

大剂量应用维生素C治疗相关疾病安全性的系统评价

许婧*, 刘京铭, 付雷, 王彬, 赵伟杰, 王慧琳, 高孟秋[#](北京市结核病胸部肿瘤研究所/首都医科大学附属北京胸科医院, 北京 101149)

中图分类号 R151.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1229-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.27

摘要 目的:系统评价大剂量应用维生素C治疗相关疾病的安全性,以为临床用药提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、EMbase、PubMed、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集大剂量应用维生素C治疗相关疾病的临床研究,提取资料并评价质量后,采用R语言3.1.1版统计软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入23项研究,合计2069例患者,共发生不良反应540例。Meta分析结果显示,针对有对照组的研究,维生素C治疗组患者总体不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义[RR=1.42, 95%CI(0.92, 2.20), P=0.382];针对所有纳入研究,维生素C治疗组患者的腹痛发生率为9% [95%CI(0.05, 0.14)], 口干发生率为30% [95%CI(0.14, 0.54)], 头痛发生率为12% [95%CI(0.06, 0.25)], 恶心发生率为25% [95%CI(0.13, 0.44)], 腹泻发生率为14% [95%CI(0.07, 0.26)]。结论:大剂量应用维生素C治疗相关疾病的安全性较好,但应注意消化系统的不良反应。由于缺乏大样本随机对照试验(RCT)资料,且随访时间较短,该结论尚需要更多大样本、多中心的RCT予以证实。

关键词 大剂量;维生素C;系统评价;安全性

Systematic Review on the Safety of Large Dose of Vitamin C Treatment for Related Diseases

XU Jing, LIU Jing-ming, FU Lei, WANG Bin, ZHAO Wei-jie, WANG Hui-lin, GAO Meng-qiu (Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute / Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the safety of large dose of vitamin C (VC) treatment for related diseases and provide reference for the rational use of drug in clinic. METHODS: Cochrane Library, EMbase, PubMed, CJFD, WanFang database and VIP were retrieved for collecting clinical trials with large dose of VC. A Meta-analysis was conducted by using R 3.1.1 software after quality extraction and data evaluation. RESULTS: There were 23 clinical trials including 2069 patients, 540 patients with adverse reactions. Meta-analysis showed there were significant differences in the total incidence of adverse reactions between VC group and control group [RR=1.42, 95%CI(0.92, 2.20), P=0.382]; for all included studies, the incidence of stomachache in VC group was 9% [95%CI(0.05, 0.14)], incidence of thirst was 30% [95%CI(0.14, 0.54)], the incidence of headache was 12% [95%CI(0.06, 0.25)], the incidence of nausea was 25% [95%CI(0.13, 0.44)], the incidence of diarrhea was 14% [95%CI(0.07, 0.26)]. CONCLUSIONS: Large dose of VC treatment has good safety, but the adverse reactions related to the digestive system should be noted. Due to the lack of large-scale randomized controlled trials(RCT) data and the short follow-up time, the conclusion needs to be verified with more large-sample and multiple-center RCT.

KEYWORDS Large dose; Vitamin C; Systematic review; Safety

维生素C是人类常见的必需营养素之一,又名抗坏血酸(Ascorbic acid, AA)。临床中维生素C不仅用于预防或治疗坏血病,同时在补充与替代医疗领域(CAM)也有广泛应用,如肿瘤、感染性疾病、免疫性疾病及一些病因不明的疾病^[1-3]。美国医学研究院公布数据表明,维生素C无可见的有害作用水平(No-observed-adverse-effect level, NOAEL)为每日摄入不超过2 g,出现副作用的最小剂量(Lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL)为每日3 g,而过量使用维生素C可发生恶心、腹泻、高尿酸血症、尿道结石、溶血、皮疹、过敏等不良反应^[4-6]。然而,由于实际临床治疗的需要,大剂量(>2 g/d)维生素C在临床治疗中已经应用于多种疾病,而目前这种治疗的安全性尚缺乏

循证医学的论证。因此,本研究系统评价了应用大剂量维生素C治疗相关疾病的安全性,以为临床应用提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索Medline、EMbase、Cochrane图书馆、中文科技期刊数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据库。英文检索式:(“Ascorbic acid”or“Vitamin C”)and(“Safety”or“Adverse effect”);中文检索式:(“维生素C”or“抗坏血酸”)and(“安全性”or“不良反应”)。检索时限为各数据库建库起至2014年8月26日。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 检索国内外公开发表的应用大剂量维生素C治疗相关疾病的随机对照试验(RCT)、前瞻性研究、回顾性研究等。语种限定为中文和英文。

1.2.2 研究对象 纳入研究中包含的全部患者,年龄、性别不

* 硕士研究生,医师。研究方向:抗结核药物。电话:010-89509358。E-mail:76478819@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,博士。研究方向:结核病诊疗。电话:010-89509322。E-mail:gaomqwdm@aliyun.com

限,基础疾病不限。

1.2.3 干预措施 有对照组的研究中,对照组患者给予对症常规治疗,试验组患者在此基础上加用维生素C;无对照组的研究中,试验组治疗方案中均含有维生素C,给药方式为静脉注射或口服,用药剂量>2 g/d^[4]。

1.2.4 结局指标 ①总体不良反应发生率;②腹痛发生率;③口干发生率;④头痛发生率;⑤恶心发生率;⑥腹泻发生率;⑦其他不良反应发生率。

1.2.5 排除标准 排除体外实验、动物实验、个案报道、信件、综述、观点性研究;未明确描述安全性或不良反应的研究;受其他药物影响或疾病影响无法判断安全性或不良反应归属的研究。

1.3 资料提取

由两位研究者独立检索各数据库,筛选文献,若发生分歧则讨论解决或交第三方协助解决。按事先设计的信息提取表提取以下信息:研究类型、样本量、适应证、组别、不良反应症状与例数、药物剂量疗程等。

1.4 纳入研究质量评价

1.4.1 RCT评价标准 按照Cochrane系统评价员手册5.0.1版对文献质量进行评分:①随机方法是否正确;②是否实施分配隐藏;③是否采用盲法;④有无失访或退出(如有失访或退出,是否采用意向性分析);⑤基线是否一致。评分结果分为A、B、C级。A级为所有质量标准均满足者,为高质量研究;B级为任意一条质量评价标准仅部分满足或不清楚者,为中等质量研究;C级为任意一条未满足者,为低质量研究^[6]。

1.4.2 非RCT评价标准 采用MINORS条目对文献质量进行

评价,包括:A.是否明确给出研究目的;B.纳入患者的连贯性;C.预期数据的收集;D.终点指标能否恰当反映研究目的;E.终点指标评价的客观性;F.随访时间是否充足;G.失访率低于5%;H.是否估算了样本量;I.对对照组的选择是否恰当;J.对照组是否同步;K.组间基线是否可比;L.统计分析是否恰当。每个分项为0~2分,0分表示未报道;1分表示报道了但信息不充分;2分表示报道了而且信息充分^[7]。A~H项针对无对照组的研究,总分最高16分;A~L项针对有对照组的研究,总分最高24分。

1.5 统计学方法

使用R语言3.1.1版的Meta软件包对提取数据进行合并分析。根据P值和I²评价纳入研究有无异质性。当各研究间存在异质性时(P<0.1,I²>50%),采用随机效应模型分析;反之,则采用固定效应模型分析。计数资料采用相对危险度(RR)及95%可信区间(CI)为分析统计量。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 资料筛选结果

最初检索到1 557篇文献,排除重复文献155篇,阅读标题、摘要排除文献1 254篇,剩余148篇文献。根据文献纳入与排除标准进行筛选,最终纳入23篇(项)研究,合计2 069例患者。

2.2 纳入研究基本信息与质量评价结果

23项研究中包含9项RCT、14项非RCT^[8-30]。纳入研究基本信息与质量评价结果详见表1。

表1 纳入研究基本信息与质量评价结果

Tab 1 Basic information of included studies and results of quality evaluation

第一作者	发表年份	研究类型	组别	例数	适应证	用法剂量	疗程/周	合并用药	结局指标	文献质量
Stephenson CM ^[8]	2013	I期临床试验	试验组	17	进展期肿瘤	静脉注射维生素C 30~110 g/m ² ,4次/周	4	氯化钙、氯化镁等	④⑦	8分
Monti DA ^[9]	2012	I期临床试验	试验组	14	胰腺恶性肿瘤	静脉注射维生素C 50~100 g,3次/周	1~8	吉西他滨、埃罗替尼	⑦	8分
Schencking M ^[10]	2012	前瞻性队列研究	试验组	67	带状疱疹	静脉注射维生素C 7.5 g,2~4次/周	2~12	无	⑦	8分
Riordan HO ^[11]	2005	观察性研究	试验组	24	肿瘤	静脉注射维生素C 150~710 mg/kg,1次/周	8	无	③⑤⑥⑦	8分
Hoffer LJ ^[12]	2008	I期临床试验	试验组	24	进展期肿瘤	静脉注射维生素C 0.4~1.5 g/kg,3次/周	4	无	②④⑤⑥⑦	8分
Welsh JL ^[13]	2013	I期临床试验	试验组	9	胰腺肿瘤	静脉注射维生素C 15~125 g,2次/周	4	吉西他滨	③⑤⑥⑦	8分
Park CH ^[14]	2009	前瞻性研究	试验组	18	粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征	静脉注射维生素C 10 g/d	4	无	③④⑤⑥⑦	8分
郑少杰 ^[15]	2010	观察性研究	试验组	33	肿瘤	静脉注射维生素C 150 mg/kg,1次/周	1	无	②⑥⑦	7分
Stein HB ^[16]	1976	观察性研究	试验组	14	观察试验组代谢	口服维生素C 2~8 g,1~7次/周	1	无	⑥⑦	7分
Levine M ^[17]	1996	观察性研究	试验组	7	观察试验组代谢	口服维生素2.5 g,1次/周	1	无	⑦	8分
Vollbracht C ^[18]	2011	回顾性对照研究	对照组	72	胸部肿瘤	静脉注射维生素C 7.5 g,1次/周	4	其他化疗药物	⑦	16分
			试验组	53						
Toth C ^[19]	2009	观察性对照研究	对照组	10	腓骨肌萎缩症-1A型	口服维生素C 5 g,7次/周	48~96	无	①⑥⑦	20分
			试验组	12						
Anderson TW ^[20]	1972	对照性研究	对照组	411	上呼吸道感染	口服维生素C 4 g,3次/周		无	①⑦	18分
			试验组	407						
Schwartz AR ^[21]	1973	对照性研究	对照组	10	预防鼻病毒感染	口服维生素C 3 g/d,	2	无	⑦	14分
			试验组	11						
Chen JY ^[22]	2009	RCT	对照组	20	周围神经痛	静脉注射维生素C 50 mg/kg,3次/周	1	无	①⑦	B
			试验组	21						
Suh SY ^[23]	2012	RCT	对照组	71	疲劳	静脉注射维生素C 10 g,1次/周	1	无	①③⑥⑦	A
			试验组	70						
Fowler AA ^[24]	2014	RCT	对照组	8	脓毒症	静脉注射维生素C 50~200 mg/kg,4次/周	1	无	①⑦	B
			试验组	16						
Moertel CG ^[25]	1985	RCT	对照组	49	进展期肿瘤	口服维生素C 10 g/d	10	无	①⑦	B
			试验组	51						

续表 1

Continued tab 1

第一作者	发表年份	研究类型	组别	例数	适应证	用法剂量	疗程,周	合并用药	结局指标	文献质量
Lewis RA ^[26]	2013	RCT	对照组	23	腓骨肌萎缩症-1A型	口服维生素C 4 g/d	104	无	④⑤⑥⑦	A
			试验组	87						
Creagan ET ^[27]	1979	RCT	对照组	63	进展期肿瘤	口服维生素C 10 g/d	1	无	⑤⑥⑦	B
			试验组	60						
Mouly S ^[28]	2005	RCT	对照组	10	清肠	口服维生素C 5~10 g, 1次/周	1	聚乙二醇、硫酸钠	①②④⑤⑦	B
			试验组	50						
Micallef J ^[29]	2009	RCT	对照组	62	腓骨肌萎缩症-1A型	口服维生素C 1~3 g/d	48	无	①②④⑥⑦	B
			治疗组	61						
Brody S ^[30]	2001	RCT	对照组	54	心理应激	口服维生素C 3 g, 1次/周	1	无	⑥⑦	B
			试验组	54						

2.3 不良反应发生情况

本研究共纳入受试者 2 069 例,发生不良反应 540 例。其中躯体感觉症状 274 例,包括恶心(60 例)、胃灼热(43 例)、口干(28 例)、注射部位感觉异常(11 例)、疲倦(9 例)等;临床发病例数 225 例,包括腹泻(61 例)、水肿(45 例)、呕吐(31 例)、睡眠障碍(9 例)、皮疹(3 例)等;实验室诊断例数 20 例,包括低钾血症(6 例)、高钠血症(3 例)、贫血(2 例)等。纳入研究均未发现严重不良反应。本文对发生率较高的 5 种不良反应(腹痛、口干、头痛、恶心、腹泻)进行 Meta 分析。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总体不良反应发生率 8 项研究报道了总体不良反应发生率^[19-20,22-25,28-29],各研究间有异质性($P=0.010, I^2=61.9%$),采用随机效应模型分析,Meta 分析结果见图 1。由图 1 可见,试验组患者总体不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义[RR=1.42, 95% CI(0.92, 2.20), $P=0.382$]。

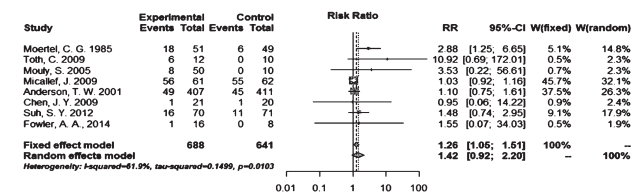


图 1 两组患者总体不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig 1 Forest plots of Meta-analysis of incidence of adverse reactions in 2 groups

2.4.2 各项不良反应发生率 本研究对腹痛、口干、头痛、恶心、腹泻的发生情况进行了 Meta 分析,结果见表 2。

表 2 各项不良反应发生率的 Meta 分析结果

Tab 2 Results of Meta-analysis of ADR rate

不良反应症状	纳入研究个数	Meta 分析统计模型	发生率(95% CI)
腹痛	4 ^[12,15,29-30]	固定效应模型	9%(0.05, 0.14)
口干	4 ^[11,13-14,23]	随机效应模型	30%(0.14, 0.54)
头痛	6 ^[8,12,14,26,29-30]	随机效应模型	12%(0.06, 0.25)
恶心	7 ^[11-14,26-28]	随机效应模型	25%(0.13, 0.44)
腹泻	12 ^[11-16,19,23,26-27,29-30]	随机效应模型	14%(0.07, 0.26)

2.5 发表偏倚分析

通过 Egger 检验进行发表偏倚分析,结果总体不良反应发生率、头痛发生率、腹痛发生率存在发表偏倚($P<0.1$);恶心发生率、腹泻发生率、口干发生率不存在发表偏倚($P>0.1$)。

2.6 敏感性分析

剔除漏斗图中一个异常点改变效应模型来评价结果的稳定性。结果发现,腹痛、恶心、腹泻的结论较为稳定,其他几项

指标的结论稳定性有待加强,详见表 3。

表 3 敏感性分析结果

Tab 3 Sensitivity analysis of outcomes

结局指标	剔除异常点后效应模型	发生率(95% CI)	敏感性结果
总体不良反应发生率	固定效应模型	1%(0.98, 1.41)	高
腹痛	无异常点	9%(0.05, 0.14)	低
口干	固定效应模型	39%(0.27, 0.54)	高
头痛	固定效应模型	10%(0.06, 0.15)	高
恶心	无异常点	25%(0.03, 0.12)	低
腹泻	无异常点	14%(0.07, 0.26)	低

3 讨论

曾有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)缺乏患者大剂量应用维生素 C 后发生急性溶血^[31-35],肾功能异常患者大剂量应用维生素 C 后出现草酸盐肾病(高草酸尿症导致的泌尿系草酸盐结石、肾脏钙化、肾功能衰竭等的代谢性肾病)的报道^[34-36]。但本次系统评价纳入研究中,仅 1 例患者出现肾结石,其他患者并未出现急性溶血、草酸盐肾病等严重不良反应。

目前,全球范围内尤其在 CAM 领域(如晚期恶性肿瘤、危重症治疗等),大剂量应用维生素 C 已非常广泛。在对患者潜在危险因素(如 G6PD 酶缺乏、肾功能异常、存在泌尿系统疾病病史等)进行筛查并排除后,大剂量应用维生素 C 产生的不良反应发生率较低,且多为轻度,但应注意其与其他药物联合应用的不良反应。另外,在非规范药物(中药、保健品)治疗被广泛应用的大背景下,维生素 C 与非规范药物联合应用后的不良反应亦值得关注。曾有个案报道,同时口服大剂量维生素 C 与苦杏仁苷的患者发生了严重的氰化物中毒反应^[37]。因此,在今后的临床应用中,研究者除重视受试者的临床常规用药外,更应关注潜在的药物相互作用。

本次 Meta 分析结果显示,试验组患者总体不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义。说明大剂量应用维生素 C 不会增加不良反应风险。笔者对其中发生人数、研究分布相对较多的 5 种不良反应进行合并分析,统计了各类不良反应的发生概率。结果发现,发生率最高的不良反应为口干,这可能与高浓度维生素 C 的高渗状态相关;分布最广泛的症状为腹泻,其发生率为 14%。结果提示,大剂量应用维生素 C 于人类疾病治疗是相对安全的。

本研究的局限性包括:纳入研究适应证广泛,较难进行各亚组的 Meta 分析;个别研究可能存在规避不良反应发生的报道,故可能存在一定程度的发表偏倚;此外,本研究仅检索中文、英文研究,无其他语种,可能造成语言或分布偏倚。

综上所述,大剂量应用维生素C治疗相关疾病的安全性较好。但由于缺乏大样本RCT资料,且随访时间较短,故对其综合评价仍受到限制,需要开展更多的RCT予以确证。

参考文献

- [1] Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, *et al.* Orthomolecular oncology review: ascorbic acid and cancer 25 years later[J]. *Integr Cancer Ther*, 2005, 4(1):32.
- [2] Riordan N, Riordan H, Casciari JJ. Clinical and experimental experiences with intravenous vitamin C[J]. *J Orthomolecular Med*, 2000, 15(201):3.
- [3] Heimer KA, Hart AM, Martin LG, *et al.* Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold[J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2009, 21(5):295.
- [4] Norman I. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids[M]. Washington DC: National Academies Press, 2000: 162.
- [5] Verhamme C, de Haan RJ, Vermeulen M, *et al.* Oral high dose ascorbic acid treatment for one year in young CMT1A patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial[J]. *BMC Med*, 2009, doi: 10.1186/1741-7015-7-70.
- [6] Julian H, Sally G, Acquadro C, *et al.* *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0.* [EB/OL]. (2011-03) [2014-07]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [7] Slim K, Nini E, Forestier D, *et al.* Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(9):712.
- [8] Stephenson CM, Levin RD, Spector T, *et al.* Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(1):139.
- [9] Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, *et al.* Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):e29794.
- [10] Schencking M, Vollbracht C, Weiss G, *et al.* Intravenous vitamin C in the treatment of shingles: results of a multicenter prospective cohort study[J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(4):Cr215.
- [11] Riordan HD, Casciari JJ, Gonzalez MJ, *et al.* A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients[J]. *P R Health Sci J*, 2005, 24(4):269.
- [12] Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, *et al.* Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11):1969.
- [13] Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, *et al.* Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3):765.
- [14] Park CH, Kimler BF, Yi SY, *et al.* Depletion of L-ascorbic acid alternating with its supplementation in the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes[J]. *Eur J Haematol*, 2009, 83(2):108.
- [15] 郑少杰. 33例大剂量维生素C静滴治疗晚期肿瘤的不良反应分析[J]. *河北医学*, 2010, 16(8):984.
- [16] Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy[J]. *Ann Intern Med*, 1976, 84(4):385.
- [17] Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, *et al.* Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(8):3704.
- [18] Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, *et al.* Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany[J]. *In Vivo*, 2011, 25(6):983.
- [19] Toth C. Poor tolerability of high dose ascorbic acid in a population of genetically confirmed adult Charcot-Marie-Tooth 1A patients[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(2):134.
- [20] Anderson TW, Reid DB, Beaton GH. Vitamin C and the common cold: a double-blind trial[J]. *Can Med Assoc J*, 1972, 107(6):503.
- [21] Schwartz AR, Togo Y, Hornick RB, *et al.* Evaluation of the efficacy of ascorbic acid in prophylaxis of induced rhinovirus 44 infection in man[J]. *J Infect Dis*, 1973, 128(4):500.
- [22] Chen JY, Chang CY, Feng PH, *et al.* Plasma vitamin C is lower in postherpetic neuralgia patients and administration of vitamin C reduces spontaneous pain but not brush-evoked pain[J]. *Clin J Pain*, 2009, 25(7):562.
- [23] Suh SY, Bae WK, Ahn HY, *et al.* Intravenous vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Nutr J*, 2012, doi: 10.1186/1475-2891-11-7.
- [24] Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, *et al.* Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis[J]. *J Transl Med*, 2014, doi: 10.1186/1479-5876-12-32.
- [25] Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, *et al.* High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy: a randomized double-blind comparison[J]. *N Engl J Med*, 1985, 312(3):137.
- [26] Lewis RA, McDermott MP, Herrmann DN, *et al.* High-dosage ascorbic acid treatment in Charcot-Marie-Tooth disease type: results of a randomized, double-mas-ked,

白喉乌头的化学成分研究^Δ

汪芳^{1*},赵军²,赵翡翠³,聂继红^{3#}(1.新疆医科大学中医学院,乌鲁木齐 830011;2.新疆维吾尔自治区药物研究所/维吾尔药重点实验室,乌鲁木齐 830004;3.新疆医科大学附属中医医院药学部,乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)09-1233-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.28

摘要 目的:研究白喉乌头的化学成分。方法:采用硅胶、Sephadex LH-20等色谱技术分离纯化白喉乌头中的化学成分,根据波谱数据和理化性质进行结构鉴定。结果与结论:共鉴定出了5个化合物,分别为Delvestidine(1)、高乌甲素(2)、*N*-去乙酰高乌甲素(3)、氨基酰牛扁碱(4)、冉乌碱(5)。其中,化合物1、5为首次从白喉乌头中获得。

关键词 白喉乌头;生物碱;化学成分

Study on the Chemical Constituents of *Aconitum leucostomum*

WANG Fang¹, ZHAO Jun², ZHAO Fei-cui³, NIE Ji-hong³ (1.College of TCM, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2.Xinjiang Institute of Materia Medica/Xinjiang Key Laboratory for Uyghur Medicines, Urumqi 830004, China; 3.Dept. of Pharmacy, Affiliated Chinese Traditional Medicine Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the chemical constituents of *Aconitum leucostomum*. METHODS: The chemical constituents of *A. leucostomum* were isolated and purified by silica gel and Sephadex LH-20 chromatography, etc.. The structures were identified according to spectral data and physicochemical properties. RESULTS & CONCLUSION: A total of 5 compounds were identified, including delvestidine (1), lappaconitine (2), *N*-deacetylase lappaconitine (3), anthranoyllycoctonine (4), ranaconitine (5). Compound 1 and 5 are isolated from this plant for the first time.

KEYWORDS *Aconitum leucostomum*; Alkaloids; Chemical constituents

- controlled trial[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(8):981.
- [27] Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer: a controlled trial[J]. *N Engl J Med*, 1979, 301(13):687.
- [28] Mouly S, Mahe I, Knellwolf AL, et al. Effects of the addition of high-dose vitamin C to polyethylene glycol solution for colonic cleansing: a pilot study in healthy volunteers[J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2005, 66(6):486.
- [29] Micallef J, Attarian S, Dubourg O, et al. Effect of ascorbic acid in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type1A: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(12):1103.
- [30] Brody S, Preut R, Schommer K, et al. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress[J]. *Psychopharmacology*, 2002, 159(3):319.
- [31] Campbell GD, Steinberg MH, Bower JD. Letter: ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency[J]. *Ann Intern Med*, 1975, 82(6):810.
- [32] Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency[J]. *BMJ*, 1993, 306(6881):841.
- [33] Mehta JB, Singhal SB, Mehta BC. Ascorbic-acid-induced haemolysis in G-6-PD deficiency[J]. *Lancet*, 1990, 336(8720):944.
- [34] Lawton JM, Conway LT, Crosson JT, et al. Acute oxalate nephropathy after massive ascorbic acid administration[J]. *Arch Intern Med*, 1985, 145(5):950.
- [35] Wong K, Thomson C, Bailey RR, et al. Acute oxalate nephropathy after a massive intravenous dose of vitamin C[J]. *Aust N Z J Med*, 1994, 24(4):410.
- [36] McAllister CJ, Scowden EB, Dewberry FL, et al. Renal failure secondary to massive infusion of vitamin C[J]. *Jama*, 1984, 252(13):1684.
- [37] Bromley J, Hughes BG, Leong DC, et al. Life-threatening interaction between complementary medicines: cyanide toxicity following ingestion of amygdalin and vitamin C[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(9):1566.

Δ 基金项目:国家自然科学基金(No.81160498)

* 硕士研究生。研究方向:中药复方制剂的开发。E-mail: wfang9009@163.com

通信作者:教授,主任药师,硕士生导师。研究方向:新药研发。电话:0991-5810646。E-mail:xjnjh411@163.com

(收稿日期:2014-11-26 修回日期:2015-01-30)

(编辑:申琳琳)