

- [24] 金 艳,王庆国,石任兵,等.四逆散活性成分对慢性应激诱导的抑郁症大鼠大脑皮层与海马 5-HT<sub>1A</sub>受体 mRNA 表达的影响 [J].北京中医药大学学报,2004,27(4):25-26.
- [25] 王喜军,李廷利,孙 辉.茵陈蒿汤及其血中移行成分 6,7-二甲氧基香豆素的肝保护作用 [J].中国药理学通报,2004,20(2):239-240.
- [26] 王喜军,张 宁,孙 晖,等.六味地黄丸的血清药物化学研究 [J].中国天然药物,2004,2(4):219-222.
- [27] Yasuda T, Takasawa A, Nakazawa T, et al. Inhibitory effects of urinary metabolites on platelet aggregation after orally administering Shimotsu-To, a traditional Chinese medicine, to rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55 (2) : 239-244.
- [28] 张 旭,卞慧敏,张超英.六味地黄方药物血清对血管内皮细胞胞内 Ca<sup>2+</sup>的影响 [J].中国药理与临床,2003,19(5):1-2.
- [29] 杨 胜,刘振伟,周文霞,等.六味地黄汤含药血清对海马神经元突触活动的影响 [J].中国实验方剂学杂志,2003,9(4):22-25.
- [30] 张永祥主编.中药药理学新论 [M].人民卫生出版社,2004.135-160.
- [31] 杜冠华.创新药物研究与高通量筛选 [J].中国新药杂志,2001,10(8):561-565.

## 中药鸦胆子化学成分及药理学研究进展

丁晨旭<sup>1,2</sup>, 索有瑞<sup>1\*</sup>

(中国科学院西北高原生物研究所 藏药现代化研究中心,青海 西宁 810001; 2 中国科学院研究生院,北京 100049)

关键词:鸦胆子;化学成分;药理活性

中图分类号:R284.1

文献标识码:B

文章编号:1001-1528(2006)01-0117-04

鸦胆子系苦木科鸦胆子属植物 (*B. mcea javanica* L. Merr)的种子,始载于《本草纲目拾遗》<sup>[1]</sup> Kupchan等报道了由 *B. antidysenter* Mill 中分得对多种动物菌株有显著活性且毒性较低的鸦胆丁<sup>[2]</sup> (Buceantin)后,有关活性成分的报道引起了人们极大的关注,进一步研究发现了许多新的具有抗肿瘤活性的苦木内酯类化合物<sup>[3-5]</sup>。我国于 1978 年开始研制鸦胆子油静脉乳剂<sup>[6]</sup>,并用于治疗各种恶性肿瘤。鉴于该植物的多种生物活性,为了更好地开发其药用价值,本文就其化学成分和药理作用的研究进展做一综述。

### 1 化学成分

迄今为止,从鸦胆子的果实中分离得到了多个天然产物,有大黄素、大黄酚苷、大黄酚、没食子酸、谷甾醇<sup>[7]</sup>、4-乙氧甲酰喹诺-2酮、香草酸、槲皮素-3-O-β-D-半乳糖苷、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖吡喃糖苷、胡萝卜苷、油酸、三油酸甘油酯<sup>[8]</sup>、6-O-反-*p*-香豆酰橄榄苦苷<sup>[9]</sup>,其中主要是四环三萜苦木内酯类-苦木素类化合物。苦木内酯类化合物为一类具有抗肿瘤活性的四环三萜类结构化合物,广泛存在于苦木科植物中。在我国主要存在于鸦胆子属植物——鸦胆子 [*B. mcea javanica* (L.) Merr]的果实中。鸦胆子主产我国南方沿海热带、亚热带地区的海南、两广及云南等地。其性苦寒,具有杀虫止痢和抗疟等功效,可用来治疗阿米巴痢疾、赘疣及肿瘤等。据报道,鸦胆子的主要活性成分——苦木内

酯化合物除具有抗肿瘤作用外,还具有抗疟及抗炎等活性<sup>[3-5,7,8,10-16]</sup>。

鸦胆子中苦木内酯类化合物结构见表 1。

### 2 药理作用

#### 2.1 抗肿瘤作用

据报道鸦胆子苷 A、苷 B 具有明显的抗艾氏腹水癌、瓦克 256 肉瘤以及 P<sub>388</sub> 淋巴白血病作用。同时,苷 A、苷 B 和鸦胆子素 E 均能明显抑制组织培养中的 P<sub>388</sub> 淋巴白血病细胞的 RNA 和蛋白质合成。林隆泽等报道鸦胆子苦醇对 S<sub>180</sub> 瘤株有边缘活性,鸦胆子苦素 D 和鸦胆子苦素 E 有抗疟作用<sup>[12]</sup>。沈阳药学院报道鸦胆子苦醇、鸦胆子苦素 B 和 D 体外试验均对肿瘤细胞有一定抑制作用<sup>[15]</sup>。鸦胆子油乳临床应用最多的方法就是用 10% 的鸦胆子静脉乳 80mL 与生理盐水混合静滴配合化疗或放疗,结果表明这种治疗方法均显著 ( $P < 0.05$ ) 或极显著 ( $P < 0.001$ ) 优于单纯化疗或单纯放疗。李英等报道鸦胆子油乳在体外能够诱导白血病细胞 (U937) 细胞凋亡,诱导细胞凋亡可能是鸦胆子油乳抗白血病作用的机制之一, caspase-3 活化参与了鸦胆子油乳诱导 U937 细胞凋亡的调控<sup>[17]</sup>。近年来有报道用胸腔注入法及鞘内注射治疗恶性胸水<sup>[18]</sup>,及静滴佐鞘内注射治疗脑转移瘤<sup>[19]</sup>,也取得明显疗效。毛建林等报道鸦胆子油乳剂治疗恶性胸腔积液治愈率高,不良反应小,适合临床应用<sup>[20]</sup>。马

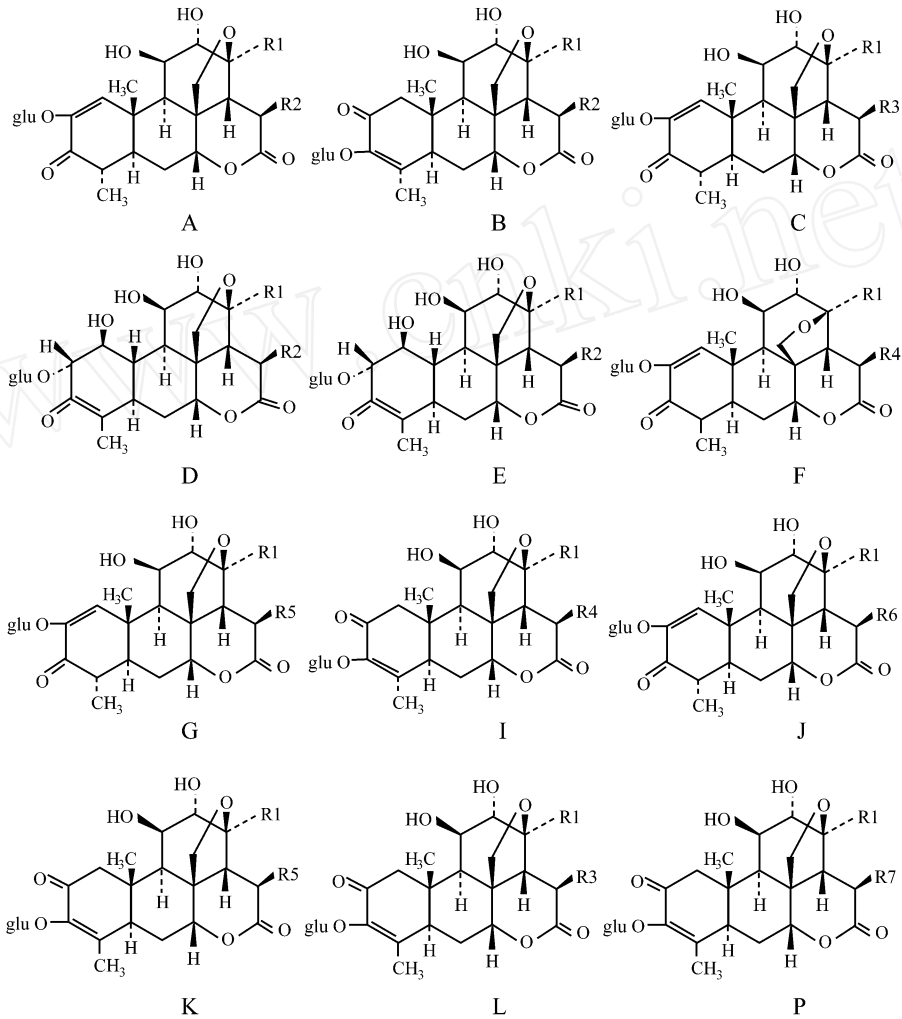
收稿日期:2004-11-12

作者简介:丁晨旭(1973~),男,博士生,主要从事天然药物化学和野生植物资源开发利用研究。E-mail: dcx1023@yahoo.com.cn,电话:0971-6143857,\*通讯联系人:索有瑞。

表 1

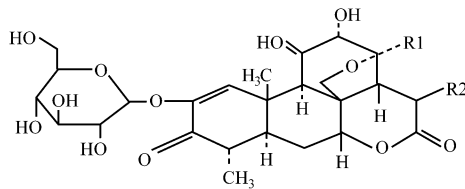
鸦胆子中苦木内酯类化合物

鸦胆子苷 A、B、C、D、E、F、G、I、J、K、L、P



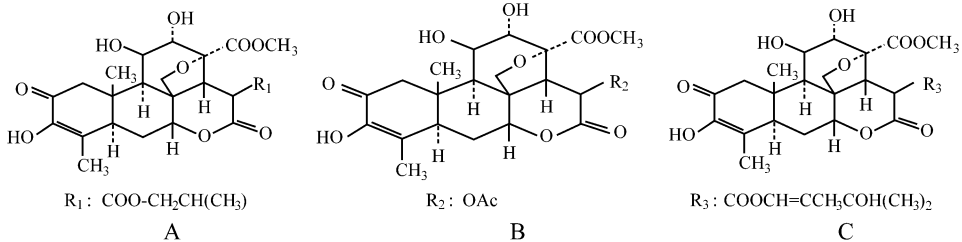
$R_1$ :  $\text{COOCH}_3$ ,  $R_2$ :  $\text{OCOCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R_3$ :  $\text{OCOCH}=\text{CCH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R_4$ :  $\text{OCOCH}_3$ ,  $R_5$ :  $\text{OCOCH}=\text{CCH}_3\text{C}(\text{OCOCH}_3)(\text{CH}_3)_2$ ,  
 $R_6$ :  $\text{OCOCH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $R_7$ :  $\text{OCOCH}=\text{CCH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2$

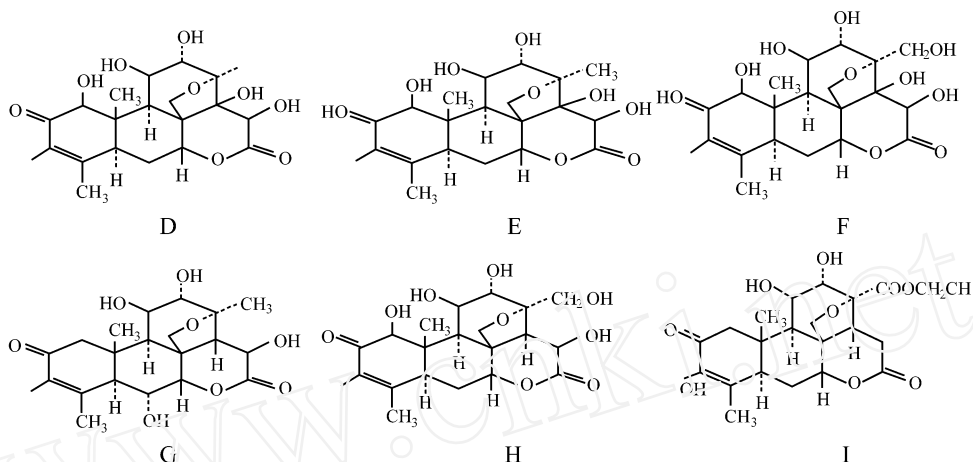
双氢鸦胆子苷 A



$R_1$ :  $\text{COOCH}_3$ ,  $R_2$ :  $\text{OCOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

鸦胆子素 (鸦胆因) A、B、C、D、E、F、G、H、I

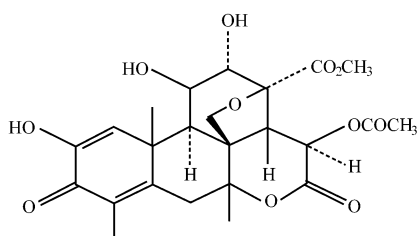




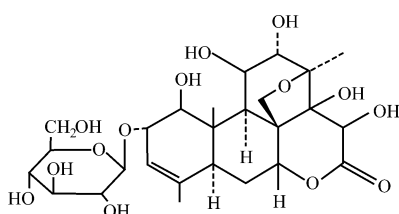
鸦胆子苦醇双氢鸦胆子苦醇



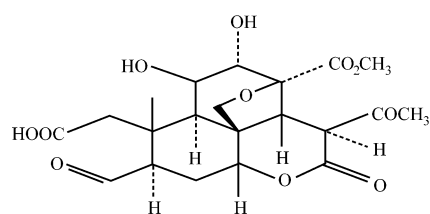
去氢鸦胆子苦素 B



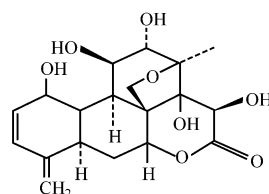
鸦胆子素 E葡萄糖苷



鸦胆子酮酸



鸦胆子苦烯



力等报道鸦胆子油乳体外对肝癌细胞 SMMC-7721 有显著的抑制增生作用,能诱导凋亡、阻滞细胞周期于  $G_0/G_1$  期,抑制 p53 和 Bcl-2 的表达是其重要机制,其中 p53 途径起主导作用<sup>[21]</sup>。李晓武等报道鸦胆子油乳高浓度主要诱导肿瘤细胞坏死,低浓度诱导细胞凋亡<sup>[22]</sup>。

此外鸦胆子乳膏还用来治疗外阴菜花型尖锐湿疣<sup>[23]</sup>。刘玉玲等报道鸦胆子乳膏治疗菜花型尖锐湿疣治愈率高,且患者无痛苦及不适,可作为首选药物,有研究及开发价值<sup>[24]</sup>。

鸦胆子油乳的抗癌作用机制是:提高白细胞作用<sup>[25]</sup>;选择性破坏癌细胞和线粒体<sup>[26]</sup>;抑制癌细胞生长和 DNA 合

成,阻断癌细胞的增殖<sup>[27-29]</sup>。

## 2.2 抗消化道溃疡

近 10 年来用鸦胆子乳剂治疗消化道溃疡的研究报道逐渐增多,其疗效优于甲氧咪呱等常规溃疡药物<sup>[30]</sup>。薛淑英等的研究发现,鸦胆子油乳颗粒剂灌胃给药可显著抑制幽门结扎大鼠胃溃疡、阿司匹林所致小鼠胃溃疡、小鼠束水应激性胃溃疡的形成,并对氨水所致大鼠慢性萎缩性胃炎有显著抑制作用;有一些学者认为鸦胆子油乳颗粒剂能增加胃粘液分泌,抑制慢性炎性细胞浸润,显著降低炎症反应和溃疡指数,增强胃粘膜的防御功能。研究表明:鸦胆子油乳能有效抑制幽门螺杆菌<sup>[31,32]</sup>,显著增加人体局部内源性  $\text{PGE}_2$  的生

物合成,降低动物胃粘膜的 SOD 活性,减轻动物胃粘膜 MDA 和氧自由基相对含量<sup>[33]</sup>,从而减少氧自由基对胃粘膜的损害而发挥抗溃疡作用。

### 2.3 降血脂作用

动物试验表明:鸦胆子油乳能明显降低高血脂沙鼠血清中 TG、TC 水平<sup>[34]</sup>,于晓光等通过对高血脂症沙鼠血清中卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性变化的测定,研究了鸦胆子油口服乳剂的降血脂作用,结果表明鸦胆子油可明显降低高血脂症沙鼠血液中的甘油三酯和总胆固醇水平,并使血清卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性升高,作者认为是通过心肌和肝脏的脂蛋白酶活性增高而发挥降脂作用<sup>[35]</sup>。

### 3 展望

鸦胆子作为一种常用中药,具有抗肿瘤、抗消化道溃疡、降血脂等药理作用,是一种非常有开发价值的药物。目前鸦胆子油乳剂工艺比较成熟性质也较稳定,在此基础上开发了鸦胆子油乳口服液,其在抗消化道溃疡的作用应进一步深入研究,在剂型与质控方面应进一步完善。今后在以下几个方面应进一步深入探讨:1) 鸦胆子的有效单体及其作用机制;2) 有效单体的提取提纯;3) 鸦胆子有效成分在人体中的分布、代谢及毒理情况;4) 加强方剂的研究,确定治疗各种疾病的有效剂量;5) 建立合理的制备中成药的工艺流程,避免有效成分的丢失,为治疗疾病提供更加有效的药物。

### 参考文献:

- [1] 杨 峰,于 江,田玉峰,等. 鸦胆子的研究概况 [J]. 黑龙江医药, 1998, 11 (2): 112-113.
- [2] Kupchan SM, Bear A, Kuo-Hsing, et al. A new potent antitumor in Sin anobolide from *Bucea antidysenterica* [J]. *J Org Chem*, 1973, 38: 178-180.
- [3] 李 铄. 鸦胆子抗癌有效成分的研究 (第一报) [J]. 中草药通讯, 1979, (11): 14-17.
- [4] 李 铄,左世贤. 鸦胆子抗癌有效成分的研究 (第三报) [J]. 中草药, 1980, 11: 530-534.
- [5] 李 铄,孙铁民. 鸦胆子中鸦胆因 H 的分离和鉴定 [J]. 沈阳药学院学报, 1986, 3: 192-195.
- [6] 吴松昌,林震琼. 术前静脉滴注鸦胆子油乳剂治疗肺癌的临床病理研究 [J]. 上海医学, 1991, 14 (5): 271-273.
- [7] 于荣敏,黄素贤. 鸦胆子茎中抗癌活性成分的研究 [J]. 中草药, 1988, 19 (7): 6-7.
- [8] 于雅男,李 铄. 鸦胆子化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1990, 25 (5): 382-386.
- [9] 赵宇新. 鸦胆子中新的裂环烯醚萜苷 [J]. 国外医学中医中药分册, 2003, 25 (6): 358-359.
- [10] 杨正奇,谢慧媛,王金锐,等. 鸦胆子抗肿瘤活性成分的化学研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1996, 8 (2): 35-39.
- [11] 杨正奇,谢慧媛,王金锐,等. 鸦胆子抗肿瘤活性成分的化学研究 ( ) [J]. 沈阳药科大学学报, 1997, 14 (1): 46-47.
- [12] 林隆泽,张金生,陈仲良,等. 鸦胆子化学成分的研究 (1) [J]. 化学学报, 1982, 40 (1): 73-78.
- [13] 张金生,林隆泽,陈仲良,等. 鸦胆子化学成分的研究 ( ) [J]. 化学学报, 1983, 41 (2): 149-152.
- [14] 张金生,徐任生,李育辉,等. 鸦胆子化学成分的研究 ( ) [J]. 化学学报, 1984, 42: 684-687.
- [15] 谢晶曦,姬 政. 中药鸦胆子化学成分的研究 (1) [J]. 药学学报, 1981, 16 (1): 53-55.
- [16] Kakaki T. Structures of new quassinoid glycosides, yadanziosides A, B, C, D, E, G, H, and new quassinoids dehydrobrusatol and dehydrobruceantol from *Bucea javanica* (L.) Merr [J]. *Bull Chem Soc*, 1985, 56: 2680.
- [17] 李 英,徐功立,李颖,等. 鸦胆子油乳通过 caspase-3 途径诱导 U937 细胞凋亡 [J]. 临床血液学杂志, 2004, 17 (3): 154-156.
- [18] 鸿嘎鲁,刘增才. 胸腔注入阿霉素鸦胆子油乳治疗恶性胸水 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1994, 17 (3): 181-182.
- [19] 周祖每. 鸦胆子乳静脉点滴化疗药鞘内注射治疗脑转移癌 25 例 [J]. 中级医刊, 1998, 33 (1): 53-55.
- [20] 毛建林,鲍灵发,毛卫华. 鸦胆子油乳剂治疗恶性胸腔积液 25 例临床分析实用肿瘤杂志 [J]. 2004, 19 (2): 158-159.
- [21] 马 力,张月宁. 鸦胆子油乳诱导肝癌细胞凋亡及对相关基因表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12 (3): 559-562.
- [22] 李晓武,王 禾,秦卫军,等. 鸦胆子油乳对膀胱癌系 BU-87 坏死与凋亡的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10 (3): 163-164.
- [23] 丘明明,王受武,韦荣芳,等. 鸦胆子油治疗尖锐湿疣的活性成分药理研究 [J]. 广西中医药, 2000, 33 (6): 53-55.
- [24] 刘玉玲,张素萍,李小妹. 鸦胆子乳膏治疗外阴菜花型尖锐湿疣临床观察 [J]. 河南医科大学学报, 2002, 2: 133-134.
- [25] 王耐勤. 中药鸦胆子的抗肿瘤作用及其对癌细胞中环化磷酸腺苷含量的影响 [J]. 中医杂志, 1980, 18 (8): 71-75.
- [26] 李 民,刘 海. 鸦胆子油乳剂对艾氏腹水癌细胞杀伤动力学研究 [J]. 肿瘤, 1984 (4): 241-244.
- [27] 李笑弓,南勋义,党建功. 鸦胆子油静脉乳剂对人肾癌影响的实验研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 1996, 13 (2): 82-84.
- [28] 孙 波,吴云林,王升华,等. 鸦胆子油乳抗人胃腺癌细胞增殖作用的初步研究 [J]. 上海医学, 2001, 24 (8): 481-483.
- [29] 刘 悦,王 禾,符庆吉. 鸦胆子油乳对人膀胱癌细胞系的作用 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2001, 16 (2): 86-88.
- [30] 袁佩英. 鸦胆子乳剂治疗消化道溃疡的临床分析 [J]. 中国新药杂志, 1993, 2 (2): 43-44.
- [31] 袁佩英. 鸦胆子乳剂抑制幽门螺杆菌的临床研究 [J]. 山西中医, 1992, 8 (6): 20-25.
- [32] 杜平华,朱世真,李智成. 中药材鸦胆子对幽门螺杆菌体外抗菌作用的研究 [J]. 中国医学检验杂志, 2001, 2 (6): 397-398.
- [33] 吴玉珍. 鸦胆子乳剂治疗消化性溃疡 50 例疗效观察 [J]. 苏州医学院学报, 1995, 15 (4): 655-660.
- [34] 杨 丹. 高血脂症沙鼠组织中某些脂酶活性的变化及鸦胆子油乳剂降脂作用 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 1994, 11 (5): 46-48.
- [35] 于晓光,张淑杰. 高血脂症沙鼠组织中某些酶活性的变化及药物降脂作用的研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 1997, 31 (1): 12-13.