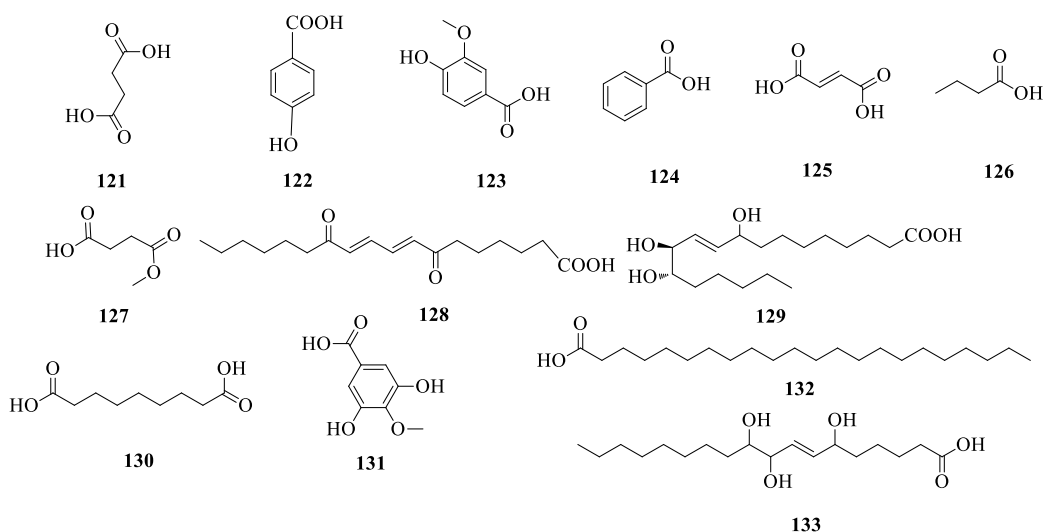


图 8 三棱中有机酸类成分结构

Fig. 8 Structures of organic acids from *S. stoloniferum*

表 5 三棱中有机酸类化学成分

Table 5 Organic acids from *S. stoloniferum*

编号	化合物名称	文献
121	琥珀酸 (succinic acid)	11
122	对羟基苯甲酸 (<i>p</i> -hydroxybenzoic acid)	33
123	香草酸 (vanillic acid)	11
124	苯甲酸 (benzoic acid)	34
125	富马酸 (fumaric acid)	33
126	<i>n</i> -butanoic acid	33
127	4-methoxy-4-oxobutanoic acid	22
128	(8 <i>E</i> ,10 <i>E</i>)-7,12-dioxo-8,10-octadecadienoic acid	33
129	(9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-trihydroxy-10 <i>E</i> -octadecenoic acid	29
130	壬二酸 (azelaic acid)	25
131	3,5-dihydroxy-4-methoxy-benzoic acid	25
132	二十二烷酸 (docosanoic acid)	25
133	(7 <i>E</i>)-6,9,10-trihydroxy-7-octadecenoic acid	35

表 6 三棱中蒽醌类化学成分

Table 6 Anthraquinones from *S. stoloniferum*

编号	化合物名称	文献
134	大黄素甲醚 (physcion)	33
135	大黄素 (emodin)	33
136	chrysophanol	22
137	1,3,6-trihydroxy-8-methylxanthone	22
138	1,7-dihydroxy-6-methylxanthone	22

图 9 三棱中蒽醌类成分结构

Fig. 9 Structures of anthraquinones from *S. stoloniferum*

表 7 三棱中甾体类化学成分

Table 7 Steroids from *S. stoloniferum*

编号	化合物名称	文献
139	胡萝卜苷 (daucosterol)	11
140	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	11
141	豆甾醇 (stigmasterol)	28
142	Δ^5 胆酸甲酯-3- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	36
143	β -sitosterol palmitate	25
144	ergosterol peroxide	33
145	Δ^5 胆酸甲酯-3- <i>O</i> - β -D-葡萄糖醛酸-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-鼠李糖苷	36
146	daucosterol palmitate	11

2.6 蒽醌类

目前三棱中已知的蒽醌类成分共 5 个, 化学成分名称及结构式见表 6 及图 9。

2.7 甾体类

三棱中共分离鉴定出 8 种甾体类成分, 包括 6 种植物甾醇及其衍生物和 2 种胆酸类成分。化学成分名称及结构式见表 7 及图 10。

2.8 其他类

除上述几类化学成分外, 三棱中还含有少量糖苷、萜类、环肽、多元醇、酚类等化合物, 共 25 个。具体化学成分名称及结构式见表 8 及图 11。

3 药理作用

3.1 对心脑血管系统的作用

3.1.1 抑制血小板聚集及抗血栓作用 抗血小板活

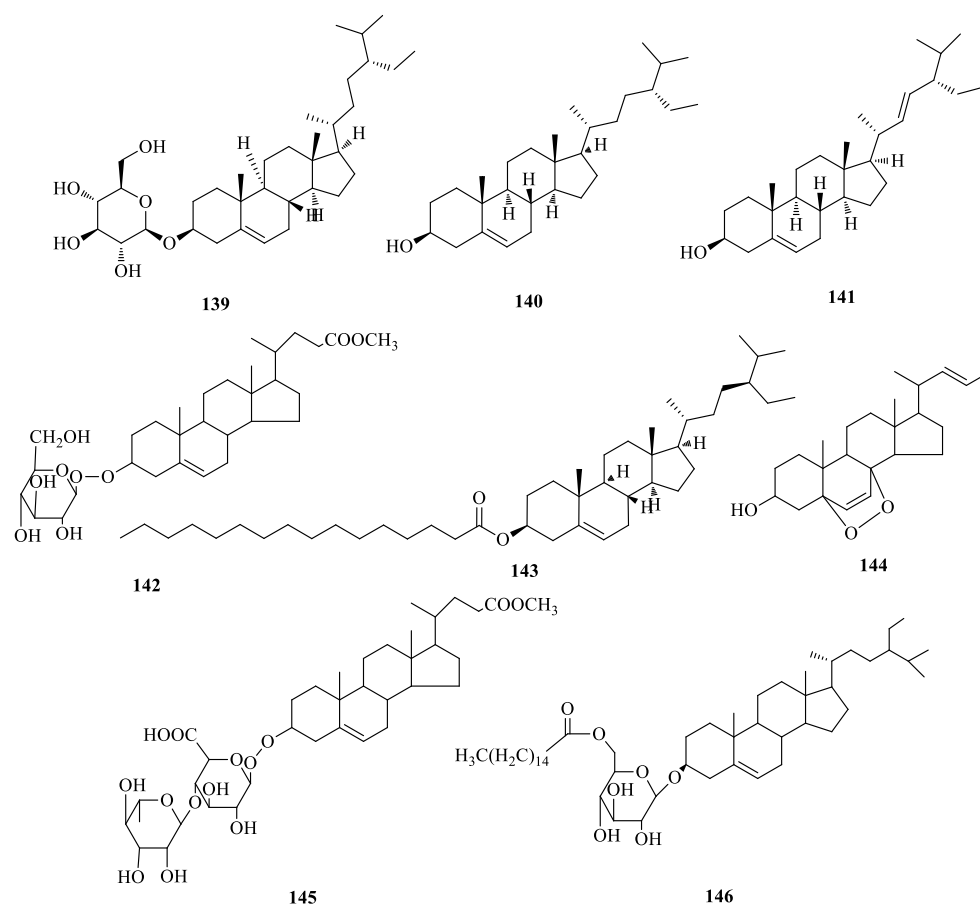


图 10 三棱中甾体类成分结构

Fig. 10 Structures of steroids from *S. stoloniferum*

表 8 三棱中其他类化学成分

Table 8 Other compounds from *S. stoloniferum*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
147	5-hydroxymethyl-2-furaldehyde	11	159	cyclo-(Tyr-Leu)	38
148	羟基酪醇 (hydroxytyrosol)	20	160	桦木酸 (betulinic acid)	31
149	香草醛 (vanillin)	33	161	24-methylenecycloartanol	20
150	对羟基苯甲醛 (4-hydroxybenzaldehyde)	11	162	methyl-3,6-dihydroxy-2-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethynyl] benzoate	39
151	2-(3,4-dihydroxyphenyl) ethyl acetate	20	163	腺苷 (adenosine)	11
152	<i>D</i> -erythritol	33	164	dihydrophaseic acid 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	26
153	<i>n</i> -butyl- α - <i>D</i> -fructofuranoside	20	165	3,4-dimethoxyphenyl-1- <i>O</i> - β - <i>D</i> -[6'- <i>O</i> -[(3'' <i>S</i>)-3''-hydroxy-3''-methyl-glutaryl]]-glucopyranoside	26
154	1-palmitoylglycerol	11	166	rosenonolactone	22
155	sanleng diphenylacetylene	37	167	nectriapyrone	22
156	methyl 5-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl) benzofuran-4-carboxylate	22	168	<i>n</i> -butyl- <i>O</i> - β - <i>D</i> -fructopyranoside	20
157	cyclo-(Phe-Tyr)	38	169	heneicosanoic acid 2,3-dihydroxypropyl ester	33
158	cyclo-(Phe-Phe)	38			

化和聚集在抑制血栓形成过程中发挥重要作用。具有该活性的药物常用于临床溶栓治疗^[40]。毛淑杰等^[41]发现,三棱不同炮制品水煎液可体外抑制兔血小板聚集,延长小鼠出血时间,且醋炙后作用更强。陆

兔林等^[42]进一步研究发现,相比于水煎剂及其他炮制品,醋炙三棱总黄酮体内抗血小板聚集及抗血栓作用最强。随后,刘贝等^[38]发现从三棱中分离得到的环肽类成分 cyclo-(Tyr-Leu)、cyclo-(Phe-Phe)、

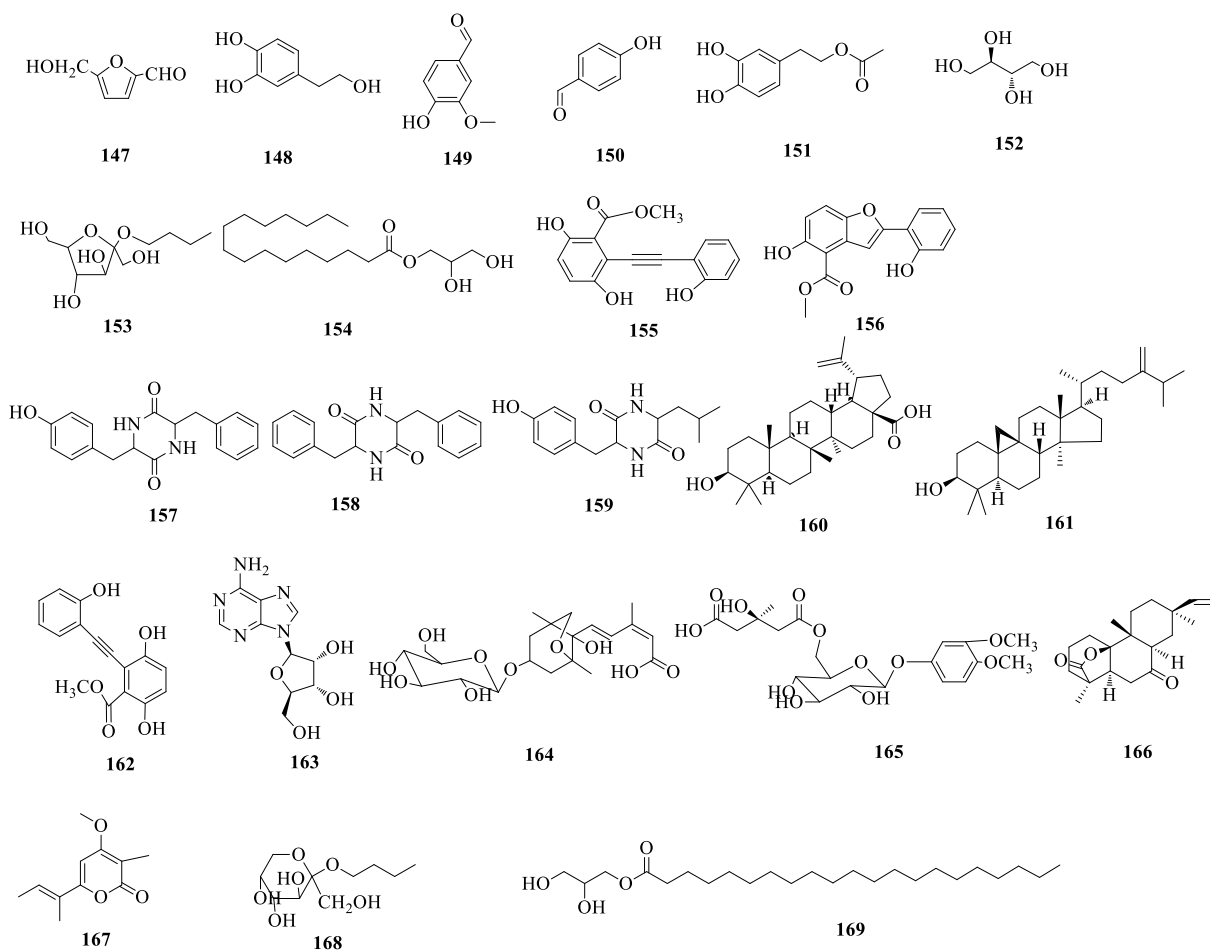


图 11 三棱中其他类成分结构

Fig. 11 Structures of others constituents from *S. stoloniferum*

cyclo-(Phe-Tyr) 可使大鼠腹主动脉贫血小板血浆的凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间和凝血酶时间显著延长, 显示了抗血栓活性。李伦等^[43]使用冰水浸泡加盐酸肾上腺素诱导法建立大鼠血瘀证模型, 以探索三棱体内活血化瘀作用。结果显示, 三棱可以增加血瘀证大鼠肠系膜微循环的毛细血管数、毛细血管交叉点的个数、微静脉的血管直径、血流速度, 减少血栓干质量、血栓长度、血栓指数及聚集的血小板数。

3.1.2 抑制血管生成作用 三棱对鸡胚绒毛尿囊膜 (CAM) 新生血管的生成有明显抑制作用^[44]。sparstolonin B (SsnB, 96) 是从三棱中分离得到的香豆素类化合物^[21], 该化合物可诱导人脐静脉内皮细胞 HUVECs 形态发生快速改变, 且对细胞骨架产生影响, 包括诱导内皮细胞产生肌动蛋白应激纤维, 增加细胞周长与面积比值, 促使黏着斑形成。此外, 100 $\mu\text{mol/L}$ SsnB 可下调 HUVECs 细胞中增殖及迁移相关的早期应答基因 c-Myc、c-Fos 的表达^[45]。

Bateman 等^[46]通过 Matrigel、Transwell 实验发现, SsnB 可抑制 HUVECs 细胞增殖及 HUVECs 细胞、人微血管内皮细胞 HMVECs、人冠状动脉内皮细胞 HCAECs 管腔形成, 且抑制效果呈剂量依赖性。流式细胞仪检测给药后 HUVECs 细胞周期变化, 结果显示 SsnB 可使 G_1 期细胞增多, S 期细胞减少。进一步的机制研究显示, SsnB 可能通过下调 HUVECs 细胞中人细胞周期素 E2 (CCNE2)、细胞分裂周期蛋白 6 (CDC6) 基因表达, 使 HUVECs 细胞分裂停滞于 G_1/S 期, 从而抑制其 DNA 复制, 发挥抗血管生成作用。此外, SsnB 可使 CAM 毛细血管长度及分支数量明显降低, 进一步验证了其抗血管生成作用。

三棱与莪术配伍给药后所得大鼠含药血清可使正常 HUVECs 细胞排列紊乱, 明显梭形化。此外, 其可抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 诱导的人脐静脉血管内皮细胞增殖, 使该细胞 VEGF 蛋白及其 mRNA 表达均显著降低^[47]。叶兰等^[48]采用大鼠皮下

移植人工海绵模型研究三棱与莪术配伍对海绵内新生肉芽组织生长及其新生血管的影响。结果显示,经三棱-莪术高剂量组大鼠海绵内新生肉芽组织的侵入生长、新生血管的数量、VEGF 蛋白及其 mRNA 的表达量均较模型组显著减少。

3.1.3 抗动脉粥样硬化作用 和岚等^[49]研究了大鼠连续 ig 三棱水煎剂后对血液流变学相关指标的影响,发现三棱可降低不同切变率下全血黏度,其机制可能与提高红细胞变形指数,降低平均血小板体积有关。有学者^[50-51]研究了三棱-莪术对高脂饲喂诱导的动脉粥样硬化(AS)大鼠模型中动脉内膜细胞增殖与凋亡的作用。结果显示,三棱-莪术组可降低模型大鼠全血黏度(低切、中切、高切)、血浆黏度、血清总胆固醇及三酰甘油水平,其抑制细胞凋亡及增殖的作用机制可能与上调 Bcl-2 mRNA 表达,下调 Bax、VEGF、VEGF2 mRNA 表达,尤其是增殖细胞核抗原(PCNA)的表达有关。汪典等^[52]研究了三棱、莪术对敲除 ApoE 基因的 AS 小鼠模型体内主动脉组织病理变化及斑块内基因表达的影响。研究结果发现,三棱、莪术合用能不同程度地改善小鼠主动脉组织病变,同时显著降低斑块内细胞表面糖蛋白 CD147 表达水平,从而稳定斑块。石协桐等^[53]同样采用 ApoE 基因敲除法建立 AS 大鼠模型,使用 ELISA 法及免疫组化法分析发现三棱、莪术合用可减少小鼠血清内 VEGF 量及主动脉内 VEGF、血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR-2)蛋白表达水平。此外,李扬等^[54]研究发现,三棱-莪术能显著下调脉环氧合酶-2(PTGS2)基因、肽酰基精氨酸脱亚胺酶(PADI4)基因、整合素 α M(ITGAM)基因的表达水平,而这些基因均直接或间接参与 AS 的形成与发展。

3.1.4 对脑缺血缺氧的保护作用 孟冰等^[55]先使用三棱水煎液 ig 7 d,并于末次给药 1 h 后,通过手术制备大鼠大脑中动脉阻断短暂局灶性缺血模型及通过常压密闭缺氧和亚硝酸钠中毒缺氧的方法制备小鼠的急性缺氧模型,探讨三棱对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤和缺氧小鼠的保护作用。结果显示,三棱可使局灶性脑缺血/再灌注大鼠的海马 CA1 区的损伤程度明显改善,神经元存活数增多,脑组织含水量降低。也可使常压密闭缺氧小鼠及亚硝酸钠中毒小鼠的存活时间延长。

3.2 抗炎、镇痛作用

Toll 样受体(TLRs)介导的信号通路与炎症发

生密切相关。Liang 等^[56]发现 SsnB 可有效地抑制由脂多糖(LPS, TLR4 配体)、Pam3CSK4(TLR1/TLR2 配体)和 Fsl-1(TLR2/TLR6 配体)诱导的小鼠巨噬细胞的炎症细胞肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-6(IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)的表达。同时,其可抑制这些细胞中细胞外调节蛋白激酶(Erk1/2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38)、核转录因子 κ B 抑制蛋白(I κ B α)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,从而抑制下游丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的激活。利用单核巨噬细胞 THP-1(可表达嵌合受体 CD4-TLR4)进一步研究 SsnB 对 NF- κ B 的影响,结果显示 SsnB 可抑制由 CD4-TLR4 介导的 NF- κ B 组成型激活,且呈剂量依赖性。随后,免疫共沉淀及共转染实验显示, SsnB 可通过降低人胚肾 HEK293T 细胞及过表达髓样分化因子 MyD88 和 TLR 的 THP-1 细胞中 MyD88 与 TLR4 和 TLR2 的联系,抑制 TLR2/TLR4 相关信号传导。以上结果表明, SsnB 的抗炎机制可能与其阻断 TLR2 和 TLR4 信号传导中的早期胞内事件而选择性地拮抗 TLR2 和 TLR4 有关。随后,通过 HUVECs 细胞研究了 SsnB 对血管炎症的作用。结果显示, SsnB 可降低 LPS 诱导的 HUVECs(LPS-HUVECs)细胞内促炎性细胞因子 IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,且呈剂量依赖性,此外,可减弱 THP-1 细胞对 LPS-HUVECs 细胞的黏附作用。提示 SsnB 抗炎作用机制可能与其显著抑制 LPS 诱导的胞外信号调节激酶(Erk1/2)及 Akt 的磷酸化,从而抑制 TLR4 信号传导有关^[57]。另有研究显示^[58], SsnB 可激活过氧化物酶体增殖剂激活受体- γ (PPAR- γ),其对脂肪 3T3-L1 细胞炎性细胞因子 MCP-1、IL-6,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的抑制作用可被 PPAR- γ 拮抗剂逆转。Dattaroy 等^[59]通过高脂饲喂联合使用一溴二氯甲烷(BDCM,诱导 CYP2E1 介导的氧化应激发生)建立脂肪性肝损伤模型。研究发现,给予 SsnB 后可改善非酒精性脂肪性肝炎的早期炎症反应,降低促炎性细胞因子 TNF- α 、 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-1 β 、IL-23 mRNA 的表达,增加 TNF- α 、IL-1 β 的蛋白表达。另外,库普弗(Kupffer)细胞在非酒精性脂肪性肝炎形成早期发挥重要作用^[60],而 SsnB 可抑制 Kupffer 活性。进一步研究发现, SsnB 体内外均可通过减少过氧亚硝基形成而抑制还原型烟酰胺腺嘌呤

岭二核苷酸磷酸(NADPH)氧化激活,从而使TLR4向脂筏迁移变少,缓解炎症反应^[59]。

马婧等^[61]研究发现,复方三棱胶囊对角叉菜胶所致大鼠足肿胀、醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性降低、苯酚糊剂致输卵管化学腐蚀性炎症反应均具有明显改善作用,同时可增强毛细血管通透性,显示其具有抗炎活性。

毛春芹等^[62]、胡旭光等^[63]和马婧等^[61]利用小鼠扭体法、热板法研究发现醋制及生品三棱总黄酮、三棱水煎液、三棱醋酸乙酯及正丁醇提取物、复方三棱胶囊均具有明显的镇痛作用。

3.3 抗肿瘤作用

李学臣等^[64]研究发现三棱水提物能够抑制H₂₂荷瘤小鼠肿瘤生长,抑瘤率随药物浓度升高而升高,同时,血清中TNF- α 、IL-2水平升高,脾脏指数和胸腺指数明显降低。孙杰等^[65-66]研究了三棱黄酮(RSF)对雌激素受体阳性(ER⁺)恶性肿瘤细胞株人肺腺癌A549细胞、人乳腺癌MCF-7细胞、HeLa细胞的细胞毒作用。将含RSF的培养基与A549、MCF-7及HeLa细胞共培养,结果显示,RSF可呈剂量依赖性抑制A549、MCF-7及HeLa细胞的增殖活性、增加凋亡小体比率,诱导A549、MCF-7细胞骨架形态异常改变,使S/G₂细胞周期停滞。此外,可使HeLa细胞的M期细胞比率显著下降,细胞间的接触生长状态消失,体积增大,形态异常,微丝突触增多,迁移运动趋势增高而诱导细胞凋亡。铝络合黑三棱碱三糖苷(SpaTA, 119)为黑三棱中发现的第1个生物碱类化合物^[30],其可抑制A549、MCF-7、HeLa细胞及人肝癌HepG2细胞的生长,且呈剂量依赖性,可使A549、MCF-7、HeLa细胞凋亡率明显增加。此外,高剂量SpaTA可使A549及MCF-7细胞生长停留在G₂/S期,使HepG2细胞生长停留在G₁期^[67]。Wu等^[68]研究发现,SpaTA对培育72h后的乳腺癌ZR-75-1细胞增殖有抑制作用,其作用机制可能是通过依赖于雌激素受体(ER)的方式激活与凋亡相关的caspase-3、8、9及PARP,从而抑制ZR-75-1细胞生长。SsnB可明显抑制N-myc及非N-myc基因扩增突变的神经母细胞瘤生长,抑制SH-SY5Y、SK-N-BE(2)细胞致密球形成并降低致瘤性,使所有神经母细胞瘤细胞周期停滞于G₂/M期。其作用机制可能与SsnB降低胞内谷胱甘肽(GSH)水平,增加活性氧的产生并促使caspase-3分解,进而促进细胞凋亡有关^[21]。

三棱、莪术合用亦可发挥较强的抗肿瘤作用。有研究表明,三棱-莪术提取液对A549、MCF-7细胞的凋亡作用比单独用药的作用更强。此外,三棱-莪术与IL-6合并用药后诱导MCF-7细胞凋亡的作用显著增强^[69-70]。Xu等^[12]浸提三棱-莪术总挥发油,进行肿瘤细胞毒性研究,发现其对HaLa、人胃癌BGC823、MCF-7、卵巢癌SKOV3、A549等多种肿瘤细胞均有明显抑制作用。徐立春等^[71]研究发现三棱-莪术提取物修饰的肿瘤细胞疫苗能使荷B16瘤小鼠存活时间明显延长;瘤苗免疫小鼠脾细胞制备的淋巴因子激活的杀伤细胞LAK、自然杀伤细胞NK、鼠源肉瘤细胞S₁₈₀、鼠源黑色素瘤细胞株B16有较强的杀伤效应,使荷瘤小鼠生存时间延长。

三棱复方在抗肿瘤方面也有较多的应用。冯筠^[72]研究发现三棱煎丸含药血清能够抑制卵巢癌HO-8910细胞和血管内皮细胞的增殖,其机制可能与提高HO-8910细胞中NO的量,产生细胞毒作用,促使肿瘤细胞凋亡有关。吉爱军等^[73]发现,三棱散水提物可抑制人胃癌SGC-7901细胞增殖并促进其凋亡,使G₀/G₁期细胞数量增多,S期细胞数量减少。胡宗涛等^[74]探讨了三棱祁甲合剂的体内外抗肿瘤作用。结果显示三棱祁甲合剂能明显抑制体内S₁₈₀和Heps移植瘤的生长,体外抑制肝癌SMMC-7721细胞的生长。此外,其可明显提高小鼠的免疫反应。

3.4 抗氧化作用

有关三棱的抗氧化作用研究较少。有文献报道^[75],三棱总黄酮可以清除DPPH、ABTS⁺、羟基自由基、超氧阴离子。此外,三棱醋酸乙酯提取部位及从三棱中分离得到的香草醛(149)、对羟基肉桂酸(99)、对羟基苯甲醛(150)亦可清除DPPH自由基,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为24.37、10.00、1.59、2.72 $\mu\text{mol/L}$ ^[76]。Wang等^[77]研究了三棱中水溶性多糖(WSSP)的抗氧化活性。结果显示,WSSP具有明显的体外自由基清除能力。小鼠ig给予WSSP后,血清及组织内超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化活性(TAOC)增强,丙二醛(MDA)水平降低。

3.5 治疗子宫内膜异位症及卵巢囊肿

三棱复方常用于临床治疗子宫内膜异位症。王雪冬等^[78]运用莪术二甲二草胶囊配合局部注射无水乙醇治疗卵巢子宫内膜异位囊肿135例,结果痊愈62例、显效30例、有效35例、无效8例,总有

效率达 94.1%。黄艳辉^[79]采用随机、对照的研究方法,探索莪棱胶囊的临床疗效,发现其能有效治疗子宫内膜异位症,缓解痛经,缩小盆腔包块,促进血清糖类抗原(CA125)、催乳素(PRL)水平下降,抗子宫内膜抗体(EMAb)转阴。其作用机制与调整患者异位、在位内膜上基质金属蛋白酶/组织型金属蛋白酶抑制剂(MMPs/TIMPs)的表达,下调 VEGF 基因的表达,从而抑制内膜的侵袭性及血管生成能力密切相关。

加味三棱丸(SLW)是由三棱、莪术和黄芪 3 味药配伍而成。相关研究发现,SLW 可缩小异位内膜体积,改善其组织病理学变化^[80]。高浓度雌二醇(E₂)可使细胞发生凋亡的数目减少,而 SLW 能减少 E₂ 生成,促进异位症内膜细胞的凋亡^[81]。此外,SLW 处理后,内异症内膜细胞分泌的 MMP-2、MMP-9 活性明显降低,而 TIMP-1、TIMP-2 蛋白表达明显升高。但反向添加 E₂ 可部分恢复其活性,表明 SLW 可能通过降低 E₂ 的合成与分泌,使异位内膜失去雌激素的支持,逆转 MMPs/TIMPs 的失衡,从而降低异位内膜的种植能力^[82]。以上均表明 SLW 可能是通过降低 E₂ 水平而治疗子宫内膜异位。已有研究证实,P450arom 为 E₂ 合成的限速酶,前列腺素 E₂ (PGE₂) 为最有效的 P450arom 诱导剂^[83],而环氧合酶-2 (COX-2) 在 PGE₂ 合成中发挥关键作用^[84]。类固醇类产生因子(SF-1)和小鸡卵清蛋白的上游启动转录因子(COUP-TF)可竞争性地结合 P450arom 的同一结合位点。其中,SF-1 更易于与 P450arom 启动子结合,若其在内异症病灶中异常表达会减弱 COUP-TF 的抑制作用,激活局部 P450arom,导致 E₂ 水平升高。此外,内异症的病灶中会特异性地表达 17 β -羟甾类脱氢酶 1 (17 β -HSD1),可催化雌酮转化为 E₂,而正常内膜细胞中会表达 17 β -HSD2,催化 E₂ 转化为雌酮而灭活^[85]。基于以上作用通路,有学者研究发现,SLW 能有效降低内异症在位内膜 COX-2 和 P450arom mRNA 及蛋白的表达,从而降低局部雌激素及前列腺素 E₂ 的水平^[86]。此外,SLW 可抑制 17 β -HSD 1 mRNA 的高表达,恢复 17 β -HSD2 的活性,降低 SF-1 的 mRNA 和蛋白的高表达,上调 COUP-TF mRNA 和蛋白的表达,抑制内异症在位内膜 P450 arom 表达水平,启动 E₂ 的灭活机制^[87]。综上所述,SLW 治疗子宫内膜异位症与其对雌激素异常分泌的调节密切相关。

沈东成等^[88-89]选择芥子油单侧卵巢注射法复制大鼠卵巢囊肿模型,研究“生三棱-生莪术”对实验性卵巢囊肿大鼠的作用,结果显示低剂量配伍组、生三棱总黄酮组能明显升高血清中雌激素受体量,高剂量配伍组、生三棱总黄酮组能显著升高卵巢组织中雌激素量,此外各组均能降低大鼠卵巢组织中 TNF- α 量。徐秋霞等^[90]采用相同病理模型研究了醋三棱-醋莪术的作用。结果显示醋三棱总黄酮与醋莪术挥发油配伍的高、中剂量组均能明显降低卵巢中 IL-1 β 、TNF- α 的量。

董伟等^[91]观察了 SLW 对子宫内膜异位症大鼠 T 淋巴细胞亚群的影响。结果显示,与模型组相比 SLW 治疗组可使 CD₄⁺及 CD₄⁺/CD₈⁺增高,CD₈⁺降低。表明其可增强子宫内膜异位症大鼠细胞免疫功能。

三棱临床亦可用于治疗卵巢囊肿。李珍武^[92]观察了重用三棱治疗卵巢囊肿的临床疗效,试验采用李裕蕃经验方(组成为三棱、桃仁、苦杏仁等),重用三棱,内服汤剂治疗直径<3 cm 的卵巢囊肿,20 d 为 1 疗程。结果为 50 例观察对象中痊愈 47 例,好转 3 例,总有效率为 100%。

3.6 治疗慢性萎缩性胃炎

有关三棱复方治疗慢性萎缩性胃炎只见临床报道。赵刚等^[93]为研究三棱莪术粉治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效,选择慢性萎缩性胃炎患者 124 例,将其随机分为观察组和对照组,每组 62 例。对照组口服吗丁啉、枸橼酸铋钾颗粒。观察组在对照组的基础上加用三棱莪术粉。结果显示观察组总有效率为 93.5%,对照组为 61.3%,差异显著。吴得志等^[94]以当归三棱莪术汤治疗经纤维胃镜及病理检查确诊的慢性萎缩性胃炎 60 例,结果显示总有效率达 95%,远期疗效 85%。

3.7 抗肝、肠、肺纤维化

李娟等^[95]研究了 三棱、莪术对 ip 猪血清制备的大鼠肝纤维化模型的治疗作用。结果显示,三棱、莪术合用能改善肝脏组织病理学变化;抑制肝纤维化大鼠的细胞凋亡,使 bax 蛋白表达提高,bcl-2 蛋白表达下降。栾希英等^[96]采用同样的病理模型研究发现三棱-莪术可下调肝纤维化大鼠模型 IL-21、IL-26、TNF-2 α 水平,改善肝脏组织病理学病变。宋仕玲^[97]采用四氯化碳 sc 诱导大鼠肝纤维化模型,研究中药郁金、三棱、莪术(金三莪)抗大鼠肝纤维化的作用机制。结果显示,金三莪治疗组大鼠肝

内转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、TGF-RI 及 TGF-RII mRNA、Smad 3 蛋白表达减少, Smad 7 蛋白表达增加。病理学检测显示金三莪可改善大鼠肝窦毛细血管瘤化作用及大鼠肝脏病理结构。此外, 金三莪治疗后大鼠血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、透明质酸 (HA) 显著降低, 白蛋白 (ALB) 及 ALB/球蛋白 (GLB) 显著升高。

克罗恩病 (Crohn disease, CD) 是一种可累及整个消化道的非特异性炎症性肠道疾病。其中因纤维化导致的肠道狭窄、梗阻, 是 CD 最常见的需要手术治疗的原因^[98]。徐速等^[99]观察了三棱丸加减方对克罗恩病肠道纤维化的治疗作用。试验将 CD 患者 36 例随机分成 2 组, 对照组 18 例采用单纯西医常规治疗, 治疗组 18 例在对照组的基础上予以三棱丸加减方水煎剂口服。结果显示, 治疗组治愈及好转 16 例, 有效率 88.9%, 与对照组相比, 疗效增强且治疗后生存质量积分升高, CD 活动指数 (CADI) 评分降低。进一步研究发现, 治疗后血小板计数 (PLT) 及 D-二聚体均降低, 且治疗组 PLT 变化与 CADI 变化相关性良好, 提示其疗效可能与血小板活化相关^[100]。上皮间质转化 (EMT) 在许多器官的纤维化过程中起到关键的作用^[101], 而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 为研究治疗纤维化疾病的潜在靶目标。此外, 磷酸化 Smad2 和 Smad3 (p-Smad2/3) 是 TGF- $\beta 1$ 诱导上皮细胞 EMT 的主要信号通路^[102]。徐速等^[103]研究发现, 三棱丸含药血清组能够抑制 TGF $\beta 1$ 诱导的间质化肠上皮细胞 IEC-6 的 α -平滑肌肌动蛋白的 mRNA 及蛋白表达, 提高 IEC-6 钙黏蛋白 E、PPAR γ 表达, 降低 p-Smad2/3 蛋白表达。提示三棱丸抑制 TGF $\beta 1$ /Smads 信号通路介导的 IEC-6 细胞 EMT 的机制可能与激活 PPAR γ 的表达有关。

邱颂平等^[104]观察破血化瘀药三棱、莪术对肺纤维化大鼠模型的肺形态学及羟脯氨酸 (HYP) 的影响。结果发现, 给药组肺组织炎性细胞浸润减轻, 成纤维细胞明显较少, 高剂量组 HYP 量显著降低。

3.8 对肾脏疾病的治疗作用

徐成钢^[105]以细胞转染剂 FuGene6 介导猴空泡病毒 40 (SV40) 转染原代培养的常染色体显性遗传多囊肾病 (ADPKD) 囊肿衬里上皮细胞为研究对象, 观察中药三棱与土鳖虫联用对此细胞的作用。结果显示, 三棱、土鳖虫含药血清 (1%~5%) 能明显抑制经表皮细胞生长因子 (EGF) 刺激后的衬里

上皮细胞株增殖, 呈浓度依赖性, 其作用机制可能与抑制囊肿衬里上皮细胞株表皮生长因子受体 (EGFR)、MAPK 的磷酸化, 从而干预 EGF 信号转导途径有关。李夏玉等^[106]观察了复方三棱汤对慢性肾功能衰竭 (CRF) 的治疗作用。实验选择 CRF 且符合血肌酐 (SCr) 133~442 $\mu\text{mol/L}$ 患者 70 例, 给予复方三棱汤。结果显示 3 个治疗疗程后, 显效 10 例, 有效 43 例, 无效 17 例, 显效率 14%, 总有效率 76%; 与治疗前比较, 治疗后 3 个月及 6 个月 SCr 水平均显著降低, 肌酐清除率水平显著升高。

4 结语与展望

三棱用药历史悠久, 临床应用广泛, 化学成分复杂且具有广泛的药理作用。本文总结近 10 年国内外文献报道, 将目前三棱中已分离鉴定的化合物进行归类整理。初步确定三棱中主要化学成分为挥发油类、苯丙素类、黄酮类及生物碱类等。三棱具有多种药理作用, 如对心脑血管系统的治疗作用、抗炎镇痛、抗肿瘤作用等, 但相关研究尚存在许多问题, 主要包括以下几点: (1) 三棱活性研究主要以提取物及水煎剂为主, 且多为体外细胞实验, 体内研究主要以组织病理学观察及相关基因表达分析为主, 缺乏深入的机制研究; (2) 挥发油作为三棱中分离鉴定及化学结构研究较多的一类成分, 其活性研究并不充分, 目前只有关于三棱与莪术配伍总挥发油体外抗肿瘤的报道; (3) 多数文献报道显示三棱总黄酮药理活性显著, 但目前已分离鉴定出化学结构的黄酮类化合物只有 7 个, 且单体活性研究未见报道; (4) 香豆素类化合物 SsnB 及生物碱类化合物 SpaTA 是从三棱中分离出的药理活性较强的单体, 但其活性及机制研究多集中于体外细胞模型, 缺少体内动物实验验证。基于以上几点不足, 今后三棱提取物的研究应紧密结合临床, 深入探讨其作用机制, 从而科学评价其传统功效。此外, 应加强三棱中黄酮类成分的主要药效成分研究及挥发油类成分的活性研究, 为三棱物质基础研究增添新的内容。最后, 对于三棱中具明显药理活性的单体成分, 其机制及活性研究应进行体内模型验证, 以提供更可靠的临床前试验研究数据。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [3] 唐慎微. 重修政和经史证类备用本草 [M]. 北京: 人民

- 卫生出版社, 1957.
- [4] 李晓辰. 三棱的本草考证 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(7): 437-438.
- [5] 张铁军. 中药三棱的本草考证 [J]. 中药材, 1988, 11(6): 40-41.
- [6] 朱 櫟. 救荒本草 [M]. 台北: 台湾商务印书馆, 1969.
- [7] 杨时泰. 本草述钩元 [M]. 北京: 科学卫生出版社, 1958.
- [8] 吴其濬. 植物名实图考 [M]. 北京: 商务印书馆, 1959.
- [9] 中国医学科学院药物研究所. 中药志 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [10] Zhu F M, Bin D U, Jun L I, *et al.* Analysis of the chemical composition of essential oil from *Rhizoma sparganii* by GC-MS method [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2010, 22(2): 253-256.
- [11] 袁 涛. 中药三棱化学成分的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [12] Xu G L, Geng D, Xie M, *et al.* Chemical composition, antioxidative and anticancer activities of the essential oil: *Curcuma Rhizoma-Sparganii Rhizoma*, a traditional herb pair [J]. *Molecules*, 2015, 20(9): 15781-15796.
- [13] 巩丽丽. 静态顶空进样 GC-MS 分析三棱挥发性成分 [J]. 食品与药品, 2011, 13(9): 349-350.
- [14] 陈耀祖, 薛敦渊, 李海泉. 三棱挥发油化学成分研究 [J]. 药物分析杂志, 1988, 8(5): 271-274.
- [15] 袁久荣, 姜店春. 黑三棱挥发油化学成分的研究 [J]. 山东中医杂志, 1989, 8(6): 28-29.
- [16] 陆兔林, 陶学勤. 气质联用法分析炮制对三棱挥发油的影响 [J]. 中成药, 1999, 21(1): 22-23.
- [17] Shirota O, Sekita S, Satake M. Two phenylpropanoid glycosides from *Sparganium stoloniferum* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 44(4): 695-698.
- [18] Shirota O, Sekita S, Satake M, *et al.* Chemical constituents of Chinese folk medicine “San Leng”, *Sparganium stoloniferum* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(3): 242-245.
- [19] Xiong Y, Deng K Z, Guo Y Q, *et al.* New chemical constituents from the rhizomes of *Sparganium stoloniferum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(5): 717-720.
- [20] Lee S Y, Choi S U, Lee J H, *et al.* A new phenylpropane glycoside from the rhizome of *Sparganium stoloniferum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(4): 515-521.
- [21] Kumar A, Fan D, DiPette D J, *et al.* Sparstolonin B, a novel plant derived compound, arrests cell cycle and induces apoptosis in N-myc amplified and N-myc nonamplified neuroblastoma cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96343.
- [22] Wu D W, Liang Q L, Zhang X L, *et al.* New isocoumarin and stilbenoid derivatives from the tubers of *Sparganium stoloniferum* (Buch. -Ham.) [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(2): 131-137.
- [23] Wang X, Wu Y, Wu Q, *et al.* Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for rapid analysis of seven phenolic compounds of *Sparganii Rhizoma* [J]. *Acta Chromatogr*, 2015, 27(4): 755-766.
- [24] 吴 昊. 三棱的活性成分和指纹图谱研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2012.
- [25] 孔丽娟, 梁侨丽, 吴启南, 等. 黑三棱的化学成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 440-442.
- [26] Lee S Y, Choi S U, Lee D U, *et al.* Two new chemical constituents from the rhizome of *Sparganium stoloniferum* [J]. *B Korean Chem Soc*, 2011, 32(12): 4447-4449.
- [27] 张卫东, 王永红. 中药三棱黄酮类成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(9): 550-551.
- [28] 张卫东, 杨 胜. 中药三棱化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(6): 356-357.
- [29] Miyaichi Y, Matsuura Y, Yamaji S, *et al.* Studies on the constituents and anatomical characteristics of the *Sparganii Rhizome* derived from *Sparganium stoloniferum* Buch. -Ham. [J]. *J Nat Med*, 1995, 49(1): 24-28.
- [30] Li S X, Wang F, Deng X H, *et al.* A new alkaloid from the stem of *Sparganium stoloniferum* Buch. -Ham. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(4): 331-333.
- [31] 安士影, 钱士辉, 蒋建勤. 三棱的化学成分研究 [J]. 中国野生植物资源, 2009, 28(4): 57-59.
- [32] Sun J, Wei Y H. A new alkaloid-aluminum glycoside isolated from *Rhizoma Sparganii* (*Sparganium stoloniferum* Buch. -Ham.) [J]. *J Med Plants Res*, 2011, 5(14): 3128-3131.
- [33] 王 艳. 中药三棱的化学成分, 质量标准及开发利用研究 [D]. 天津: 天津中医学院, 2005.
- [34] 张卫东, 肖 凯, 杨根全, 等. 中药三棱中的新化合物三棱酸 [J]. 中草药, 1995, 26(3): 125-126.
- [35] 孔丽娟. 荆三棱与黑三棱的化学成分及活性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [36] 张卫东, 王永红. 中药三棱水溶性成分的研究 [J]. 中草药, 1996, 27(11): 643-645.
- [37] 董 学, 王国荣, 姚庆强. 三棱的化学成分 [J]. 药学报, 2008, 43(1): 63-66.
- [38] 刘 贝, 王淑美, 王佰灵, 等. 三棱的环二肽类成分抗凝活性 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 33-39.
- [39] Hua H, Yuan T, Wang Y, *et al.* A new aromatic alkine from the tuber of *Sparganium stoloniferum* [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(3): 274-275.
- [40] 贾斯达, 袁晋青. 血栓形成机制和临床抗栓策略的研究进展 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2016, 16(3): 1748-1752.
- [41] 毛淑杰, 王素芬. 三棱不同炮制品抗血小板聚集及对

- 凝血时间的影响 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(10): 604-605.
- [42] 陆兔林, 纪青华. 三棱炮制品提取物抗血小板聚集及抗血栓作用研究 [J]. 中成药, 1999, 21(10): 511-513.
- [43] 李 伦, 刘 琳, 李传钰, 等. 3 种活血化瘀药对实验性血瘀证模型大鼠作用的比较研究 [J]. 中医药学报, 2012, 39(6): 37-39.
- [44] 肖 渊, 李 娜, 李海芳, 等. 观察 12 种活血祛瘀类中药对鸡胚绒毛尿囊膜新生血管生成的影响 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(7): 1079-1082.
- [45] Belhaj M. Cellular and biochemical effects of sparsolonin B on endothelial cells to inhibit angiogenesis [D]. Columbia: University of South Carolina, 2014.
- [46] Bateman H R, Liang Q, Fan D, *et al.* Sparsolonin B inhibits pro-angiogenic functions and blocks cell cycle progression in endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70500.
- [47] 叶 兰, 徐晓玉, 李荣亨, 等. 三棱, 莪术含药血清对培养的人脐静脉血管内皮细胞生长和 VEGF 表达的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(2): 121-124.
- [48] 叶 兰, 徐晓玉, 李荣亨, 等. 三棱, 莪术对大鼠皮下移植人工海绵新生血管的影响研究 [J]. 中国药房, 2008, 19(21): 1610-1612.
- [49] 和 岚, 张秀梅, 毛腾敏. 三棱, 丹参对血液流变学影响的比较研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(5): 434-435.
- [50] 谢海波. 活血药 (当归, 川芎), 破血药 (三棱, 莪术) 对 AS 大鼠动脉内膜细胞增殖与凋亡的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2009.
- [51] 汪 典, 刘亚娟, 刘 丹, 等. 不同剂量活血、破血药对动脉粥样硬化小鼠主动脉 Bcl-2 及 Bax 基因表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(10): 1693-1701.
- [52] 汪 典, 刘亚娟, 石协桐, 等. 不同剂量活血、破血药对 AS 小鼠主动脉病理变化及斑块内 CD147 表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2015, 24(11): 1881-1884.
- [53] 石协桐, 刘亚娟, 罗尧岳, 等. 活血、破血药对 ApoE 基因缺陷小鼠 AS 模型主动脉 VEGF 及 VEGFR-2 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(11): 5-9.
- [54] 李 杨, 周 岚, 汪 典, 等. 不同剂量活血、破血中药对动脉粥样硬化小鼠主动脉 PTGS2、PADI4、ITGAM 基因表达的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(11): 1182-1186.
- [55] 孟 冰, 闵冬雨, 谷淑玲. 5 种中药对脑缺血缺氧损伤的保护作用 [J]. 徐州医学院学报, 2009, 29(9): 615-617.
- [56] Liang Q, Wu Q, Jiang J, *et al.* Characterization of sparsolonin B, a Chinese herb-derived compound, as a selective Toll-like receptor antagonist with potent anti-inflammatory properties [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26470-26479.
- [57] Liang Q, Yu F, Cui X, *et al.* Sparsolonin B suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(7): 890-896.
- [58] Wang M, Xiu L, Diao J, *et al.* Sparsolonin B inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769: 79-85.
- [59] Dattaroy D, Seth R K, Das S, *et al.* Sparsolonin B attenuates early liver inflammation in experimental NASH by modulating TLR4-trafficking in lipid rafts via NADPH oxidase activation [J]. *Am J Physiol-L-Gastr L*, 2016, 310(7): G510.
- [60] 徐正婕. Kupffer 细胞在非酒精性脂肪性肝炎发病中的作用 [D]. 上海: 复旦大学, 2003.
- [61] 马 婧, 郭宪清, 孙莉君. 复方三棱胶囊的药理和毒理学研究 [J]. 黑龙江医药, 2009, 22(3): 285-287.
- [62] 毛春芹, 陆兔林, 邱鲁婴. 三棱不同炮制品总黄酮镇痛作用研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(5): 299-300.
- [63] 胡旭光, 邓小慧, 李淑贤, 等. 不同三棱提取物药理活性的比较研究 [J]. 陕西中医, 2009, 30(8): 1091-1093.
- [64] 李学臣, 张 涛, 魏晓东. 三棱提取物对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用 [J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(5): 78.
- [65] 孙 杰, 王 芎, 郭 斌, 等. 三棱黄酮体外诱导 A549 及 MCF-7 细胞 S/G₂ 周期停滞的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(2): 224-227.
- [66] 孙 杰, 王 芎, 郭 斌, 等. 三棱黄酮抗 HeLa 宫颈癌: 降低分裂期细胞比率诱导细胞凋亡 [J]. 食品科学, 2011, 32(1): 210-214.
- [67] Zhang J W, Wei Y H. Anti-cancer effects of grailsine-al-glycoside isolated from *Rhizoma Sparganii* [J]. *Bmc Complem Altern M*, 2014, 14(1): 82-86.
- [68] Wu Y, Sun J, Wang Y. Selective estrogen receptor modulator: A novel polysaccharide from *Sparganii Rhizoma* induces apoptosis in breast cancer cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 163: 199-207.
- [69] 王 喆, 张瑾峰, 付桂芳. 莪术, 三棱对人肺癌细胞凋亡的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2001, 22(4): 304-305.
- [70] 张瑾峰, 王 喆, 刘 欣, 等. 莪术, 三棱和白介素-6 对人乳腺癌细胞凋亡的诱导作用 [J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(4): 492-493.
- [71] 徐立春, 陈 平. 三棱, 莪术提取物修饰的肿瘤细胞疫苗的非特异性抗癌实验研究 [J]. 癌症, 2001, 20(12): 1380-1382.
- [72] 冯 筠. “三棱煎丸”治疗卵巢癌新生血管生成的理论探讨及实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2007.
- [73] 吉爱军, 陆建伟, 刘沈林, 等. 三棱散对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖作用的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 114-117.

- [74] 胡宗涛, 董六一, 高 杉, 等. 三棱苕甲合剂的体内外抗肿瘤作用 [J]. 安徽医科大学学报, 2009, 44(1): 85-87.
- [75] Wang X, Wu Q, Wu Y, *et al.* Response surface optimized ultrasonic-assisted extraction of flavonoids from *Sparganii rhizoma* and evaluation of their *in vitro* antioxidant activities [J]. *Molecules*, 2012, 17(6): 6769-6783.
- [76] Xu M L, Wang L, Hu J H, *et al.* Antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities of the extract from *Sparganium stoloniferum* Buch. -Ham. root and its constituent compounds [J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2009, 14(4): 354-357.
- [77] Wang X, Wu Y, Wu Q, *et al.* Antioxidant activities *in vitro* and *in vivo* of water-soluble polysaccharide isolated from *Sparganium stoloniferum* Buch. -Ham. [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(1): 147-151.
- [78] 王雪冬. 莪棱二甲二草胶囊配合局部注射无水乙醇治疗卵巢巧克力囊肿 135 例 [J]. 河北中医, 2011, 33(7): 1030-1030.
- [79] 黄艳辉. 莪棱胶囊治疗子宫内膜异位症对 MMPs/TIMPs 和 VEGF 表达的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [80] 叶 兰. 加味三棱丸主要成分抗大鼠子宫内膜异位症血管生成与侵袭及其作用机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2006.
- [81] 李 傲, 汪 莹, 徐晓玉. 加味三棱丸抗子宫内膜异位症雌激素生成作用及对内膜细胞凋亡的影响 [J]. 中药材, 2010, 33(3): 401-406.
- [82] 李 傲, 汪 莹, 董 伟, 等. 加味三棱丸对子宫内膜异位症雌激素生成及内膜侵袭能力的影响 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(12): 1607-1611.
- [83] Noble L S, Simpson E R, Johns A, *et al.* Aromatase expression in endometriosis [J]. *J Clin Endocr Metab*, 1996, 81(1): 174-179.
- [84] Bulun S E, Zeitoun K, Takayama K, *et al.* Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis [J]. *Endocr Relat Cancer*, 1999, 6(2): 293-301.
- [85] Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, *et al.* Deficient 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: Failure to metabolize 17 β -estradiol [J]. *J Clin Endocr Metab*, 1998, 83(12): 4474-4480.
- [86] 李 傲, 徐晓玉, 王 慧, 等. 加味三棱丸含药血清对子宫内膜异位症内膜细胞芳香化酶及环氧合酶-2 的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(9): 690-694.
- [87] 李 傲, 徐晓玉, 王 慧, 等. 加味三棱丸抗子宫内膜异位症内膜细胞雌二醇生成机制的研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(6): 686-690.
- [88] 沈东成, 徐秋霞, 余舒鹏, 等. “生三棱-生莪术”配伍对卵巢囊肿大鼠 C3, IGG, FSH, TNF- α 的影响 [J]. 现代中医药, 2016, 36(4): 75-79.
- [89] 沈东成, 徐秋霞, 余舒鹏, 等. 生三棱-生莪术组分配伍对卵巢囊肿大鼠雌激素受体的作用研究 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(2): 68-69.
- [90] 徐秋霞, 沈东成, 余舒鹏, 等. “醋三棱-醋莪术”组分配伍对大鼠卵巢囊肿组织中 IL-1 β , TNF- α , C3 的影响 [J]. 现代中医药, 2016, 36(3): 71-76.
- [91] 董 伟, 徐晓玉, 李 傲. 三棱丸对子宫内膜异位症大鼠 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 8-9.
- [92] 李珍武. 重用三棱治疗卵巢囊肿 50 例临床观察 [J]. 新中医, 2012, 44(11): 74-75.
- [93] 赵 刚, 邹迪新. 三棱莪术粉治疗 62 例慢性萎缩性胃炎的临床疗效 [J]. 当代医药论丛, 2014, 12(11): 192-193.
- [94] 吴得志, 何斌. 当归三棱莪术汤治疗慢性萎缩性胃炎 60 例 [J]. 陕西中医, 1997(11): 493.
- [95] 李 娟, 单长民, 赵永德. 三棱, 莪术抗大鼠肝纤维化的作用机理探讨 [J]. 山东医药, 2010, 50(37): 25-27.
- [96] 栾希英, 李珂珂, 韩兆东, 等. 三棱, 莪术对肝纤维化大鼠 IL-21, IL-26, TNF-2 α 的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2004, 20(12): 834-837.
- [97] 宋仕玲. 中药金三莪抗大鼠肝纤维化的实验研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2004.
- [98] 胡品津, 钱家鸣, 吴开春, 等. 我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 [J]. 内科理论与实践, 2013, 8(1): 61-75.
- [99] 徐 速, 陈 浩, 曾 莉. 三棱丸方加减治疗克罗恩病肠道纤维化 36 例疗效观察 [J]. 结直肠肛门外科, 2014, 20(6): 433-434.
- [100] 徐 速, 陈 浩, 曾 莉. 三棱丸方对克罗恩病肠纤维化中血小板活化治疗作用的研究 [J]. 陕西中医, 2017, 38(2): 144-146.
- [101] Lópeznovoa J M, Nieto M A. Inflammation and EMT: An alliance towards organ fibrosis and cancer progression [J]. *Embo Mol Med*, 2009, 1(6/7): 303-314.
- [102] Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 685-700.
- [103] 徐 速, 曾 莉. 三棱丸方对肠上皮细胞上皮间质转化 TGF β 1/Smads 信号通路的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 125-127.
- [104] 邱颂平, 王英豪, 杨素芳, 等. 破血化瘀药三棱、莪术对肺纤维化大鼠模型肺形态学及羟脯氨酸的影响 [J]. 福建医科大学学报, 2007, 41(5): 412-414.
- [105] 徐成钢. 中药三棱及土鳖虫对多囊肾病衬里上皮细胞增殖和信号转导作用的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2001.
- [106] 李夏玉, 贺学林, 陈江华, 等. 复方三棱汤治疗慢性肾功能衰竭 70 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(32): 5043-5044.