

## 抗癌防老药——绞股蓝的研究概况

成桂仁

(广西植物研究所)

### A REVIEW OF THE STUDIES ON GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM MAKINO

Gheng Gui-ren

(Guangxi Institute of Botany, Guilin)

绞股蓝 (*Gynostemma pentaphyllum* Makino) 又名七叶胆, 为葫芦科绞股蓝属植物。该属植物全世界约13种, 我国有11种, 广西有3种<sup>[1]</sup>。绞股蓝为多年生攀援草本植物, 在我国分布于秦岭及长江以南广大地区, 在广西有丰富的资源, 据调查在龙州、大新、南丹、都安、平南、蒙山、容县、大苗山、大瑶山、环江、那坡、灵川、临桂、龙胜等地都有分布。绞股蓝喜阴湿是它的特点, 多生长于水旁河谷疏林和山谷阴处, 适于我区山区气候条件生长和繁殖。

#### 一、化学成分研究<sup>[2-10]</sup>

从1976年开始, 日本科学家对绞股蓝的化学和药理做了大量的工作。最先由 Masahiro Nagai 从绞股蓝中分到两种达玛烷型新皂甙, 经鉴定这两种皂甙的甙元都为 2 $\alpha$ -羟基人参二醇, 二种皂甙的结构分别为: (20S)-达玛-24-烯-2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 12 $\beta$ , 20-四醇-20-0- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖甙和 (20S)-达玛-24-烯-2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 12 $\beta$ , 20-四醇-20-0- $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖甙(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖甙。分别命名为 gynosaponin TN-1 和 TN-2。首先揭示了在绞股蓝中含有达玛烷型人参皂甙类成份<sup>[2]</sup>。

与此同时, 竹本常松等研究我国罗汉果的甜味成分。据报道日本产绞股蓝亦呈甜味<sup>[2]</sup>, 因此又名甘茶蔓, 且与罗汉果同属葫芦科植物, 故引起他们对绞股蓝的研究兴趣。[据我国调查, 绞股蓝 (*G. pentaphyllum* Makino) 味苦涩, 而喙果绞股蓝 (*G. yixingense* Z. P. Wang et Q. Z. Xei) 味甜<sup>[17]</sup>。] 从1976年开始, 他们陆续从日本产绞股蓝中, 分离鉴定了55种达玛烷型新皂甙, 分别命名为 gypenoside I-LV, 其中四种与人参皂甙 Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rd<sub>1</sub>, 和 F<sub>2</sub> 结构一致<sup>[3]</sup>。

皂甙的提取分离<sup>[3]</sup>, 风干的全草 2 kg, 用水 30 立升热提二次, 合并提取液, 使通过 Amberlite XAD-2 (大网状树脂) 柱 (4 立升), 依次用水 10 立升, 20% 甲醇 6 立升, 洗净后, 再用甲醇 5 立升溶出。减压浓缩甲醇液, 得黄褐色粉末 37 克。使之溶于 1 立升甲醇, 再通过氧化铝柱 (300 克, 中性, 70~290 目, Woehm), 用 50% 甲醇洗出, 减压浓缩洗出液, 得淡黄色粗皂甙 25 克。

皂甙的精制<sup>[3]</sup>, 溶上述粗皂甙 20 克于水 1 立升, 使之通过 Servachrom XAD-2 (600 ml,

100~200 $\mu$ , serva) 柱。顺次用20%甲醇, 随之逐渐增加甲醇浓度洗溶, 合并45~99%甲醇溶出部分, 减压浓缩, 得淡黄色粉末16克。此淡黄色粉末, 再用SiO<sub>2</sub>柱反复柱层析分离精制, 得各种皂甙的单体。有些微量而又难分的成分, 则通过制备型高压液相层析(Water ALC/Gpc 244型, 以Nucleosil C18为填充剂, 用35~40%乙醇溶出) 制备得到。

**结构鉴定**<sup>[8-10]</sup> 化学方法: 绞股蓝皂甙水解多采用纤维素酶或50%醋酸水解法, 制得甙元和糖部分。用箱守法<sup>[11]</sup>做水解糖的全甲基化衍生物, 然后再用7% HCl-MeOH进行甲醇解, 并用气相层析与标准品对照检索, 以确定水解糖的品种、连接顺序和位置。

**光谱分析的应用**<sup>[3-10]</sup> 红外光谱: 绞股蓝皂甙都在3400~3350、1150~1160、1035~1045 cm<sup>-1</sup> (-OH), 1630~1640 cm<sup>-1</sup> (C=O), 显示强吸收带, 含-CHO的皂甙则在1700~1705 cm<sup>-1</sup> 示有强吸收。

<sup>1</sup>H核磁共振谱: 绞股蓝皂甙都在0.85~1.70 ppm有8个甲基信号, 在4.80~5.50 ppm有糖的异头碳质子信号, 在5.25~5.33 ppm有C<sub>2,4</sub>-H的多重峰信号, 含醛基的皂甙则在10.25 ppm有单峰信号。

<sup>13</sup>C核磁共振谱: C<sub>3</sub>位信号为羟基不连接糖约在78.6 ppm, 若连糖则位移至87.7~89.4 ppm。C<sub>1</sub>位如为CHO, 则有205.6~205.8 ppm的信号。C<sub>2</sub>如其羟基不连接糖则在74.3~76.7 ppm, 若连糖则位移到83.4~84.9 ppm。几乎所有的绞股蓝皂甙都有C<sub>2,4</sub>=C<sub>2,5</sub>的结构, C<sub>2,4</sub>信号在126.1~126.4 ppm, C<sub>2,5</sub>信号在130.7~131.3 ppm。98.2~106.0 ppm信号示糖的异头碳个数和构型。根据糖上羟基的甙化位移值(与甲基化糖甙的位移值相比较), 可得到糖与糖之间连接位置的信息。绞股蓝皂甙糖与糖之间的连接位置都在糖上C<sub>2</sub>位或C<sub>6</sub>位。

质谱: 绞股蓝皂甙多做成乙酰化衍生物做电子轰击源质谱(EIMS)。比较特徵的碎片离子峰有m/z 259 木糖-(Ac)<sub>3</sub><sup>+</sup>, m/z 273 鼠李糖-(Ac)<sub>3</sub><sup>+</sup>, m/z 331 葡萄糖-(Ac)<sub>4</sub><sup>+</sup>, m/z 547 [木糖-(Ac)<sub>3</sub>-葡萄糖-(Ac)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>或[木糖-(Ac)<sub>2</sub>-葡萄糖-(Ac)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, m/z 561 [鼠李糖-(Ac)<sub>3</sub>-葡萄糖-(Ac)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, m/z 619 [葡萄糖-(Ac)<sub>3</sub>-葡萄糖-(Ac)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>或[葡萄糖-(Ac)<sub>4</sub>-葡萄糖-(Ac)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, m/z 849 [鼠李糖-(Ac)<sub>3</sub>-葡萄糖-(Ac)<sub>2</sub>-葡萄糖-(Ac)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

## 二 生 理 活 性

**抗肿瘤活性**<sup>[12-13]</sup> 研究证明绞股蓝有高效低毒的抗癌活性。绞股蓝皂甙对肝癌细胞(MH<sub>1</sub>C<sub>1</sub>)、黑色肿瘤细胞(B<sub>16</sub>)、子宫癌细胞(Hela S<sub>3</sub>)、肺癌细胞(3LL)和腹水癌细胞等都有较好的抑制作用, 而对正常细胞则不显示任何抑制作用。腹腔给药LD<sub>50</sub> 1.85g/kg 显示毒性极低。而8g/kg/日的剂量连续口服给药一个月, 检查一般症状、体重、饮食、饮水、尿、血液、组织、病理学等均无任何异常现象。绞股蓝皂甙可以做成片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂、软膏剂等剂型, 适用于皮肤癌、子宫癌、肝癌、肺癌、胃癌、直肠癌、口腔癌、食道癌、胆管癌、胆道癌、前列腺癌、舌癌、脑癌、胸腺癌等等范围。

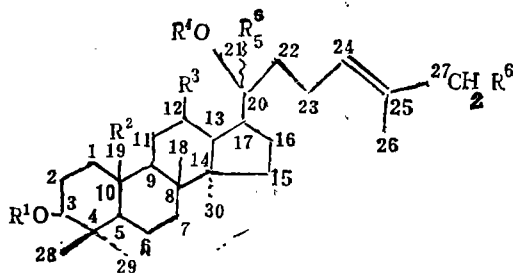
**对脂质代谢的影响**<sup>[14]</sup> 研究报道绞股蓝皂甙可以改善高蔗糖、高脂肪食大鼠的高脂血症, 特别是可以抑制血清、肝脏中的过氧化脂及血清谷丙转氨酶的增加。可能的机制在于: 1. 阻止肠管对蔗糖、脂肪的吸收; 2. 绞股蓝皂甙有防止肝细胞内的过氧化作用。据报道, 过量摄入蔗糖及脂肪食物, 可诱发成人的肥胖、高血脂症、动脉硬化症及肝损害等。因此, 临

床上现正以绞股蓝皂甙对肥胖、肝炎、高脂血症以及动脉硬化症患者进行对照治疗、并观察这些疾病症状的动态变化。

### 三、构 效 关 系<sup>[12]</sup>

绞股蓝皂甙的结构通式如右图。

式中 $R^1$ 和 $R^4$ 为H或各种糖的残基,  $R^2$ 为 $CH_3$ 、CHO或 $CH_2OH$ ,  $R^3$ 为-H或-OH,  $R^5$ 为 $CH_3$ 、 $CH_2OH$ 或 $CH_2O$ -糖残基,  $R^6$ 为H或OH, 波折线(~~~~)表示 $\alpha$ 或 $\beta$ 结合,  $R^4$ 如不是H,则 $R^5$ 表示 $CH_2OH$ 。



具上述通式的绞股蓝皂甙, 凡20位或21位碳原子连接游离羟基者, 皆有抗癌活性。即凡有以20(S)-原人参二醇、20(R)原人参二醇、20(S)原人参三醇和20(R)原

人参三醇作为母核的化合物皆为抗癌有效成分。这些成分对肝癌细胞、肺癌、Hela子宫癌细胞和黑色肿瘤细胞 $B_1$ 都有较好的抑制增殖的作用, 其中以20(S)-原人参二醇的抑制率为最高。若20(S)原人参二醇的浓度为 $10\mu g/\mu l$ , 则对上述四种癌细胞的抑癌率分别为94%、90%、78%和64%。

绞股蓝皂甙XXII—XXVIII为抗癌活性成分。

### 四、栽 培 引 种<sup>[15]</sup>

由于绞股蓝野生比较分散, 为开发这一资源, 需进行引种栽培。日本的耕地非常少, 但仍不用大片地栽培绞股蓝。在我国陕西中药研究所已开展引种试验。根据其喜阴湿特点, 在阴坡林下或水沟两侧条状种植, 生长良好。种子育苗, 9月底采种清洗阴干, 来年春播, 开沟条播, 每亩用种子2—3斤。出苗率90%以上。稍加保护, 每亩可收200—240斤。无性繁殖时, 6—8月采集新枝作插条, 极易成活, 扦插苗雌株在当年可开花结果。也可用根茎春插育苗。

### 五、应 用

日本冲绳以绞股蓝全草切成短段, 做成袋泡茶, 有袋装和盒装两种, 已作为商品展销。日本还提取绞股蓝皂甙混合物, 做成片剂, 每片含量为50mg, 或做成胶囊剂, 每胶囊含200mg。日本还将纯的绞股蓝皂甙XXVII和XXV做成片剂, 每片含50mg。绞股蓝皂甙XXVII, 还被做成注射剂, 每支剂量200mg。这些药尚在实验阶段。

我国陕西省药材公司和四川省中药研究所创制成“古兰可乐”保健饮料, 已于1985年12月10日通过鉴定<sup>[16]</sup>。

绞股蓝原为野生植物, 经过研究开发, 将成为珍贵药物和保健佳品。

## 参 考 文 献

- 〔1〕吴征镒等, 1983: 植物分类学报, 21(4): 355—358.
- 〔2〕Masahiro Nagai et al, 1981: Chem. Pharm. Bull. 29(3): 779—783.
- 〔3〕竹本常松等, 1983: 药学杂志, 103(2): 173—185.
- 〔4〕竹本常松等, 1983: 药学杂志, 103(10): 1015—1023.
- 〔5〕竹本常松等, 1984: 药学杂志, 104(4): 325—331.
- 〔6〕竹本常松等, 1984: 药学杂志, 104(4): 332—339.
- 〔7〕竹本常松等, 1984: 药学杂志, 104(7): 724—730.
- 〔8〕竹本常松等, 1984: 药学杂志, 104(9): 939—945.
- 〔9〕竹本常松等, 1984: 药学杂志, 104(10): 1043—1049.
- 〔10〕竹本常松等, 1984: 药学杂志, 104(11): 1155—1162.
- 〔11〕S. Hakomori, 1964: J. Biochem. (Tokyo) 55, 206.
- 〔12〕日本公开特许公报, 昭58—59921.
- 〔13〕日本公开特许公报, 昭58—131999.
- 〔14〕木村善行等, 1984: 生药学杂志, 37(3): 371.
- 〔15〕邗泽田, 1984: 植物杂志, 5期6页.
- 〔16〕薛绍达, 1986: 中成药研究, 2期35页.
- 〔17〕张国安等, 1986: 中成药研究, 3期30—31页.