

茵陈蒿汤保肝作用物质基础研究 I . 蒽醌类有效成分研究

张宪平¹, 王 威¹, 闫喜英¹, 牛志多¹, 付学奇², 曹丽英^{3*}

(1. 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学, 吉林 长春 130021; 3. 白求恩制药厂, 吉林 长春 130021)

茵陈蒿汤方源自《伤寒论》, 由茵陈蒿、栀子和大黄 3 味中药组成, 该方及其加减方在临床上用于治疗病毒性肝炎、胆石症、胆囊炎、高血脂症及恶性肿瘤等^[1]。本实验利用大孔树脂吸附技术将茵陈蒿汤分为 I ~ V 5 个部位, 其中 II 和 III 部位对 CCl₄ 致急性肝损伤小鼠血清中 sGPT 升高及 TP、ALB 下降有抑制作用, 提示具有保肝降酶作用。从活性部位 III 中分得 5 个蒽醌类化合物, 分别鉴定为大黄酚 (chrysophanol, I)、大黄素甲醚 (physcion, II)、大黄素 (emodin, III)、芦荟大黄素 (aloe-emodin, IV)、芦荟大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (aloe-emodin-8-O-β-D-glucopyranoside, V), 均首次从茵陈蒿汤中分得。

1 仪器与材料

药材购于吉林省医药物资供销公司, 经大连大学王永奇教授鉴定为茵陈蒿 *Artemisia capillaris* Thunb., 栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.; 熔点用 Yanaco 显微熔点测定仪测定 (温度计未校正); 紫外光谱用 UV HP-8453 测定, 核磁共振谱图用 JEOL JNM-GSX400FT 型核磁共振波谱仪测定 (TMS 为内标); 柱色谱硅胶 (200~300 目) 与薄层色谱硅胶 G (10~40 μm), 青岛海洋化工厂; 大孔树脂 D101, 天津市农药厂; 所用试剂均为分析纯。

2 实验方法与结果

2.1 提取和分离: 依《伤寒论》茵陈蒿汤原方^[2], 取茵陈蒿 6450 g, 加水 387 L, 浸泡 20 min, 煎煮至 194 L, 加栀子 3522 g, 大黄 1935 g, 煎至 86 L, 滤过, 加水 194 L, 煎煮 30 min, 滤过, 合并滤液, 浓缩成每毫升约含生药 0.3 g 提取液。提取液以 5 mL/min 流速通过已处理好的大孔树脂 D101 柱, 依次用 20% 乙醇、70% 乙醇及 95% 乙醇脱, 分别浓缩, 减压干燥得部位 I (399 g), II (264 g), III (137 g), IV (33 g) 和 V (5 g)。部位 III 60 g 经硅胶柱色谱, 以氯仿-甲醇梯度洗脱 Fr 3~5 经制备薄层色谱, 以石油醚 (60℃~90℃) 醋酸乙酯-冰醋酸 (20:2:1) 洗

脱得化合物 I (5 mg), 化合物 II (7 mg), 组份 7~14 经硅胶柱色谱, 以石油醚 (60℃~90℃) 醋酸乙酯-冰醋酸 (20:2:1) 洗脱得化合物 III (8 mg), 化合物 IV (3 mg), 组份 100~119 经甲醇反复重结晶得化合物 XII (120 mg)。

2.2 鉴定

化合物 I: 橙黄色片状晶体 (苯), mp 186℃~188℃, Bornträger 反应呈红色, 醋酸镁反应呈橙红色, 示为蒽醌类化合物。UV, ¹H NMR, ¹³C NMR 数据与文献对照基本一致^[3], 鉴定其结构为大黄酚。

化合物 II: 黄色针状晶体 (醋酸乙酯), mp 195℃~196℃, Bornträger 反应呈橙红色, 醋酸镁反应呈红色, 示为蒽醌类化合物。UV, ¹H NMR, ¹³C NMR 数据与文献对照基本一致^[4], 鉴定其结构为大黄素甲醚。

化合物 III: 橙黄色针状晶体 (醋酸乙酯), mp 225℃~256℃, Bornträger 反应呈红色, 醋酸镁反应呈红色, 示为蒽醌类化合物。UV, ¹H NMR, ¹³C NMR 数据与文献对照基本一致^[4,5], 鉴定其结构为大黄素。

化合物 IV: 橙黄色针状晶体 (醋酸乙酯), mp 225℃~226℃, Bornträger 反应呈红色, 醋酸镁反应呈红色。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.98 (1H, s, α-OH), 11.93 (1H, s, α'-OH), 7.82 (1H, t, J=8.0 Hz, H-6), 7.73 (1H, dd, J=7.6, 0.7 Hz, H-5), 7.71 (1H, d, J=1.0 Hz, H-4), 7.39 (1H, dd, J=8.0, 0.8 Hz, H-7), 7.31 (1H, d, J=1.0 Hz, H-2), 4.64 (2H, d, J=5.9 Hz, -CH₂-), 5.60 (1H, t, J=5.9 Hz, -OH)。与芦荟大黄素共薄层 R_f 值一致, 混合熔点不下降, 鉴定其结构为芦荟大黄素。

化合物 V: 金黄色针状晶体 (甲醇), mp 244℃~245℃, Bornträger 反应呈红色, 醋酸镁反应呈红色。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.85 (1H, s, α-OH), 7.87 (1H, br. d, J=8.0 Hz, H-5), 7.84 (1H, t, J=7.6 Hz, H-6), 7.71 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz, H-7),

* 收稿日期: 2003-03-27

基金项目: 国家中医药管理局基础研究基金资助项目 (200JQ11)

7. 64(1H, s, H-4), 7. 26(1H, s, H-2), 5. 54(1H, t, $J=5.6$ Hz, -OH), 5. 16(2H, d, $J=8.0$ Hz, anomeric-H), 4. 60(2H, d, $J=5.2$ Hz, -CH₂-, 3. 19~3. 72 (sugar-H). ¹³C NMR (DM SO-d₆) δ 187. 4(C-9), 181. 9(C-10), 161. 4(C-1), 158. 1(C-8), 152. 1(C-3), 135. 8(C-6), 134. 7(C-10a), 132. 1(C-4a), 122. 3(C-7), 120. 6(C-2), 120. 5(C-5), 115. 9(C-4), 115. 4(C-8a, 9a), 100. 4(C-1'), 77. 2(C-5'), 76. 5(C-3'), 73. 2(C-2'), 69. 5(C-4'), 62. 0(-CH₂-), 60. 6(C-6'). 以上数据与文献对照基本一致^[6], 鉴定其结构为芦荟大黄素-8-O β -D-吡喃葡萄糖苷。

References

- [1] Yan X Y, Wang W, Niu Z D, *et al.* Advances in studies on clinical application of Inchinko-to [J]. *J Chin Med Mater* (中草药), 2001, 24(3): 217-219.
- [2] Li Q Y, You R J, Xue F. *Formulary* (方剂学) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 1989.
- [3] Yang X W, Gu Z M, Ma C W, *et al.* A new indole derivative isolated from root of tuber fleecetlower (*Polygonum multiflorum*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(1): 5-11.
- [4] Min D, Xu L P, Zhang Z Z, *et al.* Studies on chemical constituents from *Rheum wittrochii* Lundstr (I) [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 23(7): 416-418.
- [5] Li J L, Li J S, He W Y, *et al.* Studies on anthraquinones of *Hotao Rhubarb* (*Pheum hotaense*) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(5): 321-324.
- [6] Xiang L, Zheng Z H, Guo D A, *et al.* Studies on anthraquinones constituents in *Pheum sublancoelatum* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(5): 395-397.

醉鱼草化学成分的研究

李 楠, 庾石山*

(中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

醉鱼草 *Buddleja lindleyana* Fort. 为马钱科醉鱼草属植物, 全草药用。醉鱼草属植物全世界约有100种, 分布于美洲、非洲和亚洲的热带至温带地区。我国产29种, 4变种, 分布于全国各省区。醉鱼草性温、辛苦, 有毒, 具祛风杀虫、活血之功效。主治流行性感冒、哮喘、风湿关节痛、蛔虫、钩虫痛、疥腮等。该属植物化学成分的类型较多, 并具有抗炎、细胞毒等活性, 但对醉鱼草的研究报道较少^[1]。本实验从醉鱼草中分离鉴定了8个化合物, 分别是 buddlejasaponin I (I), buddlejasaponin II (II), 齐墩果酸 (oleanolic acid, III), α -蒎甾醇葡萄糖苷 (IV), 1-二十六烷醇 (1-hexacosanol, V), 二十九烷 (nonacosane, VI), β -谷甾醇 (β -sitosterol, VII), 胡萝卜苷 (daucosterol, VIII)。化合物 I, II, V 是首次从该植物中分得。

1 仪器及材料

熔点用 XT4-100X 显微熔点仪测定, 温度计未校正; 红外光谱用 Nicolet-Impact 400 测定, MS 用 ZAB-2F 质谱仪测定, NMR 用 INOVA-500 型核磁共振光谱仪测定; 硅胶为青岛海洋化工厂产品; 显色剂: 5% 硫酸乙醇溶液。醉鱼草采自广西, 由广西中医学院生药教研室刘寿养教授鉴定, 标本保存于中国医学科学院药物研究所标本室。

2 提取和分离

醉鱼草全草粗粉 2 kg, 用 95% 乙醇回流提取, 减压浓缩后, 混悬于适量水中, 依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取。回收溶剂得石油醚萃取物 34. 4 g, 乙酸乙酯萃取物 99. 44 g, 正丁醇萃取物 291. 4 g。

乙酸乙酯萃取物经硅胶柱层析, 以氯仿-甲醇 (100: 5→50: 50) 梯度洗脱, 共得 A, B, C 三个部分。B 部分经硅胶柱层析以二氯甲烷-甲醇 (30: 1→20: 1) 梯度洗脱收集 59 个馏分, Fr 1~2 析出结晶为化合物 VI (20 mg); Fr 8~16 经硅胶柱层析以石油醚-二氯甲烷 (2: 1) 洗脱得化合物 V (15 mg); Fr 24~32 经硅胶柱层析以石油醚-二氯甲烷 (1: 1) 洗脱得化合物 VII (23 mg); Fr 47~59 经硅胶柱层析以二氯甲烷-甲醇 (30: 1→20: 1) 梯度洗脱, 收集 Fr 10~18 部分的白色沉淀, 经过 Sephadex LH-20, 二氯甲烷为洗脱剂, 反复纯化, 得化合物 IV (40 mg)。C 部分经甲醇重结晶得化合物 VIII (22 mg)。

正丁醇萃取物经硅胶柱层析, 以二氯甲烷-甲醇 (30: 1→1: 1) 梯度洗脱。Fr 6~10 部分经硅胶柱层析, 以二氯甲烷-甲醇 (15: 1) 洗脱, 甲醇重结晶得化合物 III (20 mg)。Fr 78 析出白色结晶, 甲醇重结晶得化合物 I (100 mg), Fr 64~66 硅胶柱层析, 以二氯甲烷-甲醇-水 (65: 35: 10, 下层) 洗脱, 其 Fr 6~11 部分再经过 Sephadex LH-20, 以甲醇为洗脱