

文献综述

缬草研究进展*

周颖, 方颖[△], 刘焱文

(湖北中医学院中药资源与中药复方省部共建教育部重点实验室, 湖北武汉 430061)

关键词: 缬草; 化学成分; 药理作用; 指纹图谱

中图分类号: R282 文献标识码: A 文章编号: 1000-0704(2008)10-0061-04

缬草 (*Valeriana officinalis* L.) 系败酱科 (*Valerianace*) 缬草属 (*Valeriana*) 多年生草本植物, 全世界有广泛的分布, 是欧洲最古老的药用植物之一。缬草具有镇静安神、解痉止痛之功效。用于治疗心神不安、心悸失眠、癫狂、

脏躁、风湿痹痛、腕腹胀痛、痛经、经闭、跌打损伤等。现代研究表明, 缬草生物活性广泛, 疗效明显, 安全性好, 是一种很有开发前景的中药资源。目前, 缬草提取物及制剂在国际市场上十分走俏, 是美国十大畅销天然产物制剂

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30500053)。

△ 通讯作者: 方颖 (1975-), 女 (汉族), 湖北武汉人, 现任湖北中医学院中药资源与中药复方省部共建教育部重点实验室助理研究员, 博士在读。研究方向: 天然产物化学的研究, Tel: 027-88920834, E-mail: fangyingchina@yahoo.com.cn

2.4 用药前仔细阅读说明书

应尽量选择说明书中推荐的溶媒, 并注意药液的浓度。用药前应仔细阅读说明书, 严格按药品说明书的使用剂量, 不要随意加大用量。同时要密切注意药液是否发生变化, 如澄明度、颜色等。在治疗过程中, 尽量使用同一厂家、同一批号的药品。

2.5 用前检查

用前认真检查药液, 如果出现浑浊、沉淀、变色、漏气等问题不得使用, 在配液时应注意药液的配制顺序、加药方法, 尤其是粉针剂应注意先将药物充分溶解后, 再加入输液中。

2.6 坚持中病即止, 防止长期用药

中药注射剂都有用药疗程, 当疗效不佳时应及时换药。长期使用会有不同程度的 ADR, 且用药时间过长时易使药物在体内蓄积而引起中毒或者产生药物依赖性。如牛黄解毒注射液虽然具有清热解毒的功效, 过量使用仍然会导致中毒。

2.7 使用中药注射剂时, 一定要严格掌握适应症

中医治病非常讲究辨证施治^[9], 遵循中医用药原则, 严格区分中医药学中“主治”与西医“适应症”的概念, 辨证用药。如清开灵注射液用于表证就属误用; 又如双黄连药性寒凉, 受凉后发热咳嗽或虚寒腹泻用双黄连静脉滴注, 也属错用。

3 结语

在使用中药注射剂时应高度警惕可能发生的 ADR, 做好应对措施, 以防严重后果发生。应认真贯彻执行 ADR 报告制度, 加强对中药注射剂 ADR 的监测工作, 同时还应加强药品上市后的再评价工作, 提高药品的安全性, 达到安全、有效、可控的要求, 减少 ADR 发生, 保障广大患者用药安全。

参考文献:

- [1] 伍少雄. 双黄连注射液 7 例报道 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11 (5): 466.
- [2] 陈浩枝, 杨卫荣. 中药注射液变态反应研究亟待加强 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13 (5): 52.
- [3] 蔡浩东. 清开灵注射液不良反应原因分析 [J]. 药物不良反应杂志, 1999, (1): 92-97.
- [4] 梁进权, 邹元平, 邓响潮. 中药注射剂不良反应的文献调查与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23 (08): 486-487.
- [5] 曹学东, 李晓霞, 李巧圣. 9 种中药注射液不溶性微粒观察 [J]. 中医药研究, 2000, 16 (2): 55.
- [6] 李国祥. 中药注射剂与输液配伍不溶性微粒的影响因素分析 [J]. 中国药师, 2004, 7 (1): 64-65.
- [7] 李孝东, 袁建华. 中药注射剂配伍应用中的注意问题 [J]. 时珍国医国药, 2002, 2 (5): 318-319.
- [8] 田庆博. 中药注射剂不良反应原因及临床应用对策 [J]. 中国药房, 2007, 18 (30): 2388-2389.

(收稿日期: 2008-04-25 编辑: 邵企红)

之一。但在国内，缬草的开发还相对落后。笔者对缬草生药资源、化学成分、药理及临床、指纹图谱方面的研究进展做一概述，为其深入开发提供依据。

1 生药资源

败酱科缬草属 (*Valeriana*) 植物全世界约 250 余种，大部分分布于温带地区，我国有缬草属植物 17 种 2 变种，主产于西南、西北和东北地区^[1]。

陈磊^[2]根据对《中国植物志》、各种地方植物志，有关书籍、论文、野外调查和标本采集记录等，汇集了 4 种常用缬草类药材的地理分布资料，并绘制了我国缬草类药材资源分布图。其中四川、重庆市、云南、贵州为蜘蛛香的主产地；湖北西部巴东、鹤峰、利川、五峰等县市有大面积野生缬草资源；宽叶缬草的野生资源分布地区与缬草基本相近；黑水缬草主要分布于东北东部山区、小兴安岭、大兴安岭地区和山东胶东山区、丘陵地。另外还对这四种缬草属植物的形态特征，药材性状鉴定进行了归纳。

2 化学成分

缬草中主要含有单萜、倍半萜、环烯醚萜、木脂素、生物碱和黄酮等化学成分。生物碱与黄酮多存在于缬草地上部分，环烯醚萜与倍半萜多存在于缬草根部分，其中倍半萜和其他单萜在根部挥发油中含量较多^[3]。

2.1 挥发油成分

缬草属植物中的挥发油含量为 0.5% ~ 2.0%。目前，国内外对挥发油进行成分分析的品种有 10 多个，共得到 60 多个成分，有单萜和倍半萜两类。单萜，主要是龙脑 (bomeol) 及其乙酸酯和异戊酸酯；倍半萜类成分有缬草烯酸 (valerenic acid)、缬草酮 (valeranone)、缬草萜醇酸 (valerenolic acid)、缬草烯醛 (val erenal)、valeracetate 等，因其多种生物活性而受到许多学者的重视^[3]。

黄龙等^[4]利用 GC、GC/MS 对缬草油的化学成分进行分析，共鉴定出 65 种化合物，其中三环烯、芳樟醇、马鞭草烯酮、 δ -榄香烯、2, 3, 4-可力丁、 α -小茴香烯、 α -葑烯、白菖油烯、1, 2, 9, 10-四氢马兜铃烯、对孟三烯、环异长叶烯、9, 10-二氢异长叶烯、大根香叶烯 D、 δ -杜松烯、大根香叶烯 B、大花桉油醇、异大花桉油醇、 α -杜松醇、T-杜松醇、2-氨基芬酮、 α -雪松烯、香橙烯、邻苯二甲酸二丁酯等 26 种成分为最近几年首次报道。

2.2 环烯醚萜类

从缬草中已分得 34 种环烯醚萜，其中 26 种苷元、8 种苷，环烯醚萜苷元中大多为环烯醚萜三酯 (又称缬草三酯或缬草素)^[3]。Yuping Tang 等^[5]从蜘蛛香 *Valerianajata mansi* 中分离出 5 个新环烯醚 1-homoacevaltrate (1), 1-homoisoacevaltrate (2), 11-homohydroxyldihydrovaltrate (3), 10-acetoxy-1-homovaltrate hydrin (4), 和 10-

acetoxy-1-acevaltrate hydrin (5)。郭元强等^[6]从 *Valeriana fauriei* 中分离出一种新环烯醚 10-isovaleryl kano-koside C。

2.3 木脂素类

近年来国外报道的木脂素均为双环氧型或 7, 9'-单环氧型木脂素及其苷。

Britta Schumacher 等^[7]从 *Valeriana officinalis* 中分离得到 8 个木脂素类化合物分别为 lignans 8'-hydroxypinoresinol (1) and pinoresinol-4-O- β -D-glucoside (2) 7, 9'-monoepoxylignans massoniresinol-4'-O- β -D-glucoside (3), 4'-O- β -D-glucosyl-9-O-(6"-deoxysaccharosyl) olivil (4), and berchemol-4'-O- β -D-glucoside (5) and the 7, 9': 7', 9'-diepoxylignans pinoresinol-4, 4'-di- β -O-D-glucoside (6), 8-hydroxypinoresinol-4'-O- β -D-glucoside (7), and 8'-hydroxypinoresinol-4'-O- β -D-glucoside (8)。其中木脂素 4 和 5 是新的天然产物。木脂素 4 具有部分对抗 A1 阿糖腺苷受体活性。

Anna Lisa Piccinelli 等^[8]从 *Valeriana priorrophylla* 中分离得到两个新的木脂素苷，它们的结构由 1D 和 2D 磁共振波谱得到，分别是: prinsepiol-4-O- β -D-glucopyranoside 和 fraxiresinol-4'-O- β -D-glucopyranoside，前者有较强的血管舒张活性。

此外还有 8-Hydroxypinoresinol-4'-O- β -D-glucopyranoside、8-Hydroxypinoresinol、prinsepiol 等木脂素。

2.4 生物碱类

缬草根中含有缬草碱 (β -valerine)、罂草宁碱 (chattinine)、8-甲氧猕猴桃碱 (8-methoxyactinidine)、异缬草酰胺碱 (isovaleramide)、猕猴桃碱 (actinidine)、缬草胺碱 (valeriamine) 和 valeriane 等生物碱^[9]。

2.5 黄酮类

缬草中含有槲皮素 (quercetin)、diosmetin、芹菜素 (apigenin)、荜菲醇 (kaempferol)、金合欢素 (acetin)、黄酮素 (luteolin) 等黄酮类成分。在花、果中黄酮的含量一般超过叶中黄酮的含量^[10]。最近国外研究报道缬草黄酮苷有中枢神经抑制作用^[11]。

2.6 其他

在缬草的水提取物中还含有一些游离氨基酸，如 γ -氨基丁酸 (GABA)、酪氨酸、精氨酸、谷酰胺。此外还含有咖啡酸、绿原酸、鞣质、谷甾醇、1-羟基松脂醇等^[12-13]。

3 药理及临床研究

3.1 对 CNS 的抑制作用

缬草醇提物对小鼠的自发活动具有明显的抑制作用，与戊巴比妥钠有较好的催眠协同作用，可延长小鼠睡眠时间，提高小鼠的入睡率^[14]。缬草挥发油中的缬草醛、缬草萜烯、缬草酮等均有镇静、解痉作用。异缬

草酸有镇痛作用。缬草二醇类为镇静有效成分^[15]。缬草三酯有强镇静、安定活性。缬草水溶性成分也有镇定和催眠的作用。缬草挥发油能对抗戊四氮硫代氨基脲电休克等导致的惊厥^[9]。

缬草属植物镇静催眠的作用机制有：GABA受体机制、苯二氮卓受体机制、腺苷受体机制、神经保护机制^[16]。

3.2 抗抑郁活性

Yoshiteru Oshima等^[17]进行小鼠强迫游泳实验，发现阔叶缬草醇及其2种愈创木烷型倍半萜日缬草素醇和醋酸环阔叶缬草醇a均显示较强的抗抑郁作用。缬草宁碱也有抗抑郁作用^[18]。缬草的抗抑郁作用可能与其能强烈抑制GABA受体亲和力有关^[19]。

3.3 对心血管系统作用

缬草能改善心肌缺血。缬草乙醇提取物在麻醉猫实验中能明显扩张冠状血管并降低心肌的耗氧量^[20]。缬草氯仿提取物不仅可抑制中枢，而且有预防心肌缺血和改善心肌循环的作用^[15]。薛存宽等^[21-22]发现缬草挥发油能增加实验动物的冠脉流量、改善心肌组织的微循环灌注、缩小心肌梗死范围，提示缬草挥发油有抗心肌缺血再灌注损伤的作用。

缬草还有良好的抗心律失常作用。王玉良等^[23]研究发现缬草水提物对由乌头碱、哇巴因、肾上腺素等诱发的心律失常动物模型均有良好的对抗作用，延长动作电位时程和有效不应期，抑制心肌自律性。贾健宁等^[24]研究发现缬草提取物(V3d)能明显对抗乙酰胆碱-氯化钙诱发的小鼠房颤和氯仿诱发的小鼠室颤等。缬草中挥发性成分也有抗心律失常及降压作用^[15]。黄峥嵘^[25]研究发现缬草提取物(所含成份为挥发油中的单萜、倍半萜的含氧化合物)浓度依赖性缩短动作电位时程；浓度依赖性抑制 I_{Na} 、 I_{Ca-L} 、 I_{Ca-T} ，并作用于 I_{Na} 、 I_{Ca-L} 的失活状态；不同浓度缬草提取物对 I_K 、 I_{K1} ，无明显影响；缬草提取物对 I_{KATP} 无直接的开放作用。缬草提取物对上述离子通道的影响可能是其抗心律失常的重要机制。

3.4 抗肿瘤作用

缬草环烯醚萜类物质具有显著的细胞毒与抗肿瘤作用，尤其是环烯醚萜酯^[26]。体外实验表明缬草素对Kreb II腹水癌细胞、肝癌细胞、骨髓造血祖细胞和人T2淋巴细胞有抑制作用^[27]。动物学实验证明二氢缬草素与肝癌细胞反应迅速^[28]。经药理筛选，缬草素对宫颈鳞癌细胞、胃腺癌细胞、肺腺癌细胞均有杀死作用^[29]。叶建明等^[30]阐明了缬草挥发油诱导MKN-45胃癌细胞凋亡的机制。

3.5 抗菌及抗病毒作用

从缬草中提出的总生物碱有抗菌作用，特别是对革兰氏阳性细菌效力较好^[15]。体外实验表明，缬草有抗轮状病毒作用，并认为缬草素类成分可能为其抗病毒的有效成分^[31]。

3.6 保肝作用

对四氯化碳引起肝损害的兔，每天给予缬草3~5g，病理切片研究表明，对兔肝脏有相当程度的保护作用^[9]。

3.7 护肾作用

缬草油可以明显改善2型糖尿病大鼠的肾脏损害，减少蛋白尿，延缓肾功能损害的进展。其作用与其降低血脂、抗氧化、抑制肾皮质内PKC的激活有关^[32]。

3.8 其他

缬草挥发油能抗脑缺血^[33]、宽叶缬草能预防血管狭窄^[34]等。

3.9 临床研究

缬草用于抗痉挛、镇定及睡眠辅助的各种情况：劳累压力、肌肉痛、月经痛、支气管痉挛、长久咳嗽、紧张头痛和缺少休息、焦虑停服安定。

缬草还可用于过度激动导致的心律不齐、小孩厌食、颤抖、胃肠不适、慢性消化不良、胃绞痛、疝气、痢疾、肿胀以及帕金森症、小孩的尿床及蛔虫等^[12]。

4 指纹图谱研究

陈磊等^[35]对蜘蛛香、缬草、宽叶缬草和黑水缬草的甲醇提取物进行了HPLC指纹图谱研究，发现缬草类生药蜘蛛香、缬草、宽叶缬草和黑水缬草之间缬草素类成分含量差异显著，其中以蜘蛛香含量最高，缬草次之，宽叶缬草再次，黑水缬草含量最低。不同产地的蜘蛛香中缬草素类成分含量差异较大，其中以贵州贵阳蜘蛛香含缬草素类成分最高。不同产地的缬草中缬草素类成分含量差异也较明显，其中以重庆南川产缬草含缬草素类成分最高。结果表明，HPLC指纹图谱不仅能鉴别4种缬草类药材，而且能评价缬草类药材的品质。

石晋丽等^[36]建立了缬草属药用植物极性成分的HPLC指纹图谱的特征性。经比较发现蜘蛛香、缬草、宽叶缬草、黑水缬草和长序缬草，这5种植物药材极性成分的HPLC图谱相互之间存在较大差别；而同一植物来源的不同样品极性成分的HPLC图谱基本一致，其差别明显小于不同植物的样品HPLC图谱；鉴于几种缬草样品性状、显微特征及原植物形态较相近，故可以认为从化学成分的角度进行区分应该是有效的途径，可以从化学分类上为缬草属这几种植物的分类提供佐证。

5 结语

随着生活节奏日益加快，压力变大，失眠、焦虑症发病率正逐年攀升。心血管系统疾病、肿瘤、糖尿病更是威胁人类健康的三大疾病。缬草现今已成为一种广受欢迎的镇静安神剂，在治疗心血管疾病、肿瘤等方面也有着很好的开发前景。我国鄂西首次发现大面积天然缬草资源，并且湖北省巴东县珍稀野“缬草”人工栽培成功。充分合理地开发利用好国产缬草资源，必将带来巨大的经济和社会效益。

参考文献:

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1986. 27.

[2] 陈磊. 中国缬草属药用植物的生药鉴定和资源利用研究 [A]. 第二军医大学学位论文, 2002, 5: 17.

[3] 张振学, 姚新生. 药用植物缬草的化学研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2000, 10 (3): 226.

[4] 黄龙, 宋旭艳, 孙海辉, 等. 缬草油化学成分 GC/MS 分析研究 [J]. 氨基酸和生物资源, 2002, 24 (2): 11-13.

[5] Yuping Tang, Xin Liu, Biao Yu. Iridoids from the Rhizomes and Roots of *Valeriana jatamansi* [J]. *Nat Prod*, 2002, 65, 1949-1952.

[6] Yuanqiang Guo, Jing Xu, Yuhan Li, et al. Iridoids and Sesquiterpenoids with NGF - Potentiating Activity from the Rhizomes and Roots of *Valeriana fauriei* [J]. *Chem Pharm Bul*, 2006, 1, 54 (1): 123-125.

[7] Britta Schumacher, Silke Scholle, Josef Hölzl, et al. Lignans Isolated from Valerian; Identification and Characterization of a New Olivil Derivative with Partial Agonistic Activity at A1 Adenosine Receptors [J]. *Nat Prod*, 2002, 65: 1479-1485.

[8] Anna Lisa Piccinelli, Swizly Arana, Armando Caceres, et al. New Lignans from the Roots of *Valeriana prionophylla* with Antioxidative and Vasorelaxant Activities [J]. *Nat Prod*, 2004, 67: 1135-1140.

[9] 侯面章. 中草药提取物 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004. 254-255.

[10] Fursa NS. Study of the flavonoid composition of common valerian of the Asian part of the USSR [J]. *Farm Zh*, 1980, (3): 72-74.

[11] Mariel Mardera, Haydeé Violab Cristina Wasowska, et al. 6-Methylapigenin and hesperidin; new valeriana flavonoids with activity on the CNS [J]. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2003, (75): 537-545.

[12] 明东升. 中药蜘蛛香和缬草类的形态组织学研究 [J]. 上海医科大学学报, 1993, 20 (3): 205-207.

[13] 中国药材公司. 中国中药资源志要 [M]. 北京: 科学出版社, 1994. 17.

[14] 陶涛, 朱全红. 缬草醇提物的镇静催眠作用研究 [J]. 中药材, 2004, 7 (3): 209.

[15] 袁瑞琴. 缬草属植物化学和药理学研究进展 [J]. 国外医学药学分册, 1992, 19 (6): 346-351.

[16] 黄宝康, 郑汉臣, 秦路平. 缬草属植物的镇静催眠作用及机制 [J]. *Journal of Pharmaceutical Practice*, 2007, 25 (3): 134.

[17] Yoshiteru Oshima. Antidepressant Principles of *Valeriana fauriei* Roots [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1995, 43 (1): 169-170.

[18] 郑汉臣. 药用植物学 [M]. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 260.

[19] Simmen - U. Extracts and constituents of *Hypericum perforatum* inhibit the binding of various ligands to recombinant receptors expressed with the Semliki Forest virus system [J]. *J - Recept - Signal - Transduct - Res*, 1999, 19 (1-4): 59-74.

[20] 张宝恒. 缬草乙醇提取物 (VES) 对心血管的作用 [J]. 药理学报, 1982, (5): 382-384.

[21] 薛存宽, 蒋彦章, 杨晶, 等. 神农缬草挥发油对动物心血管系统的作用 [J]. 中西医结合杂志, 理论研究特集, 1988, 8-12.

[22] 尹虹, 薛存宽, 叶建明, 等. 缬草提取物抗心肌缺血再灌注损伤的实验研究 [J]. 微循环学杂志, 2000, 10 (1): 12-14.

[23] 王玉良, 徐森根, 范世藩. 缬草抗心律失常的心肌细胞电生理学观察 [J]. 中华心血管病杂志, 1979, 7 (4): 275-282.

[24] 贾健宁, 张宝恒. 缬草提取物 (V3d) 对心血管系统的作用 [J]. 广西中医学院学报, 1999, 16 (1): 40-42.

[25] 黄峥嵘. 缬草提取物对兔心室肌细胞离子通道的影响 [A]. 武汉大学学位论文, 2004, 5: 22.

[26] 薛存宽, 何学斌, 张书勤, 等. 缬草环烯醚萜抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14 (15): 1969.

[27] Bounthan C, Bergmann C, Pbeck JP, et al. Valepotriates, a new class of cytotoxic and antitumor agents [J]. *Planta Medica*, 1981, 41: 21-28.

[28] Bounthan C. Valepotriates: a new class of cytotoxic and antitumor agents [J]. *Planta Med*, 1981, 41 (1): 21-23.

[29] 张人伟. 马蹄香环烯醚萜类成分的分离鉴定 [J]. 云南植物研究, 1986, 8 (1): 107-109.

[30] 叶建明, 易粹琼, 薛存宽. 缬草波春诱导胃癌细胞凋亡与信号分子表达的关系 [J]. 中华消化杂志, 2004, 24 (10): 619-620.

[31] 郭济贤. 缬草类专题研究. 常用中药材品种整理和质量研究 [M]. 第2册. 福建: 福建科学技术出版社, 1997. 490.

[32] 陈玲, 贾汝汉, 丁国华, 等. 缬草油对2型糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制探讨 [J]. 中华肾脏病杂志, 2003, 19 (3): 168.

[33] 李颖, 薛存宽, 何学斌, 等. ^{99m}Tc-ECD 示踪评价缬草提取物对小鼠脑血流灌注的影响 [J]. 放射学实践, 2003, 19 (2): 133.

[34] 陈柏华. 宽叶缬草对兔血管平滑肌细胞增殖及迁移抑制作用的实验研究 [J]. 数理医药学杂志, 2004, 17 (3): 281-282.

[35] 陈磊, 康鲁平, 秦路平, 等. 缬草属药用植物 HPLC 指纹特征研究 [J]. 中药材, 2003, 26 (4): 256-259.

[36] 石晋丽, 刘勇, 肖培根. 缬草属药用植物极性成分的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30 (6): 426-429.

(收稿日期: 2008-01-14 编辑: 郑晓屏)