

紫草在妇科相关领域的实验研究及其临床应用

卢丹¹, 钱静²

(1. 扬州大学临床医学院 妇产科, 江苏 扬州, 225001; 2. 扬州大学中西医结合研究所, 江苏 扬州, 225001)

关键词: 紫草; 妇科肿瘤; 异位妊娠; 更年期综合征

中图分类号: R 711 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2012)23-0189-04

紫草始载于《神农本草经》,为常用中药,是紫草科(Boraginaceae)多年生草本植物,因其根部呈紫色故名紫草^[1]。紫草主要包括新疆紫草、内蒙紫草、滇紫草和藏紫草等,其中新疆紫草药用价值最大,占全国生产量的70%以上,年产量达数百吨^[2]。新疆紫草现已可以人工种植,并且已应用植物细胞大规模培养和有效成分的提取。紫草素(shikonin)就是从紫草的根部提取的一种有机化合物。

1 紫草的活性成分

从紫草中可以分离出几十种具有生物活性的物质,主要有萘醌类,苯酚苯醌类,生物碱类,酚酸类,三帖酸类,黄酮类以及紫草多糖类等,其中有药用效果的成分主要有脂溶性的萘醌类化合物和水溶性的紫草多糖(ZCP)^[2]及咖啡酸四聚体、总酚酸等酚酸类物质。而萘醌类化合物主要包括:紫草素(shikonin)、消旋乙酰紫草素(diacetylshikonin)、去氧紫草素(deoxyshikonin)、 β , β -二甲基丙烯酰紫草素(β , β -dim-ethylacrylshikonin)、异丁酰紫草素(isobutyl-shikonin)、异戊酰紫草素(sovalerylshikoni)、5-8-二羟基-1,4-萘醌(5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone)、 β -羟基异戊酰紫草素(β -hydroxyisovalerylshikonin, β -HIVS)等^[3-7]。其中萘醌环在天然紫草素及其衍生物的分子结构中对药物的活性起到关键性的作用,因此在其基础上也合成了一系列的紫草素衍生物,如肉桂酰紫草素(SA)、2-(1-羟基亚氨基)-5,8-二甲基-1,4-萘醌-S-33(2-hyim-DMNQ-S-33)以及中山大学合成的SYUNZ系列萘茜类化合物^[8]等,这些天然的和人工合成的紫草素及其衍生物都具有多方面的药用价值。

2 紫草的功用

紫草,性寒,味甘、咸,归心、肝经,有凉血活

血、清热解毒透疹等功效^[2]。脂溶性的萘醌类色素具有抗炎^[9]、抗菌^[10]、抗肿瘤^[11-12]、抗氧化^[13]、抑制脂肪细胞生长^[14]以及促进伤口愈合和^[15]等作用。水溶性成分中,咖啡酸四聚体有抗人类免疫缺陷病毒(HIV)的活性^[16],总酚酸具有抗生育的作用^[17],而紫草多糖,对机体有免疫调节、降血糖、抗单纯疱疹病毒(HSV)的作用^[18]。其中,萘醌类紫草素及其衍生物抗肿瘤细胞的动物实验和临床观察表明:紫草素具有较强的抗肿瘤作用,且对正常细胞的毒副作用较小。体外实验证实紫草素及其衍生物对肺癌 GLC-82 细胞,鼻咽癌 CNE2 细胞,口底癌 KB 细胞,肝癌 SMMC-7721 细胞^[8],肝癌 HepG2 细胞^[19],白血病 K562、HL-60 细胞^[20],直肠癌 COL0205 细胞^[21],淋巴瘤 U937 细胞^[22],大肠癌 SW480 细胞^[23],前列腺癌 PC-3、LNCaP、DU145 细胞^[24],恶性黑色素瘤 B16F10 细胞^[25],人膀胱癌 T24 细胞^[26],宫颈癌 HeLa 细胞^[27],乳腺癌 MCF-7 及 BR-3 细胞^[28]等肿瘤细胞都具有一定的抗肿瘤效应,且呈时间和剂量依赖性。

3 紫草在妇科的应用

3.1 抗妇科肿瘤

根据中医经验及研究人员的实验研究发现紫草具有抗妇科各种肿瘤的作用,其主要的抗肿瘤成分是萘醌类紫草素。张亚宏等^[27]通过 MTT 法检测紫草素对人宫颈癌 HeLa 细胞的生长抑制实验发现 35 μ mol/mL 的紫草素即可诱导 HeLa 细胞的凋亡,参与其凋亡过程的信号通路是 ROS/p38。Zhang 等^[28]用 MTT 法观察紫草素对乳腺癌 MCF-7 及 BR-3 细胞的研究发现,紫草素可选择性下调雌激素酶 STS 的表达并抑制乳腺癌细胞的生长。由中药紫草、七叶一枝花、蒲公英、山豆根、三棱、莪术等组成的方剂被张国珍等^[29]以局部喷涂的方法来治疗宫颈癌前病变及

原位癌 96 例。隔日 1 次,连续 10 次为 1 疗程。通过 3 个疗程的治疗后 42 例 CIN I 级患者全部转阴,47 例 CIN II 级患者 31 例转阴、12 例转为 CIN I 级,7 例 CIN III 级患者治疗 6 个疗程后有 2 例转阴,5 例转为 CIN I 级。王英丽等^[30]通过研究新疆紫草素对生殖系肿瘤细胞的体外增殖抑制和诱导凋亡作用时发现紫草素能明显抑制宫颈癌细胞 HeLas3 以及卵巢肿瘤细胞系 OVCAR-3 的生长,且这种抑制作用呈现共育时间和药物浓度的依赖性。黄巍巍等^[31]研究紫草素诱导人绒毛膜癌 JEG-3 细胞的凋亡作用时发现紫草素可能经 Caspase-3 途径诱导人绒毛膜癌 JEG-3 细胞的凋亡,抑制其增殖,并呈时间和剂量依赖性,其半数有效抑制浓度(IC₅₀)为(6.3±0.6) μmol/mL。

3.2 抗生育

紫草具有抗生育的作用,临床常用于辅助治疗宫外孕、子宫内膜异位症、更年期综合征、子宫肌瘤及终止妊娠等。使用紫草避孕的报道,国外的 Findley 等^[32]于 1981 年就用牛子宫做受体实验,检测出紫草具有抗黄体生成激素(LH)和促卵泡激素(FSH)的活性,其提取物通过和甾体类激素竞争受体,影响它们的结合,进而发挥抗生育的作用。王丽君等^[17]观察紫草总酚酸辅助米非司酮对妊娠大鼠的抗早孕作用实验发现大鼠口服紫草总酚酸 720 mg/kg 能够显著性提高米非司酮(8.0 mg/kg)的妊娠抑制率,并增加实验组平均死胎数,且对血清孕酮水平没有明显影响,也未增加米非司酮引起的血清雌二醇水平的升高,说明紫草总酚酸辅助米非司酮对妊娠 SD 大鼠有明显的抗早孕作用,而且其抗早孕作用并不是通过降低孕酮水平或升高雌二醇水平来实现的。李欣等^[33]采用复方紫草汤联合甲氨喋呤、米非司酮保守治疗异位妊娠 40 例,与单纯西药治疗 32 例对照比较发现,治疗组有效率 95.0%,对照组有效率 87.5%,疗效满意。王姝等^[34]在探讨紫草对宫外孕化学药物治疗效果的影响中将 196 例宫外孕妇女随机分成两组,分别采用甲氨喋呤及其加用紫草后治疗,结果加用紫草组的完全有效率为 98.96%,显著高于未加用紫草组(91.00%),提示紫草可改善宫外孕化学药物的疗效,提高治疗的成功率。骆建红^[35]在对 240 例早孕妇女的研究中发现给予米非司酮配伍米索前列醇再加用紫草、天花粉行药物流产的观察组完全流产率可达 93.33%,而仅给予米非司酮配伍米索前列醇的

对照组完全流产率为 77.50%,说明加用紫草、天花粉可增加药物流产的完全流产率,缩短阴道出血时间。焦红岩等^[36]运用自拟紫草汤(由紫草、巴戟天、白芍、淫羊藿、麦门冬、五味子、当归、知母、淡竹叶等组成)治疗更年期综合征 30 例,有效率达 83.33%。吴文菊^[37]采用朱南孙的紫草消瘤断经汤治疗围绝经期子宫肌瘤 52 例,以 3 个月为 1 疗程,2~3 个疗程后,子宫肌瘤完全消失 17 例,肌瘤明显缩小 30 例,无效 5 例,而其方主要有紫草、白花蛇舌草、夏枯草、旱莲草、生牡蛎、女贞子、大蓟、小蓟、石见穿等组成。

3.3 抗妇科炎症

用紫草及其复合制剂外涂或熏洗患处局部,可有效的治疗阴道炎、宫颈炎、盆腔炎等妇科炎症。赵雪梅等^[38]采用 Kirby-Baue 纸片扩散法,测定不同浓度的紫草醇提物及水提物对引起念珠菌性阴道炎的白色念珠菌的抑制效果,结果紫草水提物对白色念珠球菌有较好的抑制作用。王晶^[39]对 50 例念珠菌性阴道炎患者分别使用紫草油、达克宁栓治疗 7 d,发现紫草油的疗效和达克宁相当,适用于临床。辛小平等^[40]分别使用激光、微波、爱宝疗液、紫草油纱条四种方法治疗宫颈糜烂后进行统计学比较,结果发现紫草油纱条治疗 I~II 度宫颈糜烂总有效率 93.3%,显著高于其他三组,且不影响宫颈弹性,尤其适用于已婚未育女性宫颈糜烂的治疗。杨丽云^[41]应用康妇消炎栓(含紫草、苦参、地丁、芦荟、蒲公英、穿心莲等)经直肠给药,每日 1~2 次(月经干净 3 d 后开始),每次 1 粒,9 d 为 1 疗程,治疗盆腔炎性包块患者 40 例,结果总有效率达 95%。

3.4 抗妇科病毒

紫草具有清热解毒、免疫调节的作用,对妇科可见的人乳头瘤病毒(HPV)、单纯疱疹病毒(HSV)以及人类免疫缺陷病毒(HIV)等都有一定的疗效。耿晓星等^[42]使用黛紫草合剂(由香油、紫草、青黛粉混合而成)涂擦 194 例被诊断为 CIN I、CIN II 及 HPV 阳性患者的宫颈及阴道上端,经过 3 个月的临床观察,青黛紫草合剂治疗 HPV 感染的转阴率为 73.52%,CIN 治疗的有效率为 52.27%,二者与使用干扰素的疗效相近。邓远辉等^[18]发现水溶性的紫草多糖具有明显的体外抗人乳头瘤病毒作用,其最低有效浓度为 0.781 mg/L。杨瑛等^[43]观察中药疱疹煎剂对生殖器疱疹复发及患者细胞免疫的影响时发现在对

73例复发性生殖器疱疹(RGH)患者经疱疹煎剂治疗后其T淋巴细胞 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 比值升高、 CD_8^+ 细胞百分比降低、血清IL-2水平升高、血清SIL-2R水平下降,同阿昔洛韦片治疗组相比有显著疗效,而疱疹煎剂的主要成分有紫草、黄芪、党参、茯苓虎杖、赤芍等。紫草在HIV感染的防治中也有一定的功效,由我国中医研究院研制的中研I号(主要以黄芪、甘草、金银花、黄芩、紫草、紫花等为主),具有清热解毒的作用,据临床观察其能够改善病人的免疫功能及临床症状,并有抑制HIV病毒的作用^[44]。徐淑玲等^[45]的研究也发现中研I、II号方有提高感染猴免疫缺陷病毒(SIV)猴T、B细胞增殖的能力,且有保护动物免疫细胞的作用。

中药紫草是国内外研究较多的中草药之一,其在妇科中的抗肿瘤、抗生育、抗炎症、抗病毒等作用已受到越来越多的研究人员的关注。大量的文献报道紫草对宫颈癌HeLa细胞、卵巢肿瘤系OVCAR-3细胞、人绒毛膜癌JEG-3细胞以及乳腺癌MCF-7细胞等有较好的诱导凋亡及抑制增殖的作用,其抗肿瘤的潜力极大。各种实验也证明紫草对女性生殖系激素黄体生成激素(LH)、促卵泡激素(FSH)以及绒毛膜促性腺激素(HCG)等有一定的调控作用,进而提示了紫草抗生育功能的可能作用机制。紫草的抑菌抗菌作用在抗妇科炎症方面的应用也有多年的历史。另外,紫草具有清热解毒、免疫调节的作用,在抗人类免疫缺陷病毒(HIV)、人乳头瘤病毒(HPV)以及单纯疱疹病毒(HSV)等方面的意义也不容忽视。

随着对中草药紫草及其有效成分研究的逐渐深入,呈现出的一些问题也不容忽视。紫草具有开发为抗肿瘤药物的潜能,其抗肿瘤的机制有激活caspase蛋白酶家族启动凋亡、引起Bcl-2蛋白家族表达变化、促进细胞色素C的释放、调节MAPK信号通路、影响死亡受体家族及其相关蛋白的活性等,但是对不同的肿瘤细胞不同研究人员发现其作用机制并不一致,对不同肿瘤细胞的具体完整的抗肿瘤机制及其抗肿瘤成分的实验研究仍需进一步的深入探讨。紫草有调节LH、FSH、HCG的作用,但是其对下丘脑-垂体-性腺轴上的其他激素及神经递质是否也存在微调节作用,与其作用效果是否有关等仍有待进一步证实。紫草在抗妇科炎症的应用已很多,但其不同的取材部位、提取方法、复合成分以及不同的产地

对其疗效的影响仍有待研讨。紫草在抗肿瘤、抗病毒等方面的潜力在体外实验已经证实,其抗妇科炎症、抗生育的作用已使用于临床,而开发出成分明确、疗效明显、价格合理的紫草新制剂,将是未来最有价值意义的研究。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 2000版. 北京: 化学工业出版社, 2000: 280.
- [2] 贾晓光. 紫草. 中国中医药出版社, 2001: 1.
- [3] Cheng Y W, Chang C Y, Lin K L, et al. Shikonin derivatives inhibited LPS-induced NOS in RAW 264.7 cells via downregulation of MAPK/NF- κ B signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 120: 264.
- [4] Cadirci E, Suleyman H, Aksoy H, et al. Effects of *Onosma armeniacum* root extract on ethanol-induced oxidative stress in stomach tissue of rats[J]. Chem Biol Interact, 2007, 170: 40.
- [5] Naz S, Ahmad S, Ajaz Rasool S, et al. Antibacterial activity directed isolation of compounds from *Onosma hispidum*[J]. Microbiol Res, 2006, 161: 43.
- [6] Ozgen U, Ikbal M, Hacimuftuoglu A, et al. Fibroblast growth stimulation by extracts and compounds of *Onosma argentatum* roots[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 104: 100.
- [7] 邵振俊, 伍怡颖, 郑小卫, 等. 甲基内丙烯酰紫草素的抗肿瘤作用及其机制的研究[J]. 华西药学杂志, 2009, 24: 241.
- [8] 黄河, 谢冰芬, 朱孝峰, 等. 紫草素衍生物SYUNZ-7的抗肿瘤作用及其机制的初步研究[J]. 癌症, 2005, 24: 1453.
- [9] Karayannopoulou M, Tsioli V, Loukopoulou P, et al. Evaluation of the effectiveness of an ointment based on Alkannins/Shikonins on second intention wound healing in the dog[J]. Can J Vet Res, 2011, 75: 42.
- [10] Brigham L A, Michaels P J, Flores H E. Cell-specific production and antimicrobial activity of naphthoquinones in roots of *Lithospermum erythrorhizon*[J]. Plant Physiol, 1999, 119: 417.
- [11] Wu Y Y, Wan L H, Zheng X W, et al. Inhibitory effects of β , β -dimethylacrylshikonin on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. Phytother Res, 2012, 26: 764.
- [12] Long S, GuangZhi Y, BaoJie G, et al. Shikonin derivatives protect immune organs from damage and promote immune responses in vivo in tumour-bearing mice[J]. Phytother Res, 2012, 26: 26.
- [13] Wang Z, Liu T, Gan L, et al. vShikonin protects mouse brain against cerebral ischemia/reperfusion injury through its antioxidant activity[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 643: 211.
- [14] Lee H, Kang R, Yoon Y. Shikonin inhibits fat accumulation

- in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Phytother Res*, 2010, 24: 344.
- [15] 袁汀. 紫草制剂治疗烧伤研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2011, 14: 423.
- [16] Chen X, Yang L, Oppenheim JJ, et al. Cellular pharmacology studies of shikonin derivatives[J]. *Phytother Res*, 2002, 16: 199.
- [17] 王丽君, 张鑫毅, 廖矛川. 紫草总酚酸辅助米非司酮对妊娠大鼠的抗早孕作用[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33: 2378.
- [18] 邓远辉, 王海兰, 韩凌. 紫草多糖的分离纯化及生物活性研究[J]. *中药材*, 2008, 31: 753.
- [19] Yingkun N, Lvsong Z, Huimin Y. Shikonin inhibits the proliferation and induces the apoptosis of human HepG2 cells[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88: 1138.
- [20] Chen Z L, Dai Q Z, Wang Y. Effects of shikonin on the proliferation and apoptosis of HL-60 cells[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2012, 32: 239.
- [21] Hsu P C, Huang Y T, Tsai M L, et al. Induction of apoptosis by shikonin through coordinative modulation of the Bcl-2 family, p27, and p53, release of cytochrome c, and sequential activation of caspases in human colorectal carcinoma cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52: 367.
- [22] Hashimoto S, Xu M, Masuda Y, et al. Beta-hydroxyisovalerylshikonin inhibits the cell growth of various cancer cell lines and induces apoptosis in leukemia HL-60 cells through a mechanism different from those of Fas and etoposide[J]. *J Biochem*, 1999, 125: 17.
- [23] 郭云蔚, 文卓夫, 李永伟, 等. 紫草素对大肠癌 SW480 细胞增殖的影响[J]. *中国医师杂志*, 2009, 11: 1321.
- [24] Gaddipati J P, Mani H, Shefali, et al. Inhibition of growth and regulation of IGFs and VEGF in human prostate cancer cell lines by shikonin analogue 93/637 (SA)[J]. *Anticancer Res*, 2000, 20: 2547.
- [25] 贺锐锐, 刘永刚, 魏敏吉, 等. 紫草组分的抗肿瘤活性及其凋亡机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 147: 43.
- [26] Yeh C C, Kuo H M, Li T M, et al. Shikonin-induced apoptosis involves caspase-3 activity in a human bladder cancer cell line (T24)[J]. *In Vivo*, 2007, 21: 1011.
- [27] 张亚宏, 甘莹, 郭子华, 等. 紫草素通过 ROS/p38 信号通路诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27: 864.
- [28] Zhang Y, Qian R Q, Li P P. Shikonin, an ingredient of *Lithospermum erythrorhizon*, down-regulates the expression of steroid sulfatase genes in breast cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2009, 284: 47.
- [29] 张国珍, 董尚朴, 邓国兴, 等. 喷涂中药治疗宫颈癌前病变及原位癌 96 例疗效观察[J]. *河北中医*, 2006, 28: 819.
- [30] 王英丽, 张阳, 刘力华. 紫草素诱导生殖系肿瘤细胞凋亡的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22: 3585.
- [31] 黄巍巍, 孟松树, 潘芹, 等. 紫草素诱导人绒毛膜癌 JEG-3 细胞凋亡机制的研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2009, 21: 426.
- [32] Findley W E. The antigonadotropic activity of *Lithospermum ruderales*. The inhibition of LRF-induced gonadotropin release in vitro[J]. *Contraception*, 1981, 23: 157.
- [33] 李欣, 吴国英. 复方紫草汤为主治疗异位妊娠 40 例[J]. *浙江中医杂志*, 2010, 45: 23.
- [34] 王姝, 李小红, 王泽华. 紫草联合 MTX 治疗宫外孕的疗效观察[J]. *浙江预防医学*, 2010, 22: 68.
- [35] 骆建红. 加用天花粉及紫草对药物流产效果的影响[J]. *中国药业*, 2011, 20: 72.
- [36] 焦红岩, 郭晶. 紫草汤治疗更年期综合征 30 例[J]. *中医药学报*, 2002, 30: 33.
- [37] 吴文菊. 紫草消瘤断经汤治疗围绝经期子宫肌瘤 52 例[J]. *浙江临床医学*, 2003, 5: 687.
- [38] 赵雪梅, 邓文, 李莹, 等. 紫草不同提取物抗炎及抑菌作用实验研究[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19: 1603.
- [39] 王晶. 紫草油治疗念珠菌性阴道炎 50 例疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2009, 3: 94.
- [40] 辛小平, 赵援霞. 紫草油纱条在治疗宫颈糜烂中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24: 3174.
- [41] 杨丽云. 康妇消炎栓治疗盆腔炎症性包块 40 例[J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17: 3897.
- [42] 耿晓星, 戴智莉, 张海燕. 青黛紫草合剂治疗上皮内瘤变的临床观察[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2011, 25: 354.
- [43] 杨瑛, 王益平, 郭志武. 中药疱疹煎剂对生殖器疱疹复发及患者细胞免疫功能的影响[J]. *成都中医药大学学报*, 2006, 29: 22.
- [44] 张永祥, 温瑞兴, 关崇芬. 中研 I 号、中研 II 号和艾通冲剂对 HIV/AIDS 患者病毒载量与免疫功能作用的观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2004, 10: 40.
- [45] 徐淑玲, 关崇芬, 王慧, 等. 中研 I、II 号方对猴 SIV 感染模型免疫功能研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2001, 7: 32.