

综述

洋蓟的化学成分、生物活性与临床研究

顾关云^{1,2}, 蒋 昱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]

摘要:洋蓟系药食兼用的功能性植物,其花蕾和茎叶富含酚类化合物、黄酮、花青苷、菊粉和酶类等化学成分,具有利胆、解痉、降血脂、性腺保护和抗氧化等生物活性。介绍近年对洋蓟化学成分、生物活性和临床研究概况。

关键词:洋蓟;酚类化合物;菊粉;花青苷;洋蓟酶;生物活性

中图分类号:R282.71

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2009)01-0015-07

洋蓟 *Cynara scolymus* L. (又名菜蓟、朝鲜蓟)系菊科多年生草本植物。原产地中海沿岸,现欧洲、非洲、南北美洲和亚洲部分地区亦有栽培,以法国、西班牙、意大利、美国的种植面积最大,约占全球80%以上。19世纪虽由法国传入中国上海、北京等地,但因气候、土壤和技术等条件的限制,终未形成商业生产。目前滇、桂、浙、湘等省区有小规模种植基地。洋蓟的花蕾(肉质花托和总苞片)、茎叶自古药食两用,丰富的营养成分,大量的天然黄酮,多种类的酶系以及适宜的芳香气味等,赋予其得天独厚的物质基础。洋蓟花蕾形似百合的鳞茎,故又名洋百合,是欧美人喜食、大宗消费的蔬菜;传统用于消化不良、肝胆疾患、利尿解毒、降脂、降压等。现代研究为洋蓟的进一步开发利用创造了条件。

1 化学成分

1.1 酚类化合物

1.1.1 花蕾和叶的酚类化合物^[1-2]

Wang等^[1]从洋蓟花蕾和叶的含水甲醇提取物中分离、精制出7个抗氧化多酚类化合物,由MS和NMR阐明结构。其中首次报道芹菜素-7-芸香糖苷(apigenin-7-rutinoside)和柚皮素-7-芸香糖苷(narirutin)含于洋蓟花蕾中。抗氧化剂和总酚在洋蓟3个变种 Imperial Sta、Green Globe 和 Violet 干燥叶、未成熟和成熟花蕾样品中的量,经分析和比较,变种间和植物器官中均观察到明显的差异。总酚质量分数在0.687%~7.127%。

Schutz等^[2]用HPLC-DAD-ESI/MSn鉴定和定量洋蓟花蕾、汁液和残渣中的酚类化合物。在22个主要成分中,有11个咖啡酰奎尼酸和8个黄酮类

化合物。在研究的全部样品中,主要的黄酮类化合物是芹菜素-7-O-葡萄糖苷酸(apigenin-7-O-glucuronide)。在洋蓟花蕾和榨汁后残渣中,1,5-二-O-咖啡酰奎尼酸代表主要的羟基桂皮酸,分别为3.890、3.269 g/kg。而在洋蓟汁液中洋蓟素(cynarin)占优,这是由于加工过程发生异构化所致。洋蓟残渣中总酚量约为12 g/kg(干质量),是酚类化合物良好资源、天然抗氧化剂或功能性食品的组分。

1.1.2 废料或副产品中的酚类化合物^[3-4]

Sanchez-Rabaneda等^[3]用HPLC-TMS可快速、有效定性洋蓟废料中的酚类化合物。结果鉴定了45个酚类成分,主要成分是:咖啡酰奎尼酸(caffeoylquinic acid)和二咖啡酰奎尼酸(dicafeoylquinic acid)、木犀草素葡萄糖苷酸(luteolin glucuronide)、木犀草素半乳糖苷、槲皮素及其苷类。

Llorach等^[4]认为从加工过的生洋蓟(RA)、漂白(热处理)洋蓟(BA)和洋蓟漂白水(ABW)副产品中,提取酚类抗氧化剂将是快速、经济和可行的。洋蓟相关工业被废弃的副产品数量十分巨大。酚的量以咖啡酸衍生物在每100 g干浸膏中的克数表示,用甲醇和水提取副产品,在RA中收率分别为15.4%、9.9%,BA中收率分别为24.3%和10.3%,以及ABW每100 mL含酚类化合物11.3 g。用甲醇提取比用水提取可得到更多的酚类化合物。BA中含有较高量的酚类化合物,这是由于漂工序中多酚氧化酶(PPO)被灭活,酚类化合物避免了PPO的催化氧化作用。来自工业副产品的洋蓟提取物显示高度的DPPH自由基清除活性和抑

制脂质过氧化作用(硫氰酸铁法)。

1.1.3 产品中酚类化合物的定量^[5-6]

洋蓟叶提取物已广泛地独用或与其他植物合用,如给酒和饮料添加苦味、制备洋蓟茶、草药产品等,但欧洲药典仍无法定报告测定洋蓟叶提取物的主要活性成分。

Mulinacci 等^[5]兼用 HPLC-DAD 和 HPLC-MS 技术定性定量商品化洋蓟叶提取物中桂皮酸和黄酮类成分,并与实验室 2 个提取物比较。结果除少数外,大多数商品化提取物显示相似的定性定量类型。

Schutz 等^[6]研究以洋蓟为基础的膳食补充剂中酚类化合物的定量分析,并与洋蓟药物进行比较。测定羟基桂皮酸和黄酮类化合物,首次对包括芹菜素衍生物在内的 HPLC 定量。结果除洋蓟新鲜花蕾的汁液含有较高量的洋蓟素外,在全部样品中主要成分是绿原酸。产品来自洋蓟叶还是花蕾也能作出区别。洋蓟药物和食品补充剂的酚类化合物的量复杂多变,急需标准化。

1.2 菊粉^[7-8]

Lopez-Molina 等^[7]从洋蓟作物废弃物中制备一种高相对分子质量菊粉(inulin),经理化分析,其平均聚合度为 46。洋蓟菊粉经菊粉酶(inulinase)降解,GC-MS 证实单糖主成分是果糖,以 β -2,1-果聚糖键相连接。这表明洋蓟菊粉可广泛地适用于食品领域。

Schutz 等^[8]研究洋蓟花蕾中菊粉的果寡糖(低聚果糖)和果多糖的分布。采用装配脉冲电流检测器的高效阴离子交换色谱法,完成各个洋蓟栽培种的单体、寡聚和多糖的分离,链长达 79 个糖残基。并对葡萄糖、果糖、蔗糖和各果寡糖(蔗果三糖、蔗果四糖、蔗果五糖)进行定量分析。葡萄糖的质量分数在 12.9~71.7 g/kg(干质量,下同),果糖为 15.8~67.2 g/kg,蔗糖为 16.8~55.2 g/kg。蔗果三糖(kestose)是主要的果寡糖,其次是蔗果四糖(nystose)和蔗果五糖(fructofuranosylnystose)。在洋蓟的 Camus、Green Globe、Le Castel 和 Petit Violet 4 个栽培种中,仅在 Le Castel 检测到痕量且最高为 3.6 g/kg(干质量)的蔗果五糖。个别的洋蓟栽培种平均聚合度为 5.3~16.7,此明显低于迄今文献中的报道。

1.3 花青苷^[9]

由 HPLC-DAD-ESI-MS 研究洋蓟花蕾的花青苷(anthocyanin)类型。除主要的花青苷:花青素-

3,5-二葡萄糖苷、花青素-3-葡萄糖苷、花青素-3,5-丙二酰基二葡萄糖苷、花青素-3-(3"-丙二酰基)葡萄糖苷和花青素-3-(6"-丙二酰基)葡萄糖苷等外,对几个小量成分进行了定性。其中,2 个为芍药花青素(peonidin)衍生物、1 个为翠雀素(delphinidin)衍生物。首次报道有关洋蓟花蕾中含有与花青素不同的苷元。由外标法完成个别化合物的定量分析。在全部分析的样品中,发现花青素-3-(6"-丙二酰基)葡萄糖苷是主要的花青苷。总花青苷为 8.4~1 705.4 mg/kg(干质量)。

1.4 酶类

1.4.1 洋蓟酶^[10]

同属植物刺菜蓟 *C. cardunculus* L. 花中的天冬氨酸蛋白酶(aspartic proteinases),系西班牙和葡萄牙传统制备乳酪的促凝剂。学者称这些肽链内切酶为菜蓟酶(cardosins),很少知道洋蓟的蛋白酶,这可能因其花蕾通常作蔬菜消费之故。

从洋蓟花蕾提取和精制的 3 个具凝乳活性的蛋白酶洋蓟酶(cynarases) A、B 和 C,均系糖蛋白与由一大一小 2 个亚单位组成。洋蓟酶 A 的酶特性,糖蛋白含 N-连接的高度甘露糖型聚糖,在 pH 5.0、70 °C 时活性最强。催化和抑制研究表明,此洋蓟酶是天冬氨酸型,提示洋蓟提取物也可同样适用于乳品工业。

1.4.2 多酚氧化酶^[11]

洋蓟多酚氧化酶(polyphenol oxidase, PPO)经 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 沉淀、渗析和葡聚糖 4B-L-酪氨酸-对氨基苯甲酸亲和柱色谱相结合,首次被精制 43 倍。在十二烷基聚酰胺硫酸钠凝胶电泳呈单带迁移,相对分子质量为 57 000。测定底物特异性、pH、温度和热灭活对洋蓟精制 PPO 活性的影响,结果显示, PPO 对特异性底物 4-甲基儿茶酚、焦没食子酚、儿茶酚和 L-多巴显示活性;对 L-酪氨酸、雷琐辛和对甲酚未检测到活性。4-甲基儿茶酚是最好的底物。用 4-甲基儿茶酚、焦没食子酚和儿茶酚作底物, PPO 的最适 pH 分别为 5.0、8.0、7.0。用 4-甲基儿茶酚和焦没食子酚作底物,随温度升高和灭活时间延长,酶产生热变性,活性降低;但轻微加热,酶活力增加,且随时间延长达最高而后降低。用 4-甲基儿茶酚、焦没食子酚和儿茶酚作底物,研究 L-半胱氨酸、EDTA、维生素 C、没食子酸、dl-二硫苏糖醇、托酚酮(tropolone)、谷胱甘肽、叠氮钠、苯甲酸、水杨酸和 4-氨基苯甲酸对洋蓟 PPO 活性的抑制作用。结果显

示,EDTA、4-氨基苯甲酸、水杨酸、没食子酸和苯甲酸对PPO无抑制作用;托酚酮为洋蓟PPO最有效的抑制剂。

1.4.3 天冬氨酸蛋白酶^[12]

研究洋蓟不同器官粗提物中蛋白酶的表达,发现具蛋白质水解和凝乳活性的酶主要分布于成熟花蕾中。于pH 5时蛋白质水解活性最高。抑制作用研究显示,仅胃酶抑制剂(pepstatin)对天冬氨酸蛋白酶显示特异性,具明显的抑制作用。这些性质,除中度加热酶容易被灭活外,从洋蓟花蕾制备的粗蛋白酶提取物,可作为潜在的凝乳剂用于乳酪的生产。用活性炭吸收,并阴离子树脂交换及亲和色谱,可导致由 3.0×10^4 和 1.5×10^4 亚单位杂二聚体组成的凝乳天冬氨酸蛋白酶的分离。 1.5×10^4 链为末端氨基顺序96%同系物的较小的cardosin A亚单位, 3.0×10^4 链为末端氨基顺序相同的较大的cardosin A亚单位。

1.4.4 阳离子过氧化物酶^[13-14]

Lopez-Molina等^[13]从洋蓟新鲜花蕾精制至同质性碱性血红素过氧化物酶同工酶(basic heme peroxidase isoenzyme, AKPC),是一种单体糖蛋白,相对分子质量约42 300,等电点 >9 ,紫外-可见光谱显示典型的过氧化物酶特性,于404 nm具有索雷峰(Soret peak)和Rz值(Reinheitzahl value) 3.8 ± 0.2 ,是Ⅲ类植物过氧化物酶,但不同于辣根过氧化物酶同工酶C。

AKPC底物-特异性是愈创木酚型过氧化物酶的特征,于pH 4.5,洋蓟花蕾中丰富的绿原酸和咖啡酸是最好的底物。高铁AKPC与过氧化氢反应产生具二级速率常数(7.4×10^5)的化合物I,明显地较慢于已报道的大多数Ⅲ类过氧化物酶。高铁和亚铁AKPC与氧化氮反应显示,此酶可用于NO的定量分光光度测定,以及作为新的NO灵敏电极的成分。

Angela等^[14]从洋蓟叶分离和部分精制的可溶性阳离子过氧化物酶同工酶(ALSP),系一种糖蛋白,相对分子质量为51 000,等电点为9。ALSP底物特异性是Ⅲ类(愈创木型)过氧化物酶的特征,由硫酸铵沉淀、凝胶滤过、亲和色谱、阴离子交换HPLC和等电聚焦部分精制。经愈创木酚分析法测定,酶的特异性活性较粗提取物增加43倍。3个ALSP断片是由串联质谱从头测序法测定的。

2 生物活性

2.1 抗氧化^[15]

洋蓟水-有机溶剂提取物在体外对人LDL氧化

作用的抗氧化活性,用DPPH自由基清除、高铁-还原抗氧力(ferric-reducing antioxidant power, FRAP)和铜-催化抑制作用等3种方法测定;体内对雄性大鼠抗氧化防御能力变化的影响,选用抗氧化状态生物标记物来检测。结果1 g洋蓟干浸膏的DPPH自由基清除活性和FRAP值分别相当于维生素C 29.2、62.6 mg,及维生素E 77.9、159 mg的作用。洋蓟提取物体外对LDL氧化具强的抑制活性。与对照组比较,洋蓟组血浆中既无高铁还原力又无2,2'-连氮-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)自由基清除活性减少。在红细胞中,各种抗氧化酶(超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化酶、谷胱甘肽还原酶和过氧化氢酶)测定显示,洋蓟组较对照组仅谷胱甘肽过氧化酶活性升高。蛋白质氧化作用生物标记物2-氨基己二酸半醛在血浆蛋白和血红蛋白中,洋蓟组较对照组减少。

2.2 利胆保肝

2.2.1 利胆^[16]

给麻醉的Wistar大鼠喂饲洋蓟叶提取物,观察提取物对胆汁流和胆汁成分(胆酸、胆固醇和磷脂)形成的影响结果表明:急性和重复给药(每日2次,共7 d)处理后,观察到胆汁流明显增加。洋蓟叶提取物促胆汁分泌作用相似于去氢胆酸(DHCA)。用酶法测定总胆酸、胆固醇和磷脂的量。在实验全过程,单次量和重复给以洋蓟叶提取物最高剂量(400 mg/kg),总胆酸浓度明显增加。洋蓟对胆酸的增加作用较DHCA更为显著。胆汁中胆固醇和磷脂的量未发现明显的差异。

2.2.2 预防胆小管膜变形^[17-18]

在原代培养的大鼠肝细胞中,用电镜研究洋蓟叶水溶性提取物对牛磺石胆酸诱导的胆汁郁积性胆小管膜变形的作用。当给予牛磺石胆酸的同时给予0.08~0.5 mg/mL的洋蓟提取物,可预防异常的胆小管膜变形的形成,并呈质量浓度相关。当肝细胞与提取物预培养时也有预防作用。

洋蓟叶提取物能使被牛磺石胆酸抑制的肝细胞分泌机能重建。其主要活性成分是黄酮醇,即木犀草素及其7-O-葡萄糖苷,而绿原酸和1,5-二咖啡酰奎尼酸均无活性。值得注意的是,经培养的肝细胞产生的黄酮醇代谢物,能刺激胆汁的分泌,同样能预防胆小管膜的变形。洋蓟叶提取物及其黄酮类化合物和代谢产物具有强的抗胆汁郁积作用,也有助于阐明植物方剂的综合保肝活性。

2.2.3 保肝的活性成分^[19]

通常认为洋蓟叶提取物的利胆和保肝活性的强弱与洋蓟素的量有关,其药效也应归因于咖啡酰奎尼酸、二-咖啡酰奎尼酸,这是鉴于商业上洋蓟制剂在其活性上的差异。研究4种不同制剂,以评价对肝胆管的性能及其与酚类化合物量之间的关系,也考虑到体外的抗氧化活性。结果显示,洋蓟叶提取物中酚类衍生物量最高,对胆汁流和肝脏保护起着主要的作用。不同制剂体外的抗氧化能力与体内得到的结果非常吻合。相反,用相当于这些提取物中存在的绿原酸的量给以大鼠,未观察到任何利胆和保肝活性。肝切片组织病理学分析亦证实了上述生物化学的结果。

2.2.4 保肝机制^[20]

应用培养的大鼠肝细胞和人肝癌 HepG₂ 细胞系,研究洋蓟花蕾多酚提取物(AE)保肝活性。在原位肝细胞暴露于由葡萄糖氧化酶产生的 H₂O₂ 中,用 AE 或精制的绿原酸(ChA)或已知的抗氧化剂(N, N'-diphenyl-*p*-phenylenediamine, DPPD)处理。结果葡萄糖氧化酶加至培养基中,引起细胞内谷胱甘肽量的减少和丙二醛累积,提示脂质过氧化作用和细胞死亡。AE 对由葡萄糖氧化酶所致氧化应激细胞起保护作用,强度与 DPPD 相当。AE 和 ChA 均能预防总谷胱甘肽减少和丙二醛累积。HepG₂ 细胞用 AE 处理 24 h,癌细胞的存活率呈剂量相关地减少,而 ChA 对癌细胞死亡率无明显影响。由膜联蛋白流式细胞术分析 HepG₂ 细胞中胱天蛋白酶-3 激活,证实 AE 能诱导细胞凋亡,而 ChA 则不能。结果表明,AE 具明显的抗氧化活性,保护氧化应激肝细胞,降低人肝癌细胞的存活率,具细胞凋亡活性。

2.3 解痉^[21]

研究巴西产洋蓟提取物和分离的倍半萜内酯洋蓟苦素(cynaropicrin)对由乙酰胆碱引起的豚鼠回肠收缩的解痉活性。结果洋蓟提取物的二氯甲烷部位显示相当的生物学作用,IC₅₀为0.93 mg/mL;其主要活性成分洋蓟苦素具很强的活性,IC₅₀为0.065 mg/mL,其活性约为二氯甲烷部位的14倍,强度类似于著名的解痉剂罂粟碱(papaverine)。

2.4 心血管保护

2.4.1 上调 eNOS 表达^[22]

在脉管系统中,由内皮 NO 合成酶(eNOS)产生的 NO,代表抗血栓形成和抗动脉粥样硬化的要素。因此,在药理干扰应答中增加 eNOS 的表达,防

止心血管病。在由人脐静脉内皮细胞(HUVECs)衍生的 EA.hy926 细胞系中,洋蓟叶提取物增加人 eNOS 启动子的活性(由荧光素酶报道基因分析测定),其有机溶剂提取的亚部位较粗提物活性更强,而水提取的亚部位则无作用。在 HUVECs 和 EA.hy926 细胞中,洋蓟叶提取物和有机溶剂提取的亚部位也能增加 eNOS mRNA 的表达(由 RNA 酶保护试验测定)、以及 eNOS 蛋白的表达(由蛋白质印迹法测定)。2个提取物增加 NO 产生(由 NO-臭氧化学发光测定)。在器官腔实验中,先体外后体内,大鼠主动脉环与洋蓟叶有机溶部分培养 18 h,增加 NO-介导的对乙酰胆碱的血管舒张应答,显示上调的 eNOS 保持机能。黄酮类木犀草素及木犀草苷(cynaroside)增加 eNOS 启动子活性和 eNOS mRNA 的表达,而咖啡酰奎尼酸洋蓟素和绿原酸则无活性。因此,洋蓟黄酮是介导 eNOS 上调、增加 eNOS 基因转录和有利于心血管的活性成分。

2.4.2 氧化应激保护^[23]

氧化应激和炎症在动脉粥样硬化形成中起着重要的作用。研究洋蓟水和乙醇提取物对内皮细胞和单核细胞由炎症介质(TNF- α 和LPS)和 ox-LDL 刺激的胞内氧化应激的影响表明,氧化应激引起胞内反应氧物质(ROS)产生,由 2',7'-二氯二氢荧光素(DCFH)氧化至 2',2'-二氯荧光黄(DCF)进行测定。洋蓟能抑制内皮细胞和单核细胞基础的和刺激的 ROS 产生,且呈剂量相关。在内皮细胞中,洋蓟乙醇提取物 50 μ g/mL 能减少 60% 由 ox-LDL 诱导的胞内 ROS 产生,而相同剂量的水提取物 50 μ g/mL 时抑制率为 43%;在单核细胞中,洋蓟乙醇提取物 50 μ g/mL 减少 76% 由 ox-LDL 诱导的胞内 ROS 产生。结果显示,洋蓟提取物对氧化应激有明显的保护活性。

2.4.3 抗高血脂^[24-27]

洋蓟叶水提取物体外对原代培养的大鼠肝细胞胆固醇生物合成有强的抑制活性^[24]。实验证明富含木犀草苷的提取物,经 HepG₂ 细胞内源性 β -葡萄糖苷酶水解转化生成苷元木犀草素,发挥抑制肝细胞胆固醇生物合成的作用。

洋蓟叶甲醇提取物能抑制橄榄油负荷小鼠血清甘油三酯升高^[25]。以生物活性为导向,分离了倍半萜洋蓟苦素、阿古林 B(aguerin B)和 grosheimin,以及新的倍半萜苷 cynarascosolides A、B 和 C。发现于 3- 和 8-位的氧官能团及于 α -亚甲基- γ -丁内酯

环的挂-亚甲基部分,与愈创木烷型倍半萜的抗高脂血活性密切相关。此外,胃排空的抑制作用也部分地与抗高脂血活性有关。洋蓟提取物对大鼠棕榈酸氧化作用的影响研究显示,抗高脂血的活性与生物体中脂质氧化作用的激活有关^[26]。洋蓟能降低10%~33%总血清胆固醇水平^[27]。

2.5 抑制黄嘌呤氧化酶^[28]

洋蓟叶曾用于治疗高尿酸血症和痛风。研究洋蓟叶提取物及其主要成分对黄嘌呤氧化酶(XO)的抑制活性。100 $\mu\text{g/mL}$ 洋蓟水提物体外对XO仅有很弱的抑制活性,咖啡酸衍生物显示弱的活性, $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$,木犀草素对XO具有强的抑制活性, IC_{50} 为1.49 $\mu\text{mol/L}$,而木犀草素-7-O-葡萄糖苷和木犀草素-7-O-葡萄糖苷酸则显示较弱的XO抑制活性, IC_{50} 分别为19.90、20.24 $\mu\text{mol/L}$ 。大鼠以草酸钾急性处理后喂饲洋蓟叶水提物、木犀草素及木犀草苷,未产生任何可见的低尿酸血作用;ip木犀草素后尿酸水平降低,提示木犀草素低尿酸血作用系由于其原型而非消化道菌群代谢产物而产生。

2.6 性腺保护^[29]

雌雄大鼠各4组:注射1 mg/100 g氯化镉(组1),氯化镉补充3 mg/100 g洋蓟提取物(组2),洋蓟提取物(组3)和对照(组4),为期4周。研究洋蓟对镉处理大鼠性腺的保护作用和细胞中NO形成作用。结果,组1雄性大鼠输精管和间质细胞遭镉损伤,而组2、组3、组4和雌性大鼠卵巢组织均未见损伤。洋蓟提取物对镉诱导的睾丸损伤具明显的保护作用,并降低NO产生至对照组水平。

2.7 抗菌^[30-31]

洋蓟叶正丁醇部位对枯草杆菌等7种细菌、白色念珠菌等4种酵母和黑曲霉等4种霉菌显示明显的抗菌活性。从该部位分离8个已知的酚类化合物,4个为咖啡酰奎尼酸,4个为黄酮类化合物,它们对大多数试验菌显示活性。其中绿原酸、洋蓟素、木犀草素-7-芸香苷和木犀草苷较其他化合物的活性相对强些;对真菌较细菌更有效。8个化合物的MIC为50~200 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.8 致敏^[32-33]

2例蔬菜货栈工人,由于接触洋蓟致职业性鼻炎和支气管哮喘。利用酶免疫吸附分析试剂盒,可测定洋蓟特异性IgE。1例妇女有接触洋蓟过敏史,在食用含菊粉保健品后,即时变应性反应发作,出现严重的过敏性休克。用点渍法分析技术,鉴定含菊粉制

品的洋蓟特异性IgEs。

3 临床研究

3.1 吸收和代谢

3.1.1 洋蓟叶活性成分的吸收和代谢^[34]

在交叉研究中,给14名健康志愿者服用洋蓟叶提取物,每人接受2个提取物。提取物A含咖啡酰奎尼酸(相当于107.0 mg咖啡酸)、木犀草素葡萄糖苷(相当于14.4 mg木犀草素);提取物B含咖啡酰奎尼酸(相当于153.8 mg咖啡酸)、木犀草素葡萄糖苷(相当于35.2 mg木犀草素)。用高效液相色谱-12通道库仑电极阵列法未检测到在人血浆或尿中有提取成分。而咖啡酸(CA)及其甲基化衍生物阿魏酸(FA)、异阿魏酸(IFA)、氢化产物二氢咖啡酸(DHCA)和二氢阿魏酸(DHFA),作为咖啡酰奎尼酸的代谢产物被鉴定。除DHFA外,其他化合物以硫酸盐或葡萄糖苷酸化物存在。在1 h内总CA、FA和IFA达血浆峰值,下降超过24 h,显示近双相分布图。与总DHCA和DHFA对照,最高浓度仅于6~7 h后观察到,表明咖啡酰奎尼酸的2个不同的代谢途径。木犀草素葡萄糖苷在血浆和尿中仅以硫酸盐或葡萄糖苷酸化物形式存在,既非原来的苷也不是游离的木犀草素;在0.5 h内迅速达血浆峰值,排出显示双相分布图。

3.1.2 花蕾活性成分的吸收和代谢^[35]

花蕾中的主要成分为羟基桂皮酸(如绿原酸、二咖啡酰奎尼酸、咖啡酸、阿魏酸)和黄酮(如木犀草素和芹菜素苷)。在食用烹饪洋蓟(栽培种Violetto di Provenza花蕾)1 h后,血浆中绿原酸达峰值,约为6.4 ng/mL,至2 h内消失。于1 h内血浆总咖啡酸浓度达峰值,约为19.5 ng/mL。阿魏酸血浆浓度显示双相分布图,峰值于1 h内和8 h后分别约为6.4、8.4 ng/mL。于8 h后观察到双氢咖啡酸和双氢阿魏酸总水平明显增加。木犀草素和芹菜素无循环血浆水平。

3.2 改善功能性消化不良症状^[36-37]

Marakis等^[36]对标准洋蓟叶提取物制剂(ALE)的研究表明,ALE能改善消化不良症状,提高生活质量。据454个完整病例统计,在用ALE 320或640 mg/d治疗2个月后,尼平消化不良指数(Nepean Dyspepsia Index, NDI)和状态-特质焦虑问卷(State-Trait Anxiety Inventory)有较大的改善,综合消化不良症状评分降低40%。2个剂量组无明显差异。

Holtmann 等^[37]采用双盲、随机、对照试验研究 ALE 对功能性消化不良患者的功效。患者拟用商品 ALE 制剂 (320 或 640 mg, 每日 3 次) 或安慰剂治疗。据 244 例完整资料 (ALE 治疗 129 例, 安慰剂组 115 例) 统计分析, 治疗 6 周后, ALE 组总体症状较安慰剂组有明显改善 ($P < 0.01$); 同样 ALE 组与疾病相关的生活质量 NDI ($P < 0.01$) 较安慰剂组也有明显的改善。

3.3 降低肠易激综合征发病率^[38]

对 208 例伴有消化不良的肠易激综合征 (IBS) 志愿者的亚组分析表明, 洋蓟叶提取物干预治疗 2 个月后, 能明显降低 IBS 发病率 26.4%, 使交替出现便秘或腹泻症状转为正常, NDI 总体症状显著降低 41%, NDI 总体生活质量显著改善 20%。

3.4 调节高脂血症内皮功能^[39-40]

内皮功能异常是动脉粥样硬化性疾病的最初阶段, 通常由非侵入超声法如肱动脉流介导的血管舒张作用 (BFMV), 及由几种体液标记物如血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、胞内黏附分子-1 (ICAM-1) 和 E-选凝素 (E-selectin) 进行评价。

18 例中度高脂血症 ($130 \text{ mg/dL} < \text{LDL-胆固醇} < 200 \text{ mg/dL}$, $150 \text{ mg/dL} < \text{甘油三酯} < 250 \text{ mg/dL}$) 和 10 例高脂血症病人接受热能低脂膳食, 在每餐补充饮食洋蓟汁液 (20 mL) 前后, 测定各种体液参数, 为期 6 周。结果甘油三酯增加, 总胆固醇降低, LDL-胆固醇降低; VCAM-1 降低, ICAM-1 降低, BFMV 增加。对照组则无明显改变。单变量分析显示, 服用洋蓟叶的病人 VCAM-1 和 ICAM-1 的改变与 BFMV 密切相关 (分别为 $r = -0.66$ 和 $r = -0.62$, $P < 0.05$)。

心血管疾病与血浆中高循环总胆固醇水平相关。对 75 例健康高脂血症成人的研究显示, 洋蓟叶提取物治疗组平均降低血浆总胆固醇水平 4.2%。

4 结语

洋蓟药食兼用历史悠久, 其安全性在长期实践中得到了验证。现代植化、药理和临床研究为进一步开发应用洋蓟产品创造了条件。随着栽培技术的进步和基地规模的发展, 洋蓟正在成为中国家庭餐桌上的佳肴, 通过研发新型洋蓟药物和保健品, 洋蓟的经济价值将愈来愈显现。

参考文献

[1] Wang M, Simon J E, Aviles I F, et al. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara*

scolymus L.) [J]. J Agric Food Chem, 2003, 51(3): 601-608.

- [2] Schutz K, Kammerer D, Carle R, et al. Identification and quantification of caffeoylquinic acids and flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads, juice, and pomace by HPLC-DAD-ESI/MS [J]. J Agric Food Chem, 2004, 52(13): 4090-4096.
- [3] Sanchez-Rabaneda F, Jauregui O, Lamuela-Raventos R M, et al. Identification of phenolic compounds in artichoke waste by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr A, 2003, 1008(1): 57-72.
- [4] Llorach R, Espin J C, Tomas-Barberan F A, et al. Artichoke (*Cynara scolymus* L.) byproducts as a potential source of health-promoting antioxidant phenolics [J]. J Agric Food Chem, 2002, 50(12): 3458-3464.
- [5] Mulinacci N, Prucher D, Peruzzi M, et al. Commercial and laboratory extracts from artichoke leaves: estimation of caffeoyl esters and flavonoidic compounds content [J]. J Pharm Biomed Anal, 2004, 34(2): 349-357.
- [6] Schutz K, Muks E, Carle R, et al. Quantitative determination of phenolic compounds in artichoke based dietary supplements and pharmaceuticals by high-performance liquid chromatography [J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(23): 8812-8817.
- [7] Lopez-Molina D, Navarro-Martinez M D, Rojas M F, et al. Molecular properties and prebiotic effect of inulin obtained from artichoke (*Cynara scolymus* L.) [J]. Phytochemistry, 2005, 66(12): 1476-1484.
- [8] Schutz K, Muks E, Carle R, et al. Separation and quantification of inulin in selected artichoke (*Cynara scolymus* L.) cultivars and dandelion (*Taraxacum officinale*) roots by high-performance anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection [J]. Biomed Chromatogr, 2006, 20(12): 1295-1303.
- [9] Schutz K, Persike M, Carle R, et al. Characterization and quantification of anthocyanins in selected artichoke (*Cynara scolymus* L.) cultivars by HPLC-DAD-ESI-MSn [J]. Anal Bioanal Chem, 2006, 384(7-8): 1511-1517.
- [10] Sidrach L, Garcia-Canovas F, Tudela J, et al. Purification of cynarases from artichoke (*Cynara scolymus* L.): enzymatic properties of cynarase A [J]. Photochemistry, 2005, 66(1): 41-49.
- [11] Dogan S, Turan Y, Erturk H, et al. Characterization and purification of polyphenol oxidase from artichoke (*Cynara scolymus* L.) [J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(3): 776-785.
- [12] Llorente B E, Brutti C B, Caffini N O. Purification and characterization of milk-clotting aspartic proteinase from globe artichoke (*Cynara scolymus* L.) [J]. J Agric Food Chem, 2004, 52(26): 8182-8189.
- [13] Lopez-Molina D, Heering H A, Smulevich G, et al. Purification and characterization of new cationic peroxidase from fresh flowers of *Cynara scolymus* L. [J]. J Inorg Biochem, 2003, 94(3): 243-254.

- [14] Angela C, Sergio L, Di Venere D, *et al.* Purification and characterization of a cationic peroxidase from artichoke leaves [J]. *J Sci Food Agric*, 2007, 87(7): 1417-1423.
- [15] Jimenez-Eserig A, Dragsted L O, Daneshvar B, *et al.* *In vitro* antioxidant activities of edible artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidants in rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(18): 5540-5545.
- [16] Saenz R T, Garcia G D, Puerta V R. Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acid induced by an artichoke leaf extract in rats [J]. *Phytomedicine*, 2002, 9(8): 687-693.
- [17] Gebhardt R. Prevention of tauroolithocholate-induced hepatic bile canalicular distortions by HPLC-characterized extracts of artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaves [J]. *Planta Med*, 2002, 68(9): 776-779.
- [18] Gebhardt R. Anticholestatic activity of flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) and of their metabolites [J]. *Med Sci Monit*, 2001 (Suppl 1): 316-320.
- [19] Speroni E, Cervellati R, Govoni P, *et al.* Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 86(2-3): 203-211.
- [20] Miccadei S, Di V D, Cardinali A, *et al.* Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells [J]. *Nutr Cancer*, 2008, 60(2): 276-283.
- [21] Emendorfer F, Bellato F, Noldin V F, *et al.* Antispasmodic activity of fractions and cynaropicrin from *Cynara scolymus* on guinea-pig ileum [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(5): 902-904.
- [22] Li H, Xia N, Brausch I, *et al.* Flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) up-regulate endothelial-type nitric oxide synthase gene expression in human endothelial cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310(3): 926-932.
- [23] Zapolska-Downar D, Zapolski-Downar A, Naruszewicz M, *et al.* Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus* L.) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes [J]. *Life Sci*, 2002, 71(24): 2897-2908.
- [24] Gebhardt R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in HepG2 cells by artichoke extracts is reinforced by glucosidase pretreatment [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(4): 368-372.
- [25] Shimoda H, Ninomiya K, Nishida N, *et al.* Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.); structure requirement and mode of action [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(2): 223-228.
- [26] Juzyszyn Z, Czerny B, Pawlik A, *et al.* Effect of artichoke extract (*Cynara scolymus* L.) on palmitic-1- α acid oxidation in rats [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(5): 589-594.
- [27] Thompson C J S, Ernst E. Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic view [J]. *J Fam Pract*, 2003, 52(6): 468-478.
- [28] Sarawek S, Feistel B, Pischel I, *et al.* Flavonoids of *Cynara scolymus* possess potent xanthine-oxidase inhibitory activity *in vitro* but are devoid of hypouricemic effects in rats after oral application [J]. *Planta Med*, 2008, 74(3): 221-227.
- [29] Gurel E, Caner M, Bayraktar L, *et al.* Effects of artichoke extract supplementation on gonads of cadmium-treated rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 119(1): 51-59.
- [30] Zhu X, Zhang H, Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(24): 7272-7278.
- [31] Zhu X F, Zhang H, Lo R. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. extracts [J]. *Fitoterapia*, 2005, 76(1): 108-111.
- [32] Miralles J C, Garcia-Sells J, Bartolome B, *et al.* Occupational rhinitis and bronchial asthma due to artichoke (*Cynara scolymus*) [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2003, 91(1): 92-95.
- [33] Franck P, Moneret-Vautrin D A, Morisset M, *et al.* Anaphylactic reaction to inulin: first identification of specific IgEs to an inulin protein compound [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, 136(2): 155-158.
- [34] Wittemer S M, Ploch M, Windeck T, *et al.* Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of artichoke leaf extracts in humans [J]. *Phytomedicine*, 2005, 12(1-2): 28-38.
- [35] Azzini E, Bugianesi R, Romano F, *et al.* Absorption and metabolism of bioactive molecules after oral consumption of cooked edible heads of *Cynara scolymus* L. (cultivar Violetto di Provenza) in human subjects: a pilot study [J]. *Br J Nutr*, 2007, 97(5): 963-969.
- [36] Marakis G, Walker A F, Middleton R W, *et al.* Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study [J]. *Phytomedicine*, 2002, 9(8): 694-699.
- [37] Holtmann G, Adam B, Hang S, *et al.* Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(11-12): 1099-1105.
- [38] Bundy R, Walker A F, Middleton R W, *et al.* Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis [J]. *J Altern Complement Med*, 2004, 10(4): 667-669.
- [39] Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, *et al.* Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia [J]. *Life Sci*, 2004, 76(7): 775-782.
- [40] Bundy R, Walker A F, Middleton R W, *et al.* Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: a randomized, double blind placebo controlled trial [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(9): 668-675.

(收稿日期 2008-06-24)