

瓜蒌薤白类方的化学成分及药理活性研究进展[△]

孙晓业*, 吴红华, 张 鹏[#](天津中医药大学天津市现代中药重点实验室/天津市中药化学与分析重点实验室 天津 300193)

中图分类号 R969.1;R971.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)11-1044-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.11.31

摘要 目的:为进一步研究瓜蒌薤白类方在心血管方面的药理作用提供参考。方法:查阅近年来有关瓜蒌薤白类方的文献,对其化学成分及药理活性的研究进行综述。结果与结论:瓜蒌薤白类方广泛用于治疗心血管类疾病,其作用包括心肌保护、调节血管内活性因子或酶的活性、调控相关基因的表达等。此外,还具有抑制肺纤维化、改善哮喘症状的作用。虽然其化学成分和药理活性研究取得了一定进展,但药效物质基础与作用机制等仍待进一步研究。

关键词 瓜蒌薤白类方;化学成分;药理研究;心血管系统;心肌保护

汉代张仲景的《金匮要略》胸痹心痛短气篇,首创了治疗胸痹证的3个名方:瓜蒌薤白酒汤、瓜蒌薤白半夏汤和枳实薤白桂枝汤。它们均以瓜蒌、薤白为主药,具有通阳散结、行气祛痰之功效,用于治疗胸痹心痛,与现代医学的冠心病心绞痛、心肌梗死等症状相符。因此,这3个方剂现在广泛应用于治疗冠心病心绞痛等心血管类疾病,临床疗效良好^[1]。近年来,人们对其作用研究逐渐深入,本文将着重对瓜蒌薤白类方的化学成分和药理活性进行综述。

1 化学成分

瓜蒌已知化学成分包括油脂和有机酸类、黄酮及黄酮苷类、三萜及其苷类、甾醇类以及其他类化合物^[2];薤白中含有有机酸、甾体皂苷、含氮化合物、含硫化合物等多种成分,其中甾体皂苷类化合物是薤白的主要活性成分^[3]。

何祥久等对瓜蒌薤白酒汤的药效作用物质基础进行了一系列研究。他们将瓜蒌和薤白的乙醇提取物经乙酸乙酯和正丁醇萃取,在活性最强的正丁醇部分分离得到了螺甾皂苷类化合物,其苷元类型分别为替告皂苷元(Tigogenin)、拉索皂苷元(Laxogenin)、沙漠皂苷元(Samogenin)和异笨契皂苷元(Smilagenin),糖链组成主要有葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、木糖^[4];呋甾皂苷类成分包括5 β -呋甾皂苷和5 α -呋甾皂苷,其成苷的糖类主要是葡萄糖、半乳糖^[5];黄酮和黄酮苷类化合物包括槲皮素和二氢黄酮苷等^[6];另外还得到含氮类化合物、植物甾醇、有机酸等其他活性成分^[7]。

2 药理活性

2.1 心血管系统药理活性

2.1.1 抑制血小板聚集

何祥久等发现,瓜蒌薤白酒汤中

[△] 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)资助课题(No.2011CB512008)

* 硕士研究生。研究方向:中药化学。E-mail: xysun_ren@163.com

[#] 通信作者:副研究员,硕士研究生导师。研究方向:中药化学。E-mail: zhp8270@sina.com

螺甾皂苷类成分均具有抑制二磷酸腺苷(ADP)及血小板激活因子(PAF)诱导的血小板聚集活性,其中拉索皂苷元3-O- β -吡喃木糖基(1 \rightarrow 4)[α -吡喃阿拉伯糖基(1 \rightarrow 6)]- β -D-吡喃葡萄糖的活性最强,IC₅₀为0.151 mmol/L^[2]。瓜蒌、薤白的水提液和醇提液均能显著延长小鼠凝血时间和常压耐缺氧时间,均有抗凝和耐缺氧作用,醇提液药效优于水提液^[8]。吴雪茹等进行了加味瓜蒌薤白酒汤的体外抗凝和溶纤作用实验,结果该方能延长小鼠凝血时间,降低体外纤维蛋白质量,即抑制血浆纤维蛋白形成^[9]。

2.1.2 抗心肌缺血 李亚娟等采用大鼠离体血管功能实验装置,研究发现瓜蒌薤白半夏汤能舒张血管,该舒张作用为内皮依赖性的,其机制主要与刺激血管内皮释放一氧化氮(NO)、前列环素(PGI₂)的内皮NO-环磷鸟苷(NO-cGMP)途径和环氧合酶途径有关^[10]。瓜蒌薤白半夏汤可以对抗急性心肌梗死大鼠血浆内皮素(ET)以及血清心肌酶肌酸激酶(CK)和CK同工酶CK-MB的升高,提高血清NO水平,调节血管内皮细胞产生NO,使其与ET平衡,这样可防止心肌损伤,起到保护血管内皮功能和抗心肌缺血的作用^[11]。

丁永芳等采用气管夹闭法建立的小鼠心肌缺氧模型和以大鼠心肌细胞建立的H₂O₂氧化应激损伤模型筛选瓜蒌薤白酒汤抗心肌缺血的有效部位。结果表明,50%乙醇提取物的正丁醇萃取部位能提高受损心肌细胞的活力,降低乳酸脱氢酶(LDH)、血清心肌酶CK的浓度^[12]。此外,他们还采用小鼠常压耐缺氧模型和异丙肾上腺素(ISO)所致大鼠急性心肌梗死模型验证其作用,结果证实所提取的正丁醇部位为其抗心肌缺血的有效部位^[13]。吴波等以ISO致小鼠常压缺氧模型、垂体后叶素致大鼠急性心肌梗死模型研究发现,4种不同配比的瓜蒌薤白酒汤提取物均能抗心肌缺氧、缺血,且以瓜蒌与薤白1.5:1(m/m)的组方为最佳组合。无论灌胃或注射给药,均能产生同样的药效作用^[14]。

加减瓜蒌薤白半夏汤能够明显缩小冠状动脉结扎致急性

心肌缺血大鼠心肌梗死面积,降低血清丙二醛(MDA)含量,对缺血心肌组织有明显的保护作用^[15];还能显著增强实验性心肌缺血损伤大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)活性,减轻心肌受损程度,有效对抗急性心肌缺血^[16]。对于ISO诱发的大鼠急性心肌缺血损伤模型,加减瓜蒌薤白半夏汤能显著抑制缺血心肌细胞Ca²⁺超载,减轻心肌损伤,保护缺血心肌组织^[17]。周波等发现,瓜蒌薤白白酒汤对家兔心肌缺血再灌注损伤有保护作用,其机制一方面可能与抑制MDA的生成有关,但不能增强SOD的活性^[18];另一方面可能与抑制体内总一氧化氮合酶(NOS)的活性,减少NO的过量产生有关^[19]。对于冠状动脉结扎所致家兔心肌缺血模型,佛手瓜蒌胶囊可以通过提高家兔血清中NO、心肌组织中NOS的含量和心肌组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的活性,起到保护血管内皮细胞,清除氧自由基的作用,从而达到防治心肌缺血的目的^[20]。瓜蒌薤白白酒汤能明显减少大鼠胸痹症模型的心肌梗死指数,增加离体豚鼠冠脉血流量、降低新西兰兔血小板的黏附率和提高耐缺氧作用^[21]。

高鸿等采用ISO所致大鼠心肌缺血模型研究加味瓜蒌薤白白酒汤对心脏的保护作用,结果其可以上调抑制凋亡基因B淋巴细胞瘤-2(bcl-2)表达,下调凋亡基因bax、p53、Casepase-3表达,抑制心肌细胞凋亡,降低血管内皮生长因子(VEGF)含量进而抗心肌缺血^[22]。靳秀明等发现,加减瓜蒌薤白半夏汤能提高血浆SOD活性,减少脂质过氧化反应,下调bax蛋白表达,上调bcl-2蛋白表达,具有减少心肌缺血再灌注损伤导致的细胞凋亡的作用^[23]。

沈雁等采用新生SD大鼠心肌成纤维细胞(CFs)建立心肌纤维化病理模型,SD大鼠灌药后取血,将含药血清作用于CFs,发现瓜蒌薤白半夏汤含药血清能明显拮抗血管紧张素II(Ang II)的促心肌纤维化作用,可以抑制CFs增殖、DNA的合成,抑制CFs细胞外基质中胶原的合成和分泌,改善心肌纤维化^[24];另外,瓜蒌薤白半夏汤可以直接抑制Ang II对整合素 β_1 的促表达作用,阻断与心肌纤维化形成相关的心肌成纤维细胞增殖和心肌细胞外基质中胶原及其他成分的合成及信号传导,拮抗心肌纤维化,这可能是其逆转心肌纤维化的作用机制之一^[25]。

2.1.3 改善脂质代谢 贺立通过胆固醇和甲基硫氧嘧啶片建立高血脂小鼠模型,采用析因分析研究发现,瓜蒌薤白白酒汤能显著降低血清总胆固醇、血清甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇含量和动脉硬化指数,瓜蒌和薤白单味药对模型小鼠的血脂含量及脂蛋白构成均有良性影响,两药物联用的协同作用十分明显,降脂效果最好^[26]。

2.1.4 防治高血压 郭文书等研究瓜蒌薤白半夏汤对常压缺氧性大鼠肺动脉高压模型的作用,发现该方能明显升高NO水平和降低PAF的含量,其活性强于单味药。该方能使大鼠肺小动脉管壁增厚、管腔狭窄程度显著减轻,具有防治肺动脉高压的作用^[27]。

2.2 抑制肺纤维化

宋建平等研究发现,瓜蒌薤白白酒汤有减轻平阳霉素所致大鼠肺肺炎和纤维化程度的作用,可抑制肺组织中肿瘤坏死因子(TNF)- α 表达^[28];还可以通过调节胶原代谢、抑制肺组织中转化生长因子 β_1 过度表达而起到减轻肺间质纤维化的作用^[29]。另外,瓜蒌薤白白酒汤能明显抑制肺纤维化大鼠肺组织中血小板源生长因子的过度表达,对肺纤维化具有防治作用^[30]。进一步研究发现,瓜蒌薤白白酒汤能提高肺纤维化模型小鼠肺组织中白细胞介素(IL)-10表达量,其确切机制有待进一步研究^[31];在肺纤维化初期阶段(7、14 d),瓜蒌薤白白酒汤能增强血清及肺组织中SOD活性,加速氧自由基的清除,减轻肺间质纤维化^[32];肺纤维化形成阶段(28 d),下丘脑去肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(HT)含量和海马组织5-HT含量发生了变化,瓜蒌薤白白酒汤能抑制模型大鼠下丘脑NE、DA、5-HT及海马5-HT的升高,降低海马NE、DA含量,并能影响肺组织NE、DA、5-HT含量。瓜蒌薤白白酒汤对肺纤维化形成阶段神经系统功能变化具有干预作用,这为肺纤维化中药防治研究提供了参考^[33]。

2.3 改善哮喘症状

边秀娟建立卵白蛋白致敏的哮喘小鼠模型,采用双抗体夹心ELISA法测定血清IL-5的含量,发现加味瓜蒌薤白半夏汤对哮喘小鼠血清IL-5具有明显的降低作用,证实其具有控制哮喘急性发作的作用,这值得进一步研究,以期为临床治疗哮喘提供有效方药^[34]。

3 结语

瓜蒌薤白白酒汤是治疗胸阳不振、气滞痰阻之胸痹证的基础方剂。瓜蒌薤白类方广泛应用于心血管类疾病,主要治疗冠心病心绞痛。瓜蒌薤白类方主要含黄酮类、三萜类和甾醇类化学成分,其心血管方面的药理作用机制主要涉及抑制血小板聚集、抗心肌缺血、改善脂质代谢、防治高血压等。虽然其化学成分和药理活性研究取得了一定进展,但药效物质基础与作用机制等仍待进一步研究。

参考文献

- [1] 连乐燊,陈汉锐,郑创华,等.瓜蒌薤白类方与心血管系统相关的研究概况[J].中医药学刊,2006,24(7):1346.
- [2] 何祥久,邱峰,姚新生.栝楼属植物化学成分[J].国外医药植物药分册,2002,17(1):11.
- [3] 姜勇,王乃利,姚新生.中药薤白的研究进展[J].天然产物研究与开发,2000,12(5):74.
- [4] 何祥久,王乃利,邱峰,等.瓜蒌薤白白酒汤螺甾皂苷类活性成分研究[J].药学学报,2003,38(6):437.
- [5] 何祥久,邱峰,姚新生.瓜蒌薤白白酒汤活性成分研究(II):呋甾皂苷类成分[J].沈阳药科大学学报,2003,20(2):110.
- [6] 何祥久,王乃利,邱峰,等.瓜蒌薤白白酒汤活性成分研究(III)黄酮类活性成分[J].中国中药杂志,2003,28(5):420.
- [7] 何祥久,王乃利,邱峰,等.瓜蒌薤白白酒汤活性成分研究

- IV:含氮及其它类化合物[J].天然产物研究与开发,2003,15(1):9.
- [8] 郑创华,陈汉锐,连乐桑,等.加味瓜蒌薤白汤不同提取液的抗凝和耐缺氧作用[J].中医药学刊,2006,24(6):1121.
- [9] 吴雪茹,吴启端,符惠燕.加味瓜蒌薤白白酒汤抗凝和溶纤作用的实验研究[J].时珍国医国药,2009,20(1):88.
- [10] 李亚娟,周佳玮,卞卡.瓜蒌薤白半夏汤舒张血管机制研究[J].中药药理与临床,2010,26(4):5.
- [11] 张炳填,李鑫辉.栝蒌薤白半夏汤对急性心肌梗死大鼠血管内皮细胞保护作用的实验研究[J].新中医,2007,39(3):104.
- [12] 丁永芳,彭蕴茹,沈明勤,等.瓜蒌薤白汤抗心肌缺血有效部位的筛选(Ⅱ)[J].中药材,2010,33(9):1466.
- [13] 丁永芳,石磊,彭蕴茹,等.瓜蒌薤白汤抗心肌缺血有效部位的筛选[J].江苏中医药,2009,41(7):80.
- [14] 吴波,陈思维,王敏伟,等.瓜蒌薤白白酒汤提取物抗心肌缺血缺氧及最佳处方的筛选[J].中草药,2000,31(11):844.
- [15] 张建敏,靳秀明,王世君,等.加减瓜蒌薤白半夏汤治疗急性心肌梗死的实验研究[J].中国全科医学,2004,7(8):544.
- [16] 魏红,刘福来,王淑珍.加减瓜蒌薤白半夏汤对实验性心肌缺血损伤SOD和MDA的影响[J].中医药学刊,2006,24(7):1330.
- [17] 刘贵京,苏安英,张建敏,等.加减瓜蒌薤白半夏汤改善缺血心肌细胞钙超载的实验研究[J].中国全科医学,2004,7(8):539.
- [18] 周波,仲维娜,陈飞,等.瓜蒌薤白白酒汤对心肌缺血再灌注损伤SOD、MDA变化的新探讨[J].中医药学报,2009,37(6):48.
- [19] 周波,陈飞,仲维娜,等.从NO、NOS变化探讨瓜蒌薤白白酒汤对心肌缺血再灌注损伤的防治作用[J].中医药学报,2010,38(3):36.
- [20] 李妍怡,巩婷,杨瑞龙,等.佛手瓜蒌胶囊对心肌缺血家兔血清NO、NOS及GSH-PX活性的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(2):164.
- [21] 黄咏梅,邓景赞,肖加尚.瓜蒌薤白汤加减浸膏的药效学研究[J].中药材,2004,27(9):667.
- [22] 高鸿,李厚根.加味瓜蒌薤白汤对实验性心肌梗死大鼠心脏保护作用的研究[J].中国中医急症,2006,15(10):1125.
- [23] 靳秀明,刘贵京,王庆书,等.加减瓜蒌薤白半夏汤对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡的影响[J].辽宁中医杂志,2006,33(9):1205.
- [24] 沈雁,韦红.瓜蒌薤白半夏汤对血管紧张素Ⅱ诱发心肌成纤维细胞增殖与胶原合成的抑制作用[J].上海中医药杂志,2011,45(6):69.
- [25] 沈雁,韦红.瓜蒌薤白半夏汤对心肌纤维化中整合素 β_1 的抑制作用[J].现代药物与临床,2010,25(4):277.
- [26] 贺立.瓜蒌、薤白降脂作用的析因研究[J].湖南中医药导报,2002,8(4):205.
- [27] 郭书文,王国华.瓜蒌薤白半夏汤制剂对缺氧性肺动脉高血压NO、PAF的影响[J].北京中医药大学学报,2001,24(2):37.
- [28] 宋建平,田黎,李瑞琴,等.瓜蒌薤白汤对肺纤维化大鼠肺组织及血清中超氧化物歧化酶活力的影响[J].河南中医,2005,25(8):22.
- [29] 宋建平,李瑞琴,李伟.瓜蒌薤白汤对肺纤维化大鼠肺组织中转化生长因子 β_1 表达的影响[J].北京中医药大学学报,2005,28(2):40.
- [30] 李瑞琴,肖红,张瑞,等.瓜蒌薤白汤对平阳霉素所致大鼠肺纤维化肺组织中细胞因子PDGF-BB表达的影响[J].中国中药杂志,2008,33(22):2666.
- [31] 李瑞琴,张瑞,宋建平.瓜蒌薤白汤对肺纤维化模型肺泡灌洗液SOD、肺组织IL-10的影响[J].中国医药指南,2009,7(15):5.
- [32] 李瑞琴,宋建平,张瑞.瓜蒌薤白汤对肺纤维化模型初期阶段的干预作用[J].中药药理与临床,2009,25(3):6.
- [33] 宋建平,谢忠礼,李伟.瓜蒌薤白汤对大鼠肺纤维化形成阶段造模后(14d~28d)下丘脑海马DA、NE、5-HT的干预作用[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(6):624.
- [34] 边秀娟.加味瓜蒌薤白半夏汤对哮喘小鼠血清IL-5的影响[J].河南中医学院学报,2007,22(133):18.

(收稿日期:2012-03-04 修回日期:2012-05-04)

粤澳中医药科技产业园代表团访问国家中医药管理局

本刊讯 2013年1月23日,粤澳中医药科技产业园开发有限公司董事长陈敬红率团访问国家中医药管理局,就推动珠海横琴新区开发,促进粤澳中医药科技产业园的建设与发展进行了会谈。

会谈中,陈敬红介绍了粤澳中医药科技产业园项目的最新进展,重点阐述了粤澳中医药科技产业园的发展方向、目标定位和项目推进等情况。粤澳中医药科技产业园是在澳门特首崔世安与广东省政府签署的《粤澳合作框架协议》下首个正式落实的粤澳合作建设项目,产业园将整合广东中医药医疗、教育、科技产业的优势和澳门科技能力和人才资源,打造集中医药医疗、养生保健、科技转化、健康精品研发、会展物流于一

体的国际中医药产业基地。目前,产业园发展规划已完成,预计在2013年第2季度进入招商阶段,将重点在葡萄牙、巴西、西班牙、东帝汶等葡萄牙语系国家和澳大利亚、新西兰等国家进行招商引资。

双方围绕粤澳中医药科技产业园的推进情况、中医药文化展示及特色品牌建设等具体问题进行了探讨与交流。国家中医药管理局国际合作司司长王笑频对粤澳中医药科技产业园目前的进展情况深表赞赏,希望产业园能够发挥粤澳优势,超越传统发展模式,充分借助现代传媒手段,在中医药质量控制、第三方认证等领域优先发展项目,推动产业园的建设与发展。