

灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸防治缺血性脑卒中的研究进展

柯细彤¹, 章瑜芳¹, 朱兆云^{2*}, 向 诚^{1*}

1. 昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南 昆明 650500

2. 云南省药物研究所, 云南 昆明 650111

摘要: 灯盏花制剂广泛地应用于脑卒中的治疗, 以灯盏细辛提取物制备的药物中, 咖啡酰奎宁酸类成分的数目、量都不容忽视。因此, 对灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸类成分的结构、含量、治疗缺血性脑卒中的临床报道以及对相关靶点的药理作用及其机制进行综述。灯盏细辛中已发现 22 个咖啡酰奎宁酸类化合物, 占有报道的灯盏细辛中化合物的 29%; 总多酚平均量为 36.93%, 灯盏细辛注射液中该类成分约占 95%以上, 高于灯盏乙素; 临床研究证实灯盏细辛注射液能提高缺血性脑卒中急性期治疗的有效率, 改善神经功能缺损, 安全性好; 药理研究显示咖啡酰奎宁酸类化合物具有抗氧化、抗自由基、抗凝血、抗炎和抗纤维化等作用, 可以保护神经细胞、血管内皮细胞、神经胶质细胞、星形细胞等, 抑制炎症因子白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等, 提升超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平, 可以在缺血性脑卒中的不同治疗阶段发挥作用, 是灯盏细辛中一类值得重视的化学成分。

关键词: 灯盏细辛; 缺血性脑卒中; 咖啡酰奎宁酸; 神经功能缺损; 抗氧化; 抗凝血; 抗炎; 抗纤维化

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)03-0609-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.03.028

Research progress of prevention and cure effects of caffeoylquinic acids from *Erigeron breviscapus* on ischemic stroke

KE Xi-tong¹, ZHANG Yu-fang¹, ZHU Zhao-yun², XIANG Cheng¹

1. Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

2. Yunnan Institute of Materia Medica, Kunming 650111, China

Abstract: This paper summarized the chemical structures and amounts of caffeoylquinic acids in *Erigeron breviscapus*, as well as its prevention and cure effects on ischemic stroke in clinical and possible pharmacological mechanism. The results showed 22 caffeoylquinic acids reported from *E. breviscapus*, accounting for 29% of all compounds from this herb; The average content of total polyphenols was 36.93%, and more than 95% of components in *Erigeron Breviscapus* Injection are caffeoylquinic acids, higher than that of scutellarin. Several high quality clinical studies confirmed that *Erigeron Breviscapus* Injection enhanced treatment performance and improve the neurological score in the treatment after ischemic stroke and had good safety. In pharmacological research, caffeoylquinic acid compounds display anti-oxidant, anti-free radical, anticoagulation, and anti-fibrosis effects, which can protect neuro, vascular endothelial cells, glial cells, and astrocytes. They are also able to inhibit inflammatory, suppress cytokines IL-1, TNF- α , and enhance SOD & GSH-Px, which play a role in different treatment stages of ischemic stroke. So, caffeoylquinic acid is a kind of important chemical in *E. breviscapus*.

Key words: *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz.; ischemic stroke; caffeoylquinic acid; neurological score; anti-oxidant effect; anticoagulation effect; anti-inflammation effect; anti-fibrosis effect

脑卒中 (stroke), 中医称“中风”, 是一种因脑 脉狭窄、闭塞或破裂, 临床上表现为永久性或暂时
部血液循环障碍引起的突发性疾病, 通常指脑内动 性脑功能障碍的体征和症状。脑卒中从病理上分为

收稿日期: 2016-08-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81460631); 昆明理工大学药物代谢平台建设项目 (14078184)

作者简介: 柯细彤 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药代谢研究。Tel: 18468259407 E-mail: 605920765@qq.com

*通信作者 向 诚 (1982—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为天然药物化学和中药代谢。

Tel: (0871)65920738 E-mail: xcheng0871@163.com

朱兆云 (1954—), 女, 正高级工程师, 执业药师, 执业中药师。E-mail: zzy1370@163.com

缺血性和出血性 2 种, 其中缺血性脑卒中占到 85% 左右^[1-2]。中医认为“中风”是在气血内虚的基础上, 因劳倦内伤、忧思恼怒、饮食不节等引起脏腑阴阳失调、气血逆乱、直冲犯脑, 导致脑脉痹阻或血溢脑脉之外^[3]。全国死因回顾抽样调查报告显示, 脑血管疾病已跃升为中国人死因的第 1 位。脑卒中的致残率很高, 在各种神经系统疾病中其残疾调整生命年 (DALY) 排在首位^[4]。我国每年新发脑卒中约 150 万例, 因脑卒中死亡的约 130 万例, 70%~80% 的均有不同程度的脑功能障碍^[5]。因其高发病率、高死亡率、高患病率和高致残率给社会、患者及其家庭带来沉重的负担。

灯盏细辛又称灯盏花, 为菊科 (Compositae) 植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz. 的干燥全草, 始载于《滇南本草》: “左瘫右瘓, 水煎点水酒服”^[6]。20 世纪 70 年代, 云南省药物研究所根据苗族用灯盏细辛治疗瘫痪的经验, 对其进行了较为深入的开发。目前, 灯盏细辛药材收载于《中国药典》2015 年版一部, 主要用于活血通络、止血、祛风散寒、中风偏瘫、胸痹心痛、风湿痹痛、头痛、牙痛^[7]。现已有灯盏花素片、灯盏花素注射剂、灯盏细辛胶囊、灯盏细辛注射液、益

脉康片、灯盏花颗粒等用于治疗瘀血阻滞、中风偏瘫、肢体麻木、口眼歪斜、言语蹇涩及胸痹心痛, 适应症为缺血性中风、冠心病、心绞痛等^[8]。因为灯盏花制剂具有较显著的临床有效性和较好的安全性, 所以在中国广泛地应用于脑卒中的治疗, 并取得了良好的效果。

长久以来, 灯盏细辛中的黄酮类成分——灯盏乙素被认为是其主要活性成分, 以此研制出灯盏花素 (灯盏乙素量在 90% 以上), 并开发出多种剂型, 如灯盏花素片、灯盏花素注射剂等, 是一类几乎是单体化合物的中药制剂。然而, 灯盏细辛中除了灯盏乙素等黄酮类成分外, 还包括咖啡酰奎宁酸类成分, 在灯盏细辛注射液、益脉康系列制剂、灯盏细辛颗粒等以灯盏细辛提取物制备的药物中, 其化合物数目、量都不容忽视, 且这类成分有大量的和脑卒中相关的药理活性报道。故本文对灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸类成分的化学结构、含量和治疗脑卒中的药理研究进行总结, 以期为更加全面认识民族药灯盏细辛提供参考。

1 灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸类成分的结构和量

至今为止, 文献报道^[9-15]了灯盏细辛中的咖啡酰奎宁酸类化合物共 22 个 (表 1 和图 1), 占有

表 1 灯盏花中的咖啡酰奎宁酸类成分

Table 1 Caffeoylquinic acids of *E. breviscapus*

化合物名称	化学式	取代基				
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1,4-二羟基-(3R,5R)-二咖啡酰氧基环己甲酸甲酯 ^[9]	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₂	H	CH ₃	R	H	R
1R,3R-二羟基-(4S,5R)-二咖啡酰氧基环己甲酸甲酯 ^[9]	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₂	H	CH ₃	H	R	R
3-O-咖啡酰-γ-奎宁内酯 ^[10]	C ₁₆ H ₁₆ O ₈	H	R ₃	R	H	R ₂
3,5-双咖啡酰基奎宁酸 ^[10]	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	H	H	R	H	R
1,3-双咖啡酰基奎宁酸 ^[10]	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	R	H	R	H	H
3,4-双咖啡酰基奎宁酸 ^[10]	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	H	H	R	R	H
4,5-双咖啡酰基奎宁酸 ^[10]	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	H	H	H	R	R
1,5-双咖啡酰基奎宁酸 ^[10]	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	R	H	H	H	R
3-O-咖啡酰基奎宁酸 ^[10]	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	H	H	R	H	H
4-O-咖啡酰基奎宁酸 ^[10]	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	H	H	H	R	H
5-O-咖啡酰基奎宁酸 ^[10]	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	H	H	H	H	R
1-O-甲基-3,5-O-双咖啡酰基奎宁酸甲酯 ^[11]	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₂	CH ₃	CH ₃	R	H	R
5-O-咖啡酰基奎宁酸丁酯 ^[11]	C ₂₀ H ₂₆ O ₉	H	C ₄ H ₉	H	H	R
5-O-咖啡酰基奎宁酸甲酯 ^[12]	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	H	CH ₃	H	H	R
4-O-咖啡酰基奎宁酸甲酯 ^[12]	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	H	CH ₃	H	R	H
飞蓬酯 A ^[12]	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₃					
飞蓬酯乙 ^[12]	C ₂₆ H ₂₄ O ₁₃					
咖啡酰甲酯 ^[13]	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	CH ₃ O-R				
咖啡酰乙酯 ^[14]	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	C ₂ H ₅ O-R				
咖啡酸 ^[15]	C ₉ H ₈ O ₄	HO-R				
3,4-二羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₄					
对甲氧基肉桂酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₃					

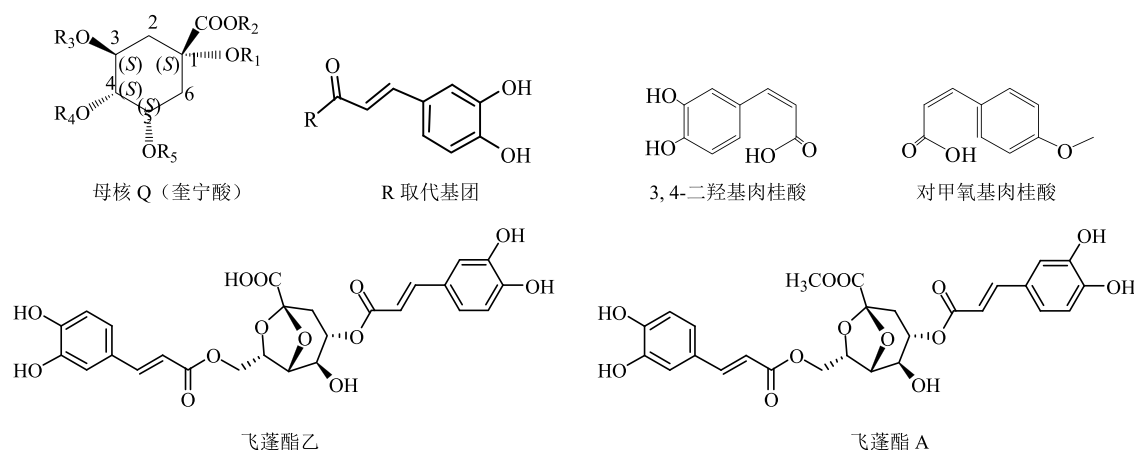


图 1 灯盏花中咖啡酰奎宁酸结构

Fig. 1 Structure of caffeoylquinic acid in *E. breviscapus*

已报道的灯盏细辛中化合物的 29.7%。其结构的共同特征为咖啡酸和奎宁酸通过酯键结合的衍生物，不同之处在于分子结构中的官能团连接的位置不同。根据结构中羟基、羧基等官能团数目以及酯键、不饱和双键的连接位置不同，可分为单咖啡酰奎宁酸与双咖啡酰奎宁酸。单咖啡酰奎宁酸是单个咖啡酸与奎宁酸缩合形成，常见的取代位点是奎宁酸碳位的 3、5 和 4 位；双咖啡酰奎宁酸是由 2 个咖啡酸与奎宁酸缩合形成，常见的取代位点是奎宁酸碳位的 1 和 3 位、3 和 5 位、3 和 4 位、4 和 5 位、1 和 5 位。

咖啡酰奎宁酸类成分是灯盏细辛及其制剂中的主要成分，量高于灯盏乙素。杨文字等^[16]通过对灯盏花注射液和灯盏花素片的 HPLC 分析，证实灯盏细辛注射液中灯盏乙素的量较少，主要成分是咖啡酰奎宁酸类成分（占 95% 以上）。周玲等^[17]检测到灯盏细辛注射液中总酚酸量（482.89~562.77 μg/L）大于黄酮类（449.37~455.32 μg/L）；谭钦刚等^[18]发现，云南不同产地灯盏细辛中灯盏乙素的量在 0.72%~2.95%，平均量仅为 1.40%；而任琦等^[19]发现灯盏细辛中总多酚的量在 3.21%~63.13%，平均量为 36.93%，咖啡酰奎宁酸量在 0.47%~28.16%，平均量为 12.15%，其中量较高的有 1,5-双咖啡酰奎宁酸、3-咖啡酰奎宁酸、3,5-双咖啡酰奎宁酸、4,5-双咖啡酰奎宁酸。由此可见，从化学成分的角度，灯盏细辛中的咖啡酰奎宁酸类是其主要的成分种类，不应该被忽略。

2 含咖啡酰奎宁酸类成分的灯盏花制剂治疗脑卒中的临床应用

目前含咖啡酰奎宁酸类化合物的灯盏花制剂有灯盏花

注射液、灯盏花细辛酚注射液、益脉康系列、灯盏生脉胶囊等。其中灯盏细辛注射液是用灯盏花提取精炼而成的注射液，有效成分为二咖啡酰奎宁酸和灯盏乙素^[20]，市场用量较大，临床文献报道较多。灯盏生脉系列制剂是由灯盏细辛、人参、麦冬、五味子组成，活性成分复杂，质量标准研究以野黄芩苷的量作为定量指标，而对于其中的咖啡酰类成分报道较少^[21]。

对已公开发表的文献进行检索，检索年限为 1996—2016，关键词为灯盏细辛、中风，检索范围包括中文学术期刊全文数据库（CNKI）、维普资讯中文科技期刊数据库、万方数字资源系统、web of science 数据库、Springer Link 外文期刊数据库等多个数据库。结果共计 273 条相关记录，其中灯盏细辛注射液治疗脑卒中的相关临床文献有 29 篇，其他灯盏细辛制剂及其联合治疗脑卒中的文献有 8 篇。Li 等^[22]对灯盏细辛注射液上市后的临床安全性进行评价，分析了 15 962 个病例，结果显示有 16 例不良反应报告，占 0.100 2%，主要不良反应为潮红、寒战和发烧，表明灯盏细辛注射液临床安全性较好。魏戎等^[23]对灯盏细辛注射液与灯盏生脉胶囊治疗缺血性脑卒中上市后再评价，采用多中心、前瞻性、实用性随机对照设计研究，对 678 例患者随机分为 2 组，灯盏组 343 例，对照组（阿司匹林）335 例，观察 360 d。结果显示，灯盏组病死率（1.17%）显著低于对照组（4.78%），灯盏组复发率、致残率和严重致残率略低于对照药组，灯盏组活动能力、上肢功能评分显著优于对照组，灯盏组不良反应率为 1.17%，低于对照组，表明灯盏细辛注射液和灯盏生脉胶囊是治疗缺血性脑卒中安全有效的

中药。熊秀娟等^[24]利用循证医学 Meta 分析法,通过国内外数据库检索灯盏细辛治疗缺血性脑卒中急性期的临床数据,以有效率作为指标进行探讨,结果显示灯盏细辛注射液治疗缺血性脑卒中急性期有统计学意义,临床上具有提高缺血性脑卒中急性期有效率、改善神经功能缺损的作用。沈斌等^[25]同样用 Meta 分析比较灯盏细辛与复方丹参注射液治疗脑梗死疗效,结果显示灯盏细辛改善神经缺损的效果优于复方丹参,对脑梗死的有效率高于复方丹参,且不良反应轻微,表明灯盏细辛可有效治疗脑梗死,其效果优于复方丹参。大量的研究表明灯盏细辛制剂治疗缺血性脑卒中有效,对脑物质代谢产生影响,减轻脑梗死^[26],但就目前的研究来看,无法评价灯盏花治疗脑卒中起效的主要成分是咖啡酰类成分还是黄酮类成分,或是两者共同起效。

3 灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸类成分防治脑卒中的作用及其机制

3.1 缺血性脑卒中的病理变化和治疗阶段

脑缺血神经损伤是神经细胞内 Ca^{2+} 负荷增加、自由基损伤及炎症等级联反应的结果,主要表现为以下 3 个阶段:首先是脑卒中后几分钟到 3~6 h 的 I 阶段,谷氨酸酶 (glutamate) 升高,导致 Ca^{2+} 内流,自由基 (anoxic) 的产生增加,去极化,这个阶段的损伤导致细胞的快速凋亡,激发血小板的聚集,造成血栓形成导致缺血。其次是脑卒中后超过 6 h 到 1 周的 II 阶段,长期的炎症反应发生,促使星形胶质细胞 (astrocyte)、毛细血管内皮细胞 (endothelial cell)、小胶质细胞 (microglial cell) 受到白细胞浸润,释放细胞炎症因子 [白细胞介素 (IL-1)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)], 导致细胞通路快速诱导神经元细胞的凋亡,进一步引发了谷氨酸、 Ca^{2+} 、自由基和来自线粒体的炎症细胞因子水平的增加,大脑故障能源核心区域被自愈组织包围,导致器官功能缺失停止工作。但由于在这个区域中的残留灌注,血管、细胞和分子调控可能会导致器官损伤功能恢复,或自己补充到缺血核心 (即产生梗死区) 进行神经保护。第 III 阶段是脑卒中 1 周以后至 6 个月,蛋白质抑制神经元的生长和卒中后细胞的重建,在缺血中心区和半影区存在大量的神经元变性、死亡,造成相关神经功能丧失^[27-29]。

根据靶点机制,脑卒中的治疗根据时间窗分 3 个阶段:第 I 阶段,在几分钟至 6 h 之内应进行溶栓治疗,重建血液循环,防止血栓形成而导致的大

脑区域损伤,此阶段需要抑制神经细胞的死亡。第 II 阶段,超过 6 h 到 1 周,治疗目标主要是缺血后炎症反应发生,减少细胞炎症因子的释放和中性粒细胞和白细胞的浸润,阻止细胞外基质损伤,血脑屏障破坏,引发后阶段的细胞毒性,此阶段需要减少炎症因子的产生,对细胞分子水平进行调控,修复大脑器官功能损伤。第 III 阶段的治疗包括使新神经元的再生,造血干细胞的移植和对现有纤维的形成新的连接^[30]。

3.2 咖啡酰类奎宁酸类成分治疗脑卒中的作用及其机制

灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸类成分具有许多药理作用,本文只总结了其中与脑卒中相关的研究进展 (表 2)。

除了在灯盏细辛中外,咖啡酰奎宁酸类还存在于金银花、咖啡豆、小花鬼针草、覆旋花、苍耳等植物中^[52]。其中二咖啡酰奎宁酸的活性强于单咖啡酰奎宁酸^[35],能捕获超氧阴离子和羟自由基,抗氧化能力强^[31]。3,4-DCQA 及其甲酯能显著抑制血管紧张素转换酶的活性^[33]、扩张血管、抑制血栓形成、降低血液浓度、防止血小板聚集^[34]。1,5-DCQA 能明显降低血清和三酰甘油的浓度,其不少衍生物具有抗氧化活性^[36]。这提示在脑卒中治疗时间窗的第 I 阶段,咖啡酰奎宁酸类化合物针对溶栓治疗、恢复血流有一定的作用,同时具有良好的抗氧化活性,减少自由基的生成,抑制神经细胞的死亡,针对自由基产生的大脑损伤具有很好抑制作用。另外,咖啡酰类化合物及其衍生物中,亲脂性咖啡酸酯、3,4-DCQA、4,5-DCQA、3-CQA、3,5-DCQA 及其衍生物表现出良好的体外抗炎活性^[42-46]; 1-O-甲基-3,5-O-双咖啡酰基奎宁酸甲酯、甲基化的 3,4-双咖啡酰奎宁酸、咖啡酰甲酯对内皮细胞有保护作用^[32,34]; 3,5-DCQA、3,4-DCQA、4,5-DCQA、5-CQA 对 C6 神经细胞损伤有保护作用;咖啡酸酯可抑制小胶质细胞激活^[39]; 1,5-DCQA 提高星形胶质细胞的存活率^[40],抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 的释放^[39],提高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的量^[47]; 总咖啡酸酯和 1,5-DCQA、3,4-DCQA 对脑神经细胞有保护作用,能够减少脑梗死^[39]、脑水肿,改善行为功能^[41]。这些提示咖啡酰类奎宁酸类成分在脑卒中治疗时间窗的第 II 阶段能针对减少细胞炎症因子的释放和中性粒细胞和白细胞的浸润,阻止细胞外基质损伤、血脑屏障破坏,

表 2 灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸类化合物的抗脑卒中作用及机制

Table 2 Stroke mechanism and inhibitory effect of caffeoylquinic acid in *E. breviscapus*

化合物	模型	作用	机制
灯盏细辛酚 ^[20]	ADP 诱导大鼠的血小板聚集	抗氧化、扩张血管、溶栓	I
二咖啡酰奎宁酸 (DCQA) ^[31]	酵母多糖刺激人中性白细胞	抗氧化	I
1-O-甲基-3,5-O-双咖啡酰基奎宁酸甲酯 ^[32]	内皮细胞损伤	抗氧化、内皮细胞保护	I、II
3,5-DCQA 及其甲酯、3,4-DCQA 及其甲酯 ^[33]	血管紧张素 I 转换酶	抑制血管紧张素转换酶	I
3,4-DCQA、3,4-二咖啡酰奎宁酸甲酯 ^[34]	过氧化氢诱导的细胞损伤	抗氧化、细胞保护	I、II
飞蓬酯乙 ^[35]	HPLC-ABTS/DPPH	抗氧化	I
5 个咖啡酰衍生物 ^[36]	抗氧化实验	抗氧化	I
咖啡酰奎宁酸衍生物 ^[37]	Fe ²⁺ /VC 和 CCl ₄ /NADPH 诱导的脂质过氧化的大鼠肝微粒体模型	抗氧化	I
1,5-DCQA ^[38]	乙醇诱导高三酰甘油血症	调血脂、溶栓	I
1,5-DCQA ^[39]	缺氧中心区损伤的糖氧剥夺模型	神经保护作用	I、II
咖啡酸酯 ^[40]	大鼠大脑中动脉缺血 (MACO) 模型	抑制小胶质细胞的激活、神经保护	I、II
二氢咖啡酸 ^[41]	局灶性脑缺血大鼠模型	保护局灶缺血的神经元损伤和降低脑水肿	I、II
酚类化合物 ^[42]	中性粒细胞弹性蛋白酶的酶活性测试	抗炎	II
3,4-DCQA、4,5-DCQA ^[43]	人类外周血多形核白细胞	抗炎	II
绿原酸 ^[44]	透明质酸酶	抗炎	II
3,5-DCQA、4,5-DCQA ^[45]	单核细胞迁移和超氧化物阴离子	抗炎、抗自由基	I、II
4,5-DCQA、咖啡酰衍生物 ^[46]	白三烯 B ₄ 诱导多形核白细胞	抗炎	II
3,5-DCQA、3,4-DCQA、4,5-DCQA、5-咖啡酰奎宁酸 (5-CQA) ^[47]	THP 引起的大鼠 C6 神经胶质瘤细胞损伤	保护 C6 神经细胞	I、II
1,5-DCQA、3,4-DCQA ^[48]	体外培养小鼠大脑神经细胞模型	脑神经保护	II
总咖啡酸酯 ^[49]	缺血再灌注	脑损伤保护	II、III
二咖啡酰奎宁酸 ^[50]	体外培养的 NIH/3T3 细胞作为成纤维细胞	抗肝纤维化	III
二咖啡酰奎宁酸 ^[51]	博来霉素 (BLM) 诱导肺纤维化	抗肺纤维化	III

I 为治疗卒中第 I 阶段: 防止谷氨酸酶升高、钙离子超载、自由基增加、去极化的抗氧化和溶栓机制; II 为治疗卒中的第 II 阶段: 减少炎症反应发生, 减少星型胶质细胞、毛细血管内皮细胞、小胶质细胞单核细胞的白细胞浸润, 释放细胞炎症因子, 抑制神经元细胞的凋亡; III 为治疗卒中的第 III 阶段: 神经细胞的再生、造血干细胞的移植和对现有纤维的形成新的连接

I represents phase I of treatment of stroke: protection against glutamylase elevation, calcium overload, increased free radical, depolarizing anti-oxidant and thrombolytic mechanisms for neuroprotection; II represents phase II of treatment of stroke: reduction of inflammation response, astrocytes, capillary endothelial cells, microglia mononuclear cell leukocyte infiltration, the release of inflammatory cytokines, inhibition of neuronal cell apoptosis; III represents phase III of treatment of stroke: regeneration of nerve cells, transplantation of hematopoietic stem cells, and new connections to the formation of existing fibers

主要治疗神经功能恢复和抗纤维化, 总咖啡酸酯对于脑缺血再灌注模型的神经功能改善明显^[49]。Sun 等^[50]对二咖啡酰奎宁酸对成纤维细胞活力、增殖及功能的影响进行研究, 结果显示二咖啡酰奎宁酸具有抗肝纤维化的作用, 可显著抑制纤维细胞增殖, 促进细胞活力, 明显抑制胶原和透明质酸的合成, 提示咖啡酰类化合物具有改善神经功能以及抗纤维化活性。从以上报道可见, 灯盏细辛中的咖啡酰奎

宁酸类成分对整个脑卒中治疗时间窗的 3 个阶段有较好的治疗作用。

4 结语和展望

灯盏细辛是目前开发比较成功的一种民族药, 其治疗缺血性脑卒中的作用经过长期的民族用药临床经验 and 较高质量的现代临床研究得以证实。咖啡酰奎宁酸类成分是灯盏细辛中种类众多、量较高的一类化合物, 且很多文献报道了该类成分在抑制血

小板聚集、抗血栓、扩张毛细血管、抗氧化和自由基损伤、抗炎症因子和纤维化等方面都有较好的药理活性,可能在缺血性脑卒中治疗的各个阶段中发挥作用。

然而,灯盏细辛中的咖啡酰奎宁酸类成分长期以来没有得到重视。这主要原因可能有:(1)灯盏细辛中的黄酮类成分,特别是灯盏乙素一直是灯盏细辛研究的重点,目前的灯盏细辛及其制剂的质量标准评价多以灯盏乙素为指标,对咖啡酰奎宁酸类关注不够;(2)咖啡酰奎宁酸类成分在其他中药如山楂、金银花中也含有,较为常见;(3)当以灯盏细辛注射液等混合物制剂治疗脑卒中时,该类成分是否起效尚不明确。因此,灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸类成分值得深入研究,特别是其与黄酮类成分之间以及各种咖啡酰奎宁酸类成分之间的相互作用关系、该类成分是否值得作为灯盏细辛主要活性成分进行质量控制,都是今后值得关注的问题。

参考文献

- [1] 陈怀珍.《急性缺血性脑血管病中西医诊疗指南》解读[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(11): 949-954.
- [2] Mukherjee D, Patil C G. Epidemiology and the global burden of stroke [J]. *World Neurosurg*, 2011, 76(6 Suppl): S85-S90.
- [3] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 (中医病症部分) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- [4] 王文志. 脑血管病一级预防指南 [A] // 中华医学会第十三次全国神经病学学术会议论文汇编 [C]. 成都: 中华医学会, 2010.
- [5] 王陇德. 一项被忽略的国民保健重点工程——缺血性脑卒中筛查与防控 [A] // 中华预防医学会年会论文集 [C]. 北京: 中华预防医学会, 2009.
- [6] 竺芷庵. 滇南本草 [M]. 上海: 上海世界书局, 1937.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [8] 王 鹏, 张文周, 侯晓青. 灯盏细辛注射液治疗肾脏及免疫系统疾病的研究 [J]. 黑龙江医学, 2005, 18(2): 58-58.
- [9] 张卫东, 陈万生, Thi H A, 等. 灯盏花中新的酚酸类化合物的结构及活性研究 [J]. 药学报, 2001, 36(5): 360-363.
- [10] 李 菁, 于德泉. 灯盏花化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(11): 1458-1462.
- [11] 张卫东, 陈万生, 孔德云, 等. 中药灯盏细辛化学成分的研究 II [J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(10): 914-916.
- [12] 云南省药物研究所, 云南重要天然药物 [M]. 昆明: 云南科技出版社, 2006.
- [13] 张卫东, 孔德云. 灯盏花的化学成分研究 III [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 31(12): 347-348.
- [14] 张卫东, 顾正兵. 灯盏花的化学成分研究 (I) [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 31(11): 498-500.
- [15] 张卫东, 陈万生, 孔德云. 灯盏细辛化学成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 2001, 35(4): 514-516.
- [16] 杨文字, 张 艺, 李 玲, 等. 灯盏细辛注射液和灯盏花素的 HPLC-DAD 对比分析 [J]. 中成药, 2005, 27(2): 202-204.
- [17] 周 玲, 谢丽艳, 徐 洁, 等. HPLC 同时测定灯盏细辛注射液中 6 种主要成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 78-81.
- [18] 谭钦刚. 灯盏细辛药材质量的比较研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2006.
- [19] 任 琦, 谢媛媛, 祖 双, 等. 灯盏细辛中多酚类成分定性、定量的分析 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(7): 1176-1184.
- [20] 孙汉董, 赵勤实. 防治心脑血管疾病药物——灯盏细辛酚的研究与开发 [J]. 化学进展, 2009, 21(1): 77-83.
- [21] 李 莉, 苏 华, 张玉红. 灯盏生脉胶囊质量标准研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(3): 213-216.
- [22] Li Y Y, Lin G F, Xie Y M, *et al.* Postmarketing evaluation on the safety and effectiveness of Dengzhanxixin Injection made from Dengzhanxixin (*Herba Erigerontis Breviscapi*) [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(1): 99-103.
- [23] 魏 戊, 叶晓勤, 谢雁鸣, 等. 灯盏细辛注射液与灯盏生脉胶囊治疗缺血性中风上市后临床再评价 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2789-2792.
- [24] 熊秀娟, 钟 森, 王金堂, 等. 灯盏细辛治疗脑梗死 Meta 分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(4): 141-143.
- [25] 沈 斌, 鲍远程, 武 松, 等. 灯盏细辛与复方丹参注射液治疗脑梗死疗效比较的 Meta 分析 [J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(2): 25-29.
- [26] 刘 华, 廖维靖, 周 华, 等. 灯盏细辛注射液对大鼠脑缺血再灌注损伤后梗死面积比和波谱的影响 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 898-901.
- [27] Green A R, Shuaib A. Therapeutic strategies for the treatment of stroke [J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11(15/16): 681-693.
- [28] 王青云. 脑血栓形成机制探讨 [J]. 中华综合医学, 2001, 2(4): 314-315.
- [29] Dirnagl U, Endres M. Found in translation: preclinical stroke research predicts human pathophysiology, clinical phenotypes, and therapeutic outcomes [J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1510-1518.
- [30] Zaleska M M, Mercado M L T, Chavez J, *et al.* The development of stroke therapeutics: Promising mechanisms

- and translational challenges [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56(2): 329-341.
- [31] Heilmann J, Merfort I, Weiss M. Radical scavenger activity of different 3,4-dihydroxyflavonols and 1,5-dicaffeoylquinic acid studied by inhibition of chemiluminescence [J]. *Planta Med*, 1995, 61(5): 435-438.
- [32] Zhang W D, Tam H T, Chen W S, *et al*. Two new caffeoyl conjugation from *Erigeron breviscapus* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2000, 2(4): 283-288.
- [33] Oh H, Kang D G, Lee S, *et al*. Angiotensin converting enzyme inhibitors from *Cuscuta japonica*, Choisy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 83(1/2): 105-108.
- [34] Chang W C, Hsu F L. Inhibition of platelet activation and endothelial cell injury by polyphenolic compounds isolated from *Lonicera japonica* Thunb. [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1992, 45(4): 307-312.
- [35] Li F, Zhang L D, Li B C, *et al*. Screening of free radical scavengers from *Erigeron breviscapus* using on-line HPLC-ABTS/DPPH based assay and mass spectrometer detection [J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(3): 286-294.
- [36] Maruta Y, Kawabata J, Niki R. Antioxidative caffeoylquinic acid derivatives in the roots of burdock (*Arctium lappa* L.) [J]. *J Agric Food Chem*, 1995, 43(10): 2592-2595.
- [37] Góngora L, Máñez S, Giner R M, *et al*. Inhibition of xanthine oxidase by phenolic conjugates of methylated quinic acid [J]. *Planta Med*, 2003, 69(5): 396-401.
- [38] Wójcicki J. Effect of 1,5-dicaffeoylquinic acid on ethanol-induced hypertriglyceridemia. Short communication [J]. *Arzneimittel-Forschung*, 1976, 26(11): 2047-2048.
- [39] 黄鹤鸣. 大鼠星形胶质细胞糖氧剥夺后 AQP4 表达变化及 1,5-DCQA 干预作用 [D]. 广州: 暨南大学, 2013.
- [40] Wang S, Guo H, Hu L, *et al*. Caffeic acid ester fraction from *Erigeron Breviscapus* inhibits microglial activation and provides neuroprotection [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(6): 437-444.
- [41] Lee K, Lee B J, Bu Y. Protective effects of dihydrocaffeic acid, a coffee component metabolite, on a focal cerebral ischemia rat model [J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 11930-11940.
- [42] Melzig M F, Loser B, Ciesielski S I. Inhibition of neutrophil elastase activity by phenolic compounds from plants [J]. *Pharmazie*, 2001, 56(12): 967-970.
- [43] Kimura Y, Okuda H, Okuda T, *et al*. Studies on the activities of tannins and related compounds, X: effects of caffeetannins and related compounds on arachidonate metabolism in human polymorphonuclear leukocytes [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(3): 392-399.
- [44] Facino R M, Carini M, Aldini G, *et al*. Direct characterization of caffeoyl esters with antihyaluronidase activity in crude extracts from *Echinacea angustifolia* roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry [J]. *Farmaco*, 1993, 48(10): 1447-1461.
- [45] Peluso G, De F V, De S F, *et al*. Studies on the inhibitory effects of caffeoylquinic acids on monocyte migration and superoxide ion production [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(5): 639-646.
- [46] Góngora L, Giner R M, Máñez S, *et al*. Effects of caffeoyl conjugates of isoprenyl-hydroquinone glucoside and quinic acid on leukocyte function [J]. *Life Sci*, 2002, 71(25): 2995-3004.
- [47] Soh Y, Kim J A, Sohn N W, *et al*. Protective effects of quinic acid derivatives on tetrahydropapaveroline-induced cell death in C6 glioma cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(6): 803-807.
- [48] 张 静, 王毓杰, 盛艳梅, 等. 灯盏细辛保护脑神经活性成分的研究 [J]. 华西药理学杂志, 2011, 26(3): 208-211.
- [49] 李 慧, 郭 虹, 胡利民, 等. 总咖啡酸酯对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(10): 2051-2052.
- [50] Sun Y, Dong J, Shu W U. Effect of dicaffeoylquinic acid on proliferation and function of fibroblasts [J]. *Life Sci Res*, 2001, 5(4): 355-357.
- [51] 刘 涛, 宋良文, 董俊兴, 等. 二咖啡酰奎宁酸对小鼠肺纤维化的早期防治作用 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25(1): 36-39.
- [52] 朱乃亮, 彭 平, 赵丽敏, 等. 植物中常见咖啡酰奎宁酸类化合物研究进展 [A] // 中华中医药学会中药化学分会第八届学术年会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2013.