

两面针化学成分及其药理活性研究概况

姚荣成¹, 胡 疆² (1. 云南曲靖第一人民医院, 云南 曲靖 655000; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的:介绍传统中药两面针化学成分及其药理活性的研究进展。**方法:**以国内外相关文献作为基础, 综述了两面针化学成分以及药理活性的研究成果。**结果与结论:**两面针所含的生物碱的种类很多, 而且含量很高, 两面针抗癌、镇痛作用的有效成分已经明确, 由于其生物碱具有抗癌活性、结晶-8 对癌症疼痛有一定的缓解作用, 使两面针在癌症治疗方面更具有研究价值。

关键词 两面针; 化学成分; 生理活性

中图分类号: R282.71 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-0111(2004)05-0264-04

Review of the study on the constituents and pharmacology of *Zanthoxylum nitidum*

Yao Rong-cheng¹, Hu Jiang² (1. First People's Hospital of Qujing, Qujing 655000, China; 2. Dept of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To introduce the development on the constituents and pharmacology of traditional chinese medicine *Zanthoxylum nitidum*. **Methods:** The correlated literature at home and abroad was reviewed. **Result and Conclusion:** Various types of alkaloids have been isolated from *Zanthoxylum nitidum* and they are all of high content. The effective constituents of antitumor and analgesia have been convinced. Due to the antitumor activity of the alkaloids and relaxation pain of cancer of crystal-8, *Zanthoxylum nitidum* has high value in the research of cancer therapy.

KEY WORDS *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC; constituents; pharmacology

两面针 *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC. 又名入地金牛、蔓椒、双面针、双背针等, 为芸香科花椒属藤本植物, 分布于浙江、福建、台湾、湖南、广东、海南、广西、四川、云南等地, 生于低丘陵地灌木丛中、路旁等向阳地。资源丰富, 应用广泛, 为民间常用的消肿止痛中药, 用于治疗牙痛、神经痛、胃痛、咽喉肿痛、风湿性关节炎、毒蛇咬伤等多种病症, 此外还具有抗肿瘤作用。味辛、苦, 微温, 小毒。两面针中药在消肿止痛方面具有独特疗效, 因此以两面针为主药或辅药的药品很多, 在临床应用上都取得了较好疗效^[1,2]。

1 本草考证

两面针原名蔓椒, 首载于《神农本草经》, 列为下品, 书中记载:“蔓椒味苦, 性温, 主治风寒湿痹, 历节痛, 除四肢原气, 膝痛”。《本草纲目》收入果部味类。《本草求真》记载:“入地金牛主治急喉痰闭危笃”, 始名“入地金牛”;《岭南采药录》记载:“两面针理跌打及蛇伤, 患牙痛, 煎水含漱”;《湖南药物志》记载:“两面针被动祛风活络, 散瘀止痛, 解毒消肿”;《全国中草药汇编》记载:“两面针活血, 麻醉止

痛, 主治神经痛、胃、十二指肠溃疡、胃肠绞痛、胆道蛔虫病引起的疼痛、咽喉肿痛, 并用于皮肤粘膜麻醉”;李时珍谓:“蔓根野生于林箐间, 枝软如蔓, 子、叶皆似极, 山人亦食之”, 肖步丹谓:“草本。叶卵形, 边有水波纹, 茎及叶之背均有筋, 谓之入地金牛公。功力较胜于叶之一面无筋者, 入药用其根。治痰火病核, 并救喉症闭危急……患牙痛, 煎水含漱”;《陆川本草》载:“接骨, 消肿, 止痛, 去瘀。治跌打骨折, 损伤肿痛, 风湿骨痛, 心胃气痛, 牙痛。并治蛇伤”。根据以上形态特征及功效等描述, 其原植物应为现今广泛应用的芸香科植物两面针 *Zanthoxylum nitidum* (Roxb.) DC.^[3,4]。

2 化学成分研究

2.1 生物碱 两面针根和根皮含两面针碱(nitidine)、氧化两面针碱(oxynitidine)、异崖椒定碱(isofagaridine)、氯化两面针碱(nitidinechloride)、双氢两面针碱(dihydroneitidine)、白屈菜红碱(chelerythrine)、氧化白屈菜红碱(oxychelerythrine)、6-乙氧基白屈菜红碱、6-甲氧基-5,6-双氢白屈菜红碱(6-methoxy-5,6-dihydrochelerythrine)、6-乙氧基-5,6-双氢白屈菜红碱(6-ethoxy-5,6-dihydrochelerythrine)、7-去甲-6-甲氧基-5,6-双氢白屈菜红碱(7-demethyl-6-

methoxy-5,6-dihydrochelerythrine)、N-去甲基白屈菜红碱(des-N-methylchelerythrine)、 α -别隐品碱(α -alocryptopine)、茵芋碱(skimianine)、白鲜碱(dictamine)、木兰花碱(magnoflorine)。

茎皮含生物碱:两面针碱(nitidine)、氧化两面针碱(oxynitidine)、6-甲氧基-5,6-双氢白屈菜红碱(6-methoxy-5,6-dihydrochelerythrine)、氧化白屈菜红碱(oxychelerythrine)、N-去甲基白屈菜红碱(des-N-methylchelerythrine)、白屈菜红碱(chelerythrine)、阿尔洛花椒酰胺(arnottianamide)、鹅掌楸碱(liriodenine)、博落回醇碱(bocconoline)、德卡林碱(decarine)、氧化刺椒碱(oxyterihanine)、全缘叶花椒酰胺(integriamide)、异阿尔洛花椒酰胺(isoarnottianamide)^[2,5,6]。

2.2 其它成分 两面针根、根皮和茎含分子式为 $C_{20}H_{18}O_6$ 的木脂类化合物结晶-8^[7]、L-芝麻脂素、L-细辛脂素(L-asarinin)^[8]、左旋丁香树脂酚(syringaresinol)。还含香豆精成分:马栗树皮素二甲醚(aesculetindimethyl-ether)。又含甾醇: β -谷甾醇(β -sitosterol)。以及2种黄酮类化合物-地奥明(diosmin)和牡荆素(vitexin)。汤玉妹^[5]还分离得 β -香树脂醇(β -amyrin)和橙皮苷(hesperidine)。根茎含香叶木苷(diosmin)。果实和叶含挥发油。

石井永等^[6]报道从台湾产的两面针根皮部分离得到13种生物碱,3种木脂素,1种香豆素以及1种甾醇,共计18种成分,其中氧化刺椒碱(oxyterihanine)为新生物碱。赖茂祥等^[9]用TLC-UV法测定了广西产两面针根中氯化两面针碱的含量,测得结果为0.20%;张守尧^[10]用HPLC的方法测得两面针中氯化两面针碱的含量为0.16%。

2.3 微量元素 诸葛纯英等^[11]用原子吸收光谱法测定了两面针根中Zn、Cu、Fe、Ca、Mn、Mg等6种人体必需的微量元素,其含量分别为 4.77×10^{-5} 、 1.789×10^{-4} 、 3.923×10^{-4} 、 1.7257×10^{-2} 、 5.40×10^{-5} 、 3.48×10^{-3} 。

另外,张守尧等采用HPLC法对两面针不同药用部位中两面针碱、L-芝麻脂素以及L-细辛脂素的含量测定比较,发现两面针的根中三者的含量明显高于茎和叶中的含量^[8,12]。在根部,两面针碱的含量为0.150%,L-芝麻脂素的含量为0.120%,L-细辛脂素的含量为0.093%。证明了传统用药部位为根的合理性,同时说明市场上将两面针茎部充作药材是不合理的。

3 药理、生物学活性研究

两面针中药提取物在抗炎、镇痛、血管系统、解

痉、抗癌等方面的作用,已有较多报道。

3.1 抗炎作用 两面针所含的香叶木苷有明显的抗炎作用,腹腔注射给药抗菌素大鼠角叉菜胶性水肿的 ED_{50} 为100mg/kg^[4]。

3.2 镇痛作用 两面针根中分离出的一种褐色油状物(N-4),小鼠扭体反应实验表明,30mg/kg腹腔注射有显著作用。从两面针中提出的一种单体(结晶-8)10mg/kg腹腔注射可抑制小鼠扭体反应,8~20mg/kg腹腔注射可明显提高大鼠痛阈。其镇痛作用可被利血平对抗,而不会被丙烯吗啡拮抗,东莨菪碱、毒扁豆碱及氟呱啶醇并不影响结晶-8的镇痛作用,表明其镇痛作用具有中枢性,与吗啡受体无关,但与脑内单胺类介质有关。另有报道,两面针的镇痛作用可能与两面针碱有关^[7,13]。

3.3 镇静作用 两面针提取物N-4,50mg/kg腹腔注射,使小鼠自发活动明显减少;40mg/kg和60mg/kg腹腔注射,与阈下剂量的戊巴比妥钠有协同作用。按临床拟用剂量的10和20倍给犬注射也见镇静作用;40mg/kg腹腔注射,5min后使犬呼吸减弱、减慢,20min后恢复正常^[13]。

3.4 诱发僵住症作用 两面针结晶-8给小鼠20~40mg/kg皮下注射,或10~40mg/kg腹腔注射,或给大鼠20g/kg腹腔注射,经铁丝网悬吊法试验,均可诱发僵住症,其强度比氟呱啶醇弱。此僵住症可被多巴胺(DA)受体阻断剂(氟呱啶醇)增强,被DA受体激动剂(去水吗啡)拮抗;对 γ -氨基丁酸(GABA)受体阻断剂(印防己毒素或比枯枯灵碱)诱发的小鼠惊厥无明显影响,提示结晶-8诱发的动物僵住症可能与脑内黑质-纹状体内的DA-Ach-GABA-DA环路中的DA有关,与GABA无关^[14]。

3.5 对心血管系统的作用 氯化两面针碱和6-乙氧基-5,6-双氢白屈菜红碱有明显强心作用。氯化两面针碱10、15或20mg/kg在60min内给麻醉犬静滴,使心率、心输出量和呼吸频率明显增加,但对血压及肺循环和全身循环的血管阻力无明显影响。另有报道,氯化两面针碱对家兔有降血压作用^[2]。

3.6 解痉作用 结晶-8于 $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}$ g/mL浓度时,对正常豚鼠离体回肠无明显影响,但对乙酰胆碱、毛果芸香碱、氧化钡及组胺所致收缩有松弛作用。结晶-8可能对肠平滑肌有直接松弛作用。两面针成分N-4在 18×10^{-5} g/mL时对乙酰胆碱和氯化钡所致离体豚鼠回肠的收缩也有明显的拮抗作用^[7]。

3.7 抗癌作用 氯化两面针碱20mg/kg腹腔注射,在26h内使小鼠艾氏腹水癌细胞有丝分裂指数下降,肥大细胞比例增加;在48h内能明显阻止癌细

胞的增殖,并表明细胞被阻滞于G₂期。当剂量达40mg/kg时,对S期细胞也有一定杀伤作用。其抗癌机制可能是抑制DNA合成,而对RNA合成的抑制作用较弱。两面针碱有较强的抗癌作用,在剂量为4mg/kg时对小鼠白血病P₃₈₈和L₁₂₁₀的生命延长率分别为109%和36%;对Lewis肺癌和人体鼻咽癌也有作用。另有报道,氯化两面针碱对小鼠艾氏腹水癌的抑制率为279%,对小鼠肝癌腹水也有效。近有报道两面针碱能与范本底物的A:T碱基对相互作用,强烈抑制肿瘤病毒的RNA逆转录酶和小鼠胚胎DNA多聚酶的活性。两面针碱为拓扑异构酶I(topoisomerase I)的功能抑制剂,与喜树碱相同,可稳定小牛胸腺拓扑异构酶I和DNA形成的共价二元复合物。在0.15~0.3μmol/L时即有效。两面针碱可抑制拓扑异构酶I介导的使pSP₆₄质体DNA超螺旋松开的作用,且比喜树碱更有效;但与喜树碱不同,两面针碱也能介导B型DNA的展开并与之直接结合。两面针所含其它生物碱也有一定抗癌作用,如6-乙氧基白屈菜红碱对艾氏腹水癌有抗癌作用。6-甲氧基-5,6-二氢白屈菜红碱对小鼠艾氏腹水癌的抑制率为145%,并能延长小鼠寿命。白屈菜红碱甲醇化物在体外对KB的细胞毒作用浓度为4~5μg/mL^[2,15]。

3.8 抗菌作用 两面针的乙醇提取液(1:1),对溶血性链球菌及金黄色葡萄球菌有较强的抑制作用^[4]。

3.9 抗氧化作用 两面针的水提取物、乙醇提取物以及乙醇加酸提取物有抗氧化作用,对致炎大鼠体外全血化学发光有抑制作用;对碱性连苯三酚体系产生O₂⁻有清除作用;对由Fe²⁺-半胱氨酸诱发的肝匀浆脂质过氧化有抑制作用。这些结果提示:两面针提取物有抗氧化作用,其机制可能与清除活性氧有关^[16]。

3.10 钙调素的拮抗剂 有研究发现,两面针碱可能是钙调素(calmodulin, CaM)的拮抗剂,从而可以明显抑制CaM依赖的环核苷酸磷酸二酯酶(CaM-PDE)的活性,而且两面针碱与三氟啦嗪之间有协同作用,说明两面针碱与三氟啦嗪对CaM的作用位点不同。使得两面针有望成为肿瘤治疗或辅助治疗的药物^[17]。

3.11 毒性 两面针的毒性成分主要为氯化两面针碱、氧化两面针碱、二氢两面针碱、6-甲氧基-5,6-二氢白屈菜红碱、α-别隐品碱、茵芋碱,可致周围神经系统和中枢神经系统的损害。有两面针汤药内服中毒致头昏、眼花、呕吐等报道^[18],当服药量过大时,导致中枢神经系统功能受损,呼吸心跳生命中枢

受抑制,引起昏迷、抽搐、呼吸心跳骤停。两面针褐色油状物(N-4)小鼠腹腔注射的LD₅₀为166±15mg/kg;两面针结晶-8小鼠腹腔注射的LD₅₀为68.04±8.36mg/kg。狗灌胃给药N-4,大剂量(20倍于临床)和小剂量(10倍于临床)3d,观察7d,见大剂量给药组狗较为安静。实验表明,氯化两面针碱和N-甲硫酸两面针碱均无诱变性。

4 临床应用

两面针在我国药用历史悠久,明朝李时珍《本草纲目》记载,主治“风寒湿痹、历节疼,除四肢废气,膝痛,煎汤蒸浴,取汗。根主痔,烧末服,并煮汁浸之”。两面针多用于止痛,疗效肯定,范围较广。用于治风湿骨痛,取其根皮与鸡蛋水煎服;止牙痛,取其根,水煎服;治跌打损伤,风湿骨痛:取根泡酒服用或水煎服用;治烫伤:取根研成粉撒布局部;治对口疮:取鲜根皮配红糖少许,捣烂外敷;治蛇咬伤,取根水煎服,再另用鲜根酒磨外敷;治胃病:用根水煎服;治喉闭、水饮不入,取其根捣烂,用黄糖煮,做成丸剂,含化。对外伤性疼痛无效,服后均未出现不良反应。民间取两面针根适量,水煎服或研粉冲服,用于治头痛、牙痛、发烧、支气管炎咳嗽、风湿关节痛、肿痛、皮炎等。用两面针与马鞭草、地龙、茅根适量,水煎服,治疗口腔溃烂口臭。取两面针叶与黑老虎、九里香、鸡骨香各适量,制成水丸,内服,治胃及十二指肠溃疡。陈兆森等研究发现,用两面针止痛有效成分两面针结晶-8,制成两面针镇痛片,治疗各类疼痛患者96例,有效87例,无效9例。其中胃痛患者37例,完全缓解18例,好转17例,总有效35例,无效2例;牙痛患者14例,其中9例单纯牙痛,牙根无红肿发炎,5例牙根部发炎肿痛。结果完全缓解10例,好转3例,无效1例,牙根部无炎症肿痛者效果最好;癌症患者9例,肝癌7例,肺癌2例,有效7例,无效2例;其它外伤性疼痛、感冒头痛、四肢疼痛等,共36例,完全缓解11例,好转21例,总有效32例,无效4例。以两面针与苦草、地胆草等制成的妇炎净胶囊,治疗妇科附件炎、宫旁组织炎、盆腔炎、子宫内膜炎等,共488例,总有效率达98.2%;治疗慢性咽炎38例,痊愈16例,好转18例,总有效率89%。由两面针、金樱根、鸡血藤等制成的金鸢冲剂,不仅用于急、慢性盆腔炎、宫颈炎、白带增多等妇科病症,用以治疗痔疮、慢性肠炎、慢性肝炎亦有良效。除此外,两面针还可用于表面麻醉、局部麻醉,用于口腔科手术可代替氯乙烷。制成0.5%溶液可行局部麻醉,用于一般门诊小手术、输卵管结扎术、扁桃体切除术、阑尾切除术等共62例,麻醉效果稳定,无不良

反应,亦无肝、肾损害毒副作用,注射后约经3~6min即产生麻醉作用^[19]。

以两面针为主药或辅以相关药材制成的制剂有:两面针镇痛片、骨刺片、金鸦片、金鸡冲剂、外感风痧冲剂、止痛精、消肿止痛精、抗风湿液、活络健身液、跌打扭伤灵、跌打万花油、双龙止痛膏、伤科跌打丸、梁财信跌打丸、活络止痛丸、伤科跌打酒、跌打榜药酒、加味风湿酒、克痒敏等,临床上用于骨科痛症、内科感冒、妇科炎症、皮肤炎症等,已收载于《广西药品标准》或《广东省药品标准》。两面针牙痛水、两面针注射液等收载于《全国医药产品大全》。近年,上海、广西、广东等有关部门以两面针为主药,又开发研制出伤痛酊、好尔康跌打酊、金龙伤湿止痛膏、护齿含漱液等制剂,应用于骨伤、风湿、洁齿护齿等,都有较好疗效^[5]。

两面针有小毒,有人报告1例女性成年患者,因患胆石症,肌注两面针注射液2mL(相当于生药3g)约10min后,出现全身皮肤发红发痒,轻度烦躁,呼吸稍促,伴恶心呕吐,血压升高等过敏反应。因此临床应用需加以注意。

5 小结

综上所述,两面针含有多种化学成分,并具有广泛的生物学活性,药理试验证明,两面针的传统观点与现代研究相符,临床应用中仍以止痛作用为主。在成分研究中,两面针中抗癌、镇痛作用的有效成分已经明确,由于其生物碱具有抗癌活性、结晶-8对癌症、疼痛有一定的缓解作用,因此,两面针这种传统的中药在癌症治疗方面具有比较广泛的应用前景和开发利用价值。两面针分布于我国广西、广东、云南、贵州、浙江、福建、台湾、湖南、四川等省,生长于山野坡地灌木丛中,资源丰富,应用广泛。其生药、成分、药理、临床等方面的研究,已取得了一定的进展。但目前对两面针的化学成分以及药理作用方面的研究还不够透彻和全面,很多工作仍有待进一步

深入研究,以便为两面针的临床应用及开发提供理论依据,发挥它更大的社会效益和经济效益。

参考文献:

- [1] 中国药典1977年版.一部[S].1977:287.
- [2] 中华本草1999年版.四部[S].1999:3821.
- [3] 温尚开.两面针的研究概况[J].中草药,1995,26(4):215.
- [4] 袁东升,黄光伟,何永刚.两面针的药理及其应用[J].广西轻工业,2003(3):31.
- [5] 汤玉妹.两面针化学成分的研究[J].中草药,1994:550.
- [6] 石井永.国外医学·中医中药分册[J],1985(4):32.
- [7] 洪庚辛,曾雪瑜.两面针结晶-8镇痛机理的研究[J].药学学报,1983,18(3):227.
- [8] 张守尧,周本杰,汪艳.高效液相色谱法测定不同部位两面针原植物中L-芝麻脂素和L-细辛脂素的含量[J].第一军医大学学报,2002,22(7):654.
- [9] 赖茂祥,饶伟源.两面针茎及其伪品的生药鉴别[J].中药材,1994(3):18.
- [10] 张守尧,王桂芳,邹恒琴.HPLC法测定两面针中氯化两面针碱地含量[J].中草药,1998,29(7):445.
- [11] 诸葛纯英.广西中医药[J],1989,12(5):45.
- [12] 张守尧,姚育法,刘楚峰.不同部位两面针药材中两面针碱地含量测定[J].中药材,2001,24(9):649.
- [13] 曾雪瑜,陈学芬,何兴全,等.两面针结晶-8的解痉和镇痛作用研究[J].药学学报,1982,17(4):253.
- [14] 曾雪瑜.两面针结晶-8诱发动物僵住症作用[J].中草药,1988,19(6):266.
- [15] 王致馨.两面针化学成分的研究I:具有抗癌活性生物碱的分离和生物碱丙的结构研究[J].中山医学院学报,1980;(4):342.
- [16] 谢云峰.两面针提取物抗氧化作用[J].时珍国医国药,2000,11(1):1.
- [17] 杨东丽,顾雄飞,马润泉,等.六种中草药有效成分对钙调素依赖核糖核苷酸磷酸二酯酶的作用[J].中草药,1995,25(11):582.
- [18] 唐洪.两面针中毒致呼吸心跳骤停1例[J].医学文选,2001,20(2):237.
- [19] 葛槐发,葛爱发.两面针在中医急症中的临床应用[J].时珍国医国药,1995,6(4):6.

收稿日期:2004-07-10

《华西药理学杂志》2005年征订征稿启事

《华西药理学杂志》是由中华人民共和国教育部主管,四川大学(原为华西医科大学药学院)和中国药学会四川分会联合主办的药理学综合性学术刊物。国内外公开发行,CN:51-1281/R,ISSN:1006-0103,CODEN HYZAE2。

该主要栏目有:研究论文、研究简报、新工艺、新技术、新材料、新设备、新药与临床药理学、生物技术、药事管理、药理学教育、微机应用、学术讨论、新药评价、经验交流等。涉及内容有:药物化学、天然药物化学、中药学、药剂学和生物药剂学、临床药理学、药理与毒理、药物分析、生化药物、药事管理、药理学教育及部分边缘学科。同时,还报道国内外药理学领域的最新研究成果、动向及信息。欢迎从事中西药研究的科学工作者订阅和投稿。该为双月刊,大16开,80个版面,定价8.00元。如需订阅,请:1.到当地邮局办理订购手续,邮发代号62-79;2.可直接汇款到编辑部订购,全年订价48元。为准确投递,务请工整书写详细地址、姓名和邮政编码。

电话:(028)85501395,85501400 E-mail:hxyxzz@sohu.com 地址:成都市人民南路3段17号华西药理学杂志编辑部(610041)