

五类新药苍术总萜醇的化学成分

肖增丽^{1,2}, 梁慧², 康晖², 冯汉林², 严启新^{2*}, 曾令杰^{1*}

(1. 广东药学院中药学院, 广州 510006; 2. 深圳海王药业有限公司, 广东深圳 518057)

[摘要] 目的: 对中药 5 类新药苍术总萜醇的化学组成进行研究。方法: 通过气相色谱-质谱联用技术对苍术总萜醇的化学成分进行分析、鉴定。结果: 从苍术总萜醇中鉴定出 20 个组分, 其中相对含量 >1% 的组分为茅术醇、 β -桉叶醇、 γ -桉叶醇、榄香醇和 2,3-Dihydro-1-oxo-phenalene, 且茅术醇和 β -桉叶醇两组分的相对含量之和为 87%。结论: 苍术总萜醇中茅术醇和 β -桉叶醇两组分含量最高。苍术总萜醇除含有倍半萜醇类成分外, 还含有倍半萜烯类成分。茅术醇是质子泵抑制剂, β -桉叶醇是组胺 H₂ 受体阻断剂, 两个倍半萜醇类化合物协同作用而抑制胃液分泌, 从而发挥抗溃疡的作用。

[关键词] 五类新药; 苍术; 总萜醇; 气相色谱-质谱

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0100-03

[doi] 10.11653/syfy2013130100

Chemical Components of Fifth Sort of New Drugs-Total Terpene Alcohols of *Atractylodes lances*

XIAO Zeng-li^{1,2}, LIANG Hui², KANG Hui², FENG Han-lin², YAN Qi-xin^{2*}, ZENG Ling-jie^{1*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Shenzhen Neptunus Pharmaceutical Co. Ltd, Shenzhen 518057, China)

[Abstract] **Objective:** To study chemical constituents of the fifth sort of new drugs-total terpene alcohols of *Atractylodes lances*. **Method:** Using GC-MS as the method, the chemical constituents were analyzed and identified. **Result:** Twenty components were identified from the total terpene alcohols of *A. lances*, and the relative contents >1% of the group were divided into hinesol, β -eudesmol, γ -eudesmol, rugby alcohol and 2, 3-Dihydro-1-oxo-phenalene, which hinesol and β -eudesmol were 87%. **Conclusion:** The total terpene alcohols of *A. lances* has the highest contents of hinesol and β -eudesmol, and in addition to sesquiterpene alcohol compositions, it also contains sesquiterpene alkene components.

[Key words] the fifth sort of new drugs; *Atractylodes lances*; total terpene alcohols; GC-MS

[收稿日期] 20110829(006)

[基金项目] 2008 年深圳市产学研公共技术平台项目; 2009 年深圳市南山区科技研发资金企业研发项目

[第一作者] 肖增丽, 硕士研究生, Tel: 18676758224, E-mail: xxmemory@126.com

[通讯作者] * 曾令杰, 教授, 博士, 从事中药质量标准研究, E-mail: zlj334477@yahoo.com.cn; * 严启新, 副研究员, 博士, E-mail: yanqixin2005@126.com

[9] 韩乐, 宋建平, 刘训红, 等. 地耳草 HPCE 指纹图谱的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 58.

[10] 全亚军. 高效毛细管电泳在中药分析中的应用[J]. 中国药物与临床, 2007, 7(1): 58.

[11] 解加扬, 张国欣. 中药色谱指纹图谱的应用进展[J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(1): 65.

[12] 王领弟, 李艳荣, 潘海峰, 等. 山楂叶指纹图谱研究

[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 74.

[13] 赵德玉, 毕桂宏. 中药指纹图谱的不同方法特点及应用[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 601.

[14] 李喜凤, 邱天宝, 胡亚楠, 等. 高效毛细管电泳法测定蒲公英中阿魏酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 27.

[责任编辑 顾雪竹]

苍术为菊科植物茅苍术或北苍术的干燥根茎,主产于江苏、河南、安徽、山东、浙江、江西、湖北、四川等省。茅苍术燥湿健脾、祛风散寒、明目,用于脘腹胀满、泄泻、水肿、脚气痿躄、风湿痹痛、风寒感冒、夜盲、眼目昏涩^[1]。现代医学研究表明,茅苍术挥发油还具有保肝、降血糖、利尿、抗炎、抗菌、抗病毒、抗心律失常等作用^[2-3]。

苍术总萆醇是深圳海王药业有限公司在长期的天然药物研究的基础上,结合国内外同类药物及相关技术领域研究成果创制和研发的原研药物,是拟申报临床研究的中药五类新药。它是菊科植物南苍术 *Atractylodes Lancea* (Thunb.) DC. 的干燥根茎为原药材,采用水蒸气蒸馏法制备的苍术总萆醇有效部位提取物。药理学研究表明,苍术总萆醇能有效的抑制胃酸的分泌,抑制幽门螺旋杆菌的活性,促进消化性溃疡的愈合。苍术总萆醇是以茅术醇等为主的有效部位提取物,对于其他成分尚不清晰。本研究以苍术总萆醇为研究目标,采用 GC-MS 对其化学组成进行研究分析,从中鉴定了 20 个成分,占总萆醇组分的 99% 以上。

1 材料

苍术总萆醇(深圳海王药业有限公司,批号 20110301,20110302,20110303)。

2 方法

色谱条件:以 BPX5 (0.25 μm \times 0.22 mm \times 25 m) 为分析柱,采用程序升温,起始温度 60 $^{\circ}\text{C}$,保持该温度 3 min,以 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度升温至 150 $^{\circ}\text{C}$,再以 3 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度升温至 220 $^{\circ}\text{C}$,然后以 25 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度升温至 250 $^{\circ}\text{C}$,保持此温度 2 min,载气流速 1 mL $\cdot\text{min}^{-1}$,分流比 15:1。

质谱条件:EI 源,电子能量 70 eV,离子源温度 200 $^{\circ}\text{C}$,接口温度 230 $^{\circ}\text{C}$,检测器电压 400 V,质量范围 m/z 10 ~ 550, Xcalibur 化学工作站 NIST 标准质谱图库检索。

取本品适量,加乙酸乙酯超声使溶解,制备得到 1 g $\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,作为进样液,在上述试验条件下直接进样,即得。

3 结果

按上述的 GC-MS 条件对苍术总萆醇进行分析,得其总离子流图见图 1。

经数据处理系统对其内存谱库自动检索,人工谱图解析,结合文献资料^[4-6],从基峰、相对丰度等方面进行直观比较,鉴定出 20 个化合物。所得茅苍术总萆醇化学组成成分及其相对百分含量见表 1。

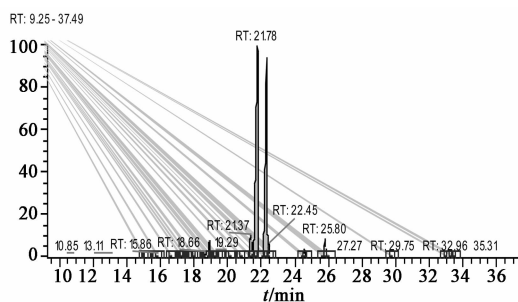


图 1 样品溶液总离子流

表 1 样品组成及比例

No.	组分名称	相对分子量	分子式	相对含量 /%
1	β -广藿香烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.05
2	白昌烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.06
3	杜松烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.02
4	β -丁香烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.31
5	葎草烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.06
6	α -姜烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.07
7	桉叶-4(14),11-二烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.14
8	芹子-4(14),7(11)-二烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.02
9	雪松-3(14),4-二烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.12
10	瓦伦烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.51
11	榄香醇	222	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	1.84
12	γ -古芸烯	204	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.38
13	β -Vatirene	202	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}$	0.05
14	胡萝卜烯醇	222	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	0.17
15	γ -桉叶醇	222	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	4.04
16	茅术醇	222	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	46.94
17	β -桉叶醇	222	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	40.26
18	α -桉叶醇	222	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	1.15
19	马兜铃酮	218	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$	0.98
20	2,3-dihydro-1-oxo-phenalene	182	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$	2.61

3 讨论

本文首次对中药 5 类新药苍术总萆醇进行化学成分的分析。由表 1 可知,从苍术总萆醇中共鉴定出 20 个组分,以面积归一法测得各组分相对含量,已鉴定出的化合物占总萆醇总组分的 99% 以上。

本品中除了主要含有倍半萆醇类成分,还含有倍半萆烯类成分,如 β -广藿香烯、 β -丁香烯,该类成分相对含量为 1.79%。在已鉴定的组分中,白昌烯、葎草烯、瓦伦烯、 γ -古芸烯等 7 种化合物;另从中鉴定的茅术醇、 β -桉叶醇、胡萝卜烯醇、 γ -桉叶醇、榄香醇等 13 种组分已有文献^[7-11]报道,但各种组分的

相对含量与文献有所不同。其中,由于苍术总萜醇是以茅苍术等为有效成分的提取物,使得茅术醇和 β -桉叶醇含量明显高于其药材(文献报道茅苍术药材中仅 2% 左右)。

本品中相对含量 >1% 的组分为茅术醇、 β -桉叶醇、 γ -桉叶醇、 α -桉叶醇、榄香醇和 2,3-dihydro-1-oxo-phenalene,其中茅术醇和 β -桉叶醇两组分的含量最高,占苍术总萜醇总组分的 87%,3 批样品气相与 GC-MS 试验分析可知,批间重复性良好,组成比例稳定,茅术醇和 β -桉叶醇两者的相对含量均 >75%,符合国家中药 5 类新药的注册法规,也从侧面反映了苍术总萜醇制备工艺的合理性。

苍术总萜醇动物药理实验及相关文献^[12-15]证实,茅术醇是质子泵抑制剂, β -桉叶醇是组胺 H₂ 受体阻断剂,两个倍半萜醇类化合物协同作用而抑制胃液分泌,从而发挥抗溃疡的作用。而茅术醇和 β -桉叶醇是苍术总萜醇的主要成分,因此本研究为苍术总萜醇在胃肠道疾病方面的应用打下基础,也对评价苍术及其倍半萜醇质量发现潜在的新药具有十分重要的意义。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:150.
[2] 王锦鸿,陈仁寿. 临床实用中药辞典[M]. 北京:金盾出版社,2003:359.
[3] 赵爱梅. 苍术的药理作用研究[J]. 光明中医,2009,24(1):181.
[4] 丛浦珠,李笋玉. 天然有机质谱学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2003:813.
[5] Eduardo Mattoso. Estudo de Fragrâncias Amadeiradas da Amazônia. 123.

[6] Seenivasaga N, Janaki and G S R Subba Rao. Synthesis based on cyclohexadienes. Part 21.1 Total synthesis of (±)-hinesol and (±)-10-*epi*-hinesol [J]. J Chem Soc, Perkin Trans. ,1997(1):199.
[7] 王锡宁,郭明才. 茅苍术挥发油化学成分的分析研究[J]. 中国卫生检验杂志,2003,13(3):295.
[8] 欧阳臻,杨凌,宿树兰,等. 超临界 CO₂ 萃取-气相色谱-质谱联用分析茅苍术挥发性成分[J]. 药物分析杂志,2007,27(9):1333.
[9] 邹小兴,黄璐琦,郭兰萍,等. 鄂西苍术挥发油成分 GC/MS 分析[J]. 中药材,2009,32(9):1404.
[10] 武子敬,杜跃中,刘金刚,等. 北苍术挥发油成分 GC-MS 分析[J]. 人参研究,2010(3):13.
[11] 余金明,刘汉,华美玲,等. GC-MS 结合 HELP 分析茅苍术中挥发油成分[J]. 广州化工,2010,38(3):114.
[12] Nogami M, Modura T, Kubo M, et al. Inhibitory effect of extract of *Atractylodes lancea* on gastric secretion [J]. Chem Pharm Bull, 1986,34(9):3854.
[13] Kanako Satoh, Fumiko Nagai, Itsu Kano. Inhibition of H⁺, K⁺-ATPase by Hinesol, a major component of so-jutsu, by interaction with enzyme in the E₁ state [J]. Bio Pharm, 2000(59):881.
[14] 王金华,薛宝云,梁爱华,等. 苍术有效成分 β -桉叶醇对小鼠小肠推进功能的影响[J]. 中国药理学杂志,2002,37(4):266.
[15] Nogami M, Moriura T, Kubo M. Studies on the origin, processing and quality of crude drugs. IV. Pharmacological evaluation of the Chinese drug "zhu" in experimental stomach ulcer (4) the cytoprotective effect of extract of *Atractylodes lancea* var. *chinensis* [J]. Yakugaku Zasshi, 1985,105(10):978.

[责任编辑 顾雪竹]