

瑞香狼毒化学及药理研究进展

裴月湖¹,冯宝民¹,华会明¹,韩冰²,王涛¹

(1. 沈阳药科大学 中药系,辽宁 沈阳 110015 2. 北京医药生物技术研究所,北京 100091)

摘要: 瑞香狼毒为传统中药,主要含有二萜类、香豆素类、木脂素类及黄酮类化学成分。二萜及双黄酮具有较强的抗肿瘤及抗 HIV 等病毒活性。对瑞香狼毒的化学成分与药理活性进行了综述。

关键词: 瑞香狼毒;二萜;双黄酮;抗肿瘤活性;抗病毒活性

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)08-0764-03

Advances in chemical and pharmacological studies on *Stellera chamaejasme*

PEI Yue-hu¹, FENG Bao-min¹, HU A Hui-ming¹, HAN Bing², WANG Tao¹

(1. Department of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang Liaoning 110015, China;

2. Beijing Medicinal Institute of Biological Technique, Beijing 100091, China)

Key words *Stellera chamaejasme* L.; diterpenoids; biflavonoids; antitumor activity; antiviral activity

瑞香狼毒为瑞香科植物 *Stellera chamaejasme* L. 的干燥根茎,又名断肠草,广泛分布于我国西北、西南、东北及河北等地,资源十分丰富。目前在我国市场上传统中药狼毒的主流商品有瑞香狼毒、大戟科的大戟狼毒 *Euphorbia fischeriana* Steud. 和月腺大戟 *E. ebiacteolata* Hayata., 但据本草考证,狼毒大戟和月腺大戟的根是历代本草中所记载的藺茹和草藺茹,瑞香狼毒才是狼毒的正品^[1]。瑞香狼毒始载于神农本草经,其后历代本草均有记载。其性味苦平,有逐水祛痰、破疾杀虫之功效^[2]。现代药理学和临床研究表明瑞香狼毒具有抗肿瘤、抗菌、抗结核等作用^[3]。现将近年来有关瑞香狼毒的化学成分(图1表1)及药理作用的研究做一综述。

1 化学成分

1.1 二萜类: Niwa等以杀鱼为活性指标,从瑞香狼毒的甲醇提取物中分得4个具有抗癌活性的瑞香烷型(daphnane)二萜类成分^[4],分别为 huratoxin(I)、subtoxin A(II)、simplexin(III)和 pimelea factor P₂(IV)。Yoshida等以 P-388 为活性指标,从瑞香狼毒甲醇提取物中除分得上述4个抗癌活性成分外,还得到另外两个抗癌活性成分尼地吗啉(gnidi-macrin,V)和 stelleramacrin^[5]。Ikekawa等发现 stelleramacrin 是 stelleramacrin A(VI)和 B(VII)的混合物,并用 HPLC 将其分成了单体化合物^[6]。Ikegawa等还从瑞香狼毒中分得3个13,14位成三元环的新二萜类化合物,分别是 neostellerin A(VIII)、B(XI)和 C(X)^[7]。Endo等还从瑞香狼毒中得到了一种新的二萜类化合物 neostellin(XI)^[8]。

1.2 木脂素、香豆素及其它苯丙素类: Tatematsu等以杀鱼为活性指标从瑞香狼毒分得4个木脂素类成分,分别为罗汉

松树脂酚(matairesinol,XII)、lirioresinol B(XIII)、pinoresinol(XIV)和松树脂醇二甲醚(eudesmin,XV)^[9,10]。

从瑞香狼毒中分得的香豆素有虎耳草素(pimpinellin,XVI)、异虎耳草素(isopimpinellin,XVII)、异佛手柑内酯(isobergaptene,XVIII)、6-甲氧基白芷素(sphondin,XIX)、东莨菪素(scopoletin,XX)、白瑞香素(daphnetin,XXI)、伞形花内酯(umbelliferone,XXII)、西瑞香素(daphnoretin,XXIII)、7-甲氧基西瑞香素(7-methoxy daphnoretin,XXIV)和 daphnorin(XXV)^[11-15]。

金常东等从瑞香狼毒的水溶部分分得6种苯丙素苷类,分别为[4-(3 β -D-吡喃葡萄糖基-1-E-烯丙基)-2,6-二甲氧基苯基]-6-O β -D-吡喃葡萄糖基 β -D-吡喃葡萄糖苷(XXVI)、[4-(3-羟基-1-Z-烯丙基)-2,6-二甲氧基苯基]-6-O β -D-吡喃葡萄糖基 β -D-吡喃葡萄糖苷(XXVII)、coniferinoside(XXVIII)、syringinoside(XXIX)、syringin(XXX)和 sinapyl alcohol 1,3-di-O β -D-glucopyranoside(XXXI)^[15]。

1.3 黄酮类: 从瑞香狼毒根茎中分得的黄酮类(表1)有狼毒素(chamaejasmine,XXXII)、狼毒素A,B,C(XXXIII,XXXIV,XXXV)、异狼毒素(isochamaejasmine,XXXVI)、7-甲氧基狼毒素(7-methoxychamaejasmine,XXXVII)、新狼毒素A,B(neochamaejasmin A,B,XXXVIII,XXXIX)、chamaechromone(XL)和 euchamaejasmin A(XLI)^[16-22]。这些双黄酮类化合物由于C₃-H与C_{3'}-H化学环境特别相似而导致¹H NMR中观测不到C₃-H与C_{3'}-H的偶合裂分。金常东等从80%醇提液中还得到mohsenone(XLII)和(-)-表枇杷素-7-O β -D-吡喃葡萄糖苷(XLIII)^[23]。作者还分得芫花醇B

收稿日期: 2001-11-13

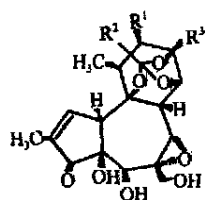
作者简介: 裴月湖(1954-),男,山西省人,沈阳药科大学中药系教授,博士生导师,在日本东京大学、东邦大学做过访问学者,并于美国北卡大学攻读博士后,从事天然产物活性成分的研究。Tel (024) 23896576 Fax (024) 23896576 E-mail yuehui@online.ln.cn

(XLIV)和(-)-表枇杷素(XLV)^[24]

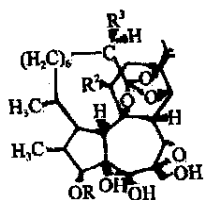
1.4 挥发油类:杨伟文等用气质联用的方法对瑞香狼毒根茎中的挥发油进行了研究,共分得 27种成分。其中 12个成分分别鉴定为 1-苯甲基丙二酮-1,2-正辛烷、肉桂酚、2,6-二甲基庚烷、2,6-二甲基辛烷、5-甲基癸烷、正十二烷、正十三烷、2,5-二甲基十二烷、1-苯基己酮-3,7,10-十八二烯酸甲酯和 3,7,11-三甲基十二碳-2-反-6-顺-10-三烯醇。最后两个成分是挥发油中的主要成分,分别占挥发油的 17.89%和 22.07%^[25]。

2 药理活性

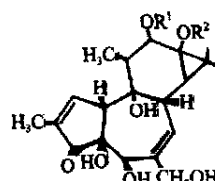
2.1 抗肿瘤活性:冯威键等对尼地吗啉(V)、huratoxin(I)、subtoxin A(II)、simplexin(III)和 pimelea factor P₂(IV)等 7个抗癌活性成分进行了抗癌活性实验,发现尼地吗啉抗癌活性最强,并认为尼地吗啉是瑞香狼毒根茎中的主要抗癌活性成分。尼地吗啉以 0.02~0.03 mL/kg 腹腔注射时,可使小鼠白血病 P-388和 L-1210腹水型的生存期延长 70%和 80%;以 0.01~0.02 mL/kg 腹腔注射时,可使小鼠 Lewis 肺癌、黑色素瘤 B-16和结肠癌 26的生存期延长 40%、49%和 4%;并用 MTT法和克隆形成法观察了尼地吗啉对体外培养的人白血病 K562和胃癌 Kato-III、MKN-



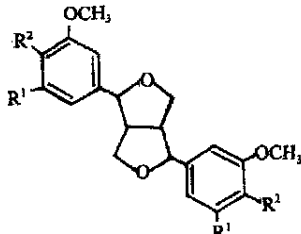
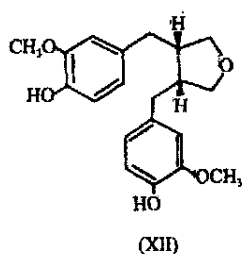
- (I) R¹=H R²=-CH=CHCH=CH(CH₂)₆CH₃ R³=-CH(CH₃)₂
 (II) R¹=Ac R²=-CH=CHCH=CH(CH₂)₆CH₃ R³=-CH(CH₃)₂
 (III) R¹=H R²=-(CH₂)₆CH₃ R³=-CH(CH₃)₂
 (IV) R¹=OH R²=-CH=CHCH=CH(CH₂)₆CH₃ R³=-C(CH₃)=CH₂



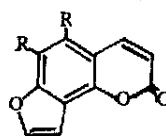
- (V) R¹=Bz R²=CH₃ R³=H
 (VI) R¹=Bz R²=CH₂OBz R³=OH
 (VII) R¹=H R²=CH₂OBz R³=H



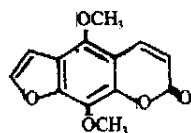
- (VIII) R¹=PhCO R²=CH₂(CH₂)₆CO
 (IX) R¹=CH₂CO R²=CH₂CO
 (X) R¹=CH₂CO R²=PhCO
 (XI) R¹=PhCO R²=CH₂(CH₂)₆CO



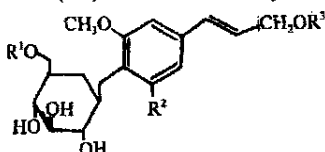
- (XIII) R¹=OCH₃ R²=OH
 (XIV) R¹=OH R²=OH
 (XV) R¹=OH R²=OCH₃



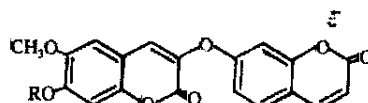
- (XVI) R¹=R²=OCH₃
 (XVII) R¹=H R²=OCH₃
 (XIX) R¹=OCH₃ R²=H



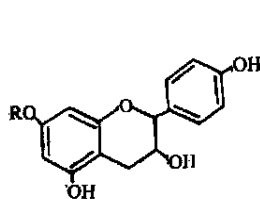
(XVIII)



- (XXVI) R¹=β-D-Glc R²=OCH₃ R³=β-D-Glc
 (XXVII) cis-isomer of XXVI
 (XXVIII) R¹=β-D-Glc R²=H R³=H
 (XXIX) R¹=β-D-Glc R²=OCH₃ R³=H
 (XXX) R¹=H R²=OCH₃ R³=H
 (XXXI) R¹=H R²=OCH₃ R³=Glc

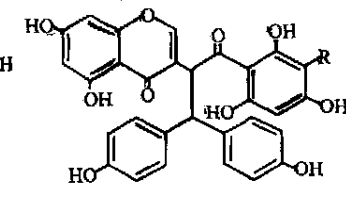


- (XXIII) R=H
 (XXIV) R=CH₃
 (XXV) R=Glucopyranosyl

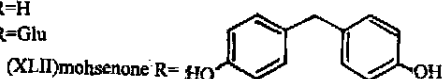


(XLV) 表枇杷素

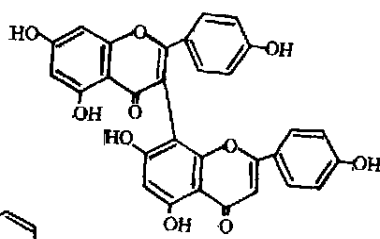
(XLIII) 表枇杷素-7-葡萄糖苷 R=Glu



(XL) chamaechromone R=H



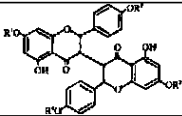
(XLII) mohnsenone R=H



(XLIV)

图 1 瑞香狼毒中的化合物的结构

表 1 瑞香狼毒中的双黄酮类化合物

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	2位的 构型	3位的 构型	2'位的 的 构型	3'位的 的 构型	文献	
狼毒素	H	H	H	H	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	18	(XXXII)
狼毒素 A	H	CH ₃	H	CH ₃	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	17	(XXXIII)
狼毒素 B	H	H	H	H	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	17	(XXXIV)
狼毒素 C	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	17	(XXXV)
异狼毒素	H	H	H	H	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	18	(XXXVI)
7-甲氧基狼毒素	CH ₃	H	H	H	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	16	(XXXVII)
新狼毒素 A	H	H	H	H	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	19	(XXXVIII)
新狼毒素 B	H	CH ₃	H	H	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	19	(XXXIX)
euchamaejasmin A	CH ₃	CH ₃	H	H	—	—	—	—	22	(XLI)

28 MKN-45及小鼠 L-1210的细胞生长和克隆形成的抑制作用,其 IC₅₀在 0.007~ 0.012 mg /kg^[26] Ikekawa等报道, stelleramacrin A和 B 1 mg /kg体重给药可抑制小鼠白血病 P-388,并能延长生命 8.0%~ 13.8%^[6] Ikekawa等报道, euchamaejasmin A具有很强的抑制白血病成熟 T细胞的活性^[22]。

1.2 抗病毒活性: neostellin(XI)能抑制 HIV-1对 MT-4细胞的感染,EC₅₀值为 0.041 ng /mL;毒性很低,CC₅₀值为 4.8 mg /mL^[8] Ikekawa等报道 euchamaejasmin A有很强的抗病毒尤其是抗 HIV 活性^[22]。

参考文献:

[1] 赵奎君,徐国钧,金蓉鸾. 中药狼毒及其混清品菡茹的本草考证[J]. 中草药, 1996, 27(9): 554-558.

[2] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 下册. 上海: 上海人民出版社, 1977.

[3] 林馨,朱君华. 狼毒的药理研究和临床应用概况[J]. 浙江中医杂志, 1992, 27(7): 331-333.

[4] Niwa M, Takamizawa M, Tatematsu H, *et al.* Piscicidal constituents of *Stellera chamaejasme* L. [J]. Chem Pharm Bull, 1982, 30(12): 4518-4520.

[5] Yoshida Mitsuzi, Feng Weijian, Saijo Nagahiro, *et al.* Antitumor activity of daphane-type diterpene gnidimacrin isolated from *Stellera chamaejasme* L. [J]. Int J Cancer, 1996, 66: 268-273.

[6] Ikekawa Tetsuro, Ikekawa Nobuo. Cacinostatic compounds and production thereof[P]. 日本专利: 91285390, 1991-08-08.

[7] Ikegawa Tetsuo, Ikegawa Akiko. Extraction of antitumor diterpenes from *Stellera chamaejasme* [P]. 日本专利: 08310993, 1996-11-26.

[8] Endo Yuichi, Maruno Masao, Miura Naoko, *et al.* Novel diterpenes and their use as antiviral and anti-HIV agents with toxicity[P]. 日本专利: 10287617. 1998-10-27.

[9] Tatematsu H, Kurokawa M, Niwa M, *et al.* Piscicidal constituents of *Stellera chamaejasme* L. [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(4): 1612-1613.

[10] Ikegawa Tetsuo, Ikegawa Akiko. Extraction of anticancer and antiviral substances from *Stellera chamaejasme* for therapeutic use [P]. 日本专利: 0892118, 1996-04-09.

[11] Tikhomirova L I. Coumarins from *Stellera chamaejasme* L.

[J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(4): 1612-1614.

[12] 刘桂芳,付玉芹,侯风飞,等. 瑞香狼毒化学成分的研究(I) [J]. 中草药, 1996, 27(2): 67-68.

[13] 刘桂芳. 瑞香狼毒化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(12): 738-740.

[14] Modonova L D, Zhapova T S, Bulatova N V, *et al.* Coumarins from *Stellera chamaejasme* L. [J]. Khim Prii Soedin, 1985, (5): 709.

[15] Jin C D, Ronald G M, Mohsen Daneshdalah. Phenylpropanoid glycosides from *Stellera chamaejasme* [J]. Phytochemistry, 1999, 50: 677-680.

[16] 杨伟文,邢有权,宋茂森,等. 7-甲氧基狼毒素的分离与结构鉴定[J]. 高等学校化学学报, 1984, 5(5): 671-673.

[17] Liu G Q, Tatematsu H, Kurokawa M, *et al.* Novel C-3/C-3'-biflavanones from *Stellera chamaejasme* L. [J]. Chem Pharm Bull, 1984, 32(1): 362-365.

[18] Niwa M, Otsuji S, Tatematsu H, *et al.* Stereostructures of two biflavanones from *Stellera chamaejasme* L. [J]. Chem Pharm Bull, 1986, 34(8): 3249-3251.

[19] Niwa M, Tatematsu H, Liu G Q, *et al.* Isolation and structures of two new C-3/C-3'-biflavanones neochamaejasmin A and neochamaejasmin B[J]. Chemistry Lett, 1984, 148(4): 539-542.

[20] Niwa M, Liu G Q, Tatematsu H, *et al.* Chamaejasmane, a novel rearranged biflavanoid from *Stellera chamaejasme* L. [J]. Tetrahedron Lett, 1984, 25(34): 3735-3738.

[21] 杨伟文,李兆林,杨玉成,等. 瑞香狼毒化学成分的研究(II) [J]. 兰州大学学报, 1983, 19(4): 109-111.

[22] Ikegawa Tetsuo, Ikegawa Akiko. Chamaejasmin and euchamaejasmin extracted from *Stellera chamaejasme* and their antiviral activities[P]. 日本专利: 08311056, 1995-05-19.

[23] Jin C, Michetich R G, Daneshdalah M. Flavonoids from *Stellera chamaejasme* L. [J]. Phytochemistry, 1999, 50: 505-508.

[24] 冯宝民,裴月湖. 瑞香狼毒中的黄酮类化合物[J]. 中草药, 2001, 32(1): 14-15.

[25] 杨伟文,立兆琳,杨玉成,等. 瑞香狼毒化学成分的研究(V) [J]. 中药通报, 1985, 10(12): 31-32.

[26] 冯威健,池川哲郎,吉田光二. 瑞香狼毒提取物尼地吗林的抗癌活性[J]. 中华肿瘤杂志, 1995, 17(1): 24-27.