

中药钩吻的研究现状

李玉美 (德州学院化学系, 山东德州 253023)

摘要 介绍了中药钩吻的主要化学成分, 综述了其提取和分离方法、有效成分含量测定和药理作用的研究进展。

关键词 钩吻; 化学成分; 提取和分离; 含量测定; 药理作用

中图分类号 S567.23⁺9 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2008)20-08638-02

Research Situation of *Gelsemium elegans*

LI Yu-mei (Department of Chemistry, Dezhou University, Dezhou, Shandong 253023)

Abstract Major chemical component of traditional Chinese medicine *Gelsemium elegans* was introduced. Research progress on the extraction and separation methods, detection of effective component content and pharmacology effect were reviewed.

Key words *Gelsemium elegans*; Chemical component; Extraction and separation; Content detection; Pharmacology effect

钩吻(*Gelsemium elegans*)又名大茶叶、大茶药、断肠草等,为马钱科(Loganiaceae)植物断肠草(*Gelsemium elegans* Benth)(胡蔓藤)的根和叶^[1]。钩吻的主要化学成分是生物碱,近年来的研究表明,钩吻不仅具有免疫调节、镇痛镇静作用,还具有抗肿瘤等多方面作用,因此,具有广泛的研究、利用和开发前景。为有效地开发及综合利用钩吻,将其化学成分以及化学成分的提取、分离、含量测定方法和药理作用方面的研究现状综述如下。

1 中药钩吻化学成分

早在20世纪30年代北京协和医院赵承嘏就完成了钩吻化学成分分析方面的研究。此外,纪育洋等也先后从钩吻中分得钩吻素子(Koumine)、钩吻素甲(Geliemine)、钩吻素寅(Kouminicine)、钩吻素卯(Kouminidine)、钩吻素辰(Koumidine)、钩吻素丙(Sempervirine)、钩吻素丁(Koumicine)和钩吻素戊(Koumidine)8种生物碱,其中钩吻素子含量最高,钩吻素寅性剧毒,为最重要的有效成分。1983年,杨峻山等分离得到4个新的氧化吲哚生物碱,分别是胡蔓藤甲(Humantenmine)、胡蔓藤乙(Humantenine)、胡蔓藤丙(Humantendine)和胡蔓藤丁(Humantenirine)。另外,不同产地的钩吻各种生物碱含量略有不同,国外钩吻所含化学成分与国内钩吻存在差异^[2]。张兰兰等通过GC-MS法对钩吻提取物的成分进行研究,从提取物中分离出8个化合物,鉴定了3个,占总碱含量的83.89%。GC-MS联用技术为中药钩吻的成分分析提供了可靠的依据,为中药材的质控和鉴定提供了必要的手段^[3]。Mariko Kitajima等从钩吻中分离到生物碱gelsemoxonine,其结构被修订为含有氮杂丁烷单元的新的羟吲哚生物碱,另外还分离得到一种新生物碱14,15-二羟基钩吻素己,推测该生物碱是合成gelsemoxonine的母体^[4]。Kitajima等从栽培的常绿钩吻(*Gelsemium sempervirens*)叶和茎中分离得到3个新的钩吻定型羟基吲哚类生物碱(GS-1~3)、1个新的环烯醚萜类化合物(GSIR-1)和10个已知化合物^[5]。

2 中药钩吻的提取和分离方法

张兰兰等为了优选简便高效的钩吻生物总碱的提取工艺,考察不同提取条件下的提取率,分别采用均匀设计和正

交设计2种方法对钩吻生物总碱的提取工艺中溶剂种类、提取系统中固液比例和回流时间3个因素进行优选。结果表明,2种方法的结果均为采用氯仿作为溶剂、固液比例为1.0:7.5、回流时间3h×3,所得总碱含量最高^[6]。2004年,张兰兰等采用加热回流提取与氯仿萃取相结合的方法提取总生物碱;采用碱性硅胶柱层析、梯度洗脱法分离钩吻素子并用薄层层析法和紫外分光光度法定性鉴别的方法研究了钩吻中总生物碱的提取、总量测定方法及其中主要成分钩吻素子的分离、鉴定方法。从钩吻中分离得到了无色棱柱状钩吻素子晶体^[7]。为了找到适合司法检验钩吻毒物的提取和分析方法,张春水等取5g生物组织绞成均浆状,用甲醇、水和盐酸混合液进行溶解和液-液提取生物碱中的钩吻素甲,用急速升温法减少了样品中杂质对色谱-质谱测量的影响,在最优化的GC-MS条件下获得了钩吻素甲的分子式、分子量和分子结构^[8]。陈竞峰等以广西玉林地区的有毒植物钩吻为材料,采用浓度95%乙醇和氯仿抽提钩吻中总生物碱,二者提取效率分别为0.52%和0.46%,经分离、纯化、鉴定获得2个单体,分别为钩吻素子和钩吻素甲^[9]。

3 中药钩吻含量的测定

由于钩吻成分复杂和样品提取等方面原因的限制,目前我国司法及医药系统对钩吻的检验报道很少,裴茂清等采用气相色谱法进行了分析^[10]。但是从准确性和可靠性方面来看,结果难以满足要求。为了用酸性染料比色法测定断肠草总生物碱的含量,陈志慧等以溴甲酚绿作为测试用酸性染料,在总生物碱与其形成稳定络合物时间范围内,利用比色法测定了断肠草总生物碱的含量,并考察了各种因素对测定结果的影响^[11]。

4 中药钩吻药理研究

4.1 抗肿瘤作用 王寅等以结晶紫染色法测定钩吻总碱对肝癌细胞HepG2细胞的抑制作用。结果表明,钩吻总碱对肝癌细胞HepG2生长有明显的抑制作用,这种作用可能与其诱导肿瘤细胞产生凋亡相关^[12]。迟德彪等通过试验探讨了钩吻素子体外能否诱导LoVo细胞凋亡。结果发现,钩吻素子可诱导LoVo细胞凋亡,且存在时间依赖关系,可抑制细胞,钩吻素子可抑制细胞DNA的合成,阻止细胞由G₁期向S期转化^[13]。钩吻中最重要的有效成分是钩吻素寅,临床上曾用于治疗各种恶性肿瘤,但是钩吻素寅性剧毒,而且钩吻

作者简介 李玉美(1969-),女,山东陵县人,硕士,讲师,从事天然产物提取与分离方面的研究。

收稿日期 2008-05-09

的中毒量与有效量较接近,常致中毒,为了保持药效,减低毒性,杨帆等以玉叶金花(*Mussaenda erosa* Champ)作为钩吻碱的解毒剂,并就钩吻醇提取物及其减毒后对小鼠移植性实体瘤的影响作了探讨。结果发现,钩吻醇提取物具有一定的抗肿瘤作用,和玉叶金花混合提取后,既可保持疗效,又可降低毒性^[14]。吴达荣等通过对体外培养肿瘤细胞的作用采用 MTT 检测法,并观察对小鼠移植性肿瘤的抑制作用对钩吻素子的抗肿瘤作用进行研究。结果发现,钩吻素子能抑制多种常见细胞株的增殖,并对数种小鼠移植性肿瘤具有明显的抑制作用,对体外 Be17402 细胞、A549 细胞、LoVo 细胞最高抑制率分别为 59.52%、61.89% 和 64.51%;对荷 Be17402 实体瘤、H₂₂ 实体瘤和 Lewis 实体瘤小鼠的抑制率分别为 58.3%、50.2% 和 47.8%^[15]。

4.2 中毒机理 苏薇薇等研究了钩吻中毒机理及抢救方法,结果表明,钩吻对呼吸及血管运动中枢均有直接抑制作用,小剂量钩吻中毒,只表现对呼吸中枢的抑制,只要维持适当的人工通气,动物自主呼吸就能恢复^[16]。为有效合理地利用钩吻,易金娥等以家兔作为研究对象进行毒理分析。结果表明,每千克体重注射 4.0 mg 以上的钩吻总碱能抑制家兔的呼吸,使家兔心率减慢、血压降低;每千克体重注射 8.0 mg 的钩吻总碱导致家兔死亡,主要抑制延脑的呼吸中枢,引起呼吸中枢麻痹,呼吸衰竭而死亡,同时作用于迷走神经和心肌,引起血液循环障碍,从而加剧了肝、肾等脏器的损害^[17]。Rujjanawate 等将从钩吻叶子中得到的粗生物碱部分采用传统的酸水萃取进行分离,动物试验显示,生物碱具有止痛和抗炎作用。如果施加一个致死剂量,生物碱就会使动物产生阵发性的痉挛,而且这种痉挛会导致呼吸衰竭。戊巴比妥或安定能够阻止这种痉挛而利血平能够加强这种痉挛,因此,推测钩吻生物碱具有对抗 γ -氨基酪酸的作用^[18]。

4.3 抗应激作用 钩吻素子具有一定的抗应激作用。蔡晶等观察了钩吻素子(Kou)对小鼠的抗应激作用^[19],结果发现,钩吻素子能延长小鼠负重游泳时间和耐缺氧时间,增强小鼠耐低温能力,表明钩吻素子具有一定的抗应激作用。其抗应激作用可能与抗脂质过氧化有关。

4.4 其他作用 另外,钩吻还具有免疫调节作用^[20-21]、镇痛镇静作用^[17-22]、促进造血功能^[23]、扩瞳作用、促进畜禽生长作用^[24]。研究人员还发现钩吻对治疗皮肤病具有一定的疗效,国外已将钩吻制成复方注射液,用于银屑病红斑狼疮治疗,取得较好的临床效果。我国在临床研究发现,中药对一些类型的银屑病治疗已取得肯定疗效,其初步研究结果

显示,中药或植物药在抗银屑病用途方面是有潜力的^[25]。

参考文献

- [1] 中国科学院植物研究所. 中国高等植物科属检索表[M]. 北京: 科学出版社, 1979: 333.
- [2] 张兰兰, 林敬明, 吴忠. 钩吻化学成分与药理研究进展[J]. 中药材, 2003, 26(6): 451-453.
- [3] 张兰兰, 黄昌全, 张忠义, 等. GC-MS 对钩吻提取物成分的分析研究[J]. 中药材, 2005, 28(9): 779-780.
- [4] MARIKO KITAJIMA, NORIYUKI KOGURE, KENTARO YAMAGUCHI. Structure reinvestigation of gelsemoxonine, a constituent of gelsemium elegans, reveals a novel, azetidino-containing indole alkaloid[J]. Organic Letters, 2003, 5(12): 2075-2078.
- [5] KITAJIMA M, URANO A, KOGURE N, et al. New oxindole alkaloids and iridoid from Carolina jasmine (*Gelsemium sempervirens* Ait. f.) [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2003, 51(10): 1211-1214.
- [6] 张兰兰, 黄昌全, 张忠义, 等. 均匀设计与正交设计在钩吻生物总碱提取工艺筛选研究中的应用[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(9): 914-915.
- [7] 张兰兰, 王志睿, 黄昌全, 等. 钩吻总生物碱中钩吻素子的提取与分离[J]. 第一军医大学学报, 2004, 24(9): 1006-1008.
- [8] 张春水, 郑辉, 何毅, 等. 钩吻素甲的气相色谱-质谱分析[J]. 质谱学报, 2004, 25(3): 172-174.
- [9] 陈竞峰, 袁慧. 钩吻总碱的提取、分离、鉴定及一般毒性[J]. 湖南农业大学学报: 自然科学版, 2003, 29(5): 422-425.
- [10] 裴茂清, 陈鸿义. 钩吻生物碱的气相色谱分析方法[J]. 广东公安科技, 1999(1): 42-44.
- [11] 陈志慧, 宋光泉, 周家容. 酸性染料比色法测定断肠草总生物碱的含量[J]. 江西农业大学学报, 2006, 28(3): 440-443.
- [12] 王寅, 方云峰, 林文, 等. 钩吻总碱对肝癌细胞 HepG2 的体外抑制作用[J]. 中药材, 2001, 24(8): 579-580.
- [13] 迟德彪, 雷林生, 金宏. 钩吻素子体外诱导人结肠腺癌 LoVo 细胞凋亡的实验研究[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(9): 911-913.
- [14] 杨帆, 陆益, 李艳, 等. 钩吻提取物抗肿瘤作用的实验研究[J]. 广西中医药, 2004, 27(1): 51-53.
- [15] 吴达荣, 秦瑞, 蔡晶. 钩吻素子抗肿瘤作用研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(5): 6-7.
- [16] 苏薇薇, 徐伟, 梁仁. 钩吻中毒机理及抢救方法的研究[J]. 中药材, 2001, 24(7): 510-511.
- [17] 易金娥, 袁慧. 钩吻碱毒性作用机理的研究[J]. 湖南农业大学学报: 自然科学版, 2003, 29(3): 255-257.
- [18] RUJJANAWATE C, KANJANAPOTHI D, PANTHONG A. Pharmacological effect and toxicity of alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2003, 89(1): 91-95.
- [19] 蔡晶, 王万山, 雷林生. 钩吻素子对小鼠抗应激作用的实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(4): 317-319.
- [20] 孙莉莎, 雷林生. 钩吻素子对小鼠脾细胞增殖反应及体液免疫反应的抑制作用[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(6): 10-12.
- [21] 王坤, 肖健, 黄燕, 等. 钩吻对小鼠造血功能的影响[J]. 广西中医药, 2000, 23(6): 53.
- [22] 周名璐. 钩吻总碱的镇痛镇静及安全性研究[J]. 中成药, 1998, 20(1): 35.
- [23] 王坤, 肖艳芬, 余晓玲, 等. 钩吻对小鼠急性辐射损伤的保护作用[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2002, 22(2): 111.
- [24] 张东英, 袁慧, 刘亚林. 钩吻对肉鸡免疫功能的影响[J]. 湖南农业大学学报: 自然科学版, 2004, 30(6): 538-541.
- [25] 郑家润. 抗银屑病药物治疗和研究的现状及展望[J]. 中华皮肤科杂志, 1997, 30(2): 78.

(上接第 8637 页)

表 1 显示, 菏泽鸡皮山药中含有 19 种氨基酸, 种类齐全, 总量达 19 225.1 mg。其中含有 8 种人体必需氨基酸, 分别为苯丙氨酸、蛋氨酸、赖氨酸、亮氨酸、色氨酸、苏氨酸、缬氨酸和异亮氨酸, 总量为 6 763.0 mg, 占总氨基酸含量的 35.18%。所以, 菏泽鸡皮山药中必需氨基酸总量所占比例较高。菏泽鸡皮山药中还含有婴儿必需氨基酸——精氨酸与组氨酸, 含量为 3 688.5 mg, 占氨基酸总量的 19.19%。

3 小结

研究表明, 菏泽鸡皮山药不仅氨基酸含量高, 种类齐全, 具有较高的药用价值和保健作用, 且口感细腻, 其综合开发利用已逐渐受到重视, 因而具有广阔的发展前景。

参考文献

- [1] 谢宗万. 中药材品种论: 中册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1984: 193.
- [2] 聂桂华, 周可范, 董秀华. 山药的研究概况[J]. 中草药, 1993, 24(4): 158-160.
- [3] 薛颖, 宋曙辉, 陈杭. 苦瓜等 91 种食用植物抗促癌作用的研究[M]. 营养学报, 1998, 20(2): 219-220.