

白首乌的研究进展

印 鑫^{1,2}, 丁永芳^{1,2}, 邵久针^{1,2}, 王明亮^{1,2}, 张 婷^{1,2}, 庄子锐^{1,2}, 彭蕴茹^{1,2*}

1. 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028

2. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210014

摘 要: 白首乌是传统补益类中药材, 具有补益肝肾、养血益精、强筋壮骨、乌须生发、抗衰老之功效, 被历代医家奉为延年防老的珍品。近年来, 国内学者对不同品种的白首乌进行了药理活性及物质基础的相关研究。现将白首乌近年来的研究新进展进行综述, 通过对不同品种白首乌 C₂₁ 甾体总苷、苯酮类化合物结构和含量的差异, 不同品种白首乌多糖类成分和营养物质含量的差异, 以及不同化学成分的药理活性进行系统归纳, 为进一步合理利用白首乌提供科学依据。

关键词: 白首乌; 耳叶牛皮消; 戟叶牛皮消; 隔山牛皮消; C₂₁ 甾体总苷; 苯酮类; 多糖

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)04-0992-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.030

Research progress on *Cynanchi Bungei Radix*

YIN Xin^{1,2}, DING Yong-fang^{1,2}, SHAO Jiu-zhen^{1,2}, WANG Ming-liang^{1,2}, ZHANG Ting^{1,2}, ZHUANG Zi-rui^{1,2}, PENG Yun-ru^{1,2}

1. Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210014, China

Abstract: *Cynanchi Bungei Radix* is a traditional Chinese herbal medicine which has been used as a tonic agent owing to its primary abilities of tonifying liver and kidney, nourishing blood and replenishing semen, strengthening tendons and bones, promoting hair growth, and prolonging life. Pharmacological effects and material basis of *Cynanchi Bungei Radix* have been extensively investigated. This paper reviews the recent research progress of *Cynanchi Bungei Radix* based on the difference in the pharmacological effects and content of different chemical constituents in different species of *Cynanchi Bungei Radix*. It provides a scientific basis for further rational application of the medicinal value of different varieties of *Cynanchi Bungei Radix*.

Key words: *Cynanchi Bungei Radix*; *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight; *Cynanchum bungei* Decne.; *Cynanchum wilfordii* (Maxim.) Hemsl.; C₂₁ steroidal glycosides; benzene ketone; polysaccharide

白首乌是萝藦科 (Asclepiadaceae) 鹅绒藤属植物耳叶牛皮消 *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight、隔山牛皮消 *C. wilfordii* (Maxim.) Hemsl. 及戟叶牛皮消 *C. bungei* Decne. 等植物的干燥块根。其味苦甘涩, 性微温, 无毒, 入肝、肾二经, 为滋补、强健、补益药。因其滋补肝肾、强筋壮骨、养血补血、乌须黑发、收敛精气、生肌敛疮之效, 一直被历代医家奉为延年防老的珍品。古籍记载, 白首乌用于晚唐, 盛行于早明, 一直沿用至今。目前,

白首乌在山东、江苏和安徽定远均有栽培品, 其最常用的药材来源于耳叶牛皮消。95%的耳叶牛皮消产于江苏省滨海县, 滨海县是中国著名的首乌之乡。

白首乌含有多种化学成分, 其中最重要的有 C₂₁ 甾体类、多糖类、苯酮类等活性成分, 这些成分与白首乌的多种药理活性密切相关。目前对白首乌功效作用的研究主要集中在抗肿瘤、保肝护肝、抗氧化以及免疫调节等方面^[1]。此外, 白首乌还含有钙、磷、铜等多种人体所必需的微量元素以及粗蛋白、

收稿日期: 2018-11-12

作者简介: 国家自然科学基金资助项目 (81774178); 国家自然科学基金资助项目 (81373888); 国家自然科学基金资助项目 (81102884)

作者简介: 印 鑫, 女, 在读研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 947943011@qq.com

*通信作者 彭蕴茹, 女, 研究员, 硕士研究生导师, 主要研究方向为中药作用机制与体内过程。E-mail: pengyunru@126.com

粗脂肪、游离的糖和淀粉等营养成分^[2],这也是白首乌作为保健滋补品深受大众欢迎的原因。由于白首乌分布范围较为广泛,在四川、贵州、山东、江苏等均有野生和栽培品,因此各研究所采用的白首乌药材品种及产地各不相同。张宁等^[3]提取不同来源的白首乌的DNA,进行ITS序列分析发现3个不同来源的白首乌之间存在10个碱基变异(5个碱基颠换,4个碱基转换,1个碱基缺失),其中耳叶牛皮消与戟叶牛皮消遗传距离最近、碱基相似度最高,其次为隔山牛皮消与戟叶牛皮消,而隔山牛皮消与耳叶牛皮消遗传距离最远,碱基相似度最低,由此可以看出3种白首乌化学成分的种类以及含量存在一定的差异。本文将近年来关于不同品种的白首乌主要化学成分及药理作用研究进展进行综述,为进一步合理开发利用白首乌提供科学依据。

1 白首乌中C₂₁甾体类成分

C₂₁甾体类化合物主要以游离的苷元和糖苷的形式存在于白首乌中,其基本骨架为典型的孕甾烯衍生物,C-5、6位上大多数具有双键,C-18、19位上多连接角甲基,C-3、8、11、12、14、17、20位有可能存在羟基,且C-3位上的羟基易与糖基连接形成C₂₁甾体苷,一般与苷元连接的糖类为2,6-去氧糖基,如洋地黄毒糖、2-去氧洋地黄糖、夹竹桃糖、葡萄糖等;其苷元结构与人体内的类固醇激素相似,这一性质很大程度上决定了C₂₁甾体类化合物的多种生物活性和药理作用^[4-7]。

1.1 不同药材来源的白首乌C₂₁甾体类成分

1.1.1 戟叶牛皮消 又称泰山白首乌,主产于山东,主要为野生品。C₂₁甾体苷为白首乌的主要活性成分,为了提高C₂₁甾体苷的提取率,宋康等^[8]通过比较不同的提取工艺发现,在以61.25%乙醇为溶剂,料液比为1:10,水浴温度为75.23℃,提取3h的条件下,可以从戟叶牛皮消中得到最大量的C₂₁甾体苷。随后,赵家文^[5]对戟叶牛皮消中C₂₁甾体苷进行分离纯化,得到6个新C₂₁甾体苷(主要为苷元上连接的糖种类以及数量不同),以及2个新C₂₁甾体苷元cynanbungeigenin A和cynanbungeigenin B,并且首次从戟叶牛皮消中分离出了告达庭-3-O- α -L-迪吉吡喃糖基(1 \rightarrow 4)- β -D-磁麻吡喃糖苷、开德苷元-3-O- β -D-磁麻吡喃糖基(1 \rightarrow 4)- α -L-迪吉吡喃糖基(1 \rightarrow 4)- β -D-磁麻吡喃糖苷,这为泰山白首乌的药理活性研究奠定了基础。但是近年来对于戟叶牛皮消中C₂₁甾体苷的提取分离研究

并不多,笔者认为这可能与泰山白首乌中C₂₁甾体苷的含量以及种类较少有关。

1.1.2 耳叶牛皮消 江苏滨海县大规模种植耳叶牛皮消,使其成为白首乌的主要药材来源,目前大多数课题组研究的白首乌药材均来自耳叶牛皮消。耳叶牛皮消中C₂₁甾体苷类化合物种类较多且含量相对较高^[9],近年来,国内学者对滨海产的白首乌进行了系列化学成分的提取分离、纯化研究。费洪荣等^[10]通过采用高氯酸作为显色剂的紫外分光光度法,确定耳叶牛皮消中C₂₁甾体苷最佳提取工艺为8倍量的95%乙醇回流提取2次,每次1.5h,提取物经正丁醇萃取后,正丁醇部位上HPD-100大孔吸附树脂,分别用2BV水、1BV 20%乙醇、3BV 70%乙醇洗脱,收集70%乙醇部位即得C₂₁甾体苷,该方法可以大幅提高白首乌C₂₁甾体总苷含量。陈纪军等^[11]首次从耳叶牛皮消中分离出4种C₂₁甾体苷元加加明、告达庭、萝藦苷元、开德苷元。随后去酰基萝藦苷元、本波苷元、肉珊瑚苷元以及青阳参苷元等被分离出来^[4,9],但目前为止,对于抗肿瘤活性的研究主要集中在告达庭苷元^[12-13]。虽然当前国内学者已对白首乌的药理活性开展了系列研究,但很多研究工作依然停留在白首乌C₂₁甾体总苷层面上,对于C₂₁甾体苷类的活性苷元的筛选研究还是存在较大不足,因此,有必要对C₂₁甾体苷类活性成分进行深入系统的研究,为白首乌的临床应用提供更明确的物质基础依据。

1.1.3 隔山牛皮消 隔山牛皮消主产于贵州、云南等,是著名的贵州民族药之一。隔山牛皮消中的C₂₁甾体苷数量较多,其C₂₁甾体苷元主要为加加明、告达庭、萝藦苷元、开德苷元、青阳参苷元,化学成分与耳叶牛皮消更为相似^[6-7]。

1.1.4 小结 根据文献可知3种白首乌中C₂₁甾体苷的种类存在差异(图1和表1)。3种白首乌中均含有告达庭、去乙酰萝藦苷元、开德苷元以及加加明苷元,谢凯强等^[20-21]对比3个品种白首乌的偏最小二乘法判别分析(PLS-DA)模型、主成分分析(PCA)得分以及对应的排列验证结果发现,在酸水解前后,3个品种白首乌的乙醇提取物存在显著性差异($P<0.05$)。随后通过HPLC法测定3种牛皮消中的C₂₁甾体苷元告达庭、去乙酰萝藦苷元、开德苷元以及加加明的含量,结果发现隔山牛皮消中告达庭苷元的含量最高,其次为耳叶牛皮消;耳叶牛皮消中开德苷元的含量最高,其次为隔山牛皮

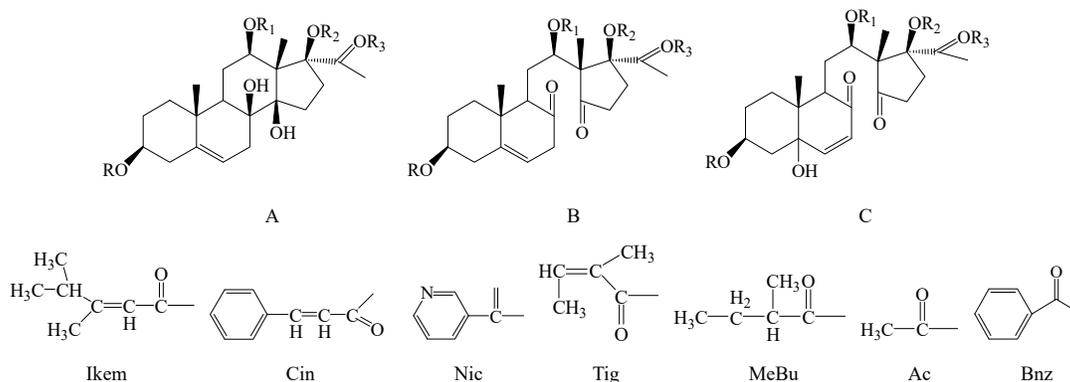


图 1 白首乌 C₂₁甾体类成分的母核和取代基结构

Fig. 1 Nucleus and substituent structures of C₂₁ steroids in *Cynanchi Bungei Radix*

表 1 白首乌 C₂₁甾体类成分

Table 1 C₂₁ Steroids in *Cynanchi Bungei Radix*

序号	化合物名称	母核	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	植物来源	参考文献
1	告达庭	A	H	Ikem	OH	O	I、II、III	10-11,14
2	隔山消苷 C1G	A	T1	Ikem	OH	O	I、II、III	15-16
3	隔山消苷 C1N	A	T2	Ikem	OH	O	I、II、III	15-16
4	隔山消苷 C3N	A	T3	Ikem	OH	O	I、II、III	15-16
5	耳叶牛皮消 A	A	T4	Ikem	OH	O	I	17-18
6	耳叶牛皮消 B	A	T5	Ikem	OH	O	I	17-18
7	白首乌苷 A	A	T6	Ikem	OH	O	I	17-18
8	白首乌新苷 B	A	T7	Ikem	OH	O	I	17-18
9	未命名	A	T8	Ikem	OH	O	I	14
10	未命名	A	T9	Ikem	OH	O	I	14
11	未命名	A	T10	Ikem	OH	O	I	14
12	未命名	A	T11	Ikem	OH	O	I	14
13	白首乌苷 C	A	T12	Ikem	OH	O	I	16
14	隔山消苷 C2G	A	T13	Ikem	OH	O	II	16
15	隔山消苷 C2N	A	T14	Ikem	OH	O	II	16
16	隔山消苷 C3G	A	T15	Ikem	OH	O	II	16
17	未命名	A	T16	Ikem	OH	O	III	5
18	未命名	A	T17	Ikem	OH	O	III	5
19	未命名	A	T18	Ikem	OH	O	III	5
20	开德苷元	A	H	Cin	OH	O	I、II、III	10-11,14
21	白首乌苷 A	A	T1	Cin	OH	O	I、II、III	16-19
22	隔山消苷 K1N	A	T2	Cin	OH	O	I、II	16
23	牛皮消新苷 I	A	T19	Cin	OH	O	I	16
24	牛皮消新苷 II	A	T20	Cin	OH	O	I	16
25	未命名	A	T3	Cin	OH	O	III	5
26	未命名	A	T13	Cin	OH	O	III	5
27	未命名	A	T16	Cin	OH	O	III	5
28	未命名	A	T18	Cin	OH	O	III	5
29	萝藦苷元	A	H	Ac	OH	O	I、II、III	5,10-11
30	白首乌苷 B	A	T2	Ac	OH	O	I	16

续表 1

序号	化合物名称	母核	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	植物来源	参考文献
31	加加明	A	H	Cin	OH	β -O-Nic	I、II、III	5,10-11
32	隔山消昔 C3G	A	T1	Cin	OH	β -O-Nic	II	16
33	去酰基-萝藦苷元	A	H	H	OH	O	I、II、III	5,10-11
34	隔山消昔 M1N	A	T2	H	OH	O	II	16
35	未命名	A	T1	H	OH	O	III	5
36	未命名	A	H	Cin	OH	β -O-Ikem	II、III	5,16
37	隔山消昔 M1N	A	T2	Cin	OH	β -O-Ikem	II	16
38	肉珊瑚苷元	A	H	H	OH	β -OH	II、III	5,16
39	本波昔元	A	H	Cin	OH	β -OH	II、III	5,16
40	未命名	A	T13	Cin	OH	β -OH	III	5
41	青阳参昔元	A	H	Bnz-OH	OH	O	I、III	9,14
42	去酰基牛皮消昔元	A	H	H	H	O	I、III	9,14
43	罗索他明	A	H	Nic	OH	O	I	9
44	萝藦米宁	A	H	Cin	OH	Nic	I	9
45	未命名	A	T21	Cin	OH	Nic	I	9
46	wilfordine	A	H	Cin	OH	β -O-Tig	II	16
47	cynanfordine	A	H	Bnz	OH	O	II、III	5,16
48	12-O-乙酰基-20-O-2-甲基丁酰基肉珊瑚昔元	A	H	Ac	OH	β -O-MeBu	III	5
49	20-O-乙酰基-本波昔元	A	H	Cin	OH	β -O-Ac	III	5
50	gracigenin	B	H	Cin	OH	β -O-Ac	III	5
51	异尹克拉昔元	A	H	Cin	H	O	III	5
52	cynanbungeigenin A	B	H	Ikem	OH	O	III	5
53	cynanbungeigenin B	C	H	Cin	OH	β -O-Ac	III	5

I-耳叶牛皮消 II-隔山牛皮消 III-戟叶牛皮消

I-C. auriculatum II-C. wilfordii III-C. bungei T1- β -D-glc- α -L-cym- β -D-cym- α -L-digin- β -D-cym T2- α -L-cym- β -D-cym- α -L-digin- β -D-cym T3- β -D-cym- α -L-digin- β -D-cym T4- β -D-glc- α -L-cym- β -D-cym- β -D-ole- β -D-cym T5- β -D-glc- β -D-cym- β -D-ole- β -D-digitox- β -D-cym T6- β -D-glc- β -D-cym- β -D-ole- β -D-cym T7- β -D-glc- β -D-ole- β -D-digitox- β -D-cym T8- β -D-digitox T9- β -D-cym- β -D-digitox T10- β -D-cym- β -D-cym T11- β -D-ole- β -D-digitox- β -D-cym T12- β -D-glc- β -L-glc- α -L-cym- β -D-cym- α -L-digin- β -D-cym T13- β -D-glc- α -L-cym- β -D-cym- α -L-digin- β -D-digitox T14- α -L-cym- β -D-cym- α -L-digin- β -D-digitox T15- β -D-glc- α -L-cym- α -L-digin- β -D-cym T16- β -D-glc- α -L-digin- β -D-cym T17- β -D-glc- α -L-cym- β -D-cym- α -L-cym- β -D-cym- α -L-digin- β -D-cym T18- α -L-digin- β -D-cym T19- β -D-glc- α -L-cym- β -D-cym- α -L-cym- β -D-digitox- α -L-cym- β -D-digitox T20- β -D-glc- α -L-cym- β -D-cym- α -L-cym- β -D-cym- α -L-cym- β -D-digitox T21- α -L-cym- β -D-cym- β -D-cym

消和戟叶牛皮消；而戟叶牛皮消中 C₂₁ 甾体昔元的含量相对其他 2 个品种均较少。白首乌中 C₂₁ 甾体昔类化合物的活性也与其糖链结构密切相关，糖基数为 1~2 个时化合物的活性最强，当糖基数超过 5 个时化合物的活性则较弱^[22-24]。由于酸水解对白首乌总昔中短糖链昔以及昔元的含量有影响，赵鑫^[25]比较了强酸和弱酸水溶液降解的方法，对白首乌 C₂₁ 甾体昔类的降解进行了研究，采用 HPLC 法分析水解产物，得出 C₂₁ 甾体昔盐酸水解的最佳

条件：0.5%盐酸溶液，100 °C 加热水解 6 h；C₂₁ 甾体昔醋酸水解的最佳条件：5%醋酸溶液，100 °C 回流 6 h。C₂₁ 甾体昔作为白首乌的主要活性成分，其含量的差异会对白首乌药理作用产生显著影响，鉴于隔山牛皮消、耳叶牛皮消和戟叶牛皮消中 C₂₁ 甾体昔种类和含量存在显著差异，今后在研究中应更加重视对不同品种白首乌的合理利用和深入开发。

1.2 白首乌中 C₂₁ 甾体类成分的药理作用

C₂₁ 甾体类化合物是从白首乌中提取出来数量

最多的化学成分,也是目前公认的白首乌中主要的活性成分^[26]。目前白首乌中 C₂₁ 甙体类成分的药理活性主要是抗肿瘤、保肝、保护心肌、调节血脂、免疫调节、抗自由基损伤等。

1.2.1 抗肿瘤作用 在白首乌 C₂₁ 甙体苷体内抗肿瘤作用的研究中,贾翎等^[27]以二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌模型来观察白首乌 C₂₁ 甙体苷对实验性肝癌大鼠细胞因子的影响,结果显示白首乌 C₂₁ 甙体苷剂量在 25 mg/kg 时可提高巨噬细胞产生白细胞介素-1 (IL-1) 的能力、促进 IL-2 的释放并激活杀伤细胞,从而发挥抗肿瘤作用。在体外实验中,Dong 等^[28]发现 C₂₁ 甙体苷对人白血病细胞 HL-60、肝癌细胞 SMMC-7721、肺癌细胞 A549、乳腺癌细胞 MCF-7 和结肠癌细胞 SW480 显示出了明显或中等强度的细胞毒活性。随着对白首乌 C₂₁ 甙体苷抗肿瘤机制研究的不断深入,陈蒋丽等^[29]发现白首乌 C₂₁ 甙体苷作用于结肠癌细胞 24 h 后,阻断细胞于 G₀/G₁ 期并诱导细胞凋亡。本课题组也对白首乌 C₂₁ 甙体苷以及 C₂₁ 甙体类成分告达庭 3-O-β-D-磁麻糖苷进行了研究,结果证实 C₂₁ 甙体苷能明显抑制肝癌细胞增殖、降低肝癌细胞的迁移与侵袭能力,其体外抗癌机制可能与其降低肿瘤细胞线粒体膜电位,激活线粒体途径并影响凋亡相关蛋白有关^[13]。

1.2.2 保护肝脏 吕伟红等^[30]研究发现白首乌甙体总苷能明显降低四氯化碳所致肝纤维化大鼠的肝脾指数,降低血清中谷丙转氨酶 (GPT)、透明质酸 (HA)、III 型前胶原 (PCIII) 水平以及肝组织中丙二醛 (MDA)、羟脯氨酸 (HyP) 含量,并升高肝组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 活性。王冬艳等^[31]对高脂血症大鼠进行研究,发现白首乌 C₂₁ 甙体苷能明显降低高脂血症大鼠的肝脏系数和血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平,并显著降低高脂血症大鼠肝脏 MDA 含量,表明白首乌 C₂₁ 甙体苷通过抑制脂质过氧化对脂肪肝有一定的防治作用。为了深入揭示其保肝作用机制,本课题组通过实验发现,白首乌 C₂₁ 甙体苷能够上调由核转录因子-κB (NF-κB) 信号传导途径介导的核因子 E2 相关因子 (Nrf2) 和血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达来保护人正常肝细胞 (L02),减轻由 H₂O₂ 诱导的氧化损伤和炎症反应^[32]。

1.2.3 保护心肌 实验研究表明,C₂₁ 甙体苷类化合物对 H₂O₂ 损伤的大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤 (PC12) 有神经保护作用,测定其在 1 μmol/L 的剂

量下可显著抑制损伤的 PC12 细胞凋亡^[33]。在体内实验中,惠勇等^[34-35]对心肌缺血-再灌注大鼠 ig 白首乌 C₂₁ 甙体苷,发现白首乌 C₂₁ 甙体苷治疗组能明显降低肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、IL-6 以及血浆肌钙蛋白 (cTnT) 的含量,并能够减轻心肌组织形态损伤,缩小梗死面积。而在白首乌 C₂₁ 甙体苷干预下,充血性心力衰竭 (CHF) 大鼠微血管密度 (MVD) 的含量提高;基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 蛋白以及 SDF-1 mRNA 的表达也明显升高,说明白首乌 C₂₁ 甙体苷心肌保护作用的机制可能与促进心血管的形成和促进 SDF-1 的表达有关。

1.2.4 免疫调节作用 Qin 等^[36]通过初步的活性测定发现,从白首乌中分离出的 C₂₁ 甙体苷类化合物在体外对脂多糖 (LPS) 诱导的 B 淋巴细胞和刀豆蛋白 A (Con A) 诱导的 T 淋巴细胞的增殖具有抑制作用,且 IC₅₀ 为 0.64~38.80 μmol/L。

2 白首乌中苯酮类成分

苯酮类化合物是白首乌中的主要成分之一,其结构特征较为简单,主要为带 1 个或多个羟基的苯乙酮。

2.1 不同品种白首乌中苯酮类成分

2.1.1 戟叶牛皮消 据《新编中药杂志》记载戟叶牛皮消中含有 4-羟基苯乙酮和 2,4-二羟基苯乙酮。徐凌川等^[37]在戟叶牛皮消成分分析的研究中发现其含有 17.97% 苯酮类化合物。随后通过不同的分离方法从戟叶牛皮消中分离出多种苯酮类化合物,主要为白首乌乙素、2,5-二羟基苯乙酮、白首乌二苯酮、3-羟基苯乙酮^[38-39]。其中白首乌二苯酮和白首乌乙素在戟叶牛皮消中含量较高,因此白首乌二苯酮和白首乌乙素可以作为评价戟叶牛皮消内在质量的重要指标,也可以作为戟叶牛皮消区别其他品种白首乌的特征性成分^[40-41]。

2.1.2 耳叶牛皮消 龚树生^[7]首次从耳叶牛皮消中分离出白首乌二苯酮。目前陈炳阳等^[42]又从耳叶牛皮消 95% 乙醇提取物的氯仿和醋酸乙酯部位中得到了 5 个苯酮类化合物 cynandione A、cynandione B、cynandione C、cynanchone A、cynantetrone。尽管目前研究使用最多的白首乌品种为耳叶牛皮消,但是对于耳叶牛皮消中苯乙酮类化合物的提取分离研究工作还存在不足。

Li 等^[43]采用硅胶色谱与高速逆流色谱 (HSCCC) 相结合的方法,使从白首乌中分离的苯乙酮类化合物的质量分数达到了 95% 左右,优化了

白首乌中苯乙酮类化合物的提取分离工艺,这对白首乌中苯乙酮类化合物的研究和应用提供了物质基础。吴红雁等^[44]也发现一测多评法与外标法对白首乌中苯乙酮类成分含量的测定无显著性差异,在一定程度上解决了白首乌中苯乙酮类组分的含量测定问题。目前,对于白首乌中苯乙酮类化合物的提取分离纯化以及检测的技术已经相当成熟,且对白首乌中苯乙酮类化合物的研究大多集中在对泰山白首乌的研究中。刘政波等^[45]在对耳叶牛皮消和戟叶牛皮的液相色谱对比分析中发现,戟叶牛皮消中的苯乙酮类组分更多,且各组分含量也比耳叶牛皮消高,这也为合理应用不同品种的白首乌提供了方向。

2.2 白首乌中苯酮类成分的药理作用

2.2.1 抗氧化、抗衰老作用 陈炳阳等^[42]发现白首乌中苯乙酮类化合物能够增强 H_2O_2 损伤诱导的 PC12 细胞中抗氧化酶 SOD、过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性,从而抑制 H_2O_2 引起的氧化损伤。宋祥云等^[46]通过对老龄小鼠 ig 给予泰山白首乌中的苯乙酮化合物,6 周后发现,中、高剂量给药组明显升高了自然衰老小鼠血清端粒酶 (TEL)、SOD、GSH-Px 活性,并且抑制了 MDA 含量的增加,说明泰山白首乌中的苯乙酮化合物可以通过提高抗氧化酶的活性来减轻过多氧化自由基对机体的损害。而谢凯强^[20]通过 DPPH 测试方法发现,白首乌二苯酮和 2,5-二羟基苯乙酮的抗氧化性最强。

2.2.2 神经保护作用 岳荣彩^[47]发现白首乌二苯酮具有神经保护活性。白首乌二苯酮能下调脑特异性蛋白 (DPYSL2) 和高迁移率族蛋白 (HMGB1) 蛋白的表达从而发挥抗脑缺血的作用,并且能通过抑制 RAF-MEK-ERK1/2 通路起到抗谷氨酸兴奋毒性的作用;在体内药效的研究中发现,白首乌二苯酮能够降低大脑缺血-再灌注损伤后的神经功能缺失的评分,延长大鼠的存活率。

目前对于白首乌中苯乙酮类化合物的研究还停留在提取纯化阶段,对于苯乙酮类化合物的药理活性研究比较匮乏,这需要引起广大学者的重视。

3 白首乌中多糖类成分

3.1 不同品种白首乌多糖提取工艺的研究

多糖类成分存在于自然界众多植物中,白首乌中也含有大量的多糖类成分。但目前,对于不同品种白首乌中的多糖类成分,各研究小组采取的提取工艺不同,且多糖的提取得率也存在显著差异。

3.1.1 戟叶牛皮消 通过正交设计试验发现,泰山白首乌中多糖提取的最佳工艺为 30 °C 加 15 倍水量,超声提取 3 次,每次 40 min,且 2 年生的泰山白首乌多糖提取得率为 11.17%^[48]。

3.1.2 耳叶牛皮消 采用响应面法对料液比、提取温度和提取时间进行分析优化得出,当料液比为 1:17,提取温度为 91 °C,提取时间为 3 h 时,滨海白首乌多糖得率为 1.65%,并且通过 PMP 柱前衍生化法分析发现滨海白首乌多糖主要由半乳糖醛酸、半乳糖、阿拉伯糖、鼠李糖、葡萄糖醛酸和甘露糖组成^[49-50]。

目前白首乌多糖类成分活性研究已经引起了许多学者的关注,因此深入研究白首乌多糖的提取工艺,提高多糖的得率,有助于充分研究白首乌的药用价值。

3.2 白首乌多糖的药理作用

3.2.1 抗缺氧、抗疲劳作用 白首乌多糖具有较强的抗氧化能力。李青等^[51]连续给小鼠 ig 白首乌多糖,发现白首乌多糖能显著延长小鼠负荷游泳时间、耐缺氧时间和耐高温时间。有研究表明,白首乌多糖清除 DPPH 自由基、超氧自由基、ABTS⁺ 自由基的 IC₅₀ 分别为 0.554 3、0.588 1、0.123 2 mg/mL,且随着白首乌多糖浓度的增加,清除率逐渐提高,其中清除 ABTS⁺ 自由基的能力与维生素 C (VC) 相近^[49]。

3.2.2 保护肝脏作用 张为等^[52] ig 给予小鼠 500、250、100 mg/kg 剂量的白首乌多糖 7 d 后,ip 1% CCl₄ 豆油溶液 (10 mL/kg) 后发现,白首乌多糖能在 24 h 后显著降低小鼠升高的 ALT 和 AST 水平,在一定程度上减轻了四氯化碳诱导的急性肝损伤。

3.2.3 抑制酪氨酸酶作用 王晓岚等^[53]发现白首乌多糖会对黑色素合成产生影响,能显著抑制酪氨酸酶二酚酶活力,IC₅₀ 为 31.8 μg/mL。

3.2.4 抗高血脂作用 杨小红等^[54]采用高脂饮食喂养小鼠造模,ig 给予白首乌多糖后发现,白首乌多糖高剂量组能显著降低血清三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 以及低密度脂蛋白胆固醇水平 (LDL-C) ($P < 0.01$),并能显著提高高密度脂蛋白胆固醇水平 (HDL-C) ($P < 0.01$)。

4 白首乌中的营养成分

白首乌中含有淀粉、蛋白质、磷脂、人体必需的氨基酸、维生素和微量元素等丰富的营养成分。其中淀粉含量最高,为白首乌块根的主要成分;磷

脂类成分的含量一般在 0.076% 以上; 维生素中以 B 族维生素含量最高; 氨基酸总量可达到 0.805 mg/kg; 此外白首乌中含有的微量元素主要为锌、镁、钙、铁, 且锌的含量最高^[55-56]。

姜明华等^[56]通过对比实验发现耳叶牛皮消中淀粉的含量约为 67.67%, 大于戟叶牛皮消中淀粉的含量 (60.93%); 白首乌中磷脂的含量大小顺序是戟叶牛皮消 (0.363%) > 隔山牛皮消 (0.297%) > 耳叶牛皮消 (0.253%); 白首乌中各类氨基酸的总量大小顺序是戟叶牛皮消 (8.05%) > 隔山牛皮消 (7.79%) > 耳叶牛皮消 (6.12%)。从近年来对白首乌营养成分的研究中可以看出, 3 个品种的白首乌在各个相同营养成分的含量上差异不明显。

5 毒理学研究

卢连华等^[57]按照最大耐受量 (MTD) 法进行实验, 对大鼠每天 2 次 ig 给予 0.08 g/kg 白首乌粉末的水溶液, 连续 14 d 观察动物状态及死亡状态发现, 大鼠体质量正常增加, 处死后解剖肝、肾、肺等脏器未发现异常改变; 又通过 Ames 实验发现白首乌对鼠伤寒沙门氏菌 TA97、TA98、TA100、TA102 4 种菌株无诱变作用; 在小鼠微核实验中发现白首乌无致小鼠骨髓嗜多染红细胞微核作用; 在小鼠精子畸形实验中得出白首乌无致小鼠精子畸形的作用。赵鑫等^[58]给予小鼠 ip 白首乌 C₂₁ 甙体总苷, 发现白首乌 C₂₁ 甙体总苷的 LD₅₀ 值为 721.267 5 mg/kg。

6 耳叶牛皮消药用研究现状

江苏滨海县是白首乌的主要产地, 其耳叶牛皮消来源的白首乌药材占全国总产量的 90% 以上。因此, 以滨海白首乌为例, 对白首乌的药用部位及其药材的综合利用现状进行了考证和调研。目前滨海县将白首乌产品作为科技强县的重要产业大力扶持, 但当前白首乌资源开发利用存在很大不足, 由于技术限制, 开发研究的深度不够, 产品科技含量不高, 当前主要是把白首乌制成白首乌粉, 作为保健品在市场上销售, 其药用功效被忽视。白首乌粉的生产采用传统工艺, 要去除根皮, 而白首乌中最重要的活性成分 C₂₁ 甙体类物质在根皮中含量较高, 去皮后活性成分损失较多, 而含大量 C₂₁ 甙体类活性成分的根皮及提取淀粉后的残渣被作为废弃物处理, 导致药材资源的浪费。本课题组在前期研究中发现被作为生产废弃物的根皮中含有丰富的 C₂₁ 甙体类成分, 并且发现总甙体苷的含量与体外抑瘤活性呈正相关^[59]。因此, 白首乌的根皮部位

的药理活性值得进一步研究, 将其直接作为废弃物处理可能会造成资源浪费。当然, 另一方面, 白首乌粉作为食品广泛用于民间, 首要条件便是安全, 而甙体类物质达到一定剂量有可能存在潜在的毒性, 传统工艺只提取淀粉可能也是从食品安全的角度出发, 有其合理性和科学性。本文从药用资源综合利用的角度, 对不同品种白首乌的现代药用功效进行综述和归纳, 以期能对白首乌药用价值的开发拓展思路, 并为其今后的药用研究提供建议。

就目前而言, 白首乌的药用研究仍存在以下主要问题: (1) 白首乌的药用开发严重不足。(2) 白首乌与何首乌药材混淆。由于对白首乌药材了解不够, 几十年来江苏滨海当地很多民众都把白首乌称为何首乌, 而临床报道何首乌存在肝毒性, 如果混淆这 2 种功效完全不同的药材, 会存在极大的用药安全隐患。(3) 药材资源严重浪费。白首乌中最重要的活性成分 C₂₁ 甙体类物质在根皮中含量较高, 去皮后活性成分损失较多, 导致药材资源的浪费。(4) 国内外对白首乌的化学和药理研究还不够深入, 对其主要活性成分 C₂₁ 甙体类物质的体内过程及安全性等方面的研究不足, 仍然存在着很大的拓展空间。

7 结语

当前, 随着人们生活质量的提高、世界疾病谱和医药模式的变化以及国际天然药物市场的不断扩大, 加快以白首乌标准化生产及保健品、药品等的综合利用, 以此来提高白首乌种植效益、产品质量安全水平和市场竞争力已是大势所趋。因此, 从药用资源综合利用的角度, 系统开展不同品种白首乌化学成分、药理活性、体内过程及安全性等方面的基础研究, 用准确可靠、科学客观的数据阐述其作用特点, 将有助于阐明其功效及物质基础, 并有可能发现其新的有价值的活性, 进而指导临床安全用药, 具有重要的现实意义。

参考文献

- [1] 彭蕴茹, 丁永芳, 李友宾, 等. 白首乌研究现状 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 370-378.
- [2] 陈东伟, 胡明哲, 李克明, 等. 泰山白首乌的药理作用和临床应用 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(54): 10666-10667.
- [3] 张宁, 闫滨, 徐星航, 等. 不同来源白首乌 rDNA ITS 序列分析 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(12): 1537-1540.
- [4] 陈艳. 民族药隔山消的化学成分的研究 [D]. 贵阳:

- 贵州大学, 2008.
- [5] 赵家文. 泰山白首乌中 C₂₁ 甾体化合物的分离鉴定及其抑制 Hedgehog 信号通路活性的研究 [D]. 杭州: 浙江省医学科学院, 2017.
- [6] 印敏, 冯煦, 董云发, 等. 白首乌化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2004, 23(2): 8-11.
- [7] 龚树生. 白首乌的系统研究 [J]. 中华中医药杂志, 1987, 2(2): 23-25.
- [8] 宋康, 张锋, 杜方岭. 不同提取工艺下白首乌 C₂₁ 甾苷含量研究 [J]. 中国食物与营养, 2010, 15(10): 46-49.
- [9] 郭娜, 李晓鹏, 许枏, 等. 耳叶牛皮消中 C₂₁ 甾类化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2016, (1): 28-33.
- [10] 费洪荣, 梁天娇, 王玲爱, 等. 白首乌中的 C₂₁ 甾体苷的提取及纯化工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1091-1093.
- [11] 陈纪军, 张壮鑫, 周俊. 白首乌的化学成分 [J]. 植物分类与资源学报, 1989, 11(3): 358-360.
- [12] 费洪荣. 白首乌中告达庭的制备及其抗肿瘤活性研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [13] Peng Y R, Ding Y F, Wei Y J, et al. Caudatin-2,6-dideoxy-3-O-methy-β-D-cymaropyranoside 1 induced apoptosis through caspase 3-dependent pathway in human hepatoma cell line SMMC7721 [J]. *Phytother Res Ptr*, 2011, 25(5): 631-637.
- [14] 龚淑玲, 白燕萍. 白首乌化学成分研究 [J]. 海峡药学, 2009, 21(11): 84-89.
- [15] 宋俊梅, 陶冠军, 汤坚, 等. 白首乌中 C₂₁ 甾元的分离与结构鉴定 [J]. 食品与生物技术学报, 2002, 21(2): 176-178.
- [16] Zhang R S, Ye Y P, Shen Y M, et al. Two new cytotoxic C-21 steroidal glycosides from the root of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(24): 3875-3879.
- [17] 张如松, 叶益萍, 刘雪莉. 白首乌甾体总苷的体外抗肿瘤作用 [J]. 中草药, 2000, 31(8): 599-601.
- [18] 曾郁敏, 顾立刚, 王玥琦. 白首乌甾体体外抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(4): 30-32.
- [19] Lee D U, Shin U S, Huh K. Inhibitory effects of gagaminine, a steroidal alkaloid from *Cynanchum wilfordi*, on lipid peroxidation and aldehyde oxidase activity [J]. *Planta Medica*, 1996, 62(6): 485-487.
- [20] 谢凯强. 隔山消化学成分及生物活性研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2017.
- [21] 谢凯强, 苑春茂, 蹇军友, 等. 隔山牛皮消、耳叶牛皮消和戟叶牛皮消中四个 C₂₁-甾体苷元含量比较研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(2): 261-267.
- [22] Gu X J, Yao N, Qian S H, et al. Four new C₂₁ steroidal glycosides from the roots of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 92(1): 88-97.
- [23] Peng Y, Li Y, Wang D, et al. Determination of caudatin-2,6-dideoxy-3-O-methy-beta-D-cymaropyranoside in rat plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr BMC*, 2010, 22(6): 575-580.
- [24] Li Y, Zhang J, Gu X, et al. Two new cytotoxic pregnane glycosides from *Cynanchum auriculatum* [J]. *Planta Med*, 2008, 74(5): 551-554.
- [25] 赵鑫. 白首乌 C₂₁ 甾总苷的化学降解及降解产物抗肿瘤活性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [26] 陈亚, 徐晓燕. 白首乌的药理作用及其开发利用 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 936-937.
- [27] 贾翎, 顾立刚, 曾郁敏, 等. 白首乌苷对二乙基亚硝胺诱发实验性肝癌大鼠细胞因子产生的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012(10): 2720-2722.
- [28] Dong J, Peng X, Li L, et al. C₂₁ steroidal glycosides with cytotoxic activities from *Cynanchum otophyllum* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018(20): 1520-1524.
- [29] 陈蒋丽, 张玲, 李艳芳, 等. 白首乌苷 B 抗结肠癌作用的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015(10): 2370-2374.
- [30] 吕伟红, 张爱香, 徐姗, 等. 江苏地产白首乌总苷对大鼠肝纤维化作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19): 2508-2511.
- [31] 王冬艳, 华欣, 叶记林, 等. 江苏地产白首乌 C₂₁ 甾体苷对高血脂大鼠血脂调节和肝脏保护作用研究 [J]. 安徽医药, 2015(8): 1454-1457.
- [32] Wu Z Z, Wang Y Y, Meng X, et al. Total C-21 steroidal glycosides, isolated from the root tuber of *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight, attenuate hydrogen peroxide-induced oxidative injury and inflammation in L02 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(9): 3157-3170.
- [33] Qian X, Li B, Li P, et al. C₂₁ Steroidal glycosides from *Cynanchum auriculatum* and their neuroprotective effects against H₂O₂-induced damage in PC12 cells [J]. *Phytochemistry*, 2017, 140(2): 1-15.
- [34] 惠勇. 白首乌 C₂₁ 甾苷对慢性心力衰竭大鼠心肌的保护作用 [J]. 中国药物经济学, 2016, 10(2): 12-15.
- [35] 惠勇, 徐雷. 白首乌 C₂₁ 甾苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国食物与营养, 2015, 21(6): 68-71.
- [36] Qin J J, Chen X, Lin Z M, et al. C₂₁-steroidal glycosides and sesquiterpenes from the roots of *Cynanchum bungei* and their inhibitory activities against the proliferation of B and T lymphocytes [J]. *Fitoterapia*, 2018, 124(6): 193-199.

- [37] 徐凌川, 张 华, 许昌盛. 白首乌化学成分与药理现代研究述评 [J]. 中华中医药学刊, 2003, 21(11): 1893-1895.
- [38] 林爱群. 泰山白首乌化学成分的提取、分离与鉴定 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2005.
- [39] 孙得峰. 泰山白首乌化学成分及生物活性研究 [D]. 济南: 济南大学, 2015.
- [40] 徐凌川, 马凤英, 郭 素, 等. 泰山白首乌药材质量标准初步研究 [J]. 食品与药品, 2006, 8(1): 41-43.
- [41] 侯彩婷. 泰山白首乌新品种生物学特性研究及其主要活性成分的含量测定 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [42] 陈炳阳, 岳荣彩, 刘 芳, 等. 耳叶牛皮消中的苯乙酮类化合物及其抗氧化活性研究 [J]. 药学实践杂志, 2013, 31(5): 351-354.
- [43] Li H Z, Xu L C, Wang X, *et al.* Separation and purification of acetophenones from *Cynanchum bengei* Decne root bark by combination of silica gel and high-speed counter-current chromatography [J]. *Med Plant*, 2017, 8(2): 8-11.
- [44] 吴红雁, 陈 磊, 卞庆亚, 等. 一测多评法测定白首乌中苯乙酮成分的含量 [J]. 中药材, 2015, 38(11): 2339-2341.
- [45] 刘政波, 毕研文, 杨永恒, 等. 耳叶牛皮消和戟叶牛皮消的谱学对比分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(5): 496-500.
- [46] 宋祥云, 徐凯勇, 李自发, 等. 泰山白首乌对自然衰老小鼠抗自由基损伤及端粒酶活性的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(5): 458-460.
- [47] 岳荣彩. 天然产物白首乌二苯酮的神经保护作用 and 两面针碱的免疫调控作用机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [48] 徐凌川. 人工栽培泰山白首乌药材总多糖含量测定 [J]. 山东中医杂志, 2008, 27(3): 193-195.
- [49] 赵 雪. 滨海白首乌蛋白和多糖的提取纯化及其活性功能的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2017.
- [50] 刘 颖, 赵 雪, 柴 智, 等. 响应面法优化白首乌多糖提取的研究 [J]. 农产品加工, 2017, 17(1): 1-4.
- [51] 李 青, 董兆稀, 赵冰清. 白首乌多糖抗疲劳及耐缺氧、耐高温作用研究 [J]. 湖南师范大学学报: 自然科学版, 2012, 35(5): 76-79.
- [52] 张 为, 董兆稀, 赵冰清, 等. 白首乌多糖抗 CCl₄ 小鼠肝损伤作用研究 [J]. 食品科技, 2011, 36(8): 57-59.
- [53] 王晓岚, 姚文杰, 苑 亮. 白首乌中多糖等活性成分对酪氨酸酶活力的影响 [J]. 食品与生物技术学报, 2013, 32(10): 1097-1100.
- [54] 杨小红, 周远明, 张 瑜, 等. 白首乌多糖降血脂作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1381-1382.
- [55] 李玉石, 田长平, 李绪磊, 等. 泰山白首乌营养成分及其繁育技术研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2013, 41(16): 7119-7120.
- [56] 姜明华, 徐凌川, 郭 素. 白首乌、何首乌的营养成分分析比较 [J]. 食品科技, 2006, 31(11): 254-257.
- [57] 卢连华, 姚文环, 谢 玮, 等. 泰山白首乌的急性毒性和遗传毒性分析 [J]. 山东医药, 2013, 53(21): 20-22.
- [58] 赵 鑫, 沈 舒, 黄厚才, 等. 白首乌 C₂₁ 甾总苷及其醋酸降解产物的急性毒性试验研究 [J]. 海峡药学, 2011, 23(11): 28-29.
- [59] Wang X J, Li Z L, Lv X H, *et al.* Antitumor evaluation and multiple analysis on different extracted fractions of the root of *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight [J]. *J Separat Sci*, 2017, 40(15): 3054-3063.