

中药浙贝母药用源流及发展概况

朱晓丹¹ 安 超² 李泉旺² 胡凯文²

(1 南京中医药大学无锡附属医院, 无锡, 214071; 2 北京中医药大学东方医院, 北京, 100078)

摘要 浙贝母药用历史悠久, 散见于中医历代文献。但由于贝母品类繁杂, 其功用主治易于与其他贝母混淆。近现代以来, 有关浙贝母的研究层出不穷, 对其化学成分、药理作用有了深入了解。文章从正名、中药学特征、植物学性状、近现代化学成分分析、药理作用及临床研究等几个方面对浙贝母进行综述, 以梳理其药用源流及发展概况。

关键词 浙贝母; 中药; 药理; 临床

Thunberg Fritillary Bulb's Origin and Development

Zhu Xiaodan¹, An Chao², Li Quanwang², Hu Kaiwen²

(1 Nanjing University of Chinese Medicine Wuxi Hospital, Wuxi 214071, China; 2 Beijing University of Chinese Medicine Dongfang Hospital, Beijing 100078, China)

Abstract Thunberg Fritillary Bulb as a Chinese medicinal has a long medicine history, which can be found in different dynasties literature of Chinese medicine. However, as its complicated species, it can be misused with other Fritillary Bulb. The researches of Thunberg Fritillary Bulb were commonly seen during the recent years for better understanding of its chemical composition and pharmacological effects. This article briefly summarized rectification of its name, characteristics as a Chinese medicinal, botanical characters, chemical composition, pharmacological effects and clinical applications, so as to review its origin and development.

Key Words Thunberg Fritillary Bulb; Chinese medicine; Pharmacology; Clinic

中图分类号: R221.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.052

中药浙贝母是浙江的道地药材“浙八味”之一, 又因曾盛产于象山而被称为象贝母, 是中药处方中的常用药味。浙贝母在中医药学中历史悠久, 应用甚广, 疗效颇得人心。近现代以来, 浙贝母中药现代化研究如火如荼, 不仅为传统功效提供客观物质基础, 也为现代医学带来很多新的启发。现就浙贝母药用历史、中药学特征、植物学性状、化学成分、药理作用及临床研究几个方面展开综述。

1 浙贝母正名

春秋时期与贝母相关的记载, 是指葫芦科植物土贝母。直到汉代《名医别录》, 才有部分记载浙贝母功效的文字。大部分学者认为, 其中收录的贝母品种, 包括浙贝母和土贝母 2 种^[1]。其后陶弘景《本草经集注》: “今出近道, 形似聚贝子, 故名贝母。断谷服之不饥。”参考《本草经集注·序》“隐居先生在乎茅山岩岭之上”语, 知此“近道”, 指句容茅山, 或江苏南京附近。结合浙贝母性状, 鳞片肥厚多片聚成鳞茎, 且富含淀粉, 煮食无毒, 故《本草经集注》中

提到的贝母为浙贝母无疑。唐宋时期, 唐《新修本草》云: “贝母, 其叶如大蒜, 四月蒜熟时采良。若十月苗枯, 根亦不佳也。出润州、荊州、襄州者最佳, 江南诸州亦有, 味甘苦不辛。”润州为江苏镇江, 荊州是湖北恩施自治州, 襄州为湖北襄阳, 据地点考证, 润州及江南产为浙贝母, 荊州、襄州为湖北贝母。宋代苏颂《本草图经》云: “贝母, 生晋地。今河中、江陵府、郑、寿、随、郑、蔡、润、滁州皆有之。根有瓣子, 黄白色, 如聚贝子, 故名贝母。二月生苗, 茎细, 青色, 叶亦青。”^[1]属今日山西境的为“晋地”“河中”, 湖北境内包括江“陵”“邹”“随”, 河南省有“郑”“蔡”, 安徽包括“寿”“滁州”, 润在江苏境内。从产地、附图、形态看, 本书记载中有浙贝母、湖北贝母、土贝母。因此, 从《名医别录》始至明代《本草纲目》, 本草文献中虽未明确浙贝母之名, 但陆续有相关浙贝母的记载, 只是混杂其他种属的贝母, 一直未能澄清^[2]。

明代《本草原始》开始将贝母分为南、西贝母两类, 其中南贝母应指浙贝母中的“元宝贝”, 而西贝

基金项目: 国家自然科学基金青年项目——基于 JAK/STAT-基质金属蛋白酶(MMPs)通路探讨土贝母提取物对乳腺癌裸鼠肿瘤转移的干预机制研究(编号: 81303129); 高等学校博士学科点专项科研基金项目(新教师类): 土贝母提取物对荧光蛋白基因转染乳腺癌裸鼠肿瘤转移及基质金属蛋白酶(MMPs)表达的影响(编号: 20120013120013)

作者简介: 朱晓丹(1987.02—), 女, 医学博士, 住院医师, 研究方向: 中西医结合防治恶性肿瘤, E-mail: pwtzy@126.com

通信作者: 胡凯文(1964.08—), 男, 医学博士, 主任医师, 北京中医药大学东方医院副院长, 研究方向: 中西医结合防治恶性肿瘤, E-mail: kaiwenh@163.com

母则包括川贝母、伊贝母。南倪朱谟编撰的《本草汇言》又有“贝母”功效的分类比较,“贝母,……必以川者为妙。若解痼毒,破症结,消实痰,敷恶疮,又以土者为佳。然川者味淡性优。土者味苦性劣,二者以分别用。”倪朱谟为浙江杭州人氏,所言“土”者,与四川产相区别,实为本土之意,非土贝母,而是指浙贝母^[1]。《景岳全书》将“土贝母”单列,实际也是记录了浙贝母的功效主治。贝母区分始于临床功效,但逐渐冠以产地之名划分开来。最早见“浙贝母”是明代的《本草述》:“川贝母小儿尖白者良,浙贝母极大而圆色黄”^[3]。其后,《本草征要》中“栝楼”一条也提到浙贝母的记载。自此,浙贝母开始出现在文献中。

吴仪洛《本草从新》记载:“川产开瓣,圆正底平者良,浙江产形大,亦能化痰,散结,解毒”,“象山贝母体坚味苦,去时感风痰,土贝母形大味苦,治外科证痰毒”。是书不仅分别川、浙、土,还将浙贝母首称为象贝。张璐《本经逢原》云:“贝母,川者味甘最佳,西者味薄次之,象山者微苦又次之”,“浙产者,治疝瘕、喉痹、乳痈、金疮风痉、一切痈疡,皆取其开郁散结、化痰解毒之功也。”《叶闾斋》云:“象贝苦寒,解毒利痰,开宣肺气,凡肺家挟风火有痰者宜此。”《百草镜》云:“出川者曰川贝,出象山者名象贝,绝大者名土贝”,“宁波象山所出贝母也,分两瓣”。《本草纲目拾遗》提到“象贝味苦寒,能化坚痰,性利可知”。《本草正义》:“象贝母味苦而性寒,然含有辛散之气,故能除热、能泄降、又能散结,今人乃以通治风热、温热、时气热邪,则寒能胜热,辛能散邪也,至于治疝、治疡、清喉咽、主吐衄、疗痰嗽、通二便,种种功力,无非‘清热泄降’四字,足以赅之。”《本草便读》:“象贝之功,治咳还能解表,浙中所种,疏痰并可消瘀血,为肺燥之神丹,清心涤热,乃脾湿之禁剂,微苦兼辛。”明清时期,虽有浙贝母名副其实的记载,又包括了名为土贝母,实为浙贝母的记录。成为明以后药用贝母的重要品种^[4]。

新中国成立后,1953年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)未收录贝母。1963年开始,《中国药典》将浙贝母收入其中,作为贝母类植物的重要品种,在临床中应用广泛。

2 浙贝母中药学特征

2.1 性味功效 浙贝母性寒,其味有不同说法,《中国药典》载其味苦,自古有赞同味苦者^[5],味大苦者^[6],亦有味苦微辛者^[7]。浙贝母归经亦看法不同。《中国药典》中载浙贝母归肺、心经,还有部分学者

认为归肺、三焦、胃、肝经^[6,8]。

浙贝母苦寒,苦泄寒润,善于开泄,具有清热化痰止咳、散结解毒、消肿消痈、开郁行滞、托里透脓、通乳之功,主治咳嗽痰多、肺痈、乳闭、乳痈、瘰癧、疮毒、喉痹、血证、疮疡肿毒、痈疽发背、杨梅结毒、妇科下焦诸症。内服可煎汤或入丸、散剂,外用研末外敷。与王不留行同用,可有下乳之效;配伍天花粉,可用于痈肿初期或酿脓期^[8];与玄参、牡蛎配伍治疗瘰癧;连翘、蒲公英、天花粉等配伍疗疮痈;治肺痈可与鲜芦根、生薏苡仁、冬瓜子、鱼腥草等同用^[6]。

2.2 炮制加工 浙贝母炮制加工方法著述不多,《本经逢源》及《本草纲目拾遗》有“去心、研”的记载。浙贝母五月上旬起土,生品的加工大致有五法:(一)传统加工法又称为贝壳粉吸法(按《浙江省中药炮制规范》1990年版):直径3 cm以上者,掰开鳞片,去心芽,洗净沥干,擦皮同时加石灰粉(或蛎壳灰、贝壳粉等),每100 kg贝母加4 kg,放置1夜,次日摊晒,连晒3~4天,堆2~3天,再晒至干,即得传统的灰贝;直径3 cm以下者,不去芯芽,后续制作过程相同,加工成珠贝。(二)生切脱水法:挑选去芯,洗净,机器切片,每片厚度约2~3 mm,脱水干燥即得^[9]。(三)冷冻干燥法:挑选去芯,洗净,零下四十度预冻过夜,置冷冻干燥机中,挂瓶干燥30 h^[10]。(四)微波干燥法:挑选去芯,洗净,置微波干燥灭菌机中,80℃温度下,干燥5 h^[11]。(五)硫磺熏制法:鲜贝母去泥后,装入网袋,堆放在熏炉、熏棚或熏灶,炉下方放入硫磺,每100 kg贝母加硫磺2~4 kg,熏蒸12~24 h,以放入的硫磺燃完为度。熏制后的贝母洗净分档,大者去芯芽,成元宝贝;小者不去芯芽,加工成珠贝。十余天晒干后即得^[9]。

传统加工法和生切片加工法已收载入《中国药典》(1990年版)。传统方法因擦去表皮,浆液流失,表皮生物碱损伤较多;生切片法没有表皮生物碱损失,但切片较薄,质脆,不易运输,且加工能耗大。冷冻和微波加工技术近年兴起,虽品质与形态俱佳,但设备繁杂,大批量浙贝母起土时加工不甚方便。硫磺熏制法是近年发展起来,更具有色泽,表面清洁,鲜时防腐、干时防蛀等优点,但硫磺熏制后,水洗会损失过多的生物碱,而残留的硫磺成分对人体不利。还需进一步完善发展浙贝母的加工技艺。

临床上,浙贝母生品还常再进行炮制加工:(一)蜜麸炒品:蜜糖水,拌以麦麸,用火烘干后,加入浙贝母生品,炒至黄色,筛去麦麸即成。蜜甘而能缓和药性,且润肺止咳,增强浙贝母药效。(二)酒

炙法:取浙贝母,加黄酒拌匀闷透,文火炒至黄色,取出,放凉。药材/黄酒:10/1。(三)姜汁炙法:取浙贝母,姜汁拌匀,文火炒至姜汁被吸尽,取出晾干。药材/姜汁:10/1。生姜辛温之性,以制浙贝苦寒,提高疗效。(四)炭制法:将浙贝母置热锅内,武火炒至表面焦黑、内部焦黄时,喷淋清水少许,熄灭火星,取出晾干^[12-13]。

3 浙贝母植物学性状

3.1 产地分布 浙贝母原产地为杭州笕桥,其后移植于鄞县之象山,又称象贝母。文献资料显示,贝母是清朝康熙年间自象山引入鄞州,至道光年间大量种植,成为浙贝母主要产地,“象贝”改称为“浙贝”。而象山浙贝生产日渐衰微,现已绝种^[14]。目前主产于浙江、江苏、安徽、湖南等省,以宁波产量最大^[15]。

浙贝母喜酸性肥沃土壤,以轻壤、中壤较为适宜。土壤黏度高时,易得腐病;土壤偏沙,则容易早衰或受虫害。不同产地的浙贝母虽基因型相同,但生物碱含量却有差异,可能是由局部环境因素的影响^[16]。

3.2 植物形态 浙贝母是百合科植物浙贝母(*Fritillaria verticillata* Willd var. *thunbergii* Bak)的鳞茎^[17],多年生草本,现多人工栽培。种植时间一般在七八月间,第二年一二月间,新苗出土。浙贝母新苗,耐寒,不畏冰霜,至四五月份开花,六至八月果实成熟,九月份逐渐枯萎。

浙贝母植株光滑无被毛,高约 30~80 cm。叶片狭披针至线形,呈单叶;花色淡黄或黄绿色,内有紫色方格花斑;果实卵圆形^[15]。鳞茎肥厚,呈扁圆形、肾形或元宝形。分为大贝(元宝贝)或珠贝。大贝,或称元宝贝,为鳞茎外层单瓣鳞片,呈元宝状或新月状。珠贝者,形如珠子,或肾形,未去心芽的完整鳞茎,内有 2~3 枚小鳞叶及干缩残茎^[18]。

3.3 采收保存 浙贝母最佳采集时间是在初夏。由于浙贝母鳞茎表皮保水作用较强,不易干燥,容易发霉变质,采挖出土,洗净泥沙后,再进行炮制加工^[19]。浙贝母容易受蛀。从清明至寒露节气,需干燥密闭保存。若温度在 15℃ 以上,地面需铺用石灰吸潮;若温度超过 40℃,非阴雨天,当白日通风。立夏前后,可用氯化苦燻蒸一次,一般数量可用硫磺燻蒸一次;少量可阳光下曝晒一二次。若已发霉,用清水洗净,放阳光下曝晒,再用硫磺燻蒸一次。立秋前后再做一次。

3.4 饮片性状 气味,味微苦,粉性。外表面类白或淡黄色,内表面白色或淡棕色,均被有白色粉末。

质地硬而脆,易折断,断面白色或黄白色^[20]。浙贝母饮片不易煎煮,有文献研究称^[21],浙贝母饮片应先浸泡 1 h 以上,才能更好煎出有效成分,发挥更好的药效。

4 浙贝母化学成分分析

贝母化学成分的研究,始于 1888 年,Fragner 对德国产的贝母进行研究。1913 年,日本八木精一于日产贝母去提出 2 种生物碱,随后日本福田昌雄提取出 3 种生物碱。我国最早对贝母研究的是袁淑范,1923 年在贝母中提出一种甾碱粗制品。1932 年赵承嘏从浙贝母中提取出 2 种生物碱,并确立了它们的化学式。其后,纪育澧、李士毅、吴荣熙、陈克恢、朱子清等对生物碱的成分及化学式不断研究修正。至 1947 年,赵承嘏了报告浙贝母中的 4 种生物碱。朱子清等自 1932 年始经 20 余年努力,确定了贝母碱的骨架。19 世纪 60 年代末,浙贝母中共分离出 10 余种生物碱,但确定了贝母甲素、贝母乙素和贝母辛等的结构。80 年代从浙贝母中又分离出贝母乙素的 2 个异构体,贝母甲素、乙素的氮氧化物,西藜芦碱类生物碱,3 种茄碱类生物碱。90 年代又得到浙贝宁、浙贝素、丁香脂素、2,5-二甲基苯酯和 β -谷甾醇等^[22]。目前浙贝母已经明确的生物碱已有几十种,主要的包括浙贝母碱(贝母甲素)、去氢浙贝母碱(贝母乙素)、贝母辛、贝母定、贝母替定等。贝母生物碱属脂溶性类生物碱,其在水中的溶解度可能要低一些,因此测得的含量最低;不同浓度乙醇是高浓度的比低浓度的含量高,但过高可能由于对药材的穿透能力降低而含量相应降低^[23]。

5 浙贝母近现代药理作用研究

5.1 抗溃疡作用 浙贝母临床上用于胃溃疡的治疗,显示出很好的疗效。张浩良等以小鼠体内实验观察,分别以 0.8 g/kg 和 2.4 g/kg 的浙贝母灌胃,对水浸形成应激性溃疡的抑制率为 47.2%、70.2%;对盐酸形成溃疡抑制率为 34.0%、50.9%;对吲哚美辛-乙醇形成溃疡抑制率为 27.2% 和 39.3%。证实了浙贝母提取物的抗溃疡作用^[24]。郑国瑞等研究发现,浙贝母生物碱具止血作用,并对损伤胃壁有镇痉作用^[25]。王安田则认为浙贝母有抑制胃酸分泌的功能^[26]。

5.2 镇痛作用 药理实验表明,浙贝母醇提取物能抑制醋酸致小鼠扭体反应,及热痛刺激引起的甩尾反应。有类阿托品样作用,可以镇痛^[24]。徐仿周等应用小鼠醋酸扭体和热板法 2 种实验模型,研究浙贝乙素的镇痛作用,表明具有很好的镇痛活性,且不

易成瘾和产生依赖^[27]。

5.3 镇咳祛痰作用 浙贝母临床用于镇咳祛痰由来已久,从上个世纪中叶已经开始有人用现代方法研究^[28-29]。钱伯初等观察到浙贝母中的主要生物碱贝母甲素及贝母乙素,在对小鼠氢氧化铵引咳、豚鼠机械刺激引咳、电刺激猫喉上神经引咳,均具有镇咳和中枢抑制作用^[17]。

5.4 改善肺功能 浙贝母提取物贝母乙素可用于观察大鼠 COPD 模型,可以改善慢性阻塞性肺病大鼠的肺功能,其机制可能与降低 PBMC IL-8 mRNA 的表达有关^[30]。另一研究表明,用贝母素乙作用于放射性肺损伤的大鼠,发现它可以减轻肺泡炎和肺水肿程度,可能通过调节 AQP-1、AQP-5 mRNA 表达,提高 AQP-1、AQP-5 水平而实现^[31]。

5.5 抗炎作用 张明发等^[32]建立 2 种腹泻模型:蓖麻油引起的小肠炎性反应腹泻,番泻叶引起的大肠炎性反应腹泻。浙贝母提取物对 2 种腹泻均有抑制作用,但对大肠炎性反应腹泻作用相对弱,可能与小肠吸收,大肠内药量不足有关。同时还观察期对二甲苯性小鼠耳肿、对角叉莱胶性小鼠足趾肿胀、乙酸提高小鼠腹腔毛细血管通透性的炎性反应,证明具有较强抗急性渗出性炎性反应的作用。夏金鑫等^[33]建立小鼠慢性非细菌性前列腺炎模型,实验发现浙贝母提取物灌胃后,发现给药组小鼠前列腺炎反应较轻,对慢性非细菌性前列腺炎有抑制作用。但体外研究浙贝母精油对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均无抑制效果,对白色念珠菌有中等抑制作用^[34]。应用大鼠模型进行浙贝母乙素治疗卡氏肺孢子肺炎的实验研究,证实用药后肺组织包囊数量较治疗前明显减少,肺组织炎性反应好转。说明它对肺孢子虫发育具有抑制作用。且比黄芪疗效更好^[35]。有望用于卡氏肺孢子肺炎的临床治疗。

5.6 抗氧化作用 浙贝母在神农本草经中列为中品,《本草经集注》中记载贝母“断谷服之不饥”。马文华课题组提纯浙贝母多糖,发现其清除 DPPH 自由基能力并不明显,但还原和清除羟基自由基能力较强。说明浙贝母多糖具有抗氧化活性,推测作用机制可能与直接清除自由基、及参与调动或激活机体内源性抗氧化剂有关^[36]。文献中还报道贝母多糖有抗衰老作用^[37]。

5.7 对细胞增殖 浙贝母是临床治疗瘰疬的主药之一。以浙贝母生药提取物作用于甲状腺功能亢进大鼠模型,能够在体内显著降低三碘甲状腺素原氨酸、四碘甲状腺素原氨酸、环磷酸腺苷浓度,提高耐

缺氧能力,显示出抗甲亢作用^[38]。体外实验表明,贝母素甲能够抑制甲状腺相关眼病中眼眶成纤维细胞的增殖,治疗甲状腺相关眼病,作用机制可能与抑制细胞增生,下调 ICAM-1 有关^[39]。

另外,浙贝母对恶性细胞增殖有一定抑制作用。浙贝母水煎液在 75 mg/mL 剂量作用 48 h,有增加小鼠体内 Lewis 细胞凋亡的作用,说明浙贝母对 Lewis 肺癌有抑瘤作用^[40]。体外实验证明,贝母素甲能够抑制耐三苯氧胺人乳腺癌 MCF-7/TAM 细胞增殖,可能与细胞周期阻滞于 G1 期,诱导细胞凋亡有关^[41]。贝母素甲及贝母素乙对 4T1 炎性乳腺癌细胞及诱导产生的乳腺癌干细胞均有抑制增殖的作用,并对炎性微环境起到调节作用^[42]。

5.8 逆转耐药作用 典型的多药耐药机制主要是通过 ATP 为细胞提供能量,使细胞内带正电荷的亲脂类化疗药物逆浓度梯度泵至细胞外,使细胞内药物浓度下降,细胞毒作用降低或完全丧失,导致细胞产生耐药^[43]。P-糖蛋白具有能量依赖性“药泵”功能,是细胞产生多药耐药的分子基础。多药耐药的细胞往往会产生凋亡抗性,抗凋亡作用增强也是多药耐药性机制中比较重要的一种^[44]。中医理论结合临床实践发现,恶性肿瘤早期多见痰、瘀等临床表现,因此选用化痰散结功效显著的浙贝母改善痰浊环境,尝试逆转耐药,取得很好的疗效。

5.8.1 逆转肿瘤细胞耐药作用

5.8.1.1 急性白血病 胡凯文提出浙贝母碱(贝母素甲)在体外具有逆转肿瘤细胞多药耐药的活性,是世界上首次发现能够逆转肿瘤细胞耐药的甾类生物碱。他研究了 2 种不同机制的多药耐药细胞株:以 P 糖蛋白(P-gp)升高为主要机制的 K562/A02 细胞,以及以多药耐药相关蛋白(MRP)表达升高为主要机制的 HL-60/Adr 细胞。以阿霉素和柔红霉素为化疗药物,体外 MTT 实验研究结果表明,浙贝母碱对 K562/A02 细胞和 HL-60/Adr 细胞逆转阿霉素耐药倍数分别为 5.7、5.8 倍。流式细胞检测结果显示,浙贝母碱能够增加柔红霉素在 K562/A02 细胞内的蓄积,又能抑制耐药蛋白 P-糖蛋白的表达,使部分细胞耐药得到纠正。说明浙贝母至少能作用于 2 种机制不同的多药耐药细胞,作用原理可能与增加耐药细胞中抗癌药物浓度、抑制耐药 P-糖蛋白表达有关^[45-47]。另外还发现贝母素乙同样具有逆转耐药的作用^[49]。同时,还开展了浙贝母中药粉剂联合化疗方案的临床研究。通过对 90 例急性白血病患者进行对比观察,发现浙贝母粉联合常规化疗能够降低

P-糖蛋白表达,提高疑难及复发病理的临床缓解率^[50-51]。根据上述研究成果,结合传统中医理论,配制复方浙贝颗粒,通过随机双盲临床对照临床实验,对难治性白血病具有较好的临床疗效,不良反应少,使用安全^[52]。

5.8.1.2 胃癌 贝母素甲及贝母素乙,均可抑制多药耐药胃癌细胞 SGC-7901/VCR 的增殖。体外研究显示贝母素乙能显著提高对 SGC-7901/VCR 细胞对阿霉素的敏感性及细胞内阿霉素浓度,降低 P-糖蛋白表达。贝母素乙联合 5-氟尿嘧啶化疗,能够诱导细胞凋亡^[53]。体内实验应用胃癌耐药 SGC7901/VCR 细胞株裸鼠皮下移植瘤模型,贝母素乙可增强胃癌耐药细胞移植瘤对阿霉素的敏感性,显著抑制胃癌耐药移植瘤的生长。其机制可能与调低肿瘤组织中 P-gp 表达和升高 Cleaved Caspase-3 的表达相关^[54]。

5.8.1.3 肺癌 浙贝母总生物碱在体内和体外对人肺腺癌 A549/顺铂(DDP)细胞的耐药性具有逆转作用。体外实验浙贝母总生物碱提高 A549/DDP 耐药逆转倍数为 17.8 倍,体内实验抑瘤率提高至 67.4%,明显高于顺铂单独作用。逆转耐药机制可能与下调 MDR1 mRNA 和 P-糖蛋白表达有关^[55]。唐晓勇等也对 A549/DDP 细胞进行浙贝母碱逆转耐药的研究,同样得出浙贝母碱逆转耐药的结果,但他们认为作用机制可能与促进细胞凋亡、下调肺耐药蛋白表达相关^[56]。

5.8.1.4 乳腺癌 胡凯文等以阿霉素诱导多药耐药人乳腺癌细胞株 MCF-7/ADR 为研究对象,发现贝母素甲及贝母素乙,均可以逆转耐药,其逆转倍数在 5 倍以上^[46]。

5.8.2 逆转细菌耐药 浙贝母生物碱贝母素甲的实验研究证实,对耐药金黄色葡萄球菌有逆转作用,主要通过抑制细菌细胞膜上主动外排泵、增加耐药金黄色葡萄球菌内抗生素的蓄积浓度实现。又对耐环丙沙星的金黄色葡萄球菌感染的 60 例慢支急发的患者进行临床观察和细菌学检查,发现浙贝母在体外并无直接抑菌功能,但在体内却发挥了逆转耐药菌而抗菌的作用。其逆转作用主要通过调节免疫力、提高耐药菌敏感性而实现^[57]。贝母素甲与多种抗生素合用研究显示,贝母素甲对多重抗生素耐药菌株铜绿假单胞菌、肠杆菌科株、葡萄球菌属菌株、其他非发酵菌株等,均有对合用抗生素协同增效作用,仅大环内酯类如红霉素无效。探讨其机制认为,红霉素耐药机制以灭活为主,与外排关系不密切。

而其他菌株耐药均涉及到外排机制,考虑贝母甲素的逆转耐药机制与抑制外排相关程度最高^[58]。后来进行的体内实验显示,贝母素素乙联合氨苄西林舒巴坦,用于败血症感染大鼠模型静脉注射后,抗菌作用明显优于抗生素单独使用,这与贝母素乙逆转细菌耐药有关^[59]。

5.9 其他 有学者用家兔进行贝母素甲的药动学研究,贝母素甲灌胃后体内生物利用度低,考虑可能与药物水溶性差、吸收不完全,或胃肠道代谢及外排泵机制等相关^[60]。对浙贝母碱的分子结构研究,认为可以选择性作用于 DNA G-四链体沟槽位点,有望成为新型端粒靶点的抗癌药物^[61]。

6 浙贝母临床应用

有人以浙贝母为主组方,治疗反流性食管炎,证属肝胆郁热、痰浊内扰者,疗效甚好^[62]。也有用于慢性浅表性胃炎的探索^[63]。而以浙贝母、海螵蛸为主的乌贝散^[24]、贝母丸^[64]处方,治疗消化性溃疡得到认可。浙贝母还可用于脂肪肝。脂肪肝病机当因痰浊蕴结肝脉,积聚而成。浙贝母化痰散结,肝脉通利,易于疏泄^[65]。浙贝母清热化痰,融精化液,可治疗精液不化者^[66],及睾丸炎、附睾炎等^[67-68]。另外,浙贝母还可用于治疗硬结性痤疮,中医认为,痤疮为肺风粉刺,为肺胃热盛,蒸郁肌肤而发。浙贝母外敷,清热解毒、散结消肿敛疮^[69-70]。

参考文献

- [1] 尚志钧,刘晓龙. 贝母药用历史及品种考察[J]. 中华医史杂志, 1995, 25(1): 38-42.
- [2] 杨曦亮,张勇慧,阮汉利,等. 中药贝母的本草考证[J]. 亚太传统医药, 2006, 2(7): 69-72.
- [3] 刘若金. 本草述校注[M]. 郑怀林校注. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 154.
- [4] 赵宝林, 刘学医. 药用贝母品种的变迁[J]. 中药材, 2011, 34(10): 1630-1634.
- [5] 董圣群. 三种贝母的功效与应用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2000, 10(4): 61.
- [6] 朱瑄. 贝母的药理研究及临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(17): 98.
- [7] 谢志民, 吕润霞. 贝母类中药功效订正[J]. 中药材, 2001, 24(8): 600-603.
- [8] 谈爱民. 浙贝母治疗产后病举隅[J]. 浙江中医杂志, 1999, 34(11): 20.
- [9] 胡梅素, 祝明. 3 种不同加工浙贝母总生物碱含量的比较[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(3): 157-158.
- [10] 詹丽茜. 冷冻干燥技术的中药应用研究[J]. 中国医药导报, 2008, 5(22): 26.
- [11] 张薇, 邹兆重, 刘慧珍, 等. 微波干燥丹参药材及其质量评价研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(12): 36.
- [12] 韦敏. 不同炮制方法对浙贝母中贝母素含量影响的研究[J]. 中

- 药材,2008,31(8):1129-1130.
- [13] 钟小军. 浙贝母不同炮制品质量的实验研究[J]. 广西中医学院学报,2005,8(2):62-63.
- [14] 何俊明. 浙贝药材道地性迁移的原因调查[J]. 浙江中医杂志,2008,43(12):726-727.
- [15] 邬科,卢立琼. 浙贝母和土贝母的鉴别[J]. 中国药业,2010,19(10):75.
- [16] 蔡朝晖,李萍,李松林,等. 不同产地浙贝母的基因序列及生物碱含量比较[J]. 中药材,2001,24(3):157-159.
- [17] 钱伯初,许衡钧. 浙贝母碱和去氢浙贝母碱的镇咳镇静作用[J]. 药学报,1985,20(4):306-308.
- [18] 李苓,赵军. 贝母类药材的鉴别使用[J]. 中国实用医药,2013,8(4):239-240.
- [19] 程斌,杨雄志. 浙贝母无硫化产地加工工艺的比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(22):12-15.
- [20] 马秀芹,秦伟华,李学斌,等. 浙贝母与其混淆品湖北贝母的鉴别[J]. 时珍国药研究,1997,8(1):42.
- [21] 金玉琴,曾国武,王龙虎,等. 不同浸泡时间对浙贝母有效成分提取的影响[J]. 中国药业,2012,21(20):24-25.
- [22] 高文远,李志亮,肖培根. 常用中药浙贝母的研究进展[J]. 中国中药杂志,1996,21(6):323-328.
- [23] 戴国友,刘志辉,陈晓斌,等. 不同溶媒对浙贝母生物碱含量影响的研究[J]. 时珍国医国药,2001,12(9):779-780.
- [24] 张浩良. 乌贝散的临床运用及其类方述要[J]. 江苏医药,1975,2:11-15.
- [25] 郑国瑞. 复方乌贼骨散治疗溃疡病的临床观察[J]. 人民保健,1959,4:324-325.
- [26] 王安田,孙福祥. 海贝散片对胃酸的影响[J]. 江苏中医,1965,6:30.
- [27] 徐仿周,陈昶,周学琴,等. 浙贝乙素的镇痛活性及身体依赖性的实验研究[J]. 今日药学,2008,18(6):4-6.
- [28] 黄庆杉. 中药的镇咳作用半夏与贝母[J]. 中华医学杂志,1954;40:325.
- [29] 吕适之. 中药浙贝母结晶镇咳作用[J]. 中华医学杂志 1954,40:853.
- [30] 汝融会,王伟,胡旭. 贝母素乙对 COPD 大鼠肺功能及外周血单核细胞 IL-8mRNA 表达的影响[J]. 中国中医药科技,2013,20(3):262-263.
- [31] 郭海,赵晓峰,何敬东,等. 贝母素乙对放射性肺损伤大鼠肺组织水通道蛋白的影响[C]. 中国协和医科大学出版社,2014:599.
- [32] 张明发,沈雅琴,朱自平,等. 浙贝母的抗炎和抗腹泻作用[J]. 湖南中医药导报,1998,4(10):30-31.
- [33] 夏金鑫,韩蕾,周晓辉,等. 浙贝母对免疫原性慢性非细菌性前列腺炎的作用[J]. 中华中医药学刊,2011,29(5):1023-1025.
- [34] 曹跃芬,竺锡武,谭琳. 浙贝母精油化学成分 GC/MS 分析和抑菌活性检测[J]. 浙江理工大学学报,2012,29(1):129-132.
- [35] 秦茜,梁韶辉,黄慧聪,等. 浙贝母素乙和黄芪抗大鼠卡氏肺孢子虫肺炎的疗效比较[J]. 温州医学院学报,2009,39(2):147-150.
- [36] 马文华. 浙贝母多糖体外抗氧化活性的研究[J]. 中华中医药学刊,2014,32(5):1191-1193.
- [37] 丁宝金,金丽琴,吕建新. 多糖的生物活性研究进展[J]. 中国药杂志,2004,39(8):561-563.
- [38] 林明宝,周志愉,万丽玲. 浙贝母对甲状腺功能亢进模型鼠的保护作用研究[J]. 中国药房,2010,21(15):1362-1363.
- [39] 李蓓,郑燕林,刘文舟. 贝母素甲对体外培养甲状腺相关眼病患者眼眶成纤维细胞增殖的影响[J]. 国际眼科杂志,2010,10(2):235-237.
- [40] 杨庆,聂淑琴,翁小刚,等. 乌头、贝母单用及配伍应用体内、外抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(4):25-28.
- [41] 湛海燕,陈信义. 贝母素甲抑制人乳腺癌细胞 MCF-7/TAM 增殖及其对细胞凋亡的影响[J]. 中医药学报,2012,40(4):12-15.
- [42] 张玉人. 扶正祛毒方及其单体成分贝母素经干预乳腺癌干细胞所诱导上皮-间质转化防治乳腺癌转移的机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [43] Larsen AK, Escargueil AE, Skladanowski A, et al. Resistance mechanisms associated with altered intracellular distribution of anticancer agents[J]. Pharmacol Ther,2000,85:217-229.
- [44] Brown JM, Attardi LD. The role of apoptosis in cancer development and treatment response[J]. Nat Rev Cancer,2005,5(3):231-234.
- [45] 胡凯文,郑洪霞,齐静,等. 浙贝母碱逆转白血病细胞多药耐药的研究[J]. 中华血液学杂志,1999,20(12):33-34.
- [46] 胡凯文,郑洪霞,齐静,等. 浙贝母碱逆转白血病细胞多药耐药的研究[A]//中国中西医结合学会. 第八届全国中西医结合肿瘤学术会议论文集[C]. 中国中西医结合学会:2000:4.
- [47] 胡凯文,郑洪霞,齐静,等. 浙贝母碱逆转白血病细胞多药耐药的研究[A]//中国抗癌协会. 2000 全国肿瘤学术大会论文集[C]. 中国抗癌协会:2000:1.
- [48] 胡凯文. PM. Hcl 逆转肿瘤细胞多药耐药研究[D]. 北京:北京中医药大学,1997.
- [49] 胡凯文,陈信义. 中药活性成分抗耐药肿瘤细胞体外筛选研究[J]. 中国医药学报,1998,13(2):10.
- [50] 胡凯文,陈信义,左明焕,等. 浙贝母逆转白血病(肿瘤)细胞耐药的临床与实验研究[J]. 中国医药学报,2004,19(增刊):68-70.
- [51] 胡凯文,陈信义,左明焕,等. 浙贝母逆转白血病(肿瘤)细胞耐药的临床与实验研究[A]//2004 中华中医药科技成果专辑[C]. 2004:3.
- [52] 叶需智. 浙贝母颗粒逆转急性白血病多药耐药临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2006.
- [53] 顾政一,张裴,聂勇战,等. 5 种生物碱胃癌多药耐药逆转剂的筛选及机制研究[J]. 中草药,2012,43(6):1151-1156.
- [54] 王云飞,顾政一,聂勇战,等. 贝母素乙增强阿霉素对胃癌多药耐药裸鼠移植瘤的抑制作用及其机制研究[J]. 中草药,2014,45(5):686-690.
- [55] 李泽慧,安超,胡凯文,等. 浙贝母总生物碱对人肺腺癌 A549/顺铂细胞耐药性的逆转作用(英文)[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):315-320.
- [56] 唐晓勇,唐迎雪. 浙贝母碱对肺癌 A549/DDP 细胞多药耐药的逆转作用观察及机制探讨[J]. 山东医药,2012,52(18):4-6.
- [57] 李全,胡凯文,陈信义,等. 浙贝母对呼吸系统耐药金黄色葡萄球菌逆转作用的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2001,24(5):51-52.

- 中医药临床杂志,2008,20(3):250-252.
- [24]潘璠,于天源.略论经络理论在中医推拿腹诊中的重要性[A]//中华中医药学会.第十二次全国推拿学术年会暨推拿手法调治亚健康临床应用及研究进展学习班论文集[C].广西南宁,2011.
- [25]鲍建峰,刘红星,李进龙.燕赵名医骆俊昌腹诊推拿术应用经验探微[J].河北中医药学报,2010,25(2):25.
- [26]骆仲达,骆竞洪.初论腹诊推拿手法与其他推拿的比较[A]//中华中医药学会推拿分会.中华中医药学会推拿分会第十四次推拿学术交流会论文汇编[C].深圳,2013.
- [27]骆仲达.腹诊腹症推拿程序手法的临床运用[A]//中华中医药学会推拿分会.中华中医药学会推拿分会第十四次推拿学术交流会论文汇编[C].深圳,2013.
- [28]李进龙,张国忠,王娟.腹诊推拿手法的临床应用[J].陕西中医,2008,29(5):598-599.
- [29]魏林林,任蓉,焦建凯,等.骆氏腹诊推拿法治慢性浅表性胃炎临床研究[J].中医药信息,2011,28(5):93-95.
- [30]骆仲达.慢性胃炎的腹诊腹证推拿临证探讨[A]//中华中医药学会推拿分会.中华中医药学会推拿分会第十四次推拿学术交流会论文汇编[C].深圳,2013.
- [31]张朝玉,崔向男,林彬,等.《黄帝内经》腹诊理论初探[J].上海中医药大学学报,2014,28(3):12-14.
- [32]王琦.中医腹诊检测方法的研究及腹诊仪研制临床验证[J].医学研究杂志 1999,28(10):17.
- [33]李斌芳,张伟荣,何新慧,等.中医虚实辨证客观化研究之一[J].上海生物医学工程,2007,28(1):60-61.
- [34]王琦,陈武山,谢建军.中医腹诊参数检测仪临床验证报告[J].中医杂志,1995,36(8):489-491,452.
- [35]李正之,王衍宗.脾胃虚弱证的腹诊[J].北京中医,1994(5):15-16.
- [36]王阶,陈可冀,宋小华.瘀血腹诊的客观化研究[J].中国中西医结合杂志,1996,16(10):596-599.
- [37]刘文巨.关于中医腹诊的初步研讨[J].中国医药学报,1987,2(4):10-14.
- [38]张志军.日本运用现代科学技术对腹诊的研究[J].国外医学·中医中药分册,1991,13(3):1-4.
- [39]温长路.略论腹诊在祖国医学中的运用和发展[J].实用中医内科杂志 1991,5(2):13.
- [40]张红,许淑芬,刘玉侠.中医妇科腹诊初探[J].长春中医学院学报,1997,13(3):4.
- [41]O'Brien KA, Abbas E, Movsessian P, et al. Investigating the Reliability of Japanese Toyohari Meridian Therapy Diagnosis[J]. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2009, 15(10):1099-1105.
- [42]河南省驻马店市第四人民医院毛进军.学用经方须重视腹诊[N].中国中医药报,2010-08-23(004).
- [43]俞贤在,张志枫,许家佗,等.日本汉方腹诊的起源与流派形成[J].中医药文化,2013,8(3):32-35.
- (2016-03-05 收稿 责任编辑:白桦)
- (上接第 216 页)
- [58]王嵩,孙颖立,胡凯文.贝母甲素联合抗生素抑制多重抗生素耐药菌的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2003,24(S1):208-211.
- [59]王耘,胡凯文,安超.贝母素乙联合氨苄西林舒巴坦抗耐药菌感染的体内实验研究[J].中华中医药杂志,2010,25(12):2010-2013.
- [60]刘丽丽,陈丽华,朱卫丰,等.贝母素甲在家兔体内的药理学[J].中国医药工业杂志,2011,42(12):914-916.
- [61]付佳,李锦莲,王亚婧,等.浙贝碱与 DNAG-四链体复合物的分子动力学模拟研究[J].黑龙江医药科学,2011,34(4):100.
- [62]李为安.浙贝母治胆汁反流性胃炎[J].中医杂志,2004,45(6):411.
- [63]张建明.浙贝母擅治浅表性胃炎[J].中医杂志,2004,45(6):411.
- [64]叶宏清.复方贝母丸治疗消化性溃疡[J].中级医刊,1958,12:14.
- [65]史文丽,马新社.浙贝母善治脂肪肝[J].中医杂志,2004,45(6):410-411.
- [66]聂永新.浙贝母治疗精液不液化有良效[J].中医杂志,2004,45(6):412.
- [67]宁再安.浙贝母治疗睾丸炎[J].中医杂志,2004,46(7):490-491.
- [68]周来超,姜玲.浙贝母治疗附睾炎[J].浙江中医杂志,2006,41(2):95.
- [69]赵成坤.浙贝粉外敷治疗疮疮 106 例[J].江苏中医药,2010,42(2):28.
- [70]苗后清.重用浙贝母治疗硬节性疮疮[J].中医杂志,2004,46(7):490.
- (2016-04-29 收稿 责任编辑:洪志强)