

山楂化学成分及药理作用的研究

吴士杰¹, 李秋津², 肖学风^{1*}, 李 美¹, 杨晓芮¹, 吕 涛³

天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

摘 要 山楂为药食同源植物, 含有黄酮类、黄烷及其聚合物类、三萜类和有机酸类等多种化学成分, 主要具有降血脂、保肝、降压、助消化、强心、抗氧化、抗肿瘤、抗菌等作用, 应用十分广泛。对山楂化学成分和药理作用进行综述, 为山楂进一步开发利用及其质量控制的研究提供参考依据。

关键词 山楂; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2010) 04-0316-04

山楂 (Hawthorn) 别名红果、棠棣、绿梨、北山楂, 为蔷薇科植物山里红 *Crataegus pinnatifida* Bge var *major* N.E.Br. 或山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实。酸、甘, 微温, 归脾、胃、肝经; 具有消食健胃、行气散瘀的功效^[1]。

1 山楂的化学成分

对山楂化学成分的研究始于 1921 年, 20 世纪 50 年代以前的研究, 多集中在其所含的纤维素、鞣质、三萜类等成分, 50 年代以后随着黄酮类化合物的迅速发展, 发现山楂中所含的黄酮类成分对心血管系统有明显的药理作用, 研究重点转向黄酮类成分。到目前为止, 从山楂中发现且分离得到的物质有 150 多种, 其中主要有黄酮类、黄烷及其聚合物类、有机酸类, 另外还有三萜类和甾体类等。

1.1 黄酮类化合物

1.1.1 黄酮及黄酮醇类

黄酮及其苷类化合物是山楂中的主要化学成分, 主要是以芹菜素 (apigenin)^[2] 和木犀草素 (luteolin) 为苷元的一系列苷类。该类化合物一般是由 2 个苯环通过中央三碳链相互连结而成的一系列 C₆-C₃-C₆ 化合物, 绝大多数为羟基衍生物, 有的还有甲氧基或萜类侧链等其他取代基。糖和苷元大多以 C-C 键直接相连成碳苷类化合物, 以芹菜素为苷元的苷类有牡荆素 (vitexin)、异牡荆素 (isovitexin) 等, 木犀草素的碳苷类则主要为荭草素 (orientin) 和异荭草素 (isorientin)。

山楂还含有一定量的黄酮醇及苷类, 其中以槲皮素 (quercetin)^[3-5] 为主, 还含有山柰酚

(kaempferol)^[6]、草质素 (herbacetin) 衍生物及它们的苷等。糖和苷元大多以 C-O 键相连成氧苷类化合物。槲皮素的氧苷类有芦丁 (rutin) 和金丝桃苷 (hyperin) 等。

1.1.2 二氢黄酮和二氢黄酮醇类

Kowa^[7] 从 *C. phaenopyrum* 叶中分离得到柚皮素-5,7-双-葡萄糖苷 (naringenin-5,7-di-glucoside)、北美圣草素-5,3'-双-葡萄糖苷 (eriodictyol-5,3'-diglucoside) 和北美圣草素-7,3'-双葡萄糖苷 (Eriodictyol-7,3'-diglucoside)^[6]; 此后 Shahat^[8] 报道从 *C. sinaica* 中分离得到花旗松素 ((+)-taxifolin)、花旗松 3-O-β-阿拉伯吡喃糖苷 ((+)-taxifolin 3-O-β-arabinopyranoside) 和花旗松 3-O-β-吡喃木糖苷 ((+)-taxifolin 3-O-β-xylopyranoside)。

1.2 黄烷及其聚合物

这类化合物在山楂中含量也比较高, 基本单元为儿茶素 ((+)-catechin)、表儿茶素 ((-)-epicatechin)^[9] 和白矢车菊素 (leucocyanidin), 聚合物则是以这三者相互聚合的一系列化合物。二聚体如前花鞣 A₂ (proanthocyanidin A₂)、前花青素 B₂、B₄、B₅ (procyanidin B₂、B₄、B₅)^[10]、二聚白矢车菊素 (dimericleucocyanidin) 等, 三聚体如前花青素 C₁ (procyanidin C₁) 等, 四聚体如前花青素 D₁ (procyanidin D₁) 等, 五聚体如前花青素 E₁ (procyanidin E₁) 等。

1.3 三萜类化合物

山楂中三萜类化合物有乌苏烷型、环阿屯烷型、齐墩果烷型、羊毛脂烷型和羽扇豆烷型这 5 种

收稿日期: 2010-04-25

基金项目: 国家自然科学基金“基于代谢组学的三维模式研究血脂灵片降脂作用的物质基础及作用机制” (30973932)

作者简介: 吴士杰 (1985—), 女, 河北人, 天津中医药大学研究生。研究方向: 中药学。E-mail: hbwsj2008@163.com

* 通讯作者 肖学风 (1966—), 女, 副教授, 硕士生导师。E-mail: kai1219@163.com

类型。乌苏烷型有熊果酸(ursolic acid)^[11]、科罗索酸(corosolic acid)^[12]；环阿屯烷型有环阿屯(cycloartenol)^[13]；齐墩果烷型有 β -香树脂(β -amyrin)、熊果醇(uvaol)^[14]、齐墩果酸(oleanolic acid)^[15]、山楂酸(crataegolic acid)；羊毛脂烷型有牛油树醇(Butyrospermol)、24-亚甲基-24-二氢羊毛脂甾醇(24-Methylene-24-dihydrolanosterol)^[15-16]；羽扇豆烷型有白桦醇(betulin)^[17]。

1.4 甾体类

甾体类化合物主要有 β -谷甾醇(β -sitosterol)、 β -胡萝卜苷(β -daucosterol)^[18]、豆甾醇(stigmasterol)^[15]等。

1.5 有机酸类

主要包括酚酸类和其它有机酸类，酚酸类成分有安息香酸(benzoic acid)、没食子酸(gallic acid)、原儿茶酸(protocatechuic acid)、绿原酸(chlorogenic acid)、 β -香豆酸(β -coumaric acid)、咖啡酸(caffeic acid)、阿魏酸(ferulic acid)、茴香酸(anisic acid)、香草酸(vanillic acid)、丁香酸(syringic acid)、龙胆酸(gentisic acid)等；其它有机酸类包括苹果酸(malic acid)、枸橼酸(citric acid)、奎尼酸(quinic acid)、丙酮酸(pyruvic acid)、酒石酸(tartaric acid)、棕榈酸(palmitic acid)、硬脂酸(stearic acid)、油酸(oleic acid)、亚油酸(linoleic acid)、琥珀酸(succinic acid)、延胡索酸(fumaric acid)、2-(4-羟基苯)苹果酸(2-(4-hydroxybenzyl) malic acid)、赤霉酸(gibberellic acid)、抗坏血酸(ascorbic acid)等。

1.6 氨基酸类

山楂中含有一些氨基酸，如谷氨酸盐(glutamine)、甲硫氨酸亚砷(methionine sulfoxide)、天冬氨酸(aspartic acid)、天冬酰胺酸(asparagine)、谷氨酸(glutamic acid)、肌氨酸(sarcosine)、瓜氨酸(citrulline)、脯氨酸(proline)、氨基乙酸(glycine)、丙氨酸(alanine)和缬氨酸(valine)等。

2 山楂的药理作用

2.1 调血脂作用

现代研究证明，山楂提取物能明显地降低实验性高脂血症的家兔和乳大鼠的血脂，并对实验性动脉粥样硬化有治疗作用^[19-21]。张淑娥^[22]应用降脂冲剂(草决明、生山楂、郁金等)，用药前后血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆

固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)水平变化有显著性差异，说明其有较好的降脂作用。

山楂总黄酮表现出显著的降血脂作用，对高脂血症所致大鼠血管功能损伤具有明显保护作用，其机制可能与血清中一氧化氮(NO)的升高、内皮素(ET)合成减少有关^[23]。刘北林等^[24]用70%乙醇超声15 min提取的山楂黄酮能够降低高脂大鼠血清中TC、TG和LDL-C的量，升高大鼠血清中高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的量。研究表明，山楂降血脂的有效成分为金丝桃苷和熊果酸^[25]。实验观察到，从山楂中用石油醚萃取、硅胶柱色谱、石油醚-醋酸乙酯梯度洗脱分离得到的熊果酸、金丝桃苷，均能显著降低高脂小鼠血清TC，升高HDL-C，说明其有提高小鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)活性的作用，这一作用可以明显降低高脂血症时氧自由基(OFR)对血管内皮的损伤，防止血管粥样硬化的形成^[26]。

2.2 保肝作用

生山楂可降低高脂饲料所致SD大鼠肝组织丙二醛(MDA)、TC、TG的量，清除肝内堆积的三酰甘油，减少脂肪酸(FFA)对肝细胞毒性作用。使谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)指标降低，达到降血脂、保肝作用^[27]。黄酮类化合物对多种原因引起的肝损伤具有显著的保护作用^[28]，金丝桃苷也具有一定的改善肝功能的疗效^[29]。

2.3 降压作用

以较小剂量山楂的流浸膏、黄酮提取物或其水解产物注射于麻醉猫、麻醉兔或麻醉小鼠，均有缓慢而持久的降压作用，其降压机制以扩张外周血管为主^[30]。山楂中的黄酮苷及复杂的二聚黄酮和多聚黄酮类，有显著的扩张血管、降低血压作用^[31]。

2.4 助消化作用

山楂可单味应用，亦可与神曲、麦芽、莱菔子等配伍，加强消食化积之功。其含V_C、V_B、胡萝卜素及多种有机酸，口服能增加胃中消化酶的分泌，所含蛋白酶、脂肪酸，可促进肉食分解消化。山楂醇提液对受刺激兔、鼠离体胃肠平滑肌收缩具有明显的抑制作用^[32]，表明服山楂对胃肠功能紊乱有明显调节作用，达到健脾消食作用。

2.5 强心作用

山楂具有增加心肌收缩力、增加心输出量、减慢心律的作用；可扩张冠状动脉血管、增加冠状动

脉流量、降低心肌耗氧量和心肌氧利用率,改善心肌的血氧供应,并能降低外周阻力,对心血管系统起到调整和改善效果^[33]。iv 山楂提取物可对抗家兔因注射脑垂体后叶色素引起的心律失常^[19]。山楂黄酮还能缩小心肌梗死范围。山楂的扩冠机制与其 β -肾上腺素受体激动作用有关。山楂黄酮提取物良好的药理、临床试验结果预示着它将作为合成药物的代用品,成为慢性心衰植物药治疗的新选择。

2.6 抗氧化作用

山楂中抗氧化作用的活性物质是其中的主要成分黄酮,这是公认的最具抗氧化潜力的一类化合物^[34]。山楂醇提物对羟自由基和超氧阴离子有清除和生成抑制作用,作用强度随提取物的质量浓度增加而增加^[35]。山楂水煎剂可提高D-半乳糖致衰小鼠血清总抗氧化能力(TAA)、红细胞内超氧化物歧化酶(SOD)活性及红细胞膜 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,并能降低脑组织中 Ca^{2+} 和MDA的量;实验结果还显示,脑组织中MDA水平与 Ca^{2+} 存在一定相关性,证明脑细胞内 Ca^{2+} 水平上升可以作为衰老的一个指标,山楂能增强机体抗氧化能力,具有一定的抗衰老作用^[36,37]。

2.7 抗肿瘤、抑制畸变作用

山楂总黄酮对正常细胞的生长无明显影响,但能使肿瘤细胞内钙浓度明显升高,体外通过钙超载抑制Hep-2细胞,进而导致细胞凋亡。山楂总黄酮可通过抑制肿瘤细胞DNA的生物合成,从而阻止肿瘤细胞的分裂繁殖^[38]。山楂提取物对环磷酰胺致小鼠精子畸变有抑制作用,使精子畸变的数目显著下降,可能与山楂中含有的大量亚油酸及 V_C 有关^[39]。

2.8 抗菌作用

山楂对多种杆菌和球菌有抵抗作用,如福氏杆菌、宋氏杆菌、斯密士杆菌、变形杆菌、奈氏杆菌、炭疽杆菌、白喉杆菌、伤寒杆菌和溶血性链球菌等。李长青等^[40]研究以山楂核提取物为主要杀菌成分的皮肤消毒剂,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌具有较好的杀菌效果,且稳定性较好。林玲^[41]报道,用山楂榨取的原液对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、大肠杆菌等均有一定的抑制作用。

2.9 免疫调节作用

采用100%山楂煎剂0.2 mL/kg 体质量 ig 小

鼠,证实山楂煎剂对小鼠胸腺和脾质量、T淋巴细胞转化率、T淋巴细胞ANAE⁽⁺⁾(酸性 α -醋酸萘酯酶)细胞率、小鼠红细胞C₃b受体花环率及红细胞免疫复合物(IC)花环率均有明显增高作用,说明其对小鼠细胞免疫有促进作用^[42]。

3 展望

目前,以天然植物药为主的天然药物越来越被重视。山楂属于药食同源的传统中药材,通过对山楂的化学研究发现,山楂核、山楂叶也含有丰富的活性成分可以药用,扩大了山楂的药用范围。我国盛产山楂,近几年来,其在心脑血管系统疾病中的防治作用成为许多学者的研究热点,有希望开发成为新型的防治心脑血管系统疾病的药物。若充分利用山楂这一可再生资源去研发生产新药,将会取得巨大的经济效益和社会效益。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 22.
- [2] Melikoglu G, Mericli F, Mericli A H. Flavonoids of *Crataegus orientalis* [J]. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 1999, 138 (7): 351-352.
- [3] Melikoglu G, Mericli A H. Flavonoids of *Crataegus stevenii* [J]. *Pharmazie*, 2000, 55 (4): 326-327.
- [4] 刘荣华, 余伯阳. 山里红叶化学成分研究[J]. 中药材, 2006, 29 (11): 1169-1173.
- [5] 孙敬勇, 杨书斌, 谢鸿霞, 等. 山楂化学成分研究[J]. 中草药, 2002, 33 (6): 483-486.
- [6] 张培成, 徐绥绪. 山楂叶化学成分研究[J]. 药学报, 2001, 36 (10): 754-757.
- [7] 刘荣华, 邵峰, 邓雅琼, 等. 山楂化学成分研究进展[J]. 中药材, 2008, 31 (7): 1100-1103.
- [8] Shahat A A, Ismail S I, Hammouda F M, et al. Anti-HIV activity of flavonoids and proanthocyanidins from *Crataegus sinaica* [J]. *Phytomedicine*, 1998, 5 (2): 133-136.
- [9] Mousallamy E, Amani M D. Chemical investigation of the constitutive flavonoid glycosides of the leaves of *Crataegus sinaica* [J]. *Nat Prod Sci*, 1998, 4 (2): 53-57.
- [10] Ulla S, Heikki V, Risto K, et al. Isolation and identification of oligomeric procyanidins from *Crataegus* leaves and flowers [J]. *Phytochemistry*, 2002, 60 (8): 821-825.
- [11] 斯建勇, 陈迪华, 高光跃. 云南山楂叶化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1998, 23 (7): 422-423.
- [12] Woo P S, Soo Y C, Kyu L H. Chemical components from

- the fruits of *Crataegus pinnatifida* var. *psilosa* [J]. *Saengyak Hakhoechi*, 1994, 25 (4): 328-335.
- [13] Carmen A, Dolores G, Teresa S, *et al.* Influence of the parasite *Viscum cruciatum* Sieber on the chemical constituents of *Crataegus monogyna* Jacq [J]. *J Biosci*, 2001, 56 (11/12): 1091-1094.
- [14] Sun M B, Ho K Y, Lee S M, *et al.* Cytotoxic triterpenes from *Crataegus pinnatifida* [J]. *Arch Pharm Res*, 2000, 23 (2): 155-158.
- [15] 孙晓飞, 姚乾云. 山楂核的化学成分[J]. 中草药, 1987, 18 (10): 441-454.
- [16] Garcia M D, Saenz M T, Ahumada M C, *et al.* Isolation of three triterpenes and several aliphatic alcohols from *Crataegus monogyna* Jacq [J]. *J Chromatog*, A, 1997, 767 (1-2): 340-342.
- [17] 时岩鹏, 丁杏苞. 山楂化学成分的研究[J]. 中草药, 2000, 31 (3): 173-174.
- [18] 张培成, 徐绥绪, 郭 虹. 山楂果化学成分的研究[J]. 沈阳化工学院学报, 1999, 13 (2): 87-89.
- [19] 李义奎. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992.
- [20] 杨宇杰, 林 静, 王春民, 等. 山楂叶总黄酮对大鼠高脂血症早期干预的实验研究[J]. 中草药, 2008, 39 (12): 1848-1850.
- [21] 叶希韵, 张 隆, 沈 菊, 等. 山楂叶总黄酮对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J]. 中草药, 2005, 36 (11): 1683-1686.
- [22] 张淑娥. 降脂冲剂治疗原发性高脂血症的临床观察[J]. 北京医科大学学报, 1998, 30 (1): 81.
- [23] 杨宇杰, 王春民, 党晓伟, 等. 山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血管功能损伤的保护作用[J]. 中草药, 2007, 38 (11): 1687-1690.
- [24] 刘北林, 董继生, 倪小虎, 等. 山楂总黄酮提取及降血脂研究[J]. 食品科学, 2007, 28 (5): 324-327.
- [25] 李贵海, 孙敬勇, 张希林, 等. 山楂降血脂有效成分的实验研究[J]. 中草药, 2002, 33 (1): 50-52.
- [26] 宋学玲, 王宝芝. 山楂的化学成分与临床应用[J]. 甘肃中医, 2007, 20, (10): 47-48.
- [27] 李 晶, 冯五金. 生山楂、泽泻、莪术对大鼠脂肪肝的影响及其交互作用的实验研究[J]. 山西中药, 2006, 22 (3): 57-59.
- [28] 黄河胜, 马传庚, 陈志武. 黄酮类化合物药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2000, 25 (10): 589-592.
- [29] 黄 凯, 杨新波, 黄正明. 金丝桃苷药理作用研究进展[J]. 药学进展, 2009, 28 (8): 1046-1048.
- [30] 董昆山. 现代临床中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998.
- [31] 杨小平. 山楂的药用价值[J]. 吉林医学信息, 1998 (2): 41.
- [32] 王筠默. 中药药理学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1983.
- [33] 鞠晓云, 方泰惠, 张文通. 山楂叶总黄酮冻干粉对麻醉犬冠脉结扎所致心肌梗死的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21 (6): 381-383.
- [34] 曾绍晖, 颂晓虹, 赵 彪. 山楂叶茶水提取物抗氧自由基作用的研究[J]. 首都医科大学学报, 1996, 21 (14): 245.
- [35] 黄沛力, 曾绍晖. 银杏叶、山楂叶对氧自由基的清除作用[J]. 中国中药杂志, 1996, 21 (4): 245.
- [36] 王建光, 杨新宇, 叶 辉, 等. 山楂对 D-半乳糖致衰小鼠抗氧化系统及钙稳态影响的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23 (9): 609-610.
- [37] 兰文军, 郑筱祥. 山楂叶提取物对人脐静脉内皮细胞中过氧化氢的清除作用[J]. 中草药, 2005, 36 (3): 414-416.
- [38] 张 妍, 李厚伟, 孙建平, 等. 山楂果总黄酮的提取分离及体外抗肿瘤活性[J]. 中草药, 2004, 35 (7): 787-789.
- [39] 崔太昌. 山楂提取物对环磷酰胺致小鼠精子畸变的抑制作用[J]. 中国公共卫生, 2002: 266-266.
- [40] 李长青, 吴 伟, 佟 颖. 山楂核提取物杀菌效果及影响因素的研究[J]. 中国消毒学杂志, 2007, 24 (1): 50-52.
- [41] 林 玲. 山楂液杀灭微生物作用及其影响因素的试验观察[J]. 中国消毒杂志, 2000, 17 (2): 85.
- [42] 常 江, 金治苹, 高 光. 山楂煎剂对小鼠细胞免疫的影响[J]. 包头医学院学报, 1996, 12 (4): 10.