

生苷、山柰酚等化学成分。经实验研究发现,地苾药材中没食子酸的量较高,可作为其质量控制指标,所以应建立地苾药材中没食子酸的定量测定方法,为其质量标准的建立提供科学依据。

5 开发设想

考虑到地苾的植物资源丰富、药用广泛,可以全方位研发。笔者专门请浙江中医药研究院做了动物药理试验和毒性试验,结果表明:地苾水煎液有明显的抗炎作用和镇痛作用;

地苾急性毒性试验采用孙氏综合法计算出小鼠的 LD_{50} 为 56.5 g/kg,地苾临床人用量 9~15 g,约 0.25 g/kg,其 LD_{50} 为人用量的 226 倍,临床应用具有较大的安全性(另文报道)。对地苾开发可根据不同用途、不同时期、不同规模等做不同层次的研发,如特殊畜牌绿色食品、保健食品、食品添加剂、医院制剂及兽药新药等产业化开发。地苾是处于开发初始阶段的药物,尽管以地苾为主药的制剂已经上市销售,但尚未形成规模和多品种,建议将地苾作为主要兽药开发。

红景天属植物的研究进展

王 杰¹, 贺 星², 徐素伟³

(1. 天津市药品检验所 中药室, 天津 300070; 2. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193;

3. 河北省荣军医院, 河北 保定 071000)

红景天属(*Rhodiola* L.)植物为红景天科多年生草本或亚灌木,世界有 90 余种,多分布在北半球的高寒地带,大多数生长在海拔 3 500~5 000 m 左右的高山流石或灌木丛,我国有 73 种 2 亚种 7 变种,分布于东北、华北、西北及西南,主要以其根和根茎入药^[1~3]。目前主要研究的红景天属植物有菱叶红景天 *Rhodiola henryi* (Diels) S. H. Fu、西藏红景天 *R. tibetica* (Hook. f. et Thomas) Fu、云南红景天 *R. yunnanensis* (Franch.) S. H. Fu、库页红景天(又名高山红景天) *R. sachalinensis* A. Bor.、深红红景天 *R. coccinea* (Royle) A. Bor.、大花红景天 *R. crenulata* (Hook. f. et Thoms) S. H. Fu、狭叶红景天 *R. kirilowii* (Reg.) Maxim. 和蔷薇红景天 *R. rosae* L. 等。其化学成分主要有黄酮类、醌醇、红景天苷、谷甾醇、有机酸、挥发油、多糖、脂肪、蛋白质等。其中,红景天苷及苷元醌醇是红景天主要有效成分,也是评价红景天及其提取物的最重要指标^[4,5]。现代药理学研究表明,红景天具有抗心律失常、调节免疫功能、镇静、抗疲劳、抗缺氧、抗衰老、抗癌等作用^[4,6]。

1 化学成分

1.1 苷及苷元类:主要有云杉素(picetin)、茵芋苷(skimmin)、异槲皮苷(isoquercetin)、芦丁苷(rutin)、熊果苷(arbutin)、胡萝卜苷、棉皮素-8-葡萄糖(gossypin)、帕里苷(pharienside)、生肌苷(heterodnedrin)、百脉根苷、大花红景天素、红景天苷(salidroside)及苷元醌醇^[7]。

1.2 黄酮类:包括槲皮素(queretin)、山柰酚(kaempferol)、花色苷(anthocyan)等^[8]。

1.3 有机酸类:醌酸(*p*-tyrosol)、鞣花酸、没食子酸等^[9]。

1.4 多糖类:刘志伟等^[10]将菱叶红景天提取的粗多糖(RHP)完全酸水解,证明其由 *L*-阿拉伯糖、*L*-鼠李糖、*D*-葡萄糖组成,另含一个待确定的未知组分。

1.5 香豆素类:香豆素(coumarin)、7-羟基香豆素(umbelliferone)、莨菪亭(scopoletin)等。

1.6 挥发性成分:Lei 等^[11]研究西藏红景天和云南红景天挥发油的化学成分,其主要含有香叶醇(geraniol)、正辛醇、2-甲基-3-丁烯-2-醇、香茅醇、3-甲基-2-丁烯-1-醇、桃金娘烯醇(myrtenol)、6-甲基-5-庚烯-2-醇、正己醇、1-辛烯-3-醇和里哪醇(linalool)。

1.7 其他:Zhou 等^[12]研究了库页红景天中无机元素的量,镁、钙、钾、磷、铝、铁等质量分数均大于 100 μ g/g,钡、锰、锶、锌、钛、铜量也较高,大都在 20~20 μ g/g,另外还含有铬、铈、镍、钴等微量元素。何广新等^[13]从云南红景天中分离出两种鞣质类化合物:1,2,3,6-tetra-galloglucose 和 1,2,3,4,6-peyta-galloglucose。Vladimir 等^[14]指出红景天所含的脂肪类化合物中亚麻酸盐、亚油酸盐和棕榈酸盐(palmitate)占到 72%~90%。

2 红景天苷的测定方法

红景天苷是红景天属植物主要有效成分,其测定的方法目前主要有高效液相色谱法、薄层色谱法、高效毛细管电泳法、气相色谱法和极谱法。

2.1 高效液相色谱法:盛长忠等^[15]为了配合红景天愈伤组织和细胞培养的研究,建立了红景天属植物及其愈伤组织中红景天苷测定的 HPLC 方法,测定了 4 种不同来源的红景天和来源于深红红景天的愈伤组织中的红景天苷(1.35、0.69、5.40、7.35、2.68 mg/g)。该法分离效能高,分析速度快,有良好的重视性和准确度,平均回收率达 98.9%。

2.2 薄层扫描法:徐晓莹等^[16]用双波长薄层扫描法测定 7 种红景天中红景天苷的量,展开剂为氯仿-甲醇-丙酮-水(6:3:3:1),显色剂为碘蒸气。结果唐古特红景天在 7 种红景天中红景天苷量最高。

2.3 高效毛细管电泳法:是近年来发展起来的一种高效、快速、进样体积小和抗污染能力强的分离分析技术。王洪伦等^[17]利用毛细管电泳法分离测定两种红景天中红景天苷和酪醇的量,检测器为二极管阵列紫外检测器。结果红景天苷和酪醇的量分别为0.419%、0.301%和0.086%、0.013%。

2.4 气相色谱法:具有分离效能高、选择性好、灵敏度高、样品用量少、分析速度快(几秒至几十分钟)及应用广等优点。目前用此法测定红景天苷的量的报道很少,康胜利等^[18]用此法测定了红景天苷的量,测得红景天苷和百脉根苷的回收率分别为100.05%和97.85%。

2.5 极谱法:熊晓燕等^[19]用极谱法测定了保健酒中的红景天苷的量。发现红景天苷经亚硝基化后,其亚硝基衍生物在饱和硼砂溶液中具有电活性,能在滴汞电极上还原产生极谱波。

3 药理活性的研究

3.1 对心脑血管系统的作用

3.1.1 冠心病的治疗作用:红景天胶囊(单味药狭叶红景天)对冠心病心绞痛有较好的疗效。给犬饲喂红景天胶囊发现,可显著降低麻醉犬心肌耗氧量和耗氧指数,大剂量时能降低冠脉阻力,对冠脉血流量无明显影响。临床研究表明:红景天胶囊能降低患者全血黏度、血浆黏度,减少血小板聚集率,且治疗过程中未发现明显不良反应。

3.1.2 高血压的治疗作用:红景天具有增强心肌收缩力,加速心肌的收缩速度,降低平均动脉压的作用。高血压病患者服用红景天后,能明显降低纤溶酶原激活物抑制物量,升高血中组织型纤溶酶原激活物量,下调血栓素水平。有研究报道,高血压病患者早期存在P选择素的高表达,红景天能抑制P选择素的表达,改善高血压病患者血小板活化。这可能是其治疗高血压病的机制之一。

3.1.3 对心肌损伤的保护作用:用红景天苷处理心肌缺血-再灌注损伤大鼠模型,发现其心肌组织过氧化物歧化酶(SOD)活力增加,明显减轻氧化应激反应的程度,降低脂质过氧化产物MDA的水平,减少NO的合成,使NO对细胞的毒性作用降低,心肌损伤程度减轻,心肌细胞释放乳酸脱氢酶(LDH)减少,从而起到保护缺血再灌注心肌细胞的作用。红景天水提液对异丙基肾上腺素引起的大鼠心肌缺血具有显著的保护作用,减轻心肌细胞的损伤,改善心脏功能。

3.1.4 缺血性脑血管病的防治:红景天苷具有抑制SH-SY5Y细胞凋亡的作用,可对神经细胞起到保护作用。其作用机制可能与其降低 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度有关。最近研究发现,ig红景天可抑制脑缺血-再灌注大鼠脑内DNA和RNA链断裂,对海马及齿状回DNA和RNA有保护作用,为临床脑缺血防治以及红景天的开发利用提供理论依据。

3.1.5 活血化瘀作用:红景天注射液可明显降低花生四烯酸和胶原诱导的家兔血小板聚集率,显著缩短大鼠血栓长度,减轻血栓湿重及干重,降低中切速及低切速下的全血黏度及血浆黏度,具有活血化瘀作用。

3.2 老年病的治疗作用

3.2.1 提高记忆力和治疗老年痴呆症:红景天苷对叠氮钠

诱导的线粒体损伤有保护作用,能够改善线粒体功能,这可能是其抗老年痴呆的机制之一。给阿尔茨海默病(AD)模型大鼠im红景天素,发现其能增强海马中乙酰胆碱水平,降低脑组织氧化脂质(LPO)水平,增强SOD活性,抑制大脑、海马的锥体细胞细胞器的退化变性,其可能通过影响自由基水平对实验性老年性痴呆大鼠有一定的防治作用。研究报道红景天提取物具有一定提高记忆力的功效,可以升高初老大鼠海马内大脑内神经生长因子(NGF)水平,这可能是其改善记忆的机制之一。

3.2.2 抗老年抑郁症:有研究报道红景天能提高高原老年抑郁症患者对治疗的耐受性,可与其他药物合用,是治疗高原地区老年抑郁症的理想药物。

3.2.3 抗自由基及延缓衰老:红景天乙醇提取物具有清除 $\cdot OH$ 和 O_2^- 的作用,而且能间接保护DNA。给小鼠饲喂红景天提取物,发现其可降低衰老小鼠LPO水平,提高脑LDH活性和脑SOD活性,抵御氧自由基对组织细胞的损伤。红景天可能通过上调成纤维细胞生长因子蛋白的表达,诱导Bcl-2蛋白表达,抑制细胞的凋亡,起到抗衰老的作用。

3.3 免疫调节作用:红景天的红景天苷和根状茎水溶性粗多糖(RSP)具有丝裂原样作用,可刺激小鼠脾细胞增殖,促进细胞产生抗体,刺激巨噬细胞杀伤HCa-F小鼠肝癌细胞,通过非特异性免疫功能的调节,促进腹腔巨噬细胞的杀瘤效应,说明其可能是介导双向免疫调节作用的有效成分之一。红景天根部提取液(RSE)能作为一个次级引发信号,协同诱导RAW264.7巨噬细胞中iNOS(诱导型NO合成酶)基因的表达,这可能是其具有治疗效果的一个作用机制。在二硝基氟苯诱导小鼠迟发性变态反应实验模型中,发现红景天对小鼠炎症早期血管通透性增加渗出和水肿有明显的抑制作用,可以提高小鼠血清素水平,增强小鼠单核-巨噬细胞吞噬功能及NK细胞活性。

3.4 抗肿瘤作用: Majewska等研究了红景天提取物对人早幼粒白血病HL-60细胞的影响,发现红景天提取物能有效抑制HL-60细胞从G₂期进入M期,从而抑制了HL-60细胞的有丝分裂,使得细胞凋亡或坏死,其中并没有染色体畸变或微核的产生。这可能是红景天提取物抗癌作用机制之一。采用动物移植性肿瘤实验法发现,蔷薇红景天提取物有抑制肿瘤的作用,在剂量为1 250~5 000 mg/kg内,能明显抑制S₁₈₀细胞在小鼠体内的生长,在剂量为1 250 mg/kg时,能一定程度抑制H₂₂细胞生长,其效果需进一步的实验证明。

3.5 抗肝纤维化:SC四氯化碳诱导SD大鼠肝纤维化模型,口服复方红景天颗粒(红景天、苦参水提取物)进行干预性治疗,发现复方红景天颗粒能够明显抑制大鼠肝组织NCX(Na^+/Na^+ 泵)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)与 α_1 (I)mRNA表达,同时血清Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、透明质酸水平亦明显降低,肝脏病理学损伤改善。用红景天苷处理乙醛刺激的肝星状细胞(HSC)后,其凋亡率明显增加,且随着红景天苷浓度升高,其作用越强,为临床抗肝纤维化研究提供了理论依据。

3.6 对肾脏的保护作用:红景天苷能减低阿霉素肾病大鼠尿蛋白、胆固醇水平,提高血浆白蛋白水平,降低血清 TGF- β_1 及肾组织纤溶酶原激活物抑制物-1 的量,促进细胞外基质(ECM)积聚和抑制 ECM 降解,从而延缓肾小球硬化的发展进程。以大鼠单侧输尿管梗阻所致的肾间质纤维化动物模型为研究对象,发现红景天使得大鼠间质 α 平滑肌肌动蛋白的表达明显减少,有效地抑制了肾小管上皮细胞向肌纤维母细胞转化,从而具有抗肾间质纤维化作用。

3.7 抗应激能力

3.7.1 抗缺氧:将成 SD 大鼠关在密闭减压舱内,模拟海拔 8 000 m 的环境,维持 7 h,发现预先给予红景天黄芪合剂(西藏产红景天与黄芪制成粉剂)处理的大鼠脑组织血清丙二醛量则显著降低甚至低于正常水平,乳酸量显著下降,减少了血乳酸蓄积,有利于消除疲劳,促进机体能量代谢,从整体上提高了高原低氧环境下的运动能力。为治疗急性高原反应提供了理论依据。

3.7.2 抗疲劳:在游泳耐力实验和转棒耐力实验中发现,红景天能提高小鼠游泳耐力时间和转棒耐力时间,降低疲劳程度,增强中枢神经系统的功能。经研究表明,红景天中的皂苷类化合物是其抗运动性疲劳作用的有效成分,可能是影响大鼠脂代谢来提高运动耐力。

3.7.3 抗辐射:对小鼠用直线加速器一次性全身照射,发现服用西藏红景天组小鼠经 8Gy 照射后 30 d 内平均存活时间明显延长,提高了生存率;经 2.5 Gy 照射后,西藏红景天组小鼠脾 T 淋巴细胞转化率明显降低,减轻了辐射对小鼠免疫系统的损伤。研究报道红景天提取液具有改善 X 射线照射所致的小肠的结构紊乱和脂质过氧化作用。

3.7.4 耐热运动:高山红景天可加速肾上腺皮质从耗竭状态中恢复正常,因而有利于机体提高抗应激能力。有研究报道红景天能够增强热适应机体肝与心肌细胞 HSP70(热休克蛋白 70)的表达强度,减轻热适应+应激组机体的热损伤。其耐热运动机制可能与增强 HSP70 的表达有关^[20]。

3.8 降血糖作用:高山红景天多糖 50、100、200 mg/kg 一次或多次 ip,能降低正常小鼠血糖、肝糖元和血总脂水平。此外,对四氧嘧啶、肾上腺素和葡萄糖引起的小鼠高血糖均有抑制作用,能抑制葡萄糖引起的肝糖元增加和增强肝糖元分解。

3.9 其他:红景天可促进烫伤动物 NO 水平增高,增加器官血灌流量,可能是其防止多器官功能不全综合征(MODS)发生的机制之一。研究报道红景天可抑制体外培养视网膜色素上皮细胞(RPE)增生并出现细胞脱落,其可能通过干扰 RPE 细胞代谢,且对其增殖抑制具有剂量和时间依赖性^[20]。

3.10 毒副作用:红景天根提取物毒性很低,大鼠 po LD₅₀ 为 28.6 mL/kg,通常的临床剂量为 200~600 mg/d,故有很大的安全系数。红景天无效突变及在一定浓度下无致畸作用^[3]。

4 结语

我国红景天天然资源丰富,人工栽培技术相对成熟,发展前景十分广阔。而且到目前为止,已经进行了大量的药理

作用研究,作用机制较清楚,其作为保健品上市的较多,尚需进一步开发作为药物应用于临床。

References:

- [1] Jia G F. General study and its prospect on *Rhodiola* root [J]. *Sichuan Grassland* (四川草原), 1997, 3: 38-40.
- [2] Ni Z C. *Economic Plants of Tibet* (西藏经济植物) [M]. Beijing: Beijing Science Press, 1990.
- [3] Qu Z W. Progress of the *Rhodiola* Herb [J]. *Chin J Pract Chin Mod Med* (中华实用中西医杂志), 2005, 18(7): 1063-1066.
- [4] Majewska A, GraBzyna H, Mir F, et al. Antiproliferative and antimitotic effect, S phase accumulation and induction of apoptosis and necrosis after treatment of extract from *Rhodiola rosea* rhizomes on HL-60 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103: 43-52.
- [5] Han X, Zhang T Y, Wei Y, et al. Separation of salidroside from *Rhodiola crenulata* by high-speedcounter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 71: 237-241.
- [6] Seo W G, Pae H O, Oh G S, et al. The aqueous extract of *Rhodiola sachalinensis* root enhances the expression of inducible nitric oxide synthase gene in RAW264. 7 Macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2001, 76: 119-123.
- [7] Zhang Z H, Dong Z H, She J, et al. *Modern Study of Traditional Chinese Medicine* (中医药的现代研究) [M]. Beijing: Xueyuan Press, 1999.
- [8] Kurkin V A, Zapesochayna G G, Klyaznika V G, et al. *Rhodiola rosea* rhizome flavonoids [J]. *Khim Prirod Soedin*, 1982, 18(5): 581-584.
- [9] Ma Z W, He G F, Wu L L, et al. Studies on chemical constituents of *Rhodiola phariensis* (H Ohla) S. H. Fu [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 1995, 37(7): 574-580.
- [10] Liu Z W, Jiang H N. Studies on extraction of polysaccharide, purified identification and physicochemical property of *Rhodiola hentyi* [J]. *Food Sci* (食品科学), 2005, 26(3): 60-63.
- [11] Yidong L, Peng N, Tashi T, et al. Interpopulation variability of rhizome essential oils in *Rhodiola crenulata* from Tibet and Yunnan, China [J]. *Biochem Systemat Ecol*, 2004, 32(6): 611-614.
- [12] Zhou R H. *Resource of Chinese Materia Medica* (中药资源) [M]. Beijing: China Medico-Pharmaceutical Science and Technology Publishing House, 1993.
- [13] He G X, Kota O S. Studies on chemical components from *Rhodiola yunnanensis* [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1995, 17(7): 38.
- [14] Vladimir D T, William W C, Elizabeth Y B, et al. Identification of unusual fatty acids of four alpine plant species from the Pamirs [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(19): 2695-2703.
- [15] Sheng C Z, Bi H, Zhang X F, et al. HPLC determination of salidroside in *Rhodiola* species and callus [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(8): 1241-1243.
- [16] Xu X Y, Li B M, He L Y. Studies on determination of salidroside in *Rhodiola* by thin-layer plate densitometry [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 1996, 16(4): 272-273.
- [17] Wang H L, Li Y L, Che S L, et al. Determination of salidroside and tyrosol in *Rhodiola* by capillary electrophoresis [J]. *Analyt Lab* (分析实验室), 2005, 24(1): 40-41.
- [18] Kang S L, Wang J, Zhang J, et al. Quantitative analysis of salidroside and lotaustralin in *Rhodiola* by gas chromatography [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 23(6): 365-366.
- [19] Xiong X Y, Xiang S X, Tang X Q. Polargraphic study on salidroside of health care liquon [J]. *China Public Health* (中国公共卫生), 1998, 14(12): 749.
- [20] Liu M H, Li P B, Su W W. Advances in studies on chemical components and their pharmacological actions from *Rhodiola* L. [J]. *Central South Pharm* (中南药学), 2006, 4(6): 463-466.