

牛蒡根及其有效提取部位和活性成分的药理作用研究进展^Δ

曹玉*,王晨静,韩志武,徐毅君,曲海军,隋忠国[#](青岛大学医学院附属医院药学部,山东青岛 266003)

中图分类号 R285;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)39-3724-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.39.26

摘要 目的:跟踪牛蒡根及其有效提取部位和活性成分的药理作用研究进展。方法:综述牛蒡根及其有效提取部位的研究文献,并进行总结分析。结果与结论:牛蒡根为常见中药材,是菊科牛蒡属2年生草本植物牛蒡的根,其活性成分主要有氨基酸类、微量元素、糖类(牛蒡菊糖、牛蒡寡糖、牛蒡低聚糖、牛蒡多糖等)、多酚类(咖啡酸、绿原酸等)、炔类(牛蒡醇、牛蒡酮、牛蒡酸等)、黄酮类(牛蒡苷、牛蒡苷元)等。牛蒡根及其活性成分在心脑血管保护、抗菌及抗病毒、保护肝肾胃肠损伤,以及抗氧化、抗衰老、抗疲劳、调节脂代谢与糖代谢紊乱、抗炎、男性疾病等方面均有一定的作用。

关键词 牛蒡根;有效部位;活性成分;药理活性

牛蒡 *Arctium lappa* L.是菊科牛蒡属2年生草本植物。其根呈纺锤形,用于散风热、消肿毒,主治风热感冒、头痛、咳嗽、热毒面肿、咽喉肿痛、齿龈肿痛、风湿痹痛、疔疔恶疮、痔疮脱肛,在《别录》《药性论》《新修本草》《本草拾遗》等书中均有记载。近年来,通过对牛蒡根药理作用的研究发现,其特别对心脑血管保护、抗菌及抗病毒、保护肝肾胃肠损伤、抗氧化、抗衰老、抗疲劳、调节脂代谢和糖代谢紊乱、抗肿瘤、抗突变、免疫调节、抗炎、润肠通便、调整肠道菌群以及男性病等方面均有一定的作用。现将牛蒡根及其有效提取部位和活性成分的药理作用相关研究进展作一综述。

1 牛蒡根的主要活性成分

目前,从牛蒡根中发现的活性成分主要有氨基酸类(苏氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、天门冬氨酸和精氨酸等)、微量元素(Ca、Mg、Fe、Mn、Zn等)、糖类(牛蒡菊糖、牛蒡寡糖、牛蒡低聚糖、牛蒡多糖等)、多酚类(咖啡酸、绿原酸等)、炔类(牛蒡醇、牛蒡酮、牛蒡酸等)、挥发油(蒲公英甾醇、谷甾醇、 β -榄香烯等)、黄酮类(牛蒡苷、牛蒡苷元等)、糖苷类、生物碱、牛蒡苦素、丁二酸、齐墩果酸、熊果酸、胡萝卜苷等^[1-2]。

2 牛蒡根及其化学成分的药理学研究

2.1 心脑血管保护作用

牛蒡根中含有绿原酸,对氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的人内皮细胞的氧化应激损伤具有预防性保护作用,可抑制心肌细胞内微粒体及线粒体膜的脂质过氧化。Chang WC等^[3]报道,绿原酸(25、50 mmol/L)可抑制白细胞介素(IL)-1 β (IL-1 β)诱导的活性氧(ROS)的生成和IL-1 β 诱导的血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)、内皮细胞选择素 mRNA 的表达,延缓或阻滞IL-1 β 诱导的核因子- κ B(NF- κ B)亚单元p50和p65的核转位,在转录水平上抑制细胞黏附分子(CAM)的表达。而且,绿原酸可呈剂量依赖性地降低人单核细胞(U937)和IL-1 β 处理的人脐静脉内皮细胞

(HUVECs)的黏附,其作用与普罗布考相当。由此表明,绿原酸在动脉粥样硬化等心血管疾病方面具有一定的治疗作用。绿原酸可显著抑制甲氨蝶呤导致的大鼠小脑的氧化应激损伤,降低丙二醛(MDA)含量,升高超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)的活性和谷胱甘肽(GSH)的含量。在甲氨蝶呤治疗前加用绿原酸,可显著减少甲氨蝶呤导致的浦肯野细胞损伤和凋亡,并降低MDA含量,升高SOD、CAT的活性和GSH的含量,显著改善氧化应激状态。由此可见,采用绿原酸治疗可保护甲氨蝶呤诱导的小脑氧化应激损伤^[4]。

2.2 抗菌及抗病毒作用

牛蒡根皮乙醇提取物、水提取物和牛蒡根肉乙醇提取物、水提取物,均对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、黑曲霉和酵母菌具有抑菌效果;牛蒡根80%乙醇提取物对副溶血性弧菌具有良好的抑制作用。从牛蒡根中提取的牛蒡菊糖,能抑制大肠杆菌并促进乳酸菌的生长;多酚类物质绿原酸可抑制大肠埃希杆菌、志贺菌属、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、藤黄微球菌及军团菌的生长,其最低抑菌浓度(MIC)为20~80 μ g/ml;绿原酸可增加细菌细胞膜的通透性,导致屏障功能消失,甚至导致核苷酸轻微溢出,耗尽细胞内电位,释放出胞质中的大分子,导致细胞凋亡,从而起到抗菌作用^[5]。

在抗病毒活性方面,牛蒡苷元能直接抑制或灭活流感病毒,在体外有较强的抗甲1型流感病毒作用。在体外,绿原酸能显著抑制腺病毒7型、11型和柯萨奇B组3型、合胞病毒的活性,但其抗病毒机制目前尚不明确^[6]。

2.3 对肝、肺及胃损伤的保护作用

动物实验表明,牛蒡根水提取物可保护四氯化碳或对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝损伤及酒精中毒导致的肝损伤,呈剂量依赖性地降低肝组织内丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平,从病理上也可看出减轻肝脏损伤的程度。张波等^[7]报道,牛蒡菊糖灌胃可使酒精损伤小鼠的肝脏质量和肝指数显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),能显著降低小鼠肝脏总甘油三酯(TG)、MDA含量及GSH过氧化物酶(GSH-PX)活性(与酒精组比较, $P<0.05$),也可引起小鼠肝脏GSH含量显著升高(与酒精组比较, $P<0.05$),且牛蒡寡糖对肝脏变性也有一定的拮抗作用(与酒精组比较, $P<0.05$)。绿

^Δ 基金项目:山东省高等学校科技计划项目(No.J11LF51)

* 副主任药师,副教授,硕士。研究方向:中药药理学。电话:0532-82911767。E-mail:buxie75@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0532-82911277。E-mail:jidi1767@126.com

原酸灌胃给药可减轻四氯化碳诱导的肝纤维化^[8]。

牛蒡根的氯仿提取物可通过降低胃酸分泌来保护动物的胃黏膜损伤,活性成分绿原酸(50 mg/kg)可保护小鼠免遭脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)^[9]。

2.4 抗氧化、抗衰老、抗疲劳作用

牛蒡根皮乙醇提取物、水提取物和牛蒡根肉乙醇提取物、水提取物,均具有一定的抗氧化活性。其中,牛蒡根水提取物可明显抑制连苯三酚的自氧化抑制率,保护人红细胞膜的老化。牛蒡根水提取物对 O_2^- 、 $HO\cdot$ 和 $ROO\cdot$ 均有较强的清除能力,顺序为: $ROO\cdot > HO\cdot > O_2^-$,且牛蒡根水提液清除 O_2^- 和 $HO\cdot$ 的能力随着质量浓度的增加而增强;牛蒡根乙醇提取物清除自由基的能力强于牛蒡根水提取物。牛蒡根中水溶性膳食纤维、绿原酸、木质素也具有较弱的抗氧化活性^[10]。

在抗衰老作用方面,一项以果蝇为动物模型对牛蒡根提取物进行的果蝇生存实验结果表明,牛蒡根具有延缓衰老的作用,以1%质量分数最明显^[11]。牛蒡根提取物可显著提高小鼠肝糖元的储备,延长小鼠负重游泳时间,提高血乳酸清除能力。牛蒡低聚果糖能显著提高小鼠运动耐力和耐缺氧时间,降低运动后血乳酸(LAC)和血尿素氮(BUN)的含量,提高肌、肝糖原的含量,具有良好的抗疲劳作用。牛蒡苷元可增强线粒体再生及脂肪酸氧化作用,从而增强小鼠的耐力^[12]。

2.5 在脂代谢与糖代谢紊乱中的作用

牛蒡根水提取物能显著降低高血脂大鼠的血清总胆固醇(CHOL)、TG和低密度脂蛋白(LDL)水平,升高高密度脂蛋白(HDL)水平,缓解肝脏的脂肪病变,降低小鼠的体质量和生殖器周围的脂肪质量,有良好的降血脂和减肥作用。Cho AS等^[13]报道,绿原酸和咖啡酸均能降低小鼠的体质量,改善小鼠脂代谢和肥胖相关的激素水平,明显改善实验性糖尿病大鼠脂代谢异常。牛蒡苷元对2型糖尿病也有一定的治疗作用^[14]。

2.6 抗肿瘤、抗突变、免疫调节作用

牛蒡根各部位(石油醚、氯仿)提取物对小鼠肝癌细胞(Hep A)、鼠肉瘤细胞株(S180)均有不同程度的细胞毒作用,并呈一定的量效关系。其正丁醇提取物和水提取物,能降低阿霉素对TA98菌株的诱变作用,保护阿霉素所致小鼠骨髓细胞的损伤。体外实验表明,牛蒡根水提取物的质量浓度为5、10 mg/ml时对中国仓鼠卵巢(CHO)肿瘤细胞的抑制率分别为(21.29 ± 1.25)%和(38.68 ± 1.83)%,质量浓度为20 mg/ml时抑制率可达(70.11 ± 2.41)%^[15]。牛蒡寡糖能促进巨噬细胞酸性磷酸酶的活性,增强荷瘤小鼠的巨噬细胞吞噬功能和产生一氧化氮(NO)的能力。日本学者Susanti S等^[16]在对364种中草药提取物的细胞毒性进行筛选时发现,牛蒡根水提取物对肺癌细胞(A549)有特异性细胞毒性;经进一步研究发现,牛蒡根中肿瘤特异性成分牛蒡苷元对肺癌细胞(A549)、肝癌细胞(HepG2)和胃癌细胞(KATO III)有较强的细胞毒性,而对正常细胞系无细胞毒性,提示牛蒡苷元可抑制肿瘤细胞的增殖。

牛蒡根水提取物对鼠伤寒沙门菌株的组氨酸缺陷型TA98和TA100菌株的突变均有抑制作用,且抗突变的主要活性成

分为多酚类。盛荣华等^[17]报道,与0.9% NaCl溶液对照组比较,牛蒡寡糖250、500、1 000 mg/(kg·d)给药均能提高小鼠的脾淋巴细胞增殖水平($P < 0.05$),也均能提高小鼠脾细胞IL-2和干扰素 γ (IFN- γ)的分泌水平($P < 0.05$),对正常小鼠的免疫功能具有促进作用。

2.7 抗炎作用

皮下注射牛蒡根粗提物可明显降低角叉藻聚糖诱导的大鼠气道水肿,也能明显抑制由角叉菜胶引起的足肿胀。Sohn EH等^[18]报道,牛蒡根正丁醇提取物可通过下调丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和NF- κ B的活性抑制刀豆蛋白A(ConA)诱导的脾细胞的IL-4和IL-5的表达,表明牛蒡根可治疗变应性疾病,包括特应性皮炎。Huang TC等^[19]研究发现,牛蒡根对右旋糖酐硫酸酯钠(DSS)诱导的溃疡性结肠炎大鼠有保护作用。其组织病理学结果表明,牛蒡根可预防黏膜水肿、黏膜下层腐蚀、溃疡形成、炎症细胞浸润和结肠损伤,对溃疡性结肠炎具有保护作用;免疫组化分析表明,其作用机制是降低炎症细胞因子及IL-6和TNF- α 的水平。Chauhan PS等^[20]研究发现,绿原酸可有效控制总的(CD3)和分化型(CD4和CD8)的T细胞计数,呈剂量依赖性抑制Th1细胞因子,表明在抗关节炎方面具有一定的活性。也有报道称,在巨噬细胞中,牛蒡苷元通过抑制Janus激酶(JAK)-信号转导子与转录激活子(STAT)信号传导通路及IL-1 β 、IL-6和单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)的产生,来抑制诱导型NO合酶(iNOS)的表达,从而起到抗炎效果^[21]。

2.8 治疗男性疾病

Cao JF等^[22]报道,口服牛蒡根水提取物600、1 200 mg/kg,可提高大鼠冲动发起频率和射精频率,射精等待时间明显延长,射精后间隔期明显减短。而牛蒡根中的牛蒡低聚果糖和山柰素,对大鼠阴茎海绵体平滑肌细胞有明显的增殖作用,可能是牛蒡根具有治疗阴茎勃起功能障碍的机制^[23]。

2.9 其他药理作用

牛蒡根可通过抑制非酶糖基化来改善糖尿病大鼠的肾脏结构和功能,对肾脏的病理损害有明显的保护作用,可延缓糖尿病肾病的进一步发展^[24]。笔者所在的课题组研究发现,高剂量牛蒡根水提取物(6.67 g/kg)能显著降低次黄嘌呤所致高尿酸血症小鼠的血尿酸水平,而对正常小鼠的血尿酸水平影响较小,具有抗痛风作用^[25]。牛蒡根水提取物在小鼠肠管中的碳末推进率明显升高,能加快小鼠的胃肠蠕动^[26]。牛蒡寡糖可呈剂量依赖性地促进小鼠肠道中乳杆菌和双歧杆菌的增殖,且不会引起暖气和腹胀等副作用^[27]。绿原酸可抑制激光诱导的脉络膜新生血管形成,治疗或预防黄斑变性^[28]等。

3 展望

牛蒡作为一种多用途的经济植物,其根不仅是理想的出口创汇蔬菜,而且是常用的中药材。近年来对牛蒡的研究越来越深入,发现了许多新的药用活性,其药理作用及作用机制也得到了进一步的阐述,但其药理作用的具体起效部位或成分、具体药理学活性机制还有待进一步研究。牛蒡根发展前景广

阔,可对其进行进一步开发,生产出具有高附加值的食品和保健品,甚至为临床提供有应用价值的单体药物,促进牛蒡根由食用蔬菜向治疗药物转化,将具有更大的经济效益和社会效益。

参考文献

- [1] 王艳奇,秦伟.牛蒡根活性物质的研究进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(5):766.
- [2] 马鲁豫,马振环.牛蒡根化学成分的提取、分离和鉴定[J].山东医药,2011,51(19):44.
- [3] Chang WC, Chen CH, Lee MF, *et al.* Chlorogenic acid attenuates adhesion molecules upregulation in IL-1 beta-treated endothelial cells[J]. *Eur J Nutr*,2010,49(5):267.
- [4] Vardi N, Parlakpınar H, Ates B. Beneficial effects of chlorogenic acid on methotrexate-induced cerebellar Purkinje cell damage in rats[J]. *J Chem Neuroanat*, 2012, 43(1):43.
- [5] Lou Z, Wang H, Zhu S, *et al.* Antibacterial activity and mechanism of action of chlorogenic acid[J]. *J Food Sci*, 2011,76(6):398.
- [6] 符林春,徐培平,刘妮,等.牛蒡子昔元复方抗流感病毒的实验研究[J].中药新药与临床药理,2008,19(4):266.
- [7] 张波,徐永杰.牛蒡菊糖对亚慢性酒精肝损伤作用的研究[J].食品工业科技,2010,31(8):329.
- [8] Shi H, Dong L, Bai Y, *et al.* Chlorogenic acid against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. *Eur J Pharmacol*,2009,623(1/3):119.
- [9] Zhang X, Huang H, Yang T, *et al.* Chlorogenic acid protects mice against lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *Injury*,2010,41(7):746.
- [10] Liu J, Cai YZ, Wong RN, *et al.* Comparative analysis of caffeoylquinic acids and lignans in roots and seeds among various burdock(*Arctium lappa*) genotypes with high antioxidant activity[J]. *J Agric Food Chem*,2012,60(16):4067.
- [11] 严旭章.牛蒡根提取物对果蝇寿命影响的研究[J].科学教育,2008,14(1):50.
- [12] Tang X, Zhuang J, Chen J, *et al.* Arctigenin efficiently enhanced sedentary mice treadmill endurance[J]. *PLoS One*,2011,6(8):1.
- [13] Cho AS, Jeon SM, Kim MJ, *et al.* Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice[J]. *Food Chem Toxicol*,2010,48(3):937.
- [14] Huang SL, Yu RT, Gong J, *et al.* Arctigenin, a natural compound, activates AMP-activated protein kinase via inhibition of mitochondria complex I and ameliorates metabolic disorders in ob/ob mice[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5):1469.
- [15] 徐力.牛蒡醇提取物抗肿瘤活性研究[J].中国医药指南,2011,9(31):271.
- [16] Susanti S, Iwasaki H, Itokazu Y, *et al.* Tumor specific cytotoxicity of arctigenin isolated from herbal plant *Arctium lappa* L.[J]. *J Nat Med*,2012,66(4):614.
- [17] 盛荣华,陈靠山,孟宇.牛蒡寡糖对小鼠淋巴细胞增殖和IL-2,IFN- γ 产生的影响[J].中国当代医药,2011,18(4):5.
- [18] Sohn EH, Jang SA, Joo H, *et al.* Anti-allergic and anti-inflammatory effects of butanol extract from *Arctium lappa* L. [J]. *Clin Mol Allergy*,2011,9(1):4.
- [19] Huang TC, Tsai SS, Liu LF, *et al.* Effect of *Arctium lappa* L. in the dextran sulfate sodium colitis mouse model[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16(33):4193.
- [20] Chauhan PS, Satti NK, Sharma P, *et al.* Differential effects of chlorogenic acid on various immunological parameters relevant to rheumatoid arthritis[J]. *Phytother Res*, 2012,26(8):1156.
- [21] Kou X, Qi S, Dai W, *et al.* Arctigenin inhibits lipopolysaccharide-induced iNOS expression in RAW264.7 cells through suppressing JAK-STAT signal pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2011,11(8):1095.
- [22] Cao JF, Zhang PY, Xu CW, *et al.* Effect of aqueous extract of *Arctium lappa* L. (burdock) roots on the sexual behavior of male rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012,12(8):1.
- [23] 孟宇,盛荣华,陈靠山.牛蒡根化学成分对大鼠阴茎海绵体平滑肌细胞增殖的影响[J].中国医药导报,2011,8(10):34.
- [24] 李兴源,刘长山,魏进,等.氨基胍、牛蒡对糖尿病大鼠肾脏组织非酶糖化和细胞凋亡的影响[J].临床合理用药,2011,4(3A):19.
- [25] 王龙源,王晨静,袁田道,等.牛蒡根水提物对高尿酸血症小鼠的保护作用研究[J].中国药房,2011,22(43):4054.
- [26] 赵建波,王龙源,韩彦涛,等.牛蒡根不同极性部位对小鼠胃肠蠕动功能的影响[J].中国医院药学杂志,2011,31(24):2005.
- [27] Li D, Kim JM, Jin Z, *et al.* Prebiotic effectiveness of inulin extracted from edible burdock[J]. *Anaerobe*, 2008, 14(1):29.
- [28] Kim C, Yu HG, Sohn J. The anti-angiogenic effect of chlorogenic acid on choroidal neovascularization[J]. *Korean J Ophthalmol*,2010,24(3):163.

(收稿日期:2013-01-12 修回日期:2013-07-05)