

- 1986
- [17] Onitsuka M et al, Chem Pharm Bull, 31 (5): 1670, 1983
- [18] Li LM et al, Planta Med, 50(3): 227, 1984
- [19] 上海第一医学院病理生理教研组: 中华内科杂志, (4): 207, 1977
- [20] 高玉桂等: 药学报, 14 (1): 75, 1979
- [21] 傅乃武等: 药学通报, 15 (7): 335, 1980
- [22] 郑师章等: 中草药, 12 (3): 108~9, 1981
- [23] 徐荣辉: 中草药, 13 (2): 543~6, 1982
- [24] 中华人民共和国药典一部, 第115页, 人民卫生出版社, 1977年
- [25] 林顺: 中草药, 15 (11): 498, 1984
- [26] 胡衍兰: 中草药, 13 (3): 109-110, 1982
- [27] 丛月珠等: 中成药研究, (2): 5~6, 1985
- [28] 孙慈良: 中草药, 16 (4): 12, 1985
- [29] 秦芝玲等: 药学通报, 17 (11): 697, 1982
- [30] 何怀冰等: 药学通报, 18 (8): 500~501, 1983
- [31] 郭宁如等: 中级医刊, 19 (1): 41~42, 1984
- [32] 俞国瑞: 中西医结合杂志, 6 (6): 368, 1986
- [33] 吴旭秀等: 中华心血管杂志, 13 (4): 251, 1985
- [34] 朱禧星等: 中华内科杂志, 24 (4): 197~9, 1985
- [35] 王洛生主编: 中药药理与应用, 第231页, 人民卫生出版社, 1983
- [36] 王祯苓: 中西医结合杂志, 5 (8): 509-10, 1985
- [37] 赵英明等: 新药与临床, 5 (6): 333~335, 1986
- [38] 张作华等: 中国医院药学杂志, 4 (5): 195~196, 1984
- [39] 张铁等: 药学通报, 20 (5): 265, 1985
- [40] 成伟民: 中西医结合杂志, 6 (5): 300, 1986

中药知母的药理与化学研究

第二军医大学药理学系 洪永福

中药知母是百合科 (Liliaceae) 植物 *Anemarrhena asphodeloides* Beg. 的干燥根茎。早在《神农本草经》中就有记载, 现为一种常用中药, 性味苦寒, 具有滋阴降火、润燥滑肠之功效。可治烦热消渴、骨蒸劳热、肺热咳嗽、大便燥结、小便不利等症。现代药理学研究, 用知母浸膏 (2:1) 2 ml/kg 皮下注射能制止大肠杆菌引起的家兔发热, 因此认为有解热作用。近有报道知母根茎中所含的皂甙具有明显降低由甲状腺素造成的耗氧率增高及抑制 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性的作用, 实验结果表明, 其中总皂甙对 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的抑制率

达59.8%, 而酸水解得到的萨尔萨皂甙元 (Sarsasapogenin) 抑制率为44.6%, 其半琥珀酰衍生物抑制率为89.8%, 从理论上解释知母具有清热泻火的功效⁽¹⁾。知母煎剂对葡萄球菌、伤寒杆菌、痢疾杆菌、副伤寒杆菌、大肠杆菌、枯草杆菌、霍乱弧菌、肺炎双球菌、白色念珠菌等均有不同程度的抑制作用。对某些常见的致病性皮肤癣菌也有抑制作用。知母的乙醚浸膏及此浸膏用丙酮处理所得的粗结晶对 H_3R_V 人型结核杆菌亚种有较强的抑制作用, 但前人所提到的皂甙并无此作用。在小鼠实验性结核治疗实验中, 用含2.5%知母粉的饲料喂食后, 对

肺部结核病灶有抑制作用，但小鼠死亡率与对照组差异不大；如用量提高，肺结核指数可接近异烟肼，但死亡率亦比对照组高。对豚鼠实验性结核治疗中，能使肺部病变较对照组减轻1/2左右。也有报道从知母中提得一种水溶性皂甙，对结核杆菌，尤其对白色念珠菌有较强的抑制作用，而另一种黄酮结晶，对结核杆菌亦有抑制作用。

知母干浸膏给正常家兔注射后，对血糖水平未发现有何影响；醇提取物产生暂时性的血糖升高；也有报道水提取物能引起血糖下降。对大鼠试验中，知母不能增进葡萄糖的氧化，虽可促进横膈、脂肪组织对葡萄糖的摄取，使横膈中糖元含量轻度增加，但肝糖元含量却有所降低。知母水提取物对实验性糖尿病小鼠，具有降低血糖，使尿中酮体减少，死亡率较对照组减轻的作用。最近报道从知母根茎中分离得到知母聚糖A、B、C、D，有降血糖作用，其中B的活性最强⁽¹⁾。

另外知母浸膏中性原液，中等剂量能使家兔抑制呼吸，血压微下降；大剂量则使呼吸停止，血压下降，导致死亡。对蟾蜍心脏，中等剂量能抑制，大剂量可麻痹心脏。对妊娠家兔离体子宫无显著影响。从知母叶中提得的芒果甙(Mangiferin)治疗慢性支气管炎，有较好的疗效，疗程20天，有效率可达82.4%芒果甙还具有明显的利胆作用。最近在应用体外诱生抗体方法研究中中药免疫调节作用机理实验中，证明芒果甙在0.1~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 浓度时对PFC有一定选择性抑制作用，且不显著影响细胞存活率和回收率⁽²⁾。知母中所含的菸酸，有维持皮肤与神经健康及促进消化道功能作用。

在对祖国医学“肾”的研究中，选用生地、知母、甘草三味滋阴泻火药，通过药理实验与临床观察，对它们的作用原理进行探讨。地塞米松加用以上三种中药（三味、双味或单味），均可使血浆皮质酮浓度有不同

程度的升高，从2.18 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 的抑制水平升至5.20~8.44 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ 不等，抑制残剩率达51.9~82.2%，其中以单味知母及三味配伍的效果尤为显著。从而提示中药生地、知母、甘草具有对抗地塞米松抑制脑垂体——肾上腺皮质系功能的作用，而使血浆皮质酮浓度升高。在对影响皮质醇分解代谢的实验研究中，发现知母具减弱皮质醇 C_{4-5} 双键的打开还原与 $\text{C}_{17,21}$ 羟基， C_{20} 酮基的变化，对 C_3 酮基的还原及 C_{11} 上羟基变化的影响方面亦显示一定的抑制作用。由于它能保护皮质醇A环 C_{4-5} 的双键和 C_3 酮基不被还原以及侧链上 C_7 和 C_{21} 羟基和 C_{20} 酮基免受降解，因此能延缓肝细胞对皮质醇的分解代谢。

近来从我国产的西陵知母根茎中分得 β -谷甾醇⁽⁴⁾，据报道治疗皮肤鳞癌、宫颈癌等有较好疗效且无副作用，另其有降低胆固醇作用和较强的抗炎、解热活性。

对知母的化学成分研究，早在1934年就提得无定形的皂甙及皂甙元，到目前为止，已了解知母中所含主要化学成分有皂甙、黄酮、木脂素、菸酸、胆硷以及多糖、还原糖、粘液质，鞣酸、 β -谷甾醇、脂肪油等多种化学成分。其中有些成分的化学结构已被确认，现分述如下：

一、皂甙类

最早从我国东北产的知母中分得无定形粗皂甙，mp 210~215 $^{\circ}\text{C}$ ，并得到微黄色无定形皂甙元，mp 145~150 $^{\circ}\text{C}$ 。后来在采用溶血法测定中药中所含皂甙成分时，也证实知母中含有大量的皂甙。实验证明，其根茎含6%皂甙，经酸水解，得到主要的皂甙元——萨尔萨皂甙元⁽⁵⁾。

知母生药粗粉5g，加15%V/V H_2SO_4 50ml及氯仿50ml，水解2小时，检查氯仿层中甾体化合物，在硅胶G薄板上，以氯仿——丙酮——环己烷（3：3：4）为展开剂，展开后用三氯化铋氯仿饱和液显色，

发现有7个颜色不同的斑点。冬天采集的知母根茎中,只含有萨尔萨皂甙元,含量约为0.5%,夏天采集的根茎中,提得萨尔萨皂甙元及少量吗尔考皂甙元(Markogenin)。另从知母花中得到一皂甙结晶,mp 246~248°C, $C_{27}H_{42-44}O_4$,也有报道从知母中分到一种水溶性皂甙,mp 155°C。还有报道从新鲜采集的知母根茎中,经酸水解,再用有机溶剂提取,可分离得到三种皂甙元,即萨尔萨皂甙元,吗尔考皂甙元和新莪脱皂甙元(Neogitogenin)⁽⁹⁾。

知母皂甙元能溶于乙醇、丙酮、苯和氯仿,对Liebermann—Burchard反应, Salkowski, Tschugaeff, Rosen—Heimer和Lawrence S malowan等反应呈阳性。萨尔萨皂甙元和硫酸作用后,紫外吸收光谱 λ_{max} 271nm(3.98)、310nm(3.85)吗尔考皂甙元和硫酸作用后,紫外吸收光谱 λ_{max} 270nm(4.00), 308nm(3.90)。

萨尔萨皂甙元红外光谱,有 ν_{max}^{kcl} (cm^{-1}): 990, 921, 897, 853(921>897)的一组特征吸收峰,在3100~2750 cm^{-1} 区,尚可见到2950, 2930, 2870, 2860, 2850几个吸收峰。喇曼激光光谱(Raman Spectra)也用于鉴定甾体皂甙元,如采用红外光谱与喇曼激光光谱结合来鉴定萨尔萨皂甙元。萨尔萨皂甙元质谱有 m/e 416(M^+), 139(基峰), 357, 344, 302, 273, 255, 126, 115等主要碎片离子峰⁽⁴⁾。

知母根茎的粗粉,用甲醇提取得到粗总皂甙。经纸层析检识出6种皂甙,命名为知母皂甙(Timosaponin) A I, A II, A III, A IV, B I和B II⁽⁷⁾。经柱层析分离得到含量较高的A III和B I,其余种未分离得到。从知母中提到的总皂甙,经酸完全水解,只得到萨尔萨皂甙元,说明这几种皂甙的甙元均为萨尔萨皂甙元。

A III为水不溶性皂甙,用2 N HCl完全

水解,结合纸层析等方法分析,确认A III是由萨尔萨皂甙元及一分子半乳糖和一分子葡萄糖组成,A III经用0.5 N H_2SO_4 -50%乙醇进行部分酸水解,分析鉴定出A I, A II经酸水解得到萨尔萨皂甙元和一分子半乳糖,可见A I是A III的次级甙,在A III分子中,糖部分是由一分子葡萄糖先和一分子半乳糖连接成双糖,再通过半乳糖和甙元相连接。最后采用Kuhn的甲基化方法分析出糖的连接位置,定出A III的化学结构。

B I为水溶性皂甙,经2 N HCl完全水解,得萨尔萨皂甙元,并析出半乳糖和葡萄糖两种单糖。B I经苦杏仁酶于25°C,放置4天进行酶解,从酶解产物中析出A III及葡萄糖,经定性定量分析,确认B I的分子组成为在A III分子上再连接一分子葡萄糖,但连接位置尚不清楚。

另报道从西陵知母新鲜根茎中,分离得到两种皂甙,称知母皂甙A和B,经紫外、红外、核磁共振和质谱等分鉴定,其中A为A III, B可能为一种新皂甙,其化学结构是在A III分子上再连接两分子葡萄糖,且均以 β -甙相连接⁽⁴⁾。

对不同时期采集的知母甙含量变化的研究认为,6月份开花期采集的根茎,水不溶性皂甙含量较高,而12月份采集的根茎(地上部分已枯死),水溶性皂甙含量较高。也有人研究了知母栽培条件及根中皂甙成分随季节性变化,认为皂甙成分还因温度和湿度而有变化,对不同生长期的知母根茎中萨尔萨皂甙元含量测定结果表明,在该植物的营养期4~5月份,皂甙元含量最高,可达3.17%,而对不同年份生的根茎中萨尔萨皂甙元含量测定结果显示,当年生长出的根茎中含量最低,仅有1.7%,而生长了两年的根茎含量最高,达4.19%,生长了三年的根茎次之⁽⁸⁾。

二、黄酮类

原先从知母中提得一种具有黄酮反应的

成分,称为知母宁(Chimonin),呈淡黄色结晶、后经紫外,红外及X射线衍射等鉴定,确认为芒果甙。芒果甙最是从 *Mangifera indica* 叶中分离得到。知母根茎中含芒果甙为0.5%,叶中含量为0.7%⁽⁵⁾⁽⁹⁾ 后来又在知母地上部位提到异芒果甙(isomangiferin)⁽¹⁰⁾ 从花中也分离得到芒果甙和异芒果甙、知母所含黄酮类成分,在紫外光谱中有四个特征吸收峰,因此认为可用于知母质量的初步鉴定。采用薄层层析——紫外分光法测定不同采集期知母根茎中芒果甙的含量,结果表明一年中芒果甙含量以4月份开花前期最高,达1.26%,3月份刚萌芽时最低,仅0.12%⁽¹¹⁾。对知母中芒果甙的生物合成研究,采用¹⁴C示踪。认为是以C₆-C₃前体参与氧杂蒽酮的生物合成的。知母中所含黄酮类成分,主要是芒果甙和异芒果甙,均属于双苯吡酮类,其性质及化学结构均有详尽的阐述。

芒果甙:为1,3,6,7-四羟氧杂蒽酮-2 C-β-D-葡萄糖甙,淡黄色针晶。微溶于甲醇、乙醇、水,可溶于热稀甲醇,热稀乙醇,能溶于二氧杂环己烷,吡啶,二甲亚砜和二甲替甲酰胺。具有黄酮的化学反应,与盐酸—镁粉试剂反应呈橙红色,FeCl₃与试液反应呈污绿色,遇NaOH或Na₂CO₃液,颜色加深,有黄色萤光。硅胶G薄层:甲苯—甲酸乙酯—甲酸(5:4:1)(Rf 0.09);正丁醇—60%乙酸(1:1)(Rf 0.81)。纸层析:60%乙酸(Rf 0.52);乙酸乙酯—甲酸—水(10:2:3)(Rf 0.42)。

紫外光谱: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ (nm) 240, 258, 316, 366, $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}-\text{AlCl}_3}$ (nm): 235, 268, 351, 416。红外光谱: ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) 3350, 3180(肩)(羟基), 1649, 1622(共轭羰基), 1591, 1565, 1493(芳环),

¹H核磁共振,以DMSO为溶剂,母核上三个芳香质子化学位移值为δ6.45(H₄), δ6.94(H₅), δ7.53(H₃)其四甲基(甙元上)一四乙基(糖上)化合物质谱, [M-59]⁺是基峰, M⁺强度只占10%。

异芒果甙:为1,3,6,7-四羟氧杂蒽酮-4 C-β-D-葡萄糖甙,黄色针晶,溶于浓HCl、吡啶、二甲亚砜、二氧杂环己烷和55%乙醇,微溶于甲醇、醋酸,不溶于乙醚、石油醚及氯仿等。具有黄酮的反应,与盐酸—镁粉(或锌粉)试剂反应,呈橙色,与FeCl₃试液反应呈污绿色;Gibb's反应阴性,与NaOH或Na₂CO₃液反应颜色加深,有黄色萤光。

紫外光谱: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ (nm) 242(4.44), 257(4.58), 313(4.28), 365(4.10)。红外光谱: ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) 3450(宽峰,多羟基), 1645(羰基),为双苯吡酮核r-吡酮的羰基典型吸收。采用Hag et al的方法,用FeCl₃氧化,可得到阿糖和葡萄糖(因重排关系),用碘氢酸回流,得1,3,6,,7-四羟氧杂蒽酮。异芒果甙八-乙酰化物的¹H核磁共振谱呈现了3个芳香质子及氧杂蒽酮和糖部分各有4个乙酰基。其八-甲基化物¹H核磁共振呈现8个甲氧基,一个α-殊碳糖质子(δ4.97, d, J=10cps),和3个芳香质子(δ7.65;6.83和6.43),其四甲基(甙元上)一四乙基(糖上)化合物质谱, M⁺m/e646是基峰, [M-59]⁺强度占12%。

三、其他成分

知母中尚有维生素B族类成分,如菸酸等测得其含量,每克生药含菸酸总量200毫克,其中菸酰胺12毫克。从知母中分离得到5个酸类化合物, A~E,其中化合物C和E被确认为正木脂素,并对其立体化学作用了研究⁽¹²⁾⁽³¹⁾。

知母根茎中含知母聚糖A, B, C和D, 经凝胶层析法和Sephacryl S~200或S~500柱法测得它们分子量分别为 1.2×10^6 、 6.0×10^4 、 2.4×10^4 和 6.5×10^4 , 其中A由鼠李糖、阿糖、木糖、半乳糖组成; B由鼠李糖、阿糖、半乳糖、葡萄糖组成, C由岩藻糖、阿糖、木糖、半乳糖、葡萄糖组成; D由甘露糖和葡萄糖组成⁽²⁾。

主要参考文献

- [1] 陈锐群等: 生物化学与生物物理学报, 14 (2): 159, 1982
 [2] TaKahashi M et al: Planta Med, 51 (2): 100, 1985
 [3] 孟强华等: 体外诱生抗体反应系统用于对中药免疫调节作用的研究(内部) 1981

- [4] 洪永福等, 第二军医大学学报(5), 增刊80, 1984
 [5] 韩公羽, 第二军医大学学术资料汇编第一卷, 祖国医学专辑P91, 1959
 [6] 川崎敏男等: 药学杂志, 83 (9): 892, 1963
 [7] T. Kawasaki et al, Chem Pharm Bull, 11 (10): 1221, 1963
 [8] 洪永福等, 第二军医大学学报, (3): 191, 1982
 [9] 森田直贤等, 药学杂志, 85(4): 374, 1965
 [10] 有富正和等: 医学中央杂志, (271) 695, 1971
 [11] 洪永福等: 中草药16(4): 31, 1985
 [12] 齐藤等: 汉方研究, (12): 438, 1975
 [13] 柴田承二, Am. J. Chin. Med, 7(2): 103, 1979

各国植物药专利综述(二)

国家医药管理局天津中药研究所 彭海卿

四、保健药

这一部分的专利申请以人体保健用药为主, 包括生发剂、口腔清洁剂、戒烟剂、减肥剂、食品保存剂以及保健食品和饮料等。

以萝卜的酒精提取液为主的头发生长刺激剂, 已有广泛的国际影响。这种生发剂有芳香味, 擦在头发上不会发生粘连现象, 对阳光无敏感。它的配方和制作过程如下。370公斤小萝卜, 用酒精提取得800立升提取液, 将之与芥菜子(200公斤)、杜松果(100公斤)、马郁兰叶(100公斤)的酒精提取液200立升混合。再在此混合液中加入5.1克Prosolal和40公斤三氧化二铝。冷却至4~6℃, 析出沉淀并分离, 得淡棕色透明液。向此透明液中加入异硫氰酸烯丙酯35mg/L、Cu²⁺1.6mg/L、绕丹宁1mg/L、含硫的氨基酸1850mg/L, 即为所要的生发剂⁽³⁹⁾。从石胡荽属植物Centipeda cunningghamii提取得到的有效成分, 也有刺激

头发生长的作用。它既可作成油膏局部涂用, 也可作成口服剂⁽⁴⁰⁾。雏菊的干叶和茎的水提取液对促进头发生长也有较好效果。8克雏菊的干叶和根与2克药用紫草干叶浸在120克水中煮沸, 每天口服2次⁽⁴¹⁾。

对医疗口腔疾病如牙周炎等, 亦有数件专利报道⁽⁴²⁻⁴⁵⁾。用低级醇(甲、乙醇)、极性溶媒(丙酮、乙醚)或非极性溶媒(苯、石油醚)提取山金车、豆蔻、银杏、人参得到的有效成分, 可有效制止由于葡萄球菌引起的齿垢和防止牙齿腐蚀, 还可消除齿龈炎症。从良姜、南天竹、山楂、忍冬、紫苏、钩樟、杏仁、牡丹皮等药材中也可提取得治疗上述口腔炎症的成分。治疗齿龈红肿、出血、过敏或脓溢也可用明矾粉和丁香粉治疗, 这两种成分的体积比是1:1。明矾和丁香在180~200℃干燥8~10小时, 在干燥空气中冷至室温, 压成粉混合在一起。将这种混合粉直接上到有病灶的齿龈上, 每