

黄藤的研究进展

吕娜¹, 赵昱玮², 汲立伟³, 司学玲³, 南敏伦², 赫玉芳², 何忠梅^{1*}

(1. 吉林农业大学, 长春 130118; 2. 吉林省中医药科学院, 长春 130012;
3. 修正药业集团长春高新制药有限公司, 长春 130012)

[摘要] 黄藤是我国的传统中药,其有效成分黄藤素具有疗效显著、副作用低的特征,药用植物黄藤具有越来越广的应用价值。本文通过对国内外相关文献进行整理与分析,综述了黄藤的化学成分和药理作用的最新研究进展,为深入研究黄藤素的化学成分和药理作用提供参考信息。目前的研究表明,黄藤主要含有生物碱、内酯,还含有少量的萜类、醛类、挥发油等化学成分,其中主要的生物碱有黄藤素(盐酸巴马汀)、药根碱,内酯类成分主要以黄藤内酯为主。药理活性研究表明,黄藤的提取物和其所含的化学成分具有抗炎、抑菌、抗病毒、增强免疫力、提高记忆等药理作用,并且关于药理活性的研究主要集中在黄藤素,被当代医学称为是“植物抗生素”。随着国内外对黄藤素的新作用靶点、新疗效的发现,未来黄藤素的国际市场需求很大。但是对于黄藤素的抗炎、抑菌的作用机制尚缺乏相应的深入研究,而且关于黄藤的化学成分研究也有待进一步深入,这也限制了黄藤资源综合的开发利用。本文对黄藤的化学成分和药理活性进行系统的综述,这将为黄藤的深入研究提供参考,也有利于充分开发利用天然药物资源,拓宽黄藤在开发植物药方面新的发展前景,也为黄藤安全、有效的应用于临床提供科学的依据。

[关键词] 黄藤; 黄藤素; 黄藤内酯; 药理活性

[中图分类号] R284.1;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)19-0199-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016190199

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160804.1045.016.html>

[网络出版时间] 2016-08-04 10:45

Review of *Fibraurea Recisa*

LYU Na¹, ZHAO Yu-wei², JI Li-wei³, SI Xue-ling³, NAN Min-lun², HE Yu-fang², HE Zhong-mei^{1*}

(1. *Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China*; 2. *Academy of Chinese Medical Sciences of Jilin Province, Changchun 130012, China*; 3. *Changchun High-tech Pharmaceutical Co. Ltd. of Xiuzheng Pharmaceutical Group, Changchun 130012, China*)

[Abstract] Traditional Chinese medicine *Fibraureae Caulis* boasts efficient ingredients, with low side effects and increasingly wide application value. Based on the analysis of relevant literatures at home and abroad, this article reviewed the study progress of the chemical composition and pharmacological effect of *Fibraureae Caulis*, and provided the reference for relevant in-depth studies. According to this study, *Fibraureae Caulis* contained a variety of alkaloids and lactones, as well as a few chemical constituents, such as terpenes, aldehydes, and essential oils. Among them, the main alkaloids were palmatine and jatrorrhizine, and lactones mainly included fibralactone. On the basis of the study on the pharmacological activity, *Fibraureae Caulis*' extracts and their chemical constituents showed various pharmacological effects, including anti-inflammation, anti-bacteria, anti-virus and improving immunity and memory. And palmatine was the research emphasis, and called 'plant antibiotics' by modern medicine. Along with the domestic and foreign discovery of new action targets and new efficacies, palmatine will have great demands in the international market. However, there is still a lack of in-depth

[收稿日期] 20151012 (007)

[基金项目] 吉林省中医药产业发展专项(20140311029YY);吉林省教育厅“双十”培育项目(201442)

[第一作者] 吕娜, 硕士, 从事中药化学成分提取、分离及产品开发, Tel:0431-86058683, E-mail:lvna0502@163.com

[通讯作者] * 何忠梅, 博士, 副教授, 从事中药有效成分、作用机制研究及产品开发, Tel:0431-86058683, E-mail:1104392889@qq.com

study on palmatine's anti-inflammatory and anti-bacterial effects, and the chemical composition also requires further studies. This paper systematically reviewed the chemical constituents and pharmacological activities of *Fibraurea Caulis*, which will provide the reference for further studies on *Fibraurea Caulis*, facilitate sufficient development and utilization of natural medicine resources, broaden the new development prospect in the respect of botanical drug, and provide scientific basis in safe and efficient clinical application.

[Key words] *Fibraurea Caulis*; palmatine; fibralactone pharmacological activity

黄藤为防己科植物黄藤 *Fibraurea recisa* 的干燥藤茎,又名天仙藤、土黄连、金锁匙、藤黄连等,主要分布在我国云南、广西、广东等地以及越南、柬埔寨、缅甸,是当地少数民族常用的中药和天然染料,并且由于人们大肆采集,导致供不应求,不得不走向人工培植的方向。黄藤多生长在海拔 180~1 000 m 的阴湿而肥沃的热带、亚热带密林中,常攀援高大藤本植物^[1]。黄藤始载于《本草纲目》,“黄藤生岭南,状若防己,俚人常服此藤,纵饮食有毒,亦自然不发。气味甘苦平无毒”。现收载于 2015 年版《中国药典》,其味苦,性寒归心、肝经,具有清热解毒、泻火通便的功效^[2],而且能够防治多种感染性疾病,如妇科炎症,外科感染,菌痢,肠炎,呼吸道感染,眼结膜炎等^[3]。近年来,由于中药黄藤资源日益匮乏,其化学成分研究处于停滞状态,药理作用则侧重于黄藤素的抗炎、抑菌上,虽证明黄藤素的药理活性较好,但是对于其作用机制尚缺乏相应的深入研究。为了指导中药黄藤的化学成分和药理作用的深入研究,本文就近年来黄藤的化学成分及药理作用的最新研究进展进行整理分析,为黄藤资源的合理开发及进一步研究提供参考,也为中药方剂学中的黄藤药味的合理的应用提供广阔的应用价值。

1 化学成分的研究进展

药用植物黄藤中主要含有生物碱、内酯等化学成分^[3-4],生物碱主要以异喹啉类为主,而且多数都以苕基异喹啉为前提衍生物而成。异喹啉类生物碱的类型主要是:阿朴菲类、原小檗碱类和原阿朴菲类^[5]。此外,还有相关的文献报道黄藤中还含有酸类、醛类等天然化合物。

1.1 生物碱类 有学者从干燥的黄藤藤茎中分离得到了多个生物碱类化合物,主要为黄藤素 (palmatine), 药根碱 (jatrorrhizine)^[5], feruloylphenethylamine^[6], 小檗碱 (berberine)^[7], 四氢巴马汀 (tetrahydropalmatine)^[8], 番荔枝宁 (xylopinine), 紫堇单酚碱 (corydalmine)^[7-8], 非洲防己碱 (columbamine), 罗默碱 (roemerine), fibleucin^[9]。Rao 等^[10]对黄藤药材进行了较为深入的化学成分研究,分离得到了光千金藤碱

(stepharine), 千金藤碱 (stephanine), 千金藤定碱 (stepholidine), 异紫堇王巴碱 (isocorypalmine), 四氢小檗碱 (canadine), 四氢黄连碱 (stylopinine), 并且首次得到了 1,2-亚甲二氧基-8-羟基-6a-(R)-阿朴菲 (fibrecisine)。Grycová 等^[11]也对黄藤进行了一定的研究,得到了一系列季铵类的生物碱,其中就包括黄藤素。王慧敏^[12]对云南省屏边县产黄藤的新鲜藤茎的提取物经硅胶、葡聚糖凝胶等色谱方法,分离得到 1 种结构类型为阿朴菲类的生物碱 8-羟基罗默碱 (roemerine), 并且该化合物为新化合物,其结构式见图 1,目前尚未见相关文献的报道。

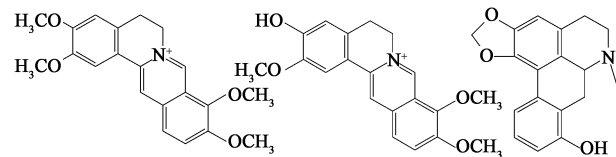


图 1 黄藤素、药根碱和 8-羟基罗默碱的化学结构式

Fig. 1 Chemical structural formula of palmatine, jatrorrhizine and roemerine

1.2 内酯类化合物 相关学者利用正相硅胶柱色谱、反相中压液相色谱等现代波谱分离技术从黄藤中分离得到多个内酯类化合物,分别为古伦宾 (columbin), 黄藤内酯 (fibraurin), 去氧黄藤苦素 (fibleucin) 等^[5-8]。

1.3 萜类化合物 Fu 等^[13]从黄藤干燥藤茎的 95% 乙醇提取物中获得了 1 种三萜类化合物 fibrecisine, 并且对其进行了较为深入的药理作用研究。此外尚含有马克甾酮 A (makisterone A), 环阿屯醇 (cycolartenol), 反式阿魏酰酪胺 (*N*-trans-feruloyltyramine)^[6], 蒲公英赛醇 (taraxerol)^[7,8], fibrecisine^[9], 齐墩果酸 (oleanolic acid)^[12]。

1.4 挥发油类 张举成等^[14]对索氏提取法得到野生黄藤根和茎石油醚提取物进行了 GC-MS 分析,分别鉴定了茎和根中的 70 和 81 个组分,研究发现其根和茎中的挥发性油多为烷烃类。并且张举成等^[15]首次采用水蒸气蒸馏法、微波萃取法从黄藤的根茎中提取挥发性成分,并与溶剂法提取得到的挥发油进行对比,研究表明微波萃取法的选择性较好,

微波萃取法提取的挥发性成分中烯酸类化合物的相对含量都很高,如棕榈酸(*palmitic acid*),*Z,Z*-9,12-十八碳二烯酸(*Z,Z*-9,12-octadecadienoic acid),*E*-9-十八碳烯酸(*E*-9-octadecenoic acid)等相对含量较高,并且是首次对黄藤中挥发油进行较为全面的研究。闵勇等^[16]通过水蒸气蒸馏法得到黄藤种子的挥发油,经 GC-MS 检测十八烷(*octadecane*),十九烷(*nonadecane*),橙花叔醇(*nerolidol*),邻羟基苯甲酸甲酯(*benzoic acid, 2-hydroxy, methyl ester*), β -月桂烯(*β -myrcene*),*D*-柠檬烯(*D-limonene*),3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇(3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-ol),柠檬烯(*limonene*)等 26 种化合物,其中相对含量最高的化合物是二十二烷(*docosane*)。

1.5 其他 扶教龙等^[7-8]分离得到的化合物分别为松柏醛(*coniferaldehyde*),1-棕榈酸单甘油酯(*1-monopalmitin*),1-*sinapoyl- β -D-glucopyranoside*^[6], β -谷甾醇(*β -sitosterol*),芥子醛(*sinapaldehyde*),*ligballinol*,(+)-松脂醇[(+)-*pinoresinol*],(+)-1-羟基松脂醇[(+)-*1-hydroxypinoresinol*],二十二烷酸(*docosanoic acid*), β -胡萝卜素(*daucosterol*),芥子醇(*sinapaldehyde*)等。

此外,袁瑾^[17]对野生植物黄藤的营养成分进行分析表明,大黄藤中含有丰富的营养成分,其中有大量的矿物质,维生素, β -胡萝卜素以及至少含有 17 种氨基酸,这为开发利用黄藤的植物资源提供了科学依据。

2 药理活性

黄藤素是黄藤中所含的主要化学成分,也是其主要的有效成分之一,黄藤素片在 2000 年已被《中国药典》收载,其有效性和安全性已得到充分的保证。因此国内外学者对于黄藤的药理研究主要集中在黄藤素上,对其进行了深入系统的研究,并且取得了大量的研究成果^[18]。

2.1 抑菌活性 王慧敏^[12]采用微量稀释法的研究方法表明黄藤的根皮部、髓部、藤茎的三氯甲烷、甲醇提取物具有比较相近的抑菌活性,其抑菌圈均为 10~20 mm。最小抑菌浓度(MIC)值平均在 80~640 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,其中,单体化合物 8-羟基罗默碱与氟康唑合用后能显著的降低氟康唑和 8-羟基罗默碱的用药剂量,并且呈现出协同抑菌的作用(FICI < 0.5)。这显示黄藤所含化学成分具有较好的抗深部真菌活性,可以作为抗真菌药物的候选药,并且已经在临床上使用的黄藤素也表明黄藤中的化学成分具有潜在的抑菌潜力。王建涛等^[19]研究中草药荷叶、黄连根、黄藤、十大功劳中分别提取出的荷叶碱、

黄连素、黄藤素、异汉防己碱对金黄色葡萄球菌抑菌活性时发现,黄藤素对金黄色葡萄球菌的抑菌效果优于黄连素、荷叶碱和异汉防己碱。

2.2 抗炎作用 于浩飞等^[20]研究发现,合成黄藤素和天然黄藤素均可提高正常小鼠的碳粒廓清指数,对小鼠的碳粒廓清指数没有显著的差异,这表明二者都能增强小鼠的非特异性免疫,都具有明显的抗炎免疫功能。此外于浩飞等^[21]研究还表明合成黄藤素和天然黄藤素具有明显的抗炎作用,对角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀、大鼠棉球肉芽肿和二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用,且研究发现二者药效未见明显的差异。陈熙等^[22]通过体外测试发现黄藤素具有体外抗阴道毛滴虫的作用,不同时间的抑制率的变化值与药物浓度呈现出良好的线性相关性。与已知疗效的阳性药甲硝唑相比,其抑制阴道毛滴虫的活性与甲硝唑相当,这说明黄藤素是一类理想的抗阴道毛滴虫的候选药,具有广阔的开发利用前景。李馨雅^[23]对黄藤素胶囊对慢性子宫内膜炎的临床疗效进行了研究,发现患者在给予一定量的黄藤素胶囊 1 周内血量明显减少,2 周后基本已经没有阴道流血,痊愈率达到了 86.67%,这表明黄藤素胶囊能够治疗慢性子宫内膜炎,极具临床推广的意义。

2.3 增强免疫作用 朱作金等^[24]研究表明黄藤素腹腔注射能够增强白细胞吞噬功能的作用,提高了大鼠外周血中性粒细胞吞噬率、脾玫瑰花形成细胞百分率、酸性 α -醋酸萘酯酶阳性百分率,并且促进了白细胞移行抑制试验。这表明黄藤素能够提高大鼠的非特异性免疫、细胞免疫及体液免疫功能。

2.4 其他 吴坤等^[25]研究发现不同浓度的黄藤乙醇提取物均能够抑制人增生性瘢痕成纤维细胞增殖,改变成纤维细胞形态,并呈剂量依赖性,且质量浓度在 300 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下无明显的细胞毒作用。黄藤素是一种异喹啉类生物碱,研究表明其具有抗糖尿病和抗氧化等多种药理作用。Ahouei 等^[26]的研究发现给予有认知功能障碍的糖尿病大鼠一定量的黄藤素,服用 6 周后能有效改善糖尿病大鼠的认知功能障碍,提高大鼠的认知能力。Jia 等^[27]研究表明黄藤素能够抑制西尼罗病毒 NS2B-NS3 蛋白的活性,并且也能够剂量依赖性的抑制黄热病毒和登革病毒,这为黄藤素应用于诊断治疗黄热病毒感染提供了较为全面的理论基础。Wright 等^[28]发现从黄藤中提取的药根碱具有一定的杀疟原虫活性,尤其对恶性疟原虫的杀伤力更强。Chang 等^[29]研究表明黄藤素能够松弛小鼠动脉血管平滑肌,且具有一

定的浓度依赖性,深入研究表明松弛作用与胞质 Ca^{2+} 下降有关。

3 结语

黄藤虽早在1977年就收入《中国药典》,但在临床上应用黄藤的还是极其少见^[30],主要集中在南方的一些地区,在我国还属于地方用药。而且目前国内关于黄藤的药理作用的研究也主要集中在黄藤素上,这使得黄藤的化学成分没有充分的利用。

目前黄藤的化学成分研究主要集中在生物碱类化合物上,药理作用主要集中于抗炎、抑菌、增强免疫力等方向上,对其的化学成分和药理作用研究取得了一定研究成果,但是缺少系统的对其作用机制的研究,今后应进行进一步的研究,以发现新的药用活性化合物,并探讨其新的作用机制,为进一步研究开发黄藤药用活性成分提供依据。并且随着黄藤素各种新剂型的开发及其衍生物的结构改造与药理研究的发展和现代药学技术的进步,相信中药黄藤在临床上的应用价值会越来越大,并且在中药的研发与应用中打开了新的篇章。

[参考文献]

[1] 饶高雄,张慧颖,金航,等. 云南民族药物黄藤发掘和发展的启发意义[J]. 云南中医学院学报,2008,31(5):26-27.

[2] 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,2015:288-289.

[3] 刘润民,赵守训,朱任宏. 中药黄藤根中的黄藤内酯的鉴定[J]. 药学学报,1981,16(6):479-480.

[4] 刘润民,赵守训,闵知大,等. 中药黄藤中的季铵生物碱研究[J]. 南京药学院学报,1982,(2):77-82.

[5] 鲍泥满. 黄藤化学成分的研究[D]. 西安:西北农林科技大学,2012.

[6] 王海根,丁林芬,吴兴德,等. 大黄藤化学成分研究[J]. 昆明医科大学学报,2014,35(1):1-4.

[7] 扶教龙,谭昌恒,黄骥,等. 黄藤化学成分的研究[J]. 江苏农业科学,2009(6):258-259.

[8] 扶教龙,刘佳,吴晨奇,等. 天仙藤化学成分分离纯化研究[J]. 上海农业科学,2014,30(6):116-119.

[9] 张慧颖,李智敏,张森,等. 栽培黄藤药材的化学成分研究[J]. 云南中医学院学报,2008,31(5):28-31.

[10] Rao G X, Zhang S, Wang H M, et al. Antifungal alkaloids from the fresh rattan stem of *Fibraurea recisa* Pierre [J]. J Ethnopharm, 2009, 123(1): 1-5.

[11] Grycová L, Dostál J, Marek R. Quaternary protoberberine alkaloids [J]. Phtochem, 2007, 38(19): 150-175.

[12] 王慧敏. 黄藤化学成分体外抗深部真菌活性研究[D]. 昆明:昆明医学院,2008.

[13] Fu J L, Tan C H, Lin L P, et al. Fibrarecisin, a novel

triterpenoid from *Fibraurea recisa* with antitumor activity [J]. Nat Prod Res,2007, 21(4): 351-353.

[14] 张举成,郭亚力,田茂军,等. 黄藤挥发性成分的 GC/MS 分析[J]. 云南化工,2006,33(1):41-43.

[15] 张举成,苏一兰,闵勇,等. 中药黄藤的微波萃取和成分研究[J]. 红河学院学报,2006,4(5):1-3.

[16] 闵勇,刘卫,姚立华,等. 大黄藤种子挥发油化学成分研究[J]. 安徽农业科学,2008,36(24):10512-10518.

[17] 袁瑾. 大黄藤营养成分分析[J]. 氨基酸和生物资源,2012,34(1):68-69.

[18] 赵武,陆荣宝,刘伟,等. 黄藤素研究进展[J]. 中国畜牧兽医,2014,41(5):267-270.

[19] 王建涛,孔哲,闫咏梅,等. 微量热法研究异喹啉类生物碱的抑菌活性[J]. 化学世界,2007,48(8):460-463.

[20] 于浩飞,周敏,吕小波,等. 合成黄藤素与天然黄藤素对正常小鼠碳粒廓清速率的影响[J]. 中国民族民间医药志,2012,21(18):62.

[21] 于浩飞,周敏,吕小波,等. 合成黄藤素与天然黄藤素药效对比实验研究[J]. 昆明医学院学报,2012,33(9):31-33.

[22] 陈熙,杨立军,周本江. 黄藤素体外抗阴道毛滴虫的药效学研究[J]. 中国病原生物学杂志,2012,7(6):449-451.

[23] 李馨雅. 黄藤素胶囊治疗慢性子宫内膜炎的临床观察[J]. 中国实用医药,2015,10(1):156-157.

[24] 朱作金,柯美珍,李逢春,等. 黄藤素对大鼠免疫功能的影响[J]. 广西医科大学学报,1995,12(4):518-519.

[25] 吴坤,潘强,杨珺,等. 黄藤乙醇提取物对人增生性瘢痕成纤维细胞抑制作用的研究[J]. 中国药学,2005,14(1):31-32.

[26] Ahouei M, Vaezi G, Moghaddam H K, et al. Effect of palmatine hydrochloride on cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Gor Univer Med Sci, 2013, 15(1): 38-44.

[27] Jia F, Zou G, Fan J, et al. Identification of palmatine as an inhibitor of West Nile virus [J]. Arch Virol, 2010, 15(58): 1325-1329.

[28] Wright C W, Marshall S J, Russell P F, et al. *In vitro* antiplasmodial, antiamoebic, and cytotoxic activities of some monomeric isoquinoline alkaloids [J]. Nat Prod, 2000, 63(12): 1683-1640.

[29] Chang Y L, Sunichi U, Mingtsuen H, et al. Effets of palmatine on isometric force and intracellular free calcium levels of vascular smooth muscle [J]. Life Sci, 1999, 64(8): 597-606.

[30] 陈荣华,傅胜才. 黄藤素的研制与应用文献综述[J]. 湖南畜牧兽医,2014(6):5-7.

[责任编辑 邹晓翠]