

基于现代药理研究的余甘子藏医药理论分析*

梁文仪, 陈文静, 吴玲芳, 李 师, 崔雅萍, 元 旗, 张兰珍**

(北京中医药大学中药学院 北京 100102)

摘 要:目的:基于现代药理研究对余甘子传统藏医药理论进行分析,为余甘子研究及开发提供依据。方法:查阅藏医药典籍、文献,并结合临床实践,总结余甘子在传统藏医药中的应用,探讨余甘子的藏医药理论基础与现代药理研究的相关性。结果:余甘子在传统藏医药临床实践中主要用于治疗血病、培根病、赤巴病、高血压、消化不良、腹胀、咳嗽、骨节不利等消化系统、血液循环系统、呼吸道和关节骨骼疾病,各国学者通过现代科学技术和方法研究证实了余甘子对以上疾病具有较好的治疗作用。结论:现代药理研究从多方面、多层次阐释了余甘子在传统藏医药理论指导下临床应用的科学性。

关键词:余甘子 传统应用 藏医药 药理活性

doi:10.11842/wst.2016.07.014 中图分类号:R96 文献标识码:A

余甘子为大戟科叶下珠属植物余甘子 *Phyllanthus emblica* L. 的干燥成熟果实^[1],又名庵摩勒(西藏)、滇橄榄(云南)、橄榄子(四川)、油柑子(广东)、鱼木果(广西)、余甘、久如拉、望果等^[2],广泛分布于热带、亚热带的亚洲国家,如中国、印度、泰国、伊朗、阿富汗、斯里兰卡、马来西亚、菲律宾、巴基斯坦等,其中以中国和印度分布面积最大,产量最多^[3]。余甘子作为药食两用的药物,在中国已有 2 000 多年的应用历史,在唐代曾作为一种饮品而广受欢迎^[4],《本草纲目》记载“其味初食苦涩,良久更甘”。

余甘子在近 20 个国家或民族的传统医药中被广泛使用,这与其多方面功效密切相关。现代研究表明,余甘子主要含有酚酸类、鞣质类、黄酮类、萜类、维生素类等成分,具有降血糖、抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、调节肠胃运动及保护神经组织等药理活性^[5-10]。本文结合余甘子的现代药理学资料,对藏医药中余甘子的医药理论、临床应用科学性进行了探讨。

1 余甘子传统藏医药应用

余甘子在中国的资源分布十分广泛,云南、四川、贵州、广西、广东、福建、海南等地均有种植^[11]。余甘子作为藏族习用药材,在历代藏本草中均有记载,《四部医典》称“余甘子清血热,治血热旺盛及其引起的眼病、肝病”,《晶珠本草》言“余甘子味甘、性凉,治培根病、赤巴病、血病”^[12]。在传统藏医药临床实践中主要被用于治疗血病、培根病、赤巴病、高血压、消化不良、腹胀、咳嗽、喉痛、口干、热性水肿、尿频等,常与诃子、毛诃子配伍使用出现在藏医方剂中,称为“大三果”,使用频率非常高。藏医的培根病以消化系统疾病和水液失调为主,表现为不思饮食、消化不良、脘腹胀满、恶心呕吐、泄泻、关节疼痛、骨节松弛等^[13];赤巴病属于“火”失调导致的疾病,症状有头痛身热、口感酸苦、舌苔黄腻、痰色赤黄、口渴欲饮、呕吐下泻、二便发黄、黄疸等;血病则表现为血热血瘀导致的出血、高血脂、高血压等^[14,15]。根据藏医药典籍、文献及临床实践可知,藏医药中余甘子主要治疗消化系统、血液循环系统、呼吸道和关节骨骼

收稿日期 2016-06-19

修回日期 2016-06-19

* 国家自然科学基金面上项目(81274187):基于藏药余甘子酚酸类成分体内动态变化的抗癌药效物质与质量控制研究,负责人 张兰珍。

** 通讯作者 张兰珍,本刊编委,研究员,博士生导师,主要研究方向:中药民族药药效物质基础及质量控制研究。

等 4 大类疾病。

2 现代药理研究对余甘子藏医药理论的诠释

2.1 治疗消化系统疾病

消化系统疾病包括食管、胃、肠、肝、胆、胰等器质性 or 功能性疾病,病变可局限于本系统,也可能累及其他系统;常见恶心呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、黄疸等症。

研究证实,余甘子可以调节胃肠运动,既有抗腹泻作用,又有抗便秘作用。余甘子的止泻作用主要是由于毒蕈碱受体和 Ca^{2+} 通道双重阻断。抗便秘活性可能通过激活毒蕈碱受体有关。余甘子的双重调节作用可能是由于不同剂量导致的,低剂量(体内实验剂量 $100\text{--}300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,体外实验剂量 $0.003\text{--}0.1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) 兴奋毒蕈碱受体,高剂量(体内实验剂量 $500\text{--}700\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,体外实验剂量 $0.3\text{--}1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) 抑制毒蕈碱受体^[16,17]。

实验研究表明,余甘子对沙门氏菌、嗜热脂肪芽孢杆菌、大肠杆菌、变形杆菌、伤寒沙门菌、奇异变形杆菌、甲型副伤寒沙门菌、乙型副伤寒沙门菌以及粘质沙雷氏菌均表现出一定的抑制作用。 CO_2 超临界流体萃取得到的余甘子精油对沙门氏菌的抑制活性比山梨酸钾效果好^[18]。余甘子 70 % 乙醇提取物对嗜热脂肪芽孢杆菌、变形杆菌和大肠杆菌显示非常强的抑菌活性, MIC 值依次为 4.0 %、4.0 % 和 2.0 %^[19]。Saeed 等^[20] 研究发现,余甘子水煎液对大肠杆菌、伤寒沙门菌、奇异变形杆菌、甲型副伤寒沙门菌、乙型副伤寒沙门菌以及粘质沙雷氏菌也表现出强抑制活性。对分离得到的余甘子单体化合物 1,2,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucose 和 phyllaemblicin G6 进行抗病毒研究,发现具有抗乙型肝炎病毒 HBV 的活性^[21,22]。

以上实验研究运用现代科学技术与方法,证实了余甘子在传统藏医药理论指导下治疗消化系统疾病的科学性。

2.2 治疗呼吸道疾病

呼吸系统疾病是常见多发病,主要病变在气管、支气管、肺部及胸腔,轻者多发热、咳嗽、流涕、胸痛、呼吸受影响,重者呼吸困难、缺氧,甚至呼吸衰竭而致死。

罗兰等^[23] 研究表明,余甘子乙酸乙酯部位抑菌活性最强,其对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 2.5

$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,对肺炎链球菌的 MIC 为 $0.625\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。邢海晶等^[24] 对复方余甘子含片做了抗菌活性研究,结果表明:余甘子含片可以防治慢性咽炎,促进优势菌甲型链球菌的生长。体外研究表明,余甘子含片对乙型溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌均可产生抑制作用,对优势菌甲型链球菌则没有抑制作用。Saeed 等^[20] 研究发现,余甘子水煎液对肺炎杆菌、克雷伯氏菌表现出强抑制活性。瞿畅^[25] 研究余甘子水提取物、甲醇提取物、乙酸乙酯提取物对单纯疱疹病毒 HSV-1 和 HSV-2 都有抑制作用。其他课题组进一步研究得到 1,2,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucose 抑制单纯疱疹病毒 HSV-1 和 HSV-2 的机制是既能细胞外灭活病毒颗粒又可抑制宿主细胞的病毒合成^[21,22]。而分离得到的另一物质 phyllaemblicin B 可改善萨科齐病毒 CVB3 介导的 Hela 细胞病变, IC_{50} 为 $7.75 \pm 0.15\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[26]。

从现代药理研究可以看出,余甘子在治疗由细菌或病毒引起的呼吸道疾病方面具有较好的作用。

2.3 治疗关节骨骼疾病

余甘子可用于治疗“赤巴”失调引起的关节疼痛、屈伸不利、骨节松弛等疾病。相关学者^[26] 考察了余甘子甲醇、石油醚、乙酸乙酯、正丁醇以及水 5 个部位提取物的抗炎镇痛的作用,发现除了余甘子水相提取物,其余 4 个提取部位均具有抗炎镇痛作用,其中甲醇与正丁醇部位的抗炎作用最强。Rao 等^[27] 对炎症模型大鼠灌胃余甘子提取物后,血清中促炎因子 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 水平显著下降。Middha 等^[28] 研究表明,余甘子醇提取物在治疗炎症模型鼠 4 h 后有效减轻炎症症状,有效率达 72.72 %,与空白对照组相比, $\text{IL-1}\beta$ 和 $\text{TNF-}\alpha$ 分别下降了 57.25 % 和 35.41 %。另有研究表明,余甘子叶甲醇、四氢呋喃、1,4- 二氧六环提取物可以抑制白三烯致人类中性粒细胞的迁移和 N- 甲酰甲硫氨酸 - 亮氨酸 - 苯丙氨酸致细胞脱粒,且其消炎作用可能是通过抑制中性粒细胞和血小板的活动实现的^[29]。余甘子提取物与白花丹合用作用于由脚叉菜胶致炎的模型鼠时,其抗炎作用与阿司匹林接近^[30]。Golechha 等^[31] 发现余甘子水醇提取物对慢性炎症大鼠也有很好的治疗作用,可显著减轻足肿胀程度,且可减少肉芽肿的形成。

2.4 治疗血液循环系统疾病

血液循环系统由血液、血管和心脏组成。其中,血液由血浆、红细胞、白细胞及血小板 4 种成分组

成,血细胞、血小板占血液的45%,而血浆占血液的55%。血浆是水、糖、脂肪、蛋白质、钾盐及钙盐的混合物,还包含许多止血必需的凝血因子。其中任何一部分出现问题都会引发血液系统疾病。

许多学者研究发现,余甘子具有较好的降血糖作用。胡炜^[32]认为余甘子的降血糖作用是其可以提高胰岛素介导的蛋白激酶B、磷脂酰肌醇-3-激酶以及葡萄糖转运蛋白4 mRNA的水平。Tiwari V等^[33]研究表明,余甘子提取物可以显著减少神经性糖尿病大鼠在热水刺激测试中的甩尾次数和机械刺激缩足反应阈值,随着氧化性刺激的增强,血清中亚硝酸盐、肿瘤坏死因子TNF- α 、白介素IL-1 β 和转化生长因子TGF- β_1 都显著下降。Nain研究团队利用链脲佐菌素诱导的二型糖尿病大鼠研究余甘子水醇提取物的降血糖活性,其结果表明:连续口服余甘子提取物45天可明显降低空腹血糖以及所有相关生化参数,并在一定程度上提高胰岛素的含量^[34]。Puppala等^[35]研究1-O-galloyl- β -D-glucose体外降血糖活性,发现其能够选择性抑制阿尔多酮还原酶家族1成员B1的活性。而且,Sakthivel等^[36]研究表明,当余甘子与二甲双胍合用时,降血糖作用较单用二甲双胍更强。

另有研究人员发现,余甘子还可以防治动脉粥样硬化。王绿娅等^[37]研究表明,余甘子果汁粉有调节血脂和减少组织脂质沉积、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抑制内皮素等作用。刘丽梅^[38]研究发现,余甘

子可减少动脉粥样硬化斑块面积,减少动脉粥样硬化斑块内弹力纤维含量,降低动脉粥样硬化斑块级别,减少动脉粥样硬化斑块内泡沫细胞层数。吕爱秀等^[39]认为,余甘子中的两个鞣质成分Phy-16和Phy-13能够有效对抗ox-LDL诱导的动脉粥样硬化,能减少ox-LDL诱发的单核细胞和内皮细胞黏附,减少内皮细胞MDA的生成,并能对抗ox-LDL诱导的动脉血管平滑肌细胞增殖。

现代研究采用科学的技术、方法发现余甘子在治疗血液循环系统疾病方面有良好的疗效,这与传统藏医药临床利用余甘子治疗血瘀血热所致血病理论相一致。

3 小结

余甘子在亚洲各国拥有悠久的历史,在中国更是一种药食两用的药材,作为食物和药物,均未见毒副作用报道与记载,可见其安全性极高。近年来,各国学者对余甘子的药理作用进行了大量研究,其研究结果在一定程度上为藏医药中余甘子的临床应用提供了科学依据。因此,通过合理地开发和先进的科技,以余甘子为原料制成各类保健品与药品将具有十分广阔的前景,可更好地服务临床及养生保健。目前,有关余甘子的吸收、分布、代谢与排泄过程研究较少。因此,探讨其主要成分在体内的吸收特点及机制,并为余甘子药动学研究提供科学依据,显得尤为必要。

参考文献

- 1 国家药典委员会. 中国药典(一部). 北京:中国医药科技出版社, 2015: 179.
- 2 肖培根. 新编中药志(第二卷). 北京:化学工业出版社, 2002: 308-312.
- 3 杨顺楷, 杨亚力, 杨维. 余甘子资源植物的研究与开发进展. 应用与环境生物学报, 2008, 14(6): 846-854.
- 4 陈明. “法出波斯”: “三勒浆”源流考. 历史研究, 2012, 2012(1): 4-23.
- 5 Mao X, Wu L F, Guo H L, et al. The Genus *Phyllanthus*: An Ethnopharmacological, Phytochemical, and Pharmacological Review. *Evid-based Compl Alt*, 2016, 2016(7584952): 1-37.
- 6 Zhao T, Sun Q, Marques M, et al. Anticancer Properties of *Phyllanthus emblica* (Indian Gooseberry). *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015(950890): 1-7.
- 7 Yang B, Liu P. Composition and Biological Activities of Hydrolyzable Tannins of Fruits of *Phyllanthus emblica*. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(3): 529-541.
- 8 D'Souza J J, D'Souza P P, Fazal F, et al. Anti-diabetic effects of the Indian indigenous fruit *Embolica officinalis* Gaertn: active constituents and modes of action. *Food Funct*, 2014, 5(4): 635-644.
- 9 Thilakchand K R, Mathai R T, Simon P, et al. Hepatoprotective properties of the Indian gooseberry (*Embolica officinalis* Gaertn): a review. *Food Funct*, 2013, 4(10): 1431-1441.
- 10 Krishnaveni M, Mirunalini S. Therapeutic potential of *Phyllanthus emblica* (amla): the ayurvedic wonder. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2010, 21(1): 93-105.
- 11 王辉. 余甘子的化学成分和药理作用研究进展. 中国现代中药, 2011, 13(11): 52-56.
- 12 青海省药品检验所. 中国藏药. 上海:上海科学技术出版社, 1996: 51-53.

- 13 才项仁增. 浅谈藏医三因学之培根及培根病. 西部中医药, 2011, 24(7): 58–60.
- 14 罗秉芬, 赵秀华, 客观澳, 等. 浅谈藏医三因学说及其养生方法. 中国民族医药杂志, 2014, 20(12): 73–76.
- 15 扎西东智. 简述三因学说在藏医学中的运用. 中国民族医药杂志, 2012, 18(4): 1–5.
- 16 Mehmood M H, Siddiqi H S, Gilani A H. The antidiarrheal and spasmolytic activities of *Phyllanthus emblica* are mediated through dual blockade of muscarinic receptors and Ca^{2+} channels. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 856–865.
- 17 Mehmood M H, Rehman A, Rehman N U, *et al.* Studies on prokinetic, laxative and spasmodic activities of *Phyllanthus emblica* in experimental animals. *Phytother Res*, 2012, 27(7): 1054–1060.
- 18 赵谋明, 刘晓丽, 崔春, 等. 超临界 CO_2 萃取余甘子精油成分及精油抑菌活性. 华南理工大学学报 (自然科学版), 2007, 35(12): 116–120.
- 19 唐春红, 陈岗, 陈冬梅, 等. 余甘子果实粗提物的抑菌活性研究. 食品科学, 2009, 30(7): 106–108.
- 20 Saeed S, Tariq P. Antibacterial activities of *Emblca officinalis* and coriandrum sativum against Gram negative urinary pathogens. *Pak J Pharm Sci*, 2007, 20(1): 32–35.
- 21 Lv J J, Wang Y F, Zhang J M, *et al.* Anti-hepatitis B virus activities and absolute configurations of sesquiterpenoid glycosides from *Phyllanthus emblica*. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(43): 8764–8774.
- 22 Xiang Y F, Ju H Q, Li S, *et al.* Effects of 1,2,4,6-tetra-O-galloyl-beta-D-glucose from *P. emblica* on HBsAg and HBeAg secretion in HepG2.2.15 cell culture. *Virologica Sinica*, 2010, 25(5): 375–380.
- 23 罗兰, 余阿妹, 林坤鑫. 余甘子醇提物不同萃取部位对入消化道常见菌的抑制作用研究. 中国药房, 2014, 25(7): 593–595.
- 24 邢海晶, 袁嘉丽, 陈文慧, 等. 复方余甘子含片对人体口咽部菌群调节作用的初步研究. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(11): 942–944.
- 25 瞿畅, 赖志才, 裴赢, 等. 余甘子提取物体外抗单纯疱疹病毒 1 型和 2 型的初步研究. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 784–786.
- 26 Wang Y F, Wang X Y, Ren Z, *et al.* Phyllaemblicin B inhibits Coxsackie virus B3 induced apoptosis and myocarditis. *Antivir Res*, 2009, 84(2): 150–158.
- 26 曾煦欣, 岑志芳, 李海燕, 等. 余甘子提取物的抗炎镇痛作用. 广东医学, 2012, 33(23): 3533–3536.
- 27 Rao T P, Okamoto T, Akita N, *et al.* Amla (*Emblca officinalis* Gaertn.) extract inhibits lipopolysaccharide-induced procoagulant and pro-inflammatory factors in cultured vascular endothelial cells. *Br J Nutr*, 2013, 110(12): 2201–2206.
- 28 Middha S K, Goyal A K, Lokesh P. Toxicological evaluation of *Emblca officinalis* fruit extract and its anti-inflammatory and free radical scavenging properties. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(3): 427–433.
- 29 Ihtantola V A, Summanen J, Kankaanranta H, *et al.* Anti-inflammatory activity of extracts from leaves of *Phyllanthus emblica*. *Planta Med*, 1997, 63(6): 518–524.
- 30 Dang G K, Parekar R, RKamat S K, *et al.* Antiinflammatory activity of *Phyllanthus emblica*, plumbago zeylanica and cyperus rotundus in acute models of inflammation. *Phytother Res*, 2011, 25(6): 904–908.
- 31 Golechha M, Sarangal V, Ojha S, *et al.* Anti-inflammatory effect of *Emblca officinalis* in rodent models of acute and chronic inflammation: involvement of possible mechanisms. *Int J Inflamm*, 2014, 23(7): 263–268.
- 32 胡炜. 余甘子提取物对糖尿病大鼠肌肉和脂肪组织胰岛素信号通路的影响. 中国组织工程研究, 2012, 16(11): 2007–2010.
- 33 Tiwari V, Kuhad A, Chopra K. *Emblca officinalis* corrects functional, biochemical and molecular deficits in experimental diabetic neuropathy by targeting the oxido-nitrosative stress mediated inflammatory cascade. *Phytother Res*, 2011, 25(10): 1527–1536.
- 34 Nain P, Saini V, Sharma S, *et al.* Antidiabetic and antioxidant potential of *Emblca officinalis* Gaertn. leaves extract in streptozotocin-induced type-2 diabetes mellitus (T2DM) rats. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(1): 65–71.
- 35 Puppala M, Ponder J, Suryanarayana P, *et al.* The isolation and characterization of β -glucogallin as a novel aldose reductase inhibitor from *Emblca officinalis*. *Plos One*, 2012, 7(4): e31399.
- 36 Sakthivel K, Senthamarai R, Sundari S, *et al.* Pharmacodynamic drug interaction of metformin with Amla (*Emblca officinalis*) in rats. *Res J Pharm Bio Chem Sci*, 2013, 4(1): 1030–1033.
- 37 王绿娅, 王大全, 潘晓冬, 等. 余甘子减少高脂血症对兔动脉壁损伤作用的实验研究. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(6): 12–15.
- 38 刘丽梅, 高政, 李宝文, 等. 余甘子对实验性颈动脉粥样硬化家兔的影响. 中国临床康复, 2003, 7(5): 766–767.
- 39 吕爱秀, 黄兴国, 唐湘云. 余甘子中水溶性鞣质的抗动脉粥样硬化作用机制研究. 实用预防医学, 2007, 14(2): 325–355.

Interpretation of Tibetan Medical Theory of *Phyllanthus Emblica* Based on Modern Pharmacological Researches

Liang Wenyi, Chen Wenjing, Wu Lingfang, Li Shi, Cui Yaping, Qi Qi, Zhang Lanzhen
(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: *Phyllanthus emblica* L. has a long history and is abundant in the world. It was used for treating various diseases in nearly twenty countries or nations in regard to traditional medicine system. By retrieving Tibetan medicine in classical books, recent literatures and clinical studies, the application of *Phyllanthus emblica* in traditional Tibetan medicine system was introduced, including its utilization in hypertension, indigestion, abdominal distension, cough and arthralgia and their related diseases. In the sight of modern pharmacological research, the theory Tibetan medicine of explained *Phyllanthus emblica* scientifically. Its related researches and development prospects were also deliberated for further researches and various applications, which demonstrated the value of the development of new drugs and health products.

Keywords: *Phyllanthus emblica*, traditional application, Tibetan medicine, pharmacological activity

(责任编辑 :马雅静, 责任译审 :朱黎婷)