

黄连生物碱类资源性化学成分研究进展与利用策略

杨念云¹, 张启春¹, 朱华旭^{1*}, 付廷明¹, 李 博¹, 段金廛^{1*}, 唐志书²

1. 南京中医药大学 中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心, 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏省植物药深加工工程研究中心, 江苏 南京 210023

2. 陕西中医药大学 陕西省中药资源产业化过程协同创新中心, 陕西 咸阳 712046

摘 要: 作为大宗中药材的黄连由于应用范围广、所含生物碱类化合物是创新药物研究的主要前体化合物, 一直是业界关注的重点。着重从中药产业发展的角度出发, 系统综述黄连中主要药效成分——生物碱类资源性化学成分, 基于生物碱成分的品质评价、结构修饰和产业化应用分析了黄连资源化学进展, 并从资源性成分高值化利用和非传统药用部位开发利用等角度提出了黄连药材作为有限再生资源进行资源化利用的策略, 以期能够发掘新药源、研究新用途, 为黄连药材的开发与资源化循环利用提供参考。

关键词: 黄连; 生物碱; 资源化学; 利用策略; 资源性成分高值化利用; 非传统药用部位

中图分类号: R284; R282.23 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)20-5080-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.20.034

Research progress and utilization strategy on alkaloid resource chemistry of *Coptidis Rhizoma*

YANG Nian-yun¹, ZHANG Qi-chun¹, ZHU Hua-xu¹, FU Ting-ming¹, LI Bo¹, DUAN Jin-ao¹, TANG Zhi-shu²

1. National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Jiangsu Plant Medicine Research and Development Center, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: *Coptidis Rhizoma* is one of the staple traditional Chinese medicinal materials in China with long officinal history, and its alkaloids provide the most important sources of precursor compounds in innovative drug research, which has been the focus of industry attention. This paper emphasized the industry development and summarized the alkaloid resource chemical constituents in *Coptidis Rhizoma*, and the progress of resource chemical research on *Coptidis Rhizoma* based on quality evaluation, structure modification and industrial application of the alkaloids was analyzed. The attention to the high value development of resource compounds and the use of “non-traditional medicinal tissues” for the limited resource *Coptidis Rhizoma* were proposed. The utilization ways and strategies provide important reference for the comprehensive development and resource recycling of *Coptidis Rhizoma*.

Key words: *Coptidis Rhizoma*; alkaloids; resource chemistry; utilization strategy; high value development of resource compounds; non-traditional medicinal tissues

黄连为毛茛科植物黄连(味连) *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连(雅连) *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连(云连) *C. teeta* Wall. 的干燥根茎。黄连有清热燥湿、泻火解毒之功效, 中医常用于治疗温病热甚心烦湿热带下、湿热下痢等。黄连临床

上以生黄连、炒黄连、黄连炭、酒黄连、姜黄连、萸黄连、胆汁制黄连等多种形式入药。以黄连为主药的组方黄连汤、三黄丸、黄连安神丸、香连丸、千金地黄丸、失心方、黄连丸、黄连阿胶丸、二金散、石连散等为临床上常用药物^[1]。黄连具有多种

收稿日期: 2019-02-20

作者简介: 杨念云, 副教授。E-mail: nianyunyang@hotmail.com

*通信作者 朱华旭, 研究员。E-mail: huaxu72@126.com

段金廛, 教授。E-mail: dja@njutcm.edu.cn

药理作用, 动物实验表明, 黄连有抗菌、抗病毒及原虫、利胆、抗腹泻、抗炎和抗脑缺血、抗微生物、降压、抗心肌缺血及心肌梗死、抗心律失常、抑制中枢神经系统、止泻、抗溃疡、利胆、降血糖、抑制 DNA 合成、抑制血小板聚集等作用。黄连具有较高的药用和保健价值。因此, 要充分利用我国黄连的资源优势, 运用祖国传统医学经验与现代科学技术, 在其有效成分、制剂工艺、药理作用和临床应用等方面进行深入研究, 黄连有可能成为良好的抗炎、增强免疫功能、抗心律失常、治疗胃肠炎症与溃疡方面疾病的药物, 具有广阔的应用前景^[2]。

1 黄连生物碱类成分的资源化应用现状

各种黄连的主要有效成分是小檗碱(berberine,

1), 含量较高的生物碱还有黄连碱(coptisine, 2)、表小檗碱(epiberberine, 3)、巴马汀(palmatine, 4)、非洲防己碱(columbamine, 5)、药根碱(jatrorrhizine, 6), 与小檗碱母核相同的成分还有小檗红碱(berberrubine, 7)、格兰地新(groenlandicine, 8)、甲基小檗碱(worenine, 9)、甲基黄连碱(methylcoptisine, 10)、8-*O*-小檗碱(8-*O*-berberine, 11)、8-*O*-黄连碱(8-*O*-methylcoptisine, 12)、8-*O*-表小檗碱(8-*O*-epiberberine, 13)、木兰花碱(magnoflorine, 14)、小檗胺(berberamine, 15)、紫堇定(corydine, 16)、降氧化北美黄连次碱(noroxhydrastineine, 17)和唐松草林碱(thalifoline, 18)等。黄连中主要生物碱的结构见图 1^[1]。

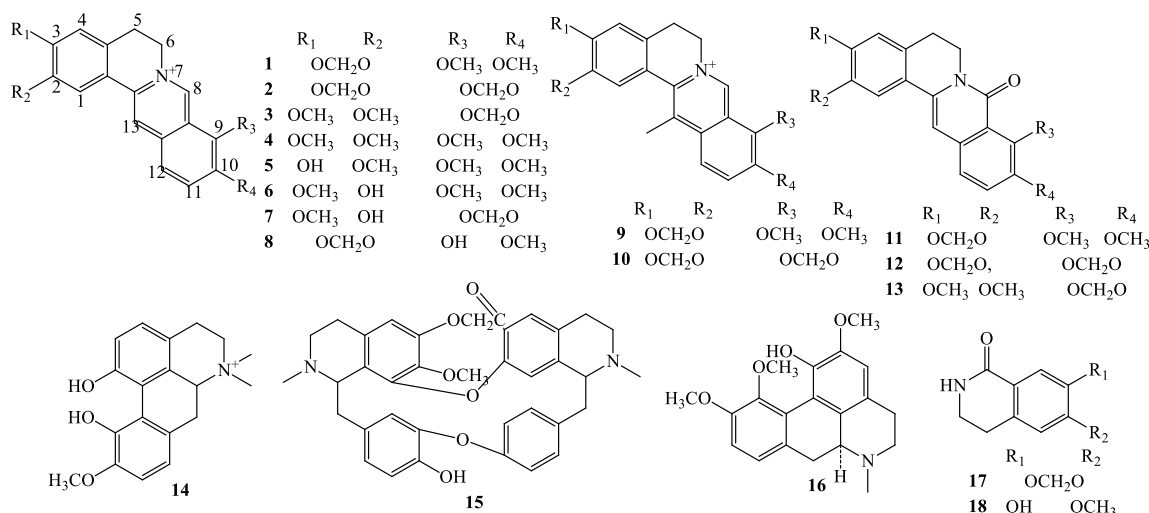


图 1 黄连中主要生物碱的结构

Fig. 1 Structures of major alkaloids in *Coptidis Rhizoma*

1.1 生物碱类成分含量研究

近年随着对小檗碱研究的深入, 据汉中地区药检所测定, 黄连中小檗碱含量随着栽培年限的增加而增高, 增加速度第 6 年最快, 以后变得缓慢, 对 6 年生黄连根茎逐月进行小檗碱含量测定, 各月含量不同, 以 6~7 月含量最高^[1]。文献报道采用 HPLC 同时测定黄连中 6 种生物碱, 湖北恩施、利川黄连除表小檗碱含量外, 其余 5 个生物碱含量均最高; 分别对其他几个道地产区进行多重比较可初步认为黄连生物碱含量湖北恩施、利川>其他>重庆石柱>四川, 除小檗碱外, 道地产区黄连药材中其他几种生物碱含量也较高, 含量顺序为小檗碱>黄连碱>巴马汀>表小檗碱>非洲防己碱>药根碱^[3]。HPLC 同时测定黄连不同时期不同部位 6 种主要生

物碱, 经比较, 黄连适宜在移栽后第 4 年采挖, 最佳采挖月份是 10 月; 除盐酸药根碱外, 其余 5 个生物碱(盐酸非洲防己碱、盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱)量在根茎中均最高; 除盐酸非洲防己碱外, 其余 4 个生物碱在须根中的量均高于叶。从黄连不同部位生物碱量来看, 叶中总碱质量分数在 1.71%~2.47%, 须根在 4.18%~5.51%, 根茎在 10.17%~14.35%; 传统用药部位(根茎)是黄连药用化学成分富集的主要部位, 但非传统用药部位(须根、叶)也含有一定量的药用化学成分, 须根中盐酸药根碱的含量甚至超过了根茎, 而其盐酸小檗碱的量甚至达到或超过一些小檗属植物根中的量。因此建议利用黄连根茎的同时, 也要积极开发利用其非传统药用部位, 通过提取其生物

碱减少资源的浪费,实现黄连药材资源的可持续发展^[4-5]。黄连花茎水提取物干浸膏中含有大量的生物碱类物质,并且小檗碱占到了总生物碱的 40%,即 100 g 干浸膏中含 8.11 g 总生物碱、3.34 g 小檗碱、1.08 g 巴马汀和 0.66 g 药根碱。采用反相 HPLC 法测定不同黄连花茎的 6 种生物碱,味连比雅连和云连的非洲防己碱含量高,其中盐酸表小檗碱含量以重庆石柱居高,盐酸药根碱含量以湖北利川居高,而云连花茎盐酸小檗碱的含量最高超出味连和雅连 2~3 倍。事实上,不同产地、不同品种、不同采收时间等因素都可能导致黄连中生物碱含量的变化,

这对黄连花茎也不例外^[6]。

1.2 生物碱成分结构修饰研究

黄连中含量较高的生物碱既是重要的功效成分,也是重要的天然资源性化合物。目前,基于资源化学的小檗碱结构修饰研究报道较多。通过烷基化、醚化、酰化等化学手段对小檗碱进行结构修饰得到一系列小檗碱衍生物,结构修饰的位点通常为 7、8、9 和 13,有单位点修饰和多位点同时修饰,9 位修饰较多(图 2)。多个小檗碱衍生物具有比小檗碱更好的生物利用度和药理活性,显示出很好的成药性。

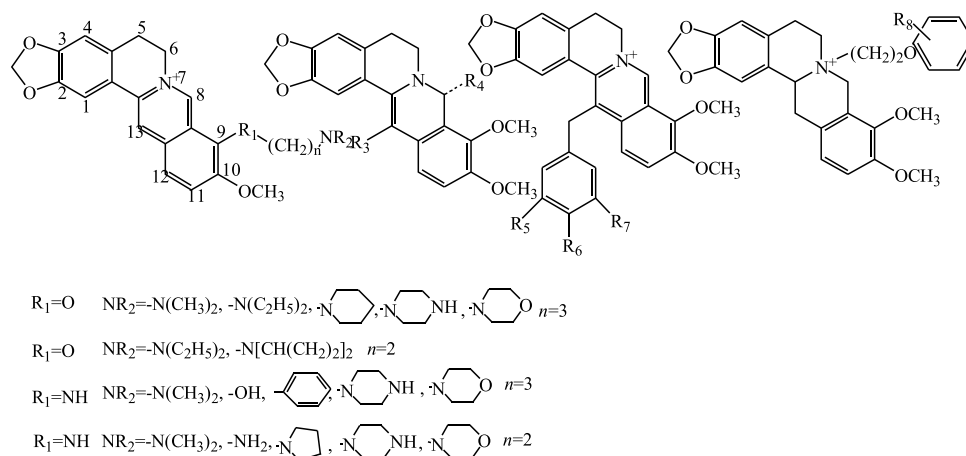


图 2 部分小檗碱衍生物的结构

Fig. 2 Structures of some berberine derivatives

1.3 小檗碱的研究进展

1.3.1 小檗碱的药理作用

小檗碱(黄连素)是从传统中药黄连中提取出的一种异喹啉类生物碱,是黄连主要的功效成分,也是治疗肠道感染及腹泻的老药,在我国拥有悠久的药用历史。小檗碱具有多种药理作用,包括降血糖、调节脂质代谢、抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤等。Germoush 等^[7]研究发现小檗碱通过调节抗氧化状态和炎症细胞因子来减轻环磷酰胺诱导的肝毒性。说明小檗碱除了具有抗氧化和抗炎作用外,还通过降低已升高的血清标志物酶,显示出对环磷酰胺诱导的肝毒性的显著保肝作用。Lin 等^[8]对小檗碱的神经系统保护作用进行了综述。小檗碱的神经保护作用机制包括:①Akt/PKB 相关的信号通路;②抗细胞凋亡;③抗氧化应激;④抗炎;⑤其他神经保护途径。Kumar 等^[9]更新了对小檗碱的现有认识和药理学特征,研究了小檗碱的药动学特征以及小檗碱的药效学特征,包括调节氧化标记物、调节免疫、调节酶活性、调节神经递

质、调节分子靶标,并研究了小檗碱的安全性和药物相互作用。临床前研究已经很好地确立了小檗碱有效的抗微生物、抗氧化、抗炎、抗癌、神经保护、脑保护、肾保护和保肝活性。Maleki 等^[10]研究了小檗碱用于治疗缺血性脑卒中(MCAO),研究结果表明小檗碱对 MCAO 大鼠模型具有强效抗炎作用;小檗碱可减少脑梗死体积,抑制脑水肿的形成,并通过下调促炎症细胞因子和上调抗炎细胞因子,有助于脑缺血后恢复运动功能。Chen 等^[11]评估在随机双盲安慰剂对照临床试验中接受盐酸小檗碱治疗后的肠易激综合征(IBS)患者的临床症状。与安慰剂相比,盐酸小檗碱对 IBS 症状评分、抑郁评分和焦虑评分以及 IBS 生活质量有改善的趋势($P<0.05$)。并且盐酸小檗碱耐受性良好。因此得出结论,其可减少 IBS 症状,从而有效改善患者的生活质量。Lee 等^[12]研究了小檗碱对情绪障碍的药理作用,结果表明小檗碱可能有助于治疗情绪障碍。Zou 等^[13]研究了小檗碱抑制各种消化系统肿瘤的作用和机制。炎

症,尤其是慢性炎症,是肿瘤发生、发展过程中不可或缺的参与者,能够促进肿瘤细胞的增殖、存活和迁移。小檗碱具有抗炎活性,通过抑制丝裂原活化蛋白激酶信号传导和细胞活性氧产生来抑制炎症反应。小檗碱还能抑制各种癌细胞的生长,促进肿瘤细胞的凋亡,诱导肿瘤细胞的分化,抑制肿瘤细胞的转移。小檗碱还具有与 DNA 或 RNA 形成强复合物的能力,以诱导 DNA 损伤并促进端粒酶抑制和拓扑异构酶中毒。黄连提取物和小檗碱具有抑制肿瘤细胞侵袭和血管生成的作用,从而抑制了癌症转移。黄连提取物和小檗碱在调节肿瘤基质微环境以及预防肿瘤发生中发挥作用^[14]。

1.3.2 小檗碱衍生物的药理作用 小檗碱溶解性差,生物利用度低。通过烷基化、醚化、酰化等化学手段得到的小檗碱衍生物可解决这一问题,而且也能增强其药理活性。小檗碱结构修饰的位点通常为 C-7、8、9、13。小檗碱已被证明是一种有效的抗糖尿病药物,作为补充剂。小檗碱通过增强胰岛素受体 mRNA 的表达、调节肠道菌群、刺激胰岛素分泌、增加脂肪细胞和骨骼肌细胞对葡萄糖的利用以及减少葡萄糖在肠道的吸收产生降血糖作用。小檗碱还可通过作用于肠道微生物、影响胆汁酸的合成与代谢、上调低密度脂蛋白受体的表达,以及改善胰岛素抵抗等多个作用靶点发挥调血脂作用。8,8-二羟基二氢小檗碱生物利用度较小檗碱更高,且能改善胰岛素抵抗并抑制血糖的快速升高,对糖尿病的治疗具有积极作用。9 位乙氧基取代的小檗碱衍生物的促糖消耗活性远远高于小檗碱。9-*O*-小檗碱糖苷同系物、亲脂性烷基化修饰的 9-*O*-辛基小檗碱与小檗碱相比,在生物利用度方面有显著地提高,尤以 9-*O*-小檗碱葡萄糖苷为最佳^[15-16]。小檗碱、黄芩苷复合物抑制脂质累积效果显著优于小檗碱和黄芩苷^[17]。小檗碱的抑菌作用与其影响细菌的细胞壁及细菌生长、代谢、增殖等有关,其抑菌机制包括影响 DNA 复制、RNA 转录、蛋白质表达、相关酶活性以及破坏菌细胞表面结构等。具有中等烷基碳数(6 或 8)的 8 位烷基取代的小檗碱具有较好的抗菌活性^[18-19]。13 位取代辛基的小檗碱衍生物对多药耐药性结核分枝杆菌 H37Rv 均具有抑制作用,而 2、3、9 位乙氧基取代则可显著增强其抑菌活性^[20]。9-苯氧丁基小檗碱对常见的 11 种致病菌体现了很好的体外抗菌活性,其中对耐药产气杆菌和大肠杆菌的抑制作用提高最为明显^[21]。13-正己基小檗碱盐

酸盐和 13-正己基巴马汀盐酸盐对 HIV-1 感染的 C8166 细胞抑制作用明显优于小檗碱和巴马汀。小檗碱对口腔癌、食管癌、胃癌、肝癌等多种肿瘤细胞具有明显体外抑制作用,在体内也有一定的抗肿瘤活性。9-*N*-胺链小檗碱衍生物、9-*O*-长链胺取代小檗碱衍生物以及 9-*O*-氮杂芳香取代小檗碱衍生物均具有显著提高 G-四链体的稳定性并能有效抑制端粒酶活性或抑制肿瘤细胞增殖和癌基因的转录等作用^[22-23]。体外抗癌活性实验表明合成的亲脂性小檗碱衍生物可对人类癌细胞产生细胞毒性,13-辛基与 13-癸基小檗碱具有较强的抗肿瘤活性。2、3 位二甲氧基取代,9 位长链烷氧硝基取代,13 位溴代原小檗碱衍生物具有广谱抗肿瘤活性和选择性细胞毒性,是极具潜力的抗肿瘤候选药物^[24-26]。小檗碱通过对核转录因子- κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 等信号通路的调节,影响免疫细胞之间的平衡,抑制炎症因子的分泌和表达,减轻组织损伤等多种作用途径来减轻或抑制炎症的产生与发展。9-*O*-肉桂酸小檗红碱酯对小鼠耳肿胀抑制作用明显,具有良好的抗炎作用。9 位金刚烷甲酯取代衍生物与 3,9-二取代小檗碱衍生物抗炎活性佳。9 位取代基团带正电荷、侧链较长且吡啶基上为给电子基时对乙酰胆碱酯酶抑制活性较强且选择性较高^[27-28]。小檗碱还具有抗心律失常、镇痛、抗动脉粥样硬化以及防治阿尔茨海默病等多种药理作用。2-甲氧基-3-羟基-9,10-二甲氧基-13-甲基小檗碱衍生物对于急、慢性炎症疼痛均有效。8 位 16 烷基取代的小檗碱在治疗载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠的动脉粥样硬化方面较小檗碱更有效。9-*O*-三氮唑烷基的小檗碱衍生物对乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BuChE)有一定的抑制活性^[29-31]。

1.4 巴马汀研究进展

巴马汀别名黄藤素、掌叶防己碱,具有较强的降血糖、抗心律失常、提高免疫功能、抗老年痴呆等多种药理活性。巴马汀碘化物能竞争性阻断 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 肾上腺素受体,盐酸巴马汀能使家兔冠脉结扎所致的心肌梗死范围缩小,但对异丙肾上腺素所致的大鼠心肌缺氧坏死则无保护作用,提示盐酸巴马汀可能无钙拮抗和 β -受体阻断作用。离体蟾蜍心脏心电图、在体兔心及兔耳灌流实验结果表明巴马

汀具有明显降血压的作用。巴马汀对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、痢疾杆菌、大肠杆菌、乙型链球菌和亚洲甲型流感病毒,以及多种霉菌均有不同程度的抑制作用^[32]。巴马汀具有一定降低实验性高脂血症模型小鼠三酰甘油(TG)的作用^[33]。巴马汀能抑制西尼罗病毒 NS2B-NS3 蛋白的活性,对于登革病毒和黄热病毒也有剂量依赖性的抑制作用,为巴马汀应用于诊断治疗黄热病毒感染提供了理论依据。对有认知功能障碍的糖尿病大鼠进行了巴马汀影响实验,结果发现,服用巴马汀 6 周后能有效改善糖尿病大鼠的认知功能障碍^[34-35]。巴马汀具有较明显抗前列腺癌的活性^[36]。9-*O*-羟基取代巴马汀衍生物具有调血脂和降血糖的作用^[37]。

1.5 其他生物碱类成分研究进展

黄连碱的药理作用具有多样性。黄连碱有抑制 A 型单胺氧化酶、选择性抑制和双重抑制血管平滑肌细胞增殖、抑制破骨细胞分化 and 功能、选择性调节血管平滑肌细胞中的多药耐药蛋白质、抗真菌、胃黏膜保护、细胞毒性、心肌保护等一些药理活性^[38]。表小檗碱能显著降低小鼠空腹血糖值并改善糖耐量,且能降低高脂饮食诱导的叙利亚金仓鼠血清胆固醇含量^[39-40]。黄连总生物碱对糖尿病肾病大鼠具有一定的保护作用。黄连总生物碱泡腾片临床上用于治疗女性下生殖道解脲支原体感染。在相同给药剂量和含等剂量的盐酸小檗碱条件下,黄连总生物碱对小鼠溃疡性结肠炎(UC)的治疗作用较盐酸小檗碱有一定的优势^[41-44]。

1.6 黄连生物碱类成分产业化应用现状

盐酸小檗碱片为疗效确切、副作用小、价格便宜的广谱抗菌药,对多种革兰阳性菌及革兰阴性菌均有抗菌作用,对幽门螺旋杆菌有抑制作用。另外,小檗碱在治疗糖尿病及其并发症、脂肪肝、膀胱癌、前列腺癌、高脂血症、高血压合并痛风、囊卵巢综合征胰岛素抵抗、消化性溃疡、心律失常等疾病方面有着新的应用。但是该药物的溶解度较差,导致其体内吸收较差、生物利用度低,因而严重影响了其对消化道以外疾病的治疗效果^[45-49]。

盐酸小檗碱片是国家基本药物,根据原国家食品药品监督管理总局数据来源,现全国有批准文号的生产单位多达 918 家,同时,盐酸小檗碱片也是 2018 年底前必须完成仿制药质量和疗效一致性评价的品种之一。小檗碱现在拥有的剂型都属于传统剂型,如盐酸小檗碱片、盐酸小檗碱胶囊、盐酸小

檗碱颗粒等,研究发现国内厂家小檗碱片的生产条件或生产工艺不稳定,即使是同一厂家生产的小檗碱片也会出现不同生产批号的溶出值差距明显的问题,对患者的治疗效果产生较大差距,这一问题在进行一致性评价后将会得到解决。目前实验室正在研发的小檗碱新剂型有小檗碱囊泡、盐酸小檗碱 O/W 型口服微乳、盐酸小檗碱自微乳剂、盐酸小檗碱的纳米乳、小檗碱胃黏附微球、盐酸小檗碱滴丸、盐酸小檗碱胃漂浮片等。以上剂型都呈现出定位给药的特点,旨在提高药物的治疗效果,使患者受益。近年来,国内科研工作者对小檗碱开展了较深入的研究,致力于为患者开发更为有效和安全的小檗碱制剂,发展前景广阔^[50-52]。

巴马汀也是一种天然的季铵原小檗碱型生物碱,化学结构与小檗碱类似,水溶性和脂溶性也均较差,生物利用度低,也限制了其广泛应用,但由于廉价易得,生物活性广泛且较强,也是一个很好的先导化合物。对其化学结构改造,寻找有开发应用前景的先导化合物和生物活性成分,也是当前小檗型生物碱研究领域的一个重要课题。以巴马汀为主要成分的黄藤素片、黄藤素胶囊、黄藤素注射液、黄藤素软胶囊、黄藤素分散片、黄藤素葡萄糖注射液、黄藤素栓等制剂临床上用于妇科炎症、白色念珠菌感染、菌痢、肠炎、呼吸道及泌尿道感染、外科感染、眼结膜炎等。黄藤素柔性纳米脂质体水凝胶贴剂药物透皮吸收效率高、黏附性良好、使用方便。巴马汀柔性纳米脂质体对巴马汀的包封率高、稳定性好,能够促进药物通过阴道黏膜并在黏膜组织中形成药物储库,对阴道安全无刺激,因此,可作为巴马汀阴道给药的一种新型给药载体。巴马汀纳米粒为均匀圆整的类球形实体粒子,平均粒径 64 nm,载药量 50.9%,包封率 67.8%,巴马汀纳米粒可使感染金黄色葡萄球菌小鼠的存活率达到 80%,而普通制剂为 35%,减轻脾脏指数比普通制剂显著提高,故该制备工艺稳定可靠,所制巴马汀纳米粒的抑菌效果比片剂和胶囊显著增强。小檗碱和巴马汀环糊精包合物可以增加药物的溶解度,提高药物的稳定性,制备缓控释制剂^[53-55]。

2 黄连生物碱类成分的资源化应用策略

2.1 资源性成分的高值化利用

多年以来,小檗碱用于肠道感染性疾病的治疗取得显著疗效。近年来,随着研究的不断深入,其临床应用潜力不断被开发,在治疗心律失常、高血

压、充血性心力衰竭、抗血小板聚集等心血管系统疾病,治疗腹泻型肠易激综合征、细菌性痢疾、消化性溃疡、利胆保肝等消化系统疾病,治疗高脂血症、2型糖尿病及其并发症等代谢性疾病及其并发症,以及治疗肿瘤、术后腹腔黏连、炎症和外用治疗沙眼衣原体感染等疾病均具有较好效果^[56]。小檗碱新作用的发现,赋予了其全新的意义和价值。作为极具前景的中国传统药物,小檗碱更多潜在的应用前景等待着国内外研究学者的探索与开发。然而,现有小檗碱新用途疗效研究结果尚不十分明确,临床观察时间较短。许多在细胞、动物水平进行的实验不能完全代表临床疗效,这些作用能否真正应用于临床治疗还需进一步确证。全面系统地阐明小檗碱在整体动物相应疾病模型中的药理作用及分子机制,对最终将其广泛应用于临床具有重要的指导意义。此外,小檗碱的水溶性较差,生物利用度较低,亟待开发新的药物剂型;其作用机制复杂,临床应用剂量、毒副作用及安全性也需要更多的循证医学研究验证。小檗碱“老药新用”的开发标志着我国天然药物研究正逐步获得领先世界的成就。

小檗碱由于溶解性差、口服吸收不利于到达靶点使其无法被充分利用。对小檗碱结构进行修饰及合理利用小檗碱衍生物药物组合物,不仅能为解决上述问题提供一个途径,同时也能针对性地增强小檗碱某些药理活性。目前对小檗碱单个位点结构进行修饰的研究较多,而对多位点结构修饰的小檗碱衍生物研究还有较大的发展空间。其中一些衍生物药理作用的构效关系分析较为全面,但新的衍生物将会有新的构效关系等待被发现。在天然药物化学研究领域,采用有机分离和有机合成的手段,以天然资源或有机试剂为原料,优化小檗碱及其结构类似物的合成工艺,并以其作为先导物进行结构改造,研究构效关系,可能是开发相关新药的一条重要途径。

随着巴马汀各种新剂型的开发及其衍生物的结构改造与药理研究的发展和现代药学技术的进步,相信巴马汀在临床上的应用价值会越来越大,有望在治疗心律失常、高血压等心血管系统疾病,治疗高脂血症、2型糖尿病及其并发症等代谢性疾病,治疗肿瘤等疾病方面取得突破。

黄连生物碱的药理作用显著且广泛。近年来,有关黄连总生物碱以及其他单体生物碱的药理活性实验研究进展为黄连生物碱类化学成分的创新药物

研究提供了基础资料。目前黄连总生物碱以及其他单体生物碱还未在临床上获得应用。这些在成药性方面的不足就需要进行更广泛、深入的制备工艺、药理活性、药动学以及结构修饰等研究。

2.2 非传统药用部位的开发利用

黄连传统药用部位为根茎,但是在《本草蒙茎》中有“宣连,……,肥粗苗少,去苗者收,川连,……,瘦小苗多,带苗收者。”宣连即短鄂黄连,去苗采收,以根茎入药;川连(黄连)则带苗采收,以地上部分和根茎一起入药。黄连属植物根茎和地上部分都含有类似的生物碱类成分,药用价值相似。《中国药典》规定黄连以根茎入药,有一定的局限性,应当扩大药用部位,更好地利用黄连属药用植物资源^[57]。黄连叶、黄连须和黄连花茎都为药材的副产物,量大物廉,均具有和原药材相似的有效成分和药理作用,也含有季铵型生物碱,主要包括小檗碱、黄连碱、巴马汀、药根碱、表小檗碱和非洲防己碱等,具有抗氧化、降糖、调血脂等多种保健功能^[6,58]。因此,利用黄连叶、须和花茎作为医药与保健品原料,开发其系列深加工产品,制成黄连叶茶和黄连花茶,一方面可以高效利用黄连药用植物资源,另一方面可以有效提高药农的经济收入。黄连单味药材及复方制剂常用于兽药。小檗碱与巴马汀也被收载于《中国兽药典》,硫酸小檗碱注射液等兽药小檗碱制剂主要用于治疗猪、马、牛、羊等家畜胃肠炎、细菌性痢疾等肠道感染,效果明显。兽用黄藤素(巴马汀)注射液等制剂主要用于猪羊菌痢肠炎。将黄连叶、黄连须和黄连花茎应用于兽药领域不仅可以节约资源而且对于减少动物用药与用药争夺资源有着重要意义。《中国兽药典》2015年版已批准对黄连须进行兽用质量标准的研究。

因此,依据中药资源化学原理和利用策略,开展黄连药材传统功效的再认识及生物碱类资源性化学成分新用途和新价值的研究,对黄连传统非药用部位的资源价值加以有效利用,采用化学或生物转化技术对主要生物碱成分进行结构修饰,使其转化为资源价值更高的修饰产物,多途径、多层次精细化开发,提高黄连资源产品的价值,提升资源利用效益。

3 结语和展望

作为我国传统中药的黄连已有数千年的应用历史。黄连属植物种类较多,资源分布广泛,人工栽培已形成规模化;国内外学者对黄连中所含成分进

行了较为系统地研究,原小檗碱型生物碱类成分是黄连属植物特征性成分,也是黄连药材发挥药效的主要活性成分。目前对黄连的资源化学进行了一些研究,但药理作用和临床应用的研究主要集中在小檗碱和巴马汀,黄连中其他生物碱类成分的研究较少,因此,需要进一步系统深入地开展药理活性与应用研究工作。黄连地上部分生物量占总资源的50%以上,值得系统评价与深度开发。原小檗碱类化合物是一类异喹啉生物碱,广泛存在于多种属植物体内,种类多、分布广,有多种药理作用和生物化学效应。小檗碱和巴马汀等成分都是具有重要生物活性的分子,可考虑作为潜在的先导化合物进行长期的新药研发规划发展;黄连总生物碱与其他生物碱类成分的药理作用显示出一定的优势,有望被开发成高效、价廉、作用广泛的新药。

参考文献

- [1] 王 舒. 中药黄连研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(9): 44-46.
- [2] 尹丽丽. 黄连的药理作用及现代研究进展 [J]. 中医临床研究, 2016, 8(28): 144-145.
- [3] 张宝喜, 彭 福, 罗维早. 不同产地黄连中 6 个生物碱含量测定 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(2): 128-133.
- [4] 彭 福, 瞿显友, 钟国跃. HPLC 法测定黄连不同部位中 6 个生物碱 [J]. 中草药, 2012, 43(3): 509-512.
- [5] 王 钰, 瞿显友, 罗维早. 黄连不同部位有效成分及生物量变化规律研究 [J]. 西南农业学报, 2012, 25(3): 875-880.
- [6] 反相高效液相色谱法同时测定黄连花茎及黄连花茶中 6 种生物碱的含量 [J]. 食品安全质量检测学报, 2014(6): 1602-1607.
- [7] Germoush M O, Mahmoud A M. Berberine mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(7): 1103-1109.
- [8] Lin X, Zhang N. Berberine: Pathways to protect neurons [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(8): 1501-1510.
- [9] Kumar A, Chopra K, Mukherjee M, *et al.* Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761(15): 288-297.
- [10] Maleki S N, Aboutaleb N, Souri F. Berberine confers neuroprotection in coping with focal cerebral ischemia by targeting inflammatory cytokines [J]. *J Chem Neuroanat*, 2018, 87: 54-59.
- [11] Chen C, Tao C, Liu Z, *et al.* A randomized clinical trial of berberine hydrochloride in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(11): 1822-1827.
- [12] Lee B, Sur B, Yeom M, *et al.* Effect of berberine on depression-and anxiety-like behaviors and activation of the noradrenergic system induced by development of morphine dependence in rats [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2012, 16(6): 379-386.
- [13] Zou K, Li Z, Zhang Y. Advances in the study of berberine and its derivatives: A focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 157-167.
- [14] Wang N, Tan H Y, Li L, *et al.* Berberine and *Coptidis Rhizoma* as potential anticancer agents: Recent updates and future perspectives [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176(24): 35-48.
- [15] 任 刚, 张明睿, 宋丹青, 等. 9-取代小檗碱类似物的体外降糖活性研究 [J]. 药学学报, 2017, 52(8): 1282-1286.
- [16] 陈 竹. 9-O-小檗碱糖苷同系物的合成与降糖药理活性 [D]. 重庆: 西南大学, 2011.
- [17] Hao M, Li Y, Liu L, *et al.* The design and synthesis of a novel compound of berberine and baicalein that inhibits the efficacy of lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(20): 5506-5512.
- [18] 杨 勇. 8-烷基小檗碱同系物的合成与药理活性 [D]. 重庆: 西南大学, 2008.
- [19] Liu Y X, Xiao C L, Wang Y X, *et al.* Synthesis, structure-activity relationship and *in vitro* anti-mycobacterial evaluation of 13-noctylberberine derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2012, doi: 10.1002/chin.201239210.
- [20] 王道武, 邵 凯, 张 龙. 小檗碱和小檗红碱 13 位衍生物的合成 [J]. 广东化工, 2010, 37(3): 118-120.
- [21] 关恺珍, 张万金, 彭晓青. 9-位引入亲脂性芳基对小檗碱抗菌活性的影响 [J]. 今日药学, 2011, 21(7): 411-413.
- [22] 马 彦, 黄志纾. 高选择性端粒 G-四链体稳定性配体: 9-O-多胺取代小檗碱衍生物的合成及活性评价 [J]. 高等学校化学学报, 2012, 33(10): 2217-2222.
- [23] Lo C Y, Hsu Y C, Chen M S, *et al.* Synthesis and anticancer activity of a novel series of 9-O-substituted berberine derivatives: A lipophilic substitute role [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(1): 305-309.
- [24] 赵午莉, 李阳彪, 李迎红, 等. 13-取代小檗碱衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(18): 17-20.
- [25] 毕重文, 张彩霞, 李阳彪, 等. 环化小檗碱类似物的合成及其抗肿瘤活性研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(12): 1800-1806.
- [26] Chen J, Wang T, Xu S, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel nitric oxide-donating protoberberine derivatives as antitumor agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 132: 173-183.
- [27] 贺 芬, 刘艳飞, 张姗姗, 等. 9-O-肉桂酸小檗红碱酯的合成及抗炎活性 [J]. 中国科技论文在线精品论文,

- 2017, 10(11): 1237-1243.
- [28] 陈树翰, 李艳萍, 古练权, 等. 小檗碱衍生物抗胆碱酯酶和抗炎活性的研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2011, 21(6): 423-429.
- [29] 梁鑫淼, 王超然, 张秀莉, 等. 小檗碱类化合物的用途和制备方法: 中国, CN103816152A [P]. 2014-05-28.
- [30] Feng M, Zou Z, Zhou X, *et al.* Comparative effect of berberine and its derivative 8-acetylberberine on attenuating atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 43: 195-202.
- [31] Shi A, Huang L, Lu C, *et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel triazole-containing berberine derivatives as acetylcholine-esterase and β -amyloid aggregation inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(7): 2298-2305.
- [32] 陈太杰, 夏文品, 周金雁, 等. 巴马亭的合成 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(7): 494-495.
- [33] 王维丽, 王磊, 柳丽松. 黄藤素对高脂血症模型小鼠降血脂作用研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(10): 69-71.
- [34] Jia F, Zou G, Fan J. Identification of palmatine as an inhibitor of west nile virus [J]. *Archiv Virol*, 2010, 155(8): 1325-1329.
- [35] Pakseresht Z, Kalalian Moghaddam H, Hojati V. Effect of palmatine hydrochloride on oxidativestress instreptozotocin-induced diabeticroats [J]. *J Gorgan Univ Med Sci*, 2013; 15(1): 38-44.
- [36] 吕子明, 赵韶华, 梁俊清. 9-O-羟基取代巴马亭衍生物的合成和结构表征 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 699-703.
- [37] Hambright H G, Batth I S, Xie J, *et al.* Palmatine inhibits growth and invasion in prostate cancer cell: Potential role for rpS6/NF κ B/FLIP [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(10): 1227-1234.
- [38] 张志辉, 邓安琨, 于金倩, 等. 黄连碱药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(17): 2750-2754.
- [39] 马航, 胡懋然, 邹宗尧, 等. 黄连生物碱降糖作用研究及构效关系初探 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(11): 1575-1579.
- [40] 崔学龙, 王德珍, 邹宗尧, 等. 表小檗碱降糖作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(13): 12-13.
- [41] 晋霞, 姚先梅, 汪琛媛, 等. 黄连总生物碱对糖尿病肾病大鼠的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 82-85.
- [42] Zou Z Y, Hu Y R, Ma H, *et al.* Epiberberine reduces serum cholesterol in diet-induced dyslipidemia Syrian golden hamsters via network pathways involving cholesterol metabolism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 774(5): 1-9.
- [43] 张红. 黄连总生物碱泡腾片治疗女性下生殖道解脲支原体感染的作用机理 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2007.
- [44] 胡元利, 谭晓梅, 张文新. 黄连总生物碱与盐酸小檗碱对小鼠溃疡性结肠炎治疗作用的比较 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 45-48.
- [45] 韩冰, 关延彬, 田雨冬, 等. 盐酸小檗碱自微乳释药系统的制备与体外评价 [J]. 中药材, 2018, 41(10): 2147-2151.
- [46] 李俊平, 吴春芝, 岳文, 等. 小檗碱的临床新用途及新剂型研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3154-3158.
- [47] 陈锡琨, 覃志高. 浅谈盐酸小檗碱剂型的研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(15): 106-107.
- [48] 范晨, 李颖, 宋含平, 等. 小檗碱片联合二甲双胍治疗2型糖尿病效果评价 [J]. 现代医院, 2018, 187(5): 115-117.
- [49] 邹红梅. 盐酸小檗碱治疗消化性溃疡 100 例临床疗效观察 [J]. 吉林医学, 2011, 32(12): 2356-2356.
- [50] 李蔓波, 张月娇, 魏燕新. 鞣酸小檗碱膜联合红外光谱仪治疗中、重度宫颈糜烂效果观察 [J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(5): 447-448.
- [51] 曹俊涵, 施颖, 张亿, 等. 90 批盐酸小檗碱片溶出度的测定和评价 [J]. 中国药物评价, 2018, 35(2): 16-18.
- [52] 张丽萍. 小檗碱生物黏附缓释片的制备及体外评价 [J]. 安徽医药, 2016, 20(11): 2033-2036.
- [53] 李伟泽, 付丽娜, 赵宁. 黄藤素柔性纳米脂质体的制备及体外透黏膜给药研究 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(24): 2139-2145.
- [54] 李云让, 欧阳五庆, 吴旭锦. 黄藤素纳米粒的制备及抗感染试验 [J]. 动物医学进展, 2010, 31(4): 38-42.
- [55] Hazra S, Hossain M, Kumar G S. Studies on α -, β -, and γ -cyclodextrin inclusion complexes of isoquinoline alkaloids berberine, palmatine and coralyne [J]. *J Inclusion Phenom*, 2014, 78(1): 311-323.
- [56] 李俊平, 吴春芝, 岳文, 等. 小檗碱的临床新用途及新剂型研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3154-3158.
- [57] 赵宝林, 刘学医. 黄连的本草考证 [J]. 中药材, 2013, 36(5): 832-835.
- [58] 梁艳婷. 黄连须中高纯度复合生物碱的提取和功能评价 [D]. 重庆: 西南大学, 2009.