

七叶皂苷的药理作用 机制研究进展

□张好生* 刘明义

(烟台市烟台山医院 烟台 264001)

张莲梅 (山东瑞康药业有限公司 烟台 264001)

摘要:七叶皂苷是七树科欧马栗的主要活性成分,它具有抗炎、抗水肿、增强静脉张力、抑制胃排空、抑制胃酸分泌、清除活性氧和协同抗肿瘤作用。本文对七叶皂苷的药理作用及其作用机制进行了综述。

关键词:七叶皂苷 药理学

七叶皂苷(商品名:麦通纳)是七叶树科欧马栗或中药娑罗子的主要活性成分,属于三萜皂苷类药物,含 α 和 β 两种异构体,两种异构体理化性质有较大差别。其中 β -七叶皂苷是主要的活性异构体。 β -七叶皂苷的水溶液在100℃时,结构中C-21, C-22和C-28羟基可发生乙酰基转移,转化成 α -七叶皂苷。 β -七叶皂苷具有抗炎、抗水肿、增强静脉紧张性作用。七叶皂苷在临床上广泛应用于治疗慢性静脉功能不全、各种

水肿、痔疮、哮喘及抗肿瘤等。本文就七叶皂苷在临床应用中的药理作用机制研究进展作一综述。

一、抗炎、抗水肿和 增强静脉张力的作用

在体和离体的动物实验发现,七叶皂苷可以拮抗低氧状态下组织细胞ATP含量减少,维持细胞泵功能,减少组织中腺苷含量,从而减轻血管内皮细胞和组织细胞的损伤。其确切机制尚不清楚,推测可能与保护线粒体氧化磷酸化中的复合物I和III有关^[1]。

七叶皂苷可以抑制磷脂酶

A₂,减少炎症介质前体的释放,减轻组织的炎症反应^[2]。七叶皂苷通过提高组织中前列腺素的水平,尤其是PGF₂,使血管产生紧张性作用而减少渗出。七叶皂苷还可抑制弹性蛋白酶和透明质酸酶的活性^[3],这些酶可促进蛋白多糖的降解,蛋白多糖是毛细管内皮的重要成分和血管外基质的主要成分。七叶皂苷通过对这些酶的非竞争性抑制,产生保护毛细血管,加强毛细管壁防渗漏功能,从而达到增强静脉紧张性作用。扫描电镜下还可以观察到,七叶皂苷可以明显减少缺血缺氧状态下的中性粒细胞附壁和渗出,减少组织中活性氧、趋化因子和蛋白酶的释放,从而产生抗炎、抗水肿功能。这种保护作用在100~750 ng·mL⁻¹存在明显量效关系^[2,4]。

七叶皂苷的这种抗炎、抗水肿和增强静脉张力的作用,临床上可广泛应用于慢性静脉功能不全、痔疮、各种水肿、哮喘等。

二、抑制胃酸分泌和抑制 胃排空的作用

迷走神经是胃酸分泌的主要神经调节因素,降低迷走神经兴奋性可抑制胃酸分泌。洪纛等^[5]的研究发现,七叶皂苷不论胃内给药或十二指肠给药,均可抑制胃酸分泌。这种抑制作用可以被酪氨酸羟化酶、利血平、6-羟多巴胺等减弱,推测七叶皂苷抑制胃排空作用至少部分是由于改变迷走神经兴奋性,通过刺激迷走神经合成和释

收稿日期:2003-10-13

修回日期:2004-04-19

* 联系人 张好生, 硕士, 主治医师, 主要研究药物对脏器保护的作用机制, Tel: 0535-6602165, E-mail: ytzhs@hongen.com。

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 45

放多巴胺,使中枢多巴胺₂受体释放前列腺素而产生作用^[6]。降低迷走神经的兴奋性有利于改善十二指肠溃疡患者兴奋的高胃酸分泌,且有利于抑制夜间高酸分泌。十二指肠给药的抑制作用与改变迷走神经兴奋性的关系更为密切^[5]。

目前已知胃壁细胞膜上有3类泌酸受体,分别为H₂-受体、胃泌素受体和乙酰胆碱受体。这3种受体可分别被组胺、胃泌素和乙酰胆碱激活而引起胃酸分泌。其中胃泌素主要与餐后胃酸分泌有关,组胺除与H₂-受体结合刺激胃酸分泌外,还参与介导迷走神经释放的乙酰胆碱和胃泌素刺激的胃酸分泌。七叶皂苷十二指肠给药对2种激动剂引起的胃酸分泌增加均有明显的抑制作用^[7],提示七叶皂苷可通过神经和内分泌两种途径参与胃酸的调节。

Matsuda等^[6]的研究还发现,七叶皂苷具有抑制鼠胃排空的作用。这种抑制作用可以被消炎痛减弱,消炎痛本身可以抑制前列腺素的合成。抑制最明显的时间是在给药后1~2h。提示这种抑制作用可能是前列腺素依赖性的。另外,Marhuenda等^[8]的研究还发现,七叶皂苷可使胃粘膜细胞数量和糖蛋白含量增加,而给予消炎痛可以部分抑制七叶皂苷对胃粘膜的保护作用,提示七叶皂苷通过提高前列腺素水平参与胃粘膜保护和抑制胃排空作用。

三、清除活性氧作用

七叶皂苷清除氧自由基的作

用表现在可明显减少组织细胞ATP的消耗,维持了血管内皮细胞的功能,减轻了由黄嘌呤氧化酶的大量生成造成的大量活性氧的生成;同时,七叶皂苷通过激活内皮细胞,增加对中性粒细胞的粘附性而减少中性粒细胞的渗出,进一步减轻缺血、缺氧造成的呼吸爆发中的活性氧生成,从而达到有效降低活性氧的生成作用^[2,4]。而且七叶皂苷可减轻超氧化物歧化酶(SOD)的消耗,提高SOD的活性,能达到更有效地清除氧自由基的作用^[9]。

四、协同抗肿瘤作用

七叶皂苷本身虽不能诱导肿瘤细胞凋亡,但邹明和郭维等^[10,11]的研究发现,七叶皂苷可以抑制肿瘤细胞的生长。七叶皂苷对肿瘤细胞的抑制与剂量和时间有依赖性关系,在一定的剂量范围内呈正相关。七叶皂苷可使G₁期细胞数量增多,使G₁期不能运行到S期,从而干扰细胞分裂增殖。七叶皂苷的协同抗肿瘤作用还表现在明显增强5-Fu等抗肿瘤药物的杀伤作用。细胞周期的运行受到多种细胞周期素(cyclin)和细胞周期素依赖性蛋白激酶(CDK)的调控,七叶皂苷是否是通过影响细胞周期素和蛋白激酶后阻滞G₁期细胞向S期过渡还有待深入研究。

总之,七叶皂苷的药理作用机制已逐渐被认识,药理作用的多样性使得七叶皂苷已经广泛应用于临床,被认为是无明显激素

副作用的新型激素。但是,七叶皂苷也有明显的毒副作用,如过敏反应和肝脏损害等,临床应用中应严格掌握其适应证。

参考文献

- 1 Janssens D, Delaive E, Houbion A, et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 2000, 130(7): 1513 ~ 1524.
- 2 Arnould T, Janssens D, Michiels C, et al. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol*, 1996, 315(2): 227 ~ 233.
- 3 Facino RM, Carini M, Stefani R, et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim)*, 1995, 328(10): 720 ~ 724.
- 4 Bougelet C, Roland IH, Ninane N, et al. Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. *Eur J Pharmacol*, 1998, 345(1): 89 ~ 95.
- 5 洪纛, 侯家玉. 娑罗子抑酸作用机理研究. *北京中医药大学学报*, 1999, 22(3): 45 ~ 47.
- 6 Matsuda H, Li Y, Yoshikawa M. Possible involvement of dopamine and dopamine₂ receptors in the inhibitions of gastric emptying by escin Ib in mice. *Life Sci*, 2000, 67(24): 2921 ~ 2927.
- 7 Matsuda H, Li Y, Yoshikawa M. Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide in inhibitions of gastric emptying and accelerations of gastrointestinal transit by escins Ia, Ib, IIa, and IIb in mice. *Life Sci*, 2000, 66(3): 41 ~ 46.
- 8 Marhuenda E, Alarcon de la Lastra C, Martin MJ. Antisecretory and gastroprotective

(下转第72页)

花麻点。无芦头、花麻点、破皮、裂口、夹生、杂质、虫蛀、霉变。

三等 :干货。呈圆柱形。直或稍弯,去净栓皮,两端整齐。表面类白色或浅红棕色,质坚实体重。断面类白色或白色。味微苦酸。长 4cm 以上,中部直径 0.8cm 以上,间有花麻点。无芦头、花麻点、破皮、裂口、夹生、杂质、虫蛀、霉变。

四等 :干货。呈圆柱形。直或稍弯,去净栓皮,两端整齐。表面类白色或浅红棕色,质坚实体重。断面类白色或白色。味微苦酸。长短粗细不等,兼有夹生、间有花麻点、头尾碎节或拣去净栓皮。无枯芍、芦头、花麻点、杂质、虫蛀、霉变。

2. 质量监测

(1) 有效成分含量监测。

参照《中华人民共和国药典 2000 年版附录 VI D》高效液相色谱法测定。

本品含芍药苷($C_{23}H_{28}O_{11}$)不得少于 0.80%。

(2) 农药残留监测。

参照《中华人民共和国药典 2000 年版附录 IX 6》有机氯类农药残留量测定法。

参照国家外经贸部 2001 颁布的《药用植物及制品进出口绿色行业标准》

六六六(BHC) 小于或等于 0.1mg/kg

DDT 小于或等于 0.1mg/kg

五氯硝基苯(PCNB) 小于或等于 0.1mg/kg

艾氏剂 Aldrin 小于或等于

0.02mg/kg

(3) 重金属含量监测。

参照《中华人民共和国药典 2000 年版》附录 IX 重金属检查法。

参照国家外经贸部 2001 颁布的《药用植物及制品进出口绿色行业标准》

重金属总量小于或等于 20.0mg/kg

铅(Pb) 小于或等于 5.0mg/kg

镉(Cd) 小于或等于 0.3mg/kg

汞(Hg) 小于或等于 0.2mg/kg

砷(As) 小于或等于 2.0mg/kg

七、包装、储藏及运输

白芍一般用麻袋包装。每件约 100kg。置通风干燥地方贮藏,严防受潮,要经常检查是否有受潮、霉变,要定期进行翻晒,翻晒要在温和的阳光下进行,忌烈日曝晒,以免变色翻红。有条件的地方,在芍根中充以 N_2 、 CO_2 ,进行气调养护。经气调养护的药材色、香、形、味等原有性状保持较好,有效成分也无明显影响。如发现翻红或虫蛀应立即处理,可先喷少许水于表皮上,再用挥发油熏蒸。

具体方法:将芍根用 10000:1 比例的萆澄茄或丁香挥发油在密封状态下熏蒸 6 天。丁香挥发油的抑菌效果高于萆澄茄挥发油,但成本较高。用萆澄茄挥发油熏蒸防霉,比硫磺等熏蒸更经济实用,且无残毒。

八、小 结

通过对白芍栽培特点以及生

产中存在的主要问题的调查研究,查阅技术资料,深入产区总结经验等,初步制订了白芍种植的 SOP 和质量标准。为白芍规范化种植提供了操作规程。随着科研的进展,白芍规范化种植的操作规程也将逐步完善和充实。

参考文献

- 1 中国药材公司编著.《中国常用中药材》.北京:科学出版社,1995.
- 2 杨俊,方红.《芍药》.北京:中国中医药出版社,2001.
- 3 国家科技部生命科学技术发展中心.《中药材规范化种植研究项目实施指导原则及验收标准》资料.2001.
- 4 中华人民共和国对外贸易经济合作部.《药用植物及制剂进出口绿色行业标准》资料.2001.
- 5 《中华人民共和国药典》一部.中华人民共和国药典.北京:化学工业出版社,2000.

(责任编辑:李书祯)

(上接第 46 页)

- effects of aescine in rats. Gen Pharmacol, 1994, 25(6): 1213 ~ 1219.
- 9 李毅. β -七叶皂苷治疗烧伤 100 例临床观察. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(10): 751 ~ 753.
- 10 邹明,韩英,纪欣. 七叶皂苷抑制大肠癌 HCT-8 细胞生长及提高癌细胞对 5-氟尿嘧啶敏感性的研究. 中华消化杂志, 2001, 21(4): 248 ~ 249.
- 11 郭维,徐波,杨秀伟等. β -七叶皂苷钠的抗肿瘤作用研究. 中国药理学通报, 2003, 19(3): 351 ~ 352.

(责任编辑:肖鲁沂 柳 莎)

Objective : To summarize the application of the following seven technologies to the analysis of internal Chinese drugs in the modernization of traditional Chinese medicine (TCM): supercritical fluid extraction, capillary electrophoresis, macroporous adsorption resin, biochip, TCM fingerprint, enzyme and membrane separation. **Method** To consult and sort out relevant articles published at home and abroad in the last five years. **Result** The application of the said technologies to the pre – processing and analysis of biological samples has provided a new method and idea for the exploration of the functional mechanisms and the establishment of quality standards of TCM , the monitoring of drugs applied in clinic and the R&D of new drugs. **Conclusion** The application of such technologies will surely speed up the progress of the modernization and internationalization of TCM.

Key Words : TCM , modernization of TCM , high and new technologies, analysis of internal drugs

Progress of Study in Functions of Pharmacological Mechanisms of Aescin

Zhang Haosheng and Liu Mingyi(Yantaishan Hospital, Yantai Municipality 264001)

Zhang Lianmei (Shandong Ruikang Pharmaceutical Co. Ltd, Yantai 264001)

This article summarizes such pharmacological functions and functional mechanisms of aescin as anti – inflammation, anti – oedema and the reinforcement of vein tension as well as the inhibition of gastric emptying in order to restrain the secretion of gastric acid, purge away active oxygen and control tumours.

Key Words : aescin, pharmacology

Relationship between Effectiveness of Chinese Medicines for Anti – cancers, Anti – cardiovascular Diseases and Anti – diabetes and Parameters of Quantum (Cluster) Statistical Dynamics ——Annotation of Traditional Theories of Traditional Chinese Medicine by Theories of Modern Chemico – physics and Cluster (Quantum) Statistic Dynamics (VII)

Jin Riguang, Mu Xueyan and Zhao Huiying (Center for life science under Beijing University of Chemical Engineering and Beijing Institute of Cluster Life Power Technology, Beijing 100029)

This article firstly puts forward the relationship between the effectiveness of Chinese medicines for anti – cancers and the parameters of Cluster (quantum) statistical dynamics and points out that the life power elements of most Chinese medicines with high effectiveness of anti – cancers are distributed in between the transitional area of higher yang and higher yin. The authors of the article hold that the anti – cancer effect of Chinese medicines has close relations with a particular distribution of given catalytic and activating power elements existing in the depth of Chinese medicines. The strength of electric charge of Chinese medicines with effectiveness of anti – cancers should be appropriately distributed or there are groups of both yang and yin life power elements in one Chinese medicine. This article also expounds the relationship between the effectiveness of quite a lot of Chinese medicines with functions of anti – cardiovascular diseases and anti – diabetes and the parameters of cluster (quantum) statistical dynamics on the basis of studies on the distribution of life power elements of various Chinese medicines for anti – cardiovascular diseases and anti – diabetes, and divides Chinese medicines for anti – cardiovascular diseases into the following four kinds according to their parameters: cardi tonic Chinese medicines with high yang attribute (R_1 in between 3 and 5, $\zeta \leq 5.6$), Chinese medicines inclined to yang attribute which have the functions of bringing high blood pressure down (R_1 in between 6 and 9, ζ between 5.6 and 5.7), Chinese medicines inclined to yin attribute which have the functions of bringing high blood pressure down and decreasing blood fat (R_1 in between 10 and 12, ζ between 5.6 and 5.8) and Chinese medicines with high yin attribute which have the functions of decreasing blood fat ($R_1 > 12$, ζ in between 5.7 and 6.0) . In this article the leading

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 87