

· 药 学 进 展 ·

赤芍的研究进展*

杨媛媛¹, 周 刚², 马晓康², 顾政一³, 王宇卿¹, 董晓全¹

(1. 石河子大学药学院新疆特种植物药资源省部共建教育重点实验室, 新疆石河子 832002; 2. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830002; 3. 新疆维吾尔自治区药品检验所, 乌鲁木齐 830002)

〔摘 要〕 通过查阅赤芍研究相关的国内外文献资料, 对赤芍的资源、化学成分、药理作用以及指纹图谱技术等方面的研究进展进行综述, 为赤芍的进一步研究提供参考。

〔关键词〕 赤芍; 化学成分; 药理作用; 指纹图谱

〔中图分类号〕 R282.71

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 1004-0781(2008)01-0067-03

赤芍为毛茛科芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)或川赤芍(*P. veitchii* Lynch.)的干燥根^[1]。其味苦, 微寒, 归肝经, 具有清热凉血, 散瘀镇痛之功效。笔者就赤芍的资源、化学成分、药理作用的进展及指纹图谱技术在赤芍中的应用等方面展开讨论。

1 赤芍的资源

毛茛科植物在全世界共约 35 种, 我国共有 11 种, 芍药原产我国, 主产于内蒙古、辽宁、河北、黑龙江、吉林等地, 此外, 甘肃、山西、青海等地亦产^[2]。毛茛科系单属科^[3], 芍药属从毛茛科独立而来。芍药属内划分为 3 个组, 即牡丹组、北美芍药组和芍药组, 其中芍药组是该属种类最多, 分布范围最广的组, 约含 22 个种^[4]。在我国芍药种质资源的分类史上曾先后提名过 13 个种, 目前已基本得到公认的主要有 8 个种 5 个变种, 即全缘羽叶亚组: ① 草芍药(*P. obovata* Maxim)及其变种毛叶草芍药[*var. willmottiae* (Stapf)]; ② 美丽芍药(*P. mairei* L&I); ③ 芍药(*P. lactiflora* Pall)及其变种毛果芍药[*var. trichocarpa* (Bunge)]和多裂叶亚组; ④ 多花芍药(*P. emodi* Wall); ⑤ 白花芍药(*P. steriana* Fletcher); ⑥ 川赤芍(*P. veitchii* Lynch)及其变种毛赤芍[*var. woodwardii* (Stapf ex Cox)]、光果赤芍(*var. leiocarpa* W. T. Wang et S. H. Wang)、单花赤芍(*var. uniflora* K. Y. Pan); ⑦ 新疆芍药(*P. sinjiangensis* K. Y. Pan); ⑧ 块根芍药(*P. anomala* L.)。

其中未被《中华人民共和国药典》采用的四川产的草芍药及其变种毛叶草芍药、川赤芍的变种毛赤芍和单花赤芍及美丽芍药被地方药材标准^[5]采用, 新疆产的新疆芍药未被地方药材标准采用, 仅限当地使用。

除地区习惯用药品种外, 全国各地冠以土赤芍及其他伪品较多, 常与正品混淆。因此, 应该注意鉴别。广西陆川、北流等地称铁青树科赤苍藤为土赤芍; 四川用乌药的根去皮加工伪白芍等。另外福建有地方称蓝雪科中华补血草根为本赤芍或土

赤芍; 四川部分地区称蓝草科鸡屎藤的根为骚赤芍; 江西个别地区称萝藦科朱砂藤的根为赤芍等, 科属差异甚大, 所含成分不同, 均应视为伪品。

2 赤芍的化学成分

2.1 单萜及单萜苷类化合物

2.1.1 具蒽烷结构的单萜及其苷类 该类化合物有芍药苷、羟基芍药苷、苯甲酰芍药苷、苯甲酰羟基芍药苷、羟基苯甲酰芍药苷、芍药新苷、8(Z)-(1S, 5R)- β -蒽烯-10-羟基- β -巢菜糖苷、芍药内酯苷等。

2.1.2 具内酯结构的单萜及其苷类 该类化合物有芍药内酯 A、B、C; Lactinolide, 6-O- β -D-glucopyranosyl-lactinolide 等。

2.2 其他苷类 另外尚有氧化芍药苷、芍药花苷、芍药苷元、没食子酰芍药苷等。安玉秀等^[6]通过水煎法提取芍药苷, 以高效液相色谱(HPLC)法为含量测定方法, 芍药苷提取率分别为 2.11%、2.23% 和 2.30%, 均在预测范围内。邓一鸣^[7]和杨瑜等^[8]分别以芍药苷含量为指标, 采用醇提法筛选了提取工艺, 芍药苷的收率为 4.2% 和 3.2 mg·g⁻¹。王文祥等用^[9]甲醇热回流提取芍药的干燥根粗粉, 将提取液上大孔吸附树脂柱层析, 乙醇洗脱, 真空干燥得赤芍有效部位, 其得率为 3%, 将芍药有效部位反复进行硅胶柱层析, 三氯甲烷、三氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 制备薄层纯化, 得氧化芍药苷和苯甲酰芍药苷等化合物。

2.3 其他成分 其他成分尚有环烯醚萜类、三萜类、酚及其苷类、甾醇及其苷类、鞣质、酸类、酯类、黄酮类、酮类、烷类、挥发油、糖、氨基酸、蛋白质、脂肪油、树脂、黏液质、生物碱、色素、微量元素等。

3 质量控制方法

3.1 光谱法 田树革等^[10]采用原子吸收分光光度法等方法测定新疆赤芍生品, 各种炮制品中芍药苷、微量元素含量, 该方法具有稳定、操作简单、灵敏度高等优点。

3.2 色谱法

3.2.1 薄层色谱(TLC)法 蒙跃龙等^[11]采用 TLC 法和双波长扫描法对样品的提取、分离、扫描条件进行了优选, 并测定赤芍中芍药苷含量, 结果芍药苷在 0.86~4.30 μ g 范围内线性关系良好($r=0.9990$), 方法的回收率为 97.77%, RSD 为 1.86% ($n=5$)。

〔收稿日期〕 2007-03-05

〔基金项目〕 * 新疆维吾尔药重点实验室基金资助课题(基金编号: XJXS0207-2006-04)

〔作者简介〕 杨媛媛(1983-), 女, 河南南阳人, 硕士, 从事药物新制剂与新剂型研究。电话: (0)13699991562, E-mail: yangyuanyuan_2005@126.com。

3.2.2 HPLC 法 徐伟雄^[12]建立 HPLC 测定赤芍中芍药苷含量的方法,考察赤芍药材及饮片芍药苷的含量,结果芍药苷浓度与峰面积呈良好线性关系,该方法分离度好、快速、简便、重现性好。张克荣等^[13]采用 HPLC 法结合内标法同时测定了赤芍中芍药苷、芍药内酯苷及苯甲酸的含量,该方法快速简便,分离度好和重现性均好。

3.3 指纹图谱方法

3.3.1 指纹图谱的概念 中药指纹图谱系指中药材或中成药经适当处理后,采取一定的分析手段,得到能够标示该中药材或中成药特性的共有峰的图谱。

3.3.2 指纹图谱在赤芍中的应用 目前,关于赤芍中芍药苷含量测定的研究较多,但仅用这单一指标成分还不足以区分和鉴别赤芍和质量。而采用色谱或光谱法结合指纹图谱分析方法可有效鉴别不同来源的赤芍药材,为全面控制赤芍药材的质量提供了依据。

3.3.3.1 光谱指纹图谱 红外指纹图谱与聚类分析法相结合可以快速鉴别药材的道地性。董 彬等^[14]以赤芍的红外指纹图谱作为聚类分析的对象,在建立主成分模型的基础上,采用 SIMCA 聚类分析法对赤芍进行了快速的分类研究,结果野生与栽培赤芍的红外指纹图谱变异度较大,其光谱聚类的结果较理想,盲样检测的正确率可达 90%。徐永群等^[15]以赤芍的红外指纹图谱为依据,采用主成分分析法对来自 18 个产地的赤芍进行了聚类分析,并用径向基函数人工神经网络法预测 45 个赤芍样本的产区,为药材的质量控制提供一个快捷、准确、可行的鉴别方法。

3.3.3.2 色谱指纹图谱 邹忠梅等^[16]利用 HPLC-DAD 方法,梯度洗脱,测定了 10 批芍药总苷样品,研究芍药总苷的高效液相色谱指纹图谱,确保每批产品的均一性。张克荣等^[17]以乙腈-0.025 mol·L⁻¹磷酸-四氢呋喃(9.5:90.5:1.25)为流动相,测定了 18 个不同产地赤芍样品,建立赤芍的 HPLC 指纹图谱,并采用系统聚类分析和相似度计算方法,为科学评价与有效控制赤芍质量提供新方法。

4 赤芍的药理作用

4.1 对血液系统的作用 药理学研究表明赤芍抑制血小板聚集^[18],改善红细胞的通透性,增加红细胞对低渗张力的抗性,有一定稳定红细胞膜结构的作用。另外,赤芍总苷能明显延长大鼠和小鼠的凝血时间,并能延长电刺激大鼠颈总动脉血栓形成的时间,提示赤芍总苷通过对凝血系统和血小板功能的影响而产生抗血栓作用。

4.2 对心血管的作用 赤芍是传统的活血化瘀类中药,有较强的抗动脉粥样硬化作用;该药也能扩张冠脉血管,增加冠脉血流量从而增加心肌营养性血流量;保护缺血心肌,提高心肌对低氧的耐受性;降低肺血管阻力,减轻后负荷。同时赤芍能够降低门脉高压,对微循环也有影响。

4.3 对肿瘤的作用 芍药苷能抑制肿瘤细胞膜上三磷酸苷(ATP)酶的活性及升高腺苷酸环化酶活性的作用。朱剑华等^[19]对赤芍水溶性提取液进行了诱变性和抗诱变实验,结果显示赤芍水溶性提取液存在明显的抗诱变作用,且随浓度的增

加而增强。

4.4 对肝脏的作用 赤芍等活血化瘀药具有消退黄疸、抑制血浆中血栓素 B₂ 产生、促进肝脏水解、抗肝纤维化^[20]、促进肝细胞再生的作用^[21,22]。

4.5 其他作用 赤芍具有抗炎、抗变态反应作用,清除活性氧自由基的作用,还具有滋补强壮作用,对神经系统也有一定作用。

5 展望

赤芍为我国传统的活血化瘀类中药,其有效成分有单萜类及没食子鞣质等对心血管疾病的治疗及改善智力障碍的作用更加受到人们的重视。随着对赤芍新的化学成分的检测和分析^[23-26],及新的药理作用的研究^[27,28],我国加大对中药现代化的研究及开发,赤芍有着广阔的应用前景。

尽管在赤芍的研究与开发方面,已经做了大量的工作,并且取得了一定的成果,但是赤芍药材的质量控制和评价体系尚不完善,严重制约该传统优势药物用于临床适应证及其疗效优势的充分发挥。而中药指纹图谱能较全面地反映所含成分的相对关系,较好地体现中药成分的复杂性和相关性,从而更好地鉴别药材及评价、控制其质量。因此,赤芍的鉴别及质量评价将得到有力保障。在进行指纹图谱的比对中,引入更为科学合理的判别标准,如可运用某些数理统计分析方法等;建立科学的指纹图谱的计算机评估模式,如“中药指纹图谱计算机辅助相似度评价软件”已用于中药 HPLC 指纹图谱研究和实际工作当中,这将提高中药指纹图谱评判量化的客观标准^[29],同时在中药材及中成药的鉴别及质控领域将产生深刻的影响。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[Z]. 北京:化学工业出版社,2005:109.
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社,1977:1093-1095.
- [3] 郭先锋. 中国芍药分类学研究进展[J]. 北京林业大学学报,2002,24(3):99-102.
- [4] 潘开玉. 芍药科分布格局及其形成的分析[J]. 植物分类学报,1995,33(4):340-349.
- [5] 黎跃成. 药材标准品种大全:国标、部标及各省、市、自治区药材标准[M]. 成都:四川科学技术出版社,2001:6.
- [6] 安玉秀,王克东. 正交实验优选赤芍水煎提取工艺[J]. 齐鲁药事,2005,24(9):561-562.
- [7] 邓一鸣,孙晓霞,薛立安. 赤芍中芍药苷的提纯工艺研究[J]. 南京中医药大学学报,2004,20(6):363-364.
- [8] 杨 瑜,方世平,肖从新. 正交实验法优选赤芍的渗漉提取工艺[J]. 医药导报,2005,24(5):433-434.
- [9] 王文祥,蒋小岗,顾 明,等. 芍药的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2000,12(6):37-39.
- [10] 田树革,周晓英. 维药新疆赤芍及不同炮制品芍药苷与微量元素的含量分析[J]. 中国民族医药杂志,2005,(5):32-33.
- [11] 蒙跃龙,冯改利,王昌利. 薄层扫描法测定赤芍中芍药苷的含量[J]. 陕西中医,2005,26(10):1101-1102.
- [12] 徐伟雄. RP-HPLC 法测定不同产地赤芍中芍药苷的含量[J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(9):797-798.

- [13] 张克荣,刘荣霞,许俊博,等. RP-HPLC 同时测定赤芍 3 种化学成分[J]. 中国药学杂志,2003,38(10):793-795
- [14] 董 彬,孙素琴,周红涛,等. 红外光谱和聚类分析法无损快速鉴别赤芍[J]. 光谱学与光谱分析,2002,22(2):232-234.
- [15] 徐永群,黄 昊,周 群,等. 红外指纹图谱和聚类分析法在赤芍产域分类鉴别中的应用[J]. 分析化学研究报告,2003,31(1):5-9.
- [16] 邹忠梅,徐丽珍,杨世林. 芍药总苷高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 药学报,2003,38(1):46-49.
- [17] ZHANG K R, BI K S. Study on fingerprints of *Radix Paeoniae Rubra* by HPLC[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2003, 34(11): 1048-1051.
- [18] 徐先祥,夏伦祝,高家荣,等. 黄芩总苷和赤芍总苷协同抗血小板作用研究[J]. 中药材,2002,25(9):653-655.
- [19] 朱剑华,王安莲. 赤芍水溶性提取液的诱变性和抗诱变性研究[J]. 安徽预防医学杂志,1998,4(1):49-51.
- [20] 杨大国,王林杰,宋为云,等. 重用赤芍治疗慢性肝炎纤维化前后肝组织学的比较[J]. 中国中西医结合杂志,1994,14(4):207-209.
- [21] 张永艳,赵文霞. 赤芍防治肝病的作用及机制研究[J]. 陕西中医,2003,24(7):655-656.
- [22] 胡梅雪. 活血化瘀法治疗肝纤维化[J]. 中医药学报,1998,19(2):13.
- [23] WANG R, CHOU G X, ZHU E Y, et al. A new phenolic glycoside from the roots of *Paeonia veitchii*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(3):277-280.
- [24] LI X R, LIANG Y Z, GUO F Q. Analysis of volatile oil in *Rhizoma ligustici chuanxiong*-*Radix paeoniae rubra* by gas chromatography-mass spectrometry and chemometric resolution[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(4):491-498.
- [25] GENFA L, JJANG Z, HONG Z, et al. The screening and isolation of an effective anti-endotoxin monomer from *Radix Paeoniae Rubra* using affinity biosensor technology[J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(6):1007-1017.
- [26] HAYES PY, LEHMANN R, PENMAN K, et al. RP-HPLC detection of a sulphiting-induced artefact from paeoniflorin in dried roots of *Paeonia lactiflora*[J]. *Phytochem Anal*, 2006, 17(4):251-254.
- [27] 谢文光,马晓昌,邵宁生,等. 赤芍治疗热毒血瘀证的血清蛋白质组变化的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(6):520-524.
- [28] 朱慧民,祝彼得. 赤芍防止高脂喂养兔颈总动脉球囊损伤术后血管狭窄的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(6):538-540.
- [29] 周红涛,胡世林,冯学锋,等. 不同产地赤芍的 FTIR 指纹图谱对比分析[J]. 中草药,2002,33(9):725-726.

厚朴酚与和厚朴酚对脑缺血-再灌注损伤作用的研究进展

孙罗琼,崔 岚

(上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科,200127)

[摘 要] 通过查阅文献,介绍厚朴酚与和厚朴酚在脑缺血-再灌注损伤中的保护作用,探讨它们对兴奋性氨基酸毒性、自由基、细胞内钙超载、炎症、一氧化氮合酶过度激活及神经细胞凋亡等引起脑缺血-再灌注损伤的多个环节的作用。

[关键词] 厚朴酚;和厚朴酚;脑缺血-再灌注;损伤

[中图分类号] R971

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2008)01-0069-03

厚朴酚(magnolol, MG)与和厚朴酚(honokiol, HK)是我国传统中药厚朴的两个主要活性成分,具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、松弛肌肉、降胆固醇和抗衰老等广泛的药理作用。笔者就 MG 与 HK 在脑缺血-再灌注损伤中的作用和作用机制综述如下。

1 对脑缺血-再灌注损伤的保护作用

张广钦等^[1]研究了 MG 对脑缺血的保护作用,他们采用小鼠常压耐低氧实验,测定小鼠氧耗量及存活时间;小鼠双侧颈总动脉结扎引起急性不完全脑缺血模型,测定小鼠死亡时间;大鼠大脑中动脉阻塞法(MCAO)造成局灶性脑缺血模型。结果发现:MG 能明显延长小鼠的存活时间,减少氧耗量,提高小鼠

的耐低氧能力,并呈剂量依赖性。与缺血对照组比较,25,50,100 mg·kg⁻¹ MG 均能明显延长小鼠急性不完全脑缺血的存活时间,延长率分别为 117%,242% 和 330%,尼莫地平组的延长率为 303%。3 个剂量 MG 组和尼莫地平组对再灌注 4 和 24 h 后 MCAO 大鼠行为功能缺陷均有不同程度的改善,肌力明显增加。与缺血对照组比较,25 mg·kg⁻¹ MG 使 MACO 大鼠脑梗死范围缩小 3.8%,差异无显著性;50,100 mg·kg⁻¹ MG 和尼莫地平组均抑制脑梗死的形成,梗死范围分别缩小 14.5%,24.2% 和 20.2%。同时,3 个剂量 MG 组及尼莫地平组明显抑制脑水肿,使脑组织含水量分别减少 1.0%,1.8%,2.8% 和 3.1%。病理学组织检查显示,MG 能改善脑缺血造成的大鼠神经细胞的损伤,减少组织坏死。对局灶性脑缺血-再灌注模型进一步研究发现,MG 能有效改善局灶性脑缺血-再灌注大鼠模型再灌注后

[收稿日期] 2007-02-05

[作者简介] 孙罗琼(1967-),女,上海人,主管药师,从事医院药学工作。电话:021-68383125, E-mail:alexdd1967@yahoo.com.cn。