

· 综述 ·

## 黄连药性研究

孙振<sup>1,2</sup>, 彭淑红<sup>1</sup>, 嵇琴<sup>1</sup>, 张敏<sup>1</sup>, 章明<sup>1</sup>, 周莹<sup>1</sup>, 朱卫丰<sup>2\*</sup>

(1. 江西中医药大学 中医基础理论分化发展研究中心, 南昌 330004;

2. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

**[摘要]** 对黄连药性研究进行了归纳、总结、分析和讨论,为以后黄连药性的研究提供新思路。采用不同的受试对象研究黄连药性各有优缺点,很难找到一个合适的受试对象。这些研究在某种程度上能论证黄连为寒药,但是建立寒性药物的评判标准仍是一条漫长之路。交叉学科的融入可能为未来研究黄连药性开启新的探索之门。DNA甲基化/去甲基化、染色质重塑、组蛋白修饰是应答机体内外环境条件变化而进行的表观遗传修饰方式。黄连作为一种干扰机体内环境变化的因素,可能反向调节机体内环境所引起的表观遗传修饰。因此,从表观遗传学角度研究黄连药性可能是未来研究的方向之一。

**[关键词]** 黄连; 药性; 寒药; 受试对象; 表观遗传学

**[中图分类号]** R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)11-0221-03

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015110221

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150414.1127.011.html>

**[网络出版时间]** 2015-04-14 11:27

**Recent Progress of Drug Nature of Coptidis Rhizoma** SUN Zhen<sup>1,2</sup>, PENG Shu-hong<sup>1</sup>, JI Qin<sup>1</sup>, ZHANG Min<sup>1</sup>, ZHANG Ming<sup>1</sup>, ZHOU Ying<sup>1</sup>, ZHU Wei-feng<sup>2\*</sup> (1. *Research Center for Differentiation and Development of Traditional Chinese Medicine (TCM) Basic Theory, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China*; 2. *Key Laboratory of Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China*)

**[Abstract]** Drug nature of Coptidis Rhizoma was reviewed in the paper which provided a new idea for research on drug nature. It is difficult to find a suitable research subject for discussing nature of Coptidis Rhizoma although some subjects were adopted in many researches. Some studies demonstrated that Coptidis Rhizoma, in a way, was a cold-natured medicine. However, it is still a long way to establish a criterion of cold-natured medicine. The emergency of interdiscipline may open a new door for exploring drug nature of Coptidis Rhizoma in the future. Epigenetic modifications, such as DNA methylation/demethylation, chromatin remodeling and histone modification, often change along with both inner and outer environment. Coptidis Rhizoma as an outer environmental factor may reversely regulate epigenetic modifications which are caused by diseases. Therefore, epigenetics may provide a new field in researches of drug nature of Coptidis Rhizoma in the future.

**[Key words]** Coptidis Rhizoma; drug nature; cold-natured traditional chinese medicine; study subjects; epigenetic

中药四性又称四气,是中医药基础理论的重要组成部分。明确药物的四性有益于利用药物的寒、热之偏性来纠正人体寒热证,从而调整人体阴阳之偏胜偏衰,达到阴平阳秘的最佳状态。故陶弘景在《本草经集注》中明确指出:“药物甘苦之味可略,唯冷热须明。”黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis*

*chinensis*, 三角叶黄连 *C. deltoidea* 或云连 *C. teeta* 的干燥根茎,味苦,性寒,归心、脾、胃、肝、胆、大肠经,具有清热燥湿、泻火解毒的功效,临床上主要用于治疗湿热痞满,呕吐吞酸,泻痢,黄疸等疾病<sup>[1]</sup>。《本草纲目》指出:“黄连大苦大寒,用之降火燥湿,中病即当止”。尽管中医经典著作中已

**[收稿日期]** 20141005(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81260648)

**[第一作者]** 孙振,硕士,从事中药药性研究, Tel:0791-87142858, E-mail:1016224518@qq.com

**[通讯作者]** \*朱卫丰,博士,教授,从事中药药性、中药外用新剂型与新技术研究, Tel:0791-87118826, E-mail:zwf0322@163.com

明确指出黄连药性为寒的特征,但是如何以现代科技语言表征黄连的寒性一直困扰着当前的中医药工作者。为建立表征黄连药性为寒的现代科技指标体系,当前的中医药学者做了大量的工作。从个体、组织水平<sup>[2-3]</sup>到细胞<sup>[4-5]</sup>、分子水平<sup>[6-7]</sup>,借助化学、药理学、分子生物学、生物热力学等<sup>[8-10]</sup>方法和手段,开展了广泛深入的研究。鉴于目前黄连药性研究的综述性文章较少,为更好地促进以现代科技语言阐释黄连药性的研究,该文拟从黄连药性研究的不同受试对象角度出发,归纳、总结黄连药性研究进展并提出未来可能研究的新方向。

## 1 黄连对动物生理功能的影响

**1.1 黄连对动物一般行为学的影响** 小鼠随机分成4组,即空白组、盐酸小檗碱组、盐酸巴马丁组和盐酸药根碱组,研究发现黄连各生物碱组小鼠体重与空白组体重比较增长缓慢,之后增长几乎停滞,此外黄连各生物碱组小鼠皮毛枯槁易脱落,喜热聚集成团,精神萎靡,四肢和尾巴冰凉<sup>[8]</sup>。给药后的小鼠宏观行为学表现为“趋热性”增强,抵御外界温度变化的能力下降,从而使动物代偿性的趋向高温区,以纠正机体偏“寒”的特性。小鼠灌胃寒药黄连8d后,观察动物的一般行为变化,发现小鼠进食量减少,嗜睡,少动,精神萎靡,体重增长缓慢,腹泻等现象<sup>[11]</sup>。研究表明,黄连可以降低热证大鼠的体温<sup>[12]</sup>。体温偏高的热性体质大鼠灌服寒药黄连水煎液,发现热性体质趋于平缓<sup>[13]</sup>。

**1.2 黄连对动物能量代谢的影响** 中药寒热药性与能量代谢密切相关,一般认为:寒凉药抑制机体的功能,能量消耗减少或产热减少。正常大鼠灌胃寒药黄连后,大鼠骨骼肌中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性、琥珀酸脱氢酶(SDH)的活性、骨骼肌糖原含量和骨骼肌解偶联蛋白3(UCP3)的mRNA表达水平均有下降<sup>[14]</sup>。寒性中药可能通过调低骨骼肌的能量代谢,抑制机体的功能。正常大鼠灌胃寒药黄连后,大鼠肝脏中 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性、琥珀酸脱氢酶(SDH)的活性、肝糖原含量和肝脏解偶联蛋白2(UCP2)的mRNA表达水平均有下降<sup>[15]</sup>。寒性中药可能通过调低肝脏能量代谢,抑制机体的功能。江欢英<sup>[16]</sup>使用生物热量测定方法中的氧弹式量热法初步证明黄连为寒性药物。

**1.3 黄连对动物其他指标影响** 代谢组学是一种整体性研究方法,通过研究外源物质对体内代谢所产生的整体影响,来研究药物对机体总体代谢调控作用,具有不破坏内环境、整体性好、灵敏度高的特点<sup>[17]</sup>。黄连干预酵母所致热病证模型后,从机体内源性代谢产物变化角度,评价黄连干预热证模型的微观水平变化<sup>[18]</sup>。从主成分分析结果可以看到,给予黄连后代谢物组轮廓趋近空白组成分区间,因此认为黄连对热证具有一定的治疗作用。该方法敏锐快捷地捕获到黄连干预后机体内小分子代谢产物集合轮廓的改变,从代谢物组变化的角度论证了黄连对热证的干预作用,同时说明了黄连是寒药。王厚伟<sup>[19]</sup>尝试应用斑点免疫印迹的新方法,从免疫学的角度探讨中药药性,证明黄连为寒药。此外王厚

伟<sup>[20]</sup>采用全电性离子色谱技术研究中药药性,论证了黄连为寒药。

## 2 黄连对细胞生理功能的影响

寒药黄连干预人乳腺癌细胞MCF-7,在相对较低的浓度范围内MCF-7生长增殖受到抑制<sup>[4]</sup>。与此同时,寒药黄连作用后MCF-7密度明显减少,且形态发生明显变化,细胞固缩变圆,表面粗糙,细胞质透亮度下降,颗粒感增强,部分细胞脱落呈悬浮状,并见细胞碎片,为评价中药寒热药性及从细胞水平认识中药的寒热药性提供了新的思路和实验方法。芫荽、高良姜、肉桂、吴茱萸4味热药作用于细胞后,造细胞热证模型,给予寒药黄连治疗,发现作用于细胞后生长表现为抑制<sup>[5]</sup>。根据上述实验结果可以得出寒药黄连可以完全逆转热药对癌细胞生长的促进作用的结论。即中医治则中“热者寒之”在细胞水平同样适用。

## 3 黄连对细菌生理功能的影响

生物热力学法是一种生物热活性检测技术,热力学指标反应了药物作用于生物体生长代谢的整体能量变化和热效应,进而从能量变化和热效应对药物进行寒热药性的辨析。代谢产热量 $Q$ 值是热力学参数之一,表示机体代谢产热量的输出情况。不同黄连炮制品作用于细菌后 $Q$ 值变化如下:姜黄连>萸黄连>酒黄连>生黄连>胆黄连>盐黄连>醋黄连<sup>[21]</sup>。因此生物热力学法可以作为评价中药药性的一种参考或辅助的方法。其 $Q$ 值因黄连炮制后药性的改变而呈规律性的变化。不同生长年份黄连作用于大肠埃希菌后,其代谢热功率的峰值均有不同程度的下降,说明黄连的抑制作用可以通过影响大肠埃希菌代谢热功率的形式来表现<sup>[22]</sup>。大肠埃希菌在指数生长期之后,体内的与能量代谢有关的酶系统处于旺盛阶段,黄连在此阶段对最大产热功率的抑制作用表现得更强,随着黄连药材质量浓度的增加,整个生长代谢过程的最大发热功率会随之降低,其中四年生黄连对于最大发热功率的抑制程度最强。周韶华<sup>[10]</sup>采用微量热仪测定了37℃环境下正常大肠埃希菌及给药后大肠埃希菌的生长热谱图,对黄连不同炮制品作用于大肠埃希菌代谢产热进行分析。姜制黄连、吴萸黄连、酒制黄连使大肠埃希菌产热量较大;盐酸小檗碱、生黄连、醋制黄连、胆汁黄连使大肠埃希菌产热量较少。依据本草文献报道黄连药性寒凉,经不同炮制后,药性改变各不相同,即所谓的反制-以热制寒、从制-寒者益寒。姜制黄连、萸制黄连、酒制黄连药性偏温,而醋制黄连、胆汁黄连药性偏寒。

## 4 结语

通过上述总结、归纳不难发现:黄连对动物生理功能影响研究较多,对细胞、细菌生理功能影响研究较少。黄连采用不同的受试对象研究药性各有优缺点。以动物为受试对象可以从整体上研究药性,符合中医思维,但动物个体之间以及动物与人体之间的差异较大,很难得出确切的结论。细胞是组成个体的基本单位,在很多特征上与个体有较多的相似之处,但缺乏中医整体观念。以细菌为受试对象,研究成本低、操作简单,但细菌与人体在很多性质上存在巨大差异,

故该方法仍需要进一步的验证。

表观遗传学是研究在不涉及 DNA 序列改变情况下发生的可遗传的变异,是一门新兴的遗传学分支学科<sup>[23]</sup>。它主要包括 DNA 甲基化/去甲基化、染色体重塑、组蛋白修饰等内容。目前已有报道虚寒、虚热证与 DNA 的甲基化有一定的关系<sup>[24-25]</sup>,此外彭淑红研究了不同药性中药对正常大鼠以及寒热证大鼠 DNA 甲基化酶和去甲基化酶的影响<sup>[26]</sup>。那么寒药疗热是否在纠正热证的异常甲基化,使其趋于正常体质?目前尚未有确切的报道进行证实。另外,迄今仍鲜见从染色体重塑、组蛋白修饰等表观遗传学角度研究黄连的药性,因此,推测从表观遗传学角度研究可能是未来该领域研究的新方向。

#### [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:中国医药科技出版社,2010:285-286.

[2] 戴璐. 寒性中药对实热证疗效的表述及大黄、黄连对实热证大鼠效应的实验研究[D]. 济南:山东中医药大学,2011.

[3] 吕胜男. 黄连及其 CCC, CCH 提取物对实热证模型大鼠的影响及机制研究[D]. 济南:山东中医药大学,2013.

[4] 程薇薇. 中药寒热药性的实验评价方法及物质基础研究[D]. 西安:西北大学,2010.

[5] 王征. 用细胞学方法研究中药寒热药性[D]. 西安:西北大学,2011.

[6] 张发艳. 大黄、黄连及其提取物对实热证模型大鼠肝基因表达谱的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2012.

[7] Kong X, Wan H, Su X, et al. *Rheum palmatum* L. and *Coptis chinensis* Franch., exert antipyretic effect on yeast-induced pyrexia rats involving regulation of TRPV1 and TRPM8 expression[J]. *J Ethnopharm*, 2014, 153(1):160-168.

[8] 韩玉梅,赵艳玲,鄢丹,等. 基于冷热板示差法的黄连 3 种生物碱的热效应比较[C]. 沈阳:中华中医药学会中医药分会,2010.

[9] 杨伟鹏,王怡薇,王彦礼,等. 吴茱萸汁炮制对黄连抗炎药效和苦寒药性的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(8):42-44.

[10] 周韶华,潘五九,肖小河,等. 中药四性的生物热动力学研究——黄连的不同炮制品药性的微量热学比较[J]. *中草药*, 2004, 35(11):1230-1236.

[11] 邱赛红,李飞艳,尹健康,等. 常用苦寒药对小鼠胃肠运动与肝肾功能影响的实验研究[C]. 珠海:中国药

理学会毒理专业委员会第十次学术会议,2005.

[12] 李小梅,黄雪群,李续娥,等. 采用红外热扫描成像系统研究归胃经寒性中药对胃热证大鼠的热效应[J]. *激光生物学报*, 2007, 16(2):179-185.

[13] 白筱璐,李兴平,胡竟一,等. 附子、黄连对寒热体质大鼠正常体温的影响[J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(2):98-100.

[14] 彭淑红,黄丽萍,高小恒,等. 寒性中药对大鼠骨骼肌能量代谢相关因子的影响[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(23):3064-3067.

[15] 黄丽萍,彭淑红,蒙晓芳,等. 6 种寒性中药对大鼠肝脏能量代谢的影响[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(24):3255-3258.

[16] 江欢英,贺福元,刘文龙. 运用生物热焓状态函数对黄连、甘草四气的初步研究[J]. *陕西中医*, 2008, 29(11):1536-1538.

[17] Nicholson J K, Connelly J, Lindon J C, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(2):153-161.

[18] 刘树民,卢芳,董培良,等. 基于代谢组学整体表征中药药性及性效关系[J]. *云南中医学院学报*, 2009, 32(6):1-5.

[19] 王厚伟,窦彦玲,田景振,等. 基于寒/热性对照抗原的斑点免疫印迹法中药药性研究[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(4):438-442.

[20] 王厚伟,窦彦玲,田景振,等. 基于全电性离子色谱的 6 味中药药性的蛋白质分子标记研究[J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2008, 10(6):27-31, 40.

[21] 樊冬丽. 基于热力学表达的黄连炮制与配伍变化的生物活性差异及化学表征研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2006.

[22] 代春美,肖小河,王迪,等. 微量热法对不同生长年份黄连品质的评价[J]. *中草药*, 2006, 37(2):205-209.

[23] Khan M, Ringseis R, Moeren F C, et al. Niacin supplementation increases the number of oxidative type I fibers in skeletal muscle of growing pigs[J]. *BMC Vet Res*, 2013, 9:177.

[24] 刘冰洁. 正常及虚寒状态大鼠肝脏的 DNA 甲基化水平差异[D]. 北京:北京中医药大学,2009.

[25] 郑飞. 虚寒、虚热状态大鼠肝组织 DNA 甲基化水平的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2010.

[26] 彭淑红. 龙胆草与高良姜对能量代谢相关基因表达影响的研究[D]. 杭州:浙江大学,2011.

[责任编辑 邹晓翠]