

连翘的药理学研究

张 炜 张汉明 郭美丽 张 戈(上海 200433 第二军医大学药学院)

连翘为木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实, 味苦, 无毒, 性微寒, 具有清热止吐、清肝利胆、除湿退黄、通调三焦、畅达血脉、保肝护心等作用。近年来, 关于连翘及其同属近缘植物化学成分的报道很多, 本文仅就其生物学活性及药理作用作一简要综述。

中国现代应用药学杂志 2000 年 2 月第 17 卷第 1 期

1 考 证

连翘为中医常用的清热解毒药, 历来被视为疮家要药。我国最早的医学文献所载的连翘始见于《神农本草经》, 经考证为金丝桃科植物湖南连翘(黄海棠, 红旱莲)的全草。“新兴品种”木犀科连翘的出现始自宋代, 自这一“新兴品种”出现以后, 即成为连翘正品, 并

逐渐成为全国药用连翘的主流品种,乃至最终成为国家法定的正品。《中国药典》(1995年版一部)明确规定以 *Forsythia suspensa*(Thunb.) Vahl 的果实为连翘正品的唯一来源。最早的药用品种湖南连翘却转而退居到地方习用品的位置。连翘主产于我国山西、陕西、河南、山东等地,以山西产连翘为道地药材^[1]。

2 生物学活性

2.1 抗菌作用 连翘属植物中的咖啡酰糖苷类成分连翘酯苷、Suspenside、 β -hydroxyxanthoside、Forsythoside B 均有很强抗菌活性^[2];其乙醇提取物抗菌谱广,对多种革兰氏阳性菌、阴性菌均有抑制作用,其煎剂的最低抑菌浓度(MIC)分别为:志贺氏痢疾杆菌、史氏痢疾杆菌、鼠疫杆菌、人型结核杆菌 1:640;金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、霍乱弧菌 1:320;肺炎双球菌、副伤寒杆菌 1:160;溶血性链球菌、福氏痢疾杆菌、大肠埃希氏菌、变形杆菌、白喉杆菌 1:80。连翘酚为其抗菌的主要成分,对金黄色葡萄球菌及志贺氏痢疾杆菌的 MIC 分别为 1:5120 及 1:1280。连翘子挥发油在体外对金黄色葡萄球菌也有明显的抗菌作用, MIC 为 1:1024,其抗菌作用稳定而彻底;该油还有明显抑制金黄色葡萄球菌血浆凝固酶对血浆的凝固作用,可使感染家兔血液中金黄色葡萄球菌的数量明显减少;金黄色葡萄球菌在含有该油的培养基中连续 20 代传代培养,未见耐药性形成^[3]。此外,对龋病主要致病菌具有体外抑菌作用^[4]。比较连翘、金钟花、朝鲜连翘各果实水浸膏的抗菌作用,以连翘为最强。

2.2 抗病毒作用 连翘属植物提取物有抗柯萨奇 B₂ 病毒及埃柯病毒的作用^[5]。柯萨奇 B 组病毒是引起心肌炎的病因之一,比较连翘、寸冬、双花、山豆根 4 种中药水煎剂抗柯萨奇 B 组病毒的活性,以连翘为最佳;连翘在先加药后加病毒组、感染病毒同时加药组、感染病毒后加药组中,均有一定的抗病毒作用^[6]。鸡胚体外试验证明连翘对亚洲甲型流感病毒、鼻病毒-17 型等也有抑制作用。

2.3 抗炎作用 大鼠巴豆油性肉芽囊实验证明,连翘醇提取物的水溶液腹腔注射有非常明显的抗渗出作用及降低炎性部位血管壁脆性作用,而对炎性屏障的形成无抑制作用。用³²P 标记红细胞实验也观察到其渗入已注射连翘提取物水溶液的大鼠巴豆油性肉芽囊内的数量明显减少,表明连翘尚能促进炎性屏障的形成。复方连翘注射液具有明显的抗炎作用,能降低大鼠和小鼠毛细血管的通透性,减少炎性渗出,对蛋清所致足爪水肿有抑制作用,并能增强小鼠炎性渗出细胞的吞噬能力,从而增强机体的抗防御机能^[7]。并对烟雾刺

激所致小鼠呼吸道炎症具有保护作用^[8]。

2.4 对心血管系统的影响 连翘果壳所含齐墩果酸有轻微的强心作用。100%连翘注射液 0.25g/kg 静注可使麻醉犬的血压显著下降(从 120~100 mmHg 降至 45~50 mmHg)。0.5g/kg 耳缘静注也可使麻醉兔的血压急速从 100 mmHg 降至 40~42 mmHg,在 30s 内即降至最低点,一般在 3~4 min 恢复到原来水平;其所含的芦丁能增强毛细血管的致密度,对毛细血管破裂出血、皮下溢血有止血作用。复方连翘注射液腹腔注射或静注有降压作用,而静滴无此作用。清胆注射液(以连翘为主要组方)对内毒素性休克有一定的升高和稳定血压作用,平均升高血压可达 44 mmHg,继续给药及补液情况下可使血压继续升高。升压时伴有脉压差增大,对血压的作用可能是由于本品有扩张血管和收缩血管双重作用,前者改善微循环的血液灌注,后者保持血管张力,以维持一定血压。

2.5 抗内毒素作用 近年来随着抗生素的广泛应用,革兰氏阳性菌感染性疾病已逐渐减少,而革兰氏阴性菌感染性疾病则显著增多,革兰氏阴性菌细胞壁上的一种脂多糖——内毒素有复杂的生物活性,可直接或间接的对机体产生损伤作用,且是引起休克的主要原因。目前临床应用的抗生素,在使细菌细胞被摧毁的同时也释放出大量的内毒素,加重内毒素血症的程度。有人通过实验对几种常用的中草药进行体外抗内毒素效力比较,结果表明相同浓度(100%)的双花、公英、连翘、地丁、败酱草药液中加入等量的内毒素(10000 pg)经相互作用后,其残余内毒素量分别为 540、1080、750、800 和 1150 pg,减毒倍数分别为 18.5、9.3、13.3、5.6 和 8.7,以连翘、双花作用为最强,且这种作用是对内毒素的直接摧毁而不是对其活性的暂抑制^[9]。

2.6 抑制弹性蛋白酶活力的作用 弹性蛋白酶是一种蛋白水解酶,能分解肺泡壁的弹力纤维,人体内的弹性蛋白酶主要来源于中性粒细胞及肺泡巨噬细胞。慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者体内弹性蛋白酶抑制剂先天性缺乏或活力下降,因而检测慢性阻塞性肺疾病患者体内弹性蛋白酶活力以寻找弹性蛋白酶抑制剂药物已引起临床及实验工作者的关注。有人以琼脂扩散测定法比较了连翘、丹参、当归、川穹嗪等抑制弹性蛋白酶活力强弱,结果表明这 4 种中药对弹性蛋白酶活力均有显著抑制作用,其中以连翘为最优,当连翘为 7.5 mg(2.5 g/ml)时即能完全抑制该酶的活力,而等量的丹参、当归、川穹嗪虽对其有显著抑制作用,但在琼脂板上仍出现了该酶的溶解环。所以进一步研究连翘的这种作用并分析其有效成分,可望发掘出抑制弹性

蛋白酶的新药^[10]。

2.7 抑制 cAMP 磷酸二酯酶活力的作用 磷酸二酯酶能水解 cAMP, 细胞内 cAMP 的浓度随生理现象和病理状态变化而变化, 因而被视为重要的生理活性物质之一。体外实验表明连翘属植物中的苯乙醇苷类及木质素类均有抑制 cAMP 磷酸二酯酶活力的作用, 对其构效关系的研究表明, 木质素同族元素中两对位酚羟基对其活性有重要影响, 若两对位酚羟基被甲基化或酰糖基取代, 其活性将大大降低。

2.8 解热作用 连翘煎剂 4g(生药)/kg 灌胃, 能使静注枯草杆菌浸液所致的家兔发热作用显著下降, 1h 后恢复正常, 随后还可降致正常体温以下。复方连翘注射液也有明显的解热作用, 能减弱伤寒菌苗所致家兔的发热, 也能降低正常家兔的体温。

2.9 保肝作用 连翘 1:1 注射液给大鼠皮下注射能明显降低大鼠皮下注射四氯化碳引起的血清谷丙转氨酶活性增高, 对照组为 $(337.00 \pm 63.50) u$, 给药组为 $(146.50 \pm 11.10) u$, 同时肝脏坏死和变性明显减轻, 肝细胞内积蓄的肝糖元及核糖核酸含量大部分恢复或接近正常, 表明连翘具有抗肝损伤作用。从连翘中得到的连翘苷 B 部分、齐墩果酸和熊果酸是连翘抗肝损伤的有效成分, 均能降低实验性肝损伤动物的血清谷丙转氨酶水平。

2.10 镇吐作用 连翘煎剂灌胃能减少家鸽翼静脉注射洋地黄酊或犬注射阿朴吗啡引起的呕吐次数, 延长洋地黄所致呕吐的潜伏期, 其镇吐效果与注射氯丙嗪 2h 后相仿。镇吐作用可能是由于连翘能抑制延脑催吐化学感受区之故。

2.11 利尿作用 100% 连翘注射液 0.25g/kg 静注对麻醉犬有显著而肯定的利尿作用, 给药后 0.5 和 1h 的利尿作用分别为对照组的 2.2 和 1.66 倍, 连翘所含的齐墩果酸有轻微的强心利尿作用。

2.12 镇痛作用 以连翘为主药的牙痛灵制剂(连翘、栀子等)能提高电刺激家兔齿髓及小鼠痛阈值, 减轻小鼠因巴豆油引起的耳肿胀, 抑制炎性肉芽肿。动物的镇痛抗炎抑菌实验表明, 牙痛灵对物理、化学及电刺激引起的疼痛模型均有明显镇痛作用, 亦能抑制各种致炎因子引起的炎性肿胀^[11]。

2.13 连翘对于活性氧具有抑制作用^[12] 重用连翘还可以用于治疗过敏性紫癜^[13]。

2.14 毒副作用 连翘注射液(1:1)小鼠腹腔注射的 LD₅₀ 为 24.85g/kg。连翘壳煎液(1:1)小鼠皮下注射的 LD₅₀ 为 29.37g/kg, 连翘心的 LD₅₀ 大于 30g/kg, 青翘心的 LD₅₀ 为 28.35g/kg。复方连翘注射液小鼠腹腔注射

LD₅₀ 为 119.5g/kg。

3 其他用途

3.1 食品保鲜作用 连翘除供药用外, 其提取物可作为天然防腐剂用于食品保鲜, 尤其适用于含水分较多的鲜鱼制品的保鲜。抑菌实验表明连翘提取物能有效抑制环境中常见腐败菌的繁殖, 有效延长食品的保质期, 是一种较有希望的成本低而安全有效的新型食品防腐剂^[14]。

3.2 消除异味作用 连翘叶的醇提取物能有效的消除环境中氨、三甲氨、乙硫氨、甲硫醇等化学物质引起的异味^[15]。

4 展望

综上所述, 连翘属植物生物活性多样, 用途及临床应用广泛, 疗效确切, 毒副作用低, 且资源丰富, 很有发展前途。综观上述资料, 笔者认为, 今后对其进一步研究可从以下几个方面进行: ①加强药理研究, 为临床合理用药提供科学依据。②进一步分离研究其有效成分, 结合药理明确构效关系, 并进行结构改造, 以开发高效低毒的新药。③改进剂型及研制新型高效的复方中成药。

参考文献

- 1 谢宗万. 古今药用品种的延续与变迁. 中医药研究, 1992, (3): 37.
- 2 丁岗, 刘延泽. 中药连翘及其同属植物的研究近况. 中药材, 1994, 17(10): 42.
- 3 李晓燕. 中药连翘抗菌活性的考察. 山东医药工业, 1997, 16(2): 46.
- 4 侯晓薇, 杨更森, 刘春梅. 7 种中药对龋病主要致病菌的体外抑菌作用. 中级医刊, 1998, 33(8): 55.
- 5 董杰德, 陈晨华, 仇素英. 四种中草药抗柯萨奇及埃柯病毒的实验研究. 山东中医学院学报, 1993, 17(4): 46.
- 6 于起福, 孙非. 四种中草药水煎剂抗柯萨奇 B₅ 病毒的细胞学实验研究. 吉林中医药, 1995, (1): 35.
- 7 芮菁, 尾崎幸, 唐元泰. 连翘提取物的抗炎镇痛作用. 中草药, 1999, 30(1): 43.
- 8 陈祥银, 赵青, 赵磊. 中药制剂对烟雾刺激所致小鼠呼吸道炎症的保护作用. 基础医学与临床, 1999, 19(1): 69.
- 9 高淑娟, 戴锡珍, 要华民. 几种清热解暑中药抗内毒素作用的比较实验. 天津中医, 1992, (3): 42.
- 10 李长城, 严仪昭, 孙仁宇. 连翘、丹参、当归和川穹抑制弹性蛋白酶活力的对比观察. 中国中药杂志, 1990, 15(9): 47.
- 11 张其兰, 赵鲁明, 滕伯刚. 牙痛灵镇痛、抗炎及抑菌作用的研究. 中成药, 1994, 16(8): 35.
- 12 龙盛京, 罗佩卓, 覃日昌. 17 种清热中药抗活性氧作用的

研究.中草药,1999,30(1):40.

- 13 郑强.重用连翘治疗过敏性紫癜 30 例.陕西中医,1994,15(6):250.

- 14 王维华.以连翘为原料的食品天然防腐剂的研究.天然产

物研究与开发,1996,8(3):87.

- 15 Mizobuchi M,Saihara Y.Deodorants for air conditioning JP.JP 01,218,456[89,218,456],1989-08-31.

收稿日期:1998-10-08