

了哥王的化学成分和药理作用研究进展

李雨田, 顾雪竹, 张村*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 通过查阅、整理国内外有关了哥王的文献资料, 对其化学成分和药理毒副作用进行归纳总结。化学成分主要包括香豆素类、黄酮类和木脂素类等, 且多具生理活性; 药理作用主要有抑菌、抗病毒、抗炎镇痛、抗肿瘤作用等; 了哥王作为一种有毒中药, 其毒副作用方面也应引起足够重视, 服用剂量不宜过大, 孕妇忌用。近年来报道证实了哥王有显著的抗肿瘤活性, 使该药成为研究热点。建议深入系统地开展其化学成分研究。

[关键词] 了哥王; 化学成分; 药理作用; 综述

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)01-0252-04

Reviews on Chemical Constituents and Pharmacological Action of *Wikstroemia indica*

LI Yu-tian, GU Xue-zhu, ZHANG Cun*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] By resourcing and sorting the references of *Wikstroemia indica* at home and abroad, it has been summarized the chemical constituents and the pharmacological action of *Wikstroemia indica*. It has many chemical constituents with biological activities, such as coumarin, flavone and lignanoid. Beside the antitumor activity, which has become one of the hot sports in resent academic research, it has antibacterial, antiviral, anti-inflammatory and analgesic effects etc. As one of the toxic herbs, more attention should be paid to its toxic-side effects to ensure the safety and rationality in clinic and to provide a basis for its further development and application.

[Key words] *Wikstroemia indica*; Chemical constituents; Pharmacological action; Summary

了哥王来源于瑞香科南岭茺花 *Wikstroemia indica* C. A. Mey. 的干燥根或根皮, 又名九信菜, 乌子麻、山麻皮, 埔银、雀仔麻、假黄皮, 指皮麻、石棉皮、消山药、大黄头树等, 始载于《岭南采药录》, 其性寒, 味苦、辛, 微温, 有毒, 入肺、肝经, 具有清热解毒、化痰散结、通经利水的功效, 主要用于治疗扁桃腺炎、支气管炎、肺炎、腮腺炎、乳腺炎、淋巴结炎、风湿痛、晚期血吸虫腹水、疮疖痈疽等^[1-4]。

主要分布于广东、广西、福建、台湾、浙江、江西、湖南、四川等地。根挖后洗净晒干备用, 或剥取根内皮晒干备用, 或趁新鲜时切片晒干备用, 或蒸熟切片晒干备用^[5-6]。

近年来, 有关了哥王的研究主要集中在化学成分、药理作用等方面。对于其毒副作用方面, 在临床上也有所报道, 应引起足够重视。现对其研究进展综述如下。

1 化学成分

1.1 香豆素类 香豆素类化合物是瑞香科中发现最早且分

布最普遍的一类成分, 也是瑞香科植物的有效成分。目前, 从了哥王中分离得到的香豆素类化合物主要有: 西瑞香素 (daphnoretin)^[7]、6'-羟基-7-O-7'-双香豆素 (6'-hydroxy, 7-O-7'-dicoumarin)、伞形花内酯 (umbelliferone)^[8]、西瑞香素-7-O-β-D-葡萄糖苷 (daphnoretin-O-β-D-glucoside)^[9]。此外, 么焕开等还发现一对同分异构体: edgeworin 和 daphnigitin^[10]。

1.2 黄酮类 从了哥王中分离得到的黄酮类化合物主要有: 南茺素 (wikstroemin)^[11]、茺花素 (genkwanine)^[12]、5, 7, 4'-三羟基-3', 5'-二甲氧基黄酮 (tricin)、山奈酚-3-O-β-D-葡萄糖苷 (kaempferol-3-O-β-D-glucopyranoside)^[13]、5-羟基-7, 4'-二甲氧基黄酮 (5-hydroxy-7, 4'-dimethoxy flavone)^[14]、槲皮苷 (quercitrin)、茺花苷 (primeversyl genkwanine)、山奈酚-3-芸香糖苷 (kaempferol-3-rutinoside)^[8,9]、黄花夹竹桃黄酮 (thevetiaflavone)^[10]、槲皮素-7-O-α-D-L-鼠李糖苷 (quercetin-7-O-α-D-L-rhamnose)、芦丁 (rutin)^[15]。双黄酮类化合物主要有: 茺花醇 A (genkwanol A)、瑞香黄烷素 B (daphnodorin B)^[16]、sikokianin B 和 sikokianin C^[17]。

1.3 木脂素类 目前, 从了哥王中分离得到的单环氧木脂素主要有: 罗汉松脂酚 (matairesinol)^[18]; 南茺酚

[收稿日期] 20110609(010)

[通讯作者] * 张村, 博士, 研究员, 从事中药化学、中药炮制研究, Tel: 010-84018690, E-mail: zhc95@163.com

(wikstromol),即后来 Lee^[13]等分到的(+)-norchachelogenin;牛蒡酚(arctigenin),此后 Suzuki^[19]等分到了其中的一个同分异构体(+)-arctigenin;norchacheloid^[20];右旋落叶松脂醇[(+)-lariciresinol]^[21]。

此外,从了哥王中还分离得到松脂醇(pinoresinol)^[21]、杜仲树脂醇((+)-medioresinol)^[10]、Irioresinol B^[20]等双环氧木脂素以及 bis-5, 5-norchachelogenin、bis-5, 5'-norchachelogenin^[20]等新型木脂素。

1.4 挥发油类 梁勇^[22]等对了哥王全草中的挥发油类成分进行了提取分离和分析鉴定,共鉴定出37个化合物,所鉴定的成分占挥发油总质量的77.95%。其主要成分是十六烷酸(hexadecanoic acid)、9-十八碳烯酸(9-octadecenoic acid)、9,12-十八碳二烯酸(9,12-octadecadienoic acid)、9-十六碳烯酸(9-hexadecanoic acid)、十五烷酸(pentadecanoic acid)、十二烷酸(dodecanoic acid)、癸酸(decanoic acid),其质量分数分别为60.44%, 7.13%, 5.48%, 2.42%, 1.21%, 0.76%, 0.51%。

1.5 甾体类 甾醇类化合物主要有 β -谷甾醇(β -sitosterol)、胡萝卜苷(daucosterol)^[8]、7-酮- β -谷甾醇(7-oxo- β -sitosterol)^[14]、豆甾醇(stigmasterol)^[11]、豆甾烷-3,7-二醇(stigmastane-3,7-diol)、5-豆甾烯-3 β ,7 α -二醇(stigmast-5en-3 β ,7 α -diol)^[23]等。

1.6 其他成分 从了哥王中分离得到1个倍半萜类化合物:indicanone^[24];2个酰胺类化合物:灰绿曲霉酰胺(asperglaucide)^[14]和伞形香青酰胺(anabellamide)^[9]。

黄伟欢^[25]等从了哥王中分离得到3个芳香酯类化合物:邻苯二甲酸二丁酯(di-n-butyl phthalate)、对羟基苯甲酸甲酯(methyl-p-hydroxybenzoate)和2,4,6-三羟基苯甲酸甲酯(methy-2,4,6-trihydroxybenzoate)。

另外,了哥王中还含有有咖啡酸二十二碳脂肪醇酯(docosyl-3-methoxy-4-hydroxyferulate)、二十六烷酸- α -甘油酯(hexacosic acid- α -glyceride)、蔗糖(sucrose)、4-(1,2,3-三羟基丙基)-2,6-二甲氧基-1- O - β -D-葡萄糖苷(4-(1,2,3-trihydroxypropyl)-2,6-dimethoxyphenyl-1- O - β -D-glucopyranoside)^[26]、D-甘露醇(D-mannitol)和东莨菪素(scopoletin)^[15]等成分。

2 药理作用

2.1 抑菌作用 体外抑菌试验表明了哥王片对乙型溶血性链球菌、肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌和大肠杆菌具有较强的抑菌作用^[27]。对乙型溶血性链球菌、肺炎双球菌的最低抑菌浓度(MIC)为25 g·L⁻¹;对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌和大肠杆菌的最低抑菌浓度(MIC)为50 g·L⁻¹。

了哥王水煎液对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、藤黄八叠球菌、枯草芽孢杆菌均有抑菌效果,且具有浓度依赖性。其抑菌强度:藤黄八叠球菌>金黄色葡萄球菌>枯草芽孢杆菌>大肠杆菌^[28]。其不同药用部位的水煎液,如根、茎、皮、叶,对多种细菌都有较好的抑菌作用^[29]。

了哥王不同提取部位的体外抑菌试验表明,其乙酸乙酯提取物和正丁醇提取物均具有广谱抗菌作用,两者均对葡萄球菌属的细菌抑菌作用最强。但乙酸乙酯提取物的抑菌效果显著强于正丁醇提取物,而其水提取物基本没有抑菌效果^[30]。

2.2 抗病毒作用 了哥王提取物有抗甲型流感病毒的作用,从了哥王中分离得到的牛蒡苷元有抗艾滋病毒的作用^[31];另有报道从了哥王中分离得到的瑞香黄烷素B(daphnodorin B)和芫花醇A(genkwanol A)均有抗HIV-1活性的作用^[16]。Hen^[32]等通过试验表明西瑞香素(daphnoretin)对乙型肝炎病毒基因在人类肝细胞内的正确表达有抑制作用。

2.3 抗炎镇痛作用 了哥王中的南茛菪素(wikstroemin)对由二甲苯引起的大鼠耳部炎症及由多种因素所致的大鼠足跖肿胀有明显的抑制作用;且对大鼠的巴豆油囊肉芽组织增生也有明显的抑制作用。此外,了哥王中的南茛菪素(wikstroemin)还能抑制由醋酸引起的小鼠扭体反应。研究证明了哥王除对早期炎症和增殖期炎症有抑制作用外,还有镇痛作用^[33]。柯雪红^[34]等通过采用二甲苯所致小鼠耳部炎症试验、大鼠足跖肿胀试验及小鼠扭体法镇痛试验方法,得出结论了哥王片对一般急性炎症具有明显的抗炎消肿作用,对化学因素所致疼痛有镇痛作用。另有报道了哥王片15.0 g·kg⁻¹能明显抑制由二甲苯引起的小鼠耳部肿胀,3.6 g·kg⁻¹和7.2 g·kg⁻¹能明显抑制大鼠琼脂肉芽肿,具有明显的抗炎作用^[27]。

Wang^[20,24]等发现了哥王中的indicanone、Irioresinol B、bis-5,5-norchachelogenin可以阻止炎症部位NO的产生,indicanone还可以抑制诱导NO合成酶(iNOS)基因的表达,为其抗炎作用机制的阐明提供了一定的科学依据。

2.4 抗肿瘤作用 据李国雄^[35]等报道了哥王水煎剂对P388淋巴细胞性白血病、小鼠淋巴瘤-1号腹水型、艾氏腹水癌、子宫颈癌均有明显的抑制作用。

了哥王中的多种化学成分,如木质素类:南茛菪酚(wikstromol)、牛蒡酚(arctigenin)、罗汉松脂酚(matairesinol)、黄酮类:首蓿素(tricin)、山奈酚-3- O - β -D-葡萄糖苷(kaempferol-3- O - β -D-glucopyranoside),均有抗白血病作用^[35-36]。在抗小鼠淋巴性白血病P388试验中,南茛菪酚(wikstromol)在剂量分别为16,10,4,2,1 mg·kg⁻¹(LD₅₀=65 mg·kg⁻¹)时,其T/C比值分别为154%,146%,137%,141%,130%,显示中等抗癌活性^[37]。

了哥王中的西瑞香素(daphnoretin)对人肺腺癌细胞AGZY-83-a、人喉癌细胞Hep2和人肝癌细胞HepG2均有明显的抑制作用,且呈浓度依赖性,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为8.73,9.71,31.34 mg·L⁻¹^[38]。

2.5 引产作用 王振登^[23]等报道了哥王中的甾体类化合物5-豆甾烯-3 β ,7 α -二醇(stigmast-5en-3 β ,7 α -diol)具有引产作用。用了哥王根的石油醚提取物对小鼠、狗和猴进行中期

引产试验,其有效剂量分别为 50 ~ 100,0.5,0.05 ~ 0.06 mg · kg⁻¹,且受试动物的体重、血象、肝肾功能及红细胞渗透性等均无异常变化。试验结果表明了哥王对多种实验动物具有中期引产作用^[39]。

2.6 促癌作用 了哥王的水提取液和乙醚提取液均对 Raji 细胞 EB 病毒早期抗原原有诱发作用,且能促进 EB 病毒对淋巴细胞的转化,但其乙醚提取液的诱导作用强于水提取液^[40-41]。另有报道了哥王的水提取液对小鼠表皮细胞鸟氨酸脱羧酶(ODC)有早期诱导作用,且呈一定的量效关系,当药物剂量于药达到 5 mg/cm² 皮肤时,诱导作用较为明显^[42];了哥王的乙醚提取液对 II 型单程疱疹病毒(HSV-2)和甲基胆蒎(MCA)诱发小鼠宫颈癌具有一定的促进作用^[43]。唐慰萍^[44]等证实了哥王对化学物诱发鼻咽癌具有促进作用。在诱发大鼠鼻咽癌试验中,单独应用小剂量二亚硝基哌嗪组或了哥王组均无癌变发生,而在二亚硝基哌嗪加用了哥王组中,23 只大鼠有 6 例鼻咽黏膜发生癌变,发病率达 26.1%。

2.7 其他作用 Wang^[20]等进行了哥王体外抗 1,1-二苯基-2-苦肟基(DPPH)活性筛选试验,发现 bis-5,5'-nortrachelogenin、bis-5,5'-nortrachelogenin、nortracheloside 和 Irioresinol B 均有抗氧化作用,且 Irioresinol B 抗氧化作用最强。

了哥王多糖体-1(WIP-1)对正常及荷瘤小鼠造血组织有明显的刺激作用^[45],其对辐射损伤还有保护作用^[46]。西瑞香素(daphnoretin)能明显降低心肌耗氧量,改善心肌营养性血流量^[47]。Sikokianin B 和 sikokianin C 具有明显的抗疟活性^[17]。(+)nortrachelogenin 对兔的中枢神经系统具有抑制作用^[48]。南萜素(wikstroemin)对狗具有利尿作用^[11]。羟基茼花素具有止咳祛痰作用^[49]。

3 毒副作用

了哥王临床应用多以其片剂治疗由炎症引起的各种病症,尤以治疗多种呼吸系统疾病更为常见;包括急性扁桃体炎、慢支、急性呼吸道感染等呼吸系统疾病,同时还用于慢性肝炎及肝硬化、妇科炎症、神经痛等多种疾病。但了哥王为有毒中药,中毒时出现恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等症状。因此,在服用时剂量不宜过大,孕妇忌用。成人每天用生药 9 g、干草 6 g 以内,且煎煮时间宜久,一般要 3 h 以上^[50]。

了哥王对皮肤有刺激性,曾有报道,了哥王根皮对眼睑皮肤有刺激作用,药物渗透入眼内可致角膜碱性灼伤,其未经炮制加工处理还可导致眼内感染^[51]。

另有报道,有患者服用了哥王中成药后致红斑疹 1 例^[52]和口服了哥王中毒致死 1 例^[53]。对于了哥王及其制剂引起的毒副作用,应引起足够重视。

4 展望

了哥王主要有抑菌、抗病毒、抗炎镇痛等药理作用。近年来的报道证实其还有显著的抗肿瘤活性,使该药成为研究热点。虽然了哥王的药理作用广泛,但是目前对其作用机制

研究不够深入。今后应深入、系统地开展了哥王化学成分的研究工作,在明确有效成分的基础上,进一步阐明其药效物质基础。

了哥王曾被收录于《中国药典》1977 年版一部,后因该中药存在较强毒副作用,未被再次收载。目前已有相关毒副反应报道。今后对于其有毒成分及其毒理作用机制应进行深入系统地研究,为其临床安全、合理用药提供依据。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].1978:16.
- [2] 谢宗万主编.全国中草药汇编[M].上册.北京:人民卫生出版社,1996:212.
- [3] 南京中医药大学编.中药大辞典[M].上册.上海:上海科技出版社,2005:68.
- [4] 张庆荣,夏光成.有毒中草药彩色图鉴[M].天津:天津科技翻译出版公司,2006:131.
- [5] 中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志[M].北京:科学出版社,2004:300.
- [6] 任海,彭少麟,戴志明,等.了哥王的生态生物学特征[J].应用生态学报,2002,13(12):1529.
- [7] 谢培山,杨景鹏.了哥王化学成分的研究-西瑞香素(daphnoretin)的分离、鉴定[J].中草药通讯,1978,(3):1.
- [8] 耿立冬,张村,肖永庆.了哥王中的一个新双香豆素[J].中国中药杂志,2006,31(1):43.
- [9] 耿立冬,张村,肖永庆.了哥王化学成分研究[J].中国中药杂志,2006,31(10):817.
- [10] 么焕开,仲英,尹俊亭.了哥王的化学成分研究(I)[J].中草药,2007,38(5):669.
- [11] 曾广方,赵志远.中药黄酮类的研究. IX. 南岭茼花成分的研究-新黄酮苷南萜素的分离及其化学结构[J].药学学报,1963,10(5):286.
- [12] 谢培山,吴崇明.了哥王化学成分的研究(续报)[J]-茼花素的分离、鉴定.中草药通讯,1979,8:6.
- [13] Lee K H, Tagahara K, Suzuki H, et al. Antitumor agents 49: tricetin, kaempferol-3-O-β-D-glucopyranoside and (+)-nortrachelogenin, antileukemic principles from Wikstroemia indica[J]. J Nat prod, 1981, 44(5):530.
- [14] 王振登,阎平,于德泉.南岭茼花化学成分研究[J].福建中医药杂志,1985,16(5):44.
- [15] 赵洁.了哥王化学成分研究[J].中药材,2009,32(8):1234.
- [16] Hu K, Kobayashi H, Dong A J, et al. Antifungal, antimetabolic and anti-HIV-1 agents from the roots of Wikstroemia indica[J]. Planta Med, 2000, 66(6):564.
- [17] Nunome S, Ishiyama A, Kobayashi M, et al. In vitro antimalarial activity of biflavonoids from Wikstroemia

- indica[J]. *Planta Med*,2004,70:76.
- [18] Tandon S, Rastogi R P. Wikstromol, a new lignan from *Wikstroemia viridiflora* [J]. *Phytochemistry*, 1976, 15:1789.
- [19] Suzuki H, Lee K H, Haruna M, et al. (+)-Arctigenin, a lignan from *Wikstroemia Indica* [J]. *Phytochemistry*, 1982,21(7):1824.
- [20] Wang L Y, Unehara N, Kitanaka S. Ligands from the roots of *Wikstroemia indica* and their DPPH radical scavenging and nitric oxide inhibitory activities [J]. *Chem Pharm Bull*,2005,53(10):1348.
- [21] Tran V T, Duong A T, Nguyen N T, et al. Study on chemical constituents of *Wikstroemia indica* C. A. Mey, Thymel[J]. *Tap Chi Hoa Hoc*,2007,54(3):310.
- [22] 梁勇,林德球,郭宝江,等.了哥王挥发油的化学成分分析[J].*精细化工*,2005,22(5):357.
- [23] 王振登.南岭茺花的化学成分[J].*福建中医药杂志*,1989,19(2):45.
- [24] Wang L Y, Unehara T, Kitanaka S. Anti-inflammatory activity of new guaiane type sesquiterpene from *Wikstroemia indica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(1):137.
- [25] 黄伟欢,薛二一,李药兰,等.了哥王芳香类化学成分研究[J].*中药材*,2008,31(8):1174.
- [26] 耿立冬.了哥王化学成分及天麻炮制研究[D].北京:中国中医科学院中药研究所,2006:50.
- [27] 方铝,朱令元,刘维兰,等.了哥王片抗炎抑菌作用的试验研究[J].*中国中医药信息杂志*,2000,7(1):28.
- [28] 杨振宇,杜智敏.了哥王的抑菌作用研究[J].*哈尔滨医科大学学报*,2006,40(5):326.
- [29] 谢宗万主编.全国中草药汇编[M].上册.北京:人民卫生出版社,1996:10.
- [30] 熊友香,尤志勉,程东庆,等.了哥王不同提取部位抑菌作用研究.2008,15(10):42.
- [31] Vietinck A J. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection[J]. *Planta Med*,1998,64(2):97.
- [32] Hen H C, Chou C K, Kuo Y H, et al. Identification of a protein kinase C (PKC) activator, daphnoretin, that suppresses hepatitis B virus gene expression in human hepatoma cells [J]. *Bio Chem Pharm*, 1996, 52(7):1025.
- [33] 王筠默,张海根,朱根麟,等.了哥王素抗炎症作用的研究[J].*现代应用药学*,1987,4(2):1.
- [34] 柯雪红,王丽新,黄可儿.了哥王片抗炎消肿及镇痛作用研究[J].*时珍国医国药*,2003,14(10):603.
- [35] 李国雄.中药抗癌成分[J].*国外医学·药学分册*,1985,(3):135.
- [36] Toshihiko H, Manabu G, Kitaro O. Natural flavonoids and lignans are potent cytostatic against human leukemic HL-60 cells[J]. *Life Sci*,1994,55(13):1061.
- [37] 顾关云.瑞香科的抗癌木脂体[J].*国外医学·药学分册*,1980,7(5):284.
- [38] 杨振宇,郭薇,吴东媛,等.了哥王中西瑞香素的提取分离及抗肿瘤作用研究[J].*天然产物研究与开发*,2008,20:522-526.
- [39] 周柄南,周长坚,郑兴中,等.南岭茺花中期引产成分的初步研究(一)[J].*中草药*,1982,13(8):26.
- [40] 曾毅,钟建明,莫永坤,等.中草药对 Raji 细胞 EB 病毒早期抗原的诱发作用[J].*中国医学科学院学报*,1984,(2):84.
- [41] 胡垠玲,曾毅.几种中草药对淋巴细胞的促转化作用[J].*中华肿瘤杂志*,1985,7(6):417.
- [42] 李铭新,金长炼.大戟等水提取液和鱼露对小鼠表皮细胞 ODC 的诱导作用[J].*癌症*,1993,12(2):121.
- [43] 孙瑜,王志洁,张友新,等.乌柏与了哥王对实验性宫颈癌促进作用的研究[J].*中华病理学杂志*,1988,17(2):139.
- [44] 唐慰萍,曾毅,黄培根,等.了哥王对大鼠实验性鼻咽癌的促发作用[J].*广东医学院学报*,1986,4(2):62.
- [45] 耿俊贤,王丽霞,徐永春,等.了哥王多糖的分离和鉴定[J].*中草药*,1988,19(3):6.
- [46] 程鲁榕,黄沙非,徐兰平,等.了哥王多糖抗辐射作用的实验研究[J].*中国药理通讯*,1994,11(3):27.
- [47] 张国民.西瑞香素的心脏效应[J].*中国中药杂志*,1993,8(12):751.
- [48] Kato A, Hashimoto Y, Kidokoro M, et al. (+)-nortrachelogenin, a new pharmacologically active from *Wikstroemia indica*[J].*J Nat prod*,1979,42(2):159.
- [49] 何建芳,于守堤.了哥王研究进展[J].*浙江中西医结合杂志*,2001,11(2):129.
- [50] 林烈民.了哥王中毒1例[J].*中西医结合实用临床急救*,1995,2(6):248.
- [51] 李明桂.中药了哥王致眼角膜灼伤1例[J].*中国中医眼科*,1999,9(2):114.
- [52] 赵华亮.了哥王致红斑疹1例[J].*中国药物滥用防治杂志*,2007,13(1):55.
- [53] 张庆文,余奕明,曾力生,等.口服了哥王中毒致死1例[J].*中国法医学杂志*,2008,23(5):353.

[责任编辑 蔡仲德]