

综述

鸡骨草胶囊及其临床应用的研究进展[▲]

张孟丽¹ 吴芳芳¹ 谭梳恩¹ 李太平² 何艳梅² 欧敏¹ 叶志文³ 王喜军^{1,2}

(1 广西壮族自治区药用植物园,西南濒危药材资源开发国家工程实验室,南宁市 530023,电子邮箱: ml_zhang2020@163.com; 2 黑龙江中医药大学,国家中医方证代谢组学研究中心,哈尔滨市 150040; 3 广西玉林制药集团有限责任公司,玉林市 537001)

【提要】 鸡骨草胶囊根据民间验方研究改进而成,由毛鸡骨草、栀子、茵陈、白芍、三七等 10 味药材组成,是治疗属肝胆湿热证的急、慢性肝炎和胆囊炎的常用中成药。国内治疗肝胆疾病的药物市场潜力巨大,但鸡骨草胶囊因缺乏系统而深入的药理研究而遇到发展瓶颈。本文总结了鸡骨草胶囊的化学成分、质量控制、药理作用及临床应用研究进展,旨在为深入研究和开发鸡骨草胶囊提供参考。

【关键词】 鸡骨草胶囊;化学成分;质量控制;药理作用;临床应用;肝炎;胆囊炎;肝纤维化

【中图分类号】 R 285 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2021)24-2981-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2021.24.18

鸡骨草胶囊由民间验方改进而成,其组方包括毛鸡骨草、栀子、茵陈、牛至、人工牛黄、猪胆汁、白芍、枸杞、三七和大枣 10 味中药,是为肝胆湿热所致的右胁胀满、脘腹胀满、口苦、尿黄等证候者而设,主要用于治疗急、慢性肝炎和胆囊炎等疾病。尽管疗效确切,但是有关鸡骨草胶囊的化学成分、药效物质基础、作用机制等方面研究较少。本文查阅鸡骨草胶囊的相关研究,对有关其化学成分、质量控制方法、药理作用及临床应用的研究进展进行综述,以期对鸡骨草胶囊的质量标准制定、药效物质基础研究及二次开发利用提供支持和参考。

1 鸡骨草胶囊的化学成分及其质量控制方法

1.1 鸡骨草胶囊的化学成分 通过检索中国知网数据库、百度学术和万方数据库发现,鸡骨草胶囊方中各单味药的化学成分及药理研究较多,其中有关君药毛鸡骨草的化学成分及药理活性研究有 70 篇(包含英文研究 22 篇),但鸡骨草胶囊的相关研究只有 18 篇。目前,已经报告的鸡骨草胶囊化学成分有 9 种,分别为相思子碱、栀子苷、绿原酸、芍药苷、胆酸、猪去氧胆酸、人参皂苷 Rg1、Rb1、三七皂苷 R1。李耿等^[1]在鸡骨草胶囊中检测到了相思子碱,相思子碱为吲哚

类生物碱,具有明显的抗炎、增强免疫和降酶退黄抗肝损伤作用,是君药鸡骨草的主要活性成分之一;罗国琼^[2]在鸡骨草胶囊中检测到了栀子苷、绿原酸和芍药苷 3 种成分,其中芍药苷来源于白芍,栀子苷来源于栀子,茵陈和栀子中都含有绿原酸;徐成志^[3]采用薄层色谱法鉴别方法表明鸡骨草胶囊含有芍药苷、栀子苷、胆酸、猪去氧胆酸、人参皂苷 Rg1、Rb1、三七皂苷 R1。其中,胆酸、猪去氧胆酸来源于猪胆汁和人工牛黄^[4-5],人参皂苷 Rg1、Rb1、三七皂苷 R1 来源于三七^[6]。

1.2 鸡骨草胶囊的定性鉴别方法 在国家食品药品监督管理局制定的国家药品标准中无鸡骨草胶囊的含量测定项,研究其质量标准的方法主要为薄层色谱法,即供试品色谱中,在与对照药材(茵陈对照药材)色谱对应的位置上显相同颜色的荧光斑点。例如,徐成志^[3]和赵海欣等^[7]利用薄层色谱法分别对鸡骨草胶囊中的多味臣药白芍、人工牛黄、栀子、猪胆汁、三七及枸杞进行定性鉴别;其中,以白芍对照药材和芍药苷鉴别方中白芍,以栀子对照药材和栀子苷鉴别栀子,以胆酸、猪去氧胆酸作为定性指标鉴定方中的人工牛黄和猪胆汁,以人参皂苷 Rg1、Rb1、三七皂苷 R1 鉴别三七,以枸杞对照药材定性鉴别枸杞。

▲基金项目:广西重点研发计划(桂科 AB20159029),广西科技计划(桂科 AD18126013);广西科技创新项目(桂科 ZY21195044)

作者简介:张孟丽(1992~),女,硕士,研究实习员,研究方向:分子药理学。

通信作者:吴芳芳(1982~),女,博士,副高级研究员,研究方向:中药药效物质基础及质量标准,电子邮箱: wffittn@163.com;王喜军同为通信作者。

1.3 鸡骨草胶囊的含量测定方法 目前,在针对鸡骨草胶囊含量测定的研究中,主要方法为高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC),而最常见的是以栀子苷为指标进行定量检测。其中,范全民^[8]采用 HPLC 测定 3 批次鸡骨草胶囊中栀子苷的含量为 2.32 ~ 2.90 mg/g;施群等^[9]采用 HPLC 测定鸡骨草胶囊中栀子苷含量为 1.97 mg/g;王艳红等^[10]采用 HPLC 检测 5 批次鸡骨草胶囊中栀子苷的含量为 2.50 ~ 3.30 mg/g;林威等^[11]采用 HPLC 以栀子苷为指标测定鸡骨草胶囊有效成分含量,栀子苷在 0.06 ~ 1.2 μg 范围内线性关系良好($r = 0.9998$)。以该指标进行测定具有简便、有效、准确、重复性好等特点,可用于鸡骨草胶囊有效成分的提取和测定。

此外,还有学者以其他指标进行鸡骨草胶囊的定量测定,包括芍药苷、绿原酸、相思子碱等。例如,徐成志^[3]采用 HPLC 测定 3 批次的鸡骨草胶囊的栀子苷和芍药苷含量,分别为 2.82 ~ 3.34 mg/g、0.99 ~ 1.05 mg/g;赵海欣等^[7]也采用 HPLC 测定芍药苷含量,约为 1.40 mg/g;而罗国琼^[2]采用 HPLC 测定复方鸡骨草胶囊中绿原酸、芍药苷和栀子苷的含量,分别为 0.47 mg/g、2.26 mg/g、4.26 mg/g;李耿等^[1]采用 HPLC 测定鸡骨草胶囊中相思子碱的含量为 1.47 mg/g。该方法操作简便、快速,精密度和准确性较好,可为鸡骨草胶囊质量控制提供参考。

2 鸡骨草胶囊组分的中医药理学作用

(1) 毛鸡骨草:方中毛鸡骨草的用量最重,是为方中之君药,具有清热解毒、利湿退黄的功效,常用以治疗肝胆湿热郁蒸引起的黄疸之症;此外,本品入肝胃经,还具有疏肝止痛之功,故对肝气郁结所致之右胁胀痛、胃脘胀满疼痛等病症亦有效。现代用于急、慢性肝炎,胆囊炎引起的黄疸^[12-15]。(2) 栀子和茵陈:为加强君药清热解毒、利湿退黄的功效,方中加入栀子、茵陈。其中,栀子善清肝胆湿热,常用以治肝胆湿热郁蒸之黄疸^[16]。茵陈有清热利湿、利胆退黄的功效,善清利脾胃肝胆湿热,使之从小便而出,为治黄疸之要药,常与栀子同用^[17]。栀子、茵陈合用,相得益彰,其清热利湿退黄之功更著,可加强君药之功效,共为方中之臣药。(3) 牛至、人工牛黄和猪胆汁:牛至又名土茵陈,可化湿理气,广西民间作茵陈用,与其他药配伍用于治疗湿热黄疸、脘腹胀满等病症。人工牛黄不论内服外用,均有清热解毒、消肿止痛的作用。

猪胆汁具有清热解毒、止咳、退黄之功效,临床用于治疗黄疸肝炎、胆囊炎之湿热证候。以上 3 药合用,可佐助君臣诸药清热利湿、退黄之功。(4) 白芍、枸杞、大枣和三七:为防苦寒药耗伤肝阴,又于方中加入养血敛肝阴之白芍、枸杞。肝木病变,必影响及脾土,故方中又加入补脾益气之大枣,以健脾胃,益气血,调营卫。然而湿热久羁,肝失疏泄,可致血瘀阻络,故方中又加入善化瘀血之三七,以活血祛瘀止痛。以上诸药从不同方面佐助君臣诸药之功效,共为方中之佐药。此外,大枣还具有缓和诸苦寒药药性偏胜的作用,功兼方中之使药。

3 鸡骨草胶囊组分的现代药理作用和临床应用

3.1 治疗急、慢性肝炎的作用 覃永生等^[18]实验研究发现,复方鸡骨草胶囊可降低四氯化碳、D-半乳糖胺诱导的急慢性肝损伤小鼠血清 ALT、AST 的含量,减轻肝组织的实质性损伤。目前,临床用复方鸡骨草胶囊治疗各类急慢性肝炎取得良好的效果。睢凤英等^[19]在对症治疗的基础使用鸡骨草胶囊(4 粒/次,3 次/d,共 20 d)治疗急性肝炎总有效率为 95.38%,高于仅接受对症治疗的对照组的 83.33%,且未发现明显毒副作用。雷清瑶^[20]使用鸡骨草胶囊联合恩替卡韦抗病毒治疗慢性乙型肝炎患者,发现鸡骨草胶囊能够增强恩替卡韦的抗病毒作用,且能延缓肝纤维化的进展。覃婕等^[21]将 48 例慢性乙肝患者随机分为治疗组和对照组,治疗组给予鸡骨草胶囊(2.0 g/次,3 次/d,口服)联合恩替卡韦治疗,对照组给予恩替卡韦治疗,治疗 24、48 周后治疗组的肝功能、病毒学指标改善效果均优于对照组,表明骨草胶囊联合恩替卡韦抗病毒治疗慢性乙肝能够增强抗病毒作用,改善患者肝功能指标,从而延缓肝纤维化的进展。非酒精性脂肪肝病已取代病毒性肝炎成为我国第一大慢性肝病,是由单纯性脂肪肝逐渐发展为伴有炎症反应或/和纤维化的非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎相关性肝硬化。有研究表明,鸡骨草胶囊辅助治疗可明显减轻非酒精性脂肪肝病的病情,显著降低患者血清透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白水平($P < 0.05$),从而控制病情进展^[22]。目前,有关鸡骨草胶囊对急慢性肝炎干预作用的研究仍较少,且未深入、系统对其具体作用机制进行研究。

3.2 治疗肝纤维化的作用 吴茜玉^[23]实验研究发

现,鸡骨草胶囊可降低免疫性肝纤维化大鼠血清ALT、AST和丙二醛水平,升高血清超氧化物歧化酶水平,并可以减轻大鼠肝组织病理损伤程度。赵平等^[24]采用不同浓度的鸡骨草胶囊混悬液灌胃干预肝纤维化大鼠模型,结果表明,鸡骨草胶囊可升高大鼠血清白蛋白、总蛋白水平,改善血清抗氧化指标,包括升高超氧化物歧化酶水平和降低丙二醛水平。由此可见,鸡骨草胶囊可能是通过抑制肝组织中的氧化应激反应从而减轻肝组织损伤,但目前其抗肝纤维化的作用机制尚未明确,仍需深入研究。此外,目前未有使用鸡骨草胶囊治疗肝纤维化的临床研究,其实际疗效还有待进一步的临床试验以证实。

3.3 治疗胆囊炎的作用:有学者将鸡骨草胶囊用于治疗胆囊炎。林新等^[25]报告,使用鸡骨草胶囊治疗慢性胆囊炎(4粒/次,3次/d,共2个月)总有效率为96.66%,提示鸡骨草胶囊可以有效治疗慢性胆囊炎;董小平等^[26]在抗炎、利胆西药治疗的基础上使用鸡骨草胶囊治疗慢性胆囊炎总有效率达95.6%,优于单纯接受抗炎、利胆西药治疗的患者(75.6%),表明鸡骨草胶囊辅助治疗慢性胆囊炎可提高疗效。虽然中医药理学提示鸡骨草胶囊对胆囊炎具有较好的作用,但目前相关的临床和基础研究极少,且样本量较少,其具体的药理作用和作用机制也未阐明,因此鸡骨草胶囊应用于其他疾病的有效性和安全性仍有待深入研究以验证。

4 展望

按照中医辨证分型,约有1/4的慢性乙型肝炎患者及1/4的胆囊炎患者属于肝胆湿热证^[27-28]。由于肝胆疾病中属于湿热证的患者众多,也导致治疗该类疾病的中成药需求量巨大。我国肝病药物市场达千亿元规模,而鸡骨草胶囊所占市场份额很小,有很大的提升空间。目前,有关鸡骨草胶囊的化学成分、含量测定方面的研究较少,而含量测定指标的选择有待斟酌,且针对药效物质基础及作用机制的研究更是鲜见。因此,除市场营销之外,提高产品的科技含量,包括建立适合产品的含量测定质量标准、阐明药效物质基础及作用机制、拓展产品新的适用证,将是推广鸡骨草胶囊应用的有效途径。

方剂是中药在临床的使用形式,由于中药复方经过配伍和制剂之后,化学成分会发生改变,而非方中

药材成分的简单加和。因此,鸡骨草胶囊的化学成分分析是开展质量标准等研究的前提基础。先进的检测技术尤其是色谱质谱等联用技术已被广泛应用于高效表征药品成分^[29-31],可以采用这些技术分析鸡骨草胶囊。其次,中医方证代谢组学理论建立了方剂临床疗效的生物评价体系,该理论自提出以来得到了广泛应用^[32-37],在解决中药有效性等科学问题方面取得了一系列成果。中药质量标志物概念的提出,为中药质量标准研究指明了方向^[38-39]。因此,应用中医方证代谢组学和质量标志物理论来阐释鸡骨草胶囊的药效物质基础及建立质量标准将是一个确实可行的方法和途径。另外,肝脏是人体排毒和药物代谢的主要场所,若要深入了解鸡骨草胶囊如何作用于肝脏并发挥疗效,从体内体外实验相结合、寻找特异性靶点入手无疑也是一种有效途径。

参 考 文 献

- [1] 李耿,周秀,赵亚,等. 高效液相色谱法测定鸡骨草胶囊中相思子碱的含量[J]. 广东药学院学报,2011,27(3):271-273.
- [2] 罗国琼. HPLC同时测定复方鸡骨草胶囊中绿原酸、芍药苷和栀子苷的含量[J]. 中国执业药师,2014,11(7):27-30.
- [3] 徐成志. 鸡骨草胶囊质量标准研究[J]. 安徽医药,2009,13(12):1496-1498.
- [4] 杨欢,邱仁杰,丁月珠,等. 柱前衍生HPLC-UV同时测定人工牛黄中胆酸及猪去氧胆酸的含量[J]. 北京中医药大学学报,2017,40(6):503-508.
- [5] 石岩,魏锋,马双成. 猪胆药用研究进展及质量控制概况[J]. 中国中药杂志,2018,43(4):637-644.
- [6] 唐丽清,覃琴,冯柏林,等. 三七及其主要成分对药物代谢酶的影响[J]. 中药药理与临床,2018,34(6):192-196.
- [7] 赵海欣,袁步娟,倪萍. 鸡骨草胶囊的检测方法研究[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(24):2712-2715+2736.
- [8] 范全民. HPLC测定鸡骨草胶囊中栀子苷的含量[J]. 现代中药研究与实践,2006,20(5):44-45.
- [9] 施群,孙桂鸿,付亚平,等. 鸡骨草胶囊中栀子苷含量测定[J]. 湖北中医杂志,2000(12):43-44.
- [10] 王艳红,陈献. 鸡骨草胶囊中栀子苷的含量测定[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14(3):41-42.
- [11] 林威,覃葆,刘泉,等. 鸡骨草胶囊中栀子提取工艺研究及有效成分含量测定[J]. 亚太传统医药,2015,11(8):28-30.

- [12] Hu XL, Niu YJ, Chen M, et al. Preventive effects of total flavonoid C-glycosides from *Abrus mollis* on nonalcoholic fatty liver disease through activating the PPAR α signaling pathway[J]. *Planta Med*, 2019, 85(8): 678-688.
- [13] Chen M, Wang T, Jiang ZZ, et al. Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of total flavonoid C-glycosides from *Abrus mollis* extracts[J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(8): 590-598.
- [14] 陈晓白, 王晓平, 赵仕花. 毛鸡骨草含药血清体外抗乙型肝炎病毒作用的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 218-221.
- [15] 冯娴婧, 陈红霞. 相思子属药用植物研究新进展[J]. *广西医科大学学报*, 2013, 30(6): 969-970.
- [16] 马印图, 李莉华, 李玉秋, 等. 茵栀黄口服液临床应用研究进展[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 026(6): 88-91.
- [17] 祝之友. 茵陈临床注意事项[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(1): 46.
- [18] 覃永生, 黄志明, 何萍, 等. 复方鸡骨草胶囊对小鼠急性化学性肝损伤的保护作用[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(23): 142-143.
- [19] 睢凤英, 赵铁山, 蒋小红, 等. 鸡骨草胶囊治疗急性肝炎的临床疗效观察[J]. *右江医学*, 2002, 30(3): 247-248.
- [20] 雷清瑶. 探讨鸡骨草胶囊联合抗病毒治疗慢性乙型肝炎的疗效及对肝功能、血清 TGF- β 1、ECM 水平的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(13): 2036-2038.
- [21] 覃婕, 黄万金, 李东发. 鸡骨草胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 24 例[J]. *中医药导报*, 2013, 19(8): 116-117.
- [22] 雷清瑶. 鸡骨草胶囊辅助治疗对非酒精性脂肪肝患者肝纤维化的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(10): 37-39.
- [23] 吴茜玉. 鸡骨草胶囊对大鼠免疫性肝纤维化的治疗作用[J]. *中国医药指南*, 2010, 8(26): 46-48.
- [24] 赵平, 叶志文, 何丹璇, 等. 鸡骨草胶囊对大鼠肝纤维化的保护作用研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(10): 99-101.
- [25] 林新, 张琦, 郝改琳. 鸡骨草胶囊治疗慢性胆囊炎 30 例[J]. *陕西中医*, 2007, 28(1): 24-25.
- [26] 董小平, 张弛, 张鸽. 中西医结合治疗慢性胆囊炎 45 例[J]. *山西中医*, 2010, 26(4): 23.
- [27] 刘二丽, 汪晓军. 451 例慢性乙型病毒性肝炎患者中医证型分布及与临床检验指标的相关性[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1793-1795.
- [28] 韩璐, 赵国强, 张楠, 等. 胆囊炎的中医证型和方药规律分析[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(8): 45-47.
- [29] 韦玮, 张萌, 周江煜, 等. UPLC-Q-Exactive 四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用快速分析瑶药黄红钻的成分[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(11): 3928-3935.
- [30] 李广华, 龙萍, 尹雪, 等. 高效液相色谱-三重四极杆质谱法检测暖宫孕子丸中阿胶特征肽成分[J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(4): 694-697.
- [31] 王婷婷, 安叟, 梁琨, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨质谱的葛根芩连汤的化学成分分析[J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1498-1507.
- [32] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学——中医方证代谢组学[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(1): 13-17.
- [33] 张爱华, 孙晖, 闫广利, 等. 中医方证代谢组学——中医药研究的新策略[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 569-576.
- [34] 王喜军. 基于临床有效性的中药药效物质基础生物分析体系[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2013, 15(1): 16-19.
- [35] Zhou XH, Zhang AH, Wang L, et al. Novel chinmedomics strategy for discovering effective constituents from ShenQiWan acting on ShenYangXu syndrome[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(8): 561-581.
- [36] 张妮, 贾连群, 杨关林, 等. 基于“中医方证代谢组学”探讨中医防治心血管疾病研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(2): 114-117.
- [37] 李秋菊, 王萍, 王美佳, 等. 基于中医方证代谢组学技术的六味地黄丸干预脑瘫大鼠模型研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(10): 1684-1696.
- [38] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [39] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径[J]. *中草药*, 2018, 49(1): 1-13.

(收稿日期:2021-08-25 修回日期:2021-10-29)