

- dependent apoptosis[J]. J Biol Chem. 2004,279(49):51057.
- [14] Milhas D, Cuvillier O, Therville N, et al. caspase-10 triggers Bid cleavage and caspase cascade activation in FasL-induced apoptosis[J]. J Biol Chem,2005, 280(20):19836.
- [15] Goepel F, Weinmann P, Schymeinsky J, et al. Identification of caspase-10 in human neutrophils and its role in spontaneous apoptosis[J]. Journal of Leukocyte Biology. 2004,75(5): 836.
- [16] Wang J, Zheng L, Lobito A, et al. Inherited human caspase-10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome type II[J]. Cell,1999,98(1):47.
- [17] Rikhof B, Corn PG, El-Deiry WS. Caspase-10 Levels are Increased Following DNA Damage in a p53-Dependent Manner[J]. Cancer Biol Ther,2003,2(6):707.
- [18] Chaudhary PM, Eby MT, Jasmin A, et al. Activation of the NF-kappaB pathway by caspase-8 and its homologs[J]. Oncogene, 2000,19(39):4451.
- [19] McDonald ER 3rd, El-Deiry WS. Suppression of caspase-8- and -10-associated RING proteins results in sensitization to death ligands and inhibition of tumor cell growth[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A,2004,101(16):6170.
- [20] Engels IH, Totzke G, Fischer U, et al. caspase-10 sensitizes breast carcinoma cells to TRAIL-induced but not tumor necrosis factor-induced apoptosis in a caspase -3-dependent manner[J]. Mol Cell Biol,2005,25(7):2808.
- [21] Shin MS, Kim HS, Kang CS, et al. Inactivating mutations of CASP10 gene in non-Hodgkin lymphomas[J]. Blood,99(11):4094.
- [22] Shin MS, Kim HS, Lee SH, et al. Alterations of Fas-pathway genes associated with nodal metastasis in non-small cell lung cancer[J]. Oncogene,2002,21(26):4129.
- [23] Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways[J]. Cell Death Differ,2003,10(1):124.
- [24] Chun HJ, Zheng L, Ahmad M, et al. Pleiotropic defects in lymphocyte activation caused by caspase-8 mutations lead to human immunodeficiency[J]. Nature,2002,419(6905):395.

收稿日期:2005-11-27

长白瑞香的化学成分及药理研究概况

扈晓佳¹,张卫东^{1,2},柳润辉²,张川²,苏娟²,徐希科²,袁鹰¹,张薇²,单磊²(1. 上海交通大学药学院,上海 200240;2. 第二军医大学药学院,上海 200433)

摘要 目的:对中药长白瑞香的化学成分和药理活性作用进行综述。方法:查阅近30年的相关文献。结果:全草主要含有瑞香素、瑞香苷等香豆素类化合物。药理活性研究表明,长白瑞香具有抗炎、抗疟、抗寄生虫、抑制蛋白激酶活性、抗癌、抗氧化等作用。结论:中药长白瑞香具有广泛的药理活性,临床上主要用来治疗冠心病、风湿性关节炎、血栓闭塞性脉管炎等。长白瑞香在我国分布较少,对其进行进一步化学和药理学研究具有重要的意义。

关键词 长白瑞香;化学成分;药理活性

中图分类号:R931.71

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2006)02-0079-03

长白瑞香 *Daphne koreana* Nakai 为瑞香科 (Thymelaeaceae) 瑞香属植物朝鲜瑞香的全草,又名朝鲜瑞香、辣根草,为落叶小灌木,生于针阔叶林及针叶林下、林缘,海拔 600~1800m 之间均有分布。主要分布于中国东北一带,朝鲜亦产^[1]。主产地在吉林省安图、长白、和龙和抚松一带^[2]。长白瑞香性味辛、热,有温中散阳,行瘀止痛的功效,为民间治疗跌打损伤的常用药。临床上主要用来治疗冠心病、风湿性关节炎、血栓闭塞性脉管炎等。近年来,国内外对长白瑞香进行了一定的研究和应用,但未见综述,现将其化学成分和药理研究作一综述。

1 化学成分

长白瑞香全草主要含有香豆素和黄酮类成分。自 1977 年以来,从长白瑞香全草中共分离得到了 7 个香豆素类成分,分别为瑞香素、瑞香苷、瑞香素-8-O-β-D-葡萄糖苷、7,8-二甲氧基香豆素、七叶内酯、双白瑞香素和瑞香素-7-O-β-D-葡萄糖苷^[3-5],其中根皮中含有瑞香素约 0.1%。为本品的有效成分,现已合成,合成品已试用于临床^[6]。此外,还分得了 β-谷甾醇和柚皮素等成分^[3,5]。

2 药理活性

2.1 镇痛作用 在多种镇痛实验中,注射和灌服瑞香素具有明显的镇痛作用。在小鼠电热板,醋酸扭

作者简介:扈晓佳(1982-),男,硕士研究生。
E-mail:alfredxjhu@sjtu.edu.cn.

体抑制法,热水刺激小鼠甩尾法以及电刺激法实验模型中,瑞香素均能显示明显的镇痛作用^[6,7]。

2.2 抗炎作用 长白瑞香的主要成分之一的瑞香素具有抗炎活性,在对大鼠血清和右旋糖酐性“关节炎”实验中,瑞香素作用与等量的水杨酸钠相似或略高。20mg/kg ip 对大鼠血清、右旋糖酐及甲醛性“关节炎”有明显的抑制作用。切除双侧肾上腺后,抗炎作用消失,能明显降低大鼠肾上腺中维生素 C 含量,切除垂体后此作用消失,提示瑞香素的抗炎作用与其对垂体-肾上腺皮质系统的兴奋作用有关^[8]。Fylaktakidou^[9]等发现瑞香素及其衍生物表现出抗炎及抗氧化活性不仅对中性粒细胞介导的超氧负离子有抑制作用,同时还是脂肪氧化酶和环氧化酶的抑制因素;瑞香素表现出抗炎活性可能还与香豆素类化合物可以抑制前列腺素合成有关。

2.3 抗疟、抗寄生虫作用 在现代研究中,发现瑞香素具有很好的抗疟、抗寄生虫的作用。王琴美等^[10]通过实验发现,瑞香素在体内和体外均有一定的杀疟原虫裂殖体的活性。单独用药,无明显的抗红细胞外期疟原虫作用。实验中发现瑞香素在 1~10mmol/L 剂量范围内有明显杀疟原虫裂殖体的作用。按第 5 天减虫率和感染鼠在 30d 内平均生存天数评价,50 或 100mg/(kg·d)×4d 瑞香素灌胃以及 10、50 或 100 mg/(kg·d)×4d 腹腔注射给药在伯氏疟原虫 ANKA 株感染鼠中的抗疟作用与 10mg/(kg·d)×4d 氯奎(CQ)灌胃的疗效相似。Guo 等^[11]通过实验发现瑞香素对伯氏鼠疟原虫也有着一定的抑制作用。尤其是在和蒿甲醚合用时,ED₅₀ 要远远低于单独用药。Mu 等^[12]还通过对恶性疟原虫的体外实验研究发现瑞香素可以降低寄生虫体内的 SOD 活性和抑制 DNA 的合成。Ye 等^[13]研究发现,瑞香素在 1~20μmol/L 剂量时在体外对卡氏肺囊虫有很好的抑制作用,其机理为瑞香素作为螯合剂和亚铁离子结合,改变生物体的生态学结构,即使细胞的内质网肿胀,液泡变空,血浆溶解,并破坏细胞核膜,从而达到抑制微生物的作用。

2.4 抑制蛋白激酶活性 在心脏疾病中,心肌肥厚和心肌硬化是一个很重要的因素。其中一个重要的环节就是血管紧张素 II 的促生长作用,从而激活蛋白激酶,后者催化核蛋白磷酸化,终使 RNA 聚合酶 II 磷酸化而得以调节细胞周期中重要的基因而促进细胞生长。现代研究表明瑞香素有很好的抑制蛋白激酶活性。徐学萍等^[14]通过实验发现瑞香素在体外能抑制蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 的活力,其中对 II 型蛋白激酶 A 的抑制作用约为 I 型蛋白激酶 A 抑制作用的 100 倍,为蛋白激酶 C 抑制作用的 1 250

倍。因此,瑞香素可以作为 II 型蛋白激酶 A 的较特异抑制剂。Yang 等^[15]在实验中发现瑞香素作为一种蛋白激酶抑制剂可以抑制酪氨酸特异性蛋白激酶、表皮生长因子、丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶和蛋白激酶 C 等的活性。在瑞香素对人肾癌细胞的体外实验中,发现瑞香素对细胞株 A-498 有抑制增殖的作用。Finn 等^[16]通过进一步实验发现瑞香素是通过影响细胞分裂周期和细胞分化期间的胞外信号调节激酶(MAPK)而产生抑制作用的,并且这种抑制作用是和浓度相关的。

此外,喻志峰等^[17]还发现,腹腔注射瑞香苷可以明显的降低高尿酸血症小鼠血清尿酸的含量;胡道道,房喻等^[18]还发现瑞香素及其铜(II)锌(II)配合物均有较强的抑制 O₂⁻ 生成能力,且能抑制由 O₂⁻ 诱导的 Hb 氧化和膜脂质过氧化,具有 SOD 样活性。

3 小结

长白瑞香是长白山珍稀植物,为吉林省一级保护植物,资源较少。且多为散生,不利于集约化生产,限制了药物开发。长白瑞香的注射液和水煎剂临床上主要用来治疗冠心病、风湿性关节炎、血栓闭塞性脉管炎等,但是目前国内对于长白瑞香的化学成分和药理活性作用方面的研究还不够深入和全面,国外尚未见长白瑞香的化学成分和药理活性成分研究的报道,很多工作有待进一步深入研究。研究长白瑞香治疗冠心病、血栓闭塞性脉管炎等的物质基础和作用机制,为长白瑞香的临床应用及开发提供理论依据,相信应该具有一定的应用前景。

参考文献:

- [1] 吉林省中医中药研究所. 长白山植物药志[M]. 吉林:吉林人民出版社,1982:757~759.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 52 卷(第一分册)[M]. 北京:科学出版社,324~325.
- [3] 黄恩喜,许卯力,阳吉贤,等. 长白瑞香化学成分的研究[J]. 中国中药杂志,1990,15(10):33.
- [4] 冀春茹,丁岗,冯卫生,等. 长白瑞香的化学成分[J]. 植物学通报,1994,11(3):48.
- [5] 刘秀梅,毛焕仁,何洪春,等. 长白瑞香化学成分的研究[J]. 吉林中医药,1997,1:41.
- [6] 刘国卿,王秋娟,杨思新,等. 祖师麻甲素的药理研究[J]. 中草药研究,1977,8(3):21.
- [7] 甘肃省药品检验所,解放军第十医院. 祖师麻有效成分的药理活性研究[J]. 中草药通讯,1978,(2):25.
- [8] 姜秀莲,曲淑岩,潘光,等. 瑞香素对中枢神经系统的抑制作用[J]. 中药通报,1986,11(3):封二.

(下转第 103 页)

表 2 样品中 SMZ 和 TMP 的含量

编号	SMZ			TMP		
	标示量(μg/mL)	测得量(μg/mL)	回收率(%)	标示量(μg/mL)	测得量(μg/mL)	回收率(%)
1	7.7266	7.7428	100.21	1.7868	1.8689	104.60
2	8.0101	7.9956	99.82	1.7063	1.7917	105.01
3	8.8046	8.7500	99.38	1.9002	1.9588	101.51
4	7.5930	7.5967	100.05	1.7264	1.7802	103.12
5	7.5976	7.6234	100.34	1.7353	1.7760	102.35
S		99.85 ± 0.53			102.0 ± 3.14	

3 讨论

3.1 溶解条件的选择 SMZ 和 TMP 在水中几乎不溶,但 SMZ 在稀盐酸、氢氧化钠试液或氨试液中易溶。TMP 在氯仿中略溶,在乙醇或丙酮中微溶,在冰醋酸中易溶。因此寻找同时溶解的条件成为解决同时测定的关键。据药典记载,SMZ 含量测定用 0.1 mol/mL 氢氧化钠溶解,而 TMP 先用无水乙醇溶解再用 0.1 mol/mL 氢氧化钠定容。因此,作者采用药典方法配制贮备溶液。以后均用 0.1 mol/L 氢氧化钠作溶剂测定。

3.2 稳定性实验 用 2.2 的方法配制 SMZ 和 TMP 液及其他的混合液分别在 0,1,2,3,4,5h 在 220~330nm 范围扫描,结果为两组分在 4h 内吸光度值无明显变化,5h 以后稍有变化,说明 SMZ 和 TMP 在 4h 内稳定。

3.3 扫描波长范围的选择 从吸收光谱图中可以看到两组分的特征吸收均在 220~330nm 范围内。所以确定扫描波长为 220~330nm。

3.4 最佳褶合条件的选择 双组分定量软件对吸收曲线褶合时可以从测定波长范围内截取任意一段,因此不同波长段就有不同回收率和 RSD。作者经试截取不同波段,用双组分定量操作系统对 5 份模拟样品进

行褶合运算,结果显示在 220~330nm 波段间隔 1nm 时,RSD 最小,回收率最好(接近 100%)。

3.5 褶合光谱的应用前景 褶合曲线分析法可以不经分离直接测定混合物含量从而避免化学分离过程中产生的误差,但本文是褶合曲线分析法在分光光度分析中的应用,所以必须服从 Beer 定律并具有加和性为前提。本实验表明,用褶合曲线分析法可直接测定泻痢停片的含量,测定中不需对样品进行特殊处理,方法简便易行,结果满意。因此,褶合光谱法在药物的含量测定及分析中具有较广的应用价值,能使多组份混合同时测定,且方便快捷,结果可靠。

参考文献:

[1] 中国药典 1995 年版. 二部[S]. 1995:498.
 [2] 张 锦. 双波长等吸收法测定泻痢停片中两组成分的含量[J]. 华西药学杂志,2002,17(2):142.
 [3] 赵雪娥,谭帮华,伍 蓉. HPLC 法测定泻痢停片中磺胺甲噁唑和甲氧苄氨嘧啶的含量[J]. 西北药学杂志,2000,15(5):197.
 [4] WuYuntian, WangGuifang, GongHuali, et al. Application of computer-aided convolution curve method to spectrophotometric analysis [J]. Journal of Medical College of PLA, 1987, 2(4):341.
 [5] 吴玉田,王桂芳,龚华礼. 褶合曲线分析法应用于去痛片中四个组份的同时定量[J]. 药学报,1990,25(3):204.

收稿日期:2005-09-19

(上接第 80 页)

[9] Fylaktakidou KC, Hadjipavlou-Litina DJ, Litinas KE, et al. Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/ antioxidant activities[J]. Curr Pharm Des, 2004, 10(30): 3813.
 [10] 王琴美,刘云光,陶 奕,等. 瑞香素的抗疟作用及其高效液相色谱分析方法[J]. 中国药物与临床,2004, 4(1): 20.
 [11] 郭 俭,倪奕昌,吴嘉彤,等. 蒿甲醚与瑞香素伍用对感染伯氏疟原虫小鼠的治疗作用[J]. 中国寄生虫学与寄生虫杂志,2004, 22(3): 164.
 [12] 牟凌云,王琴美,倪奕昌. 瑞香素对体外培养恶性疟原虫超氧化物歧化酶活性及 DNA 合成的影响[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2003, 21(3): 157.
 [13] Ye B, Zheng YQ, Wu WH, et al. Iron chelator daphnetin against Pneumocystis carinii in vitro[J]. Chin Med J, 2004, 117

(11): 1704.

[14] 徐学萍,肖殿模,周文华,等. 瑞香素在体外对蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 活力的影响[J]. 中草药,1994, 25(1): 23.
 [15] Yang EB, Zhao YN, Zhang K, et al. Daphnetin, one of coumarin derivatives, is a protein kinase inhibitor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 260(3): 682.
 [16] Finn GJ, Creaven BS, Egan DA. Daphnetin induced differentiation of human renal carcinoma cells and its mediation by p38 mitogen-activated protein kinase[J]. Biochem Pharmacol, 2004, 67(9): 1779.
 [17] 喻志峰,杨 澄,仇 熙,等. 瑞香苷对高尿酸血症小鼠的影响[J]. 中国药科大学学报,2002, 33(2): 142.
 [18] 胡道道,房 喻,崔亚丽,等. 瑞香素及其铜(II),锌(II)配合物对超氧化自由基的清除作用[J]. 中国中药杂志,1995, 20(12): 749.

收稿日期:2005-09-15