

苦参的化学成分、生物活性和药理作用

顾关云^{1,2},肖年生³,蒋 显¹

[1. 复旦大学上海医学院,上海 200032;2. 如新(中国)日用保健品公司,上海 201203;
3. 五〇五药业有限公司 质量部,陕西 咸阳 712000]

摘要:苦参是中国传统植物药,在抗菌、消肿、治皮肤病等方剂中应用广泛。现代研究表明该植物含大量生物碱和黄酮类化合物,具有抗氧化、抑制酶活性、细胞毒、抗病毒、抗变态反应、调血脂、抗炎、保肝、促进毛发生长等生物活性和药理作用。综述了苦参的化学成分、生物活性与药理作用的研究概况。

关键词:苦参;生物碱;黄酮;生物活性;药理作用

中图分类号:R282.71

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2009)05-0265-07

苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的根,系传统中药,具有清热燥湿、抗菌利尿、杀虫等功效,用于热痢、便血、湿疹、皮肤瘙痒等。植化研究显示其富含生物碱类和黄酮类化合物。苦参提取物及其成分具有多种生物活性和药理作用。将近年来对该植物化学成分、生物活性与药理作用的研究综述如下。

1 化学成分

1.1 生物碱类

苦参中的生物碱类化合物大多为喹啉生物碱。从其总碱部分分离和鉴定了30余个生物碱,显示活性的主要有苦参碱(matrine)、氧苦参碱(oxymatrine)、槐果碱(sophocarpine)、槐胺碱(sophoramine)、槐定碱(sophoridine)、拉马宁碱(lehmannine)、别苦参碱(allomatrine)、臭豆碱(anagyrine)等。

1.2 黄酮类^[1-3]

苦参中的黄酮类化合物大多为二氢黄酮(黄烷酮)、二氢黄酮醇(黄烷酮醇)。从该植物总黄酮部分分离和鉴定了约60余个黄酮类化合物,显示活性的主要有苦参酮(kurarinone)、去甲苦参酮(norkurarinone)、槐黄烷酮G(sophoraflavanone G)、槐黄醇(sophoflavescenol)、苦参啶(kuraridin)、苦参啶醇(kuraridinol)、苦参醇(kurarinol)、高丽槐素(maackiain)、苦醇(kushenol)、三叶豆紫檀苷(trifolirhizin)、芒柄花素(formononetin)、黄腐酚(xanthohumol)、勒奇黄烷酮A(leachianone A)等。近年分离的有 sophoraflavanone K、L, 8-lavandulylkaempferol, cyclokuraridin^[1], sophoradichromane A~C^[2], 以及(2S)-6[2(3-羟基丙基)-5-甲基-4-己烯

基]-5-甲氧基-7,2',4'-三羟基黄烷酮、(2S)-5,4'-二甲氧基-8-薰衣草基-7,2'-二羟基黄烷酮、5-甲氧基-7,2',4'-三羟基-8-[3,3-二甲烯丙基]-黄烷酮等^[3]。

1.3 其他

从苦参中还分得植物血凝素、脂肪酸、挥发油、大黄酚、大豆甾醇B、胞嘧啶、sophoradione^[1]等。

2 分析方法^[4-7]

Li等^[4]用RP-HPLC法同时测定苦参中苦参碱、槐定碱和氧苦参碱的量,线性范围分别为0.2~120.0、0.2~115.2、0.2~110.4 μg/mL。Chen等^[5]用HPLC、CE、GC法进行苦参碱型生物碱的定量分析。Ling等^[6]用超临界流体萃取(SFE)和高速反流色谱(HSCCC)等方法,分离和精制了苦参碱、氧槐果碱和氧苦参碱,纯度分别为95.6%、95.8%、99.6%。Wang等^[7]开发了一种快速、重现性良好的、高灵敏度的NAC-ESI-MS方法,测定生物样品(血、尿等)中苦参喹啉生物碱,测定范围为0.0210~0.0446 ng/mL。

3 生物活性与药理作用

3.1 雌激素样活性^[8-9]

用Ishikawa细胞系筛选豆科植物雌激素样活性物质,苦参提取物显示强的活性,IC₅₀约10 μg/mL^[8]。对从苦参根分离的异戊烯基和薰衣草基黄酮:8-异戊烯基山柰酚、苦醇X、去甲苦参酮、勒奇黄烷酮A、苦醇C、高丽槐素进行了大鼠子宫雌激素受体(ER)17 β-雌二醇替代实验,结果异戊烯基黄酮的相对结合亲和力(RBA)为0.004~0.072。薰衣草基或异戊烯基在C-8位能增强化合物与大鼠子宫ER的结合力^[9]。

3.2 抑制Na⁺-葡萄糖协同转运蛋白^[10]

Na^+ -葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)是抗糖尿病药物的分子靶点。苦参根甲醇提取物显示强的SGLT抑制活性。经鉴定,活性成分系多种黄酮类抗氧剂:苦参酮、槐黄烷酮G、苦醇K和苦醇N等。

3.3 酶抑制

3.3.1 葡糖苷酶抑制^[11]

苦参甲醇提取物显示强的葡糖苷酶抑制活性。从中鉴定的活性成分有苦醇A(1)、(-)-苦参酮(2)、槐黄烷酮G(3)、2'-甲基苦参酮(4)、苦参醇(5)、8-异戊烯基山柰酚、异黄腐酚、苦参啶(8)、高丽槐素,均是 α -葡糖苷酶和 β -淀粉酶的有效抑制剂。具薰衣草基的黄烷酮化合物(1~5)有强的 α -葡糖苷酶抑制活性,IC₅₀分别为45、68、37、155、179 μmol/L;缺乏4'-羟基的化合物1显示 α -葡糖苷酶选择性抑制活性;具薰衣草基的查耳酮(化合物8)对 β -葡糖苷酶的IC₅₀为57 μmol/L。结果证明B环的8-薰衣草基是化合物具葡糖苷酶抑制活性的关键。抑制类型分析表明,上述9个化合物对 α -葡糖苷酶的抑制是非竞争性的,对 β -淀粉酶是混合型的。

3.3.2 醛糖还原酶抑制^[12]

寻找醛糖还原酶(AR)抑制剂和进行性糖化终极产物(AGE)形成抑制剂是预防和治疗糖尿病并发症的重要靶向。检测苦参黄酮对大鼠晶状体AR(RLAR)、人重组AR(HRAR)和AGE形成的抑制活性。结果显示,脱甲基脱水淫羊藿素(desmethyl-anhydroicaritin,1)、8-薰衣草基山柰酚(2)、苦参醇(8)、苦参酮(9)、(2S)-2'-甲氧基苦参酮(10)、(2S)-3β,7,4'-三羟基-5-甲氧基-8-(γ,γ-二甲烯丙基)-黄烷酮(11)、苦醇E(13)是RLAR的强抑制剂,IC₅₀分别为0.95、3.80、2.13、2.99、3.77、3.63、7.74 μmol/L。其中多数苦参黄酮类对HRAR还具明显的抑制活性,化合物1、2、苦醇C(3)、苦参啶(5)、(2S)-7,4'-二羟基-5-甲氧基-8-(γ,γ-二甲烯丙基)-黄烷酮(12),与强AR抑制剂依帕司他(epalrestat,IC₅₀为0.28 μmol/L)比较,IC₅₀分别为0.45、0.79、0.85、0.27、0.37 μmol/L。化合物1、2、3、11对AGE的形成也具有很好的抑制活性,IC₅₀分别为104.3、132.1、84.6、261.0 μg/mL,阳性对照氨基胍的IC₅₀为115.7 μg/mL。故苦参及其异戊烯基黄酮是AR和AGE的有效抑制剂,可望对糖尿病并发症和相关疾病有治疗价值。

3.3.3 二酰甘油酰基转移酶抑制^[13]

从苦参分离的苦参酮(1)、苦参啶(2)、苦参醇

(3)、苦醇H(4)、苦醇K(5)对肝微粒体二酰甘油酰基转移酶(DGAT)显示抑制活性并与剂量相关,IC₅₀分别为10.9、9.8、8.6、142.0、250 μmol/L。C-3无羟基的化合物1、2、3较C-3有羟基的化合物4、5的抑制活性更强;缺乏薰衣草基侧链的橙皮素、柚皮素、槲皮素、山柰酚等黄酮类化合物,即使浓度达800 μmol/L也不显示酶抑制活性,这表明薰衣草基侧链和羟基的位置对DGAT抑制活性是重要的。苦参酮也能抑制甘油三酯(TG)在Raji细胞中的再合成。上述研究提示,这些化合物可能用于调血脂、减肥和治疗糖尿病。

3.3.4 β -分泌酶抑制^[14]

β -分泌酶(BACE-1)与阿尔茨海默病(AD)的起因密切相关,相应的抑制剂必须具备充分的亲脂性,以便穿透脂质的双分子层与该酶接触。但目前的候选药物几乎全部是肽的衍生物,因其对细胞的渗透性存在一系列限制因子,故疗效甚微。苦参亲脂性烷基化(C₁₀-C₅)黄烷酮对BACE-1的抑制活性研究表明,薰衣草基黄烷酮化合物1、2、5、6、8显示强的BACE-1抑制活性,IC₅₀分别为5.2、3.3、8.4、2.6、6.7 μmol/L,而薰衣草基黄烷酮的水合物4、7和异戊烯基黄烷酮(3)则未观察到明显的活性。薰衣草基黄烷酮减少转染人胚胎肾(HEK-293)细胞中 β -淀粉样蛋白的分泌,并与剂量相关。在动力学研究中,筛选的全部化合物是BACE-1的非竞争性抑制剂。

3.3.5 cGMP 磷酸二酯酶5抑制^[15]

研究天然来源的cGMP特异性磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂,发现苦参提取物(SFE)对大鼠脑cGMP PDE5显示强的抑制活性。检测从SFE分离的苦醇H、苦醇K、苦参醇、槐黄醇(4)、苦参啶对cGMP PDE5的抑制活性,结果显示,化合物4显示最强的抑制活性,IC₅₀为0.013 μmol/L,其选择性活性分别为对PDE3、PDE4的31.5、196.2倍。动力学分析表明化合物4是PDE5的混合型抑制剂。

3.3.6 单胺氧化酶抑制^[16]

苦参根甲醇提取物对小鼠脑单胺氧化酶(MAO)具抑制活性。以此活性指导分离,从该提取物分得2个黄酮类化合物,即芒柄花素(1)和苦醇F(2),这2个化合物对MAO具明显抑制活性并与剂量相关,IC₅₀分别为13.2、69.9 μmol/L。化合物1对MAO-B(IC₅₀为11.0 μmol/L)的抑制活性稍强于对MAO-A(IC₅₀为21.2 μmol/L)。苦醇F具相

似的活性,对MAO-B、MAO-A的IC₅₀分别为63.1、103.7 μmol/L。

3.3.7 神经氨酸酶抑制^[17]

检测苦参紫檀烷类(化合物1~3)和黄烷酮类(4~10)化合物对神经氨酸酶(一种流感病毒增殖中的决定性酶)的抑制能力。结果显示,大多数化合物的IC₅₀≤20 μmol/L。值得注意的是,紫檀素(pterocarpine, 1)活性最强,IC₅₀为1.4 μmol/L,表明紫檀烷骨架是一种新结构类型的神经氨酸酶抑制剂。构效关系分析显示,紫檀烷类的IC₅₀值与结构密切相关,而黄烷酮则不明显。动力学分析发现全部抑制剂均是非竞争性的。分子对接实验结果表明,最具紫檀碱衍生物抑制剂潜力的化合物1可与另一相邻的结合活性位点结合。

3.3.8 酪氨酸酶和黑素合成抑制^[18~19]

苦参乙醇提取物具明显的酪氨酸酶抑制活性。Hyun等^[18]从该提取物的醋酸乙酯溶部位分离了3个活性成分苦参醇、苦参啶醇、三叶豆紫檀苷。这3个化合物显示酪氨酸酶抑制活性,IC₅₀分别为8.6、0.88、506.77 μmol/L,对照品曲酸的IC₅₀为16.22 μmol/L。用培养的B16黑素瘤细胞试验检测3个化合物对黑素形成的抑制作用,结果显示3个化合物于50 μmol/L对黑素合成的抑制率大于50%。Ryu等^[19]的研究显示,苦参槐黄烷酮G、苦参酮、苦参醇对酪氨酸酶有极强的抑制活性。苦参醇的主要药理特性为:能抑制蘑菇酪氨酸酶氧化L-酪氨酸至黑素,IC₅₀为0.1 μmol/L。动力学分析提示槐黄烷酮G、苦参酮系非竞争性抑制剂,苦参醇为竞争性抑制剂。值得注意的是,苦参醇能抑制比基尼链霉菌*Streptomyces bikiniensis*黑素的产生,而不影响微生物的生长。分子模型研究提示,苦参醇分子中的薰衣草基是与酶互相作用的功能基因,尤其末端羟基的结合位点至关重要。

3.4 细胞毒与抗肿瘤

Kang等^[20]从苦参中分离了2个新的薰衣草基黄烷酮:(2S)-2'-甲氧基苦参酮(1)、(-)-苦参酮(2),以及2个已知的槐黄烷酮G(3)、勒奇黄烷酮A(4)。化合物1~4均对HL-60细胞系具细胞毒活性。Liu等^[21]依次用MTT、细胞形态学、LDH、DNA梯度、流式细胞术等方法检测,发现苦参特异性甘露糖结合的植物血凝素对HeLa细胞显示强的细胞毒活性,诱导细胞凋亡的作用与时间、剂量相关。Ko等^[22]从苦参中分得的4个C₈-薰衣草基黄

酮(LFs)对HL-60、HepG-2细胞系显示强的抗增殖作用,IC₅₀分别为11.3~18.5 μmol/L、13.3~36.2 μmol/L。HL-60经LFs处理后,出现细胞凋亡并与剂量相关,还检测到DNA断裂。C-3有或无羟基的C4''C5''双键水合的LFs可使细胞毒活性完全丧失。Liu等^[23]用苦参碱处理白血病U937细胞系,能引起细胞凋亡。作用机制研究表明,发生癌细胞凋亡是由于胱天蛋白酶-9、-3、-7的激活,细胞色素C从线粒体释放至胞质中,以及多(ADP-核糖)聚合酶裂解等引起的。苦参碱不改变bcl-2、bcl-xL、bax水平。该化合物有刺激红白血病细胞分化、抑制细胞增殖或诱导细胞凋亡等作用。Jiang等^[24]将p⁵³缺陷型红白血病K562细胞暴露于苦参碱,结果表明诱导细胞凋亡的作用与剂量、时间相关。其与依托泊苷协同处理K562细胞,能增强癌细胞的凋亡。用苦参碱处理K562细胞24 h后,细胞周期蛋白E2F-1、Apaf-1上调而Rb下调;随后Bax易位、细胞色素C释放和胱天蛋白酶-9、-3激活。结果表明苦参碱主要是通过线粒体途径引起K562细胞凋亡的,因此是一潜在的抗癌剂。Lee等^[25]从苦参分得一个新的查耳酮,7,9,2',4'-四羟基-8-异戊烯基-5-甲氧基查耳酮。该化合物对人HL-60、小鼠L1210和人U937白血病细胞系显示强的细胞毒活性。De Naeyer等^[26]从苦参分得的苦参酮,经重组酵母测定和Ishikawa Var-1生物分析显示雌激素样活性,EC₅₀分别为4.6、1.66 μmol/L。在硫氰酸胺-B分析中,苦参酮对人乳腺癌MCF-7/6细胞系显示强的细胞毒活性,IC₅₀为22.2 μmol/L。

药物筛选研究表明,苦参黄酮较苦参生物碱具更强的抗肿瘤活性。苦参黄酮体外能抑制多种肿瘤细胞的生长,增加紫杉醇的活性,体内对小鼠肿瘤和异种移植性人肿瘤模型具抗肿瘤活性,也能增强紫杉醇对H460和Eca109异种移植肿瘤生长的抑制作用。正常小鼠用苦参黄酮200 mg/(kg·d)处理14 d,外周血细胞计数不受影响^[27]。

体外实验显示,苦参碱对肝细胞癌H22细胞系显示抗增殖作用;在体内实验中,ip苦参碱对皮下接种H22细胞的BALB/c小鼠具明显的抗肿瘤活性,50 mg/kg时肿瘤生长抑制率为60.7%。分子机制研究表明苦参碱的抗癌作用是由细胞凋亡介导的^[28]。

3.5 抗病毒

3.5.1 抗乙型肝炎病毒^[29]

从苦参中分得新的喹诺里西啶型生物碱(+)-

12 α -羟基槐果碱,还分得10个已知的同型生物碱。在体外抗乙型肝炎病毒(HBV)活性试验中,(+)-氧槐果碱、(-)-槐果碱、(+)-拉马宁碱、(-)-13去氢槐定碱、14-去氢槐定碱具有明显的抗HBV活性,对HBsAg分泌的抑制率为48.3%~79.3%,对HBeAg分泌的抑制率为24.6%~34.6%。

3.5.2 抗柯萨奇病毒B₃^[30]

柯萨奇病毒B₃(CVB₃)是急、慢性病毒性心肌炎的主要病原体。用体外(原代培养的心肌细胞)、体内(BALB/c小鼠)和血清药理学实验,检测从苦参中提取的槐定碱的抗CVB₃作用;给SD大鼠ig槐定碱后,以HPLC测定血清样品中的动力学参数。结果显示,槐定碱在体内外均具明显的抗CVB₃作用,喂饲槐定碱的大鼠血清样品可减少感染的心肌细胞中病毒滴度。槐定碱明显增加IL-10、IFN- γ 的mRNA表达,而TNF- α mRNA表达减少。上述结果表明,槐定碱经调节细胞因子表达,对CVB₃发挥抗病毒作用,其原型药物而非代谢物是抗病毒活性的主要应答物质。因此槐定碱可能是病毒性心肌炎的潜在治疗剂。

3.6 抗变态反应

3.6.1 抑制RBL-2H3细胞 β -氨基己糖苷酶释放^[31]

在生物分析指导下,从苦参甲醇提取物中分得具抗变态反应活性的8个异戊烯基黄烷酮,其中苦醇N、槐黄烷酮G和勒奇黄烷酮A对培养的RBL-2H3细胞释放氨基己糖苷酶具明显抑制作用,IC₅₀为15~30 μ mol/L。

3.6.2 抑制肥大细胞组胺释放^[32]

使用人肥大细胞-1(HMC-1)研究苦参对炎性变态反应的作用。在体内实验,苦参200mg/kg抑制肥大细胞介导的被动皮肤过敏反应和由化合物48/80所致大鼠腹膜肥大细胞的组胺释放。苦参也能使醋酸肉豆蔻佛波醇(PMA)和钙离子载体A23187-刺激的TNF- α 、IL-6、IL-8表达水平降低。分子机制研究显示,苦参通过抑制NF- κ B的磷酸化和I κ B- α 的降解而抑制NF- κ B的核转运,故是NF- κ B的抑制剂。苦参也能抑制PMA和A23187-诱导的丝裂原激活蛋白激酶P³⁸、c-jun N-末端激酶的磷酸化作用。苦参对NF- κ B启动子诱导作用的抑制是用荧光素酶活性测定的。结果提示苦参可望用于治疗肥大细胞炎性变态反应疾病。

3.7 防治动脉粥样硬化

动脉壁循环单核细胞的累积是动脉粥样硬化形

成的早期表现。单核细胞趋化性蛋白-1(MCP-1)启动单核细胞的迁移,并对动脉粥样硬化的发展起一定作用。在从天然资源中寻找MCP-1诱导单核细胞迁移的抑制剂过程中,自苦参甲醇提取物中分得一活性化合物,由光谱学鉴定为苦参酮。实验表明苦参酮能抑制MCP-1诱导的THP-1细胞迁移,IC₅₀为19.2 μ g/mL;也能抑制MCP-1与THP-1细胞的结合以及p42/44MARK的磷酸化作用^[33]。

低密度脂蛋白(LDL)的氧化与动脉粥样硬化起始过程密切相关。Jeong等^[34]研究从苦参根中分离的9个烷基化(C₁₀-C₅)黄酮对铜诱导的LDL氧化的抑制作用。在所试黄酮中,槐黄烷酮G、苦参酮、苦参醇、去甲苦参醇和苦参啶能抑制硫代巴比妥酸反应物质(TBARS)的产生,IC₅₀分别为7.9、14.5、22.0、26.9、17.5 μ mol/L。其中槐黄烷酮G是LDL氧化的强抑制剂;该成分在体外补体研究也显示强的活性,于5 μ mol/L使迟滞时间为130 min,于20 μ mol/L使ox-LDL相对电泳迁移率(REM)为80%,于20 μ mol/L使载脂蛋白B-100断裂抑制率为71%。结构分析显示这些黄酮B环的间苯二酚侧链与LDL氧化抑制密切相关。

3.8 正性肌力作用^[35]

苦参碱具正性肌力作用,能增加电驱动豚鼠乳头肌的收缩力并与剂量相关,其正性肌力作用不被 α -和 β -肾上腺素能受体拮抗剂所抑制。苦参碱也增加室心肌细胞L型钙通道(ICa-L)并与剂量相关,使灭活曲线右移;明显地增加KCl诱导的胞内钙浓度的升高。ICa-L可能是苦参碱的主要靶标,通过刺激ICa-L增加胞内钙浓度,对电驱动豚鼠乳头肌起正性肌力作用。

3.9 成纤维细胞增殖^[36]

苦参水提液(SFAE)对人口腔黏膜成纤维细胞(HOMFs)增殖和细胞周期作用的研究显示:SFAE 500 μ g/mL使HOMFs增殖增加约10倍。HOMFs暴露于SFAE 100 μ g/mL,可观察到最强的生长刺激、细胞周期加速、细胞周期蛋白E(cyclin E)和依赖细胞周期蛋白激酶-2(CDK-2)水平升高,而细胞周期蛋白D、CDK-4、CDK-6水平不变;p¹⁶INK4A和p⁵³蛋白水平较对照组减少,而处理过和未处理细胞的p²¹WAF₁/CIP₁相似。提示SFAE促HOMFs增殖和加速细胞周期与增加细胞周期蛋白E、CDK-2的细胞水平升高及降低p⁵³、p¹⁶INK4A细胞水平有关。

3.10 细胞保护

3.10.1 肾细胞保护^[37]

研究苦参对自由基产生剂 AAPH 氧化损害肾表皮 LLC-PK1 细胞系的潜在保护活性。苦参甲醇提取物及其二氯甲烷溶部位、丁醇溶部位对由 AAPH 诱导的 LLC-PK1 细胞氧化损害显示保护作用并与剂量相关；丁醇溶部位的活性最强，HPLC-MS 鉴定活性成分为槐黄烷酮 G、苦参酮，这 2 个化合物对 DPPH 自由基具强的清除活性，IC₅₀ 分别为 5.6、7.73 μg/mL，还可剂量相关地恢复由 AAPH 降低的 LLC-PK1 细胞活力，提示对细胞氧化损害具有保护作用。

3.10.2 海马细胞保护^[38]

检测苦参薰衣草基黄烷酮(2S)-2'-甲氧基苦参酮(1)、槐黄烷酮 G(2)、勒奇黄烷酮 A(3)、(-)-苦参酮(4)对谷氨酸诱导的小鼠海马 HT22 永生化细胞氧化应激的保护作用。结果显示，化合物 1 和 2 引起血红素加氧酶-1(HO-1)的表达，增加血红素加氧酶活性与剂量、时间相关，也能抑制谷氨酸诱导的 HT22 细胞中活性氧物质(ROS)的产生。而化合物 3 和 4 缺乏此活性。化合物 1 和 2 可能经由 HO-1 的诱导作用对谷氨酸所致神经毒性产生保护作用。

3.11 抗疟^[39]

体外抗疟活性试验表明，薰衣草基黄烷酮(2S)-2'-甲氧基苦参酮、槐黄烷酮 G 和勒奇黄烷酮 A 对恶性疟原虫显示中等抗疟活性，EC₅₀ 分别为 2.4、2.6、2.1 μmol/L。在黄烷酮骨架中的甲氧基位置对抗疟活性起重要作用。

3.12 调血脂^[40]

苦参甲醇提取物及 4 个提取部位分别以 250、100 mg/kg 给以 poloxamer 407 诱导的和胆固醇喂饲的高脂血症大鼠，能明显降低血清中升高的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平。Poloxamer 407 诱导的高脂血症模型大鼠血清高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)减少；大鼠 ig 甲醇提取物和 4 个提取部位后，HDL-C 明显升高。其中醋酸乙酯部位显示最强的调血脂作用和强的致动脉粥样硬化潜力，致动脉粥样硬化指数(AI)小于 1.92。醋酸乙酯溶部位中主要成分苦参醇和苦参啶醇 ig 给相同模型大鼠后，升高的 TC、TG、LDL-C 水平显著降低；同时 HDL-C 显著升高，AI 值减小，苦参啶醇的调血脂作用更强。因此苦参及其活性成分可能是有效的调血脂剂，可用于预防

血胆固醇过多的动脉粥样硬化。

3.13 抗炎^[41]

研究槐黄烷酮 G(SFG)对 RAW264.7 细胞环氧合酶-2(COX-2)的产生和体内应答的作用。SFG 于 1~50 μmol/L 下调 COX-2，进而抑制脂多糖(LPS)处理的 RAW264.7 细胞前列腺素 E₂(PGE₂)的产生。苦参啶和桑根酮 D(sanggenon D)10~25 μmol/L 也可下调 COX-2。SFG 2~250 mg/kg ig 给药或每耳给药 10~250 μg，对小鼠巴豆油所致耳廓肿胀和大鼠角叉菜胶所致足跖肿胀显示抗炎活性。虽然 SFG 的抑制作用远弱于对照药强的松龙，但其局部应用时显示了较强的抗炎活性，提示其用于与花生酸类相关的几种皮肤炎症，如特应性皮炎的治疗潜力。

3.14 减轻内脏损伤

使用油酸诱导的急性肺损伤(ALI)小鼠模型，研究氧苦参碱对 ALI 的作用。与对照组比较，氧苦参碱能减轻 ALI 引起的肺不张、肺泡和间质出血斑、水肿、间隔膜增厚、透明膜形成、炎性细胞渗入等症状，肺指数及其湿干质量比降低，血清 TNF-α 水平和磷酸化 p³⁸MAPK 减少^[42]。氧苦参碱体外抑制鼠肺成纤维细胞的增殖，使细胞静止于 G₀/G₁ 期，并减少细胞周期调节蛋白 D1 的表达。用博来霉素诱导的肺纤维化小鼠模型，研究氧苦参碱体内对肺纤维变性的作用。结果显示，博来霉素诱发严重的肺纤维变性，肺组织和肺纤维变性部分的羟脯氨酸水平明显升高，髓过氧化物酶活性和丙二醛(MDA)水平显著增强(升高)；对这些改变氧苦参碱具有预防和减轻作用。氧苦参碱或苦参碱剂量相关地抑制成纤维细胞中稳态胶原的产生和 α1 前胶原、α2 前胶原 mRNA 的表达^[43]。

研究苦参碱对 ig 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的小鼠结肠炎的疗效。与用 0.9% 氯化钠治疗的小鼠比较，ig 苦参碱 10、20 mg/kg 的 TNBS 结肠炎小鼠，在体质量、宏观评分、组织评分、髓过氧化物酶(MPO)活性等方面均得到改善；由 TNBS 上调的 mRNA、TNF-α 蛋白水平降低^[44]。研究氧苦参碱对由咬合肠系膜动脉诱导的大鼠肠缺血-再灌注(I-R)损伤的疗效。手术后的大鼠经形态学改变、γ-谷氨酰基转肽酶(γ-GGT)减少、细胞凋亡增加证实肠 I-R 损伤。与盐水组比较，氧苦参碱显著降低组织评分和细胞凋亡指数，表明能减少肠损伤。氧苦参碱抑制脂质过氧化(LPO)的产生，降低由 I-R 升高

的血清 TNF- α 水平,下调磷酸化 p³⁸丝裂原-激活的蛋白酶 Fas、FasL 的表达。这些结果进一步证明氧苦参碱的抗炎和抗细胞凋亡活性,可望成为保护肠 I-R 损伤的有效药物^[45]。

3.15 保肝^[46]

给肝热缺血-再灌注(WI-R)损伤大鼠 iv 氧苦参碱后,采集血样进行生化分析,在不同时间段取肝样品作凋亡细胞流式细胞术检验,以蛋白印迹分析检测 Fas、FasL。结果显示,经氧苦参碱治疗后,大鼠肝组织病变减轻,血清 AST、ALT 水平分别减少 73%、61%,细胞凋亡受到明显抑制,凋亡指数降低 65%。氧苦参碱可能是保肝、抗肝 WI-R 损伤的有效药物。

3.16 其他^[47-48]

用小鼠急、慢性瘙痒模型筛选治疗皮肤病草药的疗效。给小鼠 ig 苦参甲醇提取物 50~200 mg/kg,能抑制由 5-羟色胺诱导的瘙痒相关应答和 NC 小鼠遗传性过敏性皮炎模型自主性瘙痒,并与剂量相关,对动物自主活动无任何影响。

苦参提取物具有显著的促进毛发生长作用。在 C57BL/6 小鼠背部局部应用苦参提取物,能诱导毛发由休止期较早地向生长期转化;体外培养的毛乳头细胞的生长,不受苦参提取物的影响。RT-PCR 分析显示:苦参能诱导毛乳头细胞中生长因子 IGF-1、KGF 的 mRNA 水平,提示苦参提取物对毛发生长的促进作用可能经由毛乳头细胞中生长因子调节介导的。苦参提取物还对 II 型 5 α -还原酶具强的抑制活性。

4 结语

在槐属 *Sophora* Linn. 植物中,对苦参的化学成分和药理作用等研究较为深入。苦参含有大量的生物碱类和黄酮类化合物,在生物、医药和保健等领域具有广泛的开发前景。苦参的野生种群丰富,适应性强,极易人工繁殖,组织培养也取得了一定成果^[49]。这就为开发苦参医药产品提供了生药资源保障。

参考文献

- [1] Shen C C, Lin T W, Huang Y L, et al. Phenolic constituents of the roots of *Sophora flavescens* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69 (8): 1237-1240.
- [2] Ding P L, Hou A T, Chen D F. Three new isoprenylated flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* [J]. *Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(3): 237-243.
- [3] Ma X C, Xin X L, Zhang B J, et al. Structure determination of flavonoids from *Sophora flavescens* [J]. *Magn Reson Chem*, 2008, 46(9): 903-906.
- [4] Li K, Wang H. Simultaneous determination of matrine sophridine and oxymatrine in *Sophora flavescens* Ait. by high performance liquid chromatography [J]. *Biomed Chromatogr*, 2004, 18(3): 178-182.
- [5] Chen X, Yi C, Yang X. Liquid chromatography of active principles in *Sophora flavescens* root [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004, 812(1/2): 149-163.
- [6] Ling J Y, Zhang G Y, Cui Z J, et al. Supercritical fluid extraction of quinolizidine alkaloids from *Sophora flavescens* Ait. and purification by high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2007, 1145(1/2): 123-127.
- [7] Wang S, Qu M, Cheng Y. NACE-ESI-MS combined with on-line concentration for high-sensitivity analysis of quinolizidine alkaloids [J]. *Electrophoresis*, 2007, 28(9): 1399-1406.
- [8] Yoo H H, Kim T, Ahn S, et al. Evaluation of the estrogenic activity of Leguminosae plants [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(3): 538-540.
- [9] Hillerns P I, Wink M. Binding of flavonoids from *Sophora flavescens* to the rat uterine estrogen receptor [J]. *Planta Med*, 2005, 71(11): 1065-1068.
- [10] Sato S, Takeo J, Aoyama C, et al. Na⁺-glucose cotransporter(SGLT) inhibitory flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(10): 3445-3449.
- [11] Kim J H, Ryu Y B, Kang N S, et al. Glycosidase inhibitory flavonoids from *Sophora flavescens* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(2): 302-305.
- [12] Jung H A, Yoon N Y, Kang S S, et al. Inhibitory activities of prenylated flavonoids from *Sophora flavescens* against aldose reductase and generation of advanced glycation endproducts [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(9): 1227-1236.
- [13] Chung M Y, Rho M C, Ko J S, et al. In vitro inhibition of diacylglycerol acyltransferase by prenylflavonoids from *Sophora flavescens* [J]. *Planta Med*, 2004, 70(3): 258-260.
- [14] Hwang E M, Ryu Y B, Kim H Y, et al. BACE 1 inhibitory effects of lavandulyl flavanones from *Sophora flavescens* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(14): 6669-6674.
- [15] Shin H J, Kim H J, Kwak J H, et al. A prenylated flavonol, sophoflavescenol: a potent and selective inhibitor of cGMP phosphodiesterase 5 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12(17): 2313-2316.
- [16] Hwang J S, Lee S A, Hong S S, et al. Monoamine oxidase inhibitory components from the roots of *Sophora flavescens* [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(2): 190-194.
- [17] Ryu Y B, Curtis-Long M J, Kim J H, et al. Pterocarpans and flavanones from *Sophora flavescens* displaying potent neuraminidase inhibition [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(23): 6046-6049.
- [18] Hyun S K, Lee W H, Jeong da M, et al. Inhibitory effects of kurarinol, kuraridinol and trifolirhizin from *Sophora flavescens* on tyrosinase and melanin synthesis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(1): 154-158.
- [19] Ryu Y B, Westwood I M, Kang N S, et al. Kurarinol tyrosinase inhibitor isolated from the root of *Sophora flavescens*

- [J]. Phytomedicine, 2008, 15(8):612-618.
- [20] Kang T H, Jeong S J, Ko W G, et al. Cytotoxic lavandulyl flavanones from *Sophora flavescens* [J]. J Nat Prod, 2000, 63(5):680-681.
- [21] Liu Z, Liu B, Zhang Z T, et al. A mannose-binding lectin from *Sophora flavescens* induces apoptosis in HeLa cells [J]. Phytomedicine, 2008, 15(10):867-875.
- [22] Ko W G, Kang T H, Kim N Y, et al. Lavandulylflavonoids: a new class of *in vitro* apoptogenic agents from *Sophora flavescens* [J]. Toxicol In Vitro, 2000, 14(5):429-433.
- [23] Liu X S, Jiang J, Jiao X Y, et al. Matrine-induced apoptosis in leukemia U937 cells: involvement fo caspases activation and MAPK-independent pathways [J]. Planta Med, 2006, 72 (6):501-506.
- [24] Jiang H, Hou C, Zhang S, et al. Matrine upregulates the cell cycle protein E2F1 and triggers apoptosis via the mitochondrial pathway in K562 cells [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 559(2/3):98-108.
- [25] Lee J H, Baek N I, Kim S H, et al. A new cytotoxic prenylated chalone from *Sophora flavescens* [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(4):408-411.
- [26] De Naeyer A, Vanden Berghe W, Pocock V, et al. Estrogenic and anticarcinogenic of kurarinone, a lavandulyl flavanone from the roots of *Sophora flavescens* [J]. J Nat Prod, 2004, 67(11):1829-1832.
- [27] Sun M, Han J, Duan J, et al. Novel antitumor activities of Kushen flavonoids *in vitro* and *in vivo* [J]. Phytother Res, 2007, 21(3):269-277.
- [28] Ma L, Wen S, Zhan Y, et al. Anticancer effects chinese medicine matrine on murine hepatocellular carcinoma cells [J]. Planta Med, 2008, 74(3):245-251.
- [29] Ding P L, Liao Z X, Huang H, et al. (+)-12 alpha -Hydroxysophocarpine, a new quinolizidine alkaloid and related anti-HBV alkaloids from *Sophora flavescens* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(5):1231-1235.
- [30] Zhang Y, Zhu H, Ye G, et al. Antiviral effects of sophoridine against coxsackievirus B3 and its pharmacokinetics in rats [J]. Life Sci, 2006, 78(17):1998-2005.
- [31] Quan W, Lee H J, Kim C Y, et al. Anti-allergic prenylated flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* [J]. Planta Med, 2008, 74(2):168-170.
- [32] Hong M H, Lee J Y, Jung H, et al. *Sophora flavescens* Ait. inhibits the production of pro-inflammatory cytokines through inhibition of the NF kappa B/I kappa B signal pathway in human mast cell line (HMC-1) [J]. Toxicol In Vitro, 2009, 23(2):251-258.
- [33] Lee S W, Lee H S, Nam J Y, et al. Kurarinone isolated from *Sophora flavescens* Ait. inhibited MCP-1-induced chemotaxis [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 97(3):515-519.
- [34] Jeong T S, Ryu Y B, Kim H Y, et al. Low density lipoprotein (LDL)-antioxidant flavonoids from the roots of *Sophora flavescens* [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(11):2097-2102.
- [35] Zhou Y, Shan H, Qiao G, et al. Inotropic effects and mechanisms of matrine, a main alkaloid from *Sophora flavescens* Ait. [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(11):2057-2062.
- [36] Kim H A, You H K, Shin H S, et al. Effects of aqueous extract of *Sophora flavescens* on the expression of cell cycle regulatory proteins in human oral mucosal fibroblasts [J]. Am J Chin Med, 2003, 31(4):563-572.
- [37] Piao X L, Piao X S, Kim S W, et al. Identification and characterization of antioxidants from *Sophora flavescens* [J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(9):1911-1915.
- [38] Jeong G S, Li B, Lee D S, et al. Lavandulyl flavanones from *Sophora flavescens* protect mouse hippocampal cells against glutamate-induced neurotoxicity via the induction of heme oxygenase-1 [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(10):1964-1967.
- [39] Kim Y C, Kim H S, Wataya Y, et al. Antimalarial activity of lavandulyl flavanones isolated from the roots of *Sophora flavescens* [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(5):748-750.
- [40] Kim H Y, Jeong da M, Jung H J, et al. Hypolipidemic effects of *Sophora flavescens* and its constituents in poloxamer 407-induced hyperlipidemic and cholesterol-fed rats [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(1):73-78.
- [41] Kim D W, Chi Y S, Son K H, et al. Effects of sophoraflavanone G, a prenylated flavonoid from *Sophora flavescens*, on cyclooxygenase-2 and *in vivo* inflammatory response [J]. Arch Pharm Res, 2002, 25(3):329-335.
- [42] Xu G L, Yao L, Rao S Y, et al. Attenuation of acute lung injury in mice by oxymatrine is associated with inhibition of phosphorylated p³⁸ mitogen-activated protein kinase [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 98(1/2):177-183.
- [43] Chen X, Sun R, Hu J, et al. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oxymatrine is associated with regulation of fibroblast proliferation and collagen production in primary culture [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008, 103 (3):278-286.
- [44] Cheng H, Xia B, Zhang L, et al. Matrine improves 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice [J]. Pharmacol Res, 2006, 53(3):202-208.
- [45] Zhao J, Yu S, Tong L, et al. Oxymatrine attenuates intestinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Surg Today, 2008, 38(10):931-937.
- [46] Jiang H, Meng P, Li J, et al. Anti-apoptosis effects of oxymatrine protect the liver from warm ischemia reperfusion injury in rats [J]. World J Surg, 2005, 29(11):1397-1401.
- [47] Yamaguchi-Miyamoto T, Kawasumi T, Kuraishi Y, et al. Antipruritic effects of *Sophora flavescens* on acute and chronic itch-related responses in mice [J]. Biol Pharm Bull, 2003, 26(5):722-724.
- [48] Roh S S, Kim C D, Lee M H, et al. The hair growth promoting effect of *Sophora flavescens* extract and its molecular regulation [J]. J Dermatol Sci, 2002, 30(1):43-49.
- [49] Zhao P, Inoue K, Kouno I, et al. Characterization of leachianone G 2"-dimethylallyl-transferase, a novel prenyl side-chain elongation enzyme for the formation of the lavandulyl group of sophoraflavanone G in *Sophora flavescens* Ait. cell suspension cultures [J]. Plant Physiol, 2003, 133(3):1306-1333.

(收稿日期 2009-03-23)