

· 综述 ·

地榆化学成分与药理作用研究进展

代良敏¹, 熊永爱¹, 范奎¹, 林影影¹, 杨明^{1,2*}

(1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137;
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] 地榆为传统中药,具有广泛的药用价值,国内外学者对地榆做了大量的研究工作。通过查阅大量文献资料,发现地榆含有鞣质、皂苷类及黄酮类与甾体类等化学成分,在止血、抗肿瘤、抗过敏、抗炎消肿、改变血液系统及广泛的抗菌等方面发挥着重要的作用。地榆的化学成分研究较深入,近年来地榆作为一类新型的治疗放疗后骨髓抑制的药物引起较大的关注,现代研究发现,地榆还具有抗氧化、抗过敏、抗炎、抗菌等作用,对肿瘤有抑制作用。虽然目前地榆的药理作用与化学成分研究深入,但地榆具有的物质基础与其药理活性的发挥存在着什么样的联系,有待进一步的考证与深入的发掘。本文通过检索近10年国内外有关地榆的化学成分与药理研究文献,综述地榆的化学成分与药理活性,结果显示地榆具有止血、抗炎、抗肿瘤、改变血液成分等多种药理作用,提示具有开发价值,也为其进一步开发提供参考。

[关键词] 地榆;鞣质;皂苷类;黄酮类;药理作用

[中图分类号] R284.1;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)20-0189-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016200189

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160804.1045.018.html>

[网络出版时间] 2016-08-04 10:45

Chemical Composition and Pharmacological Effect of Sanguisorbae Radix

DAI Liang-min¹, XIONG Yong-ai¹, FAN Kui¹, LIN Ying-ying¹, YANG Ming^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Key Laboratory of Standardization of TCM Under Ministry of Education, Sichuan Provincial Key Laboratory for TCM Resource System Research, Development and Utilization—Province and Ministry Co-Sponsored State Key Laboratory Breeding Base, Chengdu 611173, China; 2. Jiangxi University of TCM, Key Laboratory of Modern Preparation of TCM Under Ministry of Education, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Domestic and foreign scholars have done a lot of research on Sanguisorbae Radix with a wide range of medicinal value. According to a large number of literatures and materials, Sanguisorbae Radix contains tannins, saponins, flavonoids and chemical composition, such as steroidal, and plays an important role in hemostasis, anti-tumor, anti-allergy, anti-inflammatory swelling, and improving blood system, with a wide antibiotic spectrum. Due to the in-depth study on chemical constituents of Sanguisorbae Radix, Sanguisorbae Radix has attracted great attention as a type of new drug treating chemotherapy-induced bone marrow suppression in recent years. Modern studies have found that Sanguisorbae Radix has also anti-oxidation, anti-allergy, anti-inflammatory, anti-bacterium, antitumor and other effects. Although there have been in-depth studies on the pharmacological effects of chemical constituents of Sanguisorbae Radix, the correlations between its material basis of pharmacological

[收稿日期] 20151104(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373976);国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09103002-013)

[第一作者] 代良敏,在读硕士,从事中药新制剂、新剂型和新技术研究与应用工作, Tel:18782903677, E-mail:1542227478@qq.com

[通讯作者] * 杨明,博士,教授,从事中药新制剂、新剂型和新技术研究与应用工作, Tel: 0791-87118118, E-mail: yangming16@126.com

activity remain to be further studied and explored. In this article, domestic and foreign literatures about chemical composition and pharmacology of *Sanguisorbae Radix* in recent 10 years were retrieved to summarize the chemical components and pharmacological activity of *Sanguisorbae Radix*. According to the results, *Sanguisorbae Radix* has such effects as hemostasis, anti-inflammation, anti-tumor, and improving blood system, suggesting a development value, and providing a reference for further development.

[Key words] *Sanguisorbae Radix*; tannins, saponins; flavonoids; pharmacological effect

地榆为传统常用中药,属蔷薇科蔷薇亚科,全世界约 30 余种,分布于欧洲,亚洲及北美。我国有 7 种,南北各省均有分布,但种类大多集中于东北各省。地榆始载于《神农本草经》,被列为中品。《中国药典》2015 年版一部记载为蔷薇科植物地榆 *Sanguisorba officinalis* 或长叶地榆 *S. officinalis* var. *longifolia* 的干燥根^[1]。目前国内外文献对地榆的化学成分研究主要集中在根茎中的大类成分:鞣质及酚酸类、皂苷、黄酮和多糖。但目前没有发现对地榆化学成分进行系统研究的报道。因此,在确定地榆药材基元的前提下,有必要采用 HPLC 指纹图谱技术对地榆进行系统分析,然后根据指纹图谱的分析结果,采用相应的化学方法和手段进行大类成分的系统分离纯化,然后在进行体内外活性筛选,最终筛选出地榆中药效作用的物质基础。若将地榆的化学成分与药理作用综合,对于地榆的进一步产品开发具有积极的意义。

地榆作为中药应用已有 2 000 多年的历史,关于地榆的现代研究范围较宽,主要包括提取分离、药理作用、制剂等方面,但缺乏深度。经查阅文献,地榆药材中富含皂苷、鞣质、黄酮等天然活性成分,其药理作用也相应得到揭示,目前主要用于血液系统和免疫系统疾病的治疗。近年来将地榆作为治疗肿瘤的药物一直应用于临床,其中对其升高白细胞的功效研究甚多,基于现代研究与临床应用的基础上,现对地榆的化学成分与药理作用等近年的研究进展作一综述,以促进其的产品开发及地榆制剂的临床研究。

地榆的临床应用疗效显著,且对于地榆的化学成分,临床疗效,药理疗效,制剂等方面做了大量的研究工作,对于地榆临床升白疗效一直备受关注,以期能够研制升白效果更显著的地榆制剂。本文主要针对地榆的化学成分与药理作用进行综述。

1 化学成分

地榆主要活性成分主要分布在根茎中。根茎中的大类成分以鞣质及酚酸类、皂苷、黄酮和多糖为主,除此还有少量的有机酸、甾体及萜醌类。地榆的化学成分与其药理作用与临床应用日渐受到外界的

关注,对其化学成分的研究也较深入和详细,通过查阅相关地榆化学成分的研究及报道,对地榆的化学成分研究进展进行以下综述。

1.1 鞣质等酚酸性化合物 鞣质及酚类化合物是地榆药材的主要化学成分,根茎中含量约为 17%。鞣质按结构类型可分为水解鞣质(没食子鞣质,逆没食子鞣质,可水解鞣质低聚体,C-苷鞣质和咖啡鞣质),缩合鞣质(黄烷-3-醇类、黄烷-3,4-二醇类及原花色色素类),复合鞣质系由可水解鞣质与黄烷类缩合而成的鞣质,其中多为逆没食子酸鞣质及一些没食子酸(甲基)葡萄糖苷和黄烷-3-醇类衍生物。

Tanaka 等^[2-3]从地榆中分离出没食子酸-3-O-β-D(6-O-没食子酰基)吡喃葡萄糖等 10 个鞣质类成分。张帆等^[4]研究发现了 8 种鞣质类成分,其中 4,5-O-二甲基没食子酸甲酯-3-O-α-D-葡萄糖苷,3-O-甲基没食子酸甲酯,没食子酸是没食子酸类鞣质成分。Nonaka G 和 Tanaka T 等^[5-8]从地榆中分离出了地榆素 H 类化合物 3,3',4-三-甲氧基鞣花酸。

刘海英^[9]通过 UPLC 分离,ESI-S 定性分析,从地榆提取物中检测到了聚黄烷醇多酚 3 个单体、5 个二聚体、5 个三聚体。没食子酸二酰基酚 2 个、三酰基酚 3 个、四酰基酚 1 个、五酰基酚 12 个;利用羟丙基葡聚糖凝胶(Sephadex LH-20)色谱法初步分离富集地榆多酚各组分,结合即 UPLC-ESI-MS 进一步分离检测,确认了地榆多酚主要组分包括没食子酸、单酯型黄烷醇二聚体、儿茶素、鞣花酸。

刘欣^[10]在对地榆酚类成分研究的过程中得到 4 个酚类化合物,结合理化性质并通过波谱特征鉴定其结构,它们分别是(+)-儿茶素,4-O-β-D-吡喃葡萄糖-1-基-5-羟基-3-甲氧基苯甲酸甲酯,3,3',4'-三甲基鞣花酸,(4α-8)-非瑟酮醇儿茶素。

1.2 皂苷及其苷元 地榆根部所含皂苷类成分主要为三萜及三萜皂苷类化合物,含量约为 2.4% ~ 4.0%。三萜皂苷类化合物以五环三萜(pentacyclic triterpenoids)类为主,其结构类型主要有乌苏烷型、齐墩果烷型、达玛烷型和羽扇豆烷型,其中乌苏烷(ursane)型和齐墩果烷(oleanane)型最为常见。目前已从地榆中分离出了 30 多种三萜皂苷类成分,

其苷元大多为乌索烷型及齐墩果烷型五环三萜类衍生物。

王哲^[11]通过水煎煮提取法,大孔吸附树脂柱色谱法以及正相硅胶柱色谱法、反相硅胶柱色谱法、高效液相色谱法等分离纯化技术对地榆中的皂苷类成分进行研究,共得到4个三萜皂苷类化合物,它们分别是3 β -O- α -L-阿拉伯糖基-19 α -羟基-齐墩果-12-烯-28-酸- β -D-吡喃葡萄糖基酯(1),地榆皂苷I(ziyu-glycoside I)(2),3 β ,19 α -二羟基-齐墩果-12-烯-28-酸- β -D-吡喃葡萄糖基酯(3),3 β ,19 α -二羟基-乌苏-12-烯-28-酸- β -D-吡喃葡萄糖基酯(4);张子龙^[12]通过对地榆中单萜苷类成分进行分离鉴别,得到3个单萜苷类化合物,它们分别是香茅醇-1-O- α -L-呋喃阿拉伯糖基-(1 \rightarrow 6)- β -D-吡喃葡萄糖苷,香叶醇-1-O- α -L-呋喃阿拉伯糖基-(1 \rightarrow 6)- β -D-吡喃葡萄糖苷,香叶醇-1-O- α -L-吡喃阿拉伯糖基-(1 \rightarrow 6)- β -D-吡喃葡萄糖苷。地榆炒炭研究中发现地榆皂苷类成分在炮制过程中会转化为地榆皂苷元Z,另有文献报道地榆中有坡模醇酸。

1.3 黄酮及其苷类 地榆根茎中总黄酮类成分含量大约在3%~4%,结构类型主要是黄酮醇类衍生物及花色素类衍生物,如山柰酚、槲皮素、矢车菊苷,矢车菊双苷,茨菲苷,茨菲醇,花青苷,无色花青苷等,在1950—1960年外国工作研究者对地榆属植物茎、叶、花中黄酮类物质进行了研究^[13]。到目前为止,从地榆植物中分离出的黄酮类成分主要是黄酮醇类衍生物,以及花色素类衍生物,如槲皮素,矢车菊苷,花青苷,黄酮醇以及儿茶素等^[14]。

1.4 甾体及其苷类 地榆根中含有甾体及其苷类约为2.4%~4%,到目前为止,地榆中发现的甾体类成分主要有 β -谷甾醇^[15],野樱皮苷,2-异丁酸基-19 α ,24-二羟基-乌苏-1,12-二烯-28-羧酸等。

1.5 多糖类 地榆中含有一大类多糖成分,到目前为止,地榆中的多糖类成分有葡萄糖等多类单糖类成分^[16]。

1.6 其他 地榆根茎中含有少量有机酸如阿魏酸、熊果酸等;含有少量甾体成分,如 β -谷甾醇、胡萝卜苷;以及少量的蒽醌类物质,如大黄酚、大黄素甲醚等。地榆具有丰富的营养价值,它的维生素与无机盐的含量,高出一般蔬菜的几倍至十几倍。每100g嫩叶中含粗蛋白4.2g,粗脂肪1.1g,碳水化合物0.67g,粗纤维1.8g,胡萝卜素8.3g,维生素B 20.72mg,维生素C 229mg;每100g干品中含钾1860mg,钙460mg,镁450mg,磷216mg,钠77mg,铁11.6mg,锰4.6mg,锌2.5mg,铜0.9mg^[17]。

2 药理作用

地榆始载于《神农本草经》,被列为中品。“其性微寒,味苦、酸、涩,归肝、大肠经”。具有凉血止血,解毒敛疮的功效。现代研究表明,地榆中含有多种天然活性物质,主要包括鞣质、皂苷、黄酮、多糖等,部分活性物质已被开发用于抗炎、抗菌、抗肿瘤、止血及增强免疫等。其中,地榆治疗肿瘤患者因放疗引起的白细胞减少症临床疗效显著,服用量小,成人日服最大剂量折算成生药材仅为60mg。地榆的临床应用现状历史悠久,且疗效显著,目前其升白作用在临床的应用受到广泛的关注,且地榆作为大宗药材,其临床应用于多方面。现在对其药理作用进行综述。

2.1 止血作用 地榆具有止血作用。郭淑艳等^[18]对地榆炒炭前后止血作用的研究,最终明确地榆炭的止血作用优于地榆。原因是由于炒炭后地榆中具有止血作用的鞣质的含量明显增加,同时与凝血关系密切的钙离子含量也大幅度增加,从而缩短了小鼠出血的时间,从而增强了止血作用。陈园桃^[19]通过自拟大黄地榆汤治疗上消化道出血72例,分析地榆在自拟大黄地榆汤中发挥其止血作用。相关研究表明,地榆对于更年期功能性子宫出血及尿血有明显的治疗作用,所以不少读者将地榆视为止血“明珠”。地榆止血方之一的地榆粥中地榆起到止血作用,适用于衄血、咯血、吐血、尿血、痔疮出血、崩漏、血痢不止及水火烫伤等^[20]。

2.2 抗肿瘤作用 大量的研究证实^[21-23],地榆具有显著的体内外抗肿瘤作用。体外研究表明,地榆提取液对白血病细胞(K562),肝癌细胞(HePGZ),宫颈癌细胞(Hela),胃癌细胞(BGC823)4种癌细胞的生长都有明显抑制作用且存在一定的量效^[22],显示他们的提取液对来源于血液、消化、生殖3个系统的4种癌细胞均有明显抑制作用,显示出良好的体外抑癌效果关系^[24]。

于娅^[25]研究表明,鞣花酸是地榆抗肿瘤血管生成的活性成分,而且具有体内外抗瘤血管生成作用。通过成分的分离纯化结果显示地榆正丁醇部位能显著抑制人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)增殖模型、人乳腺癌细胞(MCF-7)增殖模型、人肝癌细胞(Bel-7402)增殖模型3种细胞的增殖,进一步的体内外抗肿瘤血管研究结果显示,地榆鞣花酸具有良好的抗肿瘤血管生成作用。再通过体内免疫组化表明管生成作用机制与其下调促血管生成因子PDGFB的表达,并进一步抑制其介导的下游JAK7STAT信号通路有关。

秦三海等^[26]通过构建小鼠移植性 S180 皮下瘤模型及免疫组化法(IHC)检测表明地榆总皂苷对荷 S180 肉瘤小鼠肿瘤组织微血管的生成及血管内皮生长因子(VEGF)表达具有一定的抑制作用,其抗小鼠肿瘤组织微血管的生成作用与抑制肿瘤组织 VEGF 表达水平有关。同时通过四甲基偶氮唑蓝(MTT)比色法体外实验及体内实验表明^[21],地榆总皂苷对胃癌 SGC-7901,肺癌 A549,肝癌 BEL7402 细胞株半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 84.04, 122.05, 104.60 mg·L⁻¹; 2 g·kg⁻¹对荷肉瘤 S180 小鼠肿瘤生长抑制率为 30.90%,灌胃给药剂量 4 g·kg⁻¹对荷肉瘤 S180,肝癌 H22 小鼠肿瘤生长抑制率分别为 44.25%, 35.06%;地榆总皂苷小鼠灌胃最大给药量未见明显毒性反应。

2.3 免疫调节作用 地榆具有免疫调节作用。余茜^[27]通过地榆颗粒、地榆皂苷 I 和地榆皂苷 II 作为潜在的药物活性物质,对其刺激免疫细胞的增殖和细胞因子的分泌功能等进行较为系统的研究。结果表明,地榆颗粒、地榆皂苷 I 和地榆皂苷 II 在 0.2 ~ 125 mg·L⁻¹均能够显著的促进小鼠脾脏淋巴细胞增殖($P < 0.01$),对浓度存在依赖性。而且地榆颗粒、地榆皂苷 I 和地榆皂苷 II 在 0.2 ~ 125 mg·L⁻¹对细胞因子白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-10(IL-10),白细胞介素-12(IL-12),干扰素- γ (IFN- γ)的分泌具有明显的促进作用($P < 0.05$),且分泌 IL-2, IL-12, IL-10, IFN- γ 的水平随着浓度的升高逐步增强,对于分泌 IL-4 的水平,则随着浓度的升高逐渐降低,在质量浓度为 5 ~ 125 mg·L⁻¹时,与阳性组相比明显抑制了 IL-4 的分泌。最终表明地榆颗粒及其皂苷单体具有增强免疫功能的体外免疫调节作用。

2.4 抗氧化作用 地榆具有抗氧化的作用。Yokozawa^[28]研究地榆提取物对老化加速小鼠(SAM 小鼠)抗氧化保护作用的影响,SAM 小鼠在给予地榆提取液后明显是已经降低的谷胱甘肽(GSH)和 GSH/氧化型谷胱甘肽(GSSG)比值明显升高,而且能够减低 GSSH 水平。魏智芸等^[29]对地榆提取物的抗过敏作用进行研究,采用透明质酸酶抑制率及对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH),羟基自由基、过氧化氢(H₂O₂)的清除作用等方法对地榆不同提取物的筛选,地榆提取物对羟自由基的清除作用,在所给范围内,随着浓度的升高,清除作用也逐渐增强,呈量效关系,在一定浓度范围内,清除能力与样品浓度呈正相关。而且对 H₂O₂ 有不同的清除效果,说明地榆多酚对 H₂O₂ 有明显的清除作用,且呈

较好的量效关系。还对 DPPH 的清除都呈正相关,说明地榆是一种良好的天然抗氧化剂。梁丽丽等^[30]发现中药地榆的提取物对自由基具有良好的清除作用,且地榆粗提物各萃取部分除石油醚层外,对·OH 自由基都具有一定的清除作用,并且随着浓度的增加,对·OH 自由基的清除效果也逐渐增强。各部分对·OH 自由基的清除效果为乙酸乙酯层 > 正丁醇层 > 三氯甲烷层 > 水层。其中乙酸乙酯萃取部分对·OH 自由基的清除作用相对最强($P < 0.01$),当质量浓度在 4×10^{-4} g·mL⁻¹时,对·OH 自由基的清除率达到 22.11%。最终通过药理实验数据说明:中药地榆提取物各萃取部分除石油醚层外,其他各萃取部分对·OH 自由基都有清除作用,且随着提取物浓度的增加,清除率逐渐增高;对 O⁻²·自由基没有明显的清除作用。其中乙酸乙酯萃取部分对·OH 自由基的清除作用最强。

2.5 抗过敏作用 地榆具有抗过敏的作用。药理实验表明,黄丽等^[31]以中药地榆为研究对象,通过提取地榆的不同抗过敏组分,最终结果显示地榆提取物都具有很强的透明质酸酶抑制率,地榆大孔树脂 40% 乙醇洗脱组分的抑制率分别达到了 76%,总酚含量分别为 81%;膜分离地榆 40% 组分后,抑制率最高达到了 88%,相对分子质量集中在 1 ~ 5 kDa。地榆提取物的抗过敏作用已经明确。魏智芸等^[32]对地榆提取物的抗过敏作用进行研究,采用透明质酸酶抑制率及对 DPPH,羟基自由基、过氧化氢的清除作用等方法对地榆不同提取物的筛选,地榆大孔树脂 40% 乙醇洗脱物在 1 g·L⁻¹抑制率已达 76% 较低质量浓度 0.5 g·L⁻¹的抑制率达 50% 可见地榆大孔树脂 40% 洗脱物对透明质酸酶有很强的抑制作用。说明地榆抗过敏成分主要集中于地榆大孔树脂 40% 乙醇洗脱物。

2.6 抗炎消肿作用 地榆具有抗炎、消肿作用。叶聚荣等^[33]发现地榆对大鼠甲醛性足跖肿胀,腹腔注射水提取剂 400 mg·kg⁻¹,醇提剂 650 mg·kg⁻¹均有抑制作用,地榆水提剂腹腔注射 500 mg·kg⁻¹能抑制巴豆油合剂对小鼠耳壳致肿作用($P < 0.01$)其抑制率为 75%。地榆水提剂腹腔注射 800 mg·kg⁻¹对前列腺素 E₁ 引起大鼠皮肤微血管通透性增加呈现非常明显的抑制作用($P < 0.01$)。地榆水提取剂 750 mg·kg⁻¹及醇提剂 800 mg·kg⁻¹对大鼠棉球肉芽肿的增生有显著的抑制作用($P < 0.01$),其抑制率分别为 73.39% 及 83.56%。俞浩等^[34]观察地榆炮制前后水提物的抗炎效果,表明地榆水提物抗炎作用强于地榆炭水提物。地榆和地榆炭水提物高、低

剂量组均能显著抑制由二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀,与空白对照组比较具有极显著差异($P < 0.01$),且生地榆水提物高、低剂量组对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的抑制作用均显著强于同等剂量的地榆炭水提物组($P < 0.01$)。地榆和地榆炭水提物均能抑制二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀、冰乙酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增高和蛋清所致的大鼠足跖肿胀,显著降低足跖肿胀大鼠血清 IL-1 β 和炎症足跖组织中前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量,地榆水提物的作用强于地榆炭水提物。

2.7 对血液系统影响 地榆具有改变血液中各种血细胞含量的作用。秦三等^[35] 研究地榆总皂苷对鸡胚血管新生的影响,发现在给药 48 h 后,地榆总皂苷高、中剂量组显著抑制鸡胚卵黄囊血管网的发育,使血管走形发生改变,抑制率分别为 90%, 80%,与空白组比均有显著性差异($P < 0.01$),地榆总皂苷高、中剂量组新生微血管数目分别为 (13.5 \pm 3.7), (21.7 \pm 5.3) 条,血管生成受到了明显的抑制,抑制率分别为 76.2%, 61.7%,与空白组比均有显著性差异($P < 0.01$)。说明地榆总皂苷具有一定的抗血管生成活性,且其作用效果呈剂量依赖性。王大光等^[36] 通过观察地榆升白片口服治疗干扰素诱发白细胞减少症的临床疗效,治疗组采用口服地榆升白片每次 300 mg,每日 3 次治疗,总有效率为 93.33%,对照组采用口服鲨肝醇片每次 100 mg,每日 3 次治疗,总有效率为 65.52%,最终明确地榆升白片治疗干扰素诱发白细胞减少症的临床疗效优于口服鲨肝醇片。张熙祚^[37] 对地榆升白片治疗白细胞减少疗效观察及体会,停用利福平的同时加中成药地榆升白片治疗组的总有效率 (92.31%) 高于停用利福平对照组 (73.08%) ($P < 0.05$)。孙莹等^[38] 研究地榆升白片治疗抗甲状腺功能亢进症药物所致白细胞减少症的临床观察中发现,服用地榆生白片,每次 4 片,每天 3 次的病患的疗效以及白细胞数量明显高于每天服用维生素 B₄ 60 mg 以及利血生 120 mg 的患者 ($P < 0.05$)。

2.8 对皮肤的影响 地榆具有修护受损皮肤的作用。顾爱英等^[39] 通过临床观察单味地榆治疗压疮的疗效,通过对 50 例 II, III 期压疮的临床治疗观察,发现中药地榆对疮面收敛作用强,减少疮面渗出效果好,同时还具有消炎、抗感染、减轻组织水肿、减轻疼痛的作用,从而促使疮面干燥、结痂和愈合,缩短了创面的愈合时间。表明单位中药地榆具有显著修复受损皮肤的作用。董晓利^[40] 通过地榆临床应用中地榆大黄寒冰散治疗带状疱疹 120 例,地榆大黄

寒冰散由地榆等 4 味中药组成,其对带状疱疹具有较为理想的治疗作用,说明地榆对于急性炎症性皮肤病具有良好的治疗疗效。高佩华^[41] 通过研究自制“地榆膏”防治痔疮术后皮缘肿痛的临床应用,观察组 49 例患者经自制“地榆膏”治疗后均没有发生皮肤过敏等不良反应,不良反应发生率为 0。对照组 49 例患者应用洛芬待因镇痛后,2 例出现恶心,2 例乏力,3 例便秘,不良反应发生率为 14.29%,两组不良反应发生率对比,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),说明“地榆膏”对于手术治疗的痔疮患者,可有效减轻术后皮缘水肿程度、镇痛效果好,安全性更高,具有较高的应用价值。张美芳等^[42] 研究黄柏地榆溶液冷湿敷治疗面部激素依赖性皮炎,提出地榆、黄柏、白鲜皮及甘草 4 种药物的水溶液配合冷湿敷疗法对于激素依赖性皮炎的红斑、丘疹、脱屑、干燥痤疮、毛细血管扩张等损害可以起到良好的治疗作用。

2.9 抗菌作用 榆具有抗菌作用。吴开云等^[43] 通过对绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、枯草杆菌、变形杆菌和甲型链球菌的体外抗菌实验进行研究。最终明确地榆水煎剂对 6 种细菌的均有抑菌效果。且抑菌作用依次为:金黄色葡萄球菌 > 表皮葡萄球菌 > 枯草杆菌 > 变形杆菌 > 甲型链球菌 > 绿脓杆菌。周本宏等^[44] 采用牛津杯法和试管二倍稀释法测定地榆鞣质提取物的抗菌活性,结果显示地榆鞣质在体外具有显著的抗菌活性,能够改变金黄色葡萄球菌细胞膜的通透性,并破坏细胞的完整性。地榆鞣质能够有效抑制革兰阳性菌,而对革兰阴性菌无明显的抑制作用。黄雪芳等^[45] 采用琼脂平板系列稀释药敏实验,研究了地榆与其他药物配伍后抑菌能力的改变,配比后三药的抑菌效果甘草-虎杖-地榆 3:1:2 的比例为最佳。因此可以认为,甘草、虎杖和地榆的抑菌配伍应以甘草 > 地榆 > 虎杖为好。

2.10 对 α -葡萄糖苷酶的影响 地榆具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性的作用。赵元^[46] 对地榆多糖的分离纯化及其对葡萄糖苷酶的抑制中药研究,对 14 味中草药的水提物进行研究,结果得知 14 味中草药的水提物对酵母 α -葡萄糖苷酶均有不同程度的抑制作用,其中以地榆对 α -葡萄糖苷酶抑制活性最强,地榆多糖干粉对酵母葡萄糖苷酶活性的 IC₅₀ 为 1.69 mg·L⁻¹。DS 大鼠小肠黏膜 α -葡萄糖苷酶体外活性测定表明地榆多糖干粉对 DS 大鼠小肠黏膜 α -葡萄糖苷酶 IC₅₀ 为 1.51 mg·L⁻¹。在实验过程中明确地榆多糖对酵母葡萄糖苷酶的抑制类型为竞争性抑

制,地榆多糖作为一种从植物中取得的 α -葡萄糖苷酶抑制剂,对 α -葡萄糖苷酶有很强的抑制活性,其对酵母 α -葡萄糖苷酶的抑制类型为竞争性抑制,作用原理与阿卡波糖相似,对酵母和大鼠 α -葡萄糖苷酶均有较高的抑制活性。

2.11 止泻和抗溃疡作用 地榆具有止泻、抗溃疡作用。赵崧等^[47]探讨地榆对溃疡性结肠炎大鼠的作用及机制,地榆对于溃疡性结肠炎大鼠具有显著的治疗效果,并且可以显著降低白细胞介素 1β (IL- 1β) 水平,升高白细胞介素-10 (IL-10) 的水平,明显下调 NF- κ B 蛋白活性。曾万玲等^[48]对地榆水煎液抗实验性腹泻及其他药理作用进行了研究,药理实验证明地榆水煎液对蓖麻油或番泻叶致小鼠实验性腹泻有显著抗腹泻作用。地榆 $5, 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 能显著抑制小鼠肠推进运动,使肠蠕动减慢,抑制肠平滑肌活动的作用。

2.12 其他作用 文献报道地榆有增强免疫,镇吐,减少肾损害等作用。吴卫刚等^[49]通过药理实验证实地榆对高尿酸血症肾病肾损害大鼠具有保护作用,地榆对酵母加腺嘌呤诱导的高尿酸血症肾病大鼠有降低血尿酸和减少肾损害作用。Chne^[50]提出地榆对过氧化亚硝酸盐所致肾损害具有保护作用,体外实验研究发现,地榆提取物可以高效清除 NO;地榆生药制剂能抑制诱导型 NO 合酶 (iNOS) 活性,减少 NO 的产生和改善内毒素造模大鼠的肾损害;地榆提取物还能改善肾功能,减少肾局部缺血一再灌注模型的 DNA 断裂,此断裂因产生过多的活性氧簇 (包括 O_2) 所致。地榆多糖具有增强免疫的作用,地榆中的黄酮类成分具有良好的抗衰老及防辐射疗效。

3 结语与展望

经文献考证,地榆的药理活性较多,其发挥着不同的药效作用并且临床用药较为丰富。地榆升白片的临床应用疗效显著,导致地榆的升白作用受到外界的关注,目前为止,鞣质和皂苷类成分倍认为是地榆发挥其升白效果的主要活性成分,而地榆升白的物质基础有待进一步研究与探讨。对于地榆的化学成分及药理作用之间的关系也需要未来的药理研究工作者们去挖掘,为地榆药材的资源得到更充分的应用提供理论。

现代研究表明,地榆中含有多种天然活性物质,主要包括鞣质、皂苷、黄酮、多糖等,部分活性物质已被开发用于抗炎、抗菌、抗肿瘤、止血及增强免疫等。地榆作为“止血要药”,目前国内文献对地榆的化学成分研究主要集中在根茎中的大类成分:鞣质及

酚酸类、皂苷、黄酮和多糖。但目前没有发现对地榆化学成分进行系统研究的报道。因此,在确定地榆药材基元的前提下,有必要采用 HPLC 指纹图谱技术对地榆进行系统分析,然后根据指纹图谱的分析结果,采用相应的化学方法和手段进行大类成分的系统分离纯化,然后在进行体内活性筛选,最终筛选出地榆发挥不同药理作用的物质基础。

地榆为常用中药,近年来地榆药材的各方面的研究众多,目前对其化学成分与药理活性的研究比较深入。但是对其具体发挥药效作用的物质基础的研究较为薄弱,且地榆的药理作用研究多集中在鞣质这一研究指标,地榆的皂苷类以及黄酮类成分的研究比较表浅,地榆具有的物质基础与其药理活性的发挥存在着什么样的联系,有待进一步的考证与深入的发掘。地榆的化学成分与药理活性之间存在一定的量效关系,所以地榆的更深层次的挖掘对于地榆的临床用药与地榆的产品开发具有积极的意义。

[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, 2015: 126.
- [2] Tanaka T, Nonaka G, Nishioka I. 7-O-galloyl-(+)-catechin and 3-O-galloylprocyanidin B-3 from *Sanguisorba officinalis* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22 (11): 2575-2579.
- [3] Tanaka T, Nonaka G. Tannins and related compounds. XV I substances in herbs classified as hemostatics in Chinese medicine. III. On the antihemorrhagic principle in *Sanguisorba officinalis* L [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(11): 4478-4481.
- [4] 张帆, 彭树林, 白冰如, 等. 地榆总提取物的串联质谱分析[J]. *分析测试学报*, 2005, 24(5): 76-77.
- [5] Nonaka G I, Ishimaru K, Tanaka I N. Tannins and compounds, XV II. Galloyhamameloses from *Catanea crenata* L and *Sanguisorba officinalis* L [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(2): 483-489.
- [6] Nonaka G, Tanaka T, Nishioka I. Tannins and related compounds. Part 3. A new phenolic acid, sanguisorbic acid dilactone, and three new ellagitannins, sanguins H-1, H-2, and H-3, from *Sanguisorba officinalis* L [J]. *J Chem Soc Pekin Trans 1*, 1982, 4: 1067-1073.
- [7] Nonaka G, Tanaka T, Nita M, et al. A dimeric hydrolyzable tannin, sanguin H-6 from *Sanguisorba officinalis* L [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30 (6): 2255-2257.
- [8] Tanaka T, Nonaka G, Nishioka I. Tannins and related compounds. XXV III: Revision of the structures of sanguins H-6, H-2, and H-3, and isolation and characterization of sanguin H-11, a novel tetrameric

- hydrolysable tannin, and seven related tannins, from *Sanguisorba officinalis* [J]. *J Chem Res*, 1985, 6: 176-177.
- [9] 刘海英. 地榆多酚的组分分析及功能研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2009.
- [10] 刘欣. 地榆中酚类成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [11] 王哲. 地榆中皂苷类成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [12] 张子龙. 地榆中单萜苷类成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [13] 徐耀. 长叶地榆的化学成分研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2008.
- [14] 程东亮, 曹小平, 邹佩秀, 等. 中药地榆黄酮等成分的分离与鉴定[J]. *中草药*, 1995, 26(11): 570-571.
- [15] 南云生, 孔祥德, 牛序莉. 地榆炮制初探[J]. *中成药*, 1990, 12(4): 15-16.
- [16] 徐耀, 郁建平. 长叶地榆多糖提取工艺的研究[J]. *食品科学*, 2008, 29(3): 181-183.
- [17] 任晓伟, 周炎勋, 郭雅梅. 蒙药地榆中微量元素的含量分析[J]. *中国民族医药杂志*, 2000, 6(S1): 73.
- [18] 郭淑艳, 贾玉良, 徐美术. 地榆炒炭前后止血作用的研究[J]. *中医药学报*, 2001, 29(4): 28-29.
- [19] 陈园桃. 自拟大黄地榆汤治疗上消化道出血 72 例[J]. *黑龙江中医药*, 2003(1): 26-27.
- [20] 胡献国. 凉血止血说地榆[J]. *东方药膳*, 2012(9): 40.
- [21] 秦三海, 李坤, 周玲, 等. 地榆总皂苷抗肿瘤作用的实验研究[J]. *山东医药*, 2010, 50(15): 24-26.
- [22] 王振飞. 大蓟、小蓟、地榆提取液对四种癌细胞抑制作用的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2007.
- [23] 胡毅, 夏天, 赵建斌. 地榆鞣质抗癌细胞 SMMC-7721 的 MTT 及 FCM 分析[J]. *第四军医大学学报*, 1998, 19(5): 550-553.
- [24] 朱华, 周春山, 白燕远. 抗癌中草药有效成分的研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2002, 13(11): 682-685.
- [25] 于娅. 地榆活性成分抑制肿瘤血管生成作用及机理研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [26] 秦三海, 王燕, 周玲, 等. 地榆总皂苷体内抗小鼠肿瘤组织微血管生成的实验研究[J]. *中医药学报*, 2012, 40(5): 38-40.
- [27] 余茜. 地榆及其提取物免疫调节功能和机制研究[D]. 开封: 河南大学, 2015.
- [28] Yokozawa T. 地榆提取物对老化加速小鼠抗氧化保护作用的影响[J]. *国外医学: 中医中药分册*, 2001, 23(2): 89-90.
- [29] 魏智芸, 滕建文, 黄丽, 等. 地榆提取物抗氧化与抗过敏作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(8): 1958-1960.
- [30] 梁丽丽, 曹光群, 曾兰兰, 等. 中药地榆提取物对自由基的清除作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2008, 20(3): 511-513.
- [31] 黄丽, 冯志臣, 韦保耀, 等. 地榆与桂枝抗过敏作用的研究[J]. *食品科技*, 2007, 6(3): 135-138.
- [32] 魏智芸, 滕建文, 黄丽, 等. 地榆提取物抗氧化与抗过敏作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(8): 1958-1960.
- [33] 叶聚荣, 林大杰, 张丽华. 地榆的抗炎作用[J]. *中药药理与临床*, 1985, 1(6): 153-154.
- [34] 俞浩, 方艳夕, 毛斌斌, 等. 地榆炮制前后水提物抗炎效果研究[J]. *中药材*, 2014, 37(1): 34-37.
- [35] 秦三海, 李军, 周玲, 等. 地榆总皂苷对鸡胚血管新生的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(3): 700-702.
- [36] 王大光, 余万祥, 郭宗云. 地榆升白片治疗干扰素诱发白细胞减少症临床观察[J]. *山西中医*, 2014, 30(12): 33-37.
- [37] 张熙祯. 地榆升白片治疗白细胞减少疗效观察及体会[J]. *陕西中医*, 2016, 37(4): 470.
- [38] 孙莹, 曾映娟. 地榆升白片治疗抗甲状腺功能亢进症药物所致白细胞减少症的临床观察[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(31): 245.
- [39] 顾爱英, 孟凡霞, 徐敏, 等. 单味地榆治疗压疮的疗效观察[J]. *护士进修杂志*, 2011, 26(11): 1028-1029.
- [40] 董晓利. 地榆大黄寒冰散治疗带状疱疹 120 例[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2001, 7(6): 362.
- [41] 高佩华. 自制“地榆膏”防治痔疮术后皮缘肿痛的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(4): 793-795.
- [42] 张美芳, 李莉. 黄柏地榆溶液冷湿敷治疗面部激素依赖性皮炎[J]. *山东中药杂志*, 2001, 20(11): 665-666.
- [43] 吴开云, 黄雪芳, 彭宣宪. 冰片、虎杖、地榆抑菌作用的实验研究[J]. *江西医学院学报*, 1996, 36(2): 53-55.
- [44] 周本宏, 松长青, 姜姗, 等. 地榆鞣质提取物的抗菌活性及对金黄色葡萄球菌的抑菌机制研究[J]. *中国药师*, 2016, 19(3): 464-469.
- [45] 黄雪芳, 彭宣宪, 傅文红, 等. 甘草或冰片与虎杖和地榆配伍对其抑菌能力的影响[J]. *江西科学*, 1998, 16(2): 93-96.
- [46] 赵元. 地榆多糖的分离纯化及其对葡萄糖苷酶的抑制作用[D]. 济南: 山东大学, 2006.
- [47] 赵崧, 郑子春, 沈洪. 地榆、白芷、白蔹在溃疡性结肠炎大鼠的作用及机制探讨[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(7): 1-8.
- [48] 曾万玲, 宋杰云, 岑燕飞, 等. 地榆水煎液抗实验性腹泻及其他药理作用研究[J]. *贵阳中医学院学报*, 1992, 14(4): 55-57.
- [49] 吴卫刚, 毛培江, 杨毅, 等. 地榆对高尿酸血症肾病肾损害大鼠的保护作用[J]. *浙江中医杂志*, 2014, 49(5): 323-324.
- [50] Chne C. 地榆对过氧化亚硝酸盐所致肾损害的保护作用[J]. *国外医学中医中药分册*, 2001, 24(3): 172-173.

[责任编辑 邹晓翠]