

缬草镇静催眠的物质基础

黄宝康, 郑汉臣, 秦路平 (第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433)

[摘要] 缬草(*Valeriana officinalis* L.)为败酱科缬草属植物,具有镇静催眠活性,在欧美国家广泛用于治疗轻中度失眠。其镇静催眠的活性成分主要集中在挥发油、缬草素类、黄酮类以及水溶性氨基酸成分等。挥发油的特征性成分有乙酸龙脑酯、缬草烯酸,缬草素类成分主要有缬草三酯、二氢缬草素和乙酰缬草素。缬草素类和挥发油类之间可能存在协同作用。

[关键词] 缬草; 催眠药和镇静药; 油类,挥发; 黄酮类; 生物碱类; 综述

[中图分类号] R 971.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-2838(2006)03-0165-04

Material basis of the sedative and hypnotic activities of *Valeriana officinalis*

HUANG Bao-Kang, ZHENG Han-Chen, QIN Lu-Ping(Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] The roots of *Valeriana officinalis* (family of valerianaceae) have been widely used for treating mild or moderate insomnia in Europe and America for a long time. The active substances include total valepotriates, volatile oils, flavones and water soluble amino acids. Valerenic acid and bornyl acetate are the characteristic constituents of the volatile oil of valerian. The total valepotriates mainly include valtrate, dihydrovaltrate and acevaltrate. The volatile oils and total valepotriates may show synergistic action.

[KEY WORDS] *Valeriana officinalis*; hypnotics and sedatives; oils,volatile; flavones; alka loids; review

[Pharm Care & Res,2006,6(3): 165-168]

缬草(*Valeriana officinalis* L.)为败酱科缬草属植物,又名欧缬草,广泛分布于欧亚大陆。在古罗马时代已用作止痛药和弛缓药,可减缓神经紧张和焦虑,保证睡眠充分。由于其良好的镇静催眠活性,在欧美国家被广泛用于治疗轻中度失眠,并被英、美、法、德、俄、意等22国国家标准收载,缬草制剂已成为目前欧美市场上最畅销的天然植物制剂之一^[1]。

国内外对缬草化学成分进行了较为系统的研究,缬草主要含有挥发油、单萜类、倍半萜类、木脂素类、生物碱类、黄酮类等,另外还含有酚羟酸类化合物,如咖啡酸、绿原酸、对羟基苯甲酸等。对缬草镇静催眠活性成分的研究主要集中在挥发油类以及缬草三酯类。另外,黄酮类及水溶性成分可能一起构成缬草镇静催眠活性的物质基础。本文对近年来缬草镇静催眠的物质基础作一概述,旨在为开发具有镇静催眠功效的天然药物提供思路与依据。

1 缬草镇静催眠的物质基础

1.1 挥发油类 缬草含有较多的挥发油,常作为香料植物。缬草中挥发油含量为0.5%~2%,其含量与组成随种类及环境而变化,主要成分为单萜与倍半萜,其中单萜主要是龙脑(borneol)及其乙酸酯和异戊酸酯;倍半萜主要为缬草烷型倍半萜和愈创木

烷型倍半萜,主要有缬草烯酸(valerenic acid)、缬草酮(valeranone)、缬草萜醇酸(valerenolic acid)、缬草烯醛(valerenal)等,其中乙酸龙脑酯(bornyl acetate)以及缬草烯酸为缬草属植物的特征成分。除作香料外,因其多种生物活性而受到广泛关注,其主要的骨架结构是缬草烯酸、缬草酮和阔叶缬草甘醇(kessyl glycol)。早期对于缬草镇静催眠的物质基础主要集中于挥发油的研究。缬草挥发油能明显抑制小鼠的外观行为活动,显著加强戊巴比妥钠及水合氯醛对中枢神经系统的抑制作用,对戊四氮、电刺激所致的小鼠惊厥也有明显的抑制作用,并可明显延长硫代氨基脲所致小鼠惊厥的潜伏时间。挥发油中的缬草烯酸和缬草酮在50 mg/kg剂量时也表现出镇静活性,缬草烯酸的镇静活性可能与其能抑制 γ -氨基丁酸(GABA)在脑内的酶解破坏有关^[2]。

随着挥发油得到更为精确的化学分离与结构鉴定,人们发现挥发油的活性无法以其组分来科学解释。1951年Gstirner F指出缬草挥发油只不过占总提取物镇静活性的1/3,1957年Stoll A的实验也证实了这点。在缬草挥发油中存在的二环单萜类

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30270152)

[作者简介] 黄宝康(1969-),男(汉族),博士,副教授。

E-mail: hbk999@smmu.edu.cn

成分龙脑在传统中药中应用于麻醉镇痛,有研究证实能有效调节 GABA_A受体。用双电极电压钳电生理学分别研究了龙脑及 GABA 对非洲爪蛙 (*Xenopus laevis oocytes*) 表达的人重组 α -、 β -及 γ -GABA_A受体,结果表明龙脑能使低浓度 GABA 的作用增强 10 倍,右旋龙脑的 EC₅₀ 为 248 nmol,左旋龙脑的 EC₅₀ 为 237 nmol,作用强度取决于龙脑对受体及 GABA 的相对浓度,而对氟马西尼 (flumazenil) 的作用影响不明显,提示龙脑并非作用于传统的苯二氮草受体。龙脑对 GABA 受体的调节作用近似于伊托咪酯 (etomidate),但强于地西泮 (diazepam)。这种作用特点以及龙脑严密的笼型结构有助于解释龙脑的 GABA 受体作用机制^[3]。

从宽叶缬草 (*Valeriana officinalis* L. var. *latifolia* Miq.) 中得到的阔叶缬草二醇乙酸酯 (kessoglycol diacetate) 及二氯甲烷提取物均有镇静活性,缬草二醇类成分镇静作用强弱依次为 8-乙酸酯 > 2,8-二乙酸酯 > 2-乙酸酯-8-酮基 > 2-羟基-8-酮基 > 2-乙酸酯 > 缬草二醇^[4]。宽叶缬草挥发油的主成分阔叶缬草醇-2,8-二乙酸酯具有明显延长异戊巴比妥诱导的小鼠睡眠时间 [(118 ± 15) s] 及减少小鼠自主活动的镇静活性;阔叶缬草醇-8-乙酸酯则有更强的活性 [(140 ± 18) s],但对小鼠自主活动没有影响。另一项研究则表明从宽叶缬草中得到阔叶缬草二醇乙酸酯及二氯甲烷提取物均对小鼠 LD₅₀ > 5 g/kg,并能延长由环己烯巴比妥钠引起的小鼠的睡眠时间,减少小鼠的自发性运动,证明它们均有镇静作用^[5]。

1.2 缬草素类 缬草素类成分是缬草镇静活性的主要成分之一,主要有缬草三酯 (valtrate)、二氢缬草素 (didrovaltrate)、乙酰缬草素 (acevaltrate)^[6]。1957 年 Stoll A 证实缬草烷型倍半萜缬草烯酸对青蛙有镇静作用,但直至 1981 年 Hendriks H 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。结果缬草烯酸和缬草醛在剂量为 50 mg/kg 时表达出强烈的镇静活性,而缬草酮只有在 100 mg/kg 时才有效,缬草烯酸的镇静作用非常类似于戊巴比妥,可能也有抗抑郁活性^[4]。有研究表明缬草酊剂的镇静活性随放置时间延长而降低,含缬草三酯的缬草制剂也有类似现象,放置 60 d 后,缬草三酯快速水解而消失转化为缬草醛 (baldrinal) 和缬草醚醛 (homobaldrinal)。将含缬草三酯的乙醇提取物加入缬草挥发油,小鼠自主活动并未受到明显抑制,说明缬草三酯比挥发油更起决定性作用^[7]。

1966 年 Thies P W 分离出缬草三酯并证实了其镇静活性。但缬草三酯仍然不能全部解释缬草的镇静活性,如日本北海缬草中缬草三酯含量较低,挥发油含量较高,却比中国缬草 (缬草三酯含量更高) 具有更强的镇静效果,明显延长由戊巴比妥诱导的小鼠睡眠时间,这可能与挥发油中高含量的阔叶缬草醇倍半萜衍生物有关。后来又有研究证实缬草水提物也有镇静活性,临床试验也表明缬草水提物样品可缩短受试者入睡时间并改善睡眠质量^[2],水提物不含挥发油且缬草三酯含量也仅占 0.01%,表明缬草镇静活性的物质基础还存在其他成分。

此外,还陆续分得了缬草素的代谢产物缬草醛、一种对酸敏感的水溶性异戊酸糖苷即缬草苷 (valerosidatum)、氯缬草素 (valechorine)、7-表去乙酰异缬草素 (7-epideacetyl-isovaltrate) 等成分,它们的化学结构包括立体化学结构均已被确定^[8]。对缬草中分离出的缬草素类化合物,包括缬草素、乙酰缬草素、二氢缬草素、 β -谷甾醇、氯缬草素和 7-表去乙酰异缬草素,进行了药理学研究。结果表明上述成分均对实验动物具有中枢神经镇静作用。这类成分在新鲜缬草根中含量较高,放置干燥后所含的缬草素、乙酰缬草素、异戊酸基二氢缬草素等成分的含量比新鲜根少 40%~50%。

缬草环氧三酯对小鼠和大鼠均显示出很强的镇静、安定活性,能抑制开野实验 (open-field) 的定向反射,增加和延长巴比妥的睡眠作用及时间,并具有改善适应能力的作用^[9]。

缬草素类成分不稳定,缬草提取液存放超过 5 个月将产生次级降解产物,Wagner H 等^[7]从缬草中提取出缬草素类及降解产物,研究发现它们都有很强的镇静活性,缬草素的次级降解产物缬草醚醛活性更强,因而有认为缬草制剂的活性成分不是缬草素类,而是其次级降解产物。

1.3 黄酮类 缬草中含有槲皮素 (quercetin)、香叶木素 (diosmetin)、芹菜素 (apigenin)、茨菲醇 (kaempferol)、金合欢素 (acacetin)、藤黄菌素 (luteolin) 等黄酮类成分。在其花、果中黄酮的含量一般超过叶中黄酮的含量。近年从缬草中分得的 2S-橙皮苷 [2S-hesperidin] 被证实是苯二氮草结合位点的配体,具有镇静催眠作用,6-甲基芹菜苷还具有抗焦虑作用,并能协同增强橙皮苷的催眠作用^[10]。从缬草中分得的蒙花苷 (linarin) 也有镇静催眠作用,同时缬草烯酸可协同增强其作用^[11]。

1.4 生物碱类 缬草根中含有缬草碱 (β -valerine)、鬃草宁碱 (chatinine)、8-甲氧猴猕猴桃碱 (8-

methoxyactinidine)、异缬草酰胺碱(isovaleramide)、猕猴桃碱(actinidine)、缬草胺碱(valeramine)和缬草烷(valeriane)等生物碱,它们中的某些成分也具有镇静活性,但还有待进一步研究。

1.5 氨基酸类 在缬草的水提取物中还含有一些游离氨基酸,如 GABA、酪氨酸、精氨酸、谷酰胺。有研究表明缬草根水提物中含有丰富的 GABA,具有直接的镇静作用,但其经口服后要进入大脑作用位点,生物利用度令人怀疑,要证实其镇静催眠活性需要更进一步的证据。

1.6 其他成分 缬草除了以上成分外,还含有咖啡酸、绿原酸、鞣质、谷甾醇、1-羟基松脂醇等。缬草中木酚素(lignan)-羟基松脂醇的存在可能也与其镇静活性有关,这种物质能与 2, 3-苯并二噁受体结合。缬草中分得的 7,9'-二环氧木脂素也能与 GABA、阿片受体等结合^[12]。缬草水提物及醇水提取物含有氨基酸与缬草烯酸,³H-蝇蕈醇结合实验表明它们在体外能作用于大鼠皮层突触膜 GABA_A 受体^[13]。缬草水提物能通过反转 GABA 载体抑制大鼠皮层突触体³H-GABA 的摄入,同时促进释放,这种作用在外界介质中与 K⁺ 去极化状态无关,而释放依赖于 Na⁺,不依赖于 Ca²⁺。增加³H-GABA 释放的作用与 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性及膜电位无关^[14]。

从缬草根甲醇提取物中分得羟基松脂醇类成分以及 4'-O-β-D-葡萄糖-9-O-6"-脱氧糖苷橄榄脂素,用放射配基结合实验测定它们对 GABA_A、苯并二氮草受体、5-羟色胺受体 1A 和腺苷受体 A1 及 A2 的结合实验,结果表明后者为人大鼠腺苷受体 A1 的部分激动剂,也是第一个非核苷类腺苷受体 A1 的激动剂^[15]。

2 展望

缬草具有多种镇静催眠活性成分,许多已为临床所证实,且药物依赖性和成瘾性极少,毒副作用小,因此缬草在开发安全、低毒、有效的镇静催眠药方面大有潜力。有的已制成一定剂型市售,如缬草酊用于治疗神经衰弱、失眠等症;缬草环氧三酯已作为镇静药用于临床。近来在德国已有 57 种缬草成药作为镇静剂上市(包括单方和复方),活性部分为挥发油和缬草三酯混合物,如 1988 年在德国上市的商品名为 Valmane 的缬草酯混合物(二氢缬草素:缬草三酯:乙酰缬草素=80:15:5)。缬草还可配制成口香糖用以抗焦虑,制成糖浆用于治疗成人和儿童的失眠症;配以经过脱咖啡因的咖啡茶可用于镇静。由于缬草有效成分的多样性,在缬草新药开

发中,要考虑使用单一化合物并不一定比数种成分的混合物效果好。缬草化学成分多样性、多变性以及某些成分的不稳定性给制剂质量标准化提出了严峻的考验,由于活性成分往往不是单一成分而是一些有效化合物群,因而要考虑影响这些活性的一系列潜在因素。

对于所用缬草药材要注意根据有效成分含量来确定采收加工,如欧缬草的主要活性成分挥发油、缬草酸及其衍生物以及缬草素类含量随季节而变化,缬草挥发油及缬草三酯含量一年生植物要高于两年生植物,一年之中,挥发油的最高含量在 9~11 月份,其次为 3 月份;缬草酸及衍生物和缬草三酯的含量峰值分别在 2~3 月份。野生缬草经人工种植后挥发油含量下降而缬草酸含量则增加^[16]。

【参考文献】

- [1] 黄宝康,郑汉臣,秦路平,等. 国产缬草属药用植物资源调查[J]. 中药材,2004,27(9):632-634.
- [2] HOUGHTON P J. The scientific basis for the reputed activity of valerian[J]. J Pharm Pharmacol,1999, 51(5):505-512.
- [3] GRANGER R E, CAMPBELL E L, JOHNSTON G A. (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant alpha 1 beta 2 gamma 2L GABA(A) receptors[J]. Biochem Pharmacol,2005,69(7): 1101-1111.
- [4] HENDRIKS H, BOS R, ALLERSMA D P, et al. Pharmacological screening of valeranal and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis* [J]. Planta Med,1981, 42(1):62-68.
- [5] TAMAMURA K, KAKIMOTO M, KAWAGUCHI M, et al. Pharmacological studies on the constituents of crude drugs and plants. 1. Pharmacological actions of *Valeriana officinalis* Linne var. *latifolia* Miquel [J]. Yakugaku Zasshi, 1973,93(5):599-606.
- [6] THIES P W, FUNKE S. On the active ingredients in baldrian. 1. Detection and isolation of isovalerian acid esters with sedative effect from roots and rhizomes of various valerian and kentranthus species [J]. Tetrahedron Lett, 1966,11: 1155-1162.
- [7] WAGNER H, JURCIC K, SCHAEETTE R. Comparative studies on the sedative action of *Valeriana* extracts, valepotriates and their degradation products [J]. Planta Med, 1980,39(4):358-365.
- [8] POPOV S S, HANDJIEVA N V. Mass spectrometry of valepotriates [J]. Biomed Mass Spectrom,1979,6(3):124-128.
- [9] DUNAEV V V, TRZHETSINSKII S D, TISHKIN V S, et al. Biological activity of the sum of the valepotriates isolated from *Valeriana alliariiifolia* [J]. Farmakol Toksikol,1987,50 (6):33-37.
- [10] MARDER M, VIOLA H, WASOWSKI C, et al. 6-Methyl-

apigenin and hesperidin, new valeriana flavonoids with activity on the CNS[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 75(3): 537-545.

[11] FERNANDEZ S, WASOWSKI C, PALADINI A C, *et al*. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis* [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 77(2): 399-404.

[12] BODESHEIM U, HOLZL J. Isolation and receptor binding properties of alkaloids and lignans from *Valeriana officinalis* L. [J]. *Pharmazie*, 1997, 52(5): 386-391.

[13] CAVADAS C, ARAUJO I, COTRIM M D, *et al*. *In vitro* study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their amino acids on GABA_A receptor in rat brain [J]. *Arzneimittelforschung*, 1995, 45(7): 753-755.

[14] SANTOS M S, FERREIRA F, CUNHA A P, *et al*. Synap-tosomal GABA release as influenced by valerian root extract—involvement of the GABA carrier [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1994, 327(2): 220-231.

[15] SCHUMACHER B, SCHOLLE S, HOLZL J, *et al*. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A(1) adenosine receptors [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(10): 1479-1485.

[16] BOS R, WOERDENBAG H J, van PUTTEN F M, *et al*. Seasonal variation of the essential oil, valerenic acid and derivatives, and velopatriates in *Valeriana officinalis* roots and rhizomes, and the selection of plants suitable for phyto-medicines [J]. *Planta Med*, 1998, 64(2): 143-147.

[收稿日期] 2006-01-19 [修回日期] 2006-03-30
[本文编辑] 刘军政 姚春芳

• 短篇报道 •

糖尿病合并尿毒症患者静脉注射钙剂应注意的护理问题

曾群丽 (广州军区武汉总医院呼吸内科, 武汉 430070)

[关键词] 糖尿病; 尿毒症; 护理; 注射剂, 钙

[中图分类号] R 587.24 [文献标识码] B [文章编号] 1671-2838(2006)03-0168-02

钙剂在临床上使用十分广泛,常用的有葡萄糖酸钙、乳酸钙和氯化钙等,临床上以口服制剂较多。对于一般的低钙血症,常采用口服补钙。而尿毒症患者的肾组织不能生成1,25-二羟维生素D₃,常因肠道吸收钙减少而发生低钙血症^[1],口服补钙效果不佳,而且大多数钙剂都有一定的副作用,表现为对胃肠道的刺激症状和便秘。氧化钙、碳酸钙等因消耗胃酸,对胃有刺激,引起恶心和胃肠功能失调;葡萄糖酸钙、乳酸钙等有加快肠蠕动作用,可导致腹泻,服用过量时可出现代谢性碱中毒、高钙血症、肾结石等。尤其是肾衰患者应用不当更易导致高钙血症,严重时还可造成心律失常和昏迷。糖尿病患者常因毛细血管间肾小球硬化症最终导致肾功能衰竭,这也是其最主要的死亡原因之一。对于糖尿病合并尿毒症患者的低钙血症,静脉补钙是主要的治疗手段。但由于病因的不同,这些患者在静脉补钙中有其特殊性,现结合临床实践总结如下。

1 钙剂的药理作用

(1) 钙能强化洋地黄的作用。因此注射钙剂前应询问患者用药史,对洋地黄化治疗的患者可能导致洋地黄中毒,其中毒可表现为室性心律失常,房室传导阻滞或心跳停止。(2) 血钙、游离钙可维持神经及肌肉组织的兴奋性,血钙过低可导致神经肌肉的兴奋性过高,发生手足抽搐。(3) 钙盐可降低毛细血管的通透性,使渗出减少,常用于过敏性疾病。(4) 钙与镁之间有显著的拮抗作用,静脉注射葡萄糖酸钙或氯化钙可迅速改善高镁血症的毒性作用^[2]。

2 糖尿病合并尿毒症患者的特点和静脉注射钙剂应注意的护理问题

2.1 缓慢补钙 糖尿病合并肾病的患者达到尿毒症期时,需血液透析以维持生命,由于患者尿镁排泄减少,继发性甲状旁腺功能亢进等均会导致高镁血症,出现心动过缓、血管扩张等症状,严重者可出现肌无力、呼吸抑制乃至昏迷。此时应及时给予10%葡萄糖酸钙10~20 mL(钙100~200 mg)或10%氯化钙5~10 mL缓慢静脉注射,2 min后可重复。注射葡萄糖酸钙时,应以等量的葡萄糖溶液稀释,并且缓慢注射,防止出现一过性血钙浓度过高。患者血清钙达到3.0~3.75 mmol/L时可出现神经症状,如抑郁、疲软、乏力、意识模糊等。如血钙继续升高可出现幻觉、定向力障碍、低渗和昏迷。

2.2 选择正确的给药途径 糖尿病肾病尿毒症期因肾小管重吸收减少、低血钙症导致继发性甲状旁腺功能亢进,可出现口唇麻木、肌束颤动,甚至出现自发性手足抽搐、支气管哮喘、癫痫大发作等,应给予静脉补钙治疗。须注意葡萄糖酸钙仅用于静脉注射,皮下或肌肉注射会导致组织坏死^[3]。

2.3 防止渗漏 糖尿病患者易合并大血管病变,动脉粥样硬化较其他患者出现早且重,周围循环差。糖尿病神经病变会导致四肢末梢痛觉减退,呈手套、袜套样改变。因此静脉

(下转第 229 页)

[作者简介] 曾群丽(1966-),女(汉族),主管护师。
E-mail: ysj_163@126.com