

两面针化学成分及其药理活性研究进展[△]

李艳芝*,王慧云[#](济宁医学院药学院,山东日照 276826)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)31-2966-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.31.32

摘要 目的:为两面针的进一步开发利用提供参考。方法:查阅近十年国内、外相关文献,对两面针的化学成分、药理活性的研究进展进行综述。结果:已从两面针中分离出生物碱类、木脂素类、香豆素类、脂肪酸类等化合物,并发现两面针有抗肿瘤、抗炎、抗溃疡、抗菌、镇痛、乙酰胆碱酯酶抑制剂样作用以及对心脑血管的保护作用。结论:应加大两面针药材资源的研究,充分应用两面针药材的各个部位,为进一步研究两面针的药用价值奠定基础。

关键词 两面针;化学成分;药理活性

两面针 *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC. 又名野花椒、入地金牛、双面针等,以蔓椒之名始载于《神农本草经》^[1],为芸香科花椒属植物,传统入药部位为根,是临床常用中药。其味辛、苦,微温,有小毒,具有祛风通络、胜湿止痛、消肿解毒等作用,为民间常用的消肿止痛中药,用于治疗牙痛、神经痛、胃痛、咽喉肿痛、风湿性关节炎、毒蛇咬伤等多种病症,其制剂在临床中也被广泛应用。现代研究证明,两面针具有消肿止痛、抗炎、抗菌等活性,尤其在抗肿瘤方面有很大的开发价值,其对多种恶性肿瘤,如胃癌、肝癌、宫颈癌和鼻咽癌等具有潜在的抑制或辅助治疗作用。现对其化学成分及其药理活性研究进展进行综述,并分析研究中的薄弱环节,提出进一步研究的重点方向,旨在为更好地开发和利用两面针资源提供参考。

1 化学成分

两面针化学成分方面的研究较为系统,目前主要集中在阐明两面针中具有抗肿瘤作用的药效物质基础,即生物碱类化学成分的研究。现有研究表明,从两面针中已分离出多种化合物,分属于生物碱类、木脂素类、香豆素类、脂肪酸类等,详见表1。

1.1 生物碱类

生物碱类化合物是两面针中最主要的化学成分,其药理活性最为显著,具有较强的抗肿瘤活性。其相关研究已有很多,这一类化合物主要为苯并菲啶类生物碱,近年来又分离得到多个新化合物。王晓玲等^[2]分离得到2个新生物碱,分别为1,3-二(8-双氢两面针碱)丙酮和8-丙酮基双氢崖椒定碱。耿岷等^[3]分离得到1个新苯并菲啶类生物碱,为8-(2'-环己酮)-7,8-二氢白屈菜红碱。Gui XG等^[4]分离得到2种新的苯并菲啶生物碱,分别为8-Methoxysangu inarine 和8-Methoxyisodecarine。Yang ZH等^[5]分离得到5种新的苯并菲啶类生物碱,分别为Zanthocadinanine A、Zanthocadinanine B、Zanthomurolanine、epi-Zanthomurolanine 和 epi-Zanthocadinanine B。

1.2 香豆素类

[△] 基金项目:山东省科技攻关项目(No.GG200910002076);济宁医学院青年基金重点项目(No.JYQ2011KZ003)

* 讲师,硕士。研究方向:中药化学成分的提取、分离、结构鉴定及药理活性。E-mail: lyzshine2007@yahoo.com.cn

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:胶体表面化学与胶体药物传输系统。E-mail: wang-huiyun@126.com

表1 从两面针中分离得到的各类型化合物

类别	化合物名称
生物碱类 ^[2-5]	1,3-二(8-双氢两面针碱)丙酮 [*] 、8-丙酮基双氢崖椒定碱 [*] 、8-Methoxysangu inarine [*] 、8-Methoxyisodecarine [*] 、Zanthocadinanine A [*] 、Zanthocadinanine B [*] 、Zanthomurolanine [*] 、epi-Zanthomurolanine [*] 、epi-Zanthocadinanine B [*] 、8-(2'-环己酮)-7,8-二氢白屈菜红碱 [*] 、8-(1'-羟乙基)-7,8-二氢白屈菜红碱、6-甲氧基-5,6-二羟基两面针碱、白鲜碱、岩椒碱、茵芋碱(Skimmianine)、5-甲氧基白鲜碱、白屈菜红碱(Chelerythrine)、两面针碱(Nitidine)、德卡花椒碱(Decarine)、Rhoibline A、二氢白屈菜红碱(Dihydrochelerythrine)、8-乙酰基二氢白屈菜红碱(Dihydrochelerythryl-8-acetaldehyde)、氧鞣木水花椒碱(Oxyvicine)、8-羟基二氢白屈菜红碱(8-Hydroxydihydrochelerythrine)、8-甲氧基二氢白屈菜红碱(8-me-Thoxydihydrochelerythrine)、8-丙酮基双氢两面针碱(8-Acetonyl-dihydrovicine)、双氢两面针碱、去N-甲基两面针碱、阿尔诺花椒酰胺、8-丙酮基白屈菜红碱、加锡弥罗果碱、博洛回碱、鹅掌秋碱(Liriodenine)、(别)隐品碱、3,6-二异丙基-2,5-哌嗪双酮、氧化两面针碱(Oxymitidine)、去N-甲基白屈菜红碱(n-Norchelerythrine)、去甲茵芋碱(Haplopine);
香豆素类 ^[6-12]	飞龙掌血酮内酯、飞龙掌血内酯、5,6,7-三甲氧基香豆素(5,6,7-Trimethoxycoumarin)、5-Methoxymarmesin、茵陈素、5,7,8-三甲氧基香豆素、5,7-二甲氧基-8-(3-甲基-2-丁烯氧基)-香豆素、5-牛儿氧基-7-甲氧基香豆素、异茵芹素、珊瑚菜内酯
木脂素类 ^[13-14]	L-芝麻脂素(L-Sesamin)、D-表芝麻脂素(D-Episesamin)、Horsfieldin、新棒状花椒酰胺(山椒素)
脂肪酸类 ^[10]	紫丁香酸(Syringic acid)、对羟基苯甲酸(4-Hydroxybenzoic acid)、顺-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙烯酸[(Z)-3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl) acrylic acid]
微量元素 ^[15-16]	Ca、Fe、Zn、Cu、Mg、Pb、Sn、K、Mn、Se等
其他类 ^[10-11]	2,4-二羟基喹啉、2,6-二甲氧基对苯醌(2,6-Dimethoxy-1,4-benzoquinone)、对羟基苯甲酸乙酯(Ethylparaben)、Stigmast-9(11)-en-3-ol、胡萝卜苷、谷甾醇、香树素

注: * 为新化合物

香豆素类是两面针中较为常见的化合物。杨国红^[6]从两面针中首次分离得到飞龙掌血酮内酯和飞龙掌血内酯2个香豆素类化合物,并首次得到飞龙掌血酮内酯的单晶X射线衍射晶体结构数据。胡疆等^[10]首次分离得到5,6,7-三甲氧基香豆素(5,6,7-Trimethoxycoumarin)。沈建伟等^[11-12]首次分离得到5-Methoxymarmesin 茵陈素、5,7,8-三甲氧基香豆素、5,7-二甲氧基-8-(3-甲基-2-丁烯氧基)-香豆素、5-牛儿氧基-7-甲氧基香豆素、异茵芹素、珊瑚菜内酯。

1.3 木脂素类

胡疆等^[13]从两面针中首次分离得到D-表芝麻脂素(D-Episesamin)和Horsfieldin。刘绍华等^[14]从两面针中分离得到新棒状花椒酰胺(山椒素),并进行了该化合物提取工艺的研究。

1.4 脂肪酸类

胡疆等^[10]从两面针中首次分离得到3个脂肪酸类,分别为紫丁香酸(Syringic acid)、对羟基苯甲酸(4-Hydroxybenzoic acid)和顺-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙烯酸[(Z)-3-(2,3,4-Trimethoxyphenyl) acrylic acid],其中顺-3-(2,3,4-三甲氧基

苯基)丙烯酸为新天然产物。

1.5 微量元素

中药是多成分协同起效的,金属元素是中药归经和药性物质基础的重要组成部分,其元素的种类、形态、含量及含量比例的改变对药效均有影响。曹一帆等^[15]运用火焰原子吸收分光光度法和石墨炉法对两面针样品中的金属元素Fe、Cu、Zn、Mg、Ca、Pb、Sn的含量进行了测定,结果Ca、Fe、Zn的含量较高。

1.6 其他类

胡疆等^[10]从两面针中首次分离得到2,4-二羟基喹啉,2,6-二甲氧基对苯醌(2,6-Dimethoxy-1,4-benzoquinone)、对羟基苯甲酸乙酯(Ethylparaben)、Stigmast-9(11)-en-3-ol、胡萝卜苷。

2 药理活性

两面针提取物药理活性的研究,主要集中在生物碱类,尤其是主要成分氯化两面针碱。两面针的药理活性主要表现在以下几个方面。

2.1 抗肿瘤作用

两面针对多种肿瘤具有抑制作用,是极具开发潜力的抗肿瘤类中药之一。刘丽敏等^[17]研究发现,氯化两面针碱2.5、5和10 mg/kg剂量对肝癌HepG₂的抑制率分别为12.06%、35.63%和60.91%,在6.25 mol/L时可完全抑制拓扑异构酶(Topo)I的催化活性,在25 mol/L时完全抑制Topo II的催化活性,表明氯化两面针碱具有较为明显的抗肝癌活性,而对DNATopo活性的抑制可能是其作用机制之一。刘华钢等^[18]研究发现,氯化两面针碱有促进两种鼻咽癌(7111、Ecv2)细胞株凋亡的作用,IC₅₀分别为(1.238 ± 0.09)、(1.641 ± 0.331) g/ml。王博龙等^[19]研究发现,氯化两面针碱能够明显抑制人口腔鳞癌细胞KB及其耐药株KBV200细胞的生长,其作用机制可能是通过下调细胞周期蛋白(cyclin)B1的转录与表达来诱导KB细胞及其耐药株KBV200的G₂/M期阻滞,从而抑制其增殖。有研究表明,两面针氯仿提取物对人宫颈癌细胞株Hela^[20]和人胃癌细胞7901^[21]有抑制作用。秦三海等^[22]研究发现,氯化两面针碱有促进肺癌SPC-A-1株和舌癌Tca8113株凋亡的作用。徐强等^[23]通过研究首次证实了氯化两面针碱可诱导人骨肉瘤MG-63细胞凋亡,其诱导凋亡作用与上调Bax/Bcl-2比率、激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白水酶(Caspase)级联反应有关。

2.2 对心脑血管的作用

徐露^[24]采用线栓法复制大鼠右侧大脑中动脉永久性阻塞模型,观察3种剂量的两面针总碱对急性脑缺血的作用。结果表明,高、中剂量的两面针总碱有明显的抗急性脑缺血作用,低剂量的两面针总碱对脑梗死的治疗无明显作用。

2.3 抗炎、抗溃疡作用

刘绍华等^[25]采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀法及腹腔染料渗出法,对两面针根的提取物S-0进行了抗炎药理实验。结果表明,S-0在150 mg/kg剂量时,对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀有明显抑制作用,抑制率为63.45% ($P < 0.01$)。冯洁等^[26]应用小鼠耳廓肿胀、脚肿胀及棉球肉芽肿胀等实验,对比研究两面针根及茎的不同极性提取物的抗炎活性。结果显示,除茎水层低剂量组的抗炎活性与模型组比较无显著性差异外,其余各部位的高、中、低剂量组(1、0.5、0.25 g/kg)与模型组比较,均有显著的抗炎作用。周劲帆等^[27]首次应用超临界CO₂(SFE-CO₂)技术萃取两面针根挥发油,采用小鼠耳廓肿胀、脚趾肿胀及棉球肉芽肿胀等实验评价其抗炎活性。结果显示,两面针根挥发油具有显著的抗炎活性。徐露等^[28]通过动物实验证实,高剂

量两面针总碱对大鼠溃疡性结肠炎具有治疗作用,其机制可能与减少炎症介质和抗氧自由基有关。庞辉等^[29]通过动物实验证实,两面针总碱具有良好的抗胃溃疡作用,其抗胃溃疡作用可能是通过抑制丙二醛(MDA)含量升高、超氧化物歧化酶(SOD)活性下降和NO含量下降取得的。

2.4 镇痛作用

刘绍华等^[25]采用热板法和扭体法对两面针根提取物S-0进行了镇痛药理实验。结果表明,S-0具有显著的镇痛作用。冯洁等^[26]采用醋酸扭体法及热板法实验对比研究两面针根及茎的不同极性提取物的镇痛作用。结果显示,两面针根和茎的不同部位镇痛活性与模型组比较均有显著性差异,其中活性最强的为根的正丁醇部位。周劲帆等^[27]首次应用SFE-CO₂技术萃取两面针根的挥发油,应用热板法及扭体法考察其镇痛作用。结果显示,两面针根的挥发油能明显减少小鼠的扭体次数,显著提高小鼠的痛阈值。王希斌等^[30]采用小鼠醋酸扭体法、热板法考察了从两面针中提取的木脂素化合物——结晶-8的镇痛作用。结果显示,结晶-8有较显著的镇痛作用。

2.5 抗菌活性

两面针提取物具有广谱抗菌活性。Bhaattacharya S等^[31]采用纸片扩散法和肉汤稀释法分别考察了两面针根和茎皮水提取物及乙醇提取物的抗菌活性,测定了其对5种革兰阳性菌(葡糖球菌、链球菌、芽孢杆菌、八叠球菌和枯草杆菌)和2种革兰阴性菌(肺炎杆菌和大肠杆菌)的最低抑菌浓度(MIC)。结果显示,除茎皮水提取物对八叠球菌和枯草杆菌抑菌活性为阴性外,其他各提取物在高浓度下均有不同程度的抑菌活性,其中两面针根的乙醇提取物对芽孢杆菌的抑菌活性最强。

2.6 乙酰胆碱酯酶抑制剂样作用

老年痴呆(AD)严重威胁着老年人的生命健康,并且发病率呈逐年上升趋势,寻找治疗AD的药物迫在眉睫^[32]。Yang ZD等^[33]通过研究首次证实了两面针根中提取的总生物碱具有显著的乙酰胆碱酯酶抑制活性,其中茵芋碱为有效成分,该研究结果预示茵芋碱在治疗老年痴呆(AD)方面可能具有开发价值。

2.7 毒性

两面针作为抗肿瘤药物的热门研究对象,其毒性如何是决定其能否广泛应用于临床的关键因素。韦敏等^[34]通过研究首次证实了氯化两面针碱对人胚肝细胞L-02和人胚肾细胞293有一定的毒性作用,且其抑制细胞生长随药物浓度的增加而增加,加入人酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)后,可明显减轻氯化两面针碱对人胚肝细胞L-02和人胚肾细胞293的毒性作用。黄惠琳等^[35]观察不同浓度的氯化两面针碱对斑马鱼心脏的影响发现,氯化两面针碱可导致斑马鱼心率值降低,且随着氯化两面针碱浓度的升高其心率值进一步降低,随着给药时间的延长,氯化两面针碱毒性增加。

3 讨论

两面针为我国常用中药,主要分布于广西、广东、云南、福建等省,生长于山野坡地灌木丛中,以广西资源最为丰富。其化学成分复杂,药理作用广泛,在医药、日用化工品等方面具有广阔的开发前景。针对目前对两面针的研究,提出以下几点建议,旨在明确两面针进一步研究的重点方向。

目前,两面针的研究表现出不均衡的状态,主要集中在化学成分及药理活性方面,这些研究为两面针的开发利用起到了重要的推动作用,但忽略了资源的重要性。近年来,随着人

们对两面针生物活性研究的不断深入,其用途不断拓宽,药材需求量也急剧增加,法定入药部位因临床和生产用量大、生产周期长而基本不能满足市场的用量需求,长期依赖野生资源的现状使两面针野生资源遭到严重破坏。野生资源急剧减少是众多具有重大开发潜力药材面临的普遍问题。从可持续利用角度出发,如何保护两面针种质资源变得越来越紧迫,如借助先进的分子技术,评价种质资源的遗传多样性和遗传特性,指导两面针的种质资源管理、GAP栽培的种质选择和遗传育种应作为未来研究的重点方向,真正做到两面针的高产、高质和可持续利用。

虽然目前对两面针化学成分及药理活性的研究较多,但主要集中在具有抗肿瘤作用的生物碱类化合物上,对其他类的化学成分及其药理活性的研究则较少。对具有广泛生物活性的生物碱的研究也主要集中在抗肿瘤方面,且具体的有效成分及抗肿瘤机制还很不明确。因此,今后应加强两面针中其他类化学成分及药理活性的系统研究,明确其中的有效单体化合物及具体的作用机制,为临床应用提供科学依据。

为了满足人类对两面针日益增大的需求,有必要对两面针其他部位如茎、叶等进行研究,探究其是否具有和根类似的化学成分及药理作用,为两面针资源的扩大提供依据。

目前,对两面针的开发利用主要集中在医药及日用品(如两面针牙膏)方面,对其他方面如食品则有待开发。曹一帆等^[15]通过研究表明,中药两面针中含有多种人体必需微量元素(Fe、Cu、Zn、Mg、Ca等),其中Ca、Fe、Zn的含量较高,今后可以进行两面针保健食品的开发,发挥其更大的社会效益和经济效益。

参考文献

[1] 国家中医药管理局.中华本草:4部[M].上海:上海科学技术出版社,1999:3 821.

[2] 王晓玲,马燕燕,丁克毅,等.两面针中的两个新生物碱[J].中草药,2010,41(3):340.

[3] 耿岷,李定祥,施滔,等.两面针中一个新的苯并菲啶类生物碱[J].中国天然药物,2009,7(4):274.

[4] Cui XG, Zhao QJ, Chen QL, et al. Two new benzophenanthridine alkaloids from *Zanthoxylum nitidum*[J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2008, 91(1): 155.

[5] Yang ZH, Cheng MJ, Chiang MY, et al. Dihydrobenzo[c]phenanthridine alkaloids from stem bark of *Zanthoxylum nitidum*[J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(4): 669.

[6] 杨国红.两面针的化学成分和飞龙掌血酮内酯的晶体结构[J].中草药,2009,40(增刊):93.

[7] 徐磊,牛筛龙,吴之琳,等.两面针中苯并菲啶类生物碱的研究[J].中草药,2009,40(4):538.

[8] 王晓玲,马明芳,丁立生.两面针的化学成分研究[J].中国药学杂志,2008,43(4):253.

[9] 李定祥,闵知大.两面针中生物碱的分离[J].中国天然药物,2004,2(5):285.

[10] 胡疆,张卫东,柳润辉,等.两面针的化学成分研究[J].中国中药杂志,2006,31(20):1 688.

[11] 沈建伟,张晓峰,彭树林,等.两面针中的化学成分[J].天然产物研究与开发,2005,17(1):33.

[12] 沈建伟,张晓峰,汤子俊,等.两面针中的香豆素成分[J].中草药,2004,35(6):619.

[13] 胡疆,徐希科,柳润辉,等.两面针中苯丙素类成分研究[J].药学服务与研究,2006,6(1):51.

[14] 刘绍华,覃青云,方堃,等.两面针中新棒状花椒酰胺提取

工艺的研究[J].天然产物研究与开发,2005,17(4):482.

[15] 曹一帆,程齐来,徐仙赞.原子吸收法测定中药两面针微量元素含量[J].湖北农业科学,2009,48(11):2 849.

[16] 冯洁,王冬梅,周劲帆,等.中药两面针不同入药部位金属元素的含量测定[J].药物分析杂志,2011,31(12):2 232.

[17] 刘丽敏,刘华钢.氯化两面针碱的抗肝癌活性及对DNA拓扑异构酶的影响[J].中国药理学通报,2010,26(4):497.

[18] 刘华钢,秦三海,王博龙,等.氯化两面针碱体外诱导两种鼻咽癌株的细胞凋亡[J].华西药学杂志,2007,22(5):514.

[19] 王博龙,刘华钢,秦三海,等.氯化两面针碱对KB及KBV200细胞周期的影响及其机制[J].广西医科大学学报,2007,24(2):220.

[20] 王宏虹,刘华钢,黄慧学,等.两面针抗宫颈癌谱-效关系研究[J].中药药理与临床,2011,27(5):84.

[21] 申庆荣,黄慧学,王宏虹,等.两面针提取物抗胃癌谱效关系研究[J].中国中药杂志,2011,36(19):2 693.

[22] 秦三海,刘华钢,王博龙,等.氯化两面针碱体外诱导肺癌SPC-A-1、舌癌Tca8113两种肿瘤细胞株凋亡的研究[J].中国药理学通报,2007,23(2):279.

[23] 徐强,李朝旭,叶招明.氯化两面针碱对人骨肉瘤细胞的诱导凋亡作用及其机制[J].南方医科大学学报,2011,31(2):361.

[24] 徐露.两面针总碱对大鼠局灶性脑缺血的保护作用[J].中国中医急症,2011,20(8):1 261.

[25] 刘绍华,覃青云,方堃,等.两面针提取物(S-O)对小鼠镇痛、抗炎和止血作用的研究[J].天然产物研究与开发,2005,17(6):758.

[26] 冯洁,周劲帆,覃富景,等.两面针根和茎抗炎镇痛不同部位活性比较研究[J].中药药理与临床,2011,27(6):60.

[27] 周劲帆,覃富景,冯洁,等.两面针根挥发油的抗炎镇痛作用研究[J].时珍国医国药,2012,23(1):19.

[28] 徐露,黄彦,董志,等.两面针总碱对溃疡性结肠炎大鼠抗炎作用的实验研究[J].中国中医急症,2010,19(3):480.

[29] 庞辉,何惠,简丽娟,等.两面针总碱抗胃溃疡作用研究[J].中药药理与临床,2007,23(1):38.

[30] 王希斌,刘华钢,杨斌,等.两面针中木脂素化合物结晶-8的镇痛作用[J].广西医科大学学报,2010,27(3):363.

[31] Bhattacharya S, Zaman MK, Haldar PK. Antibacterial activity of stem bark and root of Indian *Zanthoxylum nitidum* [J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2009, 2(1): 30.

[32] 朱海升,刘鄂湖,鞠娟,等.抗老年性痴呆的天然药物研究进展[J].中国药房,2007,18(3):223.

[33] Yang ZD, Zhang DB, Ren J, et al. Skimmianine, a furoquinoline alkaloid from *Zanthoxylum nitidum* as a potential acetylcholinesterase inhibitor[J]. *Med Chem Res*, 2012, 21(6): 722.

[34] 韦敏,刘丽敏,李丹妮.氯化两面针碱对肝、肾的毒性及酸性成纤维细胞生长因子对其的保护作用研究[J].中成药,2009,31(9):1 338.

[35] 黄惠琳,刘华钢,蒙怡,等.氯化两面针碱对斑马鱼胚胎心脏影响的初步研究[J].广西医学,2011,33(5):546.

(收稿日期:2012-08-16 修回日期:2012-12-24)