

海州常山的化学成分与药理作用研究

程友斌*, 杨成俊, 胡玉涛, 鲍邢杰, 赵琰玲

(江苏联合职业技术学院连云港中医药分院, 江苏 连云港 222006)

[摘要] 总结海州常山在化学成分和药理作用方面的研究进展,为海州常山进一步开发提供参考。查阅 CNKI, MEDLINE 和 CA 等主要数据库中有海州常山在化学成分和药理作用方面的文献各 16, 10, 7 篇, 并进行汇总、分析和评述。化学成分方面共发现 119 个挥发性化合物、8 个黄酮化合物、14 个苯丙素类化合物、1 个糖苷和 3 个生物碱类化合物; 药理方面主要有降压、抗炎、抗氧化、镇痛、镇静、抗细胞增殖和抗艾滋病病毒作用。海州常山化学成分和药理作用中与大极性成分有关的研究较多, 但中等及小极性成分的研究较少, 建议加强中等偏小极性成分的研究, 为建立海州常山质量标准及深度开发奠定基础。

[关键词] 海州常山; 化学成分; 药理作用; 研究进展

[中图分类号] R284; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0325-04

Study Advancement about Chemical Composition and Pharmacological Action of *Clerodendron trichotomum*

CHENG You-bin*, YANG Cheng-jun, HU Yu-tao, BAO Xing-jie, ZHAO Yan-ling

(Lianyungang Traditional Chinese Medicine Branch of Jiangsu Union Technical Institute, Lianyungang 222006, China)

[Abstract] To summarize the research progress on chemical components and pharmacological actions of *Clerodendron trichotomum* and provide useful references for the further research. All papers about chemical components and pharmacological actions in CNKI, MEDLINE and CA databases etc were referred to and summarized. The chemical components isolated from *C. trichotomum*. include mainly essential oil, flavone, phenylpropanoids, glucoside and alkaloids; Pharmacological references show that it has depressurization, anti-inflammation, anti-oxidation, analgesia, mitigate, anti-cell multiplication and anti-HIV. The studies about big heteropolarity components which related with chemical and pharmacological have been reported more, however, the moderate and small heteropolarity components were researched lessly, we should carry out further studies on moderate and small heteropolarity components, to establish foundation for *C. trichotomum*' quality criteria and deep development.

[Key words] *Clerodendron trichotomum*; chemical constituent; pharmacology action; research progress

海州常山 *Clerodendron trichotomum* Thunb. 为马鞭草科 赧桐属植物, 始载于《本草图经》, 异名臭桐《群芳谱》、臭芙蓉《百草镜》、地梧桐《养生经验合集》、八角梧桐(汪连仕《采药书》)、楸叶常山《现代实用中药》、矮桐子《中国药用植物

志》、楸茶叶《全国中草药汇编》、百日红《福建药物志》、臭牡丹(南药《中草药学》)、臭桐柴《浙江药用植物志》、臭梧桐《中华本草》等, 广泛分布于我国华东、华北、华中地区以及日本和朝鲜半岛, 多生于海拔 2 400 m 以下的山坡、路旁、溪边和村旁, 产量丰富。其味苦, 微辛, 性平, 具有祛风除湿、平肝降压、解毒杀虫之功能, 在民间常用其叶与嫩枝治疗风湿病痛, 半身不随等疾病。历史上因原产连云港海州地区, 曾作常山用, 故名海州常山^[1]。本药民间应用历史悠久, 国内基础研究亦较早, 新世纪以来, 韩国和日本对其化学成分及药理作用研究加速展开, 并已取得较大成果。

[收稿日期] 20120429(001)

[基金项目] 江苏省中医药局项目(LZ11208)

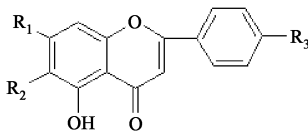
[通讯作者] *程友斌, 硕士, 讲师, 从事中药的品种、质量与新产品开发研究, Tel: 15861295780, E-mail: youbinsisi@163.com

1 化学成分

截至目前,共发现海州常山含有挥发油类、黄酮类、生物碱类、苯丙素类和糖苷类等几大类化学成分,且主要集中在叶和嫩枝两个入药部位。

1.1 挥发油类成分 海州常山的叶和花具有特异臭味,其挥发油近年才被认识,国内外均有报道,分析表明提取方法和产地不同,成分差别较大。Lee S L^[2]用水蒸气蒸馏方法提取挥发油后进行 GC-MS 分析,发现其超过 60% 的成分来自伽罗木醇、2,6,10,15-四甲基-十七烷、正己醛、2,6,6-三甲基-环己酮以及 5-甲基-3-庚酮等五种物质。阎世才等^[3]采用 CO₂ 超临界萃取挥发油,经 GC-MS 分析并鉴定了 47 个化合物,成分类别涉及芳香族、醇、酚、醛、酮、酯、长链脂肪烃、酸、萜类和胺类等多种化合物,含量最多的是 (E, E, E)-9,12,15-十八碳三烯醇和 (E, E, E)-9,12,15-十八碳三烯酸甲酯,含量均超过 12%。田璞玉^[4]采用较为先进的顶空固相微萃取方法提取挥发油后 GC-MS 分析,认为主要成分有烷烃、醛、醇和酸类,含量超过 10% 的为 2,6,10,14-四甲基十六烷和棕榈醛两种成分。

1.2 黄酮类成分 海州常山中的黄酮类成分自 20 世纪 60 年代即在国内开始分离,首先被发现的是海常素,后陆续有少量报道,目前共发现有 8 个均为黄酮化合物^[5-11,15],差别仅表现在 6,7 和 4' 3 个位置的基因不同,所连接糖基多为葡萄糖醛酸。见图 1。



- 芹菜素: R₁ = OH, R₂ = H, R₃ = OH;
- 芹菜素-7-葡萄糖醛酸: R₁ = C₆H₉O₆-O, R₂ = H, R₃ = OH;
- 车前草苷: R₁ = C₆H₆O₆-O, R₂ = H, R₃ = OH;
- 臭梧桐素: R₁ = C₆H₉O₆-O, R₂ = OH, R₃ = OCH₃;
- 海州常山苷: R₁ = OH, R₂ = C₆H₉O₆-O-C₆H₉O₅-O, R₃ = OH;
- 海常素: R₁ = C₆H₉O₆-O-C₆H₉O₅-O, R₂ = H, R₃ = OH;
- 刺槐素-7-二葡萄糖醛酸: R₁ = OH, R₂ = C₆H₉O₆-O-C₆H₉O₅-O, R₃ = OCH₃;
- 金合欢素-7-二葡萄糖醛酸: R₁ = C₆H₉O₆-O-C₆H₉O₅-O, R₂ = H, R₃ = OCH₃;

图 1 海州常山的黄酮光化合物

1.3 苯丙素类 本类成分报道都来自日本和韩国,均为新世纪后研究发现,在海州常山中相较于其他成分数量较多,极性较大,多以苷的形式存在,分子中往往含有咖啡酰基团,目前尚未发现有香豆素类化合物。Kim K H^[12]报道从海州常山叶甲醇部位分离得到毛蕊花糖苷,异麦角甾苷和去咖啡酰毛蕊花糖苷 3 个化合物; Lee J Y^[27]提取了咖啡酸和 1-O-咖啡苷; Nagao^[14]采用活性跟踪分离得到了 3,4-二羟基苯乙醇及其单糖苷、咖啡酸甲酯、去鼠李糖洋丁香酚苷和去鼠李糖异洋丁香酚苷; Kang D G^[13]从乙酸乙酯部位分离得到洋

丁香酚苷、米团花苷、地黄苷、异洋丁香酚苷和异地黄苷 5 个苯丙素苷化合物,但经查阅比对,发现上述化合物中洋丁香酚苷和毛蕊花糖苷属同种物质,异洋丁香酚苷与异麦角甾苷亦属同种物质;此外尚发现有焦地黄苯乙醇苷 D^[30]。

1.4 糖苷类 此类成分较少,目前仅有 Chae S^[16]分离到的一种新自然糖苷,经化学和波普分析后将其命名为臭梧桐糖苷 (trichotomoside),其结构为 2-(3-羟基-4-甲氧基苯基丙酮)乙基-3-O-(2,3-二-O-乙酰基-α-L-吡喃鼠李糖基)-4-O-[(2E)-3-(3-羟基-4-甲基苯基丙酮)prop-2-烯酰]-β-D-吡喃葡萄糖。

1.5 生物碱类 生物碱类成分早在 1950 年代就有徐淑云等^[17]报道,目前共发现有 3 个,均为喹唑啉酮类化合物,分别是常山碱、常山定碱和异常山碱。

1.6 其他类 从八月花期海州常山中尚发现有中肌醇^[6]、植物血凝素以及海州常山苦素甲和海州常山苦素乙等苦味质^[18]。

2 药理作用

海州常山在民间多用于平肝降压和祛风除湿,现代药理研究表明其具有多种药理活性,国内相关研究主要集中在降压、镇静和镇痛机制研究上,时间多处于 20 世纪五、六十年代;国外相关研究则主要集中在抗炎、抗氧化等作用机制研究,以东亚韩国和日本研究报道较多,且大多是 21 世纪之后开展的研究。

2.1 降压作用 国内药理研究最早即开始于降压机制。将海州常山按照不同提取方法分别制备成煎剂、热浸剂、碱溶盐沉提出物和有机溶剂提出液 4 种剂型,经麻醉犬和大鼠降压对照试验后发现,碱溶盐沉提出物和热浸剂降压明显,煎剂较差,而有机溶剂浸出液没有降压作用,提示海州常山的降压作用与大极性成分有关,进一步研究表明其降压机制与直接扩张体血管、内脏血管和阻断植物神经节有密切关系^[17,19-20]。单体物质降压实验表明梧桐素给大鼠灌胃有降压作用,麻醉犬 1~2 g·kg⁻¹ 剂量时降压幅度可达 15~30 mmHg^[7,22]。Kang D G^[13]报道洋丁香酚苷、米团花苷、地黄苷、异洋丁香酚苷和异地黄苷等苯丙素类成分能够显著地抑制血管紧张素转换酶 (ACE) 活性。Lu G W^[23]发现将海州常山提取物向大鼠和犬静脉给药,可以使其肾血管扩张并增加尿量和钠排出,短期灌胃给药即可降低自发性高血压大鼠血压,对照组正常血压大鼠无影响,灌胃 6 周后可抑制自发性高血压大鼠血压上升。与常用降压中药药效进行对比研究,结果显示海州常山比藜芦、黄芩及萝芙木降压效力要稍差,与二仙合剂相似,但比杜仲要好^[21]。

2.2 抗炎作用 将海州常山、豨薟草或鬼针草各自水煎剂单味应用,对大鼠甲醛性或蛋清性关节炎均无明显作用,但是其与鬼针草 (1:1) 组成的水煎或乙醇浸泡合剂,抗炎作用与水杨酸钠作用相似,其与豨薟草 (2:1) 组成的豨桐丸也有相似抗炎作用^[24]。Park M A 等^[25]通过酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和逆转录多聚酶链反应实验 (RT-PCR),发现海州常山抑制脂多糖刺激小鼠单核巨噬细胞中肿瘤坏死因子 α

产生和表达有剂量相关性,且电泳迁移实验表明细胞核因子 κ B的活性也受到抑制,认为海州常山通过抑制单核巨噬细胞中NF- κ B依赖的通路来抑制促发炎症基因的表达。Lee J Y^[26]报道单体物质洋丁香酚苷对于蜂毒肽、花生四烯酸和毒胡萝卜素所刺激的肥大细胞,无论胞外是否有 Ca^{2+} 存在均表现出抑制其释放组胺的作用。Lee J Y^[27]以卵清蛋白雾化致敏豚鼠为模型,评估洋丁香酚苷、咖啡酸和1-O-咖啡苷的镇咳效力,结果表明3种物质在 $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量时可显著减少支气管肺泡灌洗液(BALF)上清液中的蛋白含量,在 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量时可抑制组胺含量和磷脂酶A2的活性,并认为洋丁香酚苷总体活性比咖啡酸和1-O-咖啡苷更强,但是3种物质的镇咳作用要比对照药品地塞米松、色甘酸钠和舒喘灵稍差。Min Y S^[11]通过小鼠回流性食管炎和胃炎实验,发现芹菜素-7-O- β -葡萄糖醛吡喃糖苷比奥美拉唑对小鼠回流性食管炎和胃炎更有作用,有望进一步开发成为一种新的消化系统类药物。Choi J H^[28]以角叉菜胶对大鼠后足趾致炎造模研究海州常山甲醇提取物的抗炎效力,发现60%甲醇提取物的抗炎活性比吲哚美辛要高,同时能抑制RAW 264.7细胞中的 PGE_2 的产生,而Kim K H^[12]通过同样的实验也证明80%甲醇总提取物和毛蕊花糖苷的抗炎活性与阴性对照组比较具有显著性差异。

2.3 抗氧化作用 Chae S等^[16,29]研究发现臭梧桐糖苷、异洋丁香酚苷和焦地黄苯乙醇苷均具有DPPH自由基清除活性,可抑制脂质过氧化,同时对暴露于 H_2O_2 和 γ -射线中的中国仓鼠肺成纤维细胞(V79-4)活力具有较好保护作用,减少 H_2O_2 导致的细胞凋亡,其中异洋丁香酚苷和焦地黄苯乙醇苷D还可以增强细胞的抗氧化酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性^[30]。

2.4 镇痛作用 用电刺激鼠尾法测定海州常山的镇痛作用,以其茎叶干燥粉末制成煎剂为样品,将开花前与开花后样品分别试验,结果表明臭梧桐具有一定的镇痛作用,并证实开花前效果较开花后为好^[31]。徐淑云等^[22]利用改良后的镇痛装置试验,发现臭梧桐有良好的镇痛作用,按 $4\sim 8\text{ mg}/10\text{ g}$ 剂量小鼠腹腔注射,效果比吗啡 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的镇痛作用强而且持久。

2.5 镇静作用 给小鼠灌服和腹腔注射海州常山煎剂发现有轻度镇静作用,加大剂量也不引起睡眠^[32]。利用改良后的镇静装置进行试验,根据镇静指数和显著性测验证明梧桐素的作用远比血平作用强,而且小剂量的梧桐素即能显著延长戊烷巴比妥钠的麻醉作用^[7]。

2.6 抗细胞增殖 Nagao等^[14]研究发现海州常山所含多种物质具有抗细胞增殖活性,其中洋丁香酚苷和异洋丁香酚苷可有选择性地抑制小鼠黑色素瘤细胞株 $\text{B}_{16}\text{F}_{10}$ 的繁殖,其 IC_{50} 均为 $8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,其余物质咖啡酸甲酯($26\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、3,4-二羟基苯乙醇($8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、3,4-二羟基苯乙醇苷($10\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、去鼠李糖洋丁香酚苷($6\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、去鼠李糖异洋丁香酚苷($6\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),构效关系研究表明其抗细

胞增殖活性主要来自于分子结构中的3,4-二羟基苯乙基基团和3,4-二羟基肉桂酰基团(咖啡酰基团),且前者效能要高于后者。

2.7 抗艾滋病病毒 Hyoung Ja Kim等^[15]将洋丁香酚苷、异洋丁香酚苷、地黄苷、异地黄苷、车前草苷C、焦地黄苯乙醇苷D和米团花苷7个化合物进行HIV-1整合酶活性抑制筛选,发现洋丁香酚苷和异洋丁香酚苷具有抑制活性,它们的 IC_{50} 值分别是 (7.8 ± 3.6) 、 $(13.7\pm 6.0)\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.8 其他作用

2.8.1 灭蚊作用 Lee S L^[2]将海州常山挥发油对埃及伊蚊进行毒性试验,发现含量较高的2,6,10,15-四甲基-十七烷活性最强,其对第四产程埃及伊蚊的 IC_{50} 仅需 32.78×10^{-6} , IC_{90} 仅为 93.72×10^{-6} 。

2.8.2 砷污染土壤修复 大量筛选研究表明,海州常山对被污染土壤和地下水中的砷有浓缩和转移功能,其中生物浓缩和转移因子大于1,可以作为被砷污染土壤和地下水的植物修复工具之一^[33]。

3 讨论

海州常山为东亚特有植物,近年日本和韩国对其研究加快了步伐,我国尽管开展研究较早,但是后续跟踪研究少且面窄。目前化学成分研究成果主要集中在黄酮苷类和苯丙素类等大极性物质部分,中等及偏小极性物质发现较少,挥发油成分各文献报道中成分数量与类别差别较大,可能与不同产地和提取方法相关;药理研究方面虽发现有降压、抗炎等多种作用,但对单体物质研究主要还集中在大极性的苯丙素苷类成分部分,中等及偏小极性成分活性研究以及毒理安全性研究鲜见报道。

民间认为,花前海州常山综合效果比花后好,其原因尚不清楚;历史上海州常山曾被作为常山使用,因功效有部分相似,但二者之间尚缺乏区别研究;同时作为较常用的中药材,应用前景广阔,但其质量标准尚未建立,这些均需将海州常山进行整体系统研究,加以开发。

【参考文献】

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:10.
- [2] Lee S L, Moon H I. Immunotoxicity activity of 2,6,10,15-tetramethylheptadecane from the essential oils of *Clerodendron trichotomum* Thunb. against *Aedes aegypti* L [J]. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 2010,32(4):705.
- [3] 阎世才,田瑄. 海州常山叶挥发性化学成分研究[J]. 兰州大学学报:自然科学版,2003,29(3):105.
- [4] 田璞玉,李昌勤,王金梅,等. 海州常山挥发性成分HS-SPME-GC-MS分析[J]. 天然产物研究与开发,2011,23(6):1077.
- [5] 曾广方,周炳南,赵志远. 中药黄酮类的研究V. 海州常山成分的研究(新黄酮苷海常素的分离及其化学结构)[J]. 药学报,1963,10(8):480.

- [6] 陈泽乃,徐佩娟,姚天荣. 臭梧桐中海常素的波谱分析[J]. 药学学报,1988,23(10):789.
- [7] 徐淑云,彭华民,顾雅珍. 臭梧桐的药理研究(第四部分:臭梧桐素甲的镇静与降压作用)[J]. 安医学报,1960,4(2):8.
- [8] 姚仲青,郭青. 海州常山叶的化学成分研究(I)[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(6):103.
- [9] 王洪诚. 法氏海州常山的降压成分[M]. 国外医学参考资料:药学分册,1978,4:242.
- [10] Okigawa M, Hatanaka H, Kawano N, et al. A new glycoside, acacetin-7-glucurono-(1 lead to 2)-glucuronide from the leaves of *Clerodendron trichotomum* [J]. Tetrahedron Letters,1970,6(33):2935.
- [11] Min Y S, Yim S H, Bai K L, et al. The effects of apigenin-7-*O*-beta-*D*-glucuronopyranoside on reflux oesophagitis and gastritis in rats [J]. Autonomic & Autacoid Pharmacology,2005,25(3):85.
- [12] Kim K H, Kim S, Jung M Y, et al. Anti-inflammatory phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* leaves [J]. Arches Pharmacol Research, 2009,32(1):7.
- [13] Kang D G, Lee Y S, Kim H J, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitory phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum*[J]. J Ethnopharmacol, 2003,89(1):151.
- [14] Nagao T, Abe F, Okabe H. Antiproliferative constituents in the plants Leaves of *Clerodendron bungei* and leaves and bark of *C. trichotomum*[J]. Biol Pharm Bull,2001,24(11):1338.
- [15] Hyoung Ja Kim, Eun-Rhan Woo, Cha-Gyun Shin. HIV-1 integrase inhibitory phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* [J]. Achieves of Pharmacol Research,2001,24(6):289.
- [16] Chae S, Kang K A, Kim J S, et al. Trichotomoside: a new antioxidative phenylpropanoid glycoside from *Clerodendron trichotomum* [J]. Chemistry & Biodiversity,2006,3(1):41.
- [17] 徐淑云,邢文睿. 臭梧桐的药理研究(I . 臭梧桐热浸剂及提出物的毒性和降血压作用)[J]. 药学学报,1959,12(9):734.
- [18] Usui R, Hirota J, Omi T, et al. Flow cytometric analysis of phenotypes of canine red blood cells with FITC-labeled *Clerodendron trichotomum* lectin [J]. J Veterinary Medical Science,1994,56(3):593.
- [19] 徐淑云. 臭梧桐的药理研究(II . 臭梧桐降压机制的研究)[J]. 生理学报,1959,25(4):272.
- [20] 徐淑云,彭华民. 臭梧桐的药理研究(第三部分 臭梧桐降压机制的进一步研究)[J]. 安医学报,1960,3(2):1.
- [21] 王孝路,李晓玉,丁光生. 治疗高血压药物的研究(VI. 狗口服海州常山煎剂的实验治疗)[J]. 药学学报,1960,8(2):88.
- [22] 徐淑云,彭华民,顾雅珍. 臭梧桐的药理研究(第五部分 臭梧桐素的镇痛与降压作用)[J]. 安医学报,1960,3(2):13.
- [23] Lu G W, Miura K, Yukimura T. Effects of extract from *Clerodendron trichotomum* on blood pressure and renal function in rats and dogs [J]. J Ethnopharmacol,1994,42(2):77.
- [24] 刘耕陶,宋振玉. 针桐合剂对大鼠实验室关节肿的治疗作用[J]. 药学学报,1964,10:62.
- [25] Park M A, Kim H J. Anti-inflammatory constituents isolated from *Clerodendron trichotomum* Tunberg leaves (CTL) inhibits pro-inflammatory gene expression in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages by suppressing NF-kappaB activation [J]. Archives of pharmacol research,2007,30(6):755.
- [26] Lee J H, Lee J Y, Kang H S, et al. The effect of acteoside on histamine release and arachidonic acid release in RBL-2H3 mast cells [J]. Archives of Pharmacol Research,2006,29(6):508.
- [27] Lee J Y, Lee J G, Sim S S, et al. Anti-asthmatic effects of phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* leaves and *Rumex gmelini* herbes in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin[J]. Phytomedicine,2011,18(2/3):134.
- [28] Choi J H, Whang W K, Kim H J. Studies on the anti-inflammatory effects of *Clerodendron trichotomum* Thunberg leaves [J]. Archives Pharmacol Research, 2004,27(2):189.
- [29] Chae S, Kim J S, Kang K A, et al. Antioxidant activity of isoacteoside from *Clerodendron trichotomum* [J]. J Toxicol Environ Health,2005,68(5):389.
- [30] Chae S, Kim J S, Kang K A, et al. Antioxidant activity of jionoside D from *Clerodendron trichotomum* [J]. Biol Pharm Bull,2004,27(10):1504.
- [31] 王玉润,沈家麒. 臭梧桐的镇痛作用[J]. 上海中医药杂志,1957,4:11.
- [32] 沈家麒,王玉润. 臭梧桐的降低血压作用[J]. 上海中医药杂志,1957,5:32.
- [33] Mahmud R, Inoue N, Kasajima S Y. Assessment of potential indigenous plant species for the phytoremediation of arsenic-contaminated areas of Bangladesh [J]. Inter J Phytoremediation, 2008, 10(2):117.

[责任编辑 邹晓翠]