

麦冬提取物及其有效成分的药理作用研究进展

万梅绪^{1,2}, 原景^{1,2}, 张燕欣^{1,2}, 李智^{1,2}, 鞠爱春^{1,2}, 李德坤^{1,2*}, 王蕴华^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要: 麦冬来源于百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* 的干燥块根, 有养阴生津, 润肺清心的功效。麦冬的化学成分丰富, 主要成分有甾体皂苷类、高异黄酮类、多糖类等, 具有保护心血管、保护消化系统、抗肿瘤、保护神经系统、改善肝、肺损伤、抗炎抗氧化、降糖、抗衰老、免疫调节等药理作用。主要对麦冬皂苷B、麦冬皂苷D、麦冬多糖、麦冬水提取物及醇提物的药理作用进行全面综述, 以期对麦冬的深度开发以及新药研发提供参考。

关键词: 麦冬; 麦冬提取物; 麦冬皂苷; 麦冬多糖; 保护心血管; 抗肿瘤; 抗氧化

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 08-1819-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.027

Research progress on pharmacological effects of extracts and active components of *Ophiopogon japonicus*

WAN Meixu^{1,2}, YUAN Jing^{1,2}, ZHANG Yanxin^{1,2}, LI Zhi^{1,2}, JU Aichun^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, WANG Yunhua^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: *Radix Ophiopogonis* is the dried root of *Ophiopogon japonicus*, its character is slightly cold, has nourishing Yin and promoting production of fluid, moistening the lung and clearing the heart effect. *Ophiopogon japonicus* is rich in chemical components, the main components are steroid saponins, high isoflavones and polysaccharides, which have pharmacological effects such as protection of cardiovascular system, protection of digestive system, anti-tumor, protection of nervous system, improvement of liver and lung injury, anti-inflammatory, antioxidant, hypoglycemic, anti-aging and immune regulation. The pharmacological effects of ophiopogonin B, ophiopogonin D, ophiopogon polysaccharide and the water extracts and alcohol extracts of *Ophiopogon japonicus* in recent years were roundly reviewed in order to provide reference for the further development of *Ophiopogon japonicus* and the research and development of new drugs.

Key words: *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl.; *Ophiopogon japonicus* extracts; ophiopogonin; ophiopogon polysaccharide; cardiovascular protection; antineoplastic; antioxidation

麦冬来源于百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl. 的干燥块根, 有养阴生津、润肺清心的功效, 用于肺燥干咳、阴虚癆嗽、喉痹咽痛、津伤口渴、内热消渴、心烦失眠、肠燥便秘^[1]。麦冬通常以复方的形式应用于临床, 且常联合化学药, 以起到提高药效和降低不良反应的作用, 如沙参麦冬汤、麦门冬汤等复方以及现代研发的新剂型参麦注射液、生脉注射液、注射用益气复脉等^[2]。

采用回流提取法、酶提取法、超声提取法、动态逆流提取法等技术对麦冬的有效化学成分进行了研究, 分离得到甾体皂苷类、高异黄酮类、多糖类、挥发油等化学成分^[3-4]。药理研究显示麦冬提取物及其有效成分具有延缓衰老、改善学习记忆障碍、抗心脑血管疾病、抗肿瘤、降血糖、抗炎抗氧化、抗菌抗病毒、保护外分泌腺和免疫调节等作用^[5]。此前发表的文献主要基于麦冬的某一类主要成分及

收稿日期: 2023-06-18

第一作者: 万梅绪, 女, 高级工程师, 研究方向为中药药理、安全性评价及药物警戒。E-mail: wanmx@tasly.com

*共同通信作者: 李德坤, 男, 高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒。E-mail: lidekun@tasly.com

王蕴华, 女, 高级工程师, 研究方向为中药制剂、药物分析和药物警戒。E-mail: wangyunhua@tasly.com

其药理作用进行总结,本文主要对近年来对麦冬提取物及化学成分的药理作用研究进行全面综述,以期对麦冬的深度开发以及新药研发提供参考,并有利于该药用植物资源的综合利用。

1 抗心衰、保护心肌

麦冬皂苷D(OP-D)是多种参麦类制剂的主要有效成分之一,如参麦注射液、生脉注射液和注射用益气复脉(冻干)等,被广泛用于心血管疾病的治疗^[6]。林毅^[7]建立异丙肾上腺素致大鼠心衰模型,然后ip OP-D 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续治疗7 d,结果发现OP-D对连续皮下注射引起的大鼠心力衰竭,具有降低血清中心衰标志物氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的水平、降低心肌损伤的心肌标志物指标心肌肌钙蛋白T(CTn-T)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和乳酸脱氢酶(LDH)的含量,提高超氧化物歧化酶(SOD)水平,降低Bax及胱天蛋白酶(Caspase)-3蛋白表达,提高Bcl-2蛋白表达量,说明OP-D可改善肾上腺素引起的心肌凋亡,从而保护心肌,达到抗心衰的作用。

细胞色素P450酶2J(CYP2J)具有广泛的心血管保护作用,汤响林等^[8]研究OP-D体外对人心肌细胞AC-16中主要脂肪酸代谢酶的影响,利用CCK-8试剂检测不同浓度的OP-D对心肌细胞的活力影响,同时在显微镜下观察不同浓度OP-D对心肌细胞形态和数量的影响,并应用实时荧光定量多聚核苷酸链式反应(RT-PCR)技术检测OP-D对心肌细胞中脂肪酸代谢酶CYP2J2、CYP4F3、CYP4A11、CYP4A22、CYP4F2 mRNA表达的影响,蛋白免疫印迹(Western blotting)法检测不同浓度OP-D孵育下CYP4F3蛋白的表达水平。结果表明,OP-D高于20 μmol·L⁻¹能促进细胞存活率,显微镜下观察到低于100 μmol·L⁻¹ OP-D对心肌细胞形态和数量均未产生明显影响。RT-PCR结果表明,与对照组相比,5 μmol·L⁻¹ OP-D能引起CYP2J2和CYP4F3 mRNA的轻度上调,10、20 μmol·L⁻¹ OP-D能显著诱导CYP2J2和CYP4F3 mRNA表达,且呈剂量相关。Western blotting结果表明,20 μmol·L⁻¹ OP-D能显著诱导CYP4F3的蛋白表达,且呈现剂量相关。说明OP-D能够选择性诱导CYP2J2和CYP4F3的表达,调控脂肪酸信号分子的代谢途径,从而起到保护心血管系统的作用。

赵玲琳等^[9]通过氧糖剥夺构建H9c2心肌缺氧复氧模型,考察OP-D体外对心肌细胞的缺氧/复氧

损伤的保护作用。结果发现,6 μmol·L⁻¹ OP-D可提高缺氧/复氧损伤的心肌细胞存活率,提高心肌细胞SOD活力,降低心肌细胞中CK-MB、肿瘤坏死因子(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、LDH和丙二醛(MDA)含量,OP-D能够逆转缺氧/复氧引发的心肌细胞中磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)的表达升高,说明OP-D对心肌细胞缺氧/复氧损伤具有保护作用,抑制PI3K基因的表达可能是其作用机制。

辛颖等^[10]通过盲肠结扎穿孔法构建脓毒症大鼠模型12 h后,ip给予OP-D 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,每12 h重复给药1次,连续6 d,探讨OP-D对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用。结果发现OP-D可提高左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩压(LVSP)和左心室短轴缩短率(FS)水平,降低大鼠血清中心肌损伤和炎症因子CK-MB、CTn-T、TNF-α、白细胞介素-6(IL-6)和IL-1β水平,可升高心肌组织中自噬相关蛋白兔源自噬微管相关蛋白轻链3(LC3II/LC3I)、自噬蛋白Beclin-1、磷酸酶及张力蛋白同源物诱导激酶1(PINK1)和帕金蛋白(parkin)的表达水平,说明OP-D可减轻脓毒症大鼠的心肌损伤和炎症反应,从而改善心功能,其发挥心肌保护作用可能与其通过激活PINK1/parkin通路调节心肌细胞自噬有关。

油文亭^[11]通过检测OP-D对大鼠心肌细胞H9c2胞内Ca²⁺稳态及细胞凋亡的影响,结果发现100、200、500 nmol·L⁻¹ OP-D可以诱导细胞色素P450酶2J3(CYP2J3)的表达及其代谢产物环氧二十碳三烯酸(EETs)的含量,且能调节心肌细胞内的Ca²⁺稳态,同时可有效抑制血管紧张素II(AngII)、毒胡萝卜素和衣霉素诱导的内质网应激及相关凋亡分子的表达,并减轻细胞凋亡程度。王佳^[12]证实了OP-D可通过诱导CYP2J3促进肌浆网Ca²⁺ATP酶(SERCA2a)和受磷蛋白(PLB)的相互作用,提高SERCA2a活性,保护心肌细胞。

2 调节胃肠平滑肌和肠道菌群

麦冬有效成分对消化系统的保护作用主要体现在可以抑制胃酸过度分泌、增强胃蛋白酶原合成、拮抗胃黏膜电位差值从而保护胃黏膜,起到保护消化系统的作用^[5]。

张建武等^[13]研究0.65×10⁻⁶、1.3×10⁻⁶、1.95×10⁻⁶ mol·L⁻¹ OP-D对家兔离体十二指肠平滑肌的舒张作用及其机制,采用经典的家兔离体十二指肠平滑肌试验,应用BL-420F生物机能实验系统,累积加入OP-D溶液作用于家兔离体十二指肠平滑肌,观察记录离体十二指肠平滑肌的平均收缩力、收缩振

幅和收缩频率。应用工具药钨红、肝素、左旋硝基精氨酸甲酯(L-NAME)、维拉帕米研究OP-D舒张十二指肠平滑肌的作用机制。结果发现加药后与加药前比较,OP-D低、中、高浓度组平均收缩力,中、高浓度组振幅均显著降低,浓度 1.30×10^{-6} 、 $1.95 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,与对照药L-NAME组比较,平滑肌收缩力均显著升高;OP-D浓度为 6.5×10^{-7} 、 1.30×10^{-6} 、 $1.95 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,与对照药维拉帕米组比较,平滑肌收缩力显著降低。说明OP-D可浓度相关地抑制家兔离体十二指肠平滑肌的收缩,其机制可能与抑制外钙内流和增加十二指肠平滑肌的NO浓度有关,但对肌浆网Ryanodine受体途径和三磷酸肌醇受体途径介导的内钙释放无明显影响。

贾焱鑫等^[14]探究麦冬多糖调控胰高血糖素样肽-1(GLP-1)对妊娠期糖尿病大鼠肠道菌群及糖代谢的影响。将80只孕鼠随机分为8组:空白组,模型组,麦冬多糖低、中、高剂量(100、200、400 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组,阳性对照组,肠促胰岛素类似物-4(Exendin-4)组和高剂量+Exendin-4组,干预2周后比较各组大鼠空腹血糖(FBG)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平;酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清GLP-1水平;对各组大鼠进行16S DNA肠道菌群测序;RT-PCR法检测大鼠肝脏组织葡萄糖激酶(GCK)mRNA及脂肪组织葡萄糖转运体(GLUT4)mRNA表达。结果发现与模型组比较,麦冬多糖低、中、高剂量组、阳性对照组和Exendin-4组大鼠FBG、HOMA-IR、拟杆菌门丰度、普氏菌属丰度、瘤胃球菌属丰度明显降低,血清GCK、GLUT4 mRNA及GLP1表达水平,厚壁菌门丰度、厚壁菌门/拟杆菌门比值、乳酸杆菌属丰度、密螺旋体属丰度明显升高。说明麦冬多糖可通过调控GLP-1水平改善妊娠期糖尿病大鼠肠道菌群失调和糖代谢。

3 抗肿瘤

麦冬提取物的抗肿瘤作用比较广泛,主要体现在对非小细胞肺癌A549、H460及其顺铂耐药株A549/DDP、紫杉醇耐药株H460/PTX、胃癌MGC-803细胞、人骨肉瘤143B细胞等肿瘤细胞的抗肿瘤作用。

3.1 抗肺腺癌

范修琦等^[15]选择人肺腺癌A549细胞株考察麦冬乙醇提取物的影响,结果发现50、100、200、400 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 麦冬乙醇提取物可以浓度相关地抑制A549细胞活性,显著提高A549细胞的凋亡水平,显著降低还原性谷胱甘肽(GSH)水平,上调铁蛋白重

链蛋白和mRNA及环氧合酶mRNA的表达水平,显著抑制Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白的表达水平,说明麦冬乙醇提取物可以抑制肺腺癌A549细胞中的GSH水平,调控铁死亡进程,抑制核转录因子E2途径,促进肿瘤细胞凋亡从而抑制A549肿瘤。

程子昱^[16]考察了麦冬皂苷B(OP-B)对非小细胞肺癌A549、H460及其耐药株A549/DDP、H460/PTX 4种人肺癌细胞的抑制作用,通过考察荷瘤小鼠的脏器系数、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和肌酐的酶活性进行评价。结果发现1.5、3.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ OP-B可以显著抑制H460、A549、A549/DDP耐药细胞和荷瘤小鼠瘤体的生长,诱导上述3种细胞发生焦亡,且诱导A549/DDP细胞发生焦亡的程度更显著。其作用机制可能与其激活A549/DDP细胞中胱天蛋白酶-1(Caspase-1)/成孔效应家族蛋白(GSDMD)的经典焦亡通路有关,说明通过诱导细胞焦亡达到抑制肺癌的作用。

李丽秋等^[17]以肺腺癌细胞A549为体外实验对象,以2.5、5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ OP-B处理A549肺腺癌细胞24 h后,通过EdU荧光染色和克隆形成实验证实miR-432-5p的增殖抑制作用,划痕和Transwell实验证实了其对癌细胞迁移、侵袭的抑制作用。通过蛋白印迹法(Western blotting)检测E-钙黏蛋白(E-cadherin)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、转录因子Snail等蛋白,发现miR-432-5p对上皮间充质转化(EMT)通路的抑制,且OP-B协同miR-432-5p的抑制效应尤为显著。证实OP-B通过调控miR-432-5p发挥抗A549细胞增殖、迁移和侵袭的部分机制。

3.2 抗胃癌

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,肿瘤细胞侵袭转移是影响胃癌治疗成功的主要原因^[18]。杨婧等^[19]通过体外细胞侵袭实验和划痕实验观察了OP-B对人胃癌MGC-803细胞侵袭和迁移的影响,结果发现5、10、15 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ OP-B可以抑制MGC-803细胞的增殖、侵袭和迁移能力,其作用机制与抑制MMP-2和MMP-9蛋白的表达有关。

3.3 抗骨肉瘤

骨肉瘤是常见的恶性骨肿瘤,病情凶险,且易发生肺转移^[20]。陆建红等^[21]以人骨肉瘤143B细胞为考察对象,探讨0、1、5、10、20、30、40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ OP-B体外抗肿瘤作用。结果发现,OP-B能抑制人骨肉瘤143B细胞的增殖与迁移,并诱导细胞凋亡,抑制裸鼠皮下成瘤,且效应与药物剂量和作用时间正相关。作用机制可能与激活凋亡蛋白与p38信号通

路,抑制Bcl-2表达有关。

3.4 抗食管鳞状细胞癌

食管癌是中国的主要恶性肿瘤之一,其中食管鳞状细胞癌是最常见的食管癌类型^[22]。钟鸣等^[23]探讨5、10、15 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ OP-B体外对食管鳞状细胞癌细胞系EC9706细胞增殖、迁移和凋亡的影响,结果发现OP-B处理后降低了EC9706细胞活力、集落形成数、迁移距离和细胞黏附分子反义1(DSCAM-AS1)表达量,增加细胞凋亡率和miR-199a-3p表达量,且呈剂量相关,作用机制可能是通过下调DSCAM-AS1/miR-199a-3p途径实现的。

4 调节神经系统

4.1 抗焦虑

罗晓婉等^[24]应用网络药理学方法探讨玄参-麦冬药对治疗焦虑症的作用机制,共筛选出相关靶点,分析出玄参-麦冬药对治疗焦虑症主要涉及的分子功能,证明玄参-麦冬药对可能通过5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、多巴胺(DA)等分子靶点及相关化学通路调节神经细胞活动,并通过抗氧化、保护及促进神经细胞再生等机制治疗焦虑症。

4.2 改善认知功能

李倩等^[25]研究了10、20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ OP-D、对照药为0.9 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠认知功能障碍的作用及其机制。建立AD大鼠模型,ig给药,每日1次,持续4周。利用水迷宫试验检测大鼠认知能力;HE染色检测海马组织病理变化;尼氏染色检测海马组织尼氏体变化,评估神经元功能;检测海马组织氧化应激指标水平;Western blotting检测相关蛋白表达水平。结果发现20、40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ OP-D组大鼠逃跑潜伏期均缩短,穿越目标象限次数增加,在目标象限停留时间延长;改善海马组织神经元排列紊乱、海马组织空洞增多,尼氏体数量减少等病理改变,麦冬皂苷及盐酸多奈哌齐治疗后大鼠海马组织MDA、乙酰胆碱酯酶(AChE)水平降低,SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、乙酰胆碱转移酶(ChAT)、乙酰胆碱(Ach)水平均升高,脑源性神经营养因子(BDNF)、酪氨酸激酶受体B(TrkB)蛋白表达水平均上调。说明OP-D可改善AD大鼠认知功能障碍,减轻氧化应激,调节神经递质平衡,作用机制可能与调控BDNF/TrkB信号通路相关。

5 抗疲劳

尹菲等^[26]通过小鼠爬杆试验、转棒试验和负重游泳及疲劳试验,考察25、50、150 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 麦冬

水提取物对小鼠耐力的影响。结果发现麦冬水提取物可以显著延长小鼠的游泳时间、爬杆时长、转棒时间和致疲劳不动时的时间和奔跑距离,说明麦冬水提取物具有明显的抗运动疲劳作用。

沈宁宁等^[27]通过力竭游泳构建小鼠疲劳模型,观察OP-D剂量为20、40、60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时的抗疲劳作用。连续ig给予受试药物1周后,第7天通过负重游泳实验评价抗疲劳活性,次日通过非负重游泳实验测定血清CK、三酰甘油(TG)和尿素氮,采用血乳酸检测等技术手段,分析OP-D对小鼠体质量、血乳酸、肝糖原的影响。结果发现给药OP-D的小鼠负重游泳时间延长、肝糖原含量升高、血清CK水平下降、血清TG含量升高、游泳后血乳酸曲线下面积下降。说明OP-D能明显增强小鼠运动耐力,并显著减少小鼠体内乳酸堆积,增加肝糖原储备。

6 改善脏器损伤

6.1 改善肝损伤

陈光宇等^[28]给急性酒精性肝损伤模型大鼠分别ig给予450.30、498.60、67.35、0.27、0.25 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 麦冬水提冻干粉及麦冬多糖、麦冬果糖、麦冬酚酸提取物,3-O-对香豆酰奎宁酸溶液10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,根据血清ALT、AST、LDH、TG、极低密度脂蛋白(VLDL)水平结合肝组织病理学变化,分析麦冬亲水性提取物对大鼠急性酒精性肝损伤的保护作用。结果发现给药后能降低大鼠血清ALT、AST、LDH、TG、VLDL水平,改善大鼠肝组织的结构模糊、肝索紊乱、炎性细胞浸润等肝组织病理学变化。说明麦冬提取物对大鼠急性酒精性肝损伤具有保护作用,药效从强到弱依次为麦冬酚酸提取物=麦冬果糖提取物=3-O-对香豆酰奎宁酸>麦冬水提冻干粉>麦冬多糖提取物,提示麦冬对大鼠急性酒精性肝损伤保护作用的有效部位或单体有麦冬酚酸提取物、麦冬果糖提取物、3-O-对香豆酰奎宁酸。

6.2 改善肺损伤

徐玲文等^[29]研究10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ OP-D对脂多糖(LPS)诱导小鼠急性肺损伤的保护作用及其机制。小鼠通过气管滴入LPS(2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、30 μL)制作急性肺损伤模型,通过测定小鼠肺组织质量,评估肺水肿程度;通过苏木素伊红染色观察肺组织病理变化;通过荧光定量聚合酶链式反应检测肺组织中IL-6、IL-10、IL-17的mRNA表达;通过流式细胞术检测外周血中Th17及Treg细胞占比变化。结果发现OP-D治疗可能通过调节Th17/Treg细胞平衡而对LPS致急性肺损伤小鼠具有保护作用。

7 抗炎、抗氧化

徐玲文等^[30]探讨 OP-D 预处理对 LPS 介导的人肺上皮 Beas-2B 细胞炎症反应及氧化应激的作用。CCK8 法检测细胞增殖活性; ELISA 法检测 TNF- α 和 IL-6 浓度; 流式检测细胞活性氧(ROS)水平; 比色法检测细胞内 MDA 浓度及髓过氧化物酶(MPO)、总抗氧化能力(T-AOC)活性; 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测细胞中 IL-6、IL-10 和 IL-17 mRNA 表达水平; Western blotting 检测细胞中核因子- κ B p65(NF- κ B p65)及 p-NF- κ B p65 蛋白表达水平。结果发现与模型组比较, 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ OP-D 预处理组 Beas-2B 细胞的 SOD 和 T-AOC 活性、IL-10 mRNA 表达水平均显著升高, 而 MDA 浓度、MPO 活性、IL-6 和 IL-17 mRNA 表达以及 NF- κ B p65 和 p-NF- κ B p65 蛋白表达显著降低, 说明 OP-D 预处理可缓解 LPS 介导人肺上皮 Beas-2B 细胞的炎症反应与氧化应激。

周梦玲等^[31]采用 LPS 诱导巨噬细胞损伤, 给予麦冬多糖 50、100、500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 处理后, 检测炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量, SOD 活力和 MDA 含量, Western blotting 检测核因子- κ B(NF- κ B)信号通路的相关蛋白表达。结果发现麦冬多糖各剂量组能够抑制 NF- κ B 信号通路激活, 降低氧化应激反应, 从而减轻巨噬细胞损伤, 减少炎症因子的分泌。

为探究 OP-D 对缺血再灌注损伤的潜在机制, 赵玲琳等^[9]通过缺氧/复氧处理心肌细胞模拟心肌缺血再灌注损伤, 结果显示缺氧/复氧后心肌细胞损伤标志物 CK-MB 的含量明显升高, 细胞存活率降低, 凋亡率升高, 提示缺氧/复氧可致心肌细胞损伤。6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ OP-D 能够降低 LDH 和 MDA 的含量, 提高 SOD 活力, 表明 OP-D 通过抗氧化应激对缺氧/复氧诱发的心肌细胞损伤起保护作用。

8 降血糖

席啸虎^[32]利用网络药理学方法探讨麦冬及其不同配伍治疗糖尿病的物质基础和作用机制。结果显示麦冬单味药有 22 个化学成分可直接作用于 20 种糖尿病相关靶点, 主要靶点包括蛋白激酶 B1(Akt1)、大麻素受体 1(CNR1)、多巴胺受体 D2(DRD2), 主要成分为麦冬甲基高异黄酮 A 和麦冬甲基高异黄酮 B; 麦冬单味药靶标基因主要富集在 58 个生物学过程、19 种细胞组分和 6 种分子功能, 具有显著意义的通路 14 条, 包括 Rap1、环磷酸腺苷(cAMP)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路等。

张杰等^[33]通过 ip 链脲佐菌素(STZ)构建糖尿病小鼠模型, 以 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶(糖代谢的 2 种关键酶)的抑制作用为考察指标, 考察麦冬不同极性部位提取物的降血糖作用。结果发现抑制 α -葡萄糖苷酶活性由大到小依次为: 麦冬水提物 > 70% 乙醇提取物 > 正丁醇部位 > 石油醚部位 > 二氯甲烷部位 > 醋酸乙酯部位; 抑制 α -淀粉酶活性由大到小依次为: 麦冬水提物 > 醋酸乙酯部位 > 正丁醇部位 > 二氯甲烷部位 > 70% 乙醇提取物 > 石油醚部位, 说明麦冬水提物对 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶活性的抑制作用最强, 并具有显著的体内降血糖作用, 并推测降血糖的有效成分为麦冬多糖。

方佳^[34]研究麦冬寡糖对实验性 2 型糖尿病大鼠的影响, 采用高脂、高糖饲料联合小剂量 STZ 建立糖尿病大鼠模型, 以空腹血糖(FBG) > 16.7 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为成模标准。造模成功后, 给予麦冬寡糖 11.2、22.5、45 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 共 4 周, 期间每周记录大鼠的 FBG 和体质量; 4 周后进行口服糖耐量试验(OGTT), 检测大鼠血清 TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和血清胰岛素(FINS)水平, 计算胰岛素抵抗指数, 综合评价麦冬寡糖对糖尿病大鼠的治疗效果。结果发现给予麦冬寡糖后, 各项指标均有一定程度的改善。麦冬寡糖可以控制糖尿病大鼠的体质量下降, 高剂量(45 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)组效果最显著, 延缓糖尿病大鼠的 FBG 升高; 干预 4 周后, 低剂量(11.2 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)、高剂量组大鼠 FBG 明显低于模型组; 麦冬寡糖显著降低糖尿病大鼠 LDL-C、TC、TG 等血脂水平; 还能降低糖尿病大鼠的空腹血清胰岛素水平和胰岛素抵抗指数, 明显改善糖尿病大鼠的胰岛素抵抗和糖耐量受损。

9 抗衰老

衰老是在细胞和机体水平发生的复杂的、渐进的功能退化过程、也是许多常见疾病发生、发展的主要危险因素^[35]。中国传统医学在延缓衰老领域有独特的理论和丰富的实践经验, 近年发现麦冬有效成分具有抗衰老作用。杨阳等^[36]给大鼠 ip 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ D-半乳糖 0.9% 氯化钠溶液制备衰老模型, 探讨麦冬多糖对衰老大鼠皮肤形态及 5-HT 表达变化的影响。结果发现麦冬多糖 150 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 组 5-HT 水平较模型组升高, 皮肤匀浆组织抗氧化活性物质 SOD、过氧化氢酶(CAT)和 GSH-Px 水平较模型组升高, IL-6、IL-8 和 NF- κ B 水平较模型组降低。麦冬多糖组基质金属蛋白酶-1(MMP-1)和粒

细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)水平较模型组降低。HE染色和Masson染色结果发现麦冬多糖组可显著缓解衰老大鼠皮肤表皮结构不完整、真皮胶原纤维少而变细、真皮胶原纤维排列紊乱、真皮炎症细胞浸润等病理变化。麦冬多糖组皮肤纤维组织表达面积百分比和I/III型胶原蛋白比值较模型组升高。说明麦冬多糖通过发挥抗氧化活性改善因衰老引起的5-HT表达下降,抑制细胞凋亡,延缓皮肤衰老。

10 结语

中药化学成分复杂,存在多途径、多靶点协同作用的特点^[37],阐明中药的药效机制及作用靶点,可以更好地指导临床用药^[38]。麦冬具有较高的药用价值,其广泛的药理作用与其所含化学成分的多样性有关。现代研究发现麦冬的化学成分主要包括甾体皂苷类、高异黄酮类、多糖类等。结合近年研究,对麦冬提取物及有效成分的药理作用进行综述,发现对麦冬皂苷D的药理研究较多,已经证实其具有抗心衰、保护心肌细胞、舒张十二指肠平滑肌、抗疲劳、保护肺损伤和抗炎抗氧化等药理作用,麦冬其他成分具有抗肿瘤、降血糖、抗衰老和免疫调节等作用。但是对其药理作用的研究,多数限于体外细胞水平,动物在体的药理研究相对较少,因此以后应多开展动物在体实验以探讨其作用机制与具体的靶点。

本文综述了麦冬有效成分及提取物的药理作用研究进展,发现多数实验主要选择麦冬皂苷D、麦冬皂苷B、麦冬多糖进行药理研究,且目前的研究大多基于从麦冬提取的主要成分,未来的研究可以针对主成分的代谢产物探究具体的代谢通路及起效途径和作用机制,深入探讨药效物质基础及作用机制;对麦冬有效成分的药理作用研究多限于常见病,且多为动物体内研究,模型相对单一,未来可以选择更为多样的动物模型和细胞模型,以深入探讨麦冬有效成分的作用靶点与通路,为进一步阐明麦冬的作用机制提供依据,同时为新药研发提供候选化合物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2020:68.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [2] 常思潮,常惟智.麦冬的药理作用及复方临床应用研究进展[J].光明中医,2023,38(12):2443-2446.
- [3] 李小辉,袁名睿,陆雪萍,等.麦冬的化学成分研究[J].中草药,2021,52(13):3804-3809.
Li X H, Yuan M R, Lu X Q, et al. Study on chemical constituents of *Ophiopogon japonicus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(13): 3804-3809.
- [4] 张璐欣,周学谦,李德坤,等.麦冬多糖的化学组成、分析方法和药理作用研究进展[J].药物评价研究,2017,40(2):279-284.
Zhang L X, Zhou X Q, Li D K, et al. Research progress on chemical composition, analytical methods, and pharmacological effects of *Ophiopogon* polysaccharides [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(2): 279-284.
- [5] 范明明,张嘉裕,张湘龙,等.麦冬的化学成分和药理作用研究进展[J].中医药信息,2020,37(4):130-134.
Fan M M, Zhang J Y, Zhang X L, et al. Research progress on chemical components and pharmacological action of *Ophiopogonis Radix* [J]. Inf Tradit Chin Med, 2020, 37(4): 130-134.
- [6] 张晨,王哲,徐强,等.生脉方及其主要药物治疗心血管病药理作用研究概况[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(14):1999-2001.
Zhang C, Wang Z, Xu Q, et al. Overview of pharmacologic effects of Shengmai prescription and its main drugs on cardiovascular diseases [J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis, 2018, 16(14): 1999-2001.
- [7] 林毅.麦冬皂苷D调控CYP2J治疗心衰的分子机制研究[D].北京:军事科学院,2021.
Lin Y. Regulating CYP2J in treating heart failure study on the molecular mechanism of ophiopogonin D [D]. Beijing: Military Academy of Sciences, 2021.
- [8] 汤响林,林毅,王宇光,等.麦冬皂苷D对心肌细胞脂肪酸代谢酶的影响[J].中国中药杂志,2021,46(14):3672-3677.
Tang S L, Lin Y, Wang Y G, et al. Effects of ophiopogonin D on fatty acid metabolic enzymes in cardiomyocytes [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(14): 3672-3677.
- [9] 赵玲琳,张勇,薛慧,等.麦冬皂苷D对大鼠心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制研究[J].中国循环杂志,2022,37(2):178-184.
Zhao L L, Zhang Y, Xue H, et al. Protective effects and related mechanism of *Ophiopogon* saponin D on hypoxia-reoxygenation injury of rat cardiomyocytes [J]. Chin Circ J, 2022, 37(2): 178-184.
- [10] 辛颖,员丽培,王峰,等.麦冬皂苷D调控磷酸酶及张力

- 蛋白同源物诱导激酶1/帕金蛋白通路对脓毒症心肌损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 971-975.
- Xin Y, Yuan L P, Wang F, et al. Protective effect of ophiopogonin D on myocardial injury in sepsis by regulating phosphatase and tens in homolog induced putative kinase1/parkin pathway [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(7): 971-975.
- [11] 油文亭. 麦冬皂苷D通过CYP2J3/EETs系统发挥心肌保护作用的分子机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- You W T. Mechanism of the cardioprotective effects of ophiopogonin D via CYP2J3/EETs system [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2016.
- [12] 王佳. 麦冬皂苷D诱导CYP2J3增强SERCA2a/PLB相互作用的分子机制[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- Wang J. Ophiopogonin D increases SERCA2a interaction with phospholamban by promoting CYP2J3 upregulation [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmacol University, 2019.
- [13] 张建武, 孙浪, 刘鑫, 等. 麦冬皂苷D诱导十二指肠平滑肌舒张作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(12): 3011-3013.
- Zhang J W, Sun L, Liu X, et al. Diastolic effect of ophiopogonin D on smooth muscle of duodenum and its mechanism [J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(12): 3011-3013.
- [14] 贾姝鑫, 宋志慧, 高春燕, 等. 麦冬多糖调控胰高血糖素样肽-1对妊娠期糖尿病大鼠肠道菌群及糖代谢的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(4): 427-432.
- Jia Y X, Song Z H, Gao C Y, et al. Effects of *Ophiopogon* polysaccharides on intestinal flora and glucose metabolism in gestational diabetic rats by regulating GLP-1 [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2023, 44(4): 427-432.
- [15] 范修琦, 高稳东, 陈玉龙, 等. 麦冬乙醇提取物调控铁死亡抑制肺腺癌A549细胞活性[J]. 中医学报, 2023, 38(1): 138-144.
- Fan X Q, Gao W D, Chen Y L, et al. Maidong ethanol extract inhibiting lung adenocarcinoma A549 cell activity by regulating ferroptosis [J]. Acta Chin Med, 2023, 38(1): 138-144.
- [16] 程子昱. 麦冬皂苷B通过Caspase-1/GSDMD通路抑制耐药非小细胞肺癌的作用及其机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- Cheng Z Y. The mechanism of ophiopogonin B against drug-resistance non-small cell lung cancer by Capsase-1/GSDMD pathway [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020.
- [17] 李丽秋, 高倩, 顾玲, 等. 麦冬皂苷B通过调控miR-432-5p抑制A549细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(7): 1035-1036.
- Li L Q, Gao Q, Gu L, et al. Ophiopogonin B inhibits proliferation, migration and invasion of A549 cells by regulating miR-432-5p [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(7): 1035-1036.
- [18] 李炜伟, 唐岱, 王振冉. 胃癌侵袭转移机制的研究现状及进展[J]. 当代医学, 2018, 24(36): 190-193.
- Li W W, Tang D, Wang Z R. Research status and progress in the mechanism of invasion and metastasis of gastric cancer [J]. Contemp Med, 2018, 24(36): 190-193.
- [19] 杨婧, 孙超, 姜泽群, 等. 麦冬皂苷B对人胃癌MGC-803细胞侵袭和迁移能力的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2742-2745.
- Yang J, Sun C, Jiang Z Q, et al. Effects of ophiopogonin B on invasion and migration of human gastric cancer MGC-803 cells [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(6): 2742-2745.
- [20] Lindsey B A, Markel J E, Kleinerman E S. Osteosarcoma overview [J]. Rheumatol Ther, 2017, 4(1): 25-43.
- [21] 陆建红, 金益军, 叶孝乾, 等. 麦冬皂苷B通过p38信号通路诱导人骨肉瘤143B细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1202-1209.
- Lu J H, Jin Y J, Ye X Q, et al. Ophiopogonin B induces apoptosis via p38 signaling pathway in human osteosarcoma 143B cells [J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(7): 1202-1209.
- [22] Abnet C C, Arnold M, Wei W Q. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gastroenterol, 154(2): 360-373.
- [23] 钟鸣, 于修义, 郭伟溪, 等. 麦冬皂苷B抑制人食管鳞状细胞癌细胞系EC9706增殖和迁移[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(7): 42.
- Zhong M, Yu X Y, Guo W X, et al. Ophiopogonin B inhibits proliferation and migration of human esophageal squamous cell carcinoma cell line EC9706 [J]. Basic Clin Med, 2022, 42(7): 42.
- [24] 罗晓婉, 赵志滨, 陈奕群, 等. 基于网络药理学探讨玄参-麦冬药对治疗焦虑症作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 26-32.
- Luo X W, Zhao Z B, Chen Y Q, et al. Mechanism of couplet medicine of *Scrophulariae Radix-Ophiopogonis Radix* in the treatment of anxiety disorder based on network pharmacology [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2022, 29(3): 26-32.
- [25] 李倩, 张烨君, 李燃, 等. 麦冬皂苷D改善阿尔茨海默病模型大鼠认知功能的机制研究[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(12): 1046-1051.
- Li Q, Zhang H J, Li R, et al. Mechanism of ophiopogonin D on improving cognitive function of model rats with Alzheimer's disease [J]. J Region Anat Operat Surgery, 2022, 31(12): 1046-1051.
- [26] 尹菲, 周博宇, 张晶莹, 等. 麦冬水提物对运动小鼠耐力

- 的影响[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(2): 180-182.
- Yin F, Zhou B Y, Zhang J Y, et al. Effect of *Ophiopogon japonicus* water extract on endurance of exercise mice [J]. Chin J Pub Health Eng, 2020, 19(2): 180-182.
- [27] 沈宁宁, 刘昱甫, 茹毅, 等. 麦冬皂苷D对小鼠力竭游泳抗疲劳作用的研究[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(7): 749-753.
- Shen N N, Liu Y F, Ru Y, et al. Study on antifatigue effect of ophiopogonin D on exhausted swimming in mice [J]. Chin J Pharmacovig, 2023, 20(7): 749-753.
- [28] 陈光宇, 饶智, 谢梦洲, 等. 麦冬亲水成分分析及提取物对大鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J/OL]. 中成药. (2022-12-29) [2023-06-23]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C45S0n9fL2suRadTyEVl2pW9UrhTDCdPD67YAJMrkoXNFLZwYsc646cBfZilbnlnliYL68uJtRJyeoiaQYx_X9M&uniplatform=NZKPT.
- Chen G Y, Rao Z, Xie M Z, et al. Analysis of hydrophilic components of *Liopogon ophiopogon* and protective effect of extracts on acute alcoholic liver injury in rats [J/OL]. Chin Tradit Pat Med. (2022-12-29) [2023-06-23]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C45S0n9fL2suRadTyEVl2pW9UrhTDCdPD67YAJMrkoXNFLZwYsc646cBfZilbnlnliYL68uJtRJyeoiaQYx_X9M&uniplatform=NZKPT.
- [29] 徐玲文, 王华兵, 揭凤英, 等. 麦冬皂苷D对脂多糖诱导小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(7): 503-508.
- Xu L W, Wang H B, Jie F Y, et al. Protective effect of *Ophiopogon japonicus* saponin D on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice [J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2021, 20(7): 503-508.
- [30] 徐玲文, 王华兵, 揭凤英, 等. 麦冬皂苷D预处理对LPS介导的人肺上皮Beas-2B细胞炎性及氧化损伤的抑制作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(12): 1302-1308.
- Xu L W, Wang H B, Jie F Y, et al. Inhibitory effect of ophiopogonin D pretreatment on LPS-mediated inflammation and oxidative damage of human lung epithelial Beas-2B cells [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2021, 38(12): 1302-1308.
- [31] 周梦玲, 袁厚宇, 吴素玲. 麦冬多糖对脂多糖诱导巨噬细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(6): 416-420.
- Zhou M L, Yuan H Y, Wu S L. Protective effects and mechanism of *Ophiopogon japonicus* polysaccharide on lipopolysaccharide-induced macrophage damage [J]. Pharm Clin Res, 2019, 27(6): 416-420.
- [32] 席啸虎. 基于网络药理学的麦冬治疗糖尿病成分和机制及其配伍后作用通路改变研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(4): 638-644.
- Xi X H. Analysis of Components and mechanism of *Ophiopogonis Radix* in treatment of diabetes and change of action pathway after compatibility based on network pharmacology [J]. Mod Chin Med, 2021, 23(4): 638-644.
- [33] 张杰, 陈逢佳, 于文博, 等. 麦冬不同部位降血糖作用实验研究[J]. 食品与药品, 2022, 24(6): 556-559.
- Zhang J, Chen F J, Yu B W, et al. Experimental study on hypoglycemic effect of different fractions from *Ophiopogonis Radix* [J]. Food Drug, 2022, 24(6): 556-559.
- [34] 方佳. 基于代谢组学和肠道菌群分析探讨麦冬寡糖抗2型糖尿病的作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- Fang J. Study on the mechanism of *Ophiopogonis japonicus* oligosaccharide against type 2 diabetes mellitus based on metabolomics and gut microbiota analysis [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [35] 黄牧华, 魏颖, 董竞成. 中国传统医学延缓衰老的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4735-4739.
- Huang M H, Wei Y, Dong J C. Research progress of Chinese traditional medicine in delaying aging [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(10): 4735-4739.
- [36] 杨阳, 施艳茹, 伧琳, 等. 麦冬多糖对衰老大鼠皮肤形态及5-羟色胺表达变化影响的实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(12): 1488-1491.
- Yang Y, Shi Y R, Ji L, et al. Effects of *Ophiopogon japonicus* polysaccharide on skin morphology and serotonin expression in aging rats [J]. Shaanxi Med J, 2022, 51(12): 1488-1491.
- [37] 贾晓斌. 基于整体观中药物物质基础认识与创新中药研发[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2017, 19(9): 1430-1434.
- Jia X B. Cognition of material base of TCM based on the whole concept and development of innovative of TCM [J]. World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med, 2017, 19(9): 1430-1434.
- [38] 乔雪, 张亚群, 果德安, 等. 中药药效物质研究方法及其进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(6): 908-919.
- Qiao X, Zhang Y Q, Guo D A, et al. Research methods and progress of effective components in traditional Chinese medicines [J]. Sci Sin: Vitae, 2022, 52(6): 908-919.

[责任编辑 李红珠]