

遍地金的生药学鉴定、化学成分和药理活性研究概况^Δ

杨 兰^{1*}, 魏 莹¹, 张 帆^{1#}, 许兴铭²(1.川北医学院药学院/川北医学院药物研究所, 四川南充 637000; 2.川北医学院基础医学院临床医学系2016级, 四川南充 637000)

中图分类号 R93 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)04-0565-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.04.27

摘要 目的:为遍地金的进一步研究与开发利用提供参考。方法:以“遍地金”“生药学鉴定”“化学成分”“药理活性”“*Hypericum wightianum*”“*Hypericum elodeoides*”“Chemical composition”“Chemical constituents”“Pharmacologic actions”等为关键词,在中国知网、万方、维普、百链外文数据库检索平台、PubMed、EBSCO等数据库中组合查询2000年—2018年8月发表的相关文献,对遍地金的生药学鉴定、化学成分、药理活性方面的研究进行归纳和总结。结果与结论:共检索到相关文献68篇,其中有效文献45篇。目前有关遍地金的生药学鉴定的研究主要集中在其分泌结构的形态特征、显微构造及类型鉴定和特征性差热图谱、近红外漫反射图谱及高效液相指纹图谱鉴定上。从遍地金及挺茎遍地金植物全草或地上部分中分离、鉴定或检测到的化学成分主要有间苯三酚类、萜二萜酮类、黄酮类、咕吨酮类、异戊烯基苯甲酮类以及挥发性化学成分等。遍地金具有抗抑郁、抗菌、抗肿瘤等药理活性,但其研究主要集中在抗抑郁方面。目前,国内外有关遍地金的研究较少,药理学基础理论薄弱。今后有必要进行系统而深入的研究,包括加强药效物质基础研究,尤其是抗抑郁和抗肿瘤活性成分研究;加强药理活性机制研究,尤其是抗抑郁和抗肿瘤活性机制研究;加强萜二萜酮类化合物和异戊烯基苯甲酮类化合物抗病毒药理活性研究;加强对主要活性成分间苯三酚类、萜二萜酮类及挥发性化学成分的分离、鉴定及发现新化合物的研究;加强对鉴定方法与药材质量标准研究。

关键词 遍地金;生药学鉴定;化学成分;药理活性

遍地金来源于藤黄科金丝桃属遍地金组一年生植物遍地金(*Hypericum wightianum* Wall.ex Wight et Arn.)和挺茎遍地金(*Hypericum elodeoides* Choisy)^[1-2]的干燥全草。遍地金广泛分布于我国各地,主产于广西、四川、贵州及云南等西南地区^[1]。其药用记录最早出自明代兰茂撰《滇南本草》,该药又名小疔药、蚂蚁草、锅巴草、小化血、雀舌草、痧子草、青鱼胆、肝炎草等,性寒,味苦涩,具有清热解毒、止泻的功效,治日久水泻、久痢赤白^[2]。我国民间亦用其全草治毒蛇咬伤、黄水疮、小儿白口疮、肺炎及乳腺炎等症,用法为鲜品外敷或干品煎水内服。近

年来,以贯叶连翘为代表的金丝桃属植物被研究发现在抗抑郁、抗肿瘤和抗病毒方面具有突出作用^[3-4],其同属植物遍地金的研究亦逐渐引起国内外医药科研工作者的关注。为了解该药材的国内外研究现状,笔者以“遍地金”“生药学鉴定”“化学成分”“药理活性”“*Hypericum wightianum*”“*Hypericum elodeoides*”“Chemical composition”“Chemical constituents”“Pharmacologic actions”等为关键词,在中国知网、万方、维普、百链外文数据库检索平台、PubMed、EBSCO等数据库中组合查询2000年—2018年8月发表的相关文献。结果,共检索到相关

from Mycobacterium tuberculosis both in vitro and in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(8): 2755-2769.

[34] 耿叶慧, 李子强, 张瑜. 抗结核靶点的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2017, 42(2): 90-97.

[35] JAHROMI HK, POURAHMAD M, ABEDI HA, et al. Protective effects of Salep against isoniazid liver toxicity in wistar rats[J]. *J Tradit Complement Med*, 2018, 8(1): 239-243.

[36] 关瑾, 许文雅, 阎峰, 等. 液相色谱-质谱联用技术在药物代谢组学研究中的应用进展[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(1): 9-16.

[37] DAS MK, ARYA R, DEBNATH S, et al. Global urine metabolomics in patients treated with first-line tuberculosis drugs and identification of a novel metabolite of ethambutol[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(4): 2257-2264.

[38] 廖艳, 彭双清, 颜贤. 抗结核药物利福平肝毒性时效关系的代谢组学[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(6): 696-702.

[39] 金文龙, 黄慧嫦, 王菲菲, 等. 新型抗结核药物BBD的筛选及作用机制初探[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(7): 595-600.

[40] SHIMOKAWA Y, SASAHARA K, KOYAMA N, et al. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(8): 1277-1283.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460637);四川省教育厅大学生创新创业训练计划项目(No.201710634051)

* 讲师。研究方向:生药的鉴定和品质评价。电话:0817-3300337。E-mail:orchid090112@hotmail.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药与民族药的研究与利用。电话:0817-3300337。E-mail:Zhangfan596@163.com

(收稿日期:2018-06-28 修回日期:2019-01-03)

(编辑:段思怡)

文献68篇,其中有效文献45篇。现就遍地金的生药学鉴定、化学成分和药理活性的研究进行归纳和总结,以期为其进一步研究与开发利用提供参考。

1 遍地金的生药学鉴定

我国金丝桃属植物约有55种8亚种,其中遍地金组有遍地金(*H. wightianum* Wall. ex Wight et Arn.)、察隅遍地金(*H. wightianum* Wall. ex Wight et Arn. subsp. *axillare* N Robson.)、挺茎遍地金(*H. elodeoides* Choisy)、衡山金丝桃(*H. hengshanense* W. T. Wang)、西藏金丝桃(*H. himalaicum* N. Robson)、单花遍地金(*H. monanthemum* Hook. f. et Thorns. ex Dyer)和纤茎金丝桃[*H. filicaule* (Dyer) N. Robson]共6种1亚种^[1],主要分布在西南地区,皆为草本,植物形态相似而不易区分。目前有关遍地金的生药学鉴定的研究主要集中于显微鉴定和谱图鉴定。

1.1 显微鉴定

遍地金及同组植物皆为草本,无毛,大都在萼片、苞片及小苞片边缘分布有具柄的黑色腺体^[1]。腺体的形态特征和显微结构成为遍地金显微鉴定的关键点。吕洪飞等^[5-6]采用整体透明法、石蜡制片法和半薄切片法,研究了植物遍地金和挺茎遍地金叶片中分泌结构的类型、形态、结构和分布情况,并与同属金丝桃组椭圆叶金丝桃、无柄金丝桃、连柱金丝桃、金丝桃、大叶金丝桃、圆果金丝桃、近无柄金丝桃、尖萼金丝桃、纤枝金丝桃、短柱金丝桃、碟花金丝桃、川鄂金丝桃、西南金丝梅、岷江金丝梅、金丝梅、匙萼金丝桃、康定金丝桃、多蕊金丝桃、美丽金丝桃、星萼金丝桃、弯萼金丝桃、川滇金丝桃、北栽秧花、栽秧花,黄海棠组大萼金丝桃、黄海棠、长柱黄海棠、突脉金丝桃,地耳草组地耳草、细叶金丝桃,毛金丝桃组毛金丝桃,糙枝金丝桃组糙枝金丝桃,遍地金组纤茎金丝桃、单花遍地金,贯叶连翘组元宝草、小连翘、扬子小连翘、云南小连翘、密腺小连翘、贯叶连翘、赶山鞭、浆果金丝桃组浆果金丝桃,密花金丝桃组密花金丝桃,共9组43种1亚种1变种植物进行了比较研究。结果表明,包括遍地金和挺茎遍地金在内的金丝桃属植物叶片中普遍存在分泌结构,但分泌结构的类型和形态特征存在差异,遍地金组植物与贯叶连翘组植物类似,同具有分泌囊和分泌细胞团。该研究结果对遍地金与其同属及属以下其他植物的区分具有一定意义。赵益斌、赵晶等^[7-8]通过形态解剖学研究、组织化学试验和石蜡切片对采自云南丽江地区的遍地金及同属木本植物黄花香、西南金丝桃、近无柄金丝桃、草本植物地耳草、短柄小连翘叶片中分泌结构的分布和形态进行了观察和比较。结果表明,该6种金丝桃属植物体内存在分泌细胞团和分泌囊(道)两类形态结构特点不同的分泌结构,其中以遍地金为代表的草本植物中两者都有,但木本类植物黄花香、西南金丝桃、近无柄金丝桃中只有分泌囊(道),且发现金丝桃素仅储存于分泌细胞团内。该研究结果为“金

丝桃素仅存于金丝桃属草本植物中”的说法提供了科学依据,为该属植物资源的生药鉴定和开发利用奠定了基础。孙达雨等^[9]通过整体透明法、石蜡制片法和半薄切片法,对遍地金、挺茎遍地金及同属金丝桃、长柱金丝桃、金丝梅、多蕊金丝桃、美丽金丝桃、黄海棠、突脉金丝桃、地耳草、毛金丝桃、单花遍地金、元宝草、小连翘、扬子小连翘、云南小连翘、密腺小连翘、贯叶连翘、赶山鞭、浆果金丝桃共20种植物的叶、花萼、花瓣、花药和果实等器官进行了形态解剖学研究。结果表明,金丝桃属植物叶中存在分泌细胞团、分泌囊(道)和韧皮部中的分泌小管道等3种分泌结构,分泌细胞团中含有金丝桃素等萜类二萜酮类化合物,分泌囊(道)和分泌小管道中含有油脂类物质;此20种金丝桃属植物叶的内部分泌结构的类型、大小、位置、分布密度差异较大,茎的形态、花萼、花瓣、花药及果实等器官的解剖结构也存在一定差异。因此,可将内部分泌结构和解剖特征作为遍地金与其他同属药用植物和药材相区别的显微鉴别指标。

遍地金、挺茎遍地金及同属植物单花遍地金叶片中至少分布有2种形态特征和显微构造不同的分泌结构,分泌结构的大小、位置和分布密度具有差异性,因此分泌结构对遍地金的鉴定具有重要意义。至于分泌结构的确切种类,以及不同类型分泌结构的发育和分布规律,尚待后续研究深入探讨。

1.2 谱图鉴定

特征性差热图谱、近红外漫反射图谱和高效液相色谱(HPLC)指纹图谱鉴定方法操作简便,能有效可靠地区分遍地金与其同属植物,为遍地金的鉴定提供了新方法。林锦明等^[10]采用差热分析法研究了遍地金、挺茎遍地金及同属草本植物扬子小连翘、云南小连翘、贯叶连翘、黄海棠、地耳草和灌木植物金丝桃、无柄金丝桃、金丝梅、贵州金丝桃、美丽金丝桃共12种植物叶的热谱信息,得到了各植物的特征性差热图谱曲线,建立了一种新的、简便的遍地金及其他同属植物的鉴定方法。朱斌等^[11]采用近红外漫反射光谱技术结合聚类分析对遍地金、挺茎遍地金及同属金丝桃、展萼金丝桃、川滇金丝桃、贵州金丝桃、美丽金丝桃、西南金丝桃、弯萼金丝桃、尖萼金丝桃、近无柄金丝桃、黄花香、金丝梅、无柄金丝桃、黄海棠、地耳草、云南小连翘、扬子小连翘、元宝草、贯叶连翘共20种植物进行鉴别研究,建立了一种近红外漫反射光谱快速鉴别金丝桃属植物的方法。赵晶等^[12]建立了包括遍地金及同属含金丝桃素的地耳草、扬子小连翘、云南小连翘、短柄小连翘共5种植物的全草乙醇提取物HPLC指纹图谱,该法为不易进行形态学区分的药材鉴别提供了方法学参考。

2 遍地金的化学成分

截至2018年8月,已有文献报道的从遍地金及挺茎遍地金植物全草或地上部分中分离、鉴定或检测到的化学成分主要有间苯三酚类、萜二萜酮类、黄酮类、咕吨

酮类、异戊烯基苯甲酮类以及挥发性化学成分等^[13-33]。

2.1 间苯三酚类化学成分

遍地金中含有的间苯三酚类化学成分主要为贯叶金丝桃素。贯叶金丝桃素对光、氧、温度极其敏感而不稳定,是金丝桃属植物的特征性成分^[13]。郑清明等^[14-15]采用RP-HPLC梯度洗脱的方法从贵州兴义产遍地金、云南大理产挺茎遍地金植物全草的乙醇提取物中检测到贯叶金丝桃素,含量分别为0.037 5%、0.035 3%。朱斌等^[16]以HPLC法测定的数据为标准值,利用近红外漫反射光谱技术采集贵州兴义产遍地金、云南大理和贵州兴义产挺茎遍地金药材的光谱数据,结合偏最小二乘法建立了可预测贯叶金丝桃素含量的数学模型,所建方法操作简便、快速,对药材无损,无需消耗试剂和对照品,尤其适合大量重复性样品的分析测定。

2.2 萘并二萜酮类化学成分

遍地金中含有的萘并二萜酮类化学成分以金丝桃素为代表,金丝桃素对光、热不稳定而易分解,表现出显著的光敏活性和光动作用,在光照条件下释放的高能单线态氧会破坏细胞膜、干扰蛋白质与核酸,是金丝桃属植物中有代表性的活性成分之一^[17]。郭玫等^[18]采用紫外-可见分光光度法测定了四川广元产遍地金及同属金丝桃组无柄金丝桃和金丝梅,黄海棠组黄海棠,地耳草组地耳草,糙枝金丝桃组糙枝金丝桃,遍地金组察隅遍地金,贯叶连翘组元宝草、小连翘、短柄小连翘、蜜腺小连翘、贯叶连翘和赶山鞭共6组13种植物花叶的地上部分中总金丝桃素的含量。结果显示,遍地金及同属察隅遍地金中均含有金丝桃素,但含量较低,分别为0.020%、0.027%。裴瑾等^[19-20]采用分光光度法测定了四川峨眉山野生的遍地金及同属察隅遍地金、地耳草、贯叶连翘、元宝草、扬子小连翘、金丝梅和川滇金丝桃共8种植物中总金丝桃素的含量。结果显示,遍地金地上部分及叶中均含有金丝桃素,但总金丝桃素含量均低于贯叶连翘。郑清明等^[14-15]采用RP-HPLC法,以等强度洗脱的方法从贵州兴义产遍地金地上部分的乙醇提取物中检测到金丝桃素,其含量为0.022 8%,但未从云南大理产挺茎遍地金中检测到金丝桃素。李云和等^[21]采用HPLC法检测了湖北巴东产挺茎遍地金地上部分的乙醇提取物中金丝桃素的含量(0.026%),与其他7种检测到含有金丝桃素的金丝桃属植物贯叶连翘、长萼小连翘、湖北小连翘、恩施小连翘、蜜腺小连翘、元宝草、小连翘相比,挺茎遍地金中金丝桃素含量最低。贺建国等^[22]采用HPLC法测定了云南西部野生的遍地金及其同属尖萼金丝桃、西南金丝桃、美丽金丝桃、川滇金丝桃、山梔子、黄花香共7种植物地上部分的甲醇提取物中金丝桃素的含量。结果显示,7种金丝桃属植物中仅遍地金、美丽金丝桃和川滇金丝桃含有金丝桃素,且遍地金中金丝桃素含量最高,达12.525 mg/kg,而美丽金丝桃和川滇金丝桃中含量甚微。

2.3 黄酮类化学成分

遍地金中含有的黄酮类化学成分非常丰富,是其抗抑郁的主要活性成分之一。陶曙红等^[23-26]对采自云南西双版纳的遍地金全草的90%乙醇回流提取物进行反复硅胶柱色谱分离,得到并鉴定了7种黄酮类化合物,分别为遍地金素、6-异戊烯基槲皮素-3-甲醚、异槲皮苷、7,8-(2'', 2''-二甲基吡喃)-5,3',4'-三羟基-3-甲氧基黄酮、槲皮素-3-甲醚、槲皮素、槲皮素-7-O- α -L-吡喃鼠李糖苷。其中,遍地金素为新化合物,其化学名为5,7,3',4'-四羟基-3-甲氧基-6-(3-羟基-3-甲基丁基)-黄酮。邱海洋等^[27]采用HPLC法测定了西藏林芝地区产遍地金全草中黄酮类化学成分槲皮苷、槲皮素、木犀草素和山柰酚的含量,分别为0.385%、0.022%、0.012%、0.111%。郑清明等^[14-15]采用RP-HPLC以梯度洗脱的方法从遍地金地上部分乙醇提取物中检测到芦丁、金丝桃苷、槲皮素,但从挺茎遍地金地上部分的乙醇提取物中只检测到芦丁和金丝桃苷。裴瑾等^[19-20]以芦丁为对照品、采用分光光度法测定了遍地金及其同属金丝桃组金丝梅和川滇金丝桃、地耳草组地耳草、遍地金组察隅遍地金、贯叶连翘组贯叶连翘、元宝草和扬子小连翘共4组7种1亚种植物地上部分的总黄酮含量。结果显示,8种植物地上部分总黄酮的含量在2%~4%之间,遍地金地上部分的总黄酮含量为2.178%。

2.4 咕吨酮类化学成分

咕吨酮类化学成分是一类分子中有二苯并- γ -吡喃酮母核结构的化合物,又名吡喃酮、氧杂萘酮。陶曙红等^[25]从云南西双版纳产遍地金的全草乙醇提取物中分离得到1个咕吨酮类化合物,经波谱分析鉴定为6-deoxy-isojacareubin。林本青等^[28-29]从云南鹤兴产遍地金全草的乙醇提取物中利用正相硅胶、Sephadex LH-20、ODS等柱色谱分离鉴定了3个咕吨酮类化合物,分别为1,7-二羟基咕吨酮、1,7-二羟基-4-甲氧基咕吨酮、1,5,6-三羟基-7-甲氧基咕吨酮。

2.5 异戊烯基苯甲酮类化学成分

异戊烯基苯甲酮类化学成分被发现存在于藤黄科红厚壳属、藤黄属及 *Vismia* 属等多属植物中^[30]。Hashida C等^[31]从植物挺茎遍地金地上部分中分离得到2个新的异戊烯基苯甲酮类化合物Hypelodins A和Hypelodins B;光谱学研究证明Hypelodins A为具有3个异戊二烯基和1个4-甲基-1,3-戊二烯基取代的四氢吡喃环结构的多异戊烯基苯甲酮类化合物,而Hypelodins B结构中具有1个6/6/5/7/6/5六元环组成的笼状结构。

2.6 挥发性化学成分

金丝桃属植物普遍含有挥发性化学成分。Mathela DK、Crockett SL等^[32-33]报道,挺茎遍地金挥发性化学成分中含有7-羟基去氢白菖烯和正壬烷,其中7-羟基去氢白菖烯含量大于10%。

2.7 其他化学成分

遍地金中还含有 β -谷甾醇^[23-24, 28]、 β -胡萝卜素^[23-24, 28]、香草酸^[23, 25]、桦木酸^[23, 26]、齐墩果酸^[23, 26]、3, 4-O-异亚丙基莽草酸^[23, 26]、正三十烷醇^[23, 26]等化学成分。

3 药理活性研究

现代药理研究表明,遍地金具有抗抑郁、抗菌、抗肿瘤等药理活性,但其研究主要集中在抗抑郁作用方面。

3.1 抗抑郁作用

遍地金不同溶剂提取物具有抗抑郁作用。赵晶等^[34]采用Balb/c小鼠悬尾实验研究了遍地金提取物的抗抑郁活性。结果表明,给药剂量为0.42、0.84、1.68 g/kg的遍地金提取物的给药组小鼠5 min内累计不动时间分别为(69.4 ± 44.3)、(53.2 ± 32.7)、(31.6 ± 28.47)s,与生理盐水组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.001$),提示遍地金提取物具有抗抑郁活性。张亚卫等^[35]通过大鼠强迫游泳实验研究遍地金提取物的抗抑郁作用。结果显示,给药剂量为0.78 g/kg的遍地金提取物组大鼠在给药5、24 h后测得的强迫游泳引起的不动时间分别为(175.9 ± 68.6)、(127.9 ± 51.1)s,对不动状态的抑制率分别为38.7%、33.9%,提示遍地金提取物具有与盐酸丙咪嗪和欧美上市抗抑郁药物贯叶连翘提取物St. John's Wort类似的抗抑郁作用。石金城等^[36]运用6种抗抑郁药理模型,对遍地金药材的乙酸乙酯、正丁醇和水提取部位进行了药效学研究。结果表明,遍地金的水、正丁醇提取部位均有较好的抗抑郁作用,水提取部位的效果最佳,正丁醇提取部位次之。赵晶等^[37-40]通过体外细胞实验研究了遍地金提取物对大鼠脑突触体^[3H]-去甲肾上腺素、单胺氧化酶、5-羟色胺及脑纹状体突触体^[3H]-多巴胺再摄取的抑制作用。结果表明,遍地金提取物在0.76~24.33 mg/mL质量浓度范围内可抑制大鼠脑组织对^[3H]-多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺的重摄取,其质量浓度为0.76 mg/mL时与0.87 mg/mL的St. John's Wort抑制率相当,提示其具有与St. John's Wort类似的抑制单胺类介质重摄取作用。遍地金提取物胶囊(成都军区昆明总医院自制,成联制字2005FP37012号)为一种医院制剂,可用于治疗轻、中度抑郁症。任忠文等^[41]采用自身用药前后对照法,对31例抑郁症患者给予遍地金提取物胶囊治疗[900 mg(>65岁者初始剂量为600 mg),3次/d,治疗时间为8周],并采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)及汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定其治疗轻、中度抑郁症的疗效,应用副反应量表(TESS)及实验室检查评价其安全性。结果表明,遍地金提取物具有良好的抗抑郁作用,且不良反应轻、安全性高。

3.2 抗菌作用

目前有关遍地金抗菌方面的研究报道较少。Balaperiasamy B等^[42]采用标准法研究了100%、50%、25%、12.5%的遍地金甲醇提取物及水提取物对4种革兰氏阴性菌(大肠杆菌、肠道沙门氏菌、温和气单胞菌及产酸克

雷伯菌)和4种革兰氏阳性菌(金黄色葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、无乳链球菌和单核细胞李斯特菌)的抗菌活性。结果表明,与水提取物比较,遍地金甲醇提取物抗菌活性更好,且对革兰氏阳性菌的抗菌活性高于革兰氏阴性菌。潘映红等^[3]总结了遍地金及同属植物在我国民间主要用于抗菌消炎,金丝桃属*H. mysoreones* Heyne.在南亚用于抗菌,金丝桃属*H. revolutum* vahl.在非洲用于治疗真菌感染及细菌引起的疾病。

3.3 抗肿瘤作用

肿瘤细胞对凋亡的抵抗是肿瘤多阶段发展的生物学特征之一,诱导肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤的一条重要途径。Balaperiasamy B等^[43]采用四甲基偶氮唑盐法(MTT)研究了遍地金的甲醇提取物对人结肠癌HT-29细胞、人肝癌Hep-G2细胞、人胰腺癌PANC-1细胞、人非小细胞肺癌A549细胞及非洲绿猴肾Vero细胞的体外毒性。结果表明,遍地金甲醇提取物对人非小细胞肺癌A549细胞的细胞毒性最强,具有明显的诱导A549细胞凋亡的活性。Ravisankar N等^[44]研究了印度南部科代卡那不同产地遍地金的60%甲醇提取物对小鼠胚胎成纤维细胞3T3-L1的毒性作用。结果表明,遍地金的60%甲醇提取物对3T3-L1细胞具有中等毒性,且呈剂量依赖性。遍地金中含有的金丝桃素、贯叶金丝桃素和槲皮素等化学成分均具有显著的抗肿瘤活性,可抑制多类恶性肿瘤细胞的生长和转移^[43],并推测遍地金甲醇提取物具有的诱导细胞凋亡和体外细胞毒作用可能与其含有的上述几种化合物有关。Balaperiasamy B等^[45]以抗坏血酸和芦丁为对照品,采用2,2'-联氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS)自由基阳离子、1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基、羟基自由基、超氧化物、过氧化氢清除实验等多种体外抗氧化方法,对采集于印度南部科代卡那的野生遍地金地上部分的甲醇和水提物的抗氧化和自由基清除活性进行了评价。结果表明,遍地金甲醇提取物具有较强的清除自由基和抗氧化活性,可能与其富含丰富的酚类和黄酮类化合物有关。

4 结语

国内外有关遍地金的研究主要围绕其分泌结构显微特征、化学成分及抗抑郁药理活性开展,并取得了一些成果。针对遍地金的化学成分,国内外学者主要对其所含黄酮类、咕吨酮类、多异戊烯基苯甲酮类化合物的单体进行了分离和鉴定,而对间苯三酚类、萘啉二萘酮类化合物尚未进行系统研究。有关遍地金的药理活性研究主要集中在抗抑郁活性方面,这可能与遍地金同欧美上市的抗抑郁药物St. John's Wort的基源植物贯叶连翘为同属近组植物有关。文献研究报道中有关遍地金抗抑郁的具体活性成分尚不明确,多数认为与其所含的间苯三酚类、萘啉二萘酮类及黄酮类化合物有关^[4]。基于检索到的文献,有关遍地金的研究尚处于初步阶段。

遍地金在我国民间药用历史悠久,在临床用于治疗

多种疾病,具有重要的开发和利用价值。金丝桃属植物具有抗抑郁、抗肿瘤、抗病毒、抑制中枢神经、创伤收敛^[3]、抗菌消炎^[3,22]、增强免疫功能^[5,7-8]等药理活性。为丰富遍地金的药理学理论基础,进一步挖掘和开发民间草药资源,今后应从以下几方面加强研究:(1)目前有关遍地金的药理活性研究,均为其某种溶剂总提取物的活性研究,而具体活性成分尚不明确,故应加强药效物质基础研究,尤其是抗抑郁和抗肿瘤活性成分研究。(2)加强药理活性机制研究,尤其是抗抑郁和抗肿瘤活性机制的深入研究,为开发新的天然抗抑郁药物和抗肿瘤药物奠定理论基础。(3)鉴于萘啶二萜酮类化合物和异戊烯基苯甲酮类化合物具有抗病毒活性,故应针对遍地金所含有的这两类化合物开展抗病毒药理活性研究,特别是其对抗人类免疫缺陷病毒(HIV)的药效学评价,为遍地金的合理用药并扩大其用药范围提供理论支持。(4)加强对主要活性成分间苯三酚类、萘啶二萜酮类及挥发性化学成分分离、鉴定及新化合物的发现。(5)加强对鉴定方法与药材质量标准研究,为遍地金药材的鉴定与质量控制奠定基础。

参考文献

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志:50卷2册[M].北京:科学出版社,1990:55.

[2] 兰茂.滇南本草[M].《滇南本草》整理组,整理.昆明:云南人民出版社,1959:146-147.

[3] 潘映红,郭宝林.国产金丝桃属药用植物资源现状及利用前景[J].中药材,1993,16(3):14-18.

[4] 张林静,胡正海,赵桂仿.金丝桃属药用植物的研究开发现状及一些看法[J].中成药,1999,21(12):647-649.

[5] 吕洪飞,胡正海.金丝桃属植物叶中分泌结构的比较解剖学研究[J].植物分类学报,2001,39(5):393-404.

[6] 吕洪飞.金丝桃属植物的分泌结构及其与金丝桃素类物质的相关性研究[D].西安:西北大学,2001.

[7] 赵益斌,赵晶,徐帆,等.6种金丝桃属植物叶中分泌结构的研究[J].中草药,2004,35(1):88-91.

[8] 赵晶,赵益斌,徐帆,等.6种金丝桃属植物叶中分泌结构的研究[J].解放军药理学学报,2004,20(3):169-171.

[9] 孙达丽,周春红,邵敏敏,等.20种药用金丝桃属植物的显微鉴别[J].中国中药杂志,2007,32(10):893-898.

[10] 林锦明,郑汉臣,秦路平,等.金丝桃属药用植物的差热分析鉴别[J].中药材,2002,25(7):474-475.

[11] 朱斌,郑清明,秦路平,等.20种金丝桃属植物的近红外漫反射光谱法鉴别[J].第二军医大学学报,2003,24(4):455-456.

[12] 赵晶,高玮,徐帆,等.几种含金丝桃素植物提取物的HPLC分析[J].中国药学杂志,2003,38(10):750-752.

[13] 欧阳辉,谢丽艳,黄小方,等.贯叶连翘的化学成分与药理研究进展及前景展望[J].江西中医药,2010,41(7):78-80.

[14] 郑清明,秦路平,郑汉臣,等.国产11种金丝桃属植物中化学成分的含量分析[J].第二军医大学学报,2003,24

(4):457-459.

[15] 郑清明.元宝草及同属植物的生药学研究[D].上海:第二军医大学,2005.

[16] 朱斌,杨阳,马淑艳,等.近红外漫反射光谱法定量测定金丝桃药材中的金丝桃苷与贯叶金丝桃素[J].药物分析杂志,2013,33(5):889-893.

[17] 白洁,杨得坡.金丝桃素光动力学疗法与其诱导细胞凋亡、抗凋亡信号转导系统[J].中草药,2004,35(1):106-108.

[18] 郭玫,董晓萍,郭力,等.贯叶连翘及同属植物的总金丝桃素含量[J].中药材,1999,22(10):497-498.

[19] 裴瑾,万德光,李昌志,等.分光光度法测定金丝桃属药用植物总金丝桃素和总黄酮的含量[J].成都中医药大学学报,2002,25(4):43-45.

[20] 裴瑾.川产金丝桃属药用植物品种、品质与药效研究[D].成都:成都中医药大学,2002.

[21] 李云和,王发松.鄂西9种金丝桃属植物中金丝桃素的含量比较[J].天然产物研究与开发,2011,23(12):80-82.

[22] 贺建国,赵晶,王金委.HPLC法测定滇西产金丝桃属植物中金丝桃素的含量[J].西南国防医药,2002,12(1):23-25.

[23] 陶曙红.遍地金化学成分及半枝莲标准样品的研究[D].成都:中国科学院成都生物研究所,2003.

[24] 陶曙红,吴凤镔.遍地金的化学成分研究[J].中草药,2004,35(2):136-137.

[25] 陶曙红,吴凤镔.遍地金的化学成分研究:II[J].天然产物研究与开发,2004,16(1):26-27.

[26] TAO SH, WU FE. A new flavone from *Hypericum wightianum*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2004, 6(4): 307-310.

[27] 邱海洋,林鹏程,马建滨,等.HPLC法同时测定遍地金中4种黄酮类成分的含量[J].湖北农业科学,2014,53(16):3898-3900.

[28] 林本青,刘媛,夏超,等.遍地金的化学成分研究[J].华西药理学杂志,2013,28(5):486-488.

[29] 林本青.遍地金抗抑郁有效部位的化学成分研究[D].南京:南京工业大学,2013.

[30] FULLER RW, WESTERGAARD CK, COLLINS JW, et al. Vismiapheones D-G, new prenylated benzophenones from *vismia cayennensis*[J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(1): 67-69.

[31] HASHIDA C, TANAKA N, KAWAZOE K, et al. Hypelodins A and B, polyprenylated benzophenones from *Hypericum elodeoides*[J]. *J Nat Med*, 2014, 68(4): 737-742.

[32] MATHELA DK, MATHELA CS, DEV V. Volatile constituents of *Hypericum-elodeoides chois*[J]. *J Indian Chem Soc*, 1984, 61(9): 792-793.

[33] CROCKETT SL. Essential oil and volatile components of the genus *Hypericum* (Hypericaceae)[J]. *Nat Prod Commun*, 2010, 5(9): 1493-1506.

[34] 赵晶,何洪静,高玮,等.遍地金提取物抗抑郁作用的实验研究[J].解放军药理学学报,2003,19(6):456-457.

白桦脂酸及其衍生物的制备方法和药理作用研究进展^Δ

孙兴^{1,2*},任娟^{1,2},詹燕²,谭镭²,阮佳²,徐超群^{2#}(1.成都中医药大学药学院,成都 610075;2.四川省中医药科学院,成都 610041)

中图分类号 R915;R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)04-0570-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.04.28

摘要 目的:了解白桦脂酸(BA)及其衍生物的制备方法和药理作用的最新研究进展,为其进一步研究和开发提供理论基础。方法:以“白桦脂酸”“衍生物”“提取”“合成”“药理作用”“Betulinic acid”“Derivatives”“Extraction”“Synthesis”“Pharmacological activities”等为关键词,在中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询发表于2000年—2018年6月的相关文献,对BA及其衍生物的制备方法和药理作用方面的研究成果进行综述。结果与结论:共检索到文献2 414篇,其中有效文献62篇。BA及其衍生物的制备方法主要包括植物提取法、化学合成法和生物转化法。其中以化学合成法为主,其产率和产品纯度均较高;植物提取法主要适用于前期研究;生物转化法则具有绿色、选择性高的优点但产率较低,仍需进一步优化。BA及其衍生物具有显著的抗肿瘤和抗病毒作用,对肺癌、卵巢癌、子宫颈癌、乳腺癌、黑色素瘤等多种肿瘤细胞以及对人类免疫缺陷病毒等多种病毒均有明显的抑制/杀伤作用;其还具有抗炎、抗糖尿病、抗高血脂等药理作用。通过对BA化学结构中的C-3、C-28、C-20位进行结构修饰或以白桦脂醇和BA为原料直接进行生物转化可获得不同类型、药理活性更强的衍生物。在后续研究中,应进一步明确BA及其衍生物的构效关系,并侧重于开发具有良好药动学特性的高活性BA衍生物。

关键词 白桦脂酸;衍生物;提取;合成;制备方法;药理作用;作用机制

白桦脂酸(Betulinic acid, BA)是一种天然的五环三萜类化合物(化学结构式见图1),其广泛存在于白桦树(*Betula pubescens*)及多种植物中;除了从植物中提取外,还可以白桦脂醇为原料合成BA;BA具有显著的抗

肿瘤作用,对肺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、黑色素瘤等多种肿瘤细胞均有明显的抑制作用^[1]。与传统化疗药物对正常细胞有典型杀伤作用不同,BA具有选择性人肿瘤细胞毒性,这一特点使其被认为是最具潜力的抗肿瘤

- [35] 张亚卫,赵晶,何洪静,等.评价遍地金提取物抗抑郁活性的实验研究[J].医学研究生学报,2007,20(1):110-112.
- [36] 石金城,孙兴华,刘媛,等.遍地金不同提取物的抗抑郁作用[J].华西药学杂志,2012,27(2):128-131.
- [37] 赵晶,何洪静,高玮,等.遍地金提取物对大鼠脑纹状体突触体^[3H]-多巴胺重摄取抑制试验[J].药学实践杂志,2002,20(6):338-340.
- [38] 赵晶,何洪静,高玮,等.遍地金提取物对大鼠脑突触体^[3H]-去甲肾上腺素再摄取抑制作用[J].中国医院药学杂志,2003,23(7):400-402.
- [39] 赵晶,何洪静,高玮,等.遍地金对大鼠脑突触体^[3H]-5羟色胺重摄取抑制试验[J].中华国际医药杂志,2003,2(1):11-12.
- [40] 赵晶,何洪静,高玮,等.遍地金提取物对大鼠脑突触体单胺氧化酶抑制作用评价[J].西南国防医药,2003,13(5):469-471.
- [41] 任忠文,赵晶,张玉清,等.遍地金提取物治疗抑郁症的临床疗效观察[J].西南国防医药,2007,17(3):272-273.
- [42] BALAPERIASAMY B, PARVEEZ AHAMED A, THAJUDDIN N, et al. Evaluation of Hypericum wightianum Wall. ex Wight and Arn extracts for antibacterial activity against human pathogens[J]. *Int J Current Res*, 2014,6(9):8669-8672.
- [43] BALAPERIASAMY B, THAJUDDIN N, PANNEER SELVAM A. Cytotoxic activity and apoptosis induction of Hypericum wightianum Wall. ex Wight & Arn[J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2016,38(2):232-237.
- [44] RAVISANKAR N, JERRINE J, RADHAKRISHANA M, et al. In vitro cytotoxicity of methanol extracts of Hypericum wightianum and Hypericum hookerianum against 3T3L1 cell lines[J]. *Bangladesh J Pharmacol*, 2016, 11(2):328-329.
- [45] BALAPERIASAMY B, SENTHIL KUMAR R, THAJUDDIN N, et al. Preliminary estimation of antioxidant activities of Hypericum wightianum Wall. ex Wight & Arn using various in vitro assay models[J]. *J Pharm Res*, 2014,8(4):520-525.

Δ 基金项目:国家科技重大专项课题(No.2018ZX09731-013);四川省重大科技专项课题(No.2017SZDZX0005);四川省中医药科学技术研究专项项目(No.2016C004)

* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂、新工艺和新技术。电话:028-85213973。E-mail:924934174@qq.com

通信作者:研究员,硕士生导师,博士。研究方向:中药新药与新型给药系统。电话:028-85213973。E-mail:chaoqun_xu@sina.com

(收稿日期:2018-05-08 修回日期:2018-11-29)
(编辑:余庆华)