

新疆紫草化学成分与药理作用的研究进展

刘虹,陈海生 (第二军医大学药学院天然药物化学教研室,上海 200433)

摘要 查阅近年来国内外文献,对新疆紫草的成分及药理作用的研究进行简要综述,为新疆紫草的进一步研究开发提供参考。

关键词 新疆紫草;化学成分;药理作用;进展

中图分类号: R282.71 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-0111(2009)03-0161-04

新疆紫草 *Amebia euchroma* (Royle) Johnston, 习称软紫草,又名假紫草、新疆软紫草、新疆假紫草,为紫草科多年生草本植物 *Amebia euchroma* 的根,分布于新疆、甘肃及西藏西部^[1],是药材紫草的主要来源,为中华人民共和国药典 2005 版(一部)收载品种,功效为凉血活血、解毒透疹,临床应用广泛。本文就近年来新疆紫草的研究作一简要综述。

1 化学成分

主要有效成分为萘醌类色素,已分离鉴定的有:紫草素(shikonin)、去氧紫草素(deoxyshikonin)、乙酰紫草素(acetylshikonin)、-羟基异戊基紫草素(-hydroxyisovalerylshikonin)、乙酰氧基异戊酰紫草素(-acetoxyisovalerylshikonin)、,二甲丙烯酰紫草素(, -dimethylacrylshikonin)、脱水阿卡宁(anhydrolalkannin)、3,4-二甲基戊烯紫草素(treacrylshikonin)、, -二甲丙烯酰阿卡宁(, -dimethylacrylalkannin)、乙酰氧基异戊酰阿卡宁(-acetoxyisovalerylalkannin)、-羟基异戊酰阿卡宁(-hydroxyisovalerylalkannin)、乙酰阿卡宁(acetylalkannin)、1-甲氧基乙酰紫草素(1-methoxyacetylshikonin)等^[1]。用高效薄层色谱对不同来源的药材紫草中的萘醌色素进行含量测定,结果新疆紫草中的萘醌色素含量大大高于其他来源的药材^[2,3]。新疆紫草还含有酚性的苯型及苯醌型的单萜类成分:软紫草萜酮(amebinone)、软紫草萜醇(amebinol)、软紫草呋喃萜酮(amebifuranone)、紫草呋喃萜(shikonofuran)B及C、去甲基毛色二孢素(desomethylsiodipodin)^[4,5]。张慧桢等从该药材中分离得到4种

酚类化合物,经波谱分析,确定为 rabdosiin 二钾盐(dipotassium rabdosiin)、迷迭香酸钾盐(potassium rosmarinate)、迷迭香酸钠盐(sodium rosmarinate)、阿魏酸钠盐(sodium ferulate)。迷迭香酸钾盐,迷迭香酸钠盐和阿魏酸钠盐为首次从该植物中分离获得^[6]。Yang等从新疆紫草中分得了洋翻白草酸(tomentic acid)和2-羟基乌索酸(2-hydroxyursolic acid)^[7]。Roder等还从该药材中分出吡咯双烷类生物碱 O⁹-当归酰千里光裂碱(O⁹-angeloylretronecine)和 O⁷-当归酰千里光裂碱(O⁷-angeloylretronecine)^[8]。Kashivada等从新疆紫草中发现了咖啡酸及其四聚体的钾钠盐^[9]和 rabdosiin 及其异构体^[10]。此外,该药材还含有乌苏酸、3-乙酰基齐墩果酸、-谷甾醇、脂肪醇^[11]和多糖成分^[12]。

从软紫草(*Amebia euchroma*)的细胞培养物分到5个萘醌类化合物,据其理化性质和光谱数据,分别鉴定为去氧紫草素(deoxyshikonin)、, -二甲基丙烯酰紫草素(, -dimethylacrylshikonin)、乙酰紫草素(acetylshikonin)、2,3-二甲基戊烯酰紫草素(treacrylshikonin)和-羟基异戊酰紫草素(-hydroxyisovalerylshikonin),细胞培养物不含从紫草根中分得的紫草素(shikonin),各成份在细胞培养物中的含量与在新疆紫草根中的含量有很大差异^[13]。

2 药理作用

2.1 抗炎作用 已有不少文献报道了新疆紫草的抗炎作用,但对其机制却无一致的解释。Subbaramiah等认为,新疆紫草中的紫草素(shikonin)抑制了PMA介导的环氧化酶-2(COX-2)和前列腺素E(prostaglandin E)的mRNA生成及其蛋白表达^[14]。Kaith等应用角叉胶诱导大鼠外周气道水肿模型测试出新疆紫草根的石油醚、氯仿、乙醇及水提物均有抗炎作用^[15]。Wang等在研究中同时应用巴豆油诱导小鼠耳肿胀模型及酵母诱导大鼠外周气道水肿模

项目资助:上海市重点学科建设项目资助(B906)。

作者简介:刘虹(1981-),女,药师,硕士研究生。Tel: 13661982452, (021) 81871252, E-mail: liuh_vip@163.com。

通讯作者:陈海生。Tel: (021) 81871250, E-mail: haishengc@hotmail.com。

型,结果显示新疆紫草中的紫草素(shikonin)有较强的抑制白细胞三烯 B₄(LTB₄)和 5-羟基二十碳四烯酸(5-HETE)生物合成的作用^[16]。姚新生等的研究显示从新疆紫草根部分提取出来的酚类化合物有抑制前列腺素合成的作用^[5]。

2.2 抗病原微生物作用 据现有研究结果报道,新疆紫草具有抗多种病原微生物活性。在抗菌方面,Shen等人的研究表明,从新疆紫草中提取的紫草素、阿卡宁及其两个化合物的衍生物具有抗耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌及抗耐万古霉素肠球菌的活性,却无抗革兰阴性菌的作用^[17]。李惠兰等的试验显示新疆紫草对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、大肠杆菌和变形杆菌有抑制作用,而且对二甲苯致小鼠耳廓肿胀有对抗作用,可明显缩短小鼠的出血时间^[18]。Javidnia等的研究中显示新疆紫草的甲醇提取物具有抗金黄色酿脓葡萄球菌的作用,乙酸乙酯提取物有抗 *subtilis* B 菌种的活性^[19]。在抗真菌方面,Sasaki的研究显示新疆紫草中的萘醌类色素具有抗白色念珠菌的作用,其中乙酰紫草素的 MIC 为 15.6 micrograms/mL^[20]。抗病毒方面,Ho等的试验表明,新疆紫草具有与 IFN 和利巴韦林同样的抗丙型肝炎病毒(HCV)的作用^[21]。而 Kashiwada 的研究显示新疆紫草中的咖啡酸四聚体钠、钾盐具有抗艾滋病病毒作用,而且其活性高于咖啡酸四聚体葡萄糖苷^[9]。

2.3 抗癌作用 Huang 的研究表明,新疆紫草中提取的阿卡宁衍生物具有抗人癌细胞 GLC-82、CNE2、Bel-7402 和 K-562 的作用^[22]。徐贵颖等通过体外细胞毒试验和肿瘤抑瘤率的测定,观察了新疆紫草素对人肝癌细胞 SMMC-7721 体外杀伤作用及对荷 H22 小鼠肿瘤抑瘤率和免疫功能的影响,结果显示新疆紫草素是一种能抑制肿瘤细胞的增殖以及调控机体免疫功能的中药^[23]。林江等探讨新疆紫草素对小鼠胶质瘤细胞 C6、人舌鳞癌细胞 Tca-8113 和人宫颈癌细胞 HeLa 细胞的体外生长抑制作用,结果表明新疆紫草素对 C6、Tca-8113 和 HeLa 细胞的生长具有明显的抑制作用,但作用方式不同,对 C6 和 Tca-8113 主要以作用于细胞质为主,细胞以坏死为主;而对于 HeLa 细胞则主要作用于细胞核,引起细胞的凋亡^[24]。蒋英丽等应用 MTT 比色法检测新疆紫草素对人大肠癌细胞株 CCL229 的增殖抑制作用,用 DNA 琼脂糖凝胶电泳、流式细胞术 (FCM) 及 TdT 介导的原位末端标记法 (TUNEL 法) 检测新疆紫草素对 CCL229 细胞的诱导凋亡效应,试验显示其能够有效地诱导大肠癌细胞 CCL229 凋亡^[25]。Lu 等的研究显示,从新疆紫草中提取的萘醌色素能

有效抑制人胃癌和食道癌细胞株的增殖^[26]。段志芳等从新疆软紫草根中分离出 4 种紫草萘醌类化合物,二甲基丙烯酰阿卡宁、乙酰阿卡宁、乙酰氧基异戊酰阿卡宁和阿卡宁,且他们的研究表明,4 种天然紫草萘醌类化合物对乳酸脱氢酶和乙醇脱氢酶的共价修饰作用是其细胞毒性作用机制^[27]。

2.4 抗生育作用 曾路敏等应用大白鼠和小白鼠对软紫草的抗生育作用进行了研究,结果提示软紫草对大、小白鼠都为一有效的抗生育剂,不论着床前或早孕期给药均能终止妊娠^[28]。刘建华等在米非司酮配伍米索前列醇药物流产时分别加服安慰剂或新疆紫草颗粒剂或新疆紫草汤剂,对 3 组的流产效果、出血时间、月经恢复时间等及不良反应进行观察,结果显示,新疆紫草颗粒剂与新疆紫草汤剂均有提高药物流产疗效的作用^[29]。

2.5 心血管作用 Ko 等的试验表明,新疆紫草中提取的紫草素及其衍生物可抑制由胶原、精氨酸、血小板激活因子 (PAF) 及凝血酶诱导的兔血小板凝集作用,而且表现出剂量-效应关系^[30]。Chang 等的试验还发现新疆紫草中的乙酰紫草素和紫草素在大鼠的主动脉中具有抑制由去甲肾上腺素诱导的位相性收缩的作用^[31]。

2.6 拓扑异构酶抑制作用 Kashiwada 等的研究显示新疆紫草中提取的 radosiin 及其异构体在体外实验中对哺乳动物 DNA 拓扑异构酶 有非选择性抑制作用^[10]。

2.7 保肝作用 赵婷等采用野百合碱 (Met) 灌胃方法制备大鼠肝窦阻塞综合征 (SOS) 模型,实验显示口服新疆紫草的乙醇提取物在一定程度上可预防大鼠的 SOS^[32]。买尔旦·马合木提等用新疆紫草的脂溶性提取物 AEJ- 及水溶性提取物 AEJ- 对 D-氨基半乳糖 (D-Ga N) 所致小鼠急性肝损伤模型进行了研究,结果显示 2 种不同提取物对 D-Ga N 所致的肝损伤均具有保护作用,能显著地抑制 D-Ga N 肝损伤小鼠 ALT、AST、MDA 的升高以及 SOD、GSH-Px 的降低,减轻肝脏受损程度,从而表明 AEJ 具有保护肝脏的作用^[33]。他们的研究还发现新疆紫草提取物 AE- 和 AE- 对酒精性肝损伤小鼠的肝、脾肿大有一定抑制作用,能改善肝脏病变状况,使血清 ALT、AST、CHO、TG 和肝组织 SOD、GSH-Px、MDA 及 NO 向正常水平恢复,提示 AE- 和 AE- 对酒精引起的肝损伤均具有保护作用^[34]。通过对 CCl₄ 引起的肝损伤动物模型研究显示,新疆紫草提取物 AEJ-、AE- 组均可明显降低小鼠血清 ALT、AST 的活性;AEJ- 高剂量组能使肝组织 SOD 和 GSH-Px 活性升高、MDA 含量降低,AEJ- 低剂量组

可以升高 GSH Px 活性, AEJ- 高剂量组能降低 MDA 含量, 提示新疆紫草可能通过清除自由基、保护细胞膜和抗脂质过氧化而发挥肝细胞保护作用^[35]。并且, 无论从肝脏的生化指标还是病理组织学检查结果看, 新疆紫草的两种提取物对 BCG 和 LPS 诱导的小鼠免疫性肝损伤具有良好的保护作用^[36]。

3 讨论

目前新疆紫草的成分研究主要集中在萘醌类色素及其衍生物方面, 其中紫草素、阿卡宁的衍生物已有合成的报道^[22], 但其他类别的成分报道较少, 而药理作用的研究也仅限于有效部位和几个较早分离的化合物如紫草素、阿卡宁的活性筛选试验。目前临床应用新疆紫草的剂型主要以外用制剂如紫草油为主, 其他制剂类型如注射剂尚无文献报道。可见进一步研究开发新疆紫草的前景十分广阔。

参考文献:

- [1] 《中华本草》编纂委员会编. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 525.
- [2] 傅善林, 肖天民, 肖培根. 几种国产药用紫草中萘醌色素的分析 [J]. 药学报, 1984, 19(12): 921.
- [3] 傅善林, 肖培根. 新疆软紫草中萘醌色素的研究 [J]. 中草药, 1986, 17(10): 2.
- [4] Yao XS, Ebizuka Y, Noguchi H, *et al* Biologically active constituents of *Amebia euchroma*: structures of new monotepnylbenzoquinones amebinone and amebifuranone [J]. *Chem Pharm Bull Tokyo*, 1991, 39(11): 2962.
- [5] Yao XS, Ebizuka Y, Noguchi H, *et al* Biologically active constituents of *Amebia euchroma*: structure of amebinol, an ansa-type monotepnylbenzenoid with inhibitory activity on prostaglandin biosynthesis [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1991, 39(11): 2956.
- [6] 张慧桢, 廖彦川, 宣利江, 等. 新疆紫草中抗生育化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(1): 1.
- [7] Yang MH, Blunden G, O'Neil MJ, *et al* Tomentic acid and 2-hydroxyursolic acid from *Amebia euchroma* [J]. *Planta Med*, 1992, 58(2): 227.
- [8] Roder E, Rengel-Mayer B, Pyrrolizidine alkaloids from *Amebia euchroma* [J]. *Planta Med*, 1993, 59(2): 189.
- [9] Kashiwada Y, Nishizawa M, Yamagishi T, *et al* Anti-ADS agents, 18. Sodium and potassium salts of caffeic acid tetramers from *Amebia euchroma* as anti-HM agents [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(3): 392.
- [10] Kashiwada Y, Bastow KF, Lee KH. Novel lignan derivatives as selective inhibitors of DNA topoisomerase [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1995, 5(8): 905.
- [11] 邵鹏飞, 闵知大. 新疆紫草的化学研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2001.
- [12] 乔秀文, 兰卫, 李洪玲, 等. 新疆紫草中多糖的超声提取工艺优选 [J]. 中草药, 2004, 35(8): 893.
- [13] 何桂琼, 卢馥菴, 祝凤池. 新疆紫草细胞培养物的化学成份研究 [J]. 植物学报, 1992, 34(6): 470.
- [14] Subbaramaiah K, Bulic P, Lin Y, *et al* Development and use of a gene promoter-based screen to identify novel inhibitors of cyclooxygenase - 2 transcription [J]. *J Biomol Screen*, 2001, 6(2): 101.
- [15] Kaith BS, Kaith NS, Chauhan NS. Anti-inflammatory effect of *Amebia euchroma* root extracts in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 1996, 55(1): 77.
- [16] Wang WJ, Bai JY, Liu DP, *et al* The antiinflammatory activity of shikonin and its inhibitory effect on leukotriene B4 biosynthesis [J]. *Yao Xue Xue Bao*, 1994, 29(3): 161.
- [17] Shen CC, Syu WJ, Li SY, *et al* Antimicrobial activities of naphthazarins from *Amebia euchroma* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(12): 1857.
- [18] 李惠兰, 秦剑, 何洪静, 等. 滇紫草、新疆紫草和露蕊滇紫草提取物药效学研究 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2002, (3): 174.
- [19] Javidnia K, BahrNajafi R, Jafari A. Biological activity of *Amebia euchroma* Royle [J]. *Toxicology Letters*, 2003, 144(S1): 87.
- [20] Sasaki K, Yoshizaki F, Abe H. The anti-Candida activity of shikonin [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2000, 120(6): 587.
- [21] Ho TY, Wu SL, Lai L, *et al* An in vitro system combined with an in-house quantitation assay for screening hepatitis C virus inhibitors [J]. *Antiviral Res*, 2003; 58(3): 199.
- [22] Huang ZS, Wu HQ, Duan ZF, *et al* Synthesis and cytotoxicity study of alkannin derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2004, 39(9): 755.
- [23] 徐贵颖, 郭敏, 王英丽. 新疆紫草素对荷 H22 肝癌小鼠抗肿瘤的试验性研究 [J]. 中华医学全科杂志, 2004, 3(5): 22.
- [24] 林江, 韩福刚, 王开正. 新疆紫草素对肿瘤细胞生长抑制作用的研究 [J]. 泸州医学院学报, 2003, 26(2): 102.
- [25] 蒋英丽, 宋今丹. 新疆紫草素诱导人大肠癌细胞的凋亡 [J]. 癌症, 2001, 20(12): 1355.
- [26] Lu G, Liao J. Detection of the anti-cancer biological effect of naphthoquinone pigment [J]. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 1990, 10(7): 422.
- [27] 段志芳, 黄志纾, 马林, 等. 紫草萘醌类化合物对乳酸脱氢酶和乙醇脱氢酶的共价修饰作用 [J]. 有机化学, 2001, 21(9): 668.
- [28] 曾路敏, 毛惠益, 肖邦宙. 紫草抗人绒毛膜促性激素及抗早孕作用的实验观察 [J]. 同济医科大学学报, 1985, 14(4): 280.
- [29] 刘建华, 孙桦, 法韞玉. 新疆紫草颗粒剂与汤剂对药物流产效果影响的比较性研究 [J]. 生殖与避孕, 2005, 25(1): 37.
- [30] Ko FN, Lee YS, Kuo SC, *et al* Inhibition on platelet activation by shikonin derivatives isolated from *Amebia euchroma* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1268(3): 329.
- [31] Chang YS, Kuo SC, Weng SH, *et al* Inhibition of platelet aggregation by shikonin derivatives isolated from *Amebia euchroma* [J]. *Planta Med*, 1993, 59(5): 401.
- [32] 赵婷, 吴彤, 陆道培. 新疆紫草的乙醇提取物抗肝窦阻塞综合症作用的实验研究 [J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(21): 1626.

- [33] 买尔旦·马合木提,刘燕,尼加提·热合木.新疆紫草提取物对D-氨基半乳糖致小鼠急性肝损伤的保护作用[J].中国中药杂志,2006,31(19):1646.
- [34] 买尔旦·马合木提,刘燕,古丽仙·胡加.新疆紫草提取物对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J].中国药物与临床,2007,7(4):284.
- [35] 刘燕,买尔旦·马合木提,尼加提·热合木.新疆紫草提取

物对小鼠急性四氯化碳性肝损伤的保护作用[J].时珍国医国药,2006,17(9):1676.

- [36] 刘燕,买尔旦·马合木提,尼加提·热合木.新疆紫草提取物对小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J].新疆医科大学学报,2006,29(6):471.

收稿日期:2009-01-04

·药物不良反应个案报道·

醋酸曲普瑞林(达菲林)致过敏 1例

李蔚(中国人民解放军第105医院,安徽合肥 230031)

中图分类号:R984

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2009)03-0164-01

1 临床资料

患者女,34岁。住院号239989。因子宫内膜异位症在我院生殖中心治疗,于2008年9月23日15:00肌肉注射醋酸曲普瑞林(达菲林,T027)3.75 mg。18:00左右患者感觉双眼视物不清,上腹不适,头晕,乏力,恶心但无呕吐。凌晨2:00出现频繁恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,量较多,无发热,呕血,无黑便,无呼吸困难。24日上午8:00门诊给予维生素C 1.0 g,维生素B₆ 100 mg加入5%葡萄糖500 mL中静脉滴注,但仍频繁恶心呕吐,且面部潮红,精神亢奋。24日10:00转消化科诊治,拟急性胃炎住院治疗。

入院查体,患者精神一般,食欲,睡眠差,T 36.5,脉搏72次/min,呼吸20次/min,BP 120/80 mmHg,神志清楚。查体征:面部、颈项可见大片散在出血点,巩膜无黄染,心率72次/min,律齐,双肺叩诊清音,叩诊呼吸音清,未闻及干湿啰音。血常规显示:WBC 2.3 × 10⁹/L, GRAN 72.2%, RBC 3.59 × 10¹²/L, HGB 104 g/L, PLT 99 × 10⁹/L。血糖:GLU 9.69 mmol/L;查生化 A/G 1.22, AST 78 U/L, AST/ALT 3.12,尿常规、粪便常规均正常。请血液科会诊后确定为白细胞减少,给予利血生片 40 mg, 3次/d;鲨肝醇片 100 mg, 3次/d。消化科给予静滴抑酸(奥美拉唑静注,40 mg, 1次/d)、保肝(肝利欣 30 mL, 3次/d),口服保护胃粘膜(新麦林,L谷氨酰胺颗粒,10 g, 3次/d),促胃动力(瑞琪片 5 mg 3次/d)药。

9月28日患者上腹不适恶心、呕吐症状好转。面部、颈项部出血点消退。血常规显示:WBC 4.0 × 10⁹/L, GRAN 26.65.7%, RBC 3.88 × 10¹²/L, HGB 115 g/L, PLT 119 × 10⁹/L;血糖:GLU 6.29 mmol/L;查生化 A/G 1.67, AST 29 U/L, AST/ALT 1.21。心电图正常,生命体征平稳,出血点消退,症状好转,当日病人要求出院。

2 讨论

注射用醋酸曲普瑞林为缓释剂型,是一种合成的十肽,是天然 Gn RH(促性腺激素释放激素)的类似物。动物和人体研究表明,长期使用可抑制促性腺激素的分泌,从而抑制睾丸或卵巢的功能,进一步研究提示,另一机制为该药物通过外周 Gn RH受体的敏感性产生直接的性腺抑制作用。注射后药物以(46.6 ± 7.1) μg/d速度均匀释放,药物在注射后1个月内的生物利用度为53%,40~45 d完全吸收。治疗子宫内膜异位症持续用药可抑制雌二醇的分泌,从而使异位的子宫内膜组织处于休息状态。有过敏反应报道,最常见不良反应如荨麻疹、皮疹、瘙痒,一些患者出现恶心、呕吐、体重增加,情绪紊乱。女性病人有潮热、阴道干燥、性欲下降等与垂体-卵巢轴阻断有关。罕有头痛、关节痛和肌肉痛的报道。本例患者无药物过敏史,且无合并用药,所出现的白细胞减少和消化道、皮肤过敏等症状与使用药物有关,建议该药物在使用中应注意监测。

收稿日期:2008-12-03