

芙蓉菊化学成分及其生物活性研究进展

吴琦¹, 王亚君², 赵琳¹, 杨秀伟^{3,4*}, 马爱进^{1*}

1. 中国标准化研究院 食品与农业标准化研究所, 北京 100191

2. 厦门市食品药品质量检验研究院, 福建 厦门 361012

3. 北京大学 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京 100191

4. 北京大学 药学院天然药物学系, 北京 100191

摘要: 芙蓉菊 *Crossostephium chinense* 为菊科蕲艾属植物, 主要分布在我国东南部地区及东南亚各国。芙蓉菊叶入药有祛风湿、消肿毒的作用; 根入药治疗风湿关节痛和胃脘冷痛; 广东民间用其治疗糖尿病, 效果良好。现代研究显示芙蓉菊中含有挥发油、黄酮类、倍半萜类、三萜类、香豆素类、多糖等化学成分; 其提取物或单体具有抗糖尿病、抗氧化、镇痛消炎、保肝、抗增殖等生物活性, 在治疗糖尿病等方面具有潜在开发前景。

关键词: 芙蓉菊; 三萜; 黄酮; 生物活性; 抗糖尿病

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 12-1821-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.030

Advances in studies on active components and their biological activities in *Crossostephium chinense*

WU Qi¹, WANG Ya-jun², ZHAO Lin¹, YANG Xiu-wei^{3,4}, MA ai-jin¹

1. China National Institute of Standardization, Beijing 100191, China

2. Xiamen Institute for Food and Drug Quality Control, Xiamen 361012, China

3. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Natural Medicines, Peking University, Beijing 100191, China

4. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: *Crossostephium chinense* is a plant of the genus *Crossostephium* Less in the family Asteraceae. It widely distributes in the coast area of the southeastern part of China, and Southeast Asian countries. The leaves of *Crossostephium chinense* used as medicine have the effect of dispelling wind and dampness, and dispersing swelling and toxin. The roots of *Crossostephium chinense* can be used to treat rheumatoid arthritis and cold pain in stomach duct. Folk people in Guangdong have described its usage for the treatment of diabetes mellitus with good effect. Modern researches reveal that it contains chemical constituents like volatile oils, flavonoids, sesquiterpenes, triterpenes, coumarins, and polysaccharides, and its chemical constituents have various biological activities in antidiabetes, antioxidation, anti-inflammation, liver-protecting, and anti-proliferation. These results provide some insights for its further research and development in the treatment of diabetes.

Key words: *Crossostephium chinense*; triterpenes; flavones; biological activities; antidiabetic

菊科蕲艾属 *Crossostephium* Less. 植物全世界有 4 种, 原产中亚、东亚、菲律宾和美国加利福尼亚, 我国有芙蓉菊 *C. chinense* (L.) Makino ex cham. Et Schlecht. 1 种, 主要分布在长江以南地区。清代的《植物名实图考》中将芙蓉菊称为蕲艾, 其别名有玉芙蓉、海芙蓉、千年艾、白香菊、白艾、香菊等。

芙蓉菊的叶入药始载于《本草纲目》, 称为香菊, 能祛风湿、消肿毒, 治疗风寒感冒、痈疽、疔疮。根入药治疗风湿关节痛和胃脘冷痛^[1]。民间常用芙蓉菊作为治疗小儿惊风的草药, 同时还有解除麻痘作痒的功效; 在广东民间用其全草治疗糖尿病。

现代研究证明, 芙蓉菊含有挥发油类^[2-4]、黄酮

收稿日期: 2017-08-24

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFF0202300)

作者简介: 吴琦 (1981—) 女, 助理研究员, 博士, 研究方向为生物技术标准化。Tel: (010)58811653 E-mail: wuqi@cnis.gov.cn

*通信作者 杨秀伟, 教授, 博士生导师, 研究方向为活性天然产物与创新药物。Tel: (010)82805106 E-mail: xwyang@bjmu.edu.cn

马爱进, 研究员, 主要从事生物技术标准化研究。Tel: (010)58811647 E-mail: maaj@cnis.gov.cn

类^[5-7]、萜类和香豆素类^[8-10]等化学成分,其提取物或单体化合物具有抗糖尿病、抗氧化等生物活性。本文将结合相关文献,系统地概述芙蓉菊中化学成分和生物活性的研究进展,为从天然产物里研发抗糖尿病新药提供线索。

1 化学成分研究

1.1 挥发油类化合物

翁长功等^[2]从芙蓉菊中分离得到挥发油,通过鉴定,发现挥发油中含有蒎烯、茨烯、茨酮和茨醇。

莊孟昀等^[3]用水蒸气蒸馏法经溶剂萃取、碱处理等得到芙蓉菊的中性挥发油,用傅氏转换红外光谱(FT-IR)、气相色谱(GC)、气质联用(GC-MS)、核磁(NMR)、无畸变极化转移增强核磁(DEPT)等谱学方法从中确认了 α -蒎烯、杜松烯、 β -金合欢烯、柠檬烯、2,4(8)-*p*-methadiene、 δ -榄香烯、 β -石竹烯、萹烯、茨烯、 γ -依兰油烯、1,8-桉叶素、driminol、3-对-孟烯-9-醇、 α -杜松醇等14个成分。

邹磊等^[4]用水蒸气蒸馏法提取芙蓉菊全草挥发油,得率为0.834%。GC-MS分析挥发油的化学组成,共检出232个成分,归一化法分析各成分的相对含量,联机检索鉴定了56个化合物,其含量占总挥发油的62.59%。结果,芙蓉菊挥发油化学成分主要包括萜类和长链脂肪族化合物。其中异石竹烯的量最高,为14.94%,棕榈酸的量为4.63%,石竹烯氧化物的量为3.80%,(-)-斯巴醇的量为3.07%。

1.2 黄酮类化合物

傅德贤等^[5]从芙蓉菊干燥全草的70%乙醇提取物中分离得到6个黄酮类化合物,经光谱分析鉴定为:5,7-二羟基-3',4',5'-三甲氧基黄酮、粗毛豚草素(hispidulin)、5',5,7,-三羟基-3',4'-二甲氧基黄酮(apometzgerin)、万寿菊黄素-3,6,7-三甲醚、石杉黄素(selagin)和槲皮素-7-O- β -D-葡萄糖苷。

吴琦等^[6]从芙蓉菊全草中分离得到柯伊利素(chrysoeriol)和槲皮万寿菊素-3,6-二甲醚(axillarin, quercetagenin-3,6-dimethylether)。

Uehara等^[7]从芙蓉菊叶中分离得到了粗毛豚草素、5',5,7,-三羟基-3',4'-二甲氧基黄酮、万寿菊黄素-3,6,7-三甲醚(chrysosplenol D)、木犀草素、芹菜素、柯伊利素、5,7,4'-三羟基-6,3',5'-三甲氧基黄酮、合金欢素、菊黄素(cirsimaritin)、3-甲氧基槲皮素、槲皮万寿菊素-3,6-二甲醚、条叶菊素(cirsiliol)、5,7,3'-三羟基-6,4',5'-三甲氧基黄酮、木犀草素-3',4'-二甲醚、甲基条叶菊素、异泽兰黄素、泽兰黄酮和5,7,3',4'-

四羟基-6,5'-二甲氧基黄酮、木犀草素-7-O- β -D-葡萄糖苷、芹菜素-7-O-芸香糖苷、芦丁和槲皮素-3,7-二-O-葡萄糖苷。

从芙蓉菊全草和叶中分离得到的黄酮类化合物主要是黄酮和黄酮醇类化合物,取代基分别为羟基或甲氧基。其母核结构见图1,化合物结构见表1。需要说明的是,在文献8中,化合物名称为cilsimaritin,经与原作者确认,正确名称为表1中的cirsimaritin。

1.3 倍半萜类化合物

杨秀伟等^[8]从芙蓉菊的全草中分离得到了草蒿素(artemin)和艾菊素(tanacetin)两个倍半萜类化合物,通过晶体X-射线衍射技术研究了其结构,应用1D和2D NMR脉冲梯度场反相技术(¹H-¹H gCOSY、gHMQC、gHMBC)进行了其碳氢NMR信号全归属。

吴琦等^[9]从芙蓉菊全草中分离得到1个新的倍半萜化合物,命名为芙蓉菊素(crossostephin)。

1.4 三萜类化合物

Sasaki等^[10]从芙蓉菊的根和茎中分离得到蒲公英赛醇(taraxerol)、蒲公英赛醇醋酸酯和蒲公英赛酮(taraxerone)3个三萜类化合物。

杨秀伟等^[11]从芙蓉菊全草中不仅分离得到了蒲公英赛醇、蒲公英赛醇乙酸酯2个三萜类成分,还分离得到了 α -香树脂醇乙酯(α -amyrin acetate)、 β -香树脂醇乙酯、3 β -乙酰氧基-12-乌苏烯-11-酮等三萜类化合物。

1.5 香豆素类化合物

吴琦等^[9]从芙蓉菊全草中分离得到1个新的香豆素成分,命名为二聚东莨菪素(biscooletin)和两个已知的香豆素类成分,分别为东莨菪素(scopoletin)和东莨菪苷(scopolin)。

1.6 其他

芙蓉菊中还含有一些其他类成分,包括羟基苯乙酮、尿嘧啶、5-O-甲基-肌醇、 β -谷甾醇和胡萝卜苷等^[11]。

2 生物活性

大量药理研究表明,芙蓉菊及其化学成分具有广泛的生物活性,如防治糖尿病、抗氧化、镇痛消炎、保肝、抗增殖等作用。

2.1 防治糖尿病

吴琦等^[6]采用体外 α -葡萄糖苷酶抑制活性跟踪方法和各种柱色谱技术对芙蓉菊全草进行了系统

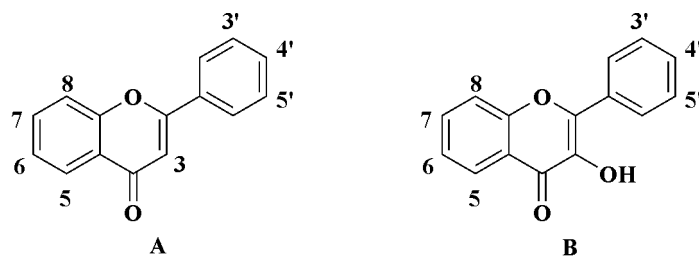


图 1 黄酮类 (A)、黄酮醇类 (B) 化合物结构母核
Fig. 1 Parent structure of flavonoids (A) and flavonols (B)

表 1 芙蓉菊中黄酮类化合物
Table 1 Flavonoids in *Crossostephium chinense*

序号	中文名称	英文名称	母核	取代基	分子式	CAS 号
1	芹菜素 ^[8]	apigenin	A	5,7,4'-OH	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	520-36-5
2	木犀草素 ^[8]	luteolin	A	5,7,3',4'-OH	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	491-70-3
3	粗毛豚草素 ^[6, 8]	hispidulin	A	5,7,4'-OH; 6-OMe	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	1447-88-7
4	柯伊利素 ^[7, 8]	chrysoeriol	A	5,7,4'-OH; 3'-OMe	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	491-71-4
5	木犀草素-3',4'-二甲醚 ^[8]	luteolin-3',4'-dimethylether	A	5,7-OH; 3',4'-OMe	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	4712-12-3
6	石杉黄素 ^[6]	selagin	A	5,7,3',4'-OH;5'-OMe	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	60303-28-8
7	泽兰黄酮 ^[8]	nepetin	A	5,7,3',4'-OH;6-OMe	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	520-11-6
8	蓟黄素	cirsimaritin	A	5,4-OH; 6,7-OMe	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	6601-62-3
9	5,7,5',-三羟基-3',4'-二甲氧基黄酮 ^[6, 8]	apometzgerin	A	5,7,5'-OH;3',4'-OMe	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	76900-87-3
10	合金欢素 ^[8]	jaceosidin	A	5,7,4'-OH;6,3'-OMe	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	18085-97-7
11	条叶蓟素 ^[8]	cirsiliol	A	5,3',4'-OH;6,7-OMe	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	34334-69-5
12	5,7-二羟基-3',4',5'-三甲氧基黄酮 ^[6]	tricetin-3',4',5'-trimethylether	A	5,7-OH;3',4',5'-OMe	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	18103-42-9
13	异泽兰黄素 ^[8]	eupatilin	A	5,7-OH;6,3',4'-OMe	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	22368-21-4
14	甲基条叶蓟素 ^[8]	cirsilineol	A	5,4'-OH;6,7,3'-OMe	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	41365-32-6
15	5,7,3',4'-四羟基-6,5'-二甲氧基黄酮 ^[8]	5,7,3',4'-tetrahydroxy-6,5'-dimethoxyflavone	A	5,7,3',4'-OH;6,5-OMe	C ₁₇ H ₁₄ O ₈	79154-47-5
16	5,7,4'-三羟基-6,3',5'-三甲氧基黄酮 ^[8]	5,7,4'-trihydroxy-6,3',5'-trimethoxyflavone	A	5,7,4'-OH;6,3',5'-OMe	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	76015-42-4
17	5,7,3'-三羟基-6,4',5'-三甲氧基黄酮 ^[8]	5,7,3'-trihydroxy-6,4',5'-trimethoxyflavon	A	5,7,3'-OH;6,4',5'-OMe	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	78417-26-2
18	木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷 ^[8]	luteolin-7-O-β-D-glucoside	A	5,3',4'-OH;7-OGlu	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	5373-11-5
19	芹菜素-7-O-芸香糖苷 ^[8]	apigenin-7-O-rutinoside	A	5,4'-OH;7-Rha	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	552-57-8
20	3-甲氧基槲皮素 ^[8]	quercetin-3-Me ether	B	5,7,3',4'-OH;3-OMe	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	1486-70-0
21	槲皮万寿菊素-3,6-二甲醚 ^[7, 8]	axillarin, quercetagenin-3,6-dimethylether	B	5,7,3',4'-OH;3,6-OMe	C ₁₇ H ₁₄ O ₈	5188-73-8
22	万寿菊素-3,6,7-三甲醚 ^[6, 8]	chrysosplenol-D (quercetagenin-3,6,7-trimethylether)	B	5,3',4'-OH;3,6,7-OMe	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	14965-20-9
23	槲皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷 ^[6]	quercetin-7-O-β-D-glucoside	B	3,5,3',4'-OH;7-OGlu	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	6743-96-0
24	芦丁 ^[8]	quercetin-3-O-β-D-rutinoside	B	5,7,3',4'-OH;3-Rha	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	36535-79-2
25	槲皮素-3,7-二-O-葡萄糖苷 ^[8]	quercetin-3,7-di-O-glucoside	B	5,3',4'-OH;3,7-OGlu	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	6892-74-6

的化学成分分离与纯化,发现芙蓉菊 70%乙醇提取物的醋酸乙酯萃取部位和水溶性部位对 α -葡萄糖苷酶活性具有较强的抑制作用,醋酸乙酯萃取物的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 (292.78 ± 4.43) mg/L, 残留水层的为 (208.18 ± 13.29) mg/L, 抑制活性均较好,抑制率显著高于其他萃取物以及阳性对照药阿卡波糖 [$IC_{50} = (315.86 \pm 24.89)$ mg/L]。同时,从上述两个部位中提取分离得到的东莨菪素、粗毛豚草素、柯伊利素、万寿菊黄素-3,6,7-三甲基醚、石杉黄素和槲皮万寿菊素-3,6-二甲醚对 α -葡萄糖苷酶活性均有较强的抑制作用, IC_{50} 值分别为 (34.36 ± 2.06) 、 (146.28 ± 12.44) 、 (246.26 ± 8.73) 、 (74.06 ± 3.83) 、 (42.19 ± 5.25) μ mol/L 和 (136.20 ± 25.73) μ mol/L, 强于相同条件下的阳性对照药阿卡波糖 [$IC_{50} = (489.25 \pm 38.55)$ μ mol/L], 抑制作用类型属于竞争性抑制,这些化合物可能是芙蓉菊防治糖尿病的物质基础。

车今智等^[12]采用体外原代小鼠胰岛组织培养模型,考察芙蓉菊寡糖对胰岛分泌功能的影响。采用多级提取的方式从芙蓉菊枝和叶中分离得到芙蓉菊多糖,经脱色、除蛋白、部分酸水解后得到芙蓉菊寡糖。芙蓉菊寡糖经活性炭柱层析,不同浓度的乙醇溶液洗脱,得到 4 个洗脱组分。用浓度为 5.5 mmol/L 葡萄糖溶液培养胰岛细胞 2 h 作为对照组,检测胰岛素分泌值作为参照指标;将胰岛和 1 mg/mL 芙蓉菊寡糖洗脱组分培养 2 h,检测胰岛素含量,考察芙蓉菊寡糖各洗脱组分对正常胰岛分泌功能的影响。结果显示,对照组中胰岛素含量为 (7.694 ± 1.177) mIU/L,芙蓉菊寡糖水洗脱组分的胰岛素含量为 (8.506 ± 1.162) mIU/L,5%乙醇洗脱组分的胰岛素含量为 (9.689 ± 1.320) mIU/L。以浓度为 22.2 mmol/L 葡萄糖培养胰岛 48 h,检测胰岛素分泌值为参照指标;将胰岛在 1 mg/mL 芙蓉菊寡糖洗脱组分培养 48 h,检测胰岛素含量,考察芙蓉菊寡糖各洗脱组分对高糖损伤胰岛分泌功能的影响。结果显示,对照组的胰岛素含量为 (8.907 ± 1.392) mIU/L,5%乙醇洗脱组胰岛素含量为 (9.762 ± 1.237) mIU/L。该实验结果显示芙蓉菊寡糖水洗脱组分、5%乙醇洗脱组分在 1.0 mg/mL 剂量下对于正常胰岛素的分泌水平有不同程度的促进作用,芙蓉菊寡糖 5%乙醇洗脱组分对于高糖损伤胰岛细胞也有一定的促分泌作用。

邹磊等^[13]采用体外模型,用含有浓度为 0.1

mmol/L 的单体化合物的培养基培养胰岛细胞 2 h,用格列苯脲和二甲双胍两种临床用药及前后均未加入受试化合物的培养基作对照,研究了芙蓉菊中的单体化合物对大鼠胰岛分泌胰岛素的影响。结果显示,加入万寿菊黄素-3,6,7-三甲醚后,胰岛素的分泌水平 (2.076 ± 0.214) 比加入前升高,约为空白对照组分泌水平的 2 倍,且差异有统计学意义 ($P < 0.01$);约为阳性对照药二甲双胍 (1.471 ± 0.053) 的 1.4 倍,也有统计学差异 ($P < 0.05$)。加入 5-O-甲基-肌醇后胰岛素的分泌水平 (1.518 ± 0.036) 比加入前升高,高于空白对照组约 1.5 倍,有统计学差异 ($P < 0.05$)。结果提示万寿菊黄素-3,6,7-三甲醚和 5-O-甲基-肌醇对体外培养的原代大鼠胰岛有促进胰岛素分泌的作用。因此认为芙蓉菊对糖尿病的防治作用可能与其含有的万寿菊黄素 3,6,7-三甲醚和 5-O 甲基-肌醇有关。

Fawzy 等^[14]通过检测在体四氧嘧啶糖尿病模型大鼠给药前后血糖和胰岛素水平,研究了芙蓉菊中的单体化合物槲皮素-7-O- β -D-葡萄糖苷抗糖尿病活性。以相当于体质量 50 mg/kg 的剂量给予四氧嘧啶糖尿病模型大鼠槲皮素-7-O- β -D-葡萄糖苷,持续给药 8 周,测定大鼠体内的血糖和胰岛素水平。结果显示,从第 4 周开始,大鼠血液中葡萄糖水平与对照组相比明显下降,在第 8 周时为 (131.2 ± 4.8) mg/L,与给药前血糖水平 $[(268.1 \pm 9.3)$ mg/L]相比,下降约 51%;胰岛素水平也较对照组有明显增加,第 8 周时胰岛素水平为 (27.2 ± 0.8) μ U/mL,给药前胰岛素水平为 (9.7 ± 0.2) μ U/mL。说明槲皮素-7-O- β -D-葡萄糖苷通过促进胰岛素的分泌而降低体内血糖水平,具有一定的抗糖尿病活性。

2.2 抗氧化作用

Chang 等^[15]采用体外模型,以谷胱甘肽、丁基羟基甲苯和芦丁为对照,用 2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐 (ABTS) 自由基清除法,1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH)、氮氧化物和超氧化物自由基清除能力,铁螯合能力和脂质过氧化法为指标评价芙蓉菊水提取物和甲醇提取物的抗氧化活性。在 ABTS 自由基清除模型中,水提取物抗氧化作用 $[(0.46 \pm 0.02)$ mmol/L] 强于甲醇提取物 $[(0.15 \pm 0.01)$ mmol/L],但仅为芦丁 $[(4.83 \pm 0.65)$ mmol/L] 的 10%。在 DPPH 自由基清除实验中,水提取物抗氧化作用 [IC_{50} 为 (177.40 ± 0.75) μ g/mL] 强于甲醇提取物的抗氧化作用 [IC_{50} 为 $(1\ 060.88 \pm 3.98)$ μ g/mL]。在

超氧化物自由基清除能力实验中,水提物的作用[IC₅₀为(342.51±1.71) μg/mL]强于甲醇提取物[(697.98±0.87) μg/mL]。结果显示芙蓉菊水提物和甲醇提取物可剂量相关地清除自由基,水提物的抗氧化活性强于甲醇提取物。

孟雪等^[16]采用DPPH自由基、还原力、超氧阴离子、羟自由基4种体外抗氧化模型,用维生素C作对照研究芙蓉菊多糖的抗氧化活性。结果显示芙蓉菊粗多糖对DPPH自由基、还原力、超氧阴离子、羟自由基均有明显的清除能力,其中DPPH、超氧阴离子、羟自由基的EC₅₀值分别为0.273、0.669、0.594 mg/mL,对羟自由基清除能力强于维生素C。芙蓉菊多糖对自由基清除率与其质量浓度存在明显的量效关系。说明芙蓉菊多糖具有良好的体外抗氧化活性,作为天然抗氧化剂和自由基清除剂有进一步研究的价值。

姜涛等^[17]用小鼠在体模型研究槲皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷等单体化合物对于小鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和丙二醛(MDA)水平的影响。每天给动物ip 100 mg/kg 槲皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷,生理盐水作为空白对照,给药15 d后眼眶取血,分离血清,分别测定各指标。结果显示,槲皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷组的GSH-Px活性为(79.9±5.6) U/mL,与对照组[(65.9±4.6) U/mL]比较有一定差异;和对照组[(25.8±4.9) U/mL]相比,槲皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷组的SOD活性显著提高[(38.5±4.2) U/mL];给药大鼠血清中的MDA水平[(5.24±3.39) nmol/mL]则显著降低,对照组的MDA水平为(8.54±2.01) nmol/mL。该结果说明槲皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷具有很好的抗氧化作用。

2.3 镇痛消炎作用

Chang等^[18]应用醋酸诱导小鼠扭体试验和福尔马林诱导疼痛模型研究了芙蓉菊中东莨菪素的镇痛活性,用λ-角叉菜胶诱导大鼠足跖肿胀模型研究了东莨菪素的消炎活性。结果显示,东莨菪素(1、5、10 mg/kg)对小鼠醋酸扭体反应次数有显著抑制作用,1 mg/kg 东莨菪素对福尔马林诱导的后期疼痛有明显的抑制效果。10 mg/kg 东莨菪素可抑制λ-角叉菜胶诱导的大鼠足部肿胀,增加λ-角叉菜胶诱导后SOD、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性。东莨菪素(1或5 mg/kg)能明显降低λ-角叉菜胶诱导肿胀足部位的MDA水

平,降低血清中一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子(TNF-α)和前列腺素(PGR₂)的水平。东莨菪素(5或10 mg/kg)能降低诱导的诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶在肿胀足部的表达。东莨菪素的抗炎机制可能与通过增加肿胀足部SOD、CAT和GPx的活性而引起的MDA水平的降低。同时,东莨菪素可能影响NO、TNF-α和PGR₂的产生而产生抗炎作用。

Zafra-Polo等^[19]通过大鼠在体足趾肿胀模型,研究草蒿素的抗炎作用。发现草蒿素能减轻角叉菜胶引起的大鼠足趾肿胀,且其抗炎作用与剂量相关,在最低剂量15 mg/kg时能显示约15%的抗炎作用,在最高剂量90 mg/kg时能显示约40%抗炎作用,并发现α-甲基丁内酯环结构的存在对其抗炎作用影响不大。

2.4 保肝作用

Chang等^[20]研究了芙蓉菊水提物对经四氯化碳诱导的急性肝损伤大鼠的保肝作用,发现给药剂量为0.1、0.5 g/kg和1.0 g/kg的芙蓉菊水提物能显著降低经四氯化碳诱导的大鼠体内谷氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)的升高;硫代巴比妥酸反应活性物质(TBARS)测定中,能显著降低相关TBARS的水平;显著升高超SOD、CAT、GPx和谷胱甘肽(GSH)等酶活性;降低NO的产生和TNF-α的活化。作者推测芙蓉菊水提物对大鼠急性肝损伤的保护作用可能通过其清除自由基活性而实现的。经LC-MS-MS分析显示,东莨菪碱可能是芙蓉菊水提物保肝作用的物质基础。

2.5 抗肿瘤增殖活性

Chang等^[15]应用体外人肝癌hepG-2细胞模型研究了芙蓉菊不同溶剂提取物的抗增殖作用。结果显示芙蓉菊水提物[IC₅₀为(436.01±5.64) μg/mL]的抑制肿瘤增殖作用强于甲醇提取物[IC₅₀为(860.44±0.22) μg/mL],阳性对照芦丁的IC₅₀超过1 000 μg/mL。在该实验条件下,芙蓉菊水提物和甲醇提取物的抗肿瘤细胞增殖活性均显著强于芦丁。

2.6 多取代黄酮类化合物的肠吸收及外流性质

Wang等^[21]应用体外人源肠Caco-2单层细胞模型研究了芙蓉菊中6个多取代黄酮类化合物石杉黄素、5,7,5',-三羟基-3',4'-二甲氧基黄酮、5,7-二羟基-3',4',5'-三甲氧基黄酮、万寿菊黄素-3,6,7-三甲醚、粗毛豚草素和万寿菊黄素的吸收和外流性质。万寿菊黄素的双向渗透率较低,与阳性对照药阿替洛尔相似,

转运机制为穿细胞间连接被动转运途径。其余化合物的转运机制为透细胞被动转运途径,其表观渗透系数范围在 $10^{-6} \sim 10^{-5}$,且与时间和浓度相关。石杉黄素从底层到顶层的表观渗透系数明显大于从顶层到底层的表观渗透系数,提示外流机制的存在。经ATP抑制剂丙磺酸处理后,石杉黄素的外流被明显抑制;维拉帕米对石杉黄素的底层到顶层的转运没有影响,说明影响石杉黄素外流的是多药耐药蛋白(MRPs),而非P糖蛋白

3 结语

3.1 资源优势

芙蓉菊植株是少有的“白叶植物”,故被广泛用作景观植物,装点家居和城市绿化。华南地区广泛栽培芙蓉菊供欣赏和药用,浙江省台州市椒江东南洋面大陈岛主要亚灌木植被之一即为芙蓉菊^[11]。因此,开发为药用植物后,具有较为丰富的植物资源,不会引起资源紧缺。

3.2 防治糖尿病潜力

根据研究报道,我国成人糖尿病患病率已经超过11%,居世界首位^[22],研发有效的预防和治疗糖尿病药物已经迫在眉睫。芙蓉菊作为一味防治糖尿病的草药被民间应用,深入研究其降糖作用及其物质基础,可以为开发降糖药提供依据。前期研究证明芙蓉菊粗提物、东莨菪素、粗毛豚草素、柯伊利素、万寿菊黄素-3,6,7-三甲醚、石杉黄素和槲皮素-7-O- β -D-葡萄糖苷对 α -葡萄糖苷酶活性具有较强的抑制作用;寡糖水提物、5%乙醇洗脱组分、艾菊素、万寿菊黄素-3,6,7-三甲醚和5-甲基-肌醇对体外培养的大鼠胰岛有促进分泌胰岛素的作用;槲皮素-7-O- β -D-葡萄糖苷可明显降低大鼠血液中葡萄糖水平,显著增加胰岛素水平。可见芙蓉菊及其单体化合物具有良好的抗糖尿病新药开发前景。

3.3 建议

前期研究表明芙蓉菊具有良好的防治糖尿病的作用,通过该综述希望更多的研究者关注并进行更深入的研究与开发。建议从以下几个方面开展具体工作:

(1) 芙蓉菊作为景观植物,其驯化栽培技术虽已解决,但作为药用植物,特定成分或组分的富集,积累规律如何有待研究,以保障有效的资源供应。

(2) 目前从芙蓉菊里提取分离到的活性成分还相对较少,需要进一步的深入研究,深入解析其化学成分组成及含量,并通过体内和体外实验筛选活

性较强的成分。

(3) 药理研究方面,在体外研究基础上,应多开展在体的细胞、分子水平研究,明确其作用靶点与药理机制。

(4) 对筛选到的活性化合物进行药动学研究,了解其代谢规律,优化结构以开发高效低毒的活性成分。

我国芙蓉菊植物资源丰富,前期的化学成分与生物活性研究显示其具有防治糖尿病的潜力,值得深入研发,以便更好地加以利用,为广大糖尿病患者造福。

参考文献

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1977: 1047.
- [2] 翁长功, 森 巖. モクビヤツコウ (*Crossostephium chinense* Makino) の精油成分 [J]. Bull Sci Eng Div, 1977(24): 35-40.
- [3] 莊孟昀, 谢博进. 海芙蓉精油成分之萃取与鉴定 [D]. 台湾桃园: 中原大学, 2004.
- [4] 邹 磊, 傅德贤, 杨秀伟, 等. 芙蓉菊挥发油的成分分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2007, 19(2): 250-253.
- [5] 傅德贤, 邹 磊, 杨秀伟. 芙蓉菊中黄酮类化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(2): 265-268.
- [6] 吴 琦, 杨秀伟, 邹 磊, 等. α -葡萄糖苷酶抑制活性跟踪分离芙蓉菊中的活性成分 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(17): 2206-2210.
- [7] Uehara A, Kitajima J, Kokubugata G, et al. Further characterization of foliar flavonoids in *Crossostephium chinense* and their geographic variation [J]. Nat Prod Com, 2014, 9(2): 163-164.
- [8] 杨秀伟, 吴 琦, 邹 磊, 等. 芙蓉菊中艾菊素和草蒿素结构的 NMR 信号表征 [J]. 波谱学杂志, 2008, 25(1): 117-127.
- [9] Wu Q, Zou L, Yang X W, et al. Novel sesquiterpene and coumarin constituents from the whole herbs of *Crossostephium chinense* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2009, 11(1): 85-90.
- [10] Sasaki S, Aoyagi S, Hsu H Y. The isolation of taraxerol, taraxeryl acetate, and taraxerone from *Crossostephium chinense* Makino (Compositae) [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1965, 13(1): 87-88.
- [11] 杨秀伟, 邹 磊, 吴 琦, 等. 芙蓉菊化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 905-908.
- [12] 车今智, 傅德贤, 欧阳藩. 芙蓉菊寡糖的分离纯化及其生物活性的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(5): 458-460.

- [13] 邹磊, 吴琦, 杨秀伟, 等. 芙蓉菊化学成分对体外培养大鼠胰岛的胰岛素分泌作用 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(11): 1401-1405.
- [14] Fawzy G A, Abdallah H M, Marzouk M S A, et al. Antidiabetic and antioxidant activities of major flavonoids of *Cynanchum acutum* L. (Asclepiadaceae) growing in Egypt [J]. Z Naturforsch C Biol Sci, 2008, 63(9/10): 658-662.
- [15] Chang T N, Huang G J, Ho Y L, et al. Antioxidant and antiproliferative activities of *Crossostephium chinensis* (L.) Makino [J]. Am J Chin Med, 2009, 37(4): 797-814.
- [16] 孟雪, 曲有乐, 高欣, 等. 芙蓉菊多糖体外抗氧化活性研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 566-569.
- [17] 姜涛, 秦路平, 郑汉臣, 等. 鬼针草黄酮类化学成分及其抗脂质过氧化作用的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(5): 765-767.
- [18] Chang T N, Deng J S, Chang Y C, et al. Ameliorative effects of scopoletin from *Crossostephium chinensis* against inflammation pain and its mechanisms in mice [J]. Evid Based Compl Alt Med, 2012, 2012: 595-603.
- [19] Zafra-Polo M C, Blazquez M A. Antiinflammatory activity of sesquiterpene lactones from *Artemisia barrelieri* in rats [J]. Phytother Res, 1991, 5(2): 91-93.
- [20] Chang T N, Ho Y L, Huang G J, et al. Hepatoprotective effect of *Crossostephium chinensis* (L.) makino in rats [J]. Am J Chin Med, 2011, 39(3): 503-521.
- [21] Wang Y, Wu Q, Yang X W, et al. The membrane transport of flavonoids from *Crossostephium chinense* across the Caco-2 monolayer [J]. Biopharm Drug Disp, 2011, 32(1): 16-24.
- [22] Xu Y, Wang L, He, Y, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959.

(上接第 1821 页)

- [23] Gu L, Wang X F, Zhang Y Y, et al. Determination of 12 potential nephrotoxicity biomarkers in rat serum and urine by liquid chromatography with mass spectrometry and its application to renal failure induced by Semen Strychni [J]. J Sep Sci, 2014, 37(8/9): 1058.
- [24] 斐然, 周贝. 日本汉方制剂对我国经典名方注册监管的启示 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(4): 587-589.
- [25] 冯国梧, 王楠. 探究中药变“大药”之路 [N]. 科技日报, 2015-1-16(009).
- [26] 张铁军, 朱月信, 刘岱琳, 等. 疏风解毒胶囊药效物质基础及作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2019-2026.
- [27] 张铁军, 朱月信, 刘素香, 等. 疏风解毒胶囊的系统质量标准提升研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2027-2033.
- [28] 曹勇, 郭倩, 田成旺, 等. 疏风解毒胶囊 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2034-2039.
- [29] 韩彦琪, 孟凡翠, 许浚, 等. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 526-532.
- [30] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [31] 李思思, 许浚, 张铁军, 等. HPLC 法同时测定元胡止痛滴丸中 6 种成分 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3198-3201.
- [32] 张铁军, 申秀萍, 王磊, 等. 六经头痛片的二次开发研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4145-4150.
- [33] 王月红, 王磊, 张洪兵, 等. 基于 HPLC-Q/TOF-MS 的六经头痛片血中移行成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4151-4156.
- [34] 董亚楠, 韩彦琪, 王磊, 等. 基于网络药理学的六经头痛片治疗偏头痛的作用机制探讨 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4174-4180.
- [35] 张铁军, 康海军. 元胡止痛滴丸二次开发研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- [36] 张铁军, 王磊. 六经头痛片二次开发研究 [M]. 北京: 科学出版社, 2017.