

## · 天然药物化学 ·

## 月见草油的研究概况

李国栋<sup>1</sup>, 范伟<sup>1</sup>, 陆国浩<sup>1</sup>, 沙瑞国<sup>2</sup>(1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 中国人民解放军 52854 部队医院, 天津 301715)

**摘要** 目的: 综述月见草油的研究概况, 为月见草油的进一步研究提供参考。方法: 根据国内有关文献, 从月见草油的提取、含量测定、药理学、药动学、毒理学及临床应用等几方面进行综述。结果: 月见草油来源较稳定, 质量可控, 高效低毒, 临床应用广泛。结论: 月见草油是一种很有发展前途的抗氧化、抗炎、降血糖药物。

**关键词** 月见草油; 研究概况

中图分类号: R931.71

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2003)03-0171-04

月见草(*Oenothera biennis* L.) 俗称山芝麻、夜来香, 系柳叶科多年生草本植物, 原产于北美洲, 后因我国东北引入作花卉栽培而逸为野生, 现主产于我国东北东部山区。月见草油(evening primrose oil) 得自月见草的种子, 它含有多种人体必需脂肪酸: 油酸占 11%, 亚油酸占 7%,  $\gamma$ -亚硫酸占 7%~14%, 棕榈酸占 6%。其主要有效成分为  $\gamma$ -亚麻酸( $\gamma$ -linolenic acid, 化学结构为顺-6,9,12-十八碳三烯酸), 在体内可转变成花生四烯酸, 为前列腺素及生物膜的构成提供前体<sup>[1]</sup>。现已有实验证明, 月见草油具有明显的抗炎、抗氧化、抗血栓、降血脂、降糖、减肥等作用, 对糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、冠心病等也具有显著疗效, 并在医疗、保健及食品工业等领域有着广泛的应用前景。本文试对月见草油的研究现状作一综述。

### 1 月见草油的提取

月见草油的碘值为 139.7, 属于干性油, 比重比水略轻, 在无氧条件下, 随着时间增加氧化值基本不变, 而在有氧条件下, 随时间增加氧化值变化显著<sup>[2]</sup>。传统提取方法为预榨浸出法, 其所得月见草油溶剂残留量高, 不适用于生产医药品和化妆品, 可以用来制取调和油、营养油供食用; 用纯净的正己烷浸出的月见草油, 质量尚可, 但生产成本低, 生产厂家很少采用<sup>[3]</sup>。朱丹等人利用尿素包合法, 在对几组不同配比的处方结果进行比较后筛选出脂肪酸: 尿素: 95%乙醇 = 1:3:8 的最佳配比, 使月见草油  $\gamma$ -亚麻酸含量由 9.6% 提高到 48.6%, 降低了生产成本, 缩短了提取时间, 更便于老工业上的大规模生产<sup>[4]</sup>。张恒弼等通过皂化分离, 利用形成的饱

和脂肪酸和不饱和脂肪酸钠盐在乙醇中溶解度的不同, 富集  $\gamma$ -亚麻酸, 使其含量从 8.1% 提高到 19%, 再用溴化、脱溴法, 在无水的条件下提取高纯度  $\gamma$ -亚麻酸, 使其含量达到了 95%<sup>[5]</sup>。于世涛等人将酯交换反应用于月见草油  $\gamma$ -亚麻酸含量富集的工艺路线中, 并用气相色谱进行了分析, 发现该方法尽可能地减少了产品在操作过程中人为造成的损失, 提高了富集效率<sup>[6]</sup>。崔刚等人则采用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术从月见草种子中萃取出月见草油, 其在 50℃、25MPa 时的萃取率为 20%, 且所得的油具有较低的皂化值, 意味着高级脂肪酸的含量相对高, 说明油的质量好<sup>[7]</sup>。

### 2 月见草油中有效成分的含量测定

月见草油的活性成分为  $\gamma$ -亚麻酸, 据国内文献报道, 制定其质量标准主要以月见草油中的  $\gamma$ -亚麻酸的含量为参考依据。

现常用来测定  $\gamma$ -亚麻酸含量的方法为气相色谱法。韦业成等人用快速皂化及三氟化硼-甲醇试剂将月见草油的脂肪酸转化成甲酯, 在丁二酸二乙二醇酯柱上进行气相色谱分析, 以外标法进行定量测定, 能够满意地测定月见草油及其胶囊制剂中亚麻酸的含量<sup>[8]</sup>。魏晓舒等人选用正十九烷、水杨酸甲酯、桂皮醛作为内标物, 对月见草油软胶囊中的  $\gamma$ -亚麻酸含量采用气相色谱法测定, 结果亚麻酸甲酯的理论塔板数为 4 827, 亚麻酸甲酯与亚油酸甲酯峰的分度为 1.4, 水杨酸甲酯和桂皮醛的前后峰分离度均大于 1.5, 将其与外标法比较, 含量相近, 重现性好<sup>[9]</sup>。路萍等利用空心石英毛细管柱, 以 5% 二苯基-95% 二甲基聚硅氧烷为固定相, 十七烷酸甲酯为内标物, 采用程序升温的方法对月见草油中的脂肪酸进行分离测量, 效果良好, 测定结果表

明,月见草种子油中  $\gamma$ -亚麻酸等含量为 11.23%<sup>[10]</sup>。

Laakso; Voutilainen 等人曾尝试根据各油相中所含酰基碳数目的不同,运用 HPLC 的方法从植物的种子中分离出  $\gamma$ -亚麻酸,并接着采用 APCI-MS 联用的分析手段对其含量进行测定,结果,他们成功地测出了植物种子油中各油相所占的比例,但其具体的含量还要进一步地研究确定其吸收图谱才能测定<sup>[11]</sup>。

### 3 月见草油的药理、药剂、毒理学研究

月见草油的药理学研究包括药理学、药动学和毒理学。目前,这几方面的研究均已取得较大进展,通过对其药理活性、作用机制、体内代谢分解过程、毒副反应等几个方面的深入研究,证实月见草油具有十分广阔的开发前景。

#### 3.1 药理学

研究表明,月见草油在抗血栓、降血脂、降血糖等方面成效显著,且有抗炎、抗氧化等作用,目前已广泛应用于糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、冠心病等病的治疗中。

**3.1.1 降血脂** 月见草油静脉制剂能显著降低糖尿病患者的血胆固醇和甘油三酯,并且 HDL-Ch 有极显著上升<sup>[12]</sup>。杜笑逸等对高脂血症模型大鼠每日灌胃给药月见草油及其钠盐 2 次,25d 后,血清 TG 水平显著降低,血清 HDL-Ch 水平显著提高,且其钠盐增高 HDL-Ch 的作用更明显。再由进一步实验可以看出,月见草油及钠盐虽能显著降低脂肪肝中 TG 的含量,但其钠盐的作用却具有剂量依赖性<sup>[13]</sup>。

**3.1.2 降血糖** 糖尿病病理生理研究证明糖尿病患者  $\delta$ -6 脱氢酶活性降低,亚油酸转化为  $\gamma$ -亚麻酸发生障碍,使前列腺素 (PGE) 形成减少,而体内 PGE 不足可直接导致机体组织对胰岛素敏感性降低,使糖尿病加重。适当地给予机体月见草油,可以不依赖  $\delta$ -6 脱氢酶催化亚油酸的衍变,直接获取大量的亚麻酸-PGE 前体,使空腹血糖显著降低,总有效率达 78.27%<sup>[14]</sup>。金朝俊等报告用月见草油乳剂治疗 I 型糖尿病 90 例,其中男 44 例,女 46 例,每次服 10mL, tid, 45d 为一疗程,测量结果显示,用药后患者的空腹血糖有显著下降,其显效率与总有效率分别为 43.14% 和 77.76%<sup>[15]</sup>。

**3.1.3 抗氧化** 月见草油可明显抑制乙醇诱导的小鼠肝脏脂质过氧化作用,显著增强正常小鼠血中过氧化氢酶的活力。孙晓波等将 30 只小鼠随机分

为月见草油高剂量组和低剂量组,每天给药 1 次,连续 9d,然后用 50% 乙醇 0.3mL/只给小鼠灌胃,再禁食 8h。12h 后处死小鼠,剖取肝脏,匀浆后量取匀浆液依次加入反应试剂,用分光光度计测定各试管吸收值 (DO 值),计算过氧化脂质 (IPO) 产物丙二醛 (MDA) 的含量。结果表明,月见草油低剂量组、高剂量组与对照组相比,差异具有显著和非常显著的意义,表明月见草油对肝脏脂质过氧化作用有明显的抑制作用<sup>[16]</sup>。

**3.1.4 抗炎** 月见草油能显著抑制多种致炎因子引起的大鼠毛细管通透性的增强,炎症渗出和水肿及肉芽组织增生,抑制 PGE 及缓激肽的释放,减少炎性成分渗出,稳定溶酶体膜。实验证明,在去除大鼠的去肾上腺腺后,月见草子油的抗炎作用仍存在,所以,月见草子油的抗炎作用,不是通过兴奋垂体-肾上腺皮质系统,而是通过抑制炎症过程中的介质释放、渗出、白细胞趋化及结缔组织等环节而实现的<sup>[17]</sup>。

**3.1.5 对肾功能的影响** 国外学者认为慢性肾功能不全 (CRI) 发病过程中存在前列腺素系统代谢异常。其中 6-酮-前列腺素 (6-Keto-PGE) 是前列腺环素 (PGI<sub>2</sub>) 的衍生物,可反映 PGI<sub>2</sub> 水平,PGI<sub>2</sub> 具有强烈的抗血小板聚集及小动脉弛缓作用,抑制机体免疫反应,保护肾功能。高沪滨等对慢性肾功能不全患者服用月见草油胶丸,每日 6g,分 3 次服用,并分别在服药前后 2 周、4 周后进行检测,发现血肌酐 (Scr) 在 2 周后下降 (7.6 ± 1.0)%、4 周后下降 (13.0 ± 0.9)%,尿肌酐 (Ucr) 2 周后增加 (12.4 ± 2.0)%、4 周后增加 (30.3 ± 3.2)%,肌酐清除率 (Ccr) 2 周后增加 (20.8 ± 3.2)%、4 周后增加 (45.2 ± 6.0)%、4 周后 Ccr 有明显改善<sup>[18]</sup>。

#### 3.2 药动学

月见草油现多用乳剂,其吸收较快,生物利用度也比较高。杜建平采用大鼠和健康志愿者对月见草油乳剂的生物利用度进行了研究,结果发现大鼠灌胃的绝对生物利用度为 73.21%;幽门静脉注射绝对生物利用度为 89.91%,相对灌胃给予月见草油的相对生物利用度为 176.6%。健康志愿者相对口服月见草油胶丸的相对生物利用度为 173.5%<sup>[1]</sup>。他们还发现,在静脉注射月见草油乳剂 5min 后,亚麻酸在组织血、肝中分布量较大,且除肝脏外,其它各组织的药物浓度随时间下降较快<sup>[19]</sup>。Martens 等给 6 名志愿者服用月见草油胶囊并测定其血清中的药物浓度。志愿者每天摄入低脂肪的食

物,在 7:00 和 19:00 各服用 6 粒月见草油胶囊,测定结果表明,在晚上服用的药物代谢较快,其达峰时间( $t_{max} = 2.7 \pm 1.2$  h)比早上的( $t_{max} = 4.4 \pm 1.9$  h)短,但达峰浓度及药时曲线下面积(AUC)无明显差异<sup>[20]</sup>。

### 3.3 毒理学

经动物急慢性毒性试验证实:月见草油为无毒类物质,一般剂量未见有致突变、致畸作用。月见草油副作用甚少,个别病人服药初期有恶心便秘,继续服药可好转<sup>[21]</sup>。

## 4 月见草油制剂的临床应用

月见草油经过广泛的临床应用,证实其对高血脂、冠心病、糖尿病等具有显著的疗效。月见草油制剂在十二指肠溃疡、痤疮、肥胖病及原发性肾病综合征等疾病的治疗方面均取得了令人满意的效果。目前月见草油在抗癌、抗衰老、保健食疗领域也引起了人们广泛兴趣。临床使用的月见草油剂型一般包括软胶囊、乳剂、丸剂、霜剂等。

### 4.1 月见草油软胶囊

月见草油软胶囊是中国药典 2000 年版二部新收载的降血脂药。谭可安等报告 88 例高脂血症患者用月见草油胶囊口服,连服 4~6 周,于服药前后分别测定血清 TC、TG、LDL 和 HDL,结果 TC 平均下降 1.687mmol/L,有效率达 84.1%;LDL 平均下降 1.22g/L,有效率达 74.4%,与治疗前相比,差异均有显著性意义<sup>[22]</sup>。周廉等应用月见草油胶囊治疗体重超过正常标准的患者 86 例,他们的血脂水平均比正常人高且高密度脂蛋白胆固醇水平低,经 2 个月服药后,患者体重均有不同程度下降,故月见草油胶囊有减肥作用<sup>[23]</sup>。

### 4.2 月见草油乳剂

何明焕等以大豆卵磷脂为乳化剂将月见草油制成了 O/W 型乳剂,分散相平均粒径达 1~2 $\mu$ m,极易为机体吸收,用化学动力学预测,在室温条件下,制剂的稳定期为 1.43 年,和月见草油软胶丸相比,乳剂组降甘油三酯和升高高密度脂蛋白胆固醇的总有效率均高于软胶丸组,胆固醇降低的总有效率无明显差异<sup>[24]</sup>。成诗银等研究了月见草油乳剂对豚鼠卡那霉素内耳中毒的防治作用。他们用硫代巴比妥酸(TBA)荧光比色法测定豚鼠对照组、卡那霉素(KM)组和 KM+月见草油乳剂组耳蜗组织中丙二醛(MDA)的含量变化并在实验前后测定听性脑干反应(ABR)听阈阈移的变化,结果发现 KM 组 ABR 听阈阈移明显高于正常对照组和 KM+月见草油乳

剂组,且耳蜗组织中 MDA 含量也明显偏高,所以,月见草油乳剂具有拮抗卡那霉素内耳中毒作用<sup>[25]</sup>。许建中等运用月见草油乳剂治疗糖尿病患者,每日静脉滴注 1 次,结果 28d 后,空腹血糖显著下降,且对糖尿病患者的全血粘度、血浆比粘度、纤维蛋白原、血小板 1min 和 5min 聚集率均有极显著的下降作用<sup>[12]</sup>。

### 4.3 月见草油丸剂

刘崇智对慢性肾炎、多囊肾、高血压肾小球动脉硬化所致氮质血症的脂代谢紊乱患者服用月见草油丸治疗 2 个月后,发现他们的胆固醇水平降低,尿素氮(BUN)及血肌酐(Scr)水平亦有下降,高脂血得到部分纠正,氮质血症亦有相应改善。说明月见草油对这类患者的肾功能有良好的改善作用<sup>[26]</sup>。侯愚等在对 128 例高血脂患者用月见草油丸治疗前后观察血小板聚集率的变化,结果发现治疗后血小板抑制率提高,证明月见草油丸对高血脂患者的血小板聚集力有显著的抑制作用<sup>[27]</sup>。李冬芹等用月见草油丸和安体舒通片联合治疗痤疮 64 例,结果治愈 26 例,显效 14 例,好转 16 例,无效 8 例,总有效率 87.5%<sup>[28]</sup>。

### 4.4 月见草油霜剂

月见草油是天然植物油,内含饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸,其中油酸、亚油酸、 $\gamma$ -亚麻酸等高碳脂肪酸含量很高,对皮肤有柔软弹性感,其触觉和延展性很好,而且易被皮肤微血管吸收,能促进血液循环,防止表皮细胞角化,制成霜剂涂于皮肤表面可使其保持润滑,延缓皮肤衰老<sup>[29]</sup>。

## 5 发展前景

月见草油是至今发现的唯一含有大量  $\gamma$ -亚麻酸的植物。早在 17 世纪的欧洲就已有将其研碎敷外伤的记录,并且其口服镇痛作用也很受大家重视,它也因此而被誉为“皇室御药”。其原料月见草在我国有丰富的资源,它营养价值之早已得到大家的认可。1986 年我国首先在世界上将月见草油灌装到胶囊中用来降低血脂含量,1988 年英国又上市了用来治疗特应性湿疹的月见草油药物。所以在现代药物治疗中,月见草油的降脂、抗血栓能力是任何一种药物所不能比拟的。到目前为止,据临床实验与应用情况观察,服用月见草油还未出现很明显的毒副作用,因此,月见草油的确是一味具有较大开发前景的中药,我们药物工作者应研制更多的月见草油新剂型,进一步增加药物稳定性,提高生物利用度,使它能更好地为人类服务。(下转第 192 页)

## 答卷纸

- |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| 1. A( )B( )C( )D( )E( )  | 11. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 2. A( )B( )C( )D( )E( )  | 12. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 3. A( )B( )C( )D( )E( )  | 13. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 4. A( )B( )C( )D( )E( )  | 14. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 5. A( )B( )C( )D( )E( )  | 15. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 6. A( )B( )C( )D( )E( )  | 16. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 7. A( )B( )C( )D( )E( )  | 17. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 8. A( )B( )C( )D( )E( )  | 18. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 9. A( )B( )C( )D( )E( )  | 19. A( )B( )C( )D( )E( ) |
| 10. A( )B( )C( )D( )E( ) | 20. A( )B( )C( )D( )E( ) |

姓名\_\_\_\_\_性别\_\_\_\_\_年龄\_\_\_\_\_联系电话\_\_\_\_\_

职务\_\_\_\_\_联系地址\_\_\_\_\_邮编\_\_\_\_\_

(请您填写完以上信息连同答题卡一起寄回编辑部)

(上接第 173 页)

## 参考文献:

- [1] 杜建平,陈济民. 月见草油乳剂的生物利用度研究[J]. 沈阳药学院学报,1991,8(2):79.
- [2] 李家杰. 月见草油及其软胶囊制剂稳定性的考察[J]. 沈阳医药,1994,9(4):3.
- [3] 易国阳,于莉. 月见草种子及其油脂综述[J]. 武汉食品工业学院学报,1997,(4):17.
- [4] 朱丹. 尿素包合法提高月见草油-亚麻酸含量研究[J]. 粮食与油脂,1996,(1):29.
- [5] 张恒弼,储文功. 用化学法从月见草油中提取 $\gamma$ -亚麻酸[J]. 药学情报通讯,1990,8(3):60.
- [6] 于世涛. 用酯交换提高月见草油中 $\gamma$ -亚麻酸含量工艺路线的研究[J]. 大连轻工业学院学报,1994,13(3):75.
- [8] 崔刚. 月见草油的超临界流体萃取及质量研究[J]. 中草药,1996,27(1):15.
- [8] 韦业成,郭煜,王雅洁. 月见草油及其胶囊中 $\gamma$ -亚麻酸的含量测定[J]. 药物分析杂志,1990,10(1):15.
- [9] 魏晓舒. 气相色谱内标法测定月见草油软胶囊中 $\gamma$ -亚麻酸的含量[J]. 现代应用药学,1996,13(1):55.
- [10] 路萍,赖炳森. 毛细管气相色谱内标法测定月见草种子油中 $\gamma$ -亚麻酸的含量[J]. 中草药,1997,28(11):658.
- [11] Laakso P, Voutilainen P. Analysis of triacylglycerols by silver-ion high-performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry[J]. Lipids, 1996,31(12):1311
- [12] 许建中,金朝俊. 月见草油乳剂静脉制剂治疗糖尿病的临床研究[J]. 医学研究通讯,1994,23(10):16.
- [13] 杜笑逸,王义明,柴瑞华,等. 月见草油对实验性高血脂及脂肪肝的影响[J]. 中国药学杂志,1991,25(10):597.
- [14] 曲彩虹. 月见草油药理研究与临床应用[J]. 时珍国医国药,1999,10(8):629.
- [15] 金朝俊. 月见草油乳剂治疗糖尿病的临床观察[J]. 中华内分泌代谢杂志,1991,17(2):106.
- [16] 孙晓波. 月见草油抗氧化作用的实验研究[J]. 中成药,1989,11(4):30.
- [17] 孙晓波. 月见草油的抗炎作用[J]. 中成药,1986,17(6):39.
- [18] 高沪滨,于仲元. 月见草油对慢性肾功能不全患者血脂及肾功能的作用[J]. 中华肾脏病杂志,1993,9(3):178.
- [19] 杜建平,陈济民. 月见草油乳剂的生理药物动力学模型探讨[J]. 沈阳药学院学报,1990,7(2):104.
- [20] Martens LJ, Meyer FP. Pharmacokinetic data of gamma-linolenic acid in healthy volunteers after the administration of evening primrose oil[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1998,36(7):363.
- [21] 刘琬珍. 月见草油的临床应用[J]. 海峡药学,1995,7(3):106.
- [22] 谭可安.  $\gamma$ -月见草油降脂及抗血小板聚集作用的临床疗效观察[J]. 吉林医学,1986,7(3):6.
- [23] 周廉,张国庆,量淑萍,等. 月见草油对血脂和体重影响的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,1993,13(7):438.
- [24] 何明焕. 月见草油乳剂的研制与疗效观察[J]. 中成药,1990,12(3):2.
- [25] 成诗银,高鹏飞. 中药月见草油乳剂拮抗卡那霉素对内耳中毒作用[J]. 第四军医大学学报,2000,21(8):971.
- [26] 刘崇智. 月见草油对肾功能的影响附8例临床观察[J]. 中草药,1994,25(1):50.
- [27] 侯愚. 月见草子油的降脂作用及血小板聚集抑制作用[J]. 白求恩医科大学学报,1986,12(2):138.
- [28] 李冬芹,慈焕英,徐春霞. 安体舒通、月见草油联合治疗痤疮64例[J]. 河南医科大学学报,1995,30(3):338.
- [29] 李谦. 月见草油及其在化妆品中的应用[J]. 日用化学科学,1998,(6):20.

收稿日期:2003-03-08