

独一味化学成分研究进展与临床应用

王煜¹,张智艳²,程明和³,严霞¹(1.中国人民解放军第81医院,江苏南京210002;2.第二军医大学长海医院药学部,上海200433;3.第二军医大学药理学教研室,上海200433)

摘要 目的:综述近年来独一味化学成分的研究进展及其在临床各科中的应用。**方法:**收集国内相关文献进行归纳、分析和综述。**结果:**从独一味的根、叶及挥发油中分离出多种独特化学成分及新成分,而有关其药理活性研究未见报道;独一味粗提物胶囊制剂在临床已有广泛应用,其具有镇痛止血、活血化瘀、抗菌消炎、抗肿瘤等功效。**结论:**随着对独一味化学成分及药理活性研究的不断深入,独一味将有着广阔的开发应用前景。

关键词 独一味;化学成分;临床应用

中图分类号:R931.71

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)02-0073-04

独一味是藏、蒙、纳西等民族的民间草药,最早载于藏医名著《四部医典》、《月王医诊》。为唇形科植物 *Lamiophlomis rotata* (Benth) Kudo 的根及茎或全草,其味苦、性微寒、有小毒、温、入口久则有麻痹感。该药分布于我国西藏、青海、甘肃、四川等省区,生长于海拔2700~4500m的高山草甸、河滩等处。近年来,随着对民族药开发的不断深入,我国医药工作者对独一味正进行系统的研究。

1 独一味的化学成分

1.1 叶中分得的化学成分 梁重栋^[1]、易进海等^[2]从叶中分得黄酮类成分木犀草素、木犀草素-7-O-葡萄糖苷,槲皮素,槲皮素-3-O-阿拉伯糖苷,芹菜素-7-O-新陈皮糖苷及 β -谷甾醇。张承忠等^[3]分得环烯醚萜苷类化合物有8-O-乙酰山梔苷甲酯,山梔苷甲酯和Sesamoside。

1.2 根中分得的化学成分 1990年易进海等^[4]从根中分得3个单体和一组混合物为1-羟基-2,3,5-三甲氧基咕吨酮, β -谷甾醇,软脂酸,混合饱和脂肪酸。1991~1992年,易进海等^[5,6]分得环烯醚萜类化合物为独一味素A、独一味素B、独一味素C,均以新化合物报道。1995年易进海等^[7]从独一味根的正丁醇提取物中分得2个苷类化合物:3-羟基-4-甲氧基苯乙基-O- $[\alpha$ -L-吡喃鼠李糖(1 \rightarrow 3)]-O- $[\beta$ -D-呋喃芹菜糖(1 \rightarrow 6)]-4-O-阿魏酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷和3-甲氧基-4-羟基苯乙基-O- $[\alpha$ -L-吡喃鼠李糖(1 \rightarrow 3)]-O- $[\beta$ -D-呋喃芹菜糖(1 \rightarrow 6)]-4-O-

阿魏酰基- β -D-吡喃葡萄糖苷,后者为一新化合物,即为独一味苷A。1997年易进海等^[8]从独一味根中的正丁醇提取物中首次分得4个环烯醚萜苷,用化学方法和光谱分析确定为8-O-乙酰山梔苷甲酯,6-O-乙酰山梔苷甲酯,penstemoside和7,8-dehydropen-stemoside,后者为一新化合物。

1.3 从挥发油中分析鉴定的化学成分 易进海等^[2]经光谱和化学分析鉴定出有5,7,3',4'-四羟基黄酮,5,7,3',4'-甲羟基黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷,槲皮素,槲皮素-3-O- β -L-阿拉伯糖苷,5,7,4'-三羟基黄酮-7-O- β -新陈皮糖苷,偏诺皂苷元糖苷, β -谷甾醇和正三十三烷。

2 独一味在临床的应用

2.1 口腔科的应用 拔牙及干槽症是口腔科常见并发症,李绍琴^[9]在拔牙后取适量独一味胶囊药粉,置入外敷药棉咬紧压迫伤口处,结果患者100%拔牙后无出血、无疼痛、无干槽症发生。何静^[10]为了探讨独一味对复发性口腔溃疡(RAU)的治疗效果,随机提取口腔内科门诊RAU患者60例作为观察组,口服独一味胶囊,连服两月,服6个疗程。另外40例患者为对照组口服维生素C,两组均同时服用维生素B₂。结果观察组服药前后RAU平均发病周期分别为(13.5 \pm 4)d,(42 \pm 6)d,具有显著性差异(P <0.01),两组治疗前后E-花环形成率改变:观察组治疗前后分别为(32.56 \pm 4.6)d,(52.48 \pm 1.91)d;对照组治疗前后分别为(29.34 \pm 8.99)d,(31.65 \pm 1.72)d。观察组显示良好的镇痛效果,总有效率为91.66%,临床观察无明显不良反应,服用该药后止痛时间快、药效持续时间较长。观察组用药前后细胞免疫指标改变(P <0.01),提示机体细

胞免疫能力的增强。无论是对促进溃疡的愈合或者从可能的病因上治疗,独一味对 RAU 都是有益的。

2.2 五官科的应用 鼻科术后出血及疼痛鼻腔填塞后肿胀不适较为常见,张浩杰^[11]选取 140 例患者按随机对照分成治疗组和对照组:治疗组 76 例,其中鼻中隔矫正术 31 例,鼻窦开放术 20 例,鼻中隔矫正术 + 鼻窦开放术 25 例;对照组 64 例,其中鼻中隔矫正术 28 例,鼻窦开放术 16 例,鼻中隔矫正术 + 鼻窦开放术 20 例。术后治疗组口服独一味胶囊,至术后 4d 对照组静滴止血敏 2.0,未用止痛药物,常规用抗生素。止血疗效结果表明术后 4d 治疗组有效率 98.68%,与对照组有效率 81% 相比差异明显($P < 0.01$)。

2.3 呼吸科的应用 支气管扩张咯血是临床常见病症,治疗主要依靠药物止血。郭大为等^[12]报道对 62 例支气管扩张咯血患者分为试验组 31 例,中等量咯血 25 例,大咯血 6 例,用垂体后叶素 + 5% 葡萄糖(糖尿病者用生理盐水)静脉滴注治疗,咯血基本控制后停用垂体后叶素,均口服独一味胶囊,连用 7d。对照组 31 例,中等量咯血 26 例,大咯血 5 例,单用垂体后叶素,用法用量同试验组。结果显示试验组平均止血时间为 3.48d,对照组平均止血时间为 5.29d。采用独一味胶囊联合垂体后叶素治疗支气管扩张中等量以上咯血,缩短了止血时间,减少了垂体后叶素用量,减轻了患者痛苦和并发症的发生。

2.4 神经内科的应用 三叉神经痛是一种较常见的疾病,该病疼痛剧烈,发作突然,治疗困难。易复发,严重影响了患者的生活和工作。童永碧^[13]选用独一味胶囊治疗三叉神经痛 26 例,连续服药 15d,结果基本治愈 4 例,显效 15 例,有效 5 例,总有效率为 92.3%。

2.5 皮肤科的应用

2.5.1 治疗带状疱疹 龚磊^[14]给予 30 例带状疱疹病人口服独一味片,疗程为两周。治疗期间未用其他任何药物(包括外用药)。结果痊愈 12 例,占 40%;显效 14 例,占 46.7%;好转 2 例,占 6.7%,总有效率为 93.3%。

2.5.2 治疗荨麻疹 荨麻疹是一种变态反应性疾病,其病因较复杂,尤其是慢性荨麻疹,临床治疗较为棘手,虽然出现许多抗组胺药物,但效果不甚理想。许群生等^[15]将 54 例荨麻疹病人分为独一味组(15 例),口服独一味胶囊; H_1 、 H_2 受体阻滞剂组(25 例),口服息斯敏和甲氰咪胍片;联合组(14 例),服用 H_1 、 H_2 受体阻滞剂 1h 后加服独一味胶囊,结果显示独一味组总有效率 66.7%,逊于 H_1 、 H_2 受体阻滞剂组 76%;联合组有效率则明显提高,达 92.9%,

优于其他两组。

2.6 肿瘤科的应用 金海英^[16]治疗附件肿瘤 30 例,确诊为卵巢肿瘤 20 例,卵管积水 6 例,囊性畸胎瘤 3 例,卵巢过度刺激综合症 1 例。用独一味片剂,7d 为一疗程,经 3 ~ 5 疗程治疗,27 例完全治愈,3 例畸胎瘤明显缩小。李洪亮等^[17]将中晚期癌症患者 84 例分为观察组 46 例,服用独一味胶囊;对照组 38 例,服用叫噪美辛。结果镇痛有效率分别为 80.4%、79.0%,无显著差异($P > 0.05$);对 I 级、II 级、III 级镇痛比较也无显著性差异($P > 0.05$),因此独一味可在癌痛患者三阶梯疗法中作为第一阶梯的用药,可逐步替代其他解热镇痛药。

2.7 内科的应用 王纲^[18]将 116 例风湿性关节炎患者随机分为两组:治疗组 72 例,口服独一味片,配以水杨酸制剂;对照组 44 例,口服风湿康、消炎痛和水杨酸制剂。经治 20d,治愈率分别为 33.3%、22.7%,显效率为 44.4%、27.3%,总有效率为 94.4%、81.8%, $P < 0.01$;临床治愈所需平均天数分别为 $(7.5 \pm 3.6)d$ 、 $(13.8 \pm 3.2)d$, $P < 0.01$,出现胃脘不适或疼痛、恶心等不良反应分别为 6 例和 32 例。

2.8 眼科的应用 视网膜静脉阻塞(RVO)是一多因素致病的致盲性眼血管病,属中医“暴盲”范畴,常伴有血管异常、血流动力学及血液流变性改变。孙红等^[19]用独一味片治疗视网膜静脉阻塞(RVO)患者 16 例,有效率为 87.5%,与对照组服用常规药有效率 50% 相比,有显著性差异。说明独一味为一种较理想的治疗 RVO 的药物。不仅能起到止血、促进出血吸收的作用,还可以疏通血管、消除视网膜水肿,有利于视功能的恢复,并能减少并发症的发生。

2.9 普外科的应用

2.9.1 治疗痔疮 高大勇^[20]选择环状混合痔术后患者 171 例,均采用相同的抗生素和润肠通便等药物进行治疗,采用相同的中药进行大便后坐浴、伤口换药。观察组 105 例,加服独一味胶囊;治疗组 66 例,未加用药物。结果观察组有效率 85.71%,治疗组为 62.12%,有显著性差异($P < 0.05$)。独一味用于肛肠科病人,不仅有消炎、止痛、止血和促进术后伤口愈合的作用,还因能“活血化瘀”而有软化手术疤痕之功效。

2.9.2 治疗肛瘘手术后并发症 王强等^[21]给观察组 40 例病人服独一味片,对照组 30 例用去痛片 + 维生素 K_1 + 庆大霉素。结果对肛瘘手术后疼痛、尿潴留、手术创面渗血等均有疗效,观察组均优于对照组($P < 0.01$),且手术创面愈合时间观察组比对照组快($P < 0.05$),均具有显著性差异。

2.10 妇产科的应用

2.10.1 治疗宫内节育器所致出血 王炳玉^[22]治疗上节育环后出血120例,分治疗组60例,服独一味胶囊,连用10d,对照组60例,服6-氨基己酸、安咯血、维生素K等。结果显效率56.67%,有效率38.33%,总有效率为95%。

2.10.2 治疗细菌性阴道病 朱剑文等^[23]治疗反复发作的顽固性细菌性阴道病患者100例,随机分为治疗组50例,口服独一味胶囊,同时将独一味胶囊1粒置于阴道深处外用,10d为一疗程,对照组口服甲硝唑片同时外用甲硝唑栓,10d为一疗程。两组患者其配偶仅口服上述药物。结果治疗组总有效率86.0%,对照组总有效率56.0%。

2.10.3 用于人工流产 聂秀娟^[24]将人工流产术的200例妇女分为观察组100例,术前服米索前列醇和独一味胶囊,对照组不服任何药物。结果观察组宫颈松弛者75例(75%),轻度疼痛90例(90%),发生人工流产综合征3例(3%),出血量(16.45±5.25)mL,对照组分别为宫颈松弛者0例,轻度疼痛50例(50%),发生人工流产综合征20例(20%),出血量(20.82±6.25)mL。

2.11 骨科的应用

2.11.1 治疗骨囊肿 陈朝凯等^[25]治疗骨囊肿12例,采用自体骨髓移植手术方法,服用独一味胶囊,7d为一疗程,连续服8疗程。结果X光片显示,囊肿大部分消失,随访平均6年,X光片显示囊肿消失,无一例复发。

2.11.2 治疗骨折 童支援^[26]用独一味胶囊治疗肩关节脱位合并肱骨外科颈骨折17例,随机分为治疗组8例,口服独一味胶囊,对照组口服三七片,两组均进行手法整复,复位满意后再行固定。结果治疗组和对照组基本痊愈分别为6例、5例,显效为2例、4例;骨折平均愈合时间为54.3d、79.2d。

2.11.3 治疗腰椎间盘突出症 林祥辉^[27]治疗腰椎间盘突出症51例,分为治疗组口服独一味片辅以骶管注药,对照组采用骶管注药疗法。两组骶管注药的组方中含有局麻、营养神经和抗炎药物,每周1次,连用3周。结果治疗组和对照组总有效率分别为100%、90.5%,两组相比有显著差异($P < 0.01$)。

2.11.4 治疗膝关节创伤性滑膜炎 王韬^[28]将75例确诊为膝关节创伤性滑膜炎患者分为治疗组45例,在传统治疗基础上服用独一味胶囊,对照组30例,给予传统治疗。结果治疗1个月优良率分别为82.2%、50.0%;治疗3个月优良率分别为93.3%、66.7%;治疗12个月优良率分别为93.3%、86.7%。

3 结语

目前,我国具有丰富的独一味资源,其制剂已在临床广泛应用,具有镇痛止血、活血化瘀、抗菌消炎、抗肿瘤等功效。临床多用于外科手术后的刀口疼痛、出血,外伤骨折、筋骨扭伤,风湿痹痛以及崩漏、痛经、牙龈肿痛、出血等。独一味品种单一,临床不良反应报道不多,仅有轻微恶心,胃脘不适或疼痛及轻微腹泻等。近年来对独一味化学成分的研究不断深入,其药理活性的研究也正在开展。笔者认为独一味将有着广阔的开发应用前景。

参考文献:

- [1] 梁重栋. 藏药独一味的基础研究[J]. 兰州医学院学报, 1987,40(2):47.
- [2] 易进海,钟焱昌,罗泽渊,等. 糙苏属和独一味属植物的化学成分及其分类意义[J]. 中草药,1992,23(7):382.
- [3] 张承忠,李冲,石建功,等. 独一味中环醚萜苷[J]. 中草药,1992,23(10):509.
- [4] 易进海,钟焱昌,罗泽渊,等. 藏药独一味化学成分的研究[J]. 中草药,1990,21(12):2.
- [5] 易进海,钟焱昌,罗泽渊,等. 藏药独一味化学成分的研究[J]. 药学报,1991,26(1):37.
- [6] 易进海,钟焱昌,罗泽渊,等. 独一味素C的结构[J]. 药学报,1992,27(3):204.
- [7] 易进海,颜贤忠,罗泽渊,等. 藏药独一味根化学成分的研究[J]. 药学报,1995,30(3):206.
- [8] 易进海,黄小平,陈燕,等. 藏药独一味根环醚萜苷的研究[J]. 药学报,1997,32(5):357.
- [9] 李绍琴,岳丽. 独一味药物对口腔拔牙的应用[J]. 邯郸医学高等专科学校学报,1999,12(2):131.
- [10] 何静. 独一味治疗阿弗他60例临床分析[J]. 现代医药卫生,2004,20(17):1780.
- [11] 张浩杰. 独一味胶囊在耳鼻喉科的临床应用[J]. 实用中医内科杂志,2005,19(2):168.
- [12] 郭大为,顾耀林,熊彬,等. 独一味胶囊联合垂体后叶素治疗支气管扩张咯血31例[J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(10):893.
- [13] 童小碧. 独一味胶囊治疗三叉神经痛的临床观察例[J]. 贵阳中医学院学报,2002,24(2):12.
- [14] 龚磊. 藏药独一味治疗带状疱疹30例[J]. 临床皮肤科杂志,2001,30(2):95.
- [15] 许群生,许岷. 独一味治疗荨麻疹疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(1):42.
- [16] 金海英. 独一味片剂治疗附件肿瘤30例[J]. 实用中医药杂志,2001,17(5):35.
- [17] 李洪亮,郝民安,王宝太等. 藏药独一味对癌痛的镇痛作用[J]. 河北医药,2002,24(2):146.
- [18] 王纲. 独一味片治疗风湿性关节炎72例[J]. 中国中医药信息杂志,2001,8(9):72.
- [19] 孙红,梁平. 独一味片治疗视网膜静脉阻塞16例[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版),2005,16(3):186.

- [20] 高大勇. 独一味胶囊促进环状混合痔术后疤痕软化的疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(3): 66.
- [21] 王强, 薛秀芬. 藏药独一味治疗肛瘘手术后并发症 40 例临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 1999, 5(1): 24.
- [22] 王炳玉. 独一味胶囊治疗上节育环后出血的疗效观察[J]. 黑龙江医学, 2002, 26(5): 359.
- [23] 朱剑文, 张艳, 万盈璐. 独一味胶囊治疗顽固性细菌性阴道病[J]. 医药导报, 2003, 23(7): 453.
- [24] 聂秀娟. 独一味配合米索前列醇用于人工流产效果观察[J]. 山东医药, 2005, 45(8): 77.
- [25] 陈朝凯, 李国芬. 独一味配合自体骨髓移植治疗骨囊肿 12 例[J]. 中国药业, 2002, 11(4): 74.
- [26] 童支援, 胡庆华. 独一味胶囊治疗肩关节脱位合并肱骨外科颈骨折[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(10): 57.
- [27] 林祥辉, 胡茂德, 黄玉魁. 独一味佐甬管注药法治疗腰椎间盘突出症的临床观察[J]. 中成药, 2001, 23(7): 538.
- [28] E 韬. 独一味治疗膝关节创伤性滑膜炎疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(9): 810.

收稿日期: 2005-09-21

抗肿瘤药物新靶点半胱天冬酶-10

丁力¹, 丁家崇², 郭葆玉¹ (1. 第二军医大学药学院生化药理学教研室, 上海 200433; 2. 湖南省马王堆医院, 湖南长沙 410016)

摘要: 细胞凋亡过程是依赖天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶(半胱天冬酶)产生的级联反应。半胱天冬酶-10 是凋亡途径中关键的启动子, 能够通过寡聚而自身切割活化, 并能激活下游其他半胱天冬酶, 参与细胞凋亡过程。半胱天冬酶-10 基因突变及其它表达异常可导致细胞凋亡和增殖失调, 从而参与某些肿瘤和免疫系统疾病的发生和发展。半胱天冬酶-10 有可能是抗肿瘤药物的新靶点。

关键词: 半胱天冬酶-10; 细胞凋亡; 半胱天冬酶-8; 肿瘤

中图分类号: Q74, Q291

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2006)02-0076-04

半胱天冬酶蛋白酶家族也称为 ICE/CED-3 家族, 是线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 死亡基因 CED-3 所编码蛋白的同源蛋白^[1,2], 在细胞凋亡中起着重要作用。迄今已发现并鉴定了 14 种哺乳动物的半胱天冬酶蛋白, 其中 11 种属于人类^[3]。参与细胞凋亡的半胱天冬酶可分为两类: 第一类是凋亡启动子, 包括半胱天冬酶-2, -8, -9, -10, 它们能在其他凋亡调控分子的参与下活化, 并激活下游的半胱天冬酶; 另一类是凋亡效应子, 包括半胱天冬酶-3, -6, -7, 该类分子被称为细胞凋亡的“执行者”: 一旦激活, 细胞将发生不可逆的细胞死亡。半胱天冬酶-10 是细胞凋亡过程中重要的中间环节: Fas 受体和肿瘤坏死因子受体-1 (TNFR-1) 感受到外界的刺激后, 可招募并活化半胱天冬酶-10 等启动分子, 进而激活半胱天冬酶级联反应, 参与细胞凋亡。本文就半胱天冬酶-10 的分子生物学特点, 分布与表达及其生物学功能作一综述。

1 半胱天冬酶-10 的基本特征

1.1 半胱天冬酶-10 的分子生物学特点 1996 年, Fernandes-Alnemri T^[4] 在人类 Jurkat T 淋巴细胞中发现并鉴定了半胱天冬酶-10。人类半胱天冬酶

-10 共有 4 种亚型, 半胱天冬酶-10/a (Mch4)^[4], -10/b (FLICE-2)^[5], -10/c 和 -10/d^[6], 它们大多数具有两个串联的死亡效应结构域 (DED), C14 肽酶, ICE_{p20} 和 p10 两个亚基和死亡类似结构域。这 4 种亚型是基因转录后不同的剪切产物, 其中半胱天冬酶-10/a 缺少外显子 6, 7, 11; -10/b 缺少外显子 10; -10/c 缺少外显子 7; -10/d 是完整的转录产物。各亚型具体的生物学功能均有所报道, 但是它们之间的相互关系还不是很清楚。在半胱天冬酶家族成员中, 半胱天冬酶-10 与 -8 的同源性很高, 它们的基因均定位于人类染色体 2q33-34, 其蛋白均具有 DED 结构域^[4]。

1.2 半胱天冬酶-10 的分布和表达 Northern 杂交分析发现, 半胱天冬酶-10 的分布比较广泛, 大部分组织均有表达, 但是大脑、肾脏、前列腺、睾丸和结肠的表达量比较低^[4]。半胱天冬酶-10 各亚型的 mRNA 在胎儿肺、肾和骨骼肌中均为高表达, 而在相应的成人组织中表达量很低甚至没有表达^[6]。免疫系统中, 半胱天冬酶-10 在初级 T 淋巴细胞, B 细胞和树突状细胞中表达量较高, 而在 Jurkat T 淋巴瘤细胞, 感染 Epstein-Barr 病毒的 B 细胞中表达相当低^[7]。Kischkel FC^[8] 分析了 55 种肺癌和乳腺癌细胞系, 大部分细胞系均存在半胱天冬酶-