

• 综述 •

山苍子油药理与临床研究进展

湖南医科大学临床微生物学教研室(长沙 410078)

周 坚

山苍子又名山鸡椒(*Litsea cubeba* (Lour.) Pers.), 为樟科木姜子属植物, 民间常用于祛风散寒、理气止痛、健胃消食、腹鸣泄泻, 痢疾痰癖。山苍子油(HD)系从山苍子果实、根、叶中提取的挥发油。自70年代以来, 我国对山苍子油的化学成分, 药理作用进行了一系列研究, 发现其中含有数十种化学成分, 具有一定的平喘、抗过敏、抗血栓、抗心律失常、抗微生物及寄生虫、降解黄曲霉毒素等作用。临床上应用山苍子油治疗慢性支气管炎、脑血栓、烧伤感染等方面, 取得了一定疗效。本文回顾了有关于山苍子油的报道, 对山苍子油的化学成分、药理作用、临床应用及毒副作用进行扼要的阐述。

化学成分

山苍子油含有多种生物活性物质。据云南省植物研究所报道^①, 山苍子油含有柠檬醛b和柠檬醛a, 柠檬烯、香草醛、 α -蒎烯、黄樟油素、甲基庚烯酮、玟烯、对-聚伞花素、芳樟醇、樟脑、香叶醇乙酸酯、 α -松油醇、香叶醇、 α -蛇麻烯。林家鏗等^②应用色谱-质谱联用仪鉴定山苍子油中各种成分, 在上述14种成分的基础上, 山苍子油中还含有 α -正丁酮、 β -水芹烯、 β -蒎烯、顺式-芳樟醇氧化物、反式-芳樟醇氧化物、正十一烷、 α -龙脑烯、龙脑、萜品-4醇、正十二烷、胡椒酮、三甲基十二烷等12种成分。

山苍子油成分复杂, 但其中柠檬醛含量最高。高本英等^③研究表明, 山苍子油中柠檬醛的含量可高达70~90%。涂新义^④、王崇云^⑤、李开泉^⑥等先后证实山苍子油中的主要成分——柠檬醛为抑菌、治疗冠心病的有效成分。

研究还表明, 不同产地的山苍子油的化学成分大致相同, 但各组分的含量则有不同, 某些成分可相差10倍以上。顾关云等^⑦测定了六省五市五县的商品山苍子生药的含油量和山苍子油中的含醛量, 发现山苍子生药含油量相差悬殊, 为0.4~10%, 但多数样品含油量为1%; 而山苍子油含醛量为10.71~33.91%。另外还发现新鲜采集的果实油中的含醛量明显高于陈品。

不同部位所制成的山苍子油所含成分也有差异。

简志刚等^⑧应用层析、气相色谱分析山苍子根油制剂, 未发现柠檬醛、柠檬烯和黄樟油素, 故用来治疗脑血栓的山苍子根油制剂的有效成分, 有待进一步研究。最近, 陈凤庭^⑨从山苍子根中分析提取出胡萝卜甙; 葛发欢^⑩从山苍子果实中分离出异胡薄荷醇, 该两种成分是否存在于精油, 有待深入探讨。

药理作用

平喘作用: 山苍子油具有平喘作用, 其有效成分为柠檬醛。浙江省山苍子油研究协作组^⑪应用豚鼠组织胺和乙酰胆碱喷雾试验及离体豚鼠支气管平滑肌试验, 证实山苍子油对组织胺和乙酰胆碱喷雾所引起的豚鼠支气管痉挛有明显的保护作用, 对正常支气管平滑肌及致痉的支气管平滑肌均具有明显松弛作用, 但此解痉作用不能被心得安阻断, 故表明这种解痉作用并非通过 β_2 受体, 推测可能是对支气管平滑肌的直接松弛作用, 至于具体机制, 仍未完全明了。钱伯初等^⑫比较山苍子油含柠檬醛部分与不含柠檬醛部分的作用, 发现含醛部分的作用明显强于去醛部分, 但不同含量的山苍子油的作用无显著差异, 表明山苍子油平喘作用的有效成分虽为柠檬醛, 但并非唯一成分。

抗过敏作用: 山苍子油抗过敏作用已在动物试验中得到证实^{⑬,⑭}。大白鼠卵蛋白、天花粉被动皮肤过敏试验(PCA)结果表明, 山苍子油对PCA反应有明显的抑制作用, 抑制率分别为46.6%和48%。取卵蛋白致敏豚鼠的回肠做体外试验, 表明山苍子油对致敏豚鼠肠段的过敏性收缩有明显阻断作用, 预先加入山苍子油多数能完全、少数能部分阻断慢反应物质引起的肠段收缩作用; 而预先应用慢反应物质引起肠段持续性收缩时, 山苍子油能明显对抗慢反应物质的作用, 使肠段立即舒张。同时实验证明山苍子油具有对抗豚鼠过敏性休克的作用。

抗血栓作用: 杨遇正等^⑮应用山苍子油进行家兔抗血栓试验, 发现山苍子油对血栓形成具有明显抑制作用, 抑制率为57.56%。观察21例确诊为脑血栓的患者的甲皱微循环, 肌肉注射山苍子油后管袢数目增多, 微血管扩张, 血流改善, 说明山苍子油有短时

间的扩张血管及改善微循环功能。用电镜观察9例脑血栓患者肌肉注射山苍子油后血小板的形态,发现注射后圆型和树型血小板百分率较注射前增多,而扩大型和聚集型明显减少,表明山苍子油注射液对聚集型血小板能起强有力的解聚作用。观察23例脑血栓患者的脑电图,发现肌肉注射山苍子油后,脑电图出现波幅增高,上升时间缩短,上升角增大,血管阻力指数下降,表明山苍子油有扩张脑血管,增加脑血流量,降低血管张力的作用。

抗心律失常作用:山苍子油有抗心律失常、治疗冠心病的作用,其主要成分为柠檬醛。陈修等^[14]试验证实,山苍子油降低家兔急性心肌缺血引起的ST段抬高,减少病理性Q波出现数目和硝基四氮唑蓝染色显示的心肌梗塞百分率,降低血中游离脂肪酸水平;对异丙基肾上腺素引起的大白鼠实验性心肌梗塞样坏死也能降低ST段总下移数,并可防止Q波出现和减少严重心律失常的发生率。张凤鸾^[15]研究山苍子油抗动物实验性心律失常模型的试验结果表明,山苍子油能显著降低氯仿所致的小鼠心室颤动发生率,能使氯化钡引起的大鼠双向性心动过速转为正常窦性心律,而对乌头碱和哇巴因引起的心律失常无明显拮抗作用。黄汉清等^[16]应用放射性同位素⁸³示踪法,测定对正常生理状况下的小鼠实验模型的心肌血流量的改善试验,结果表明山苍子油能增加小鼠心肌微循环的血流量30%左右。至于山苍子油抗心律失常的机理,推测与山苍子油降低血中游离脂肪酸、扩张冠脉血管、增加心脏灌流等作用有关。

抗菌作用:山苍子油具有广谱抗菌作用,并且有较好的抑菌效果,其抑菌的主要成分为柠檬醛。钱伯初等^[12]进行的药敏试验表明,山苍子油对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、伤寒杆菌、痢疾杆菌有较强抑菌作用。马恩庆等^[17,18]进一步证明,60%的山苍子油对金黄色葡萄球菌、变形杆菌、产碱杆菌有较高抑菌浓度;对大肠杆菌、甲型链球菌有中度抑菌浓度;对枸橼酸盐杆菌、绿脓杆菌、粪链球菌、产气杆菌、副伤寒乙、假白喉杆菌具有抑制作用。空气消毒及物表消毒试验证明,山苍子油对金黄色葡萄球菌及大肠杆菌具有较高的平均清除率。马振亚^[19]等进行的液体药敏试验证实,20%的山苍子油对常见的14种革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌均有不同程度的抑制作用。其中对卡他球菌、乙型链球菌、肺炎双球菌、甲型链球菌、炭疽杆菌和宋氏痢疾杆菌的抗菌作用最强;对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、伤寒杆菌、鲍氏痢疾杆菌、福氏痢疾杆菌和绿脓杆菌次之;对大肠杆

菌、变形杆菌也有一定作用。山苍子油对常见病原菌均有不同程度的抑制作用。

抗真菌作用:马恩庆等^[18,21]进行液体稀释法药敏试验证实,山苍子油对一系列真菌具有抑制作用,其中对青霉菌抑制作用最强;其次是白色念珠菌、黑曲霉菌、黄曲霉菌、酵母菌、拟青霉菌、烟曲霉菌;再次为酵母样菌、毛霉菌、根霉霉菌;另外对类酵母样菌、散子囊菌、浊水节霉菌、镰刀菌也有抑制作用。空气消毒试验表明10%山苍子油的消毒效果明显优于10%的乳酸,对白色念珠菌、拟青霉菌、酵母菌、镰孢菌、白曲霉菌具有很高的平均清除率。物表及人工染菌板试验用1%山苍子油与1%的来苏进行比较,发现1%山苍子油对白色念珠菌、青霉菌、拟青霉菌、镰孢菌的平均清除率高,说明1%的山苍子油在某些方面比1%来苏具有更好的消毒效果。动物体表的抗菌试验表明,25%的山苍子油能抑制创面接种的霉菌生长,表明它在活体动物创面有防止真菌感染的作用。涂新义^[21,22]等进行一系列试验证实山苍子油对真菌具有广谱抑制作用,并证实山苍子油抗真菌的有效成分为柠檬醛。周勇等^[23]应用气熏抗真菌试验证明,山苍子油及主要成分柠檬醛的气熏抗真菌有效剂量分别为 $6 \times 10^{-5} \text{ ml/cm}^3$ 及 $3 \times 10^{-5} \text{ ml/cm}^3$ 。

降解黄曲霉毒素的作用:尤家驖等^[24],应用沙门氏微粒子试验研究山苍子油处理黄曲霉毒素 B_1 (AF B_1)的致突变性,发现山苍子油处理后的AF B_1 致突变性基本消失,不仅失去碱基移码突变作用,而且丧失碱基置换突变作用。胡有秋等^[25,26]应用姊妹染色单体交换(SCE)研究黄曲霉毒素经山苍子油作用后的致突变性,山苍子油处理后的AF B_1 已不具有诱变性和致癌性。另外山苍子油改变AF B_1 致突变性的定量研究表明,经1/100和1/1000的山苍子油处理的AF B_1 不再影响人淋巴细胞的SCE频率,同时未降解的AF B_1 残余量已极微,两种不同浓度的山苍子油处理AF B_1 后的有效降解率分别为97.10%和103.90%。而万分之一的山苍子油处理AF B_1 后的有效降解率仅39%,仍具有致突变性。从而表明:常温下1/1000的山苍子油具有充分降解AF B_1 的能力。周勇等^[23]应用气熏比较山苍子油及主要成分柠檬醛降解AF B_1 程度,发现气熏第8天分别降解17%和29%,第12天分别降解54.55%及61.54%,从而说明山苍子油是AF B_1 有效解毒剂,其有效成分为柠檬醛,作用机理有待深入研究。

抗病毒作用:马振亚等^[19]应用鸡胚体外法研究山苍子油对流感病毒的影响,各稀释度的山苍子油与病

毒等量混合,作用后取0.2ml接种于10日胚龄的鸡胚。结果表明,山苍子油有抗流感病毒的作用。而鸡胚体内法,即于感染前、中、后三个阶段,分别注射1:30山苍子油0.08ml/胚,均未发现有明显的抗病毒作用。山苍子油抗病毒作用及抗病毒的有效成分,均有待深入研究。

其它作用:涂新义⁽²⁷⁾、徐晓清⁽²⁸⁾分别应用试管法证实山苍子油对阴道滴虫在体外有强大的杀灭作用,并比较了山苍子油及主要成分柠檬醛对滴虫的作用,发现两者作用相同,均在48h内完全杀灭阴道滴虫,因而认为抗滴虫的主要成分为柠檬醛,具体机理不清。付宁庭等⁽²⁹⁾应用山苍子油及50%山苍子油滴丸进行动物试验,发现山苍子油能明显提高小白鼠的耐缺氧能力。此外山苍子油还有止咳、祛痰等作用。

临床应用

慢性支气管炎:山苍子油用于治疗慢性支气管炎,特别是喘息型支气管炎,效果显著。1987年杭州第一中药厂生产的山苍子油胶丸通过鉴定⁽³⁰⁾,先后应用该胶丸治疗慢性支气管炎627例,二十天疗程总有效率为79~94.44%,显控率为25~76.68%。浙江省山苍子油研究协作组⁽¹¹⁾应用山苍子油胶丸、胶囊、山苍子精制油胶丸、山苍子油鼻塞以及山苍子为主的复方片剂等治疗慢性支气管炎1344例,经过三个冬春验证,两疗程有效率为80~85%,显控率为45~50%,剂量以0.18ml/天为宜。山苍子油为治疗慢性支气管炎的有效药物,鼻塞剂型的山苍子油有即时平喘作用,最快15s,最慢5min,半数在1~2min内发挥作用,作用持续30min以上,最长达3h。山苍子油治疗慢性支气管炎,特别是喘息型慢性支气管炎和速发型变态反应引起的支气管哮喘发作,主要是通过平喘、抗过敏,减轻气管水肿、支气管平滑肌痉挛,以及消炎、祛痰、止咳等达到治疗的目的。

脑血栓:山苍子油抗血栓作用,已在动物实验得到证实。广州军区武汉市总医院应用山苍子制剂(脑脉通注射液)治疗118例脑血栓患者⁽³¹⁾,采用肌肉注射或静脉注射,肌肉注射应用山苍子制剂5ml,每日2次,20天1疗程;静脉注射则应用山苍子制剂20ml加等量10%葡萄糖静脉注射,每日2次,20天1疗程。结果表明总有效率为92.37%,基本治愈63例,治愈率为53.38%;显效25例,显效率为21.19%;好转21例,好转率为17.79%;无效9例,为7.6%。与其它治疗方法比较,治愈率提高20.65%,并发现治愈率与就诊时间成反相关,另外轻型患者较重型患者治愈率高。另据报道⁽³²⁾,武汉市六家医院应用山

苍子油注射液肌肉注射治疗脑血栓患者216例,有效率为92.39%,治愈率为53.38%。

烧伤感染:烧伤创面感染是临床上比较棘手的问题,特别是一些耐药菌株感染和真菌感染。马恩庆等⁽³³⁾在药敏试验的基础上,应用3%山苍子油控制创面感染,并与3%克霉唑乳剂、1%磺胺嘧啶银霜比较。观察20例烧伤患者,年龄3~62岁,II~III度烧伤面积为40~90%,平均27.5%。结果表明,3%山苍子油抑制真菌的效果,与已知的有效药物3%克霉唑相比,对细菌的抑制效果则与外用抗生素中作用甚强的磺胺嘧啶银相似,并且该制剂除对新鲜创面有5~10min可以耐受的疼痛刺激外,未见其它对创面愈合及全身的不良反应。因此,山苍子油为抗真菌、抗细菌的广谱抗菌药物,是一种很有实用价值的外用抗菌药。

毒副作用

浙江省山苍子油研究协作组对山苍子油的毒性作用进行研究⁽¹¹⁾,采用小白鼠进行急性毒性试验,山苍子油(含醛74%)一次口服 LD_{50} 为1.309ml/kg,山苍子精油(含醛80%)一次口服 LD_{50} 为 1.28 ± 0.15 ml/kg;腹腔注射 LD_{50} 为 0.384 ± 0.092 ml/kg。亚急性毒性试验:大白鼠应用相当于临床用量55倍的剂量(即0.2ml/kg/天)灌胃,连用30天;家兔应用相当于临床50倍量(即0.18ml/kg/天),拌入淀粉胶囊送服,连服四周。服药期间一般情况良好,体重与对照组无差异,服药前后肝功能、心电图、肺、肾、肝等主要脏器病理检查无明显异常。

周勇等⁽³³⁾应用小鼠灌胃测得LD为 3.25 ± 0.22 ml/kg,相当于生药95±44g/kg。张荣玉等⁽³⁴⁾应用小鼠腹腔注射,测得山苍子油 LD_{50} 为 0.617 ± 0.035 ml/kg。马恩庆等应用小白鼠灌胃测得山苍子 LD_{50} 为 1.28 ± 0.15 ml/kg。尽管测得的 LD_{50} 存在差异,但 LD_{50} 值均比较高,故认为山苍子油毒性小,有利于使用。

涂新义等⁽³⁵⁾应用豚鼠进行体表毒性试验,证实山苍子油及其提取物LC-4对皮肤有一定的刺激作用,可致豚鼠皮肤表面色泽加深、粗糙,质地变硬,并可刺激鳞状上皮显著增生,真皮及皮下组织增生。但停药一段时间后,皮肤表面的改变可逐渐恢复正常,不造成皮肤的溃烂或坏死,对皮肤附件也无影响,故认为山苍子油对皮肤类似炎症的刺激反应是可逆的。另外静脉应用山苍子油注射液,对人体也无严重的不良反应。山苍子油毒性低,副作用轻,是一种很有开发价值的中药。

(本文承李海涛教授指正,特此感谢)

参 考 文 献

1. 云南省植物研究所植物化学研究室精油研究组. 云南樟科植物精油的研究. 植物学报 1975; 17(1):35.
2. 林家骥, 等. 福建省山苍子果实的精油成分分析. 亚热带植物通讯 1984; (2):13.
3. 高本英, 等. 山苍子的生药学研究. 武汉植物学研究 1985; 3(1):11.
4. 涂新义, 等. 山苍子油及其提取物抑菌菌的实验研究. 中药通报 1985; 10(5):39.
5. 王崇云, 等. 山鸡椒治疗冠心病有效成分的研究. 中药通报 1985; 10(9):30.
6. 李开泉, 等. 山苍子精油抗真菌有效成分的研究. 中国医院药学杂志 1986; 6(11):3.
7. 顾关云, 等. 山苍子油的生药学鉴别及其质量的研究. 上海医科大学学报 1984; 11(3):205.
8. 简志刚, 等. 山鸡椒根精油化学成分鉴定的初步报导. 武汉《医学资料选编》神经内、外科论文专辑 1982; (2):13.
9. 陈凤庭, 等. 山鸡椒果实中胡萝卜素的分离鉴定. 中药材 1988; 11(1):37.
10. 葛发欢, 等. 山鸡椒根中异胡薄荷醇的分离鉴定. 中药材 1989; 12(1):36.
11. 浙江省山苍子油研究协作组. 山苍子油治疗慢性支气管炎的研究. 《科技简报》医药卫生部分 1978; (10):1.
12. 钱伯初, 等. 山苍子油平喘与抗过敏药理研究. 药学学报 1980; 15(10):584.
13. 杨遇正, 等. 山鸡椒治疗脑血栓的实验研究. 解放军医学杂志 1985; 10(3):207.
14. 陈修, 等. 山苍子油对实验性心肌梗塞动物缺血性损伤的保护作用. 药学学报 1983; 18(5):388.
15. 张凤鸾. 山苍子油对实验性心律失常的作用. 中草药 1985; 16(6):14.
16. 黄汉清, 等. 山苍子油药理作用的实验研究. 武汉市医学科研 1979; (2):20.
17. 马恩庆, 等. 抗霉毒剂HD防治创面霉菌感染的实验研究. 湖南医学院学报 1984; 9(3):275.
18. 马恩庆, 等. 抗霉毒剂 HD 乳化剂的抗真菌及抗细菌实验研究. 湖南医学院学报 1986; 11(1):63.
19. 马振亚. 山胡椒果实挥发油对流感病毒等微生物的影响. 陕西新医药 1984; (1):11.
20. 马恩庆, 等. 抗霉毒剂 HD 乳剂空气消毒的效果. 湖南医学院学报 1988; 13(1):79.
21. 涂新义, 等. 柠檬醛抗霉菌的实验观察. 宜春医药 1984; (总9):封底.
22. 涂新义, 等. 山苍子油与柠檬醛的抗真菌作用的比较. 中国医药学杂志, 1987; 7(9):418.
23. 周一勇, 等. 山苍子挥发油及其主要成分柠檬醛抗真菌作用的研究. 中西医结合杂志 1984; 4(9):558.
24. 尤家骥, 等. 抗霉毒剂 HD 改变黄曲霉毒素 B₁致突变性的实验研究. 湖南医学院学报 1982; 7(4):345.
25. 胡有秋, 等. 用 SCE 法研究黄曲霉毒素 B₁经霉毒剂 HD 处理后的致突变性. 湖南医学院学报 1982; 7(4):353.
26. 胡有秋, 等. 抗霉毒剂 HD 改变 AFB₁致突变性的定量研究. 湖南医学院学报 1985; 10(2):124.
27. 涂新义, 等. 山苍子油及其主要成分柠檬醛抗滴虫的实验观察. 宜春医药 1986; (1):11.
28. 徐晓清, 等. 山苍子油及其主要成分柠檬醛抗阴道滴虫的实验研究观察. 中药通报 1986; 11(11):54.
29. 付守庭, 等. 山苍子油及其滴丸的抗缺氧作用. 沈阳药学院学报 1988; 5(4):279.
30. 杭州第一中药厂. 山苍子油胶丸鉴定会在杭州召开. 中草药通讯 1978; (2):30.
31. 杨遇正, 等. 山鸡椒治疗脑血栓形成118例疗效观察. 中西医结合杂志 1984; 4(12):740.
32. 张祥义, 等. 山鸡椒治疗脑血栓形成的研究. 解放军医学情报 1988; 2(4):186.
33. 马恩庆, 等. 抗霉毒剂 HD 乳剂防治烧伤创面感染的研究. 湖南医学院学报 1986; 11(4):373.
34. 张荣玉, 等. 山鸡椒等三种中药挥发油的药理实验. 第四军医大学学报 1985; 6(3):200.
35. 涂新义, 等. 山苍子油及其提取物的皮肤毒性试验. 宜春医药 1985; (总10):13.

《男女病奇效良方》出版

由开封市第二中医院郑万善等主编的《男女病奇效良方》一书, 已由中国医药科技出版社正式出版. 该书分男科病症、妇科病症; 凡八十五病, 集1260方(法), 每方下分组成、用法、主治、注意事项、出处五栏. 内容丰富, 查阅方便, 具有方、药、效、验特点. 全书近40万字, 32开, 平装压膜, 每册7.8元(含邮挂费), 欲购者请汇款至河南省开封市第二中医院(475004)郑万善收. 务请在“汇款留言”栏内正楷写清书名、册数及购书人地址、姓名和邮政编码. 款到寄书.

《巧吃治百病》出版

由洛阳市第一中医院祁建洛等主编的《巧吃治百病》一书已由中国医药科技出版社正式出版. 该书分上、下两篇. 上篇阐述了各类食物的保健与治病作用, 下篇以病为纲, 详细介绍了内、外、妇、儿、皮肤、五官各科多种常见病证的食疗妙方1000余首. 内容通俗易懂, 方法简便易行, 经济实用, 疗效可靠. 全书近30万字, 32开, 平装压膜, 每册定价7.00元(含邮挂费), 欲购者请汇款至河南省洛阳市中医院(471000)祁建洛收, 款到寄书.