

淫羊藿药理作用研究进展

曾庆岳,王云山

(湖北省随州市中心医院药剂科,441300)

摘要 淫羊藿为中国传统的补肾中药,来源于小檗科(Berberi-daceae)淫羊藿属(*Epimedium* L.)植物,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效。现代药理研究表明,淫羊藿有效成分及其提取物具有广泛的生理活性,其研究范围主要集中在对骨系统、免疫调节和延缓衰老、生殖系统、心血管系统等方面,还发现许多新的药理作用及新用途,为进一步开发利用淫羊藿提供了可靠的依据。

关键词 淫羊藿;淫羊藿苷;药理作用

中图分类号 R282 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)04-0462-04

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿(*Epimedium brevicornu* Maxim.)、箭叶淫羊藿[*Epimedium sagittatum* (Sieb. et Zucc.) Maxim.]、柔毛淫羊藿(*Epimedium pubescens* Maxim.)或朝鲜淫羊藿(*Epimedium koreanum* Nakai)的干燥地上部分。辛、甘、温,归肝、肾经。具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效。叶片按干燥品计算,含淫羊藿苷($C_{33}H_{40}O_{15}$)不得少于0.50%^[1]。现代药理实验研究表明,淫羊藿有效成分及其提取物具有广泛的生理活性^[2],除了传统的医药价值及使用范围外,还发现许多新的药理作用及新用途,为进一步开发利用淫羊藿这一传统中药材提供了可靠的依据。笔者就近年来淫羊藿的药理研究进展情况综述如下。

1 免疫调节作用与延缓衰老

孟宪丽等^[3]观察了淫羊藿有效组分对老年性痴呆的防治作用,探究补肾中药延年益寿机制,结果首次证实淫羊藿有效组分在延缓衰老的同时对神经内分泌免疫网络的老年性改变也具有多环节、多途径的调节作用,确定淫羊藿延缓衰老、防治老年性痴呆的主要药效组分。崔新颖等^[4]采用腹腔巨噬细胞功能测定法和免疫器官质量法及溶血素测定法,观察淫羊藿主要成分淫羊藿苷对小鼠免疫器官、巨噬细胞吞噬功能及抗体生成的影响。结果表明淫羊藿苷能显著提高实验小鼠的脾、胸腺的质量,且腹腔巨噬细胞数量及吞噬活性明显提高。随着剂量的增加,吞噬百分率、吞噬指数与对照组比较明显增加,并可明显提高小鼠血清溶血素(抗体)的产生水平。淫羊藿苷对小鼠免疫器官和网状内皮系统吞噬功能有明显的激活和增强作用,可明显增加B淋巴细胞产生抗体的能力,增加机体的体

液免疫功能。

对雄性SD大鼠采用淫羊藿苷($5\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)连续灌胃3个月,同时注射NF- κ B阻断药二硫代氨基甲酸吡咯烷处理,分别提取大鼠脾CD₄⁺T淋巴细胞,用流式细胞仪检测细胞凋亡率,电泳迁移率(EMSA)检测细胞NF- κ B的活性,Western blotting印迹法检测细胞p65蛋白表达水平。分析表明,CD₄⁺T淋巴细胞、NF- κ B活性与细胞凋亡率呈负相关($r = -0.75, P < 0.01$)。NF- κ B通过抑制淋巴细胞凋亡参与免疫衰老的调控;淫羊藿苷可能通过提高NF- κ B的活性和诱导P65高表达来抑制淋巴细胞过度凋亡,从而延缓免疫衰老^[5]。

夏世金等^[6]采用淫羊藿总黄酮连续灌胃大鼠90 d,取大鼠海马组织,应用炎症细胞因子与受体基因芯片分别检测基因表达,绘制基因表达图谱。结果老年大鼠海马存在促炎性细胞表达基因上调,导致促-抗炎细胞因子网络和促-抗炎反应体系平衡失调。淫羊藿总黄酮可能通过下调促炎性细胞因子表达和上调抗炎性细胞因子表达,重塑促-抗炎性细胞因子网络和促进抗炎性反应体系新的平衡,达到抗炎性衰老的目的。

2 在卷烟中的减害作用

在卷烟中添加由辛夷、淫羊藿、芍药、川芎等制得的萃取液,对卷烟烟气焦油、烟碱等进行分析。结果表明,中草药萃取液有适当降低卷烟烟气中焦油和烟碱含量的作用,对卷烟烟气中的苯系物、多环芳烃和烟草特有亚硝胺的降低均有较明显的作用,而对一氧化碳量基本无影响。在卷烟中添加天然植物萃取液是一条有效减害途径^[7]。

3 诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡

近年来有研究报道淫羊藿具有一定的抗肿瘤作用。淫羊藿苷能促进小鼠免疫功能,具有逆转化疗后小鼠免疫抑制状态的作用^[8];还可逆转环磷酰胺化疗后小鼠骨髓造血和免疫功能的抑制状况^[9];刺激脐血

收稿日期 2011-08-10 修回日期 2011-09-16

作者简介 曾庆岳(1965-),男,湖北随州人,副主任药师,学士,主要从事新药物、新制剂工艺研究;血药浓度监测、药动学;药品不良反应监测;抗菌药物合理应用等工作。电话:0722-3252340, E-mail: wys2340@163.com。

单个核细胞来源 DCs 的分化和成熟,增强 DCs 的免疫学活性^[10];增加 B-MD-CI(ADR^{+/+})细胞对细胞因子诱导的肿瘤杀死细胞的杀伤敏感性^[11]。淫羊藿素具有体外抗淋巴瘤细胞增殖效应,抑制体外培养的小鼠 T 淋巴瘤 EL-4 细胞的增殖并诱导其凋亡,可能系通过下调 bcl-2、P21mRNA 表达,激活 Caspase-3、Caspase-9 蛋白等途径实现的^[12]。淫羊藿苷能促进宫颈癌 TC-1 细胞凋亡^[13];对胃癌细胞株 SGC-7901 有一定的抑制作用^[14];具有逆转甲氨蝶呤耐药肺癌 A549 细胞转移表型的作用^[15]等。淫羊藿苷与丝裂霉素联用可在体外抑制肝癌细胞增殖^[16]。

4 对骨系统的影响

4.1 对成骨细胞的影响 淫羊藿苷对成骨细胞的生长增殖有促进作用。通过分次酶消化法做体外人成骨细胞培养,通过细胞形态观察,碱性磷酸酶染色和碱性磷酸酶活性检测,做成骨细胞鉴定,得到性状稳定、纯度高的成骨细胞。用噻唑蓝(MTT)法研究淫羊藿苷对成骨细胞增殖的影响,用生化方法测定淫羊藿苷对成骨细胞分泌碱性磷酸酶的影响,发现不同浓度的淫羊藿苷对成骨细胞的生长增殖均有促进作用,以 10 ng · mL⁻¹浓度时其作用最强($P < 0.05$)^[17]。

淫羊藿苷促进成骨细胞增殖,促进骨折伤口的愈合,且对血液流变学有一定作用^[18],其作用机制可能是通过上调 Cbfa1、BMP2 和 BMP4mRNA 的表达而促进成骨细胞的分化^[19];诱导大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化^[20]。

4.2 对骨质疏松症的影响 淫羊藿苷对实验大鼠骨质疏松症具有一定的保护作用。采用低钙饲料喂养,结合灌服维甲酸造成大鼠骨质疏松模型,观察淫羊藿苷对其治疗作用。结果淫羊藿苷明显增加骨质疏松症大鼠的股骨和椎骨骨密度,明显提高骨质疏松症大鼠血清钙水平,血清磷的含量也明显升高^[21]。

雪原等^[22]将雌性 Wistar 大鼠双侧卵巢切除(ovariectomy,OVX)并注射淫羊藿苷,于术后 8 周时测体质量,取股骨干分离培养成骨细胞,用 RT-PCR 检测各组成骨细胞 Smad4 的 mRNA 含量,探讨淫羊藿苷抑制骨质疏松的细胞内信号机制,淫羊藿苷可抑制 OVX 大鼠血清 ALP 水平的升高,且可能通过提高 Smad4 mRNA 抑制 OVX 大鼠体质量的增加。中药淫羊藿综合疗法能通过促骨形成、抑制骨吸收防治去卵巢大鼠发生绝经后骨质疏松^[23]。淫羊藿苷改善骨质疏松机制可能与其选择性上调下丘脑和海马 ER α 、ER β mRNA 的表达有关^[24],降低骨组织中 IL-6 的表达^[25],从而减少骨吸收。

5 心脑血管系统

淫羊藿对心脑血管系统的作用表现有:抗动脉粥样硬化;改善心功能,逆转心室重建^[26];对血管内皮损伤起到保护作用;降糖作用等。淫羊藿抗动脉粥样硬化的机制是淫羊藿苷促进血管平滑肌细胞 GRP78 表达,诱导 VSMC 凋亡^[27],抑制血管平滑肌细胞生长及促进凋亡作用^[28],减轻球囊损伤后新生内膜的增生。淫羊藿总黄酮能增加高脂血症大鼠的过氧化物酶体增殖体激活受体 γ 表达水平^[29],提高高脂血症大鼠的超氧化物歧化酶活性^[30],对血管内皮有保护作用。淫羊藿总黄酮具有降糖作用,其机制可能与增加肝糖原和肌糖原含量,以及抗氧化、清除自由基有关^[31]。

6 生殖系统

研究发现淫羊藿苷能使小鼠附睾及精囊腺增重。应用¹²⁵I 放射免疫法,测定不同浓度淫羊藿苷对家兔阴茎海绵体组织中 PDE5 酶底物 cGMP 的影响,淫羊藿苷能提高阴茎海绵体内 cGMP 的浓度,且具有浓度依赖性,表明淫羊藿苷对阴茎勃起的作用机制与其能提高海绵体平滑肌 cGMP 的浓度而增强阴茎海绵体平滑肌松弛作用有关^[32]。

淫羊藿对环磷酸胺致大鼠附睾结构和功能改变的拮抗作用^[33],能明显升高精子存活率,可减轻化疗造成的附睾损伤,对生殖功能具有保护作用。

淫羊藿苷可缓解肾阳虚小鼠睾酮及性腺激素受体基因的表达下调^[34]。淫羊藿总黄酮对去垂体所致下丘脑-垂体-性腺轴阻断大鼠仍表现一定促性腺激素作用^[35]。淫羊藿苷使去卵巢小鼠的子宫系数明显提高,子宫内膜上皮明显增厚,表明淫羊藿苷有明显的拟雌激素作用^[36]。

7 记忆保护作用

淫羊藿苷对血管性痴呆大鼠有学习记忆保护作用^[37]。淫羊藿苷可明显改善快速老化小鼠 SAMP8 脑线粒体结构和功能^[38],可显著提高皮质氧化应激快速老化小鼠 SAMP8 抗氧化能力^[39]。

8 结束语

淫羊藿为传统补肾壮阳药,近年来随着我国人口老龄化趋势发展和人民保健意识加强,对淫羊藿的药理研究由研究淫羊藿总黄酮深入到淫羊藿苷的单体,其研究范围主要集中在对骨系统、免疫调节和延缓衰老、生殖系统、心血管系统等方面,进一步佐证了中医理论:肾藏精,主生殖、发育和主骨生髓之功^[40]。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:306.

[2] 黄泰康. 常用中药成分与药理手册[M]. 北京:中国医药科技出版社,1999;1631-1636.

[3] 孟宪丽,张艺,曾南,等. 淫羊藿有效组分对老年性痴呆的防治作用研究——对神经内分泌免疫的调节作用与延缓衰老研究[D]. 成都:成都中医药大学,2005.

[4] 崔新颖,崔新羽,张成义. 淫羊藿苷对实验大鼠骨质疏松症的影响[J]. 北京大学学报:自然科学版,2008,9(2):121-122.

[5] 汪海东,夏世金,陈颂春,等. 淫羊藿苷经 NF- κ B 信号通路干预大鼠免疫衰老的作用及机制[J]. 中国老年学杂志,2010,30(10):2931-2938.

[6] 夏世金,沈自尹,俞卓伟,等. 基于基因表达谱研究淫羊藿总黄酮干预老年大鼠海马炎性衰老的效果与机制[J]. 实用老年医学,2010,24(1):24-27.

[7] 李晓,姚光明,杜荣杰,等. 中草药萃取液在卷烟中减害作用研究[J]. 河南农业科学,2008,(10):51-55.

[8] 赵连梅,纪昕,潘晓明,等. 淫羊藿苷(ICA)对化疗后免疫抑制小鼠的免疫促进作用[J]. 中国免疫学杂志,2009,25(12):1092-1096.

[9] 赵连梅,纪昕,单保恩,等. 淫羊藿苷对化疗后小鼠骨髓和细胞免疫抑制作用的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2010,26(10):976-979.

[10] 单保恩,潘晓明,赵连梅,等. 淫羊藿苷促进脐血来源树突状细胞的分化与成熟[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2009,16(4):325-330.

[11] 赵连梅,潘晓明,宋华琴,等. 淫羊藿苷增强 CIK 细胞对 B-MD-CI(ADR^{+/+}) 细胞杀伤敏感性的实验研究[J]. 免疫学杂志,2011,27(2):114-118.

[12] 范双翼,余英豪. 淫羊藿素体外抗淋巴瘤细胞增殖效应[J]. 中国比较医学杂志,2011,21(6):6-12.

[13] 杜道兵,卢万根,曹丛仁,等. 淫羊藿苷促进宫颈癌 TC-1 细胞凋亡作用的研究[J]. 现代生物医学进展,2011,11(4):646-650.

[14] 段文飞,苏继荣,付小梅. 淫羊藿苷对胃癌细胞株 SGC-7901 增殖的影响[J]. 中国医药指南,2009,7(24):17-19.

[15] 吴剑锋,何晓东,许卫东,等. 淫羊藿苷逆转耐甲氨蝶呤肺癌 A549 细胞转移表型[J]. 肿瘤,2009,19(12):1124-1128.

[16] 唐菁,张玲,李翠玲,等. 淫羊藿苷与黄芩苷联合多柔比星对肝癌细胞 APPIL 表达和血管内皮细胞生长抑制的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(20):1534-1537.

[17] 于波,杨久山,刘岩,等. 淫羊藿苷对人成骨细胞作用[J]. 中医正骨,2006,18(6):17-18.

[18] 张镛,贾志杰,田永利,等. 补肾中药有效成分对大鼠骨损伤愈合及血液流变学的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(24):4545-4549.

[19] 何伟,李自力,崔元璐,等. 淫羊藿苷对大鼠成骨细胞核结合因子 $\alpha 1$ 、骨形成蛋白-2、骨形成蛋白-4mRNA 表达的影响[J]. 北京大学学报:医学版,2009,4(16):669-674.

[20] 蒋绍艳,宋丹妮,史玉朋,等. 淫羊藿苷对大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的影响[J]. 海南医学院学报,2009,15(10):1198-1201.

[21] 崔新颖,崔新羽. 淫羊藿苷对实验大鼠骨质疏松症的影响[J]. 北华大学学报:自然科学版,2008,9(2):67-69.

[22] 雪原,齐清会,王沛,等. 淫羊藿对 OVX 大鼠成骨细胞 Smad 4 mRNA 的作用[J]. 天津医药,2006,34(6):256-259.

[23] 金丽,罗丽娜. 游泳加中药淫羊藿综合治疗对去势大鼠骨代谢生化指标的作用[J]. 山东体育学院学报,2006,6(?):86-89.

[24] 武密山,赵素芝,任立中. 淫羊藿总黄酮对去卵巢大鼠下丘脑和海马雌激素受体 α 及 β mRNA 表达的影响[J]. 中南大学学报:医学版,2011,36(1):15-20.

[25] 文娟,张金娟,陈雪梅,等. 淫羊藿苷对骨质疏松模型小鼠骨组织中 IL-6 表达的影响[J]. 贵州医药,2010,34(9):781-783.

[26] 赵智明,郭寒,赵俊杰,等. 淫羊藿总黄酮对异丙基肾上腺素诱导心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国中医药科技,2011,18(1):31-33.

[27] 沈晓君,何航. 淫羊藿苷对 HCY 诱导增殖血管平滑肌细胞 GRP78 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(15):1964-1967.

[28] 马一君,魏晏,朱静媛,等. 淫羊藿苷对半胱氨酸刺激的血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1714-1715.

[29] 蔡辉,赵凌杰,董晓蕾,等. 淫羊藿总黄酮对高脂血症大鼠 PPAR γ 表达的影响[J]. 江苏医药,2011,37(3):252-254.

[30] 蔡辉,赵凌杰,袁爱红,等. 淫羊藿总黄酮对高脂血症大鼠 SOD 的影响[J]. 广东医学,2011,32(4):419-423.

[31] 韩爱萍,张洁,丁选胜. 淫羊藿总黄酮对四氧嘧啶糖尿病小鼠血管功能的影响[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(3):243-246.

[32] 丁雁. 淫羊藿多糖致小鼠胸腺缩小的免疫药理机制研究[J]. 中国免疫学杂志,2003,19(2):187-190.

[33] 曹英强,马思敏,樊小力,等. 淫羊藿对环磷酰胺致大鼠附睾结构和功能改变的拮抗作用[J]. 中华男科杂志,2008,(2):63-65.

[34] 包宇,杨建雄,孙润广. 淫羊藿苷可缓解肾阳虚小鼠睾酮及性腺激素受体基因的表达下调[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2011,27(2):174-179.

[35] 吴瑕,杨薇,张磊,等. 下丘脑-垂体-性腺轴阻断对淫羊藿促性激素作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,