

· 综述 ·

山慈菇的化学成分及药理作用研究进展

李琦, 陈宇纵, 辛海量(第二军医大学中医系, 上海 200433)

[摘要] 中药山慈菇为兰科植物杜鹃兰 *Cremastra appendiculata*(D. Don) Makino、独蒜兰 *Pleione bulbocodioides*(Franch) Rolfe 和云南独蒜兰 *Pleione yunnanensis* Rolfe 的干燥假鳞茎。通过查阅相关文献, 总结山慈菇的化学成分、药理研究成果及其临床应用情况、使用注意等内容, 做一简要综述。

[关键词] 山慈菇; 化学成分; 药理作用; 杜鹃兰; 独蒜兰

[中图分类号] R28 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)04-0250-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.04.003

Research progress of Shancigu on chemical composition and pharmacological effects

LI Qi, CHEN Yuzong, XIN Hailiang (Department of Traditional Chinese Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The traditional Chinese herb Shancigu is derived from the dry tuber of *Cremastra appendiculata*(D. Don) Makino, *Pleione bulbocodioides*(Franch) Rolfe, *Pleione yunnanensis* Rolfe. The chemical composition and pharmacological effects of Shancigu were overviewed through searching relevant literatures.

[Key words] Shancigu; chemical composition; pharmacological effects; *Cremastra appendiculata*; *Pleione bulbocodioides*

中药山慈菇为兰科植物杜鹃兰 *Cremastra appendiculata*(D. Don) Makino、独蒜兰 *Pleione bulbocodioides*(Franch) Rolfe 和云南独蒜兰 *Pleione yunnanensis* Rolfe 的干燥假鳞茎, 其中杜鹃兰是主流品种。山慈菇有清热解毒、化痰散结的功效, 用于痈肿疔毒、淋巴结核和蛇虫咬伤, 现代临床多配伍应用于肿瘤^[1]。本文从其化学成分和药理作用方面作一简要综述。

1 化学成分

近年来, 国内外学者对山慈菇的两个品种杜鹃兰和独蒜兰的化学成分陆续进行了研究, 从其假鳞茎中分离鉴定了 57 个化合物, 从全草中分离鉴定了 2 个化合物, 共 59 个化合物。其中从独蒜兰假鳞茎中分离鉴定了 31 个化合物, 主要为二氢菲类和联苄类化合物; 从杜鹃兰假鳞茎中分离鉴定了 26 个化合物, 主要为菲类、苜类和芳香类化合物。还未见关于云南独蒜兰化学成分研究报道。

1.1 杜鹃兰化学成分

1.1.1 菲类化合物 薛震等^[2]从杜鹃兰中分离得

到 10 个菲类化合物, 其中 6 个单体的菲类化合物(包括一个吡喃葡萄糖苷和一个二氢菲), 分别为 2-羟基-4,7-二甲氧基-1,1-二甲氧基菲(1)、4-甲氧基菲-2,7-二醇(2)、7-羟基-4-甲氧基菲-2-O-8-D-葡萄糖苷(3)、1-羟基-4,7-二甲氧基-1(2-丙酰基)-1H-菲-2-酮(4)、1,7-二羟基-4-甲氧基-1(2-丙酰基)-1H-菲-2-酮(5)、异赫尔西酚(6); 3 个二聚体菲(7~9)和 1 个三聚体的菲(10), 其结构见图 1。

1.1.2 简单芳香化合物及其苜类 薛震等^[2]从杜鹃兰的干燥假鳞茎中分离得到了几个简单芳香化合物及其苜类, 分别为对羟基苯乙醇、3,4-二羟基苯乙醇、4-(2-羟乙基)-2-甲氧基苯-1-β-D-吡喃葡萄糖、对羟基苯甲醛、对羟基苯乙醇-8-O-β-D-吡喃葡萄糖。

1.1.3 糖类 薛震等^[2]从杜鹃兰中分离得到了蔗糖, 还有记载杜鹃兰假鳞茎中含有葡萄糖、甘露糖及葡萄糖配甘露聚糖。

1.1.4 其他 Joong 等^[3]用活性跟踪法从杜鹃兰中分离鉴定了一个有强抗血管生成活性的二氢异黄酮类化合物 5,7-二羟基-3-(3-羟基-甲氧基苜基)-6-甲氧基苜基并二氢吡喃-4-酮(11)。Yoshitak 等^[4]在寻找乙酰胆碱受体 M3 阻断剂的过程中, 发现杜鹃兰的提取物有较强的阻断活性, 进一步用活性跟踪法发现了一个活性成分为吡咯里西啶类生物碱(12)并确定了其

[基金项目] 第二军医大学大学生创新课题基金项目(ZD2012049)。

[作者简介] 李琦, Tel: 18221004331 E-mail: liqi0121@163.com。

[通讯作者] 辛海量, Tel: 13816991590 E-mail: hailiangxin@163.com。

结构, 化合物 11、12 结构见图 2。日本 Fujisawa^[5] 制药公司公开的一项专利报道, 从杜鹃兰全草中分离得到 2 个具有强降压活性的成分, 分别命名为杜鹃兰素

I、II, 尽管在专利中提供了其波谱学数据, 但是没有提供相关结构。还有报道从杜鹃兰中分离出 β -谷甾醇、腺苷、胡萝卜苷等植物常见代谢产物。

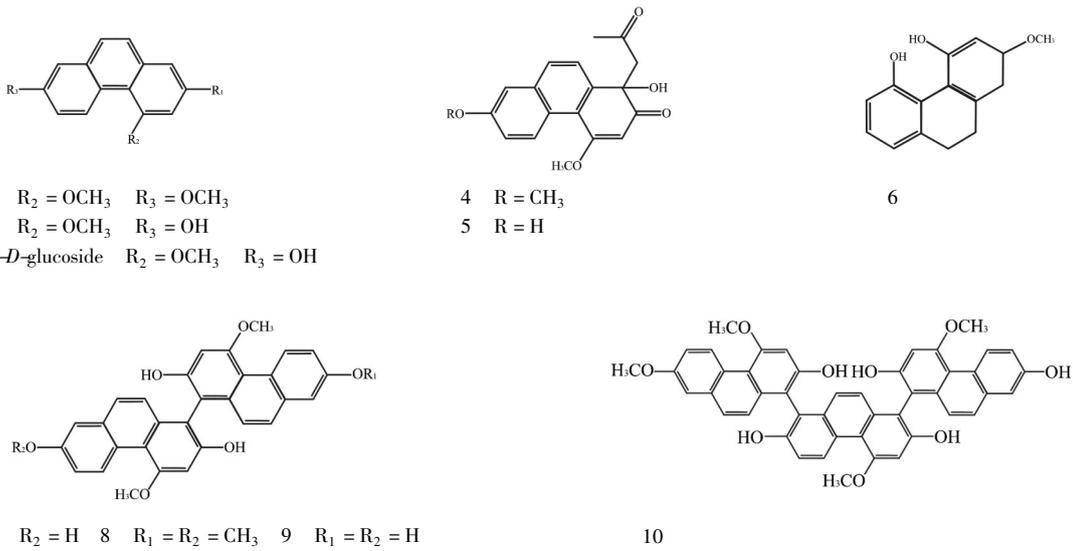


图 1 杜鹃兰中菲类化合物结构

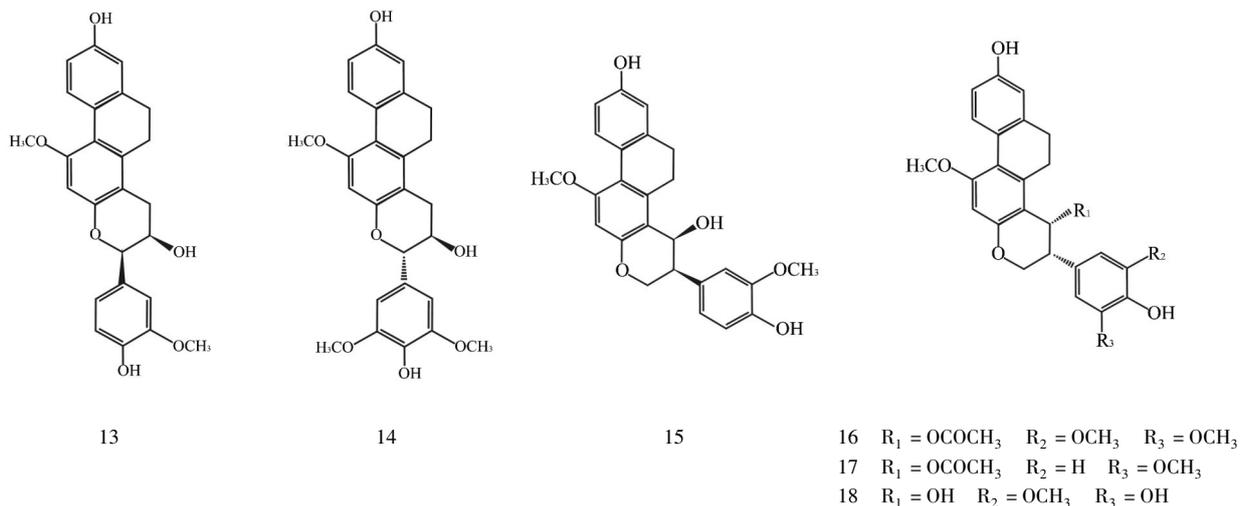


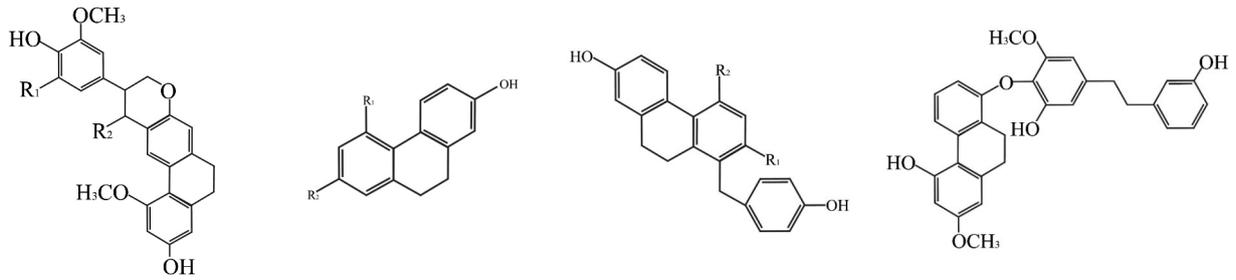
图 2 杜鹃兰中二氢异黄酮类化合物与吡咯里西啶类生物碱结构

1.2 独蒜兰化学成分

1.2.1 二氢菲类 Li 等^[6-12]对独蒜兰假鳞茎的化

学成分进行了研究, 共分离鉴定了 13 个二氢菲类化合物(13~25), 其结构见图 3。





- 19 R₁ = OCH₃ R₂ = OH 21 R₁ = OH R₂ = OCH₃ 23 R₁ = OH R₂ = OCH₃
20 R₁ = H R₂ = OOCCH₃ 22 R₁ = OCH₃ R₂ = OH 24 R₁ = OCH₃ R₂ = OH

图3 独蒜兰中二氢黄酮类化合物结构

1.2.2 联苕类化合物 Li等^[6-12]从独蒜兰中分离出12个联苕类化合物,其中包括2个吡喃葡萄糖苷(26~37),其母核结构见图4。此类化合物的R₁、R₂、R₃位常为羟基或甲氧基,且R₁位和(或)R₃位常有对羟基、苯基取代,具体化合物的取代基见表1。

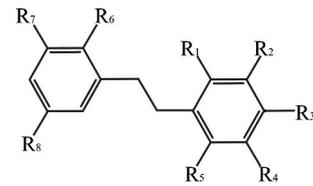
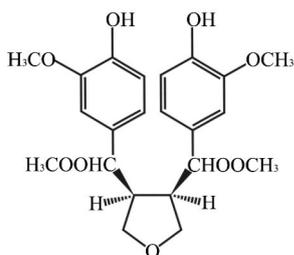


图4 独蒜兰中联苕类化合物母核结构

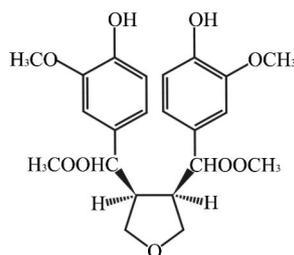
表1 独蒜兰鳞茎中联苕类化合物结构

编号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
26	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OH	H	OCH ₃	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OH	H	<i>p</i> -hydroxybenzyl
27	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OCH ₃	H	OH	H	H	OCH ₃	H
28	H	OCH ₃	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OH	H	H	OH	H
29	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OH	H	OCH ₃	H	H	OH	H
30	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OCH ₃	H	OH	H	H	OH	H
31	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OCH ₃	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OH	H	H	OH	H
32	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OH	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OCH ₃	H	H	OH	H
33	<i>p</i> -hydroxybenzyl	OH	H	OH	<i>p</i> -hydroxybenzyl	H	OH	H
34	H	OH	H	OCH ₃	H	H	OH	H
35	H	OH	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
36	H	0-β-D-glucoside	H	OCH ₃	H	H	OH	H
37	H	0-β-D-glucoside	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H

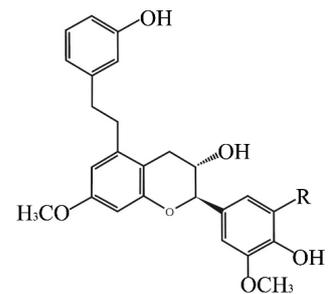
1.2.3 其他 包括2个木脂素类化合物 3个黄烷类化合物和1个既可归为二氢黄酮也可归为联苕类化合物(38~43),其结构见图5。



38



39



40 R = OCH₃ 41 R = H

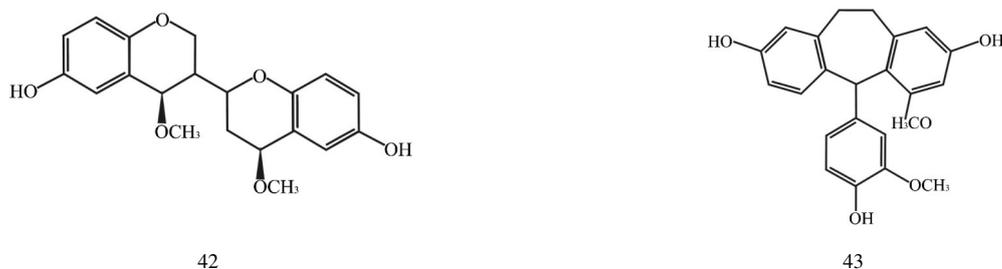


图5 独蒜兰中其他类化合物结构

2 药理作用

目前,对于山慈菇药理作用的研究报道大多数是针对于杜鹃兰中提取出的单体成分,其活性包括抗肿瘤、抗血管生成、降压等。还有一些关于山慈菇复方的药理作用研究。

2.1 抗肿瘤作用 夏文斌等^[13]从杜鹃兰假鳞茎乙醇提取物中分离出的 cirrhopetalanthrin 对 HCT-8、Be17402、BGC-823、A549、MCF-7、A-2780 细胞表现出非选择性中等强度的细胞毒性,其 IC_{50} 分别为 11.24、8.37、10.51、17.79、12.45、13.22 $\mu\text{mol/L}$,可为山慈菇临床抗肿瘤应用提供依据。

2.2 对循环系统作用

2.2.1 抗血管生成活性 Joong 等^[3]利用活性跟踪法发现从杜鹃兰假鳞茎的乙醇提取物中分离出 5,7-二羟基-3-(3-羟基-甲氧基苯基)-6-甲氧基苯并二氢吡喃-4-酮,无论是在体外还是在体内试验中都表现出很强的抗血管生成活性。在体外试验中,它对碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)诱导的人类脐带血管内皮细胞(hUVEC)增殖表现出较强的抑制作用,其活性大小与剂量呈依赖关系,在提取物浓度为 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 时仍有抑制作用;而在没有 bFGF 存在则不抑制 hUVEC 的增殖。同时该成分可以抑制 bFGF 诱导的 hUVEC 毛细血管的生成,抑制程度呈剂量依赖关系,且在任何浓度下都未表现出细胞毒性。在体内试验中,用该成分处理成长的鸡胚胎绒毛尿囊膜,根据浓度不同,则表现出不同程度的抑制毛细血管生成的作用。

2.2.2 对造血系统的影响 黄越燕等^[14]研究了山慈菇复方制剂对再生障碍性贫血小鼠的药效作用。以环磷酰胺 50 mg/kg 和甲苯 30 mg/L 吸入染毒联合应用复制小鼠再障模型,分组给予山慈菇复方制剂 25 g/kg,共 35 d,并与生理盐水组对照,检测各组小鼠 Hb、WBC、PLT、REr,并观察骨髓、脾脏的病理形态及耳郭微循环等指标。结果发现山慈菇复方组有明显促进模型组小鼠外周血细胞回升及增强骨髓

造血功能的作用,对模型组小鼠外周微循环也有一定的改善作用,与对照组相比差异有显著性。

2.2.3 降压作用 日本 Fujisawa^[5] 制药公司公开的专利报道从杜鹃兰全草中提取出的杜鹃兰素 I、II 具有较强的降压活性。有药理研究表明,杜鹃兰素 II (15 $\mu\text{g/kg}$ iv) 可使大鼠血压从 14.2 kPa (263 mmHg) 下降到 9.07 kPa (168 mmHg),降压作用持续大于 30 min。

2.3 毒蕈碱 M_3 受体阻断作用 Yoshitaka 等^[4]用活性跟踪法从杜鹃兰 70% 乙醇提取物中分离出 cremas-trine 可以选择性的阻断毒蕈碱 M_3 受体。在实验中,其阻断氘标记的东莨菪碱($^3\text{H-NMS}$)同 M_3 受体结合的 IC_{50} 为 594 nmol/L,同时没有类似阿托品作为 M_3 受体拮抗剂带来的中枢神经系统的副作用,有望开发成用于治疗呼吸系统紊乱(如慢性肺阻塞)和其他如过敏性肠胃综合征等方面的新药。

2.4 抗菌作用 孙红祥^[15]以液体培养法测定了 9 种中药和 7 种中药挥发性成分对从饲料中分离出的短帚菌、总状共头菌、互隔交链孢霉、腊叶芽枝霉、柔毛葡萄柄霉、葡萄孢霉等 16 株霉菌的最低抑制浓度(MIC),以比较它们的抗霉菌活性,结果所选中药对受试菌株均有不同程度的抑制作用,杜鹃兰 MIC 为 6.25~25 mg/ml,在 25 mg/ml 的浓度下,山慈菇对所有受试菌株均有抗菌活性。另外,以山慈菇为主药的复方制剂外用紫金锭对致病大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌的抑菌作用,发现紫金锭对这些致病菌均有不同程度的抑制和杀灭作用。

2.5 其他作用 另有研究表明,山慈菇对酪氨酸酶具有激活作用,可抑制细胞分裂,并有抗辐射、降糖、镇痛等作用。

3 展望

山慈菇具有清热解毒、消肿散结之功效,在临床上作为抗肿瘤药物被广泛配伍运用,疗效显著,使用量不断增大;山慈菇的许多化学成分也被证实有很

(下转第 260 页)

- mulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm* , 2008 70(2) : 439 - 444.
- [7] Mladen M ,Jelena D ,Ljiljana D *et al.* Characterization and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery systems with porous carriers as systems for improved carbamazepine release [J]. *Int J Pharm* 2012 436(1-2) : 58-65.
- [8] Nazzal S ,Nutan M ,Palamakula A *et al.* Optimization of a self - nanoemulsified tablet dosage form of ubiquinone using response surface methodology: effect of formulation ingredients [J]. *Int J Pharm* 2002 240(1-2) : 103-114.
- [9] Kallakunta VR ,Bandari S ,Jukanti R *et al.* Oral self emulsifying powder of lercanidipine hydrochloride: formulation and evaluation [J]. *Powder Technol* 2012 221: 375-382.
- [10] Shah AV ,Serajuddin ATM. Development of solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) I: use of poloxamer 188 as both solidifying and emulsifying agent for lipids [J]. *Pharm Res* 2012 , 29(10) : 2817-2832.
- [11] Hitesh C. B ,Rajendra. CD ,Harinath NM *et al.* Design and optimization of chlorthalidone solid self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Pharm Res* 2011 4(2) : 369-372.
- [12] Balakrishnan P ,Lee BJ ,Oh DH ,*et al.* Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) [J]. *Eur J Pharm Biopharm* ,2009 72 (3) : 539-545.
- [13] Abdalla A ,Mader K. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2007 , 66(2) : 220-226.
- [14] Wang Z ,Sun J ,Wang Y *et al.* Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm* 2010 383(1-2) : 1-6.
- [15] Hu X ,Lin C ,Chen D *et al.* Sirolimus solid self - microemulsifying pellets: formulation development , characterization and bio-availability evaluation [J]. *Int J Pharm* ,2012 438(1-2) : 123-133.
- [16] 易涛. 固体自微乳给药系统的研究[D]. 湖北: 华中科技大学 2008.
- [17] 何吉奎. 黄连素自微乳化肠溶胶珠的研究[D]. 重庆: 西南大学 2011.
- [18] Zhang Y ,Wang RR ,Wu J *et al.* Characterization and evaluation of self - microemulsifying sustained-release pellet formulation of puerarin for oral delivery [J]. *Int J Pharm* ,2012 427(2) : 337-344.
- [19] Xie H ,Zhou W. Preparation of bi - layered solid self-microemulsifying tablets of tetra-acetylated puerarin [J]. *Chin J New Drugs* , 2011 20(9) : 837-843.
- [20] Patil P ,Joshi P ,Paradkar A. Effect of formulation variables on preparation and evaluation of gelled self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of ketoprofen [J]. *AAPS Pharm Sci Techn* , 2004 5 (3) : E42.
- [21] Serraton M ,Newton M ,Booth S ,*et al.* Controlled drug release from pellets containing water insoluble drugs dissolved in a self-emulsifying system [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2007 65 (1) : 94-98.
- [收稿日期] 2013-02-26 [修回日期] 2013-09-02
[本文编辑] 陈静

(上接第253页)

好的抗肿瘤活性,具有很大的开发潜力。需要注意的是山慈菇有少量毒性,应注意使用剂量,并观察患者是否出现中毒作用;而且不同品种的山慈菇毒副作用之间存在差异,临床应用时应注意鉴别不同品种的山慈菇,在取得疗效的同时避免引起中毒。

【参考文献】

- [1] 中国药典 2010 版一部[S]. 2010: 31.
- [2] Xue Z ,Li S ,Wang S J ,*et al.* Mono-,bi-, and triphenanthrenes from the tubers of *Cremastra appendiculata* [J]. *J Nat Prod* , 2006 69(6) : 907.
- [3] Joong S S ,Jin H K ,Jiyong L ,*et al.* Anti-angiogenic activity of a homoisoflavanone from *Cremastra appendiculata* [J]. *Plant Med* , 2004 70(2) : 171.
- [4] Yoshitaka I ,Hikaru N ,Tamotsu F ,*et al.* Cremastrine ,apyrrrolizidine alkaloid from *Cremastra appendiculata* [J]. *J Nat Prod* , 2005 68(4) : 572.
- [5] Fujisawa Pharmaceutical Co ,Ltd. Antihypertensive cremastisine I and II isolation [P]. JP: 57035518 ,1982-02-26.
- [6] Li B ,Yamaki M ,Yamagata Y ,*et al.* Shancirol a dihydrophenanthropyran from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1996 , 41(2) : 625.
- [7] Li B ,Yamaki M ,Takagi S. Stilbenoids from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1996 42(3) : 853.
- [8] Li B ,Yamaki M ,Takagi S. Lignans and a bichroman from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1997 44(2) : 341.
- [9] Li B ,Masukawa N ,Yamaki M ,*et al.* Two bibenzylglucosides from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1997 44(8) : 1565.
- [10] Li B ,Yamaki M ,Takagi S. Flavan-3-ols and dihydrophenanthropyran from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1998 , 47(6) : 1125.
- [11] Li B ,Masukawa N ,Yamaki M ,*et al.* A polyphenol and two bibenzyls from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1998 , 47(8) : 1637.
- [12] Li B ,Masukawa N ,Yamaki M ,*et al.* Four stilbenoids from *Pleione bulbocodioides* [J]. *Phytochemistry* ,1998 48(2) : 327.
- [13] 夏文斌,薛震,李帅,等. 杜鹃兰化学成分及肿瘤细胞毒活性研究[J]. *中国中药杂志* 2005 30(23) : 1827.
- [14] 黄越燕,余廷华,黄桂林. 山慈菇复方制剂对再生障碍性贫血小鼠的药效学[J]. *中国医院药学杂志* 2002 22(8) : 469.
- [15] 孙红祥. 一些中药及其挥发性成分抗霉菌活性研究[J]. *中国中药杂志* 2001 26(2) : 99.
- [收稿日期] 2013-01-02 [修回日期] 2013-06-04
[本文编辑] 陈静