

甘肃棘豆的研究进展

李海燕^{1,2,3}, 沈丹丹^{1,2}, 黄新异³, 葛斌^{2*}, 孟敏^{2*}

(1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院, 甘肃兰州 730000; 3. 中国科学院兰州化学物理研究所, 甘肃省天然药物重点实验室, 甘肃兰州 730000)

摘要: 甘肃棘豆是疯草的一种, 所含的生物碱和黄酮类化合物具有显著药理活性。本文通过系统查阅古籍, 检索 Pubmed、Web of Science、ScienceDirect、Elsevier、CNKI、CBM、维普、万方等电子数据库, 以及网络资源中有关甘肃棘豆的文献, 从营养成分、化学成分、毒理学、药理作用、内生菌等方面综述其研究进展, 为该药材的正确应用和开发提供参考。

关键词: 甘肃棘豆; 营养成分; 化学成分; 毒理学; 药理作用; 内生菌

中图分类号: R284.1; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)03-0663-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.032

藏药甘肃棘豆 *Oxytropis kansuensis* Bunge 又名“色舍尔”、“塞嘎尔”, 系豆科棘豆属多年生草本植物, 主产于青藏高原, 其味辛、性温, 入心、肺、小肠经, 藏医常用于止血、利尿、解毒疗疮^[1], 《新修晶珠本草》记载其可利水、清脾、肺热, 治疗腹水, 体虚水肿、培根病、脾热、肺热、腹痛病^[2]; 2015年版《中国药典》未收录该品种; 中国植物图谱数据库记载其全草有毒, 自然状态下能引起多种动物的慢性中毒; 近年来研究发现, 甘肃棘豆有较强的抗肿瘤活性, 正引起国内外医药科研工作者的广泛关注。本文对甘肃棘豆营养成分、化学成分、毒理作用、药理作用、内生菌的研究进行系统性回顾分析, 以期为其进一步研究和开发利用提供参考。

1 营养成分

甘肃棘豆干燥的地上部分中游离总氨基酸含有量为 2.707 mg/kg^[3], 并且至少含有 28 种微量元素^[4], 营养价值较高, 杂食动物饲料中添加量小于 25 g/kg 时是安全的^[5]。李建科等^[6]建议, 饲料添加量应控制在 10% 以内, 这样既可以保证安全, 又不影响增重。

2 化学成分

甘肃棘豆含有多种化学成分, 如生物碱、黄酮、酚类、多糖^[4], 此外还含有一些挥发性成分和酯类。

2.1 生物碱 生物碱类成分是甘肃棘豆的主要活性和毒性物质, 出碱率为 7.86%^[7], 目前分离得到的大极性生物碱类化合物主要有苦马豆素、氧化氮苦马豆素、斑莩素、倒千里光裂碱、2-羟基吗啡里西啶, 中、小极性主要有 5, 6, 7, 8-四氢吗啡里西啶、1, 2, 3, 4-四氢喹啉等 41 种生物碱成分^[8]、8-甲基-1-羟基吗啡里西啶醇^[9]。

其中, 最受关注的是具有抗癌作用的苦马豆素, 并且不同区域、海拔、生长期中其含有量均存在差异^[10]。在萃取分离过程中发现, 苦马豆素主要存在于水相部位^[11], 表 1 总结了近年来该成分分离检测的方法。

表 1 苦马豆素分离检测的方法

分离方法	检测方法	含有量 ($\times 10^{-3}$)/%	提取率 ($\times 10^{-3}$)/%	文献
升华法	薄层层析法	0.21	1.4	[12]
	薄层扫描法	10.6	—	[13]
	薄层层析法	—	1.6	[14]
萃取法	薄层层析法	—	0.5	[15]
	HPLC 法	—	5.2	[16]
逆流萃取法	MS 和 NMR 法	—	2.3	[17]
溶剂萃取法	气相色谱法	0.69	0.32	[18]
大孔树脂法	HPLC 法	3.887	—	[19]

生物碱类化合物组成和结构详见表 2 和图 1。

2.2 黄酮 甘肃棘豆中含有大量具有生物活性的黄酮类化合物, 总黄酮含有量高达 33.85 mg/g, 显著高于小花棘豆、急弯棘豆、黄花棘豆和冰川棘豆^[20], 具体见表 3 和图 2^[21-23]。普珍等^[24]用 HPLC 法检测到对多种生理系统具有调节作用的黄酮醇苷类化合物金丝桃苷。

2.3 萜类 巩红飞^[22]分离得到部分萜类化合物, 具体见表 4 和图 3。

2.4 其他 梁冰、童德文等^[25-27]应用 GC-MS 法从甘肃棘豆中分析出 77 种挥发性成分, 并且发现石油醚萃取部位有 93 种化合物, 碱水、酸水氯仿提取部位共有 53 种化合物, 以酯类化合物为主。

收稿日期: 2017-11-12

基金项目: 甘肃省中医药管理局科研课题 (GZK-2015-11)

作者简介: 李海燕 (1992—), 女, 从事中药制药工艺研究。Tel: 18298403063, E-mail: 18298403063@163.com

* 通信作者: 葛斌 (1965—), 男, 主任药师, 从事医院药学、院内制剂开发。Tel: 13309314868, E-mail: gjy0630@163.com

孟敏 (1984—), 女, 研究方向为循证药学和抗感染临床药学。Tel: 13893208520, E-mail: 550313937@qq.com

表2 生物碱类化合物组成

分类	编号	中文名	英文名
吡咯烷	1	1-甲基-2-吡咯烷酮	2-pyrrolidinone, 1-methyl-
	2	2-吡咯烷酮	2-pyrrolidinone
	3	2-乙基-6-甲基-吡咯烷	pyridine, 2-ethyl-6-methyl-
	4	1-(13-甲基-1-氧十四烷基)-吡咯烷	pyrrolidine, 1-(13-methyl-1-oxotetradecyl)-
	5	1-(1-氧-17-十八烯基)-吡咯烷	pyrrolidine, 1-(1-oxo-17-octadecenyl)-
	6	1-(1-氧-9,12,15-十八碳三烯基)-吡咯烷	pyrrolidine, 1-(1-oxo-9,12,15-octadecatrienyl)-
	7	1-(1-氧-9,11-十八碳二烯基)-, (Z,Z)-吡咯烷	pyrrolidine, 1-(1-oxo-9,11-octadecadienyl)-, (Z,Z)-
	8	1-(1-氧-6,9,12-十八碳三烯基)-吡咯烷	pyrrolidine, 1-(1-oxo-6,9,12-octadecatrienyl)-
	9	1-(1-氧十八烷基)-吡咯烷	pyrrolidine, 1-(1-oxooctadecyl)-
	10	2-乙基-6-甲基-吡啶	pyridine, 2-ethyl-6-methyl-
吡啶	11	倒千里光裂碱	retronecine
	12	5,6,7,8-四氢吡啶里西啶	5,6,7,8-tetrahydroindolizine
	13	3-丁基吡啶里西啶	3-butylindolizidine
	14	苦马豆素	swainsonine
	15	氧化氮苦马豆素	swainsonine N-oxide
	16	斑莢素	lentiginosine
	17	2-羟基吡啶里西啶	2-hydroxyindolizidine
吡啶	18	1-乙酰基-9-氢-吡啶[3,4-B]吡啶	1-acetyl-9H-pyrido[3,4-b]indole
	19	3-甲氧基-4,7-二甲基-1-氢-异吡啶	1H-isoindole, 3-methoxy-4,7-dimethyl-
	20	9H-吡啶[3,4-b]吡啶-1-羧酸甲酯	9H-pyrido[3,4-b]indole-1-carboxylic acid methyl ester
	21	9H-吡啶[3,4-b]吡啶-3-羧酸乙酯	ethyl 9H-pyrido(3,4-b)indole-3-carboxylate
有机胺	22	烟碱	pyridine, 3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-, (S)-
	23	哌啶	pempidine
	24	1-(1-丁烯基)-哌啶	piperidine, 1-(1-butenyl)-
	25	3,5-二甲基-吡啶	pyridine, 3,5-dimethyl-
	26	N-环戊乙胺	ethanamine, N-cyclopentylidene
	27	N-苄基二乙胺	benzyl-diethylamine
	28	N-苄基-2-吡啶丙酰胺	2-pyridinepropanamide, N-phenyl-
	29	4-丙基苯甲胺	benzenamine, 4-propyl
	30	二苯胺	diphenylamine
	31	N,N-二甲基十二胺	N,N-dimethyldodecanamide
吡啶	32	苯甲酰胺	benzamide
	33	N-甲基-N-苄基-甲酰胺	formamide, N-methyl-N-phenyl-
	34	N-苯甲酰基甘氨酸甲酯	methyl hippurate
	35	N-乙酰甲酯-DL-缬氨酸	DL-valine, N-acetyl-, methyl ester
	36	N-乙酰甲酯-DL-亮氨酸	DL-leucine, N-acetyl-, methyl ester
	37	赤式 N-乙酰甲酯 L-异亮氨酸	L-isoleucine, N-acetyl-, methyl ester, erythro-
	38	1-乙基-5-氨基吡啶	5-amino-1-ethylpyrazole
	39	5-氨基-3-甲基吡啶	5-amino-3-methylpyrazole
	40	氨基比林	aminopyrine
	喹啉	41	1,2,3,4-四氢喹啉
42		1,3,4,6,7,9a-六氢-2H-喹啉	2H-quinolizine, 1,3,4,6,7,9a-hexahydro-
噻唑	43	苯并噻唑	benzothiazole
	44	2-(甲基噻唑)-苯并噻唑	benzothiazole, 2-(methylthio)-
咪唑	45	4H-苯并[N,N-二乙基甲酰胺]咪唑	4H-benzo[def]carbazole
喹唑啉	46	2-苄基-6,7-二甲基喹唑啉	2-phenyl-6,7-dimethylquinoxaline

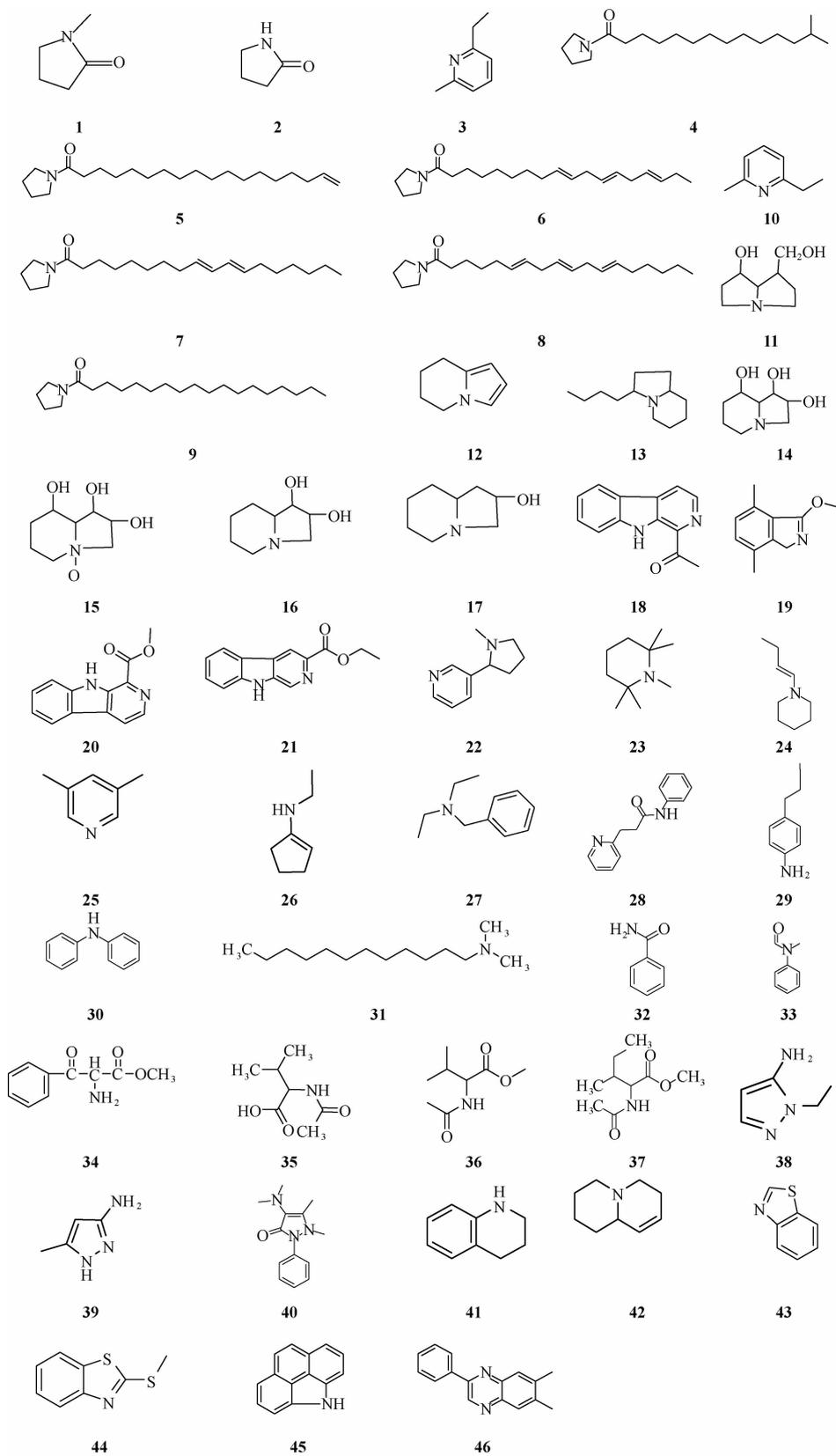
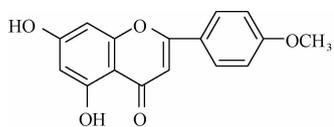


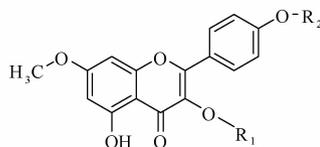
图1 生物碱类化合物结构

表3 黄酮类化合物组成

编号	中文名	英文名
1	5,7-二羟基-4'-甲氧基黄酮	5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavone
2	甘肃棘豆苷 A	rhamnocitrin-3-O-(6''-feruloyl)-β-D-galactopyranoside-4'-O-β-D-glucopyranoside
3	鼠李柠檬素	rhamnocitrin
4	鼠李柠檬素-3-O-β-D-半乳糖苷	rhamnocitrin-3-O-β-D-galactopyranoside
5	鼠李柠檬素-3-O-β-D-半乳糖-4'-O-β-D-葡萄糖苷	rhamnocitrin-3-O-β-D-galactopyranoside-4'-O-β-D-glucopyranoside
6	(-)-10-甲氧基美迪紫檀素	(-)-10-methoxymedicarpin
7	(+)-10-甲氧基美迪紫檀素	(+)-10-methoxymedicarpin
8	金丝桃苷	hyperoside



1

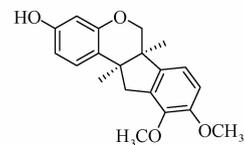


2 R₁=6''-isoferuloyl R₂=glc

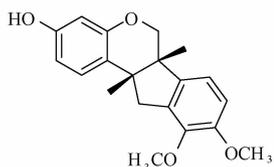
3 R₁=H R₂=H

4 R₁=gal R₂=H

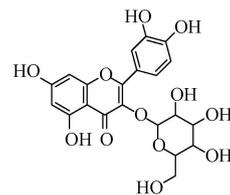
5 R₁=gal R₂=glc



6



7

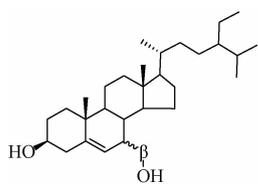


8

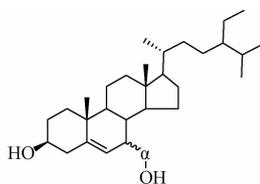
图2 黄酮类化合物结构

表4 萜类化合物组成

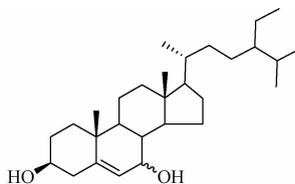
编号	中文名	英文名
1	7β-羟基-β-谷甾醇	7β-hydroxy-β-sitosterol
2	7α-羟基-β-谷甾醇	7α-hydroxy-β-sitosterol
3	β-谷甾醇	β-sitosterol
4	β-胡萝卜苷	β-daucosterol
5	5,11-豆甾二烯-3-醇	5,11-stigmasteryl-3-ol
6	大豆苷元 B	daidzein B
7	大豆皂苷 I	soyasapogenol I
8	大豆皂苷 II	soyasapogenol II



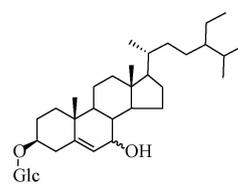
1



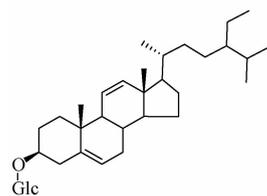
2



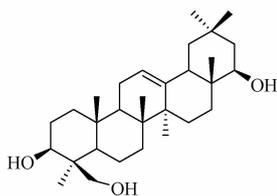
3



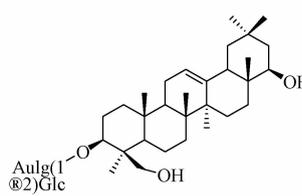
4



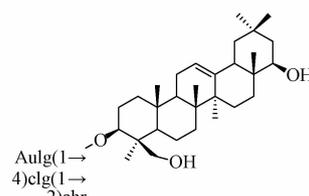
5



6



7



8

图3 萜类化合物结构

3 毒理学

3.1 机体中毒症状 甘肃棘豆可引起山羊中毒, 症状为精神沉郁、分腿站立、食欲不振、共济失调等^[28], 并且毒性首先损害肝肾功能, 然后波及到其他组织^[29]; 家兔中毒后反应迟钝, 后肢无力, 喜卧。多种动物均有相似症状, 并随成分极性的增大毒性越来越明显^[30]。

3.2 血液生化指标变化 大量血液学指标研究表明, 甘肃棘豆对动物的肝肾功能有损害, 如山羊中毒后血清总蛋白、球蛋白与实验前比较虽然无明显变化, 但白蛋白含有量明显降低^[31]; 家兔中毒后血清总蛋白变化不明显, 但白蛋白含有量明显下降, 其与球蛋白的比值也明显降低^[32]; 大鼠饲料中添加不同量的药材粉末后, 可引起 GLU、CR、BUN、ALB、TG、TC、AST 升高, 并且存在时间剂量依赖性, TG 较 TC 变化更明显^[33]。王文龙^[34]给予大鼠含 9% 药材浸膏的饲料 120 d 后, 血清中 ALT、AST、ALP、CRE 含有量上升, TP、ALB、TBIL、LDH、BUN、Ca²⁺ 含有量降低, 脏器系数不同程度上升, 肝脏、肾脏变化更为明显, 即对肝肾功能有损害作用。然而, 给予小鼠长期喂养后, 血液中 RBC、WBC 细胞未受到破坏, Hb 的合成也未受到影响^[35], 这与文献 [36] 一致。

3.3 对器官的损害 甘肃棘豆引起的动物中毒主要以各种细胞的空泡变性为特征^[37-38], 其毒理机制可能为苦马豆素通过线粒体介导的半胱天冬酶依赖途径来诱导黄体细胞凋亡^[39-40]。

3.4 对免疫系统的影响 顾百群等^[41]研究发现, 甘肃棘豆可降低山羊、绵羊的免疫功能; Hueza 等^[42]指出, 低剂量的甘肃棘豆对大鼠脾脏淋巴细胞增殖功能具有增强作用, 但当大鼠体内苦马豆素达到一定剂量后, 将导致免疫器官细胞发生空泡变性, 从而影响淋巴细胞的成熟, 机体免疫力下降; 沈明华等^[43]发现家兔的实验结果与 Hueza 研究一致。但有学者发现, 长期低剂量摄食苦马豆素虽可诱发大鼠贫血^[44], 恰好与 Hueza 的研究结果相反, 具体原因尚不明确, 可能与不同动物间的品种差异或给药时间长短有关。

3.5 毒性机制 甘肃棘豆虽然有一定的毒性, 但在短时间内大量喂养并不会引起小鼠的死亡, 组织器官也没有发现明显病变, 其最大耐受量大于 480 g/kg^[45]。

苦马豆素是甘肃棘豆中主要的毒性成分, 也是 α -甘露糖苷酶的抑制剂, 能诱导 α -甘露糖苷贮积症, 同时还能引起大脑和肾脏 MAN2A1mRNA 表达水平下降, 进而波及肝脏和脾脏, 尤以肝肾最为严重^[46]。以 BRL-3 A 肝脏细胞为研究对象, 应用 qPCR 和 Western blot 对苦马豆素引起的肝脏损害机制进行研究, 发现该成分能显著降低 AMAN 的活力^[47], 也存在时间剂量依赖性^[48]。

Lu^[49-50]等进行体内研究发现, 苦马豆素可上调 Fas 和 Fas 配体 (FasL), 促使 Bax 增加, Bcl-2 蛋白减少, 显著激活凋亡途径的关键效应物 caspase-3、8、9, 表明苦马豆素通过死亡受体和线粒体来诱导大鼠细胞凋亡, SD 大鼠脑组织中的半胱氨酸蛋白酶依赖性细胞凋亡途径; 体外研究发

现, 与对照组相比, 苦马豆素处理组 [Ca²⁺] i 显著增加, 能显著增加活化蛋白 caspase-3、8、12 的表达, 而 caspase-9 不变, 表明该成分是通过死亡受体途径和内质网应激来诱导神经元的凋亡。

4 药理作用

4.1 抗肿瘤 甘肃棘豆醇提物对小鼠移植性肿瘤 S37、H22 有明显抑制作用, 抑制率均大于 30%, 其中试验组 S37 瘤组织坏死区周围有大量吞噬细胞和淋巴细胞, 推测可能是苦马豆素促使机体抗肿瘤作用增强^[51]; 其生物碱部位 (含有 9% 苦马豆素) 具有抗肿瘤作用, 以 32 mg/kg 剂量作用更明显, 可增加小鼠脾指数、胸腺指数、脾细胞增殖率、免疫增强作用^[52], 并且对 KM 种小鼠肝癌 H22 细胞移植瘤有抑制作用, 并能增强其免疫功能^[53]。

甘肃棘豆生物碱对 S180 肿瘤细胞具有直接杀伤作用, 可通过改变细胞周期来抑制细胞核增殖, 也可降低突变型 p53 蛋白表达, 抑制肿瘤细胞的异常增殖^[54]。同时, 它可防止肿瘤细胞中的 p53 蛋白成为被激活的突变型 p53 癌基因, 从而减缓小鼠 S180、H22 肿瘤的生长和恶变^[55-56]。苦马豆素通过抑制 SGC-7901 细胞内突变型 p53 蛋白表达、增加 wtp53 蛋白表达来诱导 SGC-7901 细胞凋亡, 也可显著升高肿瘤细胞内 [Ca²⁺] i 浓度, 具有剂量依赖性, 推测其作用机制可能是细胞内 Ca²⁺ 超载及通过凋亡相关基因的表达来促使细胞凋亡^[57]。

甘肃棘豆生物碱部位含药血清在体外能抑制人肝癌 HepG2 细胞的生长, 并且呈时间-剂量依赖关系, 可能是通过阻滞细胞周期实现的, 也可能是通过 caspase3 活化途径来诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡^[58]。苦马豆素可以体外诱导人食管癌细胞 (Eca-109 细胞) 凋亡, 通过上调 Bax、下调 Bcl-2 表达来诱发 Bax 易位至线粒体, 破坏其完整性, 激活其介导的凋亡途径, 然后释放细胞色素 c, 反过来又激活 caspase-9 和 caspase-3 促进 PARP 的黏附, 导致 Eca-109 细胞凋亡^[59]。

4.2 调节免疫 童德文^[60]应用毒理学、免疫学和有机合成的原理, 将苦马豆素与牛血清白蛋白 (BSA) 化学合成成为免疫原苦马豆素-BSA, 并制成疫苗接种, 对免疫系统有较好的保护作用, 机体 E-玫瑰花环率在攻毒后上升^[61-64]。税媛媛^[65]同法制得了苦马豆素-HAS (人血清蛋白), 可防止羊组织中 BUN、LDH、AKP、AST、AMA 等酶因甘肃棘豆所引起的伤害^[66], 还可诱导实验动物体内产生高水平的苦马豆素抗体, 可以维持 30 d 左右, 并延长 E-玫瑰花环率降低的时间^[67]。

另外, 陈德坤^[68]研究了甘肃棘豆生物碱对小鼠外周免疫细胞活性及数量的影响, 发现这种特性完全不同于免疫调节剂的特性。

5 内生菌

2006 年, Wang 等^[69]从甘肃棘豆中分离到一株与 Braun 等在美国疯草中发现的苦马豆素真菌形态相近的内生真菌, 将其命名为棘豆埃里格孢 (*Embellisia oxytropis*)。采集于青

海省祁连县的甘肃棘豆内生真菌多样性比较丰富^[70], *Undifilum oxytropis* 为甘肃棘豆内生菌的优势菌属, 光照条件下采用 BDA 培养基能提高其分离率^[71], 余永涛等^[72]从甘肃棘豆内生真菌中分离得到一种可以产生苦马豆素的埃里格孢属真菌-FEL3, GC 内标法测得其菌丝中苦马豆素含量为 400.52 μg/g; Xing^[73]等从甘肃棘豆中分离得到一株醋酸钙不动杆菌-YLZZ-1, 最佳条件为培养温度 30 ℃、pH 7.0, 苦马豆素质量浓度会影响菌株的降解能力, 最佳值为 50 mg/L, 当高于 20 050 mg/L 时对细菌的生长和降解能力均有抑制作用。

6 未来展望

甘肃棘豆在《晶珠本草》等藏医药经典典籍中均有记载, 在治疗回归热型结节性非化脓性脂膜炎的中药方剂中应用到 15 g^[74]。它一方面脱毒后, 可以作为杂食动物饲料的添加剂, 另一方面也在藏医药中广泛地应用, 只是目前还未得到较好的开发, 若能充分挖掘其抗肿瘤及调节免疫的功效, 药用价值将非常大。

参考文献:

[1] 青海高原生物研究所植物室. 青藏高原药物图鉴[M]. 西宁: 青海人民出版社, 1978.

[2] 罗达尚. 新修晶珠本草[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2004: 413.

[3] 吉卯祉, 周维书, 周维经. 甘肃棘豆中游离氨基酸的测定[J]. 中国草原与牧草, 1985(4): 45-46.

[4] 朱甘培, 周维书, 周维经. 甘肃棘豆的初步研究[J]. 中国草原, 1984(4): 30-33.

[5] 卢建雄, 杨具田, 刘翔中, 等. 小鼠饲粮添加甘肃棘豆的饲喂效果试验[J]. 西北民族学院学报(自然科学版), 2001, 22(4): 45-48, 61.

[6] 李建科, 刘翔中, 卢健雄, 等. 甘肃棘豆饲喂小白鼠的亚慢性毒性效应及安全利用研究[J]. 中国兽医科技, 1995, 25(8): 28-30.

[7] 樊月圆. 黄花变异黄芪生物碱成分研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2006.

[8] 赵宝玉. 疯草(甘肃棘豆)生物碱系统分析及其毒性的比较病理学研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2001.

[9] 赵宝玉, 曹光荣, 童德文, 等. 甘肃棘豆(*Oxytropis kansuensis*)毒性生物碱研究[J]. 中国兽医学报, 2001, 21(2): 174-176.

[10] 吴晨晨, 赵宝玉, 路浩, 等. 中国主要疯草中苦马豆素的动态变化规律[J]. 西北农业学报, 2014, 23(5): 51-58.

[11] Zhao B Y, Liu Z Y, Wang J J, et al. Isolation and NMR study on swainsonine from locoweed, *Astragalus strictus*[J]. *Agric Sci China*, 2009, 8(1): 115-120.

[12] 童德文, 曹光荣, 李绍君. 甘肃棘豆中苦马豆素的分离与鉴定[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2001, 29(3): 5-7.

[13] 童德文, 曹光荣, 耿果霞, 等. 薄层扫描测定5种疯草中苦马豆素含量[J]. 中国兽医学报, 2003, 23(2):

183-184.

[14] 刘志滨, 赵兴华, 余永涛, 等. 甘肃棘豆中苦马豆素提取工艺改进初报[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2006, 34(1): 97-99, 104.

[15] 李勤凡, 王建华, 刘志斌, 等. 萃取法提取甘肃棘豆中的苦马豆素研究初报[J]. 中国农学通报, 2005, 21(5): 143-145.

[16] 童德文, 曹光荣, 赵献军. HPLC 分离甘肃棘豆中苦马豆素[J]. 西北农业学报, 2001, 10(2): 6-8.

[17] 黄新异, 赵宇, 柳军玺, 等. 逆流萃取法提取甘肃棘豆中的苦马豆素[J]. 精细化工, 2007, 24(4): 341-344.

[18] 王银朝, 赵宝玉, 樊月圆, 等. 甘肃棘豆中苦马豆素的分离与鉴定[J]. 动物医学进展, 2005, 26(1): 91-93.

[19] 段秋燕, 黄新异, 李辰, 等. 大孔吸附树脂预处理-HPLC 法测定甘肃棘豆中苦马豆素含量[J]. 分析测试技术与仪器, 2010, 16(1): 6-10.

[20] 刘璐, 付明哲, 王侠, 等. 5种棘豆总黄酮含量的测定比较[J]. 草业科学, 2011, 28(4): 683-686.

[21] 赵宝玉. 疯草(甘肃棘豆)生物碱系统分析及其毒性的比较病理学研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2001.

[22] 巩红飞. 甘肃棘豆的化学成分研究[D]. 兰州: 兰州理工大学, 2010.

[23] Liu J X, Huang X Y, Di D L, et al. A new flavonoid from *Oxytropis kansuensis*[J]. *Chinese Chem Lett*, 2006, 17(12): 1576-1578.

[24] 普珍, 袁瑞瑛, 王聚乐. HPLC 法测定甘肃棘豆中金黄桃苷的含量[J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(3): 1549-1550.

[25] 梁冰, 颜世芬, 陈茂齐, 等. 甘肃棘豆挥发性成分研究 I. 精油成分分离与鉴定[J]. 分析测试学报, 1994, 13(1): 37-43.

[26] 童德文, 赵宝玉, 陈慧婧, 等. 甘肃棘豆化学成分研究 II. 石油醚萃取部位成分分析[J]. 中兽医医药杂志, 2005, 24(1): 8-10.

[27] 童德文, 赵宝玉, 廉士刚, 等. 甘肃棘豆化学成分研究 I. 碱水氯仿提取部位成分分析[J]. 中兽医医药杂志, 2004, 23(5): 13-16.

[28] Juan F M, Raúl M, Luis Adrian Colque-Caro, et al. Swainsonine-induced lysosomal storage disease in goats caused by the ingestion of *Sida rodrigo* Monteiro in North-western Argentina [J]. *Toxicon*, 2017, 128: 1-4.

[29] 顾百群, 段得贤, 崔中林, 等. 山羊实验性甘肃棘豆中毒临床病理学研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 1990, 5(2): 6-10.

[30] 梁冰, 张世珍, 李世平, 等. 甘肃棘豆毒性成分和筛选及毒理学研究[J]. 动物毒物学, 1996, 11(2): 16-19.

[31] 莫重辉, 卢福山. 实验性甘肃棘豆中毒绵羊血清蛋白含量的动态变化研究[J]. 青海畜牧兽医杂志, 2000, 4(2): 24-25.

[32] 莫重辉, 沈明华, 赵宝玉. 甘肃棘豆对家兔血清蛋白含量动态变化的影响[J]. 中国兽医学报, 2010, 40(12): 1280-1284.

- [33] 路浩, 荣杰, 赵宝玉, 等. 苦马豆素对SD大鼠血液生化指标的影响[J]. 中国兽医学报, 2012, 32(3): 451-456.
- [34] 王文龙. 甘肃棘豆提取物致大鼠毒性损伤及“棘防E号”保护作用研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [35] 李建科, 卢健雄, 杨具田, 等. 甘肃棘豆饲喂小白鼠的亚慢性毒性试验的血液学分析[J]. 中兽医医药杂志, 1996(3): 6-9.
- [36] 刘翔中, 李建科, 卢健雄, 等. 甘肃棘豆草粉添加饲喂猪试验的血液学分析[J]. 中兽医医药杂志, 1997(1): 8-10.
- [37] 王姗姗, 路浩, 荣杰, 等. 甘肃棘豆对SD大鼠组织损伤的病理学[J]. 中国兽医学报, 2013, 33(2): 246-249.
- [38] 丁伯良, 王建辰, 薛登民, 等. 山羊甘肃棘豆中毒毒丸、附睾的病理学研究[J]. 畜牧兽医学报, 1994, 25(4): 368-374.
- [39] Wei L, Yong H, Xiao M Z, et al. Swainsonine induces caprine luteal cells apoptosis via mitochondrial-mediated caspase-dependent pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2014, 28(10): 456-464.
- [40] Yong H, Wei L, Xiao M Z, et al. Swainsonine differentially affects steroidogenesis and viability in caprine luteal cells *in vitro* [J]. *Theriogenology*, 2013, 80(1): 41-49.
- [41] 顾百群, 段得贤, 崔中林, 等. 山羊甘肃棘豆中毒临床病理学研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 1990, 18(3): 62-68.
- [42] Hueza I M, Fonseca E S, Paulino C A. Evaluation of immunomodulatory activity of *Ipomoea carnea* on peritoneal cells of rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 87(2-3): 181-186.
- [43] 沈明华, 莫重辉, 赵宝玉. 甘肃棘豆对实验家兔血液学指标的影响[J]. 中国兽医学报, 2011, 31(7): 1038-1041.
- [44] 宋岩岩, 赵宝玉, 路浩, 等. 苦马豆素对SD大鼠血液学指标的影响[J]. 中国兽医学报, 2013, 33(1): 107-112, 118.
- [45] Zhao J X, Liu Y W, Li L, et al. Acute toxicity of oxytropis kansuensis bunge on rats[J]. *J Anhui Agric Sci*, 2011, 2(5): 59-60, 64.
- [46] 荣杰. 甘肃棘豆对大鼠亚急性毒性及 α -甘露糖苷酶分布与表达的影响[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2011.
- [47] Hao L, Feng M, Huan W, et al. The effects of swainsonine on the activity and expression of α -mannosidase in BRL-3A cells [J]. *Toxicol*, 2015, 99: 44-50.
- [48] Hao L, Shan S W, Wen L W, et al. Effect of swainsonine in *Oxytropis kansuensis* on Golgi α -mannosidase II expression in the brain tissues of Sprague-Dawley rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(30): 7407-7412.
- [49] Lu H, Zhang L, Wang S S, et al. The study of the *Oxytropis kansuensis*-induced apoptotic pathway in the cerebrum of SD rats [J]. *BMC Vet Res*, 2013, 9(1): 217.
- [50] Lu H, Ma F, Zhang L, et al. Swainsonine-induced apoptosis pathway in cerebral cortical neurons[J]. *Res Vet Sci*, 2015, 102: 34-37.
- [51] 张守信, 曹光荣, 李绍君, 等. 甘肃棘豆醇提物对小鼠移植性肿瘤 S₃₇H₂₂ 的抑制试验[J]. 畜牧兽医杂志, 1992(2): 13-15.
- [52] 刘铭, 王明娟, 刘伟, 等. 甘肃棘豆体内生物碱部位活性的研究[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(12): 8-11.
- [53] 王明娟, 刘铭, 刘伟, 等. 甘肃棘豆生物碱部位体内抗肿瘤作用及对免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1009-1011.
- [54] 吴达. 甘肃棘豆不同活性部位提取及抗肿瘤作用研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2003.
- [55] 吴达, 师彦平, 张彦明. 甘肃棘豆生物碱抑制小鼠肝癌 H₂₂ 的生长及机理试验[J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(11): 30-32, 100.
- [56] 吴达, 龙玲, 师彦平, 等. 甘肃棘豆生物碱对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤生长及 p53 蛋白表达的影响[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2010, 38(11): 19-23, 30.
- [57] 孙纪元. 苦马豆素的提取及其抗肿瘤作用机制的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2006.
- [58] 李庆云. 甘肃棘豆生物碱部位含药血清诱导人肝癌细胞凋亡的实验研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2011.
- [59] Zhao C L, Yong H, Feng D, et al. Swainsonine promotes apoptosis in human oesophageal squamous cell carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* through activation of mitochondrial pathway [J]. *J Biosci*, 2012, 37(6): 1005-1016.
- [60] 童德文. 苦马豆素—BSA 的合成及其免疫原性研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2000.
- [61] 王帅, 陈根元, 胡建军, 等. 苦马豆素人工抗原对家兔的免疫原性研究[J]. 中国草食动物科学, 2012, 32(2): 64-66.
- [62] 董强, 童德文, 付广建, 等. 苦马豆素人工抗原免疫山羊的安全性试验[J]. 中国畜牧杂志, 2005, 41(5): 18-20.
- [63] 王帅, 陈根元, 吴书奇, 等. 苦马豆素人工抗原免疫家兔的安全性试验[J]. 新疆农业科学, 2011, 48(10): 1870-1874.
- [64] 宋毓民, 王爱华, 王建华, 等. SW-BSA 偶联率对小鼠免疫原性的影响[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2009, 37(4): 19-24.
- [65] 税媛媛. SW-HSA 的合成及其对小鼠免疫原性的研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2007.
- [66] De W T, Jin Y W, Pei H M, et al. Analysis of several serum enzymes and blood urea nitrogen of swainsonine-HAS immunized goats[J]. *Anim Feed Sci Tech*, 2008, 142(1-2): 74-88.
- [67] De W T, Pei H M, Qiang D, et al. Immunological evaluation of SW-HAS conjugate on goats[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2007, 58(1): 61-67.
- [68] 陈德坤, 雷莉辉, 郭战军, 等. 甘肃棘豆生物碱对小鼠外周血免疫细胞活性及数量的影响[J]. 中国兽医科技, 2003, 33(5): 34-36.
- [69] Wang Q, Nagao H, Li Y L, et al. *Embellisia oxytropis*, a new species isolated from *Oxytropis kansuensis* in China[J]. *Mycot-*

axon, 2006, 95: 255-260.

[70] 路浩, 李国中, 杨晓雯, 等. 甘肃棘豆内生真菌种群多样性[J]. 中国兽医学报, 2014, 34(7): 1094-1099.

[71] 杨晓雯, 赵宝玉, 路浩, 等. 不同培养条件对甘肃棘豆内生真菌多样性的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2013, 44(10): 1660-1666.

[72] 余永涛, 王建华, 赵清梅, 等. 甘肃棘豆中产苦马豆素内生真菌的分离与鉴定[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2009, 37(2): 40-46, 51.

[73] Xing H Z, Xin H, Jian N W, et al. Biodegradation of swainsonine by acinetobacter calcoaceticus strain YLZZ-1 and its isolation and identification [J]. *Biodegradation*, 2009, 20(3): 331-338.

[74] Liu L. Traditional Chinese medicine useful for treating Weber-Christian syndrome, contains *Trichosanthes ovigera*, *Saussurea nigrescens*, *Lindernia*, *Gynura pseudochina*, nightshade root, *Ampelopsis bodinieri* and *Begonia semperflorens*; China, CN106421466-A[P]. 2017-02-22.

余甘子化学成分及其抗炎作用的研究进展

朱华伟¹, 李伟^{2,3}, 陈运娇^{2,3}, 彭勃^{2,3}, 侯韬^{2,3}, 曹庸^{2,3*}

[1. 无限极(中国)有限公司, 广东广州 510665; 2. 华南农业大学食品学院, 广东广州 510642; 3. 广东省天然活性物工程技术研究中心, 广东广州 510642]

摘要: 余甘子是大戟科叶下珠属植物, 富含多酚、黄酮、多糖、维生素等多种生物活性物质, 作为药食两用的植物之一, 它在改善炎症性疾病方面表现出较好的疗效。本文综述了余甘子果实、枝叶、根茎化学成分及其抗炎作用, 为研究与开发该植物提供参考。

关键词: 余甘子; 化学成分; 抗炎作用

中图分类号: R284.1; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)03-0670-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.03.033

余甘子为大戟科叶下珠属植物, 主要分布于印度、印度尼西亚、马来西亚等热带和亚热带国家, 以及我国海南、福建、广东、广西、云南等地, 其应用于传统医药体系, 如中药、藏药、印度草药等^[1], 2015版《中国药典》记载, 余甘子用于消化不良、血热血瘀、腹胀、咳嗽等, 作为民间传统用药常用于治疗胆道疾病、支气管炎等。研究表明, 余甘子富含酚类、维生素、氨基酸、黄酮等生物活性物质^[2], 具有很好的抗氧化^[2]、抗肿瘤^[3]、降血糖^[4-5]、保护肝脏^[6]等活性和药理作用, 同时还具有突出的抗炎效果^[7], 但是相关机理缺乏深入研究。

近年来, 随着人们保健意识的增强, 一些天然药物, 尤其是药食同源的中草药成为关注的焦点, 余甘子因其治疗疾病的应用范围广, 以及鲜有关于其毒性作用的报道而备受青睐, 作为药食同源产品具有广泛的应用前景。因此, 本文主要综述余甘子化学成分及其抗炎作用研究进展, 以便对其进行更好的开发利用。

1 化学成分

余甘子果实、枝叶、根茎均含有丰富的功效成分, 包

括多酚(含鞣质)、黄酮、有机酸、还原糖、多糖、维生素、蛋白质等, 其中以鞣质、黄酮、多糖、维生素含量较高^[8]。余甘子不同部位所含的化学成分也有所不同, 《中国药典》所记载的药用部位为果实, 但对其根皮、枝叶也有大量相关研究。现代研究表明, 余甘子新鲜果实中单宁含量高达45%, 干燥果实中也达到14%; 果汁中富含有机酸; 树叶中富含单宁和黄酮类化合物; 根部则富含萜类化合物^[9-10]。

1.1 果实 余甘子果实主要含有多酚类、萜类、黄酮类成分, 具体见表1。

1.2 枝叶 中医认为, 余甘子叶药性温和, 有着利尿祛湿的作用, 可用于皮炎、湿疹等^[18]; 现代研究表明, 余甘子叶含有酚酸、还原糖、多糖、黄酮、三萜等多种成分, 具有抗菌^[19]、抗炎、抗肿瘤^[20-21]等作用。

钟益宁等^[21]从余甘子叶乙醇提取物的石油醚、乙酸乙酯、正丁醇部位中分离鉴定出11种成分, 分别是β-谷甾醇、β-胡萝卜素、山柰酚、槲皮素、山柰酚-7-甲醚、鞣花酸、没食子酸、没食子酸乙酯、正三十四烷酸、正三十烷

收稿日期: 2017-04-24

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFD0600806)

作者简介: 朱华伟(1989—), 男, 研发工程师, 从事健康产品开发工作。Tel: (020)80734752, E-mail: huawei.zhu@infinitus-int.com

*通信作者: 曹庸(1966—), 男, 博士, 教授, 从事天然活性物提取、分离、鉴定及活性评价。Tel: (020)85288279, E-mail: caoyong2181@scau.edu.cn