

瑶药大红钻化学成分及药理作用研究进展

张 萌^{1,2}, 周江煜^{1#}, 韦 玮^{1,2,3}, 郝二伟^{1,2,3}, 邓家刚^{1,2,3*}, 侯小涛^{1,2,3*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200

3. 农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 广西 南宁 530200

摘 要: 大红钻 *Kadsura heteroclita* 为瑶药“十八钻”之一, 为木兰科植物, 具有祛风除湿、理气止痛、活血消肿的功效。大红钻中木脂素类、三萜类、倍半萜类化合物含量较高, 具有抗氧化、抗炎、抗癌等多种药理作用。对国内外有关大红钻化学成分及药理作用的研究进展进行综述, 为进一步研究开发该民族药提供理论依据。

关键词: 瑶药; 大红钻; 木脂素; 三萜; 倍半萜; 抗氧化; 抗炎; 抗癌

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)14-3493-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.14.033

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Yao medicine *Kadsura heteroclita*

ZHANG Meng^{1,2}, ZHOU Jiang-yu¹, WEI Wei^{1,2,3}, HAO Er-wei^{1,2,3}, DENG Jia-gang^{1,2,3}, HOU Xiao-tao^{1,2,3}

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China

3. Collaborative Innovation Center of Study on Functional Ingredients of Agricultural Residues, Nanning 530200, China

Abstract: “Dahongzuan” is Magnoliaceae plant, which is one of the “Shi ba zuan” of Yao medicines. The chemical compositions of *Kadsura heteroclita* are mainly lignans, terpenoids, and sesquiterpenes. It has many pharmacological effects such as anti-oxidation, anti-inflammatory, and anti-cancer. This paper summarized the research progress of the chemical constituents and pharmacological effects of *K. heteroclita*, which aimed to provide a theoretical basis for the research and development of “Dahongzuan”.

Key words: Yao medicine; *Kadsura heteroclita* (Roxb.) Craib.; lignans; triterpenoids; sesquiterpenes; anti-oxidation; anti-inflammatory; anticancer

大红钻为木兰科 (Magnoliaceae) 植物异型南五味子 *Kadsura heteroclita* (Roxb.) Craib. 的根和藤茎, 又名地血香、广海风藤、大饭团等, 瑶族称为过紧崩 (gniexgtmbbuamy)^[1], 属于传统瑶药“老班药”中“十八钻”的一种, 主要分布于广西、云南、贵州、广东等地区, 生于山地林谷中。瑶医认为大红钻味苦, 辛, 性温, 属风打相兼药, 具有祛风除湿、理气止痛、活血消肿的功效^[2], 民间常用于崩闭闷 (风湿、类风湿性关节炎)、改闷 (腰痛、

腰肌劳损)、卡西闷 (胃痛、腹痛)、扁免崩 (偏瘫)、荣古瓦崩 (产后风)、辣给闷 (痛经)、播冲 (跌打损伤)、碰脑 (骨折) 等症^[2-3]。瑶族民间用大红钻配以金缕半荷风、三角风、小发散、紫九牛、刺手风、麻骨风、九节风、藤当归、槟榔钻、扭骨风等十几味药材水煎服用, 可治风湿骨痛及跌打损伤^[1]; 以大红钻配以大钻、铜钻, 捣烂加酒炒热, 外敷患处可治骨折^[1]。大红钻、上山虎、下山虎、双白皮、金刚箭、狗屎木水煎服可治虚寒水肿^[4]; 大红钻、

收稿日期: 2019-04-11

基金项目: 广西重点研发计划: 2017 年广西瑶药质量标准 (第二卷) 质评与标准研究-黄红钻 (17-259-20); 广西重点研发计划: 钻类瑶药抗肿瘤活性筛选与应用技术研究 (桂科 AB17195019)

作者简介: 张 萌 (1995—), 女, 在读研究生, 研究方向为药物分析及其质量控制。E-mail: 1756944960@qq.com

*通信作者 侯小涛 (1969—), 女, 教授, 博士生导师。E-mail: xthou@126.com

邓家刚 (1953—), 男, 教授, 博士生导师。E-mail: dengjg53@126.com

#并列第一作者 周江煜 (1973—), 女, 副教授。E-mail: 348471096@qq.com

走血风、来角风、下山虎、水浸风、葫芦茶、甘草水煎服可治胃痛^[4]。近年来研究发现该植物中主要含有联苯环辛烯类木脂素和三萜类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤和抗病毒等多种功效,本文对大红钻主要成分及药理作用进行综述,为大红钻的应用提供参考及依据。

1 化学成分

目前在大红钻中分离出的化合物有木脂素、三萜、倍半萜等类化合物,其中木脂素与三萜类成分较多。

1.1 木脂素

木脂素是大红钻中主要成分,现从大红钻中共分离得到 69 个木脂素类化合物,根据骨架及结构的不同可分为 4 类:联苯环辛类(dibenzocyclooctadienes)、芳基四氢萘类(aryltetralins)、二苄基丁烷类(diarylbutanes)、四氢呋喃类(tetrahydrofurans)。具体结构见表 1 和图 1。

大红钻中含有的木脂素多为联苯环辛烯类木脂素(1~40),其基本母核为联苯环辛二烯,此类结构母核中除了 C-8-C-8'相连外,2 个苯丙素单元中的 C-2-C-2'同时相连,构成一类与 2 个苯环相联合的联氧取代环辛烯结构骨架,因空间位阻影响,引起分子的立体异构,联苯环辛烯类木脂素分为联苯 S 和 R 构型 2 个系列,八元环构象多为扭曲的船椅式,部分为扭曲的船式,加上分子中可存在其他手性中心,因此本类化合物的立体异构较多。大红钻中具有某些螺苯骈呋喃联苯环辛二烯亚类型的木脂素类成分,其形成的螺环的氧取代位置以及苯环中的羰基位置有所不同(41~57)。许利嘉等^[19]分离出的化合物 69 与化合物 54 名称均为 heteroclitin R,但 69 为二芳基丁烷类木脂素的二聚体。此外,大红钻中还含有芳基四氢萘类、四氢呋喃类和尤普麦特苯骈呋喃型等多种木脂素,但其占比较少。

表 1 大红钻中木脂素类化合物

Table 1 Lignans in *K. heteroclita*

编号	化合物	取代基	参考文献
1	地血香木酚素 A (heteroclitalignan A)	R ₁ = OH, R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = OAc, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = α-OBz	5
2	地血香木酚素 B (heteroclitalignan B)	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = OAng, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = α-OProp	5
3	地血香木酚素 D (heteroclitalignan D)	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = OAc, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = α-OBz	5
4	南五味子宁 (kadsurarin)	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = OAng, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = OAc	5
5	kadheterin A	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OAng, R ₄ +R ₅ = CH ₂ , R ₆ = OAng	6
6	kadheterin C	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OAng, R ₄ = CH ₃ , R ₅ = OH, R ₆ = OAng	6
7	kadheterin D	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OBz, R ₄ = CH ₃ , R ₅ = OH, R ₆ = OAng	6
8	kadheterin E	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OAng, R ₄ = CH ₃ , R ₅ = OH, R ₆ = OBz	6
9	kadheterin F	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OBz, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = OBz	6
10	kadheterin G	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OIsobut, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = OAng	6
11	kadheterin H	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OAng, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = OIsobut	6
12	9-benzoyloxy-gomisin B	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OCH ₃ , R ₃ = OAng, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = OBz	6
13	kadsuphilol R	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OAng, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = OAng	6
14	kadsuphilol T	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH, R ₃ = OBz, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = OAng	6
15	戈米辛 B (gomisin B)		7
16	戈米辛 J (gomisin J)	R ₁ = H, R ₂ = CH ₃ , R ₃ = R ₄ = R ₆ = R ₇ = H, R ₅ = α-CH ₃	8
17	schizanrin F	R ₁ +R ₂ = CH ₂ , R ₃ = α-OAc, R ₄ = OH, R ₅ = CH ₃ , R ₆ = OBz, R ₇ = CH ₃	9
18	kadsuralignan B	R ₁ +R ₂ = CH ₂ , R ₃ = α-OAc, R ₄ = α-OH, R ₅ = β-CH ₃ , R ₆ = OAc, R ₇ = CH ₃	9
19	kadheterin B	R ₁ = OAng, R ₂ = OBz	6
20	kadsuphilol C	R ₁ = OAng, R ₂ = OAng	6
21	(+)-戈米辛 K ₃ [(+)-gomisin K ₃]	R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = CH ₃ , R ₄ = R ₇ = H	6
22	戈米辛 A (gomisin A)	R ₁ +R ₂ = CH ₂ , R ₃ = R ₅ = R ₄ = R ₆ = CH ₃ , R ₇ = β-OH	7
23	五味子素 (schizandrin)	R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = R ₅ = R ₆ = CH ₃ , R ₇ = β-OH	7
24	当归酰基戈米辛 H (angeloylgomisin H)	R ₁ = R ₂ = R ₄ = R ₅ = R ₆ = CH ₃ , R ₃ = Ang, R ₇ = β-H	7
25	R(+)-戈米辛 M ₁ [R(+)-gomisin M ₁]	R ₁ = R ₂ = R ₄ = CH ₃ , R ₃ = H, R ₅ +R ₆ = CH ₂ , R ₇ = β-H	7
26	interiotherin C		8
27	R(+)-戈米辛 O [R(+)-gonisin O]		10
28	五脂酮 A (schisanlignone A)		10

续表 1

编号	化合物	取代基	参考文献
29	异南五味子素 G (heteroclitin G)		11
30	菲律宾南五味子素 F (kadsuphilin F)		6
31	南五味子素 (kadsurin)	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{OAc}, R_3 = R_4 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{H}, R_5 = \text{CH}_3$	11-12
32	异南五味子素 A (heteroclitin A)	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{OCOCH}_2\text{CH}_3, R_3 = R_4 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{H}, R_5 = \text{CH}_3$	11-12
33	异南五味子素 B (heteroclitin B)	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{OAng}, R_3 = R_4 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{H}, R_5 = \text{CH}_3$	11-12
34	异南五味子素 C (heteroclitin C)	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = (2E)\text{-OAng}, R_3 = R_4 = R_6 = R_7 = R_8 = \text{H}, R_5 = \text{CH}_3$	11-13
35	异南五味子素 P (heteroclitin P)	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OBz}, R_3 = R_7 = \beta\text{-H}, R_4 = \beta\text{-CH}_3, R_5 = \text{OH},$ $R_6 = \beta\text{-OAng}, R_8 = \alpha\text{-H}$	6,14
36	异南五味子素 Q (heteroclitin Q)	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OAc}, R_3 = R_7 = \beta\text{-H}, R_4 = \beta\text{-CH}_3, R_5 = \text{OH},$ $R_6 = \beta\text{-OBz}, R_8 = \alpha\text{-H}$	6,14
37	巴豆酰戈米辛 P (tigloylgomisin P)	$R = (2E)\text{-Ang}$	7
38	当归酰基戈米辛 P (angeloylgomisin P)	$R = \text{Ang}$	7
39	异南五味子素 S (heteroclitin S)		10
40	南五味子木脂素 K (kadsulignan K)		13
41	C 地血香木酚素 C (heteroclitalignan)	$R_1 = \beta\text{-OAng}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \beta\text{-CH}_3, R_4 = \text{OCOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	5
42	南五味子木脂素 E (kadsulignan E)	$R_1 = \beta\text{-OAc}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \beta\text{-CH}_3, R_4 = \text{OBz}$	5
43	内南五味子素 (interiorin)	$R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3, R_4 = \text{OAng}$	8,11-13
44	乙酰基氧代南五味子烷 (acetoxylloxokadsurane)	$R = \text{OAc}$	13
45	苯甲酰氧代南五味子烷 (benzoyloxokadsurane)	$R = \text{OBz}$	13
46	异南五味子素 J (heteroclitin J)		13,15
47	内南五味子乙素 (interiorin B)		8,13
48	异型南五味子丁素 (heteroclitin D)	$R_1 = \text{OAng}, R_2 = \text{H}$	8,11-13
49	异南五味子素 E (heteroclitin E)	$R_2 = \text{OAng}, R_2 = \text{OH}$	12
50	异南五味子素 K (heteroclitin K)	$R_1 = R_2 = \text{Bz}$	15
51	异南五味子素 L (heteroclitin L)	$R_1 = \text{Bz}, R_2 = \text{Ang}$	15
52	异南五味子素 H (heteroclitin H)		8
53	异南五味子素 O (heteroclitin O)		14
54	异南五味子素 R (heteroclitin R)		10
55	新南五味子素 (neokasuranin)		8
56	异南五味子素 I (heteroclitin I)		13,15
57	异南五味子素 F (heteroclitin F)		11,13
58	异南五味子素 N (heteroclitin N)		14
59	异落叶松脂素-9-O- β -D-吡喃木糖苷 (isolariciresinol-9-O- β -D-xylopyranoside)		16
60	异落叶松酯素 (isolariciresinol)		17
61	橄榄树脂素 (burselignan)		17
62	内消旋二氢愈创木酯酸 (meso-dihydroguaiaretic acid)	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \beta\text{-CH}_3$	5
63	(+)-安五脂素 [(+)-anwulignan]	$R_1 + R_2 = \text{CH}_2, R_3 = \beta\text{-CH}_3$	8
64	二氢愈创木酯酸 (dihydroguaiaretic acid)	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \alpha\text{-CH}_3$	9
65	coumarinlignan		18
66	D-表加巴辛 (D-epigalbacin)		5
67	galgarain		17
68	(+)-dihydrodehydrodiconiferylalcohol-9-O- β -D-glucopyranoside		16
69	heteroclitin R		19

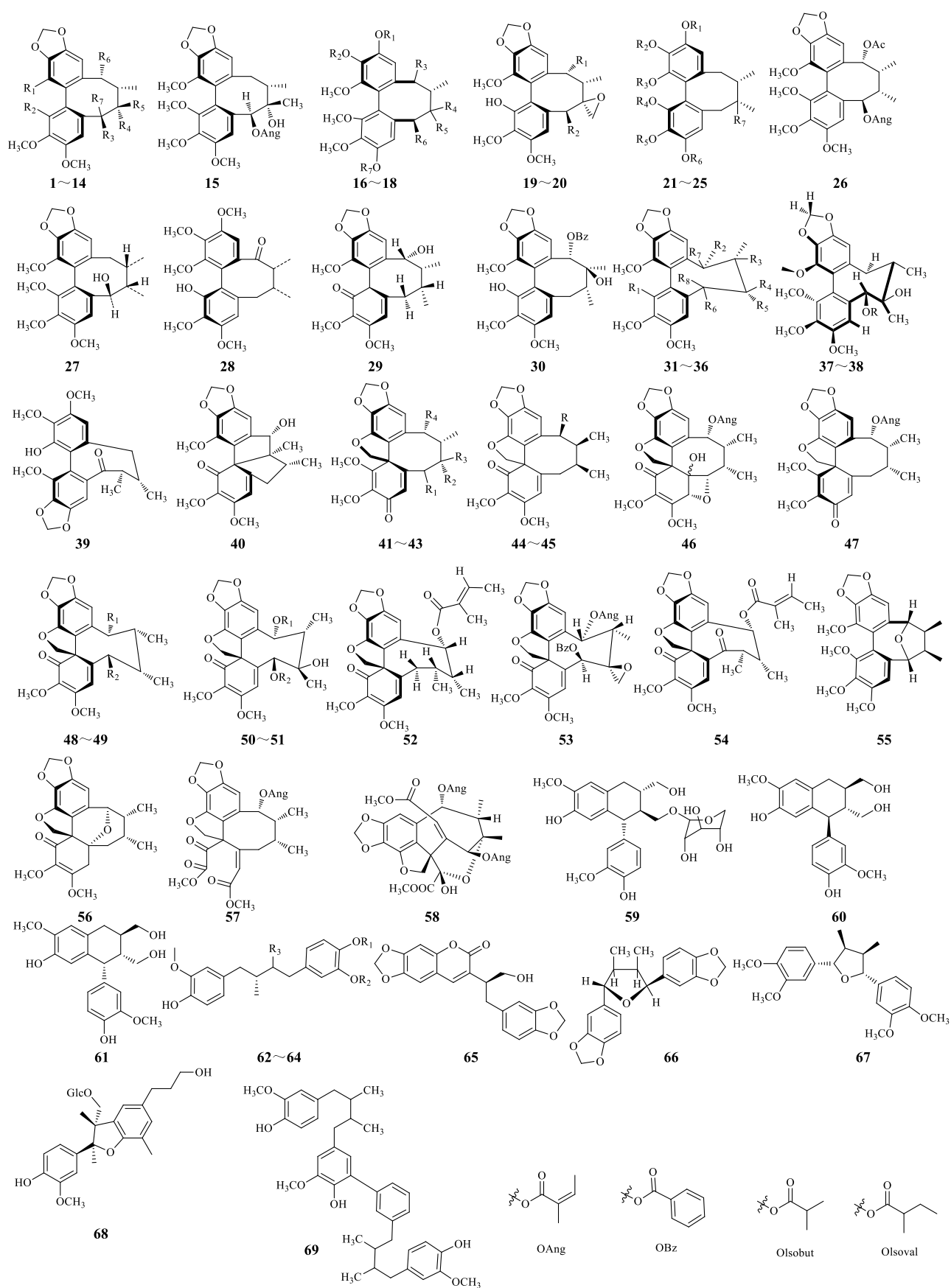


图1 大红钻中木脂素类化合物结构
Fig. 1 Structures of lignans in *K. heteroclita*

1.2 三萜

三萜类化合物是大红钻中另外 1 种主要的化学成分, 目前从大红钻中分得的三萜类成分有 52 个, 包括环阿屯烷型(70~102)和羊毛脂烷型(103~119) 2 种类型, 主要为 3,4 开环的环阿屯烷型与开环的羊毛脂烷型, 此外还含有齐墩果烷型(120)和 1 个新的结构母核 schiartane 型三萜(121)。具体结构见表 2 和图 2。

1.3 倍半萜

在大红钻中分离出的倍半萜类化合物数量较少, 其中部分化合物具有一定的细胞毒性。具体结

构见表 3 和图 3。

1.4 挥发油及其他成分

大红钻挥发油主要由萜烯及萜醇类成分组成, 其中含量最高的为 δ -杜松烯和 δ -杜松醇, 分别为 22.59%和 17.64%^[33]。其次为 α -桉叶醇(α -eudesmol, 17.56%)、4-萜烯醇(4-terpineol, 9.74%)、 δ -4-carene(4.78%)和白菖烯(calarene, 4.01%)^[34]。

此外大红钻中还分离出(-)-表儿茶素[(-)-epicatechin]、二氢槲皮素(taxifolin)、槲皮素(quercetin)、 β -谷甾醇(β -sitosterol)及胡萝卜苷(daucosterol)等化合物^[13]。

表 2 大红钻中三萜类化合物
Table 2 Triterpenoids in *K. heteroclita*

编号	化合物名称	参考文献	编号	化合物名称	参考文献
70	longipedlactone A	13,20	95	南五内酯 E (schisanlactone E)	22,24
71	longipedlactone J	13	96	heteroclitalactone A	22
72	kadheterilactone A	20	97	heteroclitalactone B	22
73	kadheterilactone B	20	98	heteroclitalactone C	22
74	longipedlactone H	20	99	heteroclitalactone F	22
75	longipedlactone F	20	100	五味子酸 (schisandronic acid)	20
76	heteroclitalactone G	21	101	heteroclic acid	22
77	heteroclitalactone H	21	102	cycloartenone	22
78	heteroclitalactone I	21	103	新南五味子酸 A (neokadsuranic acid A)	25-27
79	heteroclitalactone J	21	104	开环新五味子酸 A (seco-neokadsuranic acid A)	25-26
80	heteroclitalactone K	21	105	(24Z)-3-oxo-lanosta-8,24-dien-26-oic acid	25
81	heteroclitalactone L	21	106	3,4-seco-(24Z)-lanosta-4(30),8,24-trien-3,26-dioic acid	25-26
82	heteroclitalactone D	22	107	12R-乙酰氧基黑老虎酸 (12R-acetoxycoccinic acid)	25,28
83	heteroclitalactone E	22	108	12R-羟基黑老虎酸 (12R-hydroxycoccinic acid)	25,28
84	南五内酯 C (schisanlactone C)	18	109	12S-乙酰氧基黑老虎酸 (12S-acetoxycoccinic acid)	25,28
85	heteroclitalactone M	21	110	12S-羟基黑老虎酸 (12S-hydroxycoccinic acid)	25,28
86	南五内酯 B (schisanlactone B)	22	111	安五酸 (anwuweizonic acid)	29
87	kadsudilactone	17	112	24(Z)-3-oxo-lanosta-8,24-dien-26-oic acid	26
88	南五内酯 A (kadsulactone A)	23	113	24(Z)-3,7-dioxo-lanosta-8,24-dien-26-oic acid	26
89	长南酸 (changnanic acid)	17,22	114	24(Z)-3-hydroxy-7-oxo-lanosta-8,24-dien-26-oic acid	26
90	nigranoic acid	17,20-22	115	seco-coccinic acid F	9
91	南五味子酸 A (kadsuranic acid A)	20	116	3-ethyl manwuweizate	29
92	(8R,9S,22R)-3-ethoxy-3-oxo-9,19-cyclo-3,4-secolanosta-4(28),24-dien-26-oic acid 22,26-lactone	24	117	26-methyl manwuweizate	29
93	(8R,9S,22R)-3-ethoxy-3-oxo-9,19-cyclo-3,4-secolanosta-4,24-dien-26-oic acid 22,26-lactone	24	118	满五味子酸 (manwuweizic acid)	29
94	(8R,9S,22R)-3-ethoxy-3-oxo-9,19-cyclo-3,4-secolanosta-4(28),6,24-trien-26-oic acid 22,26-lactone	24	119	异安五酸 (iso-anwuweizic acid)	30
			120	acetylaleuritolic acid	17
			121	heteroclitalactone N	9

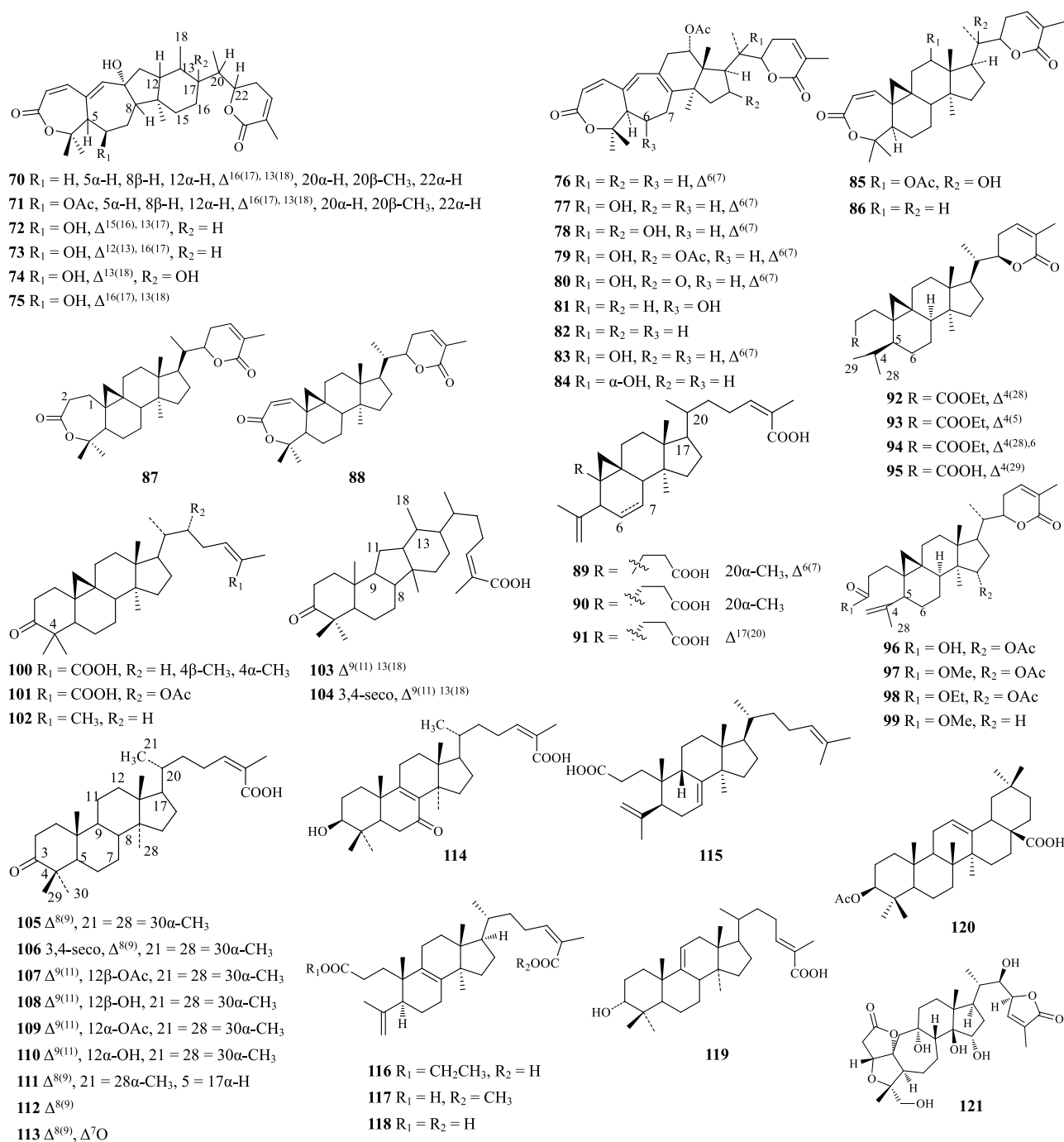


图 2 大红钻中三萜类化合物结构

Fig. 2 Structures of triterpenoids in *K. heteroclita*

2 药理作用

2.1 抗氧化作用

Yang 等^[35]研究发现大红钻乙醇提取物和其含有的主要成分南五味子素具有抗氧化特性,可恢复 CCl_4 所致的肝脏中超氧化物歧化酶 (SOD) 活性,异型南五味子丁素对非细胞系统产生的 O_2^- 与 $\cdot OH$ 都有清除作用,其中对 O_2^- 的清除作用较强^[36]。

2.2 抗病毒作用

Su 等^[16]在大红钻中分离出的 coumarinlignan 具有很好的抗乙型肝炎病毒 (HBV) 活性,并发现其有神经保护作用。南五味子酸 A 和 nigranoic acid 人免疫缺陷病毒 1 蛋白酶 (HIV-1PR) 具有很强的抑制作用^[20]。Pu 等^[13]分离出的内南五味子素、内南五味子乙素具有中等的抗 HIV 活性,半最大效应浓度

表 3 大红钻中的倍半萜类化合物
Table 3 Sesquiterpenoids in *K. heteroclita*

编号	化合物名称	参考文献
122	6 α ,9 α -dihydroxycadinan-4-en-3-one	31
123	guai-3-en-10 α -ol	31
124	1 α -hydroxy-9-deoxycacalol	32
125	balsamiferine B	32
126	balsamiferine D	32
127	cryptomeridol	18
128	chaetopenoid A	32
129	chaetopenoid B	32
130	asterothamnone A	32
131	asterothamnone B	32
132	10-dehydroxy-melleoliede B	32

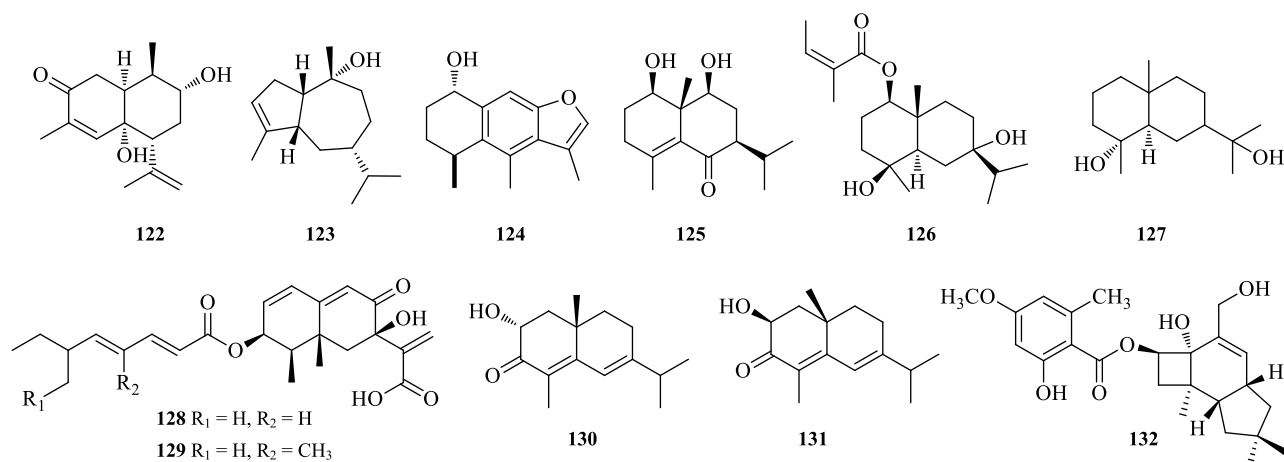


图 3 大红钻中倍半萜类成分结构

Fig. 3 Structures of sesquiterpenoids in *K. heteroclita*

$\mu\text{mol/L}$ 。二氢愈创木酯酸对人卵巢腺癌 OVCAR 细胞、人结肠癌 HT-29 细胞和人非小细胞肺癌 A549 细胞具有中等的抑制活性, IC_{50} 值为 $16.2 \sim 36.4 \mu\text{mol/L}$ ^[9]。张帆等^[37]发现异型南五味子丁素能够抑制人胃癌 SGC-7901 细胞的生长, 通过改变 P₅₃、Caspase-3、Bcl-2、Bax 的表达从而诱导细胞凋亡。姜醒等^[32]在大红钻中分离的倍半萜类化合物 balsamiferine B、asterothamnone A、asterothamnone B 对人肝癌 SMMC7721 细胞具有抑制活性, IC_{50} 分别为 10.6、9.5、 $15.5 \mu\text{mol/L}$ 。

2.4 保护心血管作用

Han 等^[7]应用 [3H] 血小板活化因子结合人血小板膜的分析方法, 证明巴豆酰戈米辛 P、当归酰基戈米辛 P 和 R(+)-戈米辛 M₁ 有血小板活化因子 (PAF) 受体拮抗活性。研究发现戈米辛 J 和异型南五味子丁素对 L-型钙离子通道具有阻断作用^[38], 能

(EC_{50}) 值分别为 1.6、 $1.4 \mu\text{g/mL}$, 治疗指数 (TI) 分别为 52.9 和 65.9。

2.3 抗肿瘤作用

Xu 等^[20]在大红钻中分离出的 longipedlactone A、longipedlactone F 对人肝癌 HepG2 细胞和 Bel-7402 细胞增殖具有抑制作用。Wang 等^[22]在大红钻中分离出的三萜类化合物大多数对 Bel-7402 细胞、人胃腺癌 BGC-823 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞和人骨髓细胞白血病 HL-60 细胞显示出中等的细胞毒活性, 其中, heteroclitalactone D 显示出对 HL-60 细胞毒活性最强, 半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $6.7 \mu\text{mol/L}$ 。Luo 等^[6]在大红钻中分离的 kadheterin A 对 HL-60 细胞具有中等的细胞毒性, IC_{50} 值为 14.59

抑制 KCl、 CaCl_2 和去甲肾上腺素 (NA) 产生的血管收缩, 而且对 CaCl_2 的收缩作用强于对 NA 的收缩作用^[39]。

2.5 保肝作用

沈芳仪等^[40]研究发现大红钻醇提物对 CCl_4 致大鼠急性肝损伤有明显的保护作用, 可降低急性肝损伤大鼠肝脏指数及丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平, 升高肝组织谷胱甘肽 (GSH) 水平, 减轻 CCl_4 引起的肝组织损伤程度。余黄合等^[41]研究发现异型南五味子对 D-半乳糖胺/脂多糖诱导小鼠肝损伤具有保护作用, 能明显降低肝匀浆中丙二醛 (MDA)、血浆髓过氧化物酶 (MPO) 含量, 显著升高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 2 (GSH-Px 2) 水平, 并能降低肝脏及血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 含量, 升高 IL-10 的表达水平。

2.6 抗炎镇痛

邓鸣等^[42]通过二甲苯致小鼠耳肿胀实验、醋酸致小鼠扭体反应实验及热板法考察异型南五味子总三萜的抗炎镇痛效果,结果表明大红钻总三萜高剂量具有明显的抗炎、镇痛效果。邓鸣^[43]研究还发现大红钻总三萜对类风湿关节炎急性炎症期大鼠组织肿胀疼痛均有显著的缓解作用,且对炎性模型血清炎性细胞免疫因子和组织滑膜致炎蛋白酶有抑制效果,据此推测该药可能是通过阻断基质金属蛋白酶(MMPs)高表达进而抑制炎性因子及病情进展。蔡雄等^[44]发现大红钻可显著降低大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17A、IL-17F 量,显著抑制关节炎足趾组织中 MMP-1、MMP-3 蛋白表达水平,且升高金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)的蛋白表达水平,从而抑制关节滑膜增生,减少关节畸形形成,抑制关节软骨破坏和骨侵蚀,保护关节。

2.7 对神经系统的影响

大红钻可以促进神经细胞的生长发育^[45],改善阿尔茨海默症小鼠症状^[46]。大红钻提取物能促进海马神经细胞的生长发育;改善 AD 小鼠的学习记忆能力,降低突变型早老素 1(PS1)、APP 切割酶 mRNA(BACE mRNA)的含量,减少脑内 β -淀粉样蛋白(A β)沉积所形成的老年斑^[47-49]。南五味内酯 E 和 coumarinlignan 表现出一定的神经保护和抗神经炎症活性^[18]。

2.8 其他作用

大红钻挥发油具有杀虫作用,可能为天然杀虫剂/杀线虫剂^[34],研究发现其精油对斯氏按蚊 *Anopheles stephensi* Liston、埃及伊蚊 *Aedes aegypti* Linn、致倦库蚊 *Culex quinquefasciatus* Say 效果较好^[50],此外大红钻中化合物 meso-dihydroguaiaretic acid 显示对新生隐球菌 *Cryptococcus neoformans* 和金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 有一定抑制作用^[18]。

3 结语

五味子科植物早在《神农本草经中》就有记载,在《中国药典》中也有收录,下分多种不同属,主要为五味子属与南五味子属,其下又分为多种亚属。五味子植物主要活性成分为木脂素,另一大类成分为三萜,具有抗病毒、抗氧化等多种药理作用。木脂素又分为木脂素、新木脂素、降木脂素及寡聚木脂素和杂类木脂素 4 大类,根据母核特点又分为二苄基丁烷、芳基萘等多种类型,五味子中多含联苯

环辛烯类木脂素。三萜类化合物在环阿屯烷型和羊毛脂烷型等基本母核的基础上具有多种不同类型,如 3,4 位开环三萜等。

大红钻为异型南五味子,属于南五味子属,为瑶药“十八钻”之一,与“五虎”“九牛”“七十二风”共 104 味瑶族民间用药被称为“老班药”。近年来,随着对瑶族医药研究的日益增多,对大红钻这一瑶族传统药用研究也日益深入。目前从大红钻中分离得到的化合物多为木脂素及三萜化合物,其次则为倍半萜类化合物。其中木脂素类化合物多为联苯环辛烯类木脂素。Liu 等^[51]曾对南五味子属植物中的三萜类成分进行综述,其中包括异型南五味子,但仅就 31 种化学成分进行了归纳,并未对木脂素及倍半萜类成分进行总结,关于药理作用部分只指出了 heteroclitalactone D 的抗癌作用及 schisandronic acid、kadsuranic acid A 和 nigranoic acid 的抗病毒作用。本文在对 1989—2018 年的文献研究进行分析的基础上,更为全面的对其所含 132 种化学成分进行了总结,并在此基础上对其具有的抗癌、抗病毒、抗炎和保肝护肝等多种药理作用进行了综述。瑶医药理论与中医理论中对大红钻的描述基本一致,都认为其具有行气止痛、祛风除湿功效,瑶族民间常用于治疗风湿性关节炎、跌打损伤等症。对大红钻的现代药理研究主要关注其抗炎镇痛作用及机制,取得了一定进展。研究发现其对心脑血管疾病也具有一定疗效,与其可通筋活络的传统功效吻合。现代药理研究还拓展发现了大红钻的抗病毒、抗癌等药理活性。虽然大红钻药理作用广泛,药用效果显著,在瑶族地区有广泛应用,但并未收录在《中国药典》之中。因此,亟待对其化学成分及药理作用进行更深入的研究,进一步阐明其作用机制及药效物质基础,为该传统瑶药的临床应用提供科学依据。

参考文献

- [1] 贾敏如,李星炜.中国民族药志要[M].北京:中国医药科技出版社,2005.
- [2] 尹显洪.瑶医常用植物药化学与药理研究[M].广州:广东旅游出版社,2008.
- [3] 广西壮族自治区瑶药材质量标准[S].2014.
- [4] 戴斌.中国现代瑶药[M].南宁:广西科学技术出版社,2009.
- [5] Wang W, Liu J, Liu R, et al. Four new lignans from the stems of *Kadsura heteroclita* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(3): 284-288.

- [6] Luo Y Q, Miao L, Jin W, *et al.* Dibenzocyclooctadiene lignans from *Kadsura heteroclita* [J]. *Fitoterapia*, 2017, doi: 10.1016/j.fitote.2017.04.013.
- [7] Han G Q, Dai P, Xun R, *et al.* Dibenzocyclooctadiene lignans with platelet-activating factor (PAF) antagonist activity from *Kadsura heteroclita* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1992, 1(1): 20-27.
- [8] Chen M, Jia Z W, Chen D F. Heteroclitin H, a new lignan from *Kadsura heteroclita* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(7): 643-648.
- [9] Minh P T, Lam D T, Tien N Q, *et al.* New schiartane-type triterpene from *Kadsura heteroclita* and their cytotoxic activities [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(3): 373-374.
- [10] Min C, Luo Y P, Zou Y L, *et al.* Heteroclitins R-S: New dibenzocyclooctadiene lignans from *Kadsura heteroclita* [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(9): 689-692.
- [11] Yang X W, Miyashiro H, Hattori M, *et al.* Isolation of novel lignans, heteroclitins F and G, from the stems of *Kadsura heteroclita*, and anti-lipid peroxidative actions of heteroclitins A-G and related compounds in the *in vitro* rat liver homogenate system [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(6): 1510-1516.
- [12] Chen D F, Xu G J, Yang X W, *et al.* Dibenzocyclooctadiene lignans from *Kadsura heteroclita* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(2): 629-632.
- [13] Pu J X, Yang L M, Xiao W L, *et al.* Compounds from *Kadsura heteroclita* and related anti-HIV activity [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(5): 1266-1272.
- [14] Xu L J, Liu H T, Peng Y, *et al.* Heteroclitins N-Q, new compounds from stems of *Kadsura heteroclita* (Roxb.) Craib [J]. *Cheminform*, 2008, 91(2): 220-226.
- [15] Xu L J, Peng Y, Chen S B, *et al.* Four new lignans from *Kadsura heteroclita* [J]. *Heterocycles*, 2007, 71(4): 941-947.
- [16] Su W, Zhao J, Yang M, *et al.* A coumarin lignanoid from the stems of *Kadsura heteroclita* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(7): 1506-1508.
- [17] 罗艺萍, 王素娟, 赵静峰, 等. 异型南五味子的化学成分研究 [J]. 云南大学学报: 自然科学版, 2009, 31(4): 406-409.
- [18] 苏维. 血筒氯仿部位的化学成分及其生物活性的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [19] 许利嘉, 肖伟, 彭勇, 等. 异型南五味子藤茎中 1 个新的木脂素 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(15): 1970-1972.
- [20] Xu L J, Peng Z G, Chen H S, *et al.* Bioactive triterpenoids from *Kadsura heteroclita* [J]. *Chem Biodiv*, 2010, 7(9): 2289-2295.
- [21] Wang W, Xu Z, Yang M, *et al.* Structural determination of seven new triterpenoids from *Kadsura heteroclita* by NMR techniques [J]. *Magn Reson Chem*, 2011, 45(6): 522-526.
- [22] Wei W, Jinzhi L, Jian H, *et al.* New triterpenoids from *Kadsura heteroclita* and their cytotoxic activity [J]. *Planta Med*, 2006, 72(5): 450-457.
- [23] Chen Y, Lin Z, Zhang H, *et al.* A triterpenoid from *Katsura heteroclita* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(10): 3358-3359.
- [24] Wang W, Liu J Z, Ma X C, *et al.* Three new cyclolanostane triterpenoids from the ethanol extract of the stems of *Kadsura heteroclita* [J]. *Helv Chim Acta*, 2006, 89(9): 1888-1893.
- [25] Kangouri K, Miyoshi T, Ikeda A, *et al.* Cholesterol biosynthesis inhibitory activities of novel triterpenoid acids from *Kadsura heteroclita* and *K. longipedunculata* [J]. *Agric Biol Chem*, 1990, 54(4): 993-997.
- [26] Li L N, Xue H, Ge D L, *et al.* Isolation and structure elucidation of seco-neokadsuranic acid A and 3,4-seco-(24Z)-lanosta-4(30),8,24-triene-3,26-dioic acid [J]. *Planta Med*, 1989, 55(3): 300-302.
- [27] Kangouri K, Miyoshi T, Kawashima A, *et al.* Isolation and structure elucidation of neokadsuranic acid A, the first triterpenoid with the 14 (13→12) abeo lanostane skeleton, and (24Z)-3-oxo-lanosta-8,24-dien-26-oic acid 1 [J]. *Planta Med*, 1989, 55(3): 297-299.
- [28] Li L N, Xue H, Kunio K, *et al.* Isolation and structure elucidation of 12 β -acetoxycoccinic acid, 12 β -hydroxycoccinic acid, 12 α -acetoxycoccinic acid, and 12 α -hydroxycoccinic acid [J]. *Planta Med*, 1989, 55(6): 548-550.
- [29] Li D X, Li J, Yin Y P, *et al.* Two new 3, 4-seco-lanostane triterpenoids from stems of *Kadsura heteroclita* [J]. *Chin Herb Med*, 2015, 7(3): 283-286.
- [30] 代平, 韩桂秋, Arison B H. 地血香中 1 个新的三萜类成分 [J]. 高等学校化学学报, 1990, 11(4): 423-424.
- [31] Su W, Zhao J P, Hu J, *et al.* Two new bicyclic sesquiterpenes from the stems of *Kadsura heteroclita* [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(15): 1197-1201.
- [32] 姜醒, 孙琦, 朱景鑫, 等. 异型南五味子根茎中倍半萜类化学成分及其细胞毒活性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9): 46-50.
- [33] 李晓光, 罗焕敏. 广东海风藤挥发油化学成分研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2002, 12(2): 89-91.
- [34] Li H Q, Bai C Q, Chu S S, *et al.* Chemical composition and toxicities of the essential oil derived from *Kadsura heteroclita* stems against *Sitophilus zeamais* and

- Meloidogyne incognita* [J]. *J Med Plant Res*, 2011, 5(19): 4943-4948.
- [35] Yang X W, Hattori M, Namba T, *et al.* Anti-lipid peroxidative effect of an extract of the stems of *Kadsura heteroclita* and its major constituent, kadsurin, in mice [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(2): 406-409.
- [36] 李庆耀, 陈道峰, 胡天喜, 等. 异型南五味子丁素对氧自由基的作用 [J]. 上海医科大学学报, 1999, 26(2): 151-153.
- [37] 张帆. 异型南五味子丁素对胃癌的抑制作用及药物代谢动力学研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [38] Zhang X M, Chen D F, He X J, *et al.* Blocking effects of heteroclitin D and gomisin J on L-type calcium channels in ventricular cells of guinea pig [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(4): 373-376.
- [39] 李庆耀, 陈道峰, 江明华. 戈米辛 J 和异型南五味子丁素对大鼠胸主动脉的作用 [J]. 上海医科大学学报, 1999, 26(4): 280-282.
- [40] 沈芳仪, 葛海英, 曾嵘. 异型南五味子醇提物对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 232-235.
- [41] 余黄合, 谭小雯, 杨珍, 等. 异型南五味子醇提物对 D-半乳糖胺/脂多糖致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(11): 1009-1013.
- [42] 邓鸣, 张炜宁. 异型南五味子总三萜对类风湿关节炎小鼠抗炎镇痛药效学研究 [J]. 安徽医药, 2016, 20(8): 1469-1472.
- [43] 邓鸣. 关于异型南五味子总三萜对类风湿关节炎大鼠抗炎靶点干预的研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(7): 5-9.
- [44] 蔡雄, 余黄合, 李鑫, 等. 土家族药物血筒治疗类风湿关节炎药效评价与作用机制研究 [A] // 第十六届中国中西医结合风湿病学术年会论文集 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2018.
- [45] 肖飞, 罗焕敏, 李晓光, 等. 广东海风藤提取物对体外培养海马神经元的影响 [J]. 中药材, 2002, 25(11): 800-802.
- [46] 肖飞. 广东海风藤提取物 HS-2 对阿尔茨海默病模型的药效学研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2003.
- [47] 罗焕敏, 肖飞, 李晓光. 广东海风藤提取物对痴呆鼠脑内 β 淀粉样前体蛋白基因表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(6): 360-361.
- [48] 肖飞, 李晓光, 高勤, 等. 广东海风藤多糖对 M146L 细胞分泌的 β 淀粉样蛋白生成的抑制作用 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(19): 2458-2460.
- [49] 肖飞, 罗焕敏, 李晓光, 等. 广东海风藤提取物 HS-2 对老年痴呆小鼠的药效学研究 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(9): 1001-1003.
- [50] Govindarajan M, Rajeswary M, Benelli G. δ -Cadinene, calarene and δ -4-carene from *Kadsura heteroclita* essential oil as novel larvicides against malaria, dengue and filariasis mosquitoes [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2016, 19(7): 565-571.
- [51] Liu Y B, Yang Y P, Yuan H W, *et al.* A review of triterpenoids and their pharmacological activities from genus *Kadsura* [J]. *Digital Chin Med*, 2018, 1(3): 247-258.