

丁公藤的研究进展

Advances in Studies on Caulis Erycibes

谭建宁, 高振霞

TAN Jian-ning, GAO Zhen-xia

(广西中医学院药学院, 广西南宁 530001)

(Guangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530001, China)

摘要: 综述丁公藤 (*Erycibe obtusifolia* Benth.) 在植物学、化学成分、药材标准和炮制、药动学、药理毒理以及临床应用等方面的研究进展, 发现目前丁公藤化学成分的研究多集中在东莨菪内酯、东莨菪苷这两个成分的含量测定和丁公藤制剂的药理、毒理研究上, 对丁公藤抗风湿、抗炎、镇痛等作用机制研究不够深入, 丁公藤抗风湿、抗炎、镇痛等活性成分也还不是很清晰, 建议将大果飞蛾藤 (异萼飞蛾藤) (*P. sinensis* Hemsl) 和近无毛飞蛾藤 (*P. sinensis* Hemsl. var. *delavayi* Rehd.) 作为丁公藤代用品进行研究, 以扩大丁公藤的资源范围, 并加强对丁公藤抗风湿、抗炎、镇痛等作用机制的研究, 长期使用丁公藤注射液须注意其蓄积性。

关键词: 丁公藤 研究 进展

中图分类号: R282. 7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7378 (2008) 01-0049-04

Abstract: By discussing the advance in studies on Caulis Erycibes in the field of botany, chemical composition, standards and processing, pharmacology and toxicological, clinical application. The research suggests that the focus of studies on Caulis Erycibes is on two aspects; the content measurement of Total Scopoletin and Scopolin and pharmacology and toxicological of Caulis Erycibes, but the mechanism of anti-rheumatism, anti-inflammation and antalgic is inadequately studied. It is recommended that research should be conducted on *Porana sinensis* Hemsl and *Porana sinensis* Hemsl var *delavayi* Rehd as the substitutinon for Caulis Erycibes to enlarge the resource scope of Caulis Erycibes and strengthen research on anti-rheumatism, anti-inflammation and antalgic in Caulis Erycibes. It' s necessary to pay attention to the accumulative toxicity of Caulis Erycibes when in long-term use.

Key words: Caulis Erycibes, research, advance

丁公藤 (*Erycibe obtusifolia* Benth.) 为广东、广西民间用于抗风湿的传统药, 具有解表发汗、疏风祛湿、舒筋活络、消肿止痛等功效^[1]。本文综述近年来丁公藤在植物学、化学成分、标准和炮制、药动学、药理毒理以及临床应用等方面的研究进展。

1 植物学研究

1.1 原植物研究

丁公藤是《中国药典》收载品种, 为旋花科植

物丁公藤 (*Erycibe obtusifolia* Benth.) 或光叶丁公藤 (*Erycibe schmidtii* Craib.) 的干燥茎藤, 全年均可采收, 切段或片^[2], 为常用中药。丁公藤只见于广东中部及沿海岛屿, 光叶丁公藤则分布于云南东南部、广西西南至东部、广东、海南, 在广西桂平县的大瑶山、上林县的大明山、上思县的十万大山和武鸣县也有分布。经对丁公藤药材主产地之一的广西进行调查, 并对广西、上海、江苏、浙江和广东等地的商品丁公藤药材进行收集和鉴定, 发现广西产丁公藤原植物是旋花科丁公藤属 (*Erycibe* Roxb.) 的光叶丁公藤 (*Eschmidtii* Craib) 及飞蛾藤属 (*Poran* Burm. f.) 的大果飞蛾藤 (异萼飞蛾藤) (*P. sinensis* Hemsl) 和近无毛飞蛾藤 (*P. sinensis* Hemsl. var. *delavayi* Rehd.)^[3]。广西所产的丁公藤原植物为《中

收稿日期: 2007-07-25

修回日期: 2007-09-27

作者简介: 谭建宁 (1970-), 女, 高级实验师, 主要从事中药分析化学的教学和科研工作。

国药典》规定的丁公藤属的光叶丁公藤,但是调查发现市场主流商品丁公藤的原植物几乎完全是大果飞蛾藤或近无毛飞蛾藤。光叶丁公藤已经从原来的主流品种的地位退居次要位置,原因之一就是光叶丁公藤资源已近于枯竭,只有于十万大山呈零星分布,仅为当地草医所使用,而且收购价格比大果飞蛾藤高近10倍。大果飞蛾藤分布较广,华南、西南至华中西部均有分布,但是大果飞蛾藤何时在广西民间作为丁公藤应用,现已无从考证,大果飞蛾藤和(或)近无毛飞蛾藤已成为商品丁公藤的主流品种及事实上的《中国药典》所载丁公藤的代用品^[3]。

大果飞蛾藤和近无毛飞蛾藤是生产丁公藤注射剂的原料,丁公藤和光叶丁公藤已较少见。从大果飞蛾藤或近无毛飞蛾藤中也分离到了香豆素类成分东莨菪素(scopoletin)和东莨菪苷(scopolin),其量远较光叶丁公藤中的为高^[3]。但这两种代用品能否完全替代丁公藤属的丁公藤还需在药理学、药动学方面作进一步的研究。

1.2 混淆品

丁公藤混淆品较多,目前发现有风藤(胡椒科胡椒属植物风藤(*Piper kadsura* (Choisy) Ohwi)干燥藤茎)、毛茛(胡椒科胡椒属植物风藤(*Piper puberulum* (Benth) Maxim.)干燥藤茎)、瘤枝微花藤(茶茱萸科微花藤属植物瘤枝微花藤(*Iodes seguini* (Levl.) Rehd.)干燥藤茎)、羊角藤(茜草科巴戟天属植物羊角藤(*Morinda umbellata* L.)干燥根)、青江藤(卫矛科南蛇藤属植物青江藤(*Celastrus hindsii* Benth.)干燥茎)、小花青藤(莲叶桐科青藤属植物小花青藤(*Illigera parviflora* Dunn.)干燥藤茎)、红叶藤(牛栓藤科红叶藤属植物红叶藤(*Rourea microphylla* (Hk. et Arn.) Pl.)干燥藤茎)、百眼藤(茜草科植物百眼藤(*Morinda parvifolia* Benth.)干燥藤茎)和假丁公藤(大戟科植物黄毛五月茶(*Antidesma fordii* Hemsl.)干燥藤茎)^[3]。此外,毛叶丁公藤(旋花科植物毛叶丁公藤(*Erycibe hainanensis* Merr.)干燥藤茎)产于海南与广西,又名海南丁公藤,亦含抗风湿有效成分,也是市场常见混淆品^[3-6]。

2 化学成分及成分分析

丁公藤含东莨菪内酯、东莨菪苷、咖啡酸、氯原酸、包公藤甲素等成分。刘健等^[7]对丁公藤根部的化学成分进行了较系统的研究,分离并鉴定了8个化合物,分别为7,7'-dihydroxy-6,6'-dimethoxy-3,

3'-biscoumarin (I), 7, 7'-dihydroxy-6, 6'-dimethoxy-8, 8'-biscoumarin (II), 7-O- [4'-O-(3'', 4''-dihydroxycinnamyl) - β -D-glucopyranosyl] -6-ethoxycoumarin (III), ethyl-3-O-(4''-hydroxy-3'', 5''-dimethoxybenzoyl) -chlorogenate (IV), cleomiscosin A (V), cleomiscosin B (VI), scopoletin (VII), scopolin (VIII)。I~IV为新化合物,其中I、II为较少见的碳碳连接完全对称的双香豆素,V、VI为属内首次分离,VI、VIII为已知化合物。宋蔚等^[8,9]从光叶丁公藤茎藤的乙醇提取物中分离鉴定出7个化合物,分别为十六碳酸, β -谷甾醇,东莨菪素,绿原酸,胡萝卜甙,东莨菪素-7-葡萄糖甙及1个水溶性生物碱丁公藤丙素,均为首次从该植物中获得,其中东莨菪素,东莨菪素-7-葡萄糖甙具有镇痛、抗炎作用,是丁公藤类生药抗风湿有效成分。

此外,陆阳等^[10]从凹脉丁公藤(*Erycibe elliptimba* Merr. et Chun)中分得两个香豆素和三个生物碱,经鉴定分别为东莨菪素(scopoletin I),东莨菪甙(scopolin II),包公藤甲素(III),包公藤丙素(IV)和一新的命名为凹脉丁公藤碱(erycibelline, V)的结构为2 β ,7 β -二羟基去甲基莨菪烷的水溶性生物碱。包公藤丙素(IV)是首次分离得到纯品,其O-二乙酰化物(IVa)具有缩瞳活性。

近几年来,对丁公藤的化学成分分析的研究大多数集中在对其毒性成分,也就是抗风湿有效成分——东莨菪内酯的含量测定方面,测定方法主要为高效液相法^[11-16],也有用薄层刮板-荧光分析法^[17,18]。

3 药材标准和炮制

3.1 标准

丁公藤药材标准最早收载于《中国药典》1977年版,收载的品种为旋花科植物丁公藤^[19]。《中国药典》1995年版丁公藤药材标准下载载了两个品种,增加了一个光叶丁公藤^[20]。至《中国药典》2005年版,历版丁公藤药材标准在功能与主治、用法与用量项下的内容均未改变^[2,19-22]。

在质量控制方面,至《中国药典》2000年版,丁公藤标准中仅收载定性鉴别,《中国药典》2005年版在质量控制方面做了较大提高,标准中不仅保留了东莨菪内酯的薄层鉴别,还增收了东莨菪内酯含量的高效液相色谱法测定,醇溶性浸出物的测定,水分检查等质控内容,大大提高了丁公藤药材质量的可控性^[2]。

3.2 炮制

丁公藤药材的炮制方面，历版《中国药典》与各省的《中药炮制规范》中所记载的内容大致相同，均为：取原药材，除去杂质，洗净，润透，切片，蒸至透心，晒干^[19~25]。

4 药动学研究

发挥丁公藤疗效的主要成分是东莨菪甙和东莨菪内酯^[7~10]。采用血药浓度法和药物累积法研究丁公藤的药动学规律，所测得的动力学参数有差异^[26,27]。血药浓度法研究表明，总东莨菪内酯在小鼠体内呈一级动力学消除，具有二房室开放式模型的特征，腹腔注射给药吸收面积大，吸收快，起效快，分布快，消除慢，体内主要以消除过程为主，属慢消除类药物，作用时间持久，表明药物主要储存在中央室，从中央室消除，到达作用部位时间较快，能迅速发挥疗效。药物累积法研究表明，丁公藤总成分的毒性效应在小鼠体内呈一级动力学消除，具有一房室开放式模型的特征，体内消除很慢，消除半衰期长，从表观分布容积来看，丁公藤总成分与血浆蛋白结合率低，主要分布在深层组织，其表观分布容积超过了体重，提示丁公藤总成分酶饱和和动力学在体内容易蓄积，虽然毒性不大，但长期使用蓄积中毒也不容忽视，尤其是对消除功能不佳的患者，更须慎重。

药动学研究的结果，为临床上采取丁公藤给药途径的合理性提供了依据，采取肌注的给药方式，可使其吸收分布较快，并迅速产生疗效，同时还能避免全身用药时包甲素毒性的影响^[27]。

5 药理和毒理

5.1 药理研究

5.1.1 缩瞳和降眼压作用

从旋花科植物丁公藤中提取的生物碱丁公藤碱(Erycibele alkaloid)，已经被证实为 M 受体激动剂，其药理作用特点和毛果芸香碱相似，其药理性质较稳定，不易被胆碱酯酶水解，其缩瞳、降眼压或改善房水流畅系数作用的强度和维持时间均优于毛果芸香碱，临床用于治疗原发性青光眼、风湿痹痛、半身不遂，跌扑肿痛等病症^[28,29]。

家兔试验发现，相对毛果芸香碱和乙酰奎宁等其他拟胆碱药，丁公藤碱的缩瞳和降眼压作用最强。丁公藤碱的缩瞳和降眼压作用主要通过 M₃ 受体介导，其信号转导机制与环核苷酸系统相偶联，对兔

有明显的缩瞳和降眼压作用，其作用强度随药物浓度的升高而加强，而 M₁~M₃ 受体亚型拮抗剂均能拮抗丁公藤碱的缩瞳和降眼压作用^[30]。

丁公藤中的有效成分东莨菪素和东莨菪苷，具有明显的 M 胆碱样作用，有缩瞳和降低眼压的作用，滴眼后 3~4h 达到作用高峰，作用时间可长达 8h 左右^[31,32]。

5.1.2 对呼吸道免疫功能的影响

通过给大鼠吸入雾化丁公藤注射液，发现雾化的丁公藤注射液能明显提高大鼠的呼吸道 T 淋巴细胞数量和肺泡巨噬细胞吞噬功能。在全身性免疫方面，雾化的丁公藤注射液使大鼠血液中 T 淋巴细胞和脾脏特异性抗体形成细胞比率显著升高，这与皮下给药效果一致^[33]。

5.1.3 镇痛作用

用稀释的丁公藤注射液涂布于离体的牛蛙坐骨神经，可阻滞神经冲动的传导，对其镇痛机制还有待进一步研究^[34]。有报道用丁公藤注射液治疗肾绞痛，镇痛效果明显^[35]。

5.1.4 抗炎作用

给大鼠腹腔注射丁公藤，发现东莨菪素对蛋清、组织胺引起大鼠急性关节肿，对甲醛引起大鼠亚急性关节肿有抑制作用，能降低二甲苯引起毛细血管通透性的增加，对白细胞移行的抑制未见效果，对棉球引起结缔组织增生有抑制作用，有对抗组织胺引起离体豚鼠回肠收缩的作用，对前列腺素合成酶有抑制作用，这些实验结果表明丁公藤中的东莨菪素具有抗炎作用^[36]。

5.2 毒理

丁公藤注射液的有效成分东莨菪内酯在家兔体内的吸收、分布、代谢过程个体差异较大。丁公藤总成分的毒性效应在小鼠体内的消除很慢，消除半衰期长，与血浆蛋白结合率低，丁公藤总成分酶饱和和动力学在体内容易蓄积，提示临床制定给药方案时应注意种属和个体差异的影响。长期使用蓄积中毒不容忽视，尤其是对消除功能不佳的患者，应该更加慎重^[30]。

6 临床应用与不良反应

目前临床上丁公藤主要用于治疗急慢性风湿性关节炎、类风湿性关节炎、肥大性腰椎炎、坐骨神经痛等疾病，还用于治疗青光眼，常用剂型为注射剂和滴眼液。也有研究表明丁公藤注射液可用于治疗呼吸道疾病^[33]和治疗肾绞痛^[35]。

丁公藤注射液临床使用上的不良反应报道较少,有一例报告丁公藤注射液引起剥脱性皮炎^[37],另有报告称肌注丁公藤可致过敏性休克^[38],因此长期使用丁公藤注射液须注意其蓄积性。

7 结束语

鉴于药典所载丁公藤原植物稀有,建议将大果飞蛾藤和(或)近无毛飞蛾藤作为丁公藤代用品进行进一步研究,以扩大丁公藤的资源范围,确保临床使用。近年来对丁公藤化学成分的研究比较多,但是多集中在东莨菪内酯、东莨菪苷这两个成分的含量测定和丁公藤制剂的药理、毒理研究上,对其抗风湿、抗炎、镇痛等作用机制研究不够深入,丁公藤抗风湿、抗炎、镇痛等活性成分也还不是很清晰,这些均有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典:上册[M]. 上海:人民出版社,1977:14.
- [2] 国家药典委员会. 中国药典:一部[M]. 北京:化学工业出版社,2005:1.
- [3] 吴立宏,朱恩圆,张紫佳,等. 广西产丁公藤原植物的调查及商品丁公藤主流品种的鉴定[J]. 中草药,2005,36(9):1398.
- [4] 广西壮族自治区药品检验所. 中药材真伪鉴别图谱[M]. 南宁:广西人民出版社,1986:51-53.
- [5] 张玉洁,张朝民,宋伟. 丁公藤及其混淆品的鉴别[J]. 基层中药杂志,2000,14(3):25.
- [6] 黄卫国,张清. 简介一种伪品丁公藤的鉴别[J]. 湖南中医药导报,1998,4(12):33.
- [7] 刘健,徐建富,冯子明,等. 丁公藤的化学成分研究:中国化学会第二十五届学术年会论文摘要集:下册[C]. 长春:[出版者不祥],2006.
- [8] 宋蔚,金蓉鸾,刘继华. 光叶丁公藤化学成分的研究[J]. 中国中药杂志,1997,22(6):359.
- [9] 叶惠珍,范椰新,刘植蔚. 丁公藤抗风湿有效成分的研究[J]. 中草药,1981,12(5):5.
- [10] 陆阳,姚天荣,陈泽乃. 凹脉丁公藤化学成分的研究[J]. 药学报,1986,21(11):829-835.
- [11] 杨裕忠,罗干明. HPLC法测定丁公藤中东莨菪内酯的含量[J]. 中药新药与临床药理,2004,15(4):272-274.
- [12] 李梅,陆敏仪. HPLC法测定丁公藤中总东莨菪内酯含量[J]. 中国中药杂志,1999,24(1):41.
- [13] 张紫佳,张勉,朱恩圆,等. 丁公藤类药材及其混用品中总东莨菪内酯的含量测定[J]. 中国药学杂志,2004,39(12):936.
- [14] 陈玉敏,曹红,周苏萍. 高效液相色谱法测定丁公藤中东莨菪内酯的含量[J]. 中成药,2005,27(12):1461.
- [15] 李梅,周燕文,杨正鸿,等. 反相高效液相色谱法测定丁公藤注射液中东莨菪内酯含量[J]. 中草药,1994,25(5):247.
- [16] 宋蔚,刘锁兰,李秀青,等. HPLC测定4种丁公藤类生药中东莨菪素及东莨菪苷的含量[J]. 中国中药杂志,2004,29(2):185.
- [17] 陆敏仪,黄西峰,马祥欢,等. 薄层光密度法测定丁公藤注射液中东莨菪素的含量及其质量分析[J]. 中国中药杂志,1993,18(3):158.
- [18] 李玲,刘明珠,徐卫明. 薄层刮板-荧光分析法在中药复方制剂质量控制中的应用[J]. 中草药,1996,27(5):275.
- [19] 国家药典委员会. 中国药典:一部[M]. 北京:化学工业出版社,1977:2.
- [20] 国家药典委员会. 中国药典:一部[M]. 北京:化学工业出版社,1995:1.
- [21] 国家药典委员会. 中国药典:一部[M]. 北京:化学工业出版社,2000:3.
- [22] 国家药典委员会. 中国药典:一部[M]. 北京:化学工业出版社,1990:1.
- [23] 青海省卫生厅. 青海省中药炮制规范[S]. 青海省卫生厅编印,1982:200.
- [24] 江苏省卫生厅. 江苏省中药饮片炮制规范[S]. 江苏省卫生厅编印,1992:131.
- [25] 甘肃省卫生厅. 甘肃中药饮片炮制规范[S]. 甘肃省卫生厅编印,1979:270.
- [26] 魏敏,李锐,周莉玲. 药物累积法测定丁公藤注射液的表观动力学参数[J]. 中国实验方剂学杂志,1999,5(6):50.
- [27] 周莉玲,李锐,魏敏,等. 丁公藤注射液的药动学相关性研究[J]. 中成药,1999,21(9):439-443.
- [28] 曾淑君,张延斌,彭大伟,等. 丁公藤碱降低眼压作用机制的研究[J]. 中华眼科杂志,1995,35(3):171.
- [29] 彭大伟,陈秀琦,周文炳,等. 丁公藤碱 I 降低眼压和缩瞳作用的研究[J]. 中山大学学报:医学科学版,1988,(9)3:27.
- [30] 周燕文,李梅,赵素荣. 丁公藤注射液在家兔体内的药代动力学研究[J]. 中国中药杂志,1997,22(3):179.
- [31] 姚天荣,陈泽乃. 包公藤的化学研究 I:缩瞳有效成分包公藤甲素的分离和初步研究[J]. 药学报,1979,14(12):731.
- [32] 黄文勇,彭大伟,曾淑君,等. 丁公藤碱对培养的人眼睫状肌细胞内的 Ca^{2+} 运动的影响[J]. 眼科学报,1999,15(4):212.
- [33] 杨志平,宋志军,宁耀瑜,等. 丁公藤注射液雾化吸入对大鼠呼吸道和全身免疫功能的影响[J]. 广西中医药,1998,21(5):15.
- [34] 叶文博,姜芳,丁韶萍,等. 丁公藤注射液对牛蛙坐骨神经结构和传导的影响[J]. 上海师范大学学报:自然科学版,1999,28(1):82.
- [35] 郭福丽. 丁公藤注射液治疗肾绞痛[J]. 四川中医,1986,4:32.
- [36] 朱惠兰,黄金城. 丁公藤结晶 I (东莨菪素) 抗炎作用[J]. 中草药,1984,15(10):30.
- [37] 梁霭涓,陈业芳. 丁公藤注射液引起剥脱性皮炎一例[J]. 广西中医药,1984,7(3):36.
- [38] 杨秋浪,尤艳彩. 丁公藤注射液致过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志,2005,7(5):75.

(责任编辑:韦廷宗)