

中 药 的 生 化 效 能

李 忠

(河南中医学院, 郑州)

生物化学已渗透到传统中医药, 这不仅为生物化学发展开辟新领域, 也为阐明传统中医药的现代科学机理提供了有力工具。现仅就国外有关中药在生化效能方面的研究进展, 分以下六方面作一简述。

一、环核苷酸

1. 对 cAMP、cGMP 的影响^[1,2] 环核苷酸对物质代谢以及生理功能具有双向的调控作用, 其中主要的由 cAMP 和 cGMP 组成一对相互拮抗、相互制约而又协调的调控物质。似乎一正一反、一阴一阳, 因而 1973 年美国明苏尼达大学的 Goldberg 将其与传统中医的阴阳学说相联系。随后我国学者发现中医的阴虚证和阳虚证病人血清环核苷酸水平异常, cAMP 和 cGMP 比例失调; 用中药治疗可予纠正, 临床疗效及主观症状均有改善。甲状腺功能减退属阳虚证者, 其血清 cAMP 水平下降, cGMP 水平上升, 用中药黄芪、党参、仙灵脾、仙茅、菟丝子、补骨脂、熟地等治疗可使 cAMP 回升, cGMP 下降, 两者比值趋向正常。血小板 cAMP 下降可促进血小板聚集, 易于形成血栓和动脉粥样硬化。中药红花、丹参、郁金、姜黄、赤芍、鸡血藤、苏木、益母草、当归等可使血小板 cAMP 上升, 具有抗血栓和防治动脉粥样硬化的疗效。用于癌症的中药如人参、天冬、麦冬、茯苓、薏苡仁、白术、百合、白芍、山药等, 也大多是通过升高癌细胞的 cAMP 而获效。

动物实验表明, 黄芪、鳖甲、白芍、大枣、夏枯草使阳虚动物血浆 cAMP 下降, 生地、龟板使 cGMP 升高。枳实的有效成分 N-甲基酪胺升

高大鼠血浆 cAMP 水平, 对羟福林升高大鼠血浆和心肌 cGMP 水平, 可能为枳实抗休克的作用机理。人参皂苷粗制剂对整体大鼠, 剂量 5 mg/kg 已能显著升高其肾皮质的 cAMP, 剂量 20 mg/kg, 给药 30 分钟其肾皮质 cAMP 水平升高为对照组的 3 倍, 但对去垂体大鼠没有影响。赤芍精使大鼠高凝状态血清 cAMP 回升而有抗凝作用。巴豆油的成分大戟二萜醇衍生物为一种血小板聚集剂, 将血小板置于该化合物溶液中, 可见血小板 cGMP 上升 4 倍。槟榔碱、烟碱使大鼠小脑 cGMP 上升。三尖杉酯类生物碱使白血病细胞 cAMP 上升。大枣使白细胞 cAMP 一过性升高而使 cGMP 一过性下降。小柴胡汤、葛根汤、麦门冬汤使白细胞 cAMP 升高, 小柴胡汤还使肾皮质 cAMP 上升。

2. 对腺苷酸环化酶 (AC) 的影响 腺苷酸环化酶广泛存在于各组织细胞中, 催化 ATP 生成 cAMP。日本广岛大学医学部筛选了 100 种中药对大鼠脑制剂 AC 活性的影响, 结果表明^[3], 具强激活作用的有: 茅苍术、苍术、防己、柴胡、牵牛子等; 具强抑制作用的有: 槟榔、黄芩、紫苏、薄荷、龙胆草、连翘、莪术、高良姜等。

此外, 丹参、赤芍、郁金、黄芪、党参、大枣以及中药的鞣质类焦鞣酚成分对 AC 也有不同程度的激活作用。黄连、黄柏中的小檗碱抑制 AC 活性并对抗毒素所致 cAMP 上升。因为毒素致泻是由 cAMP 中介的, 故认为黄连、黄柏治疗腹泻是由于其中的小檗碱抑制 AC 的结果。

3. 对 cAMP-PDE 的影响 环核苷酸在磷酸二酯酶催化下水解为核苷酸而失活。该酶的

分布比 AC 更广泛,其活性比 AC 高约 100 倍,目前研究较多的是水解 cAMP 的磷酸二酯酶 (cAMP-PDE)。

1981 年日本学者三川潮筛选了 250 种中药粗制剂研究其对 cAMP-PDE 的抑制作用。实验研究表明,中药的许多化学成分对 cAMP-PDE 有较强的抑制作用。如从橘皮、芦根、竹茹提取的酚类成分,从桑白皮提取的异戊二烯查耳酮和异戊二烯黄酮的衍生物,从苦木、苦槠、臭椿、苦香木提取的 β -卡波林 (β -Carbolin) 生物碱,从连翘、络石、山矾、知母提取的木脂素类化合物,从大黄、决明提取的蒽类化合物,从杜鹃科、蔷薇科、芸香科药用植物提取的黄酮类及萜类化合物等。

人参皂苷和远志皂苷对 cAMP-PDE 抑制率达 50% (IC_{50}) 的浓度见表 1^[4,5]。

皂 苷		$IC_{50} (\times 10^{-5} M)$
人参皂苷	R ₀	5.8
	Rb ₁	13.7
	Rb ₂	19.9
	Rc	26.4
	Rd	8.4
	Rc	>100
	Rg ₁	43.1
	Rg ₃ (20S)	2.4
	Rg ₃ (20R)	0.5
远志皂苷	B	6.0
	E	3.1
	F	2.9
	G	3.7

二、前列腺素

前列腺素 (PG) 由花生四烯酸 (AA) 合成,磷酸酯酶 A₂ 使磷脂质释放 AA,对 PG 生物合成初阶段有重要意义。中药虎杖、毛冬青、鸡血藤、高良姜对该酶活性有显著抑制作用。

由 AA 合成 PG 首先要有环加氧酶催化,经对 180 种中药水浸液并去除鞣质后的试验表明,对 PG 合成有较强抑制作用的中药 (抑制率%)有: 薤白 (32.7)、高良姜 (32.7)、乌药 (34.2)、芫花 (35.3)、益智仁 (36.6)、竹节人参

(36.7)、石苇 (42)、生姜 (47.8)、砂仁 (48.1)、肉豆蔻 (50.6)、厚朴 (57.1)、苦楝皮 (57.7)、黄芩 (61)、淫羊藿 (63.7)、决明 (66.7)、香附 (67.3)。

PG 经 PG 脱氢酶作用分解或使失活,对该酶有抑制作用的中药 (抑制率%)有: 黄芩 (78.4)、牵牛子 (65.7)、葛根 (60.7)、槐花 (60.6)、猪苓 (48.8)、白术 (39.7)、大黄 (24.2)、茯苓 (7.0)。

AA 经环加氧酶催化合成内过氧化物,后者在 TX 合成酶作用下生成 TXA₂,或在 PGI₂ 合成酶作用下生成 PGI₂。人参皂苷 Rg₁ 对 TX 合成酶有显著抑制作用,黄芩黄素和汉黄芩黄素抑制 PGI₂ 和 TXA₂ 的合成,但对 TXA₂ 的抑制作用大于对 PGI₂ 的抑制。因 TXA₂ 是引起动脉粥样硬化的因素,PGI₂ 有预防动脉粥样硬化的作用,故这些药物被用于动脉粥样硬化的防治。

表 2 黄芩的黄酮类成分对 5-脂质加氧酶和环加氧酶的抑制作用		
化 合 物	$IC_{50} (\mu M)$	
	5-脂质加氧酶	环加氧酶
黄芩黄素	7.13±0.76	55.30±16.9
黄芩苷	180.00±17.8	—
汉黄芩素	>100	146.0±3.51
黄芩新素	72.70±11.70	44.0±3.01
2', 5', 5', 7-四羟基-6', 8-二甲氧基黄酮	25.80±4.13	41.30±1.67
白杨黄素	—	640.00±62.40
2(S), 2', 5', 6', 7-四羟基双氢黄酮	670.00±85.00	5.63±1.27
(2R, 3R), 2', 3, 5, 6', 7-五羟基双氢黄酮	—	50.00±4.04

AA 经 12-脂质加氧酶催化生成 12-HPETE, 进而生成 12-HETE, 后者使血小板粘附。黄芩黄素浓度为 10^{-7} — $10^{-5} M$ 时,能抑制 12-脂质加氧酶,可认为这是黄芩黄素防止血栓形成、防治动脉粥样硬化的生化机理。AA 经 5-脂质加氧酶催化生成白细胞三烯,是支气管哮喘过敏的诱发物质,黄芩黄素对这个酶也有抑制作用。从黄芩提取的黄酮类成分对 5-脂质加氧酶和环加氧酶的抑制强度见表 2^[6]。

从柴胡提取的5种皂苷对大鼠腹膜巨噬细胞合成 PGE_2 有不同的影响^[7], 皂苷 b_1 、 b_2 、D 促进 PGE_2 合成, 皂苷 a、c 则抑制其合成。皂苷 D 的强刺激合成作用在剂量加大时又可反馈抑制 PGE_2 的合成。皂苷 a 的抑制作用则可被 AA 阻断并增加 PGE_2 合成, 还引起 SRS 样物质释放。由于 PGE_2 和 SRS 样物质和炎症有关, 说明柴胡消炎作用为其所含皂苷对前列腺素合成过程产生影响的结果。

三、核酸与蛋白质

1. 对合成代谢的影响 许多中药对核酸和蛋白质合成有促进或抑制作用。五味子油乳剂促进人体外周全血淋巴细胞 ^3H -TdR 参入 DNA。冬虫夏草的热浸提取液加强 ^3H -TdR 参入脾 DNA, 而对 DNA 总量没有影响, 提高 ^3H -UR 参入 RNA 并加强 ^3H -亮氨酸参入脾蛋白质, 但却降低脾蛋白质含量, 可见冬虫夏草对核酸和蛋白质自我更新有一定影响。柴胡皂苷促进肝蛋白质合成而使肝重明显增加, 但加速肌、皮、骨蛋白质分解而使体重减轻。大枣、五味子加强肝损伤组织的蛋白质合成。川芎嗪抑制人血淋巴细胞 DNA 合成, 其抑制强度随剂量增加与作用时间的延长而增强。肿节风总黄酮抑制艾氏腹水癌细胞 ^{14}C -甘氨酸参入 RNA 和 DNA。三尖杉酯类生物碱抑制白血病细胞 ^3H -亮氨酸、 ^3H -L-门冬酰胺、 ^{14}C -DL-苯丙氨酸参入蛋白质。黄连、黄柏中的小檗碱抑制细菌和癌细胞核酸和蛋白质生物合成, 尤其在近中性环境中, 小檗碱以离子型式插入 DNA 或 RNA 螺旋结构中而使变性。人参皂苷 Rc 抑制蛋白质生物合成的转录过程。一些药用植物的倍半萜内酯类化合物显著抑制肾细胞 DNA、RNA 和蛋白质生物合成^[8]。

2. 对分解代谢的影响 日本富山大学的长沢哲郎从大黄提取的鞣质类化合物 Rhatannin 给大鼠腹注 12.5 mg/kg, 使血浆氨基酸水平下降^[9]。日本九州大学的西岡五夫教授报告^[10], 大黄鞣质给大鼠腹注 5 mg/kg 后 4 小时, 血清尿素氮明显下降, 至 8 小时下降约 30%, 给药

2~4 小时, 谷氨酰胺合成酶系活性增强 50~60%, 其机制是抑制蛋白质分解, 增加氨合成谷氨酰胺。

使血清尿素氮下降的中药(下降百分率)还有: 黄连(36)、麻黄(30)、芍药(29)、柴胡(23)。

四、糖代谢

1. 对血糖水平的影响 许多中药对血糖水平有一定程度的影响。日本东北大学药学研究所等^[11], 从知母、人参、紫草、桑白皮、乌头、麻黄提取的多糖, 从人参、柴胡、知母、苍术提取的皂苷^[12], 以及山茱萸中的齐墩果酸、熊果酸对正常或四氧嘧啶高血糖大鼠或小鼠均具有显著的降血糖作用。从槐米、二花、陈皮提得的黄酮类化合物, 可因剂量和作用时间不同, 而对血糖水平产生不同的影响^[13], 如表儿茶精对正常大鼠剂量 30 mg/kg, 给药后 1—3 小时, 血糖下降 3%, 剂量 500 mg/kg, 给药后 1 小时, 血糖上升 59%, 至 3 小时复下降 16% ($P < 0.001$)。中药香豆精类成分: 补骨脂内酯、花椒毒内酯、异茴香芹内酯使血糖水平升高, 氧化前胡内酯使血糖水平下降。

2. 对激素调节的影响^[9, 13] 胰岛素促进葡萄糖进入细胞合成糖元或脂肪, 加强糖的氧化利用, 进而降低血糖水平。桑叶多肽刺激胰岛素分泌并减缓胰岛素在外周组织降解灭活, 从而升高胰岛素血浓度。鬼箭羽使胰岛 α 细胞萎缩、 β 细胞增生, 加强胰岛素的合成与分泌, 有些植物药如 *Euphorbia prostrata*, *Fumaria parviflora* 等的降血糖作用也被认为是刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素的结果。

肾上腺素、高血糖素、皮质类固醇激素促进糖元分解和糖异生, 抑制糖的氧化利用, 进而升高血糖水平。龙葵碱刺激肾上腺素分泌, 抑制外周组织利用葡萄糖使血糖升高。刺蒺藜加强糖皮质激素释放而升高血糖。表儿茶精的升血糖作用可被心得安阻断, 也被认为是通过肾上腺素系统的效果。大黄鞣质通过高血糖素作用, 促进肝脏释放葡萄糖。

3. 对酶活性的影响 己糖激酶催化葡萄糖

为6-磷酸葡萄糖(G-6-P)。苦瓜的热醇提取物抑制己糖激酶活性,同时也抑制葡萄糖从尿排泄^[14]。肝脏葡萄糖激酶催化葡萄糖形成G-6-P,后者经葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)催化水解为葡萄糖,这两个酶对糖元贮备和血糖水平的调节有重要意义。人参皂苷Rb₂给大鼠后2—4小时,葡萄糖激酶活性升高,G-6-Pase活性下降,肝糖元含量下降,G-6-P浓度上升,同时葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)活性上升,由于这个酶催化G-6-P向磷酸戊糖途径代谢,生成较多的NADPH,从而有利于脂肪酸的合成,以致游离脂肪酸血浓度升高,可知人参皂苷Rb₂促进糖向脂肪途径代谢。对高血糖大鼠,人参皂苷Rb₂使肝G-6-Pase活性下降31%,使葡萄糖激酶活性增升59%,使血糖下降,使肝糖元增高^[15],人参皂苷对琥珀酸脱氢酶和苹果酸酶还有调节作用。柴胡皂苷a、b对抗化学物质所致肝细胞微粒体G-6-Pase活性升高,使肝糖元和血糖水平恢复正常。猪苓多糖使接种癌细胞小鼠的G-6-Pase和1,6二磷酸果糖激酶活性升高,加速糖异生,增加肝糖元合成,进而改善机体免疫功能和内环境的稳定性,发挥抗癌效果。

醛糖还原酶催化醛糖还原为糖醇,后者是糖尿病人和半乳糖血症病人诱发白内障的重要因素。中药黄酮类成分对醛糖还原酶有显著抑制作用,对防治白内障有一定疗效^[16]。

五、脂质代谢

1. 对血脂水平的影响^[12,17] 临床用于降血脂的中药颇多,它们对血脂有多方面的影响。人参皂苷Rb₁使血清游离胆固醇升高,人参皂苷Rc、Rd、Re则使下降。对正常动物,人参皂苷Rb₂使血清甘油三酯下降约25%,总胆固醇下降约23%,并使酮体下降、HDL上升;动物处于运动时,人参皂苷Rb₂升高血清游离脂肪酸水平,减少糖的氧化供能,增加糖元储备。动物处于高脂血症时,人参皂苷使血清总胆固醇、甘油三酯、LDL、VLDL水平下降,HDL水平升高。中药的倍半萜内酯类成分如堆心菊内酯、

细叶土木香苦素、去氧地胆草素等使血清总胆固醇下降。三萜类成分如甘草酸、甘草次酸、熊果酸以及甾烷醇类成分、香豆精类成分使实验性高脂血症家兔血清胆固醇、甘油三酯、LDL水平下降;临床用于降血脂有较好疗效。

2. 对激素调节的影响^[18,19] 肾上腺素和ACTH可水解脂肪,胰岛素则对抗这种水解作用并加速脂肪合成。人参皂苷剂量100 μg时显著抑制ACTH对大鼠付睾脂肪组织的脂解作用,并加强胰岛素对脂肪的合成,但对肾上腺素的脂解作用没有影响。人参还含一种具有抗脂解作用的多肽,其组成为Asp2、Thr1、Ser1、Glu3、Gly3、Ala1、Val1、Ile1、Leu1。白芷所含的呋喃香豆精类成分能加强肾上腺素和ACTH的脂解作用,并抑制胰岛素的脂肪合成作用。没药属植物的固醇类成分加强甲状腺激素的合成与分泌,使组织耗氧增加,进而降低血脂。

3. 对酶活性的影响^[20] 乙酰辅酶A羧化酶催化乙酰辅酶A合成脂肪酸,人参皂苷Rb₂使其激活,倍半萜内酯使其抑制并抑制乙酰辅酶A合成酶和脂肪合成酶的活性。

脂蛋白脂酶催化脂肪乳糜中的甘油三酯水解,人参皂苷Rb₂使脂蛋白脂酶活性增高,加速LDL中的甘油三酯水解,并抑制脂肪组织中的激素敏感酯酶,增加脂肪的储存。此外,绿豆中的多糖、何首乌制剂等对脂蛋白脂酶也有显著的抑制作用。

HMG-CoA还原酶是胆固醇生物合成的关键酶,倍半萜内酯类化合物对其有抑制作用,人参皂苷在正常饮食时加强其活性,在高胆固醇饮食时使抑制,具有双向调节功能。

六、脂质过氧化作用

脂类,特别是磷脂大多含有多不饱和脂肪酸,其双键多为顺式结构,极易被氧化生成过氧化脂质,以致诱发许多疾病并促进衰老。日人户田静男筛选了107种中药的甲醇提取物的抗过氧化作用,发现车前子、生姜、桑叶、五味子、柴胡、薏苡仁、黄连、辛夷、山茱萸、牡丹皮、桂

皮、厚朴、黄芪、丁香、郁金、陈皮、五倍子等具有强抑制作用^[21]。

中药抗氧化剂的化学成分研究表明^[22]，车前子的京尼平酸（Geniposidic acid）对亚油酸自然氧化的抑制率 IC_{50} 为 $1.82 \times 10^{-2} M$ 。茶叶中的咖啡因、l-表儿茶精、d-儿茶精的 IC_{50} 分别为 2.93、0.35、 $5.52 \times 10^{-2} M$ 。此外，老鹳草中的黄酮和鞣质化合物、五味子中的五味子素 c、棉子油中的棉子酚等，对大鼠喂饲过氧化食用油所致过氧化脂质水平升高有显著抑制作用。黄芩等中药的黄酮类成分、虎杖和何首乌等中药的芪类成分，对 ADP-NADPH 或 ADP-Vitc 诱导脂质过氧化有显著抑制作用。甘草次酸和白术中的倍半萜类成分，抑制 CCl_4 诱导肝细胞的脂质过氧化作用，由于 CCl_4 在肝细胞 P_{450} 作用下转变为 $CCl_3\cdot$ 自由基，该自由基促使多不饱和脂肪酸过氧化，进而损伤肝组织，甘草次酸抑制 $CCl_3\cdot$ 的生成，但白术的倍半萜内酯化合物还可使自由基增生，据认为，这种增生的自由基可清除 $CCl_3\cdot$ ，进而抑制脂质过氧化^[24,25]。此外，中药复方桂枝茯苓丸对长期使用类固醇激素所致过氧化脂质水平增高有显著抑制作用^[26]。

参 考 文 献

[1] Hiai, S. et al.: *Planta Med.*, **37**, 115, 1979.

- [2] 加藤正秀等: 药学杂志, **104**, 516, 1984.
- [3] Kanatani, H. et al.: *Planta Med.*, **2**, 182, 1985.
- [4] Nikaido, T. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1477, 1984.
- [5] Nikaido, T. et al.: *ibid.*, **30**, 2020, 1982.
- [6] Kimura, Y. et al.: *Planta Med.*, **2**, 132, 1985.
- [7] Ohuchi, K. et al.: *ibid.* **3**, 208, 1985.
- [8] Narasimhan, T. et al.: *ibid.* (3), 194, 1985.
- [9] Nagasawa, T. et al.: *Chem Pharm Bull.*, **33**, 715, 1985.
- [10] 西岡五夫: 日本东洋医学杂志, **35**, 7, 1985.
- [11] Konno, C. et al.: *Planta Med.*, (2), 100—162, 1985.
- [12] Yokozawa, T. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 722, 1985.
- [13] Chakravarthy, B. K. et al.: *Planta Med.*, (1), 56, 1985.
- [14] Meir, P. et al.: *Planta Med.*, (1), 12, 1985.
- [15] Yokozawa, T. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 869, 1985.
- [16] Arisawa, M. et al.: *Phytochem.*, **23**, 1885, 1984.
- [17] Yokozawa, T. et al.: *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4490, 1984.
- [18] Ohminamin, H. et al.: *Planta Med.*, **40**, 351, 1981.
- [19] Yamini, B. et al.: *ibid.*, (1), 781, 1985.
- [20] Haranaka, R. et al.: 生药学杂志, **38**, 243, 1984.
- [21] 户田静男等: 药学杂志, **104**, 394, 1984.
- [22] 户田静男等: *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 127, 1985.
- [23] Arichi, S. et al.: *Planta Med.*, **51**, 290, 1984.
- [24] Hikino, H. et al.: 药学杂志, **105**, 109, 1985.
- [25] Kiso, Y. et al.: *Planta Med.*, (2), 97, 1985.
- [26] 奚谷忠人等: 生药学杂志, **38**, 166, 1984.

[本文于 1986 年 1 月 21 日收到]