

式、联邦制中药复方数据库的平台上,以适用于国内外现有各类中药复方及天然药物数据库,通过互联网,分层次向不同用户提供不同服务。在此基础上,进一步利用以 KDD方法为主建立起来的中药复方人工智能分析软件,对该数据仓库进行二次开发,建立我国特有的大型中药复方新药开发研究信息分析中心。因此,中药信息系统的建立将为我国中药数据库的发展创造良好的条件,将从根本上改善

我国中医药领域信息工作的基础条件,将极大地促进我国中医药事业的发展。

参考文献

- 1 陈 峰.世界科学技术——中药现代化,1999,1(2): 28
- 2 甘师俊,李振吉,邹健强.中药现代化发展战略.北京:科学技术文献出版社,1998 214
- 3 崔 蒙.世界科学技术——中药现代化,1999,1(1): 61

(2000-06-15收稿)

枳椇属植物研究进展

中国医学科学院 药物研究所(北京 100050) 马 林* 宋万志
中国协和医科大学

摘 要 枳椇属植物含皂苷、黄酮、生物碱等成分,皂苷是其主要活性成分,具有镇静、镇痛、保肝等多方面药理活性。本属植物有可能成为抗衰老和治肝病的药物,由于发现有极好的抗致突变活性,可用于治疗癌症。应对枳椇属植物综合开发、利用。

关键词 枳椇属 皂苷 药理作用

枳椇为鼠李科拐枣属(*Hovenia* Thunb.)植物,全世界有3种3变种,分布于中国、日本、朝鲜和印度等国。我国有3种2变种。即北枳椇 *H. duleis* Thunb., 枳椇 *H. acerba* Lindl., 毛果枳椇 *H. trichocarpa* Chun et Tsiang 倭江枳椇 *H. acerba* Lindl. var *kiukiangensis* (Hu et Tsiang) C. Y. Wu ex Y. L. Chen., 光叶毛果枳椇 *H. trichocarpa* Chun et Tsiang var. *robusta* (Nakai et Y. Kimura) Y. L. Chou et P. K. Chou 枳椇子始载于《唐本草》,记有“味甘、平,无毒。主头风、小腹拘急”。枳椇子有解酒毒、止渴除烦、止呕、利大小便的功能。笔者就枳椇属植物的化学成分、药理作用综述如下。

1 化学成分

1.1 皂苷:1974年 Kawai 等从北枳椇根皮和叶中分得枳椇皂苷(saponin) G₁ G₂ D G₃ H和酸枣皂苷 B(ujuboside B)^[1]。1996年又从种子中分得北枳椇皂苷(hovenidulcioside) A₁ A₂ B₁ B₂和北拐枣皂苷Ⅲ(hodulosideⅢ)。1992年 Yashikawa 等从北枳椇和日本产的绒毛枳椇 *Hovenia dulcis* Thunb. var. *tomentella* Makino 叶中又分得北拐枣皂苷I

~ X,以及北枳椇皂苷I(hovenisaponin I),均为抗甜味成分^[2]。梁侨丽等从枳椇叶中分得枳椇皂苷(hoveacerboside) A₁ A₂和枳椇皂苷(hovenia saponin) C₂^[3]。近年 Yoshikawa 等从毛果枳椇中分得毛果枳椇皂苷(hovetrichoside) G D E F G等5种皂苷^[4]。

1.2 生物碱:1973年 Takai 等从北枳椇根皮中分得肽类生物碱:异欧鼠李碱(frangulanine)和枳椇碱(hovenin) A B,枳椇碱 A即为去-N-甲基异欧鼠李碱(des-N-methylfrangulanine)^[5]。1994年金宝渊等从其种子中分得β-carboine系生物碱化合物黑麦草碱(perololyrine)和异欧鼠李碱^[6]。

1.3 黄酮:1996~1997年梁侨丽等人报道,从枳椇叶和北枳椇种子中分得山柰酚、槲皮素、异槲皮素、山柰酚-3-O-α-吡喃鼠李糖(1→6)-β-D-吡喃半乳糖苷、槲皮素-3-O-α-L-吡喃鼠李糖、山柰酚-3-O-云香糖和芦丁;双氢山柰酚(dihydrokaemferol), (+)-3,3',5,5',7-五羟基双氢黄酮和(+)-双氢杨梅素〔(+)-dihydromyricetin〕等^[7,8]。

1.4 脂肪:1997年李光明报道北枳椇子种子含脂肪约7%,5个不饱和脂肪酸,22个饱和脂肪酸,含

* Address: Ma Lin, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing

马 林 男,1987年7月毕业于吉林农业大学特产系药用植物专业,获农学学士。同年分配到中国医学科学院药物研究所工作,现为助理研究员。多年来主要从事药用植物分类鉴定及资源调查,同时承担一些中药材样品有效成分分析工作,先后参加过“中药五味子类木脂素资源利用的研究”,“常用药材品种整理和质量研究——五味子、黄芩、射干、藁本专题”等国家攻关课题,先后多次荣获部级一、二、三等科技进步成果奖。

量较高的有 Δ^9 十八烯酸甲酯 (26.24%)、十六烷酸甲酯 (14.72%)、十八烯酸甲酯 (7.99%)、9-氧代壬酸甲酯 (7.20%)、十九烷酸甲酯 (4.79%) 和二十烷酸甲酯 (1.97%) 等^[9]。

1.5 有机酸: 枳椇木部含枳椇酸 (hovenic acid), 叶含 3-*O*-香豆酰奎宁酸 (3-*O*-coumaroylquinic acid) 和 4-羟基-*N*-甲基脯氨酸 (4-hydroxy-*N*-methylproline)^[10]。

1.6 芳香苷和倍半萜: Yoshikawa 等从绒毛枳椇叶中分得芳香苷: kenpsoides A、B 和倍半萜 icarisside^[11]。

1.7 其它: 枳椇含多量葡萄糖, 果柄、花序轴含葡萄糖、果糖和蔗糖等成分。此外果实含 (mg/100 g) 粗蛋白 (3.07)、总酸 (以枸橼酸计) 345.8、维生素 C (16.29)、总糖 (28.53%); 微量元素铁 (3.47)、磷 (0.89)、钙 (132.0)、钠 (0.12)、锰 (0.14) 等和谷氨酸 2.38 mg/g (干重)^[12]。种子含 (+) 没食子儿茶素 [(+) -gallo catechin]^[13]。

2 药理和应用

2.1 中枢神经抑制作用: 据 Hiroshi 研究, 对小鼠腹腔注射北枳椇皂苷 30 mg/kg, 能显著减少自发活动, 并延长环己巴比妥的睡眠时间; 大鼠腹腔注射 30 mg/kg 时, 能特异性地抑制条件反射, 显示有一定的镇静作用。小鼠腹腔注射 400 mg/kg 时, 对电刺激及戊四唑或土的宁所致的惊厥均有一定的抗惊厥作用^[14]。

2.2 降压作用: Hiroshi 研究, 给小鼠静注北枳椇皂苷 3~10 mg/kg, 均有短暂的降压作用^[15]。

2.3 对不良刺激的反应: Kawai 报道, 枳椇子匀浆液 6 g/kg 灌胃给药, 能增强小鼠耐寒 (-20℃) 机能和耐热 (50℃) 功能, 并能延长小鼠游泳时间^[1]。此后王艳林经药理实验再次证明^[15]。

2.4 抗脂质过氧化作用: 将枳椇子匀浆液给雄性小鼠以 9 g/kg 灌胃给药 14 d, 以硫化巴比妥酸比色法测定血清及肝、肾、脑组织中丙二醛 (MDA) 含量, 表明能显著降低血清中 MDA 含量, 并呈量效依赖关系, 以邻苯二酚自氧化法测定超氧化物歧化酶 (SOD), 表明能显著增加小鼠肝、脑组织中 SOD 含量^[18]。此后王艳林的药理实验得到同样结果^[15]。

2.5 对肝损害的影响: 据 Hase 等研究, 以脂质多糖 (LPS) 诱发长期摄入乙醇大鼠肝损害, 营养状况显示给枳椇子水或甲醇提取物 100 mg/kg 组与饲喂乙醇 2 g/kg 组, 其比热量消耗和体重均无显著差异; 血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)

水平变化, 给枳椇子水提物显著抑制给予乙醇 + LPS 所引起的 ALT、AST 升高; 给枳椇子甲醇提取物对血清 ALT、AST 无明显影响, 对肝脏 MDA、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 水平影响, 乙醇组较正常对照组显著升高, MDA、TG 及 TC、乙醇 + LPS 组, MDA 升高更显著。枳椇子水提物可显著抑制乙醇和 LPS 引起的 MDA、TG 及 TC 升高; 而甲醇提取物对 MDA 无明显影响, 但抑制脑 TG 及 TC 的蓄积^[16]。

2.6 对应激性胃溃疡的作用: 据 Hiroshi 等研究, 小鼠腹腔给予枳椇皂苷 (hovenosides, HS), 对应激性胃溃疡有明显抑制作用, 但口服无效, HS 对大鼠幽门结扎所致的胃溃疡与胃液的增加均无明显的抑制作用, 通过肠胃道炭末阻滞实验表明, HS 能促进肠管蠕动, 而对肠鼠回肠显示有较弱的罂粟样作用^[14]。

2.7 利尿作用: 据 Hiroshi 等报道, HS 在较小剂量时对豚鼠无利尿作用, 仅在大剂量 (400 mg/kg) 时, 能显示减少尿量、钠及钾的含量^[14]。

2.7 抗致突变活性: 从枳椇子提取精制的一种化合物为致突变化合物, 在艾姆氏实验中有极好的抗致突变活性, 可用于防癌^[17]。

2.8 保健作用: 据苏地报道, 枳椇果实俗称“万寿果”, 在产区利用万寿果已有悠久历史, 如将果、果柄和种子打粉, 冲水饮可治水肿, 破碎压汁发酵制成“万寿果酒”是优良的绿色食品, 常饮万寿果酒有利于人体生长发育, 保健强身和延年益寿^[18]。

此外枳椇叶主治酒醉、风热感冒、外感腹痛、死胎不下; 枝叶煎膏, 功效同果柄, 亦能止呕、解酒及铁棒锤中毒; 木汁治腋下狐气等^[13]。

3 结语

近年对枳椇属植物的研究较多, 其主要活性成分为达玛烷型三萜皂苷, 有抗脂质过氧化、保肝、解酒毒及中枢神经等多方面的药理作用。枳椇属植物有可能成为抗衰老和治疗与乙醇相关性肝病的药物, 同时有极好的抗致突变活性, 可用于防癌, 显示该属植物有重要的药用价值。枳椇属自古以来为药食两用, 为综合利用、开发资源, 寻找新药提供了广阔的前景。

参考文献

- 1 Yoshikawa K, Nagai M, Wakabayashi M, *et al*. *Phytochemistry*, 1974, 13 (12): 2829
- 2 Yoshikawa K, Murakami T, Heda T, *et al*. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(9): 1736; 1992, 40(9): 2287; 1993, 41(10): 1722
- 3 梁桥丽, 丁林生. 中国药科大学学报, 1995, 26(6): 2621; 1996, 27(7): 401

- 4 Yoshikawa K, Eiko K, Mimura N, *et al.* J Nat Prod, 1998, 61: 786
- 5 Tukai M, Ogihara Y, Shibata S, *Phytochemistry*, 1973, 12 (12): 2985
- 6 金宝渊,朴万基,朴政一. 中草药, 1994, 25(3): 161
- 7 梁侨丽,丁林生. 中草药, 1996, 27(10): 581
- 8 丁林生,梁侨丽. 药学学报, 1997, 32(8): 600
- 9 李光明,任丽娟. 中草药, 1997, 28(11): 653
- 10 梁侨丽,丁林生. 中草药, 1997, 28(8): 457
- 11 Yoshikawa K, Nagai M, Wakabayashi M, *et al.* *Phytochemistry*, 1993, 34(5): 1431
- 12 吴荣献. 食品科学, 1987, (2): 34
- 13 吴征镒主编. 新华本草纲要. 第三册. 上海: 上海科学技术出版社, 1990 158
- 14 Hiorshi S, Akira M, Keijim T, *et al.* 生药学杂志, 1979, 33 (2): 103
- 15 王艳林,韩 钰,钱京萍. 中草药, 1994, 25(6): 306
- 16 聂增义摘. 国外医学 中医中药分册, 1998, 20(4): 27
- 17 沈莉纳摘. 国外医药 植物药分册, 1993, 8(2): 89
- 18 苏 地. 植物杂志, 1995, (6): 18

(2000-03-09收稿)

天然药物有效成分抗心律失常研究简介

浙江永宁制药厂(台州 318020) 卢 敏

心律失常是复杂而又危险的心血管疾病或并发症,是造成心血管病高病死率的原因之一。因此在世界范围内,对心血管疾病尤其是心律失常的防治研究投入巨大的人力和物力,近几年来,对天然药物有效成分抗心律失常的研究有了新的进展,经动物药理实验筛选和临床研究证实,发现了一些安全、有效、广谱的抗心律失常的新的天然药物有效成分,简介如下。

1 关附甲素及其注射液^[1]

关附甲素(GFA)是我国科研人员在上世界上首次发现的全新结构类型的安全、有效、广谱的抗心律失常新药。它是从关白附子 *Aconitum coreanum* (Level.) Raipaies 块根中提取的有效成分之一,其结构属 C_{20} 二萜生物碱。药理实验证实 GFA对麻醉和清醒动物造成的多种实验性心律失常模型,包括缺血型、化学性诱发的心律失常均有效,且对房性心律失常也有效,是一种广谱的抗心律失常药。它还具有明显的减慢心率作用,它的心率减慢机制是与 β 受体阻滞和 M胆碱能的兴奋无关,是直接作用于窦房结所致,称为“特异性减慢心率剂”,同时它对窦房结自律性和窦房传导有明显抑制,这对快速型心律失常尤其是治疗室上性心动过速可能更有效。有效剂量的 GFA对麻醉犬或清醒犬的血压、心肌收缩性无明显抑制,对麻醉大鼠的血液动力学作用影响很小,因此临床上静脉给药是较安全的。

从心肌细胞电生理方法来探讨 GFA的抗心律失常机制,结果:(1)通过抑制快 Na^+ 通道和 Na^+ 内流,使 V_{max} 下降,ERP相对延长;(2)对高 K^+ 除极所致慢反应动作电位的 V_{max} 和 APA有所降低。提示它对心肌慢内向电流也有抑制,同时对窦房结慢反

应细胞的电活动也有明显抑制作用,但与典型的 Ca^{2+} 拮抗剂 Ver的作用有所不同。最近发现它抗心律失常作用可能与抑制 K^+ 通道有关,其抗心律失常作用机制还有待深入研究加以阐明。

GFA注射液的I期临床研究在中国医学科学院阜外医院进行,历时 3年的长期试验研究的结果表明,该药耐受性好,副作用小,对心脏不同组织均有电生理效应,而且药物分布快,半衰期较长,具有临床使用价值,适用于室性和室上性等多种心动过速的抢救治疗。最近又获得国家药品监督管理局颁发的“II期临床研究批件”。

2 颅通定及其注射液

颅通定又称左旋四氢巴马汀 (*L*-tetrahydropalmatine),系从罂粟科紫堇属植物延胡索中提取的一种生物碱,除具有镇痛、镇静、催眠、降压等作用外,近年来还发现它具有抗心律失常作用。该药对细胞动作电位复极过程的影响是既阻滞 Ca^{2+} 内流,也阻滞 K^+ 外流,从而延长心肌有效不应期和动作电位过程。赵东科等^[2]认为该药有可能成为一新的具有钙通道阻滞作用的中草药,具有 IV类抗心律失常的药物的性质;张纪思等^[3]认为该药的抗心律失常作用可能与其减慢心率、延长 $Q-T_c$ 间期有关。孙聊东等^[4]报道用颅通定注射液治疗快速型心律失常 76例,结果如下:治疗组显效 40例,有效 23例,无效 13例,总有效为 83%,其中对室性早搏(VPB)、房性早搏(APB)、阵发性室上性心动过速(PSVT)均有极显著的下降,经 *t*检验, $P < 0.01$ 。治疗组对 VPB、APB及 PSVT的有效率分别为 79%、82%及 93%,且不良反应轻微。颅通定药源丰富,价格低廉、安全,部分病人出现嗜睡现象是该药的镇静作