

• 综述 •

黄芩药理研究进展

河南中医学院 李 忠

河南省中医研究院 郭湘云

黄芩为唇形科黄芩属植物的根，约有 7 种作黄芩入药，含多种黄酮类化合物，为传统的清湿热中药。五十年代初期对其药理研究发现有降压、解热、利尿等作用，但有许多报告不尽一致。八十年代以来，对其黄酮类成分从分子药理学方面有了较深入的研究，现概述于下。

调节 cAMP 水平

cAMP 在腺苷环化酶以 ATP 为底物催化下合成，由磷酸二酯酶水解灭活，调节这两个酶活性可使 cAMP 水平升高或降低。日本广岛大学医学部将 100 种植物药的粗提取物对大鼠脑组织制备的腺苷环化酶作用的观察表明⁽¹⁾，黄芩有微弱的抑制作用，其抑制率为 17%。而黄芩对磷酸二酯酶则有较强的抑制作用⁽²⁾。(2) 由于磷酸二酯酶本身的生理活性比腺苷环化酶高约 100 倍，对 cAMP 水平的调节是主要的，所以黄芩总的效应是升高 cAMP 水平，尤其特异地升高肺和支气管的 cAMP 水平。黄芩一系列生物效能大多是由 cAMP 中介的。

对前列腺素的作用

黄芩对前列腺素 (PG) 的代谢有较广泛的影响。PG 是由环加氧酶以花生四烯酸 (AA) 为底物生物合成的。黄芩水提取液对 PG 生物合成有抑制作用。PG 如 PGE₁ 和 PGE₂ 在 15-羟前列腺素脱氢酶催化下失活，黄芩显著抑制该酶活性，升高 PGE₁ 和 PGE₂ 水平，后两者促进 cAMP 的生物合成⁽²⁾，可见黄芩对 cAMP 的影响，除了上述对腺苷环化酶和磷酸二酯酶的作用外，尚能通过 PG 系统予以调节。另外 PGE₁ 和 PGE₂ 有利尿作用，早期研究认为黄芩有利尿作用可能是由 PGE₁ 和 PGE₂ 中介的。

AA 经环加氧酶催化合成内过氧化物，然后在 TX 合成酶或 PGI₂ 合成酶作用下，分别生成 TXA₂ 和 PGI₂，黄芩中的黄芩黄素和汉黄芩黄素抑制这两个酶的活性，其对 TXA₂ 合成的抑制强度高于对 PGI₂ 的抑制强度。AA 经 12-脂质加氧酶催化生成 12-HPETE，进而生成 12-HETE，黄芩中的黄芩黄素在浓度为 10⁻⁷ ~ 10⁻⁵M 时，特异地抑制血小板 12-脂质加氧酶活性，

减少 12-HETE 的生成。12-HETE 是引起动脉粥样硬化的因子，12-HETE 使血小板粘附，PGI₂ 抑制血小板聚集，因此，黄芩的上述作用具有预防血栓形成和防治动脉粥样硬化的效能⁽³⁾。

AA 经 5-脂质加氧酶催化，生成白细胞三烯化合物，可诱发支气管哮喘、过敏，黄芩黄素抑制此酶活性，故有抗过敏性哮喘的效能⁽³⁾。

抑制脂质过氧化

自由基的强氧化性能使多不饱和脂肪酸发生过氧化，生成过氧化脂质，伤害生物膜，促进衰老，诱发许多疾病。黄芩有抗氧化作用，显著抑制过氧化脂质的生成，其主要成分黄芩苷、黄芩黄素、汉黄芩黄素-7-糖甙、汉黄芩黄素、黄芩新素 I，给大鼠剂量为 2.5 × 10⁻⁴M 时，对维生素 C—Fe²⁺ 或 NADPH (还原型辅酶 I 脱氢酶)—ADP 诱导肝组织生成过氧化脂质都有显著抑制作用⁽⁴⁾。近来又从黄芩得一新的黄酮成分即 2', 5, 5', 7-羟基, 6', 8-甲氧基黄酮，也有较高的抑制作用⁽⁵⁾。已经知道，诱导过氧化脂质生成，维生素 C—Fe²⁺ 属非酶促反应，NADPH—ADP 属酶促反应，可见黄芩对酶促和非酶促两个途径生成过氧化脂质都有显著的抑制作用，是很有前途的临床抗氧化剂。

抗变态反应

曾报告黄芩甙和黄芩黄素通过抑制巯基酶活性，减少抗原抗体反应和化学介质的释放量，抑制变态反应的发生。近年的研究表明，黄芩抑制抗原与 IgE 结合，抑制肥大细胞释放组胺而成为较好的临床抗变态反应剂。据久保道德报告⁽⁶⁾，一种甲基-甲氧基-苯乙胺和甲醛的缩聚物，被称为 48/80 化合物，具有致炎和诱导大鼠腹膜肥大细胞释放组胺并促使抗原与 IgE 反应，黄芩对其有显著抑制作用，其中几种成分在抑制率达 50% 时的浓度 (μM)，汉黄芩黄素为 40.0，汉黄芩黄素-7-O-葡萄糖醛酸甙为 140.0，黄芩黄素为 52.1，(2S)-2', 5, 6', 7-羟基双氢黄酮为 17.7，(2R, 3R)-2', 3, 5, 6', 7-羟基双氢黄酮为 15.5，2',

5, 5', 7-羟基, 6', 8-甲氧基黄酮为19.5, 黄芩甙没有作用。黄芩的抗变态反应与上述升高cAMP水平是一致的, 因为cAMP抑制肥大细胞释放化学介质并阻断这些化学介质的变态反应。

抗风湿性关节炎

慢性风湿性关节炎被认为是 γ -球蛋白在热环境条件下的高浓度 Cu^{2+} 存在时, 其-SH变为-S-S-而发生变性, 进而产生自身抗体(RA因子)的自身免疫性疾病。这种病人血清 Cu^{2+} 浓度显著升高, 关节液中存在变性 γ -球蛋白。山原條二等观测了中药对 Cu^{2+} 在热环境中使 γ -蛋白变性的抑制作用⁽⁷⁾, 发现黄芩的甲醇提取物的抑制率可达70%, 和D-青霉胺的抑制率82.2%相比较, 黄芩的抑制率是相当高的, 其主要有效成分为黄芩黄素。从动物血清 Cu^{2+} 水平($\mu\text{g}\%$)观察, 正常大鼠为213.1, 实验性慢性风湿性关节炎大鼠为546.9, 经用D-青霉胺剂量100mg/kg, 口服治疗后可降为418.8, 经用黄芩黄素剂量300mg/kg, 口服治疗后则降为386.6, 有显著疗效($P<0.01$)。其机制可能是黄酮化合物结构中的一定位上的-OH与 Cu^{2+} 形成复合物, 从而避免了 Cu^{2+} 对 γ -球蛋白的变性作用。

降低血脂水平

对乙醇诱导的高脂血症大鼠, 黄芩的黄酮类成分有显著降低血脂的作用。剂量为100mg/kg时, 汉黄芩黄素使大鼠血清甘油三酯由 194.2 ± 21.0 下降至 $127.0\pm 6.5\text{mg}\%$, 黄芩甙使大鼠血清游离脂肪酸由 0.31 ± 0.03 下降至 $0.21\pm 0.04\text{mEq/L}$, 黄芩黄素使大鼠血清HDL-cho由 44.9 ± 2.8 升高至 $50.9\pm 2.1\text{mg}\%$, 黄芩黄素和黄芩甙还显著降低大鼠肝组织胆固醇和甘油三酯浓度。对大鼠脂肪组织的脂解, 黄芩也有抑制作用, 汉黄芩黄素和黄芩黄素显著抑制肾上腺素的脂解作用, 汉黄芩黄素、黄芩黄素和黄芩甙显著抑制去甲肾上腺素的脂解作用, 黄芩甙显著抑制多巴胺的脂解作用。可见黄芩的黄酮类成分对肾上腺素能的 α -受体、 β -受体和多巴胺受体都有效应⁽⁸⁾。

对维生素C— Fe^{2+} 诱导脂质过氧化的大鼠, 黄芩黄素和黄芩甙剂量为100mg/kg时, 使大鼠血清磷脂由 $171.5\pm 6.9\text{mg}\%$, 分别升高至 $202.3\pm 12.3\text{mg}\%$ 和 $199.0\pm 5.0\text{mg}\%$, 使肝组织磷脂水平由 $42.3\pm 1.45\text{mg/g}$, 分别降至 $33.4\pm 1.20\text{mg/g}$ 和 $30.0\pm 1.13\text{mg/g}$, 汉黄芩黄素则使降至 $36.5\pm 1.41\text{mg/g}$, 以上均有显著差异⁽⁹⁾。

对喂饲含胆固醇和胆酸钠食物油的大鼠, 黄芩新素Ⅰ降低大鼠血清总胆固醇和肝组织甘油三酯水平, 黄芩黄素和黄芩甙降低大鼠血清游离脂肪酸、甘油三酯和肝组织甘油三酯水平, 汉黄芩黄素降低大鼠肝组织甘油三酯并升高血清HDL水平。对大鼠睾丸脂肪组织的脂解作用, 汉黄芩黄素抑制肾上腺素的脂解作用, 黄芩黄素和黄芩甙抑制ACTH的脂解作用, 黄芩新素Ⅰ除了抑制肾上腺素和ACTH的脂解作用外, 还抑制从葡萄糖合成脂肪⁽¹⁰⁾。

以上表明, 黄芩对脂质代谢的影响是多方面的。

防治白内障

白内障的发病原因颇多, 醛糖是诱发糖尿病人和半乳糖血症患者伴发白内障的重要因素, 醛糖是在醛糖还原酶以NADPH为辅酶, 以醛糖为底物催化下形成的。因此, 抑制醛糖还原酶活性是防治白内障的一个有效途径。日本名城大学药学部和富山药科大学的研究表明^(11,12), 黄芩的黄酮类成分对大鼠或牛晶状体醛糖还原酶有较强的抑制作用, 其抑制率达50%时的浓度(M): 黄芩黄素对大鼠为 2.0×10^{-7} , 对牛为 4.6×10^{-7} , 汉黄芩黄素对大鼠为 2.7×10^{-7} , 对牛为 1.2×10^{-7} , 黄芩甙浓度为 10^{-6}M 时, 对大鼠晶状体醛糖还原酶活性的抑制率为41.7%。

参 考 文 献

1. Kanatsuni H, et al. Search for adenylate cyclase activator in medicinal Plants. *Planta Med* 1985; 2:185.
2. 李忠. 中药的酶效应. *生物化学与生物物理进展* 1983; 3:17.
3. Kinura Y, et al. Studies on scutellariae radix. II. effects of various flavonoids on arachidonate metabolism in leukocytes. *Planta Med* 1985; 2:132.
4. Kimura Y, et al. Studies on scutellariae radix. IV. effects on lipid peroxidation in rat liver. *Chem Pharm Bull* 1981; 29:2610.
5. Kimura Y, et al. Studies on scutellariae radix. IX. a new component inhibiting lipid peroxidation in rat liver. *Planta Med* 1984; 51:290.
6. Kubo M, et al. Studies on scutellariae radix. X. inhibitory effects of various flavonoids on histamine release from rat peritoneal mast cells in vitro. *Chem Pharm Bull* 1984; 32:5051.
7. 山原條二, 他. 生薬のヒト γ -globulinに対する熱および Cu^{2+} による変性抑制効果. *生薬学雑誌* 1981; 35:130.
8. Kimura Y, et al. Studies on scutellariae radix. V. effects on ethanol-induced hyperlipemia and lipoly-

- sis in isolated fat cells, Chem Pharm Bull 1982; 30: 219.
9. Kimura Y, et al. Studies on scutellariae radix IV effect on lipid peroxidation in rat liver. Chem Pharm Bull. 1982; 29: 2610.
10. Kimura Y, et al. Studies on scutellariae radix III

- effect on lipid metabolism in serum liver and fat cells of rats. Chem Pharm Bull 1981; 29: 2308.
11. Shimizu M, et al. Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids. Phytochemistry 1984; 23: 1885.
12. Okuda J, et al. Inhibition of aldose reductase by 3',4'-dihydroxyflavones. Chem Pharm Bull 1984 32: 767.

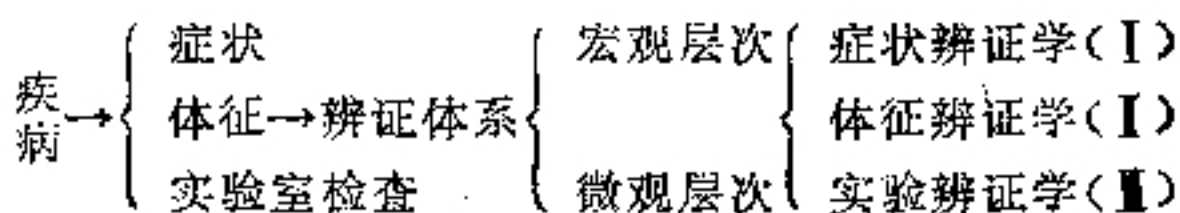
(上接第 687 页)

医结合的“双重诊断法”，即在明确西医诊断的同时作出相应的中医诊断，如高血压病与眩晕，肾病综合征与水肿等，既保留了中西医各自的诊断方法与特点，也有可能沟通中西医学间的内在联系。如上消化道出血属中医血证，无论中、西医都当以止血为急，方能留人治病。本文 656 例内科病人中，出现 110 种西医的常见病，但相应的中医诊断仅占 41 个，提示了西医能较精细的辨别疾病，一个中医诊断可能包括多个西医诊断而体现了“异病同治”的特点。表 1 结果：单一病病例中医 > 西医，复合病病例为西医 > 中医，亦提示中西医结合的“双重诊断法”有极显著的关联， $P < 0.01$ ，因此，我们认为中西医结合的“双重诊断法”符合临床实践，在现阶段具有现实指导意义。从现代科学水平上体现对疾病诊断的客观认识，采用现代化的诊断技术与方法，对各种疾病作出客观的完整的现代医学诊断，并有统一的标准，在明确现代医学诊断的同时，应从现代中医角度，对疾病之病理、防治规律作出系统的理论概括，才能有效地指导临床实践，才能丰富和发展中医理论，这实质上体现了中西医结合的时代要求，即诊断规范之现代观。

二、辨证体系之层次观：我们采用传统的中医辨证分型，在西医诊断的 110 种疾病，中医诊断的 41 种常见病中，各种中医或西医诊断的疾病都可分几个中医证型，并由“证型”把中医和西医诊断紧密联结在一起。由于中医证型是确立治法、方药的直接依据，故证型则更具体地体现了中西医结合“异病同治”的特点。而且，表 1 结果分析，单一病证之病例：中医诊断 > 中医证型 > 西医诊断，具有极显著关联，($P < 0.01$)，提示了中医证型可能是沟通中医与西医内在联系的“桥梁”。故我们认为，“证型”可能是中西医结合研究之突破口。

“证型”是通过中医辨证而确立的，因此，我们认为应顺应时代发展，建立中西医结合的辨证体系，即由传统中医以舌、脉、症状为主要依据的单一辨证体系，上升到中西医结合的多层次的辨证体系，特别是新方法新技术的广泛应用（如电子计算机、CT、核磁共振、B 超、内窥镜、电子显微镜等），中医多学科研

究的深入，已经提供了形成并逐步确立中西医结合辨证体系的条件，我们初步归纳如下：



将辨证体系分为两个层次三个临床系列，是中西医结合的发展趋势，也是整体观的体现。只有确立这一体系，才有可能在明确中西医结合诊断“辨病”的前提下，作出完整的准确的辨证分型，也才能实施及时、准确的“辨证论治”。

三、治疗规范之整体观：病——证(型)——症状是同一整体的三个不同的层次，应区别不同层次而树立整体治疗观。为此我们提出中西医结合治疗的三个层次，并从整体观出发提出实际应用的两种形式。

三个层次

1. 辨病治疗：针对致病因素，采用西医的对因治疗。如抗感染、免疫治疗或选用相应的中药治疗。
2. 辨证治疗：即突出中医的辨证治疗。根据不同疾病不同的中医证型而采用中医分型治疗。
3. 对症治疗：即在症状表现明显时，采用中医或西医相应的对症处理措施。

两种形式

- A. 三联疗法：即辨病、辨证与对症治疗有机结合。
- B. 二联疗法：即辨证、对症治疗有机结合。

三联疗法与二联疗法，在实践中取得较好疗效，如本文 656 例治愈 306 例，好转 305 例，有效率占 93.14%，同时，表 2、表 3、表 4 结果均说明三联疗法优于二联疗法。有效率：三联为 94.4%，二联 86.99%， $P < 0.01$ ，在单一病例中，无论是中医、西医诊断，仍然是三联优于二联， $P < 0.01$ ，如表 4 在 60 例肾小球疾病中，亦是以三联疗法疗效高， $P < 0.05$ ，说明二联与三联疗法，作为中西医结合的治疗形式，具有肯定的临床疗效，但以三联疗法疗效高，因为三联疗法从辨病、辨证、对症治疗的不同层次有机结合，更完整体现了中西医结合治疗的整体观。因此，我们认为在临床实践中，应树立中西医结合治疗之整体观，针对不同疾病或不同的病例，从病——证(型)——症状的不同层次，实施有机结合的整体治疗。