

侧金盏花属植物成分及药理研究进展

傅翔 张汉明

(第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 以侧金盏花(福寿草)为代表的侧金盏花属植物在中国分布广泛, 用于治疗心衰和心律不齐时具有作用快、蓄积小和毒性小等优点。本文综述了该属植物的生药、活性成分、药理作用、制剂及临床应用方面的研究进展。

关键词 福寿草; 侧金盏花属; 强心甙

Advances in the research of constituents and pharmacology of Adonis L. Fu Xiang and Zhang Han-Ming (College of Pharmacy, The Second Military Medical University, Shanghai 200433), *J. Plant Resour. & Environ.* 1995, 4(3): 56~60

The species of *Adonis* L., which has advantages of quickly activity, low accumulation and low toxin in curing cardiopathy, is widely distributed in China. A comprehensive review on the study of this genus, especially of *Adonis amurensis* Regel et Radde, in the aspect of pharmacognosy, pharmacy and clinical uses is given.

Key words *Adonis amurensis* Regel et Radde; *Adonis* L.; cardiac glycoside

强心甙是治疗心力衰竭不可缺少的重要药物, 但在临床上应用有治疗宽度狭窄和不易控制的缺点^[1]。80年代以前我国常用的强心药, 如洋地黄、西地兰、毒毛旋花子K等多依赖进口。我国药学界为立足本国, 一直在寻找和研究新的强心甙。在已报道的强心药中, 就药源丰富, 有效成分含量, 效价高低, 吸收快慢及蓄积性和副作用大小来考虑, 以侧金盏花(福寿草 *Adonis amurensis* Regel et Radde)为代表的毛茛科侧金盏花属(*Adonis* L.)植物是相当优良的强心药^[2]。

早在一百多年前, 国外已对该属植物福寿草和春福寿草的强心成分进行研究, 60~70年代有的国家, 如前苏联已将其制剂收载于药典, 并应用于临床^[1,3]。我国医药人员对国产的福寿草也进行了生药学、药理学及临床研究, 并有部分制剂载入1977年版中国药典^[4]。近年来的研究发现, 福寿草制剂不仅可以治疗心衰, 还有较好的抗心律不齐作用^[4], 故引起人们极大重视。根据调查, 我国侧金盏花属的植物资源极为丰富, 然而对其药用研究尚不够深入, 为进一步开发利用该属植物资源, 本文主要就国内外对该属(主要是福寿草)的生药、药理和制剂等研究作一综述。

1. 侧金盏花属植物及分布

毛茛科侧金盏花属是强心甙含量较高的多年生或一年生植物, 全世界约30多个种, 分布

收稿日期 1995-03-20

* 本文得到黄秀兰同志帮助, 谨此致谢。

于亚欧。我国有10种,分布于西南、西北和东北^[5]。

我国研究较多的是福寿草(*A. amurensis* Regel et Radde),民间有各种俗名,东北地区称冰凉花、冰里花、顶冰花,也有称之为侧金盏花、献岁菊、长春菊、雪莲花等^[6]。福寿草为多年生草本,我国产于辽宁、吉林、黑龙江,多生长于山坡草地及林下。采收期为4~5月,药用为干燥全草(茎、叶、花和果实)和根^[3,5,6]。

同属植物短柱侧金盏花(*A. brevistyla* Franch.)主产于我国云南西北部,也已进行过强心作用的研究^[3]。新疆地区同属植物金黄侧金盏花(*A. chrysocyatha* Hook. f. et Thoms.)也同等入药^[6]。另外主产于欧洲北部及中部,《中国植物志》未收载但在我国甘肃、四川以及东北等地有分布的同属植物春福寿草(*A. vernalis* L.),为多年生草本植物,前苏联历来作为强心药在临床上使用,通常在晚春花朵盛开时采集^[3],地上全草入药。

侧金盏花属其他种在我国的分布见表1^[5]。其中,北侧金盏花^[25]、天山侧金盏花^[21]和夏侧金盏花^[31]在国外已有研究。

表1 侧金盏花属植物在我国的分布

Tab 1 The species of *Adonis* L. in China and their distribution

种名 Species	分布地区 Distribution areas
夏侧金盏花 <i>Adonis aestivatis</i> L.	新疆西部
小侧金盏花 <i>A. aestivatis</i> var. <i>parviflora</i> M. Bieb	新疆西部、西藏西南部
侧金盏花 <i>A. amurensis</i> Regel et Radde	东北
甘青侧金盏花 <i>A. bobroviana</i> sim	甘肃中部、青海东北
短柱金盏花 <i>A. brevistyla</i> Franch.	山西南部、陕西南部、甘肃中南部、四川西部和东南部、云南西北部、西藏南部和东部
金黄侧金盏花 <i>A. chrysocyatha</i> Hook. f. et Thoms	新疆西部
蓝侧金盏花 <i>A. coerulea</i> Maxim.	西藏东北部、青海、四川西北部、甘肃
辽吉侧金盏花 <i>A. pseudoamurensis</i> W. T. Wang	辽宁东南部、吉林
北侧金盏花 <i>A. sibirica</i> Patr. ex Ledeb.	新疆西北部
蜀侧金盏花* <i>A. sutchuenensis</i> Franch.	四川、西北、东北及陕西南部
天山侧金盏花 <i>A. tianschanica</i> (Adolf) Lipsch.	新疆西部

* 俗称毛黄连

2. 侧金盏花属植物的活性成分

该属植物的主要活性成分为强心甙,已报道的该属植物几乎全部含强心甙,另有非强心甙类有厚果酮、异厚果酮、侧金盏花内酯、香豆精类,如伞型花内酯和东莨菪素^[6]。由于强心甙极性大且存在一系列类似物和次生物,过去一般用纸层析、薄层层析、气相色谱法进行分析,随着分离鉴别技术的进步,迅速发展的 HPLC 在测定强心甙方面表现出极大的优越性^[7],并从已研究的品种中找出许多新的强心甙。这方面的工作国外开展较多,而国内对该属植物的大多数种未加以系统研究。国内外已作过研究表明含强心甙成分的20种该属植物见表2。

虽然几乎所有的侧金盏花属植物均含有强心甙成分,但国内外研究表明,各种植物不同地区的个体^[27],或同种植物不同部位和不同生长期,总甙及强心甙的含量都有差异。一般而言,植物体中总甙的含量在生长最旺盛的阶段最高,即在植物生长期逐渐增加^[29]。如福寿草的地上部分在花期或果实成熟早期强心甙含量最高,可达干重的0.66%^[28];地下部分萌动期

含量最高,其次为花期及枯萎后期^[9]。秋福寿草(*A. autumnalis*)叶子总甙的含量在种子萌发后第24周,即结果期达最大值,然后逐渐降低。在结果期,秋福寿草植物各部分总甙含量的顺序为:叶>花>果实>茎和根;对花和果实而言,分别在完全盛开和果实未成熟时含量最高,由于花期时全草产量最高^[18],综合考虑两方面因素,一般在花期总甙有最高的产量,即此时采收效益较高。另外,也应考虑不同的植物种群和所需的不同活性物质,因为它们含量变化有着不同的规律^[29]。该属各种植物之间强心甙含量的差别也是明显的,如 *A. dentata* 无论是全草或各部位在同一生长期总甙的含量均相对高于秋福寿草^[18]。又如,3种一年生侧金盏花植物(*A. aestivalis*, *A. annua*, *A. flammeus*)中, *A. annua* 的地上部分和种子总强心甙含量最低,而 *A. flammeus* 含量最高^[24]。

表2 20种侧金盏花属植物的强心甙及甙元

Tab 2 The cardiac glycosides and aglycones from 20 *Adonis L. species*

种名 Species	成分* Constituents	参考文献 References
<i>A. aleppica</i> Boiss.	超过20种,包括1,8,12,15	[11]
<i>A. aestivalis</i> L.	9,10,11	[1,31]
<i>A. amurensis</i> Reg. et Radde	1,6,10,11,12,13,21,27	[1]
<i>A. annua</i> (<i>A. autumnalis</i>)	1,3,10,11,12,22,24,25	[1]
<i>A. aureus</i>	9,10,11,14	[1]
<i>A. chrysocephalus</i> Hook. f. et Thoms.	9,10,11,14	[1]
<i>A. dentata</i>	1,3,10,11,22,24,25	[1]
<i>A. distorta</i> Ten.	9,10,11,13,18,25,28	[1,26]
<i>A. flammeus</i>	不少于10种,有1,10	[1,23]
<i>A. leiosepalus</i>	10,11	[1]
<i>A. miniatus</i>	11	[1]
<i>A. mongolica</i> Sim	1,9,10,11,13,16,19,20,25	[1,30]
<i>A. parviflora</i>	11	[1]
<i>A. pseudoamurensis</i> W. T. Wang	11,12,27	[1,8]
<i>A. sibiricus</i> Patr. ex Ledeb.	1,10,11,12,25	[1,25]
<i>A. tianschanicus</i> (Adolf) Lipsch.	1,6,10,11,12,13,15	[1]
<i>A. tianschaniensis</i>	10,11	[1]
<i>A. turkestanica</i> (Korsh.) Adolf	10,11	[1]
<i>A. vernalis</i> L.	3,8,9,10,11,15,16,17,22,23,24,25,26	[1]
<i>A. wolgensis</i> Stev.	1,9,10,11,12,25	[1]

* 该栏中数字为强心甙元和强心甙的编号,1~8为强心甙元,9~28为强心甙。The numbers listed in this column represent 28 constituents of cardenolides, where 1~8 are cardiac aglycones and 9~28 are cardiac glycosides.

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 1. strophanthidin 毒毛旋花子甙元 | 15. strophanthidin digitaloside 毒毛旋花子毛地黄甙 |
| 2. strophanthidinol 羊角拗醇 | 16. deglucocheirotoxin |
| 3. strophadogenin 羟基毒毛旋花子甙元 | 17. strophanthidin fucoside 毒毛旋花子岩藻糖甙 |
| 4. adonitoxigenin 福寿草毒甙元 | 18. erysimoside |
| 5. adonitoxologenin 福寿草醇 | 19. oilitoriside |
| 6. digitoxigenin 洋地黄毒甙元 | 20. glucoolitoriside |
| 7. canariginin | 21. cymarol 加拿大麻醇甙 |
| 8. 3-epi-periploginin 3-epi-杠柳配基 | 22. vernadigin |
| 9. k-strophanthoside k-羊角拗糖苷 | 23. 3-acetylstrophanthogenin |
| 10. k-strophanthosideβ k-毒毛旋花子次甙β | 24. 3'-o-acetylodonitoxin |
| 11. cymarol 加拿大麻甙 | 25. adonitoxin 福寿草毒甙 |
| 12. convallatoxin 铃兰毒甙 | 26. adonitoxol |
| 13. corchoroside A 黄麻属甙A | 27. somalin 索马林 |
| 14. sugaroside | 28. 3-β-D-4'-acetylcymaroside |

另外,在干燥或储存过程中,强心甙的含量和原材料生物活性都会降低,这主要是因为新鲜的植物体中总是含有 EtOH,使二甙、三甙水解或使内酯环结构改变^[20]。有人曾对1980年和1985年采集的福寿草样品进行测定,在1985年的样品中含 k-毒毛旋花子甙,不含其降解产物,但1980年样品无法检测到 k-毒毛旋花子甙,却有大量的二级降解物(加拿大麻甙)和少量三级降解物(毒毛旋花子甙元)^[10],这可能是因长期放置过程中的水解而产生的差异。

3. 药 理 作 用

强心甙元几乎无生理活性,因此侧金盏花属植物的生物活性并不与强心甙的含量平行,而与糖苷/配基数的比值有关^[19]。其药理作用(主要为福寿草)可归纳如下:

3.1 强心作用 离体动物心脏实验证明,福寿草具有直接作用于心脏的强心作用,可抢救心衰病人,使其恢复工作能力,心电图表现与洋地黄相似^[4]。福寿草总甙对左心功能和心肌钾离子代谢有影响^[11],用心室内压最大增长速率(dp/dt max)及心缩间期(STI)的射血前期“PEP”为指标,提示福寿草总甙能加强心肌收缩速度和提高左心功能,并且不能被 β -受体阻断剂阻滞,提示总甙的正性肌力作用与内源性儿茶酚胺释放或 β -受体刺激因素无关。另外,总甙静脉注射后,动静脉钾离子浓度差加大,提示可使心肌失钾。

3.2 对希氏束传导的影响^[4] 福寿草可抑制希氏束的传导能力,降低单细胞动作电位振幅。可改善早搏或阵发性心动过速,但可能会出现心动过缓或房室传导阻滞。

3.3 中枢镇静作用^[12] 实验表明静脉注射福寿草总甙,可使家兔脑皮层出现高幅慢波,对声刺激的惊醒反应会减弱,提示总甙的镇静作用与抑制大脑皮层及脑干网状结构有关。脑室内注射福寿草总甙可能对大脑皮层的 M 胆碱能受体和脑干网状结构上行激活系统有兴奋作用,静注总甙还能使脑内5-HT含量升高,与出现的心律失常可能有关;使颈肌放电减少,提示总甙可能有外周肌松作用。

3.4 利尿作用^[13] 通过抑制肾小管对钠、氯、钾离子的重吸收而产生。实验表明,福寿草总甙对麻醉狗有利尿作用,其中排钠量增加最为显著,其次为氯离子和钾离子。

3.5 对血管的作用 福寿草还可使血管收缩,使血压升高和血循环改变,但对脑和肾血管有扩张作用^[3],与洋地黄不同的是,它并不收缩冠状动脉。

3.6 局麻作用 春福寿草总甙具有局麻作用,眼科用以缓解局部炎症的疼痛^[3]。

4. 制剂与临床应用

4.1 制剂 国内对福寿草应用较多的制剂主要有两类:一类为福寿草浸膏制剂;一类为总甙制剂^[4]。

浸膏制剂 如上海中药三厂把福寿草经水煮,乙醇沉淀,薄膜浓缩制成浸膏片,或全草粉碎,经压片或浸泡,过滤,加入食糖煮沸溶解,过滤灭菌制成口服浸剂。

总甙制剂 按强心甙的一般提取方法,初步分离所得的一个部位,如鞍钢铁东医院“总甙注射液”和上海中药三厂“新福甙注射液”;另外也可制成膜剂。

临床上,总甙用于治疗心率快,病情重,急需及时控制的急重性心衰,也用于治疗慢性

克山病, 风湿性充血性心力衰竭等; 浸膏剂用于维持治疗^[14,15]。总甙出现疗效快, 作用时间短, 尚未观察到毒性反应, 浸膏剂作用时间长, 过量可引起一定的毒性反应。

4.2 治疗效果 (1) 在不同病因引起的心衰治疗中, 以冠心病与风心病较好, 肺心病较差; 风心病中以单纯二尖瓣狭窄者为佳, 兼有闭锁不全者次之, 联合膜损伤者更次之。在各类心衰中, 以左心衰竭治疗效果最好, 全心衰次之, 再次为右心衰, 无合并症患者较有合并症患者疗效高^[16]。(2) 对室性早搏为主的各类早搏疗效好, 对心房纤颤引起的心室率快的控制效果满意。病因方面以高血压心脏病引起的心律失常疗效最好, 心肌病心律失常疗效最低^[17]。但心动过缓, 房室传导阻滞者不宜使用。另外可用于治疗支气管哮喘, 与溴剂合用治疗癫痫, 春福寿草总甙用于眼科局麻等。

目前在临床上实用的剂型, 如福寿草片, 总甙片和福寿草薄膜片在体外释放试验中, 以聚乙稀为辅料的固体分散体制得的薄膜片释放最快, 适用于急性心衰, 而糖衣片较慢, 对早搏等心律失常维持给药较为合适^[14]。

5. 小 结

综上所述, 以福寿草为代表的侧金盏花属植物在我国分布广, 资源丰富, 价廉易得。与洋地黄相比有以下优越性: 出现作用快, 蓄积作用小, 毒性较小, 不必医生严格观察, 患者可自己长期服用; 具有明显的利尿作用和镇静作用, 可消除心脏病患者水肿, 并使患者获得充分的睡眠和休息; 另外不收缩冠状动脉, 并可能有扩张作用, 可用于治疗这方面的洋地黄禁忌症。因此, 该属药物有进一步开发并在临床大规模推广应用的必要。目前, 我国对该属植物除少数几个种外, 尚未深入研究。笔者认为有必要首先加强对现有植物资源的认识和开发, 其后可对各种活性成分及其随生长期变化的规律作系统研究, 同时进一步探索并确证其药理作用, 加强提取工艺及新剂型的开发, 以适合各类疾病和各种病情的病人。抗心衰和心律失常药在临床应用很广, 因此, 充分开发和应用该属植物无疑会取得巨大的社会和经济效益。

参 考 文 献

- 1 杨学敏, 秦国伟. 1983; 中草药 14(3): 43~48.
- 2 赵明来. 1983; 自然杂志 6(2): 142.
- 3 鞍山市卫生学校药理组. 1971; 辽宁医药 (5): 51~57.
- 4 丁建弥. 1982; 中草药 13(4): 41~44.
- 5 中国科学院中国植物志编辑委员会. 1980; 中国植物志(28卷), 科学出版社, 北京. 264~255.
- 6 江苏新医学院. 1977; 中药大辞典, 上海人民出版社, 上海. 2517.
- 7 谷学林, 马冰如, 任晓光. 1990; 白求恩医科大学学报 16(2): 131~134.
- 8 马冰如, 谷学林. 1985; 白求恩医科大学学报 11(4): 381~384.
- 9 王 栋, 刘丽杰, 刘 玫等. 1991; 中药材 14(2): 7~8.
- 10 谷学林, 马冰如, 任晓光. 1990; 白求恩医科大学学报 16(1): 5.
- 11 石 琳, 王道生, 顾祥华等. 1979; 中成药研究 (4): 27~32.
- 12 顾振纶, 钱曾年, 藏玉英等. 1980; 中成药研究 (3): 40~43.

(下转第14页 Continued on page 14)