

了一些初步的比较研究^[3,14,20]。现已发现破壁孢子粉中的还原糖和多肽较不破壁孢子粉易于提取,且从前者得到的含量明显高于后者。更为重要的是,破壁孢子醇提液比不破壁孢子具有更强的体外毒杀癌细胞的活性。这些结果表明孢子破壁技术将为灵芝孢子的研究及利用提供一种有力的手段。

为了更好地研究和开发灵芝孢子这一宝贵的中药资源,亟待开展的工作是:

1) 开展更有效的孢子粉收集方法的研究以便于大量收集孢子粉;

2) 加强对新破壁方法的研究以利于充分利用孢子的有效成分;

3) 虽说孢子制剂已用于临床实验,但所有的制剂均是孢子的粗提物,因此有必要对其进行纯化,尤其在孢子对肿瘤细胞的直接毒杀作用方面,对其有效成分的纯化、分析、鉴定将为进一步的模拟、化学合成新的抗肿瘤药物奠定基础;

4) 更深入的药理研究对于完善有关灵芝孢子药用价值的认识是十分必要的。

参考文献

- 1 章灵华,等. 西北药学杂志,1993,8(1):31
- 2 韩玉复,等. 中药材,1995,18(5):266
- 3 徐建兰,等. 首届海内外世纪中医药学术发展研讨会交流论文. 南京,1996:1
- 4 蒋家心,等. 食品科学,1996,17(4):19
- 5 陈建国,等. 浙江省医学科学院学报,1996,7(3):17
- 6 张能荣,等. 中国生化药物杂志,1997,18(1):37
- 7 侯翠英,等. 植物学报,1988,30(1):66
- 8 陈若云,等. 药学报,1991,26(4):267
- 9 陈若云,等. 药学报,1990,25(12):940
- 10 陈若云,等. 药学报,1991,26(6):430
- 11 李虹奇,等. 中草药,1993,24(10):516
- 12 章灵华,等. 中国免疫学杂志,1994,10(3):169
- 13 章灵华,等. 中草药,1993,24(5):246
- 14 Yang X L, et al. J Beijing Institute of Technology, 1997,6(4):336
- 15 中国医学科学院药物研究所药理室新药组. 中华医学杂志,1977,57(10):607
- 16 王芷元,等. 中医杂志,1983,24(6):52
- 17 刘耕陶. 中国药理通讯,1994,9:4
- 18 刘耕陶,等. 灵芝研究专题讨论会论文集. 北京:中国药学会,1991:5
- 19 富慧谔,等. 中医杂志,1981,22(6):22
- 20 杨新林,等. 中草药,1997,28(12):721

(1998-11-26 收稿)

玄参属植物化学成分与药理活性研究进展

第二军医大学药学院(上海 200433)

李医明*

中国科学院上海药物研究所
新药研究国家重点实验室

蒋山好 朱大元

摘要 对玄参属植物的化学成分进行整理,发现其主要为环烯醚萜、苯丙素苷、三萜皂苷和有机芳酸 4 种类型;对该属植物及所含成分的药理活性从抗菌、抗炎、保肝、抗血小板聚集和抗肿瘤作用方面进行归纳,认为环烯醚萜、苯丙素苷等成分可以说明该属植物的部分药理活性。

关键词 玄参属 化学成分 药理作用

玄参属(*Scrophularia* L.)是玄参科(*Scrophulariaceae*)的一个大属,世界上共有 200 种以上,分布于欧、亚大陆的温带,地中海地区尤多,美洲只有少数种,我国约有 40

种^[1]。玄参属植物有许多作为民间药物治疗各种疾病,如玄参 *S. ningpoensis* Hemsl. 的根是我国的传统中药,有清热解毒作用。其它如穗花玄参 *S. spicata* Fr、北玄参

* Address: Li Yiming, College of Pharmacy, The Second Military Medical University, Shanghai

李医明 男,1987 年毕业于第二军医大学药学院。1998 年于中国科学院上海药物研究所获得博士学位。现在中国科学院有机化学研究所生命有机国家重点实验室从事博士后工作。

S. buergeriana Miq. 在我国民间也作药用, 多有清热解毒作用。该属印度植物 *S. koelzii* L., 日本植物 *S. kakudensis* Franck., 土耳其植物 *S. ilwensis* C. Koch., *S. scoplii* Pers. 等在当地都作民间药用。至今, 全世界共对 30 余种该属植物的化学成分和药理活性研究作过报道。为便于今后对该属植物进行深入研究, 笔者对玄参属化学成分和药理活性研究作一简述。

1 化学成分

1.1 环烯醚萜类: 富含环烯醚萜类成分是玄参科植物的一大特点, 也是玄参属植物的特点。从该属植物中分得的最多的是环烯醚萜苷成分, 该类成分在本属植物的叶、果实、种子、幼嫩枝、树皮和根中均有分布。其含量以根 > 茎、叶 > 花、果实 > 种子的顺序逐渐下降。植物的不同生长期中环烯醚萜成分含量也不同^[2]。



harpagide (I) $R_1 = H, R_2 = \beta-OH, R_3 = \beta-OH$

8-O-acetylharpagide (II) $R_1 = \text{acetyl}, R_2 = \beta-OH, R_3 = \beta-OH$

harpagoside (III) $R_1 = \text{cinnamoyl}, R_2 = \beta-OH, R_3 = \beta-OH$

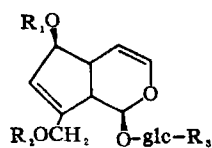
8-(O-methyl-p-coumaroyl)harpagide (IV)

$R_1 = \text{O-methyl-p-coumaroyl}, R_2 = \beta-OH, R_3 = \beta-OH$

ajugol (V) $R_1 = \text{acetyl}, R_2 = \alpha-OH, R_3 = H$

laterioside (VI) $R_1 = \text{cinnamoyl}, R_2 = \alpha-OH, R_3 = H$

图 1 九碳环戊烷型环烯醚萜苷的结构



bartsioside I (VII)

$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = H$

aucubin (VIII)

$R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H$

scropheanoside (IX)

$R_1 = 4-O\text{-isoferuloylramnosyl},$

$R_2 = H, R_3 = H$

10-O- β -glucosyl

$R_1 = OH, R_2 = \beta\text{-D-glucosyl}, R_3 = H$

laucubin (X)

scrophularioside (XI)

$R_1 = H, R_2 = H, R_3 = 6\text{-O-cinnamoyl}$

图 2 九碳 7,8-环戊烯型环烯醚萜苷的结构

属中的取代位置较为固定。一般 1 位羟基只与 1 分子葡萄糖成苷, 5, 7 位无 OH 取代, 8 位为羟甲基取代。变化较大的是 6 位取代基, 有羟基、甲氧基等, 其中以羟基再与鼠李糖 1 位成苷键结构最为普遍, 鼠李糖的 2, 3, 4 位可再与乙酰基、肉桂酰基等成酯。此取代类型构成了该属植物 7,8-环氧环戊烷型环烯醚萜苷的最显著特征。

环烯醚萜苷的一个重要特征是在酸性条件下苷键易水解并进一步氧化^[3]。

玄参属环烯醚萜类成分至今共发现 27 个化合物。其中有些成分在该属多种植物中存在, 如: harpagide (I)、harpagoside (III)、aucubine (VIII) 和 8-O-acetylharpagide (IV) 几乎在所有的玄参属植物中发现, 显示了它们在植物化学分类上的意义。玄参属环烯醚萜成分只分布在九碳骨架的环戊烷型、7,8-环戊烯型和 7,8-环氧环戊烷型中。八碳骨架、十碳骨架环烯醚萜苷以及裂环烯醚萜苷、双环烯醚萜苷在本属都未发现。此外其取代基类型也有很大的局限性。

1.1.1 环戊烷型: 共分得 6 个化合物 (图 1)。主要为 I 的衍生物, 5, 6 位可有 β -OH, 8 位 β -OH 可进一步与乙酰基、肉桂酰基, 对羟基肉桂酰基成酯。较特别的是 V、VI 在 6 位有较罕见的 α -OH 取代。

1.1.2 7,8-环戊烯型: 共

分得 5 个化合物 (图 2)。

取代情况变化较大, 规律不强。6 位可无取代, 或为 6β -OH 取代, 或 6β -OH 与鼠李糖成苷。8 位羟基也可与葡萄糖成苷, 1 位葡萄糖羟基也可与肉桂酸等成酯。

1.1.3 7,8-环氧环戊烷型:

共分得 12 个化合物 (图 3)。

其骨架特征是在 7, 8 位形成环氧结构。与环烯醚萜苷总的此类型化合物相比, 玄参

1.1.4 变异环烯醚萜: 在玄参属还分得 4 个变异的环烯醚萜 (图 4)。其中 ningpogenin (XIV) 已被证明可由 aucubine 通过半合成转化而来^[4]。

1.2 苯丙素苷: 常与环烯醚萜类成分在植物中同时存在。从玄参属的多种植物如: *S. ningpoensis* Hemsl.^[5]、*S. scoplii* Pers.^[6]、*S. korainensis* Nakai^[7] 中都分得下列的苯丙

素苷化合物(图5)。

1.3 三萜皂苷:迄今为止,从玄参属植物中共分得16种三萜皂苷成分^[8~12],此类成分在玄参科的其它属,如*Verbascum*.L. 属植物中也有发现。玄参属三萜皂苷的苷元都为齐墩果烷(oleanane)型五环三萜,分为3种骨架,其配糖体由葡萄糖、D-夫糖、木糖和鼠李糖组成,一般为四糖苷,糖之间有两种连接

方式,体现了玄参属植物在植物分类学上的同源性。

1.4 其它成分:发现了大量的有机芳酸和黄酮成分。前者常作为取代基出现在环烯醚萜和苯丙素苷中。

2 药理活性

2.1 抗菌活性:现已证明玄参属中的很多

有机芳酸有抗菌活性^[13],玄参叶具有较强的抑菌作用,其中对金黄色葡萄球菌的作用最强,对白喉、伤寒杆菌次之,对乙型链球菌等作用差。玄参叶的抑菌活性比玄参根强,但弱于黄连^[14]。Emam对*S. scorodonia* L. 中的三萜成分的抗菌作用进行观察,发现其中成分buddlejasaponin在10 μg/mL时具有抗真菌和杀原虫作用^[15]。

2.2 抗炎作用:白三烯的代谢影响人体的免疫调节功能,进而同炎症及各种过敏反应有关,如:白三烯代谢物5-HETE、LTB₄参与各种炎症反应过程。Kimura等^[15]观察了苯丙素苷(XXVIII)等对鼠腹腔白细胞产生15-HETE、5-HETE、LTB₄

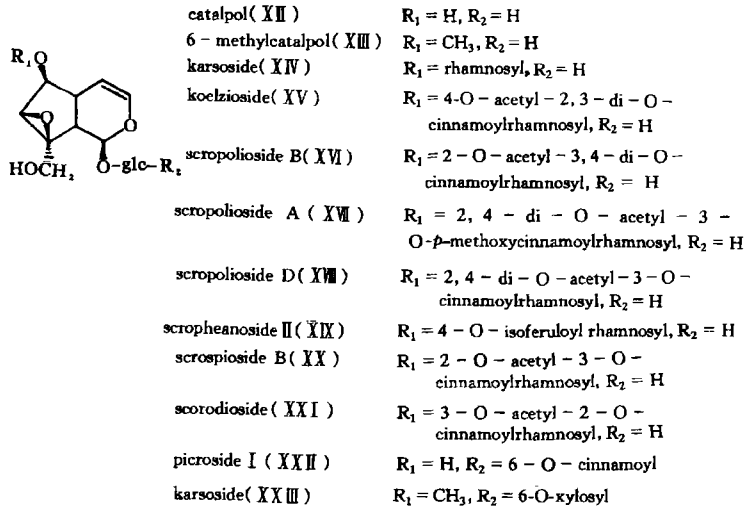


图3 九碳7,8-环氧环戊烷型环烯醚萜苷的结构

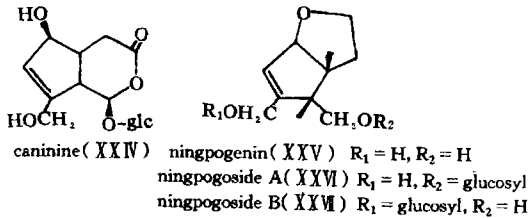
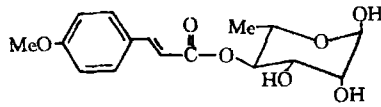
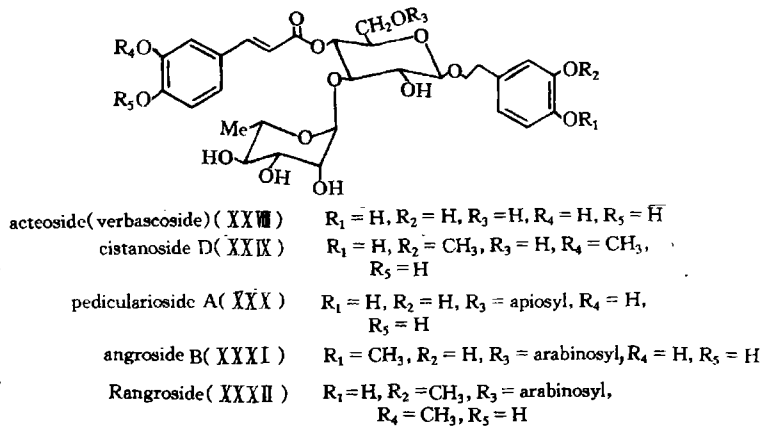


图4 变异环烯醚萜的结构



4-O-(*p*-methoxybenzoyl) L-rhamnopyranose(XXXIII)

图5 苯丙素苷的结构

的影响作用,认为苯丙素苷可能具有抗炎作用。Erdos等^[16]报道了环烯醚萜苷I和III的抗炎和抗变异作用。Garg等^[17]测定了

S. koelzii L. 中环烯醚萜苷(XVII)等通过巨噬细胞游走抑制(MMI)、空斑形成细胞实验(PFC)、HA 滴度试验等,发现环烯醚萜有免疫增强作用。通过比较苷及苷元的作用强度,认为梓醇骨架(九碳 7,8-环氧环戊烷骨架)起了此作用。同时,Pandy^[18]经对环烯醚萜(XVII)等的免疫作用研究,也认为梓醇骨架有此作用。

2.3 保肝作用:玄参属的中药多有清热解毒作用,民间常用于治疗肝炎。Garg 等^[17]在硫乙酰胺(TAA)诱导的大鼠肝损伤模型中,对血液中谷丙转氨酶等多个指标测定后发现 *S. koelzii* L. 的氯仿提取物,以及进一步分离的某些流分和获得的单体成分均有较好的保肝作用。其中,单体成分 XVII 的活性强度与对照品水飞蓟素相似。

Houghton 等^[19]在醉鱼草属 *Buddleja* L. 植物中苯丙素苷、黄酮、环烯醚萜成分(它们也普遍存在于玄参属植物中)对大鼠 CCl₄ 诱导的肝毒性的保护作用研究中发现,苯丙素苷是此作用的有效成分,而环烯醚萜苷 VIII 无此作用。此结果与 Chang 等^[20]报道的 VIII 的体内保肝作用结果相矛盾,有待进一步验证。

2.4 抗血小板聚集作用:Cano 等^[21]观察了苯丙素苷对 ADP 诱导的大鼠血小板聚集作用,发现在 0.5~10 mg/mL 时,苯丙素苷有较好的抗凝作用,此活性与苯环芳氢数目有关。Li 等^[22]也证明了苯丙素苷体外拮抗氧化溶血性(oxidative hemolysis)作用。

2.5 抗肿瘤作用:李忌等^[23]应用肿瘤筛选技术-MTT 法,选择 3 种不同组织的肿瘤细胞,研究了 XXVIII 等 6 种苯丙素苷的抗肿瘤活性,发现苯丙素苷中酚羟基的数目对抑瘤强度影响很大,是决定它们体外抗氧化能力和

抗肿瘤活性的主要因素。

3 结语

玄参属植物之间成分较为相似,主要结构类型为环烯醚萜和苯丙素苷类,这为该属植物的分类提供了依据。这些成分的药理作用和其所在生药的临床作用是一致的,可以作为玄参属植物药理作用的部分物质基础。这些结果对今后玄参属的成分研究,特别是对玄参的深入研究,如质量标准的制定、规范生药品质等具有一定的指导意义。

参 考 文 献

- 1 中科院植物研究所. 中国植物志 67 卷. 第 2 分册. 北京:科学出版社,1997:46
- 2 Swann K, et al. J Pharm Pharmacol, 1972, 24(suppl): 170
- 3 Bianco A. Pure & Appl Chem, 1994, 66:2335
- 4 Nass R, et al. Phytochemistry, 1996, 41(2):489
- 5 张雯洁,等. 云南植物研究, 1994, (4):407
- 6 Calis I, et al. Phytochemistry, 1987, (7):2057
- 7 Pachaly P, et al. Pharmazie, 1994, 49:150
- 8 Yamamoto A, et al. Chem Pharm Bull, 1993, 41(10): 1780
- 9 Calis I, et al. Helv Chim Acta, 1993, (3):1352
- 10 Emam A M, et al. Pharmazie, 1997, 2:76
- 11 Bhandari S P S, et al. Phytochemistry, 1996, 41(3): 879
- 12 Row L R, et al. India J Chem, 1971, 9(5):385
- 13 Fernandez A, et al. J Ethnopharmacol, 1996, 53(1):11
- 14 陈少英,等. 福建中医药, 1986, 17(4):57
- 15 Kimura Y, et al. Planta Med, 1987, 53:148
- 16 Erdos R F, et al. Planta Med, 1978, 34:97
- 17 Garg H S, et al. Phytother Res, 1994, 8:224
- 18 Pandey B L, et al. Indian J Physio Pharmacol, 1998, 32:120
- 19 Houghton P J, et al. Planta Med, 1989, 55:123
- 20 Chang I M, et al. Advanced in Chin Med Mater Res Int Symp. Philadelphia: Wold Sciences, 1984:269
- 21 Cano E, et al. Planta Med, 1990, 56:24
- 22 Li J, et al. Planta Med, 1993, 59:315
- 23 李 忌,等. 中国药学杂志, 1995, 30:269

(1998-10-11 收稿)

欢迎投稿 欢迎订阅