

- [7] Xu G J, Shi D W. *Pharmacognosy* (生药学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.
- [8] Wang Y, Qiao C Z. Determination of anthranilic acid in the leaves of *Isatidis indigotica* by first order derivative UV spectrophotometry [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 31(9): 664-665.
- [9] Yin J, Guo L G. *Contemporary Research and Clinic Application of TCM* (中药现代研究与临床应用) [M]. Beijing: Xueyuan Press, 1995.
- [10] Zheng J L, Wang M L, Yang X Z, et al. Study of bacteriostasis of *Isatis indigotica* Fort. [J]. *Chin J Microcol* (中国微生物学杂志), 2003, 15(1): 18-19.
- [11] Zhang L T, Qiu S C, Lü J H, et al. The *in vitro* growth inhibition effect of *Isatis indigotica* Fort. on bacteria [J]. *Li Shizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2002, 23(5): 283-284.
- [12] Sun L X, Ning L L, Bi K S, et al. Quality evaluation of *indigowoad* root and leaf by chemical pattern recognition [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2000, 23(10): 609-613.
- [13] Liu S, Chen W S, Qiao C Z, et al. Antiviral action of *Radix Isatidis* and *Folium Isatidis* from different germplasm against influenza A virus [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2000, 21(3): 204-206.
- [14] Li L, Dong T Y, Li X L, et al. Study on the quality control of *Folium Strobilanthes*, *Radix Strobilanthes* and their preparations [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 1994, 29(2): 128-131.
- [15] Nai K M, Chung Y L, Xiao Y W, et al. Inhibition of RANTES expression by influenza virus-infected human bronchial epithelial cells [J]. *Biochem Pharm*, 2004, 67: 167-174.
- [16] Liu Y H, Shi Y M, Li Q X. The antiendotoxin effect of *Folium Isatidis* [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 1994, 17(6): 36-38.
- [17] Zhang S J, Zhao H, Gu D W, et al. Study *in vitro* on cellular immune function of decoction of *Folium Isatidis* [J]. *Chin Pub Health* (中国公共卫生), 2003, 19(9): 109.
- [18] Zhao H, Zhang S J, Ma L R. Study *in vitro* secretion of IL-2, TNF- $\alpha$  of immune cell regulated by *Folium Isatidis*. [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med* (陕西中医), 2003, 23(8): 757-758.
- [19] Hyung M K, Dae R H, Eun H L, et al. Inhibition of mast cell-dependent anaphylactic reactions by the pigment of *Polygonum tinctorium* (Chung-Dae) in rats [J]. *Gen Pharmacol*, 1998, 31(3): 361-365.
- [20] Tatsuya I, Takanori O, Keizo K, et al. *Polygonum tinctorium* extract suppresses nitric oxide production by macrophages through inhibiting inducible nitric oxide synthase expression [J]. *J Ethnopharm*, 2000, 72: 141-150.
- [21] Toshio K, Tomoki T, Hajime A, et al. Indirubin inflammatory reactions in delayed-type hypersensitivity [J]. *Europ J Pharm*, 2000, 410: 93-100.
- [22] Mark J M, Kanso I, Tatsuya I, et al. The natural plant product tryptanthrin ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis in mice [J]. *Int Immunopharm*, 2002, 2: 565-578.
- [23] Barbara C S, Mirza M H, Barbara H K, et al. Transient induction of cytochromes P450 1A1 and 1B1 in MCF-7 human breast cancer cells by indirubin [J]. *Biochem Pharm*, 2003, 66: 2313-2321.
- [24] Zhang W Y, Tian G R, Ying R D. TLC determination of indican in the *Radix Isatidis*, *Folium Isatidis* and granules of Banlangen [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2000, 20(5): 322.
- [25] Wang B L, Wang Q. HPLC analysis on indican and indigo in *Radix Isatidis* and *Folium Isatidis* [J]. *Tianjin Pharm* (天津药学), 1994, 6(3): 30-34.
- [26] Yang J, Wang J X. Determination the content of indirubin and indigo in *Radix Isatidis* and *Folium Isatidis* by RP-HPLC [J]. *New Chin Drugs Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 1996, 7(2): 43-44.
- [27] Sun L X, Tang H, Yin P, et al. Determination of the content of indigo and indirubin in the *Indigowoad* root and leaves by RP-HPLC [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2000, 17(3): 191-193.
- [28] Wang Y, Qiao C Z, Yin C. Distinguishing *Isatidis indigotica* from different medicinal herbs of different habitat by HPCE [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(7): 547-549.

## 金铁锁的化学成分和药理活性研究进展

赵鑫, 王丹, 朱瑞良\*, 陈原国

(华东师范大学生命科学学院, 上海 200062)

金铁锁 *Psammosilene tunicoides* W. C. Wu et C. Y. Wu 为石竹科单属种植物, 别名独定子、蜈蚣七、对叶七、白马分鬃等, 主要分布于云南、贵州、四川、西藏等中国西南地区, 是云南省著名的民间药用植物, 也是云南白药的重要组成部分之一, 具有散瘀定痛、止血、消痈排脓之功, 用于跌打损伤、风湿痛、胃痛、创伤出血等的治疗<sup>[1,2]</sup>。金铁锁作为药用植物, 首载于《滇南本草》, 其后又被列入《中国药典》和《中华本草》<sup>[1,3]</sup>。近年来, 随着研究的深入, 金铁锁作为一种民间药物被日益重视, 为了进行广泛深入的研究和开发, 本文对金铁锁的化学成分和药理活性研究概况作一综述, 为今后研究和利用金铁锁提供参考。

### 1 化学成分

金铁锁的主要化学成分是三萜、三萜皂苷、环肽以及内

酰胺。此外, 还含有氨基酸和有机酸等。最近几年, 对金铁锁的化学成分研究主要集中在三萜皂苷和环肽上, 并从中分离鉴定出一系列新的三萜皂苷和环肽成分。

1.1 三萜: 金铁锁总皂苷部进行水解后分离得到 7 种皂苷元成分, 分别为丝石竹酸(gypsogenic acid, I)、丝石竹苷元(gypsogenin, II)、表丝石竹苷元(epigypsogenin, III)、16-异皂树酸(16-isoquillaic acid, IV)、16-异皂树酸甲酯(16-isoquillaic acid methylate, V)、3 $\beta$ -羟基-12, 17-二烯-28-失碳齐墩果烷-23-醛(3- $\beta$ -hydroxy-12, 17-diene-28-nordeane-23-al, VI)、3-hydroxy-12, 14-diene-27-nordeane-28-nic acid (VII)<sup>[5,6]</sup>。化合物 I ~ VII 的结构式见图 1。

1.2 三萜皂苷: 浦湘钰等<sup>[7]</sup>首先从金铁锁总皂苷中分离得到 2 个齐墩果烷型五环三萜皂苷, 分别为齐墩果烷-3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -

收稿日期: 2005-09-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30470142)

作者简介: 赵鑫(1977-), 男, 安徽合肥人, 博士研究生, 主要从事天然药物化学的研究。

Tel: (021)54925372 E-mail: zhaoxin6545@sina.com.cn

\* 通讯作者 朱瑞良 Tel: (021)62232458 E-mail: Rlzh@echu.edu.cn

二羟基-12 烯-23-酸-28-O-β-D-葡萄糖吡喃糖基-(1→3)-β-D-葡萄糖吡喃糖基(1→6)-β-D-葡萄糖吡喃糖苷(VII)和齐墩果烷-3α,16α-二羟基-12 烯-23-酸-28-O-β-D-葡萄糖吡喃糖基-(1→6)-[β-D-葡萄糖吡喃糖基(1→3)]-β-D-葡萄糖吡喃糖苷(X)[<sup>27</sup>]. 此后,钟慧民<sup>[8,9]</sup>等又从中得到 9 个三萜皂苷,为 3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin(X),3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-[β-D-xylopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin(XI),3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin-28-O-β-D-xylopyranosyl-(1→4)-[β-D-glucopyranosyl-(1→3)]-α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-β-D-fucopyranoside(lobatoside I,XII),3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-[β-D-xylopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin-28-O-β-D-xylopyranosyl-(1→

4)-[β-D-glucopyranosyl-(1→3)]-α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-β-D-fucopyranoside(XIII),3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-β-D-glucuronopyranosyl-gypsogenin-28-O-β-D-xylopyranosyl-(1→4)-[β-D-6-O-acetylglucopyranosyl-(1→3)]-α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-β-D-fucopyranoside(XIV),3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-β-D-6-O-methylglucuronopyranosyl quillaic acid(XV),3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-[β-D-xylopyranosyl-(1→3)]-β-D-glucuronopyranosyl quillaic acid(XVI),3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-[β-D-xylopyranosyl-(1→3)]-β-D-6-O-methylglucuronopyranosyl quillaic acid(XVII),3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→2)-[β-D-xylopyranosyl-(1→3)]-β-D-6-O-ethylglucuronopyranosyl quillaic acid(XVIII),化合物 VIII~XVIII 的结构式见图 2。

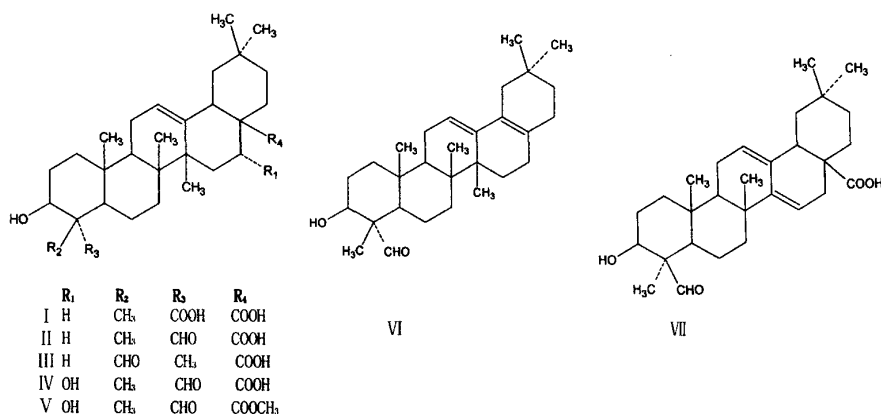
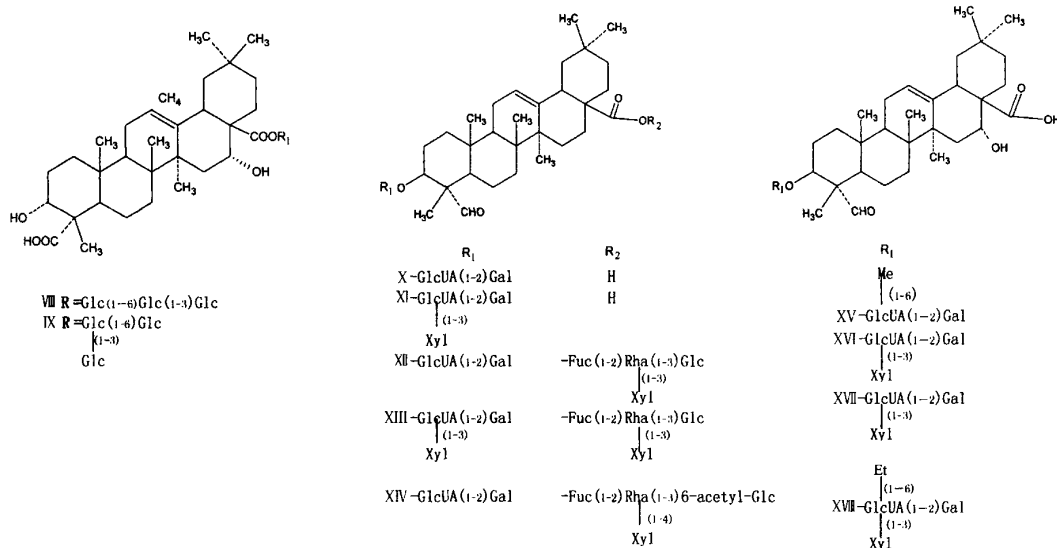


图 1 化合物 I~VII 的结构

Fig. 1 Structures of compounds I—VII



GlcUA; β-D-glucuronopyranosyl Glc; β-D-glucopyranosyl Gal; β-D-galactopyranosyl  
Xyl; β-D-xylopyranosyl Fuc; β-D-fucopyranoside Rha; α-L-rhamnopyranosyl

图 2 化合物 VIII~XVIII 的结构

Fig. 2 Structures of compounds VIII—XVIII

1.3 环肽成分: 肽类化合物, 广义地讲是指以酰胺键形成的一类化合物; 狭义地讲是以氨基酸肽键形成的一类化合物, 依据成环与否分为环肽和直链肽。环肽具有多方面生物活性, 2002 年, Yang 等<sup>[10]</sup>从海洋微生物 *Halobacillus litoralis* YS3106 的代谢物中提取出一系列环二肽和环六肽, 这些化合物都具有重复的构成单元, 但是却显示了温和的抗真菌和抗肿瘤活性。丁中涛等从金铁锁的根中分离得到 7 个环二肽及 2 个环八肽, 经光谱方法鉴定为环(丙-丙)(XXIX)、环(丙-缬)(XX)、环(丙-亮)(XXI)、环(丙-异亮)(XXII)、环(脯-缬)

(XXIII)、环(脯-丙)(XXIV)、环(脯-脯)(XXV)、金铁锁环肽 A (psamosilenins A, XXVI) 和金铁锁环肽 B (psamosilenins B, XXVII)<sup>[11~13]</sup>, 化合物 XIX ~ XXVII 的结构式见图 3。

从这 9 个环肽成分分子结构来看, XIX ~ XXV 属比较简单的均环肽类化合物, XXVI 和 XXVII 则属于比较复杂的均环肽类化合物。而金铁锁环肽类成分生物活性的研究, 迄今为止还未见有相关的文献报道。因此, 金铁锁环肽生物活性及其构效关系的研究将是今后一个值得研究的新方向。

1.4 内酰胺: 金铁锁中还有一类特殊的化学成分: 内酰胺化

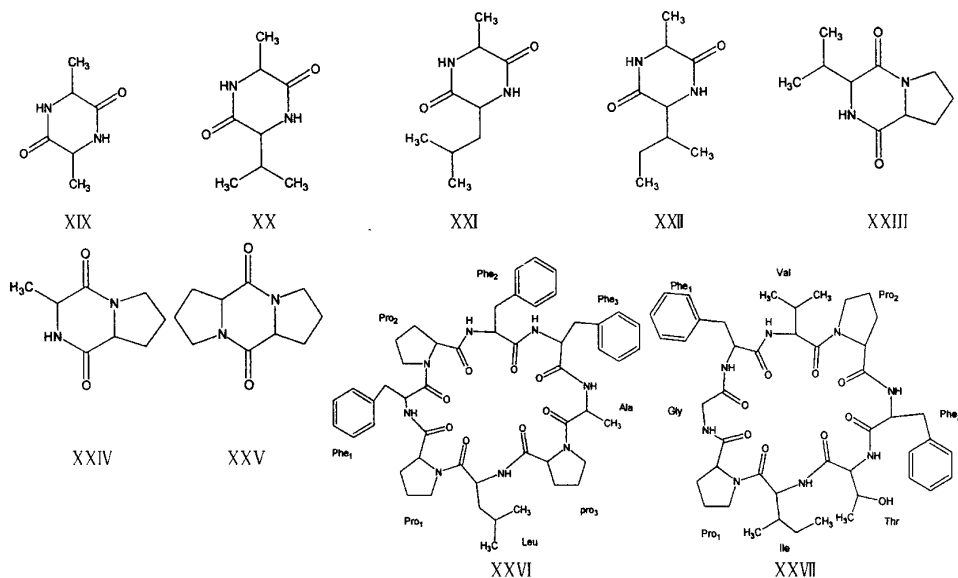


图 3 化合物 XIX ~ XXVII 的结构

Fig. 3 Structures of compounds XIX — XXVII

合物。现已从金铁锁中分离得到的有  $\alpha$ -吡咯烷酮 (XXVIII)、焦谷氨酸 (XXIX)、焦谷氨酸乙酯 (XXX)、焦谷氨酸丙酯 (XXXI)。

## 2 药理作用

金铁锁的药理作用研究目前已经有一些文献报道, 但还不够深入和全面。而对金铁锁镇痛和抗类风湿的药理作用及其机制是目前研究的重点。

2.1 镇痛作用: 金铁锁及金铁锁总皂苷具有显著的镇痛作用。早期的研究曾报道, 通过对位苯醌扭体镇痛实验、扭体反应次数实验、热板法镇痛实验证明, 金铁锁乙醇提取物 5 g/kg (半数致死量的 1/3), 无论 *po* 或 *sc* 给药均具有较明显的镇痛作用。宋烈昌等<sup>[14]</sup>报道, 用金铁锁总皂苷 5 mg/kg *ip*, 可使小鼠热刺激的痛阈升高。最近, 许建扬等的研究表明, 以 RA (Rheumatoid arthritis) 疼痛模型为基础, 采用金铁锁水煎浸膏 (大、中、小剂量组), 并设立空白对照组、模型组、中药阳性对照组和西药阳性对照组治疗, 检测其痛阈、皮肤肿胀度和疼痛级别的变化, 结果表明, 金铁锁水煎浸膏对实验性 RA 关节痛具有显著的镇痛效应, 能显著提高痛阈、减轻皮肤的肿胀度, 降低疼痛级别等<sup>[15, 16]</sup>。而王美娥等<sup>[17]</sup>以弗氏完全佐剂作为实验性类风湿性关节炎疼痛模型, 采用金铁锁水煎浸膏 (大、中、小剂量组), 并设立空白对照组、模型组、中药阳性

对照组和西药阳性对照组治疗, 并检测其痛阈和脑组织神经递质的变化。结果表明, 金铁锁水煎浸膏对实验性 AB 关节痛具有显著的镇痛效应, 明显提高痛阈并显著提高大鼠脑组织神经递质中 5-羟色胺 (5-HT)、5-羟吲哚乙酸 (5-HTAA)、5-羟色氨酸 (5-HTP) 的量, 降低多巴胺、去甲肾上腺素 (NE) 水平。结果显示金铁锁可能通过促进 5-HT 的合成, 和 (或) 加速 5-HT 的释放和利用, 使其合成率大于利用率而使神经递质 5-HT 在脑中水平增加。5-HT 有镇痛效应, 5-HT 及其代谢产物 5-HTAA 和 5-HTP 水平的增高有利于镇痛。

2.2 抗炎作用: 巴豆油致炎剂致小鼠耳肿实验: 金铁锁总皂苷 5 mg/kg 的剂量, 等体积的生理盐水和 80 mg/kg 的氢化可的松作对照, 分别测 3 组小鼠 *ip*, 结果测得金铁锁总皂苷对巴豆油所致耳肿的抑制率为 64%, 氢化可的松为 61%。棉球肉芽肿实验: 小鼠 *sc* 金铁锁总皂苷 5 mg/kg, 对照组注射生理盐水, 结果金铁锁总皂苷组肉芽重与对照组比较差异显著 ( $P < 0.001$ )。由此可见, 金铁锁总皂苷组对慢性增殖性炎症也有一定抑制作用<sup>[14]</sup>。

2.3 对免疫功能的影响: 以 80 和 250 mg/kg 环磷酰胺分别诱导小鼠迟发性超敏反应 (DTH) 增强和抑制模型, 观察不同剂量的 TGP 对小鼠 DTH 的影响; 以 0.6% 巯基乙醇酸钠诱导、制

备和培养小鼠腹腔单层巨噬细胞,观察不同浓度的TGP对巨噬细胞产生IL-1的影响;以Con A诱导小鼠脾淋巴细胞和胸腺淋巴细胞增殖反应,观察不同剂量TGP在ig给药的第5、10、15天对小鼠淋巴细胞的增殖反应和生成IL-2的影响。结果表明,60~100 mg/kg的TGP均能显著提高细胞免疫抑制小鼠的DTH反应( $P<0.01$ );20~100 mg/kg TGP能显著降低细胞免疫增强小鼠的DTH反应( $P<0.01$ )。3  $\mu\text{g/mL}$ 的TGP能显著提升小鼠巨噬细胞产生IL-1的水平。20~80 mg/kg的TGP对小鼠脾淋巴细胞增殖反应均有明显的促进作用,80 mg/kg的促进作用最为显著( $P<0.01$ ),100 mg/kg时,这种促进作用减弱;20~80 mg/kg的TGP在给药的第15天均能显著提升小鼠脾淋巴细胞产生IL-2的水平,以60 mg/kg最为显著,80 mg/kg以上,这种提升作用减弱<sup>[18]</sup>。

2.4 急性毒性实验:小鼠sc金铁锁醇提液,得出LD<sub>50</sub>为(15.63±0.23) g/kg,动物中毒后呈现活动减少、肌肉松弛、呼吸加速、毛耸立,部分动物有流涎,死于呼吸困难。宋烈昌等<sup>[14]</sup>在小鼠颈背sc金铁锁总皂苷生理盐水溶液,做毒性实验,按改良寇氏法计算求得LD<sub>10</sub>: 48.7 mg/kg,95%的可信限为37.6~62.9 mg/kg;LD<sub>10</sub>: 36.2 mg/kg,95%的可信限为27.8~47.2 mg/kg。小鼠中毒后呈现活动减少,闭目嗜睡,四肢无力,腹部着地匍匐不动,呼吸急促,毛耸立,呼吸衰竭而死<sup>[20]</sup>。

2.5 刺激性实验:观察健康家兔正常眼结膜的色泽及血管分布情况后,将下眼睑拉成杯状并用手指压迫鼻泪管,左眼滴入0.05%金铁锁总皂苷2滴(约1 mL),右眼滴入生理盐水2滴,30 min后左眼结膜充血红肿,约2 h后逐渐恢复;右眼无明显变化,提示金铁锁总皂苷对黏膜具有强刺激性<sup>[16]</sup>。

### 3 结语

金铁锁作为一种民间药物,镇痛作用确切,民间用药广泛,现亦作为中成药的原料用药,使用量日益增大。目前,我国对金铁锁植物药用价值大多数停留在中医中药的传统经验阶段,而药用成分分析、药理实验等方面的工作较为薄弱。虽然人们对金铁锁植物的化学成分和药理活性等方面的研究取得了一定的进展,但是对该植物有效成分和药理活性的具体作用机制还不是很清楚,尤其是化学与药理方面有机结合起来的工作还有待于进一步深入研究。因此,国内学者应加快研究开发和利用金铁锁这一我国特有的药用植物资源。

### References:

- [1] Editorial Board of China Herbal, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China. *China Herbal* (中华本草) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999.
- [2] Wang Y P, Zhang Y R. Research of pharmacological plant *Psammosilene tunicoides* in Guizhou [J]. *Chin Wild Plant Resour* (中国野生植物资源), 1992 (1): 26-28.
- [3] Lan M. *Diannan Herbal* (滇南本草) [M]. Kunming: Yunnan People's Publishing House, 1976.
- [4] *Ch P* (中国药典) [S]. Vol 1. 2000.
- [5] Pu X Y, Yang C R, Zhou J. The triterpenoid of *Psammosilene tunicoides* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1984, 6(4): 463-466.
- [6] Pu X Y, Zhou J. A new triterpenoid of *Psammosilene tunicoides* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1987, 9(3): 369-370.
- [7] Pu X Y, Zhou J. Studies on the saponins from *Psammosilene tunicoides*. [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1989, 11(2): 198-202.
- [8] Zhong H M, Ni W, Hua Y, et al. A new triterpenoid of saponin from *Psammosilene tunicoides* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 2002, 24(6): 781-786.
- [9] Zhong H M, Ni W, Hua Y, et al. Two new triterpenoid of saponins from *Psammosilene tunicoides* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 2003, 25(3): 361-365.
- [10] Yang L, Tan R X, Wang Q. Antifungal cyclopeptides from *Halobacillus litoralis* YS3106 of marine origin [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 6545-6548.
- [11] Ding Z T, Zhou J, Tan N H. Cyclic dipeptides from the root of *Psammosilene tunicoides* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(11): 803-805.
- [12] Ding Z T, Wang Y C, Zhou J. Two new cyclic peptides from *Psammosilene tunicoides* [J]. *Chin Chem Lett*, 1999, 10(12): 1037-1040.
- [13] Ding Z T, Wang Y C, Zhou J, et al. Cyclic peptides tunicoides [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 2000, 22(3): 331-336.
- [14] Song L C. Pharmacological research of total triterpenoid of saponins from *Psammosilene tunicoides* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1981, 3(3): 289-293.
- [15] Xu J Y, Wang F Q, Zheng W F, et al. *Psammosilene tunicoides* extract in treatment of experimental rheumatoid arthritis [J]. *Med J Chin PAPF* (武警医学), 2003, 14(10): 589-591.
- [16] Xu J Y, Wang F Q, Zheng W F, et al. Antinociceptive effects and NO/NOS content in serum in mice from *Psammosilene tunicoides* [J]. *Chin Archives Tradit Chin Med* (中医药学刊), 2004, 22(1): 82-84.
- [17] Wang M E, Pan H J, Xu J Y, et al. Effects of *Psammosilene tunicoides* on pain threshold and neurotransmitter of brain catecholamines in rats with experimental rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2005, 9(10): 96-97.
- [18] Zheng W F, Shi F, Wang L, et al. Immunomodulatory effects of total glycosides of *Psammosilene tunicoides* on cell immunity in mice [J]. *Med J Chin PAPF* (武警医学), 2003, 14(10): 598-602.

## 浅议中药材标准的倒挂

朱红宏

(国家药典委员会,北京 100061)

中药材标准不仅用于中药材质量的检验,也是制定成方制剂标准的基础,在审核成方制剂标准的过程中,都少不了首先对处方的每一味中药材进行审核。所以,中药材标准对

于成方制剂标准的统一性和科学化管理无疑至关重要。

长期以来,全国各省市都有各自的地方中药材标准,有些省市还有不断修订完善。这些标准自1996年以来陆续再