

金铁锁化学成分、药理作用和临床应用研究进展

赵保胜, 桂海水, 朱寅荻, 徐瞰海*
(北京中医药大学, 北京 100102)

[摘要] **目的:** 总结金铁锁在化学成分、药理作用和临床应用方面的研究资料, 发现研究缺口或不足, 为金铁锁进一步开发提供参考。**方法:** 查阅近些年有关金铁锁在化学成分、药理作用、临床应用等方面的文献、书籍, 并对其进行汇总、分析、综述。**结果:** 金铁锁的化学成分主要为三萜皂苷、环肽和内酰胺类等成分。药理研究表明, 金铁锁具有镇痛、抗炎作用, 并对免疫功能有一定的调节作用。从临床应用来看, 金铁锁主要用于跌打损伤、风湿痹痛和出血性疾病。**结论:** 金铁锁在抗炎、镇痛、止血等方面作用显著, 但对该药其他作用研究较少, 机制尚不很明确, 建议加强金铁锁其他药效学评价及安全性研究, 为民族药开发研究提供参考与依据。

[关键词] 金铁锁; 化学成分; 药理作用; 临床应用; 研究进展

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)18-0288-04

Research Progress in Chemical Components, Pharmacological Effectiveness and Toxicity of *Psammosilene tunicoides*

ZHAO Bao-sheng, GUI Hai-shui, ZHU Yin-di, XU Tun-hai*
(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the research progress on chemical components, pharmacological actions and toxicity of *Psammosilene tunicoides*, and provide useful references for the further research. **Method:** Recent journals and books for *P. tunicoides* were reviewed, and the progress of the chemical components, pharmacological actions and clinical utility was summarized. **Result:** Up to now, the chemical components isolated from *P. tunicoides* mainly include triterpenoid saponin, cyclopeptide, lactam, etc. Pharmacological references show that it can be used to relieve pain, anti-inflammation, and has certain effect on regulating the immune function. Clinical references show that it is mainly used to deal with fracture, rheumatic arthralgia, and hemorrhagic diseases. **Conclusion:** The pharmacological research mainly focuses on its anti-inflammation, pain-relieving and hemostasis effect, but seldom research in found for other effects, and the pharmacological mechanisms are not well known yet. We should carry out further studies on mechanism and toxicology, so that we can provide references and basis for the research and development of ethnodrugs.

[Key words] *Psammosilene tunicoides*; chemical constituents; pharmacological actions; clinical use; research progress

金铁锁为石竹科植物金铁锁 *Psammosilene tunicoides* W. C. Wu et C. Y. Wu 的干燥根, 主要分布于云南、贵州、四川等中国西南地区, 具有散瘀定痛、止血、消痈排脓之功, 主要用

于铁打损伤、风湿痛、胃痛、痈疽疮疖、创伤出血等的治疗^[1]。金铁锁作为药用植物, 历史悠久, 始载于《滇南本草》曰: “金铁锁, 味辛、辣, 性大温, 有小毒, 吃之令人多吐。专治面寒

[收稿日期] 2011-03-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30772890)

[第一作者] 赵保胜, 博士, 讲师, 从事中药药效与物质基础研究, Tel: 010-64286291, E-mail: zhaobs1973@163.com.

[通讯作者] * 徐瞰海, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药化学研究, Tel: 010-84738628, E-mail: thxu@yahoo.com.

痛,胃气心气痛,攻疮痈排脓。”^[2],也是传统经典云南白药的重要组方药材之一,并曾收载于 77 版《中国药典》。是我国西南地区特有的单属种植物,现已作为稀有濒危物种列于《中国植物红皮书》中,属国家二级保护植物^[3]。本文对近 10 年来金铁锁的化学成分、药理活性及临床应用研究作一综述,为今后研究提供参考。

1 化学成分

金铁锁目前提取分离的化学成分主要是三萜、三萜皂苷及环肽类化合物,此外还含有氨基酸、内酰胺、有机酸等。近几年研究多集中在三萜皂苷,尤其是五环三萜皂苷及环二肽类化合物,其中皂苷类成分目前被认为是其主要的活性成分

之一。

1.1 三萜皂苷 从金铁锁中分离得到的三萜皂苷主要是五环三萜类成分。钟惠民等^[4-5]先后从金铁锁中分离出 9 个齐墩果烷型五环三萜皂苷化合物,按母核可分为两类:一类是以棉根皂苷元(gypsogenin)为母核的化合物;另一类是以皂皮酸(quillaic acid)为苷元的化合物(表 1 和图 1)。其中 5, 8, 9 为新化合物,6 为首次从该植物中分出,1 和 2 为首次从自然界中分离得到。此外,邓雪涛等^[6]从其根中分离到 3-*O*- β -*D*-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[β -*D*-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -*D*-6-*O*-methylglucuronopyranosyl-gypsogenin, 此化合物为新化合物,也属于齐墩果烷型三萜皂苷。

表 1 三萜皂苷类化合物 1~9 的结构($\bar{x} \pm s, n = 12$)

苷元类别	取代基		化合物
	R ₁	R ₂	
Gypsogenin	-glcua(2 \rightarrow 1)gal	H	1
	-glcua[(2(1)gal)3(1)xyl]	H	2
	-glcua 2(1)gal	-fuc 2(1) rha[3(1)glc] 4(1)xyl	3
	-glcua[2(1)gal](3(1)xyl)	-fuc 2(1) rha[3(1)glc] 4(1)xyl	4
	-glcua 2(1)gal	-fuc 2(1)rha[3(1)6acetyl-glc] 4(1)xyl	5
Quillaic acid	-6-methylglcua 2(1)gal	H	6
	-glcua[2(1)gal]3(1)xyl	H	7
	-6-methylglcua[2(1)gal]3(1)xyl	H	8
	-6-ethylglcua[2(1)gal]3(1)xyl	H	9

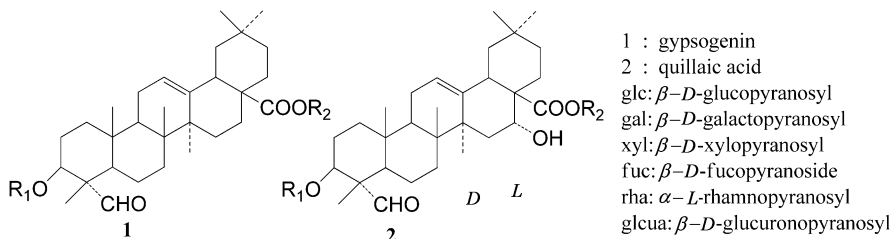


图 1 三萜皂苷类化合物 1~9 的母核结构

1.2 环肽类成分 环肽类化合物是由酰胺键或肽键形成的一类环状肽类化合物,普遍存在与自然界中,具有广泛的生物活性,其结构中一般缺少极化的 C 端和 N 端,这种新颖的结构使其更易透过生物膜,不易被体内的酶降解,从而达到更高的生物利用度^[7]。另外,由于其环化大大降低了化合物骨架构型的扭曲性,致使异型构象较少,便于研究此类分子与受体结合时的空间三维结构^[8]。鉴于环肽化合物这种特殊的化学结构及广泛的生物活性,使其在天然产物中占据十分重要的地位,对其的研究也受到人们越来越多的关注。目前,对于石竹科植物环肽化合物的研究工作主要集中在中科院昆明植物研究所周俊研究组和日本东京药学与生命科学大学的系川教授研究组,这两个研究组都对该科植物环肽进行了系列研究^[9]。丁中涛等先后从金铁锁的根中分离得到 7

个环二肽及 2 个环八肽,其结构经光谱鉴定为环(丙-丙)、环(丙-缬)、环(丙-亮)、环(丙-异亮)、环(脯-缬)、环(脯-丙)、环(脯-脯)、金铁锁环肽 A (psammosilenins A)、金铁锁环肽 B (psammosilenins B),除环(脯-脯)为首次从该植物得到外,其余均为新的天然化合物^[10-12]。

1.3 内酰胺类成分 用 90% 乙醇对金铁锁的根进行回流提取,对丙酮萃取液减压浓缩后,采用硅胶柱层析进行分离纯化,得到 4 个内酰胺类化合物,分别为(-吡咯烷酮、焦谷氨酸、焦谷氨酸乙酯和焦谷氨酸丙酯^[12]。

1.4 其他类成分 2006 年,刘潇潇等^[13]从金铁锁根的乙醇提取物中分离得到 goyaprosaponin (1)、大豆脑苷 I (soyacerebroside I 2)、鸢尾苷 (tectoridin, 3)、 α -菠甾醇(α -spinasterol, 4)、正二十五烷酸(5)、 β -谷甾醇(8)、胡萝卜苷

(9), 除化合物(1)外, 其余化合物均首次从该植物中分离得到。邓雪涛等^[6]从其根中分离到 2(-hydroxy-ursolic acid 和 tormentic, 两者均为新的天然化合物。

2 药理作用

近 10 年, 有关金铁锁药理活性方面的研究报道有所增多, 但研究范围和深度还不够, 且内容多集中在镇痛、抗炎风湿及免疫方面。

2.1 镇痛作用 目前, 对于金铁锁在镇痛方面的药理作用研究报道较多, 研究表明其水煎液、醇提液及总皂苷均具有显著的镇痛作用, 进一步研究表明其总皂苷为镇痛的主要有效部位。

2.1.1 水煎液镇痛作用 徐建阳等^[14-15]以福氏完全佐剂作为实验性类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)疼痛模型为基础, 采用不同剂量金铁锁水煎浸膏, 并设立空白对照组、模型组、中药阳性对照组和西药阳性对照组治疗, 检测大鼠痛阈、皮肤肿胀度和疼痛级别的变化。结果金铁锁水煎浸膏对实验性 RA 关节痛具有显著的镇痛效应, 能明显提高痛阈、减轻皮肤的肿胀度、降低疼痛级别, 降低血清一氧化氮/一氧化氮合酶的含量等。随后, 王美娥等^[16]同样在以弗氏完全佐剂作为实验性 RA 疼痛模型基础上, 采用不同剂量金铁锁水煎浸膏, 并设立空白对照组、模型组、中药阳性对照组和西药阳性对照组治疗, 检测大鼠痛阈和脑组织神经递质的变化。结果表明金铁锁水煎浸膏对实验性 RA 关节痛具有显著的镇痛效应, 明显提高痛阈并显著提高大鼠脑中 5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HTAA)、5-羟色氨酸(5-HTP)的含量, 并降低脑组织神经递质多巴胺和去甲肾上腺素(NE)的含量。

2.1.2 总皂苷镇痛作用 有研究报道, 以佐剂性关节炎(AA)为动物模型, 观察金铁锁总皂苷(TSPT)对佐剂性关节炎(AA)大鼠炎性痛阈、足肿胀、关节炎指数、炎性组织液中促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 水平及丙二醛(MDA)和皮质醇(Cor)水平的影响以探讨其镇痛抗炎作用及其作用机理, 结果表明 TSPT 能有效提高 AA 大鼠致炎足的痛阈、抑制关节肿胀率及关节炎指数、降低 AA 大鼠炎性组织液中促炎细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平及炎性组织液中 MDA 的含量并具有双向调节 Cor 水平的作用, 进而推测其镇痛作用机制可能与抑制促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 的水平以及降低 MDA 含量、调节 Cor 水平有关^[17-18]。而杨莲等以热板法和扭体法动物为模型, 并设立空白对照组、西药阳性对照组、金铁锁浸膏组、金铁锁总皂苷组以及金铁锁去总皂苷组, 通过测定小鼠痛阈来探索金铁锁镇痛的活性部位及作用特点, 结果表明金铁锁具有明显的镇痛作用, 镇痛成分与所含的总皂苷有关, 且镇痛作用部位可能在外周, 但作用机制尚不清楚^[19]。

2.2 对免疫功能的影响 郑维发等以 80, 250 mg·kg⁻¹ 环磷酰胺分别诱导小鼠迟发性超敏反应(DTH)增强和抑制模型, 观察不同剂量的金铁锁总皂苷(TGP)对小鼠 DTH 的影响; 以

0.6% 巯基乙醇酸钠诱导、制备和培养小鼠腹腔单层巨噬细胞模型, 观察不同浓度的 TGP 对巨噬细胞产生 IL-1 的影响; 以 Con A 诱导小鼠脾淋巴细胞和胸腺淋巴细胞增殖反应, 观察不同剂量 TGP 在给药(ig)的第 5, 10, 15 天对小鼠脾淋巴细胞的增殖反应和生成 IL-2 的影响。结果表明 60~100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ TGP 均能显著提高细胞免疫抑制小鼠的 DTH 反应($P < 0.01$); 20~100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 能显著下调细胞免疫增强小鼠的 DTH($P < 0.01$); 3 mm·L⁻¹ TGP 能显著提升小鼠巨噬细胞产生 IL-1 的水平; 20~80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的 TGP 对小鼠脾淋巴细胞增殖反应均有明显的促进作用; 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的促进作用最为显著($P < 0.01$), 而 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 时, 这种促进作用减弱; 20~80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的 TGP 在给药的第 15 天均能显著提升小鼠脾淋巴细胞产生 IL-2 的水平, 以 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 最为显著, 80 mg·(kg·d)⁻¹ 以上这种提升作用反而减弱。因此, 可以看出适当剂量的 TGP 既是小鼠细胞免疫的增强剂, 也是调节剂^[20]。

3 临床应用

金铁锁是我国西南地区特有的天然植物, 作为药物应用历史悠久, 临床疗效确切, 尤其是在跌打损伤、风湿痹痛、止血等方面具有独到之处, 最经典的中成药代表要属云南白药^[21-23]。另外, 侯宝兴等用以金铁锁、草乌等中药研制成的痛血康胶囊治疗手术后疼痛 30 例, 经临床观察, 显效率为 43.33%, 有效率为 93.33%, 且未见明显不良反应^[24]。研究报道云南红药胶囊由金铁锁、重楼、石菖蒲等组成的, 在镇痛、止血方面也具有显著的疗效。在治疗骨折早期活血化瘀、止血、止痛的疗效, 以肿胀持续时间为指标, 建立治疗组(术后服用云南红药胶囊)300 例, 对照组 300 例; 结果治疗组肿胀疼痛散瘀止血的时间显著短于对照组, 表明由金铁锁等组成的云南红药胶囊有良好的活血化瘀消肿止血的作用^[25]。华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科运用云南红药预防产后出血状况, 其中用药组(产后当天服用云南红药胶囊)80 例、对照组 20 例, 以产后出血量和用药前后血红蛋白、白细胞(观察抗炎作用)及血小板浓度为指标; 结果用药组出血量、白细胞浓度均明显低于对照组($P < 0.05$); 用药组血红蛋白及血小板浓度均高于对照组($P < 0.05$), 说明云南红药对于分娩后预防产后出血及抗感染具有显著的效果^[26]。

4 结语

综上所述, 可以看出近 10 年对金铁锁的化学成分研究, 主要集中在三萜类及环肽类化合物, 其他类成分研究报道不多; 药理方面的研究多集中于镇痛、抗炎风湿和免疫方面, 且具体作用机制还不够清楚, 有待进一步深入研究; 而对于其化学成分与药理作用及药效、药代方面的综合研究报道更少。总之, 对于这一西南特有的国家级保护药用植物, 研究还不够全面、深入。因此, 笔者认为可以从以下方面进行研究: ①在合理利用金铁锁资源的基础上, 建立其野生保护区及优质资源基地, 严格按现行 GAP 标准进行规范化种植, 扩

大药源,以解决资源不足问题;②研究已证明总皂苷具有明显的镇痛、抗炎作用,但其具体有效成分尚不清楚,有待进一步研究;③环肽类化合物因其具有特殊的化学结构,广泛的生物活性,已成为目前药学界研究的热点,因此,有必要对金铁锁中已发现的环肽类化合物进行生物活性方面的深入研究。

[参考文献]

- [1] 中华本草编委会. 中华本草[M]. 第2卷. 上海:上海科学技术出版社, 1999:782.
- [2] 兰茂. 滇南本草[M]. 昆明:云南人民出版社, 1976:861.
- [3] 中国科学院植物研究所. 中国植物红皮书[M]. 北京:科学出版社. 1991:204.
- [4] 钟惠民,倪伟,华燕,等. 金铁锁的新三萜皂苷[J]. 云南植物研究, 2002, 24(6):781.
- [5] 钟惠民,华燕,倪伟,等. 金铁锁的两个新三萜皂苷[J]. 云南植物研究, 2003, 25(3):361.
- [6] 邓雪涛,刘潇潇,朱迪,等. 金铁锁中一个新的三萜皂苷[J]. 中国天然药物, 2009, 7(2):101.
- [7] 王优,赖宜生,张奕华. 环肽类化合物的合成与生物活性研究进展[J]. 药学进展, 2008, 32(10):440.
- [8] Wipf P. Synthetic studies of biologically active marine cyclopeptides[J]. Chem Rev, 1995, 95(6):2134.
- [9] 丁中涛,周俊,谭宁华,等. 石竹科植物环肽研究进展[J]. 化学研究与应用, 1999, 11(5):492.
- [10] 丁中涛,汪有初,周俊,等. 金铁锁根中环肽成分[J]. 云南植物研究. 2000, 22(3):331.
- [11] 丁中涛,周俊,谭宁华. 金铁锁中的四个环二肽[J]. 中草药, 2000, 31(11):803.
- [12] 丁中涛,保志娟,杨雪琼,等. 金铁锁中的3个环二肽[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(4):337.
- [13] 刘潇潇,王磊,王强,等. 金铁锁根的化学成分研究. 中国中药杂志, 2007, 32(10):921.
- [14] 许建阳,王发强,郑维发,等. 金铁锁水煎浸膏对实验性类风湿关节炎镇痛作用的研究[J]. 武警医学, 2003, 14(10):589.
- [15] 许建阳,王发强,郑维发,等. 金铁锁对实验性RA小鼠痛阈及血清NO/NOS含量的影响[J]. 中国药理学, 2004, 22(1):82.
- [16] 王美娥,潘惠娟,许建阳,等. 金铁锁对实验性类风湿性关节炎大鼠痛阈及其脑儿茶酚胺类神经递质的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(10):96.
- [17] 王学勇,许建阳,邱德文,等. 金铁锁总皂苷抗炎镇痛作用及作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(5):56.
- [18] 王学勇,张元,许建阳,等. 金铁锁总皂苷抗类风湿性关节炎作用及其作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5):419.
- [19] 杨莲,林青,钱子刚,等. 金铁锁镇痛有效部位的分离提取及活性研究[J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(2):1.
- [20] 郑维发,石枫,王莉,等. 金铁锁总苷对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 武警医学, 2003, 14(10):598.
- [21] 严春瑞. 云南白药预防癌症晚期剧痛[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(4):209.
- [22] 聂玉华. 拔牙术后疼痛应用云南白药预防效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(4):140.
- [23] 陈坤华. 云南白药在治疗消化道出血中的运用[J]. 海峡药学, 2010, 22(7):144.
- [24] 侯宝兴,陈兴元,葛京华. 痛血康胶囊治疗术后疼痛30例临床小结[J]. 海峡药学, 2000, 12(4):66.
- [25] 金华. 云南红药胶囊在骨折中的应用[J]. 中国医药指南, 2008, 6(24):164.
- [26] 魏淑燕,乔福元. 云南红药预防产后出血80例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2004, 25(6):21.

[责任编辑 何伟]