

· 综述 ·

藏药榜嘎化学成分和药理作用的研究进展

罗明^{1,2,3}, 李春^{2,3*}, 林丽美⁴, 王智民^{2,3}, 郭五保⁵

- (1. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700;
3. 中药质量控制技术国家工程实验室, 北京 100700; 4. 湖南中医药大学, 长沙 410208;
5. 陕西中医药研究院实验中心, 西安 710003)

[摘要] 总结藏药榜嘎在化学、药理和临床方面的研究进展。查阅国内外近年来的科技文献、书籍, 并对其进行分析归纳。榜嘎中的化学成分主要包括生物碱类、黄酮类和挥发油类等成分, 目前已分离到的生物碱有22个, 黄酮有3个, 挥发性成分35个。其主要活性集中在抗炎、抗病毒、抗癌等研究上, 主要以复方的形式用于流行性感冒、各种炎症和病毒感染等的治疗。榜嘎的化学成分研究很少, 活性研究仅限于粗提物的抗炎、抗病毒研究, 作用机制和毒性研究极少, 应加强榜嘎化学成分、有效部位和有效单体、作用机制及毒性研究, 为扩大该药材的应用开发提供依据。

[关键词] 榜嘎; 船盔乌头; 甘青乌头; 化学成分; 药理作用

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0298-05

Research Progress on Tibetan Medicinal Herb Ponkar

LUO Ming^{1,2,3}, LI Chun^{2,3*}, LIN Li-mei⁴, WANG Zhi-min^{2,3}, GUO Wu-bao⁵

- (1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;
2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100700, China;
3. National Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Herbal Medicines,
Beijing 100700, China; 4. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China;
5. Experimental Center of Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the research progress on chemical components, pharmacological actions and clinical utility of Herba Aconiti Ponka. **Method:** Literatures about Ponka in plenty of scientific journals and books were referred to, and the progress of the chemical components, pharmacological actions and clinical utility were summarized. **Result:** Up to now, the chemical components isolated from Ponka mainly included 22 alkaloids, 3 flavonoids and 35 volatile oils. Pharmacological references showed that it exhibited various biological effects e. g. anti-inflammation, antiviral and anticancer. Clinical references showed that it is mainly used to treat influenza, pneumonia, hepatitis, common inflammation, as well as virus infection. **Conclusion:** It's not enough in the study of Ponka. In the future, we should focus on the chemical compositions, effective fractions and compounds, and the mechanism of actions and toxicology of Ponka, so that we can provide references and basis for the further application and exploitation for new drug development.

[Key words] Ponka; *Aconitum naviculare*; *A. tanguticum*; chemical compositions; pharmacological actions

榜嘎是藏医常用药物之一, 来源系毛茛科乌头属植物船盔乌头 *Aconitum naviculare* (Bruhl.) Stapf 或甘青乌头(又名

[收稿日期] 20111020(746)

[基金项目] “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-005-004-014)

[第一作者] 罗明, 在读研究生, 从事中药化学成分的研究, Tel:010-64014411-2984, E-mail: lantdhgd@126.com

[通讯作者] *李春, 博士, 副研究员, 从事中药化学及质量标准研究, Tel:010-64014411-2984, E-mail: wenyeli@yahoo.com.cn

唐古特乌头) *A. tanguticum* (Maxim.) Stapf 的干燥全草^[1], 主要分布于西藏南部海拔3 200 m 以上的高山草甸或碎石带,此外陕西南部、甘肃、青海、四川西部、云南西北部等地也有出产^[2]。榜嘎性凉、味苦,有小毒,具清热解毒功效,用在多种藏药复方制剂中,用于治疗传染病发热,肝、胆热病,肺热,肠热,流行性感胃及食物中毒等^[3]。乌头属植物大多以块根或根入药,但榜嘎却以全草入药^[4]。现代研究表明,榜嘎具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等药理活性。本文对榜嘎化学成分、药理作用及临床应用的研究进展作一系统总结,以期为该药的深入研究提供参考。

1 化学成分

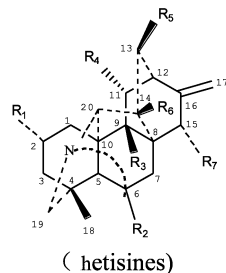
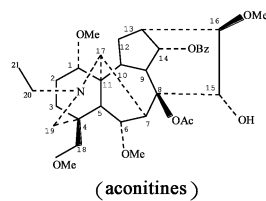
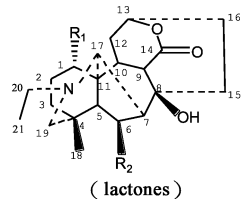
榜嘎化学成分的研究较少,迄今为止,从榜嘎中已分离

得到了22个生物碱类和3个黄酮苷类化合物,并采用GC-MS鉴定了其挥发油的35个化学成分。目前,二萜类生物碱被认为是榜嘎抗炎镇痛的主要活性成分。

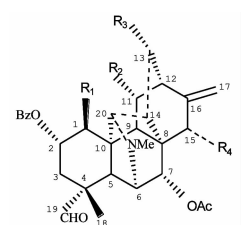
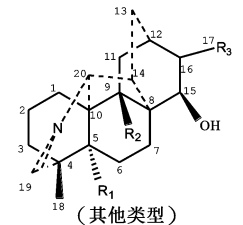
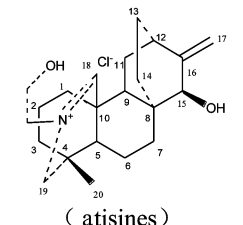
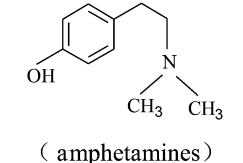
1.1 生物碱类成分 早在20世纪80年代,肖培根等就采用薄层色谱法对船盔乌头和甘青乌头中的总生物碱成分进行了比较,发现二者化学成分很相近;通过与对照品比较发现这两种植物中均含有苯甲酰异叶乌头碱、异叶乌头碱和阿替辛,并且从船盔乌头中分离得到了这3个生物碱^[5]。依据骨架结构及取代基的差异^[6],榜嘎中分离得到的生物碱可分为下列3大类:①C19型二萜生物碱(7个);②C20型二萜生物碱(14个);③苯丙胺类生物碱(1个)。其结构见表1^[7-16]。

表1 榜嘎中已分离鉴定的生物碱类成分

No.	名称	分子式	MW	参考文献	结构类型
1	6-acetylheteratisine	C ₂₄ H ₃₅ NO ₆	434	7	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OAc
2	6-benzoylheteratisine	C ₂₉ H ₃₇ NO ₆	496	4, 7, 16	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OBz
3	dehydroheteratisine	C ₂₂ H ₃₁ NO ₅	390	7	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = [= O]
4	heteratisine	C ₂₂ H ₃₃ NO ₅	392	4, 7, 16	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = OH
5	heterophyllidine	C ₂₁ H ₃₁ NO ₅	378	7	R ₁ = OH, R ₂ = OH
6	heterophylline	C ₂₁ H ₃₁ NO ₄	362	7	R ₁ = OH, R ₂ = H
7	talatizamine	C ₂₄ H ₃₉ NO ₅	421	8, 16	-
8	dihydrogeyerine	C ₂₅ H ₃₅ NO ₅	430	7	R ₁ = OH, R ₂ = OH, R ₃ = H, R ₅ = OH, R ₆ = H, R ₇ = H, R ₄ = COOCH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
9	guanfu base A	C ₂₄ H ₃₁ NO ₆	429	9	R ₁ = OAc, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = OH, R ₅ = OAc, R ₆ = OH, R ₇ = H
10	guan-fu base Z	C ₂₄ H ₃₃ NO ₅	416	7	R ₁ = COOCH(CH ₃) ₂ , R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = OH, R ₅ = OH, R ₆ = OH, R ₇ = H
11	9-hydroxynominine	C ₂₀ H ₂₇ NO ₂	314	8, 16	R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = OH, R ₄ = H, R ₅ = H, R ₆ = H, R ₇ = OH
12	hetisinone	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	342	8, 16	R ₁ = [= O], R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = OH, R ₅ = OH, R ₆ = H, R ₇ = OH
13	venulol	C ₂₀ H ₂₇ NO ₂	314	7	R ₁ = H, R ₂ = OH, R ₃ = H, R ₄ = OH, R ₅ = H, R ₆ = H, R ₇ = H



续表 1

No.	名称	分子式	MW	参考文献	结构类型	
14	barbisine	C ₃₃ H ₃₅ NO ₉	589	10, 16	R ₁ = OAc, R ₂ = OH, R ₃ = [= O], R ₄ = H	 <p>(19,21-seconhetisans 型)</p>
15	tangutisine A	C ₄₁ H ₄₃ NO ₁₁	725	10, 16	R ₁ = H, R ₂ = OAc, R ₃ = OBz, R ₄ = OAc	
16	tangutisine B	C ₃₃ H ₃₅ NO ₉	589	16	R ₁ = H, R ₂ = OAc, R ₃ = [= O], R ₄ = OAc	
17	tongolinine	C ₂₀ H ₂₇ NO ₂	314	7	R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = [= CH ₂]	
18	tangutim ine	C ₂₀ H ₂₇ NO ₂	314	8, 16	R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = [= CH ₂]	 <p>(其他类型)</p>
19	naviculine A	C ₂₀ H ₂₇ NO ₂	314	11	R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = CH ₂ OH, C ₁₅ = C ₁₆	
20	naviculine B	C ₂₀ H ₂₇ NO ₂	314	11	R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = [= CH ₂]	
21	atisine	C ₂₂ H ₃₃ NO ₂	343	4, 8, 16	-	 <p>(atisines)</p>
22	hordeine	C ₁₀ H ₁₅ NO	165	8, 16	-	 <p>(amphetamines)</p>

由于乌头属药材中酯型生物碱类具有一定的毒性,在对其生物碱成分研究之后,有学者对其进行了含量测定,以保证临床用药安全。利用双酯型生物碱结构中含有的苯甲酸酯基可定量水解为苯甲酸的特点,陈燕等^[17]以苯甲酸为标识成分,采用 HPLC 法测定了榜嘎中双酯型生物碱的含量,并采用紫外分光光度法测定其中酯型生物碱的含量,其结果显示,以乌头碱计,5 批榜嘎药材中双酯型生物碱含量介于 0.008% ~ 0.022%,而酯型生物碱含量介于 0.122% ~ 0.311%。

杨长花等分别采用酸性染料比色法和酸碱滴定法测定了秦岭产甘青乌头地上部分和块根中的生物碱含量,结果显示块根中的总生物碱含量(花期含量为 2.24%,果期为 2.42%)远远高于地上部分的含量(花期含量为 0.58%,果期为 0.61%)。同时,作者还采用盐酸羟胺-高氯酸铁比色法测定了块根中酯型生物碱含量,测得花期含量为 0.33%,而果期为 0.28%^[18-19],远远超过 2010 年版《中国药典》中川乌项下酯型生物碱的限量要求(0.050% ~ 0.17%)。

1.2 黄酮苷类成分 2006 年有学者^[12]从船盔乌头中分离得到 3 个新黄酮苷类成分,分别为 3-*O*-[β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-(4-*O*-*tans-p*-coumaroyl)- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -*D*-glucopyranosyl]-7-*O*-[β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -*L*-rhamnopyranosyl] kaempferol 3-*O*-[β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-(4-*O*-*tans-p*-coumaroyl)- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -*D*-glucopyranosyl]-7-*O*-[β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -*L*-rhamnopyranosyl] quercetin 和 7-*O*-[β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -*L*-rhamnopyranosyl] quercetin。

1.3 挥发油类成分 甘青乌头中挥发油含量约为 0.7%,采用 GC-MS 法鉴定了其中 35 个化合物的结构,其中萜类成分占 54.33%,脂肪族碳氢化合物占 17.56%,其他化合物占 10.12%;萜类成分中单萜类成分占 41.66%,主要化合物如(-)-*tran*-pinocarvyl acetate (15.6%)、桉树脑(6.82%)、3-蒎烷酮(3.64%)和松炭烷(3.34%);倍半萜类占 12.67%,主要化合物有杜松醇(2.93%)、cubenol(2.33%)等^[20]。

2 药理作用

2.1 抗菌作用 以抑菌圈和最小抑菌浓度(MIC)为评价指

标,采用琼脂扩散法和微量稀释法研究了8种藏药的体外抑菌活性,结果显示甘青乌头水提物和醇提物对所选菌种均有一定的抑制作用,并且抑菌活性与浓度呈正相关。进一步研究表明,甘青乌头乙醇总提取物、挥发油及生物碱类的抑菌活性强弱依次为:挥发油>水溶性生物碱>脂溶性生物碱>乙醇总提取物;各种提取物对革兰氏阳性菌的抑制效应比阴性菌显著一些;对通常抗生素难抑制的白色念珠菌效果最好,尤其是生物碱类该特性非常突出^[16]。

2.2 抗病毒作用 张春江等^[21]采用Vero细胞体外培养系统和小鼠脑炎模型体内试验综合评价了甘青乌头乙醇提取物对单纯疱疹病毒II型(HSV-2)的抑制作用,并采用定量荧光PCR法和蚀斑法考察了甘青乌头体外抗病毒作用机制。体外试验结果显示,细胞病变法和蚀斑法测得甘青乌头乙醇提取物的半数有效浓度(EC₅₀)分别为2.25,1.68 g·L⁻¹,治疗指数TI分别为2.47,3.32,LD₅₀为0.85 g·kg⁻¹;体内小鼠脑炎模型实验表明,甘青乌头0.1,0.2 g·kg⁻¹·d⁻¹剂量组能延长小鼠平均存活天数,显示弱的死亡率。推测甘青乌头主要是通过直接灭活病毒,降低病毒感染性来发挥抗病毒作用的。

随后作者进一步探讨了甘青乌头水溶性生物碱(AWA)和脂溶性生物碱(ALA)抗HSV-2的作用和机制,结果表明AWA抗HSV-2的活性大于ALA,前者可能通过抑制HSV-2复制循环的各个环节起作用,后者则通过直接灭活HSV-2起作用^[22]。

2.3 抗炎作用 通过灌胃给药小鼠的方式,对船盔乌头总生物碱(含量>75%)的抗炎作用进行了研究。实验表明船盔乌头总生物碱能抑制二甲苯所致小鼠耳肿胀、冰醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增加,对抗酵母多糖A、角叉菜胶所致的大鼠足跖肿胀,并有一定的剂量依赖关系,而且船盔乌头总生物碱对酵母多糖A所致炎症反应的抑制作用($P < 0.01$)较消炎痛好($P < 0.05$)^[23]。用弗氏完全佐剂建立关节炎模型大鼠模型,观察榜嘎总碱对炎症介质环氧合酶-2(COX-2)、白细胞介素1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)、前列腺素(PGE₂)活性的影响,从而探讨其抗炎作用机制。结果表明,榜嘎总碱能显著降低关节炎模型大鼠血清中COX-2的活性及IL-1, TNF, PGE₂的含量,并呈现一定的量-效关系。此外,体外试验表明榜嘎总碱对体外培养细胞COX-2有明显的抑制作用。上述结果提示榜嘎总碱可能是通过抑制COX-2来表现抗炎作用的^[24]。

2.4 抗肿瘤作用 采用SRB法检测了甘青乌头的脂溶性生物碱类和水溶性生物碱对肝癌细胞HepG-2和肺癌细胞Lewis增殖的抑制作用,结果显示两者对人源肝癌细胞HepG-2和鼠源肺癌细胞Lewis的增殖均有一定的抑制作用,且抑制作用随药物浓度的增加和作用时间的延长而增强。其中水溶性生物碱在0.5~8 g·L⁻¹比脂溶性生物碱的抑制作用更加明显^[16]。

3 临床应用

榜嘎多用在复方制剂中,比如十一味金色丸、十二味翼

首散、十三味榜嘎散等,其中十二味翼首散、十三味榜嘎散均收载于2010年版《中国药典》的成方制剂中。青海省藏医院才让吉医生选用十二味翼首散和四味藏木香汤,治疗流行性感,经108例临床观察,显效率为89.8%,有效率为8.3%,无效率为1.9%^[25]。另外,朋毛等^[26]用以鬼白、沙棘膏、甘青乌头、藏紫草等藏药制成的二十五味鬼白丸治疗妇科病患者150例,患者均有下腹痛,腰痛,腰酸,白带增多,月经失调如经期延长、月经过多,继发性痛经,继发不孕等症状,治疗结果为显效108例,占总例数的72%;有效36例,占24%;无效6例,占4%;总有效率为96%。用由獐牙菜(藏茵陈)、甘青乌头、苦苣菜等组成的晶珠肝泰舒胶囊治疗病毒性肝炎,其中治疗组(晶珠肝泰舒胶囊)60例,对照组(东宝肝泰胶囊)20例,发现治疗组和对照组均具有改善肝炎症状与体征、退黄降酶的良好效果,但在回缩肝脾肿大方面,尤其在肝功复常时间上治疗组明显优于对照组,晶珠肝泰舒胶囊除有显著的护肝作用外,还有肯定的抗病毒作用^[27]。

4 结语

综上,榜嘎化学成分的研究主要集中于生物碱类成分,其他结构类型的化合物涉猎极少;药理方面的研究集中于抗炎、抗病毒和抗肿瘤方面,作用机制尚不深入,有待进一步深入研究。因此,对榜嘎的研究应着重于:①榜嘎化学成分的系统研究,以阐明该藏药的药效物质基础并期望发现新颖结构、高效低毒的先导化合物;②榜嘎在抗炎、抗病毒等方面的突出活性,但涉及其有效部位、有效成分及药理作用机制的研究较少,应加强对各部位及单体成分的药理研究,为研制出疗效确切,副作用小和能广泛应用于临床的藏药新药提供依据;③榜嘎有小毒,我们的研究也提示榜嘎提取物有一定的毒性,为保证临床用药的安全性,应开展其毒性成分和毒性作用及限量的研究;④船盔乌头已被列为一级濒危藏药材之一,对榜嘎的开发利用要以科学的发展观为指导,在系统研究的基础上,建立榜嘎药材保护基地,并对其进行全方位、多层次地综合利用和产品的深加工,以提高其利用效率和保护其药用资源。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S].2010:附录26.
- [2] 中国药材公司.中国中药资源志要[M].北京:科学出版社,1994:311.
- [3] 马世林,罗达尚,毛继祖,等.四部医典[M].上海:上海科学技术出版社,1987:39.
- [4] 符华林.我国乌头属药用植物的研究概况[J].中药材,2004,27(2):149.
- [5] 朱敏,肖培根.常用藏药榜嘎的研究[J].中药材,1989,12(10):17.
- [6] 梁敬钰,薛姣,刘静涵,等.乌头属植物二萜生物碱研究进展[J].海峡药学,2009,21(2):1.
- [7] 林玲,陈东林.毛果甘青乌头中生物碱成分的提取和

- 鉴定[J]. 四川生理科学杂志, 2009, 31(2): 69.
- [8] 杨培明, 王海坝, 蒋山好, 等. 甘青乌头的生物碱[J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(4): 13.
- [9] 李淑红, 陈志. 唐古特乌头化学成分的研究[D]. 西宁: 青海师范大学硕士学位论文, 2008.
- [10] Liang L, Zhao J F, Wang Y B, et al. A Novel 19, 21-secohetisan diterpenoid alkaloid from *Aconitum tanguticum*[J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2004, 87: 866.
- [11] Zhu H J, Cao J X, Ren J, et al. Two new C-20-diterpenoid alkaloids from the Tibetan Medicinal plant *Aconitum naviculare* Stapf[J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2008, 91: 1954.
- [12] Bharat Babu Shrestha, Stefano Dall'Acqua, Mohan Bikram Gewali, et al. New flavonoid glycosides from *Aconitum naviculare* (Bruhl) Stapf[J]. *Carbohydrate Res*, 2006, 341: 2161.
- [13] 陈迪华, 宋维良. 甘青乌头的生物碱成分[J]. 中草药, 1985, 16(8): 2.
- [14] Joshi B S, Chen D H, Zhang X, et al. Tangutisine. A new diterpenoid alkaloid from *Aconitum tanguticum* (Maxim.) Stapf[J]. *Heterocycles*, 1991, 32(9): 1793.
- [15] Joshi B S, Bai Y, Chen D H, et al. Tangirine, a novel dimeric alkaloid from *Anonitum Tanguticum* (Maxim) Stapf[J]. *Tetrahedron Letters*, 1993, 34(47): 7525.
- [16] 傅永红, 李红玉, 张春江, 等. 藏药甘青乌头抗菌、抗肿瘤活性研究以及兔耳草抗病毒活性研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2008.
- [17] 陈燕, 易进海, 刘云华, 等. HPLC 法测定藏药铁棒锤、榜嘎中双酯型生物碱的含量[J]. 世界科学技术——中医药现代化·中药研究, 2009, 11(4): 570.
- [18] 杨长花, 王西芳. 秦岭产 4 种乌头地上部分生物碱含量测定[J]. 西北药学杂志, 2008, 23(6): 364.
- [19] 杨长花, 王西芳. 秦岭产 4 种乌头块根的生物碱资源研究[J]. 西北药学杂志, 2008, 23(5): 303.
- [20] Zhang ChunJiang, Liu ChunMei, Yun Tian, et al. Chemical composition and antimicrobial activities of the assential oil of *Aconitum tanguticum*. *J Chin Pharm Sci*, 2009, 18(3): 240.
- [21] 张春江, 李薇, 孙振鹏, 等. 藏药甘青乌头抗单纯疱疹病毒 II 型体内外作用研究[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(1): 26.
- [22] 张春江, 李薇, 孙振鹏, 等. 藏药甘青乌头生物碱抗单纯疱疹病毒 II 型体内外作用[J]. 兰州大学学报, 2010, 36(4): 1.
- [23] 瞿燕. 藏药榜嘎总生物碱的抗炎实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2412.
- [24] 曾锐, 侯新莲, 高宇明. 榜嘎总碱对关节炎模型大鼠炎症因子表达的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(3): 427.
- [25] 才让吉. 藏药十二味翼首散合四味藏木香汤治疗流行性感 108 例[J]. 中国民族医药杂志, 1999, 5(3): 13.
- [26] 朋毛, 林统德. 二十五味鬼白丸临床应用疗效观察[J]. 中国民族民间医药杂志, 1999(38): 135.
- [27] 王玉清, 马晓雨, 张玉良. 晶珠肝泰舒胶囊治疗 80 例病毒性肝炎疗效分析[J]. 青海医药杂志, 2001, 31(2): 54.

[责任编辑 顾雪竹]