

瑞香狼毒研究进展

李晓惠, 项 勋, 唐晓萍, 江华超, 段 纲, 常 华*

(云南农业大学动物医学院, 云南昆明 650201)

摘 要:瑞香狼毒作为一种传统中药材, 具有抗菌、抗肿瘤、杀虫、止痒等药用功效, 国内外科学工作者对其进行了较深入的研究, 并取得了一定的研究成果。论文从生物学特性、化学成分、药理活性、毒性作用、应用价值等方面对瑞香狼毒进行综述, 为进一步开发和利用这味有毒中草药提供参考。

关键词:瑞香狼毒; 化学成分; 药理活性

DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.04.018

中图分类号: S856.9

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)04-0096-04

瑞香狼毒(*Stellera chamaejasme* L.)为瑞香科(Thymelaeaceae)狼毒属(*Stellera*)多年生草本植物^[1], 又名断肠草、红狼毒、馒头花、山萝卜、打碗花、红火柴头花等。我国对其最早的记载出自《神农本草经》。瑞香狼毒主要生长在海拔较高、地势险峻、气候恶劣的干燥向阳山坡及高山草地, 在我国西南、西北、东北、华北、内蒙古及西藏等地均有分布, 资源极其丰富。它在草原生态系统中由于根系发达, 竞争力强, 生物量大, 常与其他优良牧草争夺营养空间和养分, 严重抑制其正常生长, 使可饲用植物种类逐渐减少, 直接影响了畜牧业的发展。瑞香狼毒已成为危害我国草地较为严重的植物之一, 对其的综合治理势在必行。近年来, 研究发现瑞香狼毒中含多种化学成分, 主要有香豆素类、黄酮类、萜类、挥发油类、木质素类及苯丙醇苷类等, 具有杀菌、抗病毒、抗肿瘤及杀虫等药用功效。下面就这些方面的研究进展进行总结。

1 瑞香狼毒的生物学特性

瑞香狼毒在与群落中的其他植物种长期竞争中, 经过长期的自然选择, 形成了本身的生物学特性。瑞香狼毒具有顽强的再生能力, 极强的抗旱能力, 较强的竞争能力等多种生物学特性^[1]。瑞香狼毒地上部分在冬季死亡, 留下地下根越冬, 在春季来临时, 从宿根上萌发出新芽, 快速生长。瑞香狼毒的茎丛生, 每株丛有多个茎株, 膨大茂盛, 每枝茎顶端均生有冠状花序, 产种量大。它的这种结实能力在干枯的草地上远远超过其他植物种。瑞香狼毒的果为坚果, 果皮硬而厚, 落地后, 被采食家畜踏进土层,

经历多年, 仍可存活。瑞香狼毒的叶片呈披针形, 腊质层较厚, 能够忍受长期干旱。瑞香狼毒根粗大木质, 根系入土深, 一年生狼毒根深 10 cm 以上, 二年生狼毒根深 15 cm~20 cm, 三年生狼毒根深 40 cm~50 cm, 四年生狼毒根深可达 60 cm~100 cm, 且瑞香狼毒根有棉性纤维, 当天气干旱时, 棉性纤维可以吸收并且贮存水分和养分, 以供给地上部分度过不良的环境条件。瑞香狼毒根茎发达, 枝繁叶茂, 严重郁蔽周围其它植物种的生长和发育, 是一种急需防除的草原毒草。此外, 瑞香狼毒还具有异株克生作用。周淑清等人研究了瑞香狼毒鲜株的根、茎水浸提液对苜蓿、披碱草、老芒麦等 20 几种植物种子萌发的作用, 并用该植物茎叶粉碎物掺合土壤进行盆栽影响测定, 结果表明瑞香狼毒对所试植物种子的萌发和幼苗生长均有抑制作用, 这种抑制作用的强弱因植物种类及瑞香狼毒的用量不同而有差异。

2 瑞香狼毒的化学成分

2.1 香豆素类

前苏联学者 Tikhomirova 和 Modonova 等分离并鉴定出了 4 种呋喃型香豆素、3 种简单香豆素和 1 种双香豆素^[2], 即 sphondin、isobergaptin、pimpinlin、isopimpinlin、umbelliferone、daphnetin、scopoletin 和 daphnoretin。我国学者于 1996 年首次分离得到异西瑞香素(isodaphnoretin)。目前, 已从瑞香狼毒中分离鉴定出 5, 7-二羟基香豆素(5, 7-dihydroxycoumarin)、瑞香苷(daphini)、伞形花内酯-7-氧葡萄糖苷(umbelliferone-7-O-goucoside)、西瑞香素-7-O-葡萄糖苷(chamaejasmoside)、异西瑞香素

收稿日期: 2018-04-20

基金项目: 国家重点研发计划专项(2017YFD0501405); 云南省兽医专业硕士联合培养基地建设项目(2018ZKY038)

作者简介: 李晓惠(1994-), 女, 云南楚雄人, 硕士研究生, 主要从事兽医药理及毒理学研究。* 通讯作者

B(isodaphnoretinB)等 14 种香豆素类化合物,该类化合物有很好的抗炎、抗凝血、抗癌、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)等活性。

2.2 黄酮类

瑞香狼毒中黄酮类化合物在生态环境中起着重要作用^[3]。黄文魁等^[4]从瑞香狼毒中分离出第 1 个黄酮类单体化合物,并在 1977 年鉴定其为二氢双黄酮化合物并命名为狼毒素。目前已从瑞香狼毒中分离鉴定出狼毒色原酮、莫霍酮、异莫霍酮、(+)-枇杷素、(-)-表枇杷素、(-)-表枇杷素-7-O- β -D-葡萄糖苷、3',14-二甲基-4-4',11-二甲氧基-5,5,7-二羟基苯骈二氢黄酮、芫花醇 A、B 等 46 种黄酮类化合物,该类化合物有很好的抗菌和抗肿瘤活性。还有研究者发现该类化合物对大鼠非酒精性脂肪肝有防治作用^[5]。

2.3 萜类

瑞香狼毒中根部含萜类较多,研究者曾推测对动物产生毒性的可能是该类物质。国外学者 Niwa 和 Ikekawa 从瑞香狼毒中分离得到 6 个萜类化合物^[1],即 Huratoxin、Simplexin、subtoxinA、pimelea factor P₂、stelleram acrinA 和 stelleram acrinB。我国学者于 1995 年从瑞香狼毒甲醇提取物中分离得到尼地吗啉,且发现该物质具有很好的抗 HIV 活性。目前已经分离鉴定出 compound C、Neostrillin、新瑞香素、白桦酸等萜类化合物。

2.4 挥发油类

瑞香狼毒中提取分离到的挥发油类成分主要是小分子饱和烃、醛、酮、酸和酯类的化合物。目前已从瑞香狼毒中探索到 1-苯基己酮-3,7,10-十八二烯酸甲酯、3,7,11-三甲基十二碳-2-反-6-顺-10-三烯醇、胍基甲酰二苯胺、己二酮-2,5、十二酮-6,4-(2,6,6-三甲基-环己烷基)丁烯酮-2、苯甲醇、 α -松油醇、十一烷、十四烷等 29 种挥发油类成分。

2.5 木脂素类及苯丙烯醇苷类

1999 年金常东首次从瑞香狼毒根中分离得到 6 个苯丙烯醇苷类化合物^[4],即针叶菊酯(coniferinoside)、丁香素(syringin)、丁香酚(syringinol)、芥子草酮-1,3-二葡萄糖苷(sinapylal-1,3-diglucoyanoside)、4-(β -D-葡萄糖氧基-1-E-丙烯基-2,6-二甲氧基苯基-6-O- β -D-葡萄糖基- β -D-葡萄糖苷、4-(3-羟基-1-Z-丙烯基)-2,6-二甲氧基苯基- β -D-葡萄糖基- β -D-葡萄糖苷。目前,国内外学者已从瑞香狼毒中分离得到 lirioretinolB、pinoretinol、matairesinol、裂榄脂素、(-)-苯丙三醇单甲醚、樟树宁、黄兰素 C、(-)-苯酚醇、(+)-麻茶酚、异扁柏素、(-)-桉素、拉帕酚

F、落叶松树酯醇 B、牛蒡甙等 30 种木脂素类化合物,且发现此类化合物具有很好的抗氧化及杀虫作用。

2.6 其他成分

狼毒中除上述化学成分外,还含有氨基酸类、鞣质、糖类、皂苷类等,此外还含有钾、钙、镁、铅、铜、锌、铁等金属元素。

3 瑞香狼毒的药理活性

3.1 抗菌活性

李彪等^[6]研究发现瑞香狼毒多糖对大肠埃希菌、枯草芽胞杆菌和金黄色葡萄球菌有抑制作用。孙瑞艳等^[7]研究发现瑞香狼毒根提取物对黄瓜枯萎病菌、辣椒炭疽病菌、西瓜枯萎病菌、茄子黄萎病菌等 9 种病原真菌菌丝生长均有一定的抑制作用。谢文仙已证实瑞香狼毒根中的三萜类物质具有抗菌消炎、抗肿瘤,抗病毒等作用,对瑞香狼毒根中总三萜进行超声提取,最高提取率为 5.86%。瑞香狼毒总三萜提取物不同萃取层对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、沙门菌、志贺菌、铜绿假单胞菌均有抑制作用。此外,国外学者表示瑞香狼毒及其成分能诱导皮肤伤口愈合,有很好的抗菌消炎作用^[8]。

3.2 抗病毒活性

瑞香狼毒的抗病毒作用研究还处在初级阶段。陈道峰^[9]从瑞香狼毒根中提取分离出具有抗 HIV 活性的二萜类化合物。Asada Y 等^[10]从瑞香狼毒中提取出的二萜类化合物瑞香黄烷 A 具有较强的抗 HIV-1 作用且细胞毒性很低。有学者在抗乙型肝炎病毒活性筛选中,发现狼毒色原酮和槲皮素对 HbsAg 和 HbeAg 均有抑制作用,尤其是槲皮素的活性最好,显示出抗乙型肝炎病毒的作用。

3.3 抗肿瘤活性

目前对瑞香狼毒的抗肿瘤作用研究较广泛。Soninkhishig T 等于 2010 年研究报道了瑞香狼毒提取物对细胞生长的抑制作用与慢性白血病 K562 细胞自噬和诱导分化的关系。此外,国外学者还表明瑞香狼毒提取物能抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭,且对 NCI-H157 人肺癌细胞具有明显的抑制作用,其机理主要是通过诱导细胞形态的变化^[11-13]。试验证明了瑞香狼毒提取物具有抗癌作用。

3.4 抗癫痫和抗惊厥活性

我国学者于 2003 年研究发现瑞香狼毒中抗癫痫活性成分主要为黄酮类与香豆素类,且丙酮提取物是一种抗惊厥作用较强且毒性较小的抗癫痫化合物。之后,靳隽等^[14]研究发现,瑞香狼毒乙醇提取

物对小鼠抗惊厥效果最为显著,伞形花内酯为抗惊厥的有效成分之一。且张义伟等^[15]研究发现,瑞香狼毒能改善大鼠的认知功能,可干预大鼠癫痫发作后海马齿状回颗粒层 BrdU 阳性细胞数的异常增生。

3.5 免疫调节作用及抗氧化作用

2012年,陆军等^[16]研究发现瑞香狼毒提取物可增强 MDR-TB 感染小鼠的细胞免疫功能。之后张宪香^[17]研究发现瑞香狼毒可通过抑制 T 细胞活化和细胞因子分泌来发挥抑制细胞免疫的功能。此外,霍强等^[18]研究发现瑞香狼毒中总黄酮具有显著的体外抗氧化作用,且其作用还强于维生素 C。李文龙等^[19]研究发现瑞香狼毒总黄酮提取液可以抑制氧自由基对机体的损伤,从而提高机体的抗氧化能力。瑞香狼毒是一种有开发价值的天然抗氧化剂。

3.6 杀虫活性

已有研究表明瑞香狼毒中一些化合物可用于蚜虫、螨虫、菜青虫及其它害虫防治^[20]。张等宏^[21]研究表明,瑞香狼毒根提取物及石油醚、氯仿萃取物对截形叶螨、二斑叶螨和豌豆蚜具有很好的触杀活性。张雪梅等^[22]研究发现,瑞香狼毒根乙酸乙酯萃取物中分离到的黄酮类化合物狼毒色原酮具有杀螨活性。周康等^[23]还发现瑞香狼毒有较强的杀螺作用。

4 瑞香狼毒的毒性作用

瑞香狼毒是中国草地重要有毒植物,对人类和牲畜具有毒性^[24]。瑞香狼毒全株有毒,根部毒性最大,花粉剧毒,如果在植株盛开时的草场放牧,牛羊等家畜吸入花粉后会导致其中毒死亡。其花粉及根粉会对人产生强烈而持久的辛辣性刺激,严重的可引起过敏性皮炎。张元^[25]把云南狼毒水提液及醇提液灌胃小鼠,结果发现小鼠均死亡,且水提组高于醇提组。之后李云青^[26]研究发现瑞香狼毒的毒性部位在乙酸乙酯部位,对其进行分离纯化得到的异狼毒素、狼毒素、狼毒色原酮、新狼毒素 A 以及瑞香酚对小鼠有毒性作用。虽然瑞香狼毒植物本身带毒,但其制剂是安全的。李锋等^[27]观察瑞香狼毒涂搽剂的急性毒性与外用药的安全性,结果发现瑞香狼毒涂搽剂是一种低毒、对皮肤无刺激性、对眼部有轻微刺激的制剂,外用安全。

5 瑞香狼毒在未来生产中的应用价值

瑞香狼毒在未来生产中有许多的应用价值。在药理价值上,具有杀菌、抗肿瘤、抗癌和抗惊厥抗癫痫等药用功效。现在主要的抗菌制剂大多为化学合

成的,人们越来越迫切地需求绿色、天然、安全的食品以及药剂,瑞香狼毒可开发成为一种植物源杀菌剂。此外,段昕等^[28]试验研究发现瑞香狼毒可增强非小细胞肺癌的治疗效果。通过对瑞香狼毒治疗非小细胞肺癌的临床有效性及安全性的评价,对照组采用吉西他滨联合顺铂治疗,治疗组加用瑞香狼毒挥发物注射治疗,结果发现治疗组的疗效显著高于对照组($P < 0.05$),治疗组不良反应主要为皮疹、腹泻、转氨酶升高等。瑞香狼毒有望开发成为一种抗癌药物。在农业价值方面,瑞香狼毒可以快速杀死植物害虫,且对农作物的正常生产没有影响,与常规农药相比,具有防治效果好,有效期长,用药成本低等特点。瑞香狼毒有望开发成为一种天然植物杀虫剂。瑞香狼毒的工业价值,瑞香狼毒根茎中的纤维可作为生产各种纸张工业的原料,且在去皮后的瑞香狼毒根中检测到 66.49% 的淀粉含量,其可用来发酵生产白酒和工业酒精。此外,瑞香狼毒还具有一定的观赏价值,来自不同地方的瑞香狼毒花色各异,株形不一,可直接作盆花之用,观赏价值较高。

6 小结与展望

综上所述,瑞香狼毒具有同其他植物种进行不断竞争的能力,比其他植物更能适应和耐受较差的环境条件。但其作为一种传统中药材,所含的化合物种类繁多,因而具有多种药理活性,在农业和医学上都能发挥极大的作用。但目前对于其有效成分的提取和药物功效的研究还不够深入,在兽医和医学领域虽已进行瑞香狼毒抗菌、抗肿瘤、杀虫和杀灭动物体内外寄生虫的试验性研究,并初步取得一定的防治效果,但多用瑞香狼毒粗提水提物或醇提物进行试验研究,其有效成分不清楚且没有定量,抑菌作用仅对个别植物病菌和常见人肠道致病菌进行了初步测试,其抗菌谱和抑菌活性成分不明确,在动物上所涉及的寄生虫种类不多。因此,其有效成分的提取和杀虫剂的研究将是以后对其研究的重点内容,将有助于这一有毒中草药的开发利用,展示着良好的应用前景。

参考文献:

- [1] 陈春英. 梧桐花和瑞香狼毒化学成分的研究[D]. 甘肃兰州: 西北师范大学, 2011.
- [2] 王芦笛. 基于液质联用技术的瑞香狼毒化学成分及药代动力学研究[D]. 河北保定: 河北大学, 2017.
- [3] Yan Z, Zeng L, Jin H, et al. Potential ecological roles of flavonoids from *Stellera chamaejasme*[J]. Plant Signaling Behav, 2015, 10(3): 1-3.
- [4] 黄文魁, 张振杰. 瑞香科狼毒中的双二氢黄酮——狼毒素(Chamaejasmine)的结构[J]. 兰州大学学报, 1977(4): 50-54.

- [5] Wang Y, Li J Y, Han M, et al. Prevention and treatment effect of total flavonoids in *Stellera chamaejasme* L. on nonalcoholic fatty liver in rats[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 1-9.
- [6] 李彪, 董刚, 巩红冬, 等. 瑞香狼毒花多糖提取工艺优化及其抑菌活性研究[J]. *西藏大学学报: 自然科学版*, 2017, 32(1): 17-25.
- [7] 孙瑞艳, 陈亚彤, 范海延, 等. 狼毒大戟根提取物抑菌活性及其提取方法初探[J]. *中国蔬菜*, 2010(16): 67-73.
- [8] Kim M, Lee H J, Randy A, et al. *Stellera chamaejasme* and its constituents induce cutaneous wound healing and anti-inflammatory activities.[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42490.
- [9] 陈道峰. Identification and enrichment of anti-HIV diterpenoids from *Stellera chamaejasme*[C]// 第三届中意活性天然产物研讨会暨第一届国际药物化学论坛论文集. 南京: 南京大学医药生物技术国家重点实验室, 2017.
- [10] Asada Y, Sukemori A A, Watanabe B T, et al. Stelleralides A-C, novel potent anti-HIV daphnane-type diterpenoids from *Stellera chamaejasme* L. [J]. *Organic Lett*, 2011, 13(11): 2904-2907.
- [11] Liu X N, Li Y J, Yang Q, et al. *In vitro* inhibitory and pro-apoptotic effect of *Stellera chamaejasme* L extract on human lung cancer cell line NCI-H157[J]. *J Traditional Chinese Med*, 2012, 32(3): 404-410.
- [12] Li Q, Wang Y, Xiao H, et al. Chamaejasmenin B, a novel candidate, inhibits breast tumor metastasis by rebalancing TGF-beta paradox[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30): 48180-48192.
- [13] Li Q, Kan X, Yin J, et al. Chamaejasmine B induces the anergy of vascular endothelial cells to VEGFA pro-angiogenic signal by autophagic regulation of VEGFR2 in breast cancer[J]. *Frontiers Pharmacol*, 2017(8): 963.
- [14] 靳隽, 陈正跃, 王永学, 等. 瑞香狼毒成分抗惊厥作用的初步研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2007(6): 779-781.
- [15] 张义伟, 马全瑞, 刘印明, 等. 瑞香狼毒对癫痫大鼠认知功能及海马神经细胞增殖的影响[J]. *宁夏医学杂志*, 2016, 38(2): 100-102.
- [16] 陆军, 马帅, 叶松, 等. 中药狼毒提取物对MDR-TB感染小鼠细胞免疫的调节作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(12): 1279-1281.
- [17] 张宪香. 瑞香狼毒对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. *辽宁师范大学学报: 自然科学版*, 2016, 39(4): 529-533.
- [18] 霍强, 王宇, 高荣远, 等. 瑞香狼毒总黄酮的提取及体外抗氧化作用研究[J]. *畜牧与饲料科学*, 2010, 31(2): 83-85.
- [19] 李文龙, 张鹏飞, 李建云, 等. 瑞香狼毒总黄酮对小鼠抗氧化作用的研究[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2012(9): 146-147.
- [20] 李爱红, 石燕飞, 胡文军. 瑞香狼毒对害虫防治的活性及应用[J]. *中华卫生杀虫药械*, 2016, 22(3): 311-312.
- [21] 张等宏. 瑞香狼毒根提取物杀虫活性成分分离及鉴定[D]. 甘肃兰州: 甘肃农业大学, 2016.
- [22] 张雪梅, 祖伟力, 王宣高, 等. 瑞香狼毒根中狼毒色原酮对朱砂叶螨的触杀毒性[J]. *北京农学院学报*, 2016, 31(2): 22-25.
- [23] 周康, 赵红梅, 秦良斌. 植物瑞香狼毒对钉螺浸杀作用的研究[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2012(23): 106-107.
- [24] Liu X, Guan H, Song M, et al. Reference gene selection for qRT-PCR assays in *Stellera chamaejasme* subjected to abiotic stresses and hormone treatments based on transcriptome datasets[J]. *Peerj*, 2018(6): e4535.
- [25] 张元. 云南狼毒抑菌活性与急性毒性研究[D]. 云南昆明: 云南农业大学, 2014.
- [26] 李云青. 瑞香狼毒毒性物质基础研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [27] 李锋, 裴乐, 刘秀丽, 等. 瑞香狼毒涂搽剂急性毒性及对皮肤刺激性试验[J]. *畜牧与饲料科学*, 2018, 39(4): 5-9.
- [28] 段昕, 贾春芳. 瑞香狼毒治疗肺癌的临床研究[J]. *吉林医学*, 2012, 33(12): 2545-2546.

Progress on *Stellera chamaejasme*

LI Xiao-hui, XIANG Xun, TANG Xiao-ping, JIANG Hua-chao, DUAN Gang, CHANG Hua

(College of Veterinary Medicine, Yunnan Agricultural University, Kunming, Yunnan, 650201, China)

Abstract: As a traditional Chinese herbal medicine material, *Stellera chamaejasme* has medicinal properties such as antibacterial, anti-tumor, insecticidal and antipruritic properties. Domestic and foreign scientists have carried out more in-depth research on *Stellera chamaejasme* and achieved certain research results. Through the literature review, in this article, we reviewed *Stellera chamaejasme* from five aspects: biological characteristics, chemical composition, pharmacological activity, toxic effects, and application value. The purpose is to provide some reference for the further development and use of this toxic Chinese herbal medicine in the future.

Key words: *Stellera chamaejasme*; chemical composition; pharmacological activity