

阿魏的化学成分、药理作用及毒理学研究进展<sup>△</sup>梅丽平\*, 王晓琴, 王玉华<sup>#</sup>(内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0534-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.32

**摘要** 目的:为进一步研究阿魏的化学成分、药理作用及毒理学提供文献依据。方法:以“阿魏”“化学成分”“药理作用”“临床应用”“毒理学”“*Ferula assa-foetida*”等为关键词,组合检索2000—2014年在PubMed、NCBI、中国知网、万方、维普等数据库中有关阿魏的化学成分、药理学与毒理学的文献并进行分析。结果:共查阅到有效文献41篇。阿魏的化学成分包括倍半萜类及挥发油、香豆素类和其他类;阿魏具有抗炎、免疫、抗氧化、抗肿瘤、抗过敏、抗凝血、抑菌杀虫等多种药理作用,临床上常用来治疗心血管、消化性胃溃疡、解热镇痛;在毒理学方面,阿魏可致呼吸系统、神经系统中毒症。结论:对阿魏的化学成分、药理药效的研究已取得初步成效,但还应加强其作用机制和毒理学方面的研究。

**关键词** 阿魏;化学成分;药理作用;临床应用;毒理学

阿魏系伞形科(Umbelliferae)阿魏属(*Ferula* L)植物,早期使用的阿魏药材都依赖于进口,主产于中亚和西亚地区及伊朗、阿富汗、西伯利亚、印度、巴基斯坦等国家。2010年《中国药典》(一部)记载了阿魏属项下的新疆阿魏(*Ferula sinkiangensis* K.M. Shen)和阜康阿魏(*F. fukanensis* K. M. Shen)<sup>[1]</sup>两个品种,其主产于中国新疆,主要生长在戈壁滩及荒山等多沙地带。我国阿魏药材有26种,其中有6种植株分泌的树脂具有特殊葱蒜样臭味<sup>[2-3]</sup>,其树脂入药,性温,味苦辛,具有消积、杀虫的功效,常用于治疗症瘕痞块、虫积、肉积、心腹冷痛、疟疾、痢疾等症<sup>[1]</sup>。阿魏始载于《新修本草》,被列为中品<sup>[2]</sup>。在入药应用方面,阿魏除入中药外,又入藏药和蒙药。目前,对于阿魏化学成分的研究已经有了较好的基础,对其药理药效也有了较好的认识,但对其作用机制还需进一步研究,对其毒理学研究还处于起步阶段。故笔者以“阿魏”“化学成分”“药理作用”“临床应用”“毒理学”“*Ferula assa-foetida*”为关键词,组合检索2000—2014年在PubMed、NCBI、中国知网、万方、维普等数据库中有关阿魏的化学成分、药理作用及毒理学的文献,结果得到有效文献41篇,现对其进行如下综述。

## 1 化学成分

阿魏的化学成分十分丰富,主要含有挥发油、树脂、树胶、多糖等,其中含挥发油约10%~17%、树脂约40%~64%、树胶约25%<sup>[4]</sup>。特征性化学成分有倍半萜、挥发油、香豆素、苯丙素,其中,倍半萜化合物多以酯、内酯的形式存在,并多具有生物活性。

### 1.1 倍半萜类及挥发油

在阿魏中,倍半萜类及挥发油的含量较高,也是阿魏的特征性化合物,其中,部分挥发油成分具有倍半萜结构。

1.1.1 倍半萜类 倍半萜类化学成分主要以愈创木烷型(表1中化合物1)、胡萝卜烷型为主。倍半萜类化合物除少数呈游离状态外,多与脂肪酸、芳香醇成酯存在<sup>[5]</sup>,有的还以酮的衍生物形式存在(表1中化合物2~9)。部分挥发油类化合物以倍

半萜结构存在(表1中化合物10~11)。倍半萜类化学成分的有关信息见表1。

表1 阿魏的倍半萜类化学成分

化合物序号	化学名称	分子式及分子质量	来源	部位	文献
1	愈创木醇	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O 222.20	<i>Ferula feruloides</i> (Steud.) Korovin <i>Ferula ferulaeoidis</i> (Steud.) Korov	根 树脂	[2,6]
2	ferulin D	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> 396.23	<i>Ferula ferulaeoides</i>	根	[7]
3	ferulin E	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 382.21	<i>Ferula ferulaeoides</i>	根	[7]
4	asimafoetida	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub> 424.22	<i>Ferula assafoetida</i>	树脂	[8]
5~7	fukanefurochromones A~C	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 394.21	<i>Ferula fukanensis</i>	根	[9]
8~9	fukanefurochromones D~E	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub> 382.18	<i>Ferula fukanensis</i>	根	[9]
10	cyclohexane-1-ethenyl-1-methyl-2-(1-methylethenyl)-4-(1-methylethylidene)	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> 204.19	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
11	cyclohexene-6-ethenyl-6-methyl-1-(1-methylethyl)-3-(1-methylethylidene)-(s)	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> 204.19	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]

1.1.2 挥发油类 阿魏中挥发油的结构主要以萜类的环化结构为主(表2中化合物15~17),其次是多硫化物(表2中化合物12~13,22~25)。多硫化物是阿魏具有特异葱蒜臭味的原因,例如仲丁基丙烯基二硫化物。除此之外,阿魏中还含有其他挥发油类化合物(表2中化合物14,18~21)。挥发油类化学成分的有关信息见表2。

### 1.2 香豆素类

香豆素是最早从阿魏中得到的一类化合物,大部分都是以伞形花内酯为母核的香豆素,还有少数香豆素为呋喃香豆素及3位含氧取代(表3中化合物49),但对于吡喃香豆素及其他取代类型香豆素尚未见报道。对于母核为伞形花内酯的香豆素化合物,根据取代基不同可分为单萜香豆素、倍半萜香豆素及其他香豆素。其中倍半萜香豆素衍生物最为多见,按倍半萜结构的差异可分为链状倍半萜取代(表3中化合物26)、单环倍半萜取代(表3中化合物33,39~40,42~43,45)、双环倍

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360678);内蒙古自治区科技计划项目(No.20121502)

\* 硕士研究生。研究方向:中蒙药材化学成分及质量分析。E-mail:lipingmei0612@126.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:中蒙药药效物质基础及质量控制。电话:0471-6653151。E-mail:yuhuwang59@163.com

表2 阿魏的挥发油类化学成分

化合物序号	化学名称	分子式及分子量	来源	部位	文献
12	顺仲丁基-1-丙烯基二硫化物	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> S <sub>2</sub> 162.05	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen	树脂	[11]
13	仲丁基-1-丙烯基二硫化物	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> S <sub>2</sub> 162.05	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen	树脂	[11]
14	对羟基苯甲酸乙酯	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> 166.06	<i>Ferula lehmannii</i>	树脂	[12-13]
15	bicyclo-3.1.1-heptane-6,6-dimethyl-2-methylene	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> 136.13	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
16	bicyclo-3.1.0-hex-2-ene-4-methyl-1-(1-methylethyl)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> 136.13	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
17	cyclohexene-1-methyl-4-(1-methylethenyl)	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> 136.13	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
18	6-octen-1-ol-3,7-dimethyl-acctate	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> 198.16	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
19	1,6,10-dodecatriene-7,11-dimethyl-3-methylene	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> 200.16	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
20	bicyclo-2.2.1-heptan-2-ol-1,7,7-trimethylacetate(R)/(S)	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> 196.15	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
21	3-nonen-1-ol	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> O 142.14	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
22	1-butenyl-1-(methyl) propyl disulfide(Z/E)	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> S <sub>2</sub> 176.07	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
23	methylethylidene-1-(methyl) propyl disulfide	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> S <sub>2</sub> 162.05	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
24	disulfide,bis(1-methylpropyl)	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> S <sub>2</sub> 178.08	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]
25	methylethyl-1-(methyl)propyl disulfide	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> S <sub>2</sub> 164.07	<i>Ferula ferulaeoidis</i> Korov	根	[10]

半萜取代(表3中化合物27~32、34~38、41、46~47、50~51)。同时,也有学者从阿魏中分离得到异戊烯二氢呋喃类香豆素(表3中化合物44)及特殊结构的倍半萜香豆素衍生物和简单香豆素伞形酮(表3中化合物48)。香豆素类化学成分的有关信息见表3。

表3 阿魏的香豆素类化学成分

化合物序号	化学名称	分子式及分子量	来源	部位	文献
26	伞形花素	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> 366.22	<i>F. fukanensis</i> K. M. Shen <i>Ferula szovitsiana</i> <i>Ferula flabelliloba</i> <i>Ferula asafetida</i>	根 根 根 树脂	[13-14] [15] [16] [17]
27	法尼斯澀醇 B	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 382.21	<i>Ferula sinkiangensis</i> K. M. Shen <i>Ferula szovitsiana</i> <i>Ferula flabelliloba</i> <i>Ferula asafetida</i>	根 根 根 树脂	[3,18] [15] [16] [17]
28	法尼斯澀醇 C	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 382.21	<i>Ferula sinkiangensis</i> K. M. Shen <i>Ferula szovitsiana</i> <i>Ferula asafetida</i> <i>Ferula assafoetida</i> <i>Ferula lehmannii</i> Boiss	根 根 根 树脂 树脂 根	[18-19] [15] [17] [8] [20]
29	法尼斯澀醇 A	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 382.21	<i>Ferula sinkiangensis</i> K. M. Shen <i>Ferula assafoetida</i>	根 树脂	[19] [8]
30	巴德拉克明	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 382.21	<i>Ferula sinkiangensis</i> K. M. Shen <i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir	根 根	[19] [21]
31	克拉多宁	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 382.21	<i>Ferula sinkiangensis</i> K. M. Shen <i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir	种子 根	[22] [21]
32	萨玛坎亭乙酸酯	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> 424.24	<i>Ferula sinkiangensis</i> K. M. Shen	根	[19]

续表3

化合物序号	化学名称	分子式及分子量	来源	部位	文献
33	阿魏素	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 382.25	<i>Ferula sinkiangensis</i> K. M. Shen <i>F. fukanensis</i>	根 根	[19] [13-14]
34	badrakemin acetate	C <sub>26</sub> H <sub>42</sub> O 424.22	<i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir	根	[21]
35	badrakemone	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub> 380.20	<i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir <i>F. fukanensis</i>	根 根	[21] [14]
36	feshurin	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> 400.22	<i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir	根	[21]
37	feshurin acetate	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> 428.26	<i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir	根	[21]
38	feterin	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> 440.22	<i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir	根	[21]
39	菲林醇	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> 384.23	<i>Ferula lehmannii</i> Boiss <i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen	根 根	[20] [18]
40	lehmannonolone A	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> 398.25	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen <i>Ferula lehmannii</i> Boiss <i>Ferula teterrima</i>	根 根 根	[23] [20] [23]
41	lehmannonol	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> 382.21	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen <i>Ferula lehmannii</i> Boiss <i>F. fukanensis</i> <i>Ferula teterrima</i>	根 根 根 根	[23] [20] [14] [23]
42	sinkianone	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 397.24	<i>Ferula lehmannii</i> Boiss <i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen <i>Ferula teterrima</i>	根 根 种子 根	[20] [22-23] [23]
43	阜康阿魏酮A	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> 378.22	<i>Ferula lehmannii</i>	树脂	[13]
44	佛手柑内酯	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> 238.03	<i>Ferula lehmannii</i>	树脂	[13]
45	菲考酮	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> 396.19	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen <i>F. fukanensis</i>	根 根	[18] [14]
46	isosamarcandin	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> 400.22	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen	根	[18]
47	episamarcandin	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> 400.22	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen	根	[18]
48	7-羟基香豆素	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 164.05	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen	种子 树脂	[22] [24]
49	2,3-二氢-7-甲氧基-2S,3R-二甲基-2-[4,8-甲基-3(E),7-壬二烯基]-呋喃-[3,2-C]香豆素	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> 382.21	<i>F. ferulaeoidis</i> (Sted.)Korov <i>Ferula fukanensis</i>	根 根	[2] [25]
50	anhydrokellerin	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub> 426.24	<i>Ferula conocaula</i> Korov	根	[26]
51	isofeterin	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> 440.22	<i>Ferula sinkiangensis</i>	根	[23]

### 1.3 其他类

从阿魏中分离得到的化合物还有苯丙素类,此类化合物在阿魏中比较少见,主要为阿魏酸酯及阿魏酸(表4中化合物52)。从阿魏中分离得到的化合物还有甾体类,如β-谷甾醇(表4中化合物53)、孕甾-4-烯-3,20-二酮(表4中化合物57)、孕甾-3,20-二酮(表4中化合物58)、蕙甾(表4中化合物59)、豆甾醇、谷甾醇-3-O-β-葡萄糖苷、豆甾醇-3-O-β-葡萄糖苷、胡萝卜苷等<sup>[27]</sup>。2009年胡跃等<sup>[3]</sup>从准格尔阿魏*Ferula songoricapal* 1. exSpreng.inRoem.et.Schul根中分离得到3个芳香族类化合物,分别为2,4-二羟基-α-氧代-苯乙酸(表4中化合物54)、3,3',4,4'-联苯四甲酸(表4中化合物55)、2,4-二羟基苯甲酮(表4中

化合物56)。其他类化学成分的有关信息见表4。

表4 阿魏的其他类化学成分

化合物序号	化学名称	分子式及分子量	来源	部位	文献	
52	阿魏酸	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> 194.06	<i>Ferula assafoetida</i>	树脂	[8]	
			<i>Ferula sinkiangensis</i>	树脂	[24]	
			K.M.Shen			
			<i>Ferula sinkiangensis</i>	种子	[22]	
53	β-谷甾醇	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O 414.39	<i>Ferula sinkiangensis</i> K.M.Shen	树脂	[24]	
54	2,4-二羟基-α-氧代-苯乙酸	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 182.02	<i>Ferula songorica</i>	根	[3]	
55	3,3',4,4'-联苯四甲酸	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> 330.04	<i>Ferula songorica</i>	根	[3]	
56	2,4-二羟基苯甲酮	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> 152.05	<i>Ferula songorica</i>	根	[3]	
57	孕甾-4-烯-3,20-二酮	C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> 412.22	<i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir	根	[21,28]	
58	甾-3,20-二酮	C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub> 412.22	<i>Ferula teterrima</i> kar.Etkir	根	[28]	
59	萜甾	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> 270.05	<i>Ferula lehmannii</i>	树脂	[13]	

## 2 药理作用

### 2.1 抗炎、免疫作用

李磊等<sup>[29]</sup>通过实验发现,适宜剂量阿魏能够缓解神经病理性疼痛并提高痛敏阈值。李芳等<sup>[30]</sup>通过酶联免疫吸附试验检测了类风湿关节炎(RA)患者血清血管内皮生长因子(VEGF)和肿瘤坏死因子α(TNF-α)的水平,发现阿魏酸酯可以降低VEGF和TNF-α的表达,扩张血管,改善微循环,抑制炎症反应时的自由基损伤,改善滑膜、软骨、骨质的代谢,减轻滑膜局部炎症其水平,说明阿魏可能会有不同程度的抗炎作用,但还有待进一步研究。

### 2.2 抗氧化及对肝脏的保护作用

国内外学者通过实验发现,肝脏再灌注2h时,与对照组比较,阿魏酸钠组大鼠肝组织丙二醛(MDA)含量显著减少,超氧化物歧化酶(SOD)活性和一氧化氮(NO)含量显著增加,血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)活性显著降低,对肝脏显微结构和超微结构损伤较轻,故可以推断阿魏酸钠对肝硬化大鼠肝脏缺血再灌注损伤有明显的保护作用<sup>[31]</sup>。

### 2.3 抗肿瘤作用

新疆阿魏的根或树脂可以用来治疗某些癌症,例如食管癌、胃癌等。有学者用黄酒浸泡阿魏后灌胃小鼠(H22肝癌皮下移植模型),发现小鼠I型胶原(Col-I)表达显著增强,且在电泳实验中基质金属蛋白酶2(MMP-2)条带面积明显小于对照组,MMP-9条带亮度较对照组暗,提示阿魏药酒对肿瘤的浸润与转移有阻止作用。同时,对血清抗氧化酶活性的测定显示,阿魏药酒对抗氧化酶活性有影响,给药组小鼠总超氧化物歧化酶(T-SOD)、过氧化氢酶(CAT)活力均比对照组高。虽CAT差异无统计学意义,但仍有增强趋势,对T-SOD则有显著性影响。这说明阿魏药酒具有一定抗氧化能力,可能与其阻止肿瘤的浸润转移有关。总之,阿魏药酒对肿瘤的直接抑制作用弱,但可阻止肿瘤的浸润和转移,一定浓度下能提高机体免疫能力<sup>[32]</sup>。近年来研究发现,阿魏酸在抗肿瘤方面表现出显著的活性,能通过多种机制达到抗肿瘤效应,且性质稳定、毒性低,在肿瘤治疗领域具有一定潜力。但目前阿魏酸的抗肿瘤作用机制尚未完全明确,因此有待进一步研究,以充分发掘

其在肿瘤治疗中的临床应用价值<sup>[33]</sup>。

## 2.4 抗过敏作用

阿魏挥发油水乳剂能阻止过敏介质的释放及肥大细胞的脱颗粒,并能直接拮抗组胺和缓激肽对气道平滑肌的收缩反应<sup>[19]</sup>,发挥抗过敏的作用。

## 2.5 抗凝血作用

阿魏酸乙酯可抑制由二磷酸腺苷(ADP)诱导的细胞内钙离子升高,进而抑制血小板的集聚,发挥抗凝血的作用<sup>[27]</sup>。李肖宇等<sup>[34]</sup>通过对大果阿魏进行研究发现,其含有的香豆素类成分对内源性凝血系统及外源性凝血系统均有抑制作用。由此表明,阿魏具有抗凝血的作用。

## 2.6 抑菌杀虫作用

罗洋等<sup>[35]</sup>通过对阿魏胶醇浸剂、阿魏胶水煎剂、阿魏粉醇浸剂和阿魏粉水煎剂4种不同制剂的抑菌研究发现,这4种剂型均有不同程度的抑菌作用,尤其对奇异变形杆菌的抑菌效果最强。

## 2.7 其他作用

有研究发现,阿魏酸的钠盐对药物损伤的肝细胞有一定的保护作用<sup>[31]</sup>;阿魏酸能部分减轻一些药物的肾脏毒性<sup>[36]</sup>,表明阿魏在减轻其他药物的毒副作用方面也有应用前景。

## 3 临床应用

### 3.1 对心血管的作用

阿魏对心血管具有保护的作用,以及增加心率的作用。有学者通过离体蛙实验发现,新疆阿魏的水煎液或水醇提取液能降低心脏跳动振幅,增加心率<sup>[4]</sup>。阿魏中的阿魏酸能抑制血小板凝集,使5-羟色胺从血小板中释放;阿魏酸钠对动物实验性心肌缺血-再灌注损伤有保护作用,同时对心电图生理也可产生一定的影响<sup>[28,37]</sup>。Fatehi M<sup>[38]</sup>通过对阿魏树胶进行研究发现,阿魏树胶提取物(3 mg/ml)对分离的豚鼠回肠的自发收缩的平均幅度降低到(54 ± 7)%。此外,阿魏树胶提取物(0.3~2.2 mg/100 g 体重)可以显著降低麻醉大鼠的平均动脉血压。故可以推断,阿魏树胶的提取物可以干扰各种毒蕈碱受体、肾上腺素和组胺受体的活性或促进钙离子对平滑肌的收缩,从而产生抗痉挛的作用。

### 3.2 抗消化性胃溃疡的作用

郭亭亭等<sup>[39]</sup>通过对新疆阿魏及其炮制品进行研究发现,新疆阿魏及其醋炙品、水煮品和清炒炮制品可以不同程度地提高胃溃疡大鼠血清中53个氨基酸组成的单链多肽(EGF),具有抑制胃酸分泌、促进上皮增殖、修复组织和保护细胞的作用,是一种重要的生物活性肽)水平的表达,从而通过抑制胃酸分泌降低其对胃黏膜的损伤。李晓瑾等<sup>[40]</sup>通过实验发现,新疆阿魏的挥发油对利水平、冰醋酸烧灼及幽门结扎所致小鼠胃溃疡有预防作用并明显降低溃疡指数;树胶组对小鼠皮下注射利水平所致溃疡无显著作用;多糖组对上述模型均无明显作用。所以可以推断,新疆阿魏中挥发油为其抗溃疡有效组分,树胶与多糖为协同成分。

### 3.3 对生殖系统的作用

3.3.1 抗着床 阿魏对未孕小鼠和家兔离体子宫的自发性收缩、垂体后叶素及麦角新碱引起的子宫痉挛性收缩均有显著抑制作用,但对怀孕家兔离体子宫却有显著的兴奋作用,表明阿魏具有抗着床的作用<sup>[1]</sup>。

3.3.2 终止妊娠 阿魏脂溶性成分经硅胶层析获得一种油性物质,给妊娠7d小鼠灌胃,其终止妊娠率达100%;给妊娠11d小鼠灌胃,妊娠终止率分别为90%。这说明阿魏具有终止妊

娠的作用<sup>[41]</sup>。

#### 4 毒理学研究

在尼泊尔,阿魏主要用于镇定、排气、止痉挛、利尿、驱虫和增加性欲,但是高剂量口服可引起腹泻、腹胀气、头痛和头晕<sup>[37]</sup>。罗茜等<sup>[42]</sup>通过对阿魏挥发油的急性毒性研究发现,阿勒泰多伞阿魏挥发油半数致死量(LD<sub>50</sub>)=10 240 mg/kg、五彩阿魏挥发油LD<sub>50</sub>=491.61 mg/kg,两者均使实验动物出现呼吸系统、神经系统中毒症状。通过对文献的整理分析,发现对阿魏毒理学的研究还很欠缺,故有待进一步深入系统地进行,为其临床应用提供更为可靠的依据。

#### 5 结语

近年来的药理药效学研究表明,阿魏具有抗炎免疫、抗氧化、抗肿瘤、抗过敏、抗凝血、抑菌杀虫等多种药理作用,临床上常用来治疗心血管、消化性胃溃疡、解热镇痛,使其备受人们关注。针对阿魏的化学成分,国内外学者做了大量工作并取得了一定的研究成果,但还需要做进一步的研究;在药理药效方面的研究多集中在20世纪90年代,且对作用机制的研究还很欠缺;对于阿魏的毒理学的研究还处于起步阶段。

阿魏作为我国传统的中蒙药材之一,现阶段应该加强阿魏两个方面的研究,一方面是毒理学研究,以便在用药过程中避免或减轻有毒作用的发生;另一方面是药理药效作用机制的研究,为阿魏药材的安全、合理用药提供理论依据。

#### 参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:176.

[2] 宋东伟,赵文军,吴雪萍,等.新疆多伞阿魏化学成分研究[J].中草药,2006,37(11):1 627.

[3] 胡跃,李晓东,李国玉,等.阿魏的化学成分研究[J].中国现代中药,2009,11(7):18.

[4] 赵保胜,桂海水,朱寅荻,等.阿魏化学成分、药理作用及毒性研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(17):279.

[5] 邢亚超,李宁,薛洁.阿魏属植物化学成分研究进展[J].沈阳药科大学学报,2012,29(9):730.

[6] 雷林洁,滕亮,赵欣,等.多伞阿魏挥发油提取工艺及化学成分研究[J].中成药,2013,35(6):1 251.

[7] Meng H, Li G, Huang J, et al. Sesquiterpene coumarin and sesquiterpene chromone derivatives from *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov[J]. *Fitoterapia*, 2013,86(4):70.

[8] Ghosh A, Banerji A, Mandal S, et al. A new sesquiterpenoid coumarin from *Ferula assafoetida*[J]. *Nat Prod Commun*, 2009,4(8):1 023.

[9] Motai T, Kitanaka S. Sesquiterpene chromones from *Ferula fukanensis* and their nitric oxide production inhibitory effects[J]. *J Nat Prod*, 2005,68(12):1 732.

[10] 倪慧,姜传义,陈茂齐.新疆多伞阿魏根中挥发油成分研究[J].中成药,2001,23(1):54.

[11] 王珊,柯瑾,蒲旭峰.阿魏挥发油成分GC指纹图谱研究[J].中成药,2008,30(4):472.

[12] 赵文彬,朱芸,相颖,等.气相色谱-质谱法分析新疆阿魏挥发油化学成分[J].时珍国医国药,2007,18(5):1 063.

[13] 李洁,徐海燕,贾晓光,等.阜康阿魏的化学成分及其生物活性研究进展[J].新疆医科大学学报,2012,35(9):1 159.

[14] 许琼明,李国强,刘艳丽,等.阜康阿魏中倍半萜香豆素类

化学成分研究[J].中国药学杂志,2009,44(4):255.

[15] Iranshahi M, Arfa P, Ramezani M, et al. Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitsiana* and in vitro antileishmanial activity of 7-prenyloxycoumarins against promastigotes[J]. *Phytochemistry*, 2007,68(4):554.

[16] Iranshahi M, Kalategi F, Sahebkar A, et al. New sesquiterpene coumarins from the roots of *Ferula flabelliloba*[J]. *Pharm Biol*, 2010,48(2):217.

[17] Cha MR, Choi YH, Choi CW, et al. Galbanic acid, a cytotoxic sesquiterpene from the gum resin of *Ferula asafoetida*, blocks protein farnesyltransferase[J]. *Planta Med*, 2011,77(1):52.

[18] 杨俊荣,敬松,李志宏,等.新疆阿魏化学成分研究[J].中国中药杂志,2007,32(22):2 382.

[19] 孙丽,石书兵,朱军,等.阿魏的传统应用及现代研究概况[J].中国现代中药,2013,15(7):620.

[20] 李肖宇,李国玉,王航宇,等.大果阿魏化学成分的研究[J].中国现代中药,2010,12(8):17.

[21] 杨俊荣,李国强,李志宏,等.臭阿魏化学成分研究[J].天然产物研究与开发,2006,18(2):246.

[22] 王月娥,斯建勇,李晓瑾,等.新疆阿魏种子化学成分的研究: I [J].中国现代中药,2011,13(1):26.

[23] Yang JR, An Z, Li ZH, et al. Sesquiterpene coumarins from the roots of *Ferula sinkiangensis* and *Ferula teterrima* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006,54(11):1 595.

[24] 邢亚超,汤迎湛,潘英,等.新疆阿魏树脂的化学成分研究[J].现代药物与临床,2013,28(1):11.

[25] Motai T, Daikonya A, Kitanaka S. Sesquiterpene coumarins from *Ferula fukanensis* and nitric oxide production inhibitory effects[J]. *J Nat Prod*, 2004,67(3):432.

[26] 杨新涛,陈计峦,李国强.圆锥茎阿魏化学成分的研究[J].农产品加工:学刊,2009(9):37.

[27] 王汝涛,熊晓云,刘莉,等.阿魏酸乙酯抗ADP诱导的血小板聚集及其机制[J].第四军医大学学报,2002,23(6):537.

[28] 林君容,金鸣,吴春敏.阿魏化学成分与药理作用研究进展[J].海峡药学,2014,26(5):1.

[29] 李磊,胡炜,黄异飞.新疆阿魏缓解大鼠神经病理性疼痛的研究[J].现代中西医结合杂志,2014,23(1):3.

[30] 李芳,姚建华,田溢卿,等.阿魏酸钠对类风湿关节炎患者血清VEGF和TNF- $\alpha$ 表达的影响[J].中国药房,2007,18(23):1 794.

[31] 贺德,彭翔,甄作均,等.阿魏酸钠对CCl<sub>4</sub>致肝硬化大鼠肝缺血再灌注损伤的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2005,11(3):198.

[32] 赵贝,李鸿儒,杜钢军,等.阿魏药酒抗肿瘤作用的初步探讨[J].河南大学学报:医学版,2013,32(1):24.

[33] 殷华芳,钱晓萍,刘宝瑞.阿魏酸抗肿瘤作用机制研究进展[J].现代中西医结合杂志,2010,19(32):4 238.

[34] 李肖宇,李国玉,王航宇,等.大果阿魏抗凝血活性实验[J].中国药师,2010,13(11):1 626.

[35] 罗洋,赵红琼,姚刚,等.新疆阿魏对五种细菌的抑菌作用初探[J].中兽医医药杂志,2007,26(5):33.

[36] 胡益勇,徐晓玉.阿魏酸的化学和药理研究进展[J].中成

# 脑缺血再灌注损伤药物治疗的研究进展<sup>Δ</sup>

梁辰<sup>1,2\*</sup>, 初海平<sup>1</sup>, 王福文<sup>1,3#</sup> (1. 山东省医学科学院药物研究所, 济南 250062; 2. 济南大学山东省医学科学院  
医学与生命科学学院, 济南 250200; 3. 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0538-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.33

**摘要** 目的:对脑缺血再灌注损伤(CIRI)治疗药物的深入研究和合理应用提供参考。方法:以“脑缺血再灌注”“Cerebral ischemia reperfusion”“Free radical”“Amino acid”“Antiinflammatory”等为关键词,组合查询2005年1月至2015年3月中国知网、PubMed等数据库中有关CIRI治疗药物的研究文献,归纳总结后进行综述。结果与结论:共查阅文献200篇,得到有效文献38篇。治疗CIRI的药物主要包括自由基清除剂类,如依达拉奉、褪黑素、维生素类似物等;兴奋性氨基酸拮抗药类,如香豆素、厚朴酚、苦参碱、草酰乙酸等;钙离子通道阻滞药类,如尼莫地平、齐考诺肽等;抗炎药类,如洛伐他汀、超低分子量肝素、冰片等。以上药物在临床或动物研究中均对CIRI表现出不同程度的治疗效果。值得关注的是,近年来一些基因药物如聚乙二醇-聚乳酸聚乙二醇酸共聚物(PEG-PLGA)、TAT融合肽PYC36 D-TAT和JNK1-1D-TAT等对CIRI疗效显著,为CIRI药物的发展开拓了新的前景。  
**关键词** 脑缺血再灌注损伤;治疗药物;研究进展

脑血管疾病(Cerebral vascular disease, CVD)是当今世界三大疾病之一,其中缺血性脑血管疾病(Ischemic cerebral vascular disease, ICVD)占80%~85%,其死亡率在人类疾病中居第二位<sup>[1]</sup>。脑缺血一定时间后血液恢复供应,其功能不但未能恢复,而且会出现更加严重的脑功能障碍的现象,称之为脑缺血/再灌注损伤(Cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)。目前认为CIRI发生机制主要包括自由基损伤、兴奋性氨基酸毒性作用、Ca<sup>2+</sup>超载、炎症反应和细胞凋亡等<sup>[2]</sup>。笔者以“脑缺血再灌注”“Cerebral ischemia reperfusion”“Free radical”“Amino acid”“Antiinflammatory”等为关键词,组合查询2005年1月至2015年3月PubMed、中国知网等数据库中有关治疗CIRI药物的研究文献,共查阅文献200篇,得到有效文献38篇。现对不同治疗CIRI的药物在临床及动物实验中的治疗效果总结归纳后作如下综述,为CIRI的深入研究和合理应用提供理论参考。

## 1 自由基清除剂

自由基大量生成是CIRI产生的主要机制。研究表明,自由基在生物体中广泛分布,主要包括脂质过氧化物丙二醛(MDA)、超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)、羟自由基(·OH)、一氧化氮(NO)、烷自由基、烷氧基和烷过氧基等<sup>[3]</sup>。其中,O<sub>2</sub><sup>-</sup>和·OH对机体损害最大。目前临床上使用的自由基清除剂主要包括合成类自由基清除剂和内源性自由基清除剂等。

### 1.1 合成类自由基清除剂

脑缺血再灌注过程可产生大量的氧自由基和过氧化物,例如MDA、O<sub>2</sub><sup>-</sup>、过氧化亚硝酸盐等。其中最主要的过氧化物是MDA,其含量高可反映脂质过氧化水平,在一定程度上间接反映细胞损伤程度。而NO作为人体内重要的第二信使和代谢产物,正常情况下对脑血管有保护作用,但过量的NO则是高毒性的氧化自由基,可严重损伤脑组织。依达拉奉是目前临床使用最多的自由基清除剂,在体内以阴离子形式存在,通过转移一个电子给自由基而产生依达拉奉基团,打断脂质过氧化反应链,从而抑制脑细胞的过氧化作用,保护神经细胞,延迟神经细胞凋亡。Yokoo H等<sup>[4]</sup>研究表明,依达拉奉能明显降低CIRI后MDA的表达,并防止NO被还原型辅酶II(NADPH)氧化酶氧化成过氧亚硝酸盐而破坏血脑屏障(BBB)的完整性。Nobukazu M等<sup>[5]</sup>研究表明,依达拉奉能有效抑制基质金属蛋白酶9(MMP-9)的活性来减轻脑损伤。此外,另有研究表明依达拉奉对急性脑卒中、帕金森综合征、外伤性脑损伤等多种与氧化应激相关的疾病均有良好的临床疗效<sup>[6-8]</sup>。

### 1.2 内源性自由基清除剂

正常机体自身能够合成抗氧化有机物,包括超氧化物歧化酶(SOD)、褪黑素(MT)、维生素等。目前已知SOD是体内最重要的氧自由基清除剂,对机体的氧化水平和抗氧化平衡起着至关重要的作用。Reddy MK等<sup>[9]</sup>研究表明,直接给予外源性SOD是治疗CIRI的有效方式,但缺点是半衰期较短(约6 min)、渗透性差、难以通过BBB。为此,使用SOD-纳米颗粒作

药,2006,28(2):253.  
[37] 韩红英,李国玉,王金辉.阿魏化学成分和药理作用的研究现状[J].农垦医学,2010,32(3):257.  
[38] Fatehi M, Farifteh F, Fatehi-Hassanabad Z. Antispasmodic and hypotensive effects of Ferula asafoetida gum extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 91(2/3):321.

[39] 郭亭亭,卢军,姜林,等.新疆阿魏及其炮制品对大鼠胃溃疡模型作用的实验研究[J].新疆医科大学学报,2013,36(10):1463.  
[40] 李晓瑾,姜林,帕丽达.新疆阿魏抗溃疡作用组分筛选研究[J].中国现代中药,2007,9(10):8.  
[41] 张颂,张宗禹,张宇,等.阿魏的终止妊娠作用[J].中草药,1991,22(10):458.  
[42] 罗茜,马桂芝,单萌,等.两种阿魏挥发油急性毒性及其化学成分的比较研究[J].中成药,2015,37(5):1130.

Δ 基金项目:国家科技重大专项课题(No. 2009ZX09301-013)  
\* 硕士。研究方向:脑血管药理学。E-mail:liangchen0119@163.com

# 通信作者:教授。研究方向:心脑血管药理学。电话:0531-82919972。E-mail:wangfuwww@tom.com

(收稿日期:2015-08-25 修回日期:2015-11-02)  
(编辑:余庆华)