

· 综 述 ·

植物药绞股兰在日本的研究概况

浙江医学研究院药物研究所 陈 珏

绞股兰 (*Gynostemma pentaphyllum* Mak.) 又名七叶胆, 为葫芦科绞股兰属植物。我国民间用于治疗咳嗽、痰喘, 慢性气管炎、传染性肝炎等疾病, 在日本民间称 AMACHAZURU 作甜味剂使用^[1,2]。

1976年以来, 日本学者对绞股兰做了大量的化学、药理工作, 先后分离得到并确定五十多种皂甙的结构, 其中四种与人参皂甙 -Rb₁、-Rb₃、-Rd、-F₂ 完全相同; 同时, 实验证明绞股兰具有抑制肿瘤细胞繁殖, 增加培养细胞传代次数, 抗疲劳, 抗胃溃疡, 调节脂质代谢等药理作用, 因而已日益引起药学工作者的注意^[3]。

绞股兰属植物分布于我国、日本、朝鲜和东南亚地区。该属植物有13种, 我国有11种, 主产于长江以南各省和陕西南部, 浙江分布有绞股兰 (*G. pentaphyllum*) 和喙果绞股兰 (*G. yixingense*) 两种, 产于杭州、临安、龙泉、泰顺、文成、平阳、宁波等地^[2,4]。

本文就近年来日本关于绞股兰的植化、药理研究情况作一概述。

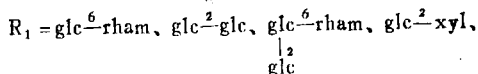
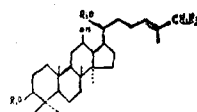
化学研究

长井等1976年在日本生药学会23次年会上报道绞股兰皂甙混合物加酸水解, 得到人参二醇和 2 α -羟人参二醇, 1981年报道绞股兰醇提取液中分离到两种新的达玛烷型皂甙^[5]: 20(S)-达玛树脂-24-烯-2 α , 3 β , 12 β 、20-四羟基-20-O- β -D-吡喃葡萄糖甙和 20(S)-达玛树脂-24-烯-2 α , 3 β , 12 β 、20-四羟基-20-

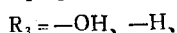
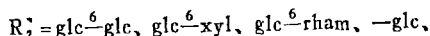
O- α -L-鼠李吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-吡喃葡萄糖甙, 分别命名为 TN-1 和 TN-2。

竹本常松1983年以来报道以干燥的绞股兰 (*G. pentaphyllum*) 全草, 加热水提取、浓缩、精制得总甙, 通过一系列柱层析, 使用 Amberlite XAD-2、硅胶、聚苯乙烯树脂、氧化铝等吸附、分离及洗脱, 先后得到数十种皂甙, 命名为绞股兰皂甙 (*Gynosaponin*), 依次编号为 I~LV, 使用 m.p., ORD, IR, ¹H-NMR、¹³C-NMR、HPLC 等方法确定各皂甙的结构, 除绞股兰皂甙 L11 外, 其余五十多种皂甙均已正式报道^[6-10]。都是具有四环三萜的达玛烷型结构, 糖基均为低聚糖。绞股兰除皂甙外, 还含有黄酮和糖类成分。各皂甙主要有以下几类结构:

一、绞股兰皂甙 I~XXI:



-glc, -H,

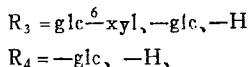
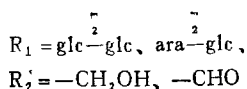


(注: glc: 葡萄糖, rham: 鼠李糖, xyl: 木糖)

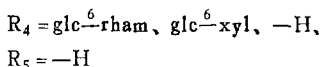
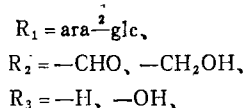
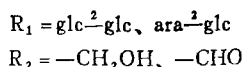
二、绞股兰皂甙 XXII~XXVI, XXXIV, XXXV:

三、绞股兰皂甙 XXVII~XXIX:

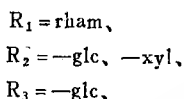
四、绞股兰皂甙 XXXVI, XXXVII, LIV:



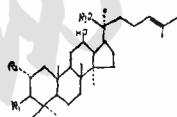
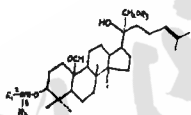
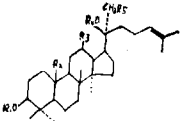
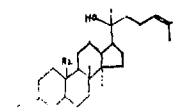
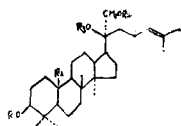
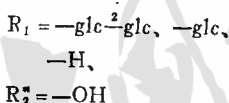
(注: ara, 阿拉伯糖)



五、绞股兰皂甙 XLIX、XLVIII



六、绞股兰皂甙 XLII~XLVI



已阐明在20位或21位碳原子上带有游离羟基的绞股兰皂甙,具有抑制肿瘤细胞的作用,如绞股兰皂甙 XXII(分子式: $\text{C}_{53}\text{H}_{90}\text{O}_{23} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 化学名: 19,21-二羟基达玛树脂-24-烯-3-O-(β -槐糖基)-20(S)-O-[β -吡喃木糖(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-吡喃木糖甙] m.p.192~194 $^{\circ}\text{C}$ 旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{220}\text{MeOH} = +4.4^{\circ}$ 。C₂₁ 位上带—OH 的还有皂甙 XXVI, C₂₀ 上带—OH 的有皂甙 XXIII~XXV, XXVII~XXIX 等。

绞股兰皂甙 III 与 人参中 人参皂甙 Rb₁ 完全相同(绞股兰皂甙 III 分子式: $\text{C}_{54}\text{H}_{92}\text{O}_{23} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 化学名: 20(S)-原人参二醇-3-O-[β -D-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖甙]-20-O-[β -D-吡喃葡萄糖-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-吡喃

葡萄糖甙], m.p.195~197 $^{\circ}\text{C}$, 旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{220}\text{MeOH} = +13.0^{\circ}$)。绞股兰皂甙 IV、VIII、XII 则分别与 人参皂甙 Rb₃、-Rd、-F₂ 相一致。

绞股兰皂甙 I~X VII 经酶水解后均可生成次级甙 20(s)-原人参二醇-20-O- β -D-吡喃葡萄糖甙。该次级甙与 人参皂甙 中产生的次级甙“化合物 K”^[11] 的结构一致。

各皂甙的含量、组成比例随绞股兰的产地、采集时间、提取方法等不同而有差异,如 兵库县 采集的绞股兰 含 有 C₂₀ 或 C₂₁ 带游离—OH 的皂甙就远比 石川县 采集的 为多^[10]。在 德岛县 采集的绞股兰, 含有与 长井等 报道的 TN-1、TN-2 相同的皂甙^[9]。

药理研究

一、绞股兰对脂质代谢的影响^[12-14]

以高糖高脂饲料诱发大鼠高脂血症, 对照组总胆固醇为 $159.0 \pm 19.0\text{mg/dl}$ 、甘油三酯 $234.4 \pm 18.1\text{mg/dl}$, 在高糖高脂饲料中同时加入绞股兰总甙 $100\text{mg/kg/d} \times 7$ 周的大鼠, 其总胆固醇、甘油三酯分别为 $107.9 \pm 8.8\text{mg/dl}$ 和 $153.6 \pm 9.1\text{mg/dl}$, 差异显著 ($P < 0.05$)。如加入总甙剂量提高至 500mg/kg/d , 则血脂水平可与正常大鼠相仿。

绞股兰还有助降低过氧化脂质(LPO)。在降低血脂的同时, 总甙服药组血清 LPO 为 $1.84 \pm 0.05\text{nmol/ml}$ 、肝脏 LPO $180.2 \pm 8.7\text{nmol/ml}$, 远较未服药的对照组血清 LPO 4.98 ± 0.86 、肝脏 LPO $285.9 \pm 30.0\text{nmol/ml}$ 为低 ($P < 0.01$)。有人指出^[15]脂质的过氧化作用可使脂质含量较高的生物膜组成发生变化, 且使 DNA、RNA 结构受到损害, 引起蛋白质分子的交联, 导致细胞的衰老, 因而 LPO 与老年相关已成为引人注目的问题。绞股兰显著降低 LPO 的作用在老年医学上值得重视, 其机理则有待阐明。

绞股兰能抑制脂肪细胞产生游离脂肪酸及合成中性脂肪。用大鼠附睾的脂肪组织制

各脂肪细胞进行离体培养。在培养液中加入 ACTH 或肾上腺素可使脂肪细胞分解而产生游离脂肪酸,如同时添加绞股兰总甙则减少游离脂肪酸的生成量达28%左右。以脂肪细胞和示踪化合物 ^{14}C -葡萄糖在37℃共同培育半小时,测定脂肪细胞的每分钟脉冲数(CPM)作为葡萄糖进入细胞合成为中性脂肪的指标,培养液添加绞股兰总甙后,每克脂肪细胞测得的CPM数仅为未加总甙组的50%左右。根据绞股兰皂甙对体外培养脂肪细胞的研究结果,文献认为^[14]绞股兰有可能成为新的脂质代谢调节药物。

绞股兰具有护肝作用。高糖高脂诱致的大鼠高脂血症常伴发肝损伤,使GPT上升,绞股兰总甙100mg/kg/d处理后,在降脂的同时可使GPT下降,从对照组的57.0 $\pm$ 1.4降至39.8 $\pm$ 2.9($P<0.01$),提示绞股兰有一定的护肝作用,这结果证实了我国民间以绞股兰治疗传染性肝炎的经验。

二、对胃、十二指肠溃疡的影响^[16-18]

绞股兰总甙100mg/kg预处理,对水浸大鼠造成的应激性胃溃疡,有明显保护作用,对照组的溃疡系数为20.08,用药组的溃疡系数仅为11.95,对胃溃疡的抑制率为40.49%。绞股兰总甙100mg/kg/d连续用药5d,对大鼠醋酸性胃溃疡的治愈率为46.79%,如服药延长到15d,可使治愈率提高至56.72%。

临床用绞股兰试治胃,十二指肠溃疡患者,获得明显效果。每日口服绞股兰总甙100~200mg 2~3月后,X线和内窥镜检查发现患者的溃疡愈合或显著改善。

三、对肿瘤细胞的作用^[17,19]

绞股兰皂甙XⅡ对体外培养的肝癌细胞有显著的抑制作用。其他凡是在达玛烷型骨架上的 C_{20} 或 C_{21} 上有游离羟基的皂甙,对培养的肺癌、子宫癌、黑色素肿瘤细胞均有抑制效果,而对正常细胞的增殖则无不良影响。

动物实验表明,绞股兰皂甙灌服50mg/kg/d $\times$ 7d,对小鼠移植性肉瘤S-180细胞的生长有明显抑制作用,对照组平均瘤重2.75 $\pm$ 0.9g,给药组为1.49 $\pm$ 0.9g($P<0.05$)。绞股兰皂甙灌服50mg/kg/d $\times$ 10d,能明显延长腹水癌小鼠的存活时间,对照组为14.1天,而给药组可延长到20.0天。用绞股兰皂甙对大鼠灌服50mg/kg/d $\times$ 3d,可明显延长腹腔移植吉田肉瘤的平均生存天数,对照组为11天,给药组为27.5天。

四、防止糖皮质类固醇的副作用^[20]

长期使用肾上腺皮质激素可致肾上腺萎缩及出现一系列副作用,绞股兰对这种副作用有预防作用。大鼠i.p.地塞米松每天一次、连续十天后,i.p.绞股兰总甙10mg/kg/d $\times$ 10d,测定血浆糖皮质激素浓度,健康组大鼠为74 $\pm$ 2 $\mu\text{g/dl}$ 、地塞米松组30 $\pm$ 3 $\mu\text{g/dl}$ 、地塞米松加绞股兰组为62 $\pm$ 2 $\mu\text{g/dl}$ 。肾上腺重量也有相似变化,健康组为64 $\pm$ 2mg、地塞米松组23 $\pm$ 1mg、加用绞股兰组的为45 $\pm$ 2mg,有显著差异。临床对慢性肾炎、关节炎患者因长期用皮质激素治疗而导致柯兴氏综合症表现的副作用,在治疗中加用绞股兰总甙可获得明显减轻。

五、对细胞的赋活作用^[21]

绞股兰能明显延长细胞的传代代数。以人皮肤细胞作体外培养,加绞股兰总甙200 $\mu\text{g/ml}$ 的培养液可使细胞传至27代,而对照组仅传至22代。以人胎肺组织二倍体纤维细胞传代培养也获类似结果,对照组传至51代,绞股兰总甙组可传到59代。

绞股兰有明显抗疲劳作用。以小鼠作游泳疲劳试验,对照组游泳时间188 $\pm$ 10.3秒钟,绞股兰总甙50mg/kg口服组游泳时间延长为248 $\pm$ 13.9秒,200mg/kg组游泳时间更延长至296 $\pm$ 16.3秒。这些试验表明绞股兰对于防止细胞衰老、恢复疲劳均有一定效果。

六、对老年性白发的影响^[22]

老年胃溃疡患者服用绞股兰皂甙0.5~1g/d治疗,连续服数月至一年,在疾病痊愈或好转的同时,发现随服药后白发逐渐转黑,各例均有明显改善,原先白发率约为25~80%,经治疗效果最佳者仅残留白发约5%左右。

七、镇静、催眠、镇痛作用^[17]

绞股兰可明显延长小鼠巴比妥钠睡眠时间,对照组的睡眠时间为:51.3±6.3分钟,总甙50和100mg/kg二组的睡眠时间分别延长为65.1±2.8和67.4±3.3分钟(P<0.01)。

用小鼠肌注麦司卡林后的后肢搔挠数为指标检测药物的镇静作用,对照组15分钟内搔挠45±4次,绞股兰总甙50、100mg/kg组的搔挠数分别为21±8、17±8次/15分钟(P<0.01)。表明绞股兰有明显镇静作用。

小鼠醋酸扭体试验表明,绞股兰有显著镇痛作用。对照组15分钟的扭体数为48.9±6.9次,绞股兰总甙100mg/kg组平均扭体数35.1±6.1次(P<0.01)。

临床试用绞股兰总甙100~200mg/kg/d,连服一月,对失眠、头痛、精神不安等神经官能症患者均有明显疗效。

八、毒性^[21,22]

绞股兰总甙小鼠腹腔注射LD₅₀为755mg/kg;绞股兰粗提物大鼠腹腔给药LD₅₀为1850mg/kg;经口喂服10g/kg未见毒性表现,不能测出口服LD₅₀。以每日剂量8g/kg连续喂药1月,一般情况、体重增长、进食量、血、尿常规和病理组织学检查均未发现异常。

结 语

绞股兰在我国资源丰富、易家种繁殖,历来在民间验方中使用。近年在化学、药理研究上的进展表明这一植物具有广泛的用途。由于绞股兰含有数种人参皂甙,在寻找人参代用品中也自然引起人们的兴趣。

药理实验已证明,绞股兰能抗细胞衰老,还有抗疲劳、降低过氧化脂质等作用,以及临床使白发减少等效果,因而可能应用于老年病防治方面。用作保健食品添加剂,也可能成为本药用途之一。此外,绞股兰皂甙还具有抑制肿瘤细胞、降低血脂、防治实验性胃溃疡和肾上腺皮质激素副作用等方面的效果,所以随着研究的深入,它的广泛的药理活性会得到进一步了解,在临床医学领域内的重要意义也必然会显示出来。

参 考 资 料

- [1] “全国中草药汇编”编写组,全国中草药汇编 下册467页 第1版 人民卫生出版社 北京 1978
- [2] “浙江药用植物志”编写组,浙江药用植物志 下册1259页 第1版浙江科技出版社 杭州 1980
- [3] 邵春杰:国外医学中医中药分册1:1, 1980
- [4] 吴征镒等:植物分类学报21(4): 355, 1983
- [5] Nagai, M. et al: Chem pharm Bull 29(3): 779, 1981
- [6] 竹本常松等:药学杂志103(2): 175; 103(10): 1015, 1983
- [7] 竹本常松等:药学杂志104(4): 325; 104(4): 332, 1984
- [8] 竹本常松等:药学杂志104(7): 724; 104(9): 939, 1984
- [9] 竹本常松等:药学杂志104(10): 1043; 104(11): 1155, 1984
- [10] 日本公开特许公报:昭58: 99417 1983
- [11] Yoshioka, I. et al: Chem Pharm Bull 20: 2418, 1972
- [12] 木村善行等:生药学杂志37(3): 272, 1983
- [13] 日本公开特许公报:昭56: 127399 1981
- [14] 日本特许公报:昭60: 43359 1985
- [15] 今井阳:最新医学33(4): 654, 1978
- [16] Shoji Co: C. A. 100:206696, 1984
- [17] 日本公开特许公报:昭56: 127316, 1981
- [18] 日本特许公报:昭60: 16926 1985
- [19] 日本特许公报:昭60: 38377 1985
- [20] 日本特许公报:昭60: 38375 1985
- [21] 日本特许公报:昭60: 38376 1985
- [22] 日本公开特许公报:昭58: 99417 1983