

- and their related compounds [J]. J Cell Biochem Suppl, 1995, 22: 231-235.
- [11] Zhang L X, Cooney R V, Bertram J S. Carotenoids upregulate connexin 43 gene expression independent of their provitamin A or antioxidant properties [J]. Cancer Res, 1992, 52 (20): 5707-5712.
- [12] 高 蓝,李潘明. 类胡萝卜素与癌症的化学预防 [J]. 中草药, 1998, 29(5): 346-348.
- [13] Crowell P L. Monoterpenes in breast cancer chemoprevention [J]. Breast Cancer Res Treat, 1997, 46(2-3): 191-197.
- [14] Crowell P L. Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes [J]. J Nutr, 1999, 129(3): 775S-778S.
- [15] Gould M N. Cancer chemoprevention and therapy by monoterpenes [J]. Environ Health Perspect, 1997, 105 (suppl 4): 977-979.
- [16] Mori H, Sugics, Rahman W, *et al.* Chemoprevention of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-b] pyridine-induced mammary carcinogenesis in rats [J]. Cancer Lett, 1999, 143 (2): 195-198.
- [17] Greenwald P, Kelloff G J, Boone C W, *et al.* Genetic and cellular changes in colorectal cancer proposed targets of chemopreventive agents [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1995, 4(7): 691-702.
- [18] Hong Y S, Ham Y A, Choi J H, *et al.* Effects of allyl sulfur compounds and garlic extract on the expression of Bcl-2, Bax and P53 in non small cell lung cancer cell lines [J]. Exp Mol Med, 2000, 32(3): 127-134.
- [19] Shukla Y, Singh A, Srivastava B. Inhibition of carcinogen induced activity of gamma-glutamyl transpeptidase by certain dietary constituents in mouse skin [J]. Biomed Environ Sci, 1999, 12(1): 66-71.
- [20] Sang K L, John M P. Evaluation of potential of cancer chemopreventive activity by inhibition of 12-O-tetradecanoyl phorbol 13-acetate-induced ornithine decarboxylase activity [J]. Arch Pharm Res, 1999, 22(6): 559-564.
- [21] Hecht S S. Approaches to chemoprevention of lung cancer based on carcinogens in tobacco smoke [J]. Environ Health Perspect, 1997, 105 (suppl 4): 955-963.
- [22] Hecht S S. Chemoprevention of cancer by isothiocyanates modifiers of carcinogen metabolism [J]. J Nutr, 1999, 129 (3): 768S-774S.
- [23] Begleiter A, Leith M K, Gurpheny T J *et al.* Induction of DT-diaphorase in cancer chemoprevention and chemotherapy [J]. Oncol Res, 1997, 9(6-7): 371-382.
- [24] Xu K, Thornalley P J. Studies on the mechanism of the inhibition of human Leukaemia cell growth by dietary isothiocyanates and their cysteine adducts *in vitro* [J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60(2): 221-230.
- [26] Herman A, Witold M. Phyto-estrogens and western diseases [J]. Ann Med, 1997, 29(2): 95-120.
- [27] Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, *et al.* Case-control study of phyto-estrogens and breast cancer [J]. Lancet, 1997, 350 (9083): 990-994.
- [28] Viccent P K, Elizabeth M E, Margal M M, *et al.* Chemoprevention of aflatoxin B1 hepatocarcinogenesis by coumarin, a natural benzopyrone, that is a potent inducer of aflatoxin B1-aldehyde reductase, the glutathione-S-transferase and Al subunits and NAD(P)H quinone oxidoreductase in rat liver [J]. Cancer Res, 2000, 60(4): 957-969.
- [29] Kelloff G J, Crowell J A, Steele V E, *et al.* Progress in cancer chemoprevention development of diet-derived chemopreventive agents [J]. J Nutr, 2000, 130(2S): 467S-471S.

## 灯盏花的研究进展

刘 宏,杨祥良,徐辉碧

(华中科技大学药物研究所,湖北 武汉 430074)

摘要: 对近年来有关灯盏花的化学成分、定量方法、药理作用及临床应用等方面的研究进展进行了综述。

关键词: 灯盏花;化学成分;定量方法;药理作用

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)06-0566-03

### Advances in studies on *Erigeron breviscapus*

LIU Hong, YANG Xiang-liang, XU Hui-bi

(Institute of Materia Medica, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430074, China)

**Key words** *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz.; chemical composition; quantitative technique; pharmacological effect

灯盏花是菊科植物短茎飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz.的干燥全草,又名灯盏细辛、东菊。灯盏花性寒、微苦、甘温辛,具有散寒解表、祛风除湿、活血化瘀、通经活络、消炎止痛的功效。目前灯盏花在临床上主要用于缺血性心脑血管病的治疗。近年来,随着研究的深入,对于

其组成、药理作用等方面都有了进一步的认识,本文对近年来灯盏花的有关研究进展作一综述。

#### 1 化学成分

灯盏花含有黄酮、植物甾醇、挥发油、焦性儿茶酚、氨基酸及微量元素等多种成分。早期从该植物中分离鉴定出焦袂

\* 收稿日期: 2001-06-29

作者简介: 刘 宏,男,2000年7月毕业于同济医科大学药学院,获硕士学位,同年考入华中科技大学生命科学院,攻读博士学位。研究方向为植物有效成分的基础研究及开发。

康酸 (pyromeconic acid)、焦袂康酸苷 (灯盏细辛苷, erigeroside)、灯盏乙素 (野黄芩苷, scrtellarin)等组成。近年来,灯盏花中所含的各种成分又陆续被发现。

张德成等<sup>[1]</sup>首次从灯盏花中分离鉴定了结构为 4', 5, 6, 7-四羟基黄酮-7-O $\beta$ -D-吡喃葡萄糖醛甲酯苷。

近年来,灯盏花的化学成分的研究主要集中于乙醇和乙酸乙酯的提取部分。胡昌奇等<sup>[2]</sup>将灯盏花乙醇提取物的水不溶部分进行柱层析,分离得到了洋芹素 (apigenin)、木犀草素 (luteolin)、木栓酮 (fredelin)、表木栓醇 (epifriedelinol)、正三十四醇 (tetraatriacontanol)、豆甾醇 (stigmasterol)和豆甾醇-D-葡萄糖苷 (stigmasteryl-D-glucoside)。张卫东等<sup>[4]</sup>从灯盏花的乙醇提取物中分离出 4个黄酮苷化合物:除已知的灯盏乙素和灯盏甲素外,还得到了 5, 6, 4'-三羟基黄酮-7-O $\beta$ -D-半乳糖醛酸苷和黄芩素-7-O $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷。

在灯盏花的乙酸乙酯提取部分中,岳建民等<sup>[3]</sup>除分离获得焦袂康酸、丁二酸酐 (succinic anhydride)、木栓酮、咖啡酸 (caffeic acid)、毛茛草酚 (eridictyol)及表木栓醇等化合物外,还首次分离鉴别出 5个二咖啡酰基化合物:(3, 5-O-二咖啡酰)奎尼酸及其甲酯、(3, 4, -O-二咖啡酰)奎尼酸及其甲酯和具有全新骨架的化合物 erigoster A。张卫东等<sup>[5]</sup>分离得到了 3, 5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸、6-甲氧基香豆素-7-O $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷和七叶树苷。

## 2 定量方法

灯盏花一般以其中含量最高的灯盏乙素作为定量的标准。灯盏乙素在 336 nm 处有最大吸收,可以用紫外方法对其进行含量测定。林泳月等<sup>[6]</sup>将灯盏乙素溶于乙醇,于 (337 $\pm$ 1) nm 处测定吸光度,发现其浓度在 0~10 $\mu$ g/mL 范围内符合比尔定律,10多批原料和 100多批注射液的含量测定结果表明该方法简便可行。

对于含量较低的样品,HPLC法具有明显的优势。李守拙等<sup>[7]</sup>建立了 HPLC测定灯盏乙素的方法。以甲醇-水-乙酸 (43: 55: 2)为流动相,检测波长为 335 nm,采用外标面积法定量。结果表明,灯盏乙素进样量在 0.788~3.940 $\mu$ g 范围内,峰面积分值与其浓度有良好的线性关系。

近年来,一些新的检测技术也开始用于灯盏花的含量测定。曲峻等<sup>[8]</sup>将 HPLC与三极四极串联质谱 (MS/MS)联机的方法,将 MS/MS作为检测灯盏乙素的高选择性检测器,通过多反应监测 (MRM)的扫描方式监测灯盏乙素的信号,实现了对灯盏乙素的精确定量,检测限可达到 1 ng,分析一个样品仅需 4 min,较适合低浓度样品(如血药浓度)的测定。

## 3 药理作用及临床应用

3.1 对缺血脑组织的影响:灯盏花素对缺血脑组织的改善作用是通过多种途径实现的。动物实验表明<sup>[9]</sup>,灯盏花素能有效改善大脑中动脉梗死大鼠缺血再灌流的脑组织的局部脑血流量,特别以缺血和再灌流的早期更为明显 ( $P < 0.05$ ),对于缺血再灌注 3至 12 h 期间脑组织内中性粒细胞髓过氧化物酶 (MPO)活性即中性粒细胞的浸润有明显抑制作用,并能明显减轻脑组织的缺血损伤程度,推测其机制可能为抑

制蛋白激酶 C激活所致的脑血管痉挛收缩→增加局部脑血流量→改善脑微循环→减少炎症细胞粘附浸润→使脑损伤减轻。在类似的研究中<sup>[10]</sup>灯盏花素对缺血再灌注大鼠脑组织具有降低脑组织含水量、升高脑组织 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase和 Ca<sup>2+</sup>-ATPase及 SOD 过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)的活性,提示该药可通过保护脑组织 ATPase活性改善离子转运,防治脑组织缺血再灌注损伤。

灯盏花对于缺血性脑病具有明确的疗效。李浩<sup>[11]</sup>应用灯盏花注射液治疗脑梗死 90例,总有效率达 92.28%,而在 40例复方丹参注射液对照组中,有效率为 62.50%,两组有非常显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

3.2 对血小板聚集功能的影响:对于阻断冠脉造成犬急性心肌缺血,灯盏花注射液能使血小板聚集率和血小板计数明显减轻,抑制血小板血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)的浓度,进而使血小板聚集受到抑制,从而增加缺血心肌侧支循环供血,使心肌缺血得到改善<sup>[12]</sup>。灯盏细辛同样能明显改善尿激溶栓剂后血小板聚集和 TXB<sub>2</sub>的变化,并升高血中组织型纤溶酶原激活物 (tPA)、抗凝血因子 III (AT-III)的浓度,降低纤溶酶原激活物的抑制物 (PAI)浓度,提高急性冠状动脉血栓形成时应用尿激酶治疗的再通率<sup>[13]</sup>。

3.3 对血液粘度的影响:血液粘度的增高是形成血栓的重要原因。动物实验表明<sup>[14]</sup>,灯盏花注射液可降低家兔的血液粘度,静注 20 mg/kg,2及 4 h 全血粘度明显下降,  $P < 0.05$  和  $< 0.01$ 。肌肉注射每天 10 mg/kg,连续 14 d,在注射后第 3 天及第 7 天全血粘度也明显下降,  $P < 0.01$  和  $< 0.05$ ,但血浆粘度均无明显变化,其机制可能与抑制红细胞聚集有关。

马春蓉等<sup>[15]</sup>用灯盏花注射液治疗 51例高粘滞综合征患者,治疗后全血高切粘度、全血低切粘度、血浆粘度、血液还原粘度、血液相对粘度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、血脂均降低,在统计学上有显著和非常显著差异。

3.4 对心肌的作用:灯盏花素具有扩张冠脉血管,降低血液粘度,增加冠脉血流量,改善局部血供的作用,同时它还有抗心肌再给氧性损伤作用。研究表明<sup>[16]</sup>,灯盏花素具有松弛大鼠主动脉肌环的作用,灯盏花能抑制细胞内钙的释放,作用与三氟拉嗪相似。对于苯肾上腺素引起的血管相位性收缩和张力性收缩均有明显抑制作用,其抑制率分别达到 46.7% 和 22.2%。

在用灯盏花素注射液和硝酸甘油注射液治疗冠心病、心绞痛的比较性研究中<sup>[17]</sup>,两组总有效率分别为 83.2% 和 79.9%,无显著差异,但灯盏花素注射液在治疗中的不良反应如剧烈头痛、血压过低等明显少于硝酸甘油注射液。

3.5 对视神经的作用:青光眼病理性损伤主要在视网膜神经节细胞 (RGCs)。灯盏细辛注射液具有恢复大鼠高血压状态造成的 RGCs 细胞色素氧化酶活性的作用,其机制可能是通过改善视网膜的微循环和/或使受损,但仍然存活的 RGCs 的轴浆流部分恢复<sup>[18]</sup>。采用经前房灌注乳酸钠林格氏液的方法将大鼠眼压升高到 14.63 kPa (110 mm Hg)并持续 45 min 造成实验性高血压模型,这种模型即可造成视神经

轴浆流的阻滞,又可造成视网膜等处的缺血,灯盏细辛可以使高眼压状态下的 RGCs 形态及密度均得到较好地保存<sup>[19]</sup>。上述实验性高眼压模型,经用灯盏细辛注射液治疗 20 d,轴浆运输可以部分恢复,40 d后恢复明显,表现为被标记的 RGCs 数明显增多,灯盏细辛可能使某些濒临死亡的 RGCs 轴索恢复轴浆运输,从颅内靶细胞传出的神经营养信号或靶组织分泌的神经营养因子能顺利到达 RGCs 胞体,从而避免了部分 RGCs 的死亡。灯盏细辛对 RGCs 或视神经的保护作用是通过多种途径实现的<sup>[20]</sup>。

3.6 对肝脏的作用:灯盏花注射液不但能减轻四氯化碳对大鼠肝脏的炎症反应,减轻转氨酶代谢异常及蛋白代谢的异常程度,还减轻了四氯化碳所致大鼠肝脏纤维化的进展程度,明显地抑制了大鼠血清和肝组织匀浆中透明质酸和层粘蛋白的含量<sup>[21]</sup>。

4 小结

目前,对于灯盏花的化学组成已经有了比较全面的研究,但其药理作用的研究还不够完善,特别是在细胞水平和分子水平上对其作用机制的研究尚待进一步深入,灯盏花在动物及人体的药代动力学研究几乎为空白,灯盏花新剂型的研究也有待加强。

参考文献:

[1] 张德成,金吉琴,刘星楷,等.灯盏花化学成分的研究I.一个新黄酮葡萄糖苷甲酯的分离和鉴定[J].中草药,1985,16(9):24.  
 [2] 胡昌奇,张德成,华云,等.灯盏花化学成分的研究II[J].中草药,1985,16(10):12.  
 [3] 岳建民,赵勤实,林中文,等.灯盏细辛中酚类化合物的研究[J].植物学报,2000,42(3):311-315.  
 [4] 张卫东,陈万生,王永红,等.灯盏花黄酮苷化学成分的研究[J].中草药,2000,31(8):565-566.  
 [5] 张卫东,陈万生,孔德云,等.灯盏细辛化学成分的研究[J].中国药学杂志,2000,35(8):514-516.

[6] 林泳月,李文光.灯盏花素及其制剂中的含量测定[J].中成药研究,1985,5:10.  
 [7] 李守拙,李沈明,范书铎,等.黄芩茎中野黄芩苷含量测定[J].中草药,2000,31(12):910.  
 [8] 曲峻,王义明,罗国安,等.LC/MS/MS的多反应监测方法定量测定灯盏乙素[J].药学学报,2000,35(2):139-141.  
 [9] 帅杰,董为伟.PKC抑制剂灯盏花素对缺血再灌注脑损害的作用研究[J].中国药理学通报,1998,14(1):75-77.  
 [10] 陈小夏,何冰,杜淇璋,等.灯盏花素对缺血再灌注大鼠脑组织 ATPase活性的保护作用[J].中药新药与临床药理,1998,9(4):214-216.  
 [11] 李浩,陈宇春.云南灯盏花注射液治疗脑梗塞的临床研究[J].中药新药与临床药理,1998,9(3):141-143.  
 [12] 盛净,徐济民,杨菊贤,等.灯盏细辛对犬急性心肌缺血时血小板聚集功能 TxB2和 6-酮-PGF<sub>1α</sub>的影响[J].中华心血管杂志,1995,23(1):53-55.  
 [13] 盛净,赵佩琪,许左隼,等.灯盏细辛干预血小板、凝血功能对急性冠状动脉血栓形成后溶栓的影响[J].中华心血管杂志,1999,27(2):115-117.  
 [14] 黄震华,徐济了,乐忠庆,等.灯盏花注射液对家兔血液粘度的影响[J].中成药研究,1987,11:25.  
 [15] 马春蓉.灯盏花注射液治疗高粘滞综合征 51例疗效观察[J].川北医学院学报,1999,14(1):70.  
 [16] 陈一岳,王胜涛,曾文珊,等.灯盏花素对大鼠主动脉肌环的松弛作用[J].中药新药与临床药理,1994,5(2):15-19.  
 [17] 王丽娜,程嘉伦.灯盏花素注射液治疗冠心病 30例疗效观察[J].现代中西医结合杂志,1999,8(7):1072.  
 [18] 贾莉君,刘忠浩,罗学港,等.青光康注射液对急性实验性高眼压大鼠视网膜节细胞代谢的作用[J].中华眼科杂志,1995,13(2):129-132.  
 [19] 朱益华,蒋幼芹,刘忠浩,等.灯盏细辛对高眼压鼠视网膜神经节细胞超微结构的影响[J].湖南中医杂志,2000,16(3):71-72.  
 [20] 朱益华,蒋幼芹,刘忠浩,等.灯盏细辛注射液对鼠实验性高眼压视神经轴浆运输的影响[J].中华眼科杂志,2000,36(4):289-291.  
 [21] 李文凡,白娟,王立荣,等.灯盏花对实验性肝纤维化大鼠血清和肝匀浆中透明质酸和层粘蛋白含量的影响[J].兰州医学院学报,1999,25(6):28-30.

(上接第 561页)

表 1 细粉与超微粉显微特征比较表

显微特征	细粉	超微细粉体
薄壁组织碎片(地黄)	数十个排列	未见
果皮表皮细胞(山茱萸)	多见	未见
薄壁细胞及草酸钙结晶(山茱萸)	多见	未见
石细胞群(山茱萸)	多见	偶见单细胞
网纹具缘纹导管(山药)	多见,直径 30~90 <sup>μ</sup> m	偶见碎片
草酸钙针晶束(山药)	多见,成束长 80~240 <sup>μ</sup> m	偶见碎片
草酸钙簇晶(牡丹皮)	多见,排列成行	未见
薄壁细胞(泽泻)	类圆形,有椭圆形纹孔集成纹孔群	未见
菌丝、团块(茯苓)	多见	未见

的水不溶性大分子有效成分,极有可能在混合粉碎的过程中通过药材中某些物质的作用,增加同水的亲和力,从而简化提取或机体吸收过程。粉体物理特性的改变对有效成分溶出特性的影响及其药动学和药效学的影响,我们将进行深入地研究和探讨。

参考文献:

[1] 王爱武,吕文海,耿晖.超微粉碎在中药生产中应用概况及展望[J].时珍国医国药,2000,11(7):669.  
 [2] 何煜,郭琪,杜晓敏.中药细胞级微粉碎对体内吸收的影响[J].中成药,1999,21(11):601-602.  
 [3] 宋丽丽,郭淑丽,李勉.蒲公英超微细粉体显微特征观察[J].河南大学学报(医学科学版),2001(1):31-33.  
 [4] 中国药典[S].2000年版.一部.