

- [28] 周 春,詹炳炎. 石榴皮阴道栓的生殖毒理学实验研究I ——一般生殖毒性试验 [J]. 中国药学报, 1997, 25(3): 47-48.
- [29] Prashanth D, Asha M K, Amit A. Antibacterial activity of *Punica granatum* [J]. Fitoterapia, 2001, 72: 171-173.
- [30] 张 杰,詹炳炎,姚学军,等. 石榴皮体外抗生殖器官疱疹病毒作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 1995, 2(1): 28-30.
- [31] 张 杰,周江桥,詹炳炎. 中药石榴皮对淋球菌感染的体内外抑制作用 [J]. 中国皮肤性病杂志, 1996, 10(2): 75-76.
- [32] 张 杰,詹炳炎,姚学军,等. 中药石榴皮鞣质成分抗生殖器官疱疹病毒作用 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(9): 556-558.
- [33] 张 杰,詹炳炎,姚学军,等. 石榴皮对乙型肝炎病毒 (HBV) 的体外灭活作用及临床意义 [J]. 中药药理与临床, 1997, 13(4): 29-31.
- [34] Boukharta M, Jalbert G, Castonguay A. Efficacy of ellagitannins and ellagic acid as cancer chemopreventive agents [J]. Bull Liaison-Group Polyphenols, 1992, 16(1): 245-249.
- [35] Jafri M A, Aslam M, Javed K, et al. Effect of *Punica granatum* Linn (flowers) on blood glucose level in normal and alloxan-induced diabetic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2000, 70: 309-314.
- [36] 李定格,荆雪梅,林清义,等. 石榴叶注射液对脑微循环血量影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 1998, 9(4): 327.

我国药用香茶菜属植物化学及药理学研究新进展

孙 骏¹, 郭 莉², 庄 炜³, 唐海英⁴

(1. 江苏省药品监督管理局, 江苏 南京 210002; 2. 南京金鹰高科技实业有限公司, 江苏 南京 210029; 3. 南京东元制药有限公司, 江苏 南京 211800; 4. 南京先声药业公司, 江苏 南京 210042)

唇形科香茶菜属 [*Rabdosia* (BL.) Hassk.] 植物在世界各地分布约 150种, 我国是该属植物资源最丰富的国家, 有 90种, 21个变种, 全国各地均有分布, 其中以西南各省种数最多。对于香茶菜属植物的药用价值, 人们早有认识, 在民间多用作清热解毒、活血破瘀、抗菌消炎、抗肿瘤和治疗各种肝炎等^[1]。我国于 70年代中期开始了对该属植物的开发利用研究。这里, 将近 10年来有关国内有不同产地香茶菜属植物的活性成分和药理学研究情况进行综述, 为该属植物及其二萜类活性成分在抗菌、抗肿瘤等方面的开发利用提供依据。

1 化学成分研究

1.1 二萜类: 赵清治等人从河南省新县产道孚香茶菜 *Rabdosia dawoensis* (Hand. -Mazz.) Hara叶中分离得到已知二萜类化合物信阳冬凌草甲素 (xindongnin A) 与 1个新二萜化合物, 根据各种光谱数据推断结构为: 对照-1k-羟基- β , β , γ -三乙酰氧基-16贝壳杉烯-15酮, 命名为道孚香茶菜甲素 (dowoensin A)^[2]。张冰雁等从新县产的 4种香茶菜属植物中, 分得了 2个新二萜类化合物, 它们分别是: 香茶菜醛 (amechystonal)、香茶菜酸 (amechytanoic)、显脉叶香茶菜素 (nervosin)、新香茶菜素 (novelrabdosin)、毛叶香茶菜醇 (isodonoiol)、毛叶香茶菜素 (naoyerabdosin)、道孚香茶菜素 (dowoensin), 并列出了这些新化合物的结构、名称、分子式、分子量、熔点、比旋光度、紫外吸收值及最主要的¹³C核磁共振化学位移值; 另外还分得了 5种已知二萜化合物^[3]。安徽宿迁地区民间习用香茶菜属植物王枣子, 已有报道从中分出具有抗菌活性的二萜成分王枣子甲素、乙素和丙素。90年代初, 王先荣等又首次从分离出 *ent*-16-karene型二萜类化合物, 鉴定为毛叶醇, 为首次从木本植物中分得这种化合物^[4]。

郭跃伟等对香茶菜属 40余种植物中分得的近 300个新

二萜成分的 6种基本骨架类型的红外、紫外、核磁共振、质谱、园二色散等光谱特征进行了归纳和总结^[5]。并综述了香茶菜属二萜结构鉴定中常用的化学反应及化学沟通, 包括氢化反应、氧化反应、酰化反应、Garryfoline-Cuaauchicine重排反应、水解反应及缩醛反应; 提出可通过各种化学应对香茶菜属二萜成分进行部分结构改造, 以寻找高效低毒药物的工作思路^[6]。

由于香茶菜入药主要是利用地上部分, 为充分合理利用药物资源, 陈玉俊等采用紫外分光光度法, 以香茶菜中的主要二萜成分香茶菜甲素为对照品, 对不同产地香茶菜的地下部分的醋酸乙酯提取物进行总二萜含量测定, 平均回收率为 100.42%, RSD为 0.87%, 结果表明: 浙江江山地区所产的香茶菜地下部分总二萜成分含量最高。该项研究为今后增加该属植物的药用部位和提高资源利用率提供了理论依据^[7]。

Floralenalinal ($C_{15}H_{20}O_4$) 及大萼香茶菜甲素 ($C_{24}H_{30}O_9$) 是分别从堆心菊 *Helemium autumnale* L. 和大萼香茶菜 *R. macroalyx* (Dunn) Hara中提取出的二萜类抗癌活性组分, 居学海等为探讨其抗癌活性与电子结构的关系, 利用 MN-DO方法完成了对上述 2个组分的量子化学计算, 获得了分子轨道、轨道能量、原子电荷密度、键级等数据。计算结果表明: 该类化合物的抗癌活性区为 α -亚甲基- β 羰基五元环, 该区域的原子组成了易接受电子的 π LUMO, 并包含了整个分子中键级最小的键。其他五元环、五元内酯环及亚甲基七元环则无明显活性^[8]。这项研究为该类化合物抗癌活性成分筛选提供了理论依据。

1.2 无机元素: 郭纲平等用 ICP-AES(直续) 仪测定了河北蓝萼香茶菜 *R. japonica* (Burm. f.) Hara var. *glaucoalyx* (Maxim.) Hara不同部位多种元素的含量, 发现河北蓝萼香

① 收稿日期: 2001-09-14

作者简介: 孙 骏, 女, 工程师。毕业于南京中医学院中药系, 获学士学位。现在江苏省药品监督管理局从事药品不良反应监测等工作。

Tel (025) 4543855

茶茶叶中 5种宏量元素 K Na P Ca和 Mg的含量高于根和茎; 8种微量元素 Zn Fe Sr Ba Li Al V和 Ti的含量也是叶中偏高。首次发现香茶菜叶中含有达 $\times 10^{-6}$ 的稀土元素 Ce Y和 Yb。数据提示: 多年生草本植物蓝萼香茶菜的最佳药用部分可能是叶^[9]。

1.3 其他成分: 诸葛磊等对香茶菜进行了生物学研究, 通过试验表明: 香茶菜地下部分存在熊果酸, 为开发熊果酸提供了依据和新资源^[10]。郭增喜等通过对香茶菜、大萼香茶菜和长管香茶菜 *R. longituba* (Miq.) Hara的薄层色谱鉴别试验, 发现三者与齐墩果酸对照品相对应处均有相同斑点, 但其色谱图有区别^[11]。

2 药理作用

2.1 抗炎作用: 香茶菜属植物——王瓜子 *R. amethystoides* (Benth) Hara的醇提物能明显抑制正常及摘除肾上腺大鼠角叉菜性足肿胀, 对小鼠血清性足肿胀及大鼠巴豆油性气囊肿的渗出及肉芽组织增生均有明显抑制作用, 并能明显降低小鼠皮肤毛细血管通透性, 抑制巴豆油所致小鼠耳廓肿胀, 抑制醋酸所致的小鼠扭体反应, 但不能延长摘除肾上腺大鼠的生存时间^[12]。

2.2 抗癌、抗菌作用: 香茶菜类植物对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌具有较好的体内抗菌作用。香茶菜甲素 (amethystoidin A) 和大叶香茶菜丙素 (oridonin) 是由香茶菜属植物中分离得到的 2种具有一定的抗菌和抗实验肿瘤作用的二萜化合物, 通过对它们进行结构改造, 观察生物活性, 结果表明: 香茶菜甲素酰化物能显著提高对革兰氏阳性菌 (G⁺) 的抑制作用, 比原化合物提高 2~3倍, 但对痢疾杆菌 (G⁻) 无明显作用; 大叶香茶菜丙素水解物能显著提高细胞毒活性, 比原化合物提高 2.3倍^[13]。

通过研究发现, 香茶菜甲素的衍生物香茶菜甲素酯能明显抑制 CaM (钙调素) 激活的 PDE (环核苷酸磷酸二酯酶) 活性, 其 IC₅₀ 为 75 μ mol/L。抑制动力学测定表明它以非竞争方式拮抗 CaM 对 PDE 的活化。CaM 荧光测定显示, 香茶菜甲素酯可以降低 Ca²⁺ 诱导的 CaM 酪氨酸荧光强度, 提示它可能通过改变 Ca²⁺-CaM 构象而抑制 CaM-PDE, 这可能是其抗癌、抑菌活性的分子作用机制之一^[14]。

2.3 对心血管系统的作用: 香茶菜甲素乙酰化物作用于用麻醉大鼠缺血 40 min 所致的心肌缺血模型, 能提高缺血期左心室收缩压 (LVSP) 及 $\pm dp/dt_{\max}$, 降低缺血所致心律失常发生率, 提示香茶菜甲素乙酰化物对缺血性心脏功能低下有保护作用^[15]; 用麻醉大鼠缺血 40 min, 再灌注 30 min 所致的心肌缺血再灌注损伤模型观察乙酰香茶菜甲素的作用, 乙酰香茶菜甲素能提高缺血及再灌注期左心室收缩压 (LVSP) 及 $\pm dp/dt_{\max}$, 降低再灌注期心律失常发生率, 降低血浆中磷酸肌酸激酶 (CPK)、丙二醛 (MDA)、血栓素 B₂ (TXB₂) 的水平, 缩小心肌梗死面积, 提示乙酰香茶菜甲素对心肌缺血再灌注损伤有明显保护作用^[16]。

2.4 其他作用: 泰山内折香茶菜全草水提物可降低血清中 MDA 的含量, 提高 SOD 活力, 增强小鼠的耐寒、耐缺氧的能力, 延长小鼠的游泳时间, 提示此药具有抗脂质过氧化损伤作用^[17]。

3 小结

综上所述, 香茶菜属植物活性成分主要是二萜类, 研究表明其具有抗炎、抗癌、抗菌、降血压、保护缺血性心功能损伤等多种药理作用。对该属植物的开发利用研究方向, 应以药理实验为指标, 对其活性成分进行追踪研究, 从中找到或提取活性成分, 作为结构改造的原料进行半合成, 进而开发出安全有效的药物。另外, 今后还应加强对该属不同植物的基础研究, 进一步总结国内不同产地香茶菜属植物的化学成分和药理活性, 以扩大药源。这将对该属植物资源的充分利用具有重要意义。

参考文献:

- [1] 吕惠珍. 广西香茶菜属药用植物资源及其开发利用前景 [J]. 时珍国医国药, 1999, 10(9): 13.
- [2] 赵清治, 王桂红, 郑治安, 等. 道孚香茶菜的二萜成分 [J]. 云南植物研究, 1991, 13(2): 205-208.
- [3] 张雁冰, 赵清治, 薛华珍. 河南省新县香茶菜属植物二萜成分的研究 [J]. 河南医科大学学报, 1992, 27(3): 240-243.
- [4] 王先荣, 王红萍, 李有文. 王瓜子化学成分的研究 [J]. 中草药, 1994, 25(6): 285-287.
- [5] 郭跃伟, 程培元. 香茶菜属二萜的光谱特征 [J]. 中草药, 1991, 22(8): 371-375.
- [6] 郭跃伟, 程培元, 侯惠欣. 香茶菜属二萜的化学特征 [J]. 中草药, 1992, 23(7): 380-381.
- [7] 陈玉俊, 许美娟, 顾维. 不同产地香茶菜地下部分总二萜含量测定 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(4): 294.
- [8] 居学海, 王学如. Floridenalin 及大萼香茶菜甲素的抗癌活性与电子结构的关系 [J]. 河南医科大学学报, 1997, 32(1): 89-94.
- [9] 郭纲平, 侯玉华, 卫恒巧. 香茶菜和苦参同味异部的多元素测定 [J]. 中草药, 1993, 24(3): 131-132.
- [10] 诸葛磊, 陈鸣芳. 香茶菜的生药学研究 [J]. 西北药学杂志, 2001, 15(2): 58-59.
- [11] 郭增喜, 张平兰. 三种香茶菜的性状与薄层色谱鉴别 [J]. 中药材, 1993, 16(9): 22.
- [12] 杨士友, 梁启勇, 田军, 等. 王瓜子醇提物的抗炎作用 [J]. 中草药, 1995, 26(4): 201-203.
- [13] 张春芬, 王道生, 凌秀珍. 香茶菜类药物体内抗菌作用研究 [J]. 济宁医学院学报, 1992, 15(1): 11-13.
- [14] 张传琳, 朱克近, 赵文君, 等. 香茶菜甲素酯对依赖钙调素的环核苷酸磷酸二酯酶的抑制作用 [J]. 徐州医学院学报, 1990, 10(2): 147-152.
- [15] 张春芬, 李建美, 凌秀珍. 乙酰香茶菜甲素抗心肌缺血再灌注损伤作用 [J]. 现代应用药学, 1995, 12(6): 1-3.
- [16] 张春芬, 李建美, 王道生, 等. 香茶菜甲素乙酰化物对心肌缺血所致心脏功能低下的作用 [J]. 中药药理与临床, 1996, (2): 15-17.
- [17] 张春芬, 李建美, 辛勤, 等. 泰山内折香茶菜的药理研究 [J]. 山东医药工业, 1998, 17(4): 30-31.