

大黄鞣质及相关物的研究概况

南京大学生物科学与技术系(210093)

黄 浩*

南京大学化学系

巢启荣

摘 要 综述国内外对大黄鞣质及其相关物的化学和药理活性研究进展,为进一步开发、利用大黄资源和寻找新药提供参考。

关键词 大黄 鞣质 化学 药理活性

大黄为蓼科大黄属掌叶组各种植物的干燥根及根茎。其入药历史久远,早在《神农本草经》中就有记载。

80年代以来,随着对大黄泻下以外新功能的深入探讨,大黄有效成分的研究也在全面展开,特别是大黄鞣质 rhatannin 降低血尿素氮(BUN)活性的发现引发了国内外学者的极大兴趣和普遍关注。大黄泻下作用以外的药用研究已形成大黄研究的新领域,现仅就大黄鞣质及相关物的研究作一综述。

1 鞣质及相关化合物

大黄中含两类鞣质,即水解型和缩合型,而没食子酸(gallic acid)和 d-儿茶素(d-catechin)则是这两类鞣质的单体。大黄生药中鞣质含量很高,一般达 10%~30%^[1]。

1966年,德国学者 Friedrich 等^[2]报道一种定性鉴定大黄鞣质新方法并研究了其中的 1-表儿茶素鞣酸酯及其衍生物。1977年,日本学者 Nonaka 等^[3]从日本大黄 60%醇提物的乙酸乙酯可溶部位分离得到 d-茶素以及 2 个苈葡萄糖苷的鞣酸酯。1981年 Nishioka 等^[4]从大黄根中分离得到 10 个鞣质类及相关化合物,其中包括具有消炎镇痛活性的草乌素(lindleyin),并且用波谱学方法和化学方法鉴定出其中 3 个新化合物的结构式,分

别为 3,3'-二-O-鞣酰原花青素 B-2、3-O-鞣酰原花青素 B-1 和 1,2,6-三-O-鞣酰葡萄糖。同时也报道了结构尚未完全鉴定的原花青素高聚体 rhatannin。后来的研究表明^[5] rhatannin 实际上是由 I 和 II 两者组成的混合物(图 1)。

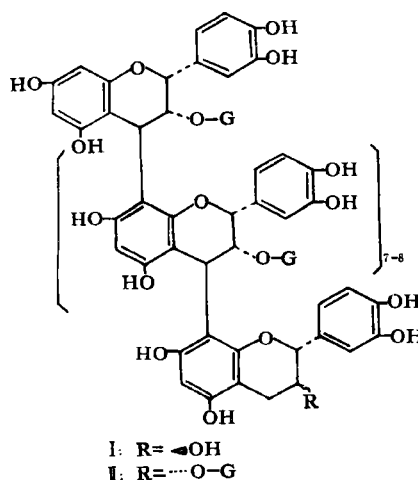


图 1 rhatannin 的结构

1983年, Nishioka 等^[6]进一步研究大黄的水溶性成分,从中得到 6 个鞣质类及相关化合物,鞣质类型属水解型,同时也得到了异草乌素(isolindleyin)。还分离纯化了一个儿茶素的葡萄糖甙^[7]。其间中国学者也从大黄

* Address: Huang Hao, Department of Biological Science & Technology, Nanjing University, Nanjing

黄 浩 1992-09~1995-07 中国药科大学天然药物化学专业,博士;1995-09~1997-12 南京大学生物科学与技术系,博士后。现在中科院上海有机化学研究所工作,副研究员。主要从事药用植物的化学成分与活性研究。先后发现新化合物 20 余个,同时发现若干具有抗癌、抗真菌及抗 HIV 活性的单体化合物或有效部位;已在国内外核心刊物上发表论文 10 余篇,其中 8 篇 SCI。

中纯化了 2 个止血有效成分:没食子酸和 d-儿茶素^[8]。此后又分离纯化了近 20 个芪类化合物,与没食子酸成酯的为 7 个化合物,其中的顺式芪类化合物也是首次从自然界中分离得到^[9]。1985 年,Ueki 等^[10]从大黄中分离得到第三个原花青素高聚体 RG-tannin。

1986 年至今,相继从大黄中得到若干原花青素二聚体、三聚体^[11,12]以及新的水解型鞣质成分^[13]。

迄今为止,已经从大黄中分离得到 60 余个鞣质类及相关化合物。其中属水解型鞣质的有 30 余个(含苯丁酮甙的栲酸酯和芪类衍生物的栲酸酯),属缩合型鞣质的有 37 个^[14]。

2 药理作用

2.1 抑菌作用:体外抑菌实验表明:大黄生、制品煎剂对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌、大肠杆菌等均有一定抑制作用。而去除大黄已知的抑菌有效成分游离蒽醌和大黄鞣酸,对其体外抑菌活性无明显影响,表明大黄中还有其他水溶性抑菌成分存在,推测没食子酸为大肠杆菌作用的有效成分之一^[15]。

2.2 止血作用:大黄全成分具有止血凝血的作用。止血有效部位 I (水溶醇溶部位)能使局部血管收缩及缩短出血时间,还能抑制胃蛋白酶的活性,因此利于胃粘膜屏障的建立而控制出血。从中分离纯化的没食子酸与 d-儿茶素都能使血小板的聚集性及粘附力增高,因而促进了血小板的粘附和聚集功能,有利于血小板血栓的形成,并能使抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)的活力降低而促进血液凝固,同时没食子酸还能增高 α_2 -MG (α_2 -巨球蛋白)的含量,进而降低纤溶活性,促进血液凝固^[8,16]。

2.3 抗凝血作用:大黄中抗凝血的有效成分是 d-儿茶素。与对照组比较,d-儿茶素的抗凝血作用非常明显($P < 0.01$)。这一结果恰与前人报道儿茶酚类成分能激活抗凝血体系,阻止血小板聚集的结论相一致,即 d-儿茶素具有抑制血液凝固的作用^[17]。

2.4 促进氮代谢作用:大黄的提取物具有降低 BUN 的作用,有效成分是其综合鞣质 rhatannin。它能使 BUN 显著下降,而使谷酰胺合成酶显著升高,能抑制绝食大鼠蛋白质的分解。大黄的抑制蛋白质分解及使谷酰胺合成亢进的作用十分引人注目,可望成为治疗 Duchenne 型肌营养障碍的有效药物^[18]。

2.5 改善肾功能作用:大黄提取物能改善肾功能,该提取物腹腔注射,可显著降低肾衰小鼠 BUN 和肌酐浓度,肝及肾脏中的尿素氮浓度亦随之降低,并且能抑制肾重量增加,减少 2,8-二羟基腺嘌呤的积蓄^[19]。进一步研究表明,与腹腔注射相比,口腔给药产生的上述作用更为显著^[20]。此外,还发现口腔给药时使得血清中钙的浓度升高,而磷酸物质浓度下降,同时胍基牛磺酸(taurocyamine)、胍基琥珀酸(GSA)和甲基胍(MG)浓度的下降幅度与给药剂量呈相关性。肝脏中 MG 的浓度也大幅度降低。上述结果表明,大黄提取物可以用作尿毒症保守治疗用药。对大黄提取物进一步追踪分离,得到其有效部位 Fr·Ⅱ-3^[21],其中主要含有原花青素的低聚体混合物。1991 年,Yokozawa 等从大黄提取物中得到 5 个含量较高的鞣质,研究它们对尿毒症毒素的作用。这 5 个化合物是缩合程度递增的缩合型鞣质,分别为:(一)-表儿茶素-3-O-栲酸酯(ECG)、3,3'-二-O-栲酰原花青素 B-2(Ⅲ)、3,3',3''-三-O-栲酰原花青素 C-1(Ⅳ)、RG-tannin(Ⅴ)和 rhatannin。研究结果如下:Ade 所致的 CRF 大鼠,给以 ECG 2.5、5、10 mg/kg·d,24 d 后能使 BUN、MG、GSA 水平大幅度下降,给药量为 5 和 10 mg 时,能有效降低血清肌酐(Cr)水平;给以 Ⅲ 6.25 mg 时,能有效降低 BUN、MG 和 GSA 水平;给以 Ⅳ 12.5 mg 时,却使 BUN、Cr、MG 及 GSA 水平显著升高;Ⅴ对血清各成分(GSA 除外)的影响相对较小;而 rhatannin 则使血清中含氮成分的浓度呈升高趋势^[22]。以上结果表明 ECG 改善尿毒症症状的作用

最为显著,并表明活性的强弱与缩合型鞣质的分子量大小无关。值得指出的是从大黄中提纯的另一个化合物(一)-表儿茶素-3-O-鞣酸酯(EGCG),它与 ECG 的差别仅在 B 环的 5 位多一个羟基取代,却没有降低 BUN、Cr、MG 及 GSA 水平的作用。最近的研究还表明^[23],对 Ade 所致 CRF 大鼠给以 ECG 5 或 10 mg/kg · d × 24 d,可使肾小球滤过率、肾血浆流量以及肾血流量均有大幅度增加。

2.6 抑制血管紧张素转换酶作用:血压和钠代谢平衡主要是通过肾素-血管紧张素系统来调节的,而血管紧张素转换酶(ACE)则是使血管紧张素 I 转化为有活性的血管紧张素 II 的重要酶类。因此,人们在体外实验中将 ACE 的抑制作为筛选降压药物的有效方法。Inokuchi 等^[24]发现大黄 50% 甲醇提取物对猪肾 ACE 产生较强的抑制作用(IC₅₀ 为 1.2 μg/mL)。将该提取物用 MCI 凝胶分离,所得有效部分在浓度 20 μg/mL 实验时,显示 90% 以上抑制率。再用葡聚糖凝胶柱分离其有效部分,即得 rhatannin,其对 ACE 的半数抑制率为 3.7 μg/mL。进一步研究表明 rhatannin 对 ACE 抑制作用强,而对其它 6 种酶(内源性肽酶、羧基肽酶、亮氨酸氨基肽酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶和激肽释放酶)的抑制率不超过 30%,表明 rhatannin 对 ACE 呈特异性抑制作用。上述结果提示 rhatannin 有希望成为有效的降压药物。

2.7 治疗精神病作用:大黄在我国用于治疗精神疾病已有 20 余年,其临床疗效较好^[25]。1985 年 Ueki 等^[10]从大黄中得到了原花青素多聚体 V,并证明它是大黄治疗精神疾病的有效成分。

2.8 消炎镇痛作用:对从大黄中分离得到的苯丁酮葡萄糖甙鞣酸酯即草乌素的研究表明,其镇痛作用与阿司匹林和保泰松相似,但热板法实验无效。对由乳酪分支杆菌 *Mycobacterium butyricum* 引起的多发性关节炎有抗炎作用,其程度与阿司匹林相同^[26],但无解热作用。草乌素是毒性极低的物质,其

LD₅₀ 分别是 395 (iv)、1260 (ip)、2190 (po) mg/kg,可望发展成较好的消炎镇痛药物。

2.9 抗病毒作用:Shimamura 等^[27]考察了(EGCG)和二鞣酸茶黄素(TF₃)抗流感病毒 A、B 的作用。体外实验表明,流感病毒(A、B)分别与 EGCG 和 TF₃ 混合作用感染 MDCK 细胞,均表现明显的空斑抑制活性。据报道,EGCG 和 ECG 是 HIV-RT 的强抑制剂,IC₅₀ 分别为 0.0066 及 0.84 μmol/L,EGCG 的抑制作用比治疗 AIDS 首选药 AZT 的三磷酸化合物(AZTTP)还要强^[28]。Okuda 等^[29]则发现一些水解型鞣质的抗 HIV 活性和其聚合程度有关,即单体 < 二聚体 < 三聚体 < 四聚体。有人认为,鞣质类是带电荷的分子,不可能进入细胞内,虽然能够抑制 HIV-RT,但不是抗 HIV 活性的主要机制。Aszalos 等的实验表明,鞣质分子的存在可能直接参与阻止 HIV-gp120 的结合位点^[30]。另有报道,鞣质类有抑制单纯疱疹病毒的作用。值得注意的是近年来大黄被列为中西医防治 AIDS 各种机会性感染的有效药物之一。所以,对大黄的广谱抗病毒、抗菌、抗霉菌作用的机理和物质基础还有待于进一步的研究。

3 结语

大黄鞣质及相关物的化学研究以及诸多药理活性的发现为我国植化和药物研究提供了有益的启迪。我国在应用大黄的历史、理论、经验及临床等方面都领先于世界,尤其在临床应用方面有着显著的优势。但从目前情况看,国内大黄的应用比较单一,基本上仍是以生药或饮片的形式使用。近年来,有关大黄鞣质及相关物质的研究报告主要来自日本学者,我国在这方面的研究则显得尤为薄弱。若能结合传统药理论和大量临床经验,加强各活性成分的开发力度,从中挖掘具有我国特色的各类新药,无疑将产生较好的社会和经济效益。国内已有厂家将波叶组大黄(山大黄)中降血脂有效成分土大黄甙(rhaponticin)开发成产品投放市场,这一成

功经验足以使我们相信,大黄的药用潜力和前景是令人乐观的。

参考文献

- 1 江文君. 中药通报,1986,11(12):3
- 2 Friedrich H, *et al.* Arch Pharm,1966,10:857
- 3 Nonake G I, *et al.* Chem Pharm Bull,1977,25(9):2300
- 4 Nishioka I, *et al.* Chem Pharm Bull,1981,29(10):2862
- 5 Nishioka I, Yakugaku Zasshi,1983,103(2):125
- 6 Nishioka I, *et al.* Chem Pharm Bull,1983,31(5):1652
- 7 Nonake G I, *et al.* Phytochemistry,1983,22(7):1659
- 8 杜上镗,等. 中成药研究,1983,5(7):29
- 9 Nishioka I, *et al.* Chem Pharm Bull,1984,32(9):3501
- 10 Ueki S, *et al.* J Med Pharm Soc Wakan-Yaku,1985,2:502
- 11 Nishioka I, *et al.* Chem Pharm Bull,1986,34(10):4083
- 12 Nishioka I, *et al.* Chem Pharm Bull,1986,34(8):3208
- 13 Kashiowada Y, *et al.* Phytochemistry,1988,27(5):1473,1469
- 14 孙达旺编著. 植物单宁化学. 北京:中国林业出版社,1992,404
- 15 江文君,等. 中药通报,1983,8(3):18
- 16 焦东海,等. 中成药研究,1984,6(7):30
- 17 Kosuge T, *et al.* Chem Pharm Bull,1985,33(4):1503
- 18 Nagasawa T, *et al.* Yakugaku Zasshi,1979,99(1):71
- 19 Yokozawa T, *et al.* Chem Pharm Bull,1983,31(8):2762
- 20 Yokozawa T, *et al.* Chem Pharm Bull,1984,32(11):4506
- 21 Yokozawa T, *et al.* Chem Pharm Bull,1986,34(11):4718
- 22 Yokozawa T, *et al.* Nephron,1991,58:155
- 23 Yokozawa T, *et al.* Jpn J Nephrol,1993,35(1):13
- 24 Inokuchi J I, *et al.* Chem Pharm Bull,1985,33(1):264
- 25 周长发. 中国中药杂志,1993,18(7):441
- 26 刘庆增,等. 中草药,1987,18(1):41
- 27 Shimamura T, *et al.* Antiviral Res,1993,21(4):289
- 28 陶佩珍. 中国医学科学院学报,1992,10(5):336
- 29 Okuda, T, *et al.* Antiviral Res,1992,18:91
- 30 Aszalos A, *et al.* Biochem Pharmacol,1992,43(11):2479

(1997-08-25 收稿)

高山红景天资源应用与开发研究进展

中国科学院化工冶金研究所 (北京 100080) 许建峰*
生化工程国家重点实验室
大连理工大学生化工程研究所 应佩青 苏志国

摘要 长白山珍稀药用植物高山红景天具有“固本扶正”之功效,是一种很有发展前途的环境适应药材。目前其野生资源已濒临枯竭。作者系统阐述了高山红景天资源概况、化学成分、药理作用、人工栽培、组织培养及细胞大规模培养的情况。

关键词 高山红景天 红景天属 人工栽培 组织培养 细胞培养

高山红景天 *Rhodiola sachalinensis* A. Bor, 又名库页红景天,为景天科红景天属 *Rhodiola* L. 多年生草本植物,是长白山珍稀药用植物之一^[1]。红景天属植物全世界有90多种,分布于东亚、中亚、西伯利亚及北美地区。我国有70多种,主要分布在东北、甘肃、新疆、四川、西藏及云贵等省^[2,3]。其中高山红景天在我国主要分布在东北长白山区和大兴安岭一带,野生资源极其有限。

高山红景天在传统中医中具有“固本扶

正”之功效。研究指出,高山红景天有抗缺氧、抗寒冷、抗疲劳、抗微波辐射等显著功能,而且还具有延缓机体衰老,防止老年疾病等功能^[1]。随着航天事业的兴起以及太空、深海、沙漠等特殊地区的开发,环境适应药物的开发研究已成为当务之急。高山红景天正是一种适用于特殊地区开发的、具有很大发展前途的环境适应药物^[4]。

由于高山红景天在医药、食品等工业方面的开发,野生植株大量被采挖,资源日趋枯

* Address: Xu Jianfeng, State Key Laboratory of Biochemical Engineering, Institute of Chemical Metallurgy, Chinese Academy of Sciences, Beijing

许建峰 男,博士后,主要研究方向为植物细胞大规模培养技术及次生代谢途径的调控。完成国家自然科学基金资助项目“高山红景天细胞培养生长及产甙动力学。”现正从事中国博士后基金资助项目“自生固定化东北红豆杉细胞培养连续化生产紫杉醇”的研究。