

枳壳的化学成分·药理作用及临床应用

陈振鹤¹, 吴国泰^{1,2}, 任远^{1,2*} (1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 甘肃兰州 730000)

摘要 枳壳是常用的理气药, 具有调节胃肠运动、降血脂、抗肿瘤、抗血栓等多种药理作用, 临床应用非常广泛。对枳壳的化学成分、现代药理作用及临床应用进行了综述, 并对枳壳研究中存在的问题和改进方法提出建议。

关键词 枳壳; 化学成分; 药理作用; 临床应用

中图分类号 S567 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2016)26-0095-03

Chemical Component, Pharmacological Action and Clinical Application of *Fructus aurantii*

CHEN Zhen-he¹, WU Guo-tai^{1,2}, REN Yuan^{1,2*} (1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000; 2. Gansu Key Laboratory for Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000)

Abstract *F. aurantii* is common qi-regulation drug, and have many kinds of pharmacological actions, such as regulating gastrointestinal motility, lowering blood lipid, resisting tumor and thrombus. Chemical component, modern pharmacological action and clinical application of *F. aurantii* are summarized, and the existing problems in *F. aurantii* research and the improved method are proposed.

Key words *F. aurantii*; Chemical component; Pharmacological action; Clinical application

枳壳为芸香科植物酸橙(*Citrus aurantium* L.)及其栽培变种的干燥未成熟果实, 是中医临床常用的理气中药, 味苦、辛、酸, 性寒, 入肺、脾、大肠经, 具有理气宽中、行滞消胀的功效, 能够破气、行痰、消积, 主要用于治疗胸胁气滞、胀满疼痛、食积不化、痰饮内停、胃下垂、脱肛、子宫脱垂等^[1-2]。枳壳的主要有效物质基础为生物碱类、挥发油类和黄酮类成分, 具有十分广泛的药理活性, 临床应用较为广泛。近年来, 许多学者采用先进的科学技术手段进行枳壳的现代研究, 获得了大量的研究成果。笔者对中药枳壳最新的化学成分、药理作用及临床应用进行了综述, 以期对枳壳的现代研究和高端产品开发提供参考。

1 化学成分

1.1 挥发油 枳壳中含有大量的挥发油, 目前能够测定出其含量的挥发油已经有 50 多种^[3], 主要有效成分为柠檬烯、 α -蒎烯、 β -蒎烯、芳樟醇等。而不同品种的枳壳中挥发油的主要成分亦不同, 大多数枳壳中挥发油的主要成分是柠檬烯和芳樟醇^[4]。以往文献对枳壳挥发油的研究主要集中在成分分析和抑菌方面^[5-7], 其中柠檬烯有镇咳、祛痰、抗菌的作用, 而芳樟醇具有防腐、抗病毒、镇静的作用^[8]。

1.2 黄酮 枳壳中主要的黄酮类成分有柚皮苷、新橙皮苷、还有少量的橙皮苷、川陈皮素、红橘素等。在对枳壳黄酮成分的研究中, 付小梅等^[9]用色谱法对枳壳中黄酮类成分进行分离, 并用光谱解析法进行鉴定, 分离出柚皮苷和新橙皮苷。其中柚皮苷能够抑制金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、痢疾和伤寒杆菌, 能够抑制水疱性口炎病毒, 还能够抑制醛糖还原作用; 新橙皮苷能够恢复损伤所致的紫斑, 主要是抑制毛细血管的脆性^[10]。易徐航等^[11]采用碳末推进法, 研究枳壳中黄酮类成分对正常小鼠小肠推进的影响, 得出枳壳对小鼠

的小肠推进具有促进作用, 其中新橙皮苷、柚皮苷的单独给药对小鼠小肠推进无明显的促进作用, 两者合用对小鼠小肠推进具有明显的促进作用, 所以认为柚皮苷和新橙皮苷是枳壳的药效物质。陈海芳等^[12]用 HPLC 法测定川陈皮素、红橘素的含量, 以其得率为指标, 优化其提取工艺, 方法简单、稳定可行, 为其大规模生产提供理论依据。

1.3 生物碱 枳壳中含有多种生物碱, 其中的成分有辛弗林(synephrine)、酪胺(tyramine)、N-甲基酪胺(N-methyl-tyramine)、喹诺林(qinoline)^[2]等, 而主要的活性物质是辛弗林和 N-甲基酪胺, 这 2 种生物碱均具有升压作用。曾宪仪等^[13]应用 HPLC 法测定枳壳中辛弗林和 N-甲基酪胺的含量, 发现辛弗林的含量均高于 N-甲基酪胺。而王国荣等^[14]应用薄层扫描法测定酸橙枳实中辛弗林和 N-甲基酪胺的含量, 结果发现, 随着枳壳逐渐成熟, 辛弗林和 N-甲基酪胺的含量均逐渐降低。刘锋等^[15]用反相高效液相色谱(RP-HPLC)测定枳壳中辛弗林的含量发现, 平均回收率为 97.7%, 具有较好的精确性、稳定性和重复性; 又以辛弗林的含量为指标, 并考虑枳壳的产地、采收季节、贮存等因素, 暂定辛弗林的含量不得少于 0.40%。肖荣国^[16]采用紫外分光光度法定量, 以生物碱含量作为评价指标, 优化生物碱的提取工艺, 确定其最佳的提取工艺为: 枳壳粗粉分别加 9、6、6 倍量水, 浸泡 0.5 h, 分别煎煮 3 次, 时间分别为 30、15、15 min, 醇沉加醇量 3 倍量, 提取枳壳中总生物碱的含量为 5.972%。

2 药理作用

2.1 调节胃肠运动 枳壳既能兴奋胃肠平滑肌, 使其蠕动增强, 又能降低胃肠平滑肌的张力, 呈双向调节作用。马亚兵^[17]研究枳壳胃肠作用发现, 枳壳能够增强小鼠的胃肠蠕动频率, 收缩幅度增强, 对于阿托品小鼠模型的胃肠蠕动起到抑制作用。官福兰等^[18]研究枳壳对兔体外小肠运动影响发现, 枳壳能够抑制家兔十二指肠的收缩力, 降低其活动能力, 且抑制作用与浓度呈现出一定的量效关系; 研究家兔不同试验模型发现, 枳壳可能通过胆碱能受体、5-羟色胺介

基金项目 2015 年甘肃省“陇原青年创新人才扶持计划”项目(2015-003); 甘肃省中药现代制药工程研究院基金项目(YWW-2015050)。

作者简介 陈振鹤(1992-), 男, 甘肃张掖人, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理与毒理。* 通讯作者, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理学教学与科研工作。

收稿日期 2016-07-11

导,以及对平滑肌的直接作用发挥抑制效应。在枳壳水煎液和辛弗林对小肠排空、小肠推进功能的影响试验中,采用酚红排泌法,得出两者均有促进胃肠动力的作用,进一步的试验推测胆碱能系统与其作用机理有一定的相关性^[19]。

2.2 降血脂 辛弗林可促进交感神经末梢去甲肾上腺素的释放,对体内脂肪代谢具有促进作用。毛炜等^[20]针对枳壳降低高血脂的功效,采用高血脂小鼠模型,给予小陷胸汤加枳壳治疗,结果表明,枳壳对于小鼠高血脂症状具有良好的干预作用。周燕文等^[21]研究枳壳柚皮苷对血脂的影响发现,枳壳中的柚皮苷能够良好地恢复糖尿病大鼠的血脂紊乱水平,降低总胆固醇、三酰甘油等指标。

2.3 抗肿瘤 川陈皮素对于抗肿瘤具有良好的效果^[22],而川陈皮素也是枳壳中的活性物质,对肿瘤具有较好的治疗效果,其作用主要是川陈皮素能够针对人体胃癌细胞对小鼠免疫缺陷的腹膜扩散的侵扰能力起到抑制作用^[23],还能够转移抗肿瘤细胞,对于基质金属蛋白酶的表达具有抑制作用,对微管蛋白聚合也起到抑制作用^[24-25],抑制小鼠肝癌抑制性肿瘤 H₂₂^[26]。罗刚等^[27]研究川陈皮素对肺癌的增殖抑制作用发现,川陈皮素能够抑制 Lewis 肺癌细胞的繁殖,使其死亡,且呈现一定的量效关系。

2.4 对心血管系统的影响 枳壳中辛弗林和 N-甲基酪胺能够间接促进 β -肾上腺素的分泌,从而增加心输出量,提高外周阻力,升高血压^[12]。而枳壳中的橙皮苷对于维持人体正常的渗透压、降低血管脆性、降低血脂、防御动脉粥样硬化均具有良好的疗效^[28]。陈皮素具有抑制血小板聚集的作用,在兔体抗血栓的研究中,枳壳的陈皮素水提液对于血栓形成具有良好的抑制作用;其中陈皮素的含量在 3.2 mg/kg 时,产生的抗血栓作用明显强于肝素的抗血栓作用^[29]。

2.5 免疫调节作用 邢娜等^[30]从枳壳粗多糖中分离出精致多糖(CALB-1),采用体外脾细胞增殖试验和体内小鼠单核细胞吞噬试验,测定 CALB-1 的免疫调节活性,结果发现,CALB-1 能促进小鼠脾细胞的增殖,提高免疫低下小鼠的廓清指数值和吞噬指数,表明 CALB-1 拥有良好的免疫调节作用。

2.6 其他作用 在体外的抗蠕形螨试验中,枳壳中含有的挥发油对蠕形螨活性具有较好的抑制作用和一定的抗菌作用^[31]。另外,对于保护心脏、改善心肌超微结构病变、抑制高糖诱导的血管炎症、促进小肠蠕动和抗真菌活性方面,枳壳中的柚皮苷也具有较好的作用^[32-35]。罗艳春等^[36]在大鼠肠道微生态失调试验中,利用盐酸林可霉素造成大鼠肠道微生态失调的模型,给予黄芪、白术、枳壳治疗,结果发现,大鼠肠道双歧杆菌和乳酸杆菌数量明显增加,微生态失调趋于恢复。

3 临床应用

3.1 颈椎病 头昏、眩晕、耳鸣、恶心、精神不振等均是椎动脉颈椎病患者出现的症状。张东海^[37]应用枳壳代茶泡服治疗 17 例颈椎病患者,结果发现,患者的症状均能减轻,其原理主要是枳壳能够显著地升高血压,导致脑血流量增加,从

而使颈椎病患者症状得到缓和。

3.2 胆囊和输尿管结石 张东海^[37]依据枳壳对平滑肌的双向调节作用(兴奋作用、抑制作用),在治疗患者时,给予单味枳壳煎煮液,令患者服下,立时减轻患者的痛楚,从而改善患者的症状。

3.3 胃下垂 枳壳的药理作用中,其对于胃肠平滑肌具有双向的调节作用,而胃下垂是胃平滑肌松弛、张力减弱所致,故枳壳对于胃下垂患者具有良好的治愈作用。谭明格^[38]在治疗胃下垂患者时,应用单味枳壳煎煮,令患者服食,其治愈率达 100%,使患者的症状得到改善和缓解。

3.4 梅核气 梅核气是指主要因情志不畅、肝气郁结、循经上逆、结于咽喉或乘脾犯胃、运化失司、津液不得输布、凝结成痰、痰气结于咽喉引起,现代医学症状是指除疼痛以外的多种咽喉异常感觉。蒋次鹏^[39]在治疗梅核气患者时,应用枳壳、阿魏二药配伍,粉碎,煎煮,令患者服用,结果发现,在 14 例患者中 12 例患者治愈,2 例好转,使其症状改善。

3.5 经期延长 经期延长是指月经周期正常,但行经时间超过 7 d 以上,甚或淋漓半月方止者。而枳壳对子宫具有兴奋作用,能够使子宫张力加强,有利于止血。俞华等^[40]用枳壳配伍柴胡、天麻等药治疗经期延长的患者,在治疗期间,患者的症状均得到改善。

3.6 高血脂症 刘磊等^[41]比较血府逐瘀汤(由枳壳、当归、川芎等组成)和口服脂必妥片对于老年原发性高血脂症的治愈效果发现,血府逐瘀汤的总有效率明显高于口服脂必妥片,表明血府逐瘀汤可有效降低高脂血症患者血脂水平,对于高血脂患者的恢复具有较好的疗效。

3.7 胃肠道疾病 胃食管反流病主要是胃食管腔因过度接触(或暴露于)胃液而引起的临床胃食管反流症和食管黏膜损伤的疾病。李保双等^[42]应用枳苏汤(由枳壳、紫苏梗、香附、半夏、陈皮、厚朴、虎杖、海螵蛸、茯苓、甘草组成),给予胃食管反流病患者,有效率达 97.5%,能够明显改善患者的症状。

3.8 其他 枳壳还可用于治疗肛裂、功能性消化不良、外痔、产后缺乳、胸部内伤^[43-47]等。

4 结语

枳壳具有破气消积、化痰散痞的功效,其含有的挥发油、生物碱和黄酮类物质是其主要的活性成分。近年来对于枳壳三类成分的药理作用研究居多,临床上其主要用于调节胃肠运动、降血脂、抗肿瘤、针对心血管系统、免疫调节等,但其相关的作用机制还不是很明确。所以虽然枳壳在临床中应用十分广泛,但其对于一些疾病的治疗还是缺乏相应的理论依据,故应该在以后研究中加强其作用机制研究的比重。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:化学工业出版社,2015.
- [2] 陈希华,张建康,黄检平,等. 枳壳研究进展[J]. 今日药学,2015,25(3): 229-231.
- [3] 湛瑞林,何行真,龚千锋. 枳壳不同炮制方法对其挥发油的影响[J]. 江西中医学院学报,2004,16(1): 44-47.
- [4] 蔡逸平,陈有根,曹岚,等. 枳壳类药材挥发油成分分析[J]. 中药材,

1998,21(11):567-569.

[5] 贾强,白杨,马燕,等. 枳壳和枳实化学成分 HPLC-ESI-MS 分析[J]. 中草药,2005,36(2):169-172.

[6] 施学骄,张杰红,樊丹青,等. 枳实、枳壳挥发油化学成分及抑菌活性的比较研究[J]. 中药与临床,2012,3(2):25-28.

[7] 罗艳春,韩晶莉,罗艳秋,等. 黄芪、白术、枳壳对大鼠肠道微生态失调的调整作用[J]. 中国老年学杂志,2009,29(6):1484-1856.

[8] 施学骄,张杰红,樊丹青,等. 枳实、枳壳挥发油成分及抑菌活性的比较研究[J]. 中药与临床,2012,3(2):25-31.

[9] 付小梅,吴志瑰,褚小兰,等. 枳壳中黄酮类成分的研究[J]. 中药材,2006,29(11):1187-1188.

[10] 吴征镒. 新华本草纲要,3 卷[M]. 上海:上海科学技术出版社,1991.

[11] 易徐航,夏放高,陈海芳,等. 枳壳中黄酮类成分对正常小鼠小肠推进的影响[J]. 时珍国医国药,2015,26(2):278-280.

[12] 陈海芳,魏玲,袁金斌,等. 枳壳中脂溶性有效部位有效成分提取工艺的研究[J]. 药物分析杂志,2010,30(9):1610-1614.

[13] 曾宪仪,陈小红,肖鸣,等. HPLC 法测定枳壳、枳实中辛弗林和 N-甲基酪胺的含量[J]. 中国中药杂志,1997,22(6):362-363.

[14] 王国荣,章育中,胡世林. 薄层扫描法测定酸橙枳实(壳)中辛弗林和 N-甲基酪胺的含量[J]. 药物分析杂志,1994,14(4):48-50.

[15] 刘锋,黄艳君,袁铁流,等. 反相高效液相色谱法对枳壳中辛弗林的含量测定[J]. 湖南中医药导报,2002,8(10):577-578.

[16] 肖荣国. 枳壳中生物碱提取工艺的正交试验研究[J]. 湖南中医学院学报,2005,12(15):27-28.

[17] 马亚兵. 枳壳的胃肠作用及炮制前后的变化[J]. 中药药理与临床,1996,12(6):2-8.

[18] 官福兰,言慧洁. 枳壳对兔体外小肠运动影响的研究[J]. 中医药学刊,2002,20(2):181-182.

[19] 官福兰,王如俊,王建华. 枳壳及辛弗林对小鼠胃排空和小肠推进功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2002,11(11):1001-1004.

[20] 毛伟,江巍,郑广娉. 小陷胸汤加味对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 时珍国医国药,2012,23(4):1030-1031.

[21] 周燕文,时雪峰. 柚皮苷对实验性 2 型糖尿病大鼠的作用研究[J]. 中国药师,2012,15(4):471-474.

[22] 管晓琳,朱玲,周黎明. 川陈皮素对非小细胞肺癌 A549 细胞的抑制作用[J]. 四川生理科学杂志,2005,27(2):54-55.

[23] MINAGAWA A, OTANI Y, KUBOTA T, et al. The citrus flavonoid, nobletin inhibits peritoneal dissemination of human gastric carcinoma in SCD mice[J]. Jpn J Cancer Res, 2001,92(12):1322-1328.

[24] 刘义,吴科锋,李延平. 川陈皮素体外对微管蛋白聚合的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(18):2113-2115.

[25] SATO T, KOIKE L, MIYATA Y, et al. Inhibition of activa-torprotein-1 binding activity and phosphatidylinositol 3-Kinase pathway by nobletin, apolymethoxy flavonoid, results in augmentation of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 production and suppression of production of matrix-metalloproteinases-1 and -9 in human fibrosarcoma HT-1080 cells[J]. Cancer Res, 2002,62(4):1025-1029.

[26] 赵妍妍,马秀英,周黎明. 川陈皮素对肝癌细胞的抑制作用[J]. 华西药理学杂志,2007,22(2):149-151.

[27] 罗刚,曾云,朱玲,等. 川陈皮素对肺癌的增殖抑制作用及其机制[J]. 四川大学学报(医学版),2009,40(3):449-452.

[28] 舒尊鹏,胡书法,翟亚东,等. 中药枳壳化学成分及药理作用研究[J]. 科技创新与应用,2012(13):8-9.

[29] 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:1011-1012.

[30] 邢娜,舒尊鹏,徐炳清,等. 枳壳多糖 CALB-1 的提取、分离纯化及免疫调节活性研究[J]. 中草药杂志,2015,45(5):639-643.

[31] 孙艳,刘继鑫,孙艳宏. 中药材挥发油体外抑杀蠕形螨的实验研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2009,20(4):333-334.

[32] 熊莺,王广发,张俊艳,等. 柚皮苷抑制高糖诱导的脐静脉内皮细胞与单核细胞的粘附作用[J]. 南方医科大学学报,2010,30(2):32-35.

[33] 唐琪,王维倩,王仁飞,等. 柚皮苷对小鼠肾细胞 MC3T3-E1 增殖功能的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2010,34(2):171-172.

[34] 梁建光,吴铿. 柚皮苷对糖尿病心肌病大鼠心肌超微结构和缺氧诱导因子 1 α 的影响[J]. 国际心血管病杂志,2012,39(2):113-117.

[35] 张涵,唐立海,巫燕莉,等. 柚皮苷对便秘小鼠排便的影响及作用机制初探[J]. 时珍国医国药,2011,22(6):1517-1518.

[36] 罗艳春,韩晶莉,罗艳秋,等. 黄芪、白术、枳壳对大鼠肠道微生态失调的调整作用[J]. 中国老年学杂志,2009,29(12):1485-1487.

[37] 张东海. 枳壳的临床新用[J]. 实用中西医结合杂志,1997,3(10):277.

[38] 谭明格. 单味枳壳治疗胃下垂 31 例[J]. 中国民间疗法,1998(5):58.

[39] 蒋次鹏. 枳壳阿魏散方治疗梅核气[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,2(8):30.

[40] 俞华,林俐. 升提药治疗经期延长[J]. 浙江中医学院学报,2000,24(4):30.

[41] 刘磊,李川,唐姬. 血府逐瘀汤治疗老年原发性高血脂血症 60 例疗效观察[J]. 中国自然医学杂志,2010,12(5):330-332.

[42] 李保双,常婧舒. 复方枳苏汤治疗胃食管反流病 40 例临床观察[J]. 河北中医,2012,34(1):19-23.

[43] 丁保顺,张聚福,隋瑞云. 中药何首乌及枳壳治疗肛裂 60 例[J]. 中国民间疗法,2000,8(8):21-22.

[44] 房小英. 枳壳白术在功能性消化不良治疗中的应用[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(4):207.

[45] 张培永. 洗痔枳壳汤熏洗治疗外痔 26 例[J]. 中国民间方法,2001,12(4):33.

[46] 牟克祥. 桔梗枳壳配伍运用浅识[J]. 四川中医,1995(12):19.

[47] 蔡永奇,张立波. 瓜蒌枳壳二陈汤治疗胸膈内伤[J]. 浙江中西医结合杂志,1998,1(8):54.

(上接第 94 页)

3 结论

该研究首次对龙胆科植物粗茎秦艽加氨后生成的生物碱类成分进行了提取、分离,共得到了 8 个化合物,通过波谱和化学分析鉴定分别为粗茎龙胆碱 A(gentio-crasine A,I)、粗茎龙胆碱 B(gentio-crasine B,II)、秦艽甲素(gentianine,III)、秦艽丙素(gentianal,IV)、西藏龙胆碱(gentiatibetine,V)、胡萝卜苷(daucosterol,VI)、 β -谷甾醇(β -sitosterol,VII)、棕榈酸(plamitic acid,VIII),其中 5 个是裂环烯醚萜苷类生物碱,化合物 I 和化合物 II 为首次得到的化合物。秦艽生物碱类化合物均未见碳谱数据报导,该研究补充了秦艽丙素、西藏龙胆碱的碳谱数据。

参考文献

[1] 刘艳红,李兴从,刘玉清,等. 秦艽中的环烯醚萜甙成分[J]. 云南植物研究,1994,16(1):85-89.

[2] 中国医科学院药物研究所. 中草药有效成分的研究:第 1 分册[S]. 北京:人民卫生出版社,1972:390.

[3] 傅丰永,孙南君. 秦艽化学成份的研究(I)[J]. 药学报,1958,6(4):198-203.

[4] 梁晓天,于德泉,傅丰永. 秦艽化学成分的研究 II. 秦艽乙素的结构及其合成[J]. 药学报,1964,11(6):412-415.

[5] 薛智,梁晓天. 秦艽丙素的结构[J]. 科学通报,1974,19(8):378-379.

[6] KUBOTA T, TOMITA Y. Derivation of gentianin from swertiamarin[J]. Tetrahedron letters, 1961, 14: 453-454.

[7] 林辉明. リンドウ科植物を基源とする生薬の研究(第 1 報)ゲンチアナ、リュウタン中の苦味成分 Gentiopicroside の定量[J]. 药学杂志(日),1976,96(3):356-361.

[8] 郭亚健,陆蕴如. 龙胆苦甙转化为秦艽丙素等生物碱的研究[J]. 药物分析杂志,1983,3(5):268-271.

[9] 杨尚锋,宋纯清. 龙胆苦苷的肠内菌群代谢研究[J]. 中国中药杂志,2000,25(11):673-676.

[10] 乔卫,张彦文,吴寿金. 天然环烯醚萜苷类化合物的生物活性[J]. 国外医药(植物药分册),2001,16(2):65-67.

[11] FULKO F J. Structure of alkaloid from *Gentiana tibetica*[J]. Roczn Chem, 1967, 41(3):567.

[12] KOJIMA H, SATO N, HATANO A, et al. Sterol glucosides from *Prunella vulgaris*[J]. Phytochemistry, 1990, 29(7): 2351-2355.

[13] 于德泉,杨峻山,谢晶曦. 分析化学手册:第 5 分册:核磁共振波谱分析[S]. 北京:化学工业出版社,1989:72-76,524-529.