

# 日本中药研究的动向

## ——日本药学会第109届年会报告综述

徐 强 陈 埭

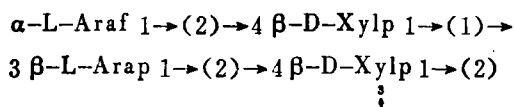
(中国药科大学中药学院 南京210009)

日本药学会第109届年会于1989年4月4日至4月6日在名古屋市召开。会上有关中药及其成分方面的报告有300多篇,内容涉及成分化学、品质评价、生物活性、组织培养等各个方面。其中生物活性方面的报道约占总报告篇数的三分之一,多数为有效成分的研究(包括以某一生物活性为指标分离精制中药的有效成分和对已知有效成分的作用机制的研究)。可以说,试图从中药的有效成分出发,最终开发新药是日本中药研究的一个较大的趋向。此外还有一些定量分析方法的研究,合并用药的研究等,虽然为数不多,仍不乏令人感兴趣的报道。本文就其主要内容综述如下。

### 一、中药的有效成分

#### 1. 具有免疫兴奋作用的成分

友田等从桂皮的热水提取物中获得一多糖组分,经精制得到单一的中性多糖 Cinnaman AX, 该多糖由下列单位组成:



括号内的数字为糖的构成比。该多糖在碳廓清试验中能明显增强巨噬细胞的吞噬功能,其吞噬指数  $K = 0.3120$ 。

同样,从防风的热水提取物中分离精制到分子量为28万的多糖 B [(L-Ara:D-Gal:D-Gal A) (克分子比为4:3:25)], 碳廓清试验中的吞噬指数  $K = 0.3328$  和分子量为13万的多糖 C [(L-Rha:L-Ara:D-Gal:D-Gal A) (7:8:8:27)], 吞噬指数  $K = 0.3244$ 。

岛田等人用 *Lysteria monocytogenes* 菌液给小鼠喷雾引起肺感染,记录此后12日间小鼠的生存曲线,以生存时间的延长为指标对数种中药的有效成分进行了分离精制。结果,从白及中得到的 p-hydroxymethyl phenyl- $\beta$ -D-glucopyranoside 能使感染小鼠的生存时间延长;大黄,钩藤,槟榔膏,槟榔子的水溶性组分也具有上述活性,且活性部分都是三聚体以上的儿茶素低聚体。上述各化合物对于 *L. monocytogenes* 本身均无直接的杀菌作用,提示其对 *L. monocytogenes* 感染小鼠的延命效果主要是通过激活免疫系统所致。进一步的实验证明,儿茶素低聚体能促进 SRBC 致敏小鼠的抗体形成能力;能增强腹腔巨噬细胞的杀菌能力。而儿茶素的单体和二聚体则无上述活性。

#### 2. 具有抑制酶活性作用的成分

甘露糖苷酶已知与糖蛋白的 N-glycoside 糖链的生物合成过程有关,细胞表面的糖蛋白糖链则与免疫反应、癌的转移等有关。山田等人从车前子中发现能抑制该酶活性的成分 plantagoside, 其50%抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 为  $1.8\mu\text{g/ml}$ 。plantagoside 的这个作用被认为可能在抑制癌转移等方面会有所作为。

楠本等人发现黄酮类化合物中的 quercetin, quercetagenin, cirsimaritin, formononetin, baicalein, luteolin, luteolin-7-glucoside, myricetin 等对病毒的逆转录酶有抑制作用,其  $IC_{50}$  均为  $1.0\text{mmol/L}$  以下,其中以 baicalein 和 luteolin 的作用为最强。

寺岛等人报道菊花能抑制醛糖还原酶,其主要活性成分是 *tilianin* 和 *luteolin-7-glucoside*。

野吕等报道,夏枯草中的 *quercetin* 和 *rosmarinic acid*, 洋甘菊中的 *luteolin*, *apigenin* 和 *quercetin*, 半枝莲中的 *apigenin* 和 *luteolin* 具有抑制黄嘌呤氧化酶的作用。

数种石榴皮的成分 *gallagylidilactone*, *punicalagin* 和 *punicalin* 能抑制碳酸脱水酶的活性,其  $IC_{50}$  分别为  $2.2 \times 10^{-7}$ 、 $2.3 \times 10^{-7}$ 、 $1.0 \times 10^{-6}$  mol/L。

番泻叶中番泻甙 A 和 B 能非竞争性地抑制胺氧化酶的活性,其  $IC_{50}$  分别为 17、9  $\mu$ mol/L。

3. 具有抗菌、抗病毒和细胞毒作用的成分  
延命皮的 90% 甲醇提取物对革兰氏阳性菌,霉菌等有抗菌作用,其活性成分之一 *sapindoside A* 与灰黄霉素具有同等强度的抗菌活性。

Epstein-Barr virus (EB 病毒) 是细胞癌变过程中的重要因子之一,抑制 EB 病毒的增殖可以影响癌变过程,对癌变的预防具有重要的意义。一些报道从中药中寻找到的抗 EB 病毒的有效成分,如薏苡仁中的含亚油酸和油酸的组分;水蓼中的辛辣成分 *polygodial* 和微量成分 *warburganal*; 白花前胡的 *peucedacoumarin-I*、*II*、*III* 和 *pteryxin* 等。还有报道,外用药紫云膏的组成中药当归和紫草也有抗 EB 病毒的作用,且当归与紫草的混合提取物比各单味及紫云膏具有更高的活性。

堀等报道,东北雷公藤的成分 *regelin*, *regelinol* 和 *regelidine* 能抑制 KB 细胞的增殖,其  $IC_{50}$  分别为 4.2、10.6 和 69  $\mu$ g/ml。

系川等人从旋复花中分离得到的 *britannin* 对  $V_7_9$  细胞有较强的细胞毒活性。

#### 4. 影响血液系统的成分

许多活血化痰方剂中都含有川芎,川芎的有效成分是 *tetramethylpyrazine* (TMP)。TMP 能抑制因胶原、ADP 及花生四烯酸所引起的血小板聚集,其  $IC_{50}$  为 1.1 mmol/L,比阿斯

匹林的 0.084 mmol/L 弱 13 倍。TMP 具有与阿斯匹林不同的作用机制,是通过稳定血小板膜及拮抗钙而起作用的。林等人以 TMP 为基本结构合成了一系列 *pyrazine* 衍生物,发现其中的 2-hydroxy-3-isopropyl-5, 6-dimethylpyrazine 的活性与阿斯匹林相当。

奥山等发现固涩药五味子和乌梅能明显延长血液凝固时间,其活性成分是以枸橼酸为主的有机酸。

在原等继发现丝瓜络能活化纤溶系统之后,对丝瓜的地上部,果皮,果肉和种子等进行了同样的探讨,发现种子的活性较高,其活性成分为 *lucyoside N* 及 *P*。

石田等人在探讨止血药槐花和莲房的止血作用及其有效成分因加热而发生变化时,发现两药中均存在能抑制 *quercetin* 的止血作用的物质,该抗止血物质为 *quercetin* 的甲基化产物 *isorhamnetin*。

#### 5. 具有抗炎作用的成分

络石藤 [*Trachelospermum jasminoides* (Lindl.) Lem.] 的茎和叶均能抑制角又菜胶所致的大鼠足浮肿,并能抑制活性氧的形成。茎中的活性成分是 *arctigenin* 和 *trachelogenin* 等,叶中的活性成分为 *luteolin* 等黄酮类化合物。

清水等报道,苦参地上部的热甲醇提取物具有较强的抗炎作用,其活性成分为 *apigenin*, *luteolin* 和 *chrysoeriol*。这些成分能抑制组胺所致豚鼠离体回肠的收缩和大鼠角又菜胶足浮肿。

长谷川等人从五味子中得到 *gomisin A* 和 *deoxyschizandrin*, 从牛蒡子中得到 *arctiin* 和 *arctigenin*, 从细辛中得到 *asarinin*。除 *arctiin* 外,其余化合物腹腔给药均可抑制肾损伤大鼠尿蛋白排泄,改善血清生化学指标,提示这些成分具有抗肾炎作用。*arctiin* 腹腔给药虽无效,经口给药却有效,提示该化合物在消化管中水解为 *arctigenin* 后才起作用。

此外,合欢皮的温水提取物经甲醇溶出的组分具有较强的拮抗血小板活化因子 (PAF)

受体的作用,其成分包括数种三萜甙。

## 二、中药与其他疗法的合并使用

### 1. 对放射线损伤的保护作用

王等人用致死量的 X 射线照射 ICR 小鼠,照射前或照射后给予 60 种方剂的甲醇或水提取物,观察其延命效果。甲醇提取物中,照射前腹腔给药,续命汤等数种方剂具有明显的延命效果;照射后腹腔给药时,续命汤,半夏泻心汤,柴胡清肝汤等三种有效。水提取物中,照射前腹腔给药时,半夏泻心汤等 10 数种方剂有显效,其中半夏泻心汤,芍药甘草汤和四物汤三种在照射后给药时也有效。水提取物经口给药的作用较弱。除半夏泻心汤的甲醇与水提取物均有效外,其余方剂的二种提取物的作用不同,以水提取物有效的方剂居多。

### 2. 降低抗癌药的毒性

已知抗癌药顺氯氨铂 (CDDP) 具有严重的肾毒性作用,可使血中尿素氮 (BUN) 值上升。十全大补汤,五苓散,猪苓汤,苓桂术甘汤,大黄甘草汤,补中益气汤,三黄泻心汤,人参养荣汤等利尿或补养方剂能明显抑制 BUN 值的上升。十全大补汤的组成中药中,当归,桂皮,黄芪,茯苓和甘草的作用较强。当归的正丁醇溶性组分以及桂皮,黄芪和茯苓的水溶性组分是各自的活性组分。此外,当归的水溶性组分也有部分抑制 BUN 值上升的活性,其活性成分可能是蔗糖。

### 3. 增强抗癌药的作用

给 ddY 小鼠腹腔移植  $S_{180}$  肿瘤,次日一次腹腔内给予丝裂霉素 C (MMC)。同时经口给予六味丸,连续 20 天。与 MMC 单独的对照组相比,六味丸合用组具有更好的延命效果,说明六味丸能增强 MMC 的抗癌作用。将六味丸中的地黄,山药,泽泻和茯苓中的任何一味除去,则无协同效果。各组成中药中又以茯苓的作用为最强。

### 4. 促进主药的吸收

用除毛剂除去 ddY 小鼠的腹部毛,24 小时后剥离除毛部分的皮肤,将其固定于 Franz diffusion cell 上 1 小时,再用局方亲水软膏作

为基质,观察强的松龙 (pred) 的经皮吸收的程度,10 或 20 小时后用 HPLC 法检测被吸收的 pred 的量。与 pred 同时使用豆蔻的丙酮提取物时,被吸收的 pred 的量增加,说明豆蔻能促进 pred 的吸收。其活性成分经硅胶柱层析证明是 terpineol 和 terpinyl acetate。

## 三、中药成分的定量

### 1. HPLC 法

不少报道用此法对中药中的成分进行定量,以及对中药炮制过程中成分的变化进行检测。如北川等人将红参,白参的 80% 甲醇冷浸出物进行 HPLC 分析,条件为:柱—YMC—PACK A-612 ( $\text{NH}_2$ , 6mm × 15cm); 流动相—0.01mol/L 磷酸缓冲液:  $\text{CH}_3\text{CN}$  = 17:83, 1.0 ml/min; 检出波长—202nm。结果证明白参中 malonyl-ginsenoside 主要以寡糖配糖体的形式存在,在炮制过程中向 ginsenoside 类变化。红参中则只有微量的 malonyl-ginsenoside 类存在。

盛等人用 HPLC 法从加工附子中检测得 8 种吡咯型生物碱,经证明是生附子中所不含的,可能是在减毒加工过程中生成。

现有的定量柴胡皂甙的方法,是将其用弱酸处理,使之变成二烯结构,再用 HPLC 测定其 UV 吸收。实际上,由于柴胡皂甙极不稳定,其在煎剂或其他制剂中很可能有部分乃至大部分已变成二烯结构。金泽等人尝试了将柴胡皂甙与人参皂甙同时定量的方法,即在 203nm 处测定其 UV 吸收。洗脱液为  $\text{CH}_3\text{CN}$ — $\text{H}_2\text{O}$  = 25.5:74.5; 流速为 1.5ml/min。这个条件可使人参和柴胡配伍方剂中的人参皂甙  $\text{Rb}_1$ ,  $\text{Rb}_2$ ,  $\text{Rc}$ ,  $\text{Rd}$  和柴胡皂甙 a, c 获得良好的分离,从峰面积即可计算出各成分的含量。

山药和肉苁蓉中均含有 allantoin。相乐等人对其中的 allantoin 含量用 HPLC 法进行了探讨,条件是:柱—4mm × 50cm, 充填剂为 TSK gel SCX (10 $\mu\text{m}$ ); 流动相—1/15 磷酸—钾,流速 0.8ml/分; 检出波长—210nm。

此外,小松等人还用 HPLC 分析定量中

药成分的体内动态。如测定粉防己成分 tetrandrine 的尿中及胆汁中的量；测定吴茱萸成分 evocarpine 的血中动态及其在尿中的代谢产物的尿中排泄动态。

## 2. 酶免疫测定法

谷森等人将半夏 1mg/ml 和等量的弗氏完全佐剂一起注射至家兔背部皮下，连续数次，得到抗半夏抗血清，再将半夏提取物结合于 96 穴 microplate 的底部作为固相抗原，再加标准半夏提取物和抗半夏抗血清在室温下竞争反应 2 小时，再用酶标记的抗家兔 IgG 抗体测定结合于固相的抗体量，从而定量半夏提取物。半

夏提取物在 100ng~100μg/ml 的范围内获得了良好的标准曲线。他们用此法测定了三个处方中半夏的量。

金冈等人将人参皂甙 Rb<sub>1</sub> 与牛血清白蛋白 (BSA) 结合，再用人参皂甙 Rb<sub>1</sub>-BSA 复合物免疫家兔，获得抗 Rb<sub>1</sub> 抗体，另将人参皂甙 Rb<sub>1</sub> 与 β-Galactosidase 结合作为酶标记抗原，通过酶免疫法测得人参皂甙 Rb<sub>1</sub> 的含量。

池田等人将地高辛-人血清白蛋白 (HSA) 复合物免疫家兔，获得抗地高辛抗体。再用酶免疫法测定毛花洋地黄中地高辛的含量。

# 改革加工技术 开发中药资源

刘先齐 张萃蓉 吴忠应 刘思勋

(四川省中医药研究院药物种植研究所 南川县 648400)

中药材加工技术的改革，能够增加药源、提高产值、开展综合利用，发挥很大的社会效益和生态效益，已引起国内外的重视。1980年以来苏联在植物药和制剂残渣综合利用方面，对 90 多种生药作了研究，发表有关论文 138 篇。国内如人参、三七地上部分的利用等，均已取得显著效益。而加工技术的首要一关在于产地加工，对此我们进行了专题研究。介绍如下。

## 一、开展植物药的整体综合利用

中药除传统药用部位外，其它部分及加工附产物常有相似或不同的药效成分，部分还可应用于保健食品及饮料、清洁、卫生、美容等制剂，开展综合利用。因而通过产地加工这个环节，开展对植物药的整体综合利用，是开发药源、提高产值最经济有效的途径。《本草纲目》中所载近 900 种植物药有 300 多种可多部位入药而未充分利用。如远志叶具“益精补虚之效”；防风叶主治“风热汗出”，花治“四肢拘急”，籽“疗风更优”。黔西南州药检所对姜黄属植物的侧根与根茎作了有效成分挥发油的比较分

析，结果基本相同。而侧根为主根重的 40~70%，侧根亦可入药。上海第七制药厂对丹参茎叶与根进行了植化与药理的比较试验，结果一致，用茎叶研制的新丹参片作临床试验，治冠心病总有效率达 70.1%。丹参根重为全草的 33%，而茎叶重则为全草的 67%，若推广使用，可增加药源两倍。四川年产丹参 375300 kg，若全草利用则可增产 750600 kg。黄芪根补气固表，而叶则另具“疗渴消肿”之效。此类品种繁多，而药典则规定以根入药，浪费了其它药用部分。贵州药检所对官桂原植物及生药学研究的结果，同种树叶所含挥发油高于树皮一至数倍，提示了官桂枝叶在药材香料及香精应用上的巨大开发潜力。四川省药物种植研究所进行了杜仲叶代皮的系统研究，结果表明叶与皮的化学成分一致，药理作用相同，临床效果相近，治高血压有效率为 73.3%、肾虚腰痛有效率为 83%。省卫生厅以川卫药字 (78) 388 号文通知全省，杜仲叶可代皮入药。南京医学院附院研制成功的杜仲叶注射液用于临床治关节炎、腰痛及高血压等病，有效率高达