

兔耳风属植物的化学和药理研究进展

徐希科,柳润辉,李慧梁,单磊,苏娟,沈云亨(第二军医大学药学院天然药物化学教研室,上海 200433)

摘要 兔耳风属 (*Ainsliaea* DC) 植物是菊科帚菊木族中的一属,该属植物含有多种类型的化学成分,主要为倍半萜内酯及其苷类成分,此外还有三萜、黄酮、甾醇、酚酸、长链脂肪酸及挥发油等类成分。该属植物药用种类较多,其中有 20 多种该属植物入药,广泛用于治疗感冒咳喘、风湿痹痛、跌打损伤、活血止血、肠炎痢疾、咽喉炎、泌尿系统及妇科疾病等症,具有抗菌消炎、止血、抗病毒、肝保护、细胞毒等药理活性。本文对兔耳风属药用植物的化学成分及药理活性进行综述,为进一步研究和开发利用该属植物提供依据。

关键词 兔耳风属;兔耳风属;化学成分;药理活性;综述

中图分类号:R282.71 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2009)04-0245-04

兔耳风属 (*Ainsliaea* DC) 植物是菊科 (*Compositae*) 帚菊木族 (*Mutisiaeae* Cass) 中的一属,全世界约有 70 种,分布于亚洲东南部。我国有 44 种,4 个变种,除 1 种产于东北外,其余均产于长江流域及其以南各省区^[1]。兔耳风属植物药用种类较多,其中有 20 多种该属植物入药,广泛用于治疗感冒咳喘、风湿痹痛、跌打损伤、活血止血、肠炎痢疾、咽喉炎、泌尿系统及妇科疾病等症^[2]。《上海市药材标准》、《江西省中药材标准》、《云南省药品标准》、《卫生部药品标准》均有收载。目前国内外对该属植物研究较少。现对本属植物的化学、药理研究进行综述。

1 化学成分研究

从 1982 年日本学者开始对本属植物 *Ainsliaea acerifolia* 进行研究至今,各国学者主要集中对几种常见药用植物进行了研究,如杏香兔耳风、心叶兔耳风、云南兔耳风等。该属植物含有多种类型的化学成分,主要为倍半萜内酯及其苷类成分,此外还有三萜、黄酮、甾醇、酚酸、长链脂肪酸及挥发油等类成分。

1.1 倍半萜及其苷类 到目前为止,从兔耳风属植物中共分离得到 33 个倍半萜内酯及其苷类化合物(见表 1),主要有三种类型:吉玛烷型、桉烷型和愈创木烷型,其中愈创木烷型倍半萜及其苷类化合物的数量最多。

从兔耳风属植物中共分 5 个吉玛烷型倍半萜及其苷类化合物(表 1,化合物 1~5),属于单环倍半萜,其母核基本骨架为十元环二烯,8 位的异丙烯酸基与 9 位羟基环和成五元内酯环。化合物 1~5 具

有相同的母核结构,且互为异构体。化合物 2, 4 为化合物 1, 3 相应的葡萄糖苷。化合物 1, 2 与 3, 4 的结构差异在于 1, 10 位双键顺反构型不同,而化合物 5 则是化合物 4 的对映异构体。

目前,从兔耳风属植物中共分得 10 个桉烷型倍半萜及其苷类化合物(表 1,化合物 6~15),属于双环倍半萜,其母核基本骨架由两个六元环拼合而成,8 位多连有不同氧化程度异丙基官能团,有些异丙烯酸基与 9 位羟基环和成五元内酯环。2006 年,韩国学者 Choi 等人^[8]从该属植物 *Ainsliaea acerifolia* 中分离到了 1 个高度氧化的裂环桉烷型倍半萜 1-hydroperoxygemmacra-4(15), 5, 10(14)-triene(12), 其 1-位被氧化成为过氧羟基,且 5, 10 位的碳碳键断裂,这也是首次从该属植物分离得到 5, 10 位裂环桉烷型倍半萜。

愈创木烷型为该属植物中倍半萜类成分的主要结构类型,已从该属植物中分得 18 个愈创木烷型倍半萜类成分(表 1, 16~33)。该类成分具有五元并七元环的愈创木烷骨架,7 位的异丙(烯)酸基多与 6 位羟基环和成五元内酯环。分得的愈创木烷型倍半萜以苷元居多,糖苷较少。

1.2 三萜类 除了倍半萜类成分外,从该属植物中还分离得到了 9 个三萜类化合物^[8, 9, 15],白桦酯酮酸、白桦酯酸、乌索酸、木栓酮、表木栓醇、羊齿烯醇、香树脂醇、香树脂醇和山海棠萜酸,均为在植物界分布比较广泛的五环三萜类化合物。

1.3 黄酮类 兔耳风属植物还含有丰富的黄酮类化合物^[4, 12, 16, 17],是其抗炎作用的主要有效成分。从本属植物中分得的黄酮类化合物主要为黄酮、黄酮醇及其苷类成分,苷元多为槲皮素、槲柳素、芹菜素、木樨草素及柯伊利素等,在植物界分布广泛。黄酮苷中的糖主要为葡萄糖,多与苷元的 3-, 5-, 7 位

上的羟基缩合形成氧苷。

1.4 酚酸类 从该属植物中还分离得到了多个酚酸类成分,既有简单的芳香酚酸衍生物,也有结构比较复杂的木脂素类成分。田亮等^[4]从云南兔耳风中分离得到两个简单酚苷,丁香苷(syrigin)、云杉苷(picein)。国内外学者报道^[9,12,17~19]从杏香兔耳风 *Ainsliaea fragrans* Champ 中分得多个简单酚酸衍生物,包括异香草酸(isovanillic acid)、熊果苷(arbutin)、原耳茶醛、邻苯二酚、原耳茶酸、对羟基苯甲醛、绿原酸及其咖啡酰衍生物,此外,还从杏香兔耳风中分得两个木脂素柄果脂素(pluviatol)和丁香树脂酚((+)-syringaresinol)。

表 1 从兔耳风属植物中分离得到的倍半萜及其苷类化合物

类型	序号	化合物名称	植物来源	参考文献
吉玛烷型	1	taraxinic acid	<i>A. acerifolia</i>	3, 4
	2	taraxinic acid-14-O-β-D-glucopyranoside	<i>A. yunnanensis</i>	3
	3	ainsliolide	<i>A. acerifolia</i>	3
	4	ainsliolide	<i>A. acerifolia</i>	3
	5	ainsliaside B	<i>A. dissecta</i>	5
桉烷型	6	ainsliaside F	<i>A. yunnaneasis</i>	4
	7	ainsliaside G	<i>A. yunnaneasis</i>	4
	8	reynosin	<i>A. unifolia</i>	6
	9	ainsliaside C	<i>A. codifolia</i>	7
	10	ainsliaside D	<i>A. codifolia</i>	7
木型	11	ainsliaside E	<i>A. codifolia</i>	7
	12	α-eudesmo	<i>A. bonatii</i>	8
	13	7-epi-α-eudesmo	<i>A. bonatii</i>	8
	14	β-lemol	<i>A. bonatii</i>	8
	15	1-hydroperoxygemacra-4(15), 5, 10(14)-triene	<i>A. acerifolia</i>	9
愈创木	16	diglucozaluzanin C	<i>A. yunnaneasis</i>	4
	17	ainsliaside A	<i>A. acerifolia</i>	5
	18	dehydrocostuslactone	<i>A. unifolia</i>	6
	19	diaspanolide A	<i>A. unifolia</i>	6
	20	diaspanolide B	<i>A. unifolia</i>	6
创木	21	disapanoside A	<i>A. unifolia</i>	6
	22	disapanoside B	<i>A. unifolia</i>	6
	23	disapanoside C	<i>A. unifolia</i>	6
	24	mokko lactone	<i>A. acerifolia</i>	9
烷型	25	zaluzanin C	<i>A. fragrans</i>	9, 10, 11
	26	8-hydroxy-11, 13-dihydrozaluzanin C	<i>A. acerifolia</i>	10, 12
	27	11, 13-dihydrozaluzanin	<i>A. fragrans</i>	10
型	28	4, 14-dihydrozaluzanin C	<i>A. fragrans</i>	10
	29	4, 14, 11, 13-tetrahydrozaluzanin C	<i>A. fragrans</i>	10
	30	estafiatone	<i>A. acerifolia</i>	11
型	31	glucozaluzanin C	<i>A. unifolia</i>	5, 6, 9, 11, 12
	32	1-H-guai-4(15)-en-6-12-olide-10-O-β-D-glucopyranoside	<i>A. pertyoides</i>	13
	33	ainsliolide A	<i>A. bonatii</i>	14

1.5 挥发油 兔耳风属植物多具有芳香气味,植物中富含挥发性成分。葛菲等^[20]采用气相色谱-质谱(GC/MS)技术,对不同产地及不同采收期的水浸提法提取杏香兔耳风 *Ainsliaea fragrans* Champ 挥发

油成分进行比较分析,结果表明不同地区杏香兔耳风果期干品中主要成分均为 2-(3-异丙基-4-甲基-戊-3-烯-1-炔)-2-甲基环丁酮,平均含量为 63.64%,且杏香兔耳风挥发油成分不仅随地区不同有差异,而且在花前期、花期和果期的挥发油种类上也有差别,花前期的成分种类多,鉴定出 26 个化合物,花期和果期相对较少,共鉴定出 5~8 个化合物,还有些成分相对含量低。王欣月^[21]等则采用 GC/MS 技术,对不同提取方法获得的杏香兔耳风挥发性成分进行了分析,石油醚提取部分鉴定了 29 个化合物,乙酸乙酯部分鉴定了 24 个化合物。

普建新等^[22]采用 GC/MS 技术,对柱色谱分离方法获得的藏药心叶兔耳风 *Ainsliaea bonatii* Beauverd 挥发油成分进行了分析,共鉴定了 23 个化合物,并采用线性归一方法测定各化学成分的相对含量。结果表明心叶兔耳风挥发油中的四环十二烷类化合物(58.6%),倍半萜类化合物(25.3%)为主要成分,同时分离得到了 2 个三萜类化合物(1.8%)。

李翔等^[23]采用 GC/MS 技术,对叶下花 *Ainsliaea pertyoides* 挥发油成分进行了分析。采用 2005 年版药典挥发油测定法甲法制备得到挥发油,共鉴定出 34 个化合物,占总量的 90.34%。采用峰面积归一方法测定各成分的相对含量,结果表明叶下花挥发油主要由倍半萜类化合物(共 25 种成分,占总量的 73.08%)组成。

1.6 其它 除以上 5 类化合物外,该属植物中还含有甾醇、长链脂肪酸及其衍生物等成分^[8, 11, 15, 17],如 β-谷甾醇、胡萝卜苷、正二十六醇、正三十二酸、甘油醇单酸酯等。

2 药理学研究

2.1 抗菌作用 杏香兔耳风水煎液对金黄色葡萄球菌有明显抑菌作用,其抑菌圈清晰透明,直径有 17 mm(纸片法)^[2]。披针叶兔耳风 100%煎液对白色葡萄球菌、G-C(卡他)、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌和大肠杆菌均有抑制作用^[24]。

2.2 抗炎作用 杏香兔耳风在临床应用中,对宫颈炎疗效确切,易剑锋^[25]通过对宫颈炎大鼠 T 淋巴细胞亚群变化、宫颈 PGE₂ 的表达以及宫颈黏膜病理学的观察,对其作用机制还进行了探讨。结果表明,杏香兔耳风治疗对苯酚所致的大鼠宫颈炎有较好的疗效,它能减轻宫颈及阴道的黏膜坏死、充血水肿,促进黏膜鳞状上皮增生。其调节大鼠 T 细胞亚群紊乱及早期降低宫颈局部 PGE₂ 的表达水平是其可能的作用途径。

Shin等^[26]对从兔耳风属植物中分离得到的倍半萜内酯 zaluzanin-c 和 estafiatone 抑制 LPS/IFN- 诱导 RAW 264.7 细胞中 NO 和 PGE₂ 生成的分子作用机制进行了研究。结果表明 zaluzanin 和 estafiatone 可抑制 LPS/IFN- 诱导的 NO 生成,半数抑制浓度为 6.61 和 3.80 μmol/L,同时抑制 PGE₂ 的生成。而且它们能下调 NOS 和 COX₂ 的蛋白和 mRNA 表达水平。进一步的研究表明,zaluzanin 和 estafiatone 还可抑制 NF- B 的活性,NF- B 是表达 LPS/IFN- 的 NOS 和 COX₂ 所必须的转录因子,该作用还伴随它们对 B 磷酸化和降解的抑制。但是,这种抑制作用可以被 cysteine 所阻断,表明 zaluzanin-c 和 estafiatone 可能通过介导 NF- B 或 NF- B 上游分子的烷基化,最终引起对 NOS 和 COX₂ 表达的抑制,这两个酶在炎症信号传导途径中发挥着重要作用。

2.3 止血作用 披针叶兔耳风散剂经过兔肝叶横断止血试验,犬脾脏横断止血试验与犬股动脉横断考核试验发现止血效果明显,且效果优于针剂^[24]。实验显示披针叶兔耳风对犬、兔的外伤有止血作用;在试管中能缩短凝血时间^[27]。

2.4 抗病毒作用 采用空斑形成法 (Plaque formation),对单纯疱疹病毒 (HSV-1)、脊髓灰质炎病毒和麻疹病毒进行体外筛选,杏香兔耳风对上述 3 种病毒具有不同程度的抑制作用^[28]。

2.5 肝保护作用 从 *Ainsliaea acerifolia* Sch Bip 的醇提取物中分离得到的黄酮类化合物芹菜素-7-O-D-葡萄糖苷 (apigenin-7-O-D-glucoside) 能够显著降低大鼠血清乙醇的含量,提高肝细胞乳酸脱氢酶的活性^[29]。

2.6 细胞毒作用 韩国学者 Choi 等^[9]对从 *Ainsliaea acerifolia* 中分离得到的倍半萜类化合物进行了体外细胞毒活性测试,结果显示, mokko lactone, betulonic acid, betulinic acid, zaluzanin C 及 glucozaluzanin C 等 5 个化合物对 A549、SK-OV-3、SK-MEL-2、XF498、HCT15 五种人肿瘤细胞株具有显著抑制作用,其 IC₅₀ 值 0.36 ~ 5.54 μg/mL。

3 结语

综上所述,对兔耳风属植物的研究已经取得了一定的成果,但也存在着需要继续深入研究的问题。作为民间用药,本属植物在我国许多地区均有药用,但各地应用的植物品种混乱。这不仅不便于在全国实施统一的药品管理,更给用药安全带来极大的隐患。因此,有必要对其化学成分进行系统研究。根据所含化学成分的类和含量,严格区分各品种,以

达到正本清源,保证合理、安全用药的目的。另一方面,本属植物多含有倍半萜内酯类成分,而倍半萜内酯具有很好的抗肿瘤活性,值得在这些方面进行更深入的研究。

我国兔耳风属植物资源丰富,并有悠久的民间用药历史,把祖国的传统药学与现代的药学研究技术结合起来,合理的开发利用兔耳风属植物资源,通过对本属植物的化学成分和药理活性研究,为民间传统用药提供理论指导,以期拓宽该属植物的应用范围,同时为新药开发积累研究资料。

参考文献:

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志第七十九卷 [M]. 北京:科学出版社,1996: 23.
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海:上海人民出版社,1977: 1410, 1433.
- [3] Jin H. Studies on the constituents of *Ainsliaea acerifolia* Sch. Bip. var. *subapoda* Nakai [J]. Yakugaku Zasshi, 1982, 102 (10): 911.
- [4] 田亮. 鞭打绣球及云南兔耳风的化学成分研究 [D]. 北京:中国协和医科大学, 2004, 39.
- [5] Miyase T, Fukushima S. Sesquiterpene lactones from *Ainsliaea acerifolia* Sch. Bip. and *A. dissecta* Franch. et Sav [J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1984, 32 (8): 3043.
- [6] Adegawa S, Miyase T, Ueno A. Sesquiterpene lactones from *Diraspananthus uniflorus* (Sch. Bip.) Kitam [J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1987, 35 (4): 1479.
- [7] Miyase T, Ozaki H, Ueno A. Sesquiterpene glycosides from *Ainsliaea cordifolia* Franch. et Sav [J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1991, 39 (4): 937.
- [8] 普建新. 三种藏药用植物化学活性成分研究 [D]. 昆明:云南大学, 2004.
- [9] Choi SZ, Yang MC, Choi SU, et al. Cytotoxic terpenes and lignans from the roots of *Ainsliaea acerifolia* [J]. Archives of Pharmacal Research, 2006, 29 (3): 203.
- [10] Bohmann F, Chen ZL. Naturally occurring terpene derivatives Part 426. Guaianolides from *Ainsliaea fragrans* [J]. Phytochemistry, 1982, 21 (8): 2120.
- [11] Jung CM, Kwon HC, Choi SZ, et al. Phytochemical constituents of *Ainsliaea acerifolia* [J]. Saengyak Hakhoechi, 2000, 31 (2): 125.
- [12] 刘戈,汪豪,吴婷,等. 菊科植物杏香兔耳风的化学成分 [J]. 中国天然药物, 2007, 5 (4): 266.
- [13] 毛仁初,李朝汉. 叶下花中的愈创木内酯甙结构 [D]. 云南植物研究, 1988, 10 (4): 480.
- [14] Pu JX, Zhan JF, Yang XD, et al. A new sesquiterpene lactone from *Ainsliaea bonatii* [J]. Chinese Chemical Letters, 2004, 15 (12): 1451.
- [15] 胡昌奇,王朴,姚辉农. 中草药杏香兔耳风的化学成分研究 [J]. 中草药, 1983, 14 (11): 486.
- [16] 普建新,赵静峰,羊晓东,等. 藏药心叶兔耳风中黄酮成分的研究 [J]. 中草药, 2005, 36 (6): 819.

(下转第 257 页)

$$\begin{aligned} \text{偏差率 } 2 &= (Y_2 \text{ 实测} - Y_2 \text{ 预测}) / Y_2 \text{ 预测} \times \\ &100\% = (87.1 - 84.96) / 84.96 \times \\ &100\% = 2.5\% \end{aligned}$$

结果表明所建立的数学模型具有良好的预测性,所选的条件重现性良好。

4 讨论

可注射用凝胶剂虽然具有很多显著的优点,但也存在一些问题,其中最为突出的是药物的突释,大多会造成组织疼痛,甚至全身毒性,这限制了治疗窗窄的药物的使用。该剂型注入皮下或肌肉后,在开始的几个小时内出现突释效应,这可能是因为注射后该制剂由液体形式转化为凝胶状态需要一定的时间。文献报道苯甲酸苄酯的加入可以起到控制突释和调节药物释放的作用^[6,7]。本研究采用星点设计优化处方,通过单因素实验固定了投药量和共溶剂的量,重点考察了共溶剂的组成和 PLGA 量对可注射用凝胶体外释放(突释和累积释放)的影响。三维效应图中可以看到共溶剂的组成和 PLGA 量对累积释放影响较大,对突释影响较小,实验对突释的控制还不理想,只能达到 10%左右。

星点设计是在二水平因子分析的基础上再加上星点及中心点构成,适用于结果与因素之间的非线性关系考察,且实验次数少^[8]。通常所用的正交设计及均匀设计,一般只适用于考察线性关系。但往往在最佳条件的范围内,因素的影响最显著,结果的变化最迅速,它们之间的关系大多数为非线性的,因此再使用只能考察线性关系的实验设计就不合适了。

我们所建立的突释和累积释放与 PLGA 和共溶

剂(NMP和 BB)的组成之间的三次多项式数学关系式,相关系数均较高。模型具有较高的可信度,且预测性良好;同时也表明取影响因素的任意值代入已建立的数学模型,均能准确地预知注射用凝胶的体外释放行为,其体内释放行为及其体内外释放相关性还有待研究。

参考文献:

- [1] Singh M, Shidey B, Bajwa K, *et al* Controlled release of recombinant insulin-like growth factor from a novel formulation of poly(lactide-co-glycolide) microparticles [J]. *J Control Release*, 2001, 70: 21.
- [2] Sanchez A, Tobo M, Gonzalez L, *et al* Biodegradable micro- and nanoparticles as long-term delivery vehicles for interferon- α [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 18: 221.
- [3] Chiellini E, Solaro R, Leonardi G, *et al* New polymeric hydrogel formulations for the controlled release of α -interferon [J]. *J Control Res*, 1992, 22: 273.
- [4] Eliaz RE, Kost J. Characterization of a polymeric PLGA-injectable implant delivery system for the controlled release of proteins [J]. *J Biomed Mater Res*, 2000, 50(3): 388.
- [5] 吴伟,阙俐,陈健,等.星点设计效应面法优化苯甲酸利扎曲普坦片的处方. *复旦学报(医学版)*, 2003, 30(4): 381
- [6] Chen S, Singh J. Controlled delivery of testosterone from smart polymer solution based systems: *in vitro* evaluation [J]. *Int J Pharm*. 2005, 295(1-2): 183.
- [7] Singh S, Singh J. Controlled release of a model protein lysozyme from phase sensitive smart polymer systems [J]. *Int J Pharm*. 2004, 271(1-2): 189.
- [8] 吴伟,崔光华.星点设计效应面优化法及其在药学中的应用. *国外医学·药学分册* 2000, 27(5): 292.

收稿日期: 2008-08-28

(上接第 247 后页)

- [17] 邢春秀,谢宁,杨念云,等.杏香兔耳风的化学成分[J]. *江苏药学与临床研究*, 2006, 14(2): 39.
- [18] 刘波,谢亮亮,王英峰.杏香兔耳风化学成分研究[J]. *首都师范大学学报(自然科学版)*, 2007, 28(6): 36.
- [18] 张锐,曾宪仪,张正行.杏香兔耳风的化学成分研究() [J]. *中草药*, 2006, 37(3): 347.
- [20] 葛菲,吴爱梅,郝秀斌,等.杏香兔耳风挥发油成分研究[J]. *南昌大学学报(理科版)*, 2007, 31(5): 467.
- [21] 王欣月,王英峰,刘波.药用植物杏香兔耳风挥发性成分分析[J]. *首都师范大学学报(自然科学版)*, 2006, 27(4): 48.
- [22] 普建新,羊晓东,赵静峰,等.藏药心叶兔耳风挥发油成分分析[J]. *云南大学(自然科学版)*, 2004, 26(4): 345.
- [23] 李翔,邓赞,张新申,等.叶下花挥发油化学成分的 GC/MS 分析[J]. *化学研究与应用*, 2006, 18(9): 1132.
- [24] 成都中医学院止血药研究小组.披针叶兔耳风对内出血疾患的初步临床观察[J]. *四川中草药通讯*, 1973, (1): 19.
- [25] 易剑锋.杏香兔耳风对宫颈炎大鼠宫颈粘膜 PGE2 及外周血 T 淋巴细胞亚群表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2007, 22(11): 806.
- [26] Shin SG, Kang JK, Lee KR, *et al* Suppression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in RAW 264.7 macrophages by sesquiterpene lactones [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health (Part A)*, 2005, 68(23-24): 2119.
- [27] 江苏新医学院. *中药大辞典(上册)* [M]. 上海:上海科技出版社. 1977: 1323.
- [28] 蔡宝昌.国外天然药物抗病毒研究简况 [J]. *国外医学·中医中药分册*, 1997, 19(3): 48.
- [29] Moon HI, Zee OP, Shin MS. Effects of compounds isolated from *Ainsliaea acerifolia* on the hepatic alcohol dehydrogenase activity [J]. *Han'guk Nonghwa Hakhoechi*, 1999, 42(2): 162.

收稿日期: 2008-12-24