

- [19] Malone B R, Humphrey C W, Romer T R, *et al.* One-step solid-phase extraction cleanup and fluorometric analysis of deoxynivalenol in grains [J]. *J AOAC Int*, 1998, 81(2): 448.
- [20] 罗雪云, 胡霞, 李玉伟. 小麦、小麦制品中玉米赤霉烯酮的薄层色谱法测定 [J]. 卫生研究, 1993, 22(2): 112.
- [21] Liu M T, Ram B P, Hart L P, *et al.* Indirect enzyme-linked immunosorbent assay for mycotoxin zearalenone [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1985, 50(2): 332.
- [22] Bennett G A, Nelsen T C, Miller B M. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of zearalenone in corn, wheat, and pig feed, collaborative study [J]. *J AOAC Int*, 1995, 77(6): 1500.
- [23] 郭云昌, 刘秀梅, 刘江. 伏马毒素B₁免疫检测方法的研究 [J]. 卫生研究, 1999, 28(4): 238.
- [24] 宫慧芝, 计融, 杨军, 等. 伏马毒素B₁免疫学检测方法的建立 [J]. 中国公共卫生, 2006, 22(7): 840.
- [25] 金涌, 李文汉. 霉菌毒素T-2 Toxin酶联免疫吸附测定方法 [J]. 延边大学农学报, 2000, 22(2): 118.
- [26] 陈必芳, 李兰. 饲料中镰刀菌毒素DON, T-2和ZEN气相色谱测定方法研究 [J]. 中国饲料, 1995, 12(10): 32.
- [27] 宋扬, 刘可夫, 温兆霞, 等. 5种镰刀菌毒素的电子捕获气相色谱分析 [J]. 青岛医学院学报, 1996, 32(1): 47.
- [28] 梁颖, 张春晖, 刘邻渭. 气质联用测定DON和NIV及其衍生方法的比较研究 [J]. 分析科学学报, 2006, 22(2): 205.
- [29] Saeger S D, Sibanda L, Peteghem C V. Analysis of zearalenone and α -zearalenol in animal feed using high-performance liquid chromatography [J]. *Anal Chim Acta*, 2003, 487(2-8): 137.
- [30] Shephard G S, Sydenham E W, Thiel P G, *et al.* Quantitative determination of fumonisins B₁ and B₂ high performance liquid chromatography with fluorescence detection [J]. *J Liq Chromatogr*, 1990, 13: 2077.
- [31] 林维宜, 田苗, 隋凯. 单克隆免疫亲和柱-高效液相色谱法测定酱油中伏马毒素B₁、B₂ [J]. 中国调味品, 2001, (1): 28.
- [32] Schwadork K, Müller H M. Determination of trichothecenes in cereals by gas chromatography with ion trap detection [J]. *Chromatographia*, 1991, 32(3-4): 137.
- [33] Schollenberger M, Suchy S, Jara H T, *et al.* A survey of *Fusarium* toxins in cereal-based foods marketed in an area of southwest Germany [J]. *Mycopathologia*, 1999, 147(1): 49.
- [34] Mateo J J, Mateo R, Hinojo M J, *et al.* Liquid chromatographic determination of toxigenic secondary metabolites produced by *Fusarium* strains [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 955(2): 245.
- [35] Zollner P, Berner D, Jodlbauer J, *et al.* Determination of zearalenone and its metabolites α - and β -zearalenol in beer samples by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2000, 738(2): 233.
- [36] 刘承兰, 许文娜, Andreas K, 等. 液相色谱-电喷雾串联质谱法测定食品中的伏马毒素 [J]. 分析化学, 2005, 33(11): 1619.
- [37] Holcomb M, Thompson H C. Analysis of fumonisin B₁ in rodent feed by CE with fluorescence detection of the FMOC derivative [J]. *J Capillary Electrophor*, 1996, 3(4): 205.
- [38] Maragos C M, Plattner P D. Rapid fluorescence polarization in immunoassay for the mycotoxin deoxynivalenol in wheat [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(7): 1827.
- [39] Maragos C M, Jolley M E, Nasir M S. Fluorescence polarization as a tool for the determination of deoxynivalenol in wheat [J]. *Food Addit Contam*, 2002, 19(4): 400.
- [40] Petterson H, Aberg L. Near infrared spectroscopy for determination of mycotoxins in cereals [J]. *Food Control*, 2003, 14(4): 229.
- [41] 田苗, 林维宜. 单克隆免疫亲和柱-高效液相色谱法测定玉米中的玉米赤霉烯酮 [J]. 冷饮与速冻食品工业, 2003, 9(2): 27.
- [42] 李军, 许辉, 隋凯, 等. 免疫亲和柱净化/柱前衍生化-高效液相色谱荧光检测法测定粮谷中的T-2毒素 [J]. 色谱, 2006, 24(3): 256.
- [43] 魏润莲, 王竹天. 谷物中脱氧雪腐镰刀菌烯醇和雪腐镰刀菌烯醇的气相色谱测定 [J]. 卫生研究, 1996, 25(4): 242.
- [44] 臧少先, 安信伯, 石丽军, 等. 白术根腐病症状类型及病原鉴定 [J]. 河北农业大学学报, 2005, 28(3): 73.
- [45] 林兰稳, 李兆雄, 何熊威, 等. 粉葛根腐病的病原鉴定 [J]. 生态环境, 2003, 12(4): 516.
- [46] 邓成贵. 黄芪根腐病病原鉴定研究初报 [J]. 中药材, 2005, 28(2): 85.
- [47] 缪清, 李世东, 刘杏忠, 等. 三七根腐病病原研究 [J]. 中国农业科学, 2006, 39(7): 1371.

葫芦巴碱的生物分布与药理作用

姜华¹, 尹浩², 赵余庆^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032; 2. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

葫芦巴碱(trigonelline)是广泛存在于动植物中的生理活性物质^[1],也是人体内的代谢产物^[2]。葫芦巴碱熔点为218℃,分子式C₇H₈NO₂,相对分子质量为137.4,化学名为N-甲基烟酸内酯或N-甲基烟酸内盐,溶于水、甲醇、乙醇等极性溶剂中。由于其分子中同时存在带正负电荷的基团,所以是两性的季胺生物碱。由于其具有降血糖、抗肿瘤、降血脂等药理活性,一直为国内外学者所关注。现就其生物分布和药理作用等方面进行综述,为全面了解和开发利用葫芦巴碱提供参考。

1 生物分布

最早记载的葫芦巴碱发现于葫芦巴 *Trigonella foenum-graecum* L. 的种子中^[3],之后又在很多种植物的种子、根^[4]和豌豆中被发现^[5]。现已研究表明葫芦巴碱广泛分布于双子叶亚纲植物^[6]、海洋生物^[7]和哺乳、节肢、脊索、软体及腔肠动物门的3个亚纲(珊瑚纲、水螅纲、水母纲)中。葫芦巴碱还被发现存在于各种鱼类的不同器官中^[8](表1)。此外,葫芦巴碱还是人体内烟酸和色氨酸的代谢产物。

收稿日期:2007-06-05

基金项目:辽宁省中小企业技术创新基金资助项目(2004-32)

*通讯作者 赵余庆 Tel:(024)23986522 E-mail:zyq4885@126.com

表1 胡芦巴碱在植物和海洋生活中的分布

Table 1 Distribution of trigonelline in plants and marine organisms

类别	名称	拉丁学名	植物部分	质量分数
植物	咖啡(豆)	<i>Coffea arabica</i>	种子	$6 \times 10^{-3} \sim 0.013$
		<i>C. canephora</i> var. <i>robusta</i>		$0.3 \times 10^{-3} \sim 0.011$
		<i>C. liberica</i>		$2.4 \times 10^{-3} \sim 2.9 \times 10^{-3}$
	胡芦巴	<i>Trigonella foenum-graecum</i>	种子	1.3×10^{-3}
		<i>Pisum sativum</i>	种子	$1.28 \times 10^{-4} \sim 2.27 \times 10^{-4}$
			果实	$6 \times 10^{-5} \sim 2.03 \times 10^{-4}$
			发芽种子	9.1×10^{-5}
	豌豆		叶	$9 \times 10^{-6} \sim 8.8 \times 10^{-5}$
			根	$1 \times 10^{-6} \sim 7.5 \times 10^{-5}$
			枝	5.5×10^{-5}
			茎	$1 \times 10^{-6} \sim 2.4 \times 10^{-5}$
			种子	$1.97 \times 10^{-5} \sim 7.18 \times 10^{-5}$
			叶	$1.05 \times 10^{-5} \sim 6.32 \times 10^{-5}$
			果实	$3.7 \times 10^{-6} \sim 1.62 \times 10^{-5}$
			茎	$1.5 \times 10^{-6} \sim 7.6 \times 10^{-6}$
			根	1.1×10^{-6}
			根	6.9×10^{-5}
	西红柿	<i>Lycopersicon esculentum</i>	根	6.9×10^{-5}
	大麦	<i>Hordeum vulgare</i>	种子	9×10^{-6}
	香瓜	<i>Cucumis melo</i>	种子	$2 \times 10^{-6} \sim 6 \times 10^{-6}$
	玉米	<i>Zea mays</i>	种子	4×10^{-6}
	大麻	<i>Cannabis sativa</i>	种子	
	洋葱	<i>Allium cepa</i>	种子	1.3×10^{-5}
	掌叶半夏	<i>Pinellia pedatisecta</i>	块茎	
	使君子	<i>Quisqualis indica</i>	果实	
	洋葱	<i>Allium cepa</i>	种子	1.3×10^{-5}
	冬瓜	<i>Benincasa hispida</i>	种子	
海洋生物	水母	<i>Rhoilema esculenta</i>	体内	
	海胆	<i>Hemicentrotus pulcherrimus</i>	体内	
	甲壳类	<i>Subphylum crustacea</i>	肉中	
	海绵	<i>Porifera</i>	体内	
	屯鱼	<i>Nauodon septentrionalis</i>	不同器官中	
	西鲱	<i>Clupea sprattus</i>	不同器官中	
	鲭	<i>Pneumatophorus japonicus</i>	不同器官中	
	太平洋青鱼	<i>Mylopharyngodon piceus</i>	不同器官中	
	太平洋竹刀鱼	<i>Colombis snira</i>	不同器官中	
	日本鲈鱼	<i>Coilia ectenes</i> var. <i>japonicus</i>	不同器官中	
	沙丁鱼	<i>Sardina melamosticta</i>	不同器官中	

2 药理作用

2.1 降血糖:胡芦巴碱可以恢复由可的松引起的血糖升高和降低四氧嘧啶引起的小鼠血糖升高(ig, 250、1 000 mg/kg)^[9]。另外,近期的流行病学研究显示习惯性地饮用咖啡可明显降低Ⅱ型糖尿病发病风险^[10]。因为在咖啡中的胡芦巴碱量可达到1%,即平均每杯咖啡的胡芦巴碱量约为53 mg (0.39 mmol)^[11]。

2.2 抗癌:Agarwal等^[12]首次报道胡芦巴碱具有抗肝癌作用,对小鼠肝癌(HCA)抑制率可达47%。动物实验表明,胡芦巴碱对P₃₈₈淋巴细胞性白血病细胞有明显的抑制作用,从胡芦巴药材中得到的胡芦巴碱剂量显12.5 mg/kg时,可延长P₃₈₈淋巴细胞白血病小鼠的生命(31%)。也有研究表明含有胡芦巴碱的掌叶半夏的稀醇或水浸出液对动物S₁₈₀、HCA、U14和Hela细胞都具有明显的抑制作用。

2.3 促进神经组织再生:Tohda等^[13]发现咖啡豆中的胡芦巴碱剂量为30~100 μmol/L时,对神经元组织树突、轴突有促进再生作用。Nakamura等^[14]的研究发现,服用胡芦巴碱30 mmol/L 3~6 d,可增大神经元细胞的比例,增强磷毒性坏死

神经纤维H的积极应答,促进了功能轴突的生长。

2.4 降低胆固醇:胡芦巴碱可以降低小鼠血浆中总胆固醇和游离胆固醇的量^[15]。

2.5 镇静:服用胡芦巴碱后的小鼠癫痫发作阈值提高,显示其具有类似镇静剂的作用^[16]。

2.6 其他:研究表明,胡芦巴碱可作为脑部^[17]和皮肤治疗药物的有效载体。小鼠离体透皮试验显示,胡芦巴在4 960 nm/cm²时,可显著增加抗癌药物阿昔洛韦的透皮吸收^[18]。作为氧化还原化学传递系统,它可加强苯丙胺、多巴胺^[19]、2,3-双去氧卡那霉素B^[20]、苯妥英^[21]等向脑部的有效传递。在高渗条件下,高浓度的胡芦巴碱(250 μmol)可抑制离体小猎犬肾上腺上皮细胞对甜菜碱的摄取^[22]。胡芦巴碱还有抑制偏头痛和抗菌作用^[23],还对肝的四氯化碳损伤具有保护作用^[24]。

3 体内代谢及毒性

3.1 动物体内代谢:Yuyama等^[25]给予人及大鼠以常量胡芦巴碱,在尿中分离并鉴定出胡芦巴碱的代谢产物N-甲基-2-吡啶酮-5-羧酸。Yuyama等^[26]给予正常大鼠胡芦巴碱后,通过离子交换色谱,并用乙醇重结晶在其尿中得到了胡芦巴碱

单体。在给予刚断奶的小鼠以大剂量的胡芦巴碱后,所有的胡芦巴碱都以原形从尿中排出^[27]。同样地,当给予小鼠 4 400 mg/d 的整个玉米时,(相当于 0.09 mg 胡芦巴碱),胡芦巴碱几乎都以原形从尿中排出^[28]。

3.2 人体内代谢:有研究表明胡芦巴碱的吸收主要在小肠中进行^[29]。除了可以从体外摄入胡芦巴碱外,其是体内烟酸和色氨酸的代谢产物。Takai 等采用大孔阴离子交换树脂(CDR-10),醋酸盐缓冲溶液线性梯度洗脱,测定了人尿中胡芦巴碱及咖啡碱量^[30]。当给予女性自愿者口服 50 mg 的胡芦巴碱时,有 20%~21% 以原形在尿中排出,9%~10% 被分解为 *N*-甲基-2-吡啶酮-5-羧酸、*N*-甲基-4-吡啶酮-5-羧酸^[25,26]。

3.3 毒性:小鼠 *ig* 和 *sc* 胡芦巴碱的 LD_{50} 为 5 000 mg/kg。每天 50 mg/kg 连续 21 d 喂食胡芦巴碱,没有发现肝、肾、甲状腺、肾上腺、子宫等器官的改变。每天 3 500 mg 连续 62~70 d,未发现不良反应。在 10 000 g/plate 浓度水平时,胡芦巴碱对鼠伤寒杆菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 没有致突变的作用。胡芦巴碱在烘烤过程中(250 °C, 20 min),50%~80% 变成烟酸和其他芳香含氮化合物,分解产物对鼠伤寒杆菌 TA98 有致突变的作用。胡芦巴碱与精氨酸、半胱氨酸、赖氨酸等氨基酸和葡萄糖混合后加热的产物对鼠伤寒杆菌 TA98 有致突变的作用^[31]。

4 结语

国外大量的研究结果表明,胡芦巴碱生物分布和来源广泛,药理作用显著,无明显的不良反应,可用于糖尿病、癌症和高脂血症等疾病的防治,是开发前景广阔的自然药物。

参考文献:

- [1] Gill E W, Paton W D M, Pertwee R G. Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of Cannabis [J]. *Nature*, 1970, 228(10): 134-136.
- [2] Mason J B, Kodicek E. The metabolism of niacytin in the rat [J]. *Biochemistry*, 1970, 120(3): 515-521.
- [3] Jahns E. Ueber die alkaloids des bockshornsamens [J]. *Ber Deut Chem Ges*, 1885, 18: 2518-2523.
- [4] Barger G. *The Simpler Natural Bases*. Longmans [M]. London: Green & Co., 1914.
- [5] Abderhalden E. *Biochemisches Handlexikon* [M]. Vol N. Berlin: Julius Springer, 1911.
- [6] Tramontano W A, McGinley P A, Ciancaglini E F, et al. A survey of trigonelline concentrations in dry seeds of the Dicotyledoneae [J]. *Environ Exp Bot*, 1986, 26(3): 197-205.
- [7] Budavari S. *The Merck Index* [M]. Whitehall: Merck & Co., Inc., 1996.
- [8] Anthoni U, Christophersen C, Hougaard L, et al. Review: Quaternary ammonium compounds in the biosphere-an example of a versatile adaptive strategy [J]. *Biochem Physiol*, 1991, 9B(1): 1-18.
- [9] Mishkinsky S, Goldschmied J A, Joseph B, et al. Hypoglycaemic effect of *Trigonella foenum Graecum* [sic] and *Lupinus termis* (Leguminosae) seeds and their major alkaloids in alloxan-diabetic and normal rats [J]. *Pharmacology*, 1974, 219: 27-37.
- [10] Ross C M. Coffee consumption and development of type 2 diabetes [J]. *JAMA*, 2005, 294(18): 2299.
- [11] International Agency for Research on Cancer. Coffee, Tea, Mate, Methylxanthines, and Methylglyoxal [A]. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans* [C]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991.
- [12] Agarwal J S. Chemical examination of water-soluble fraction of *Mappia foetida* Miers [J]. *Indian J Chem*, 1975, 13: 758.
- [13] Tohda C, Kuboyama T, Komatsu K. Search for natural products related to regeneration of the neuronal network [J]. *Neurosignals*, 2005, 14: 34-45.
- [14] Tohda C, Nakamura N, Komatsu K, et al. Trigonelline-induced neurite outgrowth in human neuroblastoma SK-N-SH cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 1992, 22(7): 679-682.
- [15] Abe S, Kaneda T. Effect of betaines and taurine and its derivatives on plasma cholesterol levels in rats [J]. *Eiyo Shokuryo*, 1975, 28(3): 125-128.
- [16] Czok G. Biopharmacological effects of coffee substances other than caffeine [J]. *Arch Sci Med*, 1974, 131(1): 15-17.
- [17] Bodor N, Farag H H. Improved delivery through biological membranes. I. A redox chemical drug-delivery system and its use for brain-specific delivery of phenylethylamine [J]. *Med Chem*, 1983, 26: 313-318.
- [18] Chikhale P, Bodor N. Improved delivery of acyclovir to the skin using a dihydrotrigonelline trigonelline redox carrier [J]. *Pharm Sci*, 1991, 80(4): 402-403.
- [19] Anonymous. New hope for Rarkinsonism [J]. *Chem Week*, 1983, 27(4): 331.
- [20] Palomino E D, Kessel J, Horwitz P. A dihydropyridine carrier system for sustained delivery of 2,3-dideoxynucleosides to the brain. [J]. *Med Chem*, 1989, 32: 622-625.
- [21] Pop E, Shek E, Murakami T, et al. Improved anticonvulsant activity of phenytoin by a redox brain delivery system I: Synthesis and some properties of the dihydropyridine derivatives. [J]. *Pharm Sci*, 1989, 78(8): 609-616.
- [22] Randall K M, Lever B A, Peddie S T, et al. Accumulation of natural and synthetic betaines by a mammalian renal cell line [J]. *Biochem Cell Biol*, 1996, 74: 283-287.
- [23] Czok G. Biopharmacological effects of coffee substances other than caffeine [J]. *Arch Sci Med*, 1974, 131(1): 15-17.
- [24] Chizzolini M. Liver protective effect of trigonelline of fatty liver from carbon tetrachloride, experimental research [J]. *Riv Ostet Ginecol Prat*, 1957, 39(5): 427-434.
- [25] Yuyama S, Kawano Y. Urinary excretion of *N'*-methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid and the fate of remaining of trigonelline [J]. *Adv Exp Med Bio*, 1996, 398: 599-603.
- [26] Yuyama S, Suzuki T. The excretion of *N'*-methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid and related compounds in human subjects after oral administration of nicotinic acid, trigonelline, and *N'*-methyl-2-pyridone-5-carboxylic acid. [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1991, 294: 475-479.
- [27] Shibata K, Taguchi H. Effect of dietary *N'*-methylnicotinamide or trigonelline on the growth and niacin metabolism in weanling rats. [J]. *Vitamins*, 1987, 61(10): 493-499.
- [28] Carter E G A, Carpenter K J. Trigonelline not a metabolite of bound niacin from cereals [J]. *Fed Proc*, 1981, 40: 311.
- [29] Yuyama S. Absorption of trigonelline from the small intestine of the specific pathogen-free (SPF) and germ-free (GF) rats *in vivo* [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 467: 723-727.
- [30] Takai N, Nagata Y, Kanazawa H, et al. Anion-exchange chromatography of ultraviolet absorbing compounds in body fluids. [J]. *New Dev I Exch Proc Int Cont Ion Exch*, 1991: 283-286.
- [31] Wu X K, Skog, Jagerstad M. Trigonelline, a naturally occurring constituent of green coffee beans behind the mutagenic activity of roasted coffee? [J]. *Nutat Res*, 1997, 391: 171-177.