

禹白附的化学成分及药理作用研究进展[△]

舒朋华*, 柏湘豫, 娄月月, 徐海畅, 杨雪, 孙梦圆, 牛浩莹, 张凌翔(许昌学院化学化工学院, 河南许昌461000)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1432-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.28

摘要 目的:为禹白附的深入开发与利用提供参考。方法:以“禹白附”“白附子”“独角莲”“化学成分”“药理作用”“生物活性”“*Typhonii rhizoma*”“*Typhonium giganteum*”“Chemical constituents”“Pharmacological activity”“Biological activities”等为关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、SciFinder、Web of Science等数据库中组合查询1979年1月—2018年10月发表的相关文献,对禹白附化学成分与药理作用的研究进行归纳与总结。结果与结论:共检索到相关文献265篇,其中有效文献61篇。禹白附的主要化学成分包括挥发油类、有机酸类、氨基酸类、微量元素、含氮杂环类、脑苷类等,具有抗肿瘤、美白、抗粉刺、抗破伤风、抗中风、祛痰、抗炎、抗菌、镇静、止痛等多种药理作用,有着广泛的临床应用。但有关禹白附化学成分的研究还不够深入和全面,有必要继续对其化学成分、药理作用、作用机制进行深入研究,并注重将其化学成分研究和药理活性研究相结合,以阐明药效物质基础。

关键词 禹白附;化学成分;药理作用;研究进展

禹白附(*Typhonii rhizoma*)为天南星科植物独角莲(*Typhonium giganteum* EngL.)的干燥块茎,主产于河南、甘肃、湖北等地,以河南禹州所产的禹白附品质最佳、疗效最好,被认定为道地药材^[1]。据药典记载,禹白附具有祛风痰、定惊搐、解毒散结、止痛等多种功效,可用于中风痰壅、口眼喎斜、语言謇涩、惊风癫痫、破伤风、痰厥头痛、偏正头痛、瘰疬痰核及毒蛇咬伤等病症的治疗^[2]。近年来,禹白附在抗炎、抑菌、免疫调节、镇静、止痛、抗惊厥、美容和祛风痰等方面得到了广泛应用^[3]。为了更好地开发利用禹白附资源,笔者以“禹白附”“白附子”“独角莲”“化学成分”“药理作用”“生物活性”“*Typhonii rhizoma*”“*Typhonium giganteum*”“Chemical constituents”“Pharmacological activity”“Biological activities”等为关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、SciFinder、Web of Science等数据库中组合查询1979年1月—2018年10月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献265篇,其中有效文献61篇,据此对禹白附化学成分及药理作用进行归纳、总结,为进一步深入开发利用禹白附药用资源提供参考。

1 化学成分

禹白附所含物质组分为极为复杂,其化学成分类型及含量随采收季节、炮制工艺等不同而有所差异。文献所采取的分离鉴定手段主要包括气质联用法、硅胶柱色谱法、高效液相色谱法、原子吸收光谱法、氨基酸分析仪检测法和核磁共振波谱法等,所检出禹白附的化学成分主要有挥发油类、有机酸类、氨基酸类、微量元素、含氮杂环类、脑苷类等。

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.21702178);河南省高等学校重点科研项目(No.18A350010);河南省大学生创新创业训练项目(No.201810480004);许昌学院优秀青年骨干教师资助项目

* 讲师,博士。研究方向:天然产物化学和糖化学。电话:0374-4369257。E-mail:shupenghua@yeah.net

1.1 挥发油类

禹白附挥发油既有芳香族化合物,又有脂肪族化合物。李静等^[4]采用乙醚回流提取和水蒸气蒸馏法从禹白附中提取挥发油,并采用气质联用法从挥发油中分离鉴定出化学成分31种,其中脂肪族化合物占12.52%,芳香族化合物占13.83%,倍半萜类化合物占0.65%;以N-苯基-苯胺含量最高,占挥发油总量的47.35%。张婷婷等^[5]采用水蒸气蒸馏法分别提取禹白附生品和药典法制品中的挥发油,并立即采用气质联用技术分离鉴定其化学成分;同时,将提取所得的挥发油在不同条件下放置一定时间后,再鉴定其化学成分,最后采用主成分分析法统计所得数据。结果,该研究从禹白附生品中分离鉴定出化合物43种,从制品中分离鉴定出化合物34种,二者共有成分15种;其中,含量最高的化学成分为棕榈酸,该化合物在生品和制品中的相对含量分别为26.06%和54.21%。在4℃中放置50 d后,生品中棕榈酸的含量增加到35.25%,制品中棕榈酸的含量反而降至36.15%,且在生品和制品中分别检出42.38%和34.93%的亚油酸。室温下放置50 d后,制品中棕榈酸的含量明显增加,为82.73%,而生品中棕榈酸的含量增加幅度不大;生品中检出38.65%的亚油酸,而制品中并未检出;且其他相对含量较少的成分在放置前后也有较大差别。

彭广等^[6]采用水蒸气蒸馏法及气质联用技术从禹白附普通粉末(80目)中分离鉴定出化学成分23种,从禹白附超微粉(200目)中分离鉴定出化学成分31种,二者共有成分21种,含量最高的为己醛。值得注意的是,超微粉中新增的8种成分均有较好的应用价值。例如,亚油酸乙酯具有改善或保护血管壁的功能^[7], α -细辛醚具有平喘及祛痰作用等^[8]。因此,在应用禹白附挥发油之前,可通过提高药材的粉碎度来增强其药理活性。Jiang T等^[9]采用水蒸气蒸馏法及气质联用技术从禹白附挥发油中分离鉴定出化合物15个,其中己醛的含量最高,为20.23%。

综上所述,禹白附挥发油化学成分极为复杂,相对含量较高的为*N*-苄基-苯胺、棕榈酸、亚油酸和己醛。挥发油中化学成分的种类及含量受炮制工艺、提取工艺和储存条件的影响较大。在制备和应用禹白附挥发油的过程中,应充分考虑上述条件的综合影响。

1.2 有机酸类

禹白附中含有大量有机酸。李娟等^[10]采用气质联用技术从禹白附生品中分离鉴定出有机酸7种,分别为7-十六碳烯酸、辛烷酸、十六烷二酸、十六烷酸、9,12-十八碳二烯酸、十八烷酸和10,13-二十碳二烯酸。其中,含量最高的为9,12-十八碳二烯酸,占有机酸总量的57.95%。陈雪松^[11]采用柱层析等色谱技术,运用红外光谱、核磁共振波谱及质谱等波谱学手段,从禹白附乙醇提取物中分离鉴定出天麻酸、桂皮酸和琥珀酸等有机酸类成分。

1.3 氨基酸类

孙启良等^[12]将禹白附干燥、粉碎、水解,然后采用氨基酸自动分析仪从水解液中分析检测出氨基酸17种,其中包括除色氨酸外的7种必需氨基酸。氨基酸总量占药材质量的9.05%,必需氨基酸占2.82%;其中,含量最高的为谷氨酸,高达2.15%。为了考察不同炮制工艺对禹白附氨基酸含量的影响,张振凌等^[13]采用柱前衍生化反相高效液相色谱法开展了研究,结果发现生品与不同炮制品中的氨基酸含量有所差异,但含量趋势基本相同,即谷氨酸、精氨酸、天冬氨酸和缬氨酸的含量较高,而蛋氨酸、胱氨酸的含量较低;总氨基酸含量由高到低依次为生禹白附、加压法、《河南省中药饮片炮制规范》法^[14]、药典法。禹白附所含氨基酸的种类较为齐全,且所含必需氨基酸的含量较高,可将其作为禹白附质量控制的考察指标之一。炮制后氨基酸的含量有所减少,减少幅度因炮制工艺不同而有所差异。因此,在降低毒性、保证用药安全的前提下,有必要改进禹白附的炮制工艺,避免氨基酸成分的流失,以保证药材质量。

1.4 微量元素

毛淑杰^[15]对禹白附生品、药典法制品中的微量元素进行了测定,发现生品、制品中均含微量元素15种。其中,钾、钠、钙、镁、磷5种为人体宏量元素,铁、锰、铜、钼、锡、镉6种为人体必需微量元素;炮制后镁、锰含量比生品略低,铁含量却有明显增加;此外,禹白附生品及制品只含1种有毒元素铅,且含量较低。孙淑芳等^[16]采用原子吸收法对禹白附生品中锌、铜、铁、锰、钙、镁这6种微量元素的含量进行了测定,并与抗癌中药黄芩、鳖甲进行比较,结果发现禹白附中铁的含量低于黄芩而高于鳖甲,锌、锰含量均远高于黄芩和鳖甲。禹白附所含的微量元素多为第三、四周期的元素,且多为人体必需微量元素。微量元素对人体的营养与健康至关重要^[17],这也是禹白附发挥多种药理活性的基础之一。

1.5 含氮杂环类

有学者采用柱色谱联合核磁共振波谱从禹白附中分离鉴定出腺苷和尿苷^[18-19]。Liu KW等^[20]从禹白附醇

提物中分离得到了尿苷、5-苄基乙内酰脲、5-4'-羟基苄基乙内酰脲、5-2'-甲基苄基乙内酰脲、核黄素和烟酸等含氮杂环类化合物。顾晓玲等^[21]采用硅胶柱色谱法及高效液相色谱法从禹白附醇提物的正丁醇部位分离鉴定出化合物11个,分别为鸟嘌呤核苷、尿嘧啶核苷、腺嘌呤核苷、2'-脱氧尿苷、胞嘧啶核苷、2'-脱氧胸苷、尿嘧啶、胸嘧啶核苷、腺嘌呤、次黄嘌呤和2-氨基嘌呤,其中2'-脱氧尿苷为犁头尖属中首次发现,2'-脱氧胸苷、2-氨基嘌呤和鸟嘌呤核苷为首次从禹白附中分离得到。禹白附所含氮杂环类化合物通常具有多个氮杂原子,且多以氮苷的形式存在。

1.6 脑苷类化合物

陈雪松^[11]采用柱层析和高效液相等分离技术,辅以红外光谱技术及核磁共振波谱技术从禹白附醇提取物中分离鉴定了脑苷类化合物10个,包括白附子脑苷A、白附子脑苷B、白附子脑苷C、白附子脑苷D、大豆脑苷I和大豆脑苷II等。Jin Y等^[3]采用柱色谱等分离技术,从禹白附生品中分离鉴定出脑苷类化合物13个,如龙眼脑苷I、龙眼脑苷II、白附子脑苷A、白附子脑苷C、大豆脑苷I和大豆脑苷II等。从结构特点来看,禹白附中分离所得的脑苷类化合物均为葡萄糖苷类化合物,尚未见半乳糖苷类脑苷脂。现代医学研究表明,脑苷类化合物在细胞骨架迁移、细胞增殖、血管发生、胚胎发育和信号转导等方面具有重要的调节功能,且大多具有较强的肿瘤抑制活性、免疫促进活性、神经保护活性、肝脏保护活性、抗老化及抗过敏作用^[22-23]。该类化合物的发现为禹白附抗肿瘤、抗老化、护肤等药理活性研究提供了物质依据。

1.7 其他

禹白附化学成分复杂多样,还包括松柏苷、乙基松柏苷、松脂素、松脂素-4-*O*- β -D-葡萄糖苷、落叶松脂醇、新橄榄脂素、 β -谷甾醇、 β -胡萝卜苷、5-羟甲基糠醛、甘露醇、核糖醇、胆碱、三亚油酸甘油酯、二棕榈酸甘油酯、 α -棕榈精、 β -谷甾醇-3-*O*-棕榈酸酯、胡萝卜苷-6'-*O*-棕榈酸酯、芸苔甾醇苷、(2*E*,4*R*)-麦角甾-5 α ,8 α -环二氧-6,22-二烯-3 β -醇和蔗糖等^[24-26]。

2 药理作用

禹白附在民间有着广泛的应用,药用历史悠久。现代药理研究表明,禹白附主要具有抗肿瘤、美白、抗粉刺、抗破伤风和镇静等作用^[2]。随着科学技术的进步和研究的深入,禹白附新的药理作用也逐渐被挖掘出来。

2.1 抗肿瘤

禹白附可用于治疗多种恶性肿瘤,且相关体内研究均证实其对多种肿瘤细胞具有抑制作用^[27]。目前,有关禹白附抗肿瘤药理作用研究的文献较多,而有关其抗肿瘤药效物质基础的研究文献较少。已经明确的药效基础物质为甾体类化合物、木脂素类化合物及多糖类化合物^[28]。主要作用机制为诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、调节免疫、抑制侵袭和转移、破坏细胞骨架等^[29]。

为了探讨禹白附醇提物与水提物抗肿瘤活性的差

异, Gao SY 等^[30]以人乳腺癌 MCF-7 细胞株、人胃癌 SGC-7901 细胞株和人肝癌 SMMC-7721 细胞株等为药理模型, 采用四唑盐比色法对细胞增殖率进行了考察。结果表明, 禹白附醇提物对肿瘤细胞增殖的抑制率显著高于水提物 ($P < 0.05$), 这也解释了在应用禹白附治疗癌症时为何选取醇提物的原因。Zhao YL 等^[31]以小鼠 Lewis 肺癌细胞作为药理模型, 采用四唑盐比色法、流式细胞术及蛋白质印迹法考察禹白附醇提物对上述肿瘤细胞增殖、凋亡的影响, 同时对禹白附醇提物联合电离辐射法抗肿瘤的效果进行了研究。结果发现, 禹白附醇提物对小鼠 Lewis 肺癌细胞的增殖有明显的抑制作用, 且这种抑制作用具有时间依赖性和剂量依赖性; 禹白附醇提物与电离辐射法联用能诱导肿瘤细胞凋亡, 并增强后者促凋亡的效果, 其作用机制可能为禹白附促进了 p53 编码基因的表达。Jiang T 等^[9]研究发现, 采用水蒸气蒸馏法从禹白附中提取出来的挥发油对人乳腺癌 T47D 细胞增殖具有明显的抑制作用, 且能诱导肿瘤细胞凋亡, 其 (100 g/L) 作用 24、48、72 h 后, T47D 细胞的凋亡率分别为 7.15%、13.45%、13.79%, 揭示禹白附的抗肿瘤机制与诱导细胞凋亡有关。

2.2 美白、抗粉刺

据《本草蒙筌》记载, 禹白附“治面上百病, 可作面脂, 捣碎成细粉, 以酒拌和, 用来敷面, 能治粉刺和雀斑”。禹白附也是古代美容良方“玉容散”的主要成分之一。现代医学研究表明, 禹白附可能通过抑制酪氨酸酶的活性来减少色素沉着和色斑形成, 从而发挥美白的功效^[32-34]。张艳秋等^[35]发现, 禹白附醇提液对兔耳粉刺具有缩小毛囊面积和皮脂腺直径、减轻表皮增厚和真皮炎症细胞浸润等作用, 具有抗粉刺作用。

2.3 抗破伤风

禹白附可治疗瘰疬和破伤风等。治疗破伤风的方剂“玉真散”中即含有禹白附。赵即民等^[36]采用禹白附水提液和醇提液治疗感染破伤风毒素的小鼠, 其疗效接近于氯丙嗪; 同时, 两种提取物不仅能延长小鼠的存活时间, 还能使部分小鼠痊愈。

2.4 抗中风

中风是一种发病率、致残率和病死率均很高的疾病, 目前尚未找到十分理想的防治药物^[37]。大电导钙激活钾通道 (BKCa) 广泛分布于人体组织内, 参与多种生理过程, 如血压调节、神经递质释放和脑血管循环等; 一旦 BKCa 通道发生故障, 将会导致高血压、癫痫和中风等疾病的发生^[38-39]。据 2015 年版《中国药典》(一部) 记载, 禹白附可用于中风的治疗^[2]。Chi S 等^[40]利用膜片钳技术发现禹白附醇提物可激活脑缺血模型小鼠和大鼠脑细胞中的 BKCa 通道, 从而增加单通道开放率, 对脑缺血引起的小鼠及大鼠脑损伤具有神经保护作用。进一步的研究表明, 禹白附中的脑苷脂类化合物是其粗提物激活 BKCa 通道的主要贡献者, 很可能为治疗脑部疾病的有效成分^[3, 41-42]。Zhou L 等^[43]利用膜片钳技术对 5 种禹白附脑苷脂类化合物激活 BKCa 通道的活性进行了比较,

发现酰基链的增长可有助于提高化合物的活性, 且长链中 C8、C9 处双键的构型为顺式时, 活性更强。上述研究对神经保护类药物的设计与研发具有一定的指导意义。

2.5 祛痰

禹白附被中医列为止咳化痰药, 在止咳化痰方面有着广泛的临床应用^[2, 44-45]。值得注意的是, 中医在使用禹白附时多与其他药材配伍使用, 很少单用。给小鼠灌胃禹白附生品的 50% 醇提物时, 并未观测到明显的止咳或祛痰效果^[46]。因此, 禹白附止咳化痰作用的有效成分尚不明确, 有待进一步研究。

2.6 抗炎、抗菌

中医用于治疗流行性乙型脑炎的偏方“安脑丸”, 其主要成分之一就是禹白附^[47]。禹白附在治疗关节炎、鼻窦炎、肩周炎等方面也有着良好的效果^[48-49]。禹白附注射液对感染人型结核杆菌的豚鼠有一定治疗作用, 且从病变百分率、各脏器病变及脏器中结核杆菌定量培养等观察结果来看, 其疗效仅次于链霉素^[50]。

2.7 镇静、止痛

禹白附水浸液具有明显的协同戊巴妥钠催眠的作用, 能不同程度地延迟因中枢兴奋剂戊四唑及硝酸土的宁所致小鼠惊厥的出现时间和死亡时间, 减少小鼠扭体反应次数^[51]。禹白附与其他中药配伍用来治疗偏头痛, “能收‘一剂知, 二剂已’之奇效”^[52-53]。此外, 禹白附还被广泛用于治疗三叉神经痛、足跟痛、眉棱骨疼痛、癌痛、顽固神经痛等病症^[54-58]。

2.8 其他

据文献报道, 禹白附还具有很强的体外抗氧化活性, 可以作为一种新型天然抗氧化剂^[59]。禹白附提取物还具有抗艾滋病病毒^[60]、免疫调节^[61]等功效。随着医学、药学学科的不断发展和进步, 禹白附的临床应用也将被不断拓展。

3 结语

禹白附是我国传统中药, 在民间有着悠久的用药历史。现代药理研究表明, 禹白附的主要化学成分为挥发油类、有机酸类、含氮杂环类和脑苷类等, 具有抗肿瘤、抗破伤风、抗中风、祛痰、抗炎和止痛等多种药理作用。值得一提的是, 目前有关禹白附化学成分的研究工作主要由国内学者完成, 鲜见国外的相关报道, 这可能与禹白附的地理分布有关。此外, 与其他常用的中药材相比, 有关禹白附化学成分的研究还不够深入和全面, 目前尚有较大的研究空间。

尽管在过去的几十年里, 已有学者对禹白附进行了大量研究, 但是仍有许多关键问题亟待解决: 一是化学成分研究不够系统和深入; 二是化学成分研究与药理作用研究之间的联系不够紧密, 禹白附的关键药效物质尚不明确; 三是禹白附发挥某种具体药效是由单个化学成分完成还是由多种成分协同完成尚不清楚; 四是禹白附多与其他中药作为复方来使用, 其临床效果虽然显著, 但却难以证明禹白附在治疗过程中是否起到关键作用; 五是对禹白附药理作用机制研究还不够深入, 多数情况

下仅关注其药效。因此,为了更好地开发利用禹白附资源,有必要继续对其化学成分、药理作用、作用机制进行深入研究,并注重将其化学成分研究和药理活性研究相结合,以阐明药效物质基础。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志:第13卷[M].北京:科学出版社,1979:102-104.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:106-107.
- [3] JIN Y, FAN JT, GU XL, et al. Neuroprotective activity of cerebrosides from *Typhonium giganteum* by regulating caspase-3 and Bax/Bcl-2 signaling pathways in PC12 cells[J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(6): 1734-1741.
- [4] 李静,卫永第,陈玮,等.独角莲块茎挥发油化学成分的研究[J].吉林农业大学学报,1996,18(2):32-34.
- [5] 张婷婷,陈晓珍,罗应刚.禹白附生品和制品挥发油成分及稳定性[J].中国中药杂志,2011,36(10):1337-1341.
- [6] 彭广,刘建华,汪凯莎,等.独角莲普通粉与超微粉挥发性成分的对比研究[J].中华中医药杂志,2010,25(7):1119-1121.
- [7] 张亚刚,吾满江·艾力,文彬,等.共轭亚油酸乙酯的合成[J].精细化工,2003,20(1):38-40.
- [8] 王玉璘,王少侠,郭虹,等. α -细辛醚药理学研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(12):53-55.
- [9] JIANG T, ZHANG JF, ZHANG YQ, et al. Volatile constituents in Du Jiao Lian and their effects on proliferation of breast cancer T47D cell lines[J]. *Bio Res*, 2015, 26(3): 431-436.
- [10] 李娟,李静,卫永第.独角莲块茎花中脂肪酸成分分析[J].人参研究,1997.DOI:10.19403/j.cnki.1671-1521.1997.01.014.
- [11] 陈雪松.中药白附子和娑罗子的化学成分研究及白附子脑苷A的全合成[D].北京:中国协和医科大学,2002.
- [12] 孙启良,卫永第,杨伟超.独角莲各部位氨基酸的含量分析[J].白求恩医科大学学报,1995,21(4):364-365.
- [13] 张振凌,杨振翔,冯卫生,等.不同炮制方法对禹白附氨基酸含量的影响[J].中药材,2008,31(12):1791-1793.
- [14] 河南省食品药品监督管理局.河南省中药饮片炮制规范[S].2005年版.郑州:河南科学技术出版社,2005:45-46.
- [15] 毛淑杰.白附子生品及炮制品微量元素的含量测定[J].中药饮片,1991(2):30-31.
- [16] 孙淑芬,曾艳,秦岩,等.独角莲中6种元素测定[J].微量元素与健康研究,1998,15(2):82.
- [17] ORGANIZATION WH. Trace elements in human nutrition and health[J]. *Indian J Med Res*, 1997, 105(5): 246-247.
- [18] 艾凤伟,张嵩,李艳凤,等.白附子的化学成分研究[J].中草药,2010,41(2):201-203.
- [19] 吴荻,董雷,尹建元,等.禹白附抗肿瘤活性成分研究:II[J].特产研究,2012,34(3):52-53.
- [20] LIU KW, LI ZL, PU SB, et al. Chemical constituents of the rhizome of *Typhonium giganteum*[J]. *Chem Nat Compd*, 2014, 50(6): 1079-1081.
- [21] 顾晓玲,金阳,张丽颖,等.白附子正丁醇部位化学成分研究[J].现代中药研究与实践,2017,31(4):30-32.
- [22] 陈颖,吕洁丽,段金廛,等.从生物进化看脑苷脂类化合物的分布及其生物活性研究进展[J].国际药学研究杂志,2009,36(2):121-126.
- [23] TAN RX, CHEN JH. The cerebrosides[J]. *Nat Prod Rep*, 2003, 20(5): 509-534.
- [24] 石宝俊,姜洪芳,赵伯涛,等.独角莲水溶性成分研究[J].中国野生植物资源,2010,29(6):38-39.
- [25] 张红伟,张振凌,刘博.白附子炮制后新增成分的分离和结构鉴定[J].时珍国医国药,2010,21(5):1197-1198.
- [26] CHEN XS, CHEN DH, SI JY, et al. Chemical constituents of *Typhonium giganteum* Engl.[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2001, 3(4): 277-283.
- [27] 贾豫东,宋巍.禹白附的抗肿瘤作用研究进展[J].癌变·畸变·突变,2018,30(5):407-409.
- [28] 高世勇,王珑.独角莲药用研究[J].哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2014,30(2):145-149.
- [29] 孟祥乐,桂新景,李红伟,等.犁头尖属中药化学成分及抗肿瘤作用研究进展[J].中国新药杂志,2015,24(17):1985-1991.
- [30] GAO SY, LI J, WANG L, et al. Ethanol but not aqueous extracts of tubers of *Sauromatum giganteum* (Engl.) cusimano and hett inhibit cancer cell proliferation[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(24): 10613-10619.
- [31] ZHAO YL, ZHAO LJ, LUO YX. Synergistic effect of radiation and traditional Chinese medicine *Rhizoma typhonii* ethanol extracts depends on p53 expression in treatment of Lewis mouse lung cancer cells[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2015, 12(1): 109-114.
- [32] 李艳莉,钟理,梁丽红.6种中药抑制酪氨酸酶活性的实验研究[J].时珍国医国药,2002,13(3):129-131.
- [33] YE Y, CHOU GX, MU DD, et al. Screening of Chinese herbal medicines for antityrosinase activity in a cell free system and B16 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129(3): 387-390.
- [34] 高彤彤,许云,晏志勇.不同配比美白中药方剂乙醇提取物对酪氨酸酶抑制效果比较[J].中药材,2015,38(5):1039-1041.
- [35] 张艳秋,武静茹,宫宇,等.禹白附醇提取液的抗粉刺作用研究[J].微量元素与健康研究,2018,35(1):4-6.
- [36] 赵即民,姜立英,阎继业,等.独角莲对小白鼠实验破伤风的疗效观察[J].兽医大学学报,1982,2(3):221-223.
- [37] LIAO TV, FOREHAND CC, HESS DC, et al. Minocycline repurposing in critical illness: focus on stroke[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(18): 2283-2290.
- [38] KSHATRI AS, GONZALEZ-HERNANDEZ A, GIRALDEZ T. Physiological roles and therapeutic potential of Ca^{2+} activated potassium channels in the nervous system[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018. DOI:10.3389/fnmol.2018.00258.
- [39] CLEMENTS RT, DMITRY T, SELLE FW. Ca^{2+} -activated K^{+} channels as therapeutic targets for myocardial and

8味临床常用中药抗宫颈癌的作用机制研究进展^Δ

张群群^{1*}, 陈媛媛¹, 侯腾飞¹, 李娜¹, 李佳薇², 孙洪胜^{3#}(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 青岛大学药学院, 山东青岛 266000; 3. 山东中医药大学附属医院药学部, 济南 250011)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)10-1436-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.29

摘要 目的:为进一步研究抗宫颈癌中药的作用机制提供参考。方法:以“中药”“宫颈癌”“作用机制”“Traditional Chinese medicine”“Cervical cancer”“Active mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据、ACS、Elsevier、PubMed、Scopus、Springer等数据库中组合查询2010年1月-2019年3月发表的相关文献,对临床常用4类(清热药、补虚药、泻下药、活血化瘀药)8味中药(苦参、紫草、鸦胆子、甘草、黄芪、大黄、莪术、姜黄)的抗宫颈癌的作用机制进行汇总与分析。结果与结论:共检索到相关文献201篇,其中有效文献48篇。8味临床常用中药的抗宫颈癌作用通路包括上调抑癌基因及其蛋白表达、下调促癌基因及其蛋白表达、调控线粒体通路、降低血管内皮生长因子水平、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡等。尽管中药抗宫颈癌研究已达分子水平,但很多机制研究并不深入,多数停留在单一通路或蛋白水平,同一中药是否还有其他作用通路及同一通路其他蛋白、基因表达水平变化是否起到同一治疗作用有待确认;此外,针对肿瘤细胞易转移特性的相关中药靶向定位体系有待挖掘,相关中药制剂的研发也有待加强。

关键词 清热药;补虚药;泻下药;活血化瘀药;宫颈癌;作用机制

- vascular protection[J]. *Circ J*, 2015, 79(3):455-462.
- [40] CHI S, CAI W, LIU P, et al. Baifuzi reduces transient ischemic brain damage through an interaction with the STREX domain of BKCa channels[J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1(1):e13.
- [41] XU H, QI J, WANG G, et al. The effect of single cerebroside compounds on activation of BKCa channels[J]. *Mol Membr Biol*, 2011, 28(2):145-154.
- [42] ZHANG Y, ZHOU L, ZOU J, et al. Palmitoylation of STREX domain confers cerebroside sensitivity to the BKCa channel[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838(10):2451-2459.
- [43] ZHOU L, ZHANG YJ, GAO LJ, et al. Structure-activity relationship of Baifuzi-cerebrosides on BKCa channel activation[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 75(6):301-307.
- [44] 李小方. 熄风化痰法及其临床运用研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2016.
- [45] 朱玲, 喻闽凤, 刘英, 等. 中医治疗百日咳综合征案举隅[J]. *江西中医药大学学报*, 2017, 29(1):15-17.
- [46] 楼之岑, 秦波. 常用中药材品种整理和质量研究:第2册[M]. 北京:北京医科大学出版社, 1995:1081-1086.
- [47] 张婷婷, 罗应刚. 禹白附的化学成分与药理作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(10):2642-2644.
- [48] 吴连英, 仝燕, 毛淑杰, 等. 白附子不同炮制品抗炎作用比较研究[J]. *中国中药杂志*, 1992, 17(6):339-342, 382.
- [49] 郭雪申, 于青云, 李毅, 等. 肩周膏治疗肩周炎300例[J]. *中国中医药科技*, 2003, 10(3):187-188.
- [50] 楼之岑, 秦波. 常用中药材品种整理和质量研究:第2册[M]. 1995年版. 北京:北京医科大学出版社, 1995:1063.
- [51] 吴连英, 毛淑杰, 程丽萍, 等. 白附子不同炮制品镇静、抗惊厥作用比较研究[J]. *中国中药杂志*, 1992, 17(5):275-278, 320.
- [52] 韦红霞. 韦绪性教授运用通天笑痛方治疗偏头痛经验[J]. *中医学报*, 2013, 28(8):1139-1141.
- [53] 尹剑平. 五白汤加减治疗偏头痛65例[J]. *实用中西医结合临床*, 2004, 4(5):45-46.
- [54] 黄景田. 中西医结合治疗跟痛症现状[J]. *人民军医*, 1993, 44(7):77-78.
- [55] 蔡宇, 黄英俊, 张宾辉, 等. 三叉神经痛的中医药治疗进展[J]. *山西中医*, 1995, 11(5):48-50.
- [56] 吴成. 孟澍江教授治疗眉棱骨疼痛经验举要[J]. *中国中医急症*, 1993, 2(6):262-263.
- [57] 吴勉华, 尚文斌, 尹标, 等. 癌痛平镇痛作用的实验研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 1999, 6(4):28.
- [58] 由运果, 高大海. 痛宁散治疗顽固神经痛临床观察[J]. *中医杂志*, 1999, 40(5):285-286.
- [59] 宋琪, 李庆勇, 王春成, 等. 独角莲块茎的体外抗氧化活性及成分研究[J]. *中成药*, 2012, 34(1):159-161.
- [60] 温瑞兴, 马洪涛, 王晓艳, 等. 禹白附提取物抗HIV病毒的实验研究[J]. *中草药*, 2009, 40(12):1939-1943.
- [61] 孙文平, 李发胜, 侯殿东, 等. 当归、白术、制白附子多糖对小鼠免疫调节作用的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(7):37-38.

^Δ 基金项目:山东省科学技术厅重点研发计划项目(No.2014GGH219001)

* 硕士研究生。研究方向:中药新剂型、新技术与新药研发。电话:0531-68617217。E-mail:654576526@qq.com

通信作者:主任药师, 硕士。研究方向:中药新剂型、新技术与新药研发。电话:0531-68617217。E-mail:shs7777@163.com

(收稿日期:2018-10-22 修回日期:2019-04-09)

(编辑:孙冰)