

· 综述 ·

两面针碱全合成及活性研究进展

赵增, 陈浩, 杨鸟, 孙青夔, 柳润辉 (第二军医大学药学院天然药化教研室, 上海 200433)

[摘要] 两面针碱是传统中药两面针根的提取物,属于苯并菲啶类生物碱。研究发现两面针碱具有多种生物活性,对肿瘤、疟疾等多种疾病有效。笔者对两面针碱全合成方法及近年来的活性研究进行综述。

[关键词] 两面针碱;全合成;生物活性;作用机制

[中图分类号] R284.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2017)02-0102-07

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.002

Research progress on total synthesis and activity of nitidine

ZHAO Zeng, CHEN Hao, YANG Niao, SUN Qingyan, LIU Runhui (Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Nitidine is a benzophenanthridine alkaloid derived from *Zanthorium nitidum* (Roxb.) DC root. Research shows that nitidine displays rich biological activities, such as anti-tumor, anti-inflammatory, anti-malaria and etc. This paper reviewed the progress of the total synthesis methods for nitidine and recent research on bioactivities.

[Key words] nitidine; total synthesis; bioactivity; mechanism of action

两面针碱(nitidine)是传统中药两面针干燥根的提取物,两面针为芸香科花椒属植物,主要分布于我国的广西、云南、广东、福建等南方省份。两面针碱(结构见图1)具有活血止痛、消炎和抗肿瘤等多种生理活性,可用于治疗跌打损伤、毒蛇咬伤、牙痛、淋巴结炎、疟疾和肿瘤等多种疾病。由于植物中两面针碱的含量低,从植物中提取的总产率只有0.003%~0.07%,并且提取纯化过程烦琐,科学家们一直在寻找一种可以高效合成两面针碱的方法。近年来,两面针碱活性(尤其是抗肿瘤活性)及其作用机制已经成为研究热点。本文对两面针碱全合成方法及近年来的活性研究进行综述。

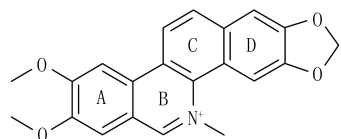


图1 两面针碱的结构式

1 两面针碱全合成研究

自20世纪70年代开始,科学家们提出了多种方法合成两面针碱,其中关键步骤是B环和C环的

环合反应构建四环体系。本文将按照构建两面针碱基本骨架的成键位置对合成方法进行分类。

1.1 构建C环

1.1.1 C₁₂-C_{12a}成键环合 早在1978年,两面针碱刚从植物中分离得到不久,Cushman等^[1]提出了利用分子内的傅-克酰基化(Friedel-Crafts acylation)反应构建两面针碱的C环,路线见图2。对中间体反式异喹诺酮衍生物(1)利用阿恩特-埃思忒(Arndt-Eistert)反应得到中间体(2),然后在苯甲醇胺(PPA)的作用下发生分子内的傅-克酰基化反应构建C环。该路线的优点是在C₁₂位引入羟基,但合成路线较长,导致总产率不高,约为9%。2006年,Luo等^[2]合成N-去甲基两面针碱采用了该环合方法。

1.1.2 C₆-C₁₃成键环合 1987年,Hanaoka等^[3]通过仿生途径以原小檗碱为起始原料,经C₆-N键断裂和C₆-C₁₃键的形成来构建两面针碱的C环,路线见图3。原小檗碱经氢化铝锂还原,二甲基硫醚(DMS)甲基化,Hofmann消除,二氯二氰基苯醌(DDQ)氧化等得到苯乙烯中间体(7),然后三水硝酸铊(TTN)引入缩醛,再经水解、环合、脱水得到中间体(9)光叶花椒酮碱,完成环的构建,总产率约为22%。

1.1.3 C₁₁-C_{11a}成键环合 Cho等^[4]提出了利用分子内烯酰胺-醛环化反应构建C环,路线见图4。烯醇甲醚中间体(12)在酸性条件下发生分子内烯酰胺-醛环化反应构建两面针碱的C环,环合产率可达

[作者简介] 赵增,硕士研究生.研究方向:天然产物结构修饰. Tel:(021)81871251; E-mail:zhaozenghappy@163.com

[通讯作者] 柳润辉,博士,教授,硕士生导师.研究方向:中药复方药效物质基础及作用机制研究. E-mail:lyliurh@126.com

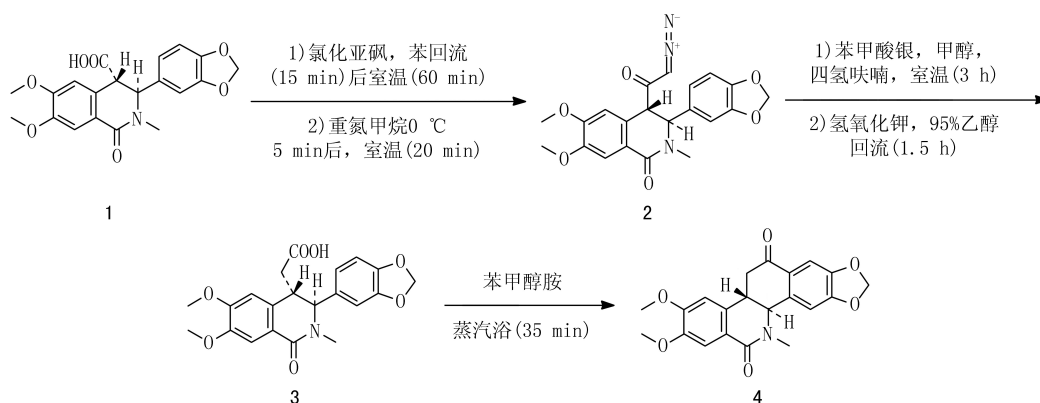


图2 Cushman等构建两面针碱C环方法

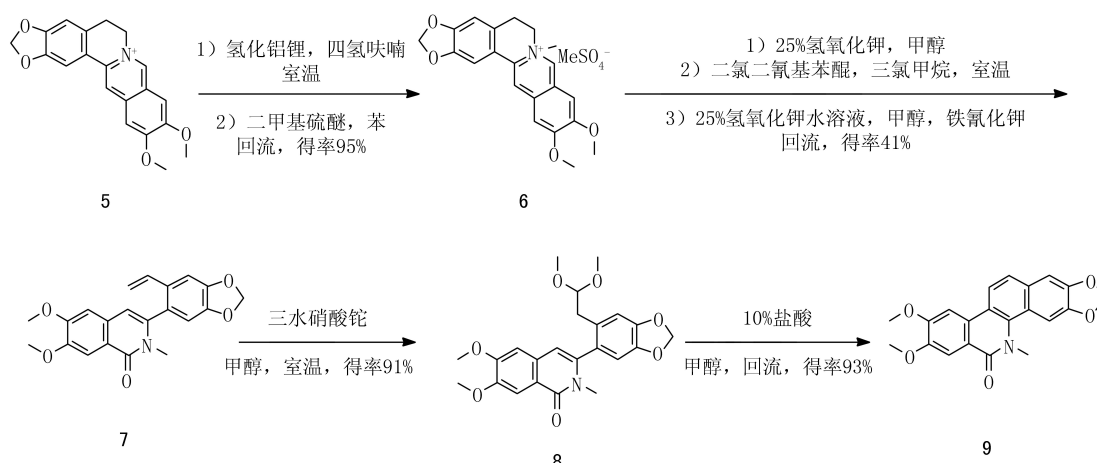


图3 Hanaoka等合成两面针碱路线

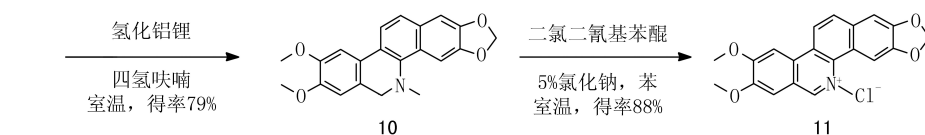


图3 Hanaoka等合成两面针碱路线

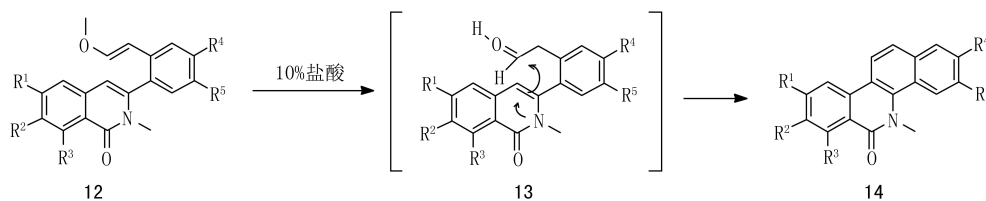


图4 Cho等构建两面针碱C环方法

80%，反应机制和 Manich 反应相似。

1.2 构建 B 环

1.2.1 N₅-C₆成键环合 2003年, Watanabe等^[5]提出中间体(17)通过 H₂-Pd/C 还原氨基化, N₅-C₆成酰胺键环合的方法来构建 B 环, 路线见图5。该方法优点是可以在 C₁₂位引入一个酚羟基, 但合成路线较长, 需23步, 导致总产率仅10%左右。

1.2.2 C_{10a}-C_{11a}成键环合 1988年, Kessar等^[6]提出了利用苯炔中间体(20)发生分子内芳基-芳基

偶联来构建两面针碱的 B 环, 路线见图6。溴胺衍生物(19)在 KNH₂/NH₃作用下经苯炔中间体(20)得到环合产物, 但是 KNH₂/NH₃强碱作用下关环产率很低, 只有10%左右。将强碱改成二异丙基氨基锂(LDA), 产率能达到30%~70%。

Nakanishi等^[7]提出了利用分子内自由基机制发生芳基-芳基偶联反应来构建 B 环, 路线见图7。苯胺中间体(22)经自由基引发剂三丁基氢化锡(*n*-Bu₃SnH)和偶氮二异戊腈(AMBN)自由基机制偶

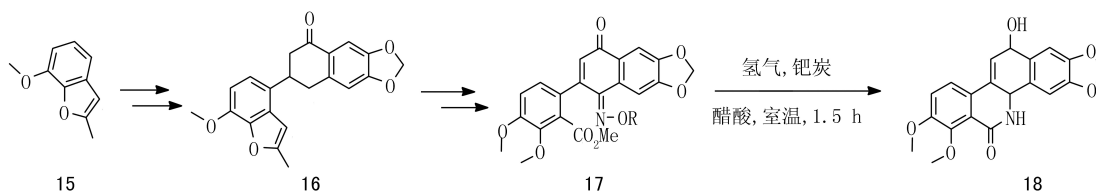


图 5 Watanabe 等构建两面针碱 B 环方法

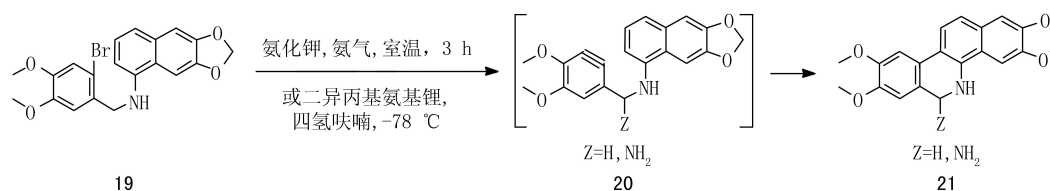


图 6 Kessar 等构建两面针碱 B 环方法

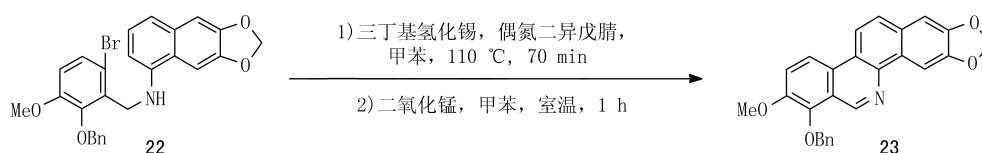


图 7 Nakanishi 等构建两面针碱 B 环方法

联得到关环产物,环合产率较经苯炔中间体高。

Harayama 等^[8]提出了采用三苯基膦、三(邻甲苯基)膦等不同膦配体和碳酸银、碳酸钠等不同的缚酸剂组合来发生分子内芳基-芳基偶联反应构建两面针碱的 B 环,路线见图 8。碘胺中间体(24)经醋酸钯、三(邻甲苯基)膦、碳酸银作用,在二甲基甲酰胺(DMF)中发生分子内的偶联反应构建 B 环得到环合产物(25)。该偶联反应具有区域选择性,副产物为 $C_{10a}-C_4$ 偶联,其含量随着膦配体和缚酸剂的

组合不同而不同。该路线具有合成步骤短,偶联产率较高的优点。

1.2.3 C_6-C_{6a} 成键环合 Bischler-Napieralski (BN)环合反应也是构建两面针碱 B 环常采用的方法,是 Manich 反应的变异,路线见图 9。中间体(26)在三氯氧磷($POCl_3$)的催化下发生 BN 反应, C_6-C_{6a} 成键环合构建 B 环,环合产率约 40%。Satio 等^[9]采用固体光气代替三氯氧磷,产率可达 78%~91%。

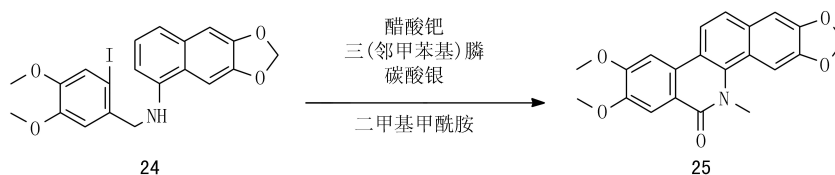


图 8 Harayama 等构建两面针碱 B 环方法

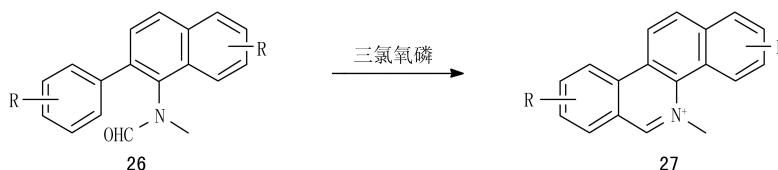


图 9 BN 环合反应构建两面针碱 B 环

1.2.4 钯催化两组分串联反应 B 环环合 2011 年,Blanchot 等^[10]提出了用钯催化两组分串联芳基化/氮-芳基化的方法构建两面针碱的 B 环,路线见图 10。中间体 1-萘酚三氟甲基磺酸酯(28)和中间

体 *N*-硅基醛亚胺(29)在醋酸钯、三苯基膦、碳酸钡和 2-降冰片烯催化下经 N_5-C_{5a} 和 $C_{10a}-C_{11a}$ 成键环合完成环的构建,环合产率约 40%,但该路线总产率不高。

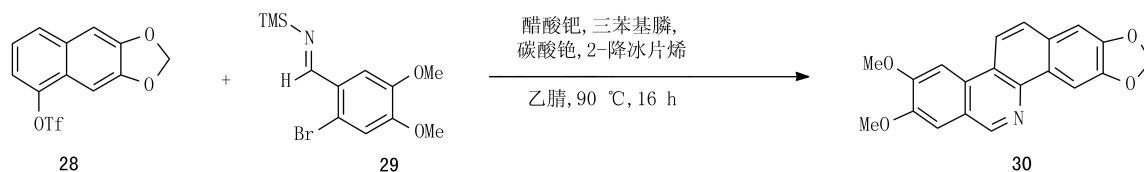


图 10 Blanchot 等构建两面针碱 B 环方法

Lv 等^[11]提出用钯催化邻碘苯甲酸甲酯(31)和 N-双杂环烯烃(32)两组分的串联反应构建两面针碱的 B 环,路线见图 11。中间体(31)和(32)在双三苯基磷二氯化钯、锌、氯化锌和三乙胺催化下经 N₅-C_{5a}和 C_{10a}-C_{11a}成键构建 B 环,环合产率高达 90%。该路线总产率较高,可用于血根碱的合成。

1.3 一步构建 B 环和 C 环 Enomoto 等^[12]提出

了用金(I)催化(2-炔基)苄基氨基甲酸酯(34)发生分子内的氢胺化串联反应,一步构建 B 环和 C 环,路线见图 12。中间体(34)经 AuCl[(o-biPh)₂P]/AgNTf₂催化环合完成 B 环和 C 环的构建,环合产物可达 90%以上,该路线总产率约 20%。缺点是需要用到特殊催化剂,价格昂贵。

近年来,高产率合成两面针碱方法的建立,为两

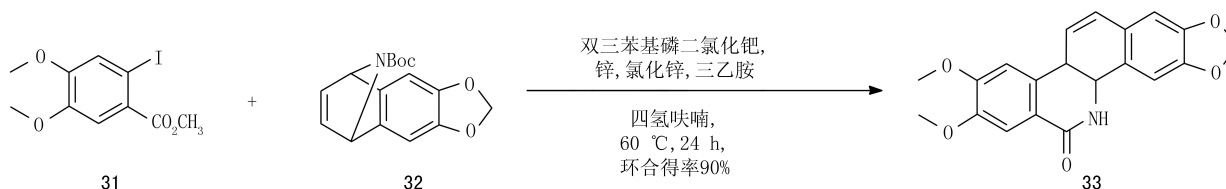


图 11 Lv 等构建两面针碱 B 环方法

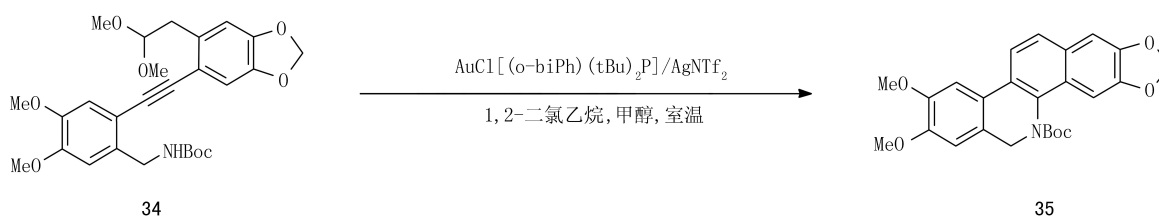


图 12 Enomoto 等一步构建 B 环和 C 环方法

面针碱活性和构效关系研究提供了极大便利。虽然大多方法存在路线较长,总体产率偏低,有些步骤需要特殊试剂等缺点,但是这些方法的建立,极大地推动了生物碱合成化学的发展,高效合成的新方法仍是科学家们以后工作研究的重点和热点。

2 两面针碱活性研究

《中华人民共和国药典》一部^[13]上记载两面针具有活血化瘀,行气止痛,祛风通络,解毒消肿的功能,主治跌打损伤、牙痛、神经痛和风湿麻痹等。两面针碱是两面针及其制剂的主要质量控制标准和主要活性成分,具有镇痛消炎、抗肿瘤、抗疟疾、抗菌和抗 HIV 病毒等多种生物活性。

2.1 镇痛抗炎 黄华来等^[14]发明的镇痛抗炎中药牙膏能明显改善牙龈红肿发炎,减轻疼痛,其主要活性成分为两面针碱。胡疆等^[15]从花椒属植物中分

离出一些苯并菲啶类生物碱,并在小鼠上进行镇痛和抗炎活性研究,发现在醋酸致小鼠疼痛扭体模型上,给予两面针碱(10 或 40 mg/kg)时有明显的镇痛作用;在二甲苯致小鼠耳急性炎症肿胀模型上,给予两面针碱(40 mg/kg)能明显使耳郭质量减轻,抑制小鼠耳肿胀;他们认为 C-N 键是两面针碱发挥镇痛抗炎活性的重要基团。Wang 等^[16]在 RAW 264.7 细胞上发现两面针碱能明显抑制 LPS 诱导的炎性细胞因子(如 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等)的产生,并证明其是通过 MAPK 和 NF-κB 通路发挥作用的。

2.2 抗肿瘤作用 两面针碱对肺癌、鼻咽癌、肝癌和慢性粒细胞白血病等都有很好的疗效,其抗肿瘤作用主要与抑制拓扑异构酶 I、II,阻止 DNA 复制有关。下面对近 3 年来两面针碱抗肿瘤作用研究进展进行总结。

Lin 等^[17]对患有肝癌的小鼠给予两面针碱,肿瘤的体积和质量明显减小,而小鼠的体重没有变化,说明两面针碱具有抗肝癌作用,并证明两面针碱通过抑制 STAT3、ERK 和 SHH 信号通路,改变关键基因(如 Bcl-2、Bax、Cyclin D1、CDK4、VEGF-A 和 VEGFR2 等)的表达,从而抑制肿瘤细胞的增殖,促进其凋亡。Sun 等^[18]在乳腺癌细胞上发现,两面针碱能促进乳腺癌细胞的凋亡,抑制癌细胞生长,将细胞周期阻滞在 G2/M 期,并与阿霉素有协同作用。Liu 等^[19]发现两面针碱通过 c-Myc-miRNAs 调控轴诱导 K562 细胞的红系分化和凋亡,可用于对伊马替尼耐药的慢性粒细胞白血病。最近,Zhai 等^[20]研究发现两面针碱通过抑制 ERK 信号通路来抑制结肠癌细胞的增殖和促进其凋亡,可作为一种潜在治疗结肠癌的药物。

2.3 抗疟疾 疟疾是由疟原虫寄生在人体引起的虫媒传染病,主要以按蚊叮咬为媒介传播,临床表现为周期性的寒战、高热和多汗等。全球每年约有 200 万人死于疟疾,大部分是 5 岁以下儿童,非洲和南美洲是高发地区。

Jullian 等^[21]从芸香科 *Zanthoxylum rhoifolium* 的树皮中提取了 7 种苯并菲啶类生物碱,活性筛选发现两面针碱对恶性疟原虫活性最强,IC₅₀ < 0.27 μmol/L,对氯喹耐药疟原虫也有效。2014 年,Muganga 等^[22]从 *Z. chalybeum* 树皮浸膏中分离并证明了抗疟的主要成分为两面针碱。

Bouquet 等^[23]研究发现两面针碱在体外对氯喹敏感株 F-32/Tanzania 和氯喹耐药株 (FcM29 和 FcB1)/Columbia 活性相当,在 MCF7 和 Vero 细胞上其 IC₅₀ 值在 0.49~0.80 μmol/L 之间,在体内有中等程度的抗疟活性并且没有表现出急性毒性。他们认为两面针碱主要在病原虫的细胞质内起作用,通过间接削弱谷胱甘肽和血红素的结合来抑制细胞质内的生化结晶过程。Egan 等^[24]也在体外实验中发现两面针碱能与血红素形成 1:1 的复合物,抑制 β-血红素形成,其稳定性比氯喹形成的复合物稍弱,强于奎宁和甲氟喹与血红素形成的复合物。Nyangulu 等^[25]对两面针碱进行了简单的结构修饰,一些修饰物的抗疟活性优于两面针碱。因此,可以将两面针碱作为先导化合物,进行抗疟活性研究。

2.4 抗 HIV 病毒 人类免疫缺陷病毒(HIV)也称艾滋病(AIDS)病毒,是逆转录病毒的一种,于 1983 年在美国首次被发现。HIV 主要通过破坏 T 淋巴细胞,阻断人体的细胞免疫和体液免疫,进而引起免疫系统的瘫痪,致使人体感染各种疾病,最后导致死

亡。目前全球约有 6 000 万人感染 HIV 病毒,对 AIDS 现在还没有有效的治疗药物和方法。

芸香科植物飞龙掌血具有抗 HIV 活性,Rashid 等^[26]从中分离出了一些四环和五环类生物碱并进行了抗 HIV 活性测试,发现两面针碱是其抗 HIV 的主要活性成分,1~10 μmol/L 的两面针碱可以抑制 70%~80% 被 HIV 感染的人 T 淋巴细胞系 CEM-SS 的细胞病变,且没有表现出明显的细胞毒性。Tan 等^[27]发现两面针碱能抑制 HIV 逆转录酶,抑制病毒的复制。在 WHO 关注植物的备忘录中也有关于两面针碱抑制 HIV 病毒的记录,说明其可作为有潜在抗 HIV 病毒活性的化合物做进一步研究。

2.5 抗菌作用 芸香科植物 *Fagara tessmannii* 是一种用于治疗细菌感染、癌症和炎症的非洲热带雨林灌木,Tankeo 等^[28]从它的叶、树皮和根中分离出了一些化合物并测试其抗 G⁻菌的活性,结果表明两面针碱对大肠杆菌等在外的多种细菌有抑菌或杀菌作用,是 *Fagara tessmannii* 用于治疗细菌感染的主要有效成分之一。

Tavares 等^[29]从芸香科 *Zanthoxylum rhoifolium* 分离出了一些苯并菲啶类生物碱并测试了它们的体外抗菌活性,发现两面针碱的抗菌活性弱于勒橙碱和白屈菜红碱,抗菌谱也比它们窄。分析原因可能是因为两面针碱与白屈菜红碱和勒橙碱结构中甲氧基位置和 C₈,C₉ 位取代基的不同所致。但是两面针碱的抗真菌活性较强,对酵母菌的 MIC 值在 6.25~25 μg/ml 之间。DelPoeta 等^[30]也发现两面针碱在体外能抗真菌感染,其活性与喜树碱相当。

2.6 对心血管的影响 Addae-Mensah 等^[31]研究发现给予新西兰兔 700 μg/kg 的两面针碱,80 min 内能降低 25% 的收缩压和 30% 的舒张压,之后随着两面针碱剂量的下降,降压作用减弱。对离体兔心脏给予低剂量两面针碱对心率和窦房结没有影响,高剂量在降低血压的同时心率也降低。证明两面针碱具有负性肌力和扩张外周血管的作用。实验中所有的新西兰兔泪腺分泌增多,说明两面针碱可能有促乙酰胆碱作用。

韦锦斌等^[32]发现两面针碱对大鼠心肌缺血再灌注损伤有保护作用。给予 1~2 mg/kg 的两面针碱能推迟心律失常的发生并能缩短心律失常的持续时间;降低再灌注 ST 段抬高程度,并能减少心肌酶的释放,减轻氧自由基对心肌的损伤程度,且该作用有一定剂量的剂量依赖性。

2.7 其他 Zhang 等^[33]认为两面针碱有抗氧化

作用。

3 结语

综上所述,两面针碱全合成方法的建立为两面针碱的后续研究提供了极大的便利,也促进了生物碱合成化学的发展。两面针碱具有镇痛抗炎、抗肿瘤、抗疟疾、抗菌等多种药理活性,对肿瘤、疟疾等多种疾病有效,具有极好的开发利用前景,特别是在抗肿瘤方面应用前景十分广阔,应进一步系统地研究其药理活性及作用机制。

【参考文献】

- [1] Cushman M, Cheng L. Total synthesis of nitidine chloride [J]. *J Org Chem*, 1978, 43(2): 286-288.
- [2] Luo Y, Mei Y, Zhang J, *et al.* A concise synthesis of nornitidine via nickel-or palladium-catalyzed annulation[J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(39): 9131-9134.
- [3] Hanaoka M, Yamagishi H, Marutani M, *et al.* Chemical transformation of protoberberines. XIII. A novel and efficient synthesis of antitumor benzo[c] phenanthridine alkaloids, nitidine and fagaronine[J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(6): 2348-2354.
- [4] Cho WJ, Park MJ, Imanishi T, *et al.* A novel synthesis of benzo[c] phenanthridine skeleton and biological evaluation of isoquinoline derivatives[J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(6): 900-902.
- [5] Watanabe T, Ohashi Y, Yoshino R, *et al.* Total synthesis of 12-methoxydihydrochelerythrine and anti-tumour activity of its quaternary base: toward an efficient synthetic route for 12-alkoxybenzo[c] phenanthridine bases via naphthoquinone monooxime from 2-benzofuranyl-1-tetralone derivative [J]. *Org Biomol Chem*, 2003, 1(17): 3024-3032.
- [6] Kessar SV, Gupta YP, Balakrishnan P, *et al.* Benzene cyclization route to benzo[c] phenanthridine alkaloids. Synthesis of chelerythrine, decarine, and nitidine[J]. *J Org Chem*, 1988, 53(8): 1708-1713.
- [7] Nakanishi T, Suzuki M. Synthesis and cytotoxic activities of a new benzo[c] phenanthridine alkaloid, 7-hydroxynitidine, and some 9-oxygenated benzo[c] phenanthridine derivatives [J]. *Org Lett*, 1999, 1(7): 985-988.
- [8] Harayama T. Synthesis of benzo[c] phenanthridine alkaloids using a palladium-catalyzed aryl-aryl coupling reaction [J]. *Heterocycles*, 2005, 65(3): 697-713.
- [9] Ishikawa T, Saito T, Yoshida M. Triphosgene: A versatile reagent for Bischler-Napieralski reaction [J]. *Heterocycles*, 2001, 54(1): 437-438.
- [10] Blanchot M, Candito DA, Larnaud F, *et al.* Formal synthesis of nitidine and Nk109 via Palladium-catalyzed domino direct arylation/N-arylation of aryl triflates [J]. *Org Lett*, 2011, 13(6): 1486-1489.
- [11] Lv P, Huang K, Xie L, *et al.* Palladium-catalyzed tandem reaction to construct benzo[c] phenanthridine; application to the total synthesis of benzo[c] phenanthridine alkaloids [J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9(9): 3133-3135.
- [12] Enomoto T, Girard AL, Yasui Y, *et al.* Gold (I)-catalyzed tandem reactions initiated by hydroamination of alkynyl carbamates; application to the synthesis of nitidine [J]. *J Org Chem*, 2009, 74(23): 9158-9164.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 232-233.
- [14] 黄华来, 李江平, 张进源, 等. 抗炎镇痛中药牙膏: 201210300349.8[P]. 2012-11-14.
- [15] Hu J, Zhang WD, Liu RH, *et al.* Benzophenanthridine alkaloids from *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC, and their analgesic and anti-inflammatory activities [J]. *Chem Biodivers*, 2006, 3(9): 990-995.
- [16] Wang Z, Jiang W, Zhang Z, *et al.* Nitidine chloride inhibits LPS-induced inflammatory cytokines production via MAPK and NF-kappaB pathway in RAW 264.7 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(1): 145-150.
- [17] Lin JM, Shen A, Chen H, *et al.* Nitidine chloride inhibits hepatic cancer growth via modulation of multiple signaling pathways [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 729.
- [18] Sun M, Zhang N, Wang X, *et al.* Nitidine chloride induces apoptosis, cell cycle arrest, and synergistic cytotoxicity with doxorubicin in breast cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 10201-10212.
- [19] Liu N, Li P, Zang S, *et al.* Novel agent nitidine chloride induces erythroid differentiation and apoptosis in CML cells through c-Myc-miRNAs axis [J]. *PloS one*, 2015, 10(2): e0116880.
- [20] Zhai H, Hu S, Liu T, *et al.* Nitidine chloride inhibits proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells by suppressing the ERK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2536-2542.
- [21] Jullian V, Bourdy G, Georges S, *et al.* Validation of use of a traditional antimalarial remedy from French Guiana, *Zanthoxylum rhoifolium* Lam [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 106(3): 348-352.
- [22] Muganga R, Angenot L, Tits M, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity of three rwandan medicinal plants and identification of their active compounds [J]. *Planta Med*, 2014, 80(6): 482-489.
- [23] Bouquet J, Rivaud M, Chevalley S, *et al.* Biological activities of nitidine, a potential anti-malarial lead compound [J]. *Malar J*, 2012, 11(1): 67-74.
- [24] Egan TJ, Marques HM. The role of haem in the activity of chloroquine and related antimalarial drugs [J]. *Coord Chem Rev*, 1999, 190: 493-517.
- [25] Nyangulu JM, Hargreaves SL, Sharples SL, *et al.* Antimalarial benzo[c] phenanthridines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(8): 2007-2010.
- [26] Rashid MA, Gustafson KR, Kashman Y, *et al.* Anti-HIV alkaloids from *Toddalia asiatica* [J]. *Nat Prod Lett*, 1995, 6(2): 153-156.

剂(20%~30%乙醇)的条件下,其累积透过率仅约1.26%;赤芍的主要水提成分为PF,其理化性质中分子量小于600、熔点低于200℃、油水分配系数适中,是较易透过皮肤屏障的水溶性药物的代表,PF的透皮性能要强于红花黄色素类成分^[13,14]。基于将处方制备成透皮贴剂,以制剂中透过足量的有效成分为有效,因此,优选工艺最终以水提工艺选择赤芍中的PF为指标成分。

水提工艺研究中,笔者先单因素考察了浸泡时间,结果发现药材浸泡后,芍药苷得率及干膏得率明显提高,但浸泡1h与1.5h得率接近,考虑到生产遵从省时、高效原则,故浸泡时间确定为1h。在单因素基础上正交试验筛选出最佳提取工艺为:加8倍量水(第2、3次加8倍),回流提取3次,每次2h。在水提基础上,后续研究中还要对剩余药材进行醇提的操作,筛选出最佳提取工艺为浸泡1h,加8倍量乙醇(第2、3次加8倍),回流提取3次,每次1.5h。组方中当归、川芎及桃仁预期采用超临界提取药材的挥发油,以期采用最行之有效的方法最大程度地提取药材的有效成分。

逐瘀止痛凝胶膏剂主要用于治疗血瘀型痛经、流产后出血等症,本课题组在后续的研究中还考虑制备一种磁疗发热贴,配合药物的活血化瘀之效起到行经止痛的作用,在缓解患者腹部不适的基础上,采用加热的方式还可以加速药物的透皮吸收。

【参考文献】

[1] 迟晓丽,刘国云,周文霞,等.原发性痛经的治疗药物和治疗靶

点研究进展[J].军事医学,2007,31(5):470-473.

- [2] 王艳英.原发性痛经发病机制及治疗的研究进展[J].中华中医药杂志,2015,30(7):2447-2449.
- [3] 连伟清,王唯迪,徐梅,等.原发性痛经发病机制及治疗的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2012,39(1):29-31.
- [4] 李廷付.血府逐瘀口服液治疗原发性痛经临床观察[J].实用中西医结合临床,2014,14(9):27-28.
- [5] 王平,刘善新,单玲玲,等.正交试验法优选颈痛舒贴膏水提工艺[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):24-26.
- [6] 于定荣,顾雪竹,张村,等.白芍中芍药苷提取工艺的对比研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(15):49-51.
- [7] 王平,梁瑞雪,毕建云,等.正交实验优选复方活血巴布膏的水提工艺研究[J].中华中医药杂志,2015,30(12):4467-4471.
- [8] 江蔚新,侯明阳.红花药材中的化学成分及其药理作用[J].黑龙江医药,2015,4(28):732-734.
- [9] 陆小华,马骁,王建,等.赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J].中草药,2015,46(4):595-602.
- [10] 郑世存,李晓宇,欧阳兵,等.芍药苷药理作用研究新进展[J].中国药物警戒,2012,9(2):100-103.
- [11] 金英善,陈曼丽,陶俊.芍药化学成分和药理作用研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(4):745-750.
- [12] 吴璐,罗永明,梁乘文,等.制川乌-白芍配伍对芍药苷经皮吸收的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(13):1-4.
- [13] 温然,郝博,高瑛,等.骨愈方中羟基红花黄色素A的体外透皮性能考察[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(12):40-42.
- [14] 李芸,魏舒畅,刘永琦,等.不同生物碱透皮吸收促进剂对芍药苷透皮吸收的影响[J].北京中医药大学学报,2014,37(6):410-413.

【收稿日期】 2016-12-28 【修回日期】 2017-01-18

【本文编辑】 李睿旻

(上接第107页)

- [27] Tan GT, Pezzuto JM, Kinghorn AD, et al. Evaluation of natural products as inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase[J]. J Nat Prod, 1991, 54(1): 143-154.
- [28] Tankeo SB, Damen F, Awouafack MD, et al. Antibacterial activities of the methanol extracts, fractions and compounds from *Fagara tessmannii*[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 169: 275-279.
- [29] Tavares LdC, Zanon G, Weber AD, et al. Structure-activity relationship of benzophenanthridine alkaloids from *Zanthoxylum rhoifolium* having antimicrobial activity[J]. PloS one, 2014, 9(5): e97000.
- [30] Del Poeta M, Chen SF, Von Hoff D, et al. Comparison of *in vitro* activities of camptothecin and nitidine derivatives against

fungal and cancer cells[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1999, 43(12): 2862-2868.

- [31] Addae-Mensah I, Munenge R, Guantai AN. Comparative examination of two Zanthoxylum benzophenanthridine alkaloids for effects in rabbits[J]. Phytother Res, 1989, 3(5): 165-169.
- [32] 韦锦斌,龙盛京,覃少东,等.氯化两面针碱对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国临床康复,2006,10(27):171-174.
- [33] Zhang Y, Luo Z, Wang D, et al. Phytochemical profiles and antioxidant and antimicrobial activities of the leaves of *Zanthoxylum bungeanum*[J]. Scientific World J, 2014, 2014: 181072.

【收稿日期】 2016-03-07 【修回日期】 2016-12-22

【本文编辑】 顾文华