

九里香化学及抗生育作用研究概况

白求恩医科大学药理教研室 (长春 130021)

睢大贤* 吕忠智

长春医学高等专科学校天然药物化学教研室

李淑惠

摘要 综述近10年来九里香的化学,尤其是九里香抗生育有效物质的分离、纯化和合成,以及抗生育作用的药理研究概况,提示九里香中可能存在2种以上不同结构的抗生育活性成分,以皮分离物的作用效果最佳。

九里香 *Murraya paniculata* (L.) Jack. 为芸香科植物,俗名月橘。味辛、微苦、性温。有行气止痛、活血散瘀、祛风除湿、麻醉镇惊功能。我国福建民间以其根煎剂用于中期妊娠引产,取得良好效果^[1]。70年代,九里香在临床上曾用于局部麻醉^[2,3]、治疗流行性乙型脑炎^[4]、破伤风^[5]、急、慢性肾炎等^[6]。以九里香为主药的三九胃肽近年来在临床上广泛用于治疗慢性胃炎和胃、十二指肠溃疡。80年代以后,国内、外对九里香的化学研究进展很快,尤其是从九里香中分离得到了多种抗生育有效物质,经药理研究证实具有显著的抗着床和终止妊娠等活性。现就九里香的化学和抗生育作用研究进展作一概述。

1 化学成分研究

九里香叶含多种黄酮类化合物,主要有爱克受梯新 (exoticin)、8-异戊烯梨萜素 (8-isopentenylsimetin)、费巴露新 I (phebalosin I)^[7]。还含挥发油0.25%,内含 L-毕澄茄烯 (L-cadinene)、磷氨基苯甲酸甲酯、甜没药烯 (bisabolene)、 β -丁香烯 (β -caryophyllene)、牻牛儿苗 (geraniol)、3-蒎烯 (carene-3)、丁香油酚 (eugenol)、香茅醇 (citronellol)、水杨酸甲酯、硫-愈创萘 (S-quiazulene)、甲氧基欧芹酚 (osthol)、九里香素 (paniculatin)、考九里香素 (coumurrayin)、甲氧基黄酮 (exoticin)、8-异戊烯基柠檬油素 (8-isopentenylsimetin)^[8]。花瓣含东莨菪甙 (scopolin) 及东莨菪素 (scopoletin)。果实含西比赛亭七甲醚 I (hibiscetin heptamethyl ether I)、半- α -胡萝卜酮 (semi- α -carotenone)。茎皮含微量梅克受梯新 I (mexoticin I)^[7]。80年代初,国外从九里香中提出多种香豆精^[9,10]。我国学者杨峻山等^[11]首先自广东九里香叶中分离得到6个香豆精,其中3个化合物为新的香豆精,命名为九里香甲素 (isomexoticin)、九里香乙素 (murpanidin)、九里香丙素 (murpanicin)。并根据光谱分析和化学方法确定其结构分别为5,7-二甲氧基-8-(2', 3'-二羟基-3'-甲基丁基)香豆精、7-甲氧基-8-(1', 3'-二羟基-3'-甲基-3'-丁烯基)香豆精和7-甲氧基-8-(1'-乙氧基-2'-羟基-3'-甲基-3'-丁烯基)香豆精。同时得到3个已知的香豆精,分别为murragatin、murralongin和5,7-二甲氧基-8-(3'-甲基-2'-酮基丁基)香豆精。最后一个香豆精是首次从本植物中得到。日本的今井藤生等^[12]将台湾产九里香根部的氯仿提取物用柱色谱法分离,得到植物性甾醇 β -谷甾醇、豆甾烯(4)-酮(3)及香豆素衍生物osthol、murralongin。接着又从其叶中分离出香豆素衍生物等数种化合物,并确定了结构^[13]。同时,井藤千裕等^[14]对石垣岛采集的九里香根皮成分进行检索,分离出3种新型香豆素,并确立了结构。李钳等^[15]从广西九里香根中分离得到九里香叶甲碱、九里香碱和 β -谷甾醇。并从广西九里香叶片精油中分离出含有26个止咳、止痛、驱蚊的化合物,占总挥发油的97.03%。其中含量

*Address: Sui Dayuan, Department of Pharmacology, Bethune University of Medical Sciences, Changchun

较高的是乙酸香叶酯(26.37%)、香叶醛(21.79%)和橙花醛(20.77%)[16]。香港中文大学Kong等[17]从九里香根部分出一种新的有效避孕成分,取名月橘烯碱(yuehchuk-ene),低剂量即对大鼠有显著的抗着床活性。此月橘烯碱是一种新的双吲哚生物碱,含量20mg/kg,其结构为6 β -(3'-吲哚)-7 α 、7 β , 9-三甲基-6 α β , 7, 8, 10 α β -四氢茛并[2, 1-b]吲哚的消旋体。经乙酰衍生物单晶X-光衍射确定其相对构型如图所示[18]。Kong等[19]还以3-甲醛基-吲哚为主要原料,经4步合成得到月橘烯碱。由于天然月橘烯碱在植物中含量较低,合成月橘烯碱的总收率仅1%~2%,并有一些结构类似的副产物,给纯化带来很大困难。为此,高红等[20]通过各种分离、纯化手段的综合运用,目前已使纯度达98%以上,并成功地找到了直接结晶的方法,省去了先做成N-2-酰基-月橘烯碱再重结晶的处理过程。我国学者谢晶曦等[21]对九里香抗生育活性物质一月橘烯碱进行了仿生合成研究。即:吲哚经3-位醛基化、与丙酮缩合成化合物I;将氮原子保护后进行了wittig反应;脱保护基得到 β -异戊二烯吲哚;经分子间Diels-Alder加成反应得消旋月橘烯碱。王淑如等[22]以不同方法从九里香皮中分离得到9种抗生育有效物质。其中以

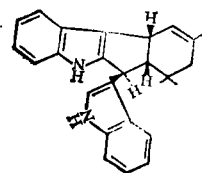


图 月橘烯碱

Sephadex G100柱层析-GTAB络合物(V)和不络合物(VI)、磷酸氢钙吸附酸溶-CTAB络合物(VII)、Sephadex G100柱层析-磷酸氢钙吸附酸溶-CTAB不络合物(VIII)及Sephadex G100柱层析-磷酸氢钙吸附酸溶-Se

phadex G200柱层析物(IX)等5种分离物抗生育效果显著。刘京丽等[23]从九里香皮部经水提醇沉法、Sephadex G100柱层析分离、磷酸氢钙吸附酸溶,通过Sephadex G200柱层析纯化,得到具有抗生育作用的灰白色粉末状九里香蛋白多糖。总糖含量为52.1%(其中葡萄糖醛酸含量10.9%),蛋白质含量为20.0%。九里香蛋白多糖去蛋白后,得九里香多糖。总糖含量为88.2%(其中葡萄糖醛酸含量20.0%),平均分子量约为 1.7×10^5 。组成单糖的摩尔比为葡萄糖:甘露糖:木糖:阿拉伯糖:岩藻糖:葡萄糖醛酸=1.0:0.4:0.16:0.17:0.2:0.48。

2 抗生育作用研究

陈琼华等[24]研究了九里香的抗生育作用。结果表明,给妊娠5~6d小鼠腹腔注射九里香根茎煎剂6.7g/kg、皮煎剂10g/kg,均有明显的抗着床作用,抗运卵效果则不明显。若给妊娠7~8d的小鼠分别腹腔注射不同剂量的九里香根茎、皮、枝、叶和木质部煎剂,均有明显抗早孕作用。以皮煎剂效果最好,抗早孕率在80%以上。若与PGE₂合用,对小鼠抗早孕有增效作用。不同给药途径实验表明,其抗早孕作用以腹腔注射最好,皮下注射效果较差,口服则无效。此外,九里香皮煎剂 3.6×10^{-4} g/ml对未孕小鼠离体子宫有明显兴奋作用; 1.5×10^{-4} g/ml对妊娠5~6d小鼠离体子宫亦有明显兴奋作用,加入药液后子宫立即呈现强烈收缩,并在紧张性收缩基础上进行节律性收缩。与PGE₂合用有明显增强作用。给妊娠6~7d小鼠静脉注射12.5%九里香皮煎剂0.2、0.03ml时,在3~4min即使在体子宫出现兴奋作用,但持续时间不长,大剂量给药时,兴奋后转入抑制状态,20min后才恢复。王淑如等[22]从九里香皮中分离得到的抗生育有效物质V、VI、VII、VIII、IX给小鼠腹腔注射的有效剂量分别为33.3、33.3、16.7、6.7、2.0mg/kg。初步断定,其抗生育有效成分是糖蛋白或蛋白多糖。接着,刘京丽等[25]证实,给妊娠小鼠腹腔注射九里香蛋白多糖2.08mg/kg,抗早孕率达72%~83%,初步用于临床中期妊娠引产,完全成功率达87.5%。张宗禹等[26]将从九里香茎

皮中分离得到的糖蛋白成分,给孕期12~16d的孕兔腹腔注射10mg/kg或羊膜腔内注射3mg/胚胎,3~5d后获得明显的终止妊娠效果。同时给黄体酮1mg/kg,连续6d,不能对抗其抗孕作用。组织学检查蜕膜组织有变性、坏死、炎细胞浸润,血窦瘀血和出血等情况。在麻醉状态下给孕兔静脉注射九里香糖蛋白10mg/kg,5~6min后子宫呈张力增强性节律收缩。若幼兔连续4d腹腔注射九里香糖蛋白20mg/kg,不能对抗雌二醇和黄体酮所致的内膜增生反应。治疗量10mg/kg卵巢内妊娠黄体未见有特殊变化,提示终止妊娠不是抗黄体作用的结果。该蛋白既无雌激素样作用,又无抗HCG活性,在终止妊娠中可能是通过对蜕膜损害和导致PG释放而起作用。王迺功等^[27]对月橘烯碱抗着床作用及其激素活性进行了研究,结果表明,给妊娠1~3d小鼠口服或皮下注射月橘烯碱2mg或4mg/kg,每天1次,连续3d,有明显的抗着床作用。妊娠1~3d的金黄地鼠皮下注射月橘烯碱4mg/kg,1次/d,连续3d却无此作用。成年雌性小鼠去卵巢后2周,皮下注射月橘烯碱2mg/kg,1次/d,连续3d,具有明显的雌激素活性,与雌二醇合用有协同作用。该化合物无雄激素或抗雄激素活性,无孕激素或抗孕激素活性。放射受体竞争实验测得月橘烯碱对^[3H]-雌二醇与雌激素受体特异性结合抑制50%的浓度(IC₅₀)为4.2×10⁻⁸mol/L,表观解离常数(KI)为1.24×10⁻⁶mol/L,说明月橘烯碱与雌激素受体有一定的亲和力。

此外,九里香蛋白多糖给小鼠腹腔注射2.08mg/kg,能增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,亦能增加致敏动物血清中溶血素含量,可对抗环磷酰胺引起的白细胞减少。对二甲苯所致小鼠耳部炎症有对抗作用,对大鼠新鲜红细胞有明显促进凝集作用。若家兔静脉注射九里香蛋白多糖18mg/kg,有抗凝血作用,使凝血时间延长1.76min^[25]。

3 毒性研究

九里香皮煎剂给小鼠腹腔注射,按简化机率单位法测得LD₅₀为14.14g/kg^[24];从九里香皮分离得到的抗生育有效物质V、VI、VII、VIII、IX给小鼠腹腔注射的LD₅₀分别为1.05、2.8、1.56、1.2和0.46g/kg^[22];九里香蛋白多糖给小鼠腹腔注射的LD₅₀为462±56.7mg/kg^[26];按机率单位法测得小鼠腹腔注射九里香糖蛋白的LD₅₀为1.125g/kg^[26]。亚急性毒性试验表明,给狗分别静脉注射九里香皮分离物VI^[22]、九里香蛋白多糖^[25]、九里香糖蛋白^[26]10mg/kg,1次/d,连续5d,用药前后血浆、尿常规及肝、肾功能皆无明显改变,肝、肾、胃、肠、心肺、脾、胰、肾上腺等脏器病理学检查未发现异常改变。

九里香抗生育有效物质主要为月橘烯碱和蛋白多糖,这是2种不同结构的抗生育活性成分。目前,月橘烯碱已能仿生合成。药理研究表明,九里香根、茎、皮煎剂或分离物均有明显的抗生育作用,以皮分离物的作用效果最佳,而且腹腔注射效果明显,口服则无效。九里香糖蛋白不能对抗雌二醇和黄体酮所致的内膜增生反应,其终止妊娠可能是通过对蜕膜损害和导致PG释放而起作用,而不是抗黄体作用的结果。月橘烯碱具有明显的雌激素活性,与雌二醇合用有协同作用。放射受体竞争实验表明,月橘烯碱与雌激素受体有一定的亲和力。

九里香具有2种不同结构的抗生育有效成分,药理作用明显,很可能成为抗生育的有效药物,有待大量临床资料证实。

参 考 文 献

- 1 福建省医药研究所.福建药物志.第一册.福州:福建人民出版社,1979.240
- 2 梅县地区卫生院.新医药通讯,1971(3):46
- 3 广西壮族自治区人民医院.中草药通讯,1970(5):54
- 4 广东省宝安县沙井公社卫生院.新医学,1971(6):38
- 5 广东省宝安县沙井公社卫生院.新医学,1972

(下转第448页)

Fast Raising of Two-year-old cutting Seedling of Japanese Yew (*Taxus cuspidata*)

Ma Xiaojun, Ding Waulong, Chne Zhen

2-year-old cutting seedlings of *Taxus cuspidata* have a three-month-growth period from May to July and its peak occurs in June. The experiment showed that 18% of light permeability and 17% of soil moisture are most suitable conditions.

(Original article on page 429)

Studies on the Species Identification and Resource Utilization of Beggarticks (*Bidens L.*) in China

Zhang Yongsheng, Zhao Qian, Wu Wenjuan

Morphology and microstructure of five herbal medicines of the *Bidens* genus (*Compositae*) in China were studied, and their resource utilization discussed. They are *B. bipinnata*, *B. biternata*, *B. parviflora*, *B. tripartita* and *B. frondosa*.

(Original article on page 431)

(上接第437页)

- (9): 27
- 6 云南中医学院制药厂. 云南医药, 1977(4): 36
- 7 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编. 上册. 北京: 人民卫生出版社, 1976. 64
- 8 江苏新医学院. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海人民出版社, 1977. 44
- 9 Manandhar M D. Indian J Chem Sect B, 1980, 19B: 1006
- 10 Chakraborty D P, et al. Tetrahedron, 1980, 36: 3565
- 11 杨俊山, 等. 药学报, 1983, 18: 760
- 12 今井藤生, 他. 国外医学-中医中药分册, 1986(6): 52
- 13 今井藤生, 他. 国外医学-中医中药分册, 1988(5): 61
- 14 井藤千裕, 他. 国外医学-中医中药分册, 1988(5): 61
- 15 李 钊. 广西植物, 1990, 10: 241
- 16 李 钊, 等. 云南植物研究, 1988, 10: 359
- 17 Kong Y C, et al. Planta Medica, 1985 51(4): 304
- 18 Kong Y C, et al. Jieou Huaxue, 1985(4): 30
- 19 Kong Y C, et al. J Chem Soc Chem Comm, 1985(2): 47
- 20 高 红, 等. 中国药科大学学报, 1989, 20: 245
- 21 谢晶曦, 等. 药学报, 1988, 23: 732
- 22 王淑如, 等. 中国药科大学学报, 1987, 18: 183
- 23 刘京丽, 等. 生物化学杂志, 1989(5): 33
- 24 陈琼华, 等. 中国药科大学学报, 1987, 18: 213
- 25 刘京丽, 等. 生物化学杂志, 1989(5): 119
- 26 张宗禹, 等. 中国药科大学学报, 1989, 20: 283
- 27 王迺功, 等. 药学报, 1990, 25: 85

(1993-12-14收稿)

1995年《中草药》杂志征订启事

《中草药》杂志由国家医药管理局中草药情报中心站主办, 国家医药管理局天津药物研究院出版. 本刊为药科学技术学术性期刊, 1992年荣获国家科委、中共中央宣传部、新闻出版署组织的全国优秀科技期刊评比一等奖; 1993年荣获天津市第二届优秀期刊奖; 1994年最新公布本刊为1992~1993年中国自然科学核心期刊, 并位居300种核心期刊之24位, 列中药学期刊之首位. 本刊主要报道中草药化学成

分; 药剂工艺、生药炮制和产品质量检验方法; 药理实验和临床观察; 药用动植物饲养、栽培、鉴别和资源调查等方面的研究论文, 辟有综述、研究简报、学术动态、信息、译文等栏目, 并报道新药及新产品.

本刊为月刊, 每月25日出版, 国内外公开发行. 国内邮发代号: 6-77, 国外代号: M221, 每期定价3.80元, 请向当地邮局办理订阅手续.