

• 综述 •

# 柴胡属植物化学成分及药理研究新进展

史青, 聂淑琴, 黄璐琦 (中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:**介绍了近十年来柴胡属植物化学成分及主要化学部位药理研究新进展。在柴胡属植物中新发现柴胡皂甙 K J M、N Q T。通过主要化学部位的药理研究发现柴胡皂甙在抑制胰蛋白酶、调节免疫、治疗肾病及失眠方面的作用或深入机理,并对柴胡多糖进行了进一步分离研究,提出了可能活性部位,为其在胃粘膜保护和免疫调节方面新药研究提供基础。柴胡提取对物对腺苷酸环化酶(AC)的双重作用使柴胡的应具有新的前景。

**关键词:**柴胡; 化学成分; 有效部位; 药理研究

中图分类号: R965 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)05-0053-04

## New Progression of Chemical Component and Pharmacological Studies of Radix Bupleuri

SHI Qing, NIE Shu-qin, HUANG Lu-qi

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract:** It was introduced for new progression of chemical component and pharmacological studies on main chemical fractions of Radix Bupleuri in recent ten years. Saikosaponin k, l, m, n, q, t, were discovered lately. Through the pharmacological studies on main chemical fractions, saikosaponin could inhibit the activity of trypsin, regulate immunity, and treat nephrosis and insomnia. The mechanisms of these actions were studied. Through farther separated studies of polysaccharide of Radix Bupleuri, the possible active fractions were brought forward. It provides the background for the new drug study of gastric mucosa protection and immunoregulation. New prospect was showed for the application of Radix bupleuri because of double action to adenylate cyclase (AC) of the extracts of Radix Bupleuri.

**Key words:** Radix Bupleuri; chemical component; active fractions; pharmacological studies.

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. scorzonifolium* Willd. 的干燥根,按性状不同分别习称“北柴胡”及“南柴胡”。大叶柴胡 *B. longiradiatum* Turcz. 有毒,不可当作柴胡用<sup>[1]</sup>。伞形科柴胡属还有其他种类(如黑柴胡、小叶黑柴胡等),南、北柴胡也有变种,这些品种虽是非法定药材,但近年也有一些新的研究发现。柴胡加工炮制方法有:醋柴胡、鳖血柴胡、酒柴胡、蜜炙柴胡,现代有柴胡注射液、柴胡灌肠剂、柴胡片、柴胡滴丸、柴胡口服液剂型<sup>[1,2,3]</sup>。柴胡性味苦凉,入肝胆经,在传统上用于寒热往来,胸满肋痛,口苦耳聋,头痛目眩,疟疾脱肛,月经不调,子宫下垂等<sup>[2]</sup>。八十年代以来许多科研工作者对柴胡的提取物或主要化学部位药理作用进行了较为深入的研究,尤其以柴胡皂甙为主<sup>[4]</sup>。近十年来在柴胡皂甙、柴胡多糖及柴胡的提取物的药理作用方面又有了新的探索,取得一定进展。

### 1 化学成分

#### 1.1 北柴胡

**1.1.1 挥发油:**含 2-甲基环戊酮、柠檬烯、月桂烯  $\gamma$ -香芹酮、反式-葛缕醇、长叶薄荷酮、桃金娘烯醇、 $\alpha$ -蒎品醇、里哪醇、牻牛儿醇、 $\alpha$ -十三(碳)烷  $\gamma$ -牻牛儿丙基酮、 $\alpha$ -葑烯、茄烯、 $\beta$ -葑烯、 $\beta$ -葑烯、反式-石竹烯、长叶烯(longifolene)、努特卡酮、十六(烷)酸、六氢法呢基丙酮、戊酸甲酯、己酸甲酯、庚酸甲酯、2-庚烯酸甲酯、辛酸甲酯、2-辛烯酸甲酯、壬酸甲酯、2-壬烯酸甲酯、戊酸、己酸、庚酸、2-辛烯酸[1]、壬烯-2-酸、苯酚、邻甲氧基苯酚、 $\gamma$ -庚内酯、 $\gamma$ -辛内酯、对甲氧基苯乙酮、 $\gamma$ -癸内酯、丁香酚、4-羟基-3-甲氧基苯己酮、 $\gamma$ -十一酸内酯、 $\gamma$ -壬内酯、 $\gamma$ -辛内酯、对-乙氧基苯乙醇、玛索依内酯、2-甲基-5-羟基-7-甲氧基色酮、对甲酚、间-乙基苯酚、香芹酸、香草醛、甲苯酚、乙苯酚、百里酚(thymol)、香草醛乙酸酯(vanillin acetate)、桃金娘烯醇、辛醛、正己醇、环己醇、1,2,3-三甲环己烷、蒎烯(E)、柠檬烯、(反,反)-2,4-二烯辛醛、5-甲基麝香草醚、2-丁基环己酮、水芹醛、2-甲基-3-烯-5-癸酮、丙酸龙脑酯、2,4-二烯-十二醛、2,4-二烯癸醛、1,4-二乙氧基苯、4-[苯乙烯基]-2,2-丁酮、2-乙基-4-甲基-1,3-戊二烯基苯、白菖烯、 $\alpha$ -瑟林烯、二苯并呋喃、呋喃、正十五烷、对苯基苯甲醛、菲、邻苯二甲酸正丁<sup>[23]</sup>。

**1.1.2 皂甙** 含柴胡皂甙 I a、I b、II, I a 相当于柴胡皂甙

收稿日期: 2001-09-29

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目(G1999054409)

a~ b( saikosaponin a b)、II b 相当于柴胡皂甙 d( saikosaponin d)、II 相当于柴胡皂甙 C( saikosaponin C), 另含柴胡皂甙 b<sub>2</sub>、3''-O-乙酰基柴胡皂甙、6'-O-乙酰基柴胡皂甙 d<sup>[3]</sup>。

1.1.3 有机酸 果实含岩芹酸( petroselic acid)、岩芹地酸( petroselidic acid) 及亚油酸<sup>[3]</sup>。

1.1.4 甾醇类 柴胡茎叶中含 α-菠菜甾醇( α-spinasterol) β-谷甾醇( β-sitosterol)<sup>[3]</sup>。

1.1.5 黄酮类 含槲皮素、槲皮素-3-L-鼠李糖、山柰苷( 山柰酚-3, 7-二鼠李糖甙, kaempferitrin)、山柰酚-7-鼠李糖甙( kaempferol-7-rhamnoside)、山柰酚、山柰酚-3-O-α-L-吡喃鼠李糖甙、福寿草醇<sup>[3]</sup>。

1.1.6 其他 含(-)-川白芷内酯[(-)-anomalin]、二十九烷-10-酮( nonacosan-10-one), 还含钾、钙、铝等金属元素<sup>[3]</sup>, 根中还含有多糖( 分子量 8000 及 9900)<sup>[2]</sup>。

## 1.2 狭叶柴胡

1.2.1 挥发油 含 β-蒎烯、柠檬烯、茨烯、β-葑烯( β-fenchene)、长叶薄荷酮、异冰片( isobomeol) β-蒎醇、里哪醇、α-胡椒烯、葑草烯、α-法呢烯、香橙烯、顺式-石竹烯、反式石竹烯、β-榄香烯、γ-衣兰油烯、绿叶烷、努特卡酮、喇叭茶醇、2-甲基环戊醇( 2-methyl-cyclopentanol)、2-甲基庚烯-1( 2-methyl-heptene-1)、4-甲基-己醛( 4-methyl-hexanol)、α-苻烯( α-thujene)、α-蒎烯( α-pinene)、茨烯( camphene)、β-蒎烯( β-pinene)、2-戊基呋喃( 2-pentyl-furan)、月桂烯( myrcene)、水芹烯( phellandrene)、对聚伞花素( p-cymene)、β-罗勒烯( β-ocimene)、辛烯-2-醛( 2-octenal)、γ-松油烯( γ-ter-pinene)、二甲基苯乙烯( dimethyl-styrene)、α-松油烯( α-terpinene)、葑酮( fenchone)、芳樟醇( linalool)、正十一烷( n-undecane)、松香芹醇( pinocarveol)、萘( naphthalene)、γ-松油醇( γ-terpinol)、桃金忍受醛( myrtenal)、α-松油醇( α-terpineol)、桃金娘醇( myrtenol)、α-侧伯酮( α-thujanone)、1-特丁基-茴香醚( 1-tert-butylanisole)、2-甲基-4-特丁基酚( 2-methyl-4-tert-butyl-phenol)、乙酸龙脑酯( bornyl acetate)、2, 4-癸二烯醛( 2, 4-decadienol)、牻牛儿醇甲酸酯( methylgeranate)、α-胡椒烯( α-copaene)、α-雪松烯( α-cedrene)、β-榄香烯( β-elemene)、α-姜黄烯( α-curcumene)、β-石竹烯( β-caryophyllene)、1, 4-二甲氧基-2, 3, 5, 6-四甲基苯( 1, 4-dimethoxy-2, 3, 5, 6-tetramethyl-benzene)、α-蛇麻烯( α-humulene)、菖蒲二烯( acoradiene)、γ-杜松烯( γ-cadinene)、α-榄香烯( α-elemene)、β-没药烯( β-bisabolene)、mayurone、橙花叔醇( nerolidol)、愈创木醇( guaicol)、金合欢醇( farnesol)<sup>[3]</sup>。

1.2.2 黄酮类 含槲皮素( quercetin)、异鼠李素( isorhamnetin)、芸香甙( Rutin)、水仙甙( narclssin)、芦丁<sup>[3]</sup>。

1.3 大叶柴胡 大叶柴胡从根及根茎乙醚提取物得到有毒成分为柴胡毒素( 14-羟基柴胡炔醇) 和乙酰柴胡毒素( 14-乙酰氧基柴胡炔醇), 其中毒表现为中枢神经兴奋、痉挛。大叶柴胡皂甙 ip 对小鼠的 LD<sub>50</sub> 为 1. 772 ± 0. 31g/kg, 大叶柴胡粉对小鼠的 LD<sub>50</sub> 为 0. 4994 ± 0. 0452g/kg, 大叶柴胡制剂以乙酸乙酯提取物毒性最大, 其 igLD<sub>50</sub> 为 0. 01479 ± 0. 0017g/kg<sup>[5]</sup>。

1.4 近十年来在柴胡化学成分方面新的发现

1.4.1 从黑柴胡( Bupleurum smithii Wolff) 根中分离出新三萜皂甙, 它们是柴胡皂甙 k( VB)、柴胡皂甙 l( VIII)、柴胡皂甙 m( IV)、柴胡皂甙 n( IX)<sup>[6,7]</sup>。

1.4.2 从小叶黑柴胡( Bupleurum smithii Wolff var) 中分离出新化合物柴胡皂甙元 Q 和柴胡皂甙 q<sup>[8]</sup>。

1.4.3 从北柴胡根中得到新化合物柴胡皂甙 t<sup>[9]</sup>。

1.4.4 从小叶黑柴胡中首次分离得到柴胡皂甙 a、柴胡皂甙 d、柴胡皂甙 b<sub>2</sub>、柴胡皂甙 b<sub>4</sub>、chikusaikoside I 和柴胡皂甙元 F、柴胡皂甙元 G<sup>[10]</sup>。

1.5 不同炮制方法对化学成分的影响 柴胡炮制前后醇溶性浸出物含量有非常显著差异, 为酒柴胡> 醋柴胡> 柴胡; 柴胡炮制前后及不同炮制品之间, 水溶性浸出物含量均有非常显著差异, 结果为醋柴胡> 酒柴胡> 柴胡, 柴胡粗皂甙含量均有非常显著差异, 为酒柴胡> 醋柴胡> 柴胡, 挥发油含量均有非常显著差异, 结果为柴胡> 酒柴胡> 醋柴胡; 近年来又有报道, 柴胡经不同方法炮制后总皂甙含量发生变化, 为蜜柴胡> 酒柴胡> 醋柴胡> 原生药> 生柴胡, 经炮制后挥发油含量普遍升高, 为蜜柴胡> 醋柴胡> 酒柴胡> 生柴胡<sup>[3]</sup>。

## 2 主要化学部位药理研究新进展

2.1 柴胡皂甙 既往已经报道柴胡粗皂甙具有镇静、镇痛、降温、镇咳、抗炎、保肝、抗肿瘤、降低兔血压、抑制由组胺和 5-羟色胺引起的血管通透性增加等作用<sup>[4,11]</sup>, 现将近十年以来新进展总结如下:

2.1.1 抑制胰蛋白酶作用 柴胡在临床上用于治疗急性胰腺炎, 但其有效成分及治疗作用机制前无报道。杨同成在体外实验研究中发现, 从北柴胡中提取柴胡皂甙 a、d, 取不同剂量体积的皂甙溶液和胰蛋白酶 1.0ml 混匀, 反应后发现柴胡皂甙对胰蛋白酶有较强抑制作用, 因此可推测柴胡皂甙是治疗急性胰腺炎的有效部位<sup>[12]</sup>。

2.1.2 柴胡皂甙对腺苷酸环化酶( AC) 的抑制作用 林明栋等体外研究首次发现柴胡分离组分 CH-5( 柴胡粗皂甙) 能显著抑制小鼠肝制备 AC 的活性, 在一定浓度范围内有明显量效关系<sup>[13]</sup>。

2.1.3 柴胡皂甙衍生物的免疫调节作用 柴胡根中分离的柴胡皂甙 a、d、f 及皂甙粗提混合物( CSM) 给小鼠腹腔注射( 1~ 10mg/kg), 研究表明第一周中所有组胸腺重量/体重有增加, 此后渐减; 给与 f 组的小鼠淋巴细胞亚群 T 辅助细胞/ T 抑制细胞( Th/Ts) 比例渐增, 而给与 a、d 和 CSM 组 Th/Ts 在第三周达最高峰, 然后减低; 所有组 IL-2 水平升高、脾重/体重增加, B 细胞活化逐周增加及刺激 IL-1 诱生; 在给与 a、d 组中, IgA、IgG 和 IgM 增加<sup>[14]</sup>。以上说明柴胡皂甙可增强小鼠免疫力。

2.1.4 对治疗肾小球疾病方面的影响 服部智久研究发现从柴胡 Bupleurum falcatum L. 中提取的柴胡粗皂甙 c-s( 其中除含有 s-a, s-c, s-d 尚含有一定量 s-b<sub>1</sub>、s-b<sub>2</sub>) 在日剂量 1.0mg/kg 及 5.0mg/kg, i. p 时可显著抑制抗肾小球基底膜( GBM) 肾炎鼠的蛋白尿及血胆固醇的升高, 其组织病理学亦可见明显

改善;柴胡皂甙 s-a, s-d(日剂量 5.0mg/kg, i. p)具有相同效果;其中 s-d 有抑制血小板凝聚力和皮质酮水平上升的作用; s-a 有使活性氧净化剂增强效应<sup>[15]</sup>。柴胡皂甙具有的抗炎作用、免疫力增强作用、抗血小板凝集、抑制氧自由基作用以及稳定细胞膜作用综合起效减轻肾小球损害,是很有前景的肾小球疾病治疗药<sup>[16]</sup>。

**2.1.5 对睡眠的影响** 现代医学研究证明,柴胡皂甙具有镇静、抗惊厥等中枢抑制作用,临床可用于多种神经系统疾病。孙兵等研究发现给猫腹腔注射柴胡皂甙注射液 1mg/kg 可延长猫睡眠时间,特别是慢波睡眠 II 期(II SWS)和快动眼睡眠期(REM)的增加显著,其作用优于经典的朱砂安神丸<sup>[17]</sup>。孙兵等又于 2000 年报导,给猫侧脑室注射色氨酸羟化酶抑制剂对氯苯丙氨酸(PCPA) 50μl(0.1mmol/l)造成猫睡眠剥夺状态,腹腔注射柴胡皂甙可对抗和翻转此状态,因而推测柴胡皂甙的致眠作用,可能与脑内 5-羟色胺浓度变化有关,本实验为中草药的临床应用提供理论基础<sup>[18]</sup>。

## 2.2 柴胡多糖

**2.2.1 对胃粘膜保护作用** 孙晓波研究发现柴胡 *Bupleurum falcatum* L. 中的一种酸性多糖部分 BR-2 给小鼠灌胃后可明显抑制随后 HCl 或乙醇所致小鼠胃粘膜损伤,这种保护作用不能被预先消炎痛处理所对抗,且不能增加胃液内 PGE<sub>2</sub> 含量。因此推测柴胡多糖对抗坏死剂所致的急性胃粘膜损伤作用机理与内源性 PG 无关<sup>[19]</sup>。山田阳城等通过动物实验发现,柴胡的酸性多糖组分 BR-2 及其精制多糖 2 II b 和 2 II c (100mg/kg) 经口给予小鼠,能明显抑制盐酸-乙醇引起的急性胃溃疡。其中 2 II c (分子量 63000,含 94% α(1→4) 结合的半乳糖醛酸及 5% 中性糖) 活性最强,并认为其作用机理为降低攻击因子作用的同时,形成保护层和消除自由基活性的粘膜保护机制参与抗溃疡活性<sup>[20]</sup>。

**2.2.2 对免疫系统的影响** 张兴权等经动物实验发现,小鼠 ip 柴胡多糖(BCPS,浓度 46.4mg/ml,酸性多糖占 30%,其分子量为 9900) 100mg/kg 能显著增加脾系数;提高巨噬细胞和天然杀伤细胞功能;能提高病毒特异抗体滴度;能明显增加淋巴细胞转化率和皮肤迟发超敏反应。这些进一步证明柴胡多糖促进免疫功能<sup>[21]</sup>。免疫复合物(IC)主要通过以肝 Kupffer 细胞为主的巨噬细胞类免疫球蛋白受体(FcR)被清除,山田阳城等研究发现柴胡多糖 2 II b(其分子量为 23000,含大量 α(1→4) 结合的半乳糖醛酸及少量中性糖)能剂量依赖性促进巨噬细胞与 IC 结合,此作用基于 FcR 表达量增加。并认为其活性部位是以鼠李半乳糖醛酸多糖为核心的中性糖侧链的“分支”部分,此部分可使巨噬细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增加,导致 FcR 向上调节<sup>[20]</sup>。

## 2.3 柴胡提取物

**2.3.1 对腺苷酸环化酶(AC)的双重调节作用** 林明栋等于 1989 年曾报导了柴胡甲醇提取物呈浓度依赖性活化 AC 作用。滕初兴等也研究发现柴胡组分 CHC-6(为除去挥发油和粗皂甙后再经纯化的组份)在 0.313~1.250mg/ml 范围内对小鼠脑组织匀浆 AC 有激活作用,且有明显量效关系<sup>[22]</sup>。林

明栋等又进一步分离柴胡有效成分,发现柴胡醇提取物 CH-1 和柴胡分离组分 CH-3, CH-4 对小鼠肝制备 AC 具有较高浓度抑制和较低浓度活化的双重作用。还首次发现柴胡的两个分离组分 CH-5, CH-7 能显著抑制小鼠肝制备 AC 的活性,在一定浓度范围内有明显量效关系。为柴胡对 AC 的双重作用提供了依据,而且有可能获得新的治疗药物<sup>[13]</sup>。

**2.3.2 对由组胺引起的离体气管收缩作用的影响** 滕初兴等研究发现 CHC-6 在离体豚鼠气管螺旋条标本上,有非竞争性拮抗组胺收缩气管平滑肌作用<sup>[22]</sup>。这为柴胡在舒张气管平滑肌方面应用提供前景。

**2.3.3 防酒醉作用** 齐凯琴研究发现柴胡(*Radix Buplei*)醇提取物具有提高中枢神经兴奋性,诱导肝药酶活性,提高肝匀浆超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低脂质过氧化物(LPO)含量等效果,因而具有防酒醉和保肝作用<sup>[23]</sup>。

## 3 结语

本文主要对近十年来柴胡化学成分及主要化学部位药理研究的新进展进行了综述。随着研究人员对柴胡研究的深入,发现了柴胡皂甙在抑制胰蛋白酶、调节免疫、治疗肾病及失眠方面的作用或深入机理,并对柴胡多糖进行了进一步分离研究,提出了可能的活性部位,为在胃粘膜保护和免疫调节方面新药研究提供基础。柴胡提取物对 AC 的双重作用使柴胡的应用具有新的前景。

## 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [S]. 2000 版. 北京: 化学工业出版社. 2000. 232-233.
- [2] 郑虎占, 董泽宏, 余靖. 中药现代研究与应用(第四卷) [M]. 北京: 学苑出版社, 1998. 3686-3688.
- [3] 余传隆, 黄泰康, 丁志遵. 中药辞海(第二卷) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996. 2035-2041.
- [4] 龙全江. 八十年代以来柴胡及其方剂药理研究进展 [J]. 甘肃中医学院学报, 1992, 9(2): 50-51.
- [5] 赵吉福, 郭允珍, 孟宪纾. 大叶柴胡的毒性成分 [J]. 药学学报, 1987, 22(7): 507-511.
- [6] 陈喜奎, 张如意, 张志亮, 等. 黑柴胡中新三萜皂甙的结构鉴定 [J]. 药学学报, 1993, 28(5): 352-357.
- [7] 张如意, 陈喜奎, 杨宪斌, 等. 柴胡皂甙 m 和柴胡皂甙 n 的结构鉴定 [J]. 药学学报, 1994, 29(9): 684-688.
- [8] 罗何生, 赵玉英, 马立斌, 等. 柴胡皂甙 q 及其甙元的结构鉴定 [J]. 药学学报, 1995, 30(6): 435-439.
- [9] 梁鸿, 赵玉英, 邱海蕴, 等. 北柴胡中新皂甙的结构鉴定 [J]. 药学学报, 1998, 33(1): 37-41.
- [10] 王英华, 邢世瑞, 羽野芳生, 等. 小叶黑柴胡中皂甙成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(2): 96-98.
- [11] 全国中草药汇编编写组. 全国中草药汇编(上册) [M]. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1996. 713-714.
- [12] 杨同成. 柴胡皂甙提取物对胰蛋白酶抑制作用 [J]. 福建中医药, 1990, 21(6): 44-45.

- [13] 林明栋, 曾熙兰, 胡本荣. 柴胡分离组分对腺苷酸环化酶的影响(二)[J]. 中药药理与临床, 1991, 7(4): 17-21.
- [14] 章灵华摘译. 柴胡皂甙衍生物及根茎提取物的免疫调节效应[J]. 中草药, 1996, 27(4): 252.
- [15] 张桂贤, 常敏毅. 柴胡成分抗肾炎效果的研究[J]. 国医论坛, 1992, 7(2): 45-47.
- [16] 徐安平, 崔若兰. 柴胡在肾小球疾病中治疗作用的研究进展[J]. 国外医药植物药分册, 1996, 11(2): 55-58.
- [17] 孙兵, 郝洪谦, 郑开俊, 等. 柴胡皂甙对猫睡眠节律电活动调制的实验研究[J]. 中草药, 1994, 25(2): 82-83.
- [18] 孙兵, 郝洪谦, 郑开俊, 等. 柴胡皂甙调节猫睡眠节律电活动机理的初探[J]. 天津医科大学学报, 2000, 6(3): 274-276.
- [19] 孙晓波. 柴胡多糖对实验性胃粘膜损伤的保护作用[J]. 吉林中医药, 1991, (6): 33-34.
- [20] 张永文, 巢志茂. 柴胡果胶多糖的结构与药理活性研究进展[J]. 国外医学中医中药分册, 1996, 18(4): 20-23.
- [21] 张兴权, 陈鸿珊. 柴胡多糖的免疫药理作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1989, 3(1): 31-33.
- [22] 滕初兴, 胡本荣, 陈汝筑. 柴胡组份(CHC-6)和 Forskolin 对脑腺苷酸环化酶活性及由组胺引起的离体气管收缩作用的影响[J]. 中草药, 1996, 27(增): 123-126.
- [23] 齐凯琴. 柴胡提取物防醉作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 1995, 17(3): 20-23.