

卡瓦胡椒质量评价研究概况

万建波^{1,2}, 李绍平², 孔令义¹, 简家荣², 王一涛^{2*}

(1. 中国药科大学天然药物化学教研室, 江苏 南京 210038; 2. 澳门大学中华医药研究所, 澳门)

[摘要] 从卡瓦胡椒的活性成分、质量影响因素和质量控制技术三个方面对其质量评价研究进行了综述。卡瓦胡椒是近年来在西方国家最畅销的植物药之一, 用于焦虑症的治疗, 具有无成瘾性、耐受性好等优点, 备受人们的关注。

[关键词] 卡瓦胡椒; 卡瓦内酯; 活性成分; 质量控制

[中图分类号] R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5094(2005)01-0019-04

Advances in Quality Evaluation of *Piper methysticum*WAN Jian-bo^{1,2}, LI Shao-ping², KONG Ling-yi¹, KAN Ka-wing², WANG Yi-tao^{2*}

(1. Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China; 2. Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau, China)

[Abstract] Kava (*Piper methysticum* Forster), a herb which can be used for the treatment of anxiety disorders, is non-addictive and highly tolerated by man. Because of these reasons, it has become one of the most popular herbs in western countries. In this article, the quality evaluation of Kava in the aspects of active constituents, influential factors and quality control were reviewed.

[Key words] *Piper methysticum* Forster; Kavalactones; Active constituents; Quality control

卡瓦胡椒(*Piper methysticum* Forster)为多年生灌木类药用植物, 主要分布于南太平洋诸岛国, 如新几内亚、密克罗尼西亚、斐济、玻利尼西亚等。由于地区的差异, 卡瓦胡椒被称为 Kava、Kawa、Ava、Waka、Lawena、Yaqona 等, 以根及根茎入药, 鲜叶亦可作药用。现代药理学研究表明, 卡瓦胡椒具有抗焦虑、镇静催眠、肌肉松弛、局部麻醉、抗炎抗菌等作用^[1], 因其无成瘾性, 耐受性好等优点, 近几年来成为美国和德国最畅销的草药之一, 仅 2000 年在美国的销售额就高达 1 950 万美元。本文从活性成分、质量影响因素和质量控制技术三个方面对卡瓦胡椒的质量评价研究概况作一概述。

1 活性成分

卡瓦胡椒的主要成分为 α -吡喃酮(α -Pyrone)类化合物, 称之为卡瓦内酯(Kavalactone)。由于采收年限及栽培品种的不同, 卡瓦内酯在卡瓦根中的含量也各异, 为 3% ~ 20%, 占总提取物的 25% ~ 70%, 其中最主要的 6 种内酯是: 醉椒素 [(+)-Kavain, 含量 1.8%]、亚甲二氧基醉椒素 [(+)-Methysticin, 1.2%]、去甲氧基甲氧基醉椒素 [(+)-Desmethoxyyangonin, 1%]、甲氧基醉椒素 [(+)-Yangonin, 1%]、二氢醉椒素 [(+)-Dihydrokavain, 0.6%] 和亚甲二氧基二氢醉椒素 [(+)-

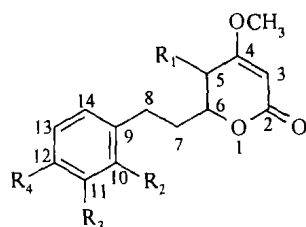
[接受日期] 2004-08-31

* 通讯作者: 王一涛, 教授, 博士生导师;

研究方向: 中药质量与药理学评价;

Tel: 853-3974691; E-mail: ytwang@umac.mo

Dihydromethysticin, 0.5%], 其它内酯均为少量或微量成分^[2-4], 结构式见图 1。



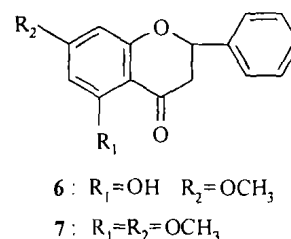
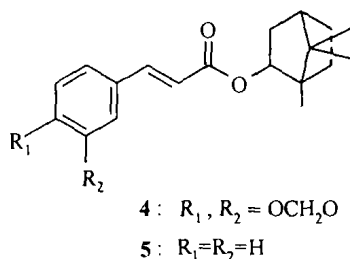
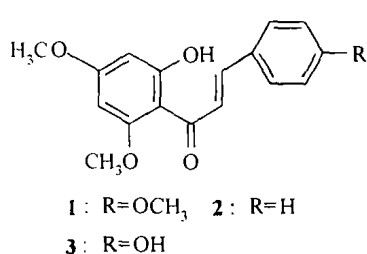
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	C ₅ -C ₆	C ₇ -C ₈
亚甲二氧基醉椒素	H	H	OCH ₂ O			双键
醉椒素	H	H	H	H		双键
5,6-二氢甲氧基醉椒素	H	H	H	OCH ₃		双键
羟基醉椒素	OH	H	H	H		双键
11-羟基-12-甲氧基二氢醉椒素	H	H	OH	OCH ₃		
7,8-二氢-5-羟基醉椒素	β-OH	H	H	H		
11,12-二甲氧基二氢醉椒素	H	H	OCH ₃	OCH ₃		
7,8-二氢醉椒素	H	H	H	H		
5,6,7,8-四氢甲氧基醉椒素	H	H	H	OCH ₃		
亚甲二氧基,5,6-去氢醉椒素	H	H	OCH ₂ O		双键	双键
5,6-去氢醉椒素	H	H	H	H	双键	双键
甲氧基醉椒素	H	H	H	OCH ₃	双键	双键
10-甲氧基甲氧基醉椒素	H	OCH ₃	H	OCH ₃	双键	双键
11-甲氧基甲氧基醉椒素	H	H	OCH ₃	OCH ₃	双键	双键
11-羟基甲氧基醉椒素	H	H	OH	OCH ₃	双键	双键
11-甲氧基-12-羟基去氢醉椒素	H	H	OCH ₃	OH	双键	双键

图 1 卡瓦胡椒成分化学结构(Fig 1 Structure of constituents from *Piper methysticum* Forster)

此外,从卡瓦根中还分离出醉椒黄素 A、B、C [Flavokavain A(1)、B(2)、C(3)] 3 种查尔酮黄酮类化合物。

Wu 等^[5]利用环氧化酶(Cyclooxygenase)活性抑制导向分离,对卡瓦根甲醇提取物进行分离纯化,得到龙脑酯基-3,4 次甲氧基肉桂酸[bornyl esters of

3,4-methylenedioxy cinnamic acid, (4)]、肉桂酸龙脑酯[cinnamic acid bornyl ester, (5)]、乔松酮[pinostrobin, (6)],醉椒黄素 B[flavokavain B, (2)]和 5,7-二甲氧基二氢黄酮[5,7-Dimethoxyflavanone, (7)]等 5 个化合物,这些化合物均具有较高的抗炎活性,尤以醉椒黄素 B 活性最高。



卡瓦内酯在卡瓦胡椒各部位的含量有所不同,通常根中内酯含量最高,往上至叶含量逐渐降低。茎干中 6 种主要内酯的变化趋势是:从根到叶去甲氧基甲氧基醉椒素(DMY)、甲氧基醉椒素(Y)、醉椒

素(K)和亚甲二氧基醉椒素(M)含量逐渐下降,而二氢醉椒素(DHK),亚甲二氧基二氢醉椒素(DHM)则不断上升^[6]。卡瓦胡椒根中主含不饱和内酯(7,8 位双键)K、DMY,茎叶中则主含饱和内酯 DHK 和

DHM,这可能与茎叶中抗坏血酸的还原作用有关^[7]。

2 卡瓦胡椒质量影响因素

2.1 化学类型

对卡瓦胡椒质量研究较多的有两个方面:一是卡瓦总内酯,二是化学类型。所谓化学类型就是卡瓦内酯中6种主要成分含量的排列顺序,Lebot等^[8]采用HPLC分析了来自玻利尼西亚、密克罗尼西亚、美拉尼西亚等国51个岛121种卡瓦栽培品中卡瓦内酯的含量,通过聚类分析法(121种栽培品×6种主要内酯)得到了6组不同化学类型的聚类组,发现不同化学类型组的卡瓦胡椒用途有所不同,化学类型为246531(1=DMY;2=DHK;3=Y;4=K;5=DHM;6=M,按成分多少降序排列)的卡瓦胡椒通常用作日常饮品;化学类型为426135者可以使人产生短暂兴奋、愉快的生理反应;化学类型为264531者,传统上用于治疗泌尿生殖道炎症等;化学类型为256431者则可以产生持久的兴奋效果。因此,6种主要卡瓦内酯的相对含量对卡瓦胡椒的质量有明显的影响。

2.2 生长环境

卡瓦胡椒的化学类型与生长环境无关,而与其基因相关^[8]。Simeoni等^[6]的研究也证实了这一点。卡瓦胡椒基因决定其化学类型,生长环境和栽培操作则影响卡瓦总内酯的含量。

2.3 采收年限

有学者曾对卡瓦胡椒生长期和成熟期做了系统的考察^[6],栽培品Borogu生长10个月后,连续7个月内每月采样分析,结果表明,在生长期卡瓦胡椒中总内酯的含量较低,但在不断上升,从第10个月的3.84%增加到第17个月的7.96%。对栽培品Tudei的成熟期也进行了分析,生长27个月后至第51个月,连续每月采样一次,发现在此阶段总内酯含量没有明显变化,在14%左右波动,其中在第29个月出现一个小高峰,达18.8%,6种主要内酯的含量亦无明显的升降。

3 质量控制技术

在明确卡瓦胡椒中内酯类为其活性成分的基础上,人们针对6种主要的内酯建立了一系列定量测定方法。如:薄层层析(TLC)、气相色谱(GC)、气-液

联用色谱(GLC)^[9]、高效液相色谱(HPLC)^[9-13]、胶束电动毛细管色谱(MECC)^[14]等。

Young等^[15]最先应用TLC结合紫外扫描法对卡瓦内酯进行定量分析,但薄层层析法不仅回收率低,只有80%~95%,而且不够精确。气相色谱法仅可分离出几种内酯,GLC法也用于内酯的含量测定^[9],但是成分M和Y因在气化室高温下容易分解而不能检出。Gracza等^[10]采用正相高效液相色谱分离5种内酯,但DMY未能检出。Smith等^[11]用ODS-Hypersil柱,甲醇-水(55:45)为流动相进行分离检测卡瓦内酯,遗憾的是分离效果不好,迭峰情况明显。也有用反相高效液相-电喷雾质谱(ESI)联用进行分离鉴定卡瓦内酯^[12],但DHM和K不能较好地分离。近年来,Yu等^[13]利用反相高压液相色谱联用常压正化学电离质谱分析,使不同的卡瓦内酯得到良好的分离,且回收率高,色谱条件为YMCbasic S-6柱,乙醇-乙腈-水-乙酸(20:20:60:0.1, V/V)作流动相。由于卡瓦内酯为中性分子,可以采用胶束电动毛细管色谱进行分析测定^[14],条件为100 mmol/L硼酸缓冲液(pH 8.3),50 mmol/L TDCH (sodium taurodeoxycholate),0.75% β-环糊精,电压30 kV,毛细管柱77 cm×5 μm(70 cm处为检测器),240 nm检测波长,以4-羟基苯乙酸甲酯(4-Hydroxybenzoic acid methyl ester)作内标时,分离效果最佳,6种主要内酯可以在15 min内全部检出。

值得注意的是,大剂量长时间服用卡瓦制品可能导致肝细胞损伤、黄疸、肝硬化甚至肝功能衰竭等。因此,英国首先暂停销售卡瓦胡椒^[16],随后,德国、加拿大等国均提出了暂停使用卡瓦制品的建议^[17]。但目前还没有任何研究证明卡瓦内酯或其它某种内酯成分与肝毒性有关,也没有卡瓦胡椒其它成分造成肝损伤的报道^[18],因此,现今卡瓦胡椒质量控制的关键是寻找肝毒性成分,并制定相应的限度标准,以确保人们用药的安全性。

[参考文献]

- [1] 王厄舟,潘胜利,张淑芳. 卡瓦胡椒化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药,2001,32(9): 855-858.
- [2] Duffield A M, Lidgard R O. Analysis of the constituents of *Piper methysticum* by gas chromatography methane chemical ionization mass spectroscopy [J]. *Biomedical Environmental*

- Mass Spectrometry, 1986, 13:305-313.
- [3] Cheng D, Lidgard A O, Duffield P H, et al. Identification by methane chemical ionization gas chromatography/mass spectrometry of the products obtained by steam distillation and aqueous acid extraction of commercial *Piper methysticum* [J]. *Biomed Environ Mass Spectrometry*, 1988, 17:371-376.
- [4] Xianguo H, Longze L, Lizhi L. Electrospray high performance liquid chromatography mass spectrometry in phytochemical analysis of Kava (*Piper methysticum*) extract [J]. *Planta Med*, 1997, 63:70-74.
- [5] Wu D, Nair M G, Dewitt D L. Novel compounds from *Piper methysticum* Forst. (Kava) Root and their effect on cyclooxygenase Enzyme [J]. *Agric Food Chem*, 2002, 50: 701-705.
- [6] Simeoni P, Lebot V. Identification of factors determining kavalactone content and chemotype in Kava (*Piper methysticum* Forst f.) [J]. *Biochem Systematics Ecology*, 2002, 30:413-424.
- [7] Sith R M, Thakrar H, Arowold A, et al. High performance liquid chromatography of kava lactones from *Piper methysticum* [J]. *J Chromatogr*, 1984, 283: 303-308.
- [8] Lebot V, Levesque J. Genetic control of kavalactone chemotypes in *Piper methysticum* cultivars [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(2):397-403.
- [9] Duve R N. Gas-liquid chromatographic determination of major constituents of *Piper methysticum* [J]. *Analyst*, 1981, 106: 160-165.
- [10] Gracza L, Ruff P. A simple method for separation and quantitative determination of kava lactones by HPLC [J]. *J Chromatogr*, 1980, 193:486-490.
- [11] Smith R M, Thakrar H, Arowolo T A, et al. High-performance liquid chromatography of kava lactones from *Piper methysticum* [J]. *J Chromatogr*, 1984, 283:303-308.
- [12] He X G, Lin L Z, Lian L Z. Electrospray high performance liquid chromatography-mass spectrometry in phytochemical analysis of Kava (*Piper methysticum*) extract [J]. *Planta Med*, 1997, 63:70-74.
- [13] Yu S, Kan H, Bolin Z, et al. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic method for quantitative analysis of the six major kavalactones in *Piper methysticum* [J]. *J Chromatogr A*, 1998, 825:1-8.
- [14] Lechtenberg M, Quandt B, Kohlenberg F J, et al. Qualitative and quantitative micellar electrokinetic chromatography of kavalactones from dry extracts of Forst. and commercial drugs [J]. *J Chromatogr A*, 1999, 848: 457-464.
- [15] Young R L, Hylin J W, Plunknett D L, et al. Analysis of kava pyrones in extract of piper methysticum [J]. *Phytochemistry*, 1996, 5(4):795-798.
- [16] 赵静漪. 因严重肝毒性, 英暂停销售卡瓦胡椒制品 [J]. *国外医药-植物药分册*, 2002, 17(4):178.
- [17] Wooltorton E. Herbal Kava: reports of liver toxicity [J]. *CMAJ*, 2002, 166(6):777.
- [18] Bilia A R, Gallori S, Vincieri F F. Kava-Kava and anxiety: growing knowledge about the efficacy and safety [J]. *Life Sciences*, 2002, 70:2581-2597.

瑞香属植物化学成分及其药理与临床作用的研究

张薇, 柳润辉, 张川, 李廷钊, 李慧梁, 傅芃, 张卫东*

(第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 分类综述瑞香科瑞香属植物的化学成分及其药理与临床研究进展。瑞香属植物主要含二萜类、香豆素类、木脂素类、黄酮及双黄酮类等多种有效成分, 药理研究证实其具有抗病毒、抗肿瘤、抗生育、镇痛、抗炎、抑菌、抗血栓、抗凝等活性, 在临床上也极具广泛的应用前景。

[关键词] 瑞香属; 化学成分; 药理活性; 临床应用

[接受日期] 2004-09-06

* 通讯作者: 张卫东, 教授;

研究方向: 天然产物的活性成分研究;

Tel: 021-25070386; E-mail: wdzhangy@hotmail.com