

中药鬼针草化学成分的研究

黄敏珠^{1,2}, 陈海生^{1*}, 刘建国³, 邹晓华², 杜景伶¹, 项昭保¹

(1. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433; 2. 解放军第 117 医院药剂科, 杭州 310012; 3. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 研究鬼针草治疗糖尿病的有效化学成分。 **方法:** 采用 80% 乙醇渗漉提取, 硅胶, 反相硅胶, Sephadex-LH20 柱层析分离纯化, 化学反应和波谱分析鉴定其化学结构。 **结果:** 从鬼针草中得到槲皮素(I)、金丝桃苷(II)、槲皮素-7-O-鼠李糖苷(III)、6,7,3',4'-四羟基橙酮(IV)、4,5-双咖啡 *sg* 酰奎宁酸(V)、豆甾醇-3-O-葡萄糖苷(VI)、3,4-二羟基苯甲酸乙酯(VII)、奥卡宁(VIII)、木犀草素(IX)。 **结论:** 以上化合物除奥卡宁、金丝桃苷外, 其余 7 个化合物均为首次从鬼针草中分离得到。

[关键词] 鬼针草; 分离和提纯; 中药鉴定; 糖尿病

[中图分类号] R 284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)08-0888-04

Studies on the chemical constituents of *Bidens bipinnata* L.

HUANG Min-zhu^{1,2}, CHEN Hai-sheng^{1*}, LIU Jian-guo³, ZOU Xiao-hua², DU Jing-ling¹, XIANG Zhao-bao¹ (1. Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, No. 117 Hospital of PLA, Hangzhou 310012; 3. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the bioactive chemical constituents in *Bidens bipinnata* L. for treatment of diabetes. **Methods:** Extraction was done with 80% EtOH; isolation and purification were carried out on silica gel, C₁₈ silica gel column, and Sephadex-LH20 column; and the chemical structures of the products were identified by physicochemical properties and spectral analysis. **Results:** Nine compounds were obtained from *Bidens bipinnata* L. and their chemical structures were identified as: quercetin (I), hyperoside (II), quercetin-7-O-rhamnopyranoside (III), 6,7,3',4'-tetrahydroxy aurone (IV), 4,5-di-O-caffeoyl quinic acid (V), stigmasterol 3-O-glucopyranoside (VI), ethyl 3,4-dihydroxybenzoate (VII), okanin (VIII), and luteolin (IX). **Conclusion:** Except for okanin and hyperoside, the rest 7 compounds are isolated from the plant for the first time.

[KEY WORDS] *Bidens bipinnata* L.; isolation and purification; TCD identification; diabetes mellitus

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(8): 888-891]

鬼针草系菊科植物鬼针草 *Bidens bipinnata* L. 的全草, 又名鬼骨针、婆婆针, 为一年生草本, 高 50~100 cm。生于路边, 荒野, 遍布全国; 头状花序, 直径 5~10 cm, 舌状花, 黄色, 瘦果条形。花期 8~9 月, 果期 9~11 月。药材采收在夏秋开花盛期, 收割地上部分, 鲜用或晒干。民间用药主治咽喉肿痛、泄泻、疟疾、黄疸、肠痛、疔疮肿毒、蛇虫咬伤、风湿病痛、跌打损伤。近年来, 云南民间将全草水煎口服, 用于治疗糖尿病。本实验对鬼针草具有降血糖作用的活性部位的化学成分进行了研究, 从乙酸乙酯部位得到 9 个化合物 I~IX, 结构式见图 1。

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂 RY-2 型熔点仪; 天津分析仪器厂(温度计未校正); Bruker Vector 22 红外光谱仪; Bruker DRX-500 核磁共振仪; Mat-212 磁质谱仪(EI-MS); Q-Tofmicro(ESI-MS); 柱层析填料: 硅胶 H(200~300 目), 烟台芝罘黄务硅胶开发试验厂;

Sephadex-LH20, Pharmacia 公司; 反相硅胶 C₁₈ (25~40 μm), Merk 公司; HSGF₂₅₄ 硅胶板, 烟台芝罘黄务硅胶开发试验厂。石油醚、乙酸乙酯、氯仿、甲醇、提取用甲醇为工业级, 其余试剂均为工业纯。20% H₂SO₄ 乙醇溶液、碘蒸气、氨蒸气, 江苏金成化学试剂有限公司。

1.2 材料 鬼针草 2004 年 9 月采于昆明郊外, 经第二军医大学药学院生药学教研室张汉明教授鉴定为菊科植物鬼针草 *Bidens bipinnata* L. 的地上部分。

1.3 提取和分离 鬼针草干燥药材 20 kg, 用 20 倍量 80% 乙醇渗漉提取, 减压浓缩后得到浸膏 0.8 kg, 浸膏用水混悬后依次用 2 000 ml 石油醚萃取 6 次, 2 000 ml 乙酸乙酯萃取 8 次, 2 000 ml 饱和正丁醇萃取 6 次。得到石油醚部分 20 g, 乙酸乙酯部分

[作者简介] 黄敏珠, 硕士生, 主管药师。

* Corresponding author. E-mail: haisheng@hotmail.com

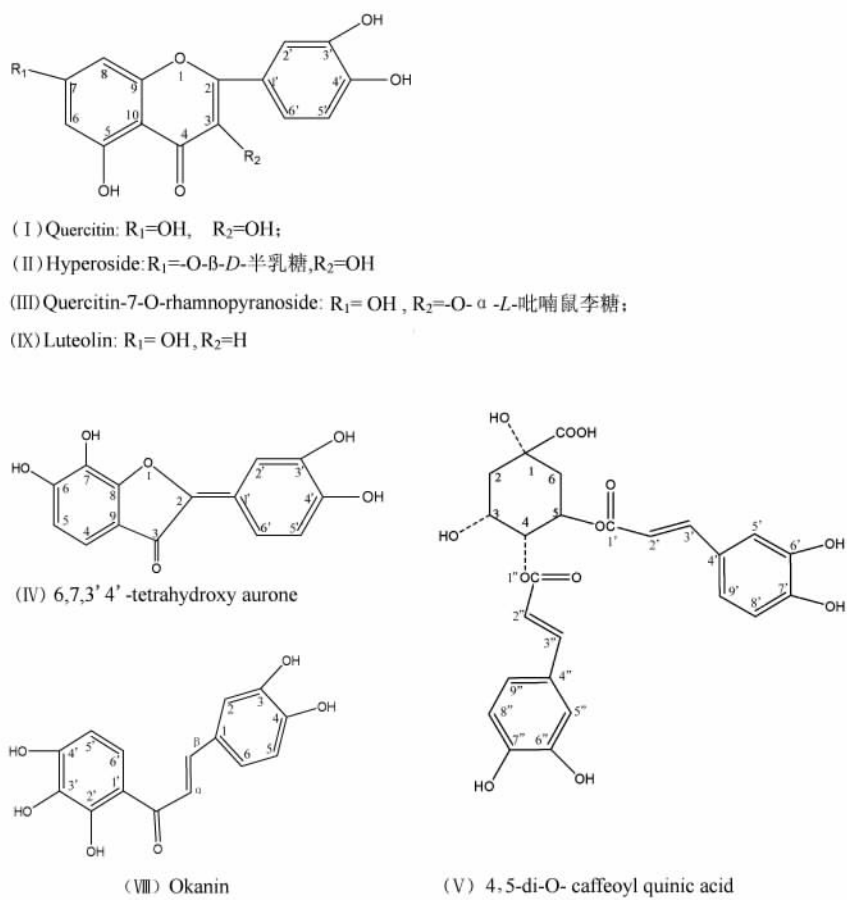


图1 I~V, VIII, IX化合物的结构
 Fig 1 Chemical structures of compounds I - V, VIII, IX

70 g, 正丁醇部分 190 g。乙酸乙酯部分(70 g)进行硅胶(200~300目)柱层析,用石油醚:乙酸乙酯不同比例的混合溶剂依次洗脱:由石油醚:乙酸乙酯 10:1 和 5:1 洗脱流份,再经 Sephadex-LH 20 柱层析,甲醇洗脱,得到化合物 II (30 mg)、V (35 mg)、VII (40 mg)。其余洗脱流份合并(30 g)后,再进行硅胶(200~300目)柱层析,用氯仿:甲醇不同比例依次洗脱。其中氯仿:甲醇 1:1 洗脱流份,再经 Sephadex-LH 20 柱层析,甲醇洗脱,得到 IV (45 mg)、IX (60 mg)。其余洗脱流份合并后,再进行硅胶(200~300目)柱层析,用乙酸乙酯洗脱,再经 Sephadex LH 20 柱层析,甲醇洗脱和 C_{18} 反相硅胶柱层析,甲醇:水(60:40)洗脱,得到 I (100 mg)、III (32 mg)、VI (20 mg)、VIII (30 mg)。

2 结果

2.1 化合物 I 的结构鉴定 黄色针晶(MeOH), m. p. 315~316°C, 盐酸镁粉反应呈玫瑰红色; Molish 反应阴性。EI-MS m/z : 302 [M^+], 274, 229,

153, 128, 69。分子式: $C_{15}H_{10}O_7$ 。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.69(d, 1H, $J=2.0$ Hz, H-2'), 6.92(dd, 1H, $J=2.0, 8.0$ Hz, H-6'), 6.89(d, 1H, $J=9.0$ Hz, H-5'), 6.41(d, 1H, $J=2.0$ Hz, H-8), 6.18(d, 1H, $J=2.0$ Hz, H-6), 12.49(-OH), 10.80(-OH), 9.56(-OH), 9.30(-OH), 9.26(-OH)。 ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 175.8 (C-4), 163.8 (C-7), 160.6 (C-9), 156.0 (C-5), 147.6 (C-4'), 146.7 (C-2), 145.0 (C-3'), 135.6 (C-3), 121.9 (C-1'), 119.9 (C-6'), 115.5 (C-5'), 115.0 (C-2'), 102.9 (C-10), 98.1 (C-6), 93.3 (C-8), 数据与文献^[1]报道的槲皮素的数据基本一致,因此鉴定化合物 I 为槲皮素(quercetin)。

2.2 化合物 II 的结构鉴定 黄色无定形粉末(MeOH)。m. p. 234~236°C。Molish 试剂反应阳性。ESI-MS (m/z): 465 [$M+1$]。分子式 $C_{21}H_{20}O_{12}$ 。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 6.20 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, H-6), 6.40(d, 1H, $J=2.0$ Hz, H-8), 7.68(dd, 1H, $J=2.0, 8.5$ Hz, H-2'), 7.53

(d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-6'), 6.82 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-5'), 5.36 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, H-1'') 为糖的端基质子信号。¹³CNMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.4 (C-4), 164.2 (C-7), 161.2 (C-5), 156.2 (C-9), 156.1 (C-2), 148.4 (C-4'), 144.7 (C-3'), 133.4 (C-3), 121.9 (C-6'), 121.0 (C-1'), 115.9 (C-5'), 115.1 (C-2'), 103.8 (C-10), 101.8 (C-1''), 98.6 (C-6), 93.4 (C-8), 71.3 (C-2''), 73.2 (C-3''), 68.0 (C-4''), 75.9 (C-5''), 60.3 (C-6''), 以上数据与文献^[2]报道的金丝桃苷的数据基本一致。因此鉴定化合物 II 为金丝桃苷 (hyperoside)。

2.3 化合物 III 的结构鉴定 黄色结晶性粉末 (MeOH), m. p. 174 ~ 175°C。ESI-MS (m/z): 448.00 (M^+)。分子式 C₂₁H₂₀O₁₁。¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.48 (s, 1H, -OH), 9.60 (s, 1H, -OH), 9.46 (s, 1H, -OH), 9.40 (s, 1H, -OH), 7.72 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 7.59 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$ Hz, H-6'), 6.89 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-5'), 6.78 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-8), 6.41 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-6), 5.54 (s, 1H, H-1'), 5.11 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz), 4.48 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.47 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 1.13 (d, 3H $J = 7$ Hz, Rha-Me)。¹³CNMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 175.9 (C-4), 161.4 (C-7), 160.3 (C-5), 155.6 (C-9), 147.8 (C-2), 147.4 (C-4'), 145.0 (C-3'), 136.0 (C-3), 121.7 (C-1'), 120.1 (C-6'), 115.5 (C-2'), 115.2 (C-5'), 104.6 (C-10), 98.8 (C-6), 98.4 (C-1''), 94.1 (C-8), 71.6 (C-4''), 70.2 (C-3''), 70.0 (C-2''), 69.8 (C-5''), 17.9 (C-6'')。以上数据与文献^[3]报道的槲皮素 7-O-鼠李糖苷数据一致,故鉴定化合物 III 为槲皮素 7-O-鼠李糖苷 (quercetin-7-O-rhamnopyranoside)。

2.4 化合物 IV 的结构鉴定 红色结晶性粉末 (MeOH), m. p. 286 ~ 288°C。ESI-MS (m/z): 286 [M^+], 分子式 C₁₅H₁₀O₆。¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 6.61 (s, 1H, =CH), 6.73 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 6.85 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-5'), 7.11 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-5), 7.37 (dd, 1H, $J = 2.0, 9.0$ Hz, H-6'), 7.43 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 8.3-10.56 (brs, 4 \times Ar-OH)。¹³CNMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 181.9 (C-3), 154.9 (C-6), 154.3 (C-8), 147.8 (C-4'), 145.8 (C-2), 145.4 (C-3'), 130.1

(C-7), 124.4 (C-6'), 123.5 (C-1'), 118.3 (C-2'), 115.9 (C-4), 115.1 (C-5'), 114.5 (C-9), 112.5 (C-10), 111.6 (C-5)。以上数据和文献^[4]报道的 6,7,3'4'-四羟基橙酮数据对照一致,故鉴定化合物 IV 为 6,7,3'4'-四羟基橙酮 (6,7,3'4'-tetrahydroxyaurone)。

2.5 化合物 V 的结构鉴定 白色结晶性粉末 (MeOH), ESI-MS (m/z): 516 [M^+], 分子式 C₂₅H₂₄O₁₂。¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.45 (d, 2H, $J = 16.0$ Hz, H-7', H-7''), 7.05 (d, 2H, $J = 1.0$ Hz, H-2', 2''), 6.93 (m, 2H, H-6', 6''), 6.73 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-5', 5''), 6.20 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H-8'), 6.16 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz, H-8''), 5.50 ~ 5.55 (m, 1H, H-5), 4.94 (dd, 1H, $J = 2.0, 10.0$ Hz, H-4), 4.15 (m, 1H, H-3), 2.13 (m, 2H, H-6), 2.09 (m, 2H, H-2); ¹³CNMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 176.5 (C-7, C=O), 166.1 (C=O, C-1'), 166.0 (C=O, C-1''), 148.67 (C-6', C-6''), 148.65 (C-7'), 145.7 (C-7'') 145.4 (C-3'), 145.3 (C-3''), 125.3 (C-4', C-4''), 121.3 (C-9', C-9''), 115.9 (C-8''), 115.8 (C-8'), 114.9 (C-5', C-5''), 113.7 (C-2'), 113.7 (C-2''), 75.8 (C-4), 75.0 (C-1), 68.6 (C-3), 68.1 (C-5), 39.7 (C-6), 38.0 (C-2)。以上数据和文献报道^[5]的 4,5-双咖啡酰奎宁酸数据一致,故鉴定化合物 V 为 4,5-双咖啡酰奎宁酸 (4,5-di-O-caffeoyl quinic acid)。

2.6 化合物 VI 的结构鉴定 白色粉末 (石油醚-乙酸乙酯), Molish 反应阳性。ESI-MS (m/z): 574 [M^+], 分子式 C₃₅H₅₈O₆。¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 5.32 (s, 1H), 5.16 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.67 (dd, 3H, $J = 8.0$ Hz), 4.23 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 0 ~ 3.45 (48H); ¹³CNMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 140.3 (C-5), 1.6 (C-22), 128.7 (C-23), 120.9 (C-6), 100.7 (C-1'), 76.9 (C-3'), 76.7 (C-5'), 73.3 (C-2'), 70.1 (C-4'), 61.0 (C-6'), 56.0 (C-14), 55.4 (C-17), 50.3 (C-24), 49.5 (C-9), 45.1 (C-13), 41.7 (C-20), 40.0 (C-12), 39.3 (C-4), 38.2 (C-1), 36.7 (C-10), 31.3 (C-25), 31.2 (C-7), 31.0 (C-8), 29.1 (C-2), 28.7 (C-16), 25.5 (C-28), 24.6 (C-15), 23.6 (C-21), 22.5 (C-11), 20.8 (C-26), 20.4 (C-6), 19.4 (C-19), 11.6 (C-18), 11.4 (C-29)。以上数据和文献^[6]报道的豆甾醇 3-O-葡萄糖苷数据对照一致,

故鉴定化合物Ⅵ为豆甾醇 3-O-葡萄糖苷(stigmasterol 3-O-glucopyranoside)。

2.7 化合物Ⅶ的结构鉴定 无色结晶(乙酸乙酯),ESI-MS(m/z):182[M^+],结合碳谱和氢谱,确定分子式 $C_9H_{10}O_4$ 。 1H NMR(500 MHz,DMSO- d_6) δ :7.41(d,1H, $J=2.0$ Hz),7.40(dd,1H, $J=2.0,8.0$ Hz),6.79(d,1H, $J=8.0$ Hz),4.29(2H),1.25(3H); ^{13}C NMR(125 MHz,DMSO- d_6) δ :168.4(C=O),151.6(C-4),146.2(C-3),123.6(C-6),122.9(C-1),117.4(C-5),115.8(C-2),61.7(-O-CH₂),14.64(CH₃)。根据以上波谱数据,推定化合物Ⅶ为3,4-二羟基苯甲酸乙酯(ethyl 3,4-dihydroxybenzoate)。

2.8 化合物Ⅷ的结构鉴定 桔红色颗粒状结晶(CHCl₃),m.p.225~227°C,遇碱变红,HCl-Mg粉反应阴性,Molish反应阴性,EI-MS:288(M^+),153(基峰),152,136,135。其裂解规律符合查耳酮类型裂解特点。分子式 $C_{15}H_{12}O_6$ 。 1H NMR(500 MHz,DMSO- d_6) δ :7.76(d,1H, $J=9.0$ Hz,H-5'),7.68(d,2H, $J=16.0$ Hz,H- β ,H- α),7.29(d,1H, $J=2.0$ Hz,H-2),7.23(1H,dd, $J=2.0,9.0$ Hz,H-6),6.81(d, $J=9.0$ Hz,H-5),6.77(d,1H, $J=9.0$ Hz,H-6'); ^{13}C NMR(125 MHz,DMSO- d_6) δ :192.7(C=O),152.4(C-2'),150.0(C-3'),149.0(C-4),145.6(C- β),145.5(C-4'),134.4(C-3),126.1(C-1'),122.6(C-6),121.4(C-5'),117.5(C- α),115.9(C-2),115.7(C-5),106.5(C-6'),以上波谱数据和文献^[2]的报道数据一致,故鉴定该化合物Ⅷ为2',3',4',3,4-五羟基查耳酮(奥卡宁,okanin)。

2.9 化合物Ⅸ的结构鉴定 黄色针晶。m.p.328~330°C,EI-MS(m/z):286,153,134,69。分子式: $C_{15}H_{10}O_6$ 。 1H NMR(500 MHz,DMSO- d_6) δ :7.41(dd,1H, $J=2.0,8.5$ Hz,H-6'),7.39(d,1H, $J=2.0$ Hz,H-2'),7.38(d,1H, $J=8.5$ Hz,H-5'),6.78(d,1H, $J=2.0$ Hz,H-8),6.45(d,1H, $J=2.0$ Hz,H-6),12.9(-OH),8.9-11.5(-OH \times 3)。 ^{13}C NMR(125 MHz,DMSO- d_6) δ :181.6(C-3),164.1(C-7),163.9(C-2),161.5(C-9),157.3(C-

5'),149.7(C-4'),145.7(C-3'),121.5(C-6'),119.0(C-1'),116.0(C-5'),113.4(C-2'),103.7(C-10),102.9(C-3),98.8(C-6),93.8(C-8),以上数据和文献^[7]报道的木犀草素一致,故鉴定化合物Ⅸ为木犀草素(luteolin)。

3 讨论

目前认为高血糖引起的多元醇代谢途径异常是导致糖尿病及其并发症的重要机制,因此醛糖还原酶抑制能起到一定的治疗糖尿病的作用^[8]。黄酮类成分具有广泛的生理药理活性。其中在降血糖方面,槲皮素和木犀草素都具有较强的抑制大鼠眼晶状体醛糖还原酶的作用。根据报道,鬼针草乙醇提取部位具有降血糖的良好疗效,且降血糖的活性要优于单纯的槲皮素^[9],云南民间用鬼针草的水煎剂治疗糖尿病疗效较好。本研究从鬼针草中分离得到多种不同类型黄酮类成分,它们的降糖作用及构效关系有待进一步研究评价。

[参考文献]

- [1] 项光亚,杨瑜,阮金兰,等.金丝桃化学成分研究[J].同济医科大学学报,2001,30:481-483.
- [2] 王建平,惠秋莎,秦红岩,等.鬼针草化学成分的研究(I)[J].中草药,1992,23:229-231.
- [3] 易进海,张国林,李伯刚.黄杉化学成分的研究[J].药科学报,2002,37:352-354.
- [4] Venkateswarlu S, Panchagnula GK, Subbaraju GV. Synthesis and antioxidative activity of 3',4',6,7-tetrahydroxyaurone, a metabolite of *Bidens frondosa* [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2004,68:2183-2185.
- [5] Um BH, Polat M, Lobstein A, et al. A new dicaffeoylquinic acid butyl ester from *Isertia pittieri* [J]. Fitoterapia, 2002,73:550-552.
- [6] 陆江海,赵玉英,乔梁,等.醉鱼草化学成分研究[J].中国中药杂志,2001,26:41-43.
- [7] 于德泉,杨峻山.分析化学手册第7分册:核磁共振谱分析[M].2版.北京:化学工业出版社,1999:818.
- [8] 毛晓明,张家庆.槲皮素等中药提取物对醛糖还原酶的抑制作用[J].中国中药杂志,1993,18:623-624.
- [9] 李帅,王秋红,匡海学,等.鬼针草不同提取物对醛糖还原酶的抑制作用[J].中医医学报,2001,29:39.

[收稿日期] 2006-03-23

[修回日期] 2006-05-29

[本文编辑] 尹茶