

上数据确定该化合物为巴利森苷 A [1,2-di-(4-β-D-glucopyranosyloxybenzyl)citrate, parishin A]^[4]。

化合物 VI: 白色粉末, UV (MeOH-H₂O); 205.5, 257.4。¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ: 8.35 (1H, s, H-8), 8.13 (1H, s, H-2), 7.34 (2H, br. s, -NH₂), 5.88 (1H, d, J = 6.16 Hz, H-1'), 5.44 (2H, br., 2', 5'-OH), 5.19 (1H, br. s, 3'-OH), 4.60 (1H, t, J = 5.4 Hz, H-2'), 4.13 (1H, t, J = 3.72 Hz, H-3'), 3.96 (1H, d, J = 2.96 Hz, H-4'), 3.66 (1H, dd, J = 3.52, 12.16 Hz, H-5'a), 3.54 (1H, dd, J = 3.48, 12.12 Hz, H-5'b)。¹³C-NMR δ: 15.18 (C-6), 152.43 (C-2), 149.09 (C-4), 139.97 (C-8), 119.37 (C-5), 87.95 (C-1'), 85.93 (C-4'), 73.48 (C-2'), 70.69 (C-3'), 61.71 (C-5')。由以上数据确定该化合物为腺苷 (adenosine)^[6]。

化合物 VII: 白色粉末, 不易溶解于常用溶剂。

¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 数据与文献报道的胡萝卜苷 (daucosterol) 数据相符^[6]。

References:

- [1] Wang L, Xiao H B, Liang X M. Studies on chemical constituents of *Gastrodia elata* (I) [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(7): 584-585.
- [2] Yang D H, We L X. To determine adenosine from *Cordyceps sinensis* Sacc. and *Ganoderma lucidum* Karst. [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 1998, 21(2): 45-46.
- [3] Toru I, Masato K, Junichi K. Water-soluble constituents of Dill. [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(4): 501-507.
- [4] Jer H L, Yi C L, Jiing P H, et al. Parishins B and C from rhizomes of *Gastrodia elata*. [J]. *Phytochemistry*, 1996, 42(2): 549-551.
- [5] Yu D Q, Yang J S. *Handbook of Analytical Chemistry* (分析化学手册) [M]. Vol 7. Beijing: Chemical Industry Press, 1999.
- [6] Yan S L, Ba H, Haji A A. Studies on the chemical constituents of *Achnatherum Inebrians* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2004, 16(5): 395-398.

苦参汤有效部位化学成分研究 (I)

刘 斌, 石任兵

(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

苦参汤始载于《千金方》, 由苦参、黄芩、生地黄 3 味中药组成, 具有清热燥湿、泄毒养阴的功效, 用治“热病五六日以上, 热交营分彻外壮热, 用苦参以燥湿除热, 搜逐肾家久伏之邪, 黄芩以泄肌肤之热, 生地黄以清血脉之邪”^[1]。现代主要用于治疗阴道炎、泌尿道感染、淋病、慢性结肠炎、慢性肝炎、病毒性心肌炎、心律失常、冠心病以及多种皮肤病等^[2~4]。笔者运用中药复方有效部位研究思路与方法^[5], 通过药理学研究, 筛选确定了苦参汤治疗生殖系统与泌尿系炎症的有效部位。为了能够进一步将该有效部位进行创新药物开发^[6], 并阐明其药效物质基础, 对其化学成分进行了研究, 从中分离鉴定出 39 个化合物。首先报道三十烷醇 (triacontanol, I)、二十八烷醇 (octacosanol, II)、β-谷甾醇 (β-sitosterol, III)、伞形花内酯 (7-羟基香豆素, umbelliferon, IV)、肉桂酸 (cinnamic acid, V)、4-羟基-3-甲氧基苯甲酸 (香草酸, vanillic acid, VI)、胡萝卜苷 (daucosterol, VII)、山梨酸 (sorbic acid, VIII)、丁二酸 (琥珀

酸, succinic acid, IX)、甘露醇 (mannitol, X)、梓醇 (catalpol, XI)、桃叶珊瑚苷 (aucubin, XII) 和腺苷 (adenosine, XIII) 等 13 种成分的分离鉴定结果。这些化合物均为首次从苦参汤中分离得到, 其中丁二酸为首次在组成苦参汤复方的 3 味中药苦参、生地黄、黄芩中发现。

1 仪器与材料

熔点用 Boetius PHMK05 型显微熔点测定仪测定; 紫外光谱用岛津 U-2000 型紫外分光光度计测定; 红外光谱用 Nicolet Impact 410 型红外光谱仪测定, KBr 压片; EI-MS、FAB-MS 用 Micromass Zab-Spec 高分辨磁质谱仪测定; ESI-MS 用 Finnigan LCQ LC-MS 联用仪测定; ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 用 VARIAN INOVA-600 型核磁共振仪测定, TMS 为内标。柱色谱用硅胶 (160~200 目, 200~300 目) 购自青岛海洋化工厂, 柱色谱用聚酰胺 (100~200 目) 购自上海化学试剂公司, Sephadex LH-20 为 Pharmacia 产品, 北京金欧亚科技发展有限公司分装。

收稿日期: 2006-02-08

作者简介: 刘 斌 (1967-), 男, 宁夏中宁县人, 副教授, 博士, 研究方向为中药复方药效物质基础研究。

Tel: (010) 84738629-6050 E-mail: Liubinyn67@163.com

苦参、生地黄、黄芩饮片购自北京同仁堂医药集团北城批发部,经鉴定分别为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根,玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的干燥块根和唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根。

2 提取与分离

依苦参汤处方量,称取苦参、黄芩和生地黄饮片共 19.5 kg,混匀,经乙醇提取,大孔吸附树脂分离富集得苦参汤有效部位 637.8 g。该有效部位经硅胶柱色谱分离,石油醚-氯仿-甲醇混合溶剂梯度洗脱,得到 13 个部分。其中部分 I 经硅胶柱色谱分离,石油醚-醋酸乙酯混合溶剂梯度洗脱,得到化合物 I (15 mg)、II (10 mg) 和 III (25 mg); 部分 2 经硅胶柱色谱分离石油醚-氯仿混合溶剂梯度洗脱,得到化合物 IV (10 mg) 和 V (10 mg); 部分 3 经硅胶柱色谱(石油醚-丙酮混合溶剂梯度洗脱)和 Sephadex LH-20 柱色谱(甲醇洗脱)分离,得到化合物 VI (5 mg); 部分 5 经硅胶柱色谱分离,石油醚-丙酮混合溶剂梯度洗脱,得到化合物 VII (10 mg); 部分 7 经硅胶柱色谱分离,氯仿-甲醇混合溶剂梯度洗脱,得到化合物 VIII (10 mg); 部分 11 经硅胶柱色谱(氯仿-甲醇-水混合溶剂梯度洗脱)、聚酰胺柱色谱(水洗脱)和 Sephadex LH-20 柱色谱(水洗脱)分离,得到化合物 IX (5 mg)、X (5 mg)、XI (10 mg)、XII (5 mg)、XIII (5 mg)。

3 结构鉴定

化合物 I: 白色片状结晶(石油醚), mp 68~71 C。光谱数据与文献对照^[7,8], 鉴定为三十烷酸。

化合物 II: 白色片状结晶(石油醚), mp 60~61 C。光谱数据与文献对照^[7,8], 鉴定为二十八烷酸。

化合物 III: 白色针状结晶(石油醚), mp 137~139 C。Liebermann-Burchard 反应阳性。经与 β -谷甾醇共薄层对照, 结果一致, EI-MS 和 IR 数据与文献一致^[7,9], 故鉴定为 β -谷甾醇。

化合物 IV: 无色针状结晶(甲醇), mp 212~214 C。紫外光下显强天蓝色荧光。UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 326。EI-MS m/z : 163 ($M^+ + 1$), 162 (M^+), 135, 134 ($M^+ - \text{CO}$), 106 ($M^+ - 2\text{CO}$), 105, 67。¹H-NMR (CD_3OD) δ : 7.82 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-4), 7.43 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-5), 6.69 (1H, dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz, H-6), 6.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-8), 6.16 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-3)。¹³C-NMR (CD_3OD) δ : 163.6 (C-2), 113.6 (C-3), 146.5 (C-4), 131.2 (C-5), 115.0 (C-6), 164.2 (C-7), 103.9 (C-8), 157.7 (C-9), 112.8 (C-10)。经与文献对照^[9,10], 鉴定为 7-

羟基香豆素, 即伞形花内酯。

化合物 V: 无色针状结晶(甲醇), mp 132~134 C。溴甲酚绿反应阳性。光谱数据经与文献对照^[11], 鉴定为肉桂酸。

化合物 VI: 无色针状结晶(甲醇), mp 212~214 C。三氯化铁反应阳性。光谱数据经与文献对照^[11], 鉴定为 4-羟基-3-甲氧基苯甲酸, 即香草酸。

化合物 VII: 白色无定形粉末(氯仿-甲醇), mp 285~287 C。Liebermann-Burchard 反应阳性, Molish 反应阳性。经与胡萝卜苷共薄层色谱对照, 结果一致, IR 数据与文献一致^[12], 故鉴定为胡萝卜苷。

化合物 VIII: 白色片状结晶(乙醇), mp 133~135 C。溴甲酚绿反应阳性。经与山梨酸共薄层对照, 结果一致, 故鉴定为山梨酸。

化合物 IX: 白色棱状结晶(乙醇), mp 185~187 C。溴甲酚绿反应阳性。UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 207。EI-MS m/z : 119 ($M^+ + 1$), 100 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 74 ($M^+ - \text{CO}_2$)。¹H-NMR (CD_3OD) δ : 2.56 (s, CH_2)。¹³C-NMR (CD_3OD) δ : 29.8 (CH_2), 176.2 (COOH)。经与文献对照^[7,13], 鉴定为丁二酸(琥珀酸)。

化合物 X: 白色丝毛状结晶(乙醇), mp 165~168 C。经与甘露醇共薄层对照, 结果一致, 故鉴定为甘露醇。

化合物 XI: 无色粉末(甲醇), mp 208~210 C。UV、¹H-NMR、¹³C-NMR 光谱数据与文献对照^[10,11], 鉴定为梓醇。

化合物 XII: 无色粉末(甲醇), mp 183~185 C。UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 203。FAB-MS m/z : 439 ($M^+ + \text{甘油}$), 385 ($M^+ + \text{K}$), 347 ($M^+ + 1$), 223 (昔元 + K), 207 (昔元 + Na)。¹H-NMR (CD_3OD) δ : 6.30 (1H, dd, $J = 6.0, 1.8$ Hz, H-3), 5.75 (1H, br. s, H-7), 5.08 (1H, dd, $J = 6.0, 4.2$ Hz, H-4), 4.94 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1), 4.67 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 4.42 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, H-6), 4.33 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-10), 3.85 (1H, dd, $J = 1.8, 12.0$ Hz, H-6'), 4.16 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-10), 3.64 (1H, dd, $J = 6.0, 12.0$ Hz, H-6'), 3.37 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, H-3'), 3.27 (1H, ddd, $J = 1.8, 6.0, 8.4$ Hz, H-5'), 3.25 (1H, dd, $J = 9.0, 8.4$ Hz, H-2'), 3.20 (1H, dd, $J = 9.0, 8.4$ Hz, H-4'), 2.88 (dd, $J = 7.8, 10.2$ Hz, H-9), 2.64 (1H, ddt, $J = 1.2, 4.2, 7.8$ Hz, H-5)。¹³C-NMR (CD_3OD) δ : 97.8 (C-1), 141.6 (C-3), 105.7 (C-4), 46.3 (C-5), 82.9 (C-6), 148.0 (C-7),

(下转第 1706 页)

的数十味藏药和中药材进行了调查研究,并经过大量的动物试验后筛选出的具有调节氧自由基代谢、抗缺氧和抗疲劳作用的红景天等药材按一定比例经科学加工、精制而成的新一代治疗高原病的药物。该药于 2002 年正式取得国家食品药品监督管理局颁发的中药(藏药)三类新药批准文号。

HAPC 是慢性高原病的一种常见类型,多发生在海拔 3 000 m 以上地区,也是严重危害高原居民健康的常见疾病。研究表明,HAPC 患者体内存在着严重的氧自由基代谢失衡,表现在间接反映体内氧自由基蓄积指数的 MDA 明显升高,而代表氧自由基清除能力的 SOD 和 GSH-Px 活性显著降低;并指出,这种高原缺氧所致的氧自由基代谢产物在体内的长期累积性损伤是造成 HAPC 发生与发展的重要原因之一^[1]。

本研究表明,HAPC 患者经过利舒康胶囊治疗 40 d 后,体内代表氧自由基清除能力的 SOD 和 GSH-Px 活性显著升高 ($P < 0.01$);相反,在体内表示氧自由基蓄积指数的 MDA 明显降低 ($P < 0.01$)。说明利舒康胶囊具有明显的调节和改善 HAPC 患者体内氧自由基代谢失衡的作用。在动物

实验和临床观察研究中发现:(1)青藏高原特产的红景天、手掌参、甘青青兰等药材对小鼠具有明显的抗缺氧、抗疲劳与升高小鼠体内 SOD、GSH-Px 活性和降低 MDA 的作用;由红景天等药材组成的利舒康胶囊复方制剂,其上述作用更强。(2) HAPC 患者经利舒康胶囊治疗后其临床症状、心、肺功能及血液中血红蛋白的量,红细胞比积和红细胞计数等指标都有显著改善。以上研究结果证实,利舒康胶囊具有明显的调节和改善 HAPC 患者体内氧自由基代谢的作用。

References:

- [1] Liu L P, Zhang X S, Guo X W, et al. A study on superoxide dismutase and lipid peroxide of patients with high altitude polycythemia [J]. *J High Alt Med* (高原医学杂志), 1994, 4(2): 15-16.
- [2] Zhao Y B, Liu M, Yu Z Y. Determination of superoxide dismutase activity in blood by method of pyrogralol autoxidation [J]. *Chin J Health Lab Technol* (中国卫生检验杂志), 2001, 11(4): 387-388.
- [3] Zhang Z Y, Zhai C, Qian C, et al. Effect of non-enzyme reaction on measurement of glutathione peroxide activity in blood and its exclusion [J]. *Chin J Endemol* (中国地方病学杂志), 2001, 20(6): 454-456.
- [4] Zhang J X. The best reaction condition of serum lipoperoxide by method of fluorometry [J]. *Chin J Prev Med* (中华预防医学杂志), 1998, 32(1): 40-42.
- [5] 界科学技术, 中医药现代化, 2003, 5(6): 6-12.
- [6] Cong P Z, Su K M. *The Handbook of Analysis Chemistry* (分析化学手册) [M]. 9th Section. Beijing: Chemical Industry Press, 2000.
- [7] Su L, Lou F C, Zheng W P, et al. Studies on the chemical constituents of the branch peels of *Ginkgo biloba* L. [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 1999, 6(4): 245-246.
- [8] Zhang J H, Zhao Y Y, Liu Q H, et al. Studies on the chemical constituents from *Sophora flavescens* Ait. [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 25(1): 37-39.
- [9] Yu D Q, Yang J S. *The Handbook of Analysis Chemistry* (分析化学手册) [M]. 7th Section, Beijing: Chemical Industry Press, 1999.
- [10] Chen D C. *Handbook on Chemical Reference Substance of Traditional Chinese Medicine* (中药化学对照品工作手册) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 2000.
- [11] Information Center of Chinese Herbal Medicine, State Pharmaceutical Administration of China. *Handbook of Active Components in Phytomedicine* (植物药有效成分手册) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1986.
- [12] Cui C B, Yang M, Yao Z W, et al. Studies on the antidepressant active constituents in the roots of *Morinda officinalis* How [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1995, 20(1): 36-38.

(上接第 1638 页)

130.3(C-8), 48.0(C-9), 61.4(C-10), 99.9(C-1'), 74.9(C-2'), 78.3(C-3'), 71.6(C-4'), 77.9(C-5'), 62.9(C-6')。经与文献对照^[10], 鉴定为桃叶珊瑚苷。

化合物 XⅡ: 白色针状结晶(乙醇), mp 234~236 °C。ESI-MS、¹H-NMR、¹³C-NMR 光谱数据与文献对照^[10], 鉴定为腺苷。

References:

- [1] Zhang L. *Qianjinfang Yanyi* (千金方衍义) [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Publishing House, 1995.
- [2] Zhang Z. Examples of new use of Kushentang [J]. *Shaanzi J Tradit Chin Med* (陕西中医), 1998, 19(4): 175-177.
- [3] Wang Y J, Dong X L, Fan Y X. 120 Cases of treatment of mycogonitis with Kushentang [J]. *Shaanzi J Tradit Chin Med* (陕西中医), 1999, 20(1): 28-29.
- [4] Li L. Clinical observation of 28 cases on treatment of chronic ulcerative colitis with Kushentang [J]. *Gansu J Tradit Chin Med* (甘肃中医), 1998, 11(2): 27-28.
- [5] Liang J C, Shi R B, Liu B, et al. New exploration of studying method on Yinqiaosan [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 1999, 22(1): 37-38.
- [6] Shi R B, Liu B, Shi Y, et al. Studies on chemistry of compound prescriptions and innovative drugs of Chinese medicine [J]. *World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med* (世