

6 结语

碳苷类化合物是近几十年发展起来的一类化合物。其特殊的苷键类型必与一定的生物活性相关联。随着近代光谱技术和药理模型的不断发展和应用, 对此类化合物的研究也将推向更深的层次。希望本文有助于推动该领域的创新和发展。

References

- [1] Gerhard F, Michael G. Chemistry, occurrence, and biosynthesis of C-glycosyl compounds in plants [J]. *Planta Med*, 1983, 47(3): 131-140.
- [2] Ingham J L, Markham K R, Stanley Z, et al. Puerarin 6⁰- β -apiofuranoside, a C-glycosylisoflavone O-glycoside from *Pueraria mirifica* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(7): 1772-1775.
- [3] Kato T, Moria Y. C-glycosylflavones with acetyl substitution from *Rumex acetosa* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(8): 2277-2280.
- [4] Maatooq G T, El-Sharkawy S H, Afifi M S, et al. C-*p*-hydroxybenzoylglycoflavones from *Citrullus colocynthis* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 44(1): 187-190.
- [5] Hatano T, Mizuta S, Ito H, et al. C-glycosidic flavonoids

- from *Cassia occidentalis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52: 1379-1383.
- [6] Faizi S, Ali M. Shaminin: a new flavonol C-glycoside from leaves of *Bambusa ceiba* [J]. *Planta Med*, 1999, 65: 383-385.
- [7] Tan P, Hou C Y, Liu Y L. Swertipunicoside, the first bisxanthone C-glycoside [J]. *J Org Chem*, 1991, 56: 7130-7133.
- [8] Wang J N, Hou C Y, Liu Y L. Swertifranchoside, an HIV-reverse transcriptase inhibitor and the first flavone-xanthone dimer, from *Swertia franchetiana* [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(2): 211-217.
- [9] Al-Khalil S, Tosa H, Iinuma M. A xanthone C-glycoside from *Iris nigricans* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(3): 729-731.
- [10] Bian Q Y, Luo C N, Cao L, et al. Two bisxanthone C-glycosides from *Swertia calycina* Franch [J]. *J Chin Pharm Sci (中国药学)*, 1999, 8(3): 175-176.
- [11] Tanaka T, Ueda N, Shinohara H, et al. Four new C-glycosidic ellagitannins, castacrenins D—G, from Japanese chestnut wood (*Castanea crenata* Sieb. et Zucc.) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45(11): 1751-1755.

山龙眼属药用植物有效成分研究概况

刘桂艳¹, 王钢力², 马双成², 林瑞超^{2①}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

山龙眼属(*Helicia* Lour.)系山龙眼科植物, 全世界约有 90 种, 分布于亚洲、大洋洲热带和亚热带地区。我国产 18 种, 2 个变种, 分布于西南至东南各省区。本属分 2 组, 我国种类均属山龙眼组^[1], 其中深绿山龙眼 *H. nilagiriensis* Bedd. (俗名豆腐果)、网脉山龙眼 *H. reticulata* W. T. Wang 和小果山龙眼 *H. cochinchinensis* Lour. 具有收敛解毒、活血祛瘀之功效, 用于治疗肠炎、食物中毒、风湿肿痛等症在民间传用^[2,3]。目前对该属植物研究报道的有深绿山龙眼、焰序山龙眼 *H. pyrrhobotrya* Kurz 和山地山龙眼 *H. clivicola* W. W. Smith, 其中所含成分豆腐果苷(heligid, 对甲酰基苯-O- β D-阿洛吡喃糖苷)的化学结构类似于天麻苷(gastrodin, 对羟基基苯-O- β D-吡喃葡萄糖苷)。临床、药理研究表明, 豆腐果苷对中枢神经系统的作用与天麻苷相似, 但其镇静、止痛作用较天麻苷强, 对神经官能症引起的头痛、头昏、睡眠障碍的治疗作用显效快^[4]。由其制成的产品神衰果素片现已面市。本文对文献报道的山龙眼属植物化学成分和药理作用及临床应用进行综述, 为今后该属植物的进一步研究与开发提供理论依据。

1 化学成分研究

1.1 化学成分: 山龙眼属植物化学成分研究始于 20 世纪 80 年代, 我国学者先后从该属植物深绿山龙眼, 曾用名萝卜

树 *H. erratica* Hook. 的种子中分离出豆腐果苷(heligid)^[5]和豆腐果苷 II (heligid II, 对羟基基苯-O- β D-阿洛吡喃糖苷)^[6]; 从山地山龙眼的果实中分离出豆腐果苷、豆腐果苷 III (heligid III, 对甲酰基苯-O- β D-葡萄糖吡喃糖苷)、保保栗苷(clivicolide, 对甲酸乙酯基苯-O- β D-葡萄糖吡喃糖苷)^[7]; 从焰序山龙眼的果实中分离出豆腐果苷、豆腐果苷 III、保保栗苷、焰序苷(pyrrhobotryide, 2-甲酰基苯-O- β D-阿洛吡喃糖(6 $\rightarrow$ 1)-O- β D-阿洛吡喃糖苷)和 β -谷甾醇^[8]。迄今为止从该属植物中共分离出 5 种苷类成分和 β -谷甾醇(表 1)。

1.2 提取工艺及含量测定方法: 对豆腐果苷的提取工艺考察表明, 豆腐果苷以水提醇沉法得率高于醇提法, 且工艺流程较简单, 乙醇用量少, 成本低^[9]。采用高效液相色谱法定量测定豆腐果中豆腐果苷含量, 生药用甲醇以超声波提取, 采用 C₁₈H₃₇ 键合相柱, 以 20% 甲醇为流动相, 盐白菜素为内标, 270 nm 检测, 方法简便、灵敏, 重现性较好, 可用于原料样品分析^[10]。采用加温加速试验和留样观察 2 种方法, 对神衰果素片进行稳定性考察, 预测其室温下有效期为 3.7 年^[11]。

2 药理作用

2.1 镇静作用: 给小鼠 p 豆腐果苷 400, 800 mg/kg 均能降低马桑内酯致小鼠惊厥的发生率, 延长发生的潜伏期, 减轻发作程度和缩短发作时间, 并发现小鼠对豆腐果苷的敏感性

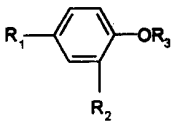
① 收稿日期: 2003-09-04

作者简介: 刘桂艳, 女, 副研究员, 在读博士生, 从事中药化学方面的科研工作, 研究方向为中药化学成分及质量分析。

Tel: (010) 67017755-314 E-mail: liuguiguan2001@yahoo.com.cn

表1 山龙眼属药用植物的苷类成分

Table 1 Glycosides from plants of *Helicia* Lour.

结构式	名称	R ₁	R ₂	R ₃
	helicid	CHO	H	β D-allopyranose
	helicid II	CH ₂ OH	H	β D-allopyranose
	helicid III	CHO	H	β D-glucopyranose
	clivicolide	CO ₂ C ₂ H ₅	H	β D-glucopyranose
	pyrrhobotrside	H	CHO	β D-allopyranosyl (6 $\rightarrow$ 1)- β D-allopyranose

有一定的时间差异^[12]。豆腐果苷对正常小鼠全脑及突触体中 γ -氨基丁酸(GABA)、突触体中兴奋氨基酸〔丙氨酸(A sp)和谷氨酸(Glu)]含量影响不大,但能降低全脑Glu水平,升高全脑GABA/Glu比值,使氨基琥珀(TSC)导致的全脑和突触体中GABA含量的下降及突触体中Glu和A sp含量的上升均恢复正常^[13];使TSC抑制的谷氨酸脱羧酶(GAD)活性恢复正常,与GABA转氨酶(GABA-T)无关^[14]。对30只大鼠脑分区片进行体外培养,加入豆腐果苷观察其对由去极化试剂K⁺引起Glu递质释放的抑制剂效应,结果表明对Glu递质释放均有抑制作用。同时,应用新型钙离子荧光指示剂Fura-2/AM测定神经细胞内游离Ca²⁺浓度变化,结果表明能影响胞内Ca²⁺释放和胞外Ca²⁺内流,从而有效地保护神经元免受兴奋性毒性作用^[15,16]。

2.2 镇痛作用:用电阻丝热辐射器给鼠尾热伤害性刺激,观察豆腐果苷对大鼠电尾痛反应时间阈值的影响,ip豆腐果苷(2%, 1.5 $\times 10^{-2}$ mL/g),阈值明显升高并持续30 min以上;同时施予电针和豆腐果苷(2%, 7.5 $\times 10^{-3}$ mL/g, ip)后,阈值显著升高并可持续到停针后50 min,显示豆腐果苷具有镇痛和延长针麻效果的作用^[17]。由豆腐果苷制成的口服片剂,用“扭体法”和“热板法”证明本品有镇痛作用^[4]。

2.3 抗炎作用:通过血管渗透法,慢性关节炎肿胀法和棉球肉芽肿法表明,豆腐果苷具有明显的抗炎作用^[4]。

2.4 毒性试验:急性毒性试验表明,用1 200, 1 500 mg/kg的豆腐果苷给小鼠作iv, 72 h内未见中毒死亡,20 d后仍健康成活。亚急性毒性显示,用相当人常用量10~20倍的豆腐果苷给大鼠ig,其血象、血液生化及肝肾功能等无显著变化。在光学显微镜下检查组织切片,未见病理改变^[18]。

3 临床应用

用豆腐果苷治疗血管性头痛15例、神经衰弱5例、神经衰弱综合症4例、三叉神经痛2例,共26例,总有效率为98%^[19]。由豆腐果苷制成片剂经解放军第二军医大学附属长征医院等16个临床单位试用476例患者,结果对神经衰弱总有效率为85%,对神经衰弱综合症总有效率79%,对血管性头痛总有效率85%^[4]。

4 结语

从山龙眼属植物的药理活性及临床应用研究表明,该属植物中的豆腐果苷在镇静、镇痛方面具有显著疗效,并已制成产品投放市场。山龙眼属植物资源在我国比较丰富,华南、东南沿海以及长江流域均有分布。该属药用植物深绿山龙眼、网脉山龙眼和小果山龙眼除具有镇静止痛作用外,还具有收敛解毒、活血祛瘀之功效,用于治疗肠炎、食物中毒、风

湿肿痛等症。该属植物具有药用及经济价值,值得对其化学成分和药理活性进一步研究,开发出新药。

References

- [1] Delectis Florae Reipublicae Populairs Sinicae, Agendae Academiae Sinicae Edits. *Flora Reipublicae Popularis Sinicae* (中国植物志) [M]. Tomus 24. Beijing: Science Press, 1998.
- [2] Jiangsu New Medical College. *Dictionary of Chinese Materia Medica* (中药大辞典) [M]. Vol I. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1986.
- [3] Liu K M. *Flora of Hunan* (湖南植物志) [M]. Vol II. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2000.
- [4] Sha J M, Mao H K. Helicid [J]. *Chin Pharm Bull* (药学报), 1987, 22(1): 27.
- [5] Chen W X, Luo S D, Breitmaier E. Helicid, a β allopyranoside from *Helicia erratica* Hook [J]. *Liebigs Ann Chem*, 1981(10): 1893-1895.
- [6] Luo S D, Ruecker G. Structure of helicidol, an additional β allopyranoside from *Helicia erratica* [J]. *Planta Med*, 1986(5): 412.
- [7] Zhao J P, Pan W E, Chen W X. Chemical constituents of *Helicia clivicola* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1991, 3(3): 7-11.
- [8] Zhao J P, Pan W E, Chen W X. Chemical constituents of *Helicia pyrrhoeotrya* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1992, 4(4): 35-40.
- [9] Zhao J G, Luo R F. Extraction process for helicid from *Helicia nilagirica* Beed. [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1991, 22(11): 485-486.
- [10] Zhao J G, Luo R F. HPLC determination of helicid in *Helicia nilagirica* Beed. [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 1993, 13(3): 153-154.
- [11] Chen W, Yao W P. Study on the stability of Shenshuaihuosu Tablet [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(10): 669-670.
- [12] Chen Q X, Xie Y G, Chai H X. Effect of helicid on convulsion induced by coriaria lactone in mice [J]. *West China J Pharm* (华西药学杂志), 1986, 1(2): 91-95.
- [13] Zhou X, Zhao T R, Nan G H. Influences of helicid on metabolism of four amino acids in the brain and synaptosomes in mice [J]. *Acta Pharmcol Sin* (中国药理学报), 1987, 8(5): 393-396.
- [14] Zhou X, Cai X L, Zhao T R, et al. Studies of effects of helicid on glutamate decarboxylase and γ -aminobutyric acid transaminase in mouse brain by using isotope paper chromatography [J]. *Nuclear Tech* (核技术), 1987, 10(7): 43.
- [15] Han Y M, Xie H Y. Effect of traditional Chinese medicine on excitatory neurotransmitter [J]. *Acta Acad Med Jiangxi* (江

- 西医学院学报), 1996, 36(1): 13-15.
- [16] Han Y M. Effect of traditional Chinese medicine on Ca^{2+} content in neurons of rat tested by fluorescent method (Fura-2) [J]. *Acta Acad Med Jiangxi* (江西医学院学报), 1996, 36(4): 1-3.
- [17] Chen Z X, Lou Z C. A preliminary study of the analgesic action of *D*-fornyl-phenyl- β D-allo-supranoside [J]. *Acad J First Med Coll PLA* (第一军医大学学报), 1985, 5(3): 186-187.
- [18] Chinal Research Coordinated Group. Treatment of neurasthnia with glycoside extracted from *Semen Heliciae Erraticae* [J]. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 1985, 26(8): 47-48.
- [19] Song C H, Wu P J, Dou L P. The neurologically application of helcid [J]. *New Drugs Clin Remed* (新药与临床), 1984, 3(3): 9-11.

中药治疗肺间质纤维化的药理研究近况

魏葆琳*

(天津中医学院第二附属医院 呼吸科, 天津 300150)

肺间质纤维化是多种弥漫性肺间质疾病的最终转归, 是呼吸系统的难治病, 其终末期多导致心肺功能衰竭而死亡, 是对人类健康危害极大的一类疾病。由于本病的发病机制不明, 单纯西药治疗效果不佳, 不少学者尝试用中药治疗, 并通过动物模型进行药理实验研究。本文就中药治疗肺间质纤维化的药理研究近况综述如下。

1 中药治疗肺间质纤维化的作用及机制

龚婕宁等^[1]人通过气管内注射博莱霉素复制大鼠肺纤维化模型, 造模次日予以养肺活血汤(黄芪、麦冬、北沙参、五味子、丹参、川芎、卫矛)灌胃, 养肺活血 I 组灌胃 7.56 g/(kg·d), 养肺活血 II 组灌胃 22.6 g/(kg·d), 于用药 28 d 处死动物, 观察肺指数、肺羟脯氨酸、胶原蛋白含量、肺泡炎程度、肺病理形态等指标。结果发现该方能抑制肺指数及羟脯氨酸、胶原蛋白含量的异常升高, 减轻肺部病理损害, 但未发现明显的量效关系。宋建平^[2]用平阳霉素造成大鼠肺纤维化模型, 造模第 2 天将乌蛇散(主要为乌梢蛇)用等离子水调为每毫升含 0.15 g 生药, 用药组每天按 2 mL/100 g ig, 用药第 28 天处死, 观察乌蛇散对肺纤维化大鼠支气管肺泡灌洗液(BLAF)、中层黏连蛋白(LN)、III型前胶原(PC III)含量的影响, 并与模型组及正常组进行对照。结果模型组 BLAF 中的 LN 及 PC III 含量均显著高于正常组($P < 0.05$), 用药组 LN 及 PC III 含量均显著低于模型组($P < 0.05$), 表明乌蛇散对平阳霉素所致肺纤维化大鼠 BLAF 中 LN 及 PC III 的增高有显著抑制作用。乌蛇散^[3]能提高肺纤维化大鼠 BLAF 中谷胱甘肽含量, 从而有利于清除肺内有害物质, 这可能是减轻肺泡炎及肺纤维化的作用机制之一。韩镭^[4]将 SD 大鼠用博莱霉素造成肺纤维化模型, 造模 24 h 后给予补气通肺饮(党参、黄芪、当归、川芎、麻黄、半夏、桑白皮)灌胃。按 1 mL/100 g 体重给药, 于第 7 天、第 28 天处死动物。进行肺组织和血清学检查及红细胞膜流动性测定。实验结果提示, 肺泡炎及肺纤维化明显减轻, 并可提高大鼠血清超氧化物歧化酶活性, 降低血清丙二醛含量, 使红细胞膜流动性增加, 可通

过控制肺泡炎和减少弥散距离纠正肺纤维化低氧血症。张纾难^[5]等观察中药复方益肺化纤方对平阳霉素所致小鼠肺纤维化模型病理学改变的影响。益肺化纤方由黄芪、太子参、麦冬、三七、苏子、牵牛子、虎杖、鱼腥草、甘草组成, 水煎成浓度为每毫升含 1 g 生药。中药治疗组: 益肺化纤方煎剂每次 ig 50 mg/kg, 每周 3 次, 28 d 处死动物。实验证实, 益肺化纤方对小鼠肺纤维化具有良好的拮抗作用, 初步认为其作用机制与调节免疫功能、改善血液流变学状态有关。陈建等^[6]以博莱霉素 A₂ 所致大鼠肺间质纤维化为模型, 模型制备 2 h 后, 从胃管内注入银杏叶制剂(百路达)0.05 g (经注射用水稀释后), 分别于 1, 2, 4 周处死动物, 观察百路达治疗后病理细胞核因子 κB 活性、转化生长因子- β (TGF- β)mRNA 表达及蛋白水平变化。结果百路达治疗组肺泡炎、纤维化病变均较博莱霉素模型组减轻($P < 0.05$), 其胶原蛋白含量较模型组减少($P < 0.05$), 百路达治疗组 1 周肺泡巨噬细胞核因子 κB 活性明显降低(47.3%), TGF- β mRNA 表达及其蛋白水平均有所降低($P < 0.05$)。结果表明: 百路达治疗肺纤维化确有疗效。其机制可能通过抑制细胞核因子 κB 活性, 减少了 TGF- β mRNA 表达及蛋白产生, 使炎症及纤维化病变减轻。马君^[7]观察中药复方补气通肺汤阻止博莱霉素所致小鼠肺纤维化形成的作用。补气通肺汤由党参、黄芪、沙参、麦冬、丹参、当归、川芎、黄芩、桑皮、苏子、苏梗、白果、炙麻黄、甘草组成, 常规水煎醇沉后制成浓度为每毫升含 1 mg 生药, 每毫升结合 0.6 mg 强的松/100 g 体重治疗, 补气通肺汤组给予补气通肺汤 1 mL/100 g 体重, 于第 7 天、28 天分别处死。结果表明, 该药早期能与激素一样具有炎症抑制作用, 从而抑制成纤维细胞生成更多的透明质酸(HA), 还能抑制 HA 的沉积, 加速 HA 的入血和清除, 因此在后期亦能降低支气管肺泡灌洗液中 HA 的含量。补气通肺汤和激素均能降低 LN, 进一步阻止炎细胞聚集和炎性因子释放, 防止纤维化形成。徐杰^[8]用平阳霉素复制小鼠肺纤维化模型, 从造模第 2 天起, 每日 ig 血府逐瘀汤 0.2 mL (含药 0.2 mg), 共 40 d, 通过实