

2.2 透骨草、丹参、鸡血藤、白及各 30g,煎水熏洗患处,每日 1 次^[12]。

2.3 紫草油膏外敷,每日 1 次。

3 其他疗法

3.1 针刺疗法 取秩边、委中、照海、合谷、丰隆、膝眼、足三里、手三里、三阴交等穴位,可交替使用^[11]。

3.2 穴位注射 取足三里、三阴交、选定后,每个穴位注射盐酸异丙嗪 12.5mg,维生素 C 1mL,,隔日 1 次^[10]。

3.3 耳针 主穴:脾、肝、胃、肾。配穴:肺、口、三焦、肾上腺、内分泌等穴。

参考文献

- [1]叶任高,陆再英.内科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2007:655-657.
- [2]吴尚.白拟紫癜汤治疗过敏性紫癜治验[J].当代医学,2010,16(36):156-157.
- [3]毕莲.傅汝林治疗过敏性紫癜经验[J].辽宁中医杂志,2009,36(3):345-346.

[4]张凡凡,丁洁霞,彭艳艳,等.裴正学教授治疗过敏性紫癜的经验[J].甘肃医药,2009,28(1):58-59.

[5]赵相雨,梁河.李秀亮教授治疗过敏性紫癜经验[J].四川中医,2010,28(4):9-10.

[6]裴胜,孙艳平.清热解毒及凉血化瘀法治疗过敏性紫癜 58 例[J].中医儿科杂志,2010,6(4):29-30.

[7]王文英.中西医结合治疗过敏性紫癜经验[J].中医学报,2010,25(2):314-315.

[8]王承琳.疏风散瘀汤治疗过敏性紫癜 66 例效果观察[J].社区医学杂志,2010,8(12):58.

[9]丁樱,孙晓旭.过敏性紫癜中医诊疗指南第二轮专家问卷调查分析[J].中医学报,2011,1(26):70-71.

[10]范瑞强,邓丙戌,杨志波.中医皮肤病学[M].第 1 版,北京:科技文献出版社,2010:547.

[11]王萍,张卷.中医皮肤科主治医师 748 问[M].北京:中国协和医科大学出版社,2010:675.

[12]邓丙戌.皮肤中医外治法[M].北京:科学技术文献出版社,2008:347.

(2012-09-11 收稿)

重楼药理作用的研究进展

何明生 李 秀

(云南省肿瘤医院血液科,云南省昆明市西山区昆州路 519 号,650118)

摘要 重楼(Rhizoma Paridis)为常用中药,种类繁多,资源丰富,有清热解毒,消肿止痛,凉肝定惊的功效。现代药理研究表明,重楼具有抗肿瘤、消炎、抑菌、镇静、镇痛、止血等作用等多种药理作用。近年来对重楼药理作用的研究主要集中在其抗肿瘤和肾脏保护作用上,作者就重楼的药理作用国内外最新研究现状作一综述。

关键词 重楼;药理作用;抗肿瘤;重楼总皂苷

Progress of Pharmacological Research on Paridis

He Mingsheng, Li Xiu

(Department of Hematology, Yunnan Tumor Hospital, Yunnan, China, Post code: 650118)

Abstract Paris polyphylla is a traditional Chinese Medical herb that has been used for thousands of year. Modern pharmacological studies have shown that Paris possess a variety of pharmacological effects, such as anti-tumor, anti-inflammatory, antibacterial, sedation, analgesia, hemostasis. In recent years, the pharmacological mechanism of Paris polyphylla focuses on its anti-tumor and renal protective effects. This paper reviewed the progress in the studies on pharmacological effects of Paris polyphylla.

Key Words Paris polyphylla; Pharmacological effects; Anti-tumor; Rhizoma Paridis total saponin

重楼(Rhizoma Paridis),为百合科植物云南重楼 Paris polyphylla Smith var. yunnanensis (Franch.) Hand. - Mazz. 或七叶一枝花 Paris polyphylla Smith var. chinensis (Franch.) Hara 的干燥根茎。本品味苦,性微寒,有小毒,归肝经,功能与主治为清热解毒、消肿止

痛、凉肝定惊,用于疔疮痈肿、咽喉肿痛、毒蛇咬伤、跌扑伤痛、惊风抽搐^[1]。现代药理学研究显示重楼有抗肿瘤、止血、祛痰和抑菌、镇静镇痛、抗早孕杀灭精子、抗细胞毒等作用。现已从重楼中分离鉴定了 50 余种化合物,主要有脂肪酸脂、甾醇及其苷、黄酮苷、C21 甾体皂苷和 C27 甾体皂苷、β-蜕皮激素及多糖。其中甾体皂苷 44 种,占总化合物的 80% 以上,是重楼的主要有效成分,按苷元的不同主要有两类,一类为薯蓣皂

苷元(diosgenin)的糖苷,另一类为偏诺皂苷元(penno-genin)的糖苷。近年来对重楼药理机制主要集中在其抗肿瘤和肾脏保护作用上。笔者就重楼药理研究的最新进展作一综述。

1 抗肿瘤作用

季中等^[2]通过对中药重楼、云南白药进行了抗癌细胞毒生物活性物质测定,证明重楼和云南白药的水、甲醇和乙醇提取物在体外对 A-549(人肺癌)、MCF7(人乳腺癌)、HT29(人结肠腺癌)、A-496(人肾腺癌)、PACA-2(人胰腺癌)、P03(人前列腺癌)6种人体肿瘤细胞均有抑制作用,并证明其中成分 Gracillin、Methylmotogracillin 对肿瘤细胞有抑制作用。Ravikumar 等^[3]对从云南白药中分得的平重楼皂苷单体 I 和 VI,其对白血病 P388、L-1210 和鼻咽癌 KB 细胞的 ED₅₀ 分别为 0.94、0.14、0.16 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和 0.22、0.43、0.029 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),证明其具有较强细胞毒性。刘翊等^[4]发现滇重楼乙酸乙酯和正丁醇的萃取物对小鼠肺腺癌 LA795 细胞生长均有较高的抑制率,再对滇重楼溶剂萃取部分进行分离纯化,得到 7 个甾体皂苷类化合物,发现 7 个单体化合物对小鼠肺腺癌细胞 LA795 的生长均表现出抑制作用,研究还提示末端鼠李糖连接在葡萄糖的 2 位时,细胞毒活性明显强于连在 4 位上,此外,从组成皂苷的糖的类型上看,糖链数目相同的情况下,含有鼠李糖较多的皂苷细胞毒活性更强一些。颜璐璐等^[5]采用滇重楼皂苷对小鼠肺腺癌细胞株 LA795、人肺癌细胞株 A549、人结肠癌细胞株 CaCo-2、人肝癌细胞株 BEL7402、HepG2、人宫颈癌细胞 Hela、人表皮癌 A431、人急性髓性白血病细胞株 HL260、人口腔上皮癌细胞株 KB、人肾腺癌细胞株 A498 共 10 种肿瘤细胞进行细胞毒研究,结果显示滇重楼皂苷体外对 10 种不同类型的肿瘤细胞均有较为明显的抑制增殖效应,其中对 LA795、A549、Hela、CaCo-2 细胞抑制效果最为显著。Zhao Y 等^[6]从滇重楼中提取出两种新的呋喃甾醇皂苷、一种新的螺旋甾烷醇皂苷及 18 种已知皂苷,并对其对人早幼粒细胞性白血病细胞 HL-60 细胞毒性进行研究,发现苷元的螺旋甾烷醇结构及连接在 C-3 位的糖链末端的 1~2 个 α -L-吡喃鼠李糖对其高细胞毒活性有重要作用,而苷元的 C-12 或 C-17 位的羟基置换会降低苷元的细胞毒活性。Yan LL 等^[7]发现重楼甾体皂苷在体外和体内均对小鼠肺腺癌细胞 LA795 的生长均有抑制作用,3-O 糖苷部分和螺旋甾烷醇结构在甾体皂苷抗肿瘤活性中扮演重要作用,且糖苷的数量对其活性有重要的影响。

Cheng ZX 等^[8]对重楼总皂苷(RPTS)抗肿瘤机制进行了更深入的研究,采用 RPTS 处理 HepG2 细胞,并对其进行蛋白质谱技术分析,发现 RPTS 对 HepG2 细胞的 12 种蛋白进行诱导,其中 6 种下调(如 dUTP 酶, hnRNP K, GMP 合酶等),6 种上调(如 DNA 酶- γ , NDP 激酶 A, Centrin-2 等),而这些蛋白在肿瘤的发生、增殖、分化中扮演重要作用,提示 RPTS 通过直接或间接的调节蛋白的表达而对肝癌细胞发生作用的。金炜东等^[9]对不同浓度重楼提取物作用不同时间后对 HepG2 细胞存活率的影响进行研究,发现各浓度重楼提取物都对肝癌 HepG2 细胞有一定的杀伤作用,浓度越高、作用时间越长,其杀伤作用越强。不同浓度重楼组未发现明显的细胞凋亡的形态学改变,提示重楼提取物可能不是通过诱导细胞凋亡来发挥抗肿瘤作用的。高冬等^[10]对重楼抗宫颈癌细胞(Hela)的活性进行测定,结果显示重楼对 Hela 细胞的杀伤率小于 50%,表明单味中药重楼对宫颈癌细胞增殖的抑制作用不敏感。同时发现重楼能显著提高 Hela 细胞内基础钙的水平,推测重楼可能是通过诱导癌细胞凋亡而发挥作用的。Lee MS 等^[11]从重楼中提取出重楼皂苷-D,对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞进行处理,发现重楼皂苷-D 能抑制癌细胞活性及诱导其凋亡,且呈剂量依赖性。发现其 DNA 断裂,在细胞周期形成一个亚二倍体峰。重楼皂苷-D 能消耗线粒体的膜电位,下调抗细胞凋亡的 Bcl-2 的表达,上调促凋亡的 Bax 的表达,激活 caspase-9。提示其诱导凋亡的机制是诱发线粒体功能异常。Cheung JY 等^[12]发现重楼皂苷-D 能诱导耐药 HepG2 细胞 DNA 断裂和磷脂酰-丝氨酸外化,触发线粒体跨膜电位的去极化,生产过氧化氢,同时释放细胞色素 C 及凋亡诱导因子,证明重楼皂苷-D 能对抗耐药 HepG2 肝癌细胞,可能是通过引发线粒体异常的机制。

2 抑菌、抗病毒作用

实验证明水或醇提取物对甲型及亚洲甲型流感病毒均有抑制作用,稀释至 1:10000 于 1:10 份仍有效,小鼠用重楼药液滴鼻,5h 后接种病毒,其死亡率比对照组低。滇重楼的抗病毒作用与所含鞣质有重要关系^[13]。据王强等^[14]用试管法测得滇重楼溶液最小抑菌浓度(MIC, $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)对宋内氏痢疾杆菌为 25.00,粘质沙雷氏菌为 50.00,大肠杆菌为 25.00,金黄色葡萄球菌(耐药)50.00,金黄色葡萄球菌(敏感)25.00。石晓枫^[15]报道,7.8 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的醇提物在试管内有杀灭钩端螺旋体作用,而用同浓度水煎剂则无此作用。重楼煎剂对于右旋糖酐所致“无菌性炎症”具有对抗

作用。

3 抗白色念珠菌及寄生虫作用

欧阳录明等采用菌基混和加药汁双倍稀释法体外测定 8 种中草药抗白色念珠菌作用的效果,结果表明重楼有较强的抗白色念珠菌作用,其 MIC 为 $1.5\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,抗菌效价为 $6.25\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,作为新的抗深部真菌的新药源具有开发和应用价值^[16]。另外,重楼皂苷有杀灭血吸虫尾蚴和阻止尾蚴进入皮肤的防护作用^[17]。

4 心血管作用

重楼皂苷对心脏有显著的作用。药理实验表明,薯蓣皂苷在标准和低钙培养基中可促进心肌细胞搏动数增加或停搏,且能显著增加心肌细胞钙离子摄入,偏诺皂苷影响较小。但偏诺皂苷在心率不变的情况下可增强兔心及离体蛙心的搏动力和心肌张力,此外,偏诺皂苷和滇重楼中的黄酮可降低小鼠血压。重楼属植物的水提物可部分拮抗内皮素(ET)引起的小鼠猝死作用,并对 ET 引起的离体大鼠主动脉环收缩有内皮依赖的舒张作用,将来我们可以从其成分中进一步筛选 ET 拮抗剂,为心血管疾病的防治开辟新途径^[18]。

5 镇静、镇痛作用

徐海伟等^[19]采用大鼠温水甩尾实验、痛行为评分法和 β -内啡肽、促肾上腺皮质激素的放射免疫分析,观察重楼皂苷对完全福氏佐剂所致的关节炎大鼠急性吗啡镇痛耐受的作用,发现重楼皂苷与下丘脑内 ACTH 的作用和急性吗啡耐受关节炎大鼠的痛行为学变化具有相关性,通过翻转佐剂性关节炎大鼠因急性吗啡镇痛耐受而引起的下丘脑内 ACTH 水平的下降,重楼皂苷可阻断急性吗啡镇痛耐受的形成。另重楼甲醇提取物均具有显著的镇静镇痛作用,作用强度不弱于安定,从而证明历代使用中药重楼治疗惊风抽搐有一定内在的物质基础和科学依据^[20]。

6 止咳、平喘作用

滇重楼煎剂 $15\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃,对二氧化硫引咳的小鼠有止咳作用,煎剂或乙醇提取物均按 $15\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃,对组胺喷雾所致气管痉挛的豚鼠有保护作用,乙醇提取物作用尤强^[21]。其提取物在 1/2 ~ 1/5 半数致死量即有明显平喘作用,效果与 1/2 半数致死量的氨茶碱相似^[13]。

7 免疫调节作用

李素燕等^[22]探索宫血宁口服给药对小鼠骨髓造血细胞因子表达的影响。通过基因芯片法分析小鼠骨髓中细胞因子及其受体的表达,结果发现有 17 条基因在给药组的小鼠骨髓细胞中表达升高,这 17 条表

达差异的基因涉及到造血、炎症、免疫与应激四个方面。这表明重楼皂苷在体内不仅具有激活成熟造血细胞的作用,还能增加骨髓细胞造血因子的表达,促进外周血白细胞和血小板的生成,参与局部炎症组织的修复,增强小鼠的体液免疫和细胞免疫作用。

8 清除活性氧及抗氧化作用

高云涛等^[23]通过 FeSO_4 诱导的脂质过氧化模型,硫代巴比妥分光光度法研究重楼总皂苷提取物抗脂质氧化及对 $\cdot\text{OH}$ 引起的 DNA 氧化损伤的保护作用。结果表明重楼总皂苷提取物能有效清除 $\cdot\text{OH}$ 、 O_2^- 自由基,对脂质过氧化及 DNA 的 $\cdot\text{OH}$ 氧化损伤有显著抑制作用,其中的机制有待进一步研究。

9 肾脏保护作用

黄谷香等将重楼对肾脏疾病的作用进行了一系列研究。对膜性肾病(MN)模型大鼠进行研究,采用重楼煎制浓缩为 $0.25\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。重楼组按 $2\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 灌胃,1 次/d。雷公藤组以 $10\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 雷公藤多苷溶于 2mL 蒸馏水中 2 次/d 灌服。用药 4 周后发现,两治疗组能明显改善大鼠的蛋白尿和高胆固醇血症,肾小球 IgG 和 C3 荧光强度明显减低,纤维连接蛋白(FN)的 mRNA 表达明显减低,能改善模型大鼠一般状况,减轻肾脏病理损害。且重楼组和雷公藤组的疗效相当,证明重楼对 MN 大鼠肾脏具有保护作用^[24]。在另一项研究中发现 MN 大鼠模型的肾组织中核转录因子- κB (NF- κB)和 NF- κB mRNA 的表达均显著增加,而采用重楼煎制浓缩为 $0.25\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 灌胃的大鼠肾组织中 NF- κB p65 的表达均明显减少,重楼治疗组和雷公藤多苷组间无统计学意义,表明 NF- κB 的活化参与了 MN 肾小球的病理损害过程,重楼对实验性 MN 大鼠肾组织中 NF- κB 的蛋白表达和 NF- κB mRNA 均有明显的抑制作用^[25]。同样来自大鼠的研究,高、中及低剂量重楼含药血清及雷公藤多苷含药血清均能明显抑制脂多糖刺激的系膜细胞增殖。且重楼含药血清的抑制作用存在一定的量效-时效关系,一定范围内随着剂量的增大,血清含药浓度的增高,抑制系膜细胞增殖的作用增强,还发现重楼含药血清可明显抑制系膜细胞分泌纤维连接蛋白,提示重楼含药血清抑制了细胞外基质生成或积聚的始动因素,从而阻止细胞外基质堆积,防止肾脏纤维化的发生,进一步从细胞水平证实重楼具有肾脏保护作用^[26]。

10 止血作用

小鼠灌服云南重楼去脂后的甲醇提取物,可使血凝时间明显缩短,提示可能有止血作用。某些皂苷单体能显著缩短小鼠凝血时间和大鼠血浆复钙时间,还

能诱导家兔主动脉条收缩,降低小鼠腹腔毛细血管通透性。偏诺皂苷元的三糖苷低浓度体内实验,呈现较强的止血作用。重楼皂苷对 ADP 诱导的血小板聚集无促进作用,但对血小板黏附性、血栓形成是否有影响,尚值得进一步研究。

11 溶血作用及其他毒副作用

周满红等^[27]通过常规体外试管法(肉眼观察法)及改进的体外溶血性试验法(分光光度法)来观察重楼总皂苷的溶血作用。结果发现重楼总皂苷浓度 $\leq 0.01\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时无溶血现象发生,而当其 $>0.01\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时则出现溶血,并且随着重楼总皂苷浓度的增加溶血率也增加,直至接近 100%。表明重楼总皂苷低浓度时无溶血作用,而大于一定浓度时则具有溶血作用,且溶血强度与皂苷浓度呈剂量依赖性。重楼主要毒性成分为皂苷和酚类。小鼠灌服煎剂 30 ~ 60g · kg⁻¹,3 天内未见死亡。小鼠静脉注射 0.2% 的药液 0.4mL/只,无死亡。大鼠亚急性毒性试验,总皂苷用量为 265mg · kg⁻¹时,肝细胞有坏死现象^[13]。

综上所述,重楼的现代药理研究结果显示,重楼的药理作用广泛,为其在临床上的应用提供了科学的依据,特别是对其提取物药理机制的研究已经上升到细胞、分子水平,为重楼的开发及在临床上的使用提供了广阔的前景。但目前的研究也有其局限性,很多研究是体外,或是在动物体内的研究,对人体的研究更多的是在中药煎剂水平,且对重楼的具体成分研究较少,需要进一步深入的研究。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京:化学工业出版社,2005:183.
- [2] 季中,强景哲. 中药重楼和云南白药中抗肿瘤细胞毒性活性物质 Gracinin 的测定[J]. 中成药,2001,23(3):212-215.
- [3] Ravikumar PR. Cytotoxic saponins from the Chinese herbal drug Yunnan Bai Yao[J]. J Pharm Sci,1979,68(7):900-903.
- [4] 刘翊,杜连祥,高文远,等. 滇重楼活性物质的分离鉴定与体外药理作用的研究[J]. 药物生物技术,2008,15(6):481-484.
- [5] 颜璐璐,张艳军,高文远,等. 滇重楼皂苷对 10 种肿瘤细胞株的细胞毒谱及构效关系研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(6):2057-2060.
- [6] Zhao Y, Kang LP, Liu YX, et al. Steroidal saponins from the rhizome of *Paris polyphylla* and their cytotoxic activities[J]. Planta Med,2009,75(4):356-63.
- [7] Yan LL, Zhang YJ, Gao WY, et al. In vitro and in vivo anticancer activity of steroid saponins of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*[J]. Exp Oncol, 2009,31(1):27-32.
- [8] Cheng ZX, Liu BR, Qian XP, et al. Proteomic analysis of anti-tumor effects by *Rhizoma Paridis* total saponin treatment in HepG2 cells[J]. J Ethnopharmacol,2008,120(2):129-137.
- [9] 金炜东,陈孝平,蔡红娇. 重楼提取物 HepG2 细胞的毒性作用[J]. 华中科技大学学报(医学版),2006,35(1):103-106.
- [10] 高冬,高永琳,白平. 重楼对宫颈癌细胞钙信号的影响[J]. 福建中医学院学报,2003,13(4):26-28.
- [11] Lee MS, Yuet-Wa JC, Kong SK, et al. Effects of polyphyllin D, a steroidal saponin in *Paris polyphylla*, in growth inhibition of human breast cancer cells and in xenograft[J]. Cancer Biol Ther,2005,4(11):1248-1254.
- [12] Cheung JY, Ong RC, Suen YK, et al. Polyphyllin D is a potent apoptosis inducer in drug-resistant HepG2 cells[J]. Cancer Lett,2005,217(2):203-211.
- [13] 郭晓庄. 有毒中草药大辞典. [M]. 天津科技翻译出版公司,1992:452.
- [14] 王强,徐国均,程永宝. 中药七叶一枝花类的抑菌和止血作用研究[J]. 中国药科大学学报,1989,20(4):251.
- [15] 欧阳录明,黄晓敏. 中草药体外抗白色念珠菌的实验研究[J]. 中国中医药信息杂志,2000,7(3):26-27.
- [16] 黄文通,黄珊,谈佩萍,等. 重楼皂苷杀灭血吸虫尾蚴及防护效果的研究[J]. 实用预防医学,1999,6(2):90-91.
- [17] 石晓枫,杜德极. 重楼的药理研究及应用概况[J]. 中医药药信息,1991,8(4):42-44.
- [18] 汤海峰,赵越平,蒋永培. 重楼属植物的研究概况[J]. 中草药,1998,29(12):839-842.
- [19] 徐海伟,黎海蒂. 重楼皂苷翻转急性吗啡耐受关节炎大鼠下丘脑内 ACTH 水平的下降[J]. 中国神经科学杂志,2001,17(3):259-264.
- [20] 王强,徐国均. 重楼类中药镇痛和镇静作用的研究[J]. 中国中药杂志,1990,15(2):109-111.
- [21] 李广勋. 中药药理毒理与临床[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,1992:415.
- [22] 李素燕,姜亚君,赵振虎,等. 宫血宁对小鼠骨髓细胞因子表达的影响[J]. 中药药理与临床,2006,22(3/4):53-55.
- [23] 高云涛,杨利荣,杨益林,等. 重楼提取物体外清除活性氧及抗氧化作用研究[J]. 中成药,2007,29(2):195-198.
- [24] 黄谷香,刘瑞洪. 重楼对膜性肾病人鼠肾脏的保护作用[J]. 广东医学,2007,28(4):527-529.
- [25] 黄谷香,刘瑞洪. 重楼对膜性肾病人鼠肾脏核转录因子- κB 活化及 IV 型胶原表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2008,9(1):29-31.
- [26] 黄谷香,刘瑞洪,吴悦陶. 重楼含药血清对系膜细胞增殖及分泌纤维连接蛋白的影响[J]. 中南药学,2007,5(4):302-305.
- [27] 周满红,李建国,王瑞烈,等. 重楼总皂苷溶血作用实验研究[J]. 中国药房,2007,18(21):1611-1612.

(2010-01-26 收稿)