

白薇化学成分与药理作用的研究进展[△]

舒朋华^{1*}, 喻梦竹¹, 李亚敏¹, 刘安琦¹, 刘婉蓉¹, 罗跃辉¹, 刘昊¹, 孙娜¹, 魏夏兰² (1. 许昌学院食品与药学院, 河南许昌 461000; 2. 许昌学院信息工程学院, 河南许昌 461000)

中图分类号 R284; R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)02-0253-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.02.22

摘要 目的: 总结白薇化学成分与药理作用的研究进展, 为其深入开发与利用提供参考。方法: 以“白薇”“萝藦科”“化学成分”“药理作用”“生物活性”“*Cynanchum atratum*”“*Cynanchum versicolor*”“*Asclepiadaceae*”“Chemical constituents”“Pharmacological activity”“Biological activities”等为关键词, 在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、SciFinder、Web of Science 等数据库中组合查询 2006 年 7 月—2020 年 8 月发表的相关文献, 对白薇化学成分及药理作用的研究进行归纳与总结。结果与结论: 白薇为萝藦科植物直立白薇 *C. atratum* Bge. 或蔓生白薇 *C. versicolor* Bge. 的干燥根及根茎, 其主要化学成分包括 C₂₁ 甾体皂苷类、挥发油类、生物碱类、芳香类化合物等, 如直立白薇苷 A、白前苷 A、正十六烷酸、9-脱氢安托芬、3,4-二羟基苯乙酮; 具有抗炎、抗肿瘤、美白等多种药理作用。然而, 现有研究大多集中在直立白薇上, 对蔓生白薇的研究较少; 对化学成分的研究主要集中在 C₂₁ 甾体皂苷类化合物上, 而涉及其他类型化合物的研究不多; 有关 C₂₁ 甾体皂苷类的药理活性研究主要集中在单个化合物层面上, 而构效关系研究较为少见。因此, 为了更好地开发和利用白薇药材资源, 有必要进一步对其化学成分、药理作用、作用机制及构效关系等进行深入研究。

关键词 白薇; C₂₁ 甾体皂苷; 化学成分; 药理作用; 研究进展

白薇为萝藦科植物直立白薇 *Cynanchum atratum* Bge. 或蔓生白薇 *Cynanchum versicolor* Bge. 的干燥根及根茎。据 2020 版《中国药典》(一部) 记载, 白薇性寒, 味苦、咸, 具有清热凉血、利尿通淋、解毒疗疮等多种功效, 可用于温邪伤营发热、阴虚发热、骨蒸劳热、产后血虚发热、热淋、血淋、痈疽肿毒等病症的治疗^[1]。为进一步挖

掘白薇在新药研发中的价值及拓展其临床应用, 笔者以“白薇”“萝藦科”“化学成分”“药理作用”“生物活性”“*Cynanchum atratum*”“*Cynanchum versicolor*”“*Asclepiadaceae*”“Chemical constituents”“Pharmacological activity”“Biological activities”等为关键词, 在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、SciFinder、Web of Science 等数据

lipid disorders and cardiovascular disease in Chinese patients[J]. Chin Med J: Engl, 2015, 128(2): 259-266.

[28] 南丽娟. 阿托伐他汀的药理作用及临床价值分析[J]. 中西医结合心血管病杂志, 2018, 6(31): 10.

[29] 刘艳艳. 阿托伐他汀与辛伐他汀辅治原发性高脂血症效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(13): 68-69.

[30] CHAN JC, KONG AP, BAO W, et al. Safety of atorvastatin in Asian patients within clinical trials[J]. Cardiovasc Ther, 2016, 34(6): 431-440.

[31] LIPING Z, XIUFANG L, TAO Y, et al. Efficacy comparison of rosuvastatin and atorvastatin in the treatment of atherosclerosis and drug safety analysis[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(5): 2203-2208.

[32] 李海龙. 普伐他汀的药理及临床应用[J]. 中国医药指南,

2013, 11(30): 588-589.

[33] YEYBYO HG, ASCHMANN HE, PUHAN MA. Finding the balance between benefits and harms when Using Statins for primary prevention of cardiovascular disease: a modeling study[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(1): 1-10.

[34] JONES PH, DAVIDSON MH, STEIN EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial)[J]. Am J Cardiol, 2003, 92(2): 152-160.

[35] BANG LM, GOA KL. Pravastatin: a review of its use in elderly patients[J]. Drugs Aging, 2003, 20(14): 1061-1082.

[36] 杜宇, 于明玉, 刘志军. 匹伐他汀多效药理作用在临床应用新进展[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(66): 13061-13063.

[37] LIU H, ZHANG M, LI D, et al. Effect of pitavastatin and atorvastatin on regression of atherosclerosis assessed using intravascular ultrasound: a meta-analysis[J]. Coron Artery Dis, 2018, 29(6): 459-468.

△ 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(No.21702178); 河南省科学技术厅科技发展计划(No.212102311031); 河南省高校国家级大学生创新创业训练计划项目(No.202010480003); 许昌学院“杰出青年骨干人才”培养对象项目

* 讲师, 博士。研究方向: 天然产物化学和糖化学。电话: 0374-2968812。E-mail: shupenghua@yeah.net

(收稿日期: 2020-06-30 修回日期: 2020-12-23)
(编辑: 孙冰)

1.2 挥发油类

白虹等^[18]采用水蒸气蒸馏法从白薇中提取挥发油,并采用气质联用技术从挥发油中鉴定出20种化学成分,其中脂肪酸类化合物占75.74%、酯类化合物占12.44%、醛类化合物占3.90%、酮类化合物占3.51%、烷类化合物占0.55%;挥发油中含量最高的化学成分为正十六烷酸,占总量的47.76%。

1.3 生物碱类

陈楚英等^[19]采用抑菌活性靶向分离、溶剂萃取、柱层析等手段从白薇正丁醇部位中分离出5种生物碱类化合物,分别为10 β -*N*-氧化-7-脱甲氧基娃儿膝碱、9-脱氢安托芬、9,14-脱氢安托芬、14-羟基-*N*-氧化-7-脱甲氧基娃儿膝碱、10 α -*N*-氧化-7-脱甲氧基娃儿膝碱;从结构类型上看,5种生物碱均为菲哌啶里西丁类生物碱,且都具有良好的抑菌活性。Xin等^[20]采用超声辅助提取法从白薇中分离鉴定出安托芬。生物碱类化合物的发现为后续开展白薇抑菌活性成分、抑菌机制、构效关系研究及植物源保鲜剂的研制奠定了基础。

1.4 其他类

袁鹰^[17]从白薇中还分离鉴定出了豆甾醇、 β -谷甾醇、 β -胡萝卜苷以及一系列芳香类化合物,如3-甲氧基-4-羟基苯乙酮、3,4-二羟基苯乙酮、2,6,2',6'-四甲氧基-4,4'-双(2,3-环氧-1-羟基丙基)联苯、2,4-二羟基苯乙酮、4-羟基苯乙酮、丁香酸、2,6-二羟基苯乙酮、4-羟基苯甲醇、苯甲酸等。

2 药理作用

白薇的药用历史悠久,在民间应用广泛。现代药理学研究表明,白薇主要具有抗炎、抗肿瘤、抑制免疫和美白等功效^[21-22]。

2.1 抗炎

Choi等^[23]对白薇水提物抑制特异性皮炎的作用机制进行了深入研究,发现其作用机制可能为下调促炎因子(如白细胞介素6、白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子、白细胞介素4等)的表达,但该研究并未明确白薇水提物中发挥抗炎作用的具体物质基础。Hu等^[24]通过活性跟踪法从白薇甲醇提取物中发现了能够显著改善BALB/c小鼠乳腺炎症的物质——直立白薇苷C,并阐明其抗炎作用机制可能与抑制乳腺组织中Toll样受体4的表达、阻断核因子 κ B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶信号通路有关。Kim等^[25]的研究结果表明,白薇乙醇提取物可通过抑制促炎因子的表达来改善卵白蛋白诱导的小鼠气道炎症症状,并减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤症状。李秋月等^[26]研究了白薇水煎液对脂多糖诱导的鸡小肠炎症模型的治疗效果,结果发现,白薇水煎液可显著抑制血清中淀粉样蛋白A、卵转铁蛋白、 α_1 -酸性糖蛋白、白细胞介素1 β 等炎症因子的表达,减轻脂多糖导致的肠绒毛黏膜损伤和炎性细胞浸润,对肠黏膜有较好的保护作用。可见,白薇水提物和醇提物均具有较好的抗炎效

果,且作用机制多为下调或抑制炎症相关因子的表达。

2.2 抗肿瘤

Bai等^[4-5]研究发现,从白薇甲醇提取物中分离出来的Cyanosides R₁、R₂、L、M对人早幼粒白血病细胞HL-60具有较强的毒性,半数抑制浓度(IC₅₀)分别为29.47、52.26、40、28 μ mol/L,均高于阳性对照药物依托泊苷的IC₅₀(0.2 μ mol/L)。王征等^[27]通过噻唑蓝比色法(MTT)观察了白薇水煎液对人宫颈癌细胞HeLa和人胃癌细胞SGC-7901体外增殖的影响,发现白薇在5~800 μ g/mL质量浓度范围内对这两种细胞的增殖都表现出明显的抑制作用,且无细胞毒性。杨利红等^[28]在活性追踪试验的协助下,从白薇乙醇提取物中筛选了可诱导人肺癌细胞A549凋亡的活性成分,发现了1个C₂₁甾体皂苷——直立白薇苷C;通过进一步的研究,该研究团队发现直立白薇苷C诱导人肺癌细胞A549凋亡的作用机制可能为上调肿瘤坏死因子编码基因的表达,增强胱天蛋白酶9(Caspase-9)和Caspase-3的活性,以及下调生存素编码基因的表达。Zhang等^[8]发现,从白薇乙醇提取物中分离所得的4个C₂₁甾体皂苷均能够有效抑制人肝癌细胞HepG2和人肺癌细胞A549的增殖,且能诱导上述肿瘤细胞凋亡,其作用机制可能与上调肿瘤细胞中Caspase-3和Caspase-9的表达有关。由此可见,白薇中的活性成分能够诱导多种肿瘤细胞凋亡,具有被开发为抗癌药物的潜在价值。

2.3 其他

白薇与地骨皮等中药配伍具有明显的美白效果^[29]。陈晓璐等^[30]采用MTT法、多巴氧化法和氢氧化钠裂解法研究白薇经皮透过液对黑色素瘤细胞B16增殖的抑制效果,以探究白薇作为皮肤美白剂的可行性。结果表明,经不同方法提取的不同浓度白薇经皮透过液对B16细胞的增殖、酪氨酸酶的活性以及黑色素的含量均有抑制作用,其中白薇醇提物的作用效果优于水提物,且以95%乙醇提取物效果最佳。Jin等^[9]研究发现,白薇甾体皂苷可以抑制黑色素的生成,减少色素沉着。可见,白薇具有一定的美白作用,可用于美白产品的开发。此外,白薇乙醇提取物还具有免疫抑制^[31]等药理活性,其水提物还能够促进肝脏血管再生^[32]。

3 结语

白薇为我国传统中药,有着悠久的用药历史,且在多种中药方剂中出现,可单用或与其它药物配伍使用以治疗各种炎症^[32]。近30年来,学者们对白薇的化学成分、药理作用及其作用机制进行了大量研究,发现白薇中含有C₂₁甾体皂苷、挥发油、生物碱等化学成分,具有抗炎、抗肿瘤、美白等多种药理活性,其中C₂₁甾体皂苷为白薇的主要化学成分及药理活性成分。然而,现有研究大多集中在直立白薇上,对蔓生白薇的研究较少;对化学成分的研究主要集中在C₂₁甾体皂苷类化合物上,而涉及其他类型化合物的研究不多;有关C₂₁甾体皂苷

类的药理活性研究主要集中在单个化合物层面上,而构效关系研究较为少见。由于C₂₁甾体皂苷类化合物在抗炎和抗肿瘤方面均具有较强活性,故此类化合物可作为先导化合物,学者们后续可针对其构效关系展开深入探索,为其成药性研究及临床应用提供参考。

综上所述,为更好地开发和利用白薇资源,有必要对其化学成分、药理作用、作用机制及构效关系等进行深入地研究,从而进一步开发和利用其药材资源。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2020版.北京:中国医药科技出版社,2020:115-116.

[2] 袁鹰,张卫东,柳润辉,等.白薇的化学成分和药理研究进展[J].药学实践杂志,2007,25(1):6-9.

[3] 谭仁祥,王剑文.甾体化学[M].北京:化学工业出版社,2008:8-9.

[4] BAI H, LI W, KOIKE K. Pregnane glycosides from *Cynanchum atratum*[J]. Steroids, 2008, 73(1):96-103.

[5] BAI H, LI W, ASAD Y, et al. Twelve pregnane glycosides from *Cynanchum atratum*[J]. Steroids, 2009, 74(2):198-207.

[6] WANG SL, SHAN WG, MA LF, et al. Two new pregnane glycosides from the roots of *Cynanchum atratum*[J]. J Chem Res, 2013, 37(12):727-729.

[7] YAN Y, ZHANG JX, LIU KX, et al. Seco-pregnane steroidal glycosides from the roots of *Cynanchum atratum* and their anti-TMV activity[J]. Fitoterapia, 2014. DOI: 10.1016/j.fitote.2014.03.027.

[8] ZHANG J, MA L, WU ZF, et al. Cytotoxic and apoptosis-inducing activity of C₂₁ steroids from the roots of *Cynanchum atratum*[J]. Steroids, 2017. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.03.004.

[9] JIN QH, HAN XH, YUN CY, et al. Melanogenesis inhibitory pregnane glycosides from *Cynanchum atratum*[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2018, 28(7):1252-1256.

[10] WU YJ, QIAO LM, LIU HW, et al. A novel C₂₁ steroidal glycoside from *Cynanchum atratum*[J]. Lat Am J Pharm, 2018, 37(8):1568-1571.

[11] 赵新超,白虹,刘拥军,等.直立白薇C₂₁甾体皂苷类LC-MS分析[J].中国中药杂志,2009,34(2):186-188.

[12] 孙瑜,田树成,刘德军,等.中药白薇化学成分研究[J].中国药业,2019,28(7):9-11.

[13] 晏英,汤磊,王建塔,等.白薇化学成分及其抗烟草花叶病毒活性研究[J].天然产物研究与开发,2020,32(5):792-798,804.

[14] ZHENG ZG, LIU RH, KONG LY, et al. A steroidal glycoside from *Cynanchum versicolor* Bunge[J]. Chin Chem Lett, 2006, 17(7):919-921.

[15] 郑兆广,柳润辉,张川,等.蔓生白薇中的C₂₁甾体皂苷类成分[J].中国天然药物,2006,4(5):338-343.

[16] 郑兆广,张卫东,柳润辉,等.蔓生白薇的化学成分研究

[J].中草药,2006,37(7):987-989.

[17] 袁鹰.直立白薇活性成分及质量控制研究[D].上海:上海交通大学,2007.

[18] 白虹,王元书,刘爱芹.直立白薇挥发油成分的气相色谱-质谱联用分析[J].时珍国医国药,2007,18(10):2343-2344.

[19] 陈楚英,彭旋,陈金印,等.白薇生物碱类成分抑制柑橘采后青霉菌活性[J].果树学报,2019,36(1):94-102.

[20] XIN ZT, OUYANG QL, WAN CP, et al. Isolation of antifungal from *Cynanchum atratum* Bunge (Asclepiadaceae) and its antifungal activity against *Penicillium digitatum*[J]. Postharvest Biol Technol, 2019. DOI: 10.1016/j.postharvbio.2019.110961.

[21] 袁鹰,张卫东,张川,等.直立白薇化学成分研究[J].中国中药杂志,2007,32(18):1895-1898.

[22] 雷辉,王永兵,肖功胜,等.蔓生白薇有效部位化学成分研究[J].中药材,2014,37(10):1798-1800.

[23] CHOI YY, KIM MH, LEE H, et al. *Cynanchum atratum* inhibits the development of atopic dermatitis in 2,4-dinitrochlorobenzene-induced mice[J]. Biomed Pharmacother, 2017. DOI:10.1016/j.biopha.2017.03.065.

[24] HU G, HONG D, ZHANG T, et al. Cynatratoside-C from *Cynanchum atratum* displays anti-inflammatory effect via suppressing TLR4 mediated NF-κB and MAPK signaling pathways in LPS-induced mastitis in mice[J]. Chem Biol Interact, 2018. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.10.017.

[25] KIM YY, LEE S, JANG HJ, et al. *Cynanchum atratum* ameliorates airway inflammation via maintaining alveolar barrier and regulating mast cell-mediated inflammatory responses[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(8):1-20.

[26] 李秋月,韦东来,贺尚文,等.白薇对LPS诱导的鸡小肠损伤及炎症因子的表达[J].北京农学院学报,2020,35(4):93-96.

[27] 王征,刘建利,王翠玲,等.用两种细胞评价中药白薇寒热药性[J].中华中医药杂志,2016,31(4):1383-1385.

[28] 杨利红,赵费敏,张特,等.直立白薇苷C诱导肺癌A549细胞凋亡的作用机制[J].中成药,2017,39(3):612-615.

[29] 马宪友.白薇美容祛斑效果佳[J].中医杂志,2006,47(10):737.

[30] 陈晓璐,毕颖娜,刘承萍,等.白薇经皮透过液对B16黑色素瘤细胞的作用[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(12):193-196.

[31] ZHANG ZJ, DING ML, TAO LJ, et al. Immunosuppressive C₂₁ steroidal glycosides from the root of *Cynanchum atratum*[J]. Fitoterapia, 2015. DOI: 10.1016/j.fitote.2015.07.010.

[32] 孟繁伟.白薇根部提取物上调部分肝切除后血管再生相关蛋白的表达促进肝脏新生血管形成[J].细胞与分子免疫学杂志,2015,31(4):478-483.

(收稿日期:2020-08-25 修回日期:2020-12-21)

(编辑:罗 瑞)