

葛花的研究进展

尹俊亭, 仲英*, 孙敬勇, 刘鲁, 王彬

(山东省医学科学院药物研究所 新药研究中心, 山东 济南 250062)

葛花又名葛条花, 为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥花蕾。性凉, 味甘, 入阳明经。《神经农本草经》、《本草纲目》等记载其具有解酒醒脾之功效, 主治伤酒发热烦渴、不思饮食、呕逆吐酸、吐血、肠风下血等症。现对其生物学特性及分布、化学成分和药理研究概况作一综述。

1 生物学特性及分布

葛花干燥花蕾呈不规则的扁长圆形或略成扁肾形, 长 5~15 mm, 宽 2~6 mm, 厚 2~3 mm。萼片灰绿色, 基部连合, 先端 5 齿裂, 裂片披针形, 其中 2 齿合生, 表面密被黄白色毛茸。基部有两片批针形的小苞片。花瓣 5 片等长, 突出于萼外或被花萼包被, 蓝紫色, 外部颜色较淡, 呈淡蓝紫色或淡棕色。雄蕊 10 枚, 其中 9 枚连合, 雌蕊细长, 微弯曲, 外面被毛。气微弱, 味淡^[1]。

葛花在我国分布广泛, 主产于湖南、河南、广东、广西、浙江、四川、安徽等地^[1]。韩国、日本等国也有分布。

2 化学成分

2.1 皂苷类: 槐花皂苷 I (kaikasaponin I)、槐花皂苷 II (kaikasaponin II)、大豆皂苷 I (soyasapoin I)、大豆皂苷 II (soyasaponin II)、大豆皂苷 Ab (soyasapoin Ab)、甘草皂苷 (glycyrrhizin)^[2]。

2.2 黄酮类: 葛花苷 (kakkalide)、尼泊尔鸢尾素 (irisolidone)、鸢尾苷 (tectoridin)、鸢尾黄素 (tectorigenin)、黄豆苷 (glycitin)、黄豆黄素 (glycitein)、芒柄花素 (formononetin)、芒柄花苷 (ononin)、大豆黄素 (daidzein)、芦丁、槲皮素、6"-O-木糖鸢尾苷、葛花亭 (kakkatin)、刺槐素 (robinin)、6"-O-木糖黄豆苷、金雀异黄素 (genistein)、烟花苷 (nicotiflorin)、鹰嘴豆素甲 (biochanin A)^[2]、印度黄檀苷 (sissotrin)^[3]。

2.3 其他: β -谷甾醇^[2]、 β -谷甾醇-3-O- β -D-葡萄糖苷^[3]、N-己酰基-N₁-葡萄糖-色氨酸^[4]、*p*-香豆酸、石蜡^[5]。

3 药理作用

3.1 对肝脏的保护作用: 四氯化碳 (CCl₄) 可引起小鼠肝损伤, 使血浆中谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA) 水平显著上升, 同时造成谷胱甘肽 (GSH) 水平和谷胱甘肽-S 转移酶 (GST) 活性降低。腹腔注射鸢尾黄素 50 mg/kg 可使血浆中 ALT、AST、LDH 分别下降 33.9%、32.1%、44.2%, *po* 鸢尾苷 100 mg/kg 亦可使三者分别降低 32.5%、69%、29.3%, 二者的保肝活性均强于统一给药方式的市售保肝药物联苯双酯 (DDB) 的作用。此

外, *po* 鸢尾苷还可抑制 78.3% 的 β -葡萄糖醛酸酶活性 (DDB, 52.4%), 显著降低 MDA、Ca²⁺ 水平, 并恢复 GSH 水平和 GST 活性, 从而对肝脏起到保护作用。该研究揭示鸢尾苷保肝机制是抑制 β -葡萄糖醛酸酶活性产生, 而不是其抗氧化活性的结果^[6]。

葛花提取物可显著升高乙醇处理的大鼠模型体内 SOD 和过氧化氢酶 (CAT) 活性, 降低谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 使这些抗氧化酶的 mRNA 水平以及肝 GSH 恢复正常, 降低 MDA 水平, 使肝脏得到保护^[7]。对于实验中乙醇引起的小鼠急性肝损伤, 给予 100 或 200 mg/kg 的葛花苷均可有效降低血清中 AST 和 ALT 的活性, 保护肝细胞膜的完整性。张启华等^[8]观察了加味葛花解醒汤对实验性肝损伤的防护作用, 以加味葛花解醒汤按 20 mL/kg 体重 (相当于生药量 40 g/kg) *ig* 给药 14 d, 能明显降低 CCl₄ 和乙醇所致的小鼠血清 ALT 升高, 抑制肝细胞脂质过氧化物 MDA 的生成, 提高 CCl₄ 所致的肝糖元降低, 减轻肝脏病理改变, 提示该药对肝损伤有防护作用。

3.2 对乙醇中毒及代谢的作用: 口服葛花苷及 *iv* 尼泊尔鸢尾素均可显著降低血中乙醇浓度, 降低乙醇毒性, 使乙醇过量造成的小鼠死亡率降至 10%, 还可大幅降低乙醇中毒小鼠血清 ALT、AST 的活性^[9]。葛花苷之所以能够降低乙醇引起的小鼠死亡, 可能是阻止乙醇诱导的血清中儿茶酚胺的增加造成糖原合成的抑制。

以葛花的甲醇提取物 (PF-ME)、异黄酮部分 (PF-IF) 进行药理实验。实验结果表明: *po* PF-IF (800 mg/kg) 可显著降低乙醇处理小鼠血中乙醇和乙醛的浓度, 并且 *po* PF-ME、PF-IF 能抑制因注射乙醇而引起的小鼠自发运动的增加^[10]。葛花解醒口服液对低剂量乙醇引起的小鼠中枢神经系统兴奋有显著地抑制作用, 而对高剂量乙醇引起的抑制现象有一定拮抗, 提示该口服液对中枢神经系统似有双向调节作用; 同时还有一定的改善小鼠因醉酒而引起的定向力降低的作用^[11]。

3.3 调节血糖、血脂作用: 槐花皂苷-III (KS-III) 可延长链脲菌素致糖尿病大鼠的出血时间和血浆凝结时间, 提高组织因子活性, 显示其抗血栓活性, 同时降低 I 型黄嘌呤氧化酶和醛氧化酶活性, 抑制 MDA 在血清和肝中的生成, 提高 I 型酶 SOD、GSH-Px 等的活性, 通过这种向上/向下调控的抗氧化机制改变 I、II 型酶活性来发挥其降低血糖和血脂的作用^[12]。PF-ME 和 N-己酰基-N₁-葡萄糖-色氨酸能抑制乙醇诱导的血糖水平的增加。PF-ME、三萜皂苷部分 (PF-SP) 能

抑制乙醇诱导的甘油三酯水平的增加^[13]。Yamazaki 报道, 200 mg/kg 葛花苷也显著抑制乙醇诱导的小鼠血糖水平的增加, 阻止乙醇引起的糖代谢的破坏。但 100 mg/kg 葛花苷无明显抑制作用。

3.4 抗肿瘤和抗诱变作用: 鸢尾黄素和金雀异黄素显示对不同的人肿瘤细胞都具有细胞毒性, 同时前者还可以诱导人白血病早幼粒细胞 HL-60 细胞分化为粒细胞和单核细胞/巨噬细胞, 并引起这些细胞中 DNA 凋亡, 减少 Bcl-2 蛋白的表达。通过表皮生长因子(EGF)来抑制 EGF 受体的自动磷酸化。这些说明鸢尾黄素可能用来治疗白血病^[14]。

进行艾姆斯氏试验来测试葛花的甲醇提取物抗诱变活性, 其能阻止黄曲霉毒素 B₁(AFB₁)的代谢活化和清除引起诱导突变的亲电性媒介物。葛花醋酸乙酯部分分离出 4 种异黄酮(鸢尾黄素、鸢尾苷、黄豆黄素、黄豆苷)和皂苷(KS Ⅲ), 其中 KS Ⅲ 活性最强, 1 mg/plate 的 KS-Ⅲ 能分别减少 99% 和 75% 的黄曲霉毒素 B₁ 和 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍诱导的沙门氏菌 TA100 的逆转录酶数目, 1 mg/plate 的鸢尾黄素抑制率则分别为 90% 和 76%^[15]。

3.5 对胃肠道的作用: 葛花提取物剂量依赖性抑制 150 mmol/L 盐酸-60%乙醇诱发的大鼠胃黏膜损伤, 明显增加胃黏膜前列腺素(前列腺素 E₂ 及 6-酮-前列腺素 F_{1α})水平; 800 mg/kg 高剂量时明显抑制伴随 pH 升高的酸排泄量; 葛花提取物剂量依赖性促进小鼠消化道输送功能。结果表明, 葛花具有胃黏膜保护作用以及消化管激活作用^[16]。

3.6 抗幽门螺杆菌作用: 幽门螺杆菌可引起胃窦癌, 尼泊尔鸢尾素、鸢尾黄素和金雀异黄素可抑制其生长, 以尼泊尔鸢尾素活性最强, 其 MIC 为 12.5~25 μg/mg。金雀异黄素可微弱抑制幽门螺杆菌的脲酶和大鼠胃 H⁺/K⁺-AT Pase, 其 IC₅₀ 分别为 0.43 和 0.89 mg/mL^[17]。

3.7 抗过敏作用: 静脉注射鸢尾素 50 mg/kg 能有效的抑制被动皮肤过敏反应, 抑制率为 (98±14.4)%, 在体外还可抑制免疫球蛋白 IgE 诱导的 RBL-2H3 细胞释放 β-己糖胺酶, 能成为抗过敏的后选药物^[18]。

3.8 其他, 葛花中的异黄酮可以抑制 12-O-十四烷醇-13-乙酸酯(TPA)刺激大鼠腹膜巨噬细胞产生前列腺素 E₂, 其活性顺序为尼泊尔鸢尾素、鸢尾黄素>金雀异黄素>鸢尾苷、黄豆黄素>大豆黄素, 葛花苷、黄豆苷抑制不显著^[19]。

4 结语

葛花在我国分布广泛, 植物资源丰富, 其中黄酮、皂苷等有效成分有很强的药理活性, 在国外得到了广泛的研究。但国内对其化学成分、药理作用和临床应用的研究还不够深入, 目前我国主要有葛花解醒汤用于临床, 葛花茶、葛花露等保健品上市。葛花这一传统中药还有待进一步研究, 以期开发出新的药物剂型和保健品, 使其在医疗、保健等方面开辟更广阔的用途。

References:

[1] Jiangsu Medical College. Dictionary of Chinese Materia

Medica (中药大辞典) [M]. Vol II. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1977.

[2] Kim C, Shin S, Ha H, et al. Study of substance changes in flowers of *Pueraria thunbergiana* Benth. during storage [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(3): 210-213.

[3] Kurihara T, Kikuchi M. Studies on the constituents of flowers VI. On the components of the flower of *Pueraria thunbergiana* Benth. [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1976, 96(12): 1486-1488.

[4] Kinjo J E, Takeshita T, Nohara T. Studies on the constituents of *Pueraria lobata* V. A tryptophan derivative from *Puerariae Flos* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(10): 4171-4173.

[5] Kurihara T, Kikuchi M. Studies on the constituents of flowers I. On the components of the flower of *Pueraria thunbergiana* Benth. [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1973, 93(9): 1201-1205.

[6] Lee H W, Choo M K, Bea E A, et al. β-Glucuronidase inhibitor tectorigenin isolated from the flower of *Pueraria thunbergiana* protects carbon tetrachloride-induced liver injury [J]. *Liver Int*, 2003, 23(4): 221-226.

[7] Lee M K, Cho S Y, Jang J Y, et al. Effect of *Puerariae Flos.* and *Puerariae Radix* Extracts on antioxidant enzymes in ethanol-treated rats [J]. *Am J Chin Med*, 2001, 29(2): 343-354.

[8] Zhang Q H, Wang W H, Yue S, et al. Protective effects of Gehua Jie Cheng Tang on experimental hepatic injury [J]. *Res Tradit Chin Med* (中医药研究), 1998, 14(2): 30-32.

[9] Han Y O, Han M J, Park S H, et al. Protective effects of kakkalide from *Flos Puerariae* on ethanol-induced lethality and hepatic injury are dependent on its biotransformation by human intestinal microflora [J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 93(3): 331-336.

[10] Niho Y, Yamazaki T, Nakajima Y, et al. Pharmacological studies on *Puerariae Flos*. I. The effects of *Puerariae Flos* on alcoholic metabolism and spontaneous movement in mice [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1989, 109(6): 424-431.

[11] Fang Y Z, Song J Y, Qin Y F, et al. Pharmacological studies on Gehua Koufuye [J]. *J Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1995, 17(10): 30-32.

[12] Choi J, Shin M H, Park K Y, et al. Effect of kaikasaponin II obtained from *Pueraria thunbergiana* flowers on serum and hepatic lipid peroxides and tissue factor activity in the streptozotocin-induced diabetic rat [J]. *J Med Food*, 2004, 7(1): 31-37.

[13] Niho Y, Yamazaki T, Nakajima Y, et al. Pharmacological studies on *Puerariae Flos*. I. The effects of *Puerariae Flos.* on Alcohol-induced unusual metabolism and experimental liver injury in mice [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1990, 110(8): 604-611.

[14] Lee K T, Sohn I C, Kim Y K, et al. Tectorigenin, an isoflavone of *Pueraria thunbergiana* Benth., induces differentiation and apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(10): 1117-1121.

[15] Bae E A, Han M J, Kim D H. *In vitro* anti-helicobacter pylori activity of irisolidone isolated from the flowers and rhizomes of *Pueraria thunbergiana* [J]. *Planta Med*, 2001, 67(2): 161-163.

[16] Nakajima Y. Effects of *Puerariae Flos.* on alimentary tract [J]. *Foreign Med Sci: Tradit Chin Med* (国外医学, 中医中药分册), 2002, 24(4): 250.

[17] Park K Y, Jung G O, Choi J, et al. Potent antimutagenic and their anti-lipid peroxidative effect of kaikasaponin II and tectorigenin from the flower of *Pueraria thunbergiana* [J]. *Arch Pharm Res*, 2002, 25(3): 320-324.

[18] Park E K, Shin Y W, Lee H U, et al. Passive cutaneous anaphylaxis-inhibitory action of tectorigenin, a metabolite of tectoridin by intestinal microflora [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(7): 1099-1102.

[19] Yamaki K, Kim D H, Ryu N, et al. Effects of naturally occurring isoflavones on prostaglandin E₂ production [J]. *Planta Med*, 2002, 68(2): 97-100.