

# 重楼的药理作用及其毒性反应的研究进展\*

陈清<sup>1</sup>, 阎姝<sup>2</sup>

(1. 天津中医药大学, 300100; 2. 天津市南开医院药剂科, 300100)

**摘要** 重楼属植物具有重要的药用价值, 该文通过检索近年来国内外发表的文献, 总结出重楼属植物主要药理作用包括抗癌、抗炎、抑菌、止血、镇痛、调节免疫等。大剂量重楼有溶血作用并对生殖系统、神经系统、消化系统产生毒性, 为其合理用药及新药开发提供参考。

**关键词** 重楼; 药理作用; 毒性反应

**中图分类号** R285.5

**文献标识码** B

**文章编号** 1004-0781(2012)07-0886-03

重楼属(Paris)为百合科(Liliaceae)植物, 全世界共有24种, 我国有19种, 其中有14种分布于西南地区<sup>[1]</sup>。重楼味苦, 性微寒, 有小毒, 归肝经, 具有清热解毒、消肿镇痛、凉肝定惊之功效, 用于痈疮、咽喉肿痛、毒蛇咬伤、跌打伤痛、凉风抽搐等症。研究显示, 重楼有一定的毒副作用, 为了更好地开发和利用重楼属植物资源, 笔者对其药理活性及其毒性反应进行归纳、综述。

## 1 药理研究

**1.1 止血作用** 重楼类生药均有一定的止血作用。其中滇重楼(胶质)、黑籽重楼、球药隔重楼作用较强, 而滇重楼(粉质)、狭叶重楼、南重楼作用稍弱, 七叶一枝花最弱<sup>[2]</sup>。用七叶一枝花提取物灌胃小鼠, 表现出较强的止血作用。经分离纯化获得的偏诺皂苷C在浓度很低时体内试验即呈现较强的止血作用。但七叶一枝花类生药及有关化合物究竟作用于止血过程的哪个环节, 尚需深入探讨<sup>[3]</sup>。付亚莉等<sup>[4]</sup>研究表明, 重楼甾体总皂苷体内给药能够增强二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板聚集, 体外能够直接诱导血小板聚集, 并呈剂量效应关系; 重楼甾体总皂苷能够直接激活血小板引起变形释放等反应, 且肾上腺素能够增强重楼甾体总皂苷诱导的血小板聚集。

**1.2 抗癌活性** 传统医学中, 重楼常用于食管癌、喉癌、直肠癌、肺癌、宫颈癌等的治疗。陈志红等<sup>[5]</sup>研究表明重楼总皂苷可抑制人鼻咽癌细胞CNE-2Z的增殖, 阻滞细胞于S期, 从而诱导细胞凋亡。颜璐璐等<sup>[6]</sup>将滇重楼分离纯化得到的6种皂苷采用噻唑蓝

(MTT)检测方法, 针对10种不同类型的肿瘤细胞株的细胞毒活性、构效关系进行比较研究, 结果表明, 滇重楼皂苷对10种肿瘤细胞株的生长皆有一定抑制作用, 其抑制强弱依次为LA795, A549, HeLa, CaCo-2, HL-60, A498, A431, HepG2, BEL7402, KB。薯蓣皂苷和偏诺皂苷都具有一定的细胞毒作用, 但在糖链相同情况下, 薯蓣皂苷活性强于偏诺皂苷, 在母核结构相同情况下, 糖链越多活性越强。研究表明, 重楼类的抗癌机制系通过影响线粒体功能诱导多种肿瘤细胞株发生凋亡<sup>[7-9]</sup>。重楼醇提取物对荷瘤鼠胃癌移植瘤的生长也有明显的抑制作用<sup>[10]</sup>。

**1.3 抑菌作用** 用液体稀释法分别测定滇重楼两种方法提取物对11种细菌的抑菌作用。发现滇重楼对金黄色葡萄球菌、伤寒沙门菌、普通变形杆菌、铜绿假单胞菌, 具有明显的抑菌作用, 并且滇重楼的乙醇提取物的抑菌作用明显优于煎煮法提取物的抑菌作用<sup>[11]</sup>。近年来研究者发现重楼内生菌也具有较强的抗菌作用。宣群等<sup>[12]</sup>从滇重楼的根中分离到一株内生真菌菌株, 鉴定为无孢菌群菌株LRF4, 对白念珠菌有较强的抑制作用; 程媛媛等<sup>[13]</sup>对华重楼内生菌PCE45产生的抗菌物质进行分离纯化, 得到抗菌肽PCP-1, 该抗菌肽对蛋白酶不敏感, 对高温、强酸、强碱有较好的耐受性且抑菌谱广、活性强, 对许多危害严重丝状真菌、细菌都表现出很强的抗菌活性, 但其抑菌机制还有待研究。

**1.4 镇痛和镇静作用** 以宫血宁胶囊为阳性对照, 观察滇重楼茎叶、果实与根茎总皂苷对醋酸致小鼠疼痛扭体反应的影响, 结果表明滇重楼根茎、茎叶、果实的总皂苷镇痛作用相当, 但都弱于宫血宁胶囊<sup>[14]</sup>。云南重楼等6个种和变种的甲醇提取液均具有显著的镇静和镇痛作用<sup>[15]</sup>。小鼠醋酸扭体实验结果表明, 云南重楼和七叶一枝花粉质及胶质组均有明显的镇痛作用, 可明显抑制醋酸引起的扭体反应( $P < 0.01$ ); 两者的粉质及胶质组的镇痛作用差异无统计学意义( $P >$

收稿日期 2011-12-19 修回日期 2012-02-04

基金项目 \*2010 天津市科委资助项目(10JCYBJC15100)

作者简介 陈清(1987-), 女, 湖北孝感人, 硕士, 研究方向: 药理学。电话: (0)13820149013, E-mail: xiaoyehuangyang@163.com。

通讯作者 阎姝, 女, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 药理学。电话: 022-27435249, E-mail: yjsktnkyy@126.com。

0.05)<sup>[16]</sup>。

**1.5 肾保护作用** 重楼对膜性肾病大鼠肾脏具有保护作用,其疗效与雷公藤多苷相当,重楼对实验性膜性肾病大鼠肾组织中大鼠肾脏核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的蛋白表达和 NF- $\kappa$ B mRNA 均有明显的抑制作用,进而缓解细胞外基质(如 ColIV)的表达,部分阻止大鼠膜性肾病的发生和进展<sup>[17]</sup>。在体外,重楼含药血清可诱导异常增生的大鼠肾小球 MC 株凋亡及抑制 MC Bcl-2 mRNA 的表达,从而抑制大鼠肾小球 MC 株异常增殖<sup>[18]</sup>。另外,重楼对多发性创伤大鼠急性肺损伤有保护作用<sup>[19]</sup>。

**1.6 免疫调节作用** 滇重楼中重楼皂苷 I、II、III 在小鼠成纤维细胞 L929 培养基中可引起刀豆蛋白 A (ConA) 诱导的小鼠淋巴细胞增殖效应,并能促进小鼠粒/巨噬细胞克隆形成细胞(GM-CFC)增殖。活性化合物重楼皂苷 II 尚对植物血凝素(PHA)诱导的人外周全血细胞有丝分裂有促进作用,体内试验能增强 C3H/HeN 小鼠的自然杀伤细胞活性,诱导干扰素产生,并可抑制 S-抗原诱导的豚鼠实验性自身免疫性眼色素层炎(EAU)的发生发展<sup>[20]</sup>。重楼皂苷 II 是一作用较强的免疫调节剂,有较强的拮抗多种炎症因子的作用。此外,还发现其他活性化合物具有类似的免疫调节作用,其中  $\beta$ -蜕皮激素( $\beta$ -ecdysone)活性最强,且对脾细胞的细胞毒性非常小。

**1.7 心血管作用** 薯蓣皂苷在标准和低钙培养基中可促进心肌细胞搏动数增加或停搏,且能显著增加心肌细胞钙离子摄入,偏诺皂苷影响较小。但偏诺皂苷在心率不变的情况下可增强兔心及体外蛙心的搏动力和心肌张力。此外,偏诺皂苷和滇重楼中的黄酮可降低小鼠血压。重楼属植物的水提物可部分拮抗内皮素(ET)引起的小鼠猝死作用,并对 ET 引起的大鼠体外主动脉环收缩具有内皮依赖性舒张作用<sup>[21]</sup>。

**1.8 抗炎作用** 云南重楼和七叶一枝花粉质及胶质组均有明显的抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀作用<sup>[16]</sup>;但云南重楼粉质组的抗炎作用明显好于胶质组,而七叶一枝花则胶质组的抗炎效果好于粉质组。重楼总皂苷可以抑制多发性创伤模型大鼠血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-1 及 IL-6 等前炎症因子水平的升高,从而可减轻由它们带来的局部或全身的炎症损害。研究表明,重楼总皂苷对热灭活大肠埃希菌诱导巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  具有显著的抑制作用<sup>[22]</sup>。

**1.9 止咳平喘作用** 重楼煎剂 15 g·kg<sup>-1</sup>灌胃小鼠,对二氧化硫引咳的小鼠有止咳作用;煎剂或乙醇提取

物均按 15 g·kg<sup>-1</sup>灌胃豚鼠,对组织胺喷雾所致气管痉挛的豚鼠有保护作用,乙醇提取物作用尤强<sup>[3]</sup>。张霄霖等<sup>[23]</sup>研究大鼠哮喘模型血清 IgE、嗜酸性粒细胞(EOS)含量变化及重楼对其的影响,重楼高、低剂量组及地塞米松组大鼠哮喘症状缓解,组织水肿、上呼吸道损伤等炎症反应状况明显减轻,外周血 IgE 水平降低, EOS 比例减少,且重楼高剂量组改善优于低剂量组,与地塞米松组差异无统计学意义( $P>0.05$ ),其机制可能与降低模型动物血清 IgE 和 EOS 有关。

## 2 重楼的毒性反应

**2.1 肝毒性** 研究发现,皂苷类成分是其毒性成分,用量过大可出现肝损伤。大鼠亚急性毒性实验中总皂苷用量为 265 mg·kg<sup>-1</sup>时,肝细胞有坏死现象。重楼皂苷的小鼠灌胃给药半数致死量(median lethal dose, LD<sub>50</sub>)为 2.68 g·kg<sup>-1</sup>,具有一定的肝细胞毒作用,对肝线粒体细胞膜有破坏作用。中毒时可见肝组织内有散在组织坏死,周围肝细胞体积增大。其毒性机制的研究并不深入,仅发现对肝线粒体细胞膜具有损伤,其他的机制有待进一步阐明<sup>[24]</sup>。

**2.2 溶血作用** 通过常规体外试管法(肉眼观察法)及改进的体外溶血性试验法(分光光度法)来观察重楼总皂苷的溶血作用。结果表明重楼总皂苷低浓度时无溶血作用,而大于一定浓度时则具有溶血作用,且溶血强度与皂苷浓度呈剂量依赖性。甾体皂苷溶血作用的机制是其可与红细胞膜上的胆固醇形成复合物,导致细胞膜去稳定,细胞溶解,从而引起溶血<sup>[25]</sup>。

**2.3 对生殖系统的毒性** 研究报道重楼分离纯化获得的偏诺皂苷(PHAC-A)和薯蓣皂苷(PHAC-B)体外均具抗生育活性,二者均能明显降低雄性小鼠的精子活力,PHAC-B 在终浓度为 40  $\mu$ g·mL<sup>-1</sup>时可将精子基本杀死,而 PHAC-A 在同样浓度时还有部分精子存活。表明云南重楼具有抗生育功效,同时 PHAC-B 抑制精子活力和精子成活率的功效显著,为高活性抗生育物质<sup>[26]</sup>。

**2.4 其他毒性** 《本草纲目》中记载“蚤休,根气味苦,微寒,有毒”。现已知重楼含蚤休苷、蚤休土宁苷及生物碱等,超量应用可致中毒,表现为对消化系统、神经系统和心脏的毒性。

## 3 结束语

综上所述,重楼属植物在抗癌、清热解毒、止血、抑菌、抗炎、心血管等方面具有重要的药用价值,但其临床应用还大多停留在清热解毒、消肿镇痛等传统的应用上。因此,有必要开展重楼活性成分的综合研究,活性成分与药效学紧密结合,加快重楼的药物创新研究。

同时重楼植物资源日渐稀缺,需要最大限度地利用,并改进种植和培养方式,以提供大量的药用重楼。

由于大剂量用药时对消化系统、神经系统、心脏会产生毒副作用,因此需合理掌握用药剂量。对其毒副作用也可考虑新药开发,如对生殖系统毒性,可作为避孕药的开。随着分子水平的研究加深,其单体作用机制逐渐清晰,从分子水平阐明其构效关系与药效的联系,为今后针对其不同的药理活性选取不同的活性成分提供依据,使重楼类药材得到深度开发,避免资源浪费,这就要求更加完善的分离纯化技术和进一步的分子生物学研究。

参考文献

[1] JI Y H, LI H, ZHOU Z K. *Paris caobangensis* Y. H. JI, H. LI & Z. K. ZHOU (Trillaceae), a new species from northern Vietnam [J]. *Acta Phytotaxon Sin*, 2006, 44(6): 700-703.

[2] 张树藩. 重楼属植物的化学成分及其药理活性研究进展 [J]. *海峡药学*, 2007, 19(6): 4-7.

[3] 唐炳兰. 中药重楼的研究进展 [J]. *右江民族医学院学报*, 2006, 28(6): 1062-1064.

[4] 付亚莉, 赵振虎, 善亚君, 等. 重楼甾体总皂苷对血小板聚集的直接诱导作用及初步机制研究 [J]. *军事医学科学院院刊*, 2007, 31(5): 416.

[5] 陈志红, 龚先玲, 刘义. 重楼总皂苷对人鼻咽癌细胞 CNE-2Z 周期及凋亡的影响 [J]. *中成药*, 2011, 33(1): 25-29.

[6] 颜璐璐, 张艳军, 高文远, 等. 滇重楼皂苷对 10 种肿瘤细胞株的细胞毒谱及构效关系研究 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(16): 2057-2060.

[7] JENNY Y N, ROSE C Y, SUEN Y K, et al. Polyphyllin D is a potent apoptosis inducer in drug resistant HepG2 cells [J]. *Cancer Lett*, 2005, 217: 203.

[8] LEE M S, JUDY CHAN Y W, KONG S K, et al. Effects of polyphyllin D, a steroidal saponin in *Paris polyphylla*, in growth inhibition human breast cancer cells and in xenograft [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(11): 1248-1254.

[9] CAI JING, LIU MING JIE, WANG ZHAO, et al. Apoptosis induced by dioscin in Hela cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(2): 193-196.

[10] 张珂, 牟瀚舟, 冯建国, 等. 重楼醇提取物抑制胃癌 SGC-7901 裸鼠移植瘤细胞增殖的研究 [J]. *肿瘤学杂志*, 2011, 17(3): 205-208.

[11] 林逢春. 滇重楼抑菌效果研究 [J]. *健康必读*, 2010, 1(6): 141-142.

[12] 宣群, 张才军, 张玲琪, 等. 1 株滇重楼内生真菌的研究——抑真菌活性及分离鉴定 [J]. *昆明医学院学报*, 2008, 29(6): 41-44.

[13] 程媛媛, 雍彬, 张超, 等. 华重楼内生菌抗菌肽的分离纯化及其特性 [J]. *微生物学报*, 2009, 49(4): 498-503.

[14] 卜伟, 赵军, 沈志强, 等. 滇重楼地上部分与地下部分总皂苷止血、镇痛、抗炎作用比较 [J]. *天然产物研究与开发*, 2009, (21): 370-372.

[15] 陆维承. 重楼和拳参考辨 [J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(3): 609-611.

[16] 季晓杰. 不同种重楼药材的品质研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2010.

[17] 黄谷香, 刘瑞洪. 重楼对膜性肾病大鼠肾脏核转录因子- $\kappa$ B 活化及 IV 型胶原表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008, 9(1): 29-31.

[18] 黄谷香, 刘瑞洪. 重楼含药血清对大鼠系膜细胞增殖及凋亡的影响 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2007, 23(9): 589-592.

[19] 周满红, 陆元兰, 杨光, 等. 重楼对多发性创伤大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. *陕西医学杂志*, 2008, 37(9): 1118-1121.

[20] 王强. 七叶一枝花类对逆转录酶的抑制作用 [J]. *中国药科大学学报*, 1987, 18(3): 195-198.

[21] 凌丽, 梁昌强, 单立婧, 等. 重楼总皂苷对多发性创伤大鼠血清细胞因子水平的影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(6): 243.

[22] 周满红, 于红, 贺华经, 等. 重楼总皂苷对热灭活大肠埃希菌诱导大鼠腹腔巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  的影响 [J]. *四川中医*, 2008, 26(4): 24-26.

[23] 张霄霖, 陈霭, 曾智. 重楼对大鼠哮喘模型 IgE 水平及嗜酸性粒细胞的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2008, 7(9): 528-530.

[24] 刘若囡, 徐立, 时乐, 等. 常用皂苷类中药致肝损伤的毒理学研究进展 [J]. *中南药学*, 2010, 8(12): 916-919.

[25] 周满红, 李建国, 王瑞烈, 等. 重楼总皂苷溶血作用实验研究 [J]. *中国药房*, 2007, 18(21): 1611-1612.

[26] 沈放, 杨黎江, 彭永芳, 等. 重楼皂苷类化合物体外抗生育功效研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2010, 27(11): 961-964.

DOI 10. 3870/yydb. 2012. 07. 017