

大叶冬青的化学成分及药理活性研究进展^Δ

王存琴*, 张艳华(皖南医学院药学院, 安徽 芜湖 241002)

中图分类号 R282;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)11-1052-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.11.32

摘要 目的:为大叶冬青的进一步研究提供参考。方法:查阅国内、外有关大叶冬青文献,对其化学成分、药理活性进行归纳、总结。结果与结论:大叶冬青含有多种化学成分,包括三萜、黄酮、甾体、氨基酸、多糖、核苷等;其具有降血脂、降血压、降血糖、抗生育、抗氧化、抗菌消炎、抗肿瘤等作用,可用于治疗口齿疼痛、目赤、热病烦渴及痢疾等症。加强大叶冬青的化学成分及药理作用研究,对分析大叶冬青的物质基础和作用机制有重要意义。

关键词 大叶冬青;化学成分;药理活性

大叶冬青(*Ilex latifolia* Thunb.)为冬青科(Aquifoliaceae)冬青属(*Ilex*)常绿乔木,又名宽叶冬青(《云南植物种子名录》),药用其叶。苦丁茶为冬青科植物大叶冬青、枸骨和苦丁茶冬青的嫩叶^[1]。大叶冬青作为苦丁茶药材的主要来源之一,主要分布于浙江、福建、广西及海南等省区,具有散风热、清头目、除烦渴之功效,用于治疗口齿疼痛、目赤、热病烦渴及痢疾等症^[2]。现代药理学研究表明,大叶冬青的水煎液具有降血脂、降血压、降血糖、抗生育、抗氧化、抗菌消炎等作用^[2-6]。目前,大叶冬青已成为岭南地区苦丁茶药用和保健用品种的主要原料药材。本文着重对大叶冬青的化学成分和药理活性研究现状作一综述。

1 化学成分

大叶冬青中含有多种化学成分,迄今从中已分离并获得的有三萜及其苷类、黄酮类、甾体类、氨基酸类、多糖类、核苷类等成分。

1.1 三萜类成分

三萜类化合物因其广泛的生物活性和独特的结构特点成为迄今为止被研究最为广泛和历史最悠久的化合物之一。其在生物体中以游离形式存在,也有成醚、成酯或成糖苷的形式存在。五环三萜是最主要也是研究最广泛的一类三萜类成分。目前,从大叶冬青中分离鉴定的三萜及其苷类成分的苷元几乎均为五环三萜,结构类型主要可分为苦丁内酯型、齐墩果烷型、乌苏烷型和羽扇豆烷型。迄今为止,从大叶冬青叶中分离得到45种三萜和35种皂苷类成分。最近,范春林^[7]从大叶冬青中分得了17个三萜皂苷和2个三萜类化合物,其中大叶冬青皂苷R、大叶冬青皂苷S、大叶冬青皂苷T、大叶冬青皂苷U、大叶冬青皂苷V为5个新的三萜皂苷类化合物。Wang CQ等^[8]还从大叶冬青中分离得到了2个C环为七元环的三萜类化合物和3个六环的三萜类化合物,其中Ilelic acid A为1个具有新骨架结构的化合物。大叶冬青叶中的新三萜类化合物及其理化常数见表1;大叶冬青中新三萜类化合物结构式见图1。

1.2 黄酮类化合物

刘祖生等^[9]、Liang YR等^[10]从大叶冬青叶中分离鉴定了

^Δ 基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目;皖南医学院博士科研启动基金(No.201401)

* 讲师,博士。研究方向:天然产物活性成分的研发。E-mail:wcq5188b@163.com

表1 大叶冬青叶中的新三萜类化合物及其理化常数

编号	化合物名称	分子式	熔点,℃	旋光值,°	参考文献
1	Ilelic acid A	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	128~130	+10.7 (c 0.71, CHCl ₃)	7
2	Ilelic acid B	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	145~146	+1.9 (c 0.69, CHCl ₃)	7
3	Ilelic acid C	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	258~259	-5.6 (c 0.73, CHCl ₃)	7
4	Ilelic acid D	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	271~272	-57 (c 0.73, C ₆ H ₅ N)	7
5	Ilelic acid E	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	284~286	+20.8 (c 0.72, CH ₃ OH)	7
6	大叶冬青皂苷R	C ₆₁ H ₁₀₂ O ₂₄			8
7	大叶冬青皂苷S	C ₆₁ H ₁₀₂ O ₂₄	272~274		8
8	大叶冬青皂苷T	C ₆₃ H ₁₀₆ O ₂₃	247~250		8
9	大叶冬青皂苷U	C ₆₃ H ₁₀₆ O ₂₃	248~251		8
10	大叶冬青皂苷V	C ₆₃ H ₁₀₆ O ₂₃			8

(-)-catechin、*l*-epicatechin、*l*-epicatechin gallate、*l*-catechin gallate、Rutin、Myricetin 和 Quercetin 等黄酮类成分;Ouyang MA等^[11]从大叶冬青叶中分离鉴定了黄酮类成分Kaempferol。

1.3 其他类化合物

大叶冬青中还有谷甾醇(β -Sitosterol)、*cis*-Roseoside、*d*-Glucose、Polyphenols、Caffeine、Vitamine C^[10]及游离氨基酸^[12]等其他类化合物。

2 药理活性

大叶冬青叶作为苦丁茶重要的基原植物,在浙江、广西、广东、福建及海南等省区均有广泛使用,其药理作用主要表现在抗肿瘤、降血脂、降血糖、降血压、抗氧化、抗生育、抗炎杀菌等方面。

2.1 抗肿瘤作用

Wang CQ等^[9]的研究结果表明,从大叶冬青中分离得到的6个三萜类化合物能有效抑制乳腺癌MCF-7和MDA-MB-231细胞增殖,其中化合物7显示出较为明显的效果,其对两组乳腺癌细胞的IC₅₀值分别为(12.65±0.94)、(4.58±0.56) mol/L。另外,所有测试化合物对MCF-7细胞增殖的抑制效果均优于对MDA-MB-231的效果。同时,通过加入雌激素受体拮抗药ICI-182780对化合物7进行测试,初步探讨了雌激素受体对细胞增殖抑制效果的影响。苦丁茶老树叶中富含熊果酸^[13],熊果酸能抑制HuH7型肝癌细胞生长^[14],对食管癌KYSE105细胞增殖、凋亡也可产生效应^[15]。研究发现,从苦丁茶中提取的熊果酸对鼻咽癌细胞有较强的抑制作用,能阻滞癌细胞生长于G₀/G₁期^[16],诱导肿瘤细胞凋亡^[17],并能同步下调肿瘤细胞细胞外调节蛋白激酶(ERK)和细胞周期蛋白(Cyclin)D1的表达,苦丁茶中提取的熊果酸对鼻咽癌细胞药物干预的最适宜作用浓度为40 μmol/L,药物干预后形态学观察的最适宜时间为24

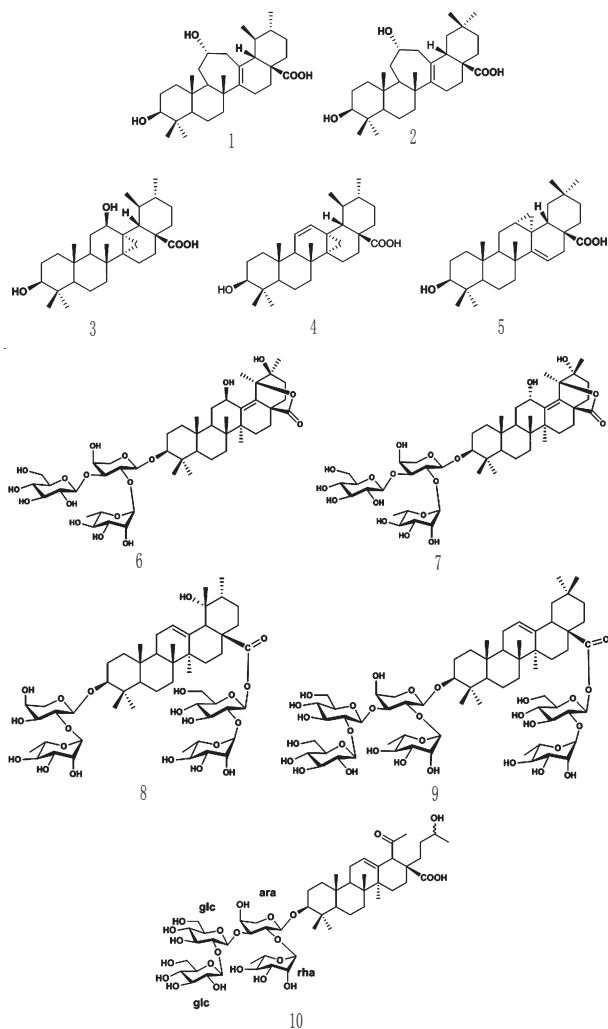


图1 大叶冬青中新三萜类化合物结构式

1. Illicic acid A; 2. Illicic acid B; 3. Illicic acid C; 4. Illicic acid D; 5. Illicic acid E; 6. 大叶冬青皂苷 R; 7. 大叶冬青皂苷 5; 8. 大叶冬青皂苷 7; 9. 大叶冬青皂苷 U; 10. 大叶冬青皂苷 V

h. 苦丁茶树叶中熊果酸有良好的抗肿瘤效应,使其成为近年的研究热点^[15]。

2.2 降血脂作用

高脂血症和脂肪肝是一种因脂质代谢紊乱引起的代谢性疾病。降血脂作用是大叶冬青叶的重要活性作用之一,近年来,随着研究的不断深入,对其降血脂活性部位和作用机制有了进一步的认识。

申梅淑等^[18]报道认为,苦丁茶的水煎液具有明显降低大鼠血中载脂蛋白(Apo) B/ApoA 比值,升高高密度脂蛋白(HDL-C)、ApoA 水平的作用,表明苦丁茶可明显改善正常大鼠的脂蛋白代谢,使脂蛋白水平及其运载机制趋于正常。并提示其作用机制可能与其含有的苦丁茶素、 β -香树脂醇、 β -甾醇,熊果酸等成分有关。

潘慧娟等^[19]的实验结果表明,以不同剂量的苦丁茶水提取液喂饲高脂模型大鼠和小鼠,通过检测大鼠和小鼠的血清脂质含量发现,苦丁茶能显著降低高脂血症大鼠与小鼠的血清总胆固醇(TC)和甘油三脂(TG),对 HDL-C、低密度脂蛋白

(LDL-C)也有一定的调节作用,同时可以降低高脂血症大鼠与小鼠的动脉粥样硬化指数(AI, $AI = LDL-C/HDL-C$)及冠心病指数(R-CHR, $R-CHR = TC/HDL-C$),表明苦丁茶有显著的降脂效果和一定程度的对抗动脉粥样硬化作用。此外,苦丁茶水提物能显著降低高脂模型大鼠血清和肝脏中脂质的含量,使大鼠肝质量和脂肪湿质量下降,由此降低大鼠高脂血症和脂肪肝形成的可能,并能有效抑制高脂饮食引发的SD大鼠肥胖,说明苦丁茶有减肥的作用。

2.3 抗氧化作用

Pirker KF等^[20]研究表明,用大叶冬青叶提取制备的中药饮料具有抗氧化的活性。超氧化物歧化酶(SOD)是有机体对抗自由基、抗衰老的第一道防线。大叶冬青叶内富含SOD,其含量由高到低依次为冷冻干燥叶、微波干燥叶、鲜叶。两种干燥叶含量分别是鲜叶的4.8和4.2倍。实验表明,大叶冬青叶水提取液具有较好的体外抗氧化活性,多酚为大叶冬青叶水提取液抗氧化能力的主要物质来源^[21]。大叶冬青叶水提取液的多酚含量为120.93 mg/g(以干质量计)。Lien EJ等^[22]、Stratu P等^[23]利用TEAC法测定了大叶冬青叶提取液的总抗氧化能力,结果显示大叶冬青叶提取液对DPPH自由基、ABTS⁺及 $\cdot OH$ 具有一定的清除能力,其自由基清除率达50%时所需要的质量浓度(IC₅₀)为133.1 $\mu g/ml$ 。周才琼等^[24]发现,大叶冬青叶不论在自然冲泡还是磨碎冲泡时对NO₂和 $\cdot OH$ 均有较好的清除作用,是一种很好的绿色健康保健饮品。由于大叶冬青叶中的多酚、黄酮类等成分具有良好的抗氧化活性,故其提取物可作为油脂、食品及日化产品的抗氧化添加剂^[25]。另外,大叶冬青叶中黄酮类化合物的含量为绿茶中的1.6~14.7倍,大叶冬青叶中的茶多酚、总黄酮、多糖、生物碱类等活性部位的抗氧化效果顺序在猪油中为:多酚>黄酮>多糖类>生物碱;在花生油中,各提取物的抗氧化性能差别不明显。

2.4 抗菌作用

李晓储等^[26]研究表明,大叶冬青叶提取物具有明显抗菌作用。其水层物、总生物碱、总黄酮苷元对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌均有较强的抑菌活性。测定结果显示,各组分对大肠杆菌的抑菌活性次序为:水层物>总生物碱>总黄酮苷和总黄酮苷元;除总黄酮苷以外,各组分对金黄色葡萄球菌均有较强的抑菌活性,抑菌活性次序为:水层物>生物碱>总黄酮苷元>总黄酮苷。体外抑菌实验发现,大叶冬青叶水煎液对大肠杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、福氏痢疾杆菌、肺炎双球菌、乙型溶血性链球菌、普通变形杆菌均有明显的抑制作用,其中对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和痢疾杆菌的抑制作用较强。

2.5 其他作用

Woo AYH等^[27]研究发现,大叶冬青叶水提液可以抑制大鼠脑组织微粒体酶活性和钝化大鼠皮质酶活性,对心脏产生明显的影响,大叶冬青叶中存在的化合物有很强的三磷酸腺苷(ATP)酶抑制活性。另外,实验还表明,大叶冬青叶具有提高小鼠耐低温、耐缺氧的作用。蒋建敏等^[28]研究发现,大叶冬

青叶对离体豚鼠气管平滑肌有明显的舒张作用。哮喘发作与气道平滑肌内 Ca^{2+} 浓度变化有关, 大叶冬青叶水提取液可拮抗 Ca^{2+} 引起的气管平滑肌收缩。研究表明^[29], 大叶冬青叶在小鼠的急性毒性实验和大鼠的长期毒性实验中显示出安全、无毒副作用, 表明在一定剂量范围内大叶冬青叶的使用有较大的安全性。

3 结语

综上所述, 大叶冬青资源丰富, 化学成分结构多样, 临床疗效显著, 具有明显的抗肿瘤、降血脂、抗氧化、抗菌等药理作用。因此, 对大叶冬青进行进一步的化学成分和药理作用研究, 弄清其确切的物质基础和作用机制具有重要意义。

参考文献

[1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999:4 032.

[2] 江苏新医学院. 中药大辞典:上册[M].上海:上海科学技术出版社,1977:1 288.

[3] 张灿坤.苦丁茶的原植物及商品调查[J].中药材,1994,17(3):14.

[4] 俸宇星,陈书坤,赵瑞峰,等.中国冬青属苦丁茶名实辨证[J].植物分类学报,1998,36(4):353.

[5] 郁建平.贵州苦丁茶植物资源及化学成分分析[J].植物资源与环境,1997,6(2):22.

[6] 王世清.贵州苦丁茶品种考证及资源调查[J].中国民族民间医药杂志,2002,2(55):107,124.

[7] 范春林.大叶冬青的化学成分研究[D].广州:暨南大学,2010.

[8] Wang CQ, Wang L, Fan CL, et al. Illic acids A and B, two unusual triterpenes from *Ilex latifolia* [J]. *Organic Letter*, 2012, 14(12):4 102.

[9] 刘祖生,梁月荣,徐月荣,等.苦丁茶化学成分研究[J].浙江农业大学学报,1992,18(S):66.

[10] Liang YR, Ma WY, Lu JL, et al. Comparison of chemical compositions of *Ilex latifolia* Thumb. and *Camellia sinensis* L.[J]. *Food Chem*, 2001, 75(3):339.

[11] Ouyang MA. Glycosides from the leaves of *Ilex latifolia* [J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2001, 19(9): 885.

[12] 刘祖生,梁月荣,徐月荣,等.苦丁茶化学成分研究[J].浙江农业大学学报,1991,17(1):71.

[13] Lu M, Meng TP, Rong YP. The compare results of content determination in new and old leaves of Guangxi Kudingcha[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2008, 14(10): 14.

[14] Lu D, Feng CW, MA YJ. Effect of ursolic acid on proliferation, apoptosis of KYSE105 cells in esophageal carcinoma[J]. *Chin J Gastroenterol Hepato*, 2010, 19(2):130.

[15] Shyu MH, Kao TC, Yen GC. Oleanolic acid and ursolic

acid induce apoptosis in HuH7 human hepatocellular carcinoma cells through amitochondrial-dependent pathway and downregulation of XIAP[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(10):6 110.

[16] 农朝赞,李世生,毛德文,等.苦丁茶熊果酸对鼻咽癌细胞增殖的抑制作用研究[J].时珍国医国药,2011,22(11):2 687.

[17] Wang BL. Effect of ursolic acid on apoptosis and expression of TGF β 1 mRNA in human hepatic stellate cells[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2010, 26(3):417.

[18] 申梅淑,张淑芹,郭新民,等.苦丁茶对大鼠血脂和载脂蛋白的影响[J].中国林副特产,2002,63(4):7.

[19] 潘慧娟.苦丁茶大叶冬青对小鼠血清脂质水平的影响[J].杭州师范学院学报:自然科学版,2005,4(1):50.

[20] Pirker KF, Goodman BA. Caffeoylquinic acid derived free radicals identified during antioxidant reactions of bitter tea (*Ilex latifolia* and *Ilex kudingcha*) [J]. *Food & Function*, 2010, 1(3):262.

[21] LIU LX, Sun Y, Tanguy L, et al. Determination of polyphenolic content and antioxidant activity of kudingcha made from *Ilex kudingcha* C. J. Tseng[J]. *Food Chem*, 2009, 112(1):35.

[22] Lien EJ, Ren SJ, Hoab H, et al. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 1999, 26(3/4):285.

[23] Stratil P, Klejdus B, Kuban V. Determination of total content of phenolic compounds and their antioxidant activity in vegetables-evaluation of spectrophotometric methods [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(3):607.

[24] 周才琼,李娟,赵燕,等.苦丁茶对 NO_2^- 和 $\cdot\text{OH}$ 除作用的体外试验研究[J].西南农业大学学报:自然科学版,2006,28(2):175,189.

[25] 陈薇,王恒山,黄世稳,等.大叶苦丁茶抗氧化成分及抗氧化性能研究: I [J]. 广西植物,2002,22(5):463.

[26] 李晓储,蒋继红,芳德兰,等.大叶冬青叶若干生化指标测定及抗菌活性研究[J].扬州大学学报:农业与生命科学版,2006,27(1):92.

[27] Woo AYH, Jiang JM, Chi FC, et al. Inotropic and chronotropic actions of *Ilex latifolia* Inhibition of adenosine-5'-triphosphatases as a possible mechanism[J]. *Life Sciences*, 2001, 68(11):1 259.

[28] 蒋建敏,许实波,江润祥.苦丁茶对豚鼠离体气管平滑肌收缩功能的影响[J].中国中药杂志,2001,26(12):853.

[29] 许实波,蒋建敏,许东晖.苦丁茶水提物的毒理学研究[J].中山大学学报:自然科学版,2001,40(3):92,111.

(收稿日期:2013-10-13 修回日期:2014-01-08)

《中国药房》杂志——WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊, 欢迎投稿、订阅