

[J] · Leukemia, 2000, 14 (3): 467-473
[17] Sestili P, Guidarelli A, Dacha M, et al. Quercetin prevents DNA single strand breakage and cytotoxicity caused by tert -

butylhydroperoxide: free radical scavenging versus iron chelating mechanism [J] · Free Radic Biol Med, 1998, 25 (3): 196-200

枳椇子研究进展

嵇 扬¹, 陆 红²

(1. 解放军总后勤部卫生部药品仪器检验所, 北京 100071; 2. 解放军 463 医院 传染科, 辽宁 沈阳 110005)

枳椇子为鼠李科 (Rhamnaceae) 拐枣属 (*Hovenia Thunb.*) 植物枳椇的干燥成熟种子。又名鸡距子、拐枣、枸等。始载于《唐本草》,《本草纲目》、《雷公炮制论》、《苏沈良方》、《救荒本草》、《医林纂要》等多部医药著作中均有收载。属养阴,生津,润燥,止渴,凉血类药物。其功效主要为清热利尿、止渴除烦、解酒毒。用于热病烦渴、呃逆、小便不利、酒精中毒^[1,2]。近年来,国内外学者对枳椇的研究有新的进展。现综述如下:

1 原植物及其分布

枳椇属植物有 3 种, 2 变种。北枳椇 *Hovenia dulcis* Thunb; 枳椇 *H. acerba* Lindl, 枳椇 (原变种) *H. acerba* Lindl. var. *acerba*, 倭江枳椇 (变种) *H. acerba* Lindl. var. *kiukiangensis* (Hu et Cheng) C. Y. Wu; 毛果枳椇 *H. trichocarpa* Chun et Tsiang, 毛果枳椇 (原变种) *H. trichocarpa* Chun et Tsiang var. *trichocarpa*, 光叶毛果枳椇 (变种) *H. trichocarpa* var. *robusta* (Nakai et Y. Kimura) Y. L. Chen et P. K. Chou。

本属植物分布于中国、朝鲜、日本和印度。我国除东北外各省区均有分布,野生或栽培。在世界各国也常有栽培。

2 药用部位及其功效^[2]

北枳椇的果实、种子可清热利尿、止渴除烦、解酒毒,用于热病烦渴、呃逆、呕吐、小便不利、酒精中毒;树皮可活血、舒筋解毒,用于腓肠肌痉挛,食积,铁棒锤中毒;果梗可健胃、补血,用于滋养补血;叶用于死胎不出;汁液用于腋下狐臭。

枳椇的种子可止渴除烦、解酒毒、利二便,用于醉酒、烦热、口渴、呕吐、二便不利;果序轴可治疗风湿。

毛果枳椇的种子可止渴除烦、解酒毒、利二便。

3 枳椇和枳椇子的本草考证^[9]

枳椇外形酷似北枳椇,容易混淆。无论是古代本草,还是现代资料对二者均未加以严格区分。事实上,由于两种植物形态和分布十分相似,均来源于枳椇树、拐枣树等。因此,这两种植物应同等药用。药材中所指枳椇应为肉质膨大的花序轴;枳椇子应为种子。

4 化学成分及有效部位

4.1 葡萄糖,硝酸钾,苹果酸钾^[3]。

4.2 黄酮类化合物^[6,7]:双氢山柰酚、槲皮素、(+)-3,3',5',5,7-五羟基双氢黄酮(+)-双氢杨梅黄素,亦称蛇葡萄素或白藜素(ampelopsin)。

4.3 皂苷和糖苷^[5,8]:枳椇苷 C、D、G、G'(hovenoside C、D、G、G'),枳椇苷 D、G 相应的苷元为酸枣苷元;北枳椇苷 A₁、A₂、B₁、B₂(hovenidulcioside A₁、A₂、B₁、B₂)即 $3\text{-O} \{ \alpha\text{-rhamnopyranosyl } (1 \rightarrow 2) \beta\text{-D-glucopyranosyl} \} \text{hovenidulcigenin A}$ 、 $3\text{-O} \beta\text{-D-glucopyranosyl} \} \text{hovenidulcigenin A}$ 、 $3\text{-O} \{ \alpha\text{-rhamnopyranosyl } (1 \rightarrow 2) \beta\text{-D-glucopyranosyl} \} \text{hovenidulcigenin B}$ 、 $3\text{-O} \beta\text{-D-glucopyranosyl} \} \text{hovenidulcigenin B}$;北拐枣苷 III(hoduloside III)。

4.4 生物碱^[9]: β -carboline 系生物碱化合物(perlolyrine),亦称黑麦草碱;枳椇碱 I, II, III(hovenitins I, II, III)^[10]。

4.5 脂肪酸^[11]:戊酸甲酯等 22 个饱和脂肪酸和 Δ^9 -十八烯酸甲酯等 5 个不饱和脂肪酸及 14 个少量或痕量脂肪酸成分。

4.6 (+) 没食子儿茶素[(+)galocatechin]^[8]。

5 药理作用

5.1 对酒精中毒的作用

5.1.1 对脂多糖(LPS)诱发长期饲喂乙醇大鼠肝损害具保护作用^[12]:大鼠给予枳椇子水提取物 100mg/kg(相当于生药 570mg/kg)每日 2 次,同时给予含乙醇(占总热量 36%)液体食物 4 周,按 1mg/kg iv LPS 后,8h 尾静脉取血测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST);24h 摘取肝脏测丙二醛(MDA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)。结果表明:枳椇子水提取物显著抑制给予乙醇+LPS 引起的 ALT、AST 及 MDA、TG、TC 升高。

5.1.2 加快乙醇代谢^[12]:大鼠 ig 给予枳椇子水提取物 100mg/kg(相当于生药 570mg/kg),1h 后大鼠 ig 给予 50%乙醇,剂量为 2g/kg 体重。结果显示:枳椇子水提取物可显著降低给予乙醇后 3-6h 的血中乙醇浓度。

5.1.3 抑制乙醇诱导的肌松作用^[10]:枳椇子中分得的二氢黄酮(hovenitins I, II, III)对乙醇诱导的肌松作用有抑制作用。

5.2 保肝活性^[13]

* 收稿日期: 2001-09-07

作者简介:嵇 扬(1957),女,医学硕士,副主任药师,现在解放军总后勤部卫生部药检所药理室工作,从事药检药理工作,主要研究药品质量控制。

Tel: 010-66949079

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

5.2.1 对 CCl_4 和 D 氨基半乳糖/脂多糖诱导的实验性肝损伤的肝保护作用:大鼠 ig 给予枳椇子甲醇提取物 100 mg/kg (相当于生药 485 mg/kg), 每日 2 次, 连续 7d, 大鼠 sc CCl_4 橄榄油溶液(1:16 mL/kg) 24h 后, 采集血标本测定 ALT、AST。结果表明:枳椇子甲醇提取物显著降低 CCl_4 所致的 ALT、AST 升高。

小鼠 sc 给予枳椇子甲醇提取物 200 mg/kg (相当于生药 970 mg/kg), 每日 2 次, 共 2 次; 尾静脉给予 700 mg/kg D GaIN 和 LPS $10\text{ }\mu\text{g/kg}$, 8h 后采血测定 ALT。结果为:枳椇子甲醇提取物显著降低 CCl_4 所致的 ALT 升高, 同时大大降低 D GaIN /LPS 所致的小鼠死亡率。

5.2.2 对 CCl_4 诱导的体外培养肝细胞损伤具保护作用: 原代培养的大鼠肝细胞经 1h 预培养后, 分别加入终浓度为 $500\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的枳椇子水提取物、甲醇提取物、乙酸乙酯部分、水溶性部分, 同时暴露于 10 mmol/L CCl_4 下 60min, 测定血清 AST。结果表明: 上述 4 部分提取物均能降低 CCl_4 所致的 AST 升高, 尤以水溶性部分作用为最强。

5.3 抗致突变^[14]: 北枳椇果实和种子经提取精制得到的物质在艾姆斯试验中有极好的抗致突变活性, 可用于防癌。

5.4 抗肿瘤^[15]: 对小鼠腹水型肉瘤抑制率达 71.1%; 体外试验对癌细胞生长有抑制作用。可用于脑垂体瘤的治疗。

5.5 抑制组胺释放^[9]: 在 48/80 和钙离子载体 A-23187 诱导的大鼠腹腔肥大细胞释放组胺试验中, 自枳椇果实和种子中分得的枳椇皂苷 A₁、A₂ 和 B₁、B₂ 对组胺释放呈明显抑制活性。其中 A₂ 和 B₁ 对 48/80 诱导的组胺释放抑制强度稍大于 A₁、B₂; A₂、B₂ 对 A-23187 诱导的组胺释放抑制活性较好。

5.6 抗痉、镇痛^[16]: 小鼠 ip 30 mg/kg 枳椇皂苷自自发活动, 并延长环己巴比妥的睡眠时间; 大鼠 ip 30 mg/kg 枳椇皂苷, 特异性地抑制条件反射, 显示有一定镇静作用。ip 400 mg/kg 枳椇皂苷时, 对小鼠因电休克、注射戊四唑或士的宁所致的惊厥, 均有一定的抗惊作用。po 800 mg/kg 枳椇皂苷时, 对小鼠因 ip 0.7% 醋酸所致扭体反应有明显镇痛作用。

5.7 对循环系统的作用^[16, 17]

5.7.1 小鼠 ip $3\sim 10\text{ mg/kg}$ 枳椇皂苷时, 均有短暂的降压作用。

5.7.2 $0.16\sim 4.0\text{ mmol/L}$ 双氢杨梅黄素能显著抑制去甲肾上腺素、KCl、 CaCl_2 所致兔胸主动脉条的收缩, 量效曲线右移, 最大反应降低, 对高 K^+ 所致兔胸主动脉条收缩的抑制作用明显大于去甲肾上腺素所致兔胸主动脉条收缩的抑制作用。双氢杨梅黄素对去甲肾上腺素引起的依赖内 Ca^{2+} 释放的收缩有明显抑制作用, 而对去甲肾上腺素依赖细胞外 Ca^{2+} 性收缩仅在较高浓度时才显示抑制作用, 提示双氢杨梅黄素可能对电压依赖性钙通道(PDC)有选择性阻滞作用。

5.8 对消化道的影^[18]: 小鼠 ip 给予枳椇皂苷时, 应激性胃溃疡有明显的抑制作用, 但口服给药无效。枳椇皂苷对大鼠因幽门结扎所致的胃溃疡及胃酸、胃液分泌的增加, 均无明显的抑制作用。通过肠胃道碳末阻滞试验表明, 枳椇皂苷能促进肠管的蠕动。但是, 枳椇皂苷对豚鼠回肠有较弱的罂

粟样作用。

5.9 利尿作用^[19]: 枳椇皂苷在较小剂量时, 无利尿作用; 剂量达 400 mg/kg 时, 明显减少尿量及钠、钾的含量。

5.10 甜味抑制作用^[18, 19]: 北拐枣苷Ⅲ(hoduloside Ⅲ) 被报道能选择性抑制人甜味敏觉, 而对酸、咸、苦无明显效应。甜味调节剂可被用作生理学工具研究味觉。

6 结语

在我国枳椇分布广、资源丰富。枳椇作为传统中药材应用历史悠久, 已被卫生部药品标准收载。但目前枳椇仍属不常用中药材, 市场上曾出现以其假冒酸枣仁的情况。

国外的研究工作者对枳椇的药理作用也进行了一些研究。结果表明: 枳椇具有保肝、抗肿瘤等药理活性, 值得瞩目。

我们的研究工作显示: 枳椇能够解酒毒、保肝、抗肿瘤、抗乙肝病毒, 对四氧嘧啶引起的高血糖也有拮抗作用。提示对枳椇子化学成分和药理作用有必要作进一步研究。

参考文献:

- [1] 白洪龙, 黄传贵. 中草药功效归类大全[M]. 昆明: 云南科学技术出版社, 1994.
- [2] 谢宗万, 余友岑. 全国中草药名鉴[M]. 上册. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [3] 陈芝林. 中国植物志(48卷第1分册)[M]. 北京: 科学出版社, 1982.
- [4] 谢志民. 枳椇和枳椇子的本草考证[J]. 中药材, 1994, 17(9): 44-45.
- [5] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 第五册. 上海: 上海科学技术出版社, 1996.
- [6] 丁林生, 梁侨丽, 腾艳芬. 枳椇子黄酮类成分研究[J]. 药学报, 1997, 32(8): 600-602.
- [7] 李克明, 任丽娟. 枳椇子化学成分研究Ⅱ. 黄酮类成分的分离与鉴定[J]. 中草药, 1999, 30(增刊): 60.
- [8] Yoshikawa M, Murakami T, Veda T, et al. Bioactive saponins and glycosides. IV. Four methyl migrated 16, 17-sec-o dammarane triterpene glycosides from Chinese natural medicine, *Hovenia dulcis* Thunb.: absolute stereostructures and inhibitory activity on histamine release of hovenidulcosides A₁, A₂, B₁ and B₂[J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(9): 1736-1743.
- [9] 金宝渊, 朴万基, 朴政一. 枳椇子生物碱成分的研究[J]. 中草药, 1994, 25(3): 161.
- [10] Yoshikawa M, Murakami T, Ueda T, et al. Bioactive constituents of Chinese natural medicines. II. Absolute stereostructures of new dihydroflavonols, hovenitins I, II and III, isolated from *Hovenia dulcis* Thunb. (Rhamnaceae): inhibitory effect on alcohol induced muscle relaxation and hepatoprotective activity [J]. Yakugaku Zasshi, 1997, 117(3): 108-118.
- [11] 李克明, 任丽娟. 枳椇子化学成分的研究 I. 脂肪油中脂肪酸成分分析[J]. 中草药, 1997, 28(11): 653.
- [12] 聂增义. 枳椇子对脂多糖诱发长期饲喂乙醇大鼠肝损害的影响[J]. 国外医学·中医中药分册, 1998, 20(4): 47.
- [13] Hase K, Ohsugi M, Xiong Q, et al. Hepatoprotective effect of *Hovenia dulcis* THUNB. on experimental liver injuries induced by carbon tetrachloride or D galactosamine/lipopolysaccharide[J]. Biol Pharm Bull, 1997, 20(4): 381-385.
- [14] Kanebokk. Anti mutageu obtd. from *Hovenia dulcis* Thunberg has potential for prevention of carcinogenesis [P]. Japan: JP 077262, 1990-03-26.
- [15] 章永红. 抗癌中药大全[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000.
- [16] 陈崇生. 枳椇皂甙的药理性质[J]. 国外医学·药学分册, 1980, 1(1): 45.

- [17] 周雪仙,周天达,谭春生. 双氢杨梅树皮素对兔胸主动脉条平滑肌收缩反应的影响[J]. 现代应用药学, 1997, 14(3): 8-10.
- [18] Suttisri R, Lee I S, Kinghorn A D. Plant derived triterp-enoid sweetness inhibitors [J]. J Ethnopharmacology, 1995, 47(1): 9-26

- [19] Yoshikawa K, Tumura S, Yamada K, *et al.* Antisweet natural products. VII. Odulosides I, II, III, IV, and V from the leaves of *Hovenia dulcis* Thunb. [J]. Chem Pharm Bull, 1993, 40(9): 2287-2291.

建议尽快完善中药饮片质量标准

毛菊敏¹, 李水福²

(1. 浙江省德清市人民医院, 浙江 德清 313216; 2. 浙江省丽水市药品检验所, 浙江 丽水 323000)

从古至今,我国仅注重中药材和中成药质量标准,忽视对中药饮片(炮制品)的质量控制,对中药配方、投料的最终形式——中药饮片仅以“炮制规范”的形式暂作规定。即使制定的《全国中药炮制规范》也不能在全国以标准的形式试行,各地仍各自为政,均以自身“炮制规范”的形式管制使用中药饮片,造成目前饮片质量差(所有药品类型中不合格率最高)、同名异物或同物异名等混乱现象,使中成药地标转国标遇到很大难题。笔者试从当前饮片质量、中药现代化及加入世贸组织后中药与国际接轨等方面阐述尽快完善中药饮片质量标准的重要性,并提出如何完善中药饮片(炮制品)质量标准的设想。

1 完善中药饮片(炮制品)质量标准的重要性

1.1 缺乏标准造成的主要质量问题:我国至今尚未制定法定的饮片质量标准,仅用《炮制规范》等控制饮片质量。此类规范仅记载来源和炮制方法等,至多增收饮片性状。除乌头等少数饮片外,均未设置各项质检项目及其控制质量的指标。致使长期以来,饮片质量优劣无统一标准。仅凭药工、药检人员感观而定,主观性强,检查者无统一尺度衡量,导致饮片质量普遍存在问题。主要原因:规定使用地上部分者含较多地下部分;规定使用地下部分者含较多地上部分;果肉类药含果核;花类和果类药未去柄;果仁类药未去壳;皮类药未去尽木心;生鸡内金、蝉蜕和地骨皮等未洗或未洗净。炮制方法不对者如水飞朱砂等未按规定的水飞法炮制。制后质量不合要求者如:乳香、黄精、杜仲、自然铜、半夏和乌头类未制透;茯苓、鸡血藤和苦参等块太大;炒栀子、炒苍耳子和炒麦(谷)芽太焦等^[1]。

饮片的质量好坏直接与疗效有关。因为饮片的炮制对成分的质和量均有影响。饮片应有一个质量标准,而且该标准应比中药材标准更完善,能更有效地控制质量。

1.2 中药现代化需要中药饮片应有完善的质量标准:中药现代化关系到中药如何走向世界的问题,是一个复杂的、涉及方方面面的知识创新系统工程。中药现代化是将传统中医药的优势、特色与现代科学技术相结合,以适应当代社会发展需求的过程。传统中药炮制学与现代药学两个系统虽然理论体系、研究对象和方法技术差异较大,但是二者具有诸多

相似之处。探讨二者的共性特征,对于重新认识传统炮制理论,实现中药炮制的创新,具有重要意义。同时借助共性特征,将古老而传统的炮制技术用现代的观念表达出来,有助于中药现代化研究。

中医药基础理论的研究应不断的随着人类的最新科技进步而发展,包括中药炮制方法与原理、中药成分及中药药理等研究,但目前这些研究成果还没有形成可指导实际应用的系统理论,以致中药现代化可应用的真正有价值的成果屈指可数。传统的中药炮制技术中蕴含着科学和先进的雏形,这正是与现代科学技术接轨的基础。中药现代化首先应该是思维和观念的现代化,有必要从两个不同的理论体系中异中求同,寻找科学、合理的思维和观念、方法和手段,认真借鉴和继承,并按照时代的要求,赋予新的关系、新的形式,实现创新。

1.3 加入世贸组织后中药与国际接轨需要有高标准:随着我国加入 WTO,中医药学在许多方面的特殊性致使不少西方国家难以很快就接受,因此加强中医药基础理论现代化研究,特别中药炮制理论的革命,加强炮制品的质控,促进中药的现代化开发,有利于中药早日走向世界。

中国加入 WTO 后,将会出现药品知识产权保护进一步加强、药品进口关税下降、开放药品批发零售服务等,中国传统的制药产业将面临更加开放、更具竞争性的国际医药市场环境。就中医药而言,主要的应对措施就是在特色、规范、创新、发展上做文章。中药应充分应用现代科技手段和方法,参考国际规范,建立和完善药材的种植、饮片的炮制、方剂的有效性及安全性的实验室和临床研究、中成药的生产和质量控制等系列标准规范,以规范、安全、有效的中药取信于世人。

目前进入欧洲市场的中药分为 3 类:中药饮片、植物提取物和中成药。需要用现代的科学技术生产出疗效确切、有效成分清楚、作用明确、毒副作用较小的高质量中药饮片,只有这样,才有条件被世人接受,走出国门。

2 完善中药饮片质量标准的原则

2.1 改善传统理论,将传统中医药理论与现代科技相结合:近年来中药市场出现的混乱局面,给中药饮片的质量管理带来了一定的困难,既影响中药饮片的质量提高,又影响中医