

羊躑躅化学成分及其药理作用研究进展

薛秋雯, 梁 爽*

上海中医药大学 创新中药研究院中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

摘 要: 羊躑躅 *Rhododendron molle* 为杜鹃花科杜鹃花属植物, 民间常用于治疗类风湿性关节炎。现代药理学研究证实二萜类成分是其主要药效成分, 具有抗炎、镇痛等药理作用。通过查阅国内外文献, 对羊躑躅化学成分、药理作用等方面的研究进展进行综述, 并对羊躑躅的研究前景进行了简要展望, 以期对羊躑躅的深入研究提供参考。

关键词: 羊躑躅; 二萜类; 黄酮类; 三萜类; 抗炎活性; 镇痛活性

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)05-1350-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.035

Research progress on chemical constituents of *Rhododendron molle* and its pharmacological activities

XUE Qiu-wen, LIANG Shuang

Engineering Research Center of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: *Rhododendron molle* is a plant of the Ericaceae family. It is commonly used in the treatment of rheumatoid arthritis. Modern pharmacological studies have confirmed that its diterpenoids are main medicinal ingredients with anti-inflammatory, analgesic and other pharmacological effects. Through reviewing domestic and foreign literatures, this review aims to provide a comprehensive overview of the research progress in the chemical constituents and pharmacological effects of *R. molle*, and briefly prospects research of the titled plant.

Key words: *Rhododendron molle* G. Don; diterpenoids; flavonoids; triterpenoids; anti-inflammatory activity; anti-nociceptive activity

羊躑躅 *Rhododendron molle* G. Don 为杜鹃花科 (Ericaceae) 杜鹃花属 *Rhododendron* L. 植物, 最早记载于《神农本草经》, 而后历代本草均有记载。其广泛分布于湖南、湖北、广西、江苏等省^[1], 根、花、果实均可入药。羊躑躅花从《中国药典》1990年版收录至今, 又称闹羊花、闷头花等, 有散瘀定痛、祛风除湿等作用, 可用于偏正头痛、跌打损伤、风湿痹痛、顽癣等^[2]。羊躑躅成熟果序别名六轴子、八厘麻等, 性温, 味苦, 有大毒, 具有搜风止痛、止咳平喘等功效, 用于风寒湿痹、跌打损伤、咳嗽^[3]。羊躑躅根称为山芝麻根、巴山虎等, 味辛, 性温, 有毒, 入脾经, 具有祛风、止咳、散瘀和止痛等功效, 用于风寒湿痹、跌打损伤、痔漏、癰疮^[4-5]。现代研究表明羊躑躅中含有大量二萜类、黄酮类、三萜类、木脂素类等化合物。药理学研究证实二萜类

成分是其药效成分, 具有抗炎、镇痛等药理作用, 其代表性二萜成分闹羊花毒素 III (rhodojaponin III), 又名八厘麻毒素 (rhomotoxin), 临床上用于治疗高血压等^[6-8], 民间也用羊躑躅来治疗类风湿性关节炎等。本文对羊躑躅化学成分、药理作用等方面的研究进展进行综述, 为羊躑躅的深入研究提供一定的参考。

1 化学成分

羊躑躅中含有大量二萜类、黄酮类、三萜类、木脂素类等化合物。目前, 已从羊躑躅中分离出 170 余个化合物。其中, 二萜类成分作为其代表性成分, 是近年来研究的热点。

1.1 二萜类

迄今为止, 研究者从羊躑躅中发现了大量二萜类成分, 按其二萜骨架类型分类, 可分为木藜芦烷 (grayanane)、3,4-裂环木藜芦烷 (3,4-secograyanane)、

收稿日期: 2019-11-08

基金项目: 上海市科委科研计划资助项目 (14401901400); 上海中医药大学预算内项目 (2016YSN24)

作者简介: 薛秋雯 (1994—), 女, 在读硕士。Tel: 18621825889 E-mail: 1136634817@qq.com

*通信作者 梁 爽 (1973—), 男, 副研究员。Tel: (021)51323094 E-mail: ls7312@163.com

山月桂醇(kalmane)、1,5-山月桂醇(1,5-secokalmane)、1,10:2,3-disecograyanane、mollane、二聚二萜、rhodomollane、mollebenzylane、2,3:5,6-di-seco-grayanane、rhomollane、木藜芦酚(leucothane)型。其中,木藜芦烷型二萜是羊蹄躅中发现数量最多的二萜类成分。

木藜芦烷型二萜骨架是四环($C_5-C_7-C_6-C_5$ 桥合)二萜骨架,是由贝壳杉烷(ent-kaurene)重排而来。木藜芦烷型二萜常见的取代基为羟基、甲基、乙酰基、丙酰基、环氧取代基等,环氧取代基多为2,3-环氧取代基、5,9-环氧取代基。木藜芦烷型二萜的2、3、5、6、14位常为羟基取代,氧乙酰基、甲氧基、氧丙酰基等多在2、3、6及14位取代。木藜芦烷型二萜骨架还存在环内与环外双键、糖苷类取代基等^[9]。环外双键一般为10、20位,环内双键多为15、16位,糖苷多在3位取代。

3,4-裂环木藜芦烷型二萜是由木藜芦烷型二萜骨架断开3,4键裂环演变而来,目前从羊蹄躅中发现4个该骨架类型二萜,且均含有内酯环^[10]。山月桂醇型是四环($C_5-C_8-C_5-C_5$ 桥合)二萜骨架。1,5-山月桂醇型是由山月桂醇型断开1,5键裂环演变而来。木藜芦酚型是由木藜芦烷型经过分子重排形成四环($C_6-C_6-C_6-C_5$ 桥合)二萜骨架^[11]。

近几年,研究者从羊蹄躅中发现了7种新的二萜骨架类型:1,10:2,3-disecograyanane 骨架被认为是由木藜芦烷型经过断开1,10键、2,3键裂环演变而来^[12]。Mollane 骨架被认为是由木藜芦烷型经过分子重排形成四环($C_5-C_7-C_6-C_5$ 桥合)二萜骨架^[13]。Rhodomollane 骨架被认为是由木藜芦烷型经过重排分别形成四环($C_5-C_7-C_6-C_6$ 桥合^[14]、 $C_5-C_7-C_5-C_5$ 桥合^[15])骨架二萜。二聚二萜在羊蹄躅植物中发现较少,部分二聚二萜具有天然氯取代的特征^[16]。Mollebenzylane 骨架被认为是由木藜芦烷型经过脱水重排形成的三环二萜^[17]。2,3:5,6-Di-seco-grayanane 骨架被认为是由木藜芦烷型经过氧化开环形成的二萜骨架^[18]。Rhomollane 骨架被认为是由木藜芦烷型经过氧化脱水重排形成的四环($C_5-C_6-C_6-C_5$ 桥合)二萜骨架^[11]。

至今,羊蹄躅根、花、果实、叶中已分离出118个二萜类成分,其中有88个木藜芦烷型二萜,具体成分见表1、图1。

1.2 黄酮类

黄酮类成分是广泛存在于自然界的一类化合

物,基本母核为 $C_6-C_3-C_6$ 单位,多呈黄色或淡黄色,且分子中多含酮基。黄酮类化合物有抗炎、调节免疫和心血管等药理作用。迄今为止,从羊蹄躅中发现了6种结构类型的黄酮类化合物,分别为黄酮醇类(flavonol)、二氢黄酮醇类(flavanone)、黄酮类(flavone)、二氢查耳酮类(dihydrochalcone)、黄烷-3-醇类(flavan-3-ol)、双黄酮类。

目前,羊蹄躅中已分离出26个黄酮类化合物,其中,黄酮醇类化合物是羊蹄躅中分离到数量最多的黄酮类成分,具体成分见表2和图2。

1.3 三萜类

三萜类成分在羊蹄躅中发现的不多,主要为五环三萜或四环三萜,多为乌苏烷型、齐墩果烷型等。羊蹄躅中至今已分离出6个三萜类成分,具体成分见表3和图3。

1.4 木脂素类

目前,从羊蹄躅中已分离出8个木脂素类化合物,具体成分见表4和图4。

1.5 其他类

从羊蹄躅中还分离出14个香豆素、脂肪烃等其他类化合物,具体成分见表5及图5。

2 药理作用

羊蹄躅作为传统中药,其药用部位为根、花、果实,民间常用于治疗类风湿性关节炎、跌打损伤等多种疾病。现代药理学研究表明,羊蹄躅具有免疫调节、抗炎、镇痛、降压、杀虫等多种药理作用。

2.1 免疫调节作用

张梦洁^[37]研究表明羊蹄躅根的脂溶性部位对正常小鼠脾淋巴细胞的增殖有一定的抑制作用;其根的各极性部位对刀豆蛋白A(ConA)/脂多糖(LPS)诱导的小鼠脾淋巴细胞的增殖有不同程度的抑制作用。刘建社等^[38]研究发现羊蹄躅根水煎液能有效减轻Wistar大鼠蛋白尿,改善肾功能及延缓病变,其治疗慢性肾小球肾炎可能与显著抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的激活有关。蔡雄等^[39]报道羊蹄躅能抑制已形成的日本血吸虫虫卵肉芽肿,且在感染中、后期(感染尾蚴后的第85~120天)可能通过减少肉芽肿内嗜酸性粒细胞而实现抑制作用。Qiu等^[40]研究发现羊蹄躅根提取物及闹羊花毒素II可改善阿霉素肾病(ADRN)小鼠模型中的蛋白尿及肾脏损伤,与抑制转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smad信号通路有关。

表 1 羊蹄躑中的二萜类化合物
Table 1 Diterpenoids from *R. molle*

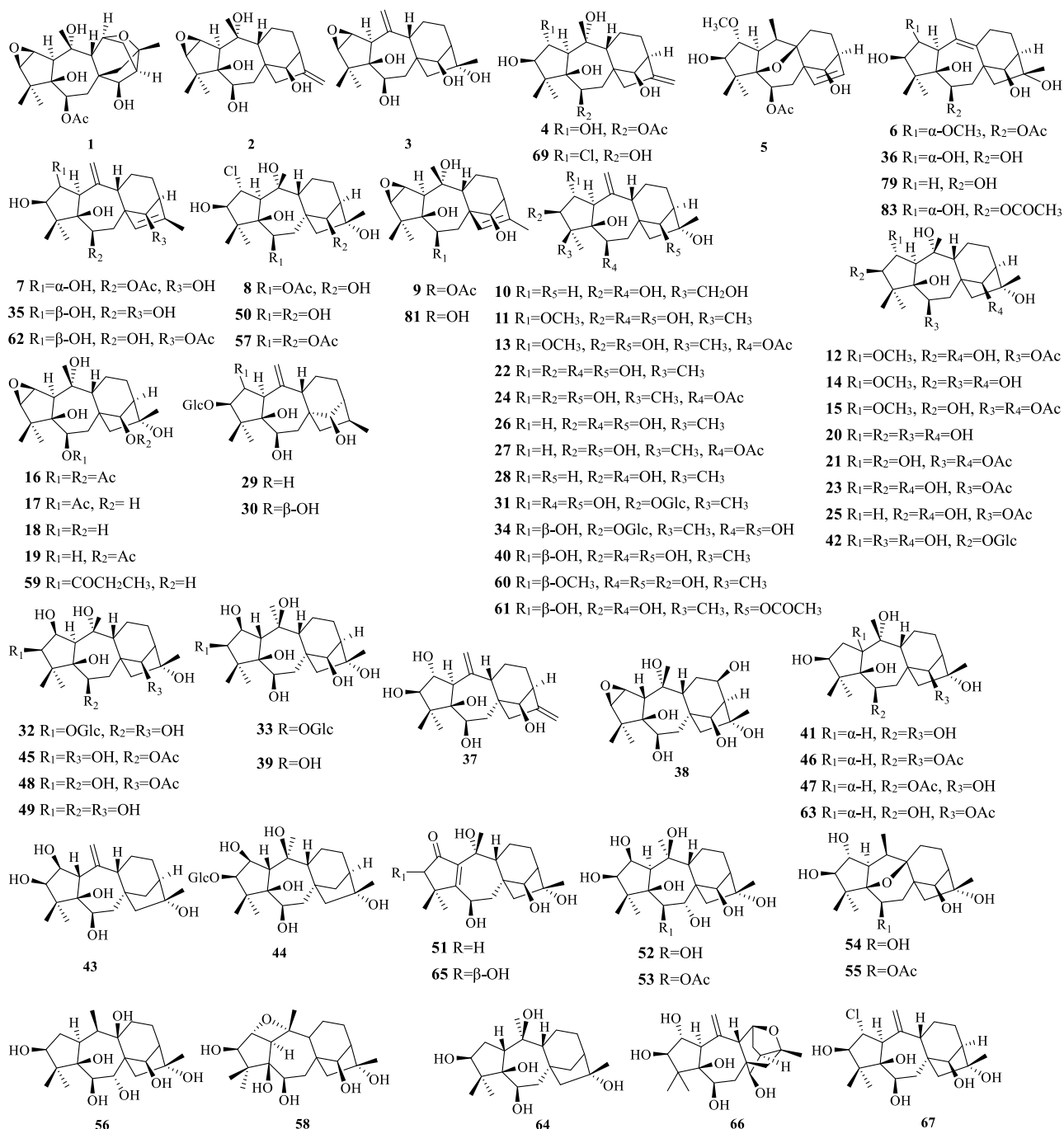
编号	结构类型	化合物	部位	参考文献
1	木藜芦烷型	mollfoliagein A	叶	19
2	木藜芦烷型	mollfoliagein B	叶	19
3	木藜芦烷型	mollfoliagein C	叶	19
4	木藜芦烷型	mollfoliagein D	叶	19
5	木藜芦烷型	mollfoliagein E	叶	19
6	木藜芦烷型	mollfoliagein F	叶	19
7	木藜芦烷型	6- <i>O</i> -acetyl rhodomollein XIX	叶	19
8	木藜芦烷型	6- <i>O</i> -acetyl rhodomollein XXI	叶、花、果实	19-21
9	木藜芦烷型	6- <i>O</i> -acetyl rhodomollein XXXI	叶	19
10	木藜芦烷型	18-hydroxygrayanotoxin XVIII	叶	19
11	木藜芦烷型	2- <i>O</i> -methyl rhodomollein I	叶	19
12	木藜芦烷型	2- <i>O</i> -methyl rhodomollein XI	叶、花	19-20
13	木藜芦烷型	2- <i>O</i> -methyl rhodomollein XII	叶	19
14	木藜芦烷型	2- <i>O</i> -methyl rhodojaponin VI	叶	19
15	木藜芦烷型	2- <i>O</i> -methyl rhodojaponin VII	叶	19
16	木藜芦烷型	闹羊花毒素 I (rhodojaponin I)	叶、花	19-20
17	木藜芦烷型	闹羊花毒素 II (rhodojaponin II)	叶、花	19-20
18	木藜芦烷型	闹羊花毒素 III (rhodojaponin III)	叶、根、花、果实	19-20,22-23
19	木藜芦烷型	闹羊花毒素 V (rhodojaponin V)	叶、花	19,24
20	木藜芦烷型	闹羊花毒素 VI (rhodojaponin VI)	叶、根、花、果实	19-20,22-23
21	木藜芦烷型	闹羊花毒素 VII (rhodojaponin VII)	叶、花	14,19
22	木藜芦烷型	羊蹄躑素 I (rhodomollein I)	叶、根、花	19,23,25
23	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XI (rhodomollein XI)	叶、花	19,25
24	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XII (rhodomollein XII)	叶、花	19,26
25	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XIII (rhodomollein XIII)	叶、花	19,26
26	木藜芦烷型	木藜芦素 II (grayanotoxin II)	叶、根、花	19,23-24
27	木藜芦烷型	木藜芦素 XVI (grayanotoxin XVI)	叶	19
28	木藜芦烷型	木藜芦素 XVIII (grayanotoxin XVIII)	叶	19
29	木藜芦烷型	rhodomoside A	根	27
30	木藜芦烷型	rhodomoside B	根	27
31	木藜芦烷型	rhodomoside C	根	23
32	木藜芦烷型	rhodomoside D	根	23
33	木藜芦烷型	rhodomoside E	根	23
34	木藜芦烷型	rhodomoside F	根	23,28
35	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XIX (rhodomollein XIX)	根、花、果实	3,23-24
36	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XXVI (rhodomollein XXVI)	根	23
37	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XXVII (rhodomollein XXVII)	根	23
38	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XXVIII (rhodomollein XXVIII)	根	23
39	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XXIX (rhodomollein XXIX)	根	23
40	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XXX (rhodomollein XXX)	根	23
41	木藜芦烷型	木藜芦素 III (grayanotoxin III)	根、花	23-24
42	木藜芦烷型	rhodojaponin VI-3-glucoside	根	23
43	木藜芦烷型	craibiotoxin VIII	根	23
44	木藜芦烷型	craibioside A	根	23
45	木藜芦烷型	羊蹄躑素 III (rhodomollein III)	花	24
46	木藜芦烷型	羊蹄躑素 IV (rhodomollein IV)	花	24
47	木藜芦烷型	羊蹄躑素 IX (rhodomollein IX)	花	24
48	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XVI (rhodomollein XVI)	花、果实	22,24
49	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XVIII (rhodomollein XVIII)	花、果实	22,29
50	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XXI (rhodomollein XXI)	花、果实	20-21
51	木藜芦烷型	羊蹄躑素 XXII (rhodomollein XXII)	花	20
52	木藜芦烷型	羊蹄躑素 C (rhodomollein C)	花	24
53	木藜芦烷型	羊蹄躑素 D (rhodomollein D)	花	24

续表 1

编号	结构类型	化合物	部位	参考文献
54	木藜芦烷型	羊躑躅素 F (rhodomollein F)	花、果实	21,24
55	木藜芦烷型	羊躑躅素 G (rhodomollein G)	花	24
56	木藜芦烷型	羊躑躅素 H (rhodomollein H)	花	24
57	木藜芦烷型	6,14-di-O-acetyl rhodomollein XXI	花	20
58	木藜芦烷型	2 α ,10 α -epoxy-3 β ,5 β ,6 β ,14 β ,16 α -hexahydroxygrayanane	花	30
59	木藜芦烷型	6-O-丙酰基闹羊花毒素 III (rhodojaponin III-6-propionate)	花	29
60	木藜芦烷型	黄杜鹃素 A (rhodomolin A)	花	29
61	木藜芦烷型	黄杜鹃素 B (rhodomolin B)	花	29
62	木藜芦烷型	黄杜鹃素 C (rhodomolin C)	花	29
63	木藜芦烷型	木藜芦素 I (grayanotoxin I)	花	29
64	木藜芦烷型	羊躑躅素 XVII (rhodomollein XVII)	果实	22
65	木藜芦烷型	羊躑躅素 XX (rhodomollein XX)	果实	3
66	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXV (rhodomollein XXV)	果实	13
67	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXI (rhodomollein XXXI)	果实	21
68	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXII (rhodomollein XXXII)	果实	21
69	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXIII (rhodomollein XXXIII)	果实	21
70	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXIV (rhodomollein XXXIV)	果实	21
71	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXV (rhodomollein XXXV)	果实	21
72	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXVI (rhodomollein XXXVI)	果实	21
73	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXVII (rhodomollein XXXVII)	果实	21
74	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXVIII (rhodomollein XXXVIII)	果实	21
75	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXIX (rhodomollein XXXIX)	果实	21
76	木藜芦烷型	羊躑躅素 XL (rhodomollein XL)	果实	21
77	木藜芦烷型	羊躑躅素 XLII (rhodomollein XLII)	果实	21
78	木藜芦烷型	木藜芦素 VII (grayanotoxin VII)	果实	21
79	木藜芦烷型	iso-grayanotoxin II	果实	21
80	木藜芦烷型	羊躑躅素 X (rhodomollein X)	花	26
81	木藜芦烷型	羊躑躅素 XXXI (rhodomollein XXXI)	叶子	15
82	木藜芦烷型	羊躑躅素 XLIV (rhodomollein XLIV)	花	11
83	木藜芦烷型	羊躑躅素 XLV (rhodomollein XLV)	花	11
84	木藜芦烷型	羊躑躅素 XLVI (rhodomollein XLVI)	花	11
85	木藜芦烷型	羊躑躅素 XLVII (rhodomollein XLVII)	花	11
86	木藜芦烷型	羊躑躅素 XLVIII (rhodomollein XLVIII)	花	11
87	木藜芦烷型	羊躑躅素 XLIX (rhodomollein XLIX)	花	11
88	木藜芦烷型	羊躑躅素 L (rhodomollein L)	花	11
89	二聚二萜	bimollfoliagin A	叶	19
90	二聚二萜	birhodomollein A	花	16
91	二聚二萜	birhodomollein B	花	16
92	二聚二萜	birhodomollein C	花	16
93	二聚二萜	羊躑躅素 XLIII (rhodomollein XLIII)	花	11
94	1,10:2,3-disecograyanane	mollolide A	根	12
95	3,4-裂环木藜芦烷型	secorhodomollolide A	花	31
96	3,4-裂环木藜芦烷型	secorhodomollolide B	花	31
97	3,4-裂环木藜芦烷型	secorhodomollolide C	花	31
98	3,4-裂环木藜芦烷型	secorhodomollolide D	花	31
99	1,5-裂环山月桂醇型	seco-rhodomollone	花	20
100	1,5-裂环山月桂醇型	羊躑躅素 LI (rhodomollein LI)	花	11
101	山月桂醇型	羊躑躅素 XIV (rhodomollein XIV)	花	20
102	山月桂醇型	羊躑躅素 XXIII (rhodomollein XXIII)	花、果实	20-21
103	山月桂醇型	羊躑躅素 XXIV (rhodomollein XXIV)	花	20
104	山月桂醇型	kalmanol	花、果实	22,25
105	山月桂醇型	羊躑躅素 XV (rhodomollein XV)	果实	22
106	山月桂醇型	羊躑躅素 XLIII (rhodomollein XLIII)	果实	21
107	mollane	mollanol A	果实	13

续表 1

编号	结构类型	化合物	部位	参考文献
108	rhodomollane	rhodomollin A	果实	14
109	rhodomollane	rhodomollin B	果实	14
110	rhodomollane	rhodomollanol A	叶子	15
111	mollebenzylane	mollebenzylanol A	叶子	17
112	mollebenzylane	mollebenzylanol B	叶子	17
113	2,3:5,6-di- <i>seco</i> -grayanane	rhodomollacetal A	叶子	18
114	2,3:5,6-di- <i>seco</i> -grayanane	rhodomollacetal B	叶子	18
115	2,3:5,6-di- <i>seco</i> -grayanane	rhodomollacetal C	叶子	18
116	rhomollane	rhomollone A	花	11
117	木藜芦酚型	羊躑躅素 LII (rhodomollein LII)	花	11
118	木藜芦酚型	羊躑躅素 LIII (rhodomollein LIII)	花	11



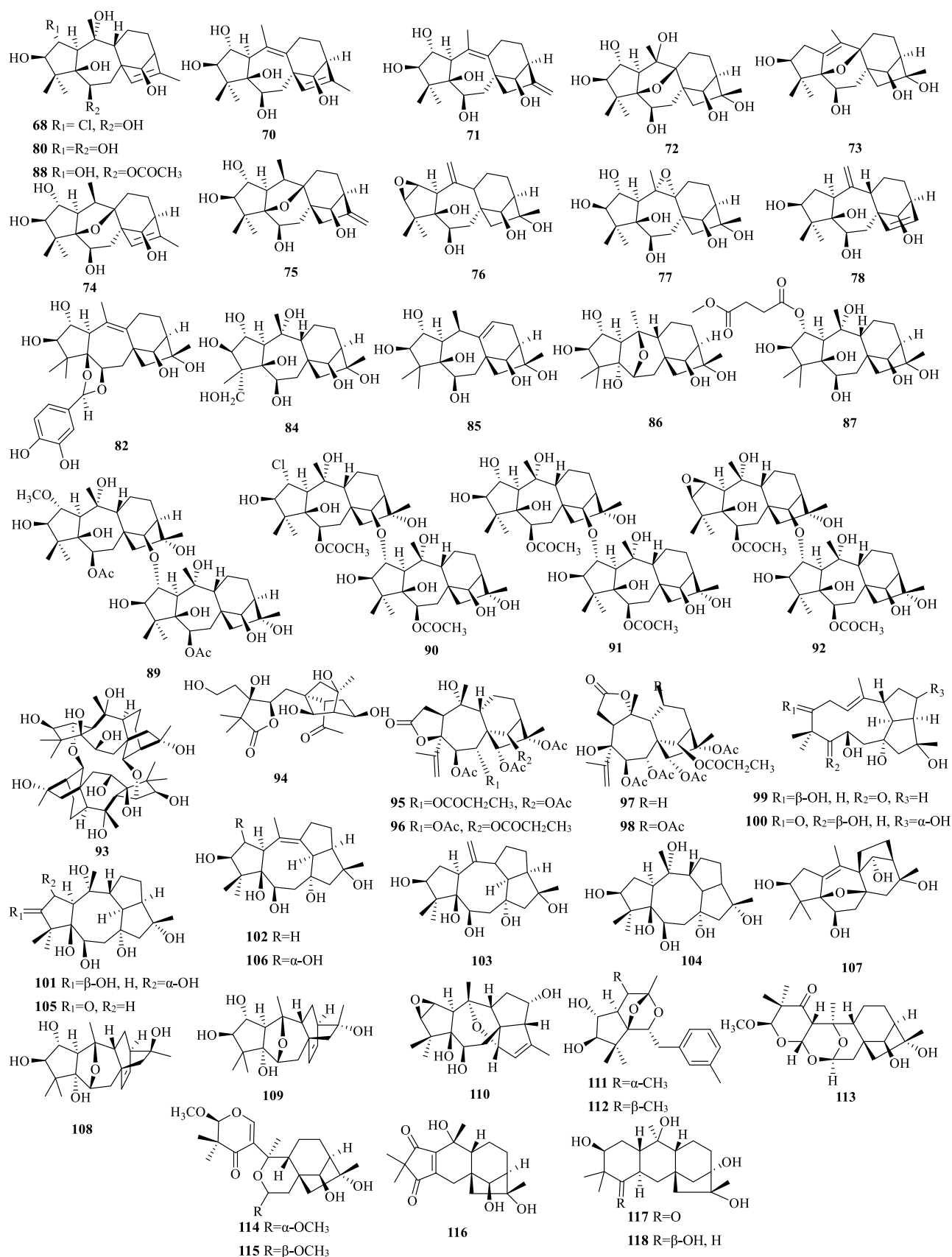


图 1 羊躑躅中的二萜成分结构

Fig. 1 Structures of diterpenoids from *R. molle*

表 2 羊蹄躑中的黄酮类成分

Table 2 Flavonoids from *R. molle*

编号	结构类型	化合物	部位	参考文献
119	黄烷-3-醇类	儿茶素 (catechin)	根、果实	32-33
120	黄烷-3-醇类	表儿茶素 (epicatechin)	根、果实	32-33
121	黄烷-3-醇类	没食子儿茶素 (gallocatechin)	果实	33
122	黄酮醇类	芦丁 (rutin)	根	32
123	黄酮醇类	杨梅素 (myricetin)	果实	33
124	黄酮醇类	槲皮素 (quercetin)	花	25
125	黄酮醇类	槲皮苷 (quercitrin)	花	34
126	黄酮醇类	槲皮素-3- <i>O</i> - α -L-阿拉伯糖 (quercetin-3- <i>O</i> - α -L-arabinoside)	花、果实	33-34
127	黄酮醇类	槲皮素-3- <i>O</i> - β -D-半乳糖苷 (quercetin-3- <i>O</i> - β -D-galactoside/hyperoside)	花	34
128	黄酮醇类	quercetin 3-rhamnoside-2''-gallate	花	34
129	黄酮醇类	山柰酚 (kaempferol)	花	34
130	黄酮醇类	山柰酚-7- <i>O</i> - α -L-鼠李糖苷 (kaempferol-7- <i>O</i> - α -L-rhamnoside)	花	34
131	黄酮醇类	山核桃素 (caryatin)	花	34
132	黄酮醇类	异鼠李素 (isorhamnetin)	花	34
133	黄酮醇类	槲皮素-3'- <i>O</i> -葡萄糖苷 (quercetin-3'- <i>O</i> -glycoside)	果实	33
134	二氢查耳酮类	4'- <i>O</i> -甲基根皮苷 (phlorezin-4'-methyl ether)	花	35
135	二氢查耳酮类	根皮素-4'- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 (phloretin-4'- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside)	花	35
136	二氢查耳酮类	根皮素 (phloretin)	花	35
137	二氢查耳酮类	4'- <i>O</i> -甲基根皮素 (phloretin-4'-methyl ether)	花	35
138	二氢查耳酮类	6'- <i>O</i> -甲基根皮素 (phloretin-6'-methyl ether)	花	35
139	二氢查耳酮类	根皮苷 (phlorizin)	果实	33
140	二氢黄酮醇类	双氢杨梅素 (dihydromyricetin)	果实	33
141	二氢黄酮醇类	二氢槲皮素-3'- <i>O</i> -葡萄糖苷 (taxifolin-3'- <i>O</i> -glucopyranoside)	果实	33
142	黄酮类	vitexin	花	25
143	双黄酮类	原花青素 A-2 (proanthocyanidin A-2)	果实	33
144	双黄酮类	去氢双儿茶素 A (dehydroiccatechin A)	果实	33

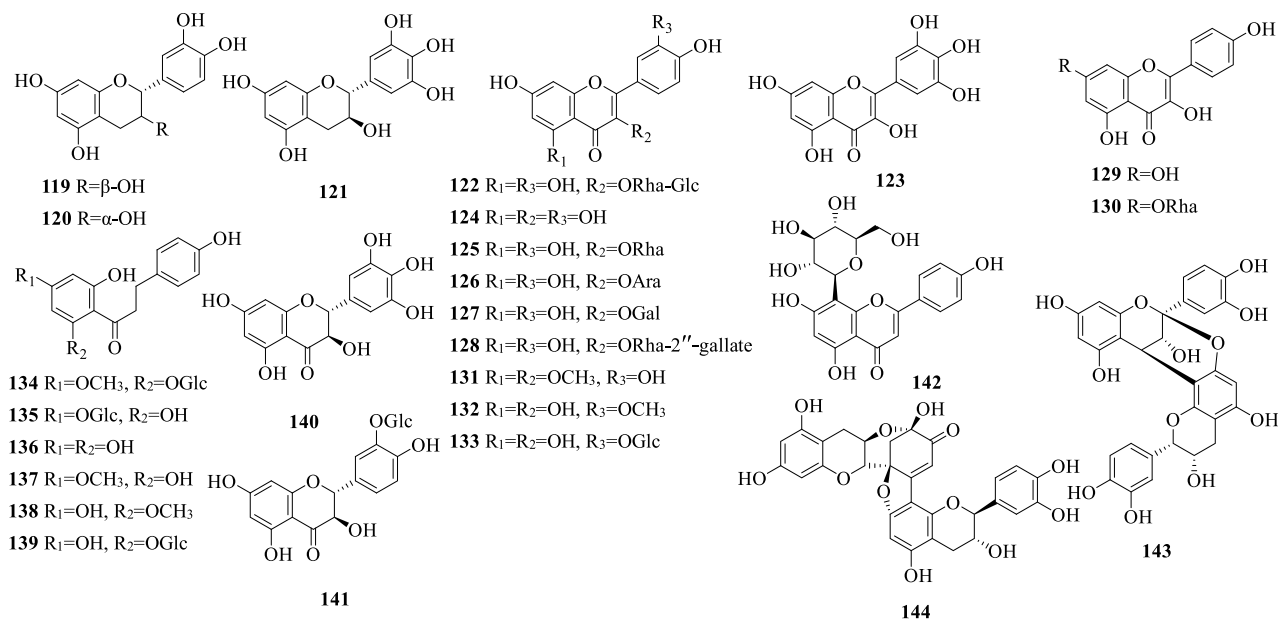


图 2 羊蹄躑中的黄酮类成分结构

Fig. 2 Structures of flavonoids from *R. molle*

表 3 羊蹄躑中的三萜类成分
Table 3 Triterpenoids from *R. molle*

编号	化合物	部位	参考文献
145	蒲公英萜醇 (taraxerol)	根	36
146	熊果酸 (ursolic acid)	根	32
147	2 α -羟基齐墩果酸 (2 α -hydroxy-oleanolic acid)	花	25
148	齐墩果酸 (oleanic acid)	花	25
149	积雪草酸 (asiatic acid)	花	25
150	2 $\alpha,3\beta,24$ -trihydroxyurs-12-en-28-oic acid	花	24

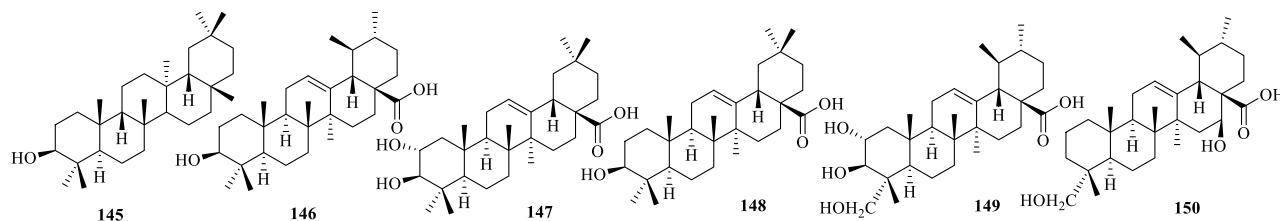


图 3 羊蹄躑中的三萜类成分结构
Fig. 3 Structures of triterpenoids from *R. molle*

表 4 羊蹄躑中的木脂素类成分
Table 4 Lignans from *R. molle*

编号	化合物	部位	参考文献
151	7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> -threo-4,9,9'-trihydroxy-3,3'-dimethoxy-8- <i>O</i> -4'-neolignan-7- <i>O</i> - β -glucopyranoside	根	28
152	7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> -erythro-4,9,9'-trihydroxy-3,3'-dimethoxy-8- <i>O</i> -4'-neolignan-7- <i>O</i> - β -glucopyranoside	根	28
153	7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -threo-4,7,9,9'-tetrahydroxy-3-methoxy-8- <i>O</i> -4'-neolignan-3'- <i>O</i> - β -glucopyranoside	根	28
154	(+)-lyoniresinol-3 α - <i>O</i> - β -glucopyranoside	根	28
155	(-)-lyoniresinol-3 α - <i>O</i> - β -glucopyranoside	根	28
156	(+)-lyoniresinol	根	28
157	南烛木树脂酚-3 α - <i>O</i> - β -吡喃鼠李糖苷 (lyoniresinol-3 α - <i>O</i> - β -rhamnopyranoside)	根、果实	28,33
158	松脂醇 (pinioresinol)	花	24

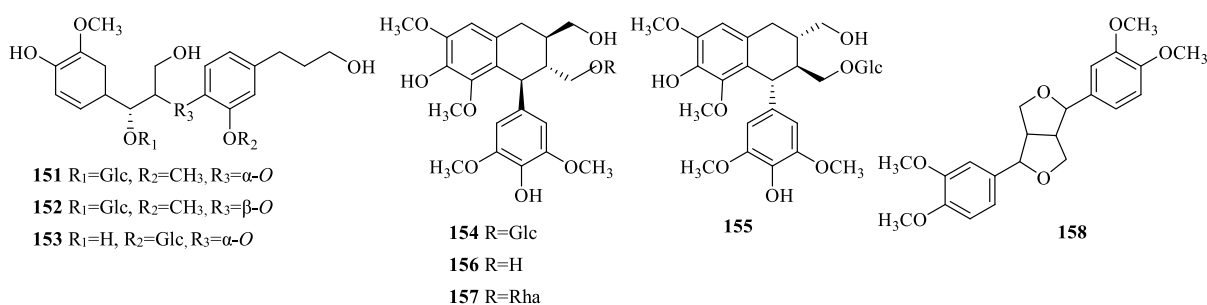


图 4 羊蹄躑中的木脂素类成分结构
Fig. 4 Structures of lignans from *R. molle*

2.2 抗炎作用

向彦妮^[36]报道羊蹄躑根氯仿部分对二甲苯致小鼠耳肿胀有一定的抑制作用。Zhou 等^[19]通过测定小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 一氧化氮 (NO) 的产生量研究羊蹄躑中二萜类成分的抗炎活性, 结果表明羊蹄躑叶中分离的二萜成分 rhodojaponin I~III、

VI、VII、mollfoliagein C 等 11 个二萜类化合物有显著抗炎活性, 半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 2.8~35.4 μ mol/L。姚禹民等^[41]研究发现闹羊花毒素 III (0.12、0.24 mg/kg)、羊蹄躑水提取液 (61.88 mg/kg)、羊蹄躑 95%乙醇部位 (8.85 mg/kg) 可显著降低模型小鼠的耳廓肿胀度, 表现出较强的抗炎活性。

表 5 羊蹄躑中的其他类成分
Table 5 Other compounds from *R. molle*

编号	化合物	部位	参考文献
159	everminic acid methyl ester 2- <i>O</i> - β -xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -glucopyranoside	根	27
160	5-methoxyphthalide-7- <i>O</i> - β -xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -glucopyranoside	根	27
161	丁香酸葡萄糖苷 (glucosyringic acid)	根	27
162	原儿茶酸 (protocatechuic acid)	根	32
163	benzyl-2,6-dihydroxyl-benzoate-6- <i>O</i> - α -l-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β - <i>D</i> -glucopyranoside	花	30
164	2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i> -脱落酸 (2 <i>E</i> ,4 <i>Z</i> -abscisic acid)	花	25
165	苯甲基葡萄糖苷 (benzyl glucoside)	花	25
166	邻苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate)	花	25
167	硬脂酸 (stearic acid)	花	25
168	6,8-二甲基香豆素 (6,8-dimethoxy coumarin)	花	24
169	2,6-二甲氧-4-羟基苯酚-1- <i>O</i> -葡萄糖苷 (2,6-dimethoxy-4-hydroxyphenol-1- <i>O</i> -glucopyranoside)	果实	33
170	2,4,6-三羟基苯乙酮-2- <i>O</i> -吡喃葡萄糖苷 (2,4,6-trihydroxyacetophenone-2- <i>O</i> -glucopyranoside)	果实	33
171	5'- β -吡喃葡萄糖- <i>O</i> -茉莉酸 (5'- β -glucopyranosyloxy- <i>O</i> -jasmonic acid)	果实	33
172	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	根、花	25,36

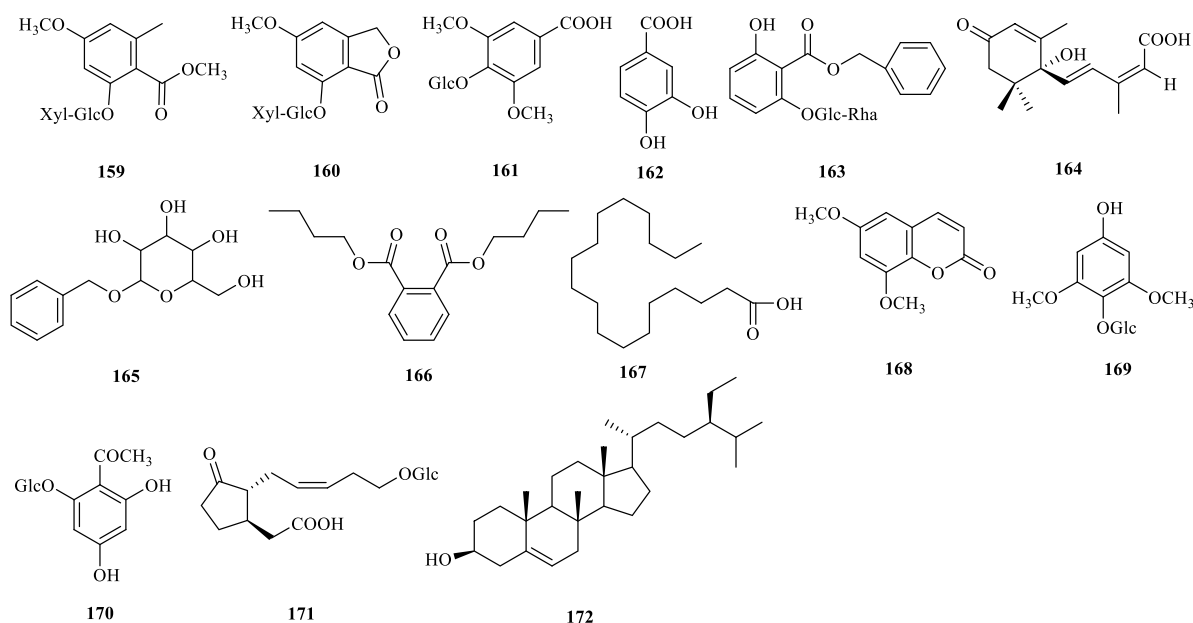


图 5 羊蹄躑中的其他类成分结构

Fig. 5 Structures of other compounds from *R. molle*

2.3 镇痛作用

Li 等^[12]通过醋酸扭体实验发现 mollolide A 在 20 mg/kg 剂量下有显著的镇痛活性。向彦妮^[36]研究表明羊蹄躑根的醋酸乙酯提取物对小鼠热板刺激抑制较强, 对 ip 醋酸引起的疼痛抑制不佳; 同时, 研究发现羊蹄躑根的氯仿提取部位也具有镇痛作用, 且随剂量增大镇痛效果增强。Li 等^[23]通过醋酸扭体实验观察羊蹄躑根中的二萜成分对小鼠耐受疼痛的影响, 研究发现 rhodomollein XIX、rhodomollein XXVIII、rhodomollein XXIX 等 10 个二萜类化合物有显著的镇痛效果; 且低剂量 (0.08 mg/kg) 下 rhodojaponin III、VI 的镇痛效果比吗啡更有效。在

链脲佐菌素 (STZ) 诱导的小鼠糖尿病神经性疼痛模型中, rhodojaponin III、VI 的镇痛活性强于加巴喷丁。研究表明^[31], 在小鼠醋酸扭体疼痛模型中羊蹄躑花中发现的新骨架二萜 secorhodomollolide D 在 5 mg/kg 时表现出镇痛活性。Li 等^[21]在小鼠醋酸扭体急性疼痛实验中, 发现羊蹄躑果实中的 10 个二萜成分在低 (0.4 mg/kg)、高 (2 mg/kg) 剂量均显示出镇痛作用。Li 等^[11]发现 rhodomollein XLIV、rhodomollein XLVIII、rhodomollein LIII、seco-rhodomollone、rhodomollein XI 在 20 mg/kg 剂量下对醋酸诱导的小鼠疼痛有显著的镇痛作用, 同时 rhodomollein XLVII、2-*O*-methylrhodojaponin VI、

kalmanol 在更低的剂量下显示出镇痛活性。

2.4 降压作用

闹羊花毒素 III 又名八厘麻毒素 (rhomotoxin) 具有速效、强效降压作用, 曾被制成片剂和针剂用于临床, 并取得良好效果^[42]。程慧珍等^[43]报道闹羊花毒素 III 对自发性高血压大鼠 (SHR) 具有良好的降压、减慢心率与肾脏保护作用, 其机制可能与降低血管紧张素 II (Ang II) 水平, 升高内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 水平及减慢心率有关。黄帧桢等^[44]研究羊躑躅果实水煎液联用美托洛尔对 SHR 的降压、调脂作用, 实验结果表明各用药组均有明显的降压效果, 且联用组能明显减轻 SHR 肾脏纤维化及升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平。

2.5 其他作用

Li 等^[12]发现羊躑躅根中的新骨架二萜 mollylolid A 有抗柯萨奇 B3 (coxsackie B3) 病毒活性, IC_{50} 为 27.7 $\mu\text{mol/L}$ 。Secorhodomollylolid B 对肝癌 Bel-7402 细胞具有选择性的细胞毒活性^[31], IC_{50} 为 0.97 $\mu\text{mol/L}$ 。Li 等^[13]实验表明 mollyanol A 对 IEC-6、293T 和 RAW264.7 细胞中的 xbp1 上游启动子有转录激活作用。Li 等^[14]报道羊躑躅果实中的新骨架二萜 rhodomollin B 有抗流感病毒 A/95-359 活性, IC_{50} 为 19.24 $\mu\text{mol/L}$ 。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 被认为是治疗 2 型糖尿病和肥胖症的潜在靶标, Zhou 等^[15-18]报道 rhodomollacetal A~C 等 7 个二萜成分具有抑制 PTP1B 活性。

现代药理学研究表明羊躑躅对农药害虫有触杀、拒食、熏杀等作用, 民间用羊躑躅作为农药土方使用^[45-46]。报道显示羊躑躅提取物及闹羊花毒素 III 对桔二叉蚜^[47]、小菜蛾^[48]、斜纹夜蛾幼虫^[49]、菜粉蝶^[50]等均有一定的杀灭活性。

3 展望

羊躑躅作为传统中药, 具有散瘀定痛、祛风除湿等作用, 现代临床多用于治疗类风湿性关节炎、高血压、跌打损伤等症, 具有较好的临床应用价值及新药研发前景。然而, 当前对羊躑躅的研究还不够完善, 药理实验多集中于体外细胞实验和简单的动物模型, 其治疗靶点及作用通路不够清楚, 且缺乏系统的临床实验及药动学等相关研究。其次, 作为一味毒性中药, 二萜类成分既是羊躑躅的药效物质基础, 也是其毒性成分。总体说来, 羊躑躅各药用部位物质组成尚未清晰, 缺乏明确的质量控制标准。而目前临床所用羊躑躅均为野生产品, 二萜类

成分含量相差较大。这成为限制其临床应用及新药研发的瓶颈性问题。因此, 进一步对羊躑躅开展深入的化学成分、药理作用、毒理学等相关研究, 具有重要的科学意义。

参考文献

- [1] 程东美, 胡美英. 黄杜鹃的研究进展 [J]. 天然产物研究与发, 1999, 11(5): 109-113.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [3] 李灿军, 刘 慧, 汪礼权, 等. 羊躑躅果实中的二萜化合物 [J]. 化学学报, 2003, 61(7): 1153-1156.
- [4] 江苏新医学院. 中药大辞典 (上册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986.
- [5] 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编 (上册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1976.
- [6] 洪令煌, 廖志坚. 八厘麻毒素对 105 例重症高血压快速降压疗效分析 [J]. 中国药学杂志, 1981, 1(6): 19-20.
- [7] 濮全龙. 羊躑躅中的闹羊花毒素 III 的结构测定 [J]. 中草药, 1983, 14(7): 5-6.
- [8] 邓道济, 张爱芬, 王家桢, 等. 八厘麻毒素的精制和结构鉴定 [J]. 医院药学杂志, 1981, 1(3): 9-11.
- [9] 汪礼权, 秦国伟. 杜鹃花科木藜芦烷类毒素的化学与生物活性研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 1997, 9(4): 82-89.
- [10] Li Y, Liu Y B, Yu S S. Grayanoids from the Ericaceae family: Structures, biological activities and mechanism of action [J]. *Phytochem Rev*, 2013, 12(2): 305-325.
- [11] Li Y, Zhu Y, Zhang Z, et al. Antinociceptive grayanane-derived diterpenoids from flowers of *Rhododendron molle* [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, doi: 10.1016/j.apsb.2019.10.013.
- [12] Li Y, Liu Y B, Zhang J J, et al. Mollylolid A, a diterpenoid with a new 1,10:2,3-disecograyanane skeleton from the roots of *Rhododendron molle* [J]. *Org Lett*, 2013, 15(12): 3074-3077.
- [13] Li Y, Liu Y B, Liu Y L, et al. Mollyanol A, a diterpenoid with a new C-nor-D homograyanane skeleton from the fruits of *Rhododendron molle* [J]. *Org Lett*, 2014, 16(16): 4320-4323.
- [14] Li Y, Liu Y B, Yan H M, et al. Rhodomollins A and B, two diterpenoids with an unprecedented backbone from the fruits of *Rhododendron molle* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 36752.
- [15] Zhou J, Zhan G, Zhang H, et al. Rhodomollanol A, a highly oxygenated diterpenoid with a 5/7/5/5 tetracyclic carbon skeleton from the leaves of *Rhododendron molle* [J]. *Org Lett*, 2017, 19(14): 3935-3938.
- [16] Zhou S Z, Tang C P, Ke C Q, et al. Three new dimeric

- diterpenes from *Rhododendron molle* [J]. *Chin Chem Lett*, 2017, 28(6): 1205-1209.
- [17] Zhou J, Liu J, Dang T, *et al.* Mollebenzylanols A and B, highly modified and functionalized diterpenoids with a 9 benzyl-8,10-dioxatricyclo[5.2.1.01,5]decane core from *Rhododendron molle* [J]. *Org Lett*, 2018, 20(7): 2063-2066.
- [18] Zhou J, Sun N, Zhang H, *et al.* Rhodomollacetals A-C, PTP1B inhibitory diterpenoids with a 2,3:5,6-di-*seco*-grayanane skeleton from the leaves of *Rhododendron molle* [J]. *Org Lett*, 2017, 19(19): 5352-5355.
- [19] Zhou J, Liu T, Zhang H, *et al.* Anti-inflammatory grayanane diterpenoids from the leaves of *Rhododendron molle* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(1): 151-161.
- [20] Zhou S Z, Yao S, Tang C, *et al.* Diterpenoids from the flowers of *Rhododendron molle* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(5): 1185-1192.
- [21] Li Y, Zhu Y X, Zhang Z X, *et al.* Diterpenoids from the fruits of *Rhododendron molle* potent analgesics for acute pain [J]. *Tetrahedron*, 2018, 74(7): 693-699.
- [22] Li C, Wang L S, Qin G. Diterpenoids from the fruits of *Rhododendron molle* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(9): 1214-1217.
- [23] Li Y, Liu Y B, Zhang J J, *et al.* Antinociceptive grayanoids from the roots of *Rhododendron molle* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(12): 2887-2895.
- [24] 张枝润. 两种杜鹃花属植物化学成分及质量标准研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2012.
- [25] Wang X, Hu Y W, Yuan D, *et al.* Chemical constituents from the flowers of *Rhododendron molle* G. Don [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2014, 23(2): 94-98.
- [26] Chen S N, Zhang H P, Wang L Q, *et al.* Diterpenoids from the flowers of *Rhododendron molle* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(11): 1903-1906.
- [27] Bao G H, Wang L Q, Cheng K F, *et al.* Diterpenoid and phenolic glycosides from the roots of *Rhododendron molle* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(5): 434-439.
- [28] Xiong Z, Lin X, Liang S, *et al.* Chemical constituents of *Rhododendron molle* [J]. *Chem Nat Compd*, 2013, 49(3): 454-456.
- [29] 钟国华, 刘金香, 官 珊, 等. 闹羊花素类化合物对斜纹夜蛾幼虫表皮成分的影响及构效关系 [J]. 昆虫学报, 2004, 47(6): 705-714.
- [30] Chen S N, Bao G H, Wang L Q, *et al.* Two new compounds from the flowers of *Rhododendron molle* [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(5): 525-527.
- [31] Wang S, Lin S, Zhu C, *et al.* Highly acylated diterpenoids with a new 3,4-*secog*grayanane skeleton from the flower buds of *Rhododendron molle* [J]. *Org Lett*, 2010, 12(7): 1560-1563.
- [32] 隆清娥. 羊躑躅根有效部位及其药理作用研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [33] 马 强, 房 鑫, 李 俊, 等. 羊躑躅的化学成分研究 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1013-1018.
- [34] 刘有强, 孔令义. 闹羊花中黄酮类成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 199-201.
- [35] 王素娟, 杨永春, 石建功. 羊躑躅花蕾中的二氢查耳酮 [J]. 中草药, 2005, 36(1): 21-23.
- [36] 向彦妮. 羊躑躅根的生药学研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2004.
- [37] 张梦洁. 羊躑躅根质量评价与体外免疫活性研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- [38] 刘建社, 熊 京, 朱忠华, 等. 羊躑躅根对慢性肾小球肾炎大鼠核因子 κB 表达的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(11): 76-77.
- [39] 蔡 雄, 赵红梅. 羊躑躅提取物对日本血吸虫虫卵肉芽肿影响 [J]. 中兽医医药杂志, 2012, 31(3): 50-52.
- [40] Qiu Y, Zhou J, Zhang H, *et al.* Rhodojaponin II attenuates kidney injury by regulating TGF- $\beta 1$ /Smad pathway in mice with adriamycin nephropathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, doi: 10.1016/j.jep.2019.112078.
- [41] 姚禹民, 房 鑫, 李 俊, 等. 羊躑躅二萜类成分和各极性部位的体内外抗炎活性研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(4): 84-88.
- [42] 邓道济. 八厘麻毒素片剂、注射剂的制备及药用规格 [J]. 武汉医学院报, 1979, 8(1): 45-46.
- [43] 程慧珍, 丁伯平, 黄帧桢. 八厘麻毒素的降压与肾脏保护作用 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(2): 81-83.
- [44] 黄帧桢, 崔卫东, 张年宝, 等. 羊躑躅果实水煎液联合美托洛尔降压调脂作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(2): 351-354.
- [45] 中华人民共和国农业部. 土农药志 [M]. 北京: 农业出版社, 1958.
- [46] 程东美, 胡美英, 张志祥. 黄杜鹃不同部位有效成分含量及对害虫拒食作用的研究 [J]. 华南农业大学学报, 2000, 21(2): 25-27.
- [47] 王一丁, 冯定胜, 严 伟, 等. 黄杜鹃叶提取物对桔二叉蚜的毒力研究 [J]. 四川师范大学学报, 2004, 10(5): 605-608.
- [48] Dong X, Zhai Y, Hu M, *et al.* Proteomic and properties analysis of botanical insecticide rhodojaponin III-induced response of the diamondback moth, *Plutella xylostella* (L.) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67723.
- [49] 程东美, 张志祥, 胡美英. 闹羊花素III对斜纹夜蛾细胞系的活性及作用机理 [J]. 昆虫学报, 2007, 50(10): 1022-1026.
- [50] 钟国华, 胡美英, 林进添, 等. 闹羊花素III对菜粉蝶幼虫血淋巴和中肠酯酶的影响 [J]. 华中农业大学学报, 2001, 20(1): 15-19.