

文章编号 1006-8147(2017)04-0380-03

综述

钩藤化学成分及药理作用研究进展

高晓宇¹, 丁茹²综述, 王道平², 林昌虎^{1,2,3} 审校

(1. 贵州大学农学院研究生院, 贵阳 550025; 2. 贵州省中科院天然产物化学重点实验室, 贵阳 550002; 3. 贵州医科大学, 贵阳 550025)

关键词 钩藤; 化学成分; 药理作用; 应用前景

中图分类号 R9

文献标志码 A

钩藤 (*Uncaria rhynchophylla*), 又被称为双钩藤, 倒挂刺, 鹰爪凤等, 为茜草科钩藤属常绿藤本植物。钩藤又分为大叶钩藤 (*Uncaria macrophylla* Wall.), 毛钩藤 (*Uncaria hirsuta* Havil.), 华钩藤 (*Uncaria sinensis* (Oliv.) Havil) 或无柄果钩藤 (*Uncaria sessilifructus* Roxb.)^[1]。钩藤的适宜生长环境为温暖湿润、疏松肥沃的土壤, 在广东、贵州、广西、福建、江西等均有种植^[2]。钩藤的药用部位通常为其带钩的枝条, 其味甘苦、微寒, 归心包经, 具有清热透邪的作用^[3]。目前已报道的从钩藤中分离出的化学成分有 100 多种, 包括生物碱类、黄酮类、三萜类和苷类等, 其中以生物碱的含量尤为丰富, 如钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱等^[4]。钩藤的药理作用, 如消炎、止痛、降压、抗癌、抗癫痫等, 与其化学成分密切相关^[5-9]。本文对钩藤的化学成分和药理作用作简要综述, 为钩藤的进一步开发和研究提供参考依据。

1 化学成分

1.1 生物碱类 生物碱在钩藤中含量较多, 也是钩藤发挥其药理作用的重要活性成分。钩藤生物碱主要为吲哚生物碱和氧化吲哚生物碱, 其中, 钩藤碱占了钩藤总碱的 28.9%, 异钩藤碱占了钩藤总碱的 14.7%, 二者占了钩藤总碱的 40% 以上^[7]。迄今为止, 钩藤属植物中已被发现了一百多种吲哚类生物碱成分^[8], 辛文波等^[9]采用不同柱色谱技术, 从钩藤和毛钩藤叶中分离出多种吲哚类生物碱, 如毛钩藤碱、去氢毛钩藤碱、异去氢钩藤碱、柯诺新、喜果苷、卡丹宾碱、二氢卡丹宾碱、帽柱木菲碱以及台钩藤

碱 A 和 B 等; 郑嘉宁等^[10]采用氯仿提取和柱色谱的技术, 从大叶钩藤中分离鉴别出柯诺辛碱、柯诺辛碱 B 等 6 种生物碱; 刘明川等^[11]从华钩藤的乙醇提取液中分离出东莨菪素和翅果定碱; 张茂娟等^[12]从白钩藤干燥茎枝的乙醇提取物中, 用硅胶、MCI、Sephadex LH-20 等柱色谱方法, 分离纯化出大叶帽柱木碱、异大叶帽柱木碱、isomitraphylline N-oxide 3 个吲哚类生物碱类化合物。

1.2 黄酮类 早在 1982 年, Aimi 等就从钩藤中分离鉴定除了金丝桃苷、三叶豆苷、(-)-表儿茶素等黄酮类成分; 吴天赏等^[13]从毛钩藤中分离出槲皮素、芦丁、afzelin 和 neohesperidin 4 种黄酮类成分; 张俊等^[14]从钩藤枝叶的乙醇提取物中, 分离得到了 6-甲氧基-7-羟基香豆素; 辛文波等^[15]从毛钩藤中分离出山柰酚、槲皮苷、异槲皮苷、(-)-表儿茶素芦丁等 9 个黄酮类化合物。

1.3 萜类 1995 年, 常春藤苷元, 钩藤苷元 A、B、C, 3 β , 6 β , 23-三羟基齐墩果酸-12-en-28-oic acid 被从钩藤枝叶的乙醇提取物中分离出来。邹澄等从攀枝钩藤中分离出了熊果酸。张骏等^[14]首次从钩藤枝叶的乙醇提取物中分离出了钩藤苷元 D, 3 β , 6 β , 19 α -trihydroxy-23-oxo-urs-12-en-oic acid 和 3 β -hydroxyurs-12-en-27, 28-dioic acid。2000 年之后, 乌苏酸、乌索酸、齐墩果酸、常春藤苷元以及多种钩藤苷元等陆续被从钩藤中分离出来^[5, 16]。

1.4 酯类 王冬梅等^[17]采用水蒸气蒸馏法提取大叶钩藤叶挥发油, 应用气相色谱-质谱 (GC-MS) 联用分析技术, 鉴定出大叶钩藤叶挥发油中化学成分 85 个, 包括酯类、烷烃、醛、醇、酮等类物质, 其中酯类最多, 占 23.57%, 含量最高的为 2-甲基-1-(1,1-二甲基乙基)-2-甲基-1,3-丙二基丙酸酯 (10.17%), 含量较大的有 (E)-2-己烯酸丁基酯 (4.76%), 十六烷酸乙酯 (3.76%)。大叶钩藤叶中的这些酯类, 很多都具有平喘、止痛止血、抑菌消炎的作用。

基金项目 贵州省科学技术厅科技计划项目 (黔科合省院合[2014][7001]号); 贵州钩藤质量评价关键技术合作研究; 贵州省中药材现代农业产业技术体系建设项目 (GZCYTX2015-0202); 贵州省科技厅 2015 年度科研机构服务企业行动计划项目 (黔科合服企[2015]4008 号); 贵州省科学技术厅体改项目 (黔科合体 Z 字[2014]4007 号)
作者简介 高晓宇 (1991-), 女, 硕士在读, 研究方向: 农业资源利用; 通信作者: 林昌虎, E-mail: linchanghu79@sina.com。

1.5 其他 除生物碱类、黄酮类、萜类、酯类之外,钩藤还普遍含有胡萝卜苷以及 β -谷甾醇。除此之外, α -香树素乙酸酯, taraxerol、myricadoil、对羟基肉桂酸甲酯、邻苯二甲酸二丁酯、喜果苷 cadambine、绿原酸、单棕榈酸甘油酯、丁香酸、cleomiscosin D、cleomiscosin B、5,7,3',4'-四羟基-黄烷-3-醇、乌苏酸^[5,17]、美商陆武 A^[11]、伞形酮、东莨菪素、咖啡酸、地榆素、食子酰原矢车菊素、玄参苷、pagoside、acteoside 等^[18]化合物,陆续被从大叶钩藤、攀茎钩藤、毛钩藤、滇钩藤、华钩藤、南非钩藤等钩藤属植物中分离出来。

2 药理作用

2.1 对心血管系统的作用 降压作用:钩藤中的生物碱为其降压作用的主要成分,动物实验表明,钩藤生物碱能明显降低高血压动物的平均血压和心肌收缩率,其中以异钩藤碱的降压作用为最强,其次是钩藤碱,钩藤总碱最弱^[9]。钩藤生物碱既能通过扩张血管,降低心输出量和组织外源钙离子内流来起到直接降压的作用,又能通过阻断神经传导,降低神经递质分泌来起到间接降压作用^[20]。对心脏功能的影响:有研究发现,钩藤生物碱能够通过阻滞钙离子,抑制多离子通道,抑制心率、房室和希氏束向蒲氏纤维传导来达到抗心率失常的目的。除此之外,钩藤还有抑制大鼠脑缺血性损伤皮层神经元的钙超载,抑制心肌细胞钾通道以及逆转心肌重构的作用。

2.2 对中枢神经系统的作用

2.2.1 镇静、抗惊厥、抗癫痫作用 钩藤生物碱对中枢多巴胺(DA)系统具有调节作用,能够增高大鼠脑内高香草酸(HVA)及3,4-二羟苯乙酸(DOPAC)的含量,且能明显抑制小鼠运动反应;能显著抑制中枢神经系统的突触传递,降低致痫大鼠的离体海马脑片 CA1 区顺向诱发 PS 的幅度,从而表现出明显的镇静和抗癫痫的作用^[21]。钩藤碱能够降低大脑皮层中的过氧化脂质水平,降低红枣氨酸引发的湿狗式震颤发生率,提示其具有抗惊厥的作用。

2.2.2 对脑缺血损伤的保护作用 钩藤对脑缺血损伤的保护作用,与其含有的钩藤生物碱,尤其是吲哚类生物碱有关,推测其机制为,钩藤生物碱能够减少 NO 生成量,并抑制脑内的氮气加速系统活性,抑制自由基产生,从而达到对脑的保护作用^[22]。

2.3 对血液系统的作用 实验表明,对于具有肺血栓的小鼠,钩藤碱能明显降低其死亡率,其机制可能为钩藤碱能够抑制血小板膜释放花生四烯酸(AA)、胶原及 ADP 等活性物质,减少 TXA₂ 的合成,

从而达到抵抗血小板聚集以及血栓形成的目的。除此之外,钩藤还能通过对抗自由基诱剂引起的溶血,达到对红细胞的保护作用^[23]。

2.4 抗癌作用 钩藤中的三萜酯类和钩藤酸类对结肠癌、肺癌、膀胱癌及乳腺癌等肿瘤细胞的增殖有抑制作用,这跟其对磷脂酶 C γ 1 具有抑制作用有关^[24]。有实验研究表明,钩藤中的乌索酸对体外培养的 U2OS 骨肉瘤细胞和小鼠体内 S₁₈₀ 肉瘤的增殖都有较好的抑制作用,表现出良好的体内外抗肿瘤活性。除此之外,钩藤酸 E 能够抑制人肝癌细胞增殖,异钩藤碱能够逆转 A549/DDP 细胞的多药耐药性,绒毛钩藤中的帽柱木碱和钩藤碱能抑制 NF- κ B 途径的细胞凋亡,修复 DNA,延长免疫细胞的存活周期,这些都提示了钩藤具有良好的抗肿瘤作用^[25-26]。刘建斌研究表明,钩藤水煎液的浓缩液能降低原发性高血压大鼠的收缩压(SBP),逆转左心室肥厚(LVH),并能抑制心肌组织中原癌基因 C-fos 的表达。

2.5 消炎、镇痛作用 小鼠热板法和扭体法镇痛实验表明,钩藤的醇提液具有明显的镇痛作用;二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验表明,大剂量的钩藤醇提液能够降低毛细血管通透性,并降低耳廓肿胀模型小鼠的耳廓肿胀,具有一定的抗炎作用,其抗炎机制可能与钩藤醇提液能抑制转录因子 NF- κ B 有关^[27]。钩藤中的异钩藤碱能控制由单核细胞增多性李斯特菌素 O 引起的 NO 和内皮素 1 的表达升高,部分防止由单核细胞增多性李斯特菌素 O 引起的大鼠肠黏膜微血管内皮细胞的形态改变,降低细胞死亡率,提示了钩藤对李斯特菌具有一定的治疗作用^[28]。

2.6 其他药理作用 除以上药理作用外,钩藤还有逆转肿瘤细胞的多药耐药性,抑制 H3N2 流感病毒一个亚型的生长,增强免疫力,增强 DNA 修复,抗疟疾,抗菌,抗氧化,抗突变,利尿等作用。

3 展望

本文总结了中药钩藤的化学成分和药理作用,随着科技的发展,分离方法和分析仪器的进步,人们对钩藤的研究也越来越深入,对钩藤的研究也从药材的用法用量、药理作用进入到了提取分离,有效部位和有效成分的研究,并对钩藤中的生物碱尤其是吲哚类生物碱有了较为深入的研究。钩藤作为我国的一味传统降压药,其生长范围广,药理作用明显,且毒副作用较小,目前除了从钩藤中已分离出的生物碱、黄酮和萜类成分,钩藤中的一些立体异构化合物的手型并没有被阐明,对其单个化学成分的药理作用的研究也并不广泛,这些都表明了钩藤具有更深入的研究价值和极高的药用前景。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2010年版[M]. 中药医药科技出版社, 2010
- [2] 李金玲,赵致,龙安林,等. 贵州野生钩藤生长环境调查研究[J]. 中国野生植物资源,2013,32(4):58
- [3] 龙运光,龙滢任,龙彦合. 黔东南苗侗民族医应用钩藤治病经验及其开发利用价值研究[J]. 中国民族医药杂志, 2013,19(9):30
- [4] 雷冰坚,马健雄. 钩藤生物碱类化学成分研究进展[J]. 华西医学, 2014,7(3):592
- [5] 叶齐,齐荔红. 钩藤的主要成分及生物活性研究进展[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(5):208
- [6] 刘佳,富志军. 钩藤的研究概况[J]. 海峡药学,2006,18(5):90
- [7] Laus G. Advances in chemistry and bioactivity of the genus *Uncaria*[J]. *Phytother Res*, 2004,18(4):259
- [8] 吴伟明,李志峰,欧阳辉,等. 钩藤化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015(18):56
- [9] 辛文波,俞桂新,王峥涛. 钩藤生物碱类成分研究[J]. 中草药,2009, 40(2):204
- [10] 郑嘉宁,王定勇. 大叶钩藤生物碱类化学成分研究[J]. 中医药导报,2009,15(1):80
- [11] 刘明川,胡德禹,宋宝安,等. 华钩藤化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2011,23(6):1058
- [12] 张茂娟,刘冰,安彦峰,等. 白钩藤的化学成分研究[J]. 中草药, 2014,45(2):175
- [13] Wu T S, Chan Y Y. Constituents of leaves of *uncaria hirsuta* haviland[J]. *J Chin Chem Soc Tanpei*, 1994, 41(2):209
- [14] 张竣,杨成金,吴大刚. 钩藤的化学成分研究(III)[J]. 中草药, 1994, 20(1):12
- [15] 辛文波,俞桂新,王峥涛. 毛钩藤叶的化学成分[J]. 中国天然药物, 2008,6(4):262
- [16] 崔莹. 钩藤化学成分和药理活性研究进展[J]. 西安文理学院学报:自然科学版, 2015,18(4):16
- [17] 王冬梅,黄林芳. 大叶钩藤叶挥发油成分气相色谱-质谱联用分析[J]. 药物分析杂志, 2013(2):234
- [18] 段少卿. 钩藤化学成分及抗氧化活性研究[D]. 桂林:广西师范大学,2010
- [19] 宋雪云. 钩藤方提取物对自发性高血压大鼠降压作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11):216
- [20] Chapleau M W, Hajduczuk G, Sharma R V, et al. Mechanisms of baroreceptor activation[J]. *Clin Exp Hypertens*, 1995, 17(1/2):1
- [21] Hsieh C L, Chen M F, Li T C, et al. Anticonvulsant effect of *Uncaria hynchophylla* (Miq) Jack. in rats with kainic acid-induced epileptic seizure[J]. *Am J Chin Med*, 1999,27(2):257
- [22] 吴二兵,黄燮南,石京山,等. 钩藤碱对脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制的实验研究[J]. 四川生理科学杂志, 2001,23(3):121
- [23] Sekiya N, Shimada Y, Shibahara N, et al. Inhibitory effects of *Chotosan* (Diao-teng-san), and hooks and stems of *Uncaria sinensis* on free radical-induced lysis of rat red blood cells[J]. *Phytomedicine*, 2002,9(7):636
- [24] Lee J S, Kim J, Kim B Y, et al. Inhibition of phospholipase C γ 1 and cancer cell proliferation by triterpene esters from *uncaria hynchophylla*[J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(6):753
- [25] 赵明宏,郭涛,王敏伟,等. 钩藤酸 E 对人肝癌 HepG2 细胞的抑制作用及其机制研究[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(11):2091
- [26] Sheng Y, Bryngelsson C, Pero R W. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 69(2):115
- [27] Aquino R, De Feo V, De Simone F, et al. Plant metabolites. New compounds and anti-inflammatory activity of *Uncaria tomentosa*[J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(2):453
- [28] Chen X, Xu J, Mu X, et al. Effects of *rhyncophylline* and *isorhyncophylline* on nitric oxide and endothelin-1 secretion from RIMECs induced by *Listeriolysin O* *in vitro*[J]. *Vet Microbiol*, 2010, 143(2/4):262
- (2016-10-17 收稿)
-
- (上接第 379 页)
- [20] Cicatiello V, Apicella I, Tudisco L, et al. Powerful anti-tumor and anti-angiogenic activity of a new anti-vascular endothelial growth factor receptor 1 peptide in colorectal cancer models[J]. *Oncotarget*, 2015,6(12):10563
- [21] Wang C, Zhao M, Liu Y R, et al. Suppression of colorectal cancer subcutaneous xenograft and experimental lung metastasis using nanoparticle-mediated drug delivery to tumor neovasculature [J]. *Biomaterials*, 2014,35(4):1215
- [22] Luna Vital D A, De Mejia E G, Dia V P, et al. Peptides in common bean fractions inhibit human colorectal cancer cells[J]. *Food Chem*, 2014,157(11):347
- [23] Siegel R, Ma J M, Zou Z H, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014,64(1):9
- [24] Ohtsu A. Current status and future prospects of chemotherapy for metastatic gastric cancer:a review[J]. *Gastric Cancer*, 2005,8(2):95
- [25] Ishikawa H, Imano M, Shiraiishi O, et al. Phase I clinical trial of vaccination with LY6K-derived peptide in patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2014,17(1):173
- [26] Zhang B, Zhang Z L, Zhang X F, et al. Serological antibodies against LY6K as a diagnostic biomarker in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomarkers*, 2012,17(4):372
- [27] Ishikawa N, Takano A, Yasui W, et al. Cancer-testis antigen lymphocyte antigen 6 complex locus K is a serologic biomarker and a therapeutic target for lung and esophageal carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2007,67(24):11601
- [28] Iwahashi M, Katsuda M, Nakamori M A, et al. Vaccination with peptides derived from cancer-testis antigens in combination with CpG-7909 elicits strong specific CD8+T cell response in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2010,101(12):2510
- [29] Higashihara Y, Kato J, Serizawa N, et al. Phase I clinical trial of peptide vaccination with Urelc10 and VEGFR1 epitope peptides in patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5, 1):S628
- [30] Nishida S, Koido S, Takeda Y, et al. Wilms tumor gene (WT1) peptide-based cancer vaccine combined with gemcitabine for patients with advanced pancreatic cancer[J]. *J Immunother*, 2014,37(2):105
- (2016-10-10 收稿)