

- cular apoptosis-inducing proteins from snake venom are members of the metalloprotease/disintegrin family [J]. Eur J Biochem, 1998, 253(1): 36-41.
- [13] Qing Zhou, Nakada M T, Catherine Arnold, *et al.* Con-tortrostatin, a dimeric disintegrin from *Agkistrodon con-tor-trix contortrix*, inhibits angiogenesis [J]. Angiogenesis, 1999, 3(3): 259-269.
- [14] 谭 获,郝玉书,应红光,等. 中华眼镜蛇蛇毒组分诱导白血-病细胞凋亡作用的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20 (4): 272-275.
- [15] Souza D H, Eugenio L M, Fletcher J E, *et al.* Isolation and structural characterization of a cytotoxic *L*-amino acid oxidase from *Agkistrodon contortrix laticinctus* snake venom: prelimi-nary crystallographic data [J]. Arch Biochem Biophys, 1999, 368(2): 285-290.
- [16] Toni S, Naito M, Tsuruo T. Apoxin I, a novel apoptosis-in-ducing factor with *L*-amino acid oxidase activity purified from Westem diamondback rattlesnake venom [J]. J Biol Chem, 1997, 272(14): 9539-9542.
- [17] Abe Y, Shimoyama Y, Munakata H, *et al.* Characterization of an apoptosis-inducing factor in Habu snake venom as a gly-cyrrhizin (GL)-binding protein potently inhibited by GL in vitro [J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(9): 924-927.
- [18] Toni S, Yamane K, Mashima T, *et al.* Molecular cloning and functional analysis of apoxin I, a snake venom-derived apop-tosis-inducing factor with *L*-amino acid oxidase activity [J]. Biochemistry, 2000, 39(12): 3197-3205.
- [19] Lewis G M, Minton S A, Slack J H. BALB/c An B cells and T cells have distinct susceptibilities to cytotoxic effects of snake venom [J]. Toxicon, 1990, 28(4): 351-358.
- [20] 梁敏仪,管锦霞,黄月玲,等. 蛇毒心脏毒素对动物细胞的遗-传损伤和生殖毒性研究 [J]. 蛇志, 1998, 10(1): 7-10.

远志研究进展

姜 勇,屠鹏飞*

(北京大学药学院 天然药物学系,北京 100083)

摘 要: 综述了近年来中药远志在炮制、化学成分和药理活性方面的研究进展,并对远志的应用前景进行了展望,为远志的进一步开发提供了依据。

关键词: 远志;炮制;化学成分;药理活性

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)08-0759-03

Progress in studies on *Polygala tenuifolia*

JIANG Yong, TU Peng-fei

(Department of Natural Medicines, School of Pharmaceutical Sciences, Beijing University, Beijing 100083, China)

Key words *Polygala tenuifolia* Willd.; processing; chemical constituents; pharmacological activity

远志为常见中药,始载于《神农本草经》,列为上品,被视为养命之要药。《中国药典》(2000版)收载了2种基源植物:远志 *Polygala tenuifolia* 和卵叶远志 *P. sibirica*,药用部位为根。本品味苦、辛、温,归心、肾、脾经,具有安神益智、祛痰、消肿功效,用于心肾不交引起的失眠多梦、健忘惊悸、神志恍惚、咳痰不爽、疮疡肿毒、乳房肿痛等^[1]。现将远志近年来在炮制、化学成分和药理活性方面的文献作一综述,以便为其进一步的开发利用提供依据。

1 炮制

历代远志的炮制方法有去心、甘草制、姜制、炒制、酒制、米泔水制、灯心草煮、复制法等等。无论哪种炮制方法,远志均需去心,但研究表明带心的远志不仅毒性和溶血作用较去心之远志皮低约50%,而且镇静作用略强,祛痰作用并不减弱,故远志并无必要去心^[2]。高万山等^[3]探讨了远志经炮制后内在质量和药理作用变化的情况和不同炮制方法之间的

关系,结果发现上海法制品优于药典法制品,药典的炮制方法又优于江苏省的炮制规范。李光巍^[4]通过对远志炮制前后的层析、药理活性比较发现,生品与炙远志在药理、层析上看无显著差别。临床多用蜜炙、甘草水炙远志,其目的是为了减轻对胃肠道的刺激作用。

2 化学成分

2.1 皂苷类:除 onjisaponin A~G(其中 A, B, E, F, G 的结构已经确定)外,最近彭汶铎^[5,6]又报道了几种新的远志皂苷,它们与 A~G 具有相同的苷元,但糖的位置、数量和连接方式尚待确定。

2.2 糖及糖苷类: Miyase^[7,8]从远志根中分离鉴定出16个新的寡糖多酯化合物,命名为 *tenuifolioses* A~P,它们是首次从远志属中分离得到的五糖链的多酯类(图1)。之后,该作者还报道了15种具有2个或更多乙酰酯残基的双糖和三糖的分离和结构鉴定,所有这些化合物的呋喃果糖残基上均

* 收稿日期: 2001-02-28

作者简介:姜 勇(1972-),女,内蒙古赤峰人。1977年毕业于沈阳药科大学天然药物化学专业,随后于北京红惠生物医药股份有限公司药物研究所从事新药的研制、开发工作。2000年9月始在北京大学医学部药学院生药学专业攻读博士学位。研究方向:天然活性成分与新药研究。Tel: (010) 62091702 E-mail: jy72520@sina.com

具有 1 或 2 个肉桂酰酯基^[9]。最近, Miyase^[10]又报道了从卵叶远志中分得了 6 个新的蔗糖酯类 sibiricoses A₁~ A₆(图 2)和 4 个已知的这类化合物。此外,还有 Ikeya^[11, 12]报道的 5 个新苯丙烷类蔗糖酯 tenuifolioside A~ E(图 2)和 1 个已知化合物 β-D-(3-O-sinapoyl)-fructofuranosyl-α-D-(6-O-sinapoyl)-glucopyranoside

2.3 甾酮类: 从远志根提取物的乙醚或氯仿层中分离出了大量含有荧光性的甾酮类化合物^[12~ 14], 其中包括 7 个新的甾酮类化合物: 7 羟基-1, 2, 3 三甲氧基甾酮 (onjixanthone I)、1, 3, 6-三羟基-2, 7 二甲氧基甾酮 (onjixanthone II)^[12]、3-羟基-2, 8-二甲氧基甾酮、3 羟基-1, 2, 7-三甲氧基甾酮、1, 7-二甲氧基-2, 3 亚甲二氧基甾酮、6, 8-二羟基-1, 2, 4 三甲氧基甾酮、6, 8-二羟基-1, 2, 3 三甲氧基甾酮^[14]。另外还有 3 个新的甾酮萜类化合物 polygalaxanthone III^[12], sibiricaxanthones A 和 B^[10]。

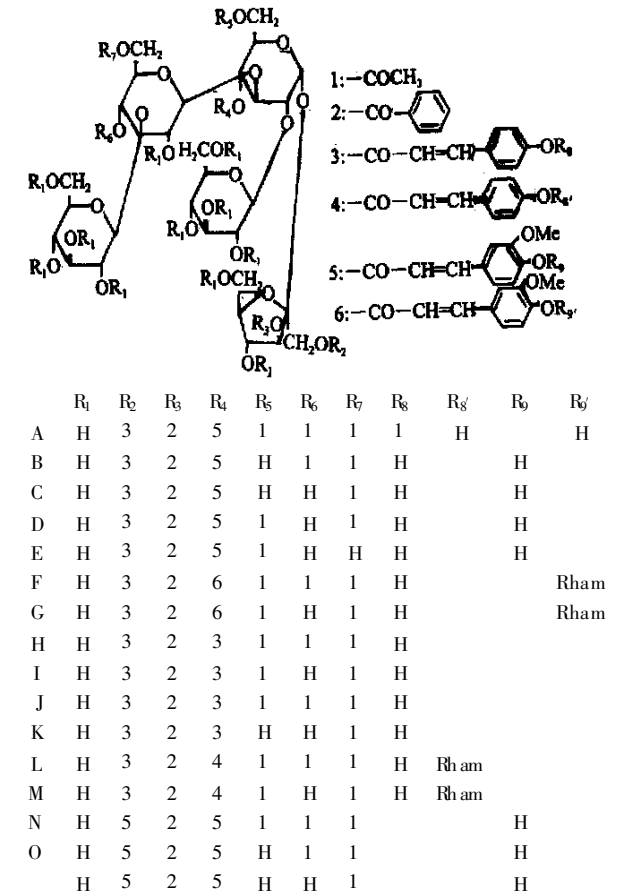
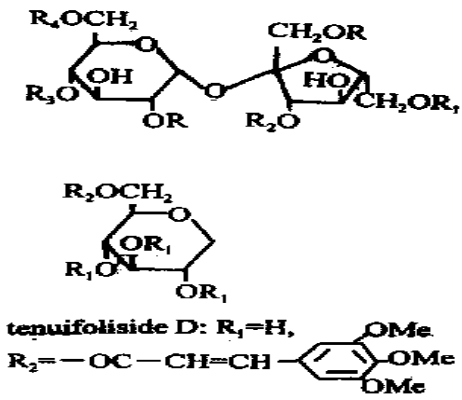


图 1 Tenuifoliosides A~p 的结构

2.4 生物碱: 金宝渊从远志根中分离得到了 7 个生物碱, 经鉴定是 N₉-甲酰基哈尔满、1-丁氧羰基 β-咔琳、1-乙氧羰基 β-咔琳、1-甲氧羰基 β-咔琳、perlyrine 降哈尔满和哈尔满, 均为从该属植物中首次得到。其中 1-丁氧羰基 β-咔琳为首次报道的新化合物^[15]。

2.5 其它成分: 除上述各成分外, 从远志中分得的成分还包括树脂、脂肪油、3, 4, 5-三甲氧基桂皮酸、四氢非洲防己胺^[16]以及一个新的乙酰酚酮苷 sibiricaphenone^[10]。



tenuifolioside

- A R= R₁= R₃= H, R₂= 3, 4, 5-trimethoxycinnamoyl,
R₄= p-hydroxybenzoyl
B R= R₁= R₃= H, R₂= sinapoyl,
R₄= p-hydroxybenzoyl
C R= R₁= R₃= H, R₂= 3, 4, 5-trimethoxycinnamoyl,
R₄= sinapoyl
E R= R₃= R₄= OAc, R₁= sinapoyl, R₂= feruloyl
sibiricoses
A₁ R= R₁= R₂= R₃= H, R₄= sinapoyl
A₂ R= R₁= R₂= R₃= H,
R₄= 3, 4, 5-trimethoxycinnamoyl
A₃ R= R₁= R₂= R₃= H, R₄= p-hydroxybenzoyl
A₄ R= R₁= R₄= H, R₂= R₃= sinapoyl
A₅ R= R₁= R₃= R₄= H, R₂= feruloyl
A₆ R= R₁= R₃= H, R₄= sinapoyl, R₂= sinapoyl

图 2 tenuifoliosides A~E 和 sibiricoses A₁~A₆ 的结构

3 药理活性

3.1 祛痰镇咳作用: 采用酚红法和氨水引咳法测定 4 个新的远志皂苷的祛痰和镇咳作用, 结果发现多数具有比较明显的祛痰和镇咳作用。其中皂苷 3D 可能是远志祛痰作用的主要活性成分, 2D 和 3C 则为镇咳作用的主要成分, 作用甚至强于等剂量的可待因和咳必清^[6]。

3.2 镇静和抗惊厥作用: 远志根皮、未去木心的远志全根和根部木心对巴比妥类药物均有协同作用。大鼠口服远志提取物后, 在血和胆汁中发现了能延长小鼠戊巴比妥钠睡眠时间的活性物质 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 (TMCA)、甲基 3, 4, 5-三甲氧基肉桂酸 (M-TMCA) 和对甲氧基肉桂酸 (PMCA), 提示远志水提物中含有 TMCA 的天然前体药物^[17]。

3.3 抗衰老作用: 采用 D-半乳糖致衰小鼠, 观察远志水煎剂对衰老小鼠红细胞中超氧化物歧化酶 (SOD)、肝组织谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性的影响。结果表明, 远志水煎剂可使衰老小鼠 RBC 中 SOD、肝组织 GSH-Px 活性明显升高, 提示远志水煎剂对衰老小鼠具有抗衰老作用, 且最佳用药时间为 30 d^[18]。

3.4 抗痴呆和脑保护活性: 早在《神农本草经》中就记载远志具有益智、聪耳明目、抗健忘等作用。斋藤等使用促进老化

小鼠 (SAM)进行了记忆、学习试验;矢部等进行了远志对神经细胞营养因子作用的试验,均证明远志水浸膏对脑有保护作用。饭冢进为探讨远志的脑保护活性,对 KCN 低氧脑障碍的作用进行了研究,发现几种酰基糖具有缩短正向反射消失持续时间的作用,表明远志脑保护作用出现的部分原因与酰基糖有关^[19]。此外,远志根的水提液对 P 物质和脂多糖 (LPS)刺激鼠星形胶质细胞分泌的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素-1 (IL-1)有明显的抑制作用,进而产生对 CNS 的抗炎活性,因而可防治各种脑病^[20]。

3.5 促进体力和智力作用:给大鼠口服远志 4.28 g/kg,研究对穿梭行为及脑区域性代谢的影响。结果表明服药后 5~9 d,条件反射和非条件反射次数均增多,间脑中辅酶 I (NAD⁺)浓度显著增高,海马、尾纹核和脑干内的辅酶 I 和还原型辅酶 I (NADH)浓度均增高,表明远志具有促进动物体力和智力作用^[21]。

3.6 多巴胺受体活性:从远志中提出一种多巴胺受体的配基:四氢非洲防己胺。此化合物在体外可抑制 [³H]SCH23390 和 [³H]哌哌隆与大鼠纹状体膜的结合,它还能抑制 [³H]哌啶嗪和大鼠脑皮层细胞膜结合,但不能改变 [³H]QNB 及 [³H]muscimol对膜的结合。Scatchard plot 分析显示这些抑制作用是通过竞争性和非竞争性混合机制而实现的^[16]。

3.7 降压作用:通过大鼠麻醉后左颈总动脉记录平均动脉压 (MAP),以及尾袖法测定清醒大鼠和肾性高血压大鼠 (RVHR)收缩压的方法,研究远志皂苷 (tenuifolic saponin, TS)对血压的影响。结果证明 TS 有降压作用,此作用与迷走神经兴奋、神经节阻断,以及外周 α 肾上腺能, M 碱能和 H₁受体无关^[22]。

3.8 对平滑肌和心肌的药理作用:远志皂苷 H 对离体兔加肠、胸主动脉条, Langendorff 心脏,豚鼠气管条和动情期末孕大鼠子宫平滑肌均具兴奋作用,但对心肌具抑制作用,其中对子宫的作用可能部分地与前列腺素合成酶有关^[5]。

3.9 抗突变、抗癌活性:Amse 实验发现远志的水溶性提取物对黄曲霉 B₁ 诱发的回变菌落数有显著的抑制作用,对 T_{A98}菌株回变菌落数有明显抑制效应,但对 T_{A100}菌株无抑制效应。说明远志的水溶性提取物只对抗碱基置换的突变因子^[23]。另据报道远志水提液在 2.5 mg/mL 浓度下对 Yac-1 K₅₆₂ L₉₂₉表现出明显的细胞毒效应,提示远志体外实验有抗癌作用^[24]。

4 结语

综上所述,远志不论在炮制、化学成分还是在药理活性方面的研究都已经比较系统、比较深入。但我们发现,关于化学成分和比较新的药理活性研究,大多数都是国外研究者所做工作。药典中虽然收载了远志的流浸膏和酊剂,但都只是简单的粗提物,功效成分尚未明确,质量缺乏可控指标,并且这两个品种应用的只是远志的一个祛痰作用。自古以来远志主要是作为安神益智药应用,但是这方面的研究只有近几年

日本学者的零星报道,故深入地研究这方面的药理作用和活性成分,必将有着深远的意义和广阔的市场前景。

参考文献:

- [1] 中国药典 [S]. 2000年版.一部.
- [2] 刘晓文,冯燕.远志的炮制沿革及现代研究 [J]. 基层中药杂志, 1996, 10(2): 17-18.
- [3] 高万山,张厚宝.远志的炮制工艺比较 [J]. 中药通报, 1987, 12(2): 25-26.
- [4] 李光巍,杨吉奎,沈秀英,等.远志的炮制研究 [J]. 黑龙江中医药, 1994, 5: 41-42.
- [5] 彭汶铎.远志皂苷 H 对离体平滑肌与心脏的作用 [J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(4): 241-243.
- [6] 彭汶铎,许实波.四种远志皂苷的镇咳和祛痰作用 [J]. 中国药理学杂志, 1998, 33(8): 491.
- [7] Miyase T, Iwata Y, Ueno A. Tenuifolioses A-F, oligosaccharide multi-esters from the roots of *Polygala tenuifolia* Willd [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39(11): 3082-3084.
- [8] Miyase T, Iwata Y, Ueno A. Tenuifolioses G-P, oligosaccharide multi-esters from the roots of *Polygala tenuifolia* Willd [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 40(10): 2741-2748.
- [9] 邹建华.远志根中的蔗糖衍生物 [J]. 国外医学 中医中药分册, 1994, 16(4): 32.
- [10] Miyase T, Noguchi H, Chen X M. Sucrose esters and xanthone C-glycosides from the roots *Polygala sibirica* [J]. J Nat Prod, 1999, 62(7): 993-996.
- [11] Ikeya Y, Sugama K, Manino M. Xanthone C-glycoside and acylated sugar from *Polygala tenuifolia* [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39(10): 2600-2605.
- [12] Ikeya Y, Sugama K, Okada M, et al. Four new phenolic glycosides from *Polygala tenuifolia* [J]. Chem Pharm Bull, 1994, 42(11): 2305-2308.
- [13] Ikeya Y, Sugama K, Okada M, et al. Two xanthones from *Polygala tenuifolia* [J]. Phytochemistry, 1991, 30(6): 2061-2065.
- [14] Fujita T, Liu D Y, Ueda S, et al. Xanthones from *Polygala tenuifolia* [J]. Phytochemistry, 1992, 31(11): 3997-4000.
- [15] 金宝渊.远志生物碱成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(11): 675-677.
- [16] Shen X L, Witt M R, Dekermendjian K, et al. Isolation and identification of tetrahydrocolumbamine as a dopamine receptor ligand from *Polygala tenuifolia* Willd [J]. 药学学报, 1994, 29(12): 887-890.
- [17] 聂淑琴.草药制剂的药理学特性 (20): 远志中天然前提药物的筛选 [J]. 国外医学 中医中药分册, 1996, 18(6): 39-40.
- [18] 李光植,黄瑛,王琳.远志对 D 半乳糖致衰小鼠红细胞中超氧化物歧化酶、肝组织谷胱甘肽过氧化物酶活性影响的实验研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2000, 23(1): 4-5.
- [19] 饭冢进.远志的脑保护活性成分 [J]. 国外医学 中医中药分册, 1995, 17(5): 29.
- [20] Kim H M, Lee E H, Na H J, et al. Effect of *Polygala tenuifolia* root extract on the tumor necrosis factor- α secretion from mouse astrocytes [J]. J Ethnopharmacol, 1998, 61: 201-208.
- [21] 郑秀华,沈政.远志、石菖蒲对大鼠穿梭行为及脑区域代谢率的影响 [J]. 锦州医学院学报, 1991, 12(5): 288-290.
- [22] 彭汶铎.远志皂苷的降压作用及其机制 [J]. 中国药理学报, 1999, 20(7): 639-642.
- [23] 刘德祥,殷学军,王河川,等.102 种中药水溶性提取物的抗诱变性筛选 [J]. 中国中药杂志, 1990, 15(10): 41-46.
- [24] 马俊英,许建国,仙连生,苏木等.15 种中草药水提液体外对 HL-60, Yac-1, K562, L929 的细胞毒作用 [J]. 天津医药, 1990, 1: 41-42.