

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.044

蛴螬化学成分和药理作用的研究进展*

刘媛媛 曹蔚 张雅 张蒙 王四旺[△]

(第四军医大学药理学天然药物学教研室 陕西 西安 710032)

摘要:蛴螬在中医临床中有着悠久的历史,近年来,随着人们对蛴螬的深入研究,化学成分的研究也有了新进展,从蛴螬提取物分离出含氮类化合物、有机酸类化合物和甾体类化合物。在药理学方面,蛴螬提取物具有抗肿瘤、治疗口疮和眼部疾病等多种生物活性,是一种极具研究和开发价值的动物药。现将其近年来的化学成分、药理作用研究进展做一综述,以期为进一步开发利用提供参考资料。

关键词:蛴螬;化学成分;药理作用

中图分类号:R285;R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2375-03

The Research Progress in Chemical Composition and Pharmacological Effects from the Holotrichia Diomphalia Bates*

LIU Yuan-yuan, CAO Wei, ZHANG Ya, ZHANG Meng, WANG Si-wang[△]

(Department of Natural Medicine, School of Pharmacy, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Holotrichia diomphalia Bates has a long history of the application in Chinese medicine (TCM). In recent years, as people in-depth study of the Holotrichia diomphalia Bates, the study of the chemical composition has made new progress. The nitrogen compounds, organic compounds and nonsteroidal compound were isolated from extraction of the Holotrichia diomphalia Bates. In pharmacology, the Holotrichia diomphalia Bates extract has anti-tumor, treatment of aphthous and eye diseases and other bioactive, etc. The Holotrichia diomphalia Bates is a great value in the research and development of animal drugs. This review summarized the recent progress on the research field of chemical composition and Pharmacological effects, so as to provide a reference for the further development and utilization of information.

Key words: Holotrichia diomphalia Bates; Chemical composition; Pharmacological effects

Chinese Library Classification(CLC): R285; R965 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2015)12-2375-03

蛴螬为金龟子科昆虫朝鲜黑金龟子 *Holotrichia diomphalia* Bates 及同属近缘昆虫的干燥幼虫^[1]。蛴螬首次收载于《神农本草经》,其后历代典籍如《名医别录》、《金匱要略》、《本草纲目》等多有收载。分布于黑龙江至长江以南地区以及内蒙古、陕西等地。药材产于江苏、安徽、四川、河北、山东、河南和东北等地^[2]。蛴螬有破血逐瘀,明目退翳的功效,内服可用于妇女经闭、癥瘕,外用可治疗丹毒、痈疽、痔漏、跌打损伤等^[3]。近年来研究人员对蛴螬深入研究,在化学成分方面取得了较大的研究进展,现将蛴螬的化学成分和药理作用的研究进行综述,为其进一步的开发和利用奠定基础。

1 化学成分的研究

1.1 含氮类化合物

曹蔚等^[4]对全国不同产地蛴螬分析,各产地蛴螬中含有的成分有一定差异,蛋白质含量为 33.4%~44.4%,江西产的蛋白含量最高,各产地蛴螬均含有 17 种氨基酸,其中谷氨酸(5.21%-7.03%)、酪氨酸(4.10%-5.27%)、天门冬氨酸(3.21%-5.35

%)的含量最高;王静等^[5]从蛴螬 95%乙醇提取物的乙酸乙酯部分经过硅胶、Sephadex LH-20、反相硅胶柱,最终分离出环(脯氨酸-酪氨酸);李林等^[6]从蛴螬 95%乙醇冷浸提取物的乙酸乙酯部分分离出 N-[2-(4-羟苯基)-乙基]乙酰胺、环(酪氨酸,脯氨酸),从正丁醇部分分离出吡啶-3-甲酰胺、胸苷,从浓缩的水相部分分离出戊内酰胺、5-(羟甲基)-1H-吡咯-2-醛、环(脯氨酸-缬氨酸)、环(脯氨酸-丙氨酸)、羟吡啶、1,2,3,4-四氢-1,3,4-三氧-β-咪啉、咪啉-3-醛、黄苷、苯基丙氨酸。

1.2 有机酸类

金莉莉等^[7]对蛴螬进行活性筛选,发现石油醚提取物对子宫颈癌的作用最强,并对其分离得到含量较高的成分为棕榈酸、癸酸、十八烷烯酸、十六碳烯酸,其中十八烷烯酸、十六碳烯酸具有细胞毒活性。金莉莉等还从蛴螬的乙酸乙酯部分中分离出肉豆蔻酸;王静等^[8]从蛴螬 95%乙醇冷浸提取萃取得到的乙酸乙酯部分,分离出 3,5-二甲氧基-4-羟苯甲酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、香草酸、对羟基苯丙酸;李林等^[9]从蛴螬 95%乙醇冷浸提取萃取的 95%乙醇部分得到对甲氧基苯乙酸,从水

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2012KJXX-21)

作者简介:刘媛媛(1986-),女,硕士研究生,研究方向为中药药效基础,电话:029-84773752, E-mail: winyuanyuan@hotmail.com

△ 通讯作者:王四旺,电话:029-84774748, E-mail: siwangw@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2014-08-24 接受日期:2014-09-18)

相部分分离得到对羟基苯乙酸;Dong 等^[10]用 GC-MS 对蛭螭提取萃取石油醚部分和超临界萃取得到的脂溶性成分分析发现烯脂酸、烷烃酸、油酸、反油酸、十六烷酸、二十烯酸、十五酸和硬脂酸。

1.3 酯类、醛类、醇类、甾体类成分

金莉莉等^[7]从蛭螭石油醚部分分离出胆甾醇,并发现其有细胞毒活性;李林等^[9]从蛭螭 95 %乙醇提取萃取的乙酸乙酯部分分离得到反-1,2-环己二醇、甘油醇-1-单甘油酸酯,从正丁醇部分分离出苯甲酸甘油-1-酯,从水相部分分离得到(±)2-羟基戊二酸二甲酯、邻羟基苯甲醇;王静等^[8]从蛭螭 95 %乙醇提取物的乙酸乙酯部分中分离出对羟基苯丙酸甲酯;王静等^[5]从蛭螭 95 %乙醇提取物的乙酸乙酯部分中分离出 1,2-环己二醇。

1.4 微量元素和维生素

蛭螭含多种丰富的矿物元素,张庆镐等^[11]用 GGX-6A 型原子吸收分光光度计和荧光分光光度计测定元素含量,研究发现蛭螭中的微量元素 Ca、Mg、Cr、Fe、Zn 的含量较高,Cu、Mn 的含量也较丰富。蛭螭中的 K/Na 的比值也很高,这对于防治心脑血管疾病有重要意义。除此之外用 HPLC 法测定维生素 A、维生素 B₂、维生素 E 和维生素 K、高铁氰钾氧化紫外荧光法测定维生素 B₁、二氯喹啉滴定法测定维生素 C,发现维生素 A、维生素 B 和维生素 E,其中维生素 B 含量较高。曹蔚等^[4]用空气-乙炔火焰原子吸收分光光度法和石墨炉法测定蛭螭中 Zn、Cu、Fe、Ca、Mg、Mn、Pb、As 8 种无机元素,发现宏量元素 Ca、Mg 与微量元素 Fe、Zn 含量丰富。

1.5 其他化学成分

阳长明等^[13]对蛭螭的水浸液、乙醇提取液、石油醚提取液进行成分分析,结果表明蛭螭中除含有以上成分以外,还含有糖类、生物碱等成分;阚飞等^[12]将蛭螭通过匀浆、乙醇沉淀、Sevag 法去除蛋白,得到的总多糖用 DEAE-SephadexA-25、LPLC-SephadexG-75 层析法分离纯化总多糖,得到 5 种蛭螭多糖。其中两种的相对分子量为 26000 和 42000;此外国外文献报道蛭螭含有两种酚氧化酶原(Propo-I 和 Propo-II),三种酚氧化酶原活化因子(PPAF-I、PPAF-II 和 PPAF-III)及数种活性多肽,如脂多糖识别蛋白、抗菌肽 holotricin I~III^[14];韩国学者 Piao 等^[15]还从蛭螭中分离得到了酚氧化酶原活化因子 PPAF-II 的高纯度单晶。

2 药理作用

2.1 治疗眼疾

《本草纲目》、《神农本草经》、《晋书》中均有记载蛭螭对于眼疾的治疗,目前一些学者对此方面的研究颇多,对于其机制的解释也较深入。张浚涛等^[16]蛭螭提取物可以减轻兔 RVO 模型后视网膜各层细胞受到的损害,有效保护视网膜视神经细胞,其机理可能是蛭螭提取物可减弱兔 RVO 模型后视网膜由于缺氧而诱导的 iNOS 表达,由此可减轻 NO 的过量生成对视神经细胞造成的毒性伤害作用;江运长等人^[17]发现蛭螭在益气活血的组方中作为活血组方能够促进光凝后的视网膜修复,对减轻眼底激光损伤有一定作用,其机理可能是通过增强视网膜组织中 bFGF 的表达、抑制 GFAP 的表达,促进眼底激光视网膜损伤的修复;邱晓星等^[18]研究发现蛭螭提取物对实验性兔兔脉络膜新生血管(CNV)中血管生成素 1(Ang1)的高表达存

在良性影响,能有效干预色素上皮衍生因子(PEDF)的降低,保护视网膜组织,对脉络膜新生血管(CNV)具有抑制作用。

2.2 抗肿瘤作用

《长沙药解》、《金匱》中均有记载蛭螭“能化瘀血,最消癥块破瘀而化积”。近年来学者们研究发现,蛭螭不同溶剂提取液均具有一定的抗肿瘤活性;李香丹等^[19]研究发现蛭螭粗提取物对宫颈癌 HeLa 细胞具有诱导凋亡作用,诱导凋亡作用机制可能与细胞周期发生 G0/G1 期阻滞有关;并通过下调 bcl-2、p53 蛋白表达,上调 Bax、Fas 蛋白表达,经由细胞凋亡的死亡受体通路和线粒体通路完成凋亡的启动和执行;孙百研等^[20]研究发现蛭螭联用羟基喜树碱在体外对人 MGC-803 胃癌细胞株有显著性抗增殖作用,说明蛭螭与其他药物合用具有很好的抗肿瘤作用;崔春爱等^[21]研究发现石油醚提取物对人肺癌 A549 细胞株的抑制作用呈剂量依赖性和时间依赖性。倒置显微镜下蛭螭石油醚提取物 80 μg/mL 作用后,早期细胞出现凋亡形态学变化,晚期细胞发生膜破裂坏死。HE 染色和扫描电镜观察细胞出现典型凋亡形态变化;金龙男等^[22]研究发现蛭螭提取物对小鼠移植性肉瘤 S180 的抑制作用,经过治疗后的荷瘤小鼠血清 MDA 较模型组明显下降,而 SOD 活性则显著增加。

2.3 抗菌作用

蛭螭体内含有多种抗菌肽,韩国学者 Lee 等^[23]从体内注射大肠杆菌的蛭螭淋巴中纯化得到抗菌肽,其中 holotricin I 对革兰氏阳性菌有很强的抗菌活性,但对革兰氏阴性菌的抗菌活性不明显;holotricin II 能抑制革兰氏阴性菌的生长;Dong 等^[10]研究发现蛭螭的乙醇和石油醚提取物具有较强的抗真菌活性。

2.4 心血管方面的作用

陈梅等^[25]研究发现蛭螭提取物可以抑制有色家兔兔脉络膜新生血管(CNV)中的血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达,从而可以抑制实验性脉络膜新生血管(CNV)的形成;蛭螭水浸液 1:10000 浓度对兔冠状血管、离体兔耳血管、蟾蜍肺血管皆有收缩作用;1:1000 浓度能兴奋离体心脏,浓度更高则导致舒张期停止;1:1000 以上能兴奋离体兔子宫,收缩蟾蜍内脏血管;1:100 能抑制离体兔肠管。大剂量有利尿作用,对血压无影响。

3 小结与展望

蛭螭作为一种应用已久的动物类中药,其入药的组方在多种医药典籍中均有记载,历代民间均有应用,蛭螭在抗肿瘤和治疗肝病方面有很大的开发前景。我国蛭螭资源丰富,目前蛭螭化学成分和药理作用的研究有所突破,但其化学成分及其相应的生物活性还有待进一步研究,特别是抗肿瘤活性成分及其作用机制的探讨。鉴于此,未来的方向应该是研究蛭螭的化学成分,并筛选出有效抗肿瘤成分以及其他活性成分。随着科学技术水平的不断提高,蛭螭很有可能成为很有前途的动物药。

参考文献(References)

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010
National pharmacopoeia committee. The pharmacopoeia of the people's republic of China first [S]. Beijing: Chinese medical science and technology press, 2010
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 下册. 上海:上海科学技术出版社, 1985: 2379

- Jiangsu new medical college. Traditional Chinese medicine [M]. Part II. Shanghai: shanghai scientific and technical publishers, 1985: 2379
- [3] 杨仓良, 齐杰英. 动物本草[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2001
- Yang Cang-liang, Qi Jie-ying. Animal medica [M]. Beijing: TCM ancient books publishers, 2001
- [4] 曹蔚, 王萌, 权伟, 等. 不同炮制方法对蛭蟥蛋白质氨基酸等含量的影响[J]. 陕西中医, 2010, 31(12): 1663-1665
- Cao Wei, Wang Meng, Quan Wei, et al. The influence of Holotrichia diomphalia Bates protein amino acid content by different processing methods [J]. Journal of Shaanxi traditional Chinese medicine, 2010, 31(12): 1663-1665
- [5] 王静. 虫类中药蛭蟥的化学成分研究[D]. 西南交通大学, 2011: 5-10
- Wang Jing. The study of chemical composition of the Grub [D]. Southwest jiaotong university, 2011: 5-10
- [6] 李林, 宴永明, 李小年, 等. 虫类中药蛭蟥中含氮化合物研究[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25: 329-332
- Li Lin, Yan Yong-ming, Li Xiao-nian, et al. Nitrogenous compounds from Holotrichia diomphalia Bates [J]. Natural product research and development, 2013, 25: 329-332
- [7] 金莉莉. 蛭蟥抗肿瘤活性物质的研究[D]. 延边: 延边大学医学部硕士学位毕业论文, 2006: 9-19
- Jin Li-li. Studies of the anti-tumor activity constituents on Holotrichia diomphalia Bates [D]. Yanbian: Yanbian university graduation thesis master's degree in medicine, 2006: 9-19
- [8] 王静, 宴永明, 谭睿, 等. 虫类中药蛭蟥的酚性成分[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24: 622-623, 626
- Wang Jin, Yan Yong-ming, Tan Rui, et al. Phenolic compounds from Holotrichia diomphalia Bates [J]. Natural product research and development, 2012, 24: 622- 623, 626
- [9] 李林, 李小年, 魏暑颺, 等. 蛭蟥化学成分研究[J]. 大理学院学报, 2012, 11(9): 1-4
- Li Lin, Li Xiao-nian, Wei Shu-si, et al. Chemical constituents of Holotrichia diomphalia Bates[J]. Journal of Da li university, 2012, 11(9): 1-4
- [10] Dong QF, Wang JL, Zhang SF, et al. Antifungal activity of crude extracts and fat-soluble constituents of Holotrichia dionphalia larvae [J]. Bioresource Technology, 2008, 99(17): 8521-8523
- [11] 张庆镐, 朴奎善, 李基俊, 等. 蛭蟥矿物元素和维生素含量分析[J]. 微量元素与健康研究, 2002, 19(1): 30-31
- Zhang Qing-hao, Piao Kui-shan, Li Ji-jun, et al. Determination of Trace elements in amygdalus communis L of traditional ugar herbal medicine[J]. Trace elements and health research, 2002, 19(1): 30-31
- [12] 阚飞, 孙捷, 田路咧, 等. 蛭蟥多糖的提取分离和体外对小鼠免疫细胞增殖的影响[J]. 南京农业大学学报, 2009, 32(2): 161-164
- Kan Fei, Sun Jie, Tian Lu-li, et al. Isolation and proliferation effect of polysacch- aride extracted from grub on the immunocytes of mice in vitro[J]. Journal of nanjing agricultural university, 2009, 32(2): 161-164
- [13] 阳长明, 侯世祥, 王新春, 等. 蛭蟥与蛭蟥滴眼液的成分研究[J]. 中药材, 2000, 23(12): 769-771
- Yang Chang-ming, Hou Shi-xiang, Wang Xin-chun, et al. Grubs and grubs eye drops the composition of the research[J]. Jorunal of chinese medicinal materials, 2000, 23(12): 769-771
- [14] Kim MS, Baek MH, Lee MH, et al. A new easter-type serine protease cleaves a masquerade-like protein during propheno- loxidase activation in Holotirichia diomphalia larvae [J]. Journal of biological chemistry, 2002, 277(42): 39999-40004
- [15] Piao SF, Kim DK, Park JW, et al. Overexpression and preliminary X-ray crista-llographic analysis of prophenoixidase activating factor II , a clip domain family of serine proteases [J]. Biochimicaet biophysica acta, 2005, 1752(1): 103-106
- [16] 张波涛, 彭清华, 叶群如, 等. 蛭蟥对兔视网膜静脉阻塞模型 iNOS 表达的干预研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2008, 28(1): 25-28
- Zhang Bo-tao, Peng Qin-hua, Ye Qun-ru, et al. Study of grub extract on interveneing iNOS expression in rabbits with retinal vein occlusion [J]. Journal of hunan university of Chinese medicine, 2008, 28(1): 25-28
- [17] 江运长, 杨霞, 彭清华, 等. 益气活血法干预兔视网膜激光损伤修复的组织形态学观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2011, 21(2): 63-65
- Jiang Yun-chang, Yang Xia, Peng Qing-hua, et al. Effect of Yiqi Huoxue method on the restoration in rabbit retina injured by laser photocoagulation[J]. Journal of Chinese ophthalmology of traditional Chinese medicine, 2011, 21(2): 63-65
- [18] 邱晓星, 彭清华, 陈梅, 等. 蛭蟥提取物对兔脉络膜新生血管中 Ang1 和 PEDF 表达的影响[J]. Int Eye Sci, 2012, 12(11): 2053-2058
- Qiu Xiao-xing, Peng Qing-hua, Chen Mei, et al. Effect of holotrichia extractive on the expression of Ang1 and PEDF in choroidal neovascularization of rabbit[J]. Int Eye Sci, 2012, 12(11): 2053-2058
- [19] 李香丹, 孙抒, 宋莲莲, 等. 蛭蟥粗提物对人宫颈癌 HeLa 细胞诱导凋亡作用及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(7): 491-494
- Li Xiang-dan, Sun Shu, Song Lian-lian, et al. Inducing apoptosis effects and mechanism on HeLa human cervical carcinoma cells by grub extract [J]. Cancer prevention and control research, 2008, 35(7): 491-494
- [20] 孙百研, 孙抒, 金哲, 等. 蛭蟥联用羟基喜树碱体外对人 MGC-803 胃癌细胞株增殖及药物敏感性的研究 [J]. 中华临床医学实践杂志, 2003, 2(10): 913-915
- Song Bai-yan, Song Shu, Jin Zhe, et al. Studies on anti-proliferation and sensi- vity of the combination of grub extract and HCPT for MGC-803 human gastric cell line in vitro [J]. Journal of the Chinese clinical medical practice, 2003, 2(10): 913-915
- [21] 崔春爱, 孙抒, 杨万山, 等. 蛭蟥提取物对人肺癌 A549 细胞诱导凋亡作用的形态学考察[J]. 山东医药, 2008, 48(27): 7-8
- Cui Chun-ai, Song Shu, Yang Wan-shan, et al. Morphological observation of A549 human lung cancer cells by the raw grub extract [J]. Shandong medicine, 2008, 48(27): 7-8
- [22] 金龙男, 孙抒, 杨万山, 等. 蛭蟥提取物抗肿瘤作用的实验研究[J]. 山东医药, 2007, 47(27): 63-65
- Jin Long-nan, Song Shu, Yang Wan-shan, et al. Experiment study on anti-tumor action of the grub extract[J]. Shandong medicine, 2007, 47(27): 63-65
- [23] Lee SY, Moon HJ, Kurata S, et al. Purification and molecular cloning of cDNA for an inducible antibacterial protein of larvae of a coleopteran insect, Holotrichia diomphalia[J]. Journal of biochemistry (Tokyo), 1994, 115(1): 82-86
- [24] 陈梅, 邱晓星, 彭清华, 等. 蛭蟥提取物对兔脉络新生血管 VEGF 和 bFGF 表达的影响[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(12): 2443-1448
- Chen Mei, Qiu Xiao-xing, Peng Qing-hua, et al. Effect of the grub extract on expression of VEGF and bFGF in the choroidal neovascularization of rabbits[J]. Int J Ophthalmo, 2008, 8(12): 2443-1448