

· 综述 ·

山兰化学成分与药理作用的研究进展[△]

高宇丹, 李婧, 姜大成*, 肖井雷*

长春中医药大学 药学院, 吉林 长春 130117

[摘要] 山兰为兰科山兰属植物山兰 *Oreorchas patens* (Lindl.) Lindl. 的干燥假鳞茎。根据记载, 山兰可以作为山慈菇的药用资源。近几年, 有学者开始对山兰的资源、栽培、化学成分、药理作用等方面进行了研究, 取得了一定的成果。该文综述了国内外有关山兰的化学成分和药理作用方面的研究进展, 为山兰的资源保护、资源化学、药理活性与开发利用等方面深入研究提供了参考。

[关键词] 山兰; 化学成分; 药理作用

[中图分类号] R282.71; R284; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2019)10-1424-05

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20190101003

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Oreorchas patens*

GAO Yu-dan, LI Jing, JIANG Da-cheng*, XIAO Jing-lei*

School of Pharmaceutical Sciences, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

[Abstract] The dry pseudobulb of *Oreorchas patens* is used as a medicinal resource of Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus according to relevant records. In recent years, some scholars began to study the resources, cultivation, chemical composition and pharmacological effects of *O. patens* and achieved certain results. In this paper, the research progress of chemical constituents and pharmacological effects of *O. patens* is reviewed. It provides a reference for in-depth research on resource protection, resource chemistry, pharmacological activity and development and utilization of *O. patens*.

[Keywords] *Oreorchas patens*; chemical composition; pharmacological effects

山兰 *Oreorchas patens* (Lindl.) Lindl.^[1] 为兰科山兰属草本植物, 其资源主要分布于我国东北、西北、西南、华中等多个地区。以假鳞茎入药^[2], 具有解毒行瘀、杀虫消痈、滋阴清肺、化痰止咳功效, 用于治疗痈疽疮肿、瘰疬、无名肿毒等症^[3]。根据《中药大辞典》记载, 中药山慈菇的基原除兰科植物杜鹃兰与独蒜兰的假球茎之外, 山兰也可以作为山慈菇的一种原植物来入药^[4]。在《中华本草》中有记载, 冰球子, 即山兰属植物山兰 *O. patens* (Lindl.) Lindl. 的假鳞茎, 别名山慈菇^[5]。但《中华人民共和国药典》没有收载山兰为山慈菇的基原植物。

近年来, 随着山慈菇的抗癌活性被发现, 其需求量不断增加。查阅文献可知, 山慈菇对抗肿瘤、

降压具有很好的活性。山慈菇的3种基原植物均属兰科, 由于兰科植物的特点, 其自身繁殖系数较低, 人工栽培不成功, 山慈菇的资源不能及时进行补充而供不应求, 其资源急剧下降。而后, 便有大量的长白山区的山兰流入市场来补充并满足山慈菇的供应需求, 进而导致了山兰的野生资源储备量锐减, 同时其价格锐增。故此, 学者们对山兰这一植物资源开始有了更多的关注, 开始了对其资源、栽培、化学成分、药理作用等多个方面进行研究与探讨, 但这些研究尚处于初级阶段。目前, 主要以山兰引种栽培相关的文献报道居多, 有且只有少量的学者对山兰的化学成分与其药理活性进行了相关研究。本研究综述了山兰的现有化学成分与药理作用研究成果, 为更加深入地研究其资源化学成分与药理活

[△] [基金项目] 中央本级重大增减支项目(2060302-170215)

* [通信作者] 姜大成, 教授, 研究方向: 中药资源与质量研究; E-mail: 752469915@qq.com

肖井雷, 副教授, 研究方向: 中药资源品种选育与质量标准研究; E-mail: 517932668@qq.com

性提供参考,为充分开发利用山兰的药用资源提供一定的科学依据。

1 化学成分

根据相关文献报道,对山兰中化学成分的分离鉴定主要集中在对其乙酸乙酯萃取部位的化学成分分析。目前,从山兰中共分离鉴定出21种化合物,主要包括酯类化合物、酚酸类化合物、蒽类衍生物、苷类化合物、菲类化合物及烷烃类化合物。

1.1 酯类

目前从山兰中分离鉴定出7种酯类化合物^[6-7],包括邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯(1)、邻苯二甲酸丁酯异丁酯(2)、邻苯二甲酰正二丁酯(3)、邻苯二甲酸二戊酯(4)、对苯二甲酸二丁酯(5)、 β -谷甾醇亚油酸酯(6)和二十一碳-13-烯酸甲酯(7)。化合物结构式见图1。

1.2 酚酸类

酚类化合物普遍存在于植物体内,是最丰富的次生代谢产物^[8],具有抗氧化、抗肿瘤、抗增殖、

降血压、抑菌、保护心血管和肝脏、预防糖尿病等作用,在食品、生物、医药及环保等领域应用广泛^[9]。目前从山兰中共分离出4种酚酸类化合物,包括羟基苯甲酸类的对羟基苯甲酸(8)、原儿茶酸(9)、对苯二酚(10)^[10]以及木脂素类的化合物丁香脂素(11)^[6]。化合物结构式见图2。

1.3 蒽类衍生物

目前从山兰中分离鉴定出2种蒽类衍生物,包括蒽醌类以及蒽酚类化合物。其中,蒽酚类化合物为卷瓣兰蒽(12)^[6-7](cirrhopetalanthin),该化合物曾为山慈菇的原植物之一杜鹃兰中特有的成分,原文珂等^[11]从杜鹃兰的乙酸乙酯部位中分离鉴定出卷瓣兰蒽;夏文斌等^[12]研究发现,化合物卷瓣兰蒽对肺癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌、肝癌和乳腺癌细胞有中等强度细胞毒活性,IC₅₀在8.37~13.22 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。蒽醌类化合物为游离型蒽醌类的大黄素(13)^[6]。大黄素是中药大黄中所含有的主要化学成分之一,具有泻下的效应^[13],且可抑制人肝癌细胞系的生长和增殖^[14],并有助于提高其他抗肿瘤类药物的疗效。化合物结构式见图3。

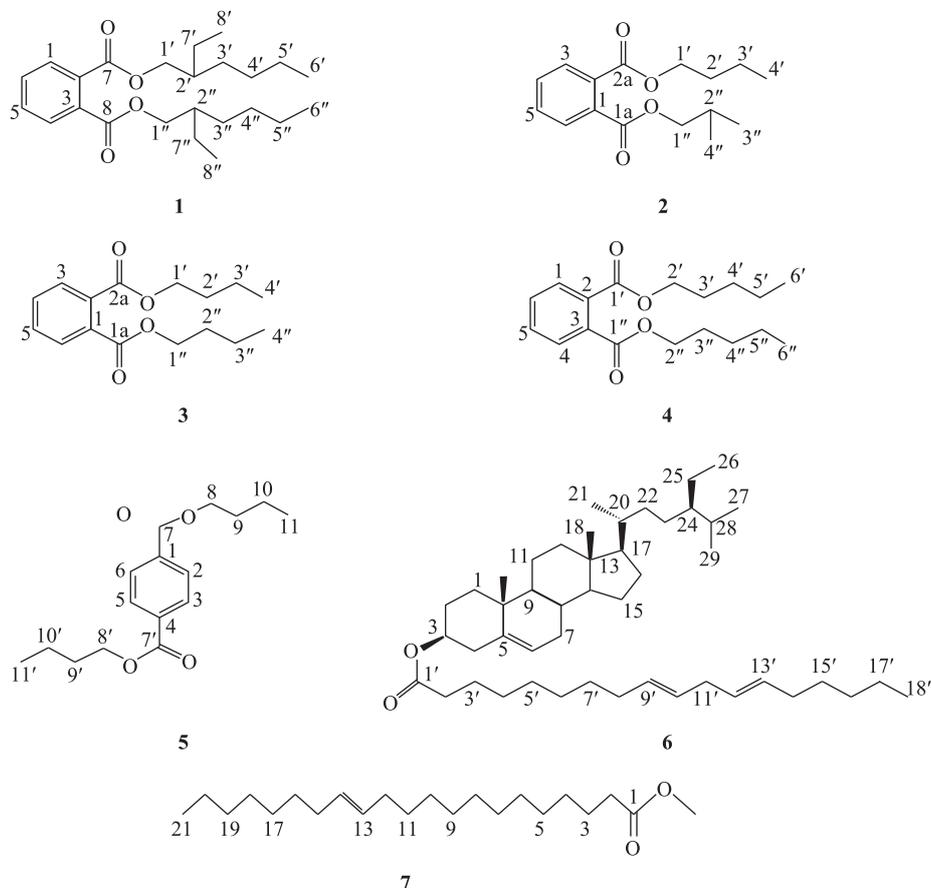


图1 山兰中酯类化合物

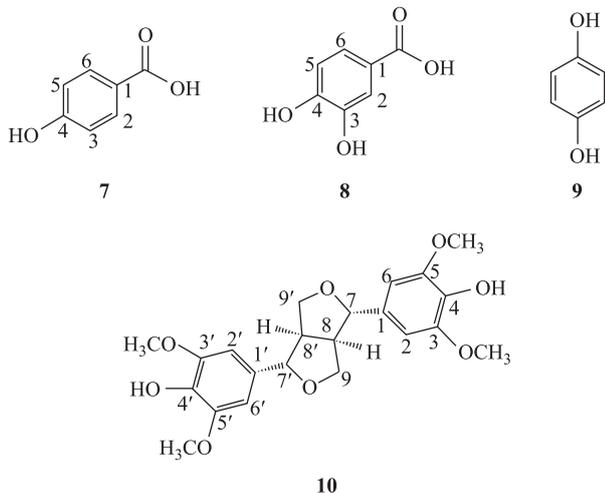


图2 山兰中酚酸类成分

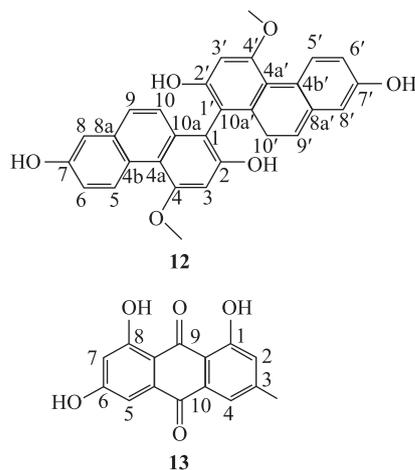


图3 山兰中萜类衍生物

1.4 菲类

根据国内外对菲类化合物生物活性的报道可知,其可以抗血小板聚集,而且有良好的抗肿瘤效果。目前,共从山兰中分离鉴定出1种菲类化合物,为7-羟基-2,4-二甲氧基-1-(对羟基苄基)菲(**14**)^[10]。化合物结构式见图4。

相关研究^[16-19]分别对杜鹃兰、独蒜兰和云南独蒜兰进行化学成分的分离实验,分离鉴定出的化合物是主要以菲类、二氢菲类以及联苄类成分居多,这一类成分被认为是山慈菇起抗肿瘤作用的主要药效成分;通过体外活性实验研究,均发现了山慈菇中菲类化合物的良好的抗肿瘤活性。Tu等^[15]在杜鹃兰乙酸乙酯部位分离得到4个菲类化合物,这4种菲对丁酰胆碱酯酶和 β -淀粉样蛋白的聚集有一定的抑制效果,同时还具有较为显著的抗氧化活性,有望被开发为治疗阿尔兹海默症的药物。

山兰的药效与山慈菇相近,对山兰中菲类化合物的分离鉴定可以成为继续探究山兰中化学成分的重点目标,让研究更系统、更全面,以求更迅速地明确山兰的药效物质基础。

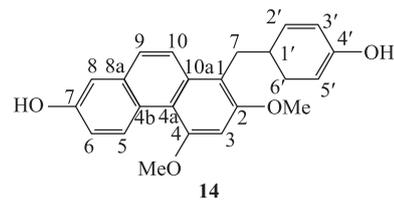


图4 山兰中菲类成分

1.5 烷烃

目前从山兰中分离鉴定出2种烷烃类化合物,分别为二十五烷(**15**)和三十六烷(**16**)^[6-7]。

1.6 醛类

目前从山兰中分离鉴定出1种醛类化合物,为5-羟甲基糠醛(**17**)^[6]。化合物结构式见图5。

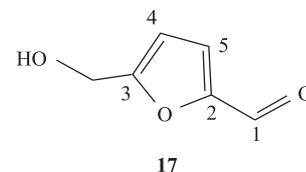


图5 山兰中醛类成分

1.7 其他

植物中存在许多常见的次生代谢产物,目前从山兰中分离鉴定出的 β -谷甾醇(**18**)^[6-7,10]、Triphyлло(**19**)^[10]等甾醇类化合物、 β -胡萝卜素(**20**)^[6-7,10]、腺苷(**21**)^[6]等苷类化合物,这些均属于植物中较常见的代谢产物。

通过与山慈菇的3种基原植物中已鉴定出的化学成分进行对比, β -谷甾醇、腺苷、大黄素、5-羟甲基糠醛、原茶儿酸、丁香脂素、三十六烷、卷瓣兰萜以及 β -胡萝卜素共9种化合物是山兰与山慈菇共有的成分^[16-18],其中卷瓣兰萜、三十六烷、邻苯二甲酸二(2-乙基己)酯和原茶儿酸是山兰与杜鹃兰的共有成分。

2 药理作用

2.1 抑菌活性

多环节调节免疫、改善耐药性、安全性高是中药抗菌药所具有的优势,因此中药抗菌药的研究与开发也越来越受到重视。据报道,已经发现中药山

慈菇具有很强的抑菌活性,田新新等^[5]将山兰、独蒜兰、云南独蒜兰、杜鹃兰提取物经D-101大孔树脂进行分离,得到了16种组分,采用液体小培养法进行了相关的抑菌活性实验。其抑菌实验结果显示,有12种醇提取物都具有较强的抑菌活性,主要抑制铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌两种菌,但对大肠埃希氏菌都没有抑制作用。该研究结果表明,山兰、独蒜兰、杜鹃兰等4种中药材具有相近的抑菌活性。

2.2 抗氧化活性

有研究^[6,19]通过实验,对山兰的丙酮、正丁醇、甲醇3种提取物的抗氧化活性与Vc进行比较,对其进行了总抗氧化能力、DPPH清除率等4种抗氧化能力体系的分析。实验结果显示,这3种提取物的总抗氧化能力不强,但都具有抗氧化能力;3种提取物对DPPH和ABTS自由基都具有清除能力,而且正丁醇、甲醇提取物的清除能力优于丙酮提取物的清除能力,但对DPPH自由基的清除能力明显低于Vc。以上实验结果说明,山兰的丙酮、正丁醇、甲醇这3种提取物都有较强的抗氧化活性,其中抗氧化活性最好的是正丁醇提取物。且值得说明的是,在 $0.4\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的质量浓度下,其对ABTS自由基的清除率与Vc相似,说明了其极强的抗氧化能力,这也为对山兰中含有化合物的进一步药理活性实验提供参考。

2.3 免疫活性

植物多糖对机体的免疫具有增强效果,很多种中药材的多糖对机体的免疫同样起到很重要的调节作用。有研究^[10,20]采用腹腔注射环磷酰胺的方法得到免疫低下的小鼠,对小鼠进行灌胃使药物发挥调节的功效,设置空白对照组、阳性对照组、模型对照组、山兰多糖高、中、低剂量组,对小鼠的脏器指数、血清溶血素生成水平、吞噬指数以及迟发型变态反应等进行了实验测定。结果显示,山兰多糖高剂量对于免疫低下小鼠的脏器指数具有显著的影响;对血清溶血素生成水平、吞噬指数有显著的提高,对减轻小鼠的耳肿胀也有明显的效果。此外,山兰多糖在白细胞介素-2(IL-2)因子水平对免疫缺陷具有显著恢复提高效果,对小鼠的干扰素(IFN- γ)水平也具有显著促进作用。该研究结果表明,山兰多糖高剂量具有提高免疫的能力。

3 展望

近年来,随着山慈菇具有抗肿瘤的生物活性被

人们发现,山慈菇作为药物的使用量在逐年的增多,有关山慈菇的实验研究也逐步增加且日渐深入,这也同样是对山慈菇资源的一种消耗。这些原因导致了其资源在大量减少。在《中药大辞典》(1985年版)中有记载,山兰是可以作为山慈菇药材的其中的一种基原植物来入药,《中华本草》中有记载,冰球子是山兰属植物山兰的假鳞茎,别名山慈菇。虽然暂未找到其他本草古籍中山兰作为山慈菇入药的记载,但是,山兰在东北的民间一直是可以作为药用的,且其药用功能主治效果与山慈菇极为相似。东北地区位于我国的最北部,气候较寒冷,这导致古代的医家学者对于东北药用资源的开发利用存在盲区,因此可以说,主要生长在东北地区的山兰拥有很大的开发利用价值,有很好的应用前景。

为了深入地研究山兰的药效物质基础,了解其药用机制,明确活性成分,近年来学者们开始对山兰的化学成分和药理作用进行研究。目前,山兰的化学成分研究仍处于初级阶段,分离鉴定出的成分大部分属于植物次生代谢中常见产物,除卷瓣兰萜在杜鹃兰中也存在且具有抗肿瘤作用之外,与山兰的药效物质基础有关的其他重要活性成分还尚未被发现。

菲类化合物是一类抗肿瘤活性较高,效果很好的化合物。从山慈菇中分离出的菲类、二氢菲类以及联苄类成分,被认为是山慈菇能够起到抗肿瘤疗效的主要药效成分。而山兰与山慈菇在性状、药效等多方面相近,且两种植物为同科植物,化学成分上可能会有多数相同成分。而目前只是从山兰中分离出一种菲类化合物,说明极可能存在多种菲类化合物还未被从山兰中分离出来,故而对山兰中化学成分的进一步分离十分必要,而且可能因此又更进一步明确了山兰的药效物质基础成分。另一方面,山兰的药理作用研究也处再一个初期阶段,相关实验只有山兰与山慈菇的3种原植物的抑菌活性的对比、山兰多糖的免疫药理活性研究以及山兰不同提取部位的体外抗氧化活性研究。对山兰的更多药理作用的相关深入研究实验也同样需要进一步实现,以期对山兰的应用提供更加可靠的理论依据。

综上所述,无论是将山兰作为山慈菇药材的新基原,还是将其开发成为一种新的药用资源,对山兰的化学成分与药理作用进行深入研究都具有重大的意义与实际的价值。在今后对山兰的实验研究中,应对其进行更加全面、更加系统的研究,继续对山

兰所含有的次生代谢物质进行实验研究,可以有目的地先分离一类化合物,再逐步发现并鉴定出更多的山兰的化学成分,最终实现阐明该药用植物的化学物质基础的目的。与此同时,也应继续深入开展山兰及其化学成分的药理活性实验研究,为明确其药物治疗机制提供参考,再从基因水平、蛋白水平以及整体水平明确其作用机制,为进一步开发该民间中草药提供理论支持。

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,1999:156.
- [2] 胡全德. 长白山药用植物性状遗传及医方汇集:下册[M]. 长春:吉林科学技术出版社,2014:1580-1582.
- [3] 中国药材公司. 中国中药资源志要[M]. 北京:科学出版社,1994:1553.
- [4] 江苏新医学院. 中药大辞典:上册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:202.
- [5] 田新新,韩金秀,田义新. 山兰对3种常见病原菌抑制作用的研究[J]. 人参研究,2016(4):33-35.
- [6] 甘甜. 山兰化学成分及其体外抗氧化活性研究[D]. 长春:吉林农业大学,2017.
- [7] 甘甜,韩金秀,田义新. 长白山珍稀药材山兰醋酸乙酯部位化学成分研究[J]. 中草药,2017,48(15):3051-3055.
- [8] AMÉLIA P R, ALICE M, CARLOS B, et al. Liquid chromatography-diode array detection-electrospray ionisation mass spectrometry/nuclear magnetic resonance analyses of the anti-hyperglycemic flavonoid extract of *Genista tenera*: Structure elucidation of a flavonoid-C-glycoside[J]. J Chromatogr A, 2005, 1089(1/2): 59-64.
- [9] 赵天瑶,毛圣培,王佑成,等. 酚类化合物的提取方法及其生物活性研究进展[J]. 食品工业, 2017, 38(12): 211-215.
- [10] 魏伟. 山兰药材的化学成分及其多糖免疫药理活性研究[D]. 长春:吉林农业大学,2016.
- [11] 原文珂,覃彬华,李小平,等. 山慈菇的化学成分研究[J]. 中国现代中药, 2017, 19(5): 639-641.
- [12] 夏文斌,薛镇,李帅,等. 杜鹃兰化学成分及肿瘤细胞毒活性研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 32(23): 1827-1829.
- [13] 孙汉青,李锦萍,刘力宽,等. 大黄化学成分与药理作用研究进展[J]. 青海草业, 2018, 27(1): 47-51.
- [14] 贺学强,林鸿,郑宝轩,等. 大黄素对肝癌细胞 SMMC-7721 抑制作用及 P53、C-myc 蛋白的表达[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(1): 21-22.
- [15] TU Y B, HUANG J W, LI Y F. Anticholinesterase, antioxidant, and beta-amyloid aggregation inhibitory constituents from *Cremastra appendiculata*[J]. Med Chem Res, 2018, 27(3): 857-863.
- [16] 朱毅. 杜鹃兰的化学成分研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2014.
- [17] 王超,韩少伟,崔保松,等. 独蒜兰的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 442-447.
- [18] 王晓娟,崔保松,王超,等. 云南独蒜兰的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(5): 851-856.
- [19] 甘甜,田义新. 长白山珍稀药材山兰的体外抗氧化活性研究[J]. 人参研究, 2017, 29(1): 11-14.
- [20] 魏伟,王永宏,田义新,等. 山兰多糖的免疫药理活性研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(4): 84-87.

(收稿日期: 2019-01-01 编辑: 王笑辉)