

益智仁在疾病中的研究进展

段丽红^{1,2} 王春宝^{3,4,5} 吴正治^{1,2,6*} 李映红¹ 李利民¹ 张晓丽¹

(1. 深圳大学第一附属医院, 广东 深圳 518035; 2. 深圳市老年医学研究所, 广东 深圳 518035; 3. 广东铭凯医疗机器人有限公司, 广东 珠海 519075; 4. 广西科技大学, 广西 柳州 545006; 5. 华南理工大学, 广东 广州 510641; 6. 宁波卫生职业技术学院吴正治院士工作站, 浙江 宁波 315100)

〔摘要〕 益智仁为姜科山姜属植物益智的干燥成熟果实, 是我国著名的四大南药之一, 在临床上常用于治疗腹泻、尿频、炎症以及癌症等疾病。近年来, 对益智仁的药理研究主要在其提取物和化学成分上, 本文作者综述了其在腹泻、阿尔茨海默病(AD)、癌症、肾病、骨疾病等方面的研究, 为以后对益智仁的研究、开发与应用提供了基础。

〔关键词〕 益智仁; 提取物; 化学成分; 疾病

〔中图分类号〕 R 28 〔文献标识码〕 A

Study of Fruits of *Alpinia oxyphylla* in Disease

DUAN Li-hong^{1,2}, WANG Chun-bao^{3,4,5}, WU Zheng-zhi^{1,2,6*}, LI Ying-hong¹, LI Li-min¹, ZHANG Xiao-li¹

(1. The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518035; 2. Shenzhen Institute of Geriatrics, Guangdong Shenzhen 518035; 3. MK Smart Robotics Co., Ltd., Guangdong Zhuhai 519075; 4. Guangxi University of science and technology, Guangxi Liuzhou 545006; 5. South China University of Technology, Guangdong Guangzhou 510641; 6. Academician WU Zhengzhi Workstation, Ningbo College of Health Sciences, Zhejiang Ningbo 315100)

〔Abstract〕 *Alpinia oxyphylla* is *Alpinia* genus plant and one of China's four famous southern medicinal herbs. Fruits of *Alpinia oxyphylla* often are commonly used in the treatment of diarrhea, Alzheimer's disease (AD), cancer, kidney disease, bone disease, and so on. In recent years, the pharmacological researches of fruits of *Alpinia oxyphylla* mainly focus on the extracts and chemical constituents. In this paper, the studies of fruits of *Alpinia oxyphylla* on diarrhea, learning cognitive and neural protection, antiallergy effect, anti-cancer effects, nephropathy treatment, treatment of bone diseases and cell migration are reviewed. It provides the basis for the later research, development and application of fruits of *Alpinia oxyphylla*.

〔Keywords〕 *Alpinia oxyphylla*; Extract; Chemical constituent; Disease

1 简介

益智仁, 又名益智子, 为姜科山姜属植物益智的干燥成熟果实, 夏、秋间果实由绿变红时采收, 晒干或低温干燥保存, 主要产于广西、云南、海南、广东、福建等地^[1]。益智仁作为药用历史悠久的我国四大南药之一在我国许多药材古典专著中均有记载, 如《本草拾遗》、《图经本草》、《本草正义》和《本草纲目》等^[2]。

益智仁性温, 味辛, 具有温脾止泻摄唾和暖肾固精缩尿等功效, 多用于脾肾虚寒不固所致诸症^[3]。药理学

的数据表明益智仁有很多有益的成分。益智仁中的成分主要包括: 黄酮类(良姜素、杨芽黄素、白杨素、山奈素、芹菜素-4, 7-二甲醚), 二芳基庚烷(益智酮A、益智酮B、益智醇), 倍半萜烯(诺卡酮)等^[4]。

2 在各类疾病中的研究

益智仁在中药中常被用来治疗腹泻、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、癌症、肾病、骨疾病等, 但是详细的作用机制尚不明确。本文作者综述了益智仁在以上各类疾病中的研究进展。

〔收稿日期〕 2023-04-01

〔基金项目〕 国家自然科学基金(81574038); 广东省中医药局重点研究室研究项目(20215002); 广东省公益研究与能力建设专项资金项目(2014A020221004); 深圳市科技计划基础研究(重点项目)(JCYJ20220818101806014), 深圳市医疗卫生三名工程(SZSM20162049)。

〔作者简介〕 段丽红, 女, 副研究员, 主要研究方向是老年医学。

〔*通信作者〕 吴正治(E-mail: szwzz001@szu.edu.cn; Tel: 13923737883)

2.1 腹泻

研究者研究发现,益智仁可治疗腹泻,为泄泻证治疗中最常用的配伍药,其中使用频率最高的是用于治疗温脾止泻为主证的泄泻证^[5-6]。

益智的乙醇提取物中存在九种主要的植物化学物质,分别为杨芽黄素、良姜素、白杨素、芹菜素-4,7-二甲醚、山奈素、益智酮 A、益智酮 B、益智醇、诺卡酮,它们具有抗腹泻的活性^[4]。然而,这些物质通过口服或者静脉注射进入到人体后,会存在怎样的转化机制,很大程度上是未知的^[7-8]。研究人员在大鼠口服益智提取物后,用液相色谱/串联质谱分析选择反应监测模式确认大鼠血浆中含有这些化学物质及其代谢产物^[8];Wang 等^[9]研究了益智仁的止泻活性以及其作用机制,结果发现益智仁在体内和体外的实验中均表现出很强的止泻作用,其丰富了益智仁在临床运用上的科学和理论意义。Zhang 等^[4]证明了杨芽黄素可以通过影响钠/氢交换因子 3 和 AQP4 蛋白的活性来达到止泻的目的。

2.2 AD

AD 是老年人的主要神经系统疾病中的一种,已成为仅次于心脑血管疾病和肿瘤的第三大健康杀手。研究发现,化合物的分子量小于 400 并且氢键的数量小于 10 时更容易渗透血脑屏障^[10]。Shi 等^[11]从益智仁的正丁醇提取物中分离出来了多种小分子化合物并研究了它们的神经保护作用,结果表明,它们能够对由 β -淀粉样蛋白(1-42) (β -amyloid protein (1-42), $A\beta$ (1-42)) 诱导的学习和记忆障碍表现出显著的神经保护活性,减弱神经损伤和额叶皮层和海马的细胞凋亡,抑制 β -分泌酶和 $A\beta$ (1-42) 的量。同样,有研究表明从益智中分离出来的抗氧化物质 5-羟甲基糠醛能够改善了 AD $A\beta$ (1-42) 小鼠模型的认知障碍^[12];分离出的一种倍半萜物质(9-hydroxy epinootkatol)对谷氨酸诱导的细胞凋亡具有神经保护活性^[13];其三氯甲烷提取液能够改善由氧化应激减弱引起的学习和记忆障碍^[14];且分离出的原儿茶酸和白杨素结合在一起使用时,可以有效治疗帕金森等疾病^[15]。Wang 等^[16]使用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)对小鼠诱导构建了 AD 模型后,研究益智仁的主要成分诺卡酮对 AD 小鼠的神经保护作用,发现诺卡酮逆转了小鼠海马神经元的退化,并激活了小鼠的小胶质细胞,使神经炎症反应得到缓解,且小鼠的学习和记忆障碍也能得到改善。此外,有研究发现^[16-17],诺卡酮、益智五味子草干预的 AD 模型小鼠,其 Y 迷宫和 Morris 水迷宫的行为学表现良好,由此可知诺卡酮、益智五味子草可改善 AD 小鼠行为。

在机制方面,李裕倩等^[18]通过研究证明益智仁乙醇提取物对 6-羟基多巴胺诱导的神经元损伤的保护作用涉

及抗感染和抗氧化作用。另有研究发现益智仁正丁醇提取物通过抑制 β -分泌酶活性和降低 $A\beta$ (1-42) 水平来减轻小鼠额叶皮层和海马的神经元损伤和细胞凋亡^[19]。益智仁氯仿提取物则可通过减轻氧化应激和调节小胶质细胞的激活和神经元嗜酸性的变性以增强胆碱能系统功能来改善学习和记忆缺陷^[14]。He 等^[20]基于 $A\beta$ (1-42) 寡聚物诱导的小鼠 AD 模型,研究了诺卡酮对小鼠的记忆障碍影响,研究结果表明小鼠大脑中乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)水平下降,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平则上升,海马的组织病理学变化也得到了改善,综合研究结果,研究者得出诺卡酮改善 AD 小鼠记忆障碍的机制可能是抗氧化和抗乙酰胆碱酯酶活性的结论。林文新等^[21]采用冈田软海绵酸(okadaic acid, OA)对 PC12 细胞进行了诱导,然后研究发现原儿茶酸和乙酸龙脑酯对 PC12 细胞的保护作用表现为降低了细胞外乳酸脱氢酶的水平 and 缓解了大鼠 PC12 细胞的形态损伤。此外,诺卡酮可抑制神经炎症,因为其能降低 AD 小鼠的许多炎症细胞因子的表达,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核苷酸齐聚域样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nucleotide oligomerization domain-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、核因子 κ Bp65 (nuclear factor kappa-Bp65, NF- κ Bp65) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), 而且还能降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量和 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, $A\beta$)水平;原儿茶酸及乙酸龙脑酯则通过对 Tau 蛋白(Tau-protein, p-Tau)活性的抑制和减少 p-Tau 含量来改善 AD 模型小鼠学习和记忆障碍^[20-22]。

2.3 癌症

结肠癌是常见发生于结肠部位的消化道恶性肿瘤,流行病学研究表明,类黄酮可以降低结肠癌的风险^[23]。杨芽黄素是益智仁中最主要的类黄酮物质,而杨芽黄素在抗癌效果和结肠癌细胞的分子机制尚未报道。Park 等^[24]研究了杨芽黄素在浓度为 1、5、10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时能否抑制结肠癌细胞生长,以及在体内研究中检测每只鼠中注入杨芽黄素剂量 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时的治疗效果。研究结果表明杨芽黄素可以抑制人结肠癌细胞 SW480 和 HCT116 的生长,使 DR3、DR4、Fas 和细胞凋亡蛋白质的表达均明显升高并抑制 NF- κ B 的活性;体内治疗的时候,肿瘤的大小和重量均明显减小。杨芽黄素可以抑制 NF- κ B 的活性来激活死亡受体的表达从而使结肠癌细胞细胞凋亡。进一步的研究表明,将低剂量西妥昔单抗与杨芽黄素结合使用时,可以显著提高通过抑制表皮生长因子受体信号,从而抑制癌症细胞生长的作用^[25]。Zhang 等^[26]利用 MTT

测定和 LDH 释放试验检测乙醇 (ethanol, EE)、石油醚 (petroleum ether, PE)、二氯甲烷 (dichloromethane, DCLM)、乙酰乙酸 (acetoacetic acid, EtOAc)、正丁醇 (1-butanol, n-Bu)、水 (water factor, WF) 等提取益智后的提取物对 HepG2, SW480, MCF-7, K562 和 HUVEC 细胞系的毒性, 结果表明 EE, PE 和 DCLM 可以明显抑制各细胞系细胞的增殖。

2.4 肾病

慢性肾病是一种肾功能慢慢丧失的疾病, 在成年人中的患病率已达到了 7%~10%, 严重威胁着人类的健康。在中医里, 益智仁能补肾壮阳、固精缩尿, 用于治疗不同的尿失禁症状包括频率、紧迫性和夜尿症。益智仁常被用作抗利尿剂, 在中药中用于治疗遗尿和减少排尿。Li 等^[27]利用 UPLC-QTOF-MS/MS-based 代谢组学平台, 同时分析腺嘌呤过多造成的慢性肾炎, 以及有益智仁提取物起防护作用的情况下等离子体/尿液代谢的变化, 结果表明, 使用益智仁可以将胍基丁胺、马尿酸、甲基鸟嘌呤等代谢物的含量恢复到对照的水平, 说明益智仁提取物可以治疗慢性肾功能损伤。同时, Yuan 等^[28]研究了从益智仁中分离出来的良姜素对大鼠逼尿肌收缩肌肉的拮抗作用, 结果表明良姜素对与毒蕈碱受体相关的逼尿肌收缩活性有抑制作用。临床上, 常将益智仁与乌药进行配伍来用于治疗因肾气虚寒而导致的遗精、尿频、早泄、遗尿等症, 这是因为配伍后具有了温化肾气、温补肾阳和减少尿量的作用。朱叶等^[29]通过将益智仁-乌药醚提取物灌胃肾阳虚多尿大鼠模型, 并测定实验过程中大鼠眼眶静脉取血所得血清和血浆中血环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和醛固酮 (aldosterone, ALD) 的水平, 发现, cAMP、ALD 的浓度增加, 大鼠转运水的能力增强, 水的重吸收增加, 最终达到了减少尿量的效果。

2.5 骨疾病

破骨细胞骨吸收过度常引起骨的病理性损伤, 这种情况常出现在各种骨骼疾病中。经验表明, 某些草药的提取物对骨代谢有有益的影响^[30]。Ha 等^[31]研究了益智仁水提取物对破骨细胞的分化以及破骨细胞介导的骨损伤的影响, 结果表明益智仁水提取物通过抑制 RANKL 介导的破骨细胞的分化, 从而对骨质流失表现出保护作用; 同时表明益智仁水提取物在预防和治疗骨疾病和过度的骨吸收方面有较好的作用。

2.6 其他疾病

Kim 等^[32]研究了益智水提取物对免疫球蛋白 (immunoglobulins, Ig) E 的作用, 其中 IgE 具有通过抗二硝基甲苯 IgE 抗体介导的过敏活性, 结果表明益智水提取物有很强的抗过敏作用。

人类脂肪干细胞展示出了各种临床应用方面的潜力, 包括受伤或退行性组织的移植与再生^[33]。将人类脂肪干细胞嫁接到正确的受伤位点, 对于干细胞疗法的保证是至关重要的^[34]。从益智仁中分离出来的原儿茶酸可以促进人类脂肪干细胞在体内的迁移, 这与提高基质金属蛋白-1 (matrix metalloproteinase-1, MT1, MT1-MMP) 表达和促进基质金属蛋白-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 的酶原激活有关^[35]。Ju 等^[36]的研究发现, 从益智仁中分离出的原儿茶酸, 在施旺细胞的迁移以及受损周围神经的再生中起着重要的作用。然而, 还有一些研究发现益智仁的石油醚提取物能够明显抑制了 HUVEC 细胞系细胞的迁移^[26]。

陈钰等^[37]基于 SD 癫痫模型大鼠, 探究了益智乙醇提取物治疗癫痫的作用机制, 发现益智仁醇提取物可遏制癫痫发作, 减轻癫痫大鼠海马神经元的损伤, 提高大鼠海马组织超氧化物歧化酶的水平, 降低脂质氧化的水平。

炎症性肠病是慢性且非特异性的一种疾病, 会反复发作, 从而对人们的身体健康以及生活质量产生了严重的影响。房磊臣等^[38]采用 2,4,6-三硝基苯磺酸法复制了经典实验性肠炎模型, 在此模型的基础上, 研究了益智仁 4 种不同极性部位提取物 (石油醚、三氯甲烷、乙酸乙酯和正丁醇) 对小鼠的实验性肠炎的影响, 发现益智仁 4 种极性部位提取物对实验性肠炎模型小鼠均有一定改善作用, 其中以乙酸乙酯部位和正丁醇部位效果较好。

3 展望

益智仁作为“四大南药”之一, 其性温, 味辛, 具有温脾止泻摄唾和暖肾固精缩尿等功效, 主要产地为广西、云南、海南、广东、福建等, 药用历史悠久, 在很多药材古典专著中有记载。益智仁含有许多有益成分, 无论是单体物质还是与其他药物配伍, 均可实现对许多疾病的治疗, 本文作者对其目前的作用效果和作用机制进行了归纳, 旨在促进其在临床上的应用, 为进一步的现代化开发利用提供科学依据。

〔参考文献〕

- (1) 张俊清, 王勇, 陈峰, 等. 益智的化学成分与药理作用研究进展 (J). 天然产物研究与开发, 2013, 25(2): 280-287.
- (2) 赵飞燕, 沈夕坤, 唐樑. 益智仁的化学成分、药理作用和临床应用研究进展 (J). 医药, 2016, 8(3): 276.
- (3) 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (M). 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 605.
- (4) Zhang J, Wang S, Li Y, et al. Anti-diarrheal constituents of *Alpinia oxyphylla* (J). *Fitoterapia*, 2013, 89(1): 149-156.
- (5) 蒋姗, 李云, 郭杰, 等. 基于现代临床文献的经典名方吴

- 茱萸汤主治病症及用药规律分析 (J). 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 181-193.
- (6) 李红伟, 徐若颖, 宋梦娇, 等. 5 种炮制方法对小茴香中油类成分组成和相对含量的影响 (J). 中华中医药学刊, 2022, 40(11): 46-54.
- (7) Chen F, Li HL, Tan YF, et al. Validated method to measure yakuchinone A in plasma by LC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in rats (J). Chemistry Central Journal, 2014, 8(1): 1-2.
- (8) Chen F, Li HL, Tan YF, et al. Identification of known chemicals and their metabolites from *Alpinia oxyphylla* fruit extract in rat plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) with selected reaction monitoring (J). Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 97(2): 166-177.
- (9) Wang S, Zhao Y, Zhang J, et al. Antidiarrheal effect of *Alpinia oxyphylla* Miq. (Zingiberaceae) in experimental mice and its possible mechanism of action (J). Journal of Ethnopharmacology, 2015, 168(1): 182-190.
- (10) Pardridge WM. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development (J). Molecular Interventions, 2003, 3(2): 90-105, 151.
- (11) Shi S, Zhao X, Liu A, et al. Protective effect of n-butanol extract from *Alpinia oxyphylla* on learning and memory impairments (J). Physiology & behavior, 2015, 139(1): 13-20.
- (12) Liu A, Zhao X, Li H, et al. 5-Hydroxymethylfurfural, an antioxidant agent from *Alpinia oxyphylla* Miq. improves cognitive impairment in A β 1-42 mouse model of Alzheimer's disease (J). International immunopharmacology, 2014, 23(2): 719-725.
- (13) Zhao H, Ji ZH, Liu C, et al. Neuroprotective Mechanisms of 9-Hydroxy Epinootkatol Against Glutamate-Induced Neuronal Apoptosis in Primary Neuron Culture (J). Journal of Molecular Neuroscience, 2015, 56(4): 808-814.
- (14) Shi SH, Zhao X, Liu B, et al. The effects of sesquiterpenes-rich extract of *Alpinia oxyphylla* Miq. on amyloid- β -induced cognitive impairment and neuronal abnormalities in the cortex and hippocampus of mice (J). Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 18(3): 451802.
- (15) Zhang Z, Li G, Szeto SSW, et al. Examining the neuroprotective effects of protocatechuic acid and chrysin on in vitro and in vivo models of Parkinson disease (J). Free Radical Biology and Medicine, 2015, 84(1): 331-343.
- (16) Wang Y, Wang M, Xu M, et al. Nootkatone, a neuroprotective agent from *Alpiniae Oxyphyllae Fructus*, improves cognitive impairment in lipopolysaccharide-induced mouse model of Alzheimer's disease (J). International immunopharmacology, 2018, 62(12): 77-85.
- (17) Wang M, Bi W, Fan K, et al. Ameliorating effect of *Alpinia oxyphylla*-*Schisandra chinensis* herb pair on cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease (J). Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 97(1): 128-135.
- (18) 李裕倩, 王英锋. 益智仁乙醇提取物对东莨菪碱痴呆小鼠学习记忆的影响 (J). 首都师范大学学报 (自然科学版), 2015, 36(1): 54-56.
- (19) Shi SH, Zhao X, Liu AJ, et al. Protective effect of n-butanol extract from *Alpinia* of n-butanol extract from *Alpinia oxyphylla* on learning and memory impairments (J). Physiology & Behavior, 2015, 139(1): 13-20.
- (20) He B, Xu F, Xiao F, et al. Neuroprotective effects of nootkatone from *Alpiniae oxyphyllae Fructus* against amyloid- β -induced cognitive impairment (J). Metabolic Brain Disease, 2018, 36(1): 251-259.
- (21) 林文新, 黄丽平, 邓敏贞, 等. 益智仁和砂仁有效成分对岗田酸诱导阿尔兹海默病细胞模型的作用研究 (J). 中医学报, 2018, 33(1): 106-110.
- (22) Wang Y, Wang M, Fan K, et al. Protective effects of *Alpiniae Oxyphyllae Fructus* extracts on lipopolysaccharide-induced animal model of Alzheimer's disease (J). Journal of Ethnopharmacology, 2018, 217(1): 98-106.
- (23) 杨楠, 贾晓斌, 张振海, 等. 黄酮类化合物抗肿瘤活性及机制研究进展 (J). 中国中药杂志, 2015, 40(3): 373-381.
- (24) Park MH, Hong JE, Park ES, et al. Anticancer effect of tectochrysin in colon cancer cell via suppression of NF- κ B activity and enhancement of death receptor expression (J). Molecular Cancer, 2015, 14(1): 124.
- (25) Park MH, Hong JE, Hwang CJ, et al. Synergistic inhibitory effect of cetuximab and tectochrysin on human colon cancer cell growth via inhibition of EGFR signal (J). Archives of Pharmacological Research, 2016, 39(5): 1-9.
- (26) Zhang Q, Cui C, Chen CQ, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic activities of *Alpinia oxyphylla* on HepG2 cells through ROS-mediated signaling pathway (J). Journal of Ethnopharmacology, 2015, 169(8): 99-108.
- (27) Li YH, Tan YF, Cai HD, et al. Metabonomic study of the fruits of *Alpinia oxyphylla* as an effective treatment for chronic renal injury in rats (J). Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2016, 124(5): 236-245.
- (28) Yuan Y, Tan YF, Xu P, et al. Izalpinin from fruits of *Alpinia oxyphylla* with antagonistic activity against the rat bladder contractility (J). African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 2014, 11(4): 120-125.
- (29) 朱叶, 谢毅强, 尹德辉. 益智仁-乌药醚提取物对肾阳虚多尿模型大鼠血环磷酸腺苷和醛固酮水平的影响 (J). 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5498-5499.
- (30) 徐洁, 王敏智, 车玉梅, 等. 中药有效成分治疗骨质疏松症的基础研究进展 (J). 中国中西医结合杂志, 2014, 34(4): 503-506.
- (31) Ha H, Shim KS, Kim T, et al. Water extract of the fruits of