

杜鹃花属植物的化学成分及药理研究进展

陈刚^{1,2}, 金慧子², 李雪峰³, 张琪¹, 严诗楷², 沈云亨⁴, 张卫东^{2,4} (1. 南京工业大学制药与生命科学学院, 江苏南京 210009; 2. 上海交通大学药学院, 上海 200240; 3. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 4. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的:对中药杜鹃花属植物的化学成分和药理活性作用进行综述。**方法:**查阅近 30 年的相关文献。**结果:**杜鹃属植物主要含有黄酮类、二萜类等有效成分。药理研究证明其在祛痰、止咳平喘、心血管系统、神经系统、抗炎镇痛、免疫、杀虫等方面具有药理活性。**结论:**杜鹃属植物在我国分布较广, 对其进行进一步的化学和药理学研究具有重要的意义。

关键词 杜鹃花属; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R282. 71

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2008)04-0255-03

杜鹃属 (*Rhododendron*. L) 是杜鹃花科 (*Ericaceae*) 中的一个属, 共有 850 余种植物, 主要分布于北温带, 其中约 90% 集中于亚洲, 最大的分布中心在我国西南山区及相邻的缅甸北部和东喜马拉雅地区^[1]。我国杜鹃属植物约有 500 种, 主要

分布于云南、四川和西藏, 是世界上公认的杜鹃花分布中心, 不少种被引到欧美, 成为当地著名的庭院花卉亲本^[2]。除在园艺上的价值外, 杜鹃属植物的化学成分及其药理作用是近年来的研究重点 (见表 1)。

表 1 常见杜鹃花属植物别名及其药理作用

植物名	别名	药理作用
黄杜鹃 (<i>R. molle</i>)	羊躑躅、闹羊花	治疗风湿性关节炎、温症、慢性支气管炎, 杀虫剂 ^[3] 。
樱草杜鹃 (<i>R. primulaeflorum</i> Bur. et Franch.)		清热消肿、止咳化痰、补脾益气、托毒排脓 ^[4] 。
兴安杜鹃 (<i>R. dauricum</i>)	满山红、大白花、羊角菜	治疗慢性支气管炎 ^[5] 。
大白花杜鹃 (<i>R. decorum</i> Franch.)	白花菜	减脂瘦身, 健身排毒 ^[6] 。
烈香杜鹃 (<i>R. anthopogonioides</i>)	小叶枇杷、白香柴	清热解毒、止咳平喘、健胃消肿 ^[7] 。

1 化学成分研究

杜鹃花属植物的化学成分研究, 始于上个世纪六七十年代。其中分离出的化合物以黄酮类、二萜类物质为主。此外三萜类、香豆素类以及木脂素类化合物也有报道。

1.1 黄酮类 黄酮类成分在杜鹃属植物中分布较广泛, 也是杜鹃属植物的有效成分之一。其中杜鹃素是最普遍的成分。目前黄酮类的研究主要集中在烈香杜鹃、兴安杜鹃等植物上, 已经鉴定出的黄酮类化合物有 20 多个 (见表 2)。二氢查耳酮类: 王素娟等^[8]从羊躑躅花蕾中分离得到了 4'-O-甲基根皮苷、根皮素 4'-O-葡萄糖苷、根皮素、4'-O-甲基根皮素和 6'-O-甲基根皮素。

1.2 二萜类 二萜类化合物是杜鹃属植物的活性成分研究重点, 由于其独特的生理活性、药理毒性而

受到重视。目前二萜类研究主要集中于黄杜鹃、大白花杜鹃以及山光杜鹃等植物上, 已有十多种二萜类物质有报道 (见表 3)。

表 2 杜鹃属植物的黄酮类成分

来源植物	分离所得黄酮类化合物
黄杜鹃 ^[10,11] (<i>R. molle</i>)	杜鹃素 (farreol)
兴安杜鹃 ^[5] (<i>R. dauricum</i>)	金丝桃苷、山奈黄素、斛皮素、杨梅皮素 (myrinetin)、杜鹃素 (farreol)、8-去甲杜鹃素 (8-desmethyfarreol)、异金丝桃苷
烈香杜鹃 ^[12,13] (<i>R. anthopogonioides</i>)	槲皮素、异鼠李素、金丝桃苷、仙人掌苷、陆地棉苷、山奈素-3-β-D-半乳糖吡喃糖苷、杨梅皮素-3-β-D-吡喃糖苷、6"-O-(对羟基苯甲酰基) 金丝桃苷、花旗松素、广寄生苷、槲皮素-3-O-β-D-吡喃木糖苷、槲皮苷、蓼属苷、槲皮素-4'-O-β-D-吡喃半乳糖、5-羟基-6,7-二甲氧基黄酮、山奈酚-3-O-β-D-葡萄糖苷、烈香杜鹃素 I、烈香杜鹃素 II

1.3 三萜类 戴胜军等^[9]报道用乙醇提取烈香杜鹃茎、叶, 在氯仿部位分离鉴定出 9 个三萜类化合物: 熊果酸 (ursolic acid)、齐墩果酸 (oleanolic acid)、木栓酮 (friedelin)、白桦酸 (betulinic acid)、2α, 3β,

作者简介: 陈刚 (1983-), 男, 硕士研究生, E-mail: xiaogang8346@163.com.

23-trihydroxy-12-ursen-28-oic acid、 $2\alpha, 3\beta$ -dihydroxy-12-oleanen-28-oic acid、 $2\alpha, 3\beta$ -dihydroxy-12-ursen-28-oic acid、dammara-20,24-dien- 3β -ol、dammara-20,24-dien- 3β -OAc。

表3 杜鹃属植物的二萜类成分

来源植物	分离所得二萜化合物
黄杜鹃 ^[14-16] (<i>R. molle</i>)	桉木毒素(andromedotoxin) I-X 木藜芦毒素(grayanotoxin) I-XX 闹羊花素(rhodjaponin) I-VII 羊躑躅素(rhodomollein) I, II, III, XV, XV I, XV II, XV III 山月桂毒素(kalmanol)
大白花杜鹃 ^[6,17] (<i>R. decorum</i> Franch)	木藜芦毒素(grayanotoxin) I, IV, VII, XX I
山光杜鹃 ^[18] (<i>R. Oveodxa</i> Franch)	木藜芦毒素(grayanotoxin) I, IV 5,6-异丙叉基木藜芦毒素(grayanotoxin) I 5,6-异丙叉基木藜芦毒素(grayanotoxin) IV

2 药理研究

2.1 镇咳、祛痰、平喘作用 在我国杜鹃花有长期作为治疗咳嗽、哮喘的中草药的历史。张均田等^[19]研究了满山红、照山白和烈香杜鹃等杜鹃花属植物,从中分离出黄酮、香豆素、挥发油和其他成分,并且通过实验一:给小鼠口服杜鹃素,30 min后腹腔注射酚红溶液,测其呼吸道灌洗液酚红浓度,结果表明,杜鹃素有稳定的祛痰作用,其强度随剂量而增加;实验二:将小鼠分成两组,一组切断迷走神经,另一组行假手术。两组均口服杜鹃素 600 mg/kg,1 h后测得呼吸道灌洗液酚红浓度分别为 1.73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$,无显著差别。另给小鼠呼吸道滴入杜鹃素 350 μg 或喷雾吸入 1% 悬液 30 s,均明显促进呼吸道排出酚红,其浓度分别为对照组的 379% 和 217%,提示药物可能直接作用于呼吸道黏膜,似不是通过神经反射或中枢神经系统而显效。杜鹃素还能促进家兔气管黏液-纤毛运动,即有促进呼吸道机械清除异物的功能。

通过实验作者认为在杜鹃的化学成分中,杜鹃素、去甲杜鹃素、黄芪苷等有祛痰作用;金丝桃苷、异金丝桃苷、杜鹃酮、4-苯基丁酮-2(苄基丙酮)有止咳作用;莨菪亭有平喘作用;此外,挥发油中子丁香烯具有一定的平喘作用,为治疗老年慢性支气管炎的有效成分之一。

2.2 对心血管系统的作用 心肌缺血和缺血再灌注一直是心血管系统疾病研究的热点之一。杜鹃花总黄酮(TFR)是从杜鹃科植物杜鹃花中提取的有效部位,其主要成分为槲皮素、金丝桃苷及映山红素等。有文献报道^[20,21] 金丝桃苷、槲皮素等对心肌缺

血损伤有明显保护作用。范一菲等^[22]通过皮下注射异丙肾上腺素(Iso)诱发小鼠心肌缺血模型和离体大鼠缺血再灌模型,发现 TFR 可显著抑制缺血再灌注所致的冠脉流量减少,并能显著改善缺血再灌注损伤所致的心肌组织的病理学变化。研究还发现无论是皮下注射 Iso 所致的小鼠心肌缺血模型还是离体大鼠缺血再灌模型上,TFR 均能显著抑制 MDA(丙二醛)含量的升高,还能显著抑制离体大鼠心脏缺血再灌注心肌中 SOD(超氧化物歧化酶)活性的下降。实验表明缺血再灌后 NOS(一氧化氮合酶)的活性和 NO 的含量均下降,而 TFR 可以明显抑制这种下降。所以,作者认为 TFR 的保护作用与抗自由基及抑制 NOS 活性和 NO 含量的下降有关。

杜鹃花属植物的降压作用研究主要集中于黄杜鹃果实的提取物——闹羊花毒素Ⅲ[Rhodjaponin III,又名八里麻毒素(Rhomotoxin,RTX)]的研究中^[23],实验表明^[24]闹羊花毒素Ⅲ在低浓度(0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)时对离体猫左右心房收缩力均有增强作用,高浓度(1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)则引起抑制作用,能降低兴奋性,缩短功能性不应期,出现自动节律及心率失常,还可以引起血压降低,显著窦性心动过缓,Q-T 期间延长,影响心肌营养血量及 cAMP(环腺苷酸)含量;抑制颈动脉加压反射作用等。临床用它治疗心动过速、高血压等。

2.3 对神经系统的作用 杜鹃花属植物的神经药理学是近年来的研究重点。常绿杜鹃(*R. Hymen anthes*)叶提取物经静脉注射到小鼠体内,轻则呕吐,重则呼吸暂停、痉挛^[25];牛皮杜鹃(*R. Chrysanthum*)和兴安杜鹃(*R. dahuricum*)叶粗提物对猫的心脏都有活性^[26];从华丽杜鹃(*R. farrerae*)叶分离的杜鹃素(farrerol)能影响视觉^[27]。

从大白花杜鹃(*R. decorum*)叶中分离得到的木藜芦毒素^[28]在低剂量(1~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)时有明显降压作用,还能诱发动物的传入神经、迷走神经、肌神经、颈神经、颈动脉神经和皮质神经产生强烈的突发电效应,证明是一种高强度的肌兴奋剂。有研究表明^[29]其作用机制是木藜芦类毒素可作用于细胞膜胆碱受体的离子调节部位,有可逆地去极化激活作用,特异性地增加心肌、肌梭等部位的神经细胞和肌肉细胞静息膜对 Na^+ 通透性,提高细胞膜内 Na^+ 浓度,从而影响神经冲动传导。木藜芦类毒素对呼吸、心脏和神经系统的多种效应均可以从这一作用机制得到解释。

从大白花杜鹃叶中分离得到的木藜芦毒素 grayanotoxin II^[6],对小鼠腹腔注射,其 LD_{50} 为 1.05 mg/kg,对大鼠给予 1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 剂量时有明显降压作用,其特点是作用快,给药 1~2 min 后血压降到最低值,但持续时间短,一般 15 min 后恢复正常。

2.4 抗炎、镇痛作用 杜鹃花科植物活性成分有良好的抗菌消炎作用,如秀丽杜鹃(*R. concinnum* Hemsl)、汶川杜鹃(*R. hunnewellianum* Rehdet Wills)、矮枇杷(*R. mariesii* Hemsl. et. Wills)的抗菌作用强于或相当于黄连(*Coptischinensis* Franch)^[30]。黄杜鹃对风湿顽痹,伤折疼痛具有镇痛作用。夏德超等^[23]采用热板法实验,观察黄杜鹃花水煎剂对小鼠耐受疼痛的影响。结果表明黄杜鹃花能够较显著地提高痛阈,且起效快,5 min内发挥镇痛效果,但安全范围窄。将黄杜鹃花、果实分别制成混悬剂、浸剂、酊剂,用电刺激小鼠尾法测定不同剂型的镇痛作用,并与阿片作比较。发现粉剂的作用效果最好,且果实粉剂作用最强,但与阿片不同的是随着剂量增大作用反而减弱。

2.5 杀虫作用 黄杜鹃对昆虫有强烈的毒性。目前主要研究有闹羊花毒素Ⅲ、木藜芦毒素Ⅲ和山月桂毒素(kalmanol)对马铃薯甲虫(*Leptinotarsa decemlineata*)和草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)的幼虫具有拒食活性,闹羊花毒素Ⅲ的效果较另外两种化合物作用更强^[11]。其作用机制尚未完全研究清楚,据报道,昆虫与之接触方式不同,其杀虫机制亦有所区别。若接触昆虫表皮时,则经由气孔侵入虫体内而使神经系统发生中毒;若被昆虫吞食,则经由消化系统而发生中毒;以熏蒸剂使用时,能通过气孔侵入虫体。进一步的研究表明,闹羊花毒素Ⅲ对菜青虫和二化螟(*Chilosupressalis*)幼虫体内的乙酰胆碱酶(AchE)和羧酸酯酶活性无明显影响,对试验昆虫的多功能氧化酶(MFO)有诱导作用。

3 小结

目前对杜鹃花属植物在心血管疾病,神经系统、杀虫等方面的药理研究尚不够深入,仅对部分植物粗提物以及闹羊花毒素Ⅲ等个别化合物有研究。而在对闹羊花毒素Ⅲ的降压机制研究的报道中,多有相互矛盾之处,有待进一步证实。从黄杜鹃等植物中提取出来的二萜类化合物一般都具有毒性,如何降低这些化合物的毒性,使其应用于临床有待深入研究。因此,对杜鹃花属植物的药理、毒理以及构效关系需要进行更全面的研究,阐明其化学成分与药理之间的关系是尤为必要。

参考文献:

- [1] 温强,旷艺军,叶金山. 杜鹃花培育及常见病虫防治技术研究进展[J]. 江西林业科技,2004,8(2):22.
- [2] 刀志灵. 高黎贡山地区杜鹃花科植物多样性及可持续利用[J]. 云南植物研究,1999,9(6):24.
- [3] 李国强. 黄杜鹃的化学成分研究[J]. 中草药,1996,27(5):262.
- [4] 李兆琳,薛敦洲,师治贤,等. 樱草杜鹃的挥发油化学成分的研究[J]. 天然产物研究与开发,1991,3(2):11.
- [5] 杨红焯,孙岳胤. 兴安杜鹃的药用价值[J]. 中国林副特产,2000,2(1):46.
- [6] 杜秀宝,张常麟,颜松民,等. 大白花杜鹃有毒成分的研究[J]. 中草药,1992,23(9):456.
- [7] 张继,马君义,杨永利,等. 烈香杜鹃挥发性成分的分析研究[J]. 中草药,2003,34(4):304.
- [8] 王素娟,杨永春,石建功. 羊躑躅花蕾中的二氢查耳酮[J]. 中草药,2005,36(1):21.
- [9] 戴胜军,于德泉. 烈香杜鹃中的三萜类化合物[J]. 中国天然产物,2005,3(6):347.
- [10] 尚雅珍,张庆林,刘准,等. 黄杜鹃杀虫物质提取与活性研究[J]. 化学生态物质,1990,12(4):6.
- [11] 程东美,胡美英. 黄杜鹃的研究进展[J]. 天然产物研究与开发,1998,11(5):109.
- [12] 戴胜军,陈若芸. 烈香杜鹃中的黄酮类成分研究[J]. 中国中药杂志,2004,28(1):44.
- [13] 戴胜军,于德泉. 烈香杜鹃中的黄酮类化合物Ⅱ[J]. 中国中药杂志,2005,30(23):1830.
- [14] 钟国华,胡美英. 杜鹃花科植物活性成分及作用机制研究进展[J]. 武汉植物学研究,2000,18(6):509.
- [15] Li CJ, Wang LQ, Chen SN, et al. Diterpenoids from the Fruits of *Rhododendron molle* [J]. J Nat Prod,2000,6(3):1214.
- [16] 钟国华,刘金香,官珊. 闹羊花毒素类化合物对斜纹夜蛾幼虫表皮成分的影响及构效关系[J]. 昆虫学报,2004,47(6):705.
- [17] Zhang HP, Wang HB, Wang LQ. A new 1,5-seco grayanotoxin from *Rhododendron decorum* [J]. J Asian Nat Prod Res,2005,7(1):87.
- [18] 刘向前,陈宏明,贾忠建. 山光杜鹃化学成分研究[J]. 兰州大学学报,1994,30(1):60.
- [19] 张均田. 若干中草药药理和化学研究[J]. 中国医学科学院学报,1979,1(1):41.
- [20] 汪为群,张艳,方志炼. 金丝桃苷对心肌脂质过氧化的影响[J]. 中国药理学通报,1995,11(2):123.
- [21] 曹文军,陈瑞芬,刘国贞. 槲皮素对缺血再灌大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 首都医科大学学报,2004,25(3):311.
- [22] 范一菲. 杜鹃花总黄酮对心肌缺血损伤的保护作用[J]. 安徽医科大学学报,2006,41(2):157.
- [23] 夏得超,杨天明. 羊躑躅的研究进展[J]. 中药材,2002,25(11):829.
- [24] 陈锦明. 羊躑躅降压成分研究[J]. 中国药理学通报,1985,9(5):194.
- [25] Vee VC. Pharmacological study of *Rhododendron hymenanthes* [J]. Dhikoku Acta Med,1955,6(2):14.
- [26] Tolokneve AZ. Cardiac action of various *Rhododendron* speices [J]. Farmakol Tlksikol,1956,19(1):39.
- [27] Arthur HR. A new optically active flavanone from the leaves of *Rhododendron farreerae*[J]. J Chem Soc,1955,3740.
- [28] 汪礼权,秦国伟. 杜鹃花科木藜芦烷类毒素的化学与生物活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发,1997,9(4):82.
- [29] 陈常英,刘助国,潘心富,等. 杜鹃花科植物有毒成分的电子结构及构效关系[J]. 化学学报,1990,50(3):237.
- [30] 任茜,李强,李万波,等. 十种秦岭杜鹃的抗菌作用研究[J]. 陕西林业科技,1990,8(3):31.