

苦豆子的化学成分及药理作用研究进展[△]

郝伟亮^{1*}, 孟根达来², 解红霞^{2#}(1.内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010059; 2.内蒙古医科大学附属医院药剂部, 呼和浩特 010059)

中图分类号 R284.1; R285.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1848-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.35

摘要 目的:为进一步开发苦豆子药材提供参考。方法:以“苦豆子”“化学成分”“药理作用”“*Sophora alopecuroides*”等为关键词,组合查阅2005—2015年在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中有苦豆子化学成分和药理作用的文献,并进行综述。结果:共查阅到相关文献535篇,其中有效文献42篇。苦豆子化学成分主要有生物碱类、黄酮类、挥发油类以及甾类、酚类等多种;该药材主要对人体中枢神经系统、心血管系统具有重要药理作用,以抗炎、抗肿瘤、抗病毒及免疫调节作用为主。其中,化学成分研究主要以生物碱类为主。结论:苦豆子所含化学成分及其药理作用较多,还需进一步研究以充分利用苦豆子的药用价值。

关键词 苦豆子;化学成分;药理作用

苦豆子(*Sophora alopecuroides*)系豆科(Leguminosae)槐属植物,其全草、根及种子可入药。别名为苦甘草、苦豆草、苦豆根、草槐(甘肃)、布亚(维吾尔语)、胡兰-宝雅(蒙古语)等,最早记载于《神农本草经》,能安五脏、定志益精。苦豆子是常用的一种中药材,为多年生灌木。在我国,主要分布于内蒙古、宁夏、新疆、甘肃、青海、西藏等地区,分布范围较广^[1-3]。苦豆子性苦寒,具有清热解毒、燥湿、止痛的作用,用于咽喉肿痛、急性痢疾、皮肤瘙痒、胃痛等多种疾病的治疗^[4]。笔者以“苦豆子”“化学成分”“药理作用”“*Sophora alopecuroides*”等为关键词,组合查阅2005—2015年在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的有关文献。结果,共查阅到相关文献535篇,其中有效文献42篇。现对苦豆子化学成分及药理作用的研究文献进行综述,以期为进一步开发苦豆子药材提供参考。

1 化学成分

苦豆子的化学成分多而复杂,目前国内外学者研究分离得到的化学成分主要为生物碱类和黄酮类,其中生物碱类含量较高,且研究和应用较为广泛。此外,苦豆子还含有挥发油、多糖、无机元素及游离氨基酸等多种化学成分。

1.1 生物碱类

苦豆子中生物碱类化合物是其重要的化学成分。目前分离得到的苦豆子生物碱类的结构类型可分为苦参碱-四环型、鹰爪豆碱-四环型、金雀花碱-三环型及羽扇豆碱-二环型4种类型。迄今为止,已分离鉴定得到的生物碱化学成分和结构,见表1^[5-10]和图1。

姚雯等^[11]从苦豆子的种子部位分离得到7种生物碱类成分,分别为苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、9 α -羟基槐果碱、氧化槐果碱、9 α -羟基槐胺碱、(-)-13,14-去氢槐定碱,并首次得到一种非生物碱化合物3-吡啶甲醛。高红英等^[12]从新疆苦豆子的种子中首次分离得到9 α -羟基苦参碱,同时分离得到苦参碱、槐定碱及氧化苦参碱。

[△] 基金项目:内蒙古自治区科技计划项目(No.kjt15sf24);内蒙古自然科学基金面上项目(No.2013MS1208)

* 硕士研究生。研究方向:中蒙药物质基础及质量控制。E-mail: 840153211@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中蒙药活性成分及临床合理用药。电话:0471-6636650。E-mail: xiehongxia2004@souhu.com

表1 部分已分离鉴定的生物碱成分

苦豆子生物碱	英文名	文献	结构类型
苦参碱	Matrine	[5]	苦参碱-四环型
槐定碱	Sophoridine	[5]	苦参碱-四环型
槐果碱	Sophocarpine	[5]	苦参碱-四环型
氧化脱氢槐定碱	N-oxide-13,14-dehydro-sophoridine	[6]	苦参碱-四环型
新槐胺碱	Neosophoramine	[7]	苦参碱-四环型
异槐胺碱	Isosophoramine	[7]	苦参碱-四环型
7 α -羟基槐胺碱	7 α -hydroxy-sophoramine	[8]	苦参碱-四环型
3 α -羟基槐定碱	3 α -hydroxy-sophoridine	[8]	苦参碱-四环型
莱曼碱	Lehmannine	[8]	苦参碱-四环型
槐胺碱	Sophoramme	[9]	苦参碱-四环型
N-羟基槐定碱	N-hydroxy-sophoridine	[9]	苦参碱-四环型
氧化苦参碱	N-oxide-matrine	[10]	苦参碱-四环型
9 α -羟基苦参碱	9 α -hydroxy-matrine	[8]	苦参碱-四环型
14 β -羟基苦参碱	14 β -hydroxy-matrine	[6]	苦参碱-四环型
氧化槐定碱	N-oxide-sophoridine	[10]	苦参碱-四环型
氧化槐果碱	N-oxide-sophocarpine	[8]	苦参碱-四环型
苦豆碱	Aloperine	[5]	鹰爪豆碱-四环型
N-甲基苦豆碱	N-methyl-aloperine	[5]	鹰爪豆碱-四环型
丙烯苦豆碱	N-allyl-aloperine	[5]	鹰爪豆碱-四环型
Δ -脱氢苦豆碱	Δ 11-dehydroaloperine	[9]	鹰爪豆碱-四环型
巴普叶碱	Baptifoline	[8]	鹰爪豆碱-四环型
三巴豆四胺	Tricrotonytetramine	[6]	鹰爪豆碱-四环型
臭豆碱	Anagrine	[7]	鹰爪豆碱-四环型
金雀花碱	Cytisine	[5]	金雀花碱-三环型
甲基金雀花碱	N-methyl-cytisine	[7]	金雀花碱-三环型
羟乙基金雀花碱	N-12-hydroxyethyl-cytisine	[5]	金雀花碱-三环型
尼古丁	Nicotine	[6]	羽扇豆碱-二环型

1.2 黄酮类

黄酮类化合物是苦豆子中另一类重要化学成分。热孜古丽·克依木等^[2]首次从新疆苦豆子中分离鉴定出3种黄酮类化学成分,分别为3',4'-二羟基异黄酮-7-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、7,3'-二羟基二氢黄酮-4'-O- β -D-吡喃葡萄糖苷及芦丁。卞海涛等^[13]从苦豆子中首次分离得到5,6-二羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮、 β -胡萝卜苷、3'-甲氧基木犀草素3种化学成分,同时得到苦豆双黄酮苷、紫柳查尔酮。

1.3 挥发油类

苦豆子含有多种挥发油成分。盖静等^[14]采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)法从苦豆子全草中分离并鉴定得到糠醛、2-

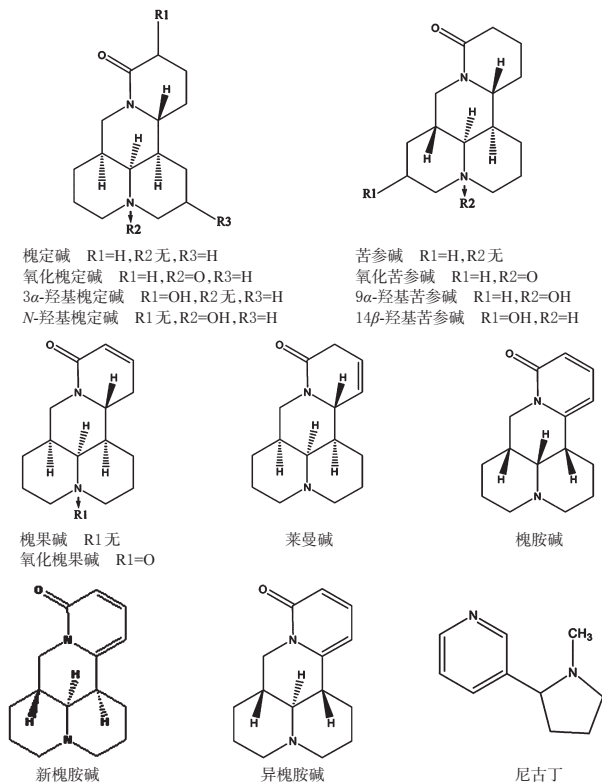


图1 部分已分离鉴定的生物碱化学结构

己烯醛及1,3-二甲基-苯等22种挥发油成分,并测得其全草含挥发油为1.9%。王凯等^[15]采用水蒸气蒸馏法和索式提取法得到挥发油乙丁醚、4-甲基-4-羟基-2-戊酮、2-甲基萘、2-乙炔基萘及正十五碳烷。

1.4 其他成分

苦豆子中还分离得到甾类、酚类和一些非生物碱类化学成分。王键等^[16]采用GC-MS法对苦豆子进行无机元素和脂肪酸分析时发现,88%总脂肪酸是不饱和脂肪酸,8种无机元素钾、钙、铁、锌、铜、锰、镁、磷中钙含量最高。马别厚等^[17]采用GC-MS法首次对苦豆子豆籽油成分进行研究,共鉴定得到(9Z,12Z)-二烯十八醇、 γ -谷甾醇、油酸等25种化学成分,以(9Z,12Z)-二烯十八醇含量最高。王桂云等^[18]采用溶剂萃取和各种色谱方法对苦豆子化学成分进行分析,首次分离得到阿魏酸、紫酮及番石榴酸等7种酚性化学成分。郭晓凤等^[19]首次分离鉴定出二氢香豆素成分。

2 药理作用

2.1 中枢神经系统

苦豆子中多种生物碱对中枢神经系统具有一定的抑制作用,其中主要活性成分为苦参碱、槐定碱和槐果碱等生物碱,药理作用以镇静、镇痛及降温为主。

2.1.1 镇痛作用 张爽等^[20]研究发现,苦参碱、槐定碱对小鼠痛反应均有明显抑制作用,在相同剂量下,槐定碱的镇痛作用比苦参碱强。闫琳等^[21]通过小鼠竖尾实验,得出氧化槐定碱对中枢及外周神经系统均有镇痛作用的结论。

2.1.2 镇静作用 余建强等^[22]采用行为药理学方法观察并测定氧化槐定碱和氧化苦参碱对小鼠外观活动和自发活动的影响,发现两种生物碱化学成分均有中枢抑制作用,表现为镇静催眠作用。侯延辉^[23]采用急性埋藏电极记录麻醉大鼠海马齿状回诱发电位的方法,观察苦参碱和槐定碱对内侧穿通路-海马齿状回这一神经通路的影响,发现苦参碱的抑制作用与激

动中枢阿片受体有关;在双脉冲刺激反应中,槐定碱的镇静作用是通过提高细胞外钙离子浓度和突触前递质释放几率来影响其抑制作用。

2.1.3 降温作用 侯延辉等^[24]研究发现,苦参碱和槐果碱等均能影响体温调节中枢,使正常体温降低,而且苦参碱两种给药途径(腹腔注射和口服给药)均能抑制直肠升温。

2.2 心血管系统

苦豆子对心血管系统具有重要的药理作用,如抗心律失常、降压、心肌缺血和心肌梗死的保护作用等。

2.2.1 抗心律失常作用 郑燕倩等^[25]应用细胞内微电极技术和Langendorff离体心脏灌流的方法,对苦豆子中槐果碱抗心律失常的机制进行了初步探讨,通过动物实验推测其可能是通过抑制钠、钾和钙离子通道而产生抗心律失常效应。刘静等^[26]研究发现,苦参碱、氧化苦参碱均能对抗肾上腺素及冠状动脉结扎等所诱发的动物实验性心律失常。刘艳明等^[27]采用标准玻璃微电极细胞内记录技术,发现氧化苦参碱对缺血缺氧性左心室流出道慢反应自律细胞具有明显的电生理保护作用。

2.2.2 对心肌缺血、心肌梗死的保护作用 张婉等^[28]采用全细胞膜片钳技术,对家兔进行冠状动脉左前降支结扎,建立家兔心肌梗死模型,研究发现对酸化条件及长期心肌缺血后心室肌细胞IKr,苦参碱具有明显抑制作用,表明其对心肌梗死后的心律失常有效,具有保护作用。

张晓丹等^[29]整理相关文献发现,苦豆子中苦参碱可增强离体豚鼠右心房收缩力,对离体豚鼠右心室乳头肌有正性肌力作用。

2.3 抗肿瘤作用

苦豆子生物碱类化学成分对于多种实验性肿瘤均有抑制作用,具有明确的药理活性。刘静等^[30]分别对Bcl2、Caspase蛋白家族和ASK1-p38信号途径等细胞凋亡过程中重要的分子和途径进行苦豆子生物碱抗肿瘤的机制研究,发现苦豆子生物碱以细胞凋亡过程中重要的调控分子或途径为靶点发挥抑癌作用。现代药理学实验研究表明,苦豆子总碱在体内外均有抗肿瘤作用^[31-33],而且其生物碱衍生物施普睿达(SPRIDA)也具有抗肿瘤作用^[34]。

2.4 抗病毒、抗炎及免疫调节作用

韩燕等^[35]以清开灵注射液为阳性对照药,给小鼠腹腔注射苦豆子中提取出的生物碱类成分,发现该成分可减轻小鼠内毒素损伤的病理伤害,其机制可能与调节脂多糖(LPS)的识别受体进而影响下游炎症因子表达有关。李生虎等^[36]采用甲醛致大鼠足趾肿胀实验研究发现,苦豆子生物碱对炎症早期的渗出和水肿有明显抗炎作用。Tian A等^[37]研究发现,苦豆子总碱对幽门螺杆菌引起的炎症反应具有明显抑制作用。李莉等^[38]通过小鼠实验发现,苦豆子对细胞免疫和体液免疫具有一定的抑制作用,初步证实苦豆子是以免疫抑制为主的中草药。

2.5 其他作用

马建慧等^[39]从苦豆子中提取苦参碱,发现苦参碱能降低血浆脂蛋白,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,降低血液黏度。钱慧^[40]建立了大鼠肝纤维化模型并进行体内和体外药理实验,发现苦豆子槐果碱可显著减轻大鼠肝纤维化程度。申林卉等^[41]对苦豆子多糖进行羧甲基化修饰后,使其清除羟基自由基能力增强,具有抗氧化作用。部分学者还发现,苦豆子总碱对⁶⁰Co- γ 射线的辐射具有防护作用^[42]。

3 结语

目前国内对苦豆子的研究方向主要集中于生物碱类成分

的提取、分离及其药理活性,对黄酮类化学成分及挥发油等成分的研究较少,生物碱类各单体的药理活性及其作用机制尚需深入研究。此外,苦豆子药动学(吸收、代谢、分布、排泄)以及在临床应用的研究也较少。近年来,有关这一类生物碱的药理研究已取得了很大进展,而临床应用基本上还处于试验阶段,特别是对其在心血管系统、解热、抗病毒等方面的作用等更应进行深入的研究和利用,这有待于基础研究和临床应用的进一步密切合作。

参考文献

- [1] 张琳娜,白洁.苦豆子药理作用的研究进展[J].宁夏医学院学报,2004,26(3):214.
- [2] 热孜古丽·克依木,李敏,热娜·卡斯木,等.新疆苦豆子中黄酮类化学成分的研究[J].新疆医科大学学报,2012,35(5):591.
- [3] 木合布力·阿布力孜,郭炬亮,夏福鼎·艾尔肯,等.新疆苦豆子有效成分氧化苦参碱的提取分离及初步鉴定研究[J].新疆医科大学学报,2010,33(11):1314.
- [4] 刘军,熊元君,李勇,等.苦豆子研究近况[J].新疆中医药,2006,24(6):60.
- [5] 杨家新,喻志芳.苦豆子的研究进展[J].天津药学,1998,10(1):43.
- [6] 游菁菁,李月英,沙碧莹,等.中药苦豆子生物碱的研究进展[J].江西中医药大学学报,2015,27(2):109.
- [7] 单晓菊,邸明磊,陶遵威.苦豆子化学成分及药理研究进展[J].中国中医药信息杂志,2011,18(3):105.
- [8] 王秀坤,李家实,闫玉凝.槐属羽扇豆类生物碱及其药理作用研究概况[J].国外医药植物药分册,1996,11(1):9.
- [9] 余永婷.苦豆子生物碱提取分离纯化及抑菌性研究[D].乌鲁木齐:新疆农业大学,2007:4.
- [10] 刘斌,李金亮,元英进.苦豆子种子中生物碱的分离及 lehmantine 的结构确定[J].中草药,2001,32(4):293.
- [11] 姚雯,孙培环,徐晓敏,等.苦豆子种子生物碱类化学成分及细胞毒活性[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(22):95.
- [12] 高红英,李国玉,王航宇,等.新疆苦豆子种子中生物碱类化学成分的研究[J].石河子大学学报:自然科学版,2011,29(1):75.
- [13] 卞海涛,赵军,黄华,等.苦豆子化学成分研究[J].中药材,2014,37(1):72.
- [14] 盖静,盖丽,杨天鸣,等.甘肃苦豆子中挥发性成分分析研究[J].中兽医医药杂志,2011,13(5):47.
- [15] 王凯,杨晋.苦豆子种子中挥发油成分的分析[J].榆林学院学报,2010,20(2):43.
- [16] 王键,王洪新,吕源玲.苦豆子种子无机元素及其油中脂肪酸成分分析[J].中药材,2002,25(2):107.
- [17] 马别厚,张尊听.苦豆子豆籽油化学成分研究[J].天然产物研究与开发,2003,15(2):133.
- [18] 王桂云,马超.苦豆子酚性成分的研究[J].中国中药杂志,2009,34(10):1238.
- [19] 郭晓风,李秀丽,白音夫.中药苦豆子中二氢香豆素成分的研究[J].内蒙古中医药,2007,22(7):45.
- [20] 张爽,李红,杨世杰.苦参碱与槐定碱的镇痛作用比较[J].吉林大学学报:医学版,2005,31(4):561.
- [21] 闫琳,蒋袁絮,姚婉霞.氧化槐定碱镇痛作用的实验研究[J].中草药,2006,37(7):1061.
- [22] 余建强,蒋袁絮,王丽韞,等.氧化槐定碱和氧化苦参碱对小鼠中枢的抑制作用[J].宁夏医学杂志,2002,24(1):13.
- [23] 侯延辉.苦参碱和槐定碱对神经可塑性的影响[D].银川:宁夏医科大学,2009:26.
- [24] 侯延辉,彭晓东.苦参碱类生物碱对中枢神经系统影响的研究现状[J].宁夏医科大学学报,2009,31(4):551.
- [25] 郑燕倩,陈曙霞,李慈珍,等.槐果碱的心脏电生理效应[J].上海交通大学学报:医学版,2008,28(4):380.
- [26] 刘静,罗维林.苦豆子生物碱现代药学研究进展[J].海峡药学,2014,26(9):1.
- [27] 刘艳明,王雪芳.氧化苦参碱对缺血缺氧致兔心律失常保护作用及机制研究[J].河北医药,2015,37(9):1308.
- [28] 张婉,潘振伟,冯铁明,等.苦参碱对缺血性心肌细胞快速延迟整流钾电流的作用[J].中国药理学通报,2008,24(3):322.
- [29] 张晓丹,李显庆,邵碧霞,等.苦参碱的药代动力学及心血管作用研究进展[J].时珍国医国药,2006,17(12):2605.
- [30] 刘静,杨树鑫.苦豆子生物碱抗肿瘤作用的分子机制[J].海峡药学,2015,27(6):43.
- [31] 焦河玲,姚锐,邓虹珠,等.苦豆子总碱抗肿瘤作用的实验研究[J].时珍国医国药,2011,22(9):2168.
- [32] Lu X, Lin B, Tang JG, et al. Study on the inhibitory effect of total alkaloids of *Sophora alopecuroides* on osteosarcoma cell growth[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2014, 11(1):172.
- [33] 李建光,牛清芝,杨晓艺,等.苦豆子总生物碱对小鼠乳腺癌 4T1 细胞体外增殖抑制及诱导凋亡作用的研究[J].新疆医科大学学报,2015,38(1):44.
- [34] 洪阁,刘培勋,沈秀.苦豆子生物碱衍生物施普睿达对小鼠肝癌 H22 的抑制作用[J].医药导报,2008,27(4):369.
- [35] 韩燕,周娅,刘泉.苦豆子抗内毒素效应的实验研究[J].中药材,2006,29(10):1066.
- [36] 李生虎,李勇,张永康.苦豆子生物碱的抗炎镇痛活性试验报告[J].当代畜牧,2015,33(21):75.
- [37] Tian A, Xu T, Liu K, et al. Anti-helicobacter pylori effect of total alkaloids of *sophora alopecuroides* in vivo[J]. *Chin Med J*, 2014, 127(13):2484.
- [38] 李莉,李骞,张顺利.苦豆子对小鼠的免疫调节作用研究[J].河南师范大学学报:自然科学版,2008,36(3):98.
- [39] 马建慧,曹亚军,陈虹,等.复方苦豆子颗粒对高脂血症大鼠血脂代谢的影响[J].中国药房,2007,18(6):413.
- [40] 钱慧.槐果碱抗实验性大鼠肝纤维化作用及机制研究[D].上海:第二军医大学,2008:16.
- [41] 申林卉,刘丽侠,陈冠,等.苦豆子多糖羧甲基化修饰及其抗氧化活性的研究[J].天津中医药大学学报,2014,33(3):157.
- [42] 张颖.苦豆子总碱对低剂量照射小鼠的辐射防护效应研究[J].中国辐射卫生,2008,17(3):305.

(收稿日期:2015-09-08 修回日期:2016-01-09)

(编辑:余庆华)