

圣火药业医学培训教材

[三七的近现代研究与进展]

昆明圣火药业集团有限公司

KUNMING SHENGHUO PHARMACEUTICAL GROUP CO.,LTD.

2005 年 8 月

SHENGHUO PHARMACEUTICAL
MEDICAL TRAINING MANUAL

CME CONTINUING
MEDICAL
EDUCATION
继续医学教育 jìxù yīxué jiàoyù

Shenghuo
Pharmaceutical medical
Training manual

前言

实施继续医学教育是提高我国卫生队伍整体素质的重要措施,是落实“科教兴国”战略和《中共中央国务院关于卫生改革与发展的决定》的重要内容。“九五”期间,各级卫生行政部门积极贯彻落实卫生部《继续医学教育暂行规定》,全国已有 29 个省、自治区、直辖市成立了继续医学教育委员会或领导小组,并开展了工作;制定了一系列继续医学教育规章制度。

到 2010 年,我国要在全中国建立起适应社会主义市场经济体制和人民群众健康需求的、比较完善的卫生体系。国民健康的主要指标在经济发达地区达到或接近世界中等发达国家的平均水平,在欠发达地区达到发展中国家的先进水平。要实现这一目标,必须充分依靠科技的进步与教育的发展,继续医学教育成为医学教育的重要组成部分。

昆明圣火药业集团有限公司历来非常重视临床医生的继续再教育工作,结合公司三七方面的科研成果及开展继续医学教育的经验,在全国开展了一系列的继续再教育工作。首先,公司在全国开展了数百次的关于三七的近现代研究进展的继续医学再教育学术活动,通过专题知识的讲授及对问题的讨论,使广大专家得到面对面的继续医学再教育;其次,通过汇总三七总皂苷在临床的药理及临床研究成果,编著了多个版本的临床汇编资料,作为继续教育再教育提供了丰富的科研资料。再次,通过与当地的医药学会联合开展临床新进展研修班,提高临床医生的继续再教育水平及获取新知识的能力。

通过讲解三七的近现代研究进展,把公司在多年的三七开发及研究中积累的科研成果传播给临床医务工作者,对临床医生开展医学继续再教育工作起到良好的推动作用。

今天,我们编写《圣火药业医学培训教材——三七的近现代研究进展》,目的让医务工作者进一步了解三七、认识三七、学习三七、使用三七这个人类的瑰宝,并指导三七总皂苷制剂在临床的应用。同时,把关于中医血瘀证及最新科室进展的相关知识传播给临床目标医生。本书的内容包括三七的基础研究、三七总皂苷在临床的运用、血瘀证的研究进展及相关科室的最新医学研究进展。

圣火药业会不断地把继续再教育工作深入开展下去,以期不断地推动医学再教育水平的发展及继续再教育知识的传播。在本书中我们引用大量关于科室研究的进展及有关三七的论述文献,主要目的是活跃学术交流,促进三七科研的发展及临床的应用,在此感谢发表这些文献的科研及医务工作者。

同时,在本书的编写中,有很多同志付出大量的心血,特别是公司总顾问李冠烈老师,精心设计本书内容提纲、详细修改各项内容,为本书的出版付出大量的心血;公司总经理助理肖立忠,多次反复为封面设计出谋划策;学术部付开礼、纳馨、杨娜经过几个月的努力,反复修订、校对,最终完成本书的文字内容。

当然,由于时间仓促,在本书的编写难免有不足的地方,还望各位专家和同道给予批评、指正。

昆明圣火医药有限公司

学术推广部

二〇〇五年八月

圣火药业医学培训教材 学分申请办法

医学培训是继毕业后医学教育之后,以学习新理论、新知识、新技术和新方法为主的一种终生性医学教育。昆明圣火药业非常重视对临床医生的继续教育,历年来组织了大量的《三七的近现代研究与进展》的继续再教育培训,为加大继续教育的培训力度,圣火药业组织专家编写《圣火药业医学培训教材——三七的近现代研究与进展》,结合中华医学会颁发的继续教育学分,广泛开展继续医学学分的教育。为使本次活动能顺利开展,特制定圣火药业医学培训学分申请办法。

一、本次医学培训实行教材培训+申请学分配合进行。由临床目标医生申请继续教育的培训教材,培训教材由业务人员送至目标医生。

二、培训医生收到教材后,进行学习,解答试题并在规定的时间两周内由工作人员将学员登记表及答题卡(答题卡注明需几类学分)收回。编委会根据学科内容和答题情况,组织相关专家对试卷进行阅读和评审。

三、成绩合格的医生,将授予中华医学会全国继续医学教育委员会颁发的学分证书(I类学分6分或II类学分8分)。

四、培训医生在解答试题过程中,须注意以下规定:

1、答题卡用黑色或蓝色的钢笔、圆珠笔填写,字体要用正楷,字迹务必清晰。如字体、字迹模糊不清,将影响阅卷成绩。

2、在规定时间内(两周)内完成并由工作人员寄回圣火药业编委会,由编委会组织专家审阅。

3、应独立完成试题解答工作,不得抄袭或替代。

4、解答试题时,如果版面不够使用,可以另外用A4规格复印纸誊写,并与答题卡一并寄回。

《圣火药业医学培训教材》编委会

2005年8月

圣火药业医学培训教材
[三七的现代研究与进展]

昆明圣火药业集团有限公司
2005年8月

SHENGHUO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
KUNMING, YUNNAN PROVINCE

CME
继续医学教育

《圣火药业医学培训教材》

shenghuo pharmaceutical medical training manual

2005年8月

目 录

编委会主任

蓝桂华

主 编

李冠烈

副主编

肖立忠

付开礼

编委会成员

兰 锋

兰 磊

陈 蓬

纳 馨

杨 娜

前言

圣火药业医学培训教材学分申请办法

1 第一篇 三七的基础研究

1 第一章 三七的概述

1 第一节 三七的起源与发现

1 第二节 三七名称来源

2 第三节 三七的等级标准

2 第四节 三七的分类

3 第五节 三七性状及理化鉴别

3 第六节 三七的产地分布

3 第七节 三七在人类健康与疾病防治中的历史贡献

4 第二章 三七的化学成份研究

4 第一节 三七皂甙成份的化学反应

4 第二节 三七多糖成份的研究

4 第三节 三七中氨基酸成份的研究

5 第四节 三七中黄酮类化合物的研究

5 第五节 三七中油脂成份的研究

5 第六节 三七中的微量元素成份研究

6 第三章 三七的药理作用

6 第一节 从对三七功能应用效果的历史性回顾看三七的特殊性

7 第二节 三七的现代药理研究进展概述

10 第四章 三七总皂苷的基础药理研究

10 第一节 三七总皂苷的药理药效

13 第二节 三七总皂苷的安全性

18 第三节 三七总皂苷的药代动力学研究

18 第五章 三七产业发展概述

18 第一节 种、产、销

地址：昆明国家经济技术开发区

经邮路2号

邮编：650217

电话：86-0871-7282673

传真：86-0871-7282665

产品免费服务电话：

800-889-2828

网址：http://www.shenghuo.com.cn

《圣火药业医学培训教材》

shenghuo pharmaceutical medical training manual

目 录

19	第二节 市场开发及三七的商品位置
19	第三节 三七价值的开发与利用
21	第二篇 三七总皂苷口服制剂——血塞通软胶囊的临床运用
21	第一章 三七总皂苷在神经内科的运用
21	1、三七总皂苷对缺血性脑损伤的保护机制及应用进展
23	2、血塞通软胶囊治疗脑梗塞临床观察
25	3、血塞通软胶囊在中风康复期的应用
27	4、血塞通软胶囊治疗血虚型和肝阳上亢型紧张性头痛临床疗效观察
30	第二章 三七总皂苷在心血管内科的运用
30	1、三七总皂苷在心血管系统的运用
32	2、血塞通软胶囊与阿司匹林对照治疗高黏血症临床研究
38	3、血塞通软胶囊联合低分子肝素治疗不稳定型心绞痛的临床观察
40	4、血塞通软胶囊对心绞痛患者血浆内皮素和血小板 α -颗粒膜蛋白的影响
43	第三章 三七总皂苷在骨科的运用
43	1、三七总皂苷在骨科临床运用
45	2、血塞通软胶囊在骨科门诊中的应用
46	3、理血王牌血塞通软胶囊活血化瘀作用的临床评价
48	4、血塞通软胶囊辅助治疗髌骨软骨病 38 例
49	第四章 三七总皂苷在眼科的运用
49	1、三七总皂苷在眼科的药理与临床研究进展
51	2、血塞通软胶囊治疗视网膜静脉阻塞疗效观察

目 录

53	3、血塞通软胶囊治疗缺血性视神经病变 81 例临床观察
54	4、血塞通软胶囊治疗外伤性前房积血 40 例
54	第五章 三七总皂苷在其它科室的运用
54	1、三七总皂苷在血液系统的药理及临床研究进展
58	2、血塞通软胶囊治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察
59	3、血塞通软胶囊抗肝炎肝纤维化的临床观察
61	4、血塞通软胶囊对肾病综合征气虚血瘀症患者激素减量阶段干预治疗的临床研究
65	第三篇 血瘀症研究最近进展
65	1、活血化瘀疗法的现代研究进展
69	2、活血化瘀法在眼科中的临床应用
70	3、中药活血化瘀疗法抗肝纤维化的临床观察
72	4、活血化瘀法在出血性中风治疗中的作用
75	5、活血化瘀药防治心肌缺血再灌注损伤的研究探要
77	6、软组织损伤的活血化瘀治疗
79	7、妇科血瘀症发病机理与治则的研究进展
82	第四篇 相关科室最新医学研究进展
82	第一章 神经内科
82	1、短暂性脑缺血发作的新定义
84	2、缺血性卒中研究进展
86	3、动脉硬化性脑梗塞发病机理的研究述略
89	4、氧自由基的研究进展
92	第二章 心血管内科

《圣火药业医学培训教材》

shenghuo pharmaceutical medical training manual

目 录

92	1、阿司匹林抵抗的机制、检测及临床意义
96	2、冠心病研究进展
97	3、冠心病某些新危险因素研究进展
101	4、冠心病抗血小板治疗的进展
103	第三章 骨科
103	1、活血化瘀药治疗急性软组织扭挫伤机理分析
104	2、脊髓损伤的再生与修复
108	3、人参皂甙 Rg ₁ 对小鼠力竭游泳后恢复期骨骼肌自由基代谢的影响

目 录

112	第四章 眼科
112	1、视网膜静脉阻塞的治疗现状
115	2、视网膜中央动脉阻塞的临床治疗研究进展
118	3、前房出血的综合性治疗
120	第五章 其它科室
120	1、糖尿病综合治疗的疗效评估
123	2、凝血因子与静脉血栓形成
128	3、肝缺血再灌注损伤的机制及药物保护作用
	[附录]
	圣火药业医学培训试题及答题卡

第一篇 三七的基础研究

第一章 三七的概述



三七是中国的特有药用植物,是我国最早发掘使用的名贵药用植物之一,且仅产于我国的西南部,当地民间发掘使用源远流长。从植物学角度看,根据中国科学院植物研究所研究结果,三七是人参属植物的一种,起源于第三纪古热带山区的东亚至北美分布的植物区系成分,作为人参属植物的原始类型,在第三纪古热带的残遗植物存在滇桂交界处的自然避难所中而保留至今,已有约 2500 万年,所以现代的分布中心的仍在滇桂西南部,但其起源久远。

第一节 三七的起源与发现

古代民医对卓有良效的药物均按秘药家传而不对外,所以三七的实际运用应比记载要早得多。目前能查证的最早使用记载是杨清叟(1378 年)的《仙传外科方集》,距今已有 600 多年。云南名医兰茂(止庵)在其于 1436 年编著的《滇南本草》中写入“土三七”,证明了当时当地三七的存在,但自从 1578 年著名药物学家明朝的李时珍在其不朽名著《本草纲目》中收载三七之后,历代若干医书,对其均有种种记载。《本草纲目》载“三七近时始出,南人军中用为军疮要药,云有奇功”。“乃阳明厥阴血分之药,故能治一切血病。”《本草求真》云:“三七,世人只知功能止血定痛,殊不知痛因血瘀而疼作,血因敷散则血止,三七性味苦温,能于血分化其血瘀。”甚至世俗名著《金瓶梅》中也提到“广南镇守带的那三七药不拘妇女甚崩漏病之疾,用酒调至粉末儿吃下去即止。”该书成于明万历年间(1573-1620)说明随郑和下西洋的民族交流、经济往来,三七也已传入中原一带并为人知晓。1765 年赵系敏的《本草纲目拾遗》对三七作了重要补述:“三七大如拳者治打伤,有起死回生之功,价与黄金等。”“三七颇类人参,人参补气第一,三七补血第一,味同功亦

等,故人并称曰人参、三七为药品中之最珍贵者。”《医学衷中参西录》介绍更为详细:“三七诸家言性温,然单服其药数钱,未有觉温者。善化瘀血、又善止血妄行,为吐衄要药,三七能化腐生新,是以治之。为其善化瘀血,化瘀血而不伤新血,允为理血之妙品”。《临症指南》对三七亦有经典性总结之言:“血病五脏、六腑皆有,三七治一切血症。”

第二节 三七名称来源

三七记载始见于 1578 年《本草纲目》。无数医家、学者和名人,对三七进行许多考证、注释。

一、以三七药性、音义命名:李时珍在《本草纲目》中首次记载“三七”二字,书中写道“三七或云本名山漆,谓其能合金疮如漆粘物也,此说近知”,他在书中以三七为正名,附方中则以“三七”与“山漆”混用,这反映出三七在当时已定名使用。湖北赵灿熙在所著的《三七》一书中写道:“在中医处方的习惯中,往往把药品名称的繁体字,用笔划简单的同音字来代替,因此后来把“山漆”写成了“三七”。

二是三七地上部份植株形态命名。这一说法,仍始自李时珍的《本草纲目》一书。该书记载“彼人言其叶左三右

四,故名三七,盖恐不然”。1765年清乾隆年间赵学敏所著《本草纲目拾遗》一书中,引宦游笔记:每茎上生七叶,下生三根,故名三七。《广西通志》记载:三七恭城出,其叶七茎三故名。上述著作对三七名由作了直接或间接的解释。

三是根据栽培生长特点命名的。据董弗兆等人所著《云南三七》一书中称:三七“因需三成光,七成阴的环境而命名”;长三年,七月挖,叫“三七”;三月出苗,七月收挖称“三七”;“三分栽,七分管叫三七”等。

考证三七名,应当以科学的态度,追本溯源,探究原意。从《本草纲目》的记载中可以看出,明朝万历年间三七已开始药用,并非李时珍首创。李时珍在《本草纲目》中谈到:“彼人言其叶左三右四,故名三七,盖恐不然。又云:本名山漆,谓其能合金疮,如漆粘物也。此说近知,金不换,贵重之称也”。这说明李时珍当时科学地从植物形态和功用两方面对三七进行了命名,流传至今,由此可以断言,三七之名出于李时珍之手。

第三节 三七的等级标准

三七的采制:三七种下后,在第三年的夏末秋初及冬季采挖。夏末秋初采挖的,称为“春三七”,因尚未开花结籽,根饱满,质较好;立冬至次年春分采挖的,称为“冬三七”,如开花时摘去蕾的,质也好,如让其开花结籽的,形瘦而皱缩,质差。

采时不要挖伤须根,挖出后剪去茎苗,洗净泥土,剪下支根、细根和羊肠头,直接晒干。较粗支根称为“筋条”;最细的根称为“绒根”,茎基部即羊肠头称为“剪口”。将主根在阳光下晒至半干时,用手揉搓,再晒,如此反复3~4次,使其结实,直至晒干。或者晒至半干时,用文火边烘边搓直至全干,最后,同少量蜡共放入麻袋中往返碰撞,使其表面光滑,三七的等级根据头数(500g)及质量共分十三个等级;

一等(20头);二等(30头);三等(40头);四等(60头);五等(80头);六等(120头);七等(160头);八等(200头);九等(大二外);十等(小二外);十一等(无数头);十二等(筋条);十三等(剪口)。

以上均要求干货,呈圆锥形或类圆柱形,表面灰黄色或黄褐色,质坚实,体重;断面灰褐色或灰绿色,味苦微甜,无杂质、虫蛀、霉变。

第四节 三七的分类

关于三七的分类及拉丁学名的确定,也是三七近代研究日渐深入后得以认定的。

三七原植物的基名始见于1902邱园学报先将其归为假人参,是根据A·HENRY分别采蒙自及思茅的各自标本建立的,而且始终以栽培品为依据,这在植物分类学上还比较少见。该文最后将三七改组于人参属。1942年李惠林将三七定为假人参的异名,但陈封怀在昆明对三七研究后,1948在《林业通讯》中又将其定为人参属的一个种 *panax notoginseng*,然而(1959)中药志 I、(1963)的中国药用植物志、中国药典、(1972)的中国高等植物图鉴 II 仍沿用,假人参学名。其中含赵炳黄、石户谷勉(日)(1950)、厚宽(日)(1970)等都按假人参或其亚种、变种说法。直到1975年云南省植物研究所对人参属植物包括其地理分布、化学成份、分类系统进行了探讨发现:三七植物形态与假人参有显著区别,而化学成份则三七以达玛烷型四环三萜皂甙为主,假人参则以齐墩果烷型五环三萜皂甙为主;地理分布三七作为第三纪古热带的残遗植物存在于滇桂交界处,表现出分布区狭小和间断分布的特点,而假人参却分布于喜马拉雅山南麓,西藏南部一带,因此三七、人参、西洋参更为接近是人参属的古老类群,杨涤清(1981)进一步认为三七更为原始,而人参与西洋参则属较为进化的群落。目前认为三七应属五加科人参属,定其学名为: *panax notoginseng* (Burk) F·H·Chen·ex·C·Ynuaet·k·M·Feng。

但在全中国冠以三七名的植物药材却涉及11科,21种植物,尽管有的药材部分功效与三七的某些功效相近,但其化学成份差别很大,甚致同源于五加科,但主要成份的皂甙却不一样。为了正确有效地使用三七,必须对其同名异物者加以区别。

其中五加科中有:竹节三七、竹鞭三七、羽叶三七;菊科中有:白背三七、紫蓉三七、菊叶三七、土三七;伞形科中有太白三七;箭根薯科中有水三七;毛茛科中有二种黄三七;景天科中有:景天三七、白三七;蓼科中有雪三七;萝科中有红三七;景麻科中有牡丹三七;落葵科中有藤三七;豆科有绵三七;姜科中有姜叶三七、姜三七。

它们的主要差别是:①不同科、属,但名字相近,然性状、显微、理化鉴别均有不同之处;②同科同属,且都有皂甙反应,虽性状不全相同,但显微特征相仿,不过化学成分皂甙完全不相同。

试题:

16、三七的化学成份以_____为主。

第五节 三七性状及理化鉴别

三七主根呈圆锥形或类圆柱形,长1-6cm,直径1-4cm,表面灰褐色或灰黄色,有断续的纵皱纹及支根痕,顶端有茎痕,周围有疣状突起,体重,质坚实,断面灰绿色、黄绿色或灰白色,心部微呈放射状排列,气微,味苦回甜。

理化鉴别:(1)取三七粉末0.5g,加水5ml,浸泡30min(或冷浸振摇1h),滤过,取滤液适量,置试管中,塞紧,用力振摇1min,产生持久性泡沫。(2)取三七粉末2g,加甲醇15ml,温浸30min(或冷浸振摇1h),滤过,取滤液1ml,蒸干,加醋酐1ml与硫酸1-2滴,显黄色,渐变为红色-紫色-青色-污绿色(甾类反应);另取滤液数滴,点于滤纸上,干后置紫外光灯(365nm)下观察。显淡蓝色荧光,滴加硼酸饱和的丙酮溶液与10%枸橼酸溶液各一滴,干后,置紫外光灯下观察,有强烈的黄绿色荧光(黄酮类反应)。

第六节 三七的产地分布

三七产地的分布在药用植物中属比较特殊的,按照三七的起源,它被认定是一种古老残余植物中的人参属类型。它的生长条件要求冬暖夏凉、无严寒与酷暑,半光半阴、潮湿的特定环境中,即低纬、高海拔区域中。适应能力低,因此特定了三七只生长于云南文山州及广西那坡靖西等很小的地理范围内、清朝郡制称开化,故有开化三七的悠久称谓,而广西田州府曾是三七的商业集散地,该地售三七称田七而得名。

第七节 三七在人类健康与疾病防治中的历史贡献

1、三七在古代应用概述

由前述可见,三七在民间的应用至少已有一千多年的历史,最早在动物虫蛇咬伤的伤口治疗,至外伤及战伤

的应用,从中发现三七对血症有良好的效果,于是应用渐广及各种内外血症,甚致妇产科血症的治疗均有较好疗效。终被称为:“止血之神药”(本草新编),“一切瘀血皆破;一切新血皆止”(玉揪药解)“称人参三七为中药之最珍贵者。”(本草纲目拾遗)到16世纪李时珍记载时已有相当肯定的传统效果,其后更成为公开广泛应用的药用植物,发挥过重要的疾病治疗作用。

2、三七在近代的应用与研究

到近代三七应用之广泛,已被列为“参茸桂七”并列名药之首。1912年《中国医药大辞典》中有了十分明确的记录。综述之三七的应用被肯定为①止血生肌;②活血化瘀;③消肿定痛;④补血健体。并被数百成方中加入该药君、臣、佐使皆得益彰,就是在名药“云南白药”中亦是重要的原料之一。当然也在人类健康与疾病防治中作出了重要的历史贡献。但对三七的研究30年代以前,基本上是中医临床的经验摸索与积累,其次才有较深入的研究,但直到70年代止,进展仍很缓慢。

3、三七的现代研究进展

随着现代科学技术的迅速发展,高精尖的新技术手段为开拓药学领域展现了广阔的前景,三七自70年代后也随之得到了深入细致的开发、研究,不仅在三七的植物学、分类、栽培、病虫害防治,品种优化取得了长足进步,尤其在三七的药物化学,药理学,临床应用,甚致对其药理学成份单体提取加工,制剂方面都展开了全方位的研究,而且获得了大量有益的成果,并转化为商品正在发挥重要的防病治病功效。

多年的研究还证明:①三七随生长年龄的长期有效的积累而增加,而且2-3年生三七的有效成分积累速度较慢。3-5年生三七有效的积累速度较快,所以采摘三七以4-5年为佳。②留种对三七有效成分的影响。证明不留种的春三七有效成分优于留种的冬三七,可高达15%左右。③不同部位皂甙含量不同,研究证明在三七的全株中皂甙的含量由高到低依次是花蕾、剪口、三七头、叶、筋条、侧根、细根、茎的含量最少,而且抽苔期去花蕾将明显增加三七的质量及产量。④三七根部不同组织结构中有效成份的研究证明皮质部与木质部皂甙含量无显著差别。⑤不同产地三七成份的研究证明产地是影响三七质量主要因素,云南三七花中的有效成份比广西三七花的高2.07-2.79倍。

第二章 三七的化学成份研究

三七的化学成份的研究始于 30 年代,70 年代由于发现了三七所含成份同人参相似,而引起国内外植物学界的重视,并对三七进行了大量的研究工作。研究表明,全株三七包含以下成份:

A、三七全株含有丰富的皂甙(包括原人参二醇皂甙 14 种,原人参三醇皂甙 9 种,三七皂甙 B1);B、氨基酸(云南三七含 16 种氨基酸,有 7 种是人体必须,其中有具有止血活性的物质止血素系 BN 草酰-Q-β 二胺基丙酸);C、黄酮(包括黄酮 A 及 B2);D、甾醇(β-谷甾醇)、生物碱;E、油脂(包括挥发油及种仁油,挥发油有 73 种,主要成份为 β-榄香烯 (β-elemene)、d-雪松烯(d-cedrene)、d-站巴烯(d-copaene)等 8 种倍半萜烯成分);F、多糖(含量不如人参、西洋参);G、微量元素(有 26 种微量元素,含量从高到低分别是 K、Na、P、Ca)。

每种化合物及单体分子物质的药理药性及临床治疗靶性都各不相同,具有多糖谱、标本兼治、防治结合的重要开发意义。

人参属植物中以人参、西洋参、三七最著名,均含有达玛烷型皂甙,含量排列如下:

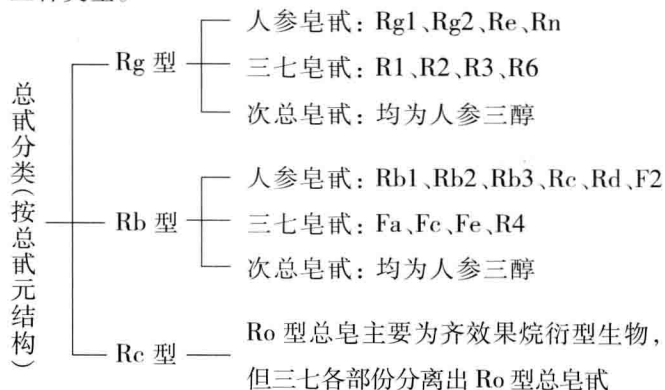
三七(皂苷含量最高);西洋参(皂苷含量次之);人参(皂苷含量最低)

第一节 三七皂甙成份的化学研究

三七皂甙成份的研究,主要是 70 年代后,中国和日本学者进行了大量的研究,结果证明:皂甙是三七中多种有效成份中的主要一种,迄今为止其分离出 24 种皂甙,全属达玛烷型,达玛烷型皂甙,按皂甙元类型又可细分为三种:①20(s)原人参二醇皂甙型共 14 种;②20(S)原人参三醇皂甙型共 9 种,③一种新皂甙,三七皂甙-B1,其皂甙元为达玛 20(双)-稀-3β,12β,6α,25-一四醇。三七中不含人参皂甙 Ro,不含齐敦果酸。

三七块根含总皂甙约 12%,一般认为是三七的主要药理活性成份。现从三七各部位分离得到 20 种达玛烷(Dammarane)型皂甙。根据总甙酸液加热水解后产生次总甙元结构的不同,可分成人参皂甙(ginsenoside)Rg、Rb、Rc

三种类型。



试题:

1、人参属植物中达玛烷型皂苷含量最高的是_____

第二节 三七多糖成份的研究

所有植物的多糖物质具有不同程度的免疫促进活性作用。三七多糖物质同样可促进巨细胞及抗体分泌细胞的活性,从而提高人体免疫功能。

三七的多糖系 SA 动物试验中可增强网状内皮系统的活性。

从多糖含量比较看西洋参、人参、三七的含量依次高排,而西洋参对免疫的作用已被证实,由此可见,三七的总含糖量,不如西洋参及人参,其免疫促进活性作用,在临床中也没有被排在重要位置,应也符合试验研究的结果。

第三节 三七中氨基酸成份的研究

三七中氨基酸的成份是除皂甙之外最主要的三七活性成分,它包含三个主要问题:

①云南三七中测定含有 16 种以上的氨基酸,总量约占 7.73%左右,其中有 7 种是人体必须的氨基酸,其含量规律与皂甙相似。

②日本的小管卓夫首先从三七中的水溶性成份中分离提取出一种具有止血活性的物质止血素。系氨基酸成份,Dencichn(BN 草酰-Q-β 二胺基丙酸)。其后赵国强等

用人工合成了三七素。现在已能规范地从三七中分离提取三七素单体化合物。

③三七止血素的活性功能是能显著增加血小板的数量而发挥良好的止血作用。与止血芳酸相比,100毫克缩短出血时间30秒,而止血素1毫克缩短出血时间5分钟,效果显著。止血素以1毫克止血效果最强,效果随剂量减低而减小。口服、注射均有效。与半数致死量相差1000倍以上,所以使用安全。尤其人工合成的D型化合物其副作用比三七提取物更小。对血小板病有卓效。三七中的Ca²⁺及槲皮甙也能止血。

④三七素与氨基酸总量成正比,一般三七素以80头春三七含量为优,部位中三七素在三七花中含量最高,而200头含量最低。

⑤三七长期以来具有止血及活血的双向特殊功能,临床上常有“矛盾”理论之称。但三七化学成份的研究恰恰解决了人们困惑的三七既止血又能活血化瘀散血的多功能协调作用,而且临床证明单用止血素确会出现止血留瘀的问题和神经毒副作用,但整三七入药则无此副作用。因此三七在整药中的多相作用、配伍作用中药复方,三七混合提取物及单体应用上还有许多值得深入研究的问题有待解决。

第四节 三七中黄酮类化合物的研究

三七中含黄酮类化合物活性物质,分离鉴定证明有黄酮A及B²部份均为槲皮素。

黄酮类化合物是一种生理活性广泛,毒性较低,药用过程需时间较长才产生明显临床效果的活性物质,其作用虽较生物碱强,但较强心甙为弱,但对毛细血管通透性,消炎,镇静,抗出血,扩张作用均有效。对三七黄酮类物质的研究证明:三七皂甙抗缺氧作用显著,而黄酮部份增加冠脉流量作用显著,而二者合用则生理活性最强,若与三萜类合用有比单独使用槲皮素更明显的抗动脉粥样硬化作用。同时槲皮素还有抗肿瘤发生的抑瘤作用。除此而外还有一定的抗炎、抗过敏、增强肾上腺素,祛痰、镇咳、平喘、降压的作用,所以黄酮类的成份,应当是三七中很重要的活性成份之一,有待认真研究其临床的开发应用。

第五节 三七中油脂成份的研究

三七的油脂成份为两部份,即三七根中的挥发油部份及植物油成份。专家从三七皂甙以外的化学成份中分离出95种化合物,其中有73种系挥发油成份。其中包括具有抗癌活性的 β -榄香烯,之外73种中有20种属萜烯类化合物,之外还含有酯类及烷烃类。除烃类之外,云南三七花中倍半萜类及酯类的含量都比广西三七含量高2-2.7倍左右。

三七与人参的挥发油成份大体相近,其生物功能主要是对大脑和延髓有一定的抑制作用,临床可用作镇静、安神的功能。

此外,植物油成份主要储存于种子仁中,如油脂中含有特殊脂肪酸时,往往具有特殊的生理活性。三七的种仁油是除挥发油外的另一类脂肪物。淡黄色具有特殊的三七香味。含总脂肪酸73%,不皂化物约在1.5-2%范围内。脂肪酸的90%系不饱和脂肪酸,质量好但含三烯酸量低,所以对血脂影响很小。这与临床应用中三七对降脂功能影响不明显一致。

三七脂性成份中的不皂化物分含五个单体,其中含 β -谷甾醇,该物则具有一定的降血脂及抗皮肤溃疡的功能。另分离出羽扇豆醇,它的存在证明了三七是一种古老的药材,是人参属植物中较原始类型的证明,并处于正进化过程中,其抗癌作用正在研究之中。

第六节 三七中的微量元素成份研究

对三七的研究证明其中含有26种无机元素,而其中含量较高的分别是K、Na、P、Ca含量较高。它们与人体的抗肿瘤、抗菌、抗风湿作用相关,而且在人体内经络作用后产生更强的活性作用及协同的抗病意义。

三七中Ca的含量是无机元素中最高的,其钙离子与三七的止血功能相关联。而P则与三七中止血活性ADP的合成相关。

与人参及西洋参比较,三七中微量元素除铁之外均比人参及西洋参低。三七中无镉,是一特殊微量元素。而云南三七中缺铜,除此之外其它元素均高于广西田七,云三七中钾含量最高,与人参属相似,由于三七喜阴凉环境生长,其元素与土壤相关但却无显著的富集作用。

试题:

8、三七中微量元素含量最高的是_____

22、三七的化学成份有那些?(10分)

第三章 三七的药理作用

第一节 从对三七功能应用效果的历史性回顾看三七的特殊性

1 三七的性味与归经

三七是地道中药材,但经数百年来临床应用,逐渐认识到三七是一个蕴藏十分丰富的多药理多功能药材,于是它的性味、归经按不同临床经验的医学者,有不同的体会与认识,变得众说纷纭,各说一是。

其味李时珍认为“甘微苦温”与人参相似,味甘能补味苦能泄,与三七能补又能化瘀相关。但性温则现代人多认为三七性平,长服者均不见温热反应,热者用之不加重热象,可止血热妄行者。寒者服之不加重寒象,寒瘀者可化行,故应属性平,双相调节。三七的双相调节功能在诸种药理功效中均反映出这一特点。

三七归经的中医实践再次证明三七的多功能特性,李时珍认为“归阳明厥阴血分之药”即肝胃经,但后来临床常入心大肠经治血症,其实,三七可归心、肾、肝、胃、大肠经皆得益。

2 三七的多功效认识:三七性平,双相调节三七归多经皆得益,所以其功效亦是多功效的,这是一个对三七十分重要的认识,迄今至今对三七的功效也是逐渐深入认识的。

首先是止血列为首位,认识最早的,应用最先的,现代研究也从其三七止血素单体的提取证明了三七的显著止血功能是有科学依据与物质基础的。不愧称为“止血之神药”。

其二是散瘀,三七能畅旺血行,故称活血,又能促进离经而停于组织之间的瘀血消散,故称散瘀。所以三七能活血化瘀,近代逐渐将三七的活血化瘀功能用活、用广,并在其理论上认为是三七的首要功效,甚至称所有三七之功效皆生于活血、化瘀。其实,从现代对三七的研究来看,①由于现代心脑血管疾病已成发病率最高的疾病,而三七对心、脑、血管、血粘度、血脂、动脉粥样硬化,甚致血压均有一定的影响,因此,三七对心脑血管病的影响才使

现代医学认定三七的首功应是活血化瘀。②三七的化学成份中的主体是三七皂甙,它的主要功能就是对心脑血管的作用,并能降低血黏度,影响血脂,血糖,消散已凝集的淤血,如血栓。因此,三七的活血化瘀功效,从其所含的化学成分来看也应是主要功效,而且除皂甙之外,还有黄酮成份也证明是对心脑血管有效的重要活性成份。③但近代有人将三七的所有功能,诸如止血、止痛、消肿等几乎所有都用血瘀论而加以解释,则脱离了现代三七研究的科学现实。从对三七的化学成份研究证明,三七的止血功能是独立于皂甙之外的单体成份所具备的,而且活血与止血的说法从中医理论上是相反方向功能的,何况止血是立止,化瘀则是渐近之功。另外同样的活血化瘀代表药如红花、桃仁并不具备止血的功能,所以三七的止血功能并非活血化瘀的结果,而应认定是三七的另一独立功效,这也符合三七是一种多功效的药材的实际。

第三,消肿是三七用于外伤中的重要功效,在临床实践中也是早已被肯定的,活血散瘀与消肿之间有着密切的联系,但这只是消肿的原因之一。其实三七的化学成份中还有许多成份是消炎,加强人体免疫功能,促进与加强网状内皮系统功能,吞噬细胞活性;改善血液循环,改变血管壁通透性的活性物质,从而综合有利于消炎,消除组织肿胀的功能,这些功能也是三七的独立功效的一部份,并不完全是活血散瘀的结果。临床上不仅在外伤、骨外伤,而且还应用于治疗眩晕、突发性耳聋等疾病的治疗,同样证明了三七的多功效特点,也用以解释现代临床实践中三七被应用于多科室,多疾病症状的适应症都产生一定治疗效果,并被许多医生所认同。

第四,三七的止痛效果,长期以来也被临床医生所肯定,而且同样应该确认,它的止痛效果是独立功效之一。原因是在三七的化学成份中如挥发油,就具有对中枢神经系统镇静、抑制的作用,不仅用于止痛也有安神之效,云南白药的保险子就是例证,当然它并非仅是单独的三七成份。同样许多活血散瘀的药材,并不同时具备止痛功效,进一步证明三七的独特的多功效性。

当然三七除上述四种主要的功效之外,还具有加强

免疫功能,抑制癌肿、强壮、生肌等多种功效,这些功效应当是三七的多种化学成份所产生的不同独立功效,但作为三七的整体,诸功效之间又是相辅相成的,在不同的治疗症候中,又发挥着以某一功效为主体的作用,最终形成了三七复杂多功效综合效果的独特结果,医学家在数百年临床应用中,将三七认定为“外伤科的圣药”,“治一切血症”,“止血之神药,理血之妙品”,给予了极高评价。

3 对三七补益功能的新认识,长期以来,医学家对三七之化瘀归于破,因此并未重视研究其与人参相近的功能即补益作用。其实,首先三七是人参属,化学成份与人参相近相似,因此应有相近的补益功能。在临床实践中,少数医药学家也逐渐认识了三七的补益功效《本草纲目拾遗》:“人参补气第一,三七补血第一”,77年药典始载入“熟品补血活血”之说。

用现代医学的观点认识三七,三七的化学成份中有 人体必须的氨基酸成份较丰富,又富含人体所需的多种微量元素,皂甙能改善血液循环,促进新陈代谢,发挥类似人参的补气益气的功能。但三七的滋补功能又有二个特点,首先它是微温性药材,即能补益又不致燥热,寒者补时不加重寒象,对热症补之不加重热象,呈现双相补益调节,该特点似人参又不同于人参,十分可贵。第二,它的补益功能并非化瘀而来,没有血瘀时,单纯用补也很有效,“参茸三七补血片”用治气血虚之诸症,即是无血瘀用之,并借三七双相补益功能,弥补参茸的大补大温特性,再次说明三七的多功效中,还有一种独立的补益之功。

民间“生破熟补”之说,至今无人去认真做出熟三七在动物、人体及其化学成份上的变化、异常及差异,但中药材中诸多药材之生熟药用确有很大不同,这是科学的事实,宝贵经验的积累。有学者对附子、乌头的生熟成份作过研究证明,生熟之间,生物碱确有差别,至少熟的生物碱大部受到破坏,药性定有差别,至于成份结构是否有改变,尚待进一步研究确定。然而有学者否定生熟差异,目前缺乏科学证据,数百年传统经验不能简单否决。至今多种中药材在中医用药时,仍然认真加工炮制方能选择生熟不同入药,三七之生熟功能也定有其差别的道理。

4 试论三七的双相调节特点:从前面的论述中可以发现,三七这一特点很明显。在三七的活血散瘀与止血功能中也非常明显表现出双相功能调节作用。从现代医学观点看,止血是使血液凝固,让血管收缩,减少血液自破裂

血管流出。而化瘀则要使血管扩张,血液循环改善,防止出血管外的血液凝固以便将其清除于瘀处。甚至使已经凝固的瘀血活化清除,防止对瘀处器官组织功能的影响。三七在心脏血管疾病中的重要角色既活血化瘀。这是一对明显对立的矛盾现象。但在三七的功效中,它不仅同时具备二者独立的、对立的功能,又同时良好的、不矛盾地在人体中发挥二种功能。该止血时能止血,应活血时可活血确实少见。

在中药材中,也有类似的身具二种药效的,如:麻黄茎用发汗、根则能止汗;山茱萸既能滋阴,又能补阳;大黄既含能下泻的蒽醌衍生物,又含鞣酸能收敛止泻,但却缺乏同时双相发挥的功能,必须由医生选择运用,不能自然适症发挥。

经过上述的讨论,可以看出,三七有二个最重要的而且是最宝贵的特点,其一:三七是一种独具多功能而且这些多功效都具有独立性的中药材,集若干重要生物活性,能发挥若干种临床重要功能于一药,这在中药材中唯三七外无其它。其二,所有的这些功能,有的功能是相对立的,矛盾的,但在三七中却能适症而生,临功而运,恰到好处。没有临床上的矛盾用药出现,这与三七的性中微温不燥,就恰似中国传统数千年而不衰的儒家中庸之道风格,被三七在药效中表现得淋漓尽致,完美无缺。可以说,三七是中药材中的药王、瑰宝、君子一点也不过分,我们应尽更多的力去深入挖掘祖国医药学中的这一宝贝。

最后还应指出三七的一个重要特点是,三七尽管富含多种生物活性物质,又具多种药理功效,但适量长期服用却无任何毒副作用,也不会将人体不须的生物功效强行发挥出来,似乎服用三七,三七总会只运用个体所须的那一份功效于每个人,三七具备一种专利人而不损人的优秀药物品格。(当然是适量的!)在药品中确实数第一。

试题:

2、三七的活血成份是_____

23、三七的主要功效及三七总皂苷的药理作用?(10分)

第二节 三七的现代药理研究进展概述

从上世纪40年代开始,国内外学者对三七进行了一系列研究,自70年代后日渐活跃、成熟,通过对整株三七的研究,揭示了其主要成份及三七在血液系统、心血管系

统、神经系统、免疫系统、物质代谢系统,以及抗炎、抗衰老、抗肿瘤等多方面的生理活性,下面就三七的药理研究作简要概述。

一、对血液和造血系统的影响

我国古代医学经典李时珍的《本草纲目》、陈士铎的《本草新编》及张锡纯的《医学衷中参西录》对三七的止血、定痛功效早有记载。现代药理学研究也表明三七不但具有良好的止血、活血化瘀双向药理作用,还具有明显的补血作用,能促进血液中红细胞、白细胞、血小板等各类血液细胞分裂生长,增加数目,并保持正常水平。

1. 止血作用 三七的止血作用是三七的传统功能之一,现代对三七的研究证实了三七确有良好的止血效果,而且明确了其止血专属成份及其机制。三七中的止血活性成份是 1981 年日本人小营卓夫分离出的,三七素(dencichine)即 β -草酰氨基 L-, β -二氨基丙酸,其后得到 D 型人工合成物。

三七止血素 L 型, D 型功效相同,比止血芳酸效果好、剂量小约 100 倍;能明显增加血小板数量。但 L 型具有引起运动失调的神经毒作用,然而其合成型 D 型止血素的神经毒作用,即使在高剂量下也很低。

在电镜下三七止血素主要使血小板产生伸展伪足、聚集、变形等粘性运动,终使其胞膜破损,部份溶解,脱颗粒反应等超微结构改变,导致血小板产生诱导及激活作用。致使血小板中致密体释放 ADP,引起血小板强烈的诱导聚集作用;血小板膜变化释放出激活血因子Ⅲ,花生四烯酸,凝血因子 I IV,等加速凝血的因子及血管收缩剂,最终获得良好的止血效果。

2. 活血作用 三七总皂苷(PNS)对家兔、大白鼠实验性血栓形成均有明显抑制作用;静脉注射可以明显抑制凝血所致弥漫性血管内凝血,动物血小板数目的下降和纤维蛋白降解产物的增加。PNS 还可明显降低冠心病患者的血小板黏附和聚集,亦可改善微循环,抗血栓形成。可见三七止血(促凝)和活血化瘀(抗凝)双向调节功效是其所含多种活性成分综合作用的结果。

3. 补血作用 三七能促进各类血细胞分裂生长和增殖,因而具有显著的造血功能。三七注射液可升高急性失血性贫血大鼠外周红细胞和网织红细胞,对家兔也有类似效应。对环磷酰胺所致白细胞减少的小鼠和大鼠,三七绒根总皂苷有明显升高白细胞作用。三七单体皂苷 Rb1

可以增加人红细胞膜蛋白 a 螺旋度比例,即增加膜蛋白的有序性,从而改善红细胞膜功能。高瑞兰等发现 PNS 可诱导造血细胞 GATA 1 和 GATA 2 转录调控蛋白合成增加,并增高其与上游调控区的启动子和增强子结合的活性而调控造血细胞增殖、分化相关基因的表达。

4. 抗凝血作用 抗凝血即活血功效也是三七的传统特殊功效,临床应用广泛,效果肯定。但其活血的现代研究至今仍未找到直接产生活血抗凝的有效单体成份。总皂苷对血凝块溶解时间无影响,但能明显延长优球蛋白溶解时间(ELT),提示对已形成的血栓不能促进其溶解,但却能防止血栓增大和再变大,因而有利于临床对血栓的形成的恢复期有积极治疗作用,这与临床观察到的早期用药效果相一致。血栓形成抑制率达 93.13%,就有效成份而言,人参皂甙-Rg1,-Rb1 作用均不明显,有效单体尚待进一步研究确定。

二、对心血管系统的影响

1. 降低心肌耗氧量,改善心肌缺血 三七制剂能扩张冠脉,增加冠脉血流量,PNS 能增加心肌营养血流量,改善心肌微循环,明显降低心肌耗氧量;PNS 还被证明是三七治疗缺血性心脏病的基础。

2. 抗心律失常 PNS 对几种实验性心律失常模型(氯仿诱发的小鼠室颤、氯化钡和乌头碱诱发的心律失常)均有明显对抗作用,其作用机制可能通过拮抗钙的作用而产生。PNS 能非竞争性对抗异丙肾上腺素加速心率作用,且此减慢心率作用不为阿托品抑制,提示其抗心律失常作用并不是通过竞争性阻断肾上腺素 β 受体或兴奋 M 胆碱受体所致,而是与心肌的直接抑制有关。

3. 降血脂,防止动脉粥样硬化 早期研究发现,三七具有很好的调节血脂,防治心血管疾病的作用。近期研究表明,其可能有一定的调节血糖的作用,对治疗糖尿病和预防糖尿病并发症有积极的作用。

4. 降血压 三七有扩张血管、降低血压作用,目前普遍认为 PNS 是一钙通道阻滞剂,其扩血管机理可能是 PNS 具有阻断去甲肾上腺素所致的 Ca^{2+} 内流作用。

5. 抗休克 三七能降低耗氧量和抗实验性心肌缺血提示其可能具有抗休克和改善休克时心功能障碍的作用。PNS 对兔失血性休克及肠道缺血性休克具有一定疗效,其作用机制在于保护代偿期的心脏功能,阻止外周血管阻力的增高,减轻休克时心室负荷,改善脑循环,降低

肾血管阻力。三七皂苷 Rg1 可提高大鼠肠上皮细胞线粒体编码基因 COX I、COX II 的表达,对失血性休克肠上皮细胞线粒体损伤有明显的保护作用。

三、对脑血管系统的影响

1. 改善脑血循环 三七能扩张脑血管,降低脑血管阻力,增加脑血流量。PNS 使麻醉家兔股动脉平均血压(BMP)和脑血管阻力(CVR)下降,也可使麻醉大鼠的 BMP 和 CVR 下降,且呈剂量依赖性,但不增加脑血流量,对颈内动脉亦有扩张作用。

2. 对实验性脑缺血的保护作用 PNS 能使大鼠全脑或局灶性脑缺血后再灌注水肿明显减轻,血脑屏障通透性改善,局部血流量显著增加。PNS 具有钙通道阻滞作用,能阻滞脑损伤后神经细胞内钙超载,阻断 Ca^{2+} -CAM 复合物的形成,减少游离脂肪酸的释放和氧自由基的产生,降低脑损伤后血及脑组织中的丙二醛(MDA)含量,对颅脑损伤有保护作用。PNS 能减轻脑缺血再灌注引起的损伤性神经症状及海马 CA1 区神经元损伤的程度,其机制可能是上调 HSP70 和下调转铁蛋白。

四、对神经系统的影响

1. 镇静作用 三七地上部分对中枢神经有抑制作用,表现为镇静、安定与改善睡眠等功用。PNS、三七单体 Rb1 均有显著的镇静作用,并能协同中枢抑制药的抑制作用,这种中枢抑制作用部分是通过减少突触体谷氨酸含量来实现。

2. 镇痛作用 PNS、Rb1 对化学性和热刺激性引起的疼痛均有明显的镇痛作用,且 PNS 是一种阿片肽样受体激动剂,不具成瘾的副作用。

3. 益智作用 三七皂苷 Rb1 和 Rg1 能显著增强小鼠的学习和记忆能力,对亚硝酸钠及 40%乙醇造成的小鼠记忆不良均有不同程度的对抗作用。推测 Rb1 和 Rg1 对学习、记忆的影响可能与其对海马突触膜 ATP 酶及钙调素活性的影响有关。

五、对免疫系统的影响

三七可增加机体单核巨噬细胞系统功能,促进免疫器官胸腺和脾增重,增强机体的细胞免疫及体液免疫功能。

1. 抗炎作用 PNS 能明显抑制角叉菜胶诱导的炎细胞增多和蛋白渗出,对急性炎症引起的毛细血管通透性升高、炎性渗出和组织水肿以及炎症后期肉芽组织增生也均有抑制作用。其作用机制可能与 PNS 阻止炎症细胞内游离钙水平的升高,抑制灌流液中磷脂酶 A2 的活性,

减少地诺前列酮的释放有关。

2. 对体液和细胞免疫的作用 三七具有免疫调节剂的作用。周小玲等研究表明,PNS 可降低大鼠外周血白细胞移行抑制指数,增强机体的全身特异性细胞免疫功能,明显提高外周血中粒细胞和肺泡巨噬细胞的吞噬率。

六、对物质代谢的作用

1. 对糖代谢的影响 三七皂苷有升高或降低血糖的作用,且三七皂苷对血糖的影响取决于动物状态及机体血糖水平,因而具有自动双向调节血糖的功能。三七皂苷 C1 能降低四氧嘧啶糖尿病小鼠血糖,并呈量效关系趋势,与胰岛素的降糖效应无协同或拮抗作用。在促进肝细胞对糖氧化和糖原合成方面较胰岛素作用强。

2. 对血脂的影响 三七具有降低血中胆固醇和血脂类的作用。三七冠心宁(三七制剂)对高胆固醇血症及高甘油三酯血症均有明显疗效,其降胆固醇作用较安妥明显显著,且对肝功能无影响。吕萍等发现三七叶苷可明显降低高脂血症家兔血清胆固醇和甘油三酯的含量,显著提高血清高密度脂蛋白胆固醇与胆固醇的比值,其降脂作用与非诺贝特相近。

3. 对蛋白质和核酸代谢的影响 三七可促进小鼠肝、肾及睾丸 DNA 和蛋白质的合成;对血清蛋白质和肝脏 DNA 的合成也有促进作用;对正常心肌细胞 DNA 的合成虽无明显影响,但对缺氧、缺糖心肌细胞 DNA 合成则有保护作用。

七、抗衰老、抗氧化作用

机体在有氧代谢过程中,不断产生氧自由基,促使细胞膜脂质中的不饱和脂肪酸过氧化,生成过氧化物 LPO,导致生物膜功能障碍,促进多种疾病的发生及衰老。PNS 能显著降低大鼠脑组织和血液中 LPO 含量,同时,还能明显提高脑组织及血液中 SOD 活性,因而具有抗衰老、预防动脉硬化的作用。三七二醇型皂苷(PDS)具有清除氧自由基的作用,可明显延长果蝇平均寿命,增强果蝇抗饥饿能力,降低果蝇头部脂褐素含量;还可抑制小鼠体内 MDA 生成,提高小鼠血、脑组织中 SOD 活性。三七皂苷 Rg1 通过抗氧化作用和抑制胞内钙超载,从而抑制神经细胞凋亡和前炎因子增多,延缓衰老。

八、抗肿瘤作用

三七皂苷可通过直接杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞生长或转移、诱导肿瘤细胞凋亡或诱导肿瘤细胞分化使

其逆转、增强和刺激机体免疫功能等多种方式起到抗肿瘤作用。

九、其他作用

1. 滋补强壮作用 现代药理研究证明三七所含皂苷与人参皂苷类似,有滋补强壮作用,可用于气血虚弱等。郑颖等发现三七在与人参同等实验条件下,能够起到与人参相近似的抗疲劳、耐缺氧、耐寒冷作用,说明三七有与人参相似的增强机体非特异性抵抗力作用。

2. 抗应激作用 PNS 能显著降低正常大鼠肾上腺维

生素 C 含量,三七绒根总皂苷能提高小鼠耐高温和低温能力,并显著延长小鼠竭力游泳时间。

3. 保肝作用 PNS 可提高肝组织及血清 SOD 含量,减少肝糖原消耗,改善肝微循环,减轻线粒体、内质网等细胞器损伤及肝纤维化。

4. 抗肾损害作用 PNS 可通过保护组织抗氧化能力,减轻缺血再灌注时肾组织结构和功能的损伤,有效地防止急性缺血性肾衰的发生。

第四章 三七总皂苷的基础药理研究

第一节 三七总皂苷的药理药效

三七的药理研究方面,三七总皂甙的研究比较广泛而深入细微,因此对三七总皂苷的药理作用进行归纳总结,与三七的药理作用有所区别,下面分别作一概述。

一、对血液和造血系统的影响

1 活血作用

三七根总皂苷能抑制血小板聚集,其主要有效成分为三七中人参皂苷 Rg1 及其他原人参三醇型皂苷(PTS),它们通过提高血小板 cAMP 含量而抑制其聚集功能,PNS 对家兔大鼠实验性血栓形成均有明显的抑制作用,静脉注射还可以明显抑制凝血所致弥漫性血管内凝血,动物血小板数目下降和纤维蛋白降解产物增加,PTS 可抑制 ADP、花生四烯酸、血小板活化因子凝血酶、胶原等诱导的血小板聚集,且呈量效关系,血小板 Ca^{2+} 浓度也随三七皂苷剂量增加而显著减少,活血化瘀系三七最为重要的药理作用之一。因此,近年来三七被广泛应用于心脑血管系统疾病的临床预防和治疗。

2 补血作用

三七绒根总皂苷有明显升高白细胞作用,PNS 对 X 线照射所致大鼠外周血细胞和血小板减少亦有保护效应。给 BALB/C 小鼠腹腔注射 PNS 可显著增加巨噬细胞吞噬率,提高血液中淋巴细胞百分比,减少白细胞移动指数,三七单体皂苷 G2Rb1 可以增加人红细胞膜蛋白 A

螺旋的比例,即增加膜蛋白的有序性,从而改善红细胞膜功能,单体皂苷 G2Re 能促进红系的发生,同时对巨粒系、粒系、红系混合集落的发生亦有明显促进作用,但对粒单系造血集落无促进效应,PNS 可能通过诱导细胞增加分泌造血因子,从而促进粒系和红系造血祖细胞的增值。

3 溶血与抗溶血作用

以原人参三醇为苷元的三七皂苷具有溶血作用,而以原人参二醇为苷元三七皂苷却对抗其它皂苷引起的溶血效应,故 PNS 对红细胞无溶血现象,也无血细胞聚集现象,具有良好的安全性。

二、对心血管系统的影响

1 降低心肌耗氧量,改善心肌缺血

通过制备家兔冠状动脉结扎致心肌缺血模型,兔垂体后叶素致心肌缺血模型,兔、鼠心肌缺血再灌注损伤模型等方法,观察并证明三七皂苷可减慢心肌细胞搏动频率,降低心肌细胞耗氧量;减少心肌细胞缺血损伤时细胞内酶的释放,减轻细胞形态改变和维持 DNA 合成;并能对抗再供氧对心肌细胞造成的损害,剂量依赖性地缩小心肌梗塞范围,保护内源性氧自由基清除剂超氧化物歧化酶(SOD)的活力,减少氧自由基作用于膜脂质生成的丙二醛(MDA),从而减少氧自由基对心肌的损伤,PNS 还被证明是三七治疗缺血性心脏病的基础,其机理与其非选择性钙拮抗作用和抗氧化作用有关。

2 抗心律失常

PNS 对几种实验性心律失常模型 (氯仿诱发的小鼠心室纤颤、氯化钡和乌头碱诱发的心律失常)均有明显对抗作用,三七二醇皂苷(PDS)也有类似效应,PNS 能非竞争性对抗异丙肾上腺素加速心律作用,且此作用不为阿托品抑制,提示其抗心律失常作用并不是通过竞争性阻断肾上腺素 B-受体或兴奋 M-胆碱受体所致,而是与心肌的直接抑制有关,三七单体皂苷 Rb1 和 Rg1 对大鼠心肌缺血再灌注所致心律失常均有保护作用,其效应与 SOD 相似,提示其作用机制可能与自由基清除有关;Rb1 和 Rg1 亦可对抗哇巴因所致豚鼠室早、室速和室颤作用。

3 降血脂,防止动脉粥样硬化

动脉壁内皮损伤可能是动脉粥样硬化的始动因素,而高脂血症可导致血管内皮损伤、脱落,血小板粘附、聚集,通过体外培养血管平滑肌细胞(SMCS)研究,PNS 对其保护作用,发现 PNS 能明显抑制低浓度高脂血清对 SMCS 的作用,对动脉粥样硬化的发生、发展及主动脉内膜斑块的形成具有一定防治作用,可能是 PNS 有较强抗氧化作用,与降血脂作用共同构成了 PNS 延缓或抑制动脉粥样硬化的部分机制。

4 降血压

PNS 及 Rg 型皂苷均有明显的降血压作用,目前普遍认为 PNS 是一钙通道阻滞剂,其扩血管机理可能是 PNS 具有阻断去甲肾上腺素所致 Ca^{2+} 内流作用。

5 抗休克

PNS 对兔失血性休克及肠道缺血性休克具有一定疗效,对心源性休克则无明显效应,其抗缺血性休克机制可能在于保护失代偿期的心脏功能,并阻止外周血管总阻力增高,减轻休克时心室负荷,另有实验证实 PNS 能显著延长休克大鼠存活时间,从而提示其可能具有改善休克时心功能障碍的作用。

三、对脑血管系统的影响

1 改善脑血循环

PNS (50~80mg/kg, IV) 使麻醉家兔股动脉平均血压(MBP)和脑血管阻力(CVR)分别下降 27%~47%和 11%~17%; 也可使麻醉大鼠的 MBP 和 CVR 分别下降 14%~21%和 8%~22%,且呈剂量依赖性,但不增加脑血流量,对颈内动脉亦有扩张作用。PNS 明显扩张麻醉小鼠软脑膜微血管,增加局部血流量,加快血流速度,但对结扎双侧颈总动脉引起的脑血流量减少无作用,表明 PNS 作用

与维拉帕米相似,具有脑血管扩张活性。

2 对实验性脑缺血的保护作用

PNS 能使大鼠全脑或局灶性脑缺血后再灌注水肿明显减轻,血脑屏障通透性改善,局部血流量显著增加。PNS 具有钙通道阻滞作用,能阻滞脑损伤后神经细胞内钙超载,减少游离脂肪酸的释放和氧自由基的产生,降低脑损伤后血及脑组织中的 MDA 含量,对颅脑损伤有一定保护作用,三七单体皂苷 G2Re(100mg/kg, IV)能显著抑制脑缺血再灌注过程中 SOD 活性下降和 MDA 升高。Rb1(10~40mg/kg, IV)能缓解大鼠可逆性局灶性脑缺血引起的损伤,减少脑梗塞范围 20%~49%,并抑制钙积累和钾丢失,Rg1 能提高大鼠海马脑区神经细胞的耐缺氧能力,并对神经细胞缺氧损伤具有明显的保护作用,PNS 的脑保护作用机制可能部分与其对缺氧所致血管内皮细胞损伤的保护作用有关,三七皂苷 Rb1、Rg1、Re 是其血管内皮保护作用的主要效应成分。

四、对神经系统的影响

1 镇静作用

PNS、Rb1 均有显著镇静作用,并能协同中枢抑制药的抑制作用,这种中枢抑制作用部分是通过减少突触体谷氨酸含量来实现。

2 镇痛作用

PNS、Rb1 对化学性和热刺激性引起疼痛均有明显镇痛作用,且 PNS 是一种阿片肽样受体激动剂,不具成瘾副作用。

3 增智作用

三七皂苷 Rb1 和 Rg1 均能显著增强小鼠学习和记忆能力,对亚硝酸钠及 40%乙醇造成的小鼠记忆不良均有不同程度对抗作用,推测 Rb1 和 Rg1 对学习、记忆的影响可能与其对海马突触膜 ATP 酶及钙调素活性影响有关。

五、对免疫系统的影响

1 抗炎作用

PNS 能明显抑制角叉菜胶、巴豆油、蛋清等多种致炎剂所致大鼠足肿胀和小鼠耳廓炎症,对摘除肾上腺鼠也有一定抗炎作用,PNS 对急性炎症引起的毛细血管通透性升高、炎性渗出和组织水肿以及炎症后期肉芽组织增生也均有抑制作用,其作用机制可能与 PNS 阻止炎细胞内游离钙水平升高,抑制灌流液中磷脂酶 A2 活性,减少