

野马追的化学成分与药理作用研究进展^Δ

吴双庆*, 夏 龙, 姚 士, 韩海燕, 张 健[△](苏州大学医学部药学院, 江苏 苏州 215123)

中图分类号 R282;R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)15-1426-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.15.29

摘 要 目的: 为野马追的进一步研究和开发提供依据。方法: 查阅近年来文献, 对有关野马追化学成分的种类、结构和药理作用进行综述。结果与结论: 从野马追中已分离得到倍半萜、黄酮、三萜、甾体等多种化合物; 其具有抗炎、抗病毒、抗微生物等多种药理活性。应加强化学成分与生物活性的研究工作, 更好地开发和利用野马追的植物资源。

关键词 野马追; 化学成分; 药理活性

野马追是菊科植物轮叶泽兰 *Eupatorium lindleyanum* DC. 的干燥地上部分, 又名白鼓钉(《江苏南部种子植物手册》)、化食草(《杭州药用植物志》)、毛泽兰(《内蒙古植物志》), 产于江苏、甘肃、山东、湖南等地。其味苦, 性平, 归肝、脾经, 具有化痰止咳、清热解毒、利尿消肿、降压的功能, 用于治疗感冒、咳嗽多痰、头疼、扁桃体炎、细菌性痢疾、高血压、慢性气管炎、支气管炎等。其枝叶入药有解表祛湿、和中化湿之效, 用于劳伤咳嗽、吐血咳血以及淋浊白带、无名肿痛等证的治疗^[1]。近年来, 随着对其化学成分、药理活性等方面研究的逐步展开, 发现其活性成分丰富, 在抗肿瘤、抗病毒等方面显示出重要的药用价值。本文就近年来野马追化学成分、药理活性的研究成果进行综述。

1 野马追的化学成分

迄今为止, 从野马追植物中发现的化学成分类型主要包括倍半萜类、黄酮类、三萜类、挥发油类、有机酸类及其他类成分, 其中以倍半萜类化合物的研究最多。

1.1 倍半萜类化合物

倍半萜类化合物是从野马追中分离得到的主要化学成分之一。迄今为止, 已得到的倍半萜类化合物主要为愈创木烷型和吉马烷型, 此外还有少量的杜松烷型和桉烷型倍半萜类。

1.1.1 愈创木烷型倍半萜类化合物 愈创木烷型倍半萜类母核为5,7环胍合的结构, 主要的变化在于取代基的不同。目前, 已报道从野马追中分离并鉴定的该类化合物有13个: Eupalinilide A (1)、Eupalinilide B (2)、Eupalinilide C (3)、Eupalinilide D (4)、Eupalinilide E (5)、Eupalinilide F (6)、Eupalinilide G (7)、Eupalinilide H (8)、Eupalinilide I (9)、Eupalinilide J (10)、Eupachinilide C (11)、Eupachinilide E (12)、Eupachifolin D (13)^[2], 具体结构见图1。

1.1.2 吉马烷型倍半萜类化合物 此类化合物在野马追的倍半萜类化合物中最为普遍, 共分离得到了21个该类化合物: Eupalinin A (1)、Eupalinin B (2)、Eupalinin C (3)、Eupalinin D (4)^[3]、Eupalinilide A (5)、Eupalinilide B (6)、Eupalinilide C (7)、Eupalinilide D (8)、Eupalinilide E (9)、3 β -Acetoxy-8 β -(4'-hydroxy-tigloyloxy)-14-hydroxy-costunolide (10)、3 β -Acetoxy-8 β -

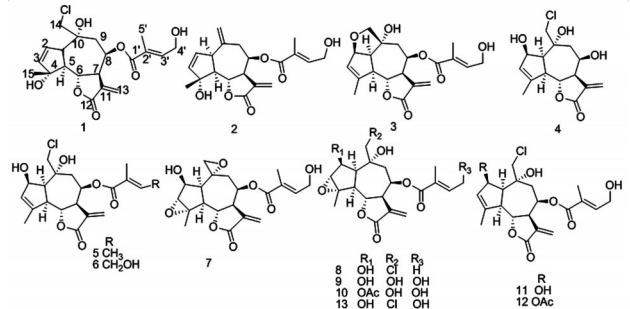


图1 愈创木烷型倍半萜类化合物结构

(4'-oxo-tigloyloxy)-14-hydroxy-heliangolide (11)、3 β -Acetoxy-8 β -(4'-oxo-tigloyloxy)-14-hydroxy-costunolide (12)、Hiyodorilactone B (13)、3 β -Acetoxy-8 β -(4'-hydroxy-tigloyloxy)-costunolide (14)^[4-5]、8 β -Tigloyloxy-2, 3-seco-6 β H, 7 α H-helianga-4Z, 11 (13)-diene-3, 10 β ; 6, 12-diolid-2-oic acid (15)、8 β -(4'-Hydroxy-tigloyloxy)-3 β , 14-dihydroxy-6 β H, 7 α H-germacra-1(10)Z, 4Z, 11(13)-trien-6, 12-olide (16)、8 β -Tigloyloxy-3 β , 14-dihydroxy-6 β H, 7 α H-germacra-1(10)Z, 4E, 11(13)-trien-6, 12-olide (17)、2 α -Hydroxyeupatilide (18)、3-Deacetylepupalinin A (19)、Heliangine (20)、Eupalinilide L (21)^[2, 6], 具体结构见图2。

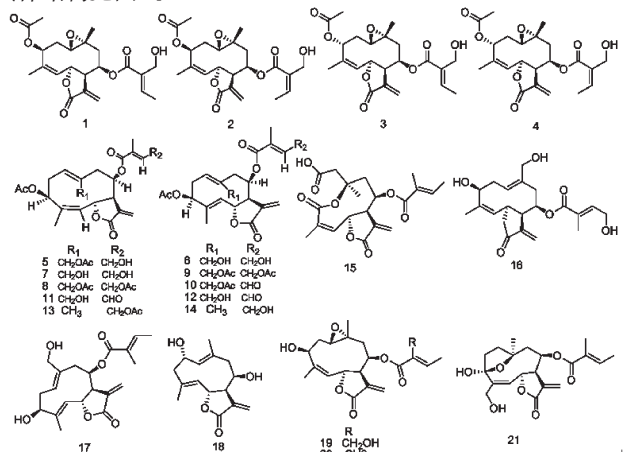


图2 吉马烷型倍半萜类化合物结构

1.1.3 杜松烷型倍半萜类化合物 Ye G等^[7]从野马追中分离得到1个杜松烷型倍半萜类化合物 Eupalinilide M, 具体结构见图3。

1.1.4 桉烷型倍半萜类化合物 Huo J等^[8]从野马追中分离得

^Δ 基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目(No.BK2011296)

* 硕士研究生。研究方向: 天然药物活性成分。E-mail: wushuangqing412@163.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 天然药物活性成分。E-mail: jianzhang@suda.edu.cn

到1个桉烷型倍半萜类化合物 Eupalinilide K, 具体结构见图4。

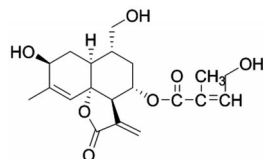


图3 杜松烷型倍半萜类化合物结构

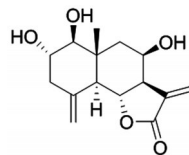


图4 桉烷型倍半萜类化合物结构

1.2 黄酮类化合物

野马追植物中富含黄酮类化合物。陈健等^[9]采用可见分光光度法测定野马追中总黄酮含量, 大约含2%左右。从野马追中分离得到的黄酮类成分主要包括: 棕矢车菊素 (Jaceosidin)、山柰酚 (Kaempferol)、槲皮素 (Quercetin)、黄芪苷 (Astragaloside)、三叶豆苷 (Trifolin)、金丝桃苷 (Hyperoside), 同时还含有芦丁 (Rutin) 等常见黄酮类化合物^[9-10]。

1.3 三萜类和甾体类化合物

野马追中发现的三萜类化合物主要为五环三萜类化合物, 如蒲公英甾醇乙酸酯 (Taraxasterol acetate)、伪蒲公英甾醇 (ϕ -Taraxasterol)、蒲公英甾醇棕榈酸酯 (Taraxasterol palmitate)、齐墩果烷醋酸酯 (Pulcherryl acetate) 等。甾体类成分则为常见的 β -谷甾醇 (β -Sitosterol)、胡萝卜苷 (Daucosterol) 等^[10-11]。

1.4 挥发油和有机酸类化合物

肖晶等^[10]采用气相色谱-质谱联用的分析方法对野马追挥发油成分进行分析鉴定, 发现野马追全草挥发油主要成分为石竹烯内酯、 β -蒎烯、棕榈酸。有机酸类成分则主要包括正十六烷酸^[11]、十一酸、十五酸、正十八酸等^[12-13]。

1.5 其他类成分

野马追中含有丰富的微量元素, 主要以 Fe、Al、Si 为主, 其次为 Sr、Ti、Mn、Ba, 再次为 Zn、B、Pb、V、Cu^[14]。

野马追茎叶及其花蕾中含氨基酸 17 种和游离氨基酸 17 种, 总氨基酸含量分别为 2.40% 和 6.51%, 游离氨基酸含量分别为 0.185% 和 0.508%, 半胱氨酸和谷氨酸含量较高, 其中 7 种为人体必需氨基酸^[15]。

2 野马追的药理活性

2.1 抗菌、抗病毒、抗微生物作用

周远大等^[16]研究发现, 野马追糖浆浓缩液对革兰阳性和革兰阴性菌及临床分离的白色念珠菌均具有一定的抗菌作用, 其中对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中间型葡萄球菌以及肺炎链球菌的半数抑菌浓度均为 1/16 原液稀释度。彭蕴茹等^[17]发现, 复方野马追胶囊体外对流感病毒 FM1 株抑制作用的半数有效质量浓度在 0.11~0.13 mg/ml 之间; 复方野马追胶囊高剂量组 (8.0 g 生药/kg) 能明显延长小鼠的生存时间, 显著降低肺指数, 减轻肺组织病变程度。Ji L 等^[18]研究了野马追提取物对食品腐败致病菌的抑制作用, 发现野马追水提取物对革兰阳性和革兰阴性菌具有广谱的抗菌活性, 最低抑菌质量浓度达到了 0.4~0.8 mg/ml, 并存在一定的量效关系。

2.2 对呼吸系统的作用

周远大等^[16]研究报道, 小鼠灌服野马追 45.1、22.6 和 11.3 g (生药)/kg, 能明显镇咳、祛痰、平喘。唐春萍等^[19]发现, 野马追对豚鼠离体气管平滑肌的静息张力和乙酰胆碱、组胺、氯化钙、氯化钾、氯化钡所致的收缩都有抑制作用, 使以上各致痉剂的量效曲线非平行右移, 最大效应降低, 其强度依次为氯化钡>氯化钾>氯化钙>组胺>乙酰胆碱, 并能明显抑制乙酰胆碱所致的外钙内流引起的收缩, 以上作用均具有剂量依赖性。江舟等^[20]研究发现, 野马追提取液能明显降低急性肺损伤大鼠肺组织中肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6、IL-8 和丙二醛 (MDA) 的含量, 从而保护急性肺损伤。杨辉等^[21]报道, 野马追提取液能明显降低急性油酸性肺损伤大鼠支气管-肺泡灌洗液中渗出细胞数、蛋白含量、肺系数及肺含水量和肺血管通透性, 从而起到防治急性肺损伤的作用。

2.3 对心血管系统的作用

江涛等^[22]报道, 野马追水提取物对苯肾上腺素 (Phe) 诱发的血管平滑肌收缩呈显著抑制作用, 表明野马追水提取物扩血管的作用与其抑制外钙内流和内钙释放密切相关。王柯静等^[23]研究了野马追总黄酮提取液对实验性高脂血症大鼠血脂水平的影响及作用途径。结果表明, 野马追总黄酮提取液能明显降低大鼠血脂水平和血黏度, 升高血清中超氧化物歧化酶 (SOD) 活力和 NO 含量, 降低过氧化脂质产物 MDA 的含量, 且有明显的量效关系, 从而发挥抗氧化和降低血黏度的作用, 进而调节血脂水平, 改善血管内皮功能。陈万一等^[24]研究表明, 野马追总黄酮能显著降低高脂模型大鼠血浆总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 水平, 升高高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 水平, 提高卵磷脂胆固醇脂酰转移酶、脂蛋白脂酶和脂肪酶活性, 而高脂模型大鼠肝脏低密度脂蛋白受体 (LDLR) mRNA 表达降低, 说明野马追总黄酮可通过促进外周组织细胞中的胆固醇向肝脏转运、激活脂代谢相关酶的活性、促进肝脏 LDLR mRNA 的表达来调节脂代谢紊乱。周远大等^[25]研究发现, 野马追能明显降低实验性血清胆固醇、甘油三酯及 LDL-C 水平, 并明显升高 HDL-C 水平, 从而有效防治高脂血症。

2.4 毒性作用

李剑平等^[26]研究发现, 野马追口服给药后, 小鼠血压、心率、心率均未见明显变化, 表明野马追口服给药对正常心血管系统无明显影响。周远大等^[27]研究了野马追的一般药理作用和毒性作用, 结果表明野马追对小鼠正常生理活动和各组织器官均无明显毒性影响。

2.5 其他作用

叶建生等^[28]研究表明, 野马追的添加量对中国明对虾的生长、饵料系数和吸收效率有促进作用, 但到达峰值后, 反而起到相反效果, 所以从促生长、降低饵料系数等方面综合考虑, 野马追的最适添加量为 1.55~1.76 g/kg。王乃馨等^[29]采用 2, 2-二苯基-1-苦肟基自由基 (DPPH) 分析法, 研究发现野马追类黄酮对 DPPH 自由基有很强的清除活性且清除率与药物浓度之间有量效关系。

3 临床应用

野马追广泛应用于临床,主要包括片剂、颗粒剂、糖浆剂等制剂品种,还有以野马追为君药的复方野马追颗粒、胶囊等产品,主要用于呼吸系统疾病和高血压等疾病的治疗。通过对临床应用的观察发现,野马追注射液治疗钩端螺旋体病具有退热显著、缓解症状快、治愈时间短的特点^[30]。同时,野马追糖浆用于治疗小儿咳喘性疾病也安全、有效^[31]。

4 结语

野马追药用资源分布广泛,除新疆外全国各地均有分布,道地药材主要产地为江苏盱眙。随着现代分离检测技术的提高,中外学者已从野马追中分离鉴定出了多种化合物,包括黄酮、倍半萜、三萜、挥发油等。药理作用研究表明,野马追提取物具有抗炎、抗菌、降血脂以及保护急性肺损伤、止咳、平喘等作用。野马追在临床上主要用于治疗慢性气管炎、支气管炎、高血压等症。我国野马追资源丰富,结合现代化学与药理研究成果,对野马追有效部位加以研究、发掘,将对野马追的开发和利用具有现实意义。

参考文献

[1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:6 876.

[2] Huo J, Yang SP, Ding J, et al. Cytotoxic sesquiterpene lactones from *Eupatorium lindleyanum*[J]. *J Nat Prod*, 2004,67(9):1 470.

[3] Ito K, Sakakibara Y, Haruna M, et al. 4 new germacranolides from *Eupatorium lindleyanum* DC.[J]. *Chem Lett*, 1979(12):1 469.

[4] Yang NY, Duan JA, Shang EX, et al. Analysis of sesquiterpene lactones in *Eupatorium lindleyanum* by HPLC-PDA-ESI-MS/MS[J]. *Phytochem Anal*, 2010,21(2):144.

[5] 杨念云,田丽娟,钱士辉,等. 野马追地上部分的化学成分研究: II [J]. 中国天然药物,2005,3(4):224.

[6] Huo J, Yang SP, Ding J, et al. Two new cytotoxic sesquiterpenoids from *Eupatorium lindleyanum* DC.[J]. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2006,48(4):473.

[7] Ye G, Huang XY, Li ZX, et al. A new cadinane type sesquiterpene from *Eupatorium lindleyanum* (Compositae) [J]. *Biochemical Systematics And Ecology*, 2008,36(9):741.

[8] 陈健,姚成.野马追中总黄酮的测定[J]. 南京师范大学学报:工程技术版,2004,4(2):16.

[9] 钱士辉,杨念云,段金廛,等. 野马追中黄酮类成分的研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(1):54.

[10] 肖晶,王刚力,魏锋,等.野马追化学成分的研究[J]. 中草药,2004,35(8):855.

[11] 杨念云,钱士辉,段金廛,等. 野马追地上部分的化学成分研究: I [J]. 中国药科大学学报,2003,34(3):220.

[12] 肖晶,卢卫斌,庄明蕊,等. 用色质联用仪分析鉴定野马追挥发油的化学成分[J]. 分析仪器,2004(3):21.

[13] 陈健. 野马追提取物化学成分的GC/MS分析研究[J]. 金陵科技学院学报,2004,20(1):30.

[14] 王晔,肖晶,肖新月,等. 野马追的微量元素研究[J]. 微量元素与健康研究,2002,19(3):28.

[15] 陈健,姚成.柱前衍生化RP-HPLC测定中药野马追中的氨基酸[J]. 林产化工通讯,2003,37(5):7.

[16] 周远大,吴妍,朱深银,等.野马追抗菌、止咳、平喘作用[J]. 中国药房,2001,12(12):716.

[17] 彭蕴茹,窦洁,黄芳,等. 复方野马追胶囊抗流感病毒实验研究[J]. 中成药,2008,30(5):650.

[18] Ji L, Luo Y, Yan G. Studies on the antimicrobial activities of extracts from *Eupatorium lindleyanum* DC. against food spoilage and food-borne pathogens[J]. *Food Control*, 2008,19(10):995.

[19] 唐春萍,江涛,陈志燕. 野马追对豚鼠离体气管平滑肌收缩功能的影响[J]. 中药药理与临床,2002,18(6):30.

[20] 江舟,杨辉,何海霞,等. 野马追对大鼠急性肺损伤保护作用研究[J]. 中国药房,2007,18(27):2 094.

[21] 杨辉,周远大,何海霞.野马追对急性油酸性肺损伤大鼠肺血管通透性的影响[J]. 中国药业,2010,19(9):5.

[22] 江涛,唐春萍,杨超燕. 野马追对大鼠主动脉环收缩反应的影响[J]. 中药药理与临床,2007,23(5):124.

[23] 王柯静,秦剑,陈万一,等. 野马追改善高脂血症大鼠血液流变性及抗氧化作用研究[J]. 中药药理与临床,2009,25(2):80.

[24] 陈万一,秦剑,何海霞,等. 野马追总黄酮对实验性高脂血症大鼠脂代谢的影响[J]. 第三军医大学学报,2009,31(16):1 589.

[25] 周远大,江舟,何海霞,等. 野马追对大、小鼠实验性高脂血症的防治作用[J]. 中国药房,2007,18(3):178.

[26] 李剑平,周远大,曾敏莉.野马追一般药理作用试验研究[J]. 中华现代医学与临床,2005,3(5):64.

[27] 周远大,陈康,何海霞,等. 野马追一般药理作用实验研究[J]. 中国药房,2005,16(2):14.

[28] 叶建生,王兴强,何执中,等. 野马追对中国明对虾幼体生长的影响[J]. 淮海工学院学报:自然科学版,2007,16(1):54.

[29] 王乃馨,王卫东,郑义,等.野马追类黄酮清除DPPH自由基活性研究[J]. 中国食品添加剂,2010(6):84.

[30] 颜乾麟.野马追治疗钩端螺旋体病32例[J]. 江苏中医药,1987(9):9.

[31] 袁梅芳. 应用野马追糖浆治疗小儿咳喘性疾病[J]. 中华现代临床医学杂志,2005,2(9):22.

(收稿日期:2012-05-20 修回日期:2012-08-18)