

· 综述 ·

补骨脂的化学成分及主要毒性研究进展

魏蒙蒙, 王树瑶, 杨维, 李鹰飞*, 李川
(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 补骨脂是豆科植物补骨脂的干燥成熟果实,性味辛、苦、温,归肾、脾经。补骨脂具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻等功效,外用可消风祛斑,主要用于治疗肾阳不足所致阳痿遗精、腰膝冷痛、肾虚作喘、外用也可治疗白癜风、斑秃。主要化学成分为香豆素类、单萜酚类、黄酮类,具有雌激素样作用以及抗炎、抗菌、抗真菌、抗氧化、抗肿瘤和免疫调节的活性,用于预防和治疗骨质疏松、细菌感染、哮喘和骨关节炎等。然而长期或大量服用补骨脂具有引发肝损伤的潜在危险,并有光毒性、肾毒性和生殖毒性,限制了其在临床中的应用。因此,充分了解补骨脂的化学成分谱,对全面掌握补骨脂致毒机制至关重要。通过对国内外关于补骨脂的文献查阅以及整理,该文对中药补骨脂的化学成分及其毒性研究进行系统综述,主要提供化合物的中英文名称,结构式,分子式,相对分子质量,CAS号以及近年来报道的关于补骨脂的毒性信息,为补骨脂后续的化学成分谱、药代、毒代动力学研究和补骨脂临床用药安全提供参考。

[关键词] 补骨脂; 化学成分; 毒性; 肝损伤

[中图分类号] R284.1;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)07-0207-13

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190517

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181120.1611.009.html>

[网络出版时间] 2018-11-21 16:24

Chemical Constituents of Psoraleae Fructus and Its Main Toxic Ingredients

WEI Meng-meng, WANG Shu-yao, YANG Wei, LI Ying-fei*, LI Chuan

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Psoraleae Fructus (Buguzhi) is dried mature fruit of *Psoralea corylifolia*. It is spicy and bitter in favor and warm in nature, and distributed to kidney and spleen meridians. Psoralea Fructus has the effects of warming kidney and tonifying Yang, absorbing Qi and relieving asthma, warming spleen and stopping diarrhea; for external use, it can remove beverage. It is mainly used to treat impotence and nocturnal emission cold and knee pain, kidney deficiency and asthma caused by kidney Yang deficiency; for external use, it can treat vitiligo and alopecia areata. Its principle chemical components are coumarins, monoterpene phenols, flavonoids, with an estrogen-like effect as well as anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, anti-oxidation, anti-tumor and immunomodulatory activities, and can be used for the prevention and treatment of osteoporosis, bacterial infections, asthma and osteoarthritis. However, the long-term administration with large doses of psoralen have the potential risk of causing liver damage, with phototoxicity, nephrotoxicity and reproductive toxicity, which restricts its application in clinical therapy. Therefore, it is essential to fully understand the chemical composition and mechanism of psoralen. Through the review and summarization of literatures about psoralen at home and abroad, this article systematically reviews the chemical constituents and toxicity of Psoralea Fructus, provides Chinese and English names, structural formulas, molecular formulas, molecular weights, CAS numbers of the compounds and

[收稿日期] 20181017(010)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81773990);国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-003-005)

[第一作者] 魏蒙蒙,在读硕士,从事有毒中药药代动力学研究,Tel:010-56288129,E-mail:2546054880@qq.com

[通信作者] *李鹰飞,博士,副研究员,从事中药药代动力学研究,Tel:010-56288129,E-mail:yfli@icmm.ac.cn

the toxicity information about psoralen reported in recent years, in order to provide a reference for further study on the compositional spectrum and pharmacokinetics, toxic kinetic studies and clinical medication safety of psoralen.

[Key words] Psoraleae Fructus; chemical components; toxicity; liver injury

中药补骨脂为豆科植物补骨脂 (*Psoralea corylifolia*) 的干燥成熟果实^[1], 始载于《雷公炮炙论》, 性味辛、苦、温, 归肾、脾经。补骨脂含有香豆素类、单萜酚类、黄酮类以及苯并呋喃类等多种化学成分并且药理作用广泛, 具有雌激素样作用及抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗菌、抗真菌和免疫调节等多种生物活性^[2-7], 补骨脂具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻等功效, 外用可消风祛斑, 主要用于治疗肾阳不足所致阳痿遗精、腰膝冷痛、肾虚作喘、外用也可治疗白癜风、斑秃。补骨脂是临床常用中药, 中成药复方二神丸、四神丸、加味青娥丸等均以补骨脂入药, 2015 年版《中国药典》收载含补骨脂的成方制剂达 41 种^[1]。但研究发现, 补骨脂长时间、大剂量服用可导致肝毒性、肾毒性、光毒性及生殖毒性^[8-13]。因此, 本文对中药补骨脂的化学成分及其毒性研究进行系统综述, 主要提供化合物的中英文名称、结构式、分子式、相对分子质量和 CAS 号以及近年来报道的关于补骨脂的毒性信息, 为补骨脂后续的化学成分谱、药代、毒代动力学研究以及补骨脂临床用药安全提供参考。

1 化学成分

目前, 补骨脂中共发现了 117 个化学成分, 主要包括香豆素类、单萜酚类、黄酮类化学成分以及苯并呋喃类和其他类化合物。

1.1 香豆素类 香豆素类成分是补骨脂的主要药效成分之一^[14], 目前已从补骨脂中提取分离的香豆素类化学成分共 17 个, 其中呋喃香豆素类 7 个, 拟雌内酯类 8 个, 吡喃香豆素类 1 个和其他香豆素类 1 个。

1.1.1 呋喃香豆素 1933 年 Jois 等^[15]从补骨脂中分离得到第一个呋喃香豆素类化合物补骨脂素 (1), 之后又发现了异补骨脂素 (2)^[16]。Shigeo 等^[17]首次在补骨脂中发现补骨脂呋喃香豆精 (3)。QIAO 等^[18]从补骨脂的甲醇提取物中分离鉴定了 2 个糖苷成分补骨脂苷 (6) 和异补骨脂苷 (7)。此外还发现补骨脂中存在 5-甲氧基补骨脂素 (4) 和 8-甲氧基补骨脂素 (5)^[19]。呋喃香豆素类化合物结构见图 1。

1.1.2 拟雌内酯类 Khastgin 等^[20]于 1948 年分离得到补骨脂定 (11); Gupta 等^[21]分离得到双羟异补

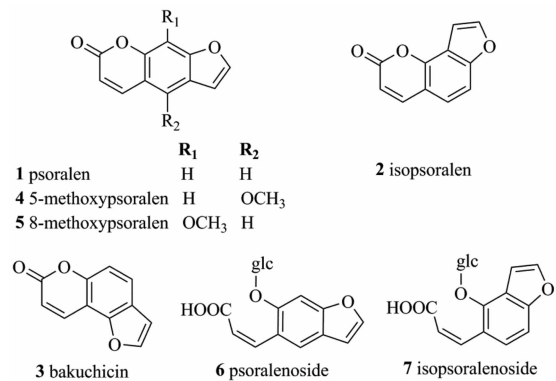


图 1 呋喃香豆素类化合物结构式
Fig. 1 Structure of furanocoumarins

骨脂定 (15); Gupta 等^[22]在补骨脂中得到了 3 种微量成分, 补骨脂香豆雌烷 A (13), 补骨脂香豆雌烷 B (14) 和槐属香豆雌烷 A (10)^[23]; 彭国平等^[24]从补骨脂中分离得到新补骨脂素 (8); 邱蓉丽等^[25]从补骨脂中分离得到 4'', 5''-去氢异补骨脂定 (9)。此外还存在补骨脂定-2', 3'-环氧化物 (12)^[26-28]。拟雌内酯类化合物结构见图 2。

1.1.3 吡喃香豆素 Srinivasan 等^[29]从补骨脂中分得 1 个具有抗真菌活性的吡喃香豆素类成分吡喃骈香豆精 (16)。吡喃香豆素类化合物结构见图 3。

1.1.4 其他香豆素 2013 年 Limper 等^[30]分得 1 个其他香豆素成分 7, 2, 4'-三羟基-3-芳基香豆素 (17)。其他香豆素类化合物结构见图 4。

1.2 单萜酚类 单萜酚类化合物是补骨脂中具有挥发性的一类化合物, 目前共发现该类成分 25 个。1966 年 Mehta 等^[31]首次从补骨脂中成功提取分离单萜酚类化合物补骨脂酚 (20)。SUN 等^[32]从补骨脂的醇提物中分离得到一个具有抑制 DNA 复制活性的化合物 corylifolin (18)。HUANG 等^[33]分得单萜酚类成分 Δ¹-3-补骨脂酚 (19), 15-去甲基-12, 13-二氢-13 酮基补骨脂酚 (23), 12, 13-二氢-13-羟基补骨脂酚 (31), Δ¹⁰-12, 13-二氢-12-(R)-甲氧基异补骨脂酚 (32), Δ¹⁰-12, 13-二氢-12-(S)-甲氧基异补骨脂酚 (33), 13-甲氧基异补骨脂酚 (34) 和 13-乙氧基异补骨脂酚 (39)。此外还包括 psoracorylifols A (35), B (36), C (37), D (27), E (28)^[34], Δ¹-3-羟基补骨脂酚 (24), Δ³-2-羟基补骨脂酚 (25), 12, 13-环氧补骨脂酚 (26), 12, 13-二羟基补骨脂酚 (38), 环补骨脂

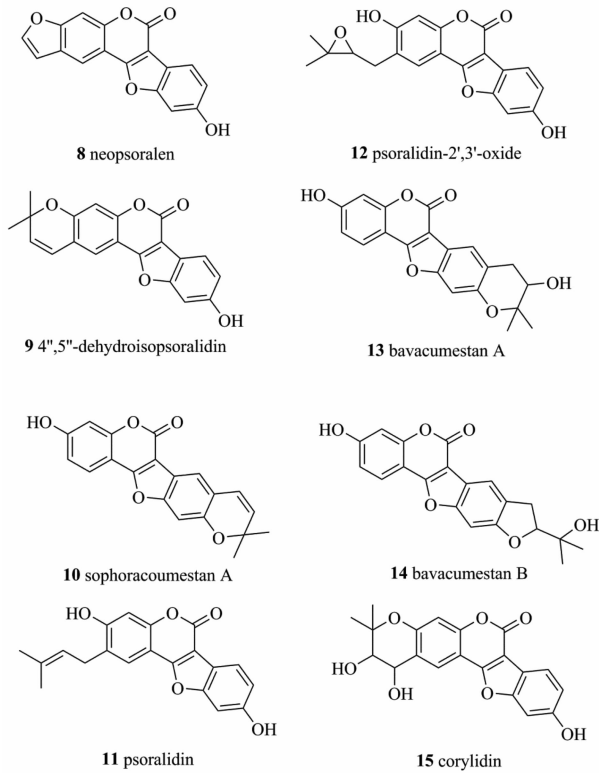


图 2 拟雌内酯类化合物结构式
Fig. 2 Structure of pseudolactone

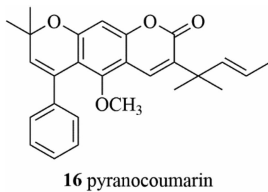


图 3 吡喃香豆素类化合物结构式
Fig. 3 Structure of pyranocoumarins

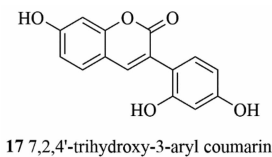


图 4 其他香豆素类化合物结构式
Fig. 4 Structure of other coumarins

酚 A (21), B (22), C (30), 双补骨脂酚 A (41), B (42), (12*S*)-双补骨脂酚 C (40)^[35] 和 4-[(1*R*,2*R*,3*S*)-2-羟基-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)-3-乙基环己基]苯酚 (29)^[36]。单萜酚类化合物结构见图 5。

1.3 黄酮类 黄酮类化合物是存在于补骨脂中的主要化学成分之一,具有抗肝毒、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化等生物活性^[37]。目前从补骨脂中分离得到的黄酮类化合物共计 53 个,其中黄酮化合物 6 个、二氢黄酮化合物 6 个、查尔酮化合物 15 个和异

黄酮化合物 26 个。

1.3.1 黄酮 从补骨脂中分离得到的黄酮类化合物 7,3',4'-三羟基-8-异戊烯基黄酮 (46)^[38] 和补骨脂色烯黄酮 (45)^[39] 均为异戊烯基黄酮^[40]。Yadava 等^[41] 得到 3,5,3',4'-四羟基-7-甲氧基黄酮-3'-*O*- α -*L*-吡喃木糖(1 \rightarrow 3)-*O*- α -*L*-吡喃阿拉伯糖(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-半乳糖苷 (48)。此外,在补骨脂中发现的黄酮类成分还有 5,7,4'-三羟基黄酮 (44)^[42-43],4'-甲氧基黄酮 (43)^[44] 黄芩苷 (47)^[23]。黄酮类化合物结构见图 6。

1.3.2 二氢黄酮 Bhalla 等^[45] 从补骨脂中分得 3 个二氢黄酮类成分补骨脂二氢黄酮 (51),又名补骨脂甲素、异补骨脂二氢黄酮 (52) 和补骨脂二氢黄酮甲醚 (53)。刘桦等^[42] 分得呋喃(2'',3'',7,6)-4'-羟基二氢黄酮 (49)。此外还存在 6-异戊烯基柚皮素 (54) 和 7,8-二氢-8-(4-羟基苯基)-2,2-二甲基-2*H*,6*H*-苯并[1,2-*b*:5,4-*b'*]二吡喃-6-酮 (50)^[40]。二氢黄酮类化合物结构见图 7。

1.3.3 查尔酮 Bhalla 等^[45] 从补骨脂中分离得到 2 个新的查尔酮类化合物补骨脂查尔酮 (59) 和异补骨脂查尔酮 (60),又名补骨脂乙素。赵国强^[46] 从补骨脂中提取分离了补骨脂色酚酮 (66)。Chopra 等^[44] 报道了补骨脂中含有补骨脂呋喃查尔酮 (65),又名补骨脂色烯查尔酮/巴库查尔酮) 和 (2*E*)-1-[(2*S*,3*S*)-2,3-二氢-3,4-二羟基-2-(1-羟基-1-甲基乙基)-5-苯并呋喃]-3-(4-羟基苯)-2-丙烯-1-酮 (67)。YIN 等^[38] 分得 3,4,2',4'-四羟基-3'-异戊烯基查尔酮 (63)。Tewari 等^[47] 分离鉴定了 (*R*,*Z*)-2-氧-3,4,5,6,7,10-六氢-2*H*-氧杂环癸烷-5-基十三烷 (68) 和补骨脂色烯素 (57)。Agarwal 等^[48] 分得 4,2'-二羟基-2''-(1'''-甲基乙基)-2'',3''-二氢-(4'',5'',3',4')呋喃查尔酮 (61) 和 4'-*O*-甲基补骨脂查尔酮 (62)。2013 年 Limper 等^[30] 发现补骨脂中具有强烈蛋白激酶抑制作用的黄当归醇 (69)。据文献记载,补骨脂中还含有 4,2',4'-三羟基-3'-(3''-甲基-2''-羟基-3''-丁烯基)查尔酮 (64),新补骨脂查耳酮 (55),异新补骨脂查耳酮^[27] (56),异补骨脂色烯素 (58)^[21,23,27,30]。查尔酮类化合物结构见图 8。

1.3.4 异黄酮 目前发现补骨脂中异黄酮类化合物共有 23 个。RUAN 等^[49] 发现了一种新的异黄酮类化合物 4',7-二羟基-3'-牻牛儿基异黄酮 (88)。杨彤彤等^[39] 分得新异黄酮成分补骨脂新异黄酮 (90)。董伟等^[50] 分得补骨脂异黄酮 A (81)。SONG 等^[51] 发现了补骨脂中两个新化合 7-羟基-

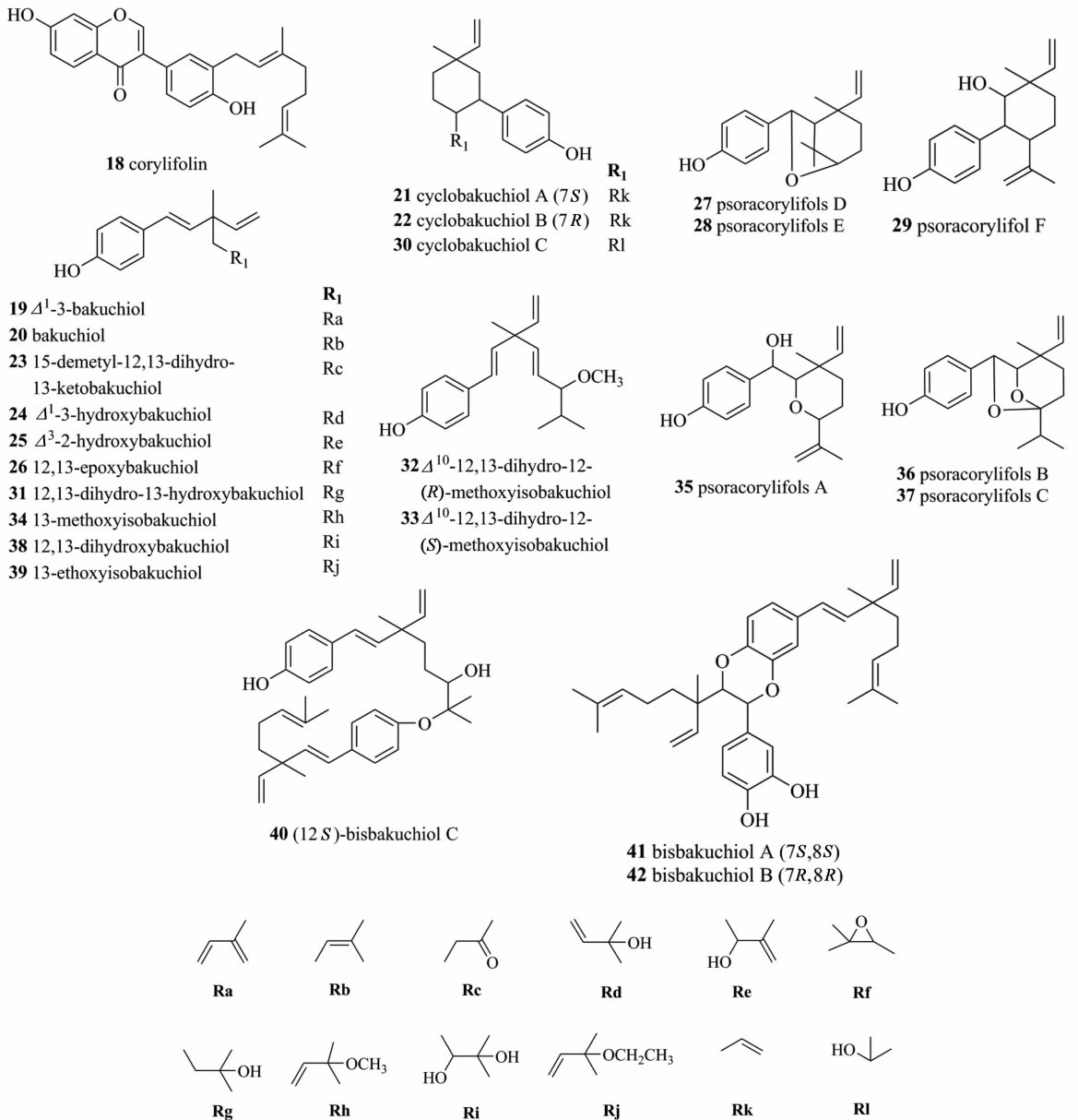


图 5 单萜酚类化合物结构式
Fig. 5 Structure of meroterpenes

(2''-异丙醇基-3',4'-二氢呋喃)异黄酮(83)和7-羟基-(1''-羟基-2''-异丙醇基-3',4'-二氢呋喃)异黄酮(87)。Hsu 等^[52]通过优化的高效液相色谱法分得大豆苷元(70)和鹰嘴豆芽素 A(73)。此外还有 5,7,4'-三羟基-6-异戊烯基异黄酮(84),3'-二甲基烯丙基染料木黄酮(85)^[30],补骨脂异黄酮(75)又名补骨脂宁,刺桐素 A(76),新补骨脂异黄酮(77),异新补骨脂异黄酮(78),8-异戊烯基大豆苷元(80),补骨脂异黄酮醇(82),7-甲氧基补骨脂醇(86)和 3''-乙酰氧基-7-甲氧基补骨脂醇(89)^[40],新补骨脂宁(79),补骨脂异黄酮苷(92),补骨脂异黄酮醛(72),补骨脂异黄酮醛甲基醚(74),大豆苷(91),5,

7,4'-三羟基异黄酮(71)^[27]。异黄酮类化合物结构见图 9。

1.4 苯并呋喃类 补骨脂中存在 2 个苯并呋喃类化合物^[44],分别为补骨脂苯并呋喃酚(93)和异补骨脂苯并呋喃酚(94)。苯并呋喃类化合物结构见图 10。

1.5 其他类化学成分 除上述成分外,补骨脂中还存在 23 种其他的化合物^[23,25,27-28],分别为三十烷,松醇,豆甾醇,胡萝卜苷,磷脂,对羟基苯甲酸,对羟基苯甲醛,对羟基苯甲醇,对羟基苯甲酸甲酯,树脂,补骨脂醛, β -谷甾醇-D-葡萄糖苷,葡萄糖,棉子糖,尿嘧啶,亚油酸,亚麻酸,三酰甘油,游离脂肪酸,

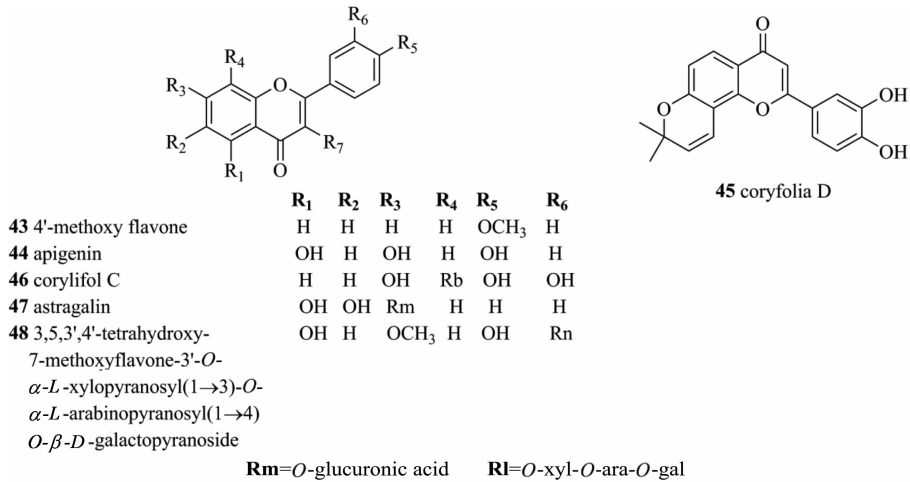


图 6 黄酮类化合物结构式

Fig. 6 Structure of flavonoids

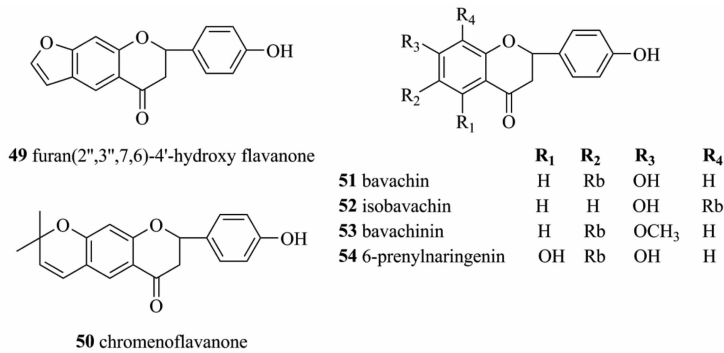


图 7 二氢黄酮类化合物结构式

Fig. 7 Structure of flavanone

甘油二酯,甘油单酯,脂肪,极性类脂。

除其他类成分外,补骨脂中 94 个化合物的中英文名,分子式及精确相对分子质量信息见表 1。

2 毒性

中药补骨脂药理作用广泛,但长时间大剂量服用时可导致毒性。目前已发现的补骨脂毒性主要有肝毒性、光毒性、肾毒性和生殖毒性。

2.1 肝毒性 Cheung 等^[8]发现补骨脂能引起肝损伤,临床亦有报道^[9]其可引起急性淤胆型肝炎。周昆等^[53]研究发现,5.3 g·kg⁻¹补骨脂水提液(主要含补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素和异补骨脂素)连续 12 周给药后可使实验大鼠的肝细胞出现浑浊性肿胀和脂肪变性,个别区域可见肝细胞坏死。另有研究表明,补骨脂呋喃香豆精对 CYP1A1 和 CYP1A2 具有强烈的选择性竞争性抑制作用^[54];而 CYP1A 家族参与生物活化、代谢和解毒,主要分布在肝脏中,因此推测补骨脂呋喃香豆精可能通过药物与药物相互作用引起肝毒性。

鼠灌胃给予 1.875,1.250,0.625 g·kg⁻¹的补骨脂醇提物后,肝脏发生胆汁淤积型的肝脏损伤,相关胆汁合成和转运酶受到破坏,其毒性呈性别依赖性,补骨脂更易造成雌性大鼠肝脏损伤^[55]。补骨脂中的香豆素成分可通过影响肝微粒体 P450 (CYP450),造成转氨酶升高的肝脏损伤^[56]。香豆素产生的肝脏毒性可能与其降低线粒体功能及线粒体 CYP2E1 的表达密切相关^[57];补骨脂甲素和 corylifol A 等黄酮成分可抑制人肝微粒体中的葡萄糖醛酸转移酶 1A1,使机体中胆红素水平升高^[58]。张秀娟等^[59]以补骨脂 6,3,1.5 g·kg⁻¹给予昆明小鼠灌胃,连续给药 28 d,可引起小鼠肝细胞肿胀、坏死,血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT),天门冬氨酸氨基转移酶 (AST),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白细胞介素 (IL)-6 活性增加;肝细胞线粒体膜电位,随着给药剂量的增加显著降低,对小鼠肝脏具有明显的损伤作用。毕亚男等^[60]报道,补骨脂水提物的毒性可能存在性别差异,且其毒性与剂量相关。采用补骨脂生药 20,40,80

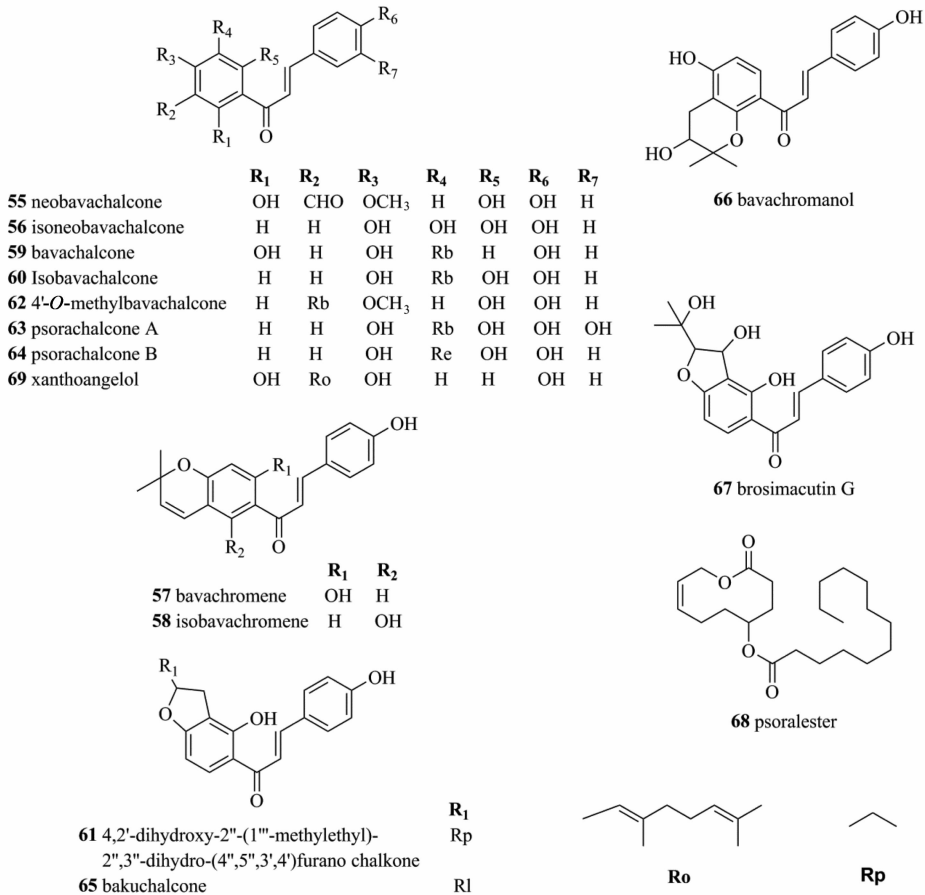


图 8 查尔酮类化合物结构式
Fig. 8 Structure of chalcone

$g \cdot kg^{-1}$ 给药, 各组小鼠肝脏出现肿胀变性, $20 g \cdot kg^{-1}$ 可导致肝脏胆盐输出泵 (BSEP) 和钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白 (NTCP) 均显著降低。提示补骨脂水提物大剂量灌胃给药对小鼠肝毒性明显, 其机制可能与影响胆酸转运体的表达有关。研究发现^[61-62], 使用补骨脂水提物灌胃进行急性毒性实验 ($18.6 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$) 小鼠半小时内全部死亡, 肝组织充血, 肝细胞轻度水肿, 亚急性毒性实验提示补骨脂组高剂量组 ($1.6 g \cdot kg^{-1}$) 肝细胞出现轻中度水肿; 使用补骨脂乙醇提取物进行急性毒性实验 (剂量 $12 g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$), 70% 动物死亡, 可见肝脏中央静脉扩张充血, 亚急性毒性实验提示补骨脂组中、高剂量组 ($0.6, 1.3 g \cdot kg^{-1}$) 组肝细胞坏死, 且具有性别差异。文献报道过量补骨脂引发肝损伤的相关实验^[63-66]。

2.2 光毒性 补骨脂素在临床可治疗白癜风、寻常性银屑病和 Sezary 综合征等皮肤病^[67]。1973 年补骨脂首次联合长波紫外线 (UVA) 治疗银屑病 (简称 PUVA 疗法)^[68]。补骨脂具有较强的光敏活性, 补骨脂可致光毒性接触性皮炎, 其化学成分 8-甲氧基

补骨脂素和 5-甲氧基补骨脂素作用最强^[10-11, 69]。研究表明^[70], 口服 5-甲氧基补骨脂素致光毒性反应的剂量为 $10 \sim 15 mg \cdot kg^{-1}$, 8-甲氧基补骨脂素的则为 $3 \sim 5 mg \cdot kg^{-1}$, 因此采用 5-甲氧基补骨脂素代替 8-甲氧基补骨脂素可以降低出现光毒性过敏反应的几率, 且同样能达到治疗的目的。

2.3 肾毒性 补骨脂酚对肾细胞产生毒性的可能机制有直接损伤细胞膜、致细胞凋亡和干预细胞有丝分裂从而抑制细胞增殖^[71]。亦有研究表明^[71-72], 当与大鼠肝匀浆共孵育后, 补骨脂酚对 HK-2 的细胞毒性明显降低, 表明补骨脂酚经过肝微粒体酶的代谢后, 可能转化为低毒或无毒的物质。

2.4 生殖毒性 Takizawa 等^[13] 研究发现, 补骨脂提取物可抑制发育大鼠的雄激素水平、减轻睾丸和附睾质量、损伤曲细精管内的生殖细胞等进而产生生殖毒性。而小鼠长期食用治疗剂量的补骨脂素会导致其子宫质量减轻、卵巢功能下降、排卵减少、雌激素水平降低, 提示补骨脂素可对生殖系统产生毒性^[73]。生精小管中长形精子细胞的损失、生殖细胞

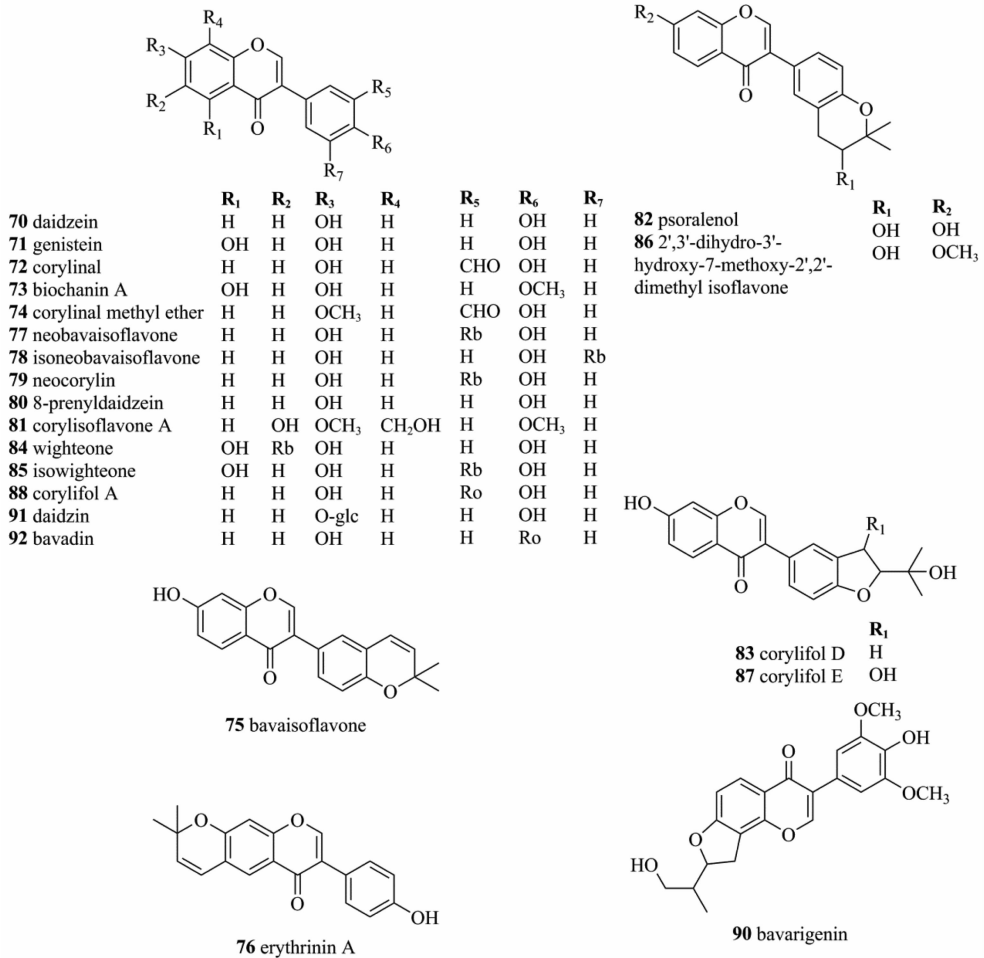


图 9 异黄酮类化合物结构式
Fig.9 Structure of isoflavone

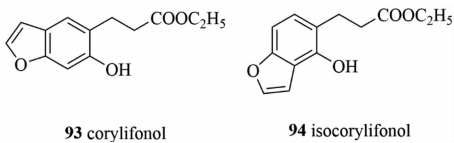


图 10 苯并呋喃类化合物结构式
Fig.10 Structure of benzofuran

的退化和变性、肾小管变性和间质细胞萎缩、血清睾

表 1 补骨脂化学成分信息

Table 1 Information of chemical components in Psoraleae Fructus

分类	编号	中文名称	英文名称	分子式	相对分子质量	CAS 号	文献
呋喃香豆素	1	补骨脂素	psoralen	C ₁₁ H ₆ O ₃	186.031 7	66-97-7	[15]
	2	异补骨脂素	isopsoralen	C ₁₁ H ₆ O ₃	186.031 7	523-50-2	[16]
	3	补骨脂呋喃香豆精	bakuchicin	C ₁₁ H ₆ O ₃	186.031 7	4412-93-5	[17]
	4	5-甲氧基补骨脂素	5-methoxypsoralen	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.042 3	484-20-8	[19]
	5	8-甲氧基补骨脂素	8-methoxypsoralen	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.042 3	298-81-7	[19]
	6	补骨脂苷	psoralenoside	C ₁₇ H ₁₈ O ₉	366.095 1	905954-17-8	[18]
	7	异补骨脂苷	isopsoralenoside	C ₁₇ H ₁₈ O ₉	366.095 1	905954-18-9	[18]

酮和垂体分泌卵泡刺激素水平降低、雄激素睾丸间质细胞功能和垂体-睾丸轴的不同步扰动等均是补骨脂素引起生殖毒性的因素^[13]。怀孕小鼠灌胃给予补骨脂水提物每日 8 g·kg⁻¹后,其胚胎的总胎数、活胎数和活胎率下降,吸收胎、吸收胎率、着床后损失和着床后损失率有所升高,虽未见明显畸形胎和胚胎干细胞的细胞毒性,但补骨脂水提物具有潜在的

续表 1

分类	编号	中文名称	英文名称	分子式	相对分子质量	CAS 号	文献
拟雌内酯	8	新补骨脂素	neopsoralen	C ₁₇ H ₈ O ₅	293.037 2	189295-00-9	[24]
	9	4",5"-去氢异补骨脂定	4", 5"-dehydroisopsoralidin (psoracoumestan)	C ₂₀ H ₁₄ O ₅	334.084 1	65639-51-2	[25]
	10	槐属香豆雌烷 A	sophoracoumestan A	C ₂₀ H ₁₄ O ₅	334.084 1	77369-93-8	[23]
	11	补骨脂定	psoralidin	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	336.099 8	18642-23-4	[20]
	12	补骨脂定-2',3'-环氧化物	psoralidin-2',3'-oxide	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	352.094 7	1222451-89-9	[26]
	13	补骨脂香豆雌烷 A	bavacumestan A	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	352.094 7	129385-63-3	[22]
	14	补骨脂香豆雌烷 B	bavacumestan B	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	352.094 7	129385-64-4	[22]
吡喃香豆素	15	双羟异补骨脂定	corylidin	C ₂₀ H ₁₆ O ₇	368.089 6	63109-31-9	[21]
	16	吡喃骈香豆精	pyranocoumarin	C ₂₇ H ₂₈ O ₄	416.198 8	518-20-7	[29]
其他香豆素	17	7,2,4'-三羟基-3-芳基香豆素	7,2,4'-trihydroxy-3-aryl coumarin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.052 8	1401024-37-0	[30]
单萜酚类	18		corylifolin	C ₁₃ H ₁₆ O	188.120 1	471295-16-6	[32]
	19	Δ ¹ -3-补骨脂酚	Δ ¹ -3-bakuchiol	C ₁₈ H ₂₂ O	254.167 1	208994-44-9	[33]
	20	补骨脂酚	bakuchiol	C ₁₈ H ₂₄ O	256.182 7	10309-37-2	[31]
	21	环补骨脂酚 A	cyclobakuchiol A	C ₁₈ H ₂₄ O	256.182 7	168400-03-1	[35]
	22	环补骨脂酚 B	cyclobakuchiol B	C ₁₈ H ₂₄ O	256.182 7	168400-04-2	[35]
	23	15-去甲基-12,13-二氢-13 酮基补骨脂酚	15-demetyl-12, 13-dihydro-13-ketobakuchiol	C ₁₇ H ₂₂ O ₂	258.162 0	1998064-22-4	[33]
	24	Δ ¹ -3-羟基补骨脂酚	Δ ¹ -3-hydroxybakuchiol	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272.177 6	178765-54-3	[35]
	25	Δ ³ -2-羟基补骨脂酚	Δ ³ -2-hydroxybakuchiol	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272.177 6	178765-49-6	[35]
	26	12,13-环氧补骨脂酚	12,13-epoxybakuchiol	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272.177 6	150225-85-7	[35]
	27	4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-2,8,8-三甲基-2-乙炔基-6-氧杂环[3.2.1]辛-7-基]苯酚	psoracorylifols D	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272.177 6	879291-00-6	[34]
	28	4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-2,8,8-三甲基-2-乙炔基-6-氧杂环[3.2.1]辛-7-基]苯酚	psoracorylifols E	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272.177 6	879291-01-7	[34]
	29	4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-2-羟基-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)-3-乙炔基环己基]苯酚	psoracorylifol F	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272.177 6	1456600-42-2	[36]
	30	环补骨脂酚 C	cyclobakuchiol C	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	274.193 3	955934-48-2	[35]
	31	12,13-二氢-13-羟基补骨脂酚	12,13-dihydro-13-hydroxybakuchiol	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	274.193 3	1998064-19-9	[33]
	32	Δ ¹⁰ -12,13-二氢-12-(<i>R</i>)-甲氧基异补骨脂酚	Δ ¹⁰ -12, 13-dihydro-12-(<i>R</i>)-methoxyisobakuchiol	C ₁₉ H ₂₆ O ₂	286.193 3	1998064-20-2	[33]
	33	Δ ¹⁰ -12,13-二氢-12-(<i>S</i>)-甲氧基异补骨脂酚	Δ ¹⁰ -12, 13-dihydro-12-(<i>S</i>)-methoxyisobakuchiol	C ₁₉ H ₂₆ O ₂	286.193 3	1998064-21-3	[33]
	34	13-甲氧基异补骨脂酚	13-methoxyisobakuchiol	C ₁₉ H ₂₆ O ₂	286.193 3	1998064-17-7	[33]
	35	4-[(<i>S</i>)-羟基基[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)-3-乙炔基四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基]甲基]苯酚	psoracorylifols A	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	288.172 5	879290-97-8	[34]
	36	4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-5-异丙醇-2-甲基-2-乙炔基-6,8-二氧杂[3.2.1]辛-7-基]苯酚	psoracorylifols B	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	288.172 5	879290-98-9	[34]

续表 1

分类	编号	中文名称	英文名称	分子式	相对分子质量	CAS 号	文献
	37	4-[(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>S</i>)-5-异丙醇-2-甲基-2-乙 烯基-6, 8-二氧杂 [3.2.1]辛-7-基]苯酚	psoracorylifols C	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	288.172 5	879290-99-0	[34]
	38	12,13-二羟基补骨脂酚	12,13-dihydroxybakuchiol	C ₁₈ H ₂₆ O ₃	290.188 2	1083198-32-6	[35]
	39	13-乙氧基异补骨脂酚	13-ethoxyisobakuchiol	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	300.208 9	1998064-18-8	[33]
	40	(12 <i>S</i>)-双补骨脂酚 C	(12 <i>S</i>)-bisbakuchiol C	C ₃₆ H ₄₈ O ₃	528.360 3	1030374-93-6	[35]
	41	双补骨脂酚 A	bisbakuchiol A	C ₃₆ H ₄₆ O ₄	542.339 6	960506-97-2	[35]
	42	双补骨脂酚 B	bisbakuchiol B	C ₃₆ H ₄₆ O ₄	542.339 6	960506-99-4	[35]
黄酮	43	4'-甲氧基黄酮	4'-methoxy flavone	C ₁₆ H ₁₂ O ₃	252.078 6	4143-74-2	[44]
	44	5,7,4'-三羟基黄酮	apigenin	C ₁₅ H ₁₀ O ₃	270.052 8	520-36-5	[42]
	45	补骨脂色烯黄酮	coryfolia D	C ₂₀ H ₁₆ O ₃	336.099 8	1252579-38-6	[39]
	46	7,3',4'-三羟基-8-异戊烯基黄酮	corylifol C	C ₂₀ H ₁₈ O ₃	338.115 4	775351-91-2	[38]
	47	黄芩苷	astragalin	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	446.084 9	21967-41-9	[23]
	48	3,5,3',4'-四羟基-7-甲氧基黄酮-3'- <i>O</i> - α - <i>L</i> -吡喃木糖(1 \rightarrow 3)- <i>O</i> - α - <i>L</i> -吡喃阿拉伯糖(1 \rightarrow 4)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -半乳糖苷	3, 5, 3', 4'-tetrahydroxy-7-methoxyflavone-3'- <i>O</i> - α - <i>L</i> -xylopyranosyl (1 \rightarrow 3)- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranosyl (1 \rightarrow 4)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactopyranoside	C ₃₂ H ₃₈ O ₂₀	742.195 6	871736-67-3	[41]
二氢黄酮	49	呋喃(2'',3'',7,6)-4'-羟基二氢黄酮	furan(2'',3'',7,6)-4'-hydroxy flavanone	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	280.073 6	1454619-70-5	[42]
	50	7,8-二氢-8-(4-羟基苯基)-2,2-二甲基-2H,6H-苯并[1,2-b:5,4-b']二吡喃-6-酮	chromenoflavanone	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	322.120 5	78316-28-6	[40]
	51	补骨脂二氢黄酮(补骨脂甲素)	bavachin	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	324.136 2	19879-32-4	[45]
	52	异补骨脂二氢黄酮	isobavachin	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	324.136 2	31524-62-6	[45]
	53	补骨脂二氢黄酮甲醚	bavachinin	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	338.151 8	19879-30-2	[45]
	54	6-异戊烯柚皮素	6-prenylnaringenin	C ₂₀ H ₂₀ O ₃	340.131 1	68236-13-5	[40]
查尔酮	55	新补骨脂查耳酮	neobavachalcone	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	314.079 0	65621-10-5	[21]
	56	异新补骨脂查耳酮	isoneobavachalcone	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	314.079 0	76444-57-0	[27]
	57	补骨脂色烯素	bavachromene(psorachmene)	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	322.120 5	41743-38-8	[47]
	58	异补骨脂色烯素	isobavachromene	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	322.120 5	56083-03-5	[23]
	59	补骨脂查尔酮	bavachalcone	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	324.136 2	28448-85-3	[45]
	60	异补骨脂查尔酮(补骨脂乙素)	isobavachalcone(corylifolinin)	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	324.136 2	20784-50-3	[45]
	61	4,2'-二羟基-2''-(1'''-甲基乙基)-2'',3''-二氢-(4'',5'',3',4')呋喃查尔酮	4,2'-dihydroxy-2''-(1'''-methylethyl)-2'', 3''-dihydro-(4'', 5'', 3', 4') furano chalkone	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	324.136 2	929258-80-0	[48]
	62	4'- <i>O</i> -甲基补骨脂查尔酮	4'- <i>O</i> -methylbavachalcone (4, 2'-dihydroxy-4'-methoxy-5''-(3''', 3'''-dimethyl allyl) chalkone)	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	338.151 8	20784-60-5	[48]
	63	3,4,2'4'-四羟基-3'-异戊烯基查尔酮	psorachalcone A (corylifol B)	C ₂₀ H ₂₀ O ₃	340.131 1	775351-90-1	[38]
	64	4,2',4'-三羟基-3''-(3''-甲基-2''-羟基-3''-丁烯基)查尔酮	psorachalcone B (1-[2,4-dihydroxy-3-(2-hydroxyl-3-methyl-3-butenyl) pheny]-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one)	C ₂₀ H ₂₀ O ₃	340.131 1	851679-79-3	[40]

续表 1

分类	编号	中文名称	英文名称	分子式	相对分子质量	CAS 号	文献
	65	补骨脂呋喃查尔酮(补骨脂色烯查尔酮/巴库查尔酮)	bakuchalcone	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	340.131 1	84575-13-3	[44]
	66	补骨脂色酚酮	bavachromanol	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	340.131 1	76820-56-9	[46]
	67	(2E)-1-[(2S,3S)-2,3-二氢-3,4-二羟基-2-(1-羟基-1-甲基乙基)-5-苯并呋喃]-3-(4-羟基苯)-2-丙烯-1-酮	brosimacutin G	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	356.126 0	350221-50-0	[44]
	68	(R,Z)-2-氧-3,4,5,6,7,10-六氢-2H-氧杂环癸烷-5-基十三烷	psoralester	C ₂₂ H ₃₈ O ₄	366.277 0	1232179-60-0	[47]
	69	黄当归醇	xanthoangelol	C ₂₅ H ₂₈ O ₄	392.198 8	62949-76-2	[30]
异黄酮	70	大豆苷元	daidzein	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	254.057 9	486-66-8	[52]
	71	5,7,4'-三羟基异黄酮	genistein	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.052 8	446-72-0	[27]
	72	补骨脂异黄酮醛	corylinal	C ₁₆ H ₁₀ O ₅	282.052 8	1177438-67-3	[30]
	73	鹰嘴豆芽素 A	biochanin A	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	284.068 5	491-80-5	[52]
	74	补骨脂异黄酮醛甲基醚	corylinal methyl ether	C ₁₇ H ₁₂ O ₅	296.068 5	65615-50-1	[30]
	75	补骨脂异黄酮(补骨脂宁)	bavaisoflavone	C ₂₀ H ₁₆ O ₄	320.104 9	53947-92-5	[30]
	76	刺桐素 A	erythrinin A	C ₂₀ H ₁₆ O ₄	320.104 9	63807-86-3	[30]
	77	新补骨脂异黄酮	neobavaisoflavone	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	322.120 5	41060-15-5	[30]
	78	异新补骨脂异黄酮	isoneobavaisoflavone	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	322.120 5	40357-43-5	[30]
	79	新补骨脂宁	neocorylin	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	322.120 5	41060-15-5	[30]
	80	8-异戊烯基大豆苷元	8-prenyldaidzein	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	322.120 5	135384-00-8	[30]
	81	补骨脂异黄酮 A	corylisoflavone A	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	328.094 7	1801421-81-7	[50]
	82	补骨脂异黄酮醇	psoralenol	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	338.115 4	70522-30-4	[30]
	83	7-羟基-(2"-异丙醇基-3',4'-二氢呋喃)异黄酮	corylifol D	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	338.115 4	1589084-22-9	[51]
	84	5,7,4'-三羟基-6-异戊烯基异黄酮	wighteone	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	338.115 4	51225-30-0	[30]
	85	3'-二甲基烯丙基染料木黄酮	isowighteone	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	338.115 4	68436-47-5	[30]
	86	7-甲氧基补骨脂醇	2',3'-dihydro-3'-hydroxy-7-methoxy-2',2'-dimethyl isoflavone	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	352.131 1	76647-94-4	[30]
	87	7-羟基-(1"-羟基-2"-异丙醇基-3',4'-二氢呋喃)异黄酮	corylifol E	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	354.110 3	1589084-22-9	[51]
	88	4',7-二羟基-3'-犍牛儿基异黄酮	corylifol A (3'-geranyl-4',7-dihydroxyisoflavone, corylinin)	C ₂₅ H ₂₆ O ₄	390.183 1	775351-88-7	[49]
	89	3'-乙酰氧基-7-甲氧基补骨脂醇	3'-(acetyloxy)-2',3'-dihydro-7-methoxy-2',2'-dimethyl isoflavone	C ₂₃ H ₂₂ O ₆	394.141 6	70522-33-7	[40]
	90	补骨脂新异黄酮	bavarigenin	C ₂₂ H ₂₂ O ₇	398.136 6	1778-88-7	[39]
	91	大豆苷	daidzin	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	416.110 7	552-66-9	[30]
	92	补骨脂异黄酮苷	bavadin	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₃	562.168 6	949588-62-9	[30]
苯并呋喃类	93	补骨脂苯并呋喃酚	corylifonol	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	234.089 2	2109911-62-6	[44]
	94	异补骨脂苯并呋喃酚	isocorylifonol	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	234.089 2	2103952-09-4	[44]

生殖及胚胎毒性^[74]。

2.5 其他毒性 5,8-MOP 可产生皮肤毒性的同

时,还具有造成光敏性的细胞毒性、致染色体突变和致染色体断裂的潜在危险^[75]。季宇彬等^[76]研究发

现,补骨脂二氢黄酮甲醚作用于 HepaRG 细胞后通过损伤线粒体诱导细胞凋亡和坏死。

3 结语与展望

补骨脂是具有补肾壮阳,温脾止泻之效的传统中药。现代科学发现补骨脂中含有多种化学成分,且除传统功效外,还有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗菌等多重药理作用,具有良好的发展前景。随着适应症的增多,为保证补骨脂临床用药安全,应对药物的毒性进行较为系统的研究,确保疗效的可靠性。目前关于补骨脂中补骨脂素、异补骨脂素和补骨脂酚所作用的毒性部位基本确定,但其毒性机制及最小有效剂量、最小中毒剂量、最小致死量等关于用药安全有效的治疗窗问题目前仍不确定。除以上成分外,补骨脂中如黄酮类等成分尽管也具有较好的生物活性,但关于这些成分的毒性研究报道较少。此外,关于补骨脂与含补骨脂的中药复方制剂的毒性比较研究以及补骨脂是否会与药物相互作用等,目前也鲜有报道。以上问题需要进一步去探求及验证,也是未来补骨脂毒性相关研究值得努力的方向。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:187-188.

[2] ZHANG X, ZHAO W, WANG Y, et al. The chemical constituents and bioactivities of *Psoralea corylifolia* Linn.: a review [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44 (1): 35-60.

[3] 韦妍妍,张紫佳,徐颖,等. 补骨脂对去卵巢大鼠雌激索样作用研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (13):158-161.

[4] Prasad N R A, Nandi C, Balasubramanian S, et al. Antidermatophytic activity of extracts from *Psoralea corylifolia* (Fabaceae) correlated with the presence of a flavonoid compound [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 91 (1):21-24.

[5] Lim S H, Ha T Y, Kim S R, et al. Ethanol extract of *Psoralea corylifolia* L. and its main constituent, bakuchiol, reduce bone loss in ovariectomised Sprague-Dawley rats[J]. *Br J Nutr*, 2008, 101(7):1031-1039.

[6] 李劲平,谢保平,章文娟,等. 补骨脂素通过调控 CD4⁺T 细胞分化抑制 RAW264.7 向破骨细胞分化和骨吸收[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(6):1228-1234.

[7] 朱羿霖,刘军楼,金妙文. 补骨脂素抗肿瘤实验研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(5):95-97.

[8] Cheung W I, Tse M L, Ngan T, et al. Liver injury associated with the use of *Fructus Psoraleae* (Bol-gol-

zhee or Bu-gu-zhi) and its related proprietary medicine [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009, 47(7):683-685.

[9] Nam S W, Baek J T, Lee D S, et al. A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of *Psoralea corylifolia* (Boh-Gol-Zhee) [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2005, 43(6):589-591.

[10] 姚凤玲,陈洪,马铁牛,等. 补骨脂引起急性光毒性接触性皮炎 12 例报告(附光斑贴试验)[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2000, 14(6):410-411.

[11] 张善革,吴丽新. 补骨脂致光毒性接触性皮炎 15 例[J]. *天津药学*, 1998, 10(4):77-78.

[12] 王增绘,付娟,武拉斌,等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的补骨脂盐炙前后化学成分变化研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(16):51-55.

[13] Takizawa T, Mitsumori K, Takagi H, et al. Sequential analysis of testicular lesions and serum hormone levels in rats treated with a *Psoralea corylifolia* extract [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(1):1-7.

[14] 寿清耀,杨荣平,王宾豪,等. 紫外分光光度法测定补骨脂药材中总呋喃香豆素含量[J]. *时珍国医国药*, 2006, 17(8):1401-1402.

[15] Jois H S, Manjunath B L, Venkatarao S. Chemical examination of the seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. *J Indian Chem Soc*, 1933, 10:41.

[16] Jois H S, Manjunath B L. Identity of isopsoralen, a constituent of the seeds of *Psoralea corylifolia* L. with angelicin from the roots of *Angelica archangelica* L [J]. *Ber Deut Chem Ges*, 1936, 69:964.

[17] Shigeo N, Yoshikazu K, Atsushi K, et al. Bakuchicin, a new simple furanocoumarin from *Psoralea corylifolia* L. [J]. *Heterocycles*, 1990, 31(1):187-190.

[18] QIAO C F, HAN Q B, MO S F, et al. Psoralenoside and isopsoralenoside, two new benzofuran glycosides from *Psoralea corylifolia* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2006, 54(5):714-716.

[19] 陈瑞战,杨思敏,刘志强,等. HPLC-ESI-MS 快速筛选并鉴定补骨脂甲醇提取物中的抗氧化活性成分[J]. *分子科学学报*, 2014, 30(2):142-146.

[20] Khastgin H N, Duttagupta P C, Sengupta P. The structure of psoralidin [J]. *Tetrahedron*, 1961, 14(3):275-283.

[21] Gupta G K, Dhar K L, Atal C K, et al. Isolation and constitution of corylidin: A new coumestrol from the fruits of *Psoralea corylifolia* [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16(3):403-404.

[22] Gupta S, Jha B N, Gupta G K, et al. Coumestans from seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(7):2371-2373.

[23] 吉力,徐植灵. 补骨脂化学成分的综述[J]. *中国中药*

- 杂志,1995,20(2):120-128.
- [24] 彭国平,吴盘华,李红阳,等.补骨脂中新补骨脂素的分离与鉴定[J].天然产物研究与开发,1996,8(3):31-34.
- [25] 邱蓉丽,李璘,朱苗花,等.补骨脂化学成分研究[J].中药材,2011,34(8):1211-1213.
- [26] 邱蓉丽,李璘,乐巍.补骨脂的化学成分与药理作用研究进展[J].中药材,2010,33(10):1656-1659.
- [27] 颜冬梅,高秀梅.补骨脂化学成分研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(9):96-99.
- [28] 鲁亚奇,张晓,王金金,等.补骨脂化学成分及药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(20):132-141.
- [29] Srinivasan S, Sarada D V L. Antifungal activity of phenyl derivative of pyranocoumarin from *Psoralea corylifolia* L. seeds by inhibition of acetylation activity of trichothecene 3-O-acetyltransferase (Tri101) [J]. J Biomed Biotechnol,2012,2012(4):1-8.
- [30] Limper C, WANG Y, Ruhl S, et al. Compounds isolated from *Psoralea corylifolia* seeds inhibit protein kinase activity and induce apoptotic cell death in mammalian cells[J]. J Pharm Pharmacol,2013,65(9):1393-1408.
- [31] Mehta G, Nayak U R, Dev S. Bakuchiol, a novel monoterpene [J]. Tetrahedron Lett, 1966, 7 (38) : 4561-4567.
- [32] SUN N J, Woo S H, Cassady J M, et al. DNA polymerase and topoisomerase II inhibitors from *Psoralea corylifolia* [J]. J Nat Prod,1998,61(3):362-366.
- [33] HUANG Y W, LIU X Y, WU Y C, et al. Meroterpenes from *Psoralea corylifolia* against *Pyricularia oryzae* [J]. Planta Med,2014,80(15):1298-1303.
- [34] YIN S, FAN C Q, DONG L, et al. Psoracorylifols A-E, five novel compounds with activity against helicobacter pylori from seeds of *Psoralea corylifolia* [J]. Tetrahedron,2006,62(11):2569-2575.
- [35] 黄莎华,黄梦媛,贾学顺,等.补骨脂酚的化学与生物学研究进展[J].有机化学,2014,34(12):2412-2423.
- [36] XIAO G, LI X, WU T, et al. Isolation of a new meroterpene and inhibitors of nitric oxide production from *Psoralea corylifolia* fruits guided by TLC bioautography[J]. Fitoterapia,2012,83(8):1553-1557.
- [37] 罗艺晨.补骨脂总黄酮分离成分对成骨细胞的影响及其抗氧化机理研究[D].重庆:西南大学,2008.
- [38] YIN S, FAN C Q, WANG Y, et al. Antibacterial prenylflavone derivatives from *Psoralea corylifolia*, and their structure-activity relationship study[J]. Bioorg Med Chem,2004,12(16):4387-4392.
- [39] 杨彤彤,李静,秦民坚,等.补骨脂中两个新的黄酮类化合物[J].药学报,2009,44(12):1387-1390.
- [40] 耿革霞,黄又五,郭夫江.补骨脂中异戊烯基黄酮类化合物及其药理作用研究进展[J].天然产物研究与开发,2013,25(9):1297-1301.
- [41] Yadava R N, Verma V. A New Biologically active flavonolglycoside from *Psoralea corylifolia* (Linn) [J]. J Asian Nat Prod Res,2005,7(4):671-675.
- [42] 刘桦,白焱晶,陈亚云,等.中药补骨脂化学成分的研究[J].中国中药杂志,2008,33(12):1410-1412.
- [43] Kinjo J, Furusawa J, Baba J, et al. Studies on the constituents of *Pueraria lobata*. III. Isoflavonoids and related compounds in the roots and the voluble stems [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1987, 35 (12) : 4846-4850.
- [44] Chopra B, Dhingra A K, Dhar K L. *Psoralea corylifolia* L. (Buguchi)-Folklore to modern evidence: Review [J]. Fitoterapia,2013,90:44-56.
- [45] Bhalla V K, Nayak U R, Dev S. Some new flavonoids from *Psoralea corylifolia* [J]. Tetrahedron Lett, 1968, 9 (20) : 2401-2406.
- [46] 赵国强. Bavachromanol; 补骨脂种子中的一个新查耳酮[J].国外药学:植物药分册,1980,19(2):35.
- [47] Tewari A, Bhakuni R S. New constituents from *Psoralea corylifolia* [J]. Indian J Chem Sec B Org Chem Med Chem of Chem,2010,49(2):256-259.
- [48] Agarwal D, Garg S P, Sah P. Isolation of chalcones from the seeds of *Psoralea corylifolia* Linn [J]. Cheminform, 2007,38(11):2574-2579.
- [49] RUAN B, KONG L Y, Takaya Y, et al. Studies on the chemical constituents of *Psoralea corylifolia* L [J]. J Asian Nat Prod Res,2007,9(1):41-44.
- [50] 董伟,王月德,周堃,等.补骨脂中一个二氢异黄酮类新化合物及其细胞毒活性[J].中草药,2015,46(15):2206-2208.
- [51] SONG P, YANG X Z, YUAN J Q. Cytotoxic constituents from *Psoralea corylifolia* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013,15(6):624-630.
- [52] Hsu Y T, WU C J, CHEN J M, et al. The presence of three isoflavonoid compounds in *Psoralea corylifolia* [J]. J Chromatogr Sci,2001,39(10):441-444.
- [53] 周昆,代志,柳占彪,等.补骨脂水提物引起的大鼠肝损害[J].天津中医药大学学报,2013,32(4):221-224.
- [54] Kim S J, Oh H C, Kim Y C, et al. Selective inhibition of bakuchicin isolated from *Psoralea corylifolia* on CYP1A in human liver microsomes [J]. Evid Based Complement Alternat Med,2016,doi:10.1155/2016/5198743.
- [55] WANG J, JIANG Z, JI J, et al. Evaluation of

- hepatotoxicity and cholestasis in rats treated with EtOH extract of *Fructus Psoraleae* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(1):73-81.
- [56] WANG X, LOU Y J, WANG M X, et al. Furocoumarins affect hepatic cytochrome P450 and renal organic ion transporters in mice [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 209(1):67-77.
- [57] Tanaka Y, Fuji W, Hori H, et al. Relationship between coumarin-induced hepatocellular toxicity and mitochondrial function in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 90:1-9.
- [58] WANG X X, LV X, LI S Y, et al. Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against UDP-glucuronosyltransferase 1A1 in *Fructus Psoraleae* (*Bu-gu-zhi*) [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(1):70-78.
- [59] 张秀娟, 曹慧琪, 邢志华, 等. 补骨脂对小鼠肝细胞形态肝功能及线粒体膜电位的影响 [J]. *中成药*, 2014, 36(1):160-162.
- [60] 毕亚男, 李震, 卢国彦, 等. 补骨脂水提物对小鼠的肝毒性及胆汁酸转运的影响 [J]. *药物评价研究*, 2015, 38(3):267-270.
- [61] 尤力都孜·买买提, 艾西木江·热甫卡提, 阿布都吉力力·阿布都艾尼, 等. 补骨脂水提取物小鼠灌胃急性毒性及亚急性毒性试验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(1):147-148.
- [62] 阿卜杜米吉提·阿卜力孜, 阿布都吉力力·阿布都艾尼, 艾西木江·热甫卡提, 等. 补骨脂乙醇提取物小鼠灌胃急性及亚急性毒性试验研究 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(31):20-24.
- [63] 李颖君, 黄吟月. 补骨脂致药物性肝损伤一例 [J]. *上海医药*, 2016, 37(24):41-42.
- [64] 吴豪, 宋捷, 仲青香, 等. 基于斑马鱼模型研究补骨脂肝损伤效应及作用机制 [J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(3):263-267.
- [65] 张玥, 毕亚男, 袁晓美, 等. 基于靶器官的补骨脂肝毒性成分探讨 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(8):1844-1847.
- [66] 宋蕾, 毕亚男, 袁晓美, 等. 异补骨脂素腹腔注射 9 d 所致的 C57 小鼠肝损害 [J]. *毒理学杂志*, 2018, 32(1):21-24.
- [67] 柴丽娟, 张晗, 王少峡, 等. 中药补骨脂的药理作用研究进展 [J]. *海峡药学*, 2013, 25(7):12-14.
- [68] 徐经采. 光敏活性物质: 补骨脂素 [J]. *生命的化学* (中国生物化学会通讯), 1983(4):4-57.
- [69] 贾敏. 洗涤补骨脂致光敏感性接触性皮炎 4 例 [J]. *药物不良反应杂志*, 2009, 11(5):376, 324.
- [70] 张炜. 补骨脂素的光毒性: 8-MOP 和 5-MOP 在豚鼠血清和表皮中浓度的关系 [J]. *国外医学: 皮肤病学分册*, 1984(1):58-59.
- [71] 江芳, 周昕睿, 王旗, 等. 补骨脂酚及其与补骨脂素合用对 HK-2 细胞的毒性及其机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2010, 24(1):50-58.
- [72] 李艾芳, 沈国林, 焦士勇, 等. 细胞色素 P450 介导的补骨脂酚代谢减毒 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2012, 44(3):431-436.
- [73] Diawara M M, Chavez K J, Hoyer P B, et al. A novel group of ovarian toxicants: the psoralens [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 1999, 13(3/4):195-203.
- [74] XU M, TIAN X Y, Leung K S, et al. Embryotoxicity of *Psoralea corylifolia* L.: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2012, 95(6):386-394.
- [75] Raquet N, Schrenk D. Application of the equivalency factor concept to the phototoxicity and genotoxicity of furocoumarin mixtures [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 68:257-266.
- [76] 季宇彬, 王敏, 王姗, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚诱导 HepaRG 细胞损伤机制探讨 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(4):544-550.

[责任编辑 顾雪竹]