

罗布麻叶化学成分和药理活性研究进展

侯晋军, 韩利文, 杨官娥, 李青山*

(山西医科大学药学院, 山西 太原 030001)

罗布麻 *Apocynum venetum* Linn. 为夹竹桃科罗布麻属植物, 此外市场上还有罗布麻的混淆品: 夹竹桃科白麻属的白麻 *Poacynum pictum* (Schrenk) Baill., 别名紫斑罗布麻; 大叶白麻 *Poacynum hendersonii* (Hook. f.) Woodson, 别名大花罗布麻^[1]。罗布麻在我国资源非常丰富, 主要分布在沿海及内地半湿润及湿润区, 其叶是《中国药典》法定的治疗肝阳上亢型高血压的中药。

我国曾在 20 世纪 60~80 年代对罗布麻叶和根进行了广泛的研究, 取得了许多成果, 并证明罗布麻叶是一味临床疗效十分确切的中药, 但深入研究不多; 近几年来, 日本等国开始对罗布麻叶进行深入研究, 分离出了许多新化合物, 并发现了许多新的药理作用, 已成为新的研究热点。现对近几年罗布麻叶化学成分和药理活性的研究进展综述如下。

1 化学成分

1.1 黄酮及黄烷类成分: 这类成分多存在于罗布麻叶的醋酸乙酯萃取部位。黄酮类成分的苷元主要为槲皮素、山柰素和异鼠李素。主要的黄酮类成分为金丝桃苷、异槲皮苷和槲皮素 3-O-槐糖苷, 其质量分数在 0.2%~0.8%^[2], 而芦丁量只有 0.07%。黄烷类成分是组成缩合鞣质的单体, 目前已经从罗布麻中共分离出 13 种此类化合物, 其中儿茶素量为 0.13%^[3]。这两大类成分是目前发现的主要药效成分, 当前研究热点集中在黄烷类成分及其取代物上。

1.2 苷类成分: 这类成分多存在于罗布麻叶正丁醇萃取部位, 其中 apocynosides I、II 是紫罗兰酮的糖苷^[4], 其进一步的药理研究还未见报道。目前罗布麻叶中已知的化合物共 37 个, 见表 1, 主要化合物结构见图 1。

2 药理作用

2.1 肝保护作用: 罗布麻叶水提取物对四氯化碳或 D-半乳糖胺或脂多糖所致的小鼠肝损伤有保护作用; 其中黄酮醇苷的 IC₅₀ 较低, 而儿茶素类的 IC₅₀ 类较高, 但被苯丙酮基取代后, 活性又增强, 因此认为黄酮醇苷是罗布麻叶起肝保护作用的主要有效成分, 而且具有一定的构效关系^[5]。日本富士化学有限公司已在日本申请了罗布麻叶提取和分离出的化合物对肝病治疗的专利 (JP2000-302784A, JP2000302688)。

2.2 抗抑郁作用: 采用强迫游泳实验, 发现罗布麻叶的大孔吸附树脂的醇洗脱部位有确切的抗抑郁作用, 但在高剂量组无显著作用^[12]。此作用已在日本和美国申请专利

表 1 罗布麻的化学成分

Table 1 Chemical constituents of *A. venetum*

序号	化学成分	文献来源
黄酮类		
I	金丝桃苷	4~7
II	异槲皮苷	4, 5, 7
III	槲皮素	4, 6, 8
IV	三叶豆苷	4, 7
V	紫云英苷	7
VI	异槲皮苷 6'-O-乙酰基	8
VII	三叶豆苷 6'-O-乙酰基	8
黄烷-3-醇及其取代物类		
VIII	(-)-表儿茶素	8~10
IX	(-)-表没食子儿茶素	8~10
X	(+)-儿茶素	8~10
XI	(+)-没食子儿茶素	8~10
XII	表没食子儿茶素(4β-8)-没食子儿茶素	10
XIII	表没儿茶素(4β-8)-没食子儿茶素	10
XIV	原花青素 B-2	10
XV	apocynin A	8, 9
XVI	apocynin B	8, 9
XVII	apocynin C	8, 9
XVIII	儿茶素-[8, 7-e]-4α-(3, 4-二羟基苯基)-二氢-2(3H)-吡喃酮	8, 9
XIX	cinchonain Ia	8, 9
苷类		
XX	apocynin D	8, 9
XXI	apocynoside I	4
XXII	apocynoside II	4
XXIII	苯乙醇木糖(1→6)吡喃葡萄糖苷	4
XXIV	Z-3-己烯-1-醇木糖(1→6)吡喃葡萄糖苷	4
XXV	苯乙醇木糖(1→6)吡喃葡萄糖苷	4
三萜及甾醇类		
XXVI	β-谷甾醇	5, 6, 11
XXVII	羽扇豆醇	4, 6
有机酸及其酯类、醇类、烷类成分		
XXVIII	棕榈酸蜂花基酯	11
XXIX	棕榈酸十六醇酯	11
XXX	(-)-白坚皮醇	5, 7
XXXI	肌醇	11
XXXII	叶绿醇	4
XXXIII	二十九烷	11
XXXIV	三十烷醇	6
XXXV	正三十一烷	11

(JP2002201139A, US20020090403)。进一步研究发现, 大鼠在服用罗布麻叶提取物 2 周后对中枢递质未产生显著影响, 而 8 周后, 脑内去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)的浓度均下降, 而 5-羟色胺(5-HT)的浓度未受影响^[13]。但在小鼠急性实验中, 却发现罗布麻叶浸膏可使脑内 5-HT 及 DA 水平升高, 而 NE 水平降低, 醇溶性部分比水溶性成分作用更明显, 且发现有增强神经细胞膜脂质流动性的作用^[14]。其原因有待进一步研究。

收稿日期: 2006-02-10

基金项目: 山西省自然科学基金资助项目(20031102)

* 通讯作者 李青山(1965—), 男, 湖南衡阳人, 理学博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为天然药物活性成分研究与药物设计合成。 E-mail: qingshanli@yahoo. com. cn

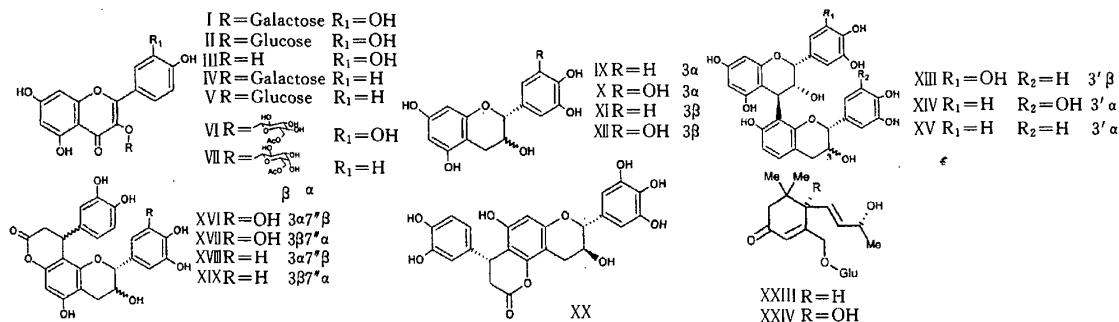


图 1 主要化合物的结构

Fig. 1 Structure of main chemical compounds

2.3 抗糖尿病血管病变作用: 糖尿病的血管病变 (diabetic angiopathy, DA) 特别是糖尿病大血管病变, 是糖尿病人致残、致死的主要原因。非酶糖化是 DA 发病的重要机制; 葡萄糖和长期存在的结构蛋白的自发反应形成不可逆的糖化终产物 (AGEs), AGEs 具有高度交叉偶联性, 不易被胶原酶降解, 其聚积后可引起血管壁细胞和细胞外基质成分的改变, 从而导致糖尿病血管重建。此外, 糖基化破坏了基底膜的静电屏障和分子屏障, 可导致糖尿病肾病尿蛋白增多。罗布麻可显著抑制 AGEs 的形成, 尤其黄酮类成分此作用显著, 因此罗布麻叶有望在糖尿病的血管病变上起到治疗作用^[15]。

2.4 调节血压: 罗布麻叶有确切的降血压作用, 但其降压机制一直不明确。近年来研究发现罗布麻叶提取物对自发性高血压大鼠有明显降压作用, 但不影响尿量和尿中 Na⁺、K⁺ 及蛋白的排出量; 而对肾性高血压大鼠, 在降压的同时还伴随着显著的尿量增加和尿中 Na⁺、K⁺ 排出增多的症状, 并可明显降低血尿素氮 (BUN); 在 NaCl 导致的盐性高血压大鼠中, 则在降血压过程中只有 BUN 的降低, 表明罗布麻叶降血压与改善肾功能有关^[16]。在通道受体水平上, 发现罗布麻叶降压具有内皮依赖性, 并且受与钾通道活化有关的内源性超极化因子调控; 高剂量的罗布麻叶降压机制还涉及到 NO 产生和释放的增强^[17]。

2.5 降血脂作用: 罗布麻叶对高脂大鼠血浆中低密度脂蛋白和游离胆固醇的量有显著降低作用, 并可提高高密度脂蛋白的量, 改善动脉硬化指数, 但不能显著降低总胆固醇的量; 而烘烤过的罗布麻叶其降脂作用则明显增强, 还可显著降低总胆固醇^[18]。烘烤是茶叶加工的一种常见工艺, 罗布麻叶在日本就作为一种茶, 加工后其口味与降脂作用有很大改善, 表明其降脂作用与炮制有关。

2.6 抗氧化作用: 该作用与多种药理作用具有高度相关性。罗布麻叶中的主要黄酮成分金丝桃苷就具有抑制脂质过氧化作用^[2]。罗布麻叶水提物及其成分对 Cu²⁺ 诱导的低密度脂蛋白氧化过程抑制作用的 IC₅₀ 依次为: 氯原酸 < 表儿茶素 < 金丝桃苷 < 异槲皮苷 < 表儿茶素 < 儿茶素 < 水提物, 表明氯原酸抑制作用最强; 罗布麻叶中各成分还可明显延后共轭二烯的形成时间, 表明对自由基的形成有抑制作用^[19]; 对过氧化亚硝酸盐 (ONOO⁻) 消除的活性研究表明, 7 个成分均

有显著作用, 其中表儿茶素-(4β-8)-表儿茶素活性最强^[10]。研究人员最近比较了贯叶连翘、银杏叶和罗布麻叶对过氧化脂质在 PC-12 细胞中诱导的氧化应激的抑制作用, 发现罗布麻的作用明显强于其他两种植物^[20]。

2.7 其他: 不论在单剂量或重复给药情况下, 罗布麻叶提取物对大鼠的肝脏细胞色素 P450 3A (CYP3A) 和 P-糖蛋白 (P-gp) 均无影响, 表明在服用罗布麻叶的同时不会影响其他药物的吸收与代谢^[21]。

3 结语

目前, 已对罗布麻叶的化学成分与药理作用方面做了很多研究, 并发现了许多新的药理活性; 但新发现的药理作用均申请了专利保护, 应当引起我国的充分注意, 适当采取专利战略, 继续深入研究, 将大大加快其临床应用的步伐。

References:

- [1] Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae, Agendae Academiae Sinicae Edits. *Flora Reipublicae Popularis Sinicae* (中国植物志) [M]. Beijing: Science Press, 1977.
- [2] Sandei N, Michiko M, Chisako C, et al. Flavonoid content in *Apocynum* and *Poacnum* leaves and lipid-peroxidation inhibiting effect of flavonoids [J]. *Nat Med*, 1994, 48(4): 322-323.
- [3] Cao Y H, Zhang X, Fang Y Z, et al. Determination of active ingredients of *Apocynum venetum* by capillary electrophoresis with electrophoretic detection [J]. *Mikrochim Acta*, 2001, 137: 57-62.
- [4] Murakami T, Kishi A, Matsuda H, et al. Medicinal food-stuffs XXIV: Chemical constituents of processed leaves of *Apocynum venetum* L. absolute stereo-structures of apocynosides I and II [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(7): 845-878.
- [5] Sakushima A, Nishibe S, Hishida S, et al. Studies on the constituents of Apocynaceae plant isolation of flavonol glycosides and other components from the leaves of *Apognum venetum* L. var. *basikurumon* Hara [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1978, 98(10): 1395-1397.
- [6] Cheng M H, Liu F S. Sedative chemical constituents of leaves of *Apocynum venetum* L. [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1991, 16(10): 609-611.
- [7] Nishibe S, Takemura H, Fujioto T, et al. study on the constituents genera *Apocynum* and *Poacnum* leaves and their application to method for identification of origin of Luobumaye products [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1993, 47(1): 27-33.
- [8] Xiong Q, Fan W, Yokozawa T, et al. Hepatoprotective effect of *Apocynum venetum* and its active constituents [J]. *Planta Med*, 2000, 66(2): 127-133.
- [9] Fan W, Yokozawa T, Xiong Q, et al. Apocynins A-D: new phenylpropanoid-substituted flavan-3-ols isolated from leaves of *Apocynum venetum* (Luobumaye) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(7): 1049-1050.
- [10] Yokozawa T, Kashiwada Y. Study on the component of luobuma with peroxynitrite scavenging activity [J]. *Biol*

- Pharm Bull*, 2002, 25(6): 748-752.
- [11] Wang M S, Liu J H, Liu W G. Studies on the constituents of leaves of *Apocynum venetum* L. [J]. *J Nanjing Pharm Coll* (南京药学院学报), 1985, 16(4): 35-37.
 - [12] Butterweck V, Nishibe S, Sasaki T, et al. Antidepressant effect of *Apocynum venetum* leaves in a Forced Swimming Test [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(7): 848-851.
 - [13] Butterweck V, Simbrey K, Sao S, et al. Long-term effects of an *Apocynum venetum* extract on brain monoamine levels and beta-AR density in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 75(3): 557-564.
 - [14] Pan J X, Gu Z L, Qian C N, et al. Effects of indian hemp (*Apocynum venetum*) leaf extract on monoamine transmitter and cell membrane fluidity in brain [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(7): 517-519.
 - [15] Yokozawa T, Nakagawa T. Inhibitory effects of Luobuma tea and its components against glucose-mediated protein damage [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(6): 975-981.
 - [16] Kim D, Yokozawa T, Hattori M, et al. Effects of aqueous extracts of *Apocynum venetum* leaves on Spontaneously hypertensive, renal hypertensive and NaCl-fed-hypertensive rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 72(1-2): 53-59.
 - [17] Tagawa C, Kagawa T, Nakazawa Y, et al. Studies on antihypertensive effect of luobuma (*Apocynum venetum* L.) leaf extract (3) [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124(11): 851-856.
 - [18] Kim D W, Yokozawa T, Hattori M, et al. Luobuma leaf inhibits oxidation of low-density lipoprotein in cholesterol-fed rats [J]. *Foreign Med; Tredit Chin Med* (国外医学: 中医中药分册), 1999, 21(4): 18.
 - [19] Kim D W, Yokozawa T, Hattori M, et al. Inhibitory effects of an aqueous extract of *Apocynum venetum* leaves and its constituents on Cu²⁺ induced oxidative modification of low density lipoprotein [J]. *Phytother Res*, 2000, 14(7): 501-504.
 - [20] Shirai M, Kawai Y, Yamanishi R, et al. Approach to novel functional foods for stress control 5: antioxidant activity profiles of antidepressant herbs and their active components [J]. *J Med Invest*, 2005, 52(Suppl): 249-251.
 - [21] Kobayashi M, Saitoh H, Seo S, et al. *Apocynum venetum* extract does not induce CYP3A and P-glycoprotein in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(10): 1649-1652.

藏药独一味化学成分及测定方法研究进展

桑育黎¹, 郝廷军²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 大连 116600; 2. 辽宁省药品检验所, 辽宁 沈阳 110023)

独一味 *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo 为唇形科独一味属植物, 又名独步通^[1]。其根或根茎及全草入药, 生长于海拔 3 000 m 以上的裸岩等, 分布于我国青海、西藏、四川、甘肃等地区, 有丰富的药用资源。现已从独一味中分离和鉴定的化学成分有黄酮类、环烯醚萜类和苯乙醇苷类等成分。独一味具有多方面的药理作用。尤其具有显著的止血镇痛作用。研究发现, 独一味中总黄酮具有明显的镇痛作用, 是其镇痛有效部位^[2]。环烯醚萜苷类成分是独一味中的主要止血活性成分, 作用与云南白药相近^[3]; 挥发油类成分是其抗肿瘤活性成分^[4]。

1 化学成分

1.1 地上部分

1.1.1 黄酮类成分: 梁重栋^[5]从地上部分分得 5 个黄酮类化合物: 木犀草素、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、槲皮素、槲皮素-3-O-阿拉伯糖苷、芹菜素-7-O-新陈皮糖苷。

王瑞冬等^[6]从地上部分的正丁醇提取部分分得 3 个黄酮类成分: 木犀草素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷, 芹菜素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷, 木犀草素-7-O-[β-D-呋喃芹菜糖(1→6)]-β-D-吡喃葡萄糖苷。

1.1.2 环烯醚萜类成分: 从独一味地上部分乙醇回流提取物的丙酮部分分得 3 个环烯醚萜类成分: 8-O-乙酰山梗苷甲酯、山梗苷甲酯、sesamoid^[7]。

从正丁醇部分分得独一味素 A、番木鳖苷、schimoside、phlominol、7,8-dehydropenstemoside 和一新化合物{3-氧-4-

烯-5-甲酯基-7-羟基-9-甲基杂双环[4.3.0]-壬烷基}-2-氧-β-D-吡喃葡萄糖(1→6)]-β-D-吡喃葡萄糖苷^[3]。

1.1.3 苯乙醇苷类成分: 从独一味地上部分的正丁醇提取部分分得 3 个化合物 forsythoside B、venbasoside、betonyosides A^[6]。

1.1.4 其他成分: 在正丁醇提取部分分到淫羊藿次苷 H₁^[6]。

1.2 根

1.2.1 黄酮类成分: 独一味根经乙醇回流提取, 用石油醚萃取, 分得 1-羟基-2,3,5-三甲氧基咕吨酮^[8]。

1.2.2 环烯醚萜类成分: 易进海^[6,7]从独一味根的乙醇提取物的醋酸乙酯部分分得 3 个新环烯醚萜类成分, 独一味素 A、B^[9]、C^[10](lamiophlomis A、B、C), 前两者为一对差向异构体。

又从其根的正丁醇提取物中分离到 4 个环烯醚萜苷, 鉴定为 8-O-乙酰山梗苷甲酯、6-O-乙酰山梗苷甲酯、penstemoside 和 7,8-dehydropenstemoside^[11]。

1.2.3 苯乙醇苷类成分: 在独一味根的正丁醇提取物中分得 2 个苷类化合物: 3-羟基-4-甲氧基苯乙基-O-[α-L-吡喃鼠李糖(1→3)]-O-[β-D-呋喃芹菜糖(1→6)]-4-O-阿魏酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷和 3-甲氧基-4-羟基苯乙基-O-[α-L-吡喃鼠李糖(1→3)]-O-[β-D-呋喃芹菜糖(1→6)]-4-O-阿魏酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷, 即为独一味苷 A^[12]。

1.2.4 其他成分: 经乙醇回流提取, 用石油醚萃取, 从独一味根中分得 β-谷甾醇、软脂酸、混合饱和脂肪酸^[8]。

2 测定方法

收稿日期: 2006-03-02

作者简介: 桑育黎(1973—), 女, 辽宁中医药大学药学院讲师, 博士生在读, 从事中药化学的教学和科研工作。

Tel: (0411)87586006 13804973473 E-mail: ylsang1973@163.com