

· 综 述 ·

国内黄芩甙的研究概况

浙江中医学院中药系(杭州 310009) 朱 英

黄芩甙是黄芩的主要有效成分,在国内临床上主要用于抗菌消炎和抗感染。近十多年来从各方面对黄芩甙进行了研究,关于黄芩甙的提取工艺、制剂的质量控制、药物动力学已有总结^①。为了黄芩甙的进一步研究和开发利用,现就近十多年来国内有关黄芩甙药理作用、稳定性及开发利用等方面的研究作一回顾。

黄芩甙的药理作用

一、黄芩甙单体的药理作用

1. 抗儿茶酚胺作用 黄芩甙对蟾蜍离体心脏心肌收缩抑制较轻,用药后心肌收缩幅度改善亦不显著^②。而在豚鼠离体主动脉、肺动脉、气管及右心房内,黄芩甙可竞争性拮抗肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺收缩豚鼠主动脉和肺动脉条的作用;拮抗异丙基肾上腺素舒张豚鼠气管和增加右心房自发频率的作用;不拮抗苯肾上腺素收缩豚鼠主动脉条的作用^③。这提示,黄芩甙对 α -受体、 β_1 及 β_2 -受体均有阻断作用。而且只对含有儿茶酚胺结构的药物有拮抗作用。关于临床上黄芩、黄芩甙及其制剂的降压、减慢心率、镇静和增强肠管运动的作用,可能与黄芩甙阻断儿茶酚胺类物质受体的作用有关,其机制究竟如何,尚待研究。

2. 抗炎作用 花生四烯酸的代谢产物在免疫细胞是以前列腺素 E_2 (PGE_2)和血栓素 B_2 (TXB_2)为主, PGE_2 和 TXB_2 的合成又与环加氧酶的催化作用有关。近年来,药物对花生四烯酸代谢的影响及抗炎机理的研究愈来愈受到重视,黄芩甙的抗炎作用研究也不例外。张罗修等^④报道了黄芩甙对刺激剂钙离子载体 A_{23187} 诱导大鼠腹腔巨噬细胞 PGE_2 的合成有抑制作用。这可能提示黄芩甙抗炎作用的部分机理。杜肇宗等^⑤将兔血小板浆提取液经聚丙烯酰胺凝胶圆盘电泳后,发现可显现两条具脂加氧酶活性的酶带,其电泳速度不同。黄芩甙可选择地抑制脂加氧酶,但对“慢带”抑制作用较“快带”强,黄芩甙有可能通过对分子量较大的脂加氧酶“慢带”的较强抑制而达到其抗炎作用。

3. 抑制醛糖还原酶(AR)的作用 近年研究认为,AR催化下葡萄糖转变为山梨醇过程的增加是多种糖尿病慢性并发症发病的主要机理之一。能否降低

组织中山梨醇含量已成为判断AR抑制有无疗效的主要标志。体外试验表明,黄芩甙对大鼠晶体AR有抑制作用。体内试验发现,黄芩甙能显著降低糖尿病大鼠红细胞中山梨醇水平,但无长期疗效^⑥,对其血糖水平则无明显影响,且血糖水平变化幅度同山梨醇下降幅度之间无相关性。从而表明黄芩甙有AR抑制作用,有可能用于糖尿病慢性并发症的防治。

4. 抑制乙型肝炎病毒(HBV)抗原的作用 HAV抗原的体外活性抑制试验表明,黄芩甙对HAV的三种抗原(乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎病毒的e抗原、乙型肝炎病毒的核心抗原)有较显著的抑制作用^⑦。

二、黄芩甙——金属配合物的药理作用

随着配合物在医疗中的应用越来越广泛,人们能从分子水平上研究机体内金属酶等活性物质的结构及作用机理,以及微量金属在体内的作用,从而阐明某些疾病的发病原理和发现有效的治疗方法。对于黄芩甙,它能和金属离子产生强烈的螯合作用,其螯合物可能会影响某些酶的活性,所以,研究黄芩甙——金属配合物的药理作用能为阐明黄芩及黄芩甙作用机理及其开发利用提供理论依据。

1. 对脂加氧酶的抑制作用 黄芩甙——锌配合物(黄芩甙锌)对致敏豚鼠离体肺释放过敏反应慢反应物质(SRN—A)的抑制作用强于黄芩甙单体^⑧。由于黄芩甙能选择性地抑制大鼠血小板脂加氧酶的活性^⑨,且脂加氧酶中的非血红素三价铁离子是酶的活性中心,在体内锌又是一种重要的微量元素;又由于其生成与脂加氧酶有关的SRS—A可能是引起人类哮喘的主要原因之一。所以实验启示:黄芩甙对哮喘有效可能是由于体内的锌、铁两离子竞争性与黄芩甙螯合,从而抑制SRS—A的释放^⑧。另外,黄芩甙锌对小鼠皮肤被动过敏模型也具抑制作用^⑨,即具有抑制I型变态反应作用,效果亦比黄芩甙好,作者认为黄芩甙锌效果好是由于黄芩甙形成配合物后,增强了它抑制脂加氧酶的作用。可见黄芩甙锌将是治疗过敏性支气管哮喘的一种很有希望的新药。

2. 对免疫功能的影响 舒荣华等^⑩在黄芩甙锌抗I型变态反应作用的实验基础上,进一步研究了黄芩甙锌对小鼠免疫功能的影响。发现它能明显促进小

鼠腹腔巨噬细胞的吞噬细胞的吞噬功能, 显著提高血清中溶菌酶的含量, 增强红细胞 C_3b 受体酵母花环率, 且作用均强于黄芩甙。所以黄芩甙锌不仅具有抑制 I 型变态反应作用, 而且对小鼠非特异性免疫和红细胞免疫系统功能有较好的增强作用, 其药效强于黄芩甙。至于它对细胞免疫和体液免疫功能的影响, 虽然实验中已证实黄芩甙锌能增加 T 淋巴细胞百分率, 但其影响无统计学意义, 对此还有待于进一步探讨。

3. 对超氧自由基的清除作用 黄芩甙锌、黄芩甙铜对超氧自由基(O_2^-)有明显的清除作用, 并呈量效关系, 故而对红细胞有保护作用。其中, 黄芩甙锌可减轻 O_2^- 对红细胞及红细胞膜的破坏作用, 其作用强于黄芩甙; 黄芩甙铜能显著抑制 O_2^- 导致的血红蛋白氧化失活及血红细胞膜的脂质过氧化, 而对 O_2^- 致细胞溶血及膜脂流动性降低无抑制活性。黄芩甙铜虽有很高的膜清除活性, 但本身仍表现出一定的细胞毒性⁽¹¹⁾。

4. 抗炎作用 黄芩甙具有抗炎、抗变态反应和免疫调节作用。有人采用二甲苯致水肿模型, 初步观察了黄芩甙及黄芩甙锌的抗炎作用, 结果证明, 黄芩甙锌的作用较黄芩甙强⁽¹²⁾。

三、临床药理作用

黄芩甙在国内临床上主要用于治疗肝炎。对治疗迁延型、慢性肝炎有一定疗效, 其中对肝功能如谷丙转氨酶(SGPT)等异常都有一定的改善作用, 但治疗后有 16.7% 的 SGPT 反跳现象。若采用软坚片、核苷酸钠、黄芩甙等混合治疗 SGPT 升高, 比单用黄芩甙或软坚片降低 SGPT 效果为好⁽¹³⁾。黄芩甙对病毒性肝炎疗效也较好⁽¹⁴⁾。治疗后能提高总降酶率及总降浊率, 增加双链霉素皮试反应、降低免疫球蛋白均值及升高补体 C_3 值。说明黄芩甙具有一定的免疫调节作用。

鉴于国内外经验, 长春生物制品研究所进行了生物制品与中草药相结合的初步尝试, 根据黄芩甙的药效, 于 1980 年试制和使用黄芩甙流脑提纯菌苗, 效果较为满意。这为中西医结合解决流脑免疫问题奠定了一定的基础。除此之外, 黄芩甙还具有一定的驱铅作用。

黄芩甙及黄芩制剂的稳定性

黄芩甙是葡萄糖醛酸甙类, 易被酶解成多羟基黄铜甙元而被氧化失效, 故具有不稳定性。制剂中黄芩甙的含量变化过程属伪一级反应。对于黄芩甙的水溶

液, 肖宏安⁽¹⁵⁾采用《药典》中黄芩甙含量测定方法, 考察了温度和 pH 对制剂质量的影响。结果表明, 温度越高、时间越长、溶液 pH 越高, 黄芩甙分解就越多。并且 pH 值以控制在 7 以下为宜, 理想的 pH 值为 4.25。对于黄芩甙制剂, 因黄芩甙是黄芩的主要有效成分, 所以也可采用黄芩甙为指标的稳定性研究方法, 例如清瘟注射液和双黄连注射液的研究已有报道^(16, 17), 认为该两种制剂均较稳定, 其中清瘟注射液经室温留样观察 2 年, 制剂中黄芩甙含量仅减少 1.21%。

有人提出, 黄芩甙($\lambda_{\max} 279\text{nm}$)与其水解产物黄芩素($\lambda_{\max} 276\text{nm}$)在测定时相互干扰, 药典规定的含量测定方法不能作为黄芩甙制剂稳定性指示方法, 而应该结合薄层层析和紫外分光光度法。根据此法, 预测出茵栀黄注射液⁽¹⁸⁾有效期为 2 年, 计算出黄芩甙分解速度常数 $K_{25^\circ\text{C}}$ 为 $5.96 \times 10^{-6}/\text{h}^{-1}$, 分解活化能为 26.5 kcal/M。预测出抗炎 1 号栓⁽¹⁹⁾有效期为 2 年, 并得到相似的化学动力学参数。

随着含量测定分析技术的发展, 使制剂稳定性研究日趋简便、快速、准确。作者结合高压液相色谱法, 探讨了双黄连气雾剂的化学动力学过程⁽²⁰⁾。预测出以黄芩甙为指标的有效期为 1.49 年, 结果与留样观察基本一致。实验结果还表明, 制剂在降解过程中 pH 值下降, 且温度升高, pH 值下降愈明显, 即黄芩甙分解愈多。

黄芩甙及其制剂的不稳定性不仅表现在液体制剂中, 也表现在固体制剂中。其固体制剂在实际贮存中亦会受温度的影响而产生不稳定现象, 但这种不稳定性远远小于其液体制剂。例如, 将茵栀黄注射液和双黄连注射液(水针剂)分别制成粉针剂后, 其稳定性均明显好于水针剂。另外通过加速贮藏实验法, 推算固体状态的黄芩甙及其制剂的有效期为 6.5 年⁽²¹⁾。

黄芩甙的开发利用

由于黄芩甙其结构特点, 具有吸收紫外光的作用; 而且黄芩甙还有抗微生物作用、抗 I 型变态反应和抗氧化作用。所以它具有防止紫外光对皮肤的损伤、防止皮肤衰老和皮肤疾病的作用。以黄芩甙作为紫外光吸收剂, 配以薄荷醇、樟脑等药物可制成具有防止皮肤粗糙、防日晒和抗衰老、杀菌、止痒等多效防晒液。有人⁽²²⁾还利用黄芩甙和三辛基甲基氯化胺生成的缩合物作为电活性物质, 研制成黄芩甙聚氯乙烯膜选择电极。测定电极的线性范围、重现性、响应时间与漂移等各项性能参数, 效果满意。这是一种新型药物电极, 国内外尚未见报道。由此看来, 黄芩甙

是一种很有前途的药物, 值得我们开发利用。

鉴于上述研究结果, 研究黄芩甙有利于原植物黄芩的进一步研究和开发, 并为阐明某些发病机理、新药的开发利用和合理制药用药提供理论依据。

参 考 文 献

1. 颜耀东, 等. 黄芩的药剂学研究进展. 中成药 1991; 13(3): 34.
2. 姜廷峰, 等. 丹参、人参、黄芩甙对蟾蜍离体心脏收缩力的实验观察(摘要). 中西医结合杂志 1985; 5(10): 封三.
3. 傅守廷, 等. 黄芩甙对儿茶酚胺的拮抗作用. 中国医科大学学报 1987; 16(6): 430.
4. 张罗修, 等. 丹参素、黄芩甙等对大鼠腹腔巨噬细胞产生 PGE_2 及 TXB_2 的影响. 中药药理与临床 1990; 6(4): 31.
5. 杜肇宗, 等. 兔血小板脂加氧酶同工酶的分析及黄芩甙的抑制作用. 南京铁道医学院学报 1987; 6(2): 9.
6. 周云平, 等. 黄芩甙及甘草流浸膏对糖尿病鼠红细胞山梨醇含量的影响. 中国中药杂志 1990; 15(7): 49.
7. 蒋锡源, 等. 50 种治疗肝炎中草药与制剂体外抑制 HBAg 活性的比较. 现代应用药学 1992; 9(5): 208.
8. 蒋 韵, 等. 黄芩甙——锌络合物对致敏豚鼠离体肺释放 SRS-A 作用的观察. 铁道医学 1987; 15(5): 290.
9. 蔡仙德, 等. 黄芩甙锌络合物抗过敏作用的研究. 铁道医学 1987; 15(4): 193.
10. 舒荣华, 等. 黄芩甙锌络合物对小鼠免疫功能影响的初步观察. 铁道医学 1989; 17(6): 321.
11. 房 喻, 等. 黄芩甙及其铜(II)、锌(II)配合物对超氧自由基的清除作用. 生物化学杂志 1991; 7(6): 753.
12. 贾秀荣, 等. 黄芩甙—锌配合物的生物活性研究. 1. 黄芩甙—锌配合物的抗炎性水肿作用. 微量元素 1991; (增刊): 42.
13. 苏煜喜, 等. 软坚片、核苷酸钠、黄芩甙等治疗谷丙转氨酶升高的疗效观察. 玉林医药 1984; (1): 12.
14. 王瑞云, 等. 黄芩甙注射液治疗病毒性肝炎 128 例观察. 中西医结合杂志 1988; 8(3): 166.
15. 肖宏安. 黄芩甙水溶液稳定性考察. 中草药 1981; 12(7): 21.
16. 赫清春, 等. 清瘟注射液的研制. 中国中药杂志 1992; 17(4): 221.
17. 马满玲, 等. 双黄连注射液的稳定性实验. 中医药学报 1992; (2): 50.
18. 夏开元, 等. 茵栀黄注射液的有效期预测. 药学通报 1985; 20(4): 209.
19. 曲英莉, 等. 抗炎 1 号栓稳定性试验. 中成药研究 1988; (1): 6.
20. 徐凯建, 等. 双黄连气雾剂稳定性的研究. 中国中药杂志 1992; 17(3): 157.
21. 王建明, 等. 黄芩甙及其复方固体制剂稳定性实验研究. 中成药 1990; 12(8): 3.
22. 冯今明, 等. 黄芩甙—聚氯乙稀膜选择电极的研制. 分析化学 1991; 19(8): 904.

首届“医圣杯”国际中医药科研著作、论文评奖征文通知

为了鼓励国内外中医科学研究, 促进中医学术发展, 中国中医研究院特设立“医圣杯”国际中医药科研著作和论文奖。并将于 1993 年 3 季度至 1994 年 1 季度开展首届“医圣杯”评奖活动。

参评著作和论文范围 1980 年以后完成的中医(含中西医结合)中药基础研究和临床研究著作和论文均可参加评比。

要求 1. 凡在 1980 年以后正式出版和内部发行的中医药著作可直接申报参评。2. 凡在国家级专业杂志或出版物上发表的论文, 可直接申报参评。3. 凡在国际性和全国性学术会议上发表的论文, 凭会议主办单位颁发的论文证书或其他证明性文件的复印件也可直接申报参评。4. 已获得省市级以上科研成果奖的论文凭有关证明文件可直接参评。5. 凡属未发表过的论文, 如文中使用了实验数据或统计资料者, 需出具本单位的证明信方可申报参评。6. 中级职务(含中级职称)以下专业人员的论文, 如不符合 1、2、3 条者, 需有两名副高职以上同专业人员的推荐或县(处)以上医药行政、科研、教学或临床单位的推荐信方可申报参评。副高职以上(含副高职)或已获博士学位的中医药或相关人员的论文, 无推荐信, 凭职称或学位证书复印件可申报参评。

申报办法 1. 欲申报参评者, 请填写《医圣杯国际中医药著作、科研论文奖申报表》, 每种(篇)参评著作或论文填写一份。2. 每位参评者最多可申报 3 种著作或 3 篇论文。3. 每篇参评著作或论文一式三份。4. 属已发表的论文, 请用该文单行本或复印件, 注明杂志或出版社的名称卷次(年份)和期数(月); 属会议论文, 请用打印本, 注明会议名称、主办单位和开会时间、地点。属未发表的论文, 可用手写本或打印本, 注明完成时间。5. 参评者须交参评费每种著作 300 元, 自费 150 元; 每篇论文交参评费公费 80 元, 自费 40 元。6. 请于 1993 年 11 月 15 日前将《申报表》、参评著作、参评论文及有关证明或推荐信、参评费寄达评奖办公室。7. 有下列情况之一者, 恕不受理: (1)来文字迹不清, 难以辨认者。(2)缺必要的证明文件或推荐信者;(3)未交参评费者。

评奖过程和奖励办法 所有参评论文均由中国中医研究院组织专门评委员进行评审。评奖过程由国家中医药管理局科技司和北京市公证处监督。本次著作和论文评奖设特等奖、一等奖、二等奖、三等奖、优秀奖五个等级。对于在校学生(指大学生)、35 岁以下的青年和县级医院以下的基层工作者增设学生特别奖、青年特别奖和基层特别奖。获奖者由中国中医研究院发给获奖证书、奖牌和奖金(或奖品)。

1994 年 3 月举行颁奖大会。获得特、一、二等奖的著作或论文及作者, 将在《中国中医药报》和《中医杂志》上公布。获三等奖和优秀奖的作者名单也将在上述报刊上公布。属未发表的论文, 将由中国中医研究院推荐发表或汇编出版。

联系地址: 北京东直门内北新仓 18 号中国中医研究院科技合作中心。

邮编: 100700; **联系人:** 任旭、郑晓芊; **电话:** 4013827。