

- [9] 杜彰礼, 殷志琦, 叶文才, 等. 楮叶乙醇提取物石油醚部分的化学成分研究 [J]. 海峡药学, 2007, 19(5): 77-78.
- [10] 申向荣, 张德志. 枳椇子石油醚部位的化学成分研究 [J]. 广东药学院学报, 2006, 22(6): 594-595.
- [11] 闫利华, 徐丽珍, 邹忠梅, 等. 小木通茎的化学成分研究 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 340-342.
- [12] 高慧媛, 吴立军, 黑柳正典. 光皮木瓜的化学成分 [J]. 中国天然药物, 2003, 1(2): 82-84.
- [13] 王亚春, 佟继铭, 李喆, 等. 赤霉素脂溶性化学成分的研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2008, 25(5): 365-367.
- [14] 李军, 王珺, 姜勇, 等. 密花远志的化学成分研究 [J]. 中草药, 2005, 36(8): 1124-1126.

芪苈强心胶囊活性部位中的组成成分研究

刘奕训¹, 余河水¹, 康利平¹, 邹鹏¹, 贾继明², 王宏涛², 郑亚杰², 田书彦², 吴以岭^{2*}, 马百平^{1*}

(1 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850; 2 河北以岭医药研究院, 河北 石家庄 050035)

摘要: 目的 分离鉴定芪苈强心胶囊活性部位中的成分。方法 采用溶剂提取和大孔吸附树脂柱色谱的方法分离芪苈强心胶囊的不同部位, 通过活性筛选确定有效部位, 利用 HPLC-PDA/ELSD 进行活性部位的指纹图谱分析, 并通过柱色谱对其中的化学成分进行分离纯化, 根据所得化合物的核磁、质谱数据及与对照品对比鉴定化合物的结构。结果 W-4 和 E-4 为芪苈强心胶囊的强心、利尿及扩血管等活性部位, 建立了其 HPLC-PDA/ELSD 的指纹图谱, 并从中分离鉴定了 11 个化合物, 分别为毛蕊异黄酮 7-O-β-D-葡萄糖苷(1)、人参皂苷 Re(2)、人参皂苷 Rg₁(3)、杠柳苷 G(4)、人参皂苷 Rf(5)、人参皂苷 Rb₁(6)、人参皂苷 Rc(7)、人参皂苷 Rb₂(8)、丹酚酸 B(9)、山柰酚-3-O-芸香糖苷(10)和丹酚酸 A(11)。结论 明确了芪苈强心胶囊强心、利尿及扩血管的活性部位, 11 个化合物均为首次从芪苈强心胶囊中得到的化合物, 这些化合物在活性部位中的指认为提供胶囊的质量标准奠定了基础, 同时为阐述芪苈强心胶囊的药效物质打下了基础。

关键词: 芪苈强心胶囊; 活性部位; 人参皂苷

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)07-1060-06

Chemical components of active fractions from Qili Qiangxin Capsula

LIU Yixun¹, YU Heshui¹, KANG Liping¹, ZOU Peng¹, JIA Jiming², WANG Hongtao²

ZHENG Yajie², TIAN Shuyan², WU Yiling², MA Baiping¹

(1 Beijing Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;

2 Hebei Yiling Medicine Institute, Shijiazhuang 050035, China)

Abstract: Objective To study the chemical components of active fractions in Qili Qiangxin Capsula. **Methods** The active fractions were obtained by means of solvent extraction, chromatography on absorbent resin, and activity screening. The fingerprints of active fractions were analyzed by HPLC-PDA/ELSD. The compounds were isolated by chromatography on silica gel and ODS repeatedly and their structures were elucidated on the basis of chemical methods and spectral analyses. **Results** The HPLC-PDA/ELSD fingerprints of active fractions (W-4 and E-4) with cardiac, diuretic, and vasodilator effects were established. The eleven compounds were obtained from them. They were identified as calycosin 7-O-β-D-glucopyranoside (1), ginsenosides Re (2), ginsenoside Rg₁ (3), periplocoside G (4), ginsenosides Rf (5), ginsenosides Rb₁ (6), ginsenosides Rc (7), ginsenosides Rb₂ (8), salvianolic acid B (9), kaempferol-3-O-rutinoside (10), and salvianolic acid A (11). **Conclusion** The eleven compounds are identified from Qili Qiangxin Capsula for the first time. This study establishes the foundation for improving the quality criteria and explaining the mechanism of Qili Qiangxin Capsula.

Key words: Qili Qiangxin Capsula; active fractions; ginsenosides

* 收稿日期: 2010-01-20

基金项目: 国家科技支撑计划资助项目(2006BA108B04-09); 国家重点基础研究发展计划(973 计划) 资助项目(2005CB523301)

作者简介: 刘奕训(1984-), 女, 湖南永州人, 从事中药有效成分分离鉴定工作。

* 通讯作者 马百平 Tel/Fax: (010) 66930265 E-mail: ma_bp@sohu.com

吴以岭 Tel/Fax: (0311) 85901718 E-mail: jiatcm@163.com

中药复方是中医药临床用药的主要形式,它以中医基础理论为指导,按照君臣佐使的组方原则,选用恰当的药物定量配伍而成。中药复方的成分和药效不是各药味的简单组合,其物质基础的研究对理解中药复方的配伍及作用十分重要。近年来,中药复方的临床研究发展迅速,但其中复杂的成分间相互作用及确切药理机制尚未完全清楚。所以中药复方药效物质基础的研究已成为当前的热门课题。芪苈强心胶囊是由黄芪、人参、葶苈子、香加皮、红花等 11 味中药组成的复方中药,具有益气温阳、活血通络、利水消肿等功效,用于冠心病、高血压病所致轻、中度充血性心力衰竭等疾病。药理研究表明芪苈强心胶囊可使慢性心力衰竭模型动物的心肌收缩力、心输出量和肾血流量增加,可使心室壁厚度和心脏指数降低,血管紧张素 II 和醛固酮水平降低,还具有延长常压下小鼠的存活时间等作用^[1~4]。目前对芪苈强心胶囊的研究主要集中在临床应用方面,而对其指标性活性成分研究较少。为了研究其活性成分并阐述其药效物质基础,笔者对芪苈强心胶囊进行了较为系统的化学成分研究。通过强心、利尿及扩血管的活性追踪分离,得到了其主要活性部位,建立了有效部位的 HPLC-PDA/ELSD 的指纹图谱,并从活性部位分离纯化得到 11 个化合物,通过光谱分析并与对照品对照,鉴定其结构分别为毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷(1)、人参皂苷 Re(2)、人参皂苷 Rg₁(3)、杠柳苷 G(4)、人参皂苷 Rf(5)、人参皂苷 Rb₁(6)、人参皂苷 Rc(7)、人参皂苷 Rb₂(8)、丹酚酸 B(9)、山柰酚-3-O-芸香糖苷(10)和丹酚酸 A(11)。11 个化合物均为首次从芪苈强心胶囊中分离得到,为提高胶囊的质量和阐述胶囊的药效物质打下了基础。

1 仪器与材料

质谱用 Micromass AzbSpec 高分辨磁质谱仪测定,核磁共振谱用 Varian^{UNITY} INOVA 600 超导核磁共振谱仪测定。高效液相色谱仪为 Waters 2695 Alliance Separations Module, Empower Pro 工作站(Waters, 美国), 996 PDA 二极管阵列检测器(Waters, 美国), Alltech 2000 蒸发光散射检测器(Alltech, 美国);色谱柱: Hanbon lichrospher C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), Phenomenex C₁₈ 制备柱(250 mm × 10 mm, 8 μm)。SP825 大孔吸附树脂(三菱, 日本);开放 C₁₈ 柱色谱填料为 ODS-A(12 nm, 50 μm, YMC, 日本);薄层色谱硅胶板 GF₂₅₄(青岛海洋化工厂)。Millipore synergy 纯水器; Sartor-

rius BP211D+ 万分之一天平;真空冰冻干燥机(ALPHA 1-2 LD);Anke DL-6000B 型离心机。甲醇(色谱纯, Fisher, 美国),水为超纯水(实验室自制),乙醇、乙酸铵、乙酸等其他试剂(北京化工厂)均为分析纯。

芪苈强心胶囊来自河北以岭药业,批号:0711205。

2 实验方法

2.1 提取与分离:芪苈强心胶囊是由黄芪、人参、葶苈子等 11 味中药组成的复方,其制备工艺为丹参、红花等水煎提,陈皮等水蒸气蒸馏法提取,黄芪、人参、葶苈子、香加皮等乙醇回流提取,3 部分提取物合并制备胶囊。按照胶囊剂提取工艺,黄芪、人参、香加皮等用 8 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次,每次 3 h,提取液经 AB-8 型大孔吸附树脂柱色谱,分别用水和 10%、30%、50%、70%、95% 乙醇洗脱,其中 10%、30%、50% 乙醇洗脱部分为活性部位,记为 E-2、E-3、E-4。丹参、红花等用 8 倍量水提取 2 次,每次 2 h,提取液进行大孔吸附树脂分离,分别用水和 10%、30%、50%、70%、95% 乙醇洗脱,其中 30% 和 50% 乙醇洗脱部分为活性部位,记为 W-3 和 W-4。

E-4(20 g)通过硅胶柱色谱,三氯甲烷-甲醇-水梯度(18:3:0[→]9:2:0[→]65:35:10)洗脱,分份收集,每份 100 mL,共 150 份。合并 40~48 流份[三氯甲烷-甲醇(18:3)洗脱部分],再经开放 C₁₈ 柱色谱,甲醇-水(1:1)为洗脱剂,得化合物 2(51.4 mg)和 3(12.2 mg);合并三氯甲烷-甲醇(9:2)洗脱部分的 69~85 流份,再经开放 C₁₈ 柱色谱,甲醇-水(1:1)为洗脱剂,得化合物 1(211.2 mg),合并 105~113 流份,再经开放 C₁₈ 柱色谱,甲醇-水(3:2)为洗脱剂,得化合物 5(21.6 mg);合并三氯甲烷-甲醇-水(65:35:10)洗脱部分的 139~149 流份,经开放 C₁₈ 柱色谱,甲醇-水(1:1)为洗脱剂,得化合物 4(110.8 mg)。甲醇洗脱部分减压浓缩干燥得 3 g,再经开放 C₁₈ 柱色谱,甲醇-水(7:3)为洗脱剂,分份收集,每份 100 mL,共 90 份,合并 62~67 流份, HPLC 制备[甲醇-水(7:3)]得到化合物 6(24.4 mg);合并 74~78 流份, HPLC 制备[甲醇-水(7:3)]得到化合物 7(10.8 mg);86 流份经 HPLC 制备[甲醇-水(7:3)]得到化合物 8(21.4 mg)。

取 W-4(2.6 g)经 C₁₈ 开放柱色谱,甲醇-0.012 5% 三氟乙酸梯度洗脱,分份收集,合并 28~43 流份,得到化合物 10(322.1 mg);合并流份 69~72 经过 HPLC[甲醇-0.012 5% 三氟乙酸(45:55)]

制备得到化合物 **11** (7.2 mg), 合并流份 101~107 经过 HPLC [甲醇-0.012 5% 三氟乙酸 (48:2)] 制备得到化合物 **9** (42.3 mg)。

2.2 活性筛选: 采用 BL-420E+ 生物机能实验信号采集系统, 监测离体蛙心收缩曲线, 其中 W-3、W-4、E-3、E-4 可明显增强离体蛙心收缩力; 采用水负荷法观察受试物对小鼠尿量的影响, 筛选出具有利尿作用的提取部位 E2、E4; 采用苯肾上腺素刺激大鼠胸主动脉血管环收缩。达到最大收缩幅度后, 加入累计浓度的试验药物溶液, 得到有扩血管作用的提取部位 W-3、W-4、E-2、E-3。

3 结构鉴定

化合物 1: 淡黄色粉末。正离子 FAB-MS m/z : 447 [M + H]⁺, 285.0 [M + H - 162]⁺, 提示化合物 **1** 含有 1 个六碳糖, 分子式 C₂₂H₂₂O₁₀; ¹³C-NMR (DM-SO-*d*₆, 150 MHz) δ 103.4 (C-8), 116.4 (C-6), 123.5 (C-3), 126.9 (C-5), 153.5 (C-2), 156.9 (C-9), 161.4 (C-7), 174.6 (C-4), 55.6 (OMe), 124.4 (C-1'), 115.6 (C-2'), 146.0 (C-3'), 147.5 (C-4'), 111.9 (C-5'), 119.7 (C-6'), 99.9 (C-1''), 73.1 (C-2''), 76.4 (C-3''), 69.6 (C-4''), 77.2 (C-5''), 60.6 (C-6'')。以上数据经与文献中毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷^[7]对照基本一致, 鉴定化合物 **1** 为毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷。

化合物 2: 白色粉末。正离子 FAB-MS m/z : 947.5 [M + H]⁺, 767.4 [M + H - 180]⁺, 621.4 [M + H - 180 - 146]⁺, 441.4 [M + H - 180 - 146 - 180]⁺, 提示化合物 **2** 含有 2 个六碳糖, 1 个脱氧六碳糖, 分子式 C₄₈H₈₂O₁₈; ¹³C-NMR 数据 (表 1) 与文献中人参皂苷 Re 基本一致^[8], 鉴定化合物 **2** 为人参皂苷 Re。

化合物 3: 白色粉末。正离子 FAB-MS m/z : 801.4 [M + H]⁺, 621.5 [M + H - 180]⁺, 603.4 [M + H - 180 - H₂O]⁺, 441.4 [M + H - 180 - H₂O - 162]⁺, 提示化合物 **3** 含有 2 个六碳糖, 分子式 C₄₂H₇₂O₁₄; ¹³C-NMR 数据 (表 1) 与文献中人参皂苷 Rg₁ 基本一致^[9], 鉴定化合物 **3** 为人参皂苷 Rg₁。

化合物 4: 白色粉末。正离子 FAB-MS m/z : 697.1 [M + H]⁺, 535.1 [M + H - 162]⁺, 373.1 [M + H - 162 - 162]⁺, 提示化合物 **4** 含有 2 个六碳糖, 分子式 C₃₆H₅₆O₁₃; ¹³C-NMR (pyridine-*d*₅, 150 MHz) δ 16.2 (C-18), 17.3 (C-19), 22.0 (C-11), 24.4 (C-7), 26.1 (C-1), 26.4 (C-2), 27.3 (C-16), 33.2 (C-15), 35.4 (C-4), 35.5 (C-6), 39.3 (C-9), 39.9 (C-12), 41.0 (C-8), 41.2 (C-10), 50.0 (C-13), 51.3 (C-17), 73.7 (C-5), 84.7 (C-14), 117.7 (C-22),

174.5 (C-23), 175.9 (C-20), 58.6 (OMe), 97.4 (C-1'), 36.7 (C-2'), 77.9 (C-3'), 82.9 (C-4'), 69.6 (C-5'), 18.7 (C-6'), 106.6 (C-1''), 76.1 (C-2''), 78.4 (C-3''), 71.9 (C-4''), 78.5 (C-5''), 63.1 (C-6'')。以上数据与文献中杠柳苷 G^[6] 基本一致, 鉴定化合物 **4** 为杠柳苷 G。

化合物 5: 白色粉末, 正离子 FAB-MS m/z : 801.3 [M + H]⁺, 621.2 [M + H - 180]⁺, 603.2 [M + H - 180 - H₂O]⁺, 441.2 [M + H - 180 - H₂O - 162]⁺, 提示化合物 **5** 含有 2 个六碳糖, 分子式 C₄₂H₇₂O₁₄。¹³C-NMR 数据 (表 1) 与文献中人参皂苷 Rf 基本一致^[9], 鉴定化合物 **5** 为人参皂苷 Rf。

化合物 6: 白色粉末。正离子 FAB-MS 谱中, 可以看到 m/z : 1131.5 [M + Na]⁺, 1109.5 [M + H]⁺, 947.4 [M + H - 162]⁺, 785.3 [M + H - 162 - 162]⁺, 749.3 [M + H - 162 - 162 - H₂O - H₂O]⁺, 587.3 [M + H - H₂O - H₂O - 162 - 162 - 162]⁺, 425.2 [M + H - H₂O - H₂O - 162 - 162 - 162 - 162]⁺, 提示化合物 **6** 含有 4 个六碳糖, 分子式 C₅₄H₉₂O₂₃。¹³C-NMR 数据 (表 1) 与文献中人参皂苷 Rb₁ 基本一致^[10], 鉴定化合物 **6** 为人参皂苷 Rb₁。

化合物 7 和 8: 均为白色无定形粉末。在正离子 FAB-MS 谱中, 可以看到相同的分子离子峰和碎片峰 m/z : 1079.5 [M + H]⁺, 1061.5 [M + H - H₂O]⁺, 917.4 [M + H - 162]⁺, 785.5 [M + H - 162 - 132]⁺, 767.3 [M + H - 162 - 132 - H₂O]⁺, 749.3 [M + H - 162 - 132 - H₂O - H₂O]⁺, 587.3 [M + H - H₂O - H₂O - H₂O - 162 - 132 - 162], 425.2 [M + H - H₂O - H₂O - H₂O - 162 - 132 - 162 - 162]⁺, 提示化合物 **7** 和 **8** 均含有 3 个六碳糖基和 1 个五碳糖基, 为同分异构体, 分子式 C₅₃H₉₀O₂₂。¹³C-NMR 中, 两者阿拉伯糖的端基碳明显不同, 化合物 **7** 为 109.9, 化合物 **8** 为 104.6, 提示阿拉伯糖分别为呋喃型和吡喃型, 具体数据 (表 1) 分别与文献中人参皂苷 Rc 和人参皂苷 Rb₂^[11~13] 一致, 鉴定化合物 **7** 为人参皂苷 Rc, **8** 为人参皂苷 Rb₂。

化合物 9: 浅黄色无定形粉末, 三氯化铁试剂反应呈褐色。与丹酚酸 B 对照品共薄层, Rf 值一致; HPLC 分析, 与丹酚酸 B 对照品保留时间相同, 紫外光谱图一致。化合物 **9** 鉴定为丹酚酸 B。

化合物 10: 黄色无定形粉末。正离子 FAB-MS m/z : 595.1 [M + H]⁺, 449.0 [M + H - 146]⁺, 287.0 [M + H - 146 - 162]⁺。¹³C-NMR (acetone-*d*₆, 150 MHz) δ 18.1 (C-Rha-6), 68.0 (C-Glc-6), 68.8 (C-Rha-5), 70.7 (C-Rha-2), 71.7 (C-Glc-4), 72.2 (C-Rha-3), 73.8 (C-Rha-4), 76.8 (C-Glc-2), 77.8 (C-Glc-5), 78.2 (C-Glc-3), 94.8 (C-8), 99.7 (C-

表 1 化合物 2、3、5~ 8 的碳谱数据(pyridine d_5)Table 1 ^{13}C NMR Data of compounds 2, 3, and 5– 8 (in pyridine d_5)

碳位	2	3	5	6 ^[10]	7 ^[11]	8 ^[12, 13]
1	39.5	39.5	39.4	39.2	39.2	39.2
2	27.9	27.8	27.8	26.7	26.6	26.7
3	78.7	78.7	78.7	88.9	89.0	88.9
4	40.4	39.7	40.2	39.7	39.7	39.7
5	61.4	60.9	61.5	56.4	56.4	56.4
6	78.2	74.7	78.1	18.5	18.5	18.5
7	45.2	45.9	45.1	35.2	35.1	35.2
8	41.2	41.3	41.2	40.1	40.0	40.1
9	50.0	49.6	50.2	50.3	50.2	50.2
10	39.7	40.0	39.7	36.9	36.9	36.2
11	30.7	30.8	31.1	30.9	30.8	30.8
12	70.2	70.2	71.0	70.2	70.2	70.2
13	49.2	49.1	48.3	49.5	49.5	49.5
14	51.3	51.4	51.7	51.4	51.4	51.4
15	31.0	31.0	27.0	30.7	30.7	30.7
16	26.7	26.7	27.0	26.8	26.8	26.8
17	51.5	51.7	54.8	51.6	51.6	51.7
18	17.6	17.3	17.4	16.3	16.3	16.3
19	17.2	17.5	17.6	16.0	16.0	16.0
20	83.3	83.3	72.9	83.6	83.5	83.5
21	22.3	22.3	26.9	26.9	22.4	22.4
22	36.2	36.1	35.8	36.2	36.2	36.9
23	23.2	23.2	23.0	23.2	23.1	23.2
24	125.9	126.0	126.4	126.0	126.0	125.9
25	130.9	130.9	130.8	131.1	131.1	131.1
26	25.8	25.8	25.8	25.8	25.8	25.8
27	17.8	17.8	17.7	17.9	17.9	17.9
28	31.8	32.2	31.3	28.1	28.1	28.1
29	16.4	17.3	16.8	16.6	16.7	16.6
30	17.6	17.7	16.8	17.4	17.4	17.4
6-O-Glc						
1'	106.0	101.9	103.9	105.1	105.0	105.1
2'	75.5	79.3	79.9	83.5	83.1	83.6
3'	78.7	78.3	79.8	77.2	77.8	78.1
4'	71.7	72.3	72.4	71.6	71.6	71.7
5'	79.4	78.3	77.9	78.1	77.8	78.3
6'	62.9	62.9	63.4	62.9	62.6	62.7
2'-O-Rha						
1''		101.9	103.9	106.1	105.6	106.1
2''		72.5	79.8	77.1	76.8	76.8
3''		72.6	78.7	78.3	78.9	79.3
4''		74.2	71.8	71.7	71.6	71.9
5''		69.5	76.1	78.4	78.0	78.4
6''		18.8	63.0	62.7	62.6	62.9
20-O-Glc						
1'''	98.3	93.3		98.1	98.0	98.2
2'''	75.2	75.2		74.9	77.9	74.9
3'''	79.7	79.5		79.3	78.0	77.9
4'''	71.9	71.7		71.8	71.5	72.2
5'''	79.7	78.4		75.3	76.3	77.2
6'''	63.1	63.1		70.3	68.3	69.2
6''-O-Glc						
1''''				105.4	109.9	104.6
2''''				74.9	83.3	72.2
3''''				78.4	78.6	74.2
4''''				71.6	85.8	68.6
5''''				77.9	62.6	65.6
6''''				62.9		
6'''-O-Ara(f)						
1'''''						
2'''''						
3'''''						
4'''''						
5'''''						
6'''''						
6''''-O-Ara(p)						
1''''''						
2''''''						
3''''''						
4''''''						
5''''''						
6''''''						

6), 102.0 (C-Rha 1), 105.4 (C-Glc 1), 105.5 (C-10), 115.8 (C-5'), 116.0 (C-3'), 122.4 (C-1'), 132.2 (C-2'), 132.2 (C-6'), 135.6 (C-3), 158.0 (C-2), 158.7 (C-9), 161.0 (C-4'), 162.9 (C-5), 165.2 (C-7) 和 179.1 (C-4)。以上数据与文献报道的山柰酚-3-O-芸香糖基本一致^[14], 鉴定化合物 10 为山柰酚-3-O-芸香糖苷。

化合物 11: 黄色无定形粉末, 三氯化铁试剂反应呈褐色。正离子 FAB-MS m/z : 495.1 [M + H]⁺。¹³C-NMR (acetone- d_6 , 150 MHz) δ 37.5 (C-7'), 73.8 (C-8'), 113.7 (C-2''), 114.8 (C-5), 116.0 (C-8), 116.1 (C-5'), 116.3 (C-5''), 117.2 (C-2'), 119.8 (C-6), 120.3 (C-6''), 121.7 (C-8''), 121.7 (C-6'), 126.0 (C-1), 127.6 (C-2), 129.2 (C-1'), 130.9 (C-1''), 137.5 (C-7''), 144.0 (C-3), 144.8 (C-4'), 145.7 (C-3'), 145.8 (C-3''), 146.1 (C-4''), 146.4 (C-7), 147.5 (C-4), 166.9 (C-9) 和 171.1 (C-9')。以上数据与文献报道的丹酚酸 A 一致^[15], 鉴定化合物 11 为丹酚酸 A。

4 讨论

芪苈强心胶囊是经临床验证的对心力衰竭等疾病有较好临床效果的复方中药。芪苈强心胶囊中含有 11 味中药, 其化学成分十分复杂, 为了阐述其药理作用及其机制, 进行其物质基础研究是十分必要的。按照复方有效部位和单体化合物的研究思路与方法, 通过多指标活性追踪的分离, 得到了其活性部位; 并利用 HPLC-PDA 和 ELSD 串联进行了其分析, 发现 E-4 部分基本包含 E-2 和 E-3 的成分, W-4 基本包含 W-3 的成分。对芪苈强心胶囊的主要活性部位, 我们进行了主要化学成分的分离鉴定, 同时探讨了各化合物的药味来源归属, 其中 6 个三萜皂苷来源于人参; 杠柳苷 G 来源于香加皮; 毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷来源于黄芪; 丹酚酸 B 和丹酚酸 A 来源于丹参; 山柰酚-3-O-芸香糖苷来源于红花。已有文献报道, 杠柳苷 G 具有强心作用^[16], 毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷具有抗心肌缺血作用^[17], 丹酚酸 A 和丹酚酸 B 具有心肌保护、防治心肌缺血再灌注损伤和抗动脉粥样硬化的作用^[18, 19], 且丹酚酸 B 亦为双丹口服液中的主要有效成分^[20], 人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc 均具有钙离子阻滞作用, 有抗心肌缺血再灌注损伤的作用^[20~23], 这些化合物具有各自的作用机制和靶点, 可能通过协同或互补作用, 产生强心、利尿及扩血管的作用, 从而治疗冠心病、高血压病所致轻、中度充血性心力衰竭等疾病。

下一步可在本研究的基础上, 对得到的单体化合物进行相关活性筛选及机制靶点的研究, 阐释芪苈强心胶囊的多成分多靶点的整合调节作用。

参考文献:

- [1] 魏 聪, 贾振华, 吴以岭, 等. 芪苈强心胶囊对兔实验性慢性心力衰竭心室重构的保护作用 [J]. 疑难病杂志, 2007, 6 (3): 144-146
- [2] 宋 优, 李 娅, 程 翔, 等. 芪苈强心调节急性心肌梗死大鼠心肌 TNF α 和 IL210 表达 [J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(9): 806-810
- [3] 马芳放, 路凤月, 冯书文, 等. 芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭患者血管内皮功能的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(10): 18-20
- [4] 徐贵成, 王秋风, 刘 坤. 芪苈强心胶囊治疗慢性收缩性心力衰竭的临床研究 [J]. 疑难病杂志, 2008, 7(5): 262-265
- [5] Kaji K, Tanaka O. Further study on dammarane type saponins of roots, leaves, flower buds, and fruits of *Panax ginseng* C. A. Meyer [J]. *Chem Pharm Bull*, 1979, 27(1): 88-92
- [6] 胡英杰, 木全章. 滇杠柳的化学成分 [J]. 云南植物研究, 1989, 11(4): 465-479
- [7] 宋纯清, 郑志仁, 胡之璧, 等. 膜荚黄芪中的异黄酮化合物 [J]. 植物学报, 1997, 39(8): 764-768
- [8] Ko S R, Suzuki Y, Kim Y H, et al. Enzymatic synthesis of two ginsenoside re- β -xylosides [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65(5): 1223-1226
- [9] Sanada S, Kondo N, Shibata S, et al. Studies on the saponins of ginseng. II. Structures of ginsenoside Re, -Rf and -Rg₂ [J]. *Chem Pharm Bull*, 1974, 22(10): 2407-2412
- [10] Yang T R, Kasai R, Tanaka O, et al. Dammarane saponins of leaves and seeds of *Panax notoginseng* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22: 1473-1478
- [11] Hasegawa H, Sung J H, Matsumiya S, et al. Saponin metabolites formed by intestinal bacteria [J]. *Planta Med*, 1996, 62: 453-457
- [12] Karikura M, Miyase T, Takino Y, et al. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. VI. The decomposition products of ginsenoside Rb₂ in the stomach of rats [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(2): 400-404
- [13] Karikura M, Miyase T, Hayashi T, et al. Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. V. The decomposition products of ginsenoside Rb₂ in the large intestine of rats [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38 (10): 2859-2861
- [14] Kim M N, Scaer Bogaert F L, Paris M. Flavonoids from *Carthamus tinctorius* flowers [J]. *Planta Med*, 1992, 58: 285-286
- [15] 李 静, 黎莲娘, 宋万志. 南丹参化学成分研究 [J]. 中草药, 1994, 25(7): 347-349
- [16] 李章文, 吴熙瑞, 宫富华. 杠柳皮(北五加皮)的强心作用 [J]. 中华医学杂志, 1956, 7: 651
- [17] 吴大正, 胡之璧, 樊 懿, 等. 具有抗心肌缺血作用的黄芪毛蕊异黄酮及其糖甙 [P]. 中国专利: CN01126608.2, 2004-10-27
- [18] 潘迎锋, 张建兵, 何江敏, 等. 丹酚酸 A 的药理研究进展 [J]. 中国中医药科技, 2008, 15(4): 294-295
- [19] 刘 杰, 高秀梅, 王 怡, 等. 丹酚酸 B 对急性心肌缺血大

- 鼠血流动力学的影响及作用分子机制研究 [J]. 中草药, 2006, 37(3): 409-412
- [20] 刘德茂, 史德胜. 双丹口服液丹酚酸 B 和丹参素的稳定性研究 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(2): 102-104
- [21] 缪丽燕, 关永源, 孙家钧. 三七皂甙单体 Rb₁ 对心肌细胞 Ca⁽²⁺⁾ 内流作用的研究 [J]. 中国药理学通报, 1996, 12(1): 39-42
- [22] 张永鹤, 林景南, 竹田忠紘, 等. 人参芦头抗心律失常活性成分研究 [J]. 沈阳药学院学报, 1992, 9(2): 103-105
- [23] 钟国赣, 孙成文, 李云义, 等. 人参二醇组皂苷 Rb₁, Rb₂, Rb₃, Rc 和 Rd 的钙通道阻滞作用和抗自由基作用 [J]. 中国药理学通报, 1995, 16(3): 255-260

小叶忍冬藤的化学成分研究

刘 伟, 白素平*, 梁会娟, 袁永亮
(新乡医学院药学院, 河南 新乡 453003)

摘 要: 目的 研究小叶忍冬 *Lonicera microphylla* 藤的化学成分。方法 应用硅胶柱色谱及反复重结晶分离小叶忍冬藤的化学成分, 通过现代波谱技术鉴定化合物的化学结构。结果 从小叶忍冬藤中分离鉴定了 11 个化合物, 其中 8 个黄酮类化合物, 3 个甾体类化合物, 分别鉴定为木犀草素(1)、香叶木素(2)、圣草酚(3)、金圣草黄素(4)、芹菜素(5)、罗汉松双黄酮 A(6)、柏木双黄酮(7)、香叶木素-7-O-β-D-葡萄糖苷(8)、β-谷甾醇(9)、(24S)-3β, 5α, 6β-豆甾烷三醇(10)、(22E, 24R) 麦角甾-7, 22-二烯-3β, 5α, 6β-三醇(11)。结论 所有化合物均为首次从小叶忍冬中分离得到, 其中化合物 6、10、11 为首次从忍冬属中分离得到。

关键词: 小叶忍冬; 黄酮; 甾体

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)07-1065-04

小叶忍冬 *Lonicera microphylla* Roem. et Schult. 为忍冬科忍冬属植物, 落叶灌木, 主要分布于我国内蒙古、青海、甘肃、宁夏、新疆等西北地区。其茎叶民间作忍冬藤药用, 功效同金银花, 具有清热解毒、抗菌消炎、通络的作用, 中医临床及民间广泛应用于温病、发热、热毒、血痢、传染性肝炎、痈肿疮毒和筋骨疼痛等疾病的治疗^[1]。为从小叶忍冬中寻找新的生物活性成分, 本实验对小叶忍冬藤进行了化学成分的研究。从其甲醇提取物中分离鉴定了 11 个化合物, 分别为木犀草素(1)、香叶木素(2)、圣草酚(3)、金圣草黄素(4)、芹菜素(5)、罗汉松双黄酮 A(6)、柏木双黄酮(7)、香叶木素-7-O-β-D-葡萄糖苷(8)、β-谷甾醇(9)、(24S)-3β, 5α, 6β-豆甾烷三醇(10)、(22E, 24R) 麦角甾-7, 22-二烯-3β, 5α, 6β-三醇(11)。所有化合物均为首次从小叶忍冬中分离得到, 其中化合物 6、10、11 为首次从忍冬属中分离得到。

1 仪器与材料

¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 谱用 Bruker AM-400 核磁共振波谱仪测定(TMS 为内标); 熔点用 Kofler 显微熔点仪测定; 色谱用硅胶(200~300 目)和薄层色谱 GF₂₅₄ 硅胶板为青岛海洋化工厂产品。溶剂均

为分析纯, 为天津市红岩试剂厂产品。

小叶忍冬 *Lonicera microphylla* Roem. et Schult. 藤于 2004 年 9 月采自甘肃省皋兰山, 由原兰州医学院张永虹副教授鉴定, 植物标本保存于新乡医学院药学院植物标本馆。

2 提取与分离

小叶忍冬藤阴干粉碎(约 5 kg), 甲醇室温下浸泡提取 3 次, 每次 7 d, 浓缩至少量后加水稀释并过滤, 滤液经 D₁₀₁ 大孔吸附树脂除去色素和糖类, 再用甲醇洗脱, 减压浓缩得浸膏 256 g。将所得浸膏经硅胶柱色谱分离, 以氯仿-甲醇(50:1~1:1)梯度洗脱, 得到 R₁~R₁₂ 共 12 个部分, R₁ 部分经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-醋酸乙酯梯度洗脱并重结晶得化合物 8(55 mg); R₂~R₇ 部分经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-丙酮梯度洗脱并重结晶得化合物 1(40 mg)、2(60 mg)、3(50 mg)、4(26 mg)、5(35 mg)、6(18 mg)、9(80 mg)、10(12 mg)、11(10 mg); R₁₀~R₁₁ 部分经硅胶柱色谱分离, 以氯仿-甲醇进行梯度洗脱并重结晶得化合物 7(20 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1: 黄色针晶(甲醇), mp 324~328 °C,

* 收稿日期: 2009-12-15

基金项目: 河南省科技厅攻关项目(082300450440)

作者简介: 刘 伟(1983—), 男, 河南周口人, 在读硕士, 主要从事天然药物活性成分及新药研究。E-mail: weilu830823@163.com

* 通讯作者 白素平 Tel/Fax: (0373) 3029884 E-mail: baisuping@xxmu.edu.cn