

# 药用植物缬草的生物活性研究进展与开发

张振学 姚新生

沈阳药科大学中药系 沈阳 110015

摘要 纵览缬草属植物生物活性的研究进展并对缬草药物的开发进行了综述。

关键词 缬草 生物活性 综述

分类号 R96

缬草具有广泛的药理活性及悠久的用药历史。在西北欧,由缬草地下部分组成的缬草药物作为镇静剂使用由来已久。古希腊人古罗马人早就已鉴定出缬草并用之为温和的镇静剂。在明代的中国与古代日本也有使用缬草的记录。目前缬草收载在许多欧洲国家的药典中<sup>[1]</sup>。1977年中国药典曾收载马蹄香 *Valeriana jatamansi* Jones, 日本的北海缬草 *V. officinalis* var *latifolia*, 印度缬草 *V. wallichii* 和墨西哥缬草 *V. edulis* Meyer 目前仍是药用的商业来源。

近来欧洲对于缬草属植物的药理活性的研究,主要集中在如何用更加准确的方式来定义“镇静”术语,以及分离出具有镇静生物活性的化学成分。德国、荷兰、日本进行了大量的活性及化学分离工作。虽然这些研究成果仍不能充分阐明缬草作为温和的镇静剂的药理机理,但相信这些研究进展对于描述缬草镇静活性研究的科学价值,更大程度上对于合理评价缬草的药用价值具有积极作用。因为在世界范围,对植物药的选择兴趣日益增长。相比之下人们对一些目前常用的合成药如2,3-苯并二噁( benzodiazepines )在临床中观察出来的药物依赖性及其成瘾性,表现出越来越重的忧虑。在这种趋势下作为植物药治疗( phytotherapy )的选择,温和的镇静剂缬草便经受了越来越多的药理活性及临床试验,也得出下述相对合理的估价。

## 1 镇静活性的药理学研究

### 1.1 缬草型药物的总提取物(乙醇提取物,挥发油,水提物)的镇静活性

长期以来缬草是作为酊剂(即乙醇提取物)来

使用的。1912年 Chevalier 的工作表明它的确具有镇静效果。此后十年相关试验的结果引出这样的概念:缬草镇静效果是确切的并来源于挥发油组分中。由于上述两个药理学证据,缬草药物一直在使用,而同期的许多其他植物药均被淘汰。对于缬草挥发油组分来说,随后对其进行的更为精确地化学分离及结构鉴定,使人们越来越怀疑前期的概念。1951年 Gstirmer 指出缬草挥发油只不过占总提取物镇静活性的1/3<sup>[2]</sup>。这一假设被 Stoll 在1957年的实验所证实<sup>[3]</sup>。因为他无法以冰片酯这一挥发油主要成分来解释总提取物的活性。但进一步实验证实缬草酊剂的确具有减少老鼠自发活动和改变老鼠对外界反应的作用<sup>[4]</sup>。对上述矛盾的唯一可能的解释是乙醇提取物中还存在其他活性成分(在排除了乙醇作用之后)。1966年 Thies 分离出缬草三酯并证实了其镇静活性这一事实,帮助解释了总体酊剂与组分挥发油间的最效关系<sup>[5]</sup>。从此大多数镇静活性的研究兴趣都集中在缬草三酯而非总提取物上。然而不同缬草品种的镇静活性也并不一定与缬草三酯的存在相关。例如日本北海缬草虽含低含量的缬草三酯却比含量高含量的缬草三酯的中国缬草具有更强的镇静效果。明显延长由己锁巴比妥诱导的小鼠睡眠时间。对此人们推测日本北海缬草中高含量的挥发油,高含量的阔叶缬草醇衍生物(倍半萜)对镇静效果有较大贡献<sup>[6]</sup>。同样对缬草水提物活性的实验也引起上述问题,即究竟哪种类型的化合物对总提取物的镇静活性起主导作用? Leathwood 对缬草水提物活性的临床试验表明:样品可减少受试者入睡时间并客观上改善睡眠质量<sup>[7]</sup>。而事实上该样品中无挥发油且缬草三酯的含量也只有缬草水提

物总量的 0.01% ,那么活性主体又是什么呢?

### 1.2 挥发油中主要成分的镇静活性

缬草挥发油中主要成分单萜与倍半萜,倍半萜主要为缬草烷型倍半萜和愈创木烷型倍半萜.

#### 1.2.1 愈创木烷型倍半萜

虽然愈创木烷型倍半萜早为人所闻,但直到 1973 年药理学研究才表明阔叶缬草醇衍生物缬草醇二酯(1),一种 *V. officinalis* var. *latifolia* 挥发油中主要成分具有明显延长由己锁巴比妥诱导的小鼠睡眠时间以及减少老鼠自发活动的镇静活性<sup>[8]</sup>. 接下来的构效关系研究揭示阔叶缬草醇-8-醋酸酯(2)有更强的活性(140 ± 18),缬草醇二酯(1)为(118 ± 15),但对减少老鼠自发活动没有影响<sup>[9]</sup>. 以阔叶缬草醇为母体合成的 27 个化合物也

较缬草醇二酯(1)有更强的活性,这一事实过去经常用以解释日本北海缬草比中国缬草具有更强的镇静效果. 结构见图 1.

#### 1.2.2 缬草烷型倍半萜

1957 年 Stoll 显示缬草烯酸对青蛙有镇静作用. 但直至 1981 年 Hendriks<sup>[10]</sup>才对包括缬草烯酸在内的三种缬草烷型倍半萜进行了量效关系的探讨. 结果缬草烯酸(3)和缬草醛(4)在剂量 50 mg/kg 时表达出强烈的镇静活性,而缬草酮(5)只有在 100 mg/kg 时才有效. Hendriks 进一步说明缬草烯酸非常类似于戊巴比妥(镇静活性指标)因而很可能也有抗抑郁活性而非肌肉松弛活性. 结构见图 1.

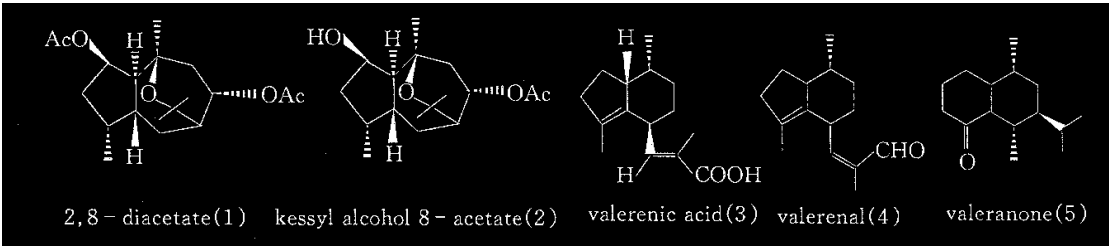


Fig.1 The structures of compound(1)~(5)

### 1.3 缬草根中缬草三酯的镇静活性

1966 年 Thies 分离出缬草三酯并证实了其镇静活性,其结论广泛应用在西德以缬草三酯标准混合物为温和的镇静剂中. 1969 年首次出现这一类型化合物的药理学研究报道<sup>[11]</sup>,在这之前已有零星的临床试验结果见诸报端. 典型缬草三酯标准混合物的组成为:15% 缬草酸酯,80% 二氢缬草酸酯,5% 乙酰缬草酸酯. ladder-wheel 转轮实验表明当口服剂量为 31 mg/kg 时,缬草三酯标准混合物对小鼠有镇静作用但低于对照药氯丙嗪(10 mg/kg). 另一方面 rotating rods 转棒实验表明前者改善了小鼠协调能力,后者引起了小鼠的共济失调,这说明缬草三酯标准混合物无催眠效应.

进一步比较了缬草三酯苯二氮唑(地西洋),氯代苯二氮唑氧化物与乙醇的作用. 将缬草三酯加入乙醇中会减小转棒实验给小鼠带来的行为损伤和延长其麻醉时间,同时并不增加乙醇的毒性.

上述药理试验紧密验证含缬草三酯的缬草属植物的镇静活性. 令人感到新奇的是很早以前便

发现缬草酊剂的镇静活性随放置时间而减少<sup>[12]</sup>. 同样情形也出现在含缬草三酯的缬草制剂中<sup>[13]</sup>,放置 60 d 后,缬草三酯快速水解而消失转化为 baldrinal(6)和 homobaldrinal<sup>[14]</sup>.

当含缬草三酯的乙醇提取物被更多的缬草挥发油强化,进行老鼠自发活动试验时几乎未显示出自发活动的减少,说明缬草三酯起决定性镇静作用<sup>[15]</sup>. 而在缬草三酯这类环烯醚萜中,缬草三酯水解或分解产物 baldrina(6),homobaldrina(7)对小鼠自发活动的影响远大于 Valtrate(8),isovaltrate(9). 因而假设,缬草三酯水解或分解产物是活性形式,当静脉给药时 baldrinal(8),homobaldrina(7)迅速代谢而发挥镇静作用<sup>[16]</sup>. 故近来在德国 Roten red list 目录 57 种缬草药物中二者定为指标成分. 新的研究成果显示 valtroxa(10),一种 didrovaltrate(11)降解产物具备最高地降低老鼠自发活动的的能力<sup>[17]</sup>,前者 ED<sub>50</sub> = 59 mol/kg. i. p, 后者 ED<sub>50</sub> = 131 μmol/kg. i. p, 结构见图 2.

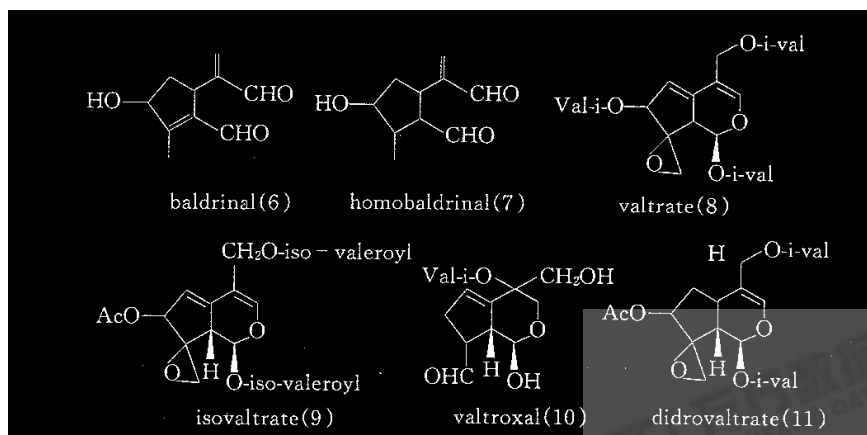


Fig. 2 The structures of compounds( 6)~( 11)

## 2 其它活性的药理学研究

### 2.1 细胞毒和抗肿瘤活性<sup>[18]</sup>

从印度植物 *V. wallichii* DC. 的根茎中分离到三种环烯萜, valtrate, didrovaltrate, baldrinal. 分别以  $33 \mu\text{g}/\text{mL}$  的相同浓度处理肝癌(体外培养大鼠肝癌细胞株), valtrate 细胞毒作用最强, 存活率曲线显示它是 didrovaltrate 的 2 倍, baldrinal 的 8 倍. 而 didrovaltrate 与肝癌细胞反应迅速, 量效曲线显示  $66 \mu\text{g}/\text{mL}$  2 h 后肝癌细胞死亡, 7 h 后肝癌细胞全部死亡. 另外经实验证明细胞毒作用在 2 h 内可逆, 2 h 后不可逆. 用雌性 KREBS II 腹水癌小鼠试验 didrovaltrate 的抗肿瘤活性表明,  $1.25 \text{ mg}/\text{只}$  单次剂量治疗瘤鼠, 对照组一般在接

种后(  $15 \pm 2$  )d 内死亡. 48 h 内腹水消退, 约 54% 的小鼠有确切缓解, 存活时间大于 6 个月, 并用经 didrovaltrate 治疗 50 d 后存活的小鼠与正常雄鼠进行交配, 每只都正常受孕, 第一代小鼠既无畸形也无病态. 对 4 种环烯萜苷 gardenoside( 12 ), tarenoside( 13 ), geniposidic acid( 14 ), geniposide( 15 ), 也进行类似的抗肿瘤活性体外试验, 其中 tarenoside 抗肿瘤活性最强<sup>[19]</sup>.

### 2.2 抗抑郁活性

从抗抑郁活性跟踪的实验中发现分离得到的两种愈创木烷型倍半萜 kessanol( 16 )和 cyclokessyl acetate( 17 )表现出显著的抗抑郁活性, 而缬草烷型倍半萜 kanokonol( 18 )无活性表现.

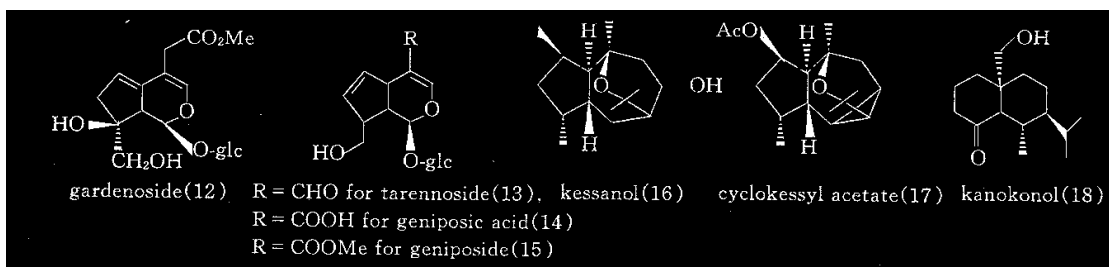


Fig. 3 The structures of compound( 12)~( 18)

## 3 镇静活性的应用

随着对缬草广泛地进行大量的化学和药理活性研究, 越来越多的活性数据被累积, 整理, 归纳从而得出一些重要的可信的有价值的信息为缬草药物进入临床奠定了前期基础. 也为缬草药物的开发打下了坚实的依据. 目前在德国药品市场上

已有 57 种缬草成药作为镇静剂上市(单方和复方). 纵观其应用有如下特点: 活性部位为挥发油和缬草三酯混合物, 工艺上采用缬草乙醇提取物和水提取物<sup>[12]</sup>. 剂型为胶囊, 片剂, 酏剂, 搽剂. 工艺质量标准, 以缬草烯酸(一种结构稳定的倍半萜)和缬草素(valtrate)降解产物 baldrinal, homobaldrinal 作为镇静活性指标, 控制药品的质量.

## 4 结束语

缬草这种传统的药用植物近来展示出广泛的药理活性,其中镇静活性得到大量生物学以及药理学实验临床实践的检验,因而有理由相信上述数据的准确性、可靠性。也有理由相信这些必将对系统地研究和开发中国丰富的缬草资源起到十分积极的作用。

## 参考文献

- Council of Europe. The Current European Pharmacopoeia 2Ed. Sainte Maisonneuve SA, 1983. 453
- Gstirmer F. Zur Wertbestimmung der Baldrinwurzel. *Planta Medica*, 1958, 6: 81~85
- Stoll A, Seebeck E, Stauffacher D. New investigations on Valerian. *Schweizerische Apotheker-Zeitung*, 1957, 95: 115~120
- Kiesewetter R, Muller M. Zur Frage der sedative Wirkung von Radix *Valerianae*. *Pharmazie*, 1958, 13: 777~781
- Thies P W. Zur Konstitution der isovaleriansaureester Valepotriat, Acetoxyvalepotriat und Dihydrovalepotriat. *Tetrahedron Letters*, 1966, 1163~1170
- Hikino H, Hikino Y, Kobinata H. Study on the efficacy of oriental drugs 18: sedative properties of *Valeriana* roots. *Shoyakugaku Zasshi*, 1980, 34(1): 19~24
- Leathwood P D, Chauffard F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Medica*, 1985, 51(2): 144~148
- Takamura K, Kakimoto M, Kawaguchi M. Pharmacological actions of *Valeriana officinalis* var. *Latifolia*. *Yakugaku Zasshi*, 1973, 93(5): 599~606
- Takamura K, Kawaguchi M, Nabata H. Preparation and pharmacological screening of Kessoglycol derivatives. *Yakugaku Zasshi*, 1975, 95(10): 1198~1204
- Hendriks H, Geertsma H J, Malingre T M. The occurrence of valeranone and crytofauonol in the essential oil of *Valeriana officinalis* cinalis L. collected in the northern part of the Netherlands. *Pharmaceutisch Weekblad*, 1981, 116: 1316~1320
- Von Eickstedt K W, Rahman S. Psychopharmakologische Wirkungen von Valepotriaten. *Arzneimittelforschung*, 1969, 19: 316~319
- Macht D, Giu Ching Ting. Experimental inquiry into the properties of some aromatic drugs and fumes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1921, 18: 261~372
- Bounthan D, Misslin R, Anton R. Activitee comparee de preparations galeniques de *Valeriane*, *Valeriana officinalis* sur les comportement de la souris. *Planta Medica*, 1980, 39: 241~242
- Adzet T, Iglesias J, San Martin R. *Planta Medica*, 1975, 27(2): 194~198
- Wagner H, Jurcic K, Schaette R. Vergleichende Untersuchungen uber die sedierende Wirkung von baldrianextrakten, valepotriaten und ihren Abbauprodukten. *Planta Medica*, 1980, 38(4): 358~365
- Schneider G, Willems M. Erkenntnisse uber die abbauprodukte der valepotriate aus *Kenranthus rubeus* (L.) DC. *Archiv der Pharmazie*, 1982, 315: 691~697
- Veith J, Schneider G, Lemmer B, et al. Einfluss einiger abbauprodukte von valepotriaten auf die motilitat Licht-Dunkel Synchronisiester Mause. *Planta Medica*, 1986, 52(3): 179~183
- Bounthnh C, Bergmann C, Beck JP, et al. Valepotriates, a new class of cytotoxic and antitumor agents. *Planta Medica*, 1981, 41(1): 21~28
- Shinichi Ueda, Yasuhiro Iwahashi, Harukuni Tokuda. Production of anti-tumor-promoting iridoid glucosides in *Genipa americana* and its cell cultures. *Journal of Natural Products*, 1991, 54(6): 1677~1680

# The Development and Research Advances in Bio-activity for the Medicinal Plant *Valeriana officinalis*

Zhang Zhenxue, Yao Xinsheng

Department of Traditional Chinese Medicines, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015

**Abstract** A review of research work on bio-activity for the traditional medicinal plant *Valeriana officinalis* and outlines of some applications and development for the valerian-type drug.

**Key words** *Valeriana officinalis*; bio-activity; review