

鬼箭羽的现代研究进展

徐庄姮, 李兆健

上海中医药大学, 上海
Email: bats1129@126.com

收稿日期: 2021年3月25日; 录用日期: 2021年5月10日; 发布日期: 2021年5月17日

摘要

鬼箭羽(*Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb), 含有有萜类、生物碱类、黄酮类、多酚类、强心苷类、甾体类、有机酸类等活性成分, 本文就近年鬼箭羽的品质鉴定和防治肾小球硬化、抗病毒、抗老年阿尔茨海默病(AD)、抗肝纤维化、升高瘦素水平、解热利尿等药理药效作用的研究进展作一综述。

关键词

鬼箭羽, 药理药效, 质量控制

Modern Research Progress of *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb.

Zhuangheng Xu, Zhaojian Li

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
Email: bats1129@126.com

Received: Mar. 25th, 2021; accepted: May 10th, 2021; published: May 17th, 2021

Abstract

Based on extensive literature, *Euonymus alatus* contains terpenoids, alkaloids, flavonoids, polyphenols, cardiac glycoside, nonsteroidal, organic acids and other active ingredients. This paper summarizes modern research on quality identification and prevention of glomerular sclerosis, antiviral, resistance to elderly alzheimer's disease (AD), anti liver fibrosis, increased leptin levels, antipyretic diuretic and summarizes the research progress of pharmacological effects.

Keywords

Euonymus alatus, Pharmacological Effects, Quality Control

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

鬼箭羽, 学名: *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb., 主要分布于我国北部、中部、华北、西南各地区, 苦寒, 无毒, 历史悠久, 应用甚广。目前, 对鬼箭羽的研究非常丰富, 不仅为传统疗效提供客观实验数据, 也为现代临床治疗带来很多新的见解。本文就近年鬼箭羽品质鉴定和抗病毒、抗老年阿尔茨海默病(AD)、抗肝纤维化、升高瘦素水平、解热利尿等药理药效作用的研究进展作一综述。

2. 药理作用

孙瑞茜等[1]、黄谨等[2]通过梳理与鬼箭羽有关的文献, 对鬼箭羽药理活性如降脂、降压、降糖、抗肿瘤、抗过敏、抑菌抗炎、抗氧化、抗心肌缺血等研究进展已进行综述, 但对部分特殊药理活性并没有摘录, 本节通过对鬼箭羽相关的特殊药理活性进行归纳补充, 以期对进一步研究和开发利用鬼箭羽提供理论依据。

2.1. 防治肾小球硬化

大鼠 IgA 肾病(IgAN)肾小球硬化是发展至终末期的一种不可逆的病理改变, 表现为诸多的生化指标和病理显微改变。张威[3]等通过建立大鼠 IgA 肾病肾小球硬化模型, 通过检测尿红细胞计数、24 h 尿蛋白定量、血肌酐(CRE)、血尿素氮(BUN), 观察分析肾脏组织形态学的变化及肾小球系膜区免疫沉积, 发现鬼箭羽水煎剂能减轻肾小球硬化大鼠的尿红细胞计数、24 h 尿蛋白定量, BUN、CRE, 减少肾小球系膜细胞、系膜基质增生, 减轻肾小囊扩张, 从而减轻肾小球的病理损害, 改善肾功能, 而达到防治 IgA 肾病性肾小球硬化的作用。

2.2. 抗病毒

徐佳馨[4]等通过体外抗病毒实验对鬼箭羽抗病毒的有效部位进行初步筛选, 鬼箭羽水提物和乙醇提取物对肠道病毒 71 型、呼吸道合胞病毒、单纯疱疹病毒、流感病毒均有一定的抑制作用, 在细胞水平确定其最敏感菌株为呼吸道合胞病毒, 并确定其水提醇沉上清液部位的效果最佳, 经 HPD-100 树脂吸附后水洗脱液的抗病毒效果有明显提高, 但抗病毒有效物质未明, 需进一步研究。鬼箭羽作为传统中药, 具有多靶点、不良反应小等优点, 用于研究抗呼吸道合胞病毒具有良好的前景。

2.3. 抗老年阿尔茨海默病(AD)

徐娅丽[5]等通过双侧海马注射 β -淀粉样蛋白 25~35 复制 AD 模型, 鬼箭羽醇提物连续灌胃, 采用水迷宫实验检测、用 WST-1 法检测、TBA 法检测、ELISA 检测、Western Blot 检测和 HE、尼氏染色法(Nissl staining)观察, 发现鬼箭羽醇提物能够改善阿尔茨海默病模型大鼠的学习、记忆能力, 对阿尔茨海默病有一定防治作用。其作用机制是通过增加海马组织中超氧化物歧化酶(SOD)的活力、减少丙二醛(MDA)

含量;降低血清中炎症细胞因子白介素 1β (IL- 1β)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含量水平,抑制核因子 κ B 抑制蛋白 α (I κ B- α)、促进核转录因子- κ B(NF- κ B)、天冬氨酸半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)蛋白的表达;通过抗炎和抗氧化抑制和清除 β -淀粉样蛋白(A β)的生成,增加大鼠的学习和记忆能力,发挥防治 AD 的能力,为临床治疗 AD 提供理论基础和实验依据。

2.4. 抗肝纤维化

黄谨[6]等通过使用单纯高脂、胆碱-蛋氨酸缺乏饮食诱导建立非酒精性脂肪性肝纤维化动物模型,随机分为组,进行对照实验,结果显示鬼箭羽水提取物能减轻肝损伤,改善肝纤维化,药理作用发现这种抗纤维化作用是通过调节肝内脂肪代谢和抑制肝脏脂质过氧化反应,调控相关信号通路,保护肝细胞结构与功能的完整,降低血清转氨酶,促进肝脏细胞外基质(ECM)的降解,抑制了纤维组织增生,减轻肝细胞炎症反应,使炎性细胞因子水平降低,达到了抗肝纤维化的作用,且呈剂量依赖性,而黄酮类化合物是减轻肝脏炎症和纤维化有效成分[7]。

2.5. 对瘦素水平的影响

孙瑞茜[8]等通过观察鬼箭羽水煎液对高脂饮食大鼠血清瘦素浓度,发现用较大剂量的鬼箭羽水煎液灌胃后,大鼠体内瘦素浓度显著升高,且剂量越大,瘦素浓度越高,对高脂饮食造成大鼠体质量增加有明显的干预作用,可以有效地控制体质量,改善因高脂饮食造成的肥胖,作者认为通过提高瘦素浓度并发挥其生物效应改善动物代谢可能是其调节糖脂代谢、治疗糖尿病及其合并症、心血管疾病、高脂血症等疾病的机制之一。但对瘦素抵抗患者,鬼箭羽是否可以增加机体对瘦素的敏感性、降低过高的瘦素含量、提高瘦素受体表达,改善肥胖机体的瘦素抵抗状态还有待进一步研究。

2.6. 解热利尿

田振虎[9]等通过观察使用鬼箭羽提取物连续 ig 给药后,不同组的大鼠实验数据记录,首次对鬼箭羽提取物的解热利尿作用进行研究,并进行急性毒性实验。结果显示鬼箭羽提取物可显著降低酵母菌诱导的发热大鼠体温,且起效快,但作用不持久。并可明显增加大鼠饮水量,尿量也有明显的增加,但无长效利尿作用,且剂量不宜过大,且有关其解热利尿作用机制有待于进一步研究。急性毒性实验记录表明鬼箭羽提取物的 LD 50 为 $20.79\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 95%可信限为 $19.36\sim 22.33\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。如按黄继汉[10]等研究的鬼箭羽生药、药理实验中动物和人体间的等效剂量换算,以成人 60 kg 计算,即得相当于 387.76 g 生药,在其一定剂量范围内应用是安全的。

3. 质量控制方法研究

目前,含有鬼箭羽的制剂及新药研究日益增多,但在华北、东北地区药材商品流通中常常可见伪品大果榆的存在。张超[11]等人认为,仅靠一般的性状和理化鉴别并不足以区分鬼箭羽与其伪品大果榆,因此尚需建立更富针对性的鬼箭羽质控标准,以达到有效鉴别真伪的目的。

3.1. 现代药材标准

鬼箭羽的质量鉴定包括性状鉴定、显微鉴定、薄层色谱鉴别、水分测定、总灰分测定、浸出物测定、含量测定。性状鉴别:表面灰褐色至黄棕色,微有光泽,多有 1~5 条灰白色微细致密纵直纹和波状弯曲纹理,有的可见横向直凹纹,纵直纹间距向内渐小。质轻脆,易折断,横断面平坦,棕黄色至灰褐色;纵向多由纵直纹理处断裂,灰白色。气微,味微涩。显微鉴别:木栓细胞较大,均径向延长,壁稍厚,可见壁孔,两侧细胞稍短小色深,中央细胞粗大色淡。由内向外多由 1~5 条由 2~3 列斜切向延长或类方

形的波比细胞组成的横带, 细胞壁薄, 弯曲, 近无色, 木化并微栓化, 边缘处细胞多列。横带内侧木栓细胞多长大, 外侧木栓细胞多短小。细胞内偶见草酸钙簇晶, 含晶细胞细小, 多位于角隅处, 簇晶直径 17~34 μm 。鬼箭羽的水分测定不得超过 10.0%, 总灰分测定不得超过 9.0%, 酸不溶性灰分测定不得超过 6.0%, 照醇溶性浸出物测定法项下的热浸法测定, 用 70%乙醇做溶剂, 不得少于 6.0% [12]。

3.2. 含量测定

柴焱[13]等在鬼箭羽多糖的含量测定研究上, 采用正交法优选出多糖的回流提取工艺, 确定 75 ml 和 100 ml 水提取 2 次, 第 1 次 2 h, 第 2 次 1 h 为最佳提取工艺, 方法学证明该工艺线性关系好, 多糖含量测定结果稳定, 重复性好, 回收率高, 为鬼箭羽的开发应用提供了实验依据。

鬼箭羽中含有丰富的黄酮类物质, 吴楠[14]等首先优化鬼箭羽粗提物液相色谱检测条件, 后采用了几种不同比例正己烷 - 乙酸乙酯 - 甲醇 - 水溶剂体系进行了高速逆流色谱分离实验, 结果发现正己烷 - 乙酸乙酯 - 甲醇 - 水(3:5:3:5, v/v)溶剂体系对鬼箭羽粗提物有较好的分离效果, 能够得到一种纯度为 96.80% 的活性目标物质。

较于单一含量的测定, 多成分指标测试的优势比较明显, 姬瑞芳[15]等采用 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术鉴定鬼箭羽药材中的化学成分, 利用软件对质谱信息进行解析, 通过与文献中鬼箭羽化学成分的分子式、相对分子质量等信息, 建立鬼箭羽快速识别的分子数据库, 结果迅速、全面。

3.3. 质量控制

巴寅颖[16]等采用 Waters 1525 型高效液相色谱仪, PAD 检测器, 对 9 批不同产地鬼箭羽药材指纹图谱的研究, 发现不同批次鬼箭羽药材的化学成分虽有相似, 但共有成分的含量存在较大差异。实验结果优选确定了甲酸 - 水, 甲醇-0.1%甲酸, 乙腈-0.1%甲酸作为鬼箭羽指纹图谱检测的流动相系统, 100 mL 70%乙醇回流提取 2 h 的提取方法, 254 nm 为 HPLC 指纹图谱测定的检测波长, 30 $^{\circ}\text{C}$ 为 HPLC 指纹图谱测定的柱温, 初步构建了鬼箭羽 HPLC 指纹图谱, 宏观、综合地在色谱图中展示鬼箭羽的有效成分, 为制订中药鬼箭羽质量评价标准提供了科学依据。

多本加[17]等基于鬼箭羽质量评价中存在的缺陷和不足, 对选自安徽、广西、浙江、江苏、湖北、贵州、辽宁、河北(同仁堂)、河北(明光饮片厂)等多个产地的鬼箭羽质量进行了综合的分析评价, 建立了灰色聚类分析和关联分析 2 种统计分析方法, 按关联系数的大小和对不同的研究对象优选其含量最高的成分进行测量和评价, 可以将中药鬼箭羽更加科学和详细的品质分类, 其结果在 2 种不同统计方法中相互印证, 对于鬼箭羽原产地分析和质量评价都有重要的作用, 也为其他中药评价和分类提供新的理念和方法。

4. 讨论

鬼箭羽, 亦名“卫矛”, 味苦辛, 性寒, 归肝经。辛开苦降, 能降能升, 阴中阳也。历代医家用于“除邪, 杀鬼毒”(《神农本草经》)“通月经, 破癥结, 止血崩、带下, 杀腹脏虫, 及产后血绞肚痛”(《日华子本草》)“破陈血”(《药性论》)“可疗痰证”(《同治湖州府志》)“治贼风厉节诸痹”(《本经逢原》)“间有取插花瓶以辟邪魅”(《光绪宣平县志》)“能除疫气”(《江南通志》), 疫病的病机涉及风邪、毒邪、虫邪致病, 治疗时与较多的化湿、清热、开窍、止痉药配伍与运用, 鲁晏武[18]等统计发现医家治疗疫病时, 方剂中与鬼箭羽治疗疫病关联度较高的药物组合为鬼箭羽 - 雄黄、鬼箭羽 - 朱砂, 联合用药起到祛风除湿、解毒消肿、杀虫、清热开窍、息风止痉的功效, 并赋予外用的形式, 可减弱在内服时产生的毒副作用。

目前, 现代研究开拓了鬼箭羽等类似单味中药在临床上的应用范围, 在治疗某些慢性病、疑难病上也发挥了较好的治疗作用, 前景广泛。复方上, 鬼箭羽配伍其他相关药物, 在治疗干燥综合征[19]、系统性红斑狼疮[20]、子宫肌腺症[21]等也均有所获。作为一种多疗效的中药, 鬼箭羽的各项研究都还不是很透彻, 诸多作用机制都还未被深刻阐明, 还有待于我们从多角度、多方位、多手段对鬼箭羽的临床功效做更深入的研究, 其未来的开发利用空间将会更大。

参考文献

- [1] 孙瑞茜, 彭静, 郭健, 等. 鬼箭羽的现代药理作用研究成果[J]. 环球中医药, 2015, 8(2): 245-249.
- [2] 黄谨, 黄德斌. 鬼箭羽药理作用的研究进展[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2017, 34(4): 48-51.
- [3] 张威, 甄仲, 黄文政, 等. 鬼箭羽对 IgAN 肾小球硬化大鼠生化及病理形态学的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2009, 19(1): 1-7.
- [4] 徐佳馨, 牛凤菊, 史晨晓, 等. 鬼箭羽体外抗病毒有效部位研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4893-4896.
- [5] 徐娅丽. 基于 NF- κ B 信号通路探究鬼箭羽醇提物对 AD 大鼠模型学习记忆影响的机制[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族大学, 2019.
- [6] 黄谨. 鬼箭羽水提取物对非酒精性脂肪肝大鼠肝纤维化的影响[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族学院, 2018.
- [7] Wan, X., Huang, H.-C., Wang, X.-P., et al. (2019) *Euonymus alatus* and Its Monomers Alleviate Liver Fibrosis both in Mice and LX2 Cells by Blocking T β R1-Smad2/3 and TNF- α -NF- κ B Pathways. *American Journal of Translational Research*, 11, 106-119.
- [8] 孙瑞茜, 万茂婷, 郭健, 等. 鬼箭羽对大鼠血清瘦素水平影响的实验研究[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(3): 441-443.
- [9] 田振虎, 柴焱, 郭建芳, 等. 鬼箭羽提取物解热利尿作用及急性毒性研究[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(4): 388-390.
- [10] 黄继汉, 黄晓军, 陈志扬, 等. 药理实验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069.
- [11] 张超, 龚慕辛, 罗容, 等. 鬼箭羽正品饮片与伪品大果榆饮片的区别研究[J]. 北京中医药, 2011, 30(2): 136.
- [12] 陕西省食品药品监督管理局. 陕西省药材标准[S]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2015.
- [13] 柴焱, 田振虎, 郭建芳, 等. 鬼箭羽多糖分析方法研究[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(1): 15-17.
- [14] 吴楠. 高速逆流色谱分离纯化荷叶中生物碱及鬼箭羽中黄酮的研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京化工大学, 2018.
- [15] 姬瑞芳, 全庆华, 郭晓宇, 等. UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 法快速分析鬼箭羽中的化学成分[J]. 质谱学报, 2018, 39(5): 540-551.
- [16] 巴寅颖, 张兰珍, 石任兵. 鬼箭羽药材的指纹图谱[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 103-107.
- [17] 多本加. 不同产地鬼箭羽药材质量的灰色计量学研究[J]. 畜牧与饲料科学, 2018, 39(1): 8-11.
- [18] 鲁晏武, 孟庆海, 陈仁寿, 等. 基于数据挖掘的治疗疫病外用方剂用药规律研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 747-749.
- [19] 吴坚, 蒋熙, 姜丹, 等. 国医大师朱良春干燥综合征辨治实录及经验撷菁[J]. 江苏中医药, 2014, 46(5): 1-4.
- [20] 吴同启. 刘永年治疗系统性红斑狼疮经验[J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 20-22.
- [21] 唐丽萍, 卢苏. 卢苏调周法治疗子宫腺肌病[J]. 吉林中医药, 2019, 39(7): 854-857.