

## • 综述 •

## 瓜蒌薤白汤研究概况

巢志茂 何波(中国中医研究院中药研究所 北京 100700)

瓜蒌薤白汤又称栝蒌薤白白酒汤,由瓜蒌、薤白和白酒3味中药组成,具通阳散结、行气祛痰之功效。此方出自张仲景《金匮要略》,“胸痹之病,喘息咳唾,胸背痛,短气,寸口脉沉而迟,关上小紧数,栝蒌薤白白酒汤主之”,是中医治疗胸痹的著名方剂。近年来多用于治疗冠心病、心绞痛、支气管哮喘等心肺疾病。以该方为基本方,随症加减,对治疗胸痹、心痛确有良效,如瓜蒌薤白半夏汤、枳实薤白桂枝汤等。现代研究对瓜蒌、薤白的化学成分,复方的药理活性,单味药与复方的关系都做了一定的研究。为了展开深入的研究,现予以综述。

## 1 化学成分研究

对瓜蒌或薤白单独进行的化学成分研究已取得了一定的进展,但对复方共煎的尚未见报道。

## 1.1 瓜蒌

1.1.1 栝楼(*Trichosanthes kirilowii Maxim.*) 分离出一个具有血球凝集活性的外源性凝集素<sup>[1]</sup>。从果肉中分离到丝氨酸蛋白酶A、B<sup>[2]</sup>。果皮含有脂肪醇,脂肪酸、甾醇及其甙<sup>[3]</sup>。还含少量挥发油,其酸性部分由长链脂肪酸组成<sup>[4]</sup>。种子含26%的脂肪油,主要是由9-顺十八碳烯酸、十八碳二烯酸与石榴酸组成的三酸甘油酯<sup>[5]</sup>。含5.46%的蛋白质,分离纯化出栝楼素(trichokirin)、 $\alpha$ -kirilowin和 $\beta$ -kirilowin<sup>[6~8]</sup>。从种子油不皂化部分分离鉴定了10个D:C-异齐墩果烷型三萜,2个葫芦烷型三萜,2个侧链具有羟基四氢呋喃的环阿尔廷醇型三萜,5个羟基化甾醇,它们大多是新化合物,其中3-表栝楼仁二醇(3-epikarounidiol)、7-Oxoisomultiflorenol、3-Epibryonolol、10 $\alpha$ -葫芦二烯醇、7-氧代-10 $\alpha$ -葫芦二烯醇等对TPA诱导的小鼠耳部炎症具有显著抑制作用<sup>[9~11]</sup>。种子尚含谷甾醇,菜油甾醇,豆甾醇和多个不饱和豆甾醇类化合物。

1.1.2 双边栝楼(*T. rosthornii Harms*) 果皮含有挥发油,组成为15种长链脂肪酸和61种非脂肪酸

成分<sup>[4,12]</sup>。分离鉴定了棕榈酸甘油酯,豆甾烯醇及其甙,豆甾烯酮,多个长链脂肪酸和生物碱栝楼酯碱<sup>[13,14]</sup>。种子中分离鉴定了11-甲氧基去甲洋蒿宁,香草酸及甾醇的甙<sup>[15]</sup>。分离纯化出一种凝集素<sup>[16]</sup>。

1.2 薤白(*Allium macrostemon Bunge*) 含大蒜氨酸,甲基大蒜氨酸和大蒜糖。挥发油主要是二甲基三硫醚,甲基丙烯基三硫醚,甲基烯丙基三硫醚和甲基丙基三硫醚等硫醚类化合物<sup>[17]</sup>。分离鉴定的N-香豆酰酪胺和N-反式阿魏酰酪胺有抗人体血小板聚集作用<sup>[18]</sup>。分离鉴定了薤白甙A~L等呋甾皂甙,异菝契皂甙元-3-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-吡喃半乳糖甙等<sup>[19,20]</sup>和前列腺素A<sub>1</sub>、B<sub>1</sub><sup>[21]</sup>。初步药理结果认为薤白甙E、F有较强的抑制ADP诱导的人血小板聚集作用<sup>[20]</sup>。

## 2 药理活性研究

2.1 耐缺氧作用 7.5g/kg~15.0g/kg剂量的复方均能提高正常小鼠和异丙肾上腺素所致的特异性心肌缺氧小鼠对常压缺氧的耐受力,延长它们在缺氧条件下的寿命。15g/kg剂量的复方腹腔注射,与0.02g/kg心得安组的作用强度相似。相同剂量的瓜蒌、薤白也显示相似作用,但以复方作用较强<sup>[22]</sup>。

2.2 对大鼠心肌缺血及再灌注损伤的保护作用 通过异丙肾上腺素诱发大鼠心肌缺血模型及结扎大鼠冠状动脉造成心肌缺血再灌注模型证实,瓜蒌薤白药对(7.56、15.12g/kg剂量)能显著降低心肌乳酸脱氢酶、磷酸肌酸激酶释放,减少脂质过氧化产物丙二醛的生成,保护机体抗氧化酶系统,缩小心肌梗塞范围,对心肌缺血再灌注损伤有保护作用。表明复方有抗氧化,降低膜脂质过氧化反应作用,从而维持膜的正常结构和功能。这可能是它们缩小梗塞范围,发挥抗心肌缺血作用的主要机制。实验认为药对的整体作用较单味药有增强趋势<sup>[23]</sup>。

2.3 对心脏及其功能的影响 复方(>1mg/ml)灌注豚鼠离体心脏,可扩张冠状动脉,增加冠脉流量;

大剂量(>10mg/ml)对心脏有抑制作用,可使离体心脏收缩力明显减弱,心率明显减慢,量效关系成正比。瓜蒌也显示相似的作用。薤白对冠脉流量和心缩力无明显影响,大剂量可减慢心率,特大剂量则使心脏完全抑制,心跳停止<sup>[22]</sup>。大鼠心功能实验认为,复方及瓜蒌均可显著降低HR,SBP,MAP,LVSP,dp/dtmax,V<sub>max</sub>和V<sub>pm</sub>等心功能指标,薤白对上述指标有降低趋势<sup>[21]</sup>。

**2.4 对血小板聚集的影响** 复方及瓜蒌、薤白均对胶原或ADP诱导的家兔体外血小板聚集有显著抑制作用,并呈量效关系。体外试验的50%抑制聚集的剂量分别为复方2.99mg/ml、瓜蒌3.83mg/ml、薤白7.76mg/ml,可见抑制作用以复方最强,瓜蒌次之,薤白较弱,提示瓜蒌和薤白合用对抑制血小板聚集有协同作用<sup>[22,24]</sup>。腹腔注射(10g/kg~20g/kg)复方,对胶原或ADP诱导的大鼠血小板聚集也有明显的抑制作用,抑聚率50%~60%,瓜蒌和薤白作用类似,且抑制聚集作用强者,其解聚作用也强<sup>[22]</sup>。

**2.5 对大鼠血液流变学的影响** 复方及各单味药均有不同程度的降低红细胞压积和高、低切血液粘度的作用,大剂量作用尤为明显。复方与单味药间无显著性差异<sup>[21]</sup>。

**2.6 对大鼠离体主动脉条的作用** 复方能明显拮抗去甲肾上腺素或氯化钾引起的主动脉平滑肌收缩,拮抗率在30%以上。瓜蒌和薤白也有类似作用<sup>[22]</sup>。

**2.7 急性毒性试验** 小白鼠灌胃给药,测得复方及瓜蒌、薤白的口服半数致死量均大于各自临床常用量的100倍,毒性很低。测得小鼠腹腔注射的半数致死量:瓜蒌29.79±1.43g/kg,薤白70.12±3.49g/kg,复方48.72±1.79g/kg,毒性顺序为瓜蒌>复方>薤白。腹腔注射的中毒症状相似,均见活动减少,四肢乏力,软瘫,抽搐,薤白还可见躁动不安<sup>[21]</sup>。

### 3 临床应用

瓜蒌、薤白及瓜蒌薤白白酒汤在治疗冠心病心绞痛、急性心肌梗塞等心血管疾病及肺部疾病方面确有疗效,并已有综述<sup>[25]</sup>。本文在此基础上针对瓜蒌薤白汤一并予以概述。

#### 3.1 心血管疾病

**3.1.1 冠心病心绞痛** 瓜蒌薤白汤加味治疗冠心病心绞痛各15例和104例,总有效率分别为93.3%和95.19%<sup>[25]</sup>。瓜蒌薤白桂枝汤加味,随证加减,治疗反复发作的症见阵发性胸部疼痛不适、胸满憋闷

的冠状动脉供血不足、心肌损伤者59例,总有效率86.3%,胸痛开始缓解时间平均为4.43d<sup>[26]</sup>。

**3.1.2 急性心肌梗塞** 瓜蒌薤白桂枝汤、小陷胸汤等治疗497例急性心梗。其中邪实之寒痰瘀血型急性心梗29例,热痰瘀血型急性心梗107例,均获满意疗效<sup>[25]</sup>。

**3.1.3 心律失常** 以瓜蒌薤白为基本方的加味方剂治疗快速型心律失常38例,总有效率86.9%;病态窦房结综合症10例,显效9例<sup>[25]</sup>。

**3.1.4 心肌炎** 痰湿内阻型急性病毒性心肌炎,瓜蒌薤白白酒汤合二陈汤加味,获全效<sup>[25]</sup>。

**3.1.5 高脂血症** 患者31例,高胆固醇血症Ⅱ型12例,高甘油三酯血症Ⅳ型8例,联合高脂血症Ⅱ型11例。其中合并高血压,冠心病,糖尿病,高粘血症或陈旧性心梗等。瓜蒌薤白半夏汤加味治愈12例,显效7例,有效11例,总有效率96.8%。其中服药最短7d,最长92d<sup>[27]</sup>。

**3.2 肺部疾病** 慢性阻塞性肺病 瓜蒌薤白半夏汤随证加味,用于治疗40例慢性支气管炎急性发作并发肺气肿,结果咳,痰,喘,哮鸣音,通气功能指标,心电图等均有改善,总有效率87.5%<sup>[25]</sup>。

**3.3 消化道疾病** 以瓜蒌薤白白酒汤为基本方,辨证用于急性胆囊炎、食管炎、十二指肠溃疡和食道损伤等消化道疾病,均能很快取得疗效<sup>[28]</sup>。

### 4 总结与讨论

**4.1** 瓜蒌薤白汤是治疗胸痹的著名方。胸痹与心绞痛、心肌梗塞、动脉粥样硬化等心血管疾病有一定的关系。该方的临床应用与药理活性研究基本一致。瓜蒌、薤白及其复方对血小板聚集的抑制和促进解聚作用可以防治血栓形成,可能是瓜蒌薤白汤治疗冠心病心绞痛的药理基础。

**4.2** 多项药理实验指标表明瓜蒌的作用力强,薤白的作用力次之,这与瓜蒌为瓜蒌薤白汤的君药这一观点相符。在抑制血小板聚集,促进血小板解聚和提高动物耐缺氧能力等方面,瓜蒌与薤白有一定的协同作用。急性毒性实验表明瓜蒌与薤白有一定的相克关系。这些关系进一步说明了中药配伍、整体用药的科学性与先进性。

**4.3** 现代临床和药理研究都针对瓜蒌、薤白及复方做了比较深入的工作,但对体现其功能的物质基础,即化学成分的研究,目前尚局限于单味药,还没有对复方的化学成分做一定的研究,瓜蒌和薤白的化学成分定量测定亦未见系统报道。

4.4 白酒作为复方的佐使药,起着助药上行,温开肺气的作用,但在现代研究中未引起足够的重视,这有待今后工作的加强。

4.5 通过研究瓜蒌薤白汤的化学成分,能否为我们在防治心血管疾病等方面发展新药提供先导化合物,为中医临床用药提供科学依据,也是我们的一项任务。

#### 参考文献

- 1 C. A. 1995,122:126626q
- 2 Uchikoba T, Horita H, Kaneda M. Proteases from the Sarcocarp of Yellow Snake-Gourd. *Phytochemistry*, 1990, 26(6): 1879~1881
- 3 杜上鉴,刘正和,钱伏刚,等. 瓜蒌皮脂溶性化学成分的研究. *医药工业*, 1988, 19(7): 301~303
- 4 巢志茂,刘静明,王伏华,等. 五种瓜蒌皮挥发性有机酸的分析. *中国中药杂志*, 1992, 17(11): 673~674
- 5 C. A. 1995,123:222818v
- 6 王润华,郑硕,沈倍奋. 括楼素的纯化及其免疫毒素的制备. *生物化学杂志*, 1993, 9(5): 586~589
- 7 Dong T X, Ng T B, Yeung H W, et al. Isolation and Characterization of a Novel Ribosome-Inactivating Protein,  $\beta$ -Kirilowin, from the Seeds of *Trichosanthes kirilowii*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 199(1): 387~393
- 8 Wong R N S, Dong T X, Ng T B, et al.  $\alpha$ -Kirilowin, a Novel Ribosome-Inactivating Protein from Seeds of *T. kirilowii* (Family Cucurbitaceae): a Comparison with  $\beta$ -Kirilowin and Other Related Proteins. *Int J Pept Protein Res*, 1996, 47(1/2): 103~109
- 9 Akihisa T, Yasukawa K, Kimura Y, et al. Five D: C-Friedo-Oleanane Triterpenes from the Seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maxim. and Their Anti-inflammatory Effects. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(5): 1101~1105
- 10 Akihisa T, Yasukawa K, Kimura Y, et al. 7-Oxo-10 $\alpha$ -cucurbitadienol from the Seeds of *Trichosanthes kirilowii* and Its Antiinflammatory Effect. *Phytochemistry*, 1994, 36(1): 153~157
- 11 Kimura Y, Akihisa T, Yasukawa K, et al. Cycloartanes from the Seeds of *Trichosanthes kirilowii* Maxim. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45(2): 415~417
- 12 巢志茂,刘静明. 双边栝楼皮挥发油的化学成分研究. *中国中药杂志*, 1996, 21(6): 357~359
- 13 巢志茂,刘静明. 双边栝楼化学成分研究. *中国中药杂志*, 1991, 16(2): 97~99
- 14 巢志茂,刘静明. 双边栝楼中栝楼酯碱的结构研究. *药学学报*, 1995, 30(7): 517~520
- 15 Arisawa M, Yoshizaki M, Morita N. Studies on Genus *Trichosanthes*. I. Constituents of "Gua Lou Zi" (Dried Seed of *Trichosanthes uniflora*), *生药学杂志*, 1985, 39(4): 316~319
- 16 Dong T X, Ng T B, Wong R N S, et al. Investigation of Hemagglutinating Activity in Seeds of Various *Trichosanthes* Species (Family Cucurbitaceae) and Comparison of Lectins Isolated from Seeds and Tubers of *Trichosanthes kirilowii*. *Int J Biochem*, 1993, 25(3): 411~414
- 17 郭海忱,崔兰,李冬梅. 薤白挥发油化学成分的研究. *中草药*, 1992, 23(5): 232
- 18 Okuyama T, Fujita K, Shibata S, et al. Effects of Chinese Drugs "Xiebai" and "Dasuan" on Human Platelet Aggregation (*Allium bakeri*, *A. sativum*). *Plant Med*, 1989, 55(3): 242~244
- 19 彭军鹏,姚新生,冈田嘉仁,他. 薤白甙 J, K 和 L 的结构. *药学学报*, 1994, 29(7): 526~531
- 20 彭军鹏,王宣,姚新生. 薤白中两种新呋甙皂甙的结构. *药学学报*, 1993, 28(7): 526~531
- 21 孙启良. 植物中前列腺素的研究 III. 薤白中前列腺素 A<sub>1</sub> 和 B<sub>1</sub> 的分离和鉴定. *中草药*, 1991, 22(4): 150~152
- 22 贝伟剑,赵一. 瓜蒌薤白汤的药理作用. *中国医药学报*, 1989, 4(5): 341~343
- 23 陈彬,张世玮,陆茵,等. 瓜蒌薤白对大鼠心肌缺血及再灌注损伤的保护作用. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(增刊): 1~2
- 24 陈彬,张世玮,陆茵,等. 瓜蒌薤白药对大鼠心功能及血液流变学的影响. *南京中医药大学学报*, 1996, 12(2): 26~28
- 25 何熹延,方蕴春. 瓜蒌薤白及其复方治疗心肺疾病和疗效原理研究概况. *陕西中医*, 1991, 12

(7):330~332

26 李世文. 栝蒌薤白桂枝汤加味治疗冠心病 66

例. 湖南中医杂志, 1991, 7(4):37~38

27 铁萱. 瓜蒌薤白半夏汤治疗高脂蛋白血症 31

例. 陕西中医, 1997, 18(3):114

28 淡成林. 瓜蒌薤白白酒汤治疗消化道疾病举

隅. 四川中医, 1990, 8(10):30

(收稿:1998-07-16)