

· 综述 ·

中药重楼研究进展

赵保胜, 朱寅荻, 马勇, 桂海水, 徐瞰海*

(北京中医药大学, 北京 100102)

[摘要] 重楼为百合科植物云南重楼 *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* 或七叶一枝花 *Paris polyphylla* var. *chinensis* 的干燥根茎。对近年来重楼甙体类、氨基酸类无机元素、其他化合物以及止血作用、抗肿瘤作用、抗菌、抗炎作用、大脑与肾脏的保护作用, 临床作用进行了归纳总结。认为甙体皂苷是重楼的主要活性物质, 具有抗肿瘤、消炎、止血、抗氧化、促进子宫收缩和保护血管内皮细胞等药理作用。临床内服用于止血、止痛、抗癌抗肿瘤, 外用抗感染、抗炎镇痛。目前, 还未开发出具有很好活性的创新药物, 需要加快重楼的药物创新研究。

[关键词] 重楼; 化学成分; 药理作用; 临床应用

[中图分类号] R282.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0267-04

Advances in Studies on *Paridis Rhizoma*

ZHAO Bao-sheng, ZHU Yin-di, MA Yong, GUI Hai-shui, XU Tun-hai*

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] *Paridis Rhizoma* is the dry rhizome of *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand.-Mazz. or *Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara. This paper summarizes the chemical composition, pharmacologic actions and clinical use of the herb in recent years. It mainly contains steroidal saponins, sterol, mineral element and free amino acids, and steroidal saponin is its main ingredient. It has effects of antitumor, antiphlogistic, hemostatic, anti-oxidation and uterine contraction. *Paridis Rhizoma* is being used in analgesia and hemostasis, anticancer by oral administration, and being used in anti-infection and anti-inflammatory and analgesic by external application. However, no innovative drugs with good activity have been developed from *Paridis Rhizoma* yet. Therefore, we should speed up the researches on *Paridis Rhizoma*, and make a further research progress for its innovation.

[Key words] *Paridis Rhizoma*; chemical constituent; pharmacological effect; clinical application

重楼为百合科植物云南重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand.-Mazz. 或七叶一枝花 *Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara 的干燥根茎^[1]。重楼苦, 微寒; 有小毒。归肝经。清热解毒, 消肿止痛, 凉肝定惊。用于疮痍肿痛, 咽喉肿痛, 蛇虫咬伤, 跌扑伤痛, 惊风抽搐。始载于《神农本草经》, 名为蚤休, 列为下品。《滇南本草》始以重楼作为其正式药名, 记载重楼为: “消诸疮, 无名肿痛, 利小便。”重楼属植物全世界共有 26 个品种, 在我国分布有 20 种, 以横断山脉南段为核心的川、滇两省是重楼属植

物在欧亚大陆的地理分布中心, 也是重楼药材的传统产区。近年来对重楼进行了较多的研究, 本文就目前为止的关于重楼化学成分、药理作用及临床应用的研究情况进行综述。

1 化学成分

重楼目前提取的化学成分主要为甙体皂苷和游离氨基酸, 另外还有植物甾醇, 植物蜕皮激素, 并还有少量的黄酮和微量元素。

1.1 甙体类 重楼含有较大量的甙体皂苷、植物蜕皮激素、植物甾醇等甙体类化合物, 甙体皂苷是目前认为的主要活性物质。

1.1.1 甙体皂苷 自从黄伟光、周俊在 1962 年分离出皂苷元后, 人们陆续在中药重楼苷元主要为异螺甾烷醇类的薯蓣皂苷元、偏诺皂苷元、24 α -羟基偏诺皂苷元、27-羟基偏诺皂苷元、呋甾烷醇类皂苷、25S-异组替皂苷元、组替皂苷元以及 C₂₁ 甙类皂苷元等共计 15 种苷元的 50 余种甙体皂苷。多在 3 位与 D-葡萄糖、L-鼠李糖、L-呋喃阿拉伯糖连接成苷, 也有在

[收稿日期] 2010-12-17

[基金项目] 北京市教育委员会共建项目专项资助(0101148)

[第一作者] 赵保胜, 博士, 讲师, 从事中药药效与物质基础研究, Tel: 010-64286291, E-mail: zhaobs1973@163.com

[通讯作者] * 徐瞰海, Tel: 010-84738628, E-mail: thxu@yahoo.com

26 位连接有 *D*-葡萄糖,徐敬海等^[2]在云南重楼中发现 24 位,1 位连接糖链的重楼甾体六糖苷。

1.1.2 植物蜕皮激素 现已从云南重楼、四叶重楼等 15 种和变种中分离得到或测定到 β -蜕皮激素(β -ecdysone),从北重楼中分离得到 α -ecdysone、ajugasterone,从多叶重楼中分离得到 paristerone。

1.1.3 植物甾醇 目前在重楼中分离或测定到 β -谷甾醇-3-乙酸酯,豆甾醇-3-乙酸酯, β -谷甾醇,豆甾醇,胡萝卜苷, $\Delta 5$,22-豆甾醇-3-*O*- β -*D*-葡萄糖吡喃糖苷^[3]等植物甾醇。

1.2 氨基酸类 据测定,华重楼中含 19 种氨基酸及肌酸酐,氨基酸以质量计相对含量,以丙氨酸、天冬酰胺、 γ -氨基丁酸、 β -氨基异丁酸、天冬氨酸、丝氨酸和谷氨酸为最高,游离总氨基酸含量约为 0.33%。

1.3 无机元素 中药重楼中富含无机元素。李燕等^[4]测定四川不同产地重楼样品中无机元素的含量,Ca, Mg 和 e 的量较高,Zn, Mn, Cu, Pb, Cr, Mo 和 Cd 的量次之。

1.4 其他化合物 重楼含有约为 0.062 8% 的黄酮,现发现山奈酚-3-*O*-鼠李糖-(1 \rightarrow 4)-葡萄糖苷等 5 种黄酮。我国科学工作还从重楼中分离出 4-羟甲基- γ -丁内酯^[4], β -*L*-脱氧胸腺嘧啶,另外蚤休脂溶性部分还含有烯炔、醛、醇等化合物。

2 药理作用

2.1 止血作用 付亚莉等^[5]研究表明重楼甾体总皂苷体内给药能够增强 ADP 诱导血小板聚集,体外能够直接诱导血小板聚集,并呈剂量效应关系;重楼甾体总皂苷能够直接激活血小板引起变形释放等反应,且肾上腺素能够增强重楼甾体总皂苷诱导的血小板聚集,该增强作用能被酚妥拉明所拮抗,蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂过钒酸钠能增强重楼甾体总皂苷诱导血小板聚集。

2.2 抗肿瘤作用

2.2.1 重楼醇提取物 重楼醇提取物对恶性胸腹水中原代肿瘤细胞、尤其是对化疗药物耐药的肿瘤细胞仍有一定的抗肿瘤作用^[6]。重楼提取液可能通过抑制肿瘤细胞的蛋白质与 DNA 合成,抑制肿瘤细胞的有丝分裂,进而抑制 SW480 细胞增殖^[7]。重楼醇提取物在体外能有效抑制血管生成,其机制可能与抑制内皮细胞增生、迁移和管腔形成,诱导内皮细胞凋亡,抑制内皮细胞 DNA 的合成有关,重楼醇提取物能有效抑制内皮细胞的迁移是其阻断肿瘤血管生成的机制之一^[8]。重楼醇提取物先于或与多西紫杉醇同时使用对胃癌细胞有协同抗肿瘤作用,这可能与二者协同诱导肿瘤细胞凋亡和重楼醇提取物可显著下调化疗相关基因表达水平相关^[9]。

2.2.2 单体化合物 滇重楼皂苷类成分对癌细胞有强的抑制作用。颜璐璐^[10]等研究结果表明,滇重楼提取的 6 种纯度 95% 以上单体皂苷体外对 10 种不同类型的肿瘤细胞均有较为明显的抑制增殖效应,其中,对 LA795, A549, HeLa, CaCo22 细胞抑制效果最为显著,HL260, A498, A431 次之, HepG2, BEL7402, KB 细胞抑制较弱。聚炔类化合物

falcarindiol 对 HeLa 细胞和 L929 细胞均有一定的抗肿瘤活性;偏诺皂苷元-3-*O*-*A*-阿拉伯糖(1 \rightarrow 4)-[*A*-*L*-吡喃鼠李糖(1 \rightarrow 2)]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷,薯蓣皂苷元-*A*-*L*-吡喃鼠李糖(1 \rightarrow 2)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷,薯蓣皂苷 dioscin 抗肿瘤作用强^[11]。皂苷元 C₂₃ 位连接糖链,糖的数目及种类、连接方式及组成类型对其生物活性都起着至关重要的作用^[12]。

2.3 抗菌作用 滇重楼对 10 株致龋菌和 11 株牙髓根尖周炎、牙周病的常见病原菌的最小抑菌浓度均为 20 g·L⁻¹^[13]。

2.4 抗炎作用 重楼总皂苷可以抑制多发性创伤模型大鼠血清 TNF- α , IL-1, 及 IL-6 等炎症因子水平的升高,从而可减轻由它们带来的局部或全身的炎症损害^[14]。重楼总皂苷在各实验浓度对热灭活大肠杆菌诱导的大鼠腹腔巨噬细胞释放 TNF- α , IL-1 β 均具有显著抑制作用^[15]。高剂量重楼能有效地降低哮喘大鼠血清 IgE 含量,其作用与地塞米松相近,低剂量也有一定抗哮喘效果^[16]。

2.5 大脑与肾脏的保护作用 中药蚤休、半边莲对脑出血后神经细胞损伤具有保护作用,其机制可能与减少 ICAM-1 和 TNF- α 的产生^[17]。重楼对膜性肾病大鼠肾脏具有保护作用,其疗效与雷公藤多苷相当,重楼对实验性膜性肾病大鼠肾组织中 NF- κ B(大鼠肾脏核转录因子- κ B)的蛋白表达和 NF- κ B mRNA 均有明显的抑制作用,进而缓解细胞外基质(如 Col IV)的表达,部分地阻止大鼠膜性肾病病情的发生和进展^[18]。另外,重楼对多发性创伤大鼠急性肺损伤有保护作用^[19]。

2.6 清除活性氧及抗氧化作用 中草药中含有丰富的自由基清除成分,最近研究发现重楼总皂苷粗提取物有清除活性氧及抗氧化作用。高琳琳等^[20]对蚤休药理药效进行了研究,表明酚羟基是甾体皂苷类物质抗氧化作用的主要活性基团,甾体皂苷类物质也是供氢体,可以通过形成氢键达到稳定并降低自由基活性的目的,酚羟基结构时还能通过螯合体系中的 Fe²⁺, Cu²⁺ 等微量元素,阻止·OH 的产生^[21]。

2.7 子宫收缩 重楼皂苷不仅能引起在体子宫的收缩,而且能增强离体子宫的收缩,其机制为重楼皂苷通过激活细胞内多种信号传递途径增加细胞内钙浓度,调节子宫平滑肌的节律收缩^[22]。苏佳等^[23]研究说明重楼总皂苷对大鼠子宫平滑肌收缩活动的调节与 PLA2/AA 信号途径的激活有关。

2.8 血管内皮细胞保护作用 蚤休水提液能抑制小鼠动脉粥样硬化晚期斑块的进一步发展^[24]。蚤休皂苷可以保护 H₂O₂ 造成的脐静脉内皮细胞(ECV304)的氧化损伤,与抑制了钙离子介导的凋亡通路有关,达到保护内皮细胞、抗动脉粥样硬化的目的^[20]。

3 临床应用

3.1 内服

3.1.1 止血止痛 重楼在止血止痛方面得到广泛的应用,重楼的中成药云南红药和宫血宁胶囊临床应用有显著的止血和止痛疗效。唐厚秀^[25]观察云南红药胶囊术后阴道流血持续时间短于对照组,出血量明显少于对照组,下腹疼痛

程度轻于对照组。药物流产时加服宫血宁胶囊,在减少药物流产出血量和出血时间方面收到良好的效果^[26]。

3.1.2 用于癌症与肿瘤 重楼作为民间抗癌药,广泛应用于恶性淋巴瘤、肺癌、鼻咽癌、脑肿瘤及消化系统肿瘤等。含重楼复方消痰散结方可以抑制肿瘤细胞生长,其机制可能与逆转抑癌基因 P16 甲基化状态,提高 P16 基因表达有关^[27]。

3.1.3 慢性胃炎 以参苓蚕休汤为主治疗慢性萎缩性胃炎 68 例,取得良好疗效^[28]。

3.2 外用

3.2.1 感染 重楼根茎研末可治疗急性扁桃体炎。重楼研末,米醋调成糊状敷于患处,可治疗带状疱疹。另外还可以治疗流行性腮腺炎和静脉炎。国内一些医院制备重楼酊用于治疗疔疮痈肿、毒蛇咬伤、毛虫皮炎、隐翅虫皮炎、枕部多发性疥肿等均取得满意疗效。

3.2.2 抗炎镇痛 七叶一枝花软膏有抗炎镇痛效果^[29]。重楼浸液湿敷抗炎镇痛效果优于普鲁卡因^[30]。

4 重楼的其他研究

年四辉等^[31]通过对重楼地上部分进行初步开发实验研究,并采用紫外分光光度法对提取产物进行测定。结果,提取物中重楼总皂苷的得率较高,总皂苷的含量平均占 66.07%,重楼地上部分可以作为重楼药用资源开发的一个方向。宣群^[32]等对滇重楼内生真菌进行分离,研究其抑制病原性真菌的作用并进行分类鉴定。

5 总结

近年来,由于重楼活性成分极性较大,含量较小,化学成分研究进展较为艰难。对所提取化合物药理作用研究取得了积极的进展,尤其是重楼具有对抗肿瘤单体成分的构效关系,以及内脏与大脑的保护作用的研究,取得了一定成果,使其极具开发价值。

重楼的化学成分及药理作用为重楼有效成分的新药研发、临床用药等提供一定的理论指导。临床应用还大多停留在清热解毒,消肿止痛等传统的应用上,因此,有必要开展重楼活性成分的综合研究,活性成分与药效学紧密结合,加快重楼的药物创新研究,为重楼的开发利用开辟更广阔的前景。

【参考文献】

[1] 中国药典.一部[S].2010:243.
 [2] 徐敦海,毛晓霞,徐雅娟,等.云南重楼中的新甾体皂苷[J].高等学校化学学报,2007,28(12):2303.
 [3] 李燕,丁春邦,张利,等.四川不同产地重楼中无机元素的测定[J].中草药,2009,40(6):968.
 [4] 肖草茂,黄静,谭小燕,等.长药隔重楼的化学成分研究[J].华西药学杂志,2009,24(1):7.
 [5] 付亚莉,赵振虎,善亚君,等.重楼甾体总皂苷对血小板聚集的直接诱导作用及初步机制研究[J].军事医学科学院院刊,2007,31(5):416.

[6] 刘广遐,王婷婷,胡文静,等.重楼醇提物对恶性胸腹水中原代肿瘤细胞的抗肿瘤作用[J].实用老年医学,2008,22(2):101.
 [7] 李晞,王继红,肖亚雄.重楼提取液对人结肠癌 SW480 细胞增殖的影响及其作用机制[J].中国生物制品学杂志,2010,23(6):601.
 [8] 胡静,钱晓萍,刘宝瑞,等.重楼醇提物体外抑制血管生成作用研究[J].现代肿瘤医学,2008,16(8):1273.
 [9] 刘永萍,凌扬,胡文静,等.重楼醇提物与多西紫杉醇对胃癌细胞的体外交互作用研究[J].河南中医,2010,30(2):192.
 [10] 颜璐璐,张艳军,高文远,等.滇重楼皂苷对 10 种肿瘤细胞株的细胞毒谱及构效关系研究[J].中国中药杂志,2008,33(16):2060.
 [11] 张兰天,左予桐,高文远,等.云南重楼提取物及化学成分抗肿瘤活性研究[J].中草药,2007,38(3):423.
 [12] 刘翊,杜连祥,高文远,等.滇重楼活性物质的分离鉴定与体外药理作用的研究[J].药物生物技术,2008,15(6):481.
 [13] 李艳红,刘娟,杨丽川,等.滇重楼对口腔病原菌生长影响的体外实验研究[J].昆明医学院学报,2009,(11):15.
 [14] 凌丽,梁昌强,单立婧,等.重楼总皂苷对多发性创伤大鼠血清细胞因子水平的影响[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(6):243.
 [15] 周满红,于红,贺华经,等.重楼总皂苷对热灭活大肠杆菌诱导大鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF- α 及 IL-1 β 的影响[J].四川中医,2008,26(4):24.
 [16] 张霄霖,陈霭,曾智.重楼对大鼠哮喘模型 IgE 水平及嗜酸性粒细胞的影响[J].疑难病杂志,2008,7(9):528.
 [17] 于君,周庆博,毕建忠.蚤休和半边莲对大鼠脑出血后血浆细胞间黏附分子-1 肿瘤坏死因子- α 的影响[J].中医药学刊,2006,24(10):1910.
 [18] 黄谷香,刘瑞洪.重楼对膜性肾病大鼠肾脏核转录因子- κ B 活化及 IV 型胶原表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(1):29.
 [19] 周满红,陆元兰,杨光,等.重楼对多发性创伤大鼠急性肺损伤的保护作用[J].陕西医学杂志,2008,37(9):1118.
 [20] 高琳琳,李福荣,康莉,等.蚤休醇提物对 H₂O₂ 损伤的 ECV304 细胞的细胞周期与凋亡的影响[J].中国药理学通报,2008,24(11):1513.
 [21] 高云涛,杨利荣,杨益林,等.重楼提取物体外清除活性氧及抗氧化作用研究[J].中成药,2007,29(2):195.

复发性口腔溃疡的治疗研究进展

李源媛¹, 王新文^{2*}

(1. 第四军医大学口腔医学系, 西安 710032;
2. 第四军医大学口腔医院牙周黏膜病科, 西安 710032)

[摘要] 复发性口腔溃疡 (recurrent oral ulcer, ROU) 是最常见的口腔黏膜病, 不同性别、不同年龄阶段、不同种族、不同地域的人都可能患病。一般人群的患病率可高达 20%。复发性口腔溃疡病因尚不明确, 可能与局部创伤、压力、饮食、药物、激素以及维生素和微量元素缺乏等因素有关。目前仍无根治复发性口腔溃疡的特效方法, 只能减少复发次数, 延长间隙期, 减轻疼痛, 促进愈合。为了更好地指导临床合理用药, 笔者对近几年有关复发性口腔溃疡的治疗方法进行了整理和分析, 对复发性口腔溃疡的临床治疗进行介绍。

[关键词] 复发性口腔溃疡; 治疗; 中西医结合

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0267-04

Research Advances in Treatment of Recurrent Oral Ulcer

LI Yuan-yuan¹, WANG Xin-wen^{2*}

(1. Department of Stomatology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China;
2. Department of Periodontology and Oral Medicine, School of Stomatology,
Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] Recurrent oral ulcer (ROU) represents a very common but poorly understood mucosal disorder.

[收稿日期] 20101224(001)

[第一作者] 李源媛, E-mail: 312451273@qq.com

[通讯作者] *王新文, 博士, 讲师, 从事口腔黏膜干细胞免疫研究, Tel: 029-84776094, E-mail: xinwen211@yahoo.com.cn

- [22] 从玉文, 马百平. 重楼皂苷引起子宫平滑肌收缩的信号传递途径研究[Z]. 第九届全国中药药理学术交流会, 广州, 2005.
- [23] 苏佳, 刘泽源, 赵振虎, 等. PLA2/AA 信号途径与重楼皂苷诱导大鼠子宫平滑肌收缩活动的关系研究[J]. 军事医学科学院院刊, 2008, 32(3): 264.
- [24] 高琳琳, 李福荣, 康莉, 等. 蚤休水提液对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化晚期斑块的影响[J]. 泰山医学院学报, 2007, 28(14): 245.
- [25] 唐厚秀. 云南红药胶囊用于人工流产后 100 例临床观察[J]. 广西医学, 2010, 32(5): 570.
- [26] 吴婵玉, 侯建伟. 宫血宁在药物流产术中的临床应用[J]. 医学信息, 2010, 23(7): 2492.
- [27] 郭维, 魏品康, 桂牧微, 等. 消痰散结方对胃癌细胞系 P16 基因甲基化的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(9): 833.
- [28] 李景巍, 吴杰, 劳献明. 参苓蚤休汤为主治疗慢性萎缩性胃炎 68 例[J]. 中医杂志, 2007, 48(10): 909.
- [29] 李小莉, 陈红琳, 牟光敏. 七叶一枝花软膏抗炎镇痛作用研究[J]. 医药导报, 2007, 26(2): 139.
- [30] 曾美文, 曾素华, 刘招容, 等. 重楼浸液湿敷对化疗渗漏镇痛消肿的观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(6): 148.
- [31] 年四辉, 刘丽敏. 重楼地上部分初步开发实验研究[J]. 云南中医中药杂志, 2007, 28(4): 35.
- [32] 宣群, 张才军, 张玲琪, 等. 1 株滇重楼内生真菌的研究—抑真菌活性及分离鉴定[J]. 昆明医学院学报, 2008(6): 41.

[责任编辑 何伟]