

高良姜的化学成分及药理活性研究进展

陈湖海¹, 王 鹏² (1. 中国人民解放军广州军区武汉总医院药剂科, 湖北 武汉 430070; 2. 中国人民解放军第一军医大学附属珠江医院, 广东 广州 510282)

摘要 高良姜的化学活性成分主要包括二苯基庚烷类(diarylheptanoid)、挥发油类、糖苷类、苯丙素类和黄酮类等。高良姜有广泛的药理作用, 如止呕、抗溃疡、抗腹泻、镇痛抗炎、抗血栓形成、抗缺氧、抗氧化、抗促癌作用等。本文就近年来高良姜的化学成分及药理活性的研究进展进行了综述, 并展望了下一步研究的方向。

关键词 高良姜; 化学成分; 药理活性; 综述

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2004)06-0327-04

高良姜(*Rhizoma Alpiniae Officinarum*)为姜科山姜属(*Alpinia*)植物高良姜(*Alpinia officinarum Hance*)的干燥根茎, 收载于历版《中华人民共和国药典》。本品性热味辛, 具温胃散寒、消食止痛的功效, 用于脘腹冷痛、胃寒呕吐、噎气吞酸等^[1]。

1 高良姜的化学成分

1.1 二苯基庚烷类 二苯基庚烷类化合物是一类低极性化合物, 存在于甲醇提取物的氯仿部位, 其若无酚羟基或酚羟基甲基化后则活性消失。从高良姜中分离得到 14 个线性二苯基庚烷类化合物, 其特征为芳基取代位置在庚烷骨架的 1, 7 位, 芳基上取代基为羟基或甲氧基, 位置在间位、对位, 在庚烷的母体结构中, 至少在 C-3 位上有含氧取代基存在, 取代基通常是酮羰基、羟基或甲氧基。此外, 在二苯基庚烷类化合物中还存在双键, 位置在 C-4 位^[2]。

卜宪章等以 95% 乙醇提取高良姜干药材, 得暗红色浸膏, 再多次常压及加压柱层析, 分别以石油醚/乙酸乙酯, 乙酸乙酯/无水乙醇, 丙酮/三氯甲烷等体系进行梯度洗脱, 分离了 7 个化合物。其中化合物 1, 7-二苯基-5-醇-3-庚酮(I)、1-苯基-7-(3'-甲氧基-4'-羟基)苯基-5-醇-3-庚酮(II)在高良姜中含量较高, 是主要的二苯基庚烷类组分, 化合物 II 具有强烈的辛辣味^[3]。

1.2 挥发油类 高良姜属辛温药, 有特殊的芳香味。辛味药多含挥发油, 且挥发油是其药用有效成分之一。

罗辉等采用气相 GC-质谱 MS-计算机联用技术从高良姜挥发油中分离鉴定出三十余种化学成分。其主要成分为 1, 8-桉叶素(1, 8-cineole), 其次为 β -蒎烯(β -pinene)、 α -松油醇(α -terpine-

ol)和莰烯(camphene)。产地不同, 挥发油的化学成分及其含量也不完全相同, 说明中药的化学成分与其种植的土壤及气候环境有关^[4]。而对高良姜鲜品和干品的比较显示, 鲜品总含油量比干品高, 但挥发油组成及其含量则无明显差别, 说明高良姜挥发油有较高的稳定性^[5]。

林敬明等^[6]采用 GC-MS 进行了高良姜超临界 CO₂ 萃取物中的成分分析, 解析釜 I 挥发油分离出 62 个组分, 确定了 27 种成分及相对含量, 其中相对含量最高的分别是 5-羟基-1, 7-二苯基庚酮、辣椒素(capsaicin)、3-苯基-2-丁酮; 解析釜 II 挥发油分离出 172 个组分, 确定了其中 111 种成分及相对含量, 其主要成分分别是桉树脑(eucalyptol)、杜松烯(γ -cadinene)、巴伦西亚桔烯(valencene)等。用超临界流体萃取法萃取的挥发油成分比用水蒸馏、乙醇、醚等提取的挥发油成分明显增多, 且多种成分未见报道。本法还能分离出旋光、构象、顺反异构等化合物。

1.3 糖苷类 日本学者 Ly 等^[7]采用反相高效液相色谱、MS/NMR 技术分离确证了新鲜高良姜根茎的甲醇提取物中的 9 种糖苷类化合物, 包括(1R, 3S, 4S)-反式-3-羟基-1, 8-桉树脑 β -D-葡萄糖吡喃糖苷等 3 种已知结构化合物和 1-羟基-2-O- β -D-葡萄糖吡喃糖基-4-烯丙基苯、去甲基丁香酚- β -D-葡萄糖吡喃糖苷等 6 种全新结构化合物, 其中 8 种为首次在高良姜根茎中分离得到。

1.4 苯丙素类 日本学者 Ly 等^[8]采用反相高效液相色谱、MS/NMR 技术分离确证了新鲜高良姜根茎的甲醇提取物中的 7 种苯丙素类化合物, 包括(E)-p-香豆素醇- γ -O-甲基醚和(E)-p-香豆素醇等 2 种已知结构化合物和(4E)-1, 5-双(4-羟苯基)-1-甲氧-2-(甲氧甲基)-4-戊烯

立体异构体(2a和2b)、(4E)-1,5-双(4-羟苯基)-2-(甲氧甲基)-4-戊烯-1-醇等5种全新结构化合物,7种化合物全部为首次在高良姜根茎中分离得到。

1.5 微量元素 不同产地的高良姜,均含有Ag、Al、B、Ba、Ca、Cd、Co、Cu、Fe、Mg、Mn、Na、Ni、Se、Si、V、Zn、K、P、S等20种元素,其中Zn、Mn、Fe、Cu几种人体必须的微量元素含量丰富。因此,高良姜可作为营养食品以补充和调节人体所需微量元素。而对人体危害较大的As、Pb、Cd等元素在高良姜中未被检出或含量极微^[9]。

1.6 其它成分 高良姜尚含 β -谷甾醇(β -Sitos-terol)、3,4-二羟基苯甲酸、黄酮类:高良姜素(Galangin)、大黄素(Emodin)、槲皮素(Quercetin)、山萘素、山萘素-4'-甲醚等^[3,10,11]。

2 高良姜的药理活性

2.1 对消化系统作用

2.1.1 止呕作用 高良姜水提物和醇提物对硫酸铜致家鸽呕吐,均能明显延长其呕吐潜伏期和减少呕吐次数,醇提物活性强于水提物^[12]。高良姜中的黄酮类化合物中尤以高良姜素具有明显的止呕作用^[11]。

2.1.2 抗溃疡作用 高良姜水提物及醚提物呈剂量依赖性抑制水浸应激型小鼠胃溃疡和盐酸致大鼠胃溃疡的形成,但对吡啶美辛加乙醇型小鼠胃溃疡和幽门结扎性大鼠胃溃疡无明显保护^[13]。日本学者报告高良姜丙酮提取物呈剂量依赖性地抑制盐酸-乙醇性溃疡、氢氧化钠性溃疡、和氨水性溃疡形成,对幽门结扎性溃疡亦无抑制作用,证实了高良姜具有一定的抗溃疡作用^[14]。

2.1.3 对肝胆影响 高良姜水提物协同CCl₄肝损伤大鼠转氨酶的升高,醚提物则无影响。高良姜水提物明显增加麻醉大鼠给药后30min胆汁流量;醚提物作用时间及强度均高于水提物。提示高良姜利胆作用明显^[13]。

2.1.4 抗腹泻作用 对于蓖麻油引起的小鼠腹泻,高良姜两种提取物都能明显减少其腹泻次数;对番泻叶引起的小鼠腹泻,高良姜水提物能明显减少其腹泻次数^[13]。

2.1.5 对胃肠平滑肌的影响 高良姜水提物小剂量(10g/kg)明显减慢小鼠胃肠推进,这可能是高良姜抗腹泻的一个机理^[14]。高良姜水提物、醇提物和挥发油均能显著抑制兔正常离体肠管的运动^[13]。但也有报道高良姜水煎剂不影响小鼠胃肠推进运动,高良姜水煎剂呈浓度依赖性地增大离体兔空肠

平滑肌的收缩幅度和张力。

胃肠运动受神经和体液因素共同调节。其中胆碱能神经对平滑肌运动起重要作用,主要是通过释放乙酰胆碱(Ach),刺激肠壁和肌间神经丛M受体,通过细胞膜信号传导系统,使胞内Ca²⁺升高,引起平滑肌收缩。研究表明,高良姜具有明显的胃肠解痉作用,可抑制Ach致平滑肌张力升高,主要作用部位为高良姜黄酮类^[15]。

2.2 镇痛抗炎活性及其机制 高良姜提取物具有明显的镇痛抗炎活性,这证实了高良姜的温经止痛功效。

2.2.1 镇痛抗炎作用 在热板法、甲醛致痛和乙酸扭歪试验中,高良姜均显示明显的镇痛作用^[12,13,16]。在二甲苯致小鼠耳壳肿胀试验、乙酸提高小鼠腹腔毛细血管通透性试验和角叉菜胶致大鼠足跖肿胀试验中,高良姜水提物表现出对炎症的明显抑制作用,而醚提物则很少有活性^[17]。通过对高良姜水提、醇提和挥发油、1,8-桉油精进行筛选,结果均呈较好的镇痛作用。通过进一步的提取分离,确定主要镇痛有效成分为高良姜素^[18]。

2.2.2 高良姜镇痛抗炎机制 日本学者^[19]发现高良姜的氯仿提取物能抑制前列腺素(PG)合成酶系和磷脂酶A2活性,并分别分离出活性成分二苯基庚烷类和倍半萜羟杜松烯。由于这两种酶都参与PG的合成,而PG系机体内源性致热、致痛、致炎和致变态反应介质,因此高良姜通过抑制上述两种酶活性,阻碍花生四烯酸(AA)代谢成PG,是其镇痛抗炎的机理之一。

2.3 抗血栓形成

2.3.1 抗凝作用 对大鼠体外试管血液,高良姜水提物100%浓度(100g生药量/100ml)有明显抗凝作用,150%浓度可完全抗凝^[20]。大鼠凝血功能测定表明,高良姜水提物(10g/kg)显著延长白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)、凝血因子VⅡ时间(VⅡF);高良姜醚提物(0.2~0.4ml/kg)明显延长KPTT,高良姜水提物和醚提物均参与内源性凝血系统,具一定的抗凝作用,其机理可能与阻碍凝血活酶的形成等因素有关^[21]。

2.3.2 对实验性血栓形成的影响 给大鼠灌服高良姜醚提物或水提物,都能呈剂量依赖地预防电刺激颈动脉引起的血栓形成^[21]。

2.3.3 对血小板聚集功能的影响 高良姜水提物对试管内二磷酸腺苷(ADP)和胶原诱导的兔血小板聚集有明显抑制作用,对聚集抑制、聚集斜率和到达最大聚集时间存在量效依赖关系^[21]。

以上实验提示高良姜抗血栓形成涉及到抗凝血

和抗血小板聚集两个方面,可用于预防或阻止休克机体发生弥漫性血管内凝血(DIC)。

2.4 抗氧化作用 抗氧化剂是一种可以消除自由基,抑制脂质过氧化作用的活性物质,它可以避免过氧化脂质对生物体的损伤。应用于人体,它可以延缓生理性和病理性衰老,可以防治由于脂类氧化引起的贫血、溶血、血管栓塞、动脉硬化、心肌梗死、脑软化、肝坏死、肌萎缩等疾病。高良姜醇提物在体外脂质过氧化试验中,氧化抑制率超过对照品 VitC,居益智等 8 味姜科和豆科试验中药之首^[22]。心肌急性缺氧时自由基清除体系(SOD)活性降低,氧自由基大量产生,与细胞膜上的饱和脂肪酸发生反应,形成过氧化脂质(MDA)导致心肌结构损伤。实验证明,对异丙肾上腺素致心肌缺血,高良姜水提物能保护缺氧心肌的 SOD 活性,降低 MDA 含量^[20]。Ly 等^[8]的研究表明新鲜高良姜根茎的甲醇提取物中的苯丙素类化合物对空气中的甲基亚油酸自氧化具有拮抗作用。

2.5 抗缺氧作用 高良姜醚提物和水提物都能延长断头小鼠(脑缺血缺氧)张口动作持续时间和氰化钾中毒(细胞内缺氧)小鼠存活时间。另采用 Cy-2 测氧仪测定小鼠在常压密瓶内的耗氧速度、存活时间及死亡时瓶内残存的氧含量的办法,探讨了高良姜醚、水提物抗缺氧特点,发现其醚提物是通过减慢机体耗氧速度产生抗缺氧作用,而水提物是通过提高机体对低氧条件下的氧利用能力产生抗缺氧作用^[23]。

2.6 抗促癌作用 陈南岳等^[24]研究了高良姜对蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)抑制剂存在下对鼻咽癌细胞生长的影响。PKC 抑制剂 staurosporine (ST)或 sphingosine(SS),能抑制人低分化鼻咽癌细胞 CNE-2Z 的生长,高良姜本身不影响 CNE-2Z 细胞的生长,但明显协同 SS 抑制 CNE-2Z 细胞生长,提示高良姜本身可能也参与了改变某些与 PKC 激活途径有关的环节(如钙离子、作用底物、膜脂代谢等)。

高良姜的甲醇提取物对 TPA 诱发水肿的抑制率为 70%,提取物对 DMBA-TPA 二阶段致癌过程有抑制作用^[25]。

2.7 其他 田维熙等^[26]报道高良姜提取物能有效地抑制脂肪酸合成酶(FAS)。高良姜中主要的黄酮类化合物高良姜素、槲皮素、山奈酚等对 FAS 有可逆抑制作用,但无双相慢性结合失活作用。表明它们与已有报道的 FAS 抑制剂如浅蓝菌素、表没食子儿茶酸盐等的抑制机理明显不同。

高良姜的水及乙醇提取物(主要活性物质为高

良姜素和 6-姜酚)均可抑制 COX-1 和 COX-2,其抑制作用强于阳性对照药阿司匹林。高良姜乙醇提取物对 5-LO 的抑制作用强于水提取物。两个提取部位还具有抑制透明质酸及脂质过氧化的作用^[27]。

3 展望

高良姜氯仿提取物活性成分二苯基庚烷类和倍半萜羟杜松烯是高良姜镇痛抗炎作用的主要成分。镇痛抗炎实验还表明,高良姜水提物的镇痛抗炎作用强于醚提物,提示高良姜中可能存在较强的水溶性镇痛抗炎活性成分。如何分离鉴定并探讨其药理活性机制,是下一步研究工作的方向之一。目前对高良姜的抗溃疡、改善微循环、协同 PKC 抑制剂抑制肿瘤细胞生长的机理尚不明了,且研究多针对高良姜的某一提取部位展开,缺少对活性单体的药效药理学研究,这些都有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典委员会编. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:化学工业出版社, 2000, 236-237.
- [2] 李彩君,陈 佃,何 瑞. 高良姜中二苯基庚烷类化合物研究进展[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(4):368.
- [3] 卜宪章,肖桂武,古练权,等. 高良姜化学成分研究[J]. 中药材, 2000, 23(2):84.
- [4] 罗 辉,蔡 春,张建和,等. 不同产地高良姜挥发油化学成分的比较[J]. 时珍国医研究, 1998, 9(1):29.
- [5] 罗 辉,蔡 春,刘江琴,等. 高良姜鲜品和干品挥发油化学成分的比较[J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(1):16.
- [6] 林敬明,刘双秀,贺 巍,等. 高良姜超临界 CO₂ 萃取物 GC-MS 分析[J]. 中药材, 2000, 23(10):613.
- [7] Ly TN, Yamauchi R, Shimoyamada M, et al. Isolation and structural elucidation of some glycosides from the rhizomes of smaller galanga (*Alpinia officinarum* Hance) [J]. J Agric Food Chem. 2002; 50(17):4919.
- [8] Ly TN, Shimoyamada M, Kato K, et al. Isolation and characterization of some antioxidative compounds from the rhizomes of smaller galanga (*Alpinia officinarum* Hance) [J]. J Agric Food Chem. 2003; 51(17):4924.
- [9] 罗 辉,张建和,揭新明,等. 不同产地高良姜无机元素含量的比较[J]. 广东微量元素科学, 1997, 4(2):69.
- [10] 罗 辉,蔡 春,张建和,等. 高良姜化学成分研究[J]. 中药材, 1998, 21(7):349.
- [11] 陈 佃,何 瑞,李彩君. 高良姜镇痛止呕有效成分的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2001, 18(3):240.
- [12] 吴清和,荣向路,黄 萍,等. 高良姜有效部位的筛选研究[J]. 新中医, 2000, 32(6):31.
- [13] 朱自平,陈光娟,张明发,等. 高良姜的温中止痛药理研究[J]. 中药材, 1991, 14(10):37.
- [14] 张明发,沈雅琴. 温里药“温中散寒”药理研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(2):30.

- [15] 操电群. 胃肠运动神经调节与高良姜胃肠解痉的可能途径[J]. 甘肃中医, 2004, 17(4): 7.
- [16] 张明发, 沈雅琴. 高良姜的温里药理研究[J]. 陕西中医, 1996, 17(7): 324.
- [17] 张明发, 沈雅琴. 温里药温经止痛除痹的药理研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(1): 30.
- [18] 吴清和, 荣向路, 黄萍, 等. 高良姜素的药效学研究[J]. 中药材, 2000, 23(11): 699.
- [19] Kiuchi F, Iwakami S, Shibuya M, *et al.* Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids [J]. Chem - Pharm - Bull - Tokyo, 1992, 40(2): 387.
- [20] 刘应柯, 黄国峰. 高良姜抗凝实验及对心肌脂质过氧化的影响[J]. 中国中医科技, 1997, 4(1): 47.
- [21] 许青媛, 于利森, 张小莉, 等. 高良姜及其主要成分对实验性血栓形成及凝血系统的影响[J]. 陕西中医, 1991, 12(5): 232.
- [22] 彭伟文, 洪晖著. 几味姜科和豆科类中药抗氧化性能的研究[J]. 时珍国药研究, 1998, 9(2): 146.
- [23] 张明发, 许青媛, 沈雅琴. 温里药温通血脉和回阳救逆药理研究[J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6(8): 28.
- [24] 陈南岳, 赵明伦. PKC 抑制剂与六种海洋生物和中草药对鼻咽癌细胞生长的影响[J]. 中国病理生理杂志, 1996, 12(6): 596.
- [25] 安川宪. 高良姜的抗促癌作用[J]. 国外医学中医中药分册, 2003, 25(1): 53.
- [26] Li BH, Tian WX. Presence of fatty acid synthase inhibitors in the rhizome of *Alpinia officinarum* hance [J]. J Enzyme Inhib Med Chem. 2003; 18(4): 349.
- [27] 内部友纪. 高良姜与生姜提取物生物活性的比较[J]. 国外医学中医中药分册, 2003, 25(2): 107.

收稿日期: 2004-07-10

· 药物不良反应与相互作用 ·

口服复方新诺明片致肝损伤 1 例

徐 莉 (中国人民解放军第 59 中心医院, 云南 开远 661600)

中图分类号: R978.2

文献标识码: D

文章编号: 1006-0111(2004)06-0330-01

1 临床资料

患者, 女, 50 岁。2003 年 10 月 2 日因患感冒, 感觉咽部疼痛自购复方新诺明片(昆明制药集团股份有限公司生产, 批号 20021223-02, 有效期至 2005/12)口服治疗。按说明书每次 2 片每日 2 次, 首次加倍服用。当天即服药 2 次, 未同时服用其它药物。于服药第 2 日早晨开始出现尿颜色深黄, 中止服复方新诺明, 继之出现发热, 右上腹部疼痛不适、腹胀、纳差、乏力、皮肤及巩膜发黄。曾在原单位医院尿检, 结果蛋白(±), 酮体(++), 尿胆元(+++), 尿胆素(-)。肝功能, 总胆红素 88 μmol/L, 直接胆红素 35.6 μmol/L, ALT 399 单位(40 单位以下正常), AST 268 单位, 总蛋白 75.4 g/L, A/G1: 1, HB-sAg(-), Anti-HAVIgM(-)。患者既往身体健康, 有油漆过敏史。查体, T38.2℃, 皮肤及巩膜中度黄染, 腹部稍隆起, 腹水征(±), 肝脾未触及, 肝区有压痛及叩击痛。B 超检查提示轻度肝损伤。血常规, 白细胞总数 $11 \times 10^9/L$, 中性 0.75, 淋巴 0.23。尿检, 蛋白(+), 酮体(++), 尿胆元(+++)。初诊: ①药

物性肝损伤。②急性黄疸型肝炎。入院后给予输液, 应用激素、保肝药治疗病情逐渐好转。住院 1 周复查肝功能, 结果总胆红素降至 28 μmol/L, 直接胆红素 18 μmol/L, ALT 120U, AST 100U, γ-GT (γ-谷氨酰转肽酶) 110U, 总蛋白 70g/L, 白蛋白 40g。HB-sAg, Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc, Anti-HCv, Anti-HAVIgM, 均阴性。血常规及尿检正常。住院 14d 再次复查肝功能恢复正常, 治愈出院。

2 讨论

复方新诺明片为磺胺类药的复方制剂。口服后吸收较迅速, 具有抗菌谱广, 抗菌作用较强等特点。临床应用广泛, 一般不良反应主要有恶心、呕吐、眩晕及药物性皮炎等。引起急性肝损伤较少见, 应引起临床工作者重视。该例患者入院后诊断明确, 经相应治疗病情康复顺利。其作用机制与过敏体质有关。一旦发生应立即停用并给予抗过敏及相应治疗。

收稿日期: 2004-05-24