

## · 天然药物化学 ·

## 国内外对中药附子成分与活性的研究

张卫东 韩公羽 梁华清 陈海生

(第二军医大学药学院 上海 200433)

中药附子,自古以来为中医常用植物药之一。《神农本草经》中列为下品,收为大热之药,用以治疗“阳衰欲脱,身凉肢冷,脉微欲绝”。是回阳救逆的药物,是古代温剂中常用的生药。多年来,医药科学工作者对附子的生药、炮制、方剂、化学、药理、毒性和临床等方面进行了广泛的研究,以期减少毒性,增加疗效,寻找有效成分,阐明药物作用的机理。近代医药学的研究认为,附子对神经系统、循环系统、泌尿器官、物质代谢等方面都具有作用。目前,各个方面还在进行着广泛的研究。

附子主产于四川、陕西、安徽、浙江、江苏,多为栽培品;野生种分布于长江中、下游;北至秦岭和山东东部,南至广西北部,生地山地草坡或灌木丛中<sup>[1]</sup>。中医几千年来传统认定的道地药材为川附子。产于四川江油、彰明两县,在涪江东西两岸的平原上,为四川省的特产药材。附子的原植物为毛茛科(Ranunculaceae)植物乌头(Aconitum carmichaeli Debx),药用其块根。附子的采集季节,各地因客观条件不同,挖掘时间有早有晚。栽至第二年6~7月收获,以夏至到小暑间采集较好,挖出后,把它的侧根(附子)与主根(川乌)分开,抖掉泥土,去须根。除生附子外,一般采收后,要进行各种加工炮制,炮制有不同的方法,炮制后分别称盐附片、黑附片和白附片,其主根晒干即为生药川乌或乌头。<sup>[1,2]</sup>本文就中药附子的化学成分及药理活性作一简要概述。

## 一、附子的化学成分

中药附子中的化学成分,到目前为止,得

到的多为生物碱,还有醇胺、脂类及多糖等。多数结构已经确定,现分述如下。

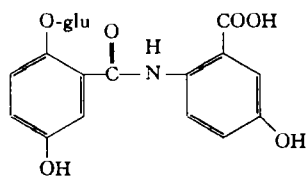
## (一)生物碱类

附子中生物碱含量很高。川乌、附子两药植物同源。

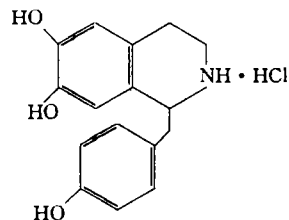
1965年,首先由我国学者陈燕对其成分进行了报道<sup>[3]</sup>,从陕西所产秋季采集的川乌(Aconitum carmichaeli Debx)苯提取再由氧化铝层析,分得6种生物碱,4种已知物为:次乌头碱(hypaconitine)、乌头碱(aconitine)、新乌头碱(mesaconitine)和塔拉地萨敏(talatisamine)。另二种新生物碱为:川乌碱甲(isotalatizidine)C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>,熔点111℃;川乌碱乙C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>,熔点185℃。

1966年,日本学者岩佐准三等<sup>[4]</sup>从我国产乌头中分离出次乌头碱、乌头碱和新乌头碱,另一种称为卡乌碱(carmichaeline)C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>,熔点185~6℃,观其理化性质,与川乌碱乙为同一化合物或其光学异构体。

1973年,日本学者小管卓夫<sup>[5]</sup>根据他在1963年发现川附子中对蛙心具强心活性的物质<sup>[6]</sup>从600kg日本乌头(Aconitum japonilum Thumb)中分离得到一生物碱甙(I),命名为Yokonoside。但其合成品无强心活性。进一步研究发现强心成分实际是混在其中的其它微量成分<sup>[7]</sup>。1974年,小管卓夫等<sup>[8]</sup>进而分离得到一种水溶性的无色板状结晶,稀释至10亿分之一浓度对离体蛙心仍显示强心活性,定名为higenamine(消旋去甲乌药碱)结构式(I)如下:



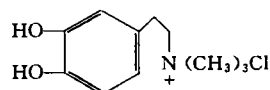
(I)



(II)

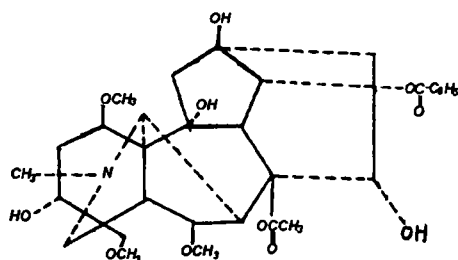
1977年,湖南医药工业研究所<sup>[9]</sup>合成了消旋去甲乌药碱。

1978年,日本今野等<sup>[10]</sup>报导了以附子的升压作用为指标。从北海道伊达产的附子(*Aconitum carmichaeli* Debx)为原料,经色层分离出一种已知成分棍常碱(coryneine),为一种季胺碱,对豚鼠有弱强心作用。结构如下:(III)



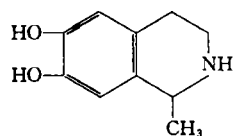
(III)

1980年,王永高等<sup>[11]</sup>从内蒙产北草包中分得五种生物碱。四种已知物为:去氧乌头碱(deoxyaconitine)、次乌头碱(hypaconitine)、乌头碱(aconitine)和新乌头碱(mesoaconitine)。新化合物为北草乌头碱(beiwutine),熔点196~198℃,C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>12</sub>结构如(IV):



(IV)

1982年,陈迪华等<sup>[12]</sup>从云南丽江产的附子中利用醇提,溶剂粗分及层析分离得到一水溶性生物碱,结果为(V),定名为去甲猪毛菜碱(salsolinol)。



(V)

1982年,张迪华<sup>[13]</sup>从白附片中分得八个成分:异翠雀碱(isodelphinine)(I)、下乌头碱(hypaconitine)、乌头碱(aconitine)(II)、中乌头碱(mesaconitine)(VI)、苯甲酰中乌头原碱(benzoyl mesaconitine)(V)、新乌碱(neoline)(VII)、15α-羟基新乌碱(16α-hydroxyneoline)(VIII)及一非生物碱结晶(IX)。药理实验表明I-VI均有抗炎作用,结果VIII具有抗心衰作用。

1982年,陈泗英等<sup>[14]</sup>从云南移植栽培的川乌中分离获得了美沙乌头碱、海帕乌头碱、乌头碱、尼奥灵,准噶尔乌头碱及一个新生物碱附子灵(fuziline),鉴定为15α-OH-neoline。

1982年,北川勋(日)<sup>[15]</sup>报导从川包中分得乌头碱、美沙乌头碱、海帕乌头碱、塔拉胺、14-乙酰塔拉胺(14-acetylaltatisamine)、isotaltizidine、尼奥灵、卡拉可林及四个脂生物碱:Lopoaconitine、Lipohypaconitine、Lipomesaconitine、Lipodeoxyaconitine。

同年Chohachi Konno(日)等<sup>[16]</sup>从中国产药附子中获得十个生物碱:海帕乌头碱、美沙乌头碱、乌头碱、塔拉胺、isotalatizidine、卡拉可林、乙酰塔拉萨敏、Senbusine A、B、C(附子灵)。

1982年,Pelletier, S. W等<sup>[17]</sup>从附子中分得附子灵,乌头碱、海帕乌头碱、美沙乌头碱、尼奥灵、Senbusine C、ignavine、hokbusike A、B。

1985年,王洁之等<sup>[19]</sup>从江油附子中,利用经典方法从中分离得到七个已知二萜生物

碱:海帕乌头碱、乌头碱、附子灵、美沙乌头碱、尼奥灵、卡拉可林、北乌碱。

1984 年,横田正实(日)<sup>[21]</sup>从江油附子中分得消旋去甲乌药碱。

同年,Kitagawa, Isao 等<sup>[21]</sup>(日)从炮附子中分得 Aconitine、hypaconitine、mesaconitine、talatisamine、14-acetyltalatisamine、isotalaisidine、karakoline、neoline、lipoeaconitine、lipohypaconitine、lipomesaconitine、lipodeoxyaconitine、benzoylaconitine、benzoylhypaconitine、benzoylmesaconitine。

同年,Kitagawa, Isao<sup>[22]</sup>又从川乌中得到乌头碱、海帕乌头碱、美沙乌头碱、卡拉可林、尼奥灵、talatisamine、14-acetyltalatisamine、isotalatizkine。

## (二)其它类成分

附子中除生物碱外,还含有脂类成分 0.7%,含量较高的为附子脂酸即  $\Delta^{3,11}$ -二十碳双烯酸;其次为附子磷脂酸钙, $\beta$ -谷甾醇及脂肪酸酯<sup>[23]</sup>。

1986 年,Konno, Chohachi<sup>[24]</sup>从附子中分离出多糖:Aconitan A,分子量~8700,由  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)-D-葡萄糖组成,具降血糖活性。

附子中含一种弱酸性强心物质,结构未定<sup>[25]</sup>。

## 二、药理作用

1958 年,曾由日本学者进行过药理学报道<sup>[26]</sup>。

### (一)毒性

附子和乌头具有毒植物,中毒时表现为心律失常<sup>[27~29]</sup>,附子的毒性主要由双酯型二萜类生物碱引起<sup>[30]</sup>。

其毒性受采集季节影响<sup>[31]</sup>。临床应用须炮制或久煮以破坏毒性成分<sup>[32,33]</sup>。

### (二)对心血管系统的作用

#### 1. 正性肌力作用

五十至六十年代,中外就有报道附子和乌头有明显的强心作用<sup>[34~37]</sup>。早期研究认为与钙有关系<sup>[34,36]</sup>。但另有报道<sup>[34]</sup>,乌头与附

子中含钙量并不高。在 1976 年<sup>[38]</sup>,从日本附子中提到有很强的强心作用的成分:去甲乌药碱。另外一些成分也有强心活性<sup>[38,39,13]</sup>。而且许多实验结果都支持了这一点<sup>[34,37,39]</sup>。

#### 2. 附子对心率和心律的影响

附子能够导致心律失常<sup>[34]</sup>。能够对抗垂体后叶素所致的各种不同类型的心律失常<sup>[38]</sup>。

#### 3. 附子对心脏功能的影响

附子对血液循环有明显的的作用。能使血流量增加<sup>[40]</sup>,外周阻力下降<sup>[39,40]</sup>,对血压有影响<sup>[41,42]</sup>。

#### 4. 附子的水溶性成分的活性

目前分离出了去甲乌药碱具有很强的作用,但心率也加大<sup>[38,43]</sup>。而去甲猪毛菜碱<sup>[13]</sup>、氯化甲基多巴胺<sup>[44]</sup>则强心活性较小。

### (三)附子的抗炎作用及其对内分泌的影响

中医用附子治疗风寒湿痹的关节疼痛,能消炎止痛,实验结果表明:能够明显抑制关节肿痛<sup>[45,46,47]</sup>。并且进一步证明附子的抗炎成分为乌头类生物碱(如乌头碱、中乌头碱和次乌头碱)<sup>[47,78]</sup>。但 Arichi 和 Uchiad<sup>[49]</sup>则发现日本产附子不含生物碱的提取液也有明显的抗炎作用。目前对附子抗炎作用的机制有不同的看法:有认为附子影响肾上腺而似有兴奋垂体-肾上腺皮质系统的作用<sup>[46,50]</sup>。但也有相反的报道,表明其抗炎作用与垂体-肾上腺皮质系统无关<sup>[45,51]</sup>。也有人认为附子本身具有糖皮质激素样作用<sup>[52]</sup>。

### (四)对镇痛、镇静和体温的影响

实验表明,生附子能抑制压迫大鼠尾部引起的疼痛和腹腔注射醋酸引起的小鼠扭体反应。而对热板法引起的疼痛无效,而炮附子无以上抑制作用<sup>[53]</sup>。小鼠口服生附子冷浸液能延长环己巴比妥钠的睡眠时间减少自主运动,并能降低体温达二小时之久,而炮附子相同剂量无上述作用<sup>[53]</sup>。在寒冷的情况下,附子冷浸液和水煎液均能抑制寒冷引起的鸡和

大鼠的体温下降。甚至使降低的体温恢复,延长生存时间,降低死亡率<sup>[54,55]</sup>。

#### (五)对免疫系统的作用

用毒性弱、安全有效的制附子可以治疗慢性肝炎、对 GOT、GPT 以及 A/G 有作用<sup>[56,57]</sup>。另外,川附子水溶性提取物对“阳虚”小鼠免疫功能的影响<sup>[58]</sup>。

金治萃<sup>[59]</sup>通过 RE 药环试验及 T 淋巴细胞转化试验初步研究了附子液对机体细胞免疫的影响。结果证明,能使小鼠血清抗体滴点及脾脏体形成细胞数明显增加,可使豚鼠血清补体含量明显增高。

附子的药理作用还不仅如此。如其多糖成分的降低胰岛素作用<sup>[60,61]</sup>。其水溶部分对内毒素休克的治疗作用<sup>[62]</sup>。其浸出液的抑菌作用等<sup>[63]</sup>。水溶性成分去甲乌药碱的强心实验研究还在不断进行<sup>[64]</sup>。

目前,人们对附子的研究工作正在深入,从化学成分上来讲,脂溶性成分的研究较多,而且取得了很大的成绩,迄今已发现脂溶性生物碱 20 余个,结构鉴定方面的数据也较丰富,所以目前人们逐渐注意到了其中的水溶性成分,最近,从四川江油附子中发现新的水溶性强心成分,代号 AW-1<sup>[65]</sup>,经鉴定为尿嘧啶(Uracil)<sup>[66]</sup>。但是水溶性成分含量较低,分离、鉴定都非常困难,由于科技手段的不断进步,譬如一些新型高效的填充剂的问世,高效液相制备手段的发展,都能够帮助我们对其水溶性成分进行不断开发和研究,光谱技术的不断完善使鉴定工作也有了基础。

从药理活性方面来讲,目前药理模型也在不断进步与发展,希望人们在药理活性实验中,不仅完善原来传统的强心实验,而且能够从整体上,多方位地考察其活性,譬如各种休克、免疫、抗肿瘤心脑血管等,希望能够不断揭示这一传统药防病、治病的机理,使传统中药为现代医药学服务,以便开发出有价值的新药,使祖国医药学发扬光大,为现代医药学发展做出贡献。

#### 参考文献

- [1]南京药学院·江苏人民出版社·中草药学 1976;213
- [2]肖培根·药学报·1965;1(10):683
- [3]陈燕等·药学报·1965;1(7):435
- [4]岩佐准三·日本药学杂志·1966;86:585
- [5]小管卓夫等·汉方医药·1973;2:65
- [6]小管卓夫等·药剂学·1963;23(4):61
- [7]小管卓夫等·汉方医药·1974;5:147
- [8]小管卓夫等·汉方医药·1974;11:21
- [9]湖南医药工业研究所 305 组·中草药通讯·1977;2:12
- [10]今野等·汉方研究·1978;5:163
- [11]王永高等·药学报·1980;15(9):526
- [12]陈迪华等·药学报·1982;17(10):792~793
- [13]张迪华等·中草药·1982;73(11):1~4
- [14]陈泗英等·云南植物研究·1982;4(1):73
- [15]Kitagawa, Isao et al; Chem Pharm Bull. 1982; 30(2): 758
- [16]Chohachi Konno et al; J Nat Prod. 1982; 45(2): 120
- [17]Pelletizer, S. W., Heterocycles 18(Spec. Issue), 1982; 47~9
- [18]Hirosh Hikino et al; J Nat Prod. 1983; 46(2): 178
- [19]王洁之等·药学报·1985; 20(1): 71~73
- [20]横田正实·中药通讯·1984; 27(3): 23
- [21]Kitagawa, Isao; Yakugaku Zasshi. 1984; 104(8): 858~66
- [22]Kitagawa, Isao; Yakugaku Zasshi. 1984; 104(8): 848~57
- [23]中医研究院中药研究所·中药研究选编(第一辑)·1972; 125
- [24]Konno, Chohachi; Carbohydr. Res 1986; 147(1): 160~4
- [25]高桥真太郎·日本药学杂志·1963; 10: 647
- [26]Nippon, Yakurigaku Zasshi 54, 880~92(1958); Brevariaria 38
- [27]陈泽奎·云南医药杂志·1962; 2: 34
- [28]李伯坝·中华内科杂志·1962; 7: 450
- [29]张自强·湖南医药杂志·1981; 4: 4
- [30]Benn MH et al. Alkaloids Chemical and Biological Perspectives Vol 1 Chapter 4 New York(1983)
- [31]矢数四郎·日本药理学杂志·1958; 54: 906
- [32]张银娣等·药学报·1966; 2(3): 350
- [33]Hikino H, et al. 药学杂志·1977; 97: 359
- [34]饶曼人等·药学报·1966; 2(2): 195
- [35]刘应泉译·唯稼校·景厚德审; 国外医学(中医中药分册). 1980; 1: 10
- [36]江苏新医学主编·上海人民出版社, 中药大辞典

- . 1977;560
- [37]饶曼人. 江苏中医. 1980;21(9):67
- [38]Takuo Kosuge et al. Chem Pharm Bull. 1976;24:176
- [39]黄能惠等. 中国药理学报. 1980;6(1):34
- [40]刘天培等. 药学报 1966;2(2):250
- [41]顾科民. 第二军医大学学报. 1982;3(1):13
- [42]周远鹏等. 中草药. 1983;14(6):29
- [43]周远鹏等. 中华医学杂志. 1978;58(11):664
- [44]Konno et al. Planta Medica. 1979;35(2):150
- [45]杨煜荣等. 药学报. 1966;2(5):572
- [46]李德兴等. 药学报. 1966;2(2):101
- [47]Hikino H, et al. J Pharmacobi-Dynamics. 1980;3:514
- [48]国外医学(中医中药分册). 1981;2:59
- [49]Arichi S and Uchida Y; UK Patent Application (Published 1981), GB 2053 680A
- [50]西安医学院组胚教研室. 西安医学院科学技术研究技术革新, 第一集. 1959;10
- [51]刘天培、潘鑫鑫. 药学报. 1966;2(3):13
- [52]国外医学(中医中药分册). 1981;3:57
- [53]Hikino H, et al. 药学报 1979;99:252
- [54]矢数圭堂. 日本东洋医学会志. 1965;16:76
- [55]小岛喜久男. 日本东洋医志. 1968;19:88
- [56]国外医学(中医中药分册). 1979;1:33
- [57]张平. 皖南医学院学报 1982;2:48
- [58]丁光霞. 陕西中医 1985;7:299
- [59]金治萃等. 中草药 1987;78(8):30
- [60]Osaka, Yakuhin; k. k. Jpn 922;58:15
- [61]Hikino, Hiroshi; Tokyo JP 60,231616
- [62]周远鹏. 中药通讯. 1988;13(5):43~45
- [63]金治萃等. 内蒙古医学杂志. 1978;2:79~80
- [64]周远鹏、江京莉. 中药药理与临床 1992;8(2):43~46
- [65]韩公羽、梁华清等. 第二军医大学学报. 1989;10(1):94
- [66]韩公羽、梁华清等. 第二军医大学学报. 1991;12(1):10~12

## 正交设计法研究酸枣仁口服液的提取工艺

王菊荣 袁锦华 刘振强

(海军第 401 医院 青岛 266071)

**摘要** 本文用正交设计法研究酸枣仁口服液的提取工艺,考察加水量,煎提时间和煎提温度对浸出率的影响,并对实验结果进行方差分析,表明:加水量对浸出率影响极显著( $P < 0.01$ )温度影响显著( $P < 0.05$ ),而时间在 0.5~1.5h 之间无显著性差异( $P > 0.05$ )。确认将酸枣仁粉碎过 2 号筛加 6 倍量水,煮沸后即刻控温在 90℃,浸提 2 次,合并滤液或减压浓缩至一定量即得。

**关键词** 酸枣仁;正交设计;提取工艺

酸枣仁为鼠李科植物酸枣(*Ziziphus spinosa*)的干燥成熟种子。药用炮制品炒枣仁是中医治疗虚烦不得眠的主药<sup>[1]</sup>。具有良好的安眠作用<sup>[2]</sup>;能养肝、宁心、敛汗、生津。内含多种生物活性成分,150g/kg 小鼠灌胃无毒性症状<sup>[3]</sup>。我们将其制备成口服液治疗失眠多梦的病症效果良好。工作实践中发现酸枣仁浸出物量受提取方法中各种因素影响而有变化,为了确定最佳提取工艺,我们用正交试验对其制备工艺进行了实验研究。

### 一、实验材料和仪器

(一)炒枣仁 采购于崂山药材站。经外观、性状鉴别符合《药典》规定,按《药典》附录水溶性浸出物测定方法,测得本品水溶性浸出物的百分含量为 15.75%(3 次测定平均值)。

(二)仪器 TG-328A 分析天平,电热恒温水溶锅,可调电热保温套, NXG202-IB 型电热干燥箱, WQ-77 型电热真空干燥箱。

### 二、实验方法与结果