

摘 要

目的: 川芎是为伞形科多年生草本植物。其药理活性众多，在临床中药应用广泛。川芎化学成分十分的复杂，通过川芎药材成分的化学研究，为川芎药材的开发利用提供理论基础。**方法:** 将药材川芎用 75%的乙醇进行热回流提取，得到药材浸膏。随后，加入水，可以形成混悬液，使用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇对其进行萃取；针对乙酸乙酯的部位采用硅胶柱层析、薄层、凝胶柱层析及中压制备色谱技术进行分离纯化，可得到两个化合物。**结果:** 经 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 核磁技术，采用文献比对方式确定化合 1 为阿魏酸，化合物 2 为没食子酸。**结论:** 本论文利用现代分离技术和手段，对川芎的类成分进行分离与鉴定，为川芎的深入开发及利用奠定良好的基础。

关键词: 川芎；化学成分；分离纯化；结构鉴定

Abstract

Objective: Ligusticum Chuanxiong is a perennial herb of umbelliferae. It has many pharmacological activities and is widely used in clinical TCM. The chemical composition of Ligusticum ligusticum is very complex. The chemical research of Ligusticum Ligusticum can provide theoretical basis for its development and utilization. **Methods:** Radix Ligusticum Chuanxiong was extracted by hot reflux with 75% ethanol. Then, by adding water, a suspension can be formed and extracted with petroleum ether, ethyl acetate and n-butanol. The ethyl acetate was isolated and purified by silica gel column chromatography, thin layer, gel column chromatography and medium pressure preparation chromatography. **Results:** Compound 1 was identified as ferulic acid and compound 2 as gallic acid by ¹H-NMR and ¹³C-NMR. **Conclusion:** This paper uses modern separation technology and means to separate and identify the component of Ligusticum Chuanxiong, which lays a good foundation for further development and utilization of ligusticum Chuanxiong.

Keywords: ligusticum chuanxiong; chemical composition; separation and purification; structural identification

前言

川芎为伞形科(*Umbelliferae*)藁本属(*Ligusticum*)川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort)的药用植物。川芎是一种十分具有药用前景的中药材。其的产地来源于云南、贵州、广西、四川等地。川芎的别名有香果、京芎、雀脑芎、贯芎等^[1]。从草本植物的收录情况来看,人们早在数千年前就发现了川芎的草本和医学应用价值^[2]。《神农本草经》将其列为上品,《本草经集注》言“凡药无过川芎,惟以治风,血,痹,痛为胜”。《中国药典》将其列为常用中药,并称其为“血余”。认为它有活血调经,祛风止痛,行气活血等多种功效^[3]。川芎味辛苦而温,入肝经,擅长行血散瘀。《神农本草经》说:“久服利血气、轻身耐老”。对于气血郁结引起的痛经、闭经、头痛等症状,川芎也有一定的治疗作用^[4]。《本草纲目》说“川芎能治百病,和血气而不滞行瘀滞而不伤正”。现代医学认为川芎具有活血化瘀、行气止痛等功效,是划分在活血化瘀药分类中的活血止痛药^{[5][6]}。《本经》上说:“川芎主治风邪,主治头痛,寒热,痉挛,金创,女子血瘀,不能生育”。

川芎既是多种中成药的主药之一,又是传统中药汤剂中的主要成分。对中药川芎的认知和药理研究,应该结合现代医学临床实际,用现代科学的视角来综合看待。近年来,在化学成分和药理作用等领域的研究上,川芎也有了很大的进展^[7]。川芎中包含有苯酞类、有机酸类、生物碱和多糖等多种化学成分,具有丰富的化学组成。就目前研究的进程来看,所研究出来的川芎的主要成分是苯酞类和生物碱,这也成为了今后对川芎研究的主要方向。川芎中已分离鉴定出了 20 余种生物碱类单体^[8]。川芎嗪是川芎独有的生物碱类成分,其含量与川芎的产地和提取技术等十分密切的关系;挥发油作为川芎中的主要活性成分之一,具有解热、镇痛、改善血管的药理作用^[9]。

在中药川芎的临床应用中,常见的用于控制心脑血管疾病的治疗。用于血管内皮细胞作用,通过降低内部丙二醛的含量,来增加超氧化物歧化酶(SOD)的活性^[10]。川芎也可以和其他中药联合使用。

川芎是一种具有抗氧化能力、抗肿瘤、镇痛、抗炎、抗凝血、抗动脉粥样硬化、抗抑郁、细胞保护、抗衰老及改善心功能的中药。其中,川芎的主要药理功效为活血化瘀,行气止痛。在对于心脑血管疾病、疼痛、血栓等疾病的治疗方面都有很好的效果。根据现阶段对于中药川芎的相关研究,对于川芎的待研究和控制方向为神经系统、心脑血管和呼吸系统方向。

本文以川芎药材醇提部位为研究对象,采用现代分离技术和色谱技术,分离纯化川芎药材中活性化合物,通过 HPLC、NMR 等色谱技术,对化合物结构进

行表征。以期获得结构新颖活性特殊的新化合物，为药理活性的筛选提供化合物来源。

1 材料与方法

1.1 研究对象

《中国植物志》^[11]描述的川芎的特点：“有发达的地下茎干，高 40-60 公分。呈不规则球形，结节状，有浓烈的香气。茎直，圆筒形，上半部有许多分枝，下半部茎节膨大，形成圆盘。茎尖下端有叶具柄，基部扩展成鞘状。川芎为人工栽培，主要分布在四川（灌县、崇庆），并且在云南、贵州、陕西、甘肃、内蒙古等省区也有栽培。关于川芎的炮制，首先去除杂质，并且将川芎形状大小分好，随后用水浸泡，晾晒干并闷润后即可切片、干燥。如果是炮制酒川芎，可以将黄酒倒在川芎片表面，稍闷后放在锅内炒至微焦，随后取出放凉即可。在市面上销售的中成药中，以川芎为君药的中成药有很多，如丹芎通脉颗粒，主要由丹参和川芎等中药材组成，起到活血理气、滋补肾阴的作用；益心舒片，主要由人参、川芎、丹参等中药材构成，起到理气复脉、活血化瘀的作用。



图 1 川芎植物学形态图

1.2 研究背景

川芎是一种源自伞形科(*Umbelliferae*)蒿本属(*Ligusticum*)的植物川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort)的干根状茎。川芎中的化学成分十分丰富，主要包括有苯酞类（内酯类）、酚酸类、生物碱类、多糖类、等其他成分。

1.2.1 苯酞类

伞形科植物的特征性成分之一是苯酞类化合物，它不仅是川芎中的一种重要有效成分，而且还存在于芹属、蛇床属、蒿本属等属的植物中^[12]

。苯酐类化合物是伞形科植物如川芎、当归等药材中的主要化学成分。在苯酐类化合物的母核中，苯环和侧链位置容易发生改变，导致结构不稳定，容易受到空气氧化、光、温度等因素的影响，给分离纯化和制备中带来了困难^[13]。根据川芎母核的不同，苯酐类化合物可以分成简单苯酐类、二聚苯酐类。

简单苯酐类化合物都有一个苯酐结构的母核，在 C-3 位置上连接了丁基基团或者丁烯基。由于六元环的饱和程度不同和 C-3 位侧链构型的不同，其结构也有很大的差异。从川芎中分离出的简单化合物：*Z*-蒿本内酯（*Z*-ligustilide, **1**）、*E*-蒿本内酯（*E*-ligustilide, **2**）、蛇床内酯（condilide, **3**）^[14]新蛇床内酯（neocnidilide, **4**）^[15]。羟基苯酐类是一种以简单苯酐为基元，在六元环上或侧链上都有一个羟基，并含有羰基和氯的化合物。它们是：洋川芎内酯 K（senkyunolide K, **5**）^[16]、洋川芎内酯 M（senkyunolide M, **6**）、洋川芎内酯 Q（senkyunolide Q, **7**）、洋川芎内酯 R（senkyunolide R, **8**）。结构如图 2。

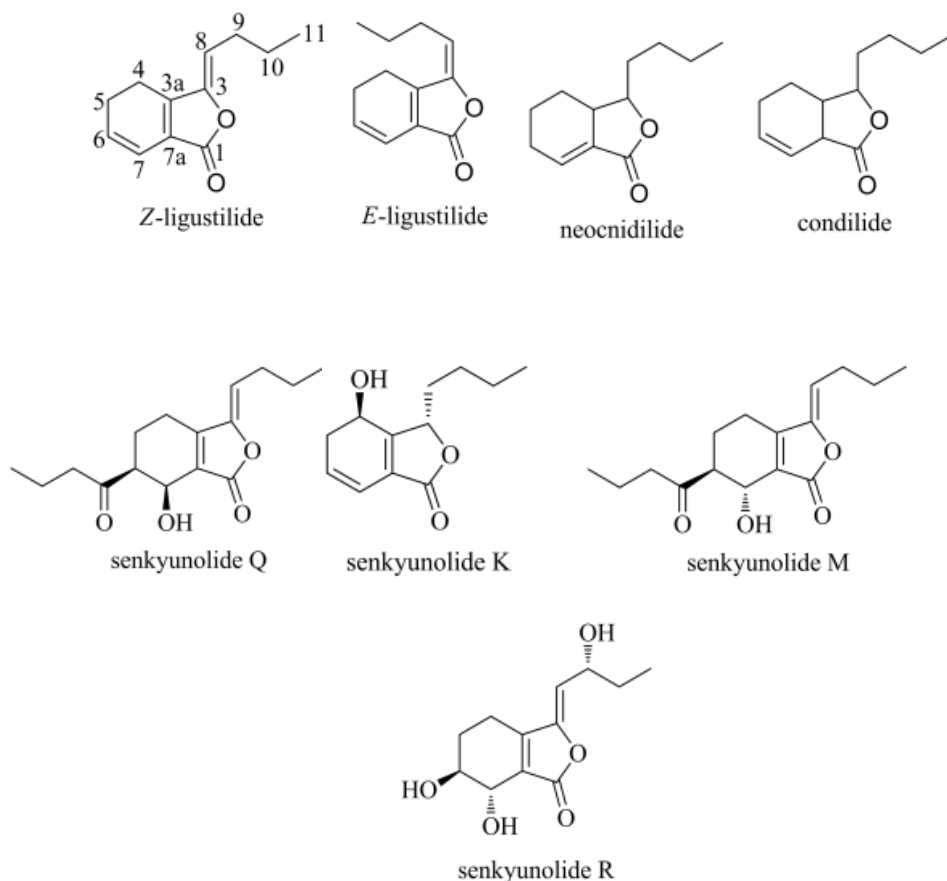


图 2 川芎中简单苯酐类成分

二聚苯酐类是简单苯酐类的二聚体。川芎中所含二聚苯酐类化合物主要有：*Z*-6, 8', 7, 3'-二聚蒿本内酯（*Z*-6, 8', 7, 3'-diligustilide, **9**）^[17]、洋川芎内酯 O（senkyunolide O, **10**）、洋川芎内酯 P（senkyunolide P, **11**）^[18]、chuanxiongdiolide

(**12**)、chuanxiongnodeA (**13**)。结构如图 3。

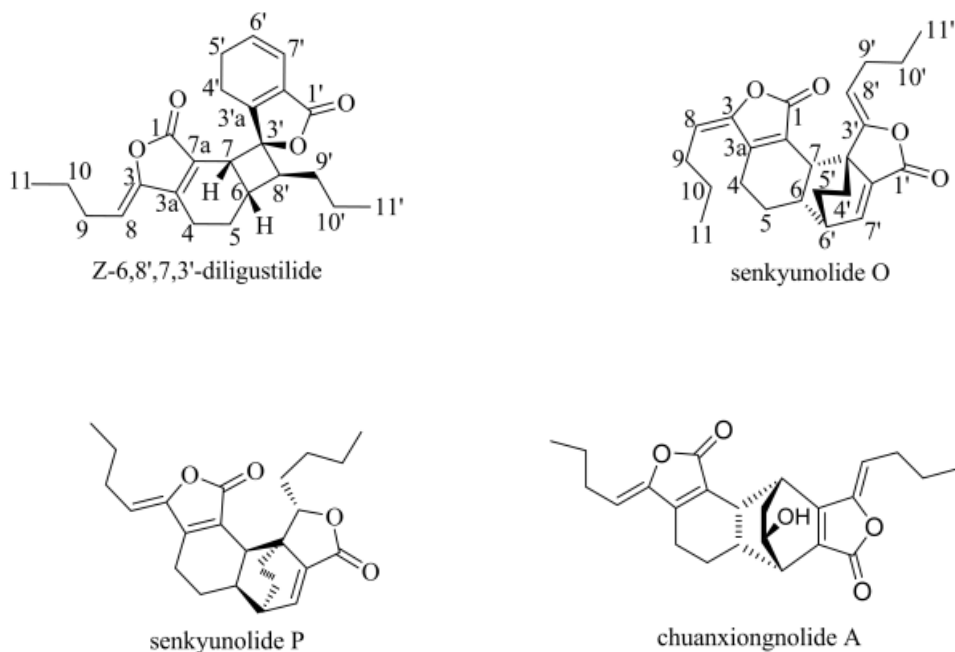


图 3 川芎中二聚苯酞类成分

1.2.2 酚酸类

酚酸类也是川芎的药效物质基础。阿魏酸为川芎酚酸类成分的代表性成分，具有显著的抗炎和抗氧化作用。川芎中含有的酚酸类化合物见表 1。

表 1 川芎中酚酸类化合物

序号	化合物	CAS 号
1	棕榈酸[palmitic acid] ^[19]	1957-10-3
2	阿魏酸[ferulic acid]	1135-24-6
3	氨基羧酸[Indole-3-carboxaldehyde]	487-89-8
4	咖啡酸[caffeic acid]	331-39-5
5	3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙烯酸 [3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylic acid]	1135-24-6
6	甲基阿魏酸[methyl ferulic acid]	2316-26-9
7	异阿魏酸[isoferulic acid]	537-73-5

8	异绿原酸 A[3, 5-dicaffeoylquinic acid]	2450-53-5
---	------------------------------------	-----------

1.2.3 生物碱类

生物碱也是川芎中重要的化学成分之一，川芎嗪是生物碱类的代表成分，它的含量与川芎来源和提取技术等有密切的关系。从川芎中分离出的生物碱类化合物见表 2。

表 2 川芎中生物碱类成分

序号	化合物	CAS 号
1	川芎嗪[Tetramethylpyrazine]	1124-11-4
2	氨基羧酸[Indole-3-carboxaldehyde]	487-89-8
3	染料木碱[genistin] ^[20]	529-59-9
4	[(1S, 3S)-1-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-β-碳糖系-3-羧酸] [(1S,3S)-1-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-β-carbo-]	40678-46-4
5	阿糖胸苷[thymine arabinoside]	605-23-2
6	阿拉利亚脑苷[aralia cerebroside]	92704-37-5

1.2.4 多糖类

川芎多糖主要由葡萄糖，半乳糖，阿拉伯糖，木糖，鼠李糖，甘露糖等组成，具有较高的药用价值。范智超等^[21]采用 DEAE-纤维素柱色谱、凝胶渗透色谱等方法，首先从川芎中分离出 4 个杂多糖分子（LCP-1、LCP-2、LCP-3、LCP-4）。植物多糖具有保护肝脏、抗肿瘤、降低血脂等多种有利的生物活性。不但在医学方面，而且在医疗卫生方面也得到了广泛的应用。

1.3 川芎药理活性研究

川芎具有活血化瘀、祛风止痛的药理活性。在临床中主要用于治疗血栓、心肌缺血、高血压等，还能起到抗炎、保护血管的作用。现如今，对川芎的研究也逐渐增加，旨在发现新的药理作用。例如在川芎具有的抗炎、抗氧化作用的基础上，发现了其对软骨也有保护作用。

1.3.1 苯酞类化合物的药理作用

苯酚类化合物是川芎中的主要成分之一，在伞形科的植物川芎、当归中都有此化合物，所以推测苯酚类化合物是起到活血化瘀的重要活性成分。苯酚类化合物有很高的研究价值。据研究表明，Z-蒿本内酯的活性可以概括为：抗炎、抗氧化、神经保护等^[22]。

1.3.2 生物碱类化合物的药理作用

川芎中的生物碱类化合物具有抗偏头痛、神经保护、心脏保护、抗心脑血管疾病等功效^[23]。其中，川芎嗪被认为是川芎中的特征化合物。川芎嗪具有很好的抗炎作用，也具有一定的抗肿瘤作用，还具有扩张冠状动脉、肺血管、肾血管及周围血管的作用。

1.3.3 多糖类化合物的药理作用

川芎多糖的组成成分有：葡萄糖、阿拉伯糖、鼠李糖、半乳糖、木糖、甘露糖。川芎多糖 LCP70-2A 可通过增强巨噬细胞的吞噬作用从而增强包括 NO 在内的免疫调节因子分泌激活巨噬细胞。通过斑马鱼的模型发现 LCP70-2A 促进 RO 和 NO 的释放，表面 LPC-2A 增强免疫力^[24]。

1.4 实验仪器与设备

实验仪器	生产厂家
Agilent 1260 高效液相色谱仪	Agilent科技有限公司
Agilent 1260 制备型高效液相色谱仪	Agilent科技有限公司
Bruker-AV-400 型核磁共振光谱仪	瑞士Bruker公司
ZF-7型三用紫外分析仪	上海嘉腾科技有限公司
Agilent 1290-6538液质联用仪	美国 Agilent 公司
动态轴向压缩反向色谱分离柱	DAC-HB50 江苏汉邦科技有限公司
旋蒸蒸发仪	EYELA东京理化器械株式会社
KQ-500DE型数控超声波清洗器	昆山市超声仪器有限公司
台式高速离心机H/T16M	湖南赫西仪器装备有限公司
CHEMISTRY HYBRID PUMP	Made in Germany
ACS-011型电子天平	上海乾峰电子仪器有限公司

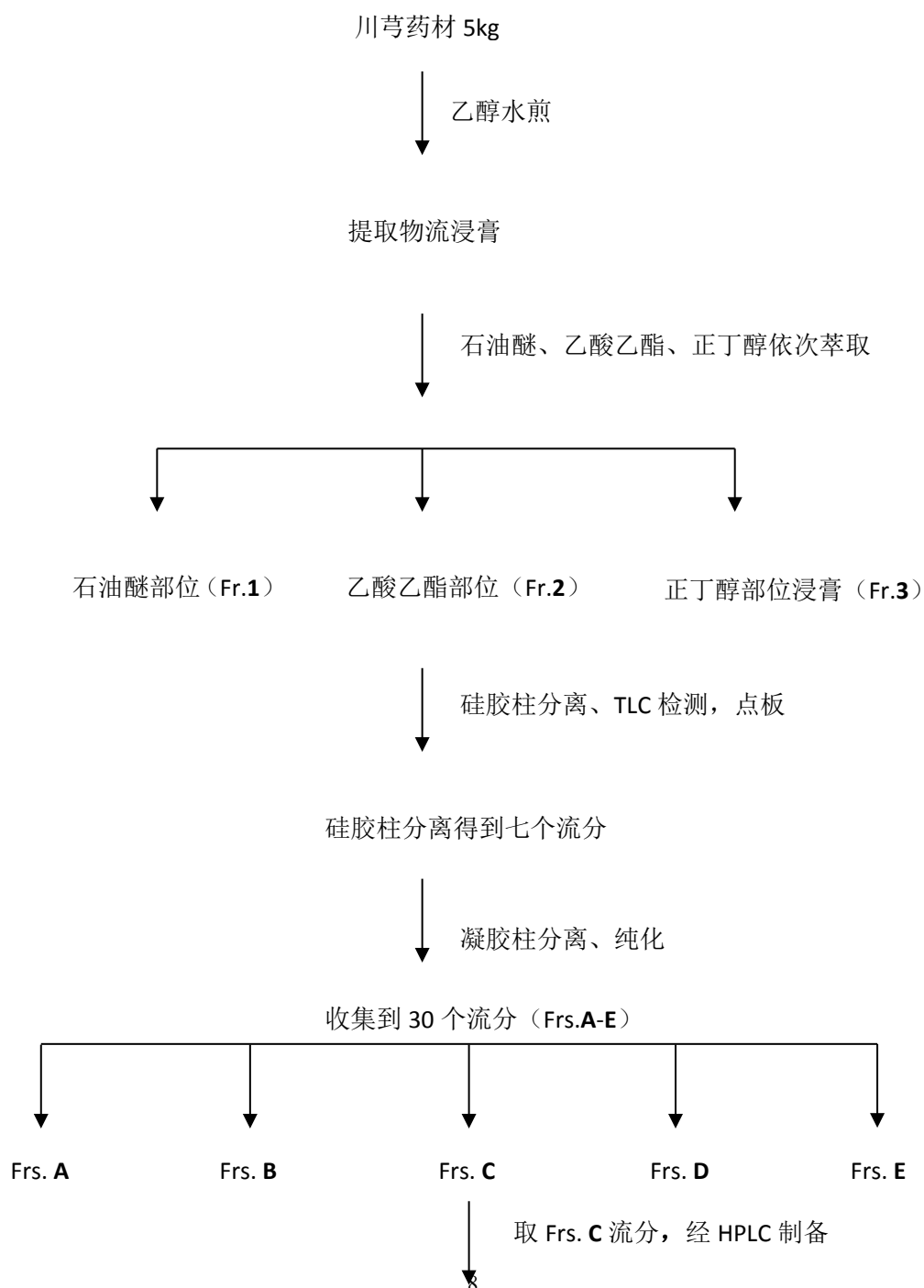
W-O-II+(F)恒温加热循环槽	无锡申科仪器有限公司
R2100A旋转蒸发器	无锡申科仪器有限公司
DLSB-10/25低温冷却循环槽	无锡申科仪器有限公司
SHB-Ⅲ循环水式多用真空泵	郑州长城科工贸有限公司
QT-100DZ馏分收集器	上海琪特分析仪器有限公司
电热鼓风干燥箱	上海一恒科学仪器有限公司
泰事达冻干机	西班牙泰事达公司
微型离心机	赛默飞世尔科技（中国）有限公司

1.5 实验材料与试剂

实验材料	生产厂家
柱色谱硅胶（200-300目）	青岛海洋化工
Sephadex LH-20	Pharmacia公司
C18色谱填料	苏州纳微科技股份有限公司
95%乙醇	长和酒业有限公司
石油醚	南京化学试剂有限公司
二氯甲烷	南京化学试剂有限公司
乙酸乙酯	南京化学试剂有限公司
正丁醇	南京化学试剂有限公司
甲醇	南京化学试剂有限公司
制备甲醇	迈瑞达科技有限公司
纯化水	自制

1.6 实验方法

称取川芎药材 5kg，粉碎，装入包煎袋中，置于 100L 玻璃反应釜中，75% 乙醇提 2 次，每次 2 小时，提取体积为 10 倍量和 8 倍量。合并提取液，采用 50L 旋转蒸发仪浓缩，比重为 1.08-1.10，得川芎药材 75%乙醇提取浓缩液。使用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇为溶剂，对川芎醇提浓缩液进行萃取，分别浓缩得川芎药材各部位。初步将乙酸乙酯部位使用硅胶柱色谱进行分离，再通过凝胶柱、制备液相等色谱手段进一步纯化，得到单体化合物，通过 NMR、HPLC 等波谱手段对化合物进行结构解析。



得化合物 1、化合物 2

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/335120113343011134>