

• 综述 •

# 银翘药对的药效学研究进展

夏伯候<sup>1,2</sup>, 王智民<sup>1\*</sup>, 林丽美<sup>1</sup>, 郭强<sup>1</sup>, 陈素红<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 温州医学院药学院, 浙江温州 325035)

[摘要] 目的: 总结近年来银翘药对的药效学研究进展。方法: 对金银花、连翘以及银翘药对的国内外相关文献进行归纳。结果: 金银花和连翘作用相似, 组成药对配伍后在抗炎、解热、抗病毒方面都具有协同作用。结论: 以方剂的最小单位——药对为对象开展研究, 对于揭示中医药的科学性是一条可取的研究捷径。

[关键词] 药对; 金银花; 连翘; 药效作用

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2009)03-0080-03

## Pharmacological Advances in the Study of Lonicerae Flos, Forsythiae Fructus and Their Combination

XIA Bo-hou<sup>1,2</sup>, WANG Zhi-min<sup>1\*</sup>, LIN Li-mei<sup>1</sup>, GUO Qiang<sup>1</sup>, CHEN Su-hong<sup>2</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the recent Pharmacological progress in herb couple of Flos Lonicerae Japonicae and Fructus Forsythiae. **Method:** The literatures of herb couple of Flos Lonicerae Japonicae and Fructus Forsythiae were reviewed. **Result:** There are similar pharmacological effects for Flos Lonicerae Japonicae and Fructus Forsythiae, and synergistic effects on anti-inflammation, antifebrile and antiviral activities are showed when they are used together. **Conclusion:** To investigate herb couple is a feasible shortcut for revealing the scientific evidence of Chinese medicine.

[Key words] herb couple; Flos Lonicerae Japonicae; Fructus forsythiae; pharmacological action

银翘药对由金银花和连翘两味药组成。金银花和连翘均为清热解毒之首药, 金银花轻宣疏散, 连翘轻清透邪, 二药配伍, 共奏辛凉解表、清热解毒之功效。在现有上市的中成药中, 银翘药对出现在 121 种中成药的处方中, 涉及的相关制剂有 465 个, 其应用之广泛, 足见其在临床上的地位之重要。为此, 本文就银翘药对及其单味药的药效学研究进展做一归纳。

### 1 抗病毒作用

**1.1 金银花抗病毒作用** 金银花有一定的抗病毒的作用。金银花的水提醇沉物在体外都对 HSV-1 F 株和 HSV-1 HS-1 株有抑制作用<sup>[1]</sup>。金银花水煎剂在体外还可抑制柯萨奇病

毒、埃可病毒、豚鼠巨细胞病毒、猴免疫缺陷病毒, 其中对豚鼠巨细胞病毒最大无毒浓度和最小有效浓度分别为  $3 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $3 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[2]</sup>。

**1.2 连翘抗病毒作用** 连翘水提醇沉物在体外通过抑制对单纯疱疹病毒 1 型和 2 型(HSV-1 和 HSV-2) 的生物合成而具有抗病毒的作用<sup>[3]</sup>。连翘 95% 乙醇提取物对甲型流感病毒有明显的抑制作用, 当浓度在  $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时就可达到大于 50% 的抑制率<sup>[4]</sup>。

**1.3 银翘药对的抗病毒作用** 金银花和连翘 1:1 醇提所得物可降低血凝效价, 有效抑制甲型流感病毒 FM1 株, 其抑制作用可从 1 h 持续到 24 h, 对病毒的抑制作用随着药物浓度的降低而减弱; 在 400, 200 及  $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  时, 对感染流感病毒鸡胚具有预防和治疗作用<sup>[5]</sup>。银翘药对有抑制呼吸道合胞病毒的作用, 且药对的含药血清对细胞的保护作用要强于两个单味药的含药血清<sup>[6]</sup>。

### 2 抗菌抑菌作用

[收稿日期] 2008-08-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30672601)

[通讯作者] \* 王智民, Tel: (010) 84014128; E-mail: zhmw123@263.net

**2.1 金银花抗菌抑菌作用** 金银花具有很强的广谱抗菌能力。其醇提物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽胞杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、青霉、酿酒酵母、霍乱弧菌、伤寒杆菌、肺炎球菌、铜绿假单胞菌等均有一定的抑制作用<sup>[7]</sup>。

**2.2 连翘抗菌抑菌作用** 连翘具有广谱抗菌作用,对伤寒杆菌、副伤寒杆菌、大肠杆菌、痢疾杆菌、白喉杆菌、霍乱弧菌、葡萄球菌、链球菌等多种革兰氏阳性及阴性菌均有抑制作用;其中以水煎液、水煎液和挥发油的混合物效果最优<sup>[8]</sup>。体内试验显示其水提物可显著降低由伤寒杆菌引起的小鼠急性感染的死亡率,且呈一定的量效关系<sup>[9]</sup>,该作用特点是清热解毒药在非典期间发挥预防和治疗作用的依据。

**2.3 银翘药对抗菌抑菌作用** 金银花石硫醇法提取的提取液、连翘蒸馏煮提法提取的提取液和连翘的水提醇沉液按 2:1:1 比例混合对大肠杆菌有较强的抑制作用,并可对大肠杆菌热敏肠毒素有拮抗作用,其作用强度与提取物浓度呈正相关<sup>[10]</sup>。以银翘药对为主要组成的复方制剂的抗菌作用报道较多,如银翘胶囊、金地蓝消毒片、银翘解毒片、双黄连粉针剂、解热毒注射液、清热解毒口服液等在体内外对多种革兰氏阴性菌有较强的抑制作用,且复方的作用强于单味药,说明两味药配伍后有协同作用。

### 3 抗炎及解热作用

**3.1 金银花** 金银花有明显的抗炎和解热作用。抗炎方面,金银花水提物对胰蛋白酶或  $t\epsilon\text{-NH}_2$  诱导小鼠脚掌肿和小鼠脚掌之血管通透性有一定的抑制作用,而且其正丁醇萃取部分对花生四烯酸或巴豆油诱导小鼠耳廓炎症也都有强抑制作用<sup>[11-12]</sup>。解热方面,能抑制新鲜啤酒酵母菌致热大鼠模型的发热<sup>[13]</sup>。

**3.2 连翘** 其挥发油具有很强的抗炎作用,能明显抑制二甲苯所致小鼠的耳廓肿胀、抑制小鼠腹腔毛细血管通透性亢进、抑制大鼠角叉菜胶性足肿胀、抑制角叉菜胶所致的大鼠胸膜炎模型、抑制油酸所致的大鼠急性肺损伤模型、抑制大鼠棉球肉芽形成等,其抗炎机理可能与抑制炎症介质  $\text{PGE}_2$  和组胺、5-HT 的释放有关<sup>[14]</sup>。另外,连翘果壳水煎液及其上大孔树脂后 70% 甲醇洗脱物与连翘多酚对内毒素所致的家兔发热模型均有显著抑制作用<sup>[15]</sup>,说明解热有效成分可能是多酚类。

**3.3 银翘药对** 金银花和连翘均有抗炎解热作用,二者配伍后的作用更强。用巴豆油诱导小鼠耳廓肿胀模型比较金银花、连翘、银翘药对水煎剂不同比例配伍的抗炎效果,结果表明,银翘药对的抗炎作用比单味金银花和连翘都强,且在不同配伍比例中银翘药对水煎剂 1:1 的抗炎作用最强;另外,金银花和银翘药对水煎剂的不同配伍对酵母所致大鼠发热模型均具有明显的解热作用,也以银翘药对 1:1 的解热作用最为明显<sup>[16]</sup>,该比例为临床常用比例,从侧面反映了复方配伍的科学性。其它以金银花和连翘为主的复方,如双黄连(其中金银花和连翘 1:2)对二甲苯引起的小鼠耳肿胀模型和伤寒、副伤寒、酵母菌致热的大鼠发热模型均有较强的抗炎

和解热作用<sup>[17]</sup>。

### 4 其它作用

#### 4.1 金银花

**4.1.1 抗肿瘤作用** 金银花中的木犀草素  $80 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  与 1% 血清在 37 °C 预培养 16 h 后对肺癌  $\text{CH}_{27}$  细胞有约 50% 的致死率,在  $50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时与 1% 血清在 37 °C 预培养 24 h 后亦有高于 50% 的致死效果<sup>[18]</sup>。

**4.1.2 止血作用** 金银花炮制为炭后有一定的止血作用,且金银花炭混悬液止血作用明显强于水煎液<sup>[19]</sup>。

**4.1.3 抗氧化作用** 金银花具有显著的抗氧化作用,其水提物对羟自由基显示很强的清除作用,可降低小鼠四氯化碳诱发自由基对小白鼠造成的肝损伤,明显的提高其肝脏、血清 SOD 活性或降低 MDA 含量<sup>[20]</sup>。95% 乙醇提取液的浓度越高,抗氧化能力越强,且呈量效关系<sup>[21]</sup>。

**4.1.4 降血脂作用** 金银花可抑制外源性脂质的吸收,还可通过改善胰岛素抵抗,抑制糖元异生和促进糖酵解或抑制肠道吸收胆固醇,或者抑制肠道  $\alpha_2$  葡萄糖苷酶活性或拮抗自由基、保护胰腺  $\beta_2$  细胞等来降低血脂水平<sup>[22-23]</sup>。

**4.1.5 抗生育作用** 金银花有一定的抗生育作用。经乙醇提取后之水煎浸膏对小鼠、狗、猴等多种动物有明显的终止妊娠作用,尤其对小鼠、狗有显著的抗早孕作用<sup>[24]</sup>,注射给药时抗生育作用更明显,可使早孕大鼠血浆孕酮水平明显降低。金银花还能明显抑制假孕小鼠蜕膜瘤的形成<sup>[25]</sup>。

#### 4.2 连翘

**4.2.1 抗氧化和保肝作用** 连翘乙醇提取物对超氧游离基有清除作用并对脂质体过氧化有保护作用。醇提取物上大孔树脂后 20%~30% 乙醇洗脱部位(含约 60% 连翘酯苷)和连翘叶乙醇提取物都对猪油体系具有清除自由基的功效,能延长猪油保存期,其效果略比食品抗氧化剂 BHA 强<sup>[26]</sup>。连翘水煎剂对  $\text{CCl}_4$  所致大小白鼠的肝损伤具有一定的保护作用,可以明显降低血清谷丙转氨酶及碱性磷酸酶<sup>[27]</sup>。

**4.2.2 降血脂作用** 连翘叶茶的水提物有一定的降血脂作用。可以延缓高脂血症小鼠体重增长、降低其心指数异常升高、提高其心肌 SOD 活性和降低 MDA 的生成。另外,连翘苷可以降低营养性高脂血症小鼠的血浆总胆固醇、总甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,是降血脂的主要活性成分之一<sup>[28]</sup>。

**4.3 银翘药对其它作用** 金银花与连翘配伍给药 7 d,对小鼠外周血淋巴细胞 DNA 有一定的损伤作用<sup>[29]</sup>。

### 5 结语

银翘药对的作用在涵盖单味药功效的同时,其作用又优于单味药,从临床配伍的最小配伍单位入手,简化研究的干扰因素,逐步探索中药配伍后在化学、药效学、体内过程的规律性,也许是解开配伍奥秘的捷径。金银花中的起抗菌、抗病毒等作用的主要有效成分已知物质是绿原酸、皂苷和环烯醚萜类,外加一些黄酮类物质。连翘中起抗病毒、解热、抗氧

化等作用的主要是苯乙醇苷类和木质素类物质,如连翘酯苷、连翘苷等,研究同时也表明金银花和连翘单煎、单煎后合并和混煎后的主要化学成分上没有差异,只是存在量的改变,且单煎中的主要成分含量高于药对合煎<sup>[30]</sup>,推测配伍后其药效成分群间存在协同作用,而使药对的药效明显优于单味药。

### [参考文献]

- [1] 王志洁,黄铁牛. 银花在体内外抗人 I 型疱疹病毒的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(7): 39-43.
- [2] 王昕荣,陈素华,乔福元,等. 金银花抗豚鼠巨细胞病毒的体外实验研究[J]. 中国妇幼保健, 2005, (20): 2241-2243.
- [3] 刘颖娟,杨占球,肖红,等. 中药连翘有效成分体外抗单纯疱疹病毒的实验研究[J]. 湖北中医学院学报, 2004, 6(1): 36-38.
- [4] Harr-Chieh Ko, Bai-Luh Wei, Werr-Fei Chiou. The effect of medicinal plants used in Chinese folk medicine on RANTES secretion by virus-infected human epithelial cells [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2006, 107: 205-210.
- [5] 潘翌翌,王雪峰,岳志军,等. 金银花-连翘配伍提取物体外抗甲型流感病毒 FM1 株的实验研究[J]. 甘肃中医学院学报, 2007, 24(2): 5-8.
- [6] 莫红缨,赖克方,江永南,等. 双黄连及其拆方抗呼吸道合胞病毒作用的药效学研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(3): 194-196.
- [7] 赵彦杰. 金银花叶提取物的抑菌效果研究[J]. 食品科学, 2007, 28(07): 63-65.
- [8] 白云娥,漆小梅,杨国红,等. 连翘提取物的体外抗菌试验[J]. 山西医科大学学报, 2003, 34(6): 506-507.
- [9] 杨天鸣,张志海,张虹连. 连翘水提物抗菌作用的实验研究[J]. 兰州医学院学报, 2003, 29(1): 40-42.
- [10] 吴立夫,张向鹏. 金银花连翘提取物对大肠杆菌热敏肠毒素的拮抗作用[J]. 畜牧兽医学报, 1996, 26(5): 475-480.
- [11] Tae, J., S. W. Han, J. Y. Yoo, J. A. Kim, et al. Anti-inflammatory effect of *Lonicera japonica* in proteinase-activated receptor 2-mediated paw edema [J]. Clinica Chimica Acta, 2003, 330: 165-171.
- [12] Kwak, W. J., C. K. Han, H. W. Chang, et al. Loniceroside C, an anti-inflammatory Saponin from *Lonicera japonica* [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2003, 51(3): 333-335.
- [13] 雷志钧,周日宝,曾嵘,等. 灰毡毛忍冬与正品金银花解热作用的比较研究[J]. 湖南中医学院学报, 2005, 25(5): 14-15.
- [14] 郭际,沈映君,解宇环. 连翘挥发油抗炎作用的实验研究[J]. 四川生理科学杂志, 2005, 27(3): 136-137.
- [15] 傅强,崔华雷,崔乃杰. 连翘提取物抑制内毒素诱导的炎症反应的实验研究[J]. 天津医药, 2003, 31(3): 161-163.
- [16] 林丽美,王智民,王金华,等. 金银花-连翘及银翘药对水煎剂的抗炎、解热作用研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 473-475.
- [17] 陈百泉,韩光,包萃屏,等. 双黄连含片的解热抗炎作用[J]. 中国药理学杂志, 2002, 37(9): 709-710.
- [18] Leung, H. W. C., C. H. Wu, C. H. Lin, et al. Luteolin induced DNA damage leading to human lung squamous carcinoma CH27 cell apoptosis [J]. European Journal of Pharmacology, 2005, 508: 77-83.
- [19] 黄艳英,黄敏,陆中海. 金银花炮制的实验研究[J]. 中药材, 1994, 17(1): 25-27.
- [20] 赵新淮,刘宏芳,王海宽. 几种植物提取物抗氧化作用的化学-生物学评价[J], 2003, 34(4): 368-371.
- [21] 马彦芳. 金银花抗氧化作用的研究[J]. 安徽农业科学, 2003, 35(11), 3241-3242.
- [22] 杨朝霞,张丽,李朝阳. 花生四烯酸的营养保健功能[J]. 食品与药品, 2005, 7(01A): 69-71.
- [23] 王强,陈东辉,邓文龙. 金银花提取物对血脂与血糖的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(3): 40-42.
- [24] 袁毅君,宋瑛. 清热类中药的抗生育作用[J]. 天水师范学院学报, 2001, 21(5): 28.
- [25] 黄晓敏,谈勇. 中药对生殖机能影响的研究进展[J]. 江苏中医药, 2006, 27(3): 63-65.
- [26] 张立伟,刘金,杨频. 中草药连翘提取物抗氧化活性研究[J]. 食品科学, 2003, 24(2): 122.
- [27] 徐春媚,王文生. 连翘护肝作用的实验研究[J]. 黑龙江医药科学, 2001, 24(1): 10-10.
- [28] 赵咏梅,李发荣,杨建雄. 连翘苷降血脂及抗氧化作用的实验研究[J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(2): 157-159.
- [29] 段链,高广,杨静玉,等. 金银花-连翘及其配伍对小鼠外周血淋巴细胞 DNA 的影响[J]. 中国药理通讯, 2004, 21(3): 25-26.
- [30] 林丽美,王智民,王维浩,等. RP-HPLC 对金银花和连翘单煎、单煎后合并及混煎的分析[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(21): 2240-2243.