藏药翼首草化学成分及药理作用研究进展

郭晨旭 朱国福

(上海中医药大学中药学院,上海,201203)

摘要 翼首草为藏族常用药材,本文主要综述了藏药翼首草的化学成分及药理作用,其中具有抗肿瘤活性的主要为三萜皂苷和环烯醚萜苷,并系统地阐述了三萜皂苷和环烯醚萜苷的抗肿瘤活性及其研究进展,以期为翼首草的研究应用提供一定的参考。

关键词 翼首草;化学成分;药理作用;抗肿瘤

Research Progress on the Chemical Components and Pharmacological Action of Tibetan Medicine Pterocephalus Hookeri

Guo Chenxu, Zhu Guofu

(School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract This article mainly summarizes the chemical components and pharmacological effects of *Pterocephalus hookeri* as a commonly used Tibetan medicine, in which triterpenoid saponins and iridoid glycoside are the main ingredients that have anti-tumor activity. This article also reviews systematically their anti-tumor activity and research progress in recent years so as to provide reference for the research application of *Pterocephalus hookeri*.

Key Words *Pterocephalus hookeri*; Chemical components; Pharmacologic effects; Anti-tumor

中图分类号:R282.705;R285.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.09.040

翼首草系川续断科翼首花属植物匙叶翼首花 *Pterocephalus hookeri* (C. B. Clarke) Heck. 的全草^[1],为藏族常用药材,藏语名为榜孜毒乌、榜子毒乌、榜孜夺吾等,在南派藏医药中,翼首草被喻为地上七种仙草之一,应用广泛。我国仅有匙叶翼首草和裂叶翼首草 *Pterocephalus bretschnidei* (Batal.) Pritz 两种^[2],主要分布于云南、四川、西藏东部和青海南部,其中匙叶翼首草为藏医习用。藏医认为翼首草性寒、味苦、有小毒,具有清热解毒、祛风湿、止痛的作用。帝玛·丹增彭措所著的《晶珠本草》记载“翼首草解毒,清新旧热,治瘟病时疫,治风湿性关节炎、肠绞痛^[3]”。《藏药志》^[4]中记载“翼首草清热解表,解毒,退烧,清心凉血,祛风湿,止痛,可治感冒发热,肠炎,风湿性关节炎、热症、痢疾、麻疹、荨麻疹及食物中毒”。《中华人民共和国卫生部药品标准》(藏药)中收录了匙叶翼首草,《中华人民共和国药典》2005版^[5]及《中华人民共和国卫生部药品标准》(藏药)中收录了多种应用翼首草的藏药复方制剂,如十二味翼首散、洁白丸、二十五味甘子丸、二十五味驴血丸、二十六味余甘子丸、九味青鹏散等。目前在对翼

首草药理学研究中,大多数都集中在抗炎、镇痛及抗风湿性关节炎等方面,而鲜有关于其抗肿瘤方面的报道。本文将从翼首草的主要化学成分及主要活性成分五环三萜类和环烯醚萜苷类抗肿瘤作用方面来综述近年来国内外的研究进展。

1 主要化学成分

研究表明,翼首草中的主要成分为齐墩果烷型五环三萜皂苷类化合物和环烯醚萜类化合物。此外还含有生物碱、黄酮苷、多糖等多种化学成分。田军^[6]等人从国产匙叶翼首草中首次分离出马钱素(Loganin)和 Canfleyoside 两种环烯醚萜苷类成分。张艺等^[7]研究发现匙叶翼首草主要含皂苷、环烯醚萜等化学成分。近年来,也有学者陆续从匙叶翼首草中分离出匙叶翼首草花苷 A、B、C、D,马钱子素(Loganin)、熊果苷酸(Ursolic acid)、齐墩果酸(Oleanolic)、单环烯醚萜苷化合物(Iridoids)、五环三萜类皂苷(Rivularicin)等化合物^[8]。Graikou^[9]等人也从希腊产翼首花属植物 *Pterocephalus perennis* 中分离得到了马钱素(Loganin)、番木鳖酸(Loganic Acid)、Cantleyoside-dimethyl-acetal、Candeyoside、Sec-

基金项目:国家中医药管理局钱伯文名师工作室项目(编号:A1-Z1401010504);上海市博士点基金(编号:K130204)

作者简介:郭晨旭,在读博士,研究方向:抗肿瘤中药药理药效研究,E-mail:13632308419@163.com

通信作者:朱国福(1964—),男,博士,教授,博导,研究方向:中医教学及抗肿瘤中药研究,E-mail:gzf1998@163.com

ologanin、Secologanindimethyl-acetal 等 6 种环烯醚萜苷类成分。综上所述,匙叶翼首草的成分以皂苷类和环烯醚萜苷类化合物为主。

2 药理作用

2.1 抗炎镇痛作用 Zhang^[10]等人报道,翼首草乙醇提取物和水提物均有明显的抗炎作用。主要表现为抑制二甲苯致小鼠耳肿胀、角叉菜胶致大鼠足肿胀、棉球致大鼠肉芽肿及醋酸致小鼠腹腔通透性增加,其中乙醇提取物作用强于水提物;同时上述 2 种提取物也具有明显的镇痛作用,能降低醋酸致小鼠扭体反应次数,延长热刺激致小鼠疼痛的痛阈值。关昕璐^[11]等研究发现,翼首草正丁醇提取物同样具有明显的抗炎作用。此外,作为翼首草主要成分的环烯醚萜苷类物质马钱素等也具有明显的抗炎镇痛作用^[12-14]。

2.2 抗类风湿性关节炎作用 孟宪丽^[15-16]等人以翼首草中提取的有效部位为研究对象,用于考察其对佐剂性关节炎大鼠模型的影响。结果显示:翼首草的有效部位对于佐剂性关节炎大鼠模型原发性炎症及继发性关节炎均有较好的抑制作用。并能减轻关节滑膜的病理改变,此作用不依赖于垂体-肾上腺皮质系统,而是通过抑制与类风湿性关节炎有关的促炎症因子如 IL-1、TNF- α 及炎症递质 PGE₂、NO 的产生达到抗类风湿性关节炎的作用。

2.3 免疫调节作用 张艺^[6]等人通过实验发现,翼首草有效部位提取物对实验动物免疫功能也有一定影响,表现为降低正常小鼠碳粒吞噬活性,抑制网状内皮系统吞噬功能此外对正常小鼠的胸腺也有一定的抑制作用。而 Mathad^[17]等人也证实翼首草的成分之一马钱素具有明显的免疫调节作用,这可能也是翼首草及然降多吉胶囊免疫调节作用的物质基础之一。

2.4 主要化学成分的抗肿瘤作用 通过查阅文献,笔者发现:作为匙叶翼首草主要活性成分的三萜皂苷类和环烯醚萜苷类化学成分具有抗肿瘤作用^[18-20]。对于此属植物的化学成分,国内外曾报道做过预试^[21-23],结果表明其中含有生物碱和黄酮苷。

2.4.1 三萜皂苷类 三萜皂苷目前已成为天然产物研究中最活跃和进展最快的领域。三萜皂苷是由三萜皂苷元和糖组成的,常见的是五环三萜与四环三萜两类,五环三萜类化合物广泛存在于天然植物中,生物活性作用强,对肿瘤、炎症、细菌感染、心律失常、高血压、高血糖等方面的疾病均有疗效^[24]。

大量研究表明这类化合物具有抗肿瘤作用,其中五环三萜类化合物抗肿瘤作用已成为研究热点,有学者研究对荷 HT-29 结肠癌裸鼠给予黄芪皂苷 AST,可明显抑制肿瘤生长,且与化疗药 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂相比较,AST 引起的不良反应要低^[25]。人参皂苷 Rg₃ 联合小剂量环磷酰胺,三苯氧胺,顺铂,分别作用于 S180 肉瘤小鼠,荷 Hela 宫颈癌和荷 MCF-7 乳腺癌移植瘤裸鼠模型,肿瘤生长抑制显著,且使肿瘤血管相关因子 MVD 和 VEGF 表达明显下降。易成等研究发现人参皂苷 Rg₃ 与健择联合治疗可以提高肺癌疗效,降低化疗的不良反^[26-28],说明人参皂苷 Rg₃ 和化疗药联用能产生协同作用,有显著抗肿瘤效果。甘草酸(Glycyrrhizic Acid, GA)主要活性成分为甘草酸,是五环三萜类化合物, Ishiwata^[29]等的研究表明 GA 可促进 Fas 介导的凋亡,以及使肿瘤细胞 DNA 片段化,通过 PS 实验可以观察到细胞早期的凋亡。Mu Li-Hua 等^[30-31]发现紫金牛科植物走马胎中的齐墩果烷型萜皂苷化合物对 A549、Hela、HepG2 等多种肿瘤细胞株均有抗肿瘤作用。Wu^[32]等发现 GA 能诱导肝癌细胞的凋亡。雷公藤红素,一种木栓烷型的五环三萜类化合物, Zou^[33]等研究表明红素对人血管内皮细胞 ECV-304 有显著的抑制增殖作用。朱砂根皂苷类似物三萜皂苷混合物 Ardsacrspn(A+B)可通过阻断细胞周期、诱导凋亡来抑制人白血病 HL-60 细胞的增殖^[34],说明三萜皂苷可通过影响肿瘤细胞内信号转导通路而诱导凋亡。因此,有学者提出,通过进一步研究三萜类化合物药理活性的构效关系及生物合成,有望使其成为一类新型的天然抗肿瘤新药^[35]。

2.4.2 环烯醚萜苷类 翼首草另外一个重要的化学成分是环烯醚萜苷类,环烯醚萜类化合物(Iridoids)是一类特殊的单萜化合物。在自然界广泛存在,多见于木犀科、马鞭科、茜草科、龙胆科、玄参科、唇形科等双子叶植物中,具有多种生物活性,如抗肿瘤、保肝、利胆、神经保护作用、抗炎、治疗糖尿病及其并发症等作用。Takasaki 等^[21]发现筋骨草属植物金疮小草中分离得到的 TPA(肿瘤细胞生长促进剂)对诱导产生的 EB 病毒早期抗原(EBV-EA)产生明显抑制作用,表现出潜在的抗肿瘤活性。活化剂蛋白-1(AP-1)在肿瘤诱发过程中意义重大,所以可通过抑制 AP-1 的活性来抑制细胞转化。Sang 等^[22]从茜草科植物海巴戟 Morinda Citrifolia L. 叶子中分离出环烯醚萜化合物 Citrifolinin A 和 Citrifolinin,均能显著抑制 AP-1 活性,半数抑制率(IC₅₀)分别为

69.6 $\mu\text{mol/L}$ 、29.0 $\mu\text{mol/L}$ 。4-deoxykanokoside A、4,7-deoxykanokoside C 对三种人癌细胞株 (HM02、HepG2、McF7) 均有细胞毒性效应。Scyphiphin B1 和 Scyphiphin B2 的混合物对人肝癌细胞株 (SMMC-7721) 有中度的细胞毒性^[17]。Citriofolioside 和 Citrifoliosin A, 对蛋白活化剂 AP-1 有显著的抑制作用, 是目前为止发现的惟一两个具有此活性的环烯醚萜化合物^[36]。薛存宽等^[37]用缙草总环烯醚萜苷进行研究, 体外实验发现环烯醚萜的抑瘤率与化疗药 5-Fu 近似, 体内实验环烯醚萜组 S180 腹水型荷瘤小鼠的一般情况明显好于生理盐水组, 体内抑瘤率高达 68.71%, 提示该药潜在价值。毛俊琴等^[38]发现糙叶败酱中环烯醚萜苷元 (PS-I、BJ3401) 可使荷瘤小鼠 (C26) 肿瘤重量明显减轻, 具有量效关系。王英峰^[39]等研究发现含环烯醚萜苷化合物的白花蛇舌草提取物 (AE) 可使 STB 小鼠肿瘤生长明显受到抑制, 并使小鼠生存周期延长 33.7%。

目前环烯醚萜类化合物的化学防癌作用受到广泛关注, 有望将其开发成抗癌新药^[40]。最新研究发现环烯醚萜类具有 DNA 合成酶抑制剂的作用, 提示其可开发成抑制 DNA 合成的抗肿瘤新药^[41-43]。

3 讨论

基于以上报道, 本课题组认为主要含有皂苷成分和环烯醚萜苷成分的藏药翼首草很可能具有抗肿瘤活性。而通过查阅国内外相关文献, 并未发现有关翼首草在抗肿瘤药理学方面研究报道, 机理探讨更未触及。为明确翼首草的抗肿瘤作用, 本课题组展开相关研究, 崔文霞进行了翼首草总皂苷提取纯化的实验室放大工艺考察, 建立了翼首草总皂苷的质量评价体系^[44], 雷旭东等用翼首草总皂苷 CYS 对体外培养的 4 种人肿瘤细胞株 (人胃癌细胞株 SGC-7901、人肝癌细胞株 HepG2、人胃癌细胞株 AGS、人乳腺癌细胞株 MBA-MD-231) 进行增殖抑制实验 (MTT 法), 结果显示翼首草总皂苷 CYS 对多种肿瘤细胞株 SGC-7901、HepG2、AGS、MBA-MD-231 的增殖均有显著抑制作用, 并呈明显的剂量依赖关系, IC_{50} 分别为 12.22 $\mu\text{g/mL}$ 、1.01 $\mu\text{g/mL}$ 、1.27 $\mu\text{g/mL}$ 和 10.03 $\mu\text{g/mL}$ 。初步确定了其抗肿瘤活性^[45-46]。本课题组首次研究发现翼首草总皂苷 CYS 具有抑制人肿瘤细胞增殖的作用, 其涉及肝脏、胃、乳腺等多种器官的肿瘤细胞, 可见其作用广泛, 抑制作用强, 是一个很有发展前景的药物。目前课题组利用翼首草正丁醇部位提取物作为研究对象, 发现其中几个双环烯醚萜苷类化合物对多种肿瘤细胞株的增

殖具有明显的抑制作用^[47], 且实验结果初步表明翼首草正丁醇部位提取物具有诱导肝癌细胞凋亡的作用, 但具体抗肿瘤作用机制尚不明确, 有待进一步研究, 这也是本课题组接下来的研究重点。

参考文献

- [1] 青海省药品检验所, 青海省藏医药研究所. 中国藏药 [M]. 第一卷. 上海: 上海科技出版社, 1996: 366-368.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志第 73 卷第一分册 [M]. 北京: 北京科学出版社, 71-73.
- [3] 蒂玛尔·丹增措措, 毛熬疆, 等. 晶珠本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 591-592.
- [4] 中国科学院西部高原生物研究所. 藏药志 [M]. 西宁: 青海民族出版社, 1991: 191-193.
- [5] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国药典 (2005 年版一部) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 138-140.
- [6] 田军, 吴凤镔, 邱明华, 等. 匙叶翼首花的化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 1999, 12(1): 35-37.
- [7] 张艺, 李文军, 孟宪丽, 等. 藏药匙叶翼首草化学成分的研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2002, 25(3): 41-42.
- [8] Zeng YB, Mei WL, Zhao YX, et al. Two new epimeric pairs of iridoid from mangrove plant scyphora hydrophyllacea [J]. Chin Chem Lett, 2007, 18(6): 1509-1511.
- [9] Graikou K, Alianni N, Chinou IB, et al. Cantleyoside-dimethyl-acetal and other iridoid glucosides from pteroccephalus perennis [J]. Z. Naturforsch, 2002, 57(1-2): 95-99.
- [10] Zhang L, Hua JJ, Lin JW, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of ethanol and aqueous extracts of pteroccephalus hookeri (C. B. Chrke) [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 123(3): 510-514.
- [11] 关聆璐, 阎玉凝, 魏天明, 等. 翼首草的抗炎作用与急毒实验研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(2): 71-73.
- [12] 田军, 吴凤镔, 邱明华, 等. 匙叶翼首花的化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 1999, 12(1): 35-37.
- [13] 田军, 吴凤镔, 邱明华, 等. 匙叶翼首花的化学成分 [J]. 云南植物研究, 1995, 17(1): 108-110.
- [14] 丁志忠, 苟如虎, 王亚玲, 等. 珍贵藏药匙叶翼首草的有效成分与药用研究价值 [J]. 安徽农业科学, 2011, 39(29): 17872-17873.
- [15] 孟宪丽, 张艺, 莫书容, 等. 藏药翼首草有效部位抗风湿性关节炎作用及对细胞因子的影响 [A]. 2003 年全国藏医药学术研讨会论文集 [C]. 2003: 509-515.
- [16] 孟宪丽, 沈鑫, 张艺. 藏药翼首草抗 RA 作用及对细胞因子的影响 [J]. 中药药理与临床, 2002, 18(增): 68-71.
- [17] Mathada VT, Raja K, Bhaduri AP, et al. Studies on the profile of immunostimulant activities of modified iridoid glycosides [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1998, 6(5): 605-611.
- [18] Tin MM, Cho CH, Chan K, et al. Astragalus saponins induce growth inhibition and apoptosis in human colon cancer cells and tumor xenograft [J]. Carcinogenesis, 2007, 28(6): 1347-1355.

- [19] Tian J, Wu FE, Qiu MH, et al. Two triterpenoid saponins from *Pterocarpus flalus bretschneideri* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(6): 1532 - 1535.
- [20] J. Tian. Triterpenoid saponins from *Pterocarpus hookeri* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(6): 1539 - 1542.
- [21] Takasaki M, Yamauchi I I, Haruna M, et al. New glycosides from *Ajuga decumbens* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(9): 1105 - 1109.
- [22] Sang S M, Liu G M, He K, et al. New unusual iridoids from the leaves of noni (*Morinda citrifolia* L.) show inhibitory effect on ultraviolet B-induced transcriptional activator protein-1 (AP-1) activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(12): 2499 - 2502.
- [23] Kuruuzum-Uz A, Guvenalp Z, LO, et al. 4'-deoxykanokoside glycosides from *ventranhus*. *Phytochemistry*, 2002, 61: 937 - 941.
- [24] 程晓华,熊玉卿. 五环三萜皂苷的药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2007, 38(5): 792 - 795.
- [25] 宋拯,王华庆,张会来. 人参皂苷 R_{g3} 联合小剂量化疗抑制小鼠 S180 肉瘤血管生成的作用 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2008, 14(3): 254 - 257.
- [26] 康欣梅,张清媛,王恕怀,等. 三苯氧胺联合人参皂苷 R_{g3} 抑制乳腺瘤血管生成的研究 [J]. *肿瘤*, 2008, 28(4): 279 - 281.
- [27] 段迎春,胡平,黄光荣,等. 顺铂联合人参皂苷 R_{g3} 对荷宫颈瘤鼠血管生成的抑制作用 [J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36(4): 290 - 292.
- [28] 易成,黄晓兵,侯梅,等. 化疗联合人参皂甙 R_{g3} 治疗肺癌的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(1): 58 - 59.
- [29] Ishiwata S, Nakashita K, Ozawa Y, et al. Fas-mediated apoptosis is enhanced by glycyrrhizin without alteration of caspase-3-like activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999(22): 1163 - 1166.
- [30] Mu Li-Hua, Wei Ning-Yan, Liu Ping. Cytotoxic triterpenoid saponins from *ardisia gigantifolia* [J]. *Planta Medica*, 2012, 78(6): 617 - 621.
- [31] 谷永杰,穆丽华,董宪喆,等. 走马胎中三萜皂苷成分 H1 对 6 株肿瘤细胞增殖及对 A549 肺癌细胞凋亡及细胞周期的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 10(5): 130 - 133.
- [32] Wu X H, Wang S X, Zhou S Y. The effect of SNMC on proliferation and apoptosis in liver cancer cell [J]. *Chin J Pract Chin Modern Med*, 2005, 18: 267 - 269.
- [33] Zou K, Zhao YY, Zhang RY. A Cytotoxic Saponin from *Albiza jul-brssn* [J]. *Chem. Pharm. Bull*, 2006, 54(8): 1211 - 1212.
- [34] Wei SY, Li M, Liu DL, et al. Study on inhibitory effects and mechanism of ardsacrpn (A + B) on Human Promyeloleu kem c HL-60 cells [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2007, 23(5): 586 - 590.
- [35] 宋长城,朱美玲. 中药所含三萜类化合物抗肿瘤活性及其作用机制的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(9): 1880 - 1883.
- [36] 徐吉银,楚桐丽,丁平. 巴戟天属植物环烯醚萜类化学成分和药理活性研究进展 [J]. *广州中医药大学学报*, 2006, 23(3): 268 - 271.
- [37] 薛存宽,何学斌,张书勤,等. 缬草环烯醚萜抗肿瘤作用的实验研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(15): 1969 - 1971.
- [38] 毛俊琴,李铁军,邱彦,等. 糙叶败酱中环烯醚萜昔元成分抗结肠癌作用的实验研究 [J]. *药学实践杂志*, 2007, 25(1): 10 - 12.
- [39] Ying feng Wang, Yi Zheng, Bao shan Ku, et al. Anti-tumor activity of *hedyotis diffusa wildl* in mice [J]. *J. Chin. Pharm. Sci*, 2013, 22(3): 272 - 276.
- [40] Lai MX, Shang XF, Zhang RX, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of iridoid glycosides extract of *lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(3): 167 - 172.
- [41] 董天骄,崔元璐,田俊生,等. 天然环烯醚萜类化合物研究进展 [J]. *中草药*, 2011, 42(1): 185 - 194.
- [42] Koo H J, Song Y S, Kim H G, et al. Anti-inflammatory effects of genipin, an active principle of *gardenia* [J]. *Europ J Pharmacol*, 2004, 495: 201 - 208.
- [43] Awale S, Kawakami T, Tezuka Y, et al. Nitric oxide (NO) production Inhibitory constituents of *Tabebuia avellanedae* from Brazil [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(6): 710 - 713.
- [44] 崔文霞. 翼首草总皂苷有效部位的制备及质量控制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2010.
- [45] 雷旭东,崔文霞,朱国福,等. 翼首草总皂苷对体外培养的肿瘤细胞增殖的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(6): 1518 - 1519.
- [46] 雷旭东. 翼首草总皂苷抗肿瘤活性及其机理的初步研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2010.
- [47] Wu Y C, Guo C X, Zhu G F, et al. Four new bis-iridoids isolated from the traditional tibetan herb *pterocephalus hookeri* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 98(7): 104 - 109.

(2014-09-15 收稿 责任编辑: 张文婷)