

慢性阻塞性肺疾病炎症机制及中药单体成分对其治疗作用的研究进展^Δ

刘娟^{1*},王军²,邓庆华^{3#}(1.重庆医科大学附属永川医院药学部,重庆 402160;2.甘肃省泾川县人民医院药剂科,甘肃平凉 744300;3.重庆医药高等专科学校药学院,重庆 400030)

中图分类号 R563.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1145-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.30

摘要 目的:为临床慢性阻塞性肺疾病(COPD)的治疗提供参考。方法:以“慢性阻塞性肺疾病”“慢性阻塞性肺疾病急性加重期”“中药”“COPD”“AECOPD”“Traditional Chinese medicine”等为关键词,组合检索2007—2017年PubMed、中国知网、万方等数据库中收录的相关文献,在简述COPD炎症机制的基础上,就中药单体成分对COPD的治疗作用进行归纳和总结。结果与结论:COPD的发生发展是巨噬细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞等炎症细胞,内皮细胞、上皮细胞等结构细胞,基质金属蛋白酶、组织蛋白酶等酶类以及白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等炎性介质共同作用的结果。白藜芦醇、黄芩苷、淫羊藿苷、七叶皂苷、木犀草素、黄连素、丹皮酚主要通过调节核转录因子 κ B、IL-8、TNF- α 等炎性介质来延缓COPD的进展;淫羊藿苷、黄芪甲苷、葛根素主要通过减少一氧化氮的产生、增强超氧化物歧化酶的活性来实现抗氧化作用,改善患者肺功能;竹节参多糖等通过调节免疫功能来改善COPD症状。但目前绝大多数中药在化学单体成分和分子水平领域的研究还处于起步阶段,故中药单体成分治疗COPD的具体途径和机制仍需进一步探索。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;炎症机制;中药单体成分;治疗作用

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是常见的呼吸道疾病,具有反复发作、持续加剧的特点,发病率和病死率均较高^[1]。一项针对我国7个地区20 245例成年人的调查结果显示,40岁以上成年人COPD的发病率为8.2%^[1]。2015年全球死因排序显示,COPD位列第3位;全球疾病经济负担预测结果显示,5年后COPD将位居第5位^[2]。现普遍认为COPD的发病机制与多种炎症细胞因子、炎性介质等相互作用所产生的慢性气道炎症有关,其主要特征为大小气道、肺毛细血管和肺部实质的慢性炎性改变,白三烯、白细胞介素(Interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)等参与了COPD的发病过程,并介导了肺组织结构的损害^[3-4]。对症治疗的化学药主要包括抗菌药物、糖皮质激素和支气管扩张剂等,但不宜长期使用,且不同程度的不良反应限制了其临床应用^[1]。近年来,临床以中药治疗COPD积累了一定的经验^[5-7]。笔者以“慢性阻塞性肺疾病”“慢阻肺”“慢性阻塞性肺疾病急性加重期”“慢阻肺急性加重期”“中药”“COPD”“AECOPD”“Traditional Chinese medicine”等为关键词,组合检索2007年1月—2017年12月PubMed、中国知网、万方等数据库中收录的相关文献,结果共检索到相关文献1 434篇,有效文献42篇。本文在简要阐述COPD炎症机制的

基础上,就中药单体成分对COPD的治疗作用进行归纳和总结,以期临床COPD的治疗提供参考。

1 COPD的炎症机制

目前,医药研究者普遍认为呼吸道炎症的反复发作是造成COPD患者气道重构的重要原因,也是引起其气道进行性阻塞的重要因素^[3]。当有害气体或微粒侵入呼吸道后,引起机体局部炎症反应,分泌各种细胞因子和趋化因子,激活炎症细胞[包括巨噬细胞(Macrophages, M Φ)、中性粒细胞(Neutrophile granulocyte, N)、T淋巴细胞、B淋巴细胞、嗜酸性粒细胞(Eosinophile granulocyte, EC)等]和结构细胞(包括内皮细胞、上皮细胞和成纤维细胞等),促使各种炎性介质和酶类释放。这些炎症细胞、结构细胞、炎性介质和酶类共同参与破坏了患者的呼吸道结构,导致其出现以肺气肿和慢性支气管炎为主的临床症状^[8]。

在COPD炎症进程中,M Φ 具有决定性作用,特别是在慢性炎症的启动阶段,是COPD抗感染治疗药物的主要靶细胞^[9]。当烟草或其他有害颗粒侵入气道后,可刺激M Φ 释放各种炎性介质,启动COPD的发生^[9]。多形核白细胞(Polymorphonuclear leukocyte, PMN)可被趋化因子1(Chemotactic factor-1, CF-1)、IL-8、白三烯B₄等趋化物质吸引,更深入刺激炎症反应的发生;同时,炎性介质(如IL-6)和超敏C反应蛋白是引起COPD患者肺动脉高血压的独立危险因素^[10]。蛋白酶[如基质金属蛋白酶12(Matrix metalloproteinase-12, MMP-12)、MMP-9、MMP-2、MMP-8,组织蛋白酶G、K、L、S,中性粒细胞弹性蛋白酶等]与CD8⁺淋巴细胞共同作用,破坏正常呼吸道结构,并促使大量黏液分泌,导致患者出现肺气肿和支气管炎的

^Δ 基金项目:重庆市卫生和计生委中医药科技项目(No.ZY201402159);重庆市永川区联合资助科技项目(No.永科委[2016]45号-Ycstc2016nc5018)

* 主管药师,硕士。研究方向:药理学。电话:023-85368172。E-mail:joeyliu0121@163.com

通信作者:副教授。研究方向:中药药理学。电话:023-61969033。E-mail:dengqinghua2000@163.com

临床表现^[9]。转化生长因子 β (Transforming growth factor- β , TGF- β)的释放可能诱导小气道纤维化,导致患者出现呼吸困难、慢性缺氧等临床症状^[9]。但相关研究结果显示,COPD的发生发展并不是由单一炎性介质作用所致,而是多种细胞、炎性介质和酶类等相互作用的结果;其作用范围也不仅仅局限于肺组织,还可能会造成身体其他部位(如心脏)的损害,甚至还可引发心力衰竭、心律失常等并发症^[11]。

2 中药单体成分对COPD的治疗作用

2.1 白藜芦醇

白藜芦醇为多酚类化合物,3,4,5-三羟基苯二烯是其主体活性结构,藜芦、葡萄、虎杖等植物中的含量最为丰富,具有抗炎、抗病原菌、抑制氧化、清除自由基、保护神经、降血脂、抑制血小板聚集等药理作用^[12]。有研究者将白藜芦醇雾化吸入用于COPD肺损伤模型大鼠,结果显示,白藜芦醇可以增加大鼠0.3秒用力呼气量与用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)的比值,并降低支气管肺泡灌洗液细胞间黏附分子1(Intercellular adhesion molecule in alveolar lavage fluid-1, ICAM-1)的水平,最终抑制炎症反应^[13]。后续研究进一步证实,白藜芦醇可减缓大鼠内质网应激诱导的肺泡上皮细胞凋亡,降低核转录因子 κ B(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)的水平^[14-15]。临床研究显示,白藜芦醇可降低COPD患者呼吸道平滑肌中IL-6和IL-8的表达水平^[16];还可通过调节微核糖核酸-34(Micro RNA-34, miR-34)的表达,抑制COPD患者树突状细胞(Dendritic cells, DCs)的功能,从而发挥抗炎和抗氧化作用^[17]。综上,白藜芦醇主要通过调控ICAM-1、NF- κ B、IL-6、IL-8等的表达水平、抑制DCs的功能来阻止COPD炎症的扩散。

2.2 黄芩苷

黄芩苷是黄芩的主要有效成分,具有抗病原菌、抗炎、抵御病毒、防过敏、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[18]。Li L等^[19]研究发现,在香烟烟雾诱导的COPD炎症模型小鼠和人肺腺癌A549细胞模型中,黄芩苷可提高两者组蛋白脱乙酰酶(Histone deacetylase, HDAC)2的活性和组蛋白的表达水平,抑制HDAC2磷酸化,直接影响蛋白质的结构和修复;同时,黄芩苷还可抑制炎症细胞,减少TNF- α 、IL-8和MMP-9的产生,从而实现炎症反应的抑制作用。Lixuan Z等^[20]的研究证实,黄芩苷对香烟烟雾诱导的COPD模型大鼠和香烟烟雾提取物诱导的肺泡上皮细胞损伤模型的抗炎作用是通过抑制NF- κ B通路来实现的,且这种作用存在剂量依赖性。综上,黄芩苷主要通过抑制TNF- α 、IL-8、MMP-9和NF- κ B的表达来发挥其抗COPD炎症反应的作用。

2.3 淫羊藿苷

淫羊藿苷为中药淫羊藿中的主要黄酮类有效成分,具有抗肿瘤、保护神经、抗抑郁、抗炎、提高性功能和促成骨生长等药理作用^[21]。曾丽绚^[22]的研究发现,淫羊藿

苷能激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,刺激内源性激素的分泌,并抑制NF- κ B的活性,保护COPD模型大鼠的肺功能;同时,还可抑制体内炎症细胞的浸润,抑制促炎因子IL-8、IL-6、TNF- α 的表达。在COPD的发生发展过程中,炎症细胞被激活,释放炎症介质一氧化氮(Nitric oxide, NO),使NO水平明显升高,对细胞和组织造成损害^[23]。有研究发现,淫羊藿苷可通过抑制COPD模型大鼠体内血清诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达,降低iNOS活性,减少NO的产生,增强超氧化物歧化酶的活性,降低CD8⁺淋巴细胞的比例,升高CD4⁺/CD8⁺水平,从而减少模型大鼠肺部炎症细胞的浸润^[21]。综上,淫羊藿苷主要通过抑制NF- κ B、IL-10、IL-8、IL-6和TNF- α 的表达、减少NO的生成来发挥抗炎、抗氧化的作用。

2.4 黄芪甲苷

黄芪甲苷为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪中的主要皂苷类成分,具有保护器官、强心、降糖、调节免疫、抗衰老、抑制炎症、抵御病毒等功效^[24]。FIZZ1(Found in inflammatory zone1)是2000年新发现的参与疾病(包括COPD)慢性炎症过程的炎性因子^[25]。黄芪甲苷能下调FIZZ1、TNF- α 的表达,减轻COPD模型大鼠气道炎症,延缓COPD进程,并呈剂量相关性^[26]。在COPD的整个过程中,肺泡上皮细胞的凋亡由内质网在应激条件下介导,而半胱天冬酶-12是内质网在应激条件下介导凋亡途径的关键蛋白酶,且通过半胱天冬酶-3激活^[24]。黄芪甲苷可降低COPD模型大鼠肺组织中内质网在应激条件下半胱天冬酶-3和半胱天冬酶-12的表达水平,并表现出剂量相关性^[24]。此外,黄芪甲苷还可抑制香烟烟雾诱导的COPD模型大鼠体内NF- κ B的活性,减少NO的产生,抑制气道炎症,发挥抗炎、抗氧化的作用^[27]。上述研究结果显示,黄芪甲苷主要通过调节FIZZ1、TNF- α 、半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-12和NF- κ B的表达,降低NO水平来发挥抗炎、抗氧化的作用。

2.5 七叶皂苷

七叶皂苷钠(Sodium aescinate)为三萜皂苷钠盐,可从国内婆罗子果实和国外欧马栗果实中提取而得,具有抑制渗出、抗炎、消肿和保护神经等作用^[26]。在相关动物模型中,七叶皂苷钠主要通过增加糖皮质激素的释放,产生类糖皮质激素样作用^[28]或减少前列腺素E₂和环氧合酶2(Cyclooxygenase-2, COX-2)的生成^[29]来发挥抗炎作用。王艳蕾等^[30]在对94例COPD急性加重期患者的临床研究发现,观察组患者在常规对症支持治疗的基础上加用七叶皂苷钠后,其TNF- α 和IL-6水平、动脉氧分压 $[p(O_2)]$ 、动脉血二氧化碳分压 $[p(CO_2)]$ 、FEV1/FVC、FEV1等多项指标的改善情况均显著优于对照组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),其机制可能与抑制炎症细胞,减轻气道炎症反应有关。由此可见,七叶皂苷钠主要是通过增加糖皮质激素的释放,降低TNF- α 、

IL-6水平来发挥对气道炎症反应的抑制作用。

2.6 木犀草素

木犀草素的主体活性结构为四羟基黄酮,在苹果、西兰花、胡椒、芹菜、胡萝卜、卷心菜等蔬果中普遍存在,具有抗纤维化、抑制炎症反应、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、调节免疫、镇痛和保护神经等作用^[31-32]。朱荣辉^[33]的研究发现,给予木犀草素治疗后,COPD稳定期患者体内血清TNF- α 水平明显下降,且FEV1、FEV1/FVC、最大通气量(Maximal voluntary ventilation, MVV)、呼气峰流速(Peak expiratory flow velocity, PEF)等肺功能指标明显改善,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。唐文辉等^[34]的研究也获得了类似的结果:在口服木犀草素后,COPD急性加重期患者体内血清TNF- α 水平明显下降,呼吸道症状得到显著缓解,且FEV1、FEV1/FVC、MVV、PEF等肺功能指标也得到明显改善,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。上述文献表明,木犀草素主要通过降低COPD患者体内TNF- α 水平来发挥抗炎作用。

2.7 黄连素

黄连素又称为小檗碱,其主体活性结构是异喹啉类生物碱,在黄柏、黄连、三棵针等植物中最为常见,具有抗病原菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化等多种药理活性,同时对中枢神经系统、心脑血管系统、消化系统以及机体免疫功能均具有调节作用^[35]。目前,有关黄连素对COPD作用机制研究的国内外文献较少,仅赵俊等^[36]的研究结果显示,黄连素可通过下调IL-8、IL-17等促炎因子的水平、升高IL-10等抗炎因子的水平来抑制COPD模型大鼠的气道炎症,且上述作用呈剂量依赖性。

2.8 葛根素

葛根素的主体活性结构为8- β -D-葡萄糖吡喃糖-4,7-二羟基异黄酮,是野葛的主要生物活性成分,具有保护心脑血管、抗肿瘤、抗氧化、抗炎因子、调节血脂、降低眼内压、调节骨代谢等药理作用^[37]。研究显示,在火药烟雾诱导的支气管上皮细胞损伤模型中,葛根素可抑制炎症因子IL-6和IL-8的表达;在香烟烟雾诱导的肺部疾病模型小鼠中,葛根素不仅能抑制iNOS、COX-2和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的表达、清除氧自由基,还能抑制炎症因子IL-6和IL-8的表达^[38]。袁秀梅^[39]将葛根素用于辅助治疗COPD急性加重期患者,研究共纳入患者70例,分为对照组和观察组,其中对照组患者给予常规治疗,而观察组患者在此基础上加用葛根素。结果显示,观察组患者FEV1、 $p(O_2)$ 、 $p(CO_2)$ 等肺功能指标均得到显著改善,且显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其机制可能为葛根素可舒张支气管平滑肌,扩张冠状动脉和肺动脉,降低肺动脉高压;抑制5-羟色胺(5-hydroxytryptamin, 5-HT)的释放,改善肺部微循环。由此可见,葛根素主要通过抑制IL-6、IL-8、iNOS、CRP及5-HT等的表达来发挥抗炎、抗氧化的作用。

2.9 丹皮酚

丹皮酚是牡丹和徐长卿的主要有效成分,具有保护心脑血管、调节血脂、解热镇痛以及抗炎等活性^[40]。颜贵明等^[40]研究发现,丹皮酚能够降低COPD模型大鼠血清和肺泡灌洗液中IL-8、TNF- α 的含量,抑制炎性介质的释放,提高肺血管通透性,从而延缓或阻止气道重构。

2.10 竹节参多糖和竹节参总皂苷

竹节参是土家族民间常用的中草药,属于五加科人参属植物,被誉为“草药之王”“神参”,民间单方用于祛痰止咳。2015年版《中国药典》(一部)记载“竹节参归肺经,具有祛痰止咳的功效,主治癆嗽咯血、咳嗽痰多”^[41]。近年来研究发现,竹节参多糖、竹节参总皂苷或竹节参多糖与竹节参总皂苷的混合物具有免疫调节功能,可用于预防和治疗COPD,但其具体机制仍有待进一步研究^[42]。

3 结语

COPD的发生发展是巨噬细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞等炎症细胞,内皮细胞、上皮细胞等结构细胞,基质金属蛋白酶、组织蛋白酶等酶类以及IL、TNF等炎性介质共同作用的结果。随着中药研究的不断深入,中药单体成分对COPD的治疗作用逐渐受到重视,且已在实验及临床研究中得以证实,其在多个环节中发挥的抗炎作用亦逐渐被揭示。其中,白藜芦醇、黄芩苷、淫羊藿苷、七叶皂苷、木犀草素、黄连素、丹皮酚主要通过调节NF- κ B、IL-8、TNF- α 等炎性介质来延缓COPD的进展;淫羊藿苷、黄芪甲苷、葛根素主要通过减少NO的产生、增强超氧化物歧化酶的活性来实现抗氧化作用,改善患者肺功能;竹节参多糖等通过调节免疫功能来改善COPD症状。但目前绝大多数中药在化学单体和分子水平领域的研究还处于起步阶段,仅通过动物实验或临床研究发现中药单体成分可以抑制细胞因子或炎性介质,但这种抑制作用的具体途径和机制尚不十分明确。因此,深入研究中药单体成分抗炎作用机制仍需大量的实践探索,以进一步理清中药单体成分的化学结构及药理活性,可为中药更广泛、精准地应用提供新的思路,也为COPD的临床治疗提供新的方法。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:21-27.
- [2] BRAZ JÚNIOR DS, DORNELAS DE ANDRADE A, TEIXEIRA AS, et al. Whole-body vibration improves functional capacity and quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a pilot study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015. DOI: 10.2147/COPD.S73751.
- [3] VESTBO J, HURD SS, AGUSTÍ AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4):

- [4] LIU HC, LU MC, LIN YC, et al. Differences in IL-8 in serum and exhaled breath condensate from patients with exacerbated COPD or asthma attacks[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(12): 908-914.
- [5] 杨欣莹. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的中医药治疗研究进展[J]. *中医药学报*, 2015, 43(5): 115-117.
- [6] HAIFENG W, HAILONG Z, JIANGSHENG L, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine on stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23(4): 603-611.
- [7] LI JS, XIE Y, LI SY, et al. Comparison of conventional medicine, TCM treatment, and combination of both conventional medicine and TCM treatment for patients with chronic obstructive pulmonary disease: study protocol of a randomized comparative effectiveness research trial[J]. *Trials*, 2014, 15(1): 1-7.
- [8] 田春燕, 张继红, 李伟国, 等. 细胞因子与 COPD 炎症机制研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2011, 16(2): 248-249.
- [9] 周复, 罗治海. 慢性阻塞性肺疾病炎症机制研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(18): 2787-2790.
- [10] ANSARIN K, RASHIDI F, NAMDAR H, et al. Echocardiographic evaluation of the relationship between inflammatory factors (IL-6, TNF- α , hs-CRP) and secondary pulmonary hypertension in patients with COPD: a cross sectional study[J]. *Pneumologia*, 2015, 64(3): 31-35.
- [11] BAFADHEL M, MCCORMICK M, SAHA S, et al. Profiling of sputum inflammatory mediators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2012, 83(1): 36-44.
- [12] 杨娟. 白藜芦醇的研究进展[J]. *社区医学杂志*, 2015, 13(18): 80-82.
- [13] ZHOU M, HE JL, YU SQ, et al. Effect of resveratrol on chronic obstructive pulmonary disease in rats and its mechanism[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2008, 43(2): 128-132.
- [14] 李玉屏. 白藜芦醇减轻 COPD 内质网应激诱导的肺泡上皮细胞凋亡研究[D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [15] 张明灯. 白藜芦醇对慢性阻塞性肺疾病大鼠核因子 κ B 的抑制作用[J]. *中国当代医药*, 2014, 21(29): 14-16.
- [16] KNOBLOCH J, WAHL C, FELDMANN M, et al. Resveratrol attenuates the release of inflammatory cytokines from human bronchial smooth muscle cells exposed to lipoteichoic acid in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(2): 202-209.
- [17] WANG X, ZHANG C, HUANG G, et al. Resveratrol inhibits dysfunction of dendritic cells from chronic obstructive pulmonary disease patients through promoting miR-34[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5145-5152.
- [18] 黄志军. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. *天津药学*, 2012, 24(3): 61-64.
- [19] LI L, BAO H, WU J, et al. Baicalin is anti-inflammatory in cigarette smoke-induced inflammatory models in vivo and in vitro: a possible role for HDAC2 activity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(1): 15-22.
- [20] LIXUAN Z, JINGCHENG D, WENQIN Y, et al. Baicalin attenuates inflammation by inhibiting NF-kappa B activation in cigarette smoke induced inflammatory models[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(5): 411-419.
- [21] 孙玉姣, 李祎群, 李莉. 淫羊藿苷对慢性阻塞性肺疾病模型的抗炎和抗氧化作用[J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 17(4): 4-7.
- [22] 曾丽绚. 淫羊藿苷抑制大鼠慢性阻塞性肺疾病炎症的实验研究[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- [23] GILL SE, ROHAN M, MEHTA S. Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury in vivo[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1): 1-13.
- [24] 楚琪, 李昭, 汲坤, 等. 黄芪甲苷对阻塞性肺疾病大鼠 caspase-12 表达影响[J]. *中国公共卫生*, 2015, 31(11): 1406-1409.
- [25] HOLCOMB IN, KABAKOFF RC, CHAN B, et al. FIZZ1: a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family[J]. *EMBO J*, 2000, 19(15): 4046-4055.
- [26] 邹中兰. FIZZ1 在 COPD 大鼠肺组织中的表达及黄芪甲苷干预的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2012.
- [27] CHEN L, SUN BB, WANG T, et al. Cigarette smoke enhances beta-defensin 2 expression in rat airways via nuclear factor-kappa B activation[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(3): 638-645.
- [28] WANG H, ZHANG L, JIANG N, et al. Anti-inflammatory effects of escin are correlated with the glucocorticoid receptor/NF- κ B signaling pathway, but not the COX/PGF2 α signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2): 419-422.
- [29] LI M, LU C, ZHANG L, et al. Oral administration of escin inhibits acute inflammation and reduces intestinal mucosal injury in animal models[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. DOI: 10.1155/2015/503617.
- [30] 王艳蕾, 刘智群, 张凤宇, 等. 七叶皂苷钠对慢性阻塞性肺疾病急性加重期细胞因子的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(28): 51-54.
- [31] 王继双, 何焱, 张文静, 等. 木犀草素的药理作用研究进展[J]. *生命科学*, 2013, 25(6): 148-150.
- [32] 赵长祺, 郭志义. 木犀草素的药理作用研究进展[J]. *承德医学院学报*, 2015, 32(2): 148-150.
- [33] 朱荣辉. 木犀草素对稳定期 COPD 患者血清炎症细胞因子及肺功能的影响评价[J]. *北方药学*, 2015, 12(2): 96-97.
- [34] 唐文辉, 朱荣辉, 李远航, 等. 木犀草素对 COPD 患者血清 TNF- α 及肺功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(30): 64-67.
- [35] 王影, 刘文娟, 崔瑛. 黄连现代研究进展[J]. *中医学报*, 2014, 29(11): 1642-1645.

马兰属植物的化学成分和药理作用及应用研究进展[△]

崔昊*, 华玉玲(贵阳中医学院第一附属医院, 贵阳 550001)

中图分类号 R284.2;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1149-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.31

摘要 目的:为马兰属药用植物的进一步开发利用提供参考。方法:以“马兰”“*Kalimeris*”等为关键词,组合查询1985年1月—2017年10月PubMed、中国知网、维普、万方等国内外数据库中有关马兰属植物的研究文献,结果共查阅到相关文献127篇,其中有效文献40篇,对马兰属植物的化学成分、药理作用和临床应用研究进展进行综述。结果与结论:马兰属植物在我国资源丰富、分布广泛,主要有7种、3变种、1变型。化学成分的研究目前集中在马兰和毡毛马兰,其中马兰主要含有挥发油类、三萜类、黄酮类、萜醌类等成分,毡毛马兰主要含有黄酮类和皂苷类成分。药理作用研究较多的是马兰,其主要具有抗肿瘤、抗菌、抗炎镇痛、抗氧化、抗实验性胃溃疡和肝损伤保护作用;毡毛马兰具有抗炎和止痛作用;全叶马兰具有抗炎镇痛、镇咳以及抑制中枢神经系统等作用。临床上常以马兰单方及组方用于治疗肝病、衄血、疮痍肿毒、急性细菌性痢疾、慢性气管炎等疾病。马兰属植物有很高的食用和药用价值,应进一步加强对该属植物的药理学及临床应用等方面的系统研究。

关键词 马兰属;化学成分;药理作用;临床应用;研究进展

马兰属(*Kalimeris* Cass.)隶属于菊科(Asteraceae),该属植物以地上部分或者全草入药,普遍具有清热、凉血、利湿、解毒的功效^[1]。其中,马兰和全叶马兰等是民间应用广泛、疗效显著的药材;马兰的嫩苗、嫩茎叶还可作为蔬菜食用,在安徽、浙江、江苏等地采食最为普遍;马兰营养成分丰富,具有保健作用,是药食兼用的植物,有广阔的开发利用价值^[2-5]。另有研究发现,马兰属植物所含的化学成分种类繁多,已报道的有挥发油、三萜、黄酮、萜醌、有机酸等;其药理作用广泛,已报道的有抗肿瘤、抗菌、抗炎镇痛、镇咳、抗氧化、抗实验性胃溃疡的作用和肝损伤保护作用等^[6-37]。基于此,笔者以“马兰”“*Kalimeris*”等为关键词,组合查询1985年1月—2017年10月PubMed、中国知网、维普、万方等国内外数据库中有关马兰属植物的研究文献,结果共查阅到相关文献127篇,其中有效文献40篇。现对马兰属植物的化学成分、药理作用和临床应用研究进展进行综述,以期为进一步开发、利用该属药用植物提供参考。

1 马兰属植物分类以及资源分布状况

马兰属植物约有20个种,分布于亚洲南部及东部,

喜马拉雅地区及西伯利亚东部;我国有7种、3变种、1变型^[5],详见表1。

2 化学成分研究

马兰属植物化学成分的研究目前集中在马兰(*K. indica*)和毡毛马兰(*K. shimadai*)两种,其他种的化学成分研究未见文献报道。

2.1 马兰(*K. indica*)的化学成分

2.1.1 挥发油类成分 挥发油为菊科植物中普遍大量存在的一类成分。曾有报道马兰全草含挥发油约0.123%^[6]。马英姿等^[7]和康文艺等^[8]应用气相色谱-质谱法(GC-MS)对马兰挥发油化学成分进行分析,分别鉴定出18种和63种成分,包括萜类、萜醇类、醇类、酮类、醛类、酚类、有机酸类、酸类及烷烃类化合物。

2.1.2 三萜类成分 从马兰中分离得到的三萜类化合物主要有木栓酮、木栓醇、达玛二烯醇乙酸酯、 β -香树脂醇、 α -香树脂醇、羽扇豆醇乙酸酯、 α -波菜甾酮、 α -波菜甾酮、豆甾醇、胡萝卜苷、齐墩果酸、Gult-5-en-3 β -ol、3 β -乙酰基-20(21),23-二烯-25-达玛醇、2 α ,3 β ,19 α ,23-四羟基-齐墩果烷-12-烯-28-酸^[9-13]等。

- [36] 赵俊,张溪林,何力敏,等. 黄连素对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(31): 40-43.
- [37] 伟唯,江培. 葛根素药理作用研究进展[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(1): 51-54.
- [38] 陈运霞,王成彬. 烟雾诱导细胞损伤的机制及葛根素的特性[J/CD]. 临床检验杂志:电子版, 2015, 4(1): 810-

813.

- [39] 袁秀梅. 葛根素辅助治疗慢性阻塞性肺疾病加重期的临床研究体会[J]. 延边医学, 2015(8): 91-92.
- [40] 颜贵明,汪长中,张传英,等. 丹皮酚干预慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重构作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(5): 499-504.
- [41] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 138-139.
- [42] 陈旅翼,兰洲. 竹节参多糖、竹节参总皂苷及竹节参皂苷V的应用:中国, CN104490965A[P]. 2015-04-08.

[△] 基金项目:贵州省科学技术基金项目(No. 黔科合J字[2013]2073号);贵州省中医药管理局中医药、民族药科学技术研究课题(No. 黔中医药发[2014]14号-Qzyy-2014-025)

* 药师,博士。研究方向:天然产物活性成分评价。电话:0851-85636014。E-mail: 16404010@qq.com

(收稿日期:2017-11-02 修回日期:2018-01-16)
(编辑:张元媛)