

• 综 述 •

猴耳环的研究进展

付元凤¹, 刘 芳¹, 李思佳¹, 潘卫松^{2*}, 张 婷^{1*}

1. 上海中医药大学交叉科学研究院 穆拉德中药现代化研究中心, 上海 201203

2. 广州市药品检验所, 广东 广州 510160

摘 要: 猴耳环作为传统中药药用历史悠久, 其单方制剂猴耳环消炎胶囊、猴耳环消炎片、猴耳环消炎颗粒在临床上主要用于治疗上呼吸道感染、急性咽喉炎、急性扁桃体炎、急性胃肠炎等症。现代研究表明猴耳环主要含有黄酮类、苯丙素类、有机酚酸类、三萜和甾体类化合物, 具有抗氧化、抗病毒、抑制 T 淋巴细胞增殖、抗炎、抗过敏等药理作用。通过对猴耳环的国内外研究文献进行查阅整理, 对其化学成分、质量标准、药理作用和临床应用进行总结, 以期对猴耳环的深入研究、开发利用提供有益的参考借鉴。

关键词: 猴耳环; 黄酮类; 苯丙素类; 质量标准; 抗氧化; 抗病毒

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)05-1174-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.05.029

Research progress on *Pithecellobium clypearia*FU Yuan-feng¹, LIU Fang¹, LI Si-jia¹, PAN Wei-song², ZHANG Ting¹

1. Murad Research Center for Modernized Chinese Medicine, Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160, China

Abstract: As a traditional Chinese medicine, *Pithecellobium clypearia* has been commonly used for hundreds of years. Its unilateral preparations are applied for the treatment of upper respiratory tract infections, pharyngitis, laryngitis, acute tonsillitis, acute gastroenteritis and other diseases. The present researches indicate that flavonoids, phenylpropanoids, organic phenolic acids, triterpenes, and steroids are the main chemical constituents of *P. clypearia*, which have a wide range of pharmacological activities, such as anti-oxidation, anti-virus, inhibition of T lymphocyte proliferation, anti-inflammatory, anti-allergy and so on. According to the domestic and foreign relevant literatures, the chemical composition, quality standards, pharmacological activity, and clinical application of *P. clypearia* were systematically summarized in this paper, which could provide the reference for the further investigation and development of this herbal plant.

Key words: *Pithecellobium clypearia* Benth.; flavonoids; phenylpropanoids; quality standards; anti-oxidation activity; antiviral activity

猴耳环 *Pithecellobium clypearia* Benth. 为豆科 (Leguminosae) 猴耳环属 *Pithecellobium* Mart. 植物, 别名围涎树、蛟龙木、洗头木、落地金钱、三不正等^[1], 主要分布在我国的广东、浙江、福建、云南、广西、海南等省区^[2-4], 以及越南、老挝、缅甸、马来西亚、印度尼西亚、牙买加等国家^[5-7]。猴耳环始载于明代李时珍所著《本草纲目》, 清代赵学敏所著《陆川本草》中也有记载。其干燥带叶茎枝可入药, 味微苦、涩, 性微寒, 归脾、胃、肝经, 具有清热解毒、凉血消肿、止泻、去湿敛疮的功效^[4],

临床主要用于治疗上呼吸道感染、急性咽喉炎、急性扁桃体炎、急性胃肠炎。目前, 猴耳环作为地方用药收载于《湖南省中药材标准》2009 年版^[3]、《福建药物志》《广东中药材标准》《全国中草药汇编》《广东中药志》^[8]。《中国药典》2015 年版收录了单方制剂猴耳环消炎片、猴耳环消炎胶囊以及猴耳环浸膏, 但尚未收录猴耳环药材^[9]。

鉴于该植物的临床药用价值, 国内外学者对其开展了较多的研究。本文在系统整理国内外相关文献的基础上, 对猴耳环的化学成分、质量控制、药

收稿日期: 2017-10-19

作者简介: 付元凤 (1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药活性成分与质量评价。Tel: (021)51322534 E-mail: fyf_629@126.com

*通信作者 潘卫松, 男, 副主任药师, 研究方向为中药药理学与药品生物检定。Tel: (020)8174494 E-mail: 455748894@qq.com

张 婷, 女, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药活性成分与质量评价。Tel: (021)51322534 E-mail: zhtcpu@163.com

理作用和临床应用进行总结,为猴耳环药材及其制剂标准的制定及进一步开发利用提供参考依据。

1 化学成分

迄今为止,从猴耳环中分离得到的化合物主要有黄酮类、苯丙素类、有机酚酸类、三萜和甾体类等。

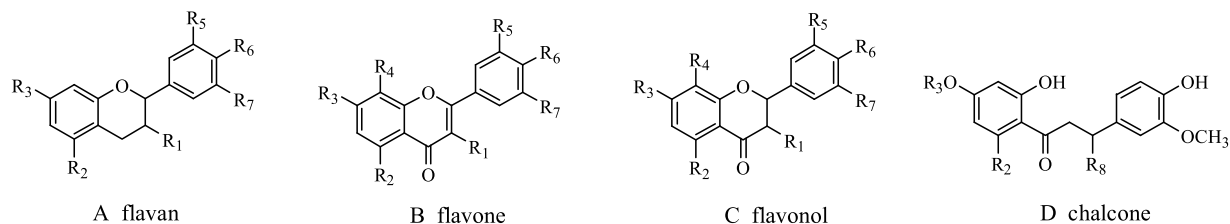


图 1 猴耳环中黄酮类化合物主要结构类型

Fig. 1 Structural skeletons of flavonoids from *P. clypearia*

1.2 苯丙素类

从猴耳环中共分离鉴定了 24 个苯丙素类化合物。Lou 等^[22]分离得到 11 个 3,3'-neolignans 类化合物(图 3 和表 2),其中有 7 个新化合物 clypearianin A~G (37~43); 苯丙醇类: 3-(4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyphenyl)-propane-1,2-diol (48)^[13]、3-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-propane-1,2-diol (49)^[13]、awsoniaside B (50)^[23]、3-(4β-D-glucopyranosyloxy-3-methoxy)-phenyl-2*E*-propenol (51)^[23]、polygalatenoside E (52)^[23]; 苯丙酸类: 4-*O*-β-D-glucopyranosyl-*trans*-*p*-coumaric acid (53)^[13]、绿原酸乙酯(chlorogenic acid ethyl ester, 54)^[13]; 双环氧木脂素类: 松脂素(pinoresinol, 55)^[23]; 单环氧木脂素类: alangilignoside C (56)^[23]; 环木脂素类: lyoniresinol (57)^[20]、polystachyol (58)^[23]、(+)-lyoniresinol-3α-*O*-β-D-glucopyranoside (59)^[23]、(-)-lyoniresinol-3α-*O*-β-D-glucopyranoside (60)^[23](图 4)。

1.3 有机酚酸类

猴耳环中有机酚酸类成分含量较高,其中没食子酸是主要化学成分之一。从猴耳环中分离鉴定了 5 个有机酚酸类化合物,分别为没食子酸(gallic acid, 61)^[12,20]、原儿茶酸甲酯(proto catechuic acid methyl ester, 62)^[20]、没食子酸甲酯(methyl gallate, 63)^[15-16]、没食子酸乙酯(ethyl gallate, 64)^[12,15]、邻苯三酚 pyrogallol (65)^[17](图 5)。

1.4 三萜和甾体类

从猴耳环中分离得到了 5 个三萜和甾体类化合

1.1 黄酮类

不同产地猴耳环的总黄酮量为 0.36%~2.39%^[10]。从猴耳环中分离得到的黄酮类成分见图 1 和表 1,主要包括黄烷类(A)、黄酮类(B)、黄酮醇类(C)和查耳酮类(D),还有一个儿茶素类成分 7-*O*-galloylplumbocatechin A (36)^[11],见图 2。

物(图 6),分别是齐墩果酸(oleanolic acid, 66)^[21]、α-香树脂醇(α-amyrin, 67)^[21]、熊果酸(ursolic acid, 68)^[21]、β-谷甾醇(β-sitosterol, 69)^[20]、胡萝卜苷(daucosterol, 70)^[16]。

1.5 其他类

Thao 等^[23]从猴耳环中分离得到了 arclyside A (71)、6-hydroxy-3-oxo-α-ionol-9-*O*-β-D-glucopyranoside (72)、9-hydroxy-4,7-megastigmadien-3-one-9-*O*-β-D-apiofuranosyl-(1→6')-β-D-glucopyranoside (73)、vomifoliol-9-*O*-β-D-apiofuranosyl-(1'→6')-*O*-β-D-glucopyranoside (74)、苦杏仁苷(amygdalin, 75)、arclyside B (76)、1-octacosanol (81)、二十二碳烯酸(docosenoic acid, 82)。姜冀等^[15]分离得到了 benzyl-*O*-β-D-glucopyranoside (77)、lauroside D (78)、methyl-2-*O*-β-D-glucopyranosyl-benzoate (79)、canthoside A (80)。谢春英等^[21]分离得到了正三十二烷(tritriacontane, 83)。结构见图 7。

2 质量控制

猴耳环的质控指标通常为黄酮类化合物和没食子酸,已报道的测定方法如下。

2.1 紫外-可见分光光度法(UV)

陈明权等^[10]以芦丁为对照品,三氯化铝比色,采用 UV 法测定了 9 个不同产地的猴耳环中总黄酮的含量,检测波长 406 nm,结果表明不同产地猴耳环药材中的总黄酮含量存在显著差异,其中海南尖峰岭的总黄酮量最高,达 2.39%;广东信宜总黄酮量最低,仅为 0.36%。陈连剑等^[24]采用 UV 法测定猴耳环消炎片中没食子酸的量在 6.45%~14.40%。

表1 猴耳环中黄酮类化合物
Table 1 Flavonoids from *P. clypearia*

序号	化合物名称	母核	取代基								参考文献
			R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	
1	7,4'-di- <i>O</i> -galloyltricetiflavan	A	H	OH	a	—	OH	a	OH	—	11
2	3,5,3',4',5'-penta-hydroxyflavan-7-gallate	A	OH	OH	a	—	OH	OH	OH	—	11
3	5,3',4',5'-tetrahydroxyflavan-7-gallate	A	H	OH	a	—	OH	OH	OH	—	11-12
4	5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavan	A	H	OH	OH	—	OH	OH	OH	—	12-13
5	表没食子儿茶素 (epigallocatechin)	A	OH	OH	OH	—	OH	OH	OH	—	12
6	epigallocatechin-7-gallate	A	OH	OH	a	—	OH	OH	OH	—	12,14
7	槲皮苷 (quercitrin)	B	Rha	OH	OH	H	H	OH	OH	—	12,15-18
8	myricitin-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -rhamnopyranoside	B	Rha	OH	OH	H	OH	OH	OH	—	12,15
9	儿茶素 (catechin)	A	OH	OH	OH	—	OH	OH	H	—	13
10	5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavan-7-gallate	A	H	OH	a	—	OH	OH	OH	—	13
11	epigallocatechin-3- <i>O</i> -gallate	A	a	OH	OH	—	OH	OH	OH	—	13
12	7,3'- <i>O</i> -di-gallylolicetiflavan	A	H	OH	a	—	b	OH	OH	—	14
13	7,4'- <i>O</i> -di-galloyltricetiflavan	A	H	OH	a	—	OH	OCOOC ₆ H ₅	OH	—	19
14	naringenin 7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	C	H	OH	OGlc	H	OH	OH	OH	—	18
15	5-hydroxy-7,3'-dimethoxyflavanone-4'- <i>O</i> - β -[apiosyl (1 $\rightarrow$ 2)] glucoside	C	H	OH	CH ₃	H	OMe	Api (1 $\rightarrow$ 2) Glc	OH	—	18
16	5-hydroxy-7,3'-dimethoxyflavanone-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 5)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	C	H	OH	CH ₃	H	OMe	Api (1 $\rightarrow$ 4) Api (1 $\rightarrow$ 2) Glc	OH	—	18
17	quercetin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactoside	B	OGal	OH	OH	H	OH	OH	H	—	18
18	3,7,3'-tri- <i>O</i> -methyl-quercetin-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	B	OMe	OH	OMe	H	OMe	O (Api $\rightarrow$ Glc)	H	—	18
19	homo-flavoyadorinin-B	B	H	OH	OMe	H	OMe	O (Api $\rightarrow$ Glc)	H	—	18
20	rhamnazin-3,4'-di- <i>O</i> -glucoside	B	OGlc	OH	OMe	H	OMe	OGlc	H	—	18
21	flavoyadorinin B	B	H	OH	OMe	H	OMe	OGlc	H	—	18
22	rhamnazin-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -[apiosyl (1 $\rightarrow$ 2) glucoside]	B	OH	OH	OMe	H	OMe	O (Api $\rightarrow$ Glc)	H	—	18
23	isorhamnetin 3- <i>O</i> -glucopyranoside	B	OGlc	OH	OH	H	OMe	OH	H	—	18
24	7- <i>O</i> -galloyltricetiflavan	A	H	OH	OGlc	—	OH	OH	OH	—	18
25	clypeside A	D	—	Glc	OH	—	—	—	—	OH	18
26	clypeside B	D	—	Api (1 $\rightarrow$ 2) Glc	OH	—	—	—	—	OH	18
27	2-methoxy neosakuranin	D	—	CH ₃	OGlc	—	—	—	—	H	18
28	7,8,3',4'-tetrahydroxydihydroflavonol	C	OH	H	OH	OH	OH	OH	H	—	20
29	5,7,3'-tri- <i>O</i> -methyl-epicatechin	A	OH	OMe	OMe	—	OMe	OH	H	—	20
30	木犀草素 (luteolin)	B	H	OH	OH	H	OH	OH	H	—	20-21
31	槲皮素 (quercetin)	B	OH	OH	OH	H	OH	OH	H	—	20
32	5,4'-dihydroxy-3,7,3'-trimethoxyflavone	B	OMe	OH	OMe	H	OMe	OH	H	—	21
33	5-hydroxy-3,7,3',4'-tetramethoxyflavone	B	OMe	OH	OMe	H	OMe	OMe	H	—	21
34	木犀草苷 (luteoloside)	B	H	OH	Glc	H	OH	OH	H	—	21
35	7- <i>O</i> -galloyltricetiflavan	A	H	OH	a	—	OH	OH	OH	—	16,19

a-3,4,5-trihydroxybenzoyloxy b-2,3,4-trihydroxybenzoyloxy

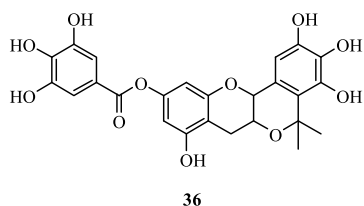


图 2 猴耳环中儿茶素类化合物结构
Fig. 2 Structure of catechin from *P. clypearia*

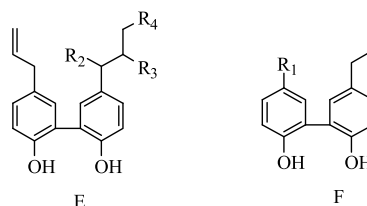


图 3 猴耳环中 3,3'-neolignans 类化合物主要结构类型
Fig. 3 Structural skeletons of 3,3'-neolignans from *P. clypearia*

表 2 猴耳环中 3,3'-neolignans 类化合物
Table 2 3,3'-neolignans from *P. clypearia*

序号	化合物名称	母核	取代基				参考文献
			R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
37	clypearianin A	E	—	H	β-OH	H	22
38	clypearianin B	E	—	α-OMe	β-OH	OH	22
39	clypearianin C	E	—	O	α-OH	H	22
40	clypearianin D	E	—	α-OMe	β-OH	H	22
41	clypearianin E	E	—	α-OH	α-OH	H	22
42	clypearianin F	E	—	α-OH	β-OH	H	22
43	clypearianin G	E	—	α-OH	α-OH	Cl	22
44	7'-methoxyl strebluslignan	E	—	β-OMe	β-OH	H	22
45	厚朴酚 (magnolol)	F	allyl	—	—	—	22
46	厚朴醛 (magnolaldehyde)	F	CHO-	—	—	—	22
47	randaiol	F	OH	—	—	—	22

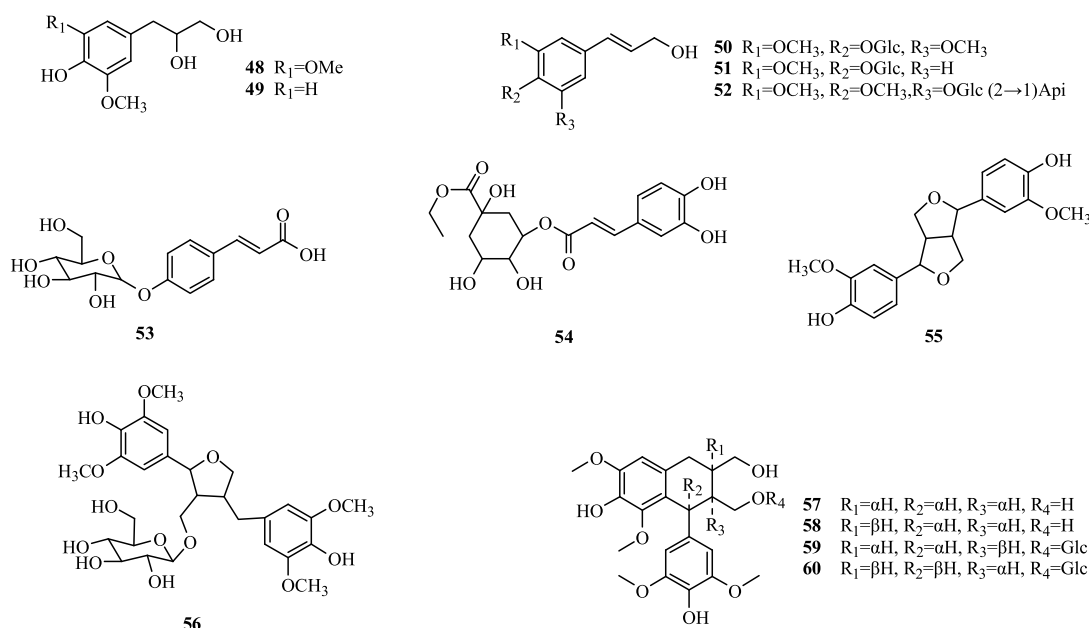
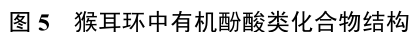


图 4 猴耳环中苯丙素类化合物 (48~60) 结构
Fig. 4 Structures of phenylpropanoids (48—60) from *P. clypearia*

2.2 薄层色谱法 (TLC)

刘永刚等^[25]对猴耳环 TLC 展开条件的考察结果表明, 以氯仿-甲醇-冰醋酸 (8:2:0.5) 为展开

剂在聚酰胺薄膜上展开的分离效果最好, 喷以三氯化铝试液加热至显色清晰, 置紫外光灯 (365 nm) 下检视。不同采集地的 10 份猴耳环样品色谱, 与对



照药材色谱在相应的位置上, 显相同颜色的荧光斑点。彭亮等^[26]选用硅胶 G 板, 采用 TLC 法对猴耳环消炎胶囊中没食子酸进行鉴别, 展开剂为三氯甲烷-甲酸乙酯-甲酸 (5:5:1), 5%三氯化铝溶液显色, 105 °C 加热至显色清晰, 紫外灯 (254 nm) 下

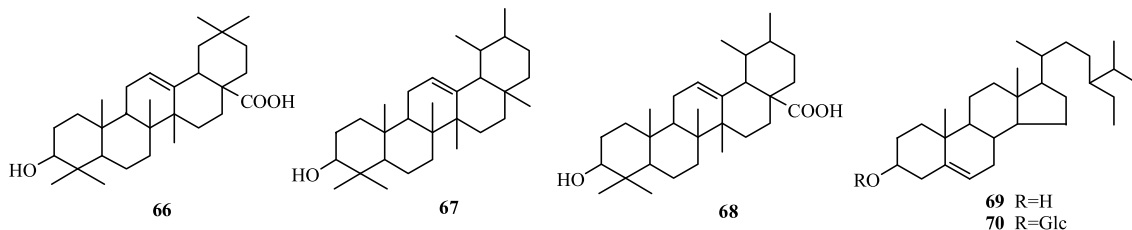


Fig. 6 Structures of triterpenes and steroids from *P. clypearia*

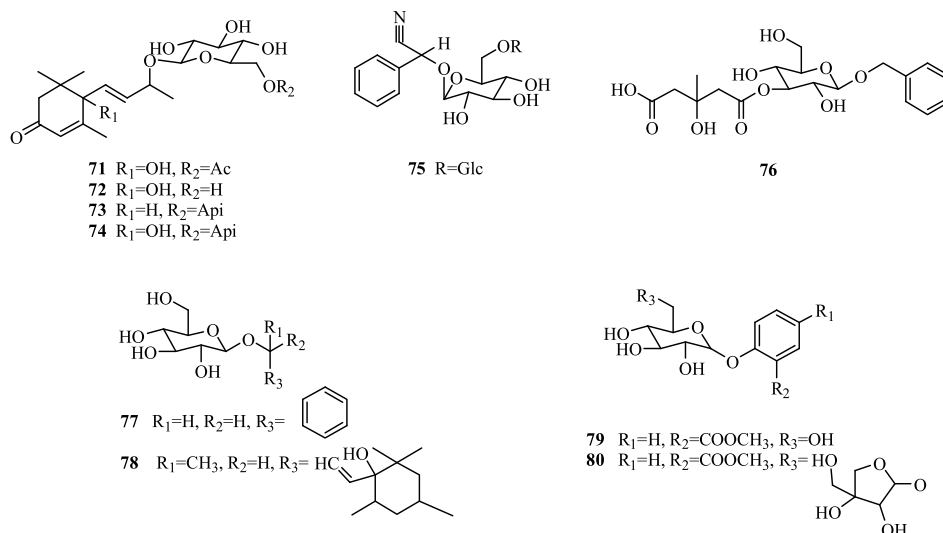


Fig. 7 Structures of other compounds (71—80) from *P. clypearia*

中没食子酸和槲皮苷的含量,结果表明海南省 2 个产地的没食子酸和槲皮苷含量均高于广东省。冯秀丽等^[29]收集了来自 4 个省份(广东、湖南、江西、广西)的 11 批猴耳环药材,用 HPLC 法同时测定 myricitrin、5,3',4',5'-tetrahydroxyflavan-7-gallate、槲皮苷的质量分数,结果分别为 0.36~2.23 mg/g(平均质量分数为 1.30 mg/g), 6.46~22.41 mg/g(平均质量分数为 13.77 mg/g), 1.06~4.59 mg/g(平均质量分数为 2.00 mg/g)。

有研究报道,猴耳环化学成分的含量除受植物生长地域影响以外,还和药材的采收月份、采集部位有关。李镜友等^[30]从 2008 年 1 月至 2009 年 1 月,每月采收猴耳环叶和枝共得到 13 份样品,采用 HPLC 测定其中的没食子酸含量,结果表明枝、

通过对不同产地猴耳环药材进行 HPLC 含量测定的结果表明,猴耳环中化学成分的含量受地域因素影响较大,可能与各地区独特的地理位置、气候条件等有关,同时也说明确立猴耳环的道地产区有一定的必要性。刘永刚等^[25]采用 HPLC 法测定产自福建、广东的 10 批猴耳环样品中槲皮苷的质量分数在 0.120%~0.611%。彭亮等^[27]用 HPLC 法测定广东省 10 批不同产地猴耳环中没食子酸和槲皮素的质量分数,分别为 0.536%~2.342%、0.372%~0.720%。赵径华等^[28]建立了 HPLC 法测定广东省(从化、信宜、新兴、惠东、罗定)和海南省(霸王岭、尖峰岭)猴耳环药材

叶全年均含没食子酸,叶中没食子酸的含量约为枝中的 2 倍,6~11 月采收的样品中没食子酸含量明显高于其他月份。李雪玲等^[31]用 HPLC 法测定猴耳环叶、幼枝、茎干中没食子酸和槲皮素的含量,结果显示没食子酸和槲皮素的量均以叶中最高,幼枝中次之,茎干中含量最低,且茎干中未检测出槲皮素。

HPLC 法也是现有报道的猴耳环成方制剂质量控制的主要方法,采用 HPLC 法测定不同厂家、不同批号的猴耳环消炎胶囊和猴耳环消炎片中没食子酸或槲皮素的含量,测定结果存在一定的差异。聂少平等^[32]检测了 3 个批号的猴耳环消炎胶囊中没食子酸的质量分数分别为 26.11、26.29、26.35 mg/g。杨晓宇^[33]测得 3 批猴耳环消炎胶囊中没食子酸的质量分数分别为 28、29、30 $\mu\text{g/g}$ 。彭亮等^[26]测定了广州莱泰制药有限公司和贵州良济药业有限公司的 10 个不同批次猴耳环消炎胶囊中没食子酸和槲皮素的质量分数,分别为 13.5~48.7 mg/粒、0.583~1.240 mg/粒。不同批次的猴耳环消炎片中没食子酸含量也存在差异,刘起中等^[34]测定了 2 个批次猴耳环消炎片,没食子酸的质量分数分别是 0.32、0.43 mg/片,结果准确可靠;万安凤等^[35]测定了 10 个批次猴耳环消炎片中没食子酸的质量分数为 9.82~13.62 mg/片;李尔伟等^[36]测定了 10 批糖衣片和 5 批薄膜衣片的猴耳环消炎片,没食子酸质量分数分别为 5.9~12.3 mg/片、7.4~10.2 mg/片。陈军等^[37]采用 HPLC 双波长法测定 3 个批次猴耳环消炎片中没食子酸(检测波长 270 nm)和槲皮苷(检测波长 350 nm)的质量分数分别是 45.12~45.60 mg/g、1.04~1.15 mg/g。

2.4 中药指纹图谱法

彭亮等^[38]建立了猴耳环叶的 HPLC 指纹图谱,结果表明广东产 10 批猴耳环叶的指纹图谱相似度均在 0.97 以上,药材质量稳定,差异较小;还采用 UPLC/DAD/Q-TOF-MS xevo G2 Q-Tof LC-MS 对 15 个共有峰中的 6 个色谱峰进行初步归属,确定为没食子酸、luteoloside、5,3',4',5'-tetrahydroxyflavan-7-gallate、ethyl gallate、槲皮苷、7,4'-*O*-di-gallyoltricitiflavan。所建立的方法可用于猴耳环叶的质量评价。

3 药理作用

猴耳环的现代药理研究大多集中于黄酮类、有机酚酸类成分的生物活性方面,具有抗氧化、抗炎、调节免疫、抗病毒、降血糖等作用。

3.1 抗氧化

李霖光等^[20]从猴耳环中提取分离得到 7 个化合物,分别为 lyoniresinol (57)、槲皮素 (31)、protocatechuic acid methy ester (62)、7,8,3',4'-tetrahydroxydihydroflavonol (28)、没食子酸 (61)、木犀草素 (30)、5,7,3'-tri-*O*-methyl-epicatechin (29), DPPH 和 ABTS 自由基清除法测试结果表明这 7 个化合物均有抗氧化活性。Lou 等^[22]从猴耳环中分离得到了 11 个 3,3'-neolignans 类化合物, DPPH、ABTS 法测试结果表明 randaiol (47) 有抗较好的抗氧化活性。Duong 等^[16]发现猴耳环提取物具有较强的黄嘌呤氧化酶抑制作用,从中分离得到 7-*O*-galloyltricitifavan (24) 的作用最强, IC_{50} 值为 25.5 $\mu\text{mol/L}$ 。

3.2 抗炎和免疫调节

Guo 等^[12]从猴耳环中分离并鉴定了 8 个化合物,均对 Con A 诱导的 T 淋巴细胞增殖有抑制作用,其中 epigallocatechin-7-gallate (6) 抑制作用最强, IC_{50} 值为 4.4 $\mu\text{mol/L}$ 。Lou 等^[22]以 Griess 法测定抗炎活性,结果表明 randaiol 能较好地抑制 NO 的产生。猴耳环乙醇提取物富含多酚类物质,对急性和自身免疫性炎症动物模型具有抗炎活性,能够有效抑制巴豆油诱导的小鼠耳肿胀和毛细血管通透性、角叉菜胶诱导的小鼠足肿胀、丙酸杆菌和脂多糖共同引起的肝损伤;还可抑制二硝基氟苯 (DNFB) 诱导的迟发性超敏反应。从中分离得到的化合物 epigallocatechin-7-gallate (6)、5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavan (4) 和 5,3',4',5'-tetrahydroxyflavan-7-gallate (3) 还具有显著的抑制组胺释放的作用^[39]。猴耳环浸膏对卵清蛋白 (OVA) 致敏和诱发的豚鼠哮喘模型未表现出治疗作用,但对白细胞介素-4 (IL-4) 和 NO 的变化有积极的影响,提示其可能不是通过糖皮质激素作用通路,极有可能是通过对炎症细胞因子的调节作用而发挥抗炎作用^[40]。Thao 等^[18]从猴耳环中分离得到的 15 个黄酮类化合物均具有抑制可溶性环氧化物水解酶 (sEH) 的活性,且呈剂量依赖性, IC_{50} 值为 10.0~30.1 $\mu\text{mol/L}$, 提示具有抗炎作用。

关于猴耳环抗炎作用的机制研究主要有以下 2 方面。Yang 等^[41-42]发现猴耳环 95% 甲醇提取物通过 IRAK1/p38/AP-1 靶点发挥抗炎作用,其中的主要活性成分槲皮素能抑制前列腺素 E_2 (PGE_2) 的产生;且能剂量依赖性地抑制脂多糖 (LPS) 刺激的 RAW264.7 细胞和腹膜巨噬细胞中 NO 和 PGE_2 的分泌;通过阻

断核转录因子- κ B (NF- κ B) 的激活和酪蛋白激酶 (Syk 和 Src) 的作用降低诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、环氧合酶-2 (COX-2) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的 mRNA 表达, 体内通过抑制 Src 和 I κ B α 磷酸化治疗葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎。

3.3 抗病毒

Li 等^[43]采用致细胞病变效应 (CPE) 诱导实验, 发现猴耳环水提物具有抗单纯疱疹病毒 (HSV-1) 和呼吸道合胞病毒 (RSV) 的活性, 推测可能与其含有多酚类化合物有关。张中贤等^[44]研究表明猴耳环水提取物对流感病毒引起的细胞病变 (体外) 和小鼠肺部炎症 (体内) 有明显抑制作用, 并能明显降低流感病毒感染小鼠的死亡率并延长其存活时间。Leung 等^[45]通过 MTT 实验筛选了 59 种中药, 发现猴耳环水提物具有抗鸭乙型肝炎病毒 (DHBV) 的活性。

Kang 等^[11]研究发现猴耳环醋酸乙酯提取物对流感病毒神经氨酸苷酶 (NA) 具有抑制作用, 从中分离得到的 7-*O*-galloylplumbocatechin A (36) 和 5,7,3',4',5'-pentahydroxyflavan-7-gallate (10) 对 NA 有抑制作用, 这 2 个化合物和 7,4'-di-*O*-galloyltricetiflavan (1)、3,5,3',4',5'-penta-hydroxyflavan-7-gallate (2) 均能抑制由 H1N1 感染细胞后产生的炎症因子 IL-6 和 MCP-1 的表达, 由此推测猴耳环可能通过杀死宿主细胞的病毒以及降低病毒感染后炎症因子的释放有关, 并且黄酮类化合物是主要活性物质。对猴耳环进行体外抗病毒活性追踪分离, 结果表明槲皮素具有很好的体外抗 RSV 活性, 其 IC₅₀ 为 2.5 μ g/mL, 治疗指数 (SI) 为 180, 优于阳性对照药利巴韦林 (IC₅₀ 为 3.0 μ g/mL, SI 为 20.8)^[46]。从猴耳环中分离得到 2 个新的黄烷类化合物 7,4'-di-*O*-galloyltricetiflavan (1) 和 7-*O*-galloyltricetiflavan (24), 均具有较好的抗 RSV、H1N1、柯萨奇病毒 B3 (Cox B3) 和 HSV-1 的活性, IC₅₀ 均低于 50 μ g/mL; MTT 实验显示这 2 个化合物对 Hep-2 细胞、Vero 细胞、MDCK 细胞有一定的细胞毒性^[21]。

3.4 降血糖

猴耳环提取物体外对大鼠肠道中的蔗糖酶具有抑制作用, 从中分得的 3 个化合物 arclyside B、alangilignoside C、lyoniresinol-3 α -*O*- β -D-glucopyranoside 具有降低餐后血糖, 显示出治疗糖尿病的潜力^[23]。

4 药动学研究

Li 等^[47]对猴耳环中分离得到的 gallocatechin-7-gallate 进行了药动学研究, 雌雄 SD 大鼠在 iv 给

药 1、3、10 mg/kg 后, 用 LC-MS 测量血浆中的药物浓度, 血浆的 C₀ 在 11.26~50.82 mg/L, AUC_{0~t} 为 1.75~11.80 mg·h/L, 表明该化合物在 0~10 mg/kg 内无剂量依赖性。

5 临床应用

猴耳环目前在临床应用的成药主要有猴耳环消炎胶囊、猴耳环消炎片、猴耳环消炎颗粒, 具有清热解毒、凉血消肿、止泻的功效, 主治上呼吸道感染、急性咽喉炎、急性扁桃体炎、急性肠胃炎, 亦可用于细菌性痢疾^[9]。与其他药物 (抗生素、双歧杆菌四联活菌片、利巴韦林喷剂等) 联合使用, 能显著增强其临床效果。猴耳环消炎颗粒在临床上也用于治疗手足口病。

5.1 上呼吸道感染

王家蔚等^[48]将符合一般类型上呼吸道感染诊断标准的患儿随机分组, 在对照组治疗的基础上加用猴耳环消炎颗粒, 总有效率治疗组 (92%) 高于对照组 (77%), 有显著性差异 ($P<0.05$)。猴耳环消炎颗粒和速效感冒颗粒联合应用治疗小儿上呼吸道感染, 结果总有效率治疗组 (97.8%) 高于对照组 (82.2%, $P<0.05$)^[49]。以上实验表明猴耳环消炎颗粒和化学药联合应用治疗上呼吸道感染疗效显著。

5.2 急性咽喉炎

陈洪林^[50]选取 102 例急性咽炎患者, 治疗组口服给予猴耳环消炎颗粒, 对照组口服六神丸, 结果治愈率治疗组 (80.8%) 明显高于对照组 (68%, $P<0.05$), 但两组总有效率之间并无统计学上的差异 ($P>0.05$)。兰小玲等^[51]在研究急、慢性咽喉炎、扁桃腺炎的治疗方法中, 治疗组口服猴耳环消炎片, 对照组口服头孢氨苄胶囊, 治疗组痊愈率、显效率、有效率和总有效率均高于对照组, 且无明显不良反应, 两组比较有显著差异 ($P<0.01$)。

5.3 急性扁桃体炎

杜旭红^[52]将 100 例急性细菌感染性扁桃体炎平均分成猴耳环消炎颗粒组 (观察组) 和阿莫西林组 (对照组), 临床治愈率观察组 (80%) 高于对照组 (76%)。胡兰^[53]将 106 例急性化脓性扁桃体炎患儿随机分为观察组和对照组, 两组均常规给予抗生素抗感染及对症治疗, 观察组加用猴耳环消炎颗粒口服, 总有效率观察组 (100%) 优于对照组 (92.3%, $P<0.05$)。以上实验可以初步证明猴耳环消炎颗粒在单独用药或联合用药时均对小儿急性扁桃体炎治疗效果显著。

5.4 急性肠胃炎

刘小莉等^[54]选取 2014 年 2 月—2016 年 2 月收治的细菌性肠炎患儿 120 例,分为对照组和治疗组,治疗组口服猴耳环消炎颗粒,对照组口服阿莫西林克拉维酸钾干混悬剂(7:1),治疗组总有效率 98.3%,对照组总有效率 95.0%,两组临床疗效比较无显著统计学差异($P>0.05$),但大便次数、临床性状恢复时间,治疗组均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明猴耳环消炎颗粒治疗效果好,不良反应少。

猴耳环消炎颗粒和双歧杆菌四联活菌片合用治疗慢性肠炎,可提高慢性肠炎治愈率,缩短病程,有明显的增效作用^[55];在西医常规治疗基础上加用猴耳环消炎颗粒治疗急性肠胃炎 60 例,总有效率高,且有显著性差异($P<0.05$)^[56]。

5.5 手足口病

陈新伟等^[57]选取 2013 年 4 月—2014 年 6 月收治的 60 例婴幼儿手足口病患者,随机分成对照组和研究组,对照组口服猴耳环消炎颗粒,研究组则给予利巴韦林气雾剂,治疗效率研究组(93.3%)高于对照组(73.3%, $P<0.05$)。可见在手足口病的治疗方面,猴耳环消炎颗粒单独用药的临床效果没有化学药利巴韦林气雾剂好,而与利巴韦林喷剂联合使用能更有效地治疗小儿手足口病和疱疹性咽峡炎^[58-59],在发热、口腔疱疹消退时间、皮疹消退时间、痊愈天数方面效果显著增强^[60]。

6 展望

猴耳环具有悠久的药用历史,且已有一定的临床应用基础,基于其良好的清热解毒活性和确凿的安全性,有望开发为专门的儿科抗外感药物,因此猴耳环的基础与应用研究日益得到产业界和学术界的重视。综合已经报道的文献,目前对猴耳环的研究尚待从以下几个方面继续深入进行:(1)迄今为止在猴耳环中分离得到了 83 个单体化合物,对于其中的水溶性大分子化合物(如多糖、蛋白质等)的研究尚未见报道;(2)运用现代仪器分析方法不断提高猴耳环的质量标准,同时开展其道地性的研究与探讨;(3)从模式生物、动物组织、细胞、蛋白质、基因水平系统研究猴耳环的化学成分和药理作用的相关性及其作用机制;(4)以现代生物医学手段阐明猴耳环药材清热解毒的生物学本质,为把握其性味归经的科学内涵提供实验药理学依据;(5)猴耳环新型制剂的设计和研发,在保证猴耳环中有

效成分高效提取的基础上,随病变部位及病程的需要选择多种给药途径,使药物能持久作用于机体,为传统中药的“古为今用”开辟道路并促进其成药性研究。这些问题的解决可以更好地为猴耳环的临床应用与开发提供理论依据。

参考文献

- [1] 中国科学院华南植物研究所. 野生单宁植物图说 [M]. 广州: 广东人民出版社, 1960.
- [2] 范文昌, 梅全喜. 广东地产清热解毒药物大全 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2011.
- [3] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药材标准(2009 年版) [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2010.
- [4] 黄燮才. 中国民间生草药原色图谱 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 1994.
- [5] 深圳市龙岗区农业局, 中国科学院华南植物研究所. 龙岗古树 [M]. 北京: 中国林业出版社, 2001.
- [6] 庄雪影, 孙 景. 中国南方商品木材彩色图鉴 [M]. 北京: 中国林业出版社, 2004.
- [7] 汪劲武. 牙买加的珍稀植物 [J]. 知识就是力量, 2002(7): 32.
- [8] 梅全喜. 广东地产药材研究 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2011.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [10] 陈明权, 黄海波, 赵径华. 不同产地猴耳环总黄酮含量比较研究 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(11): 947-949.
- [11] Kang J, Liu C, Wang H Q, *et al.* Studies on the bioactive flavonoids isolated from *Pithecellobium clypearia* Benth. [J]. *Molecules*, 2014, 19(4): 4479-4490.
- [12] Guo X Y, Wang N L, Li B, *et al.* Chemical constituents from *Pithecellobium clypearia* and their effects on T lymphocytes proliferation [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(3): 208-213.
- [13] 陈昱桦. 猴耳环化学成分的分离与鉴定 [J]. 天津药学, 2015, 27(6): 5-8.
- [14] 苏妙贤, 唐之岳, 黄伟欢, 等. 猴耳环化学成分研究 [J]. 中药材, 2009, 32(5): 705-707.
- [15] 姜 冀, 罗显峰, 于 韬, 等. 猴耳环叶化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(4): 262-265.
- [16] Duong N T, Vinh P D, Thuong P T, *et al.* Xanthine oxidase inhibitors from *Archidendron clypearia* (Jack.) I. C. Nielsen: Results from systematic screening of Vietnamese medicinal plants [J]. *Asian Pacific J Trop Med*, 2017, 10(6): 549-556.
- [17] 王永刚, 淡 墨, 李咏华, 等. 猴耳环化学成分的研究 [J]. 中药材, 2005, 28(9): 774-775.
- [18] Thao N P, Luyen B T T, Kim J H, *et al.* Identification,

- characterization, kinetics, and molecular docking of flavonoid constituents from *Archidendron clypearia* (Jack.) Nielsen leaves and twigs [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(14): 3125-3132.
- [19] Li Y L, Leung K T, Yao F H, *et al.* Antiviral flavans from the leaves of *Pithecellobium clypearia* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(5): 833-835.
- [20] 李霖光, 刘庆博, 黄肖霄, 等. 猴耳环化学成分的分离与鉴定及抗氧化活性测定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(5): 343-346.
- [21] 谢春英, 林乐维. 猴耳环化学成分研究 [J]. 中药材, 2011, 34(7): 1060-1062.
- [22] Lou L L, Li L G, Liu Q B, *et al.* 3, 3'-Neolignans from *Pithecellobium clypearia* Benth. and their anti-inflammatory activity [J]. *Fitoterapia*, 2016, 112(3): 16-21.
- [23] Thao N P, Luyen B T T, Vinh L B, *et al.* Rat intestinal sucrase inhibited by minor constituents from the leaves and twigs of *Archidendron clypearia* (Jack.) Nielsen [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(17): 4272-4276.
- [24] 陈连剑, 刘新宇, 郭 华. 紫外分光光度法测定猴耳环消炎片中没食子酸的含量 [J]. 广东医学院学报, 1998, 16(4): 322-323.
- [25] 刘永刚, 王晓东, 张小兵. 猴耳环质量标准研究 [J]. 中国药师, 2008, 11(1): 29-31.
- [26] 彭 亮, 李诒光, 陈 杰, 等. 猴耳环消炎胶囊质量标准研究 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(7): 709-711.
- [27] 彭 亮, 李诒光, 陈 杰, 等. HPLC 同时测定不同产地猴耳环叶中没食子酸和槲皮素的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11): 77-79.
- [28] 赵径华, 黄海波, 陈明权. HPLC 测定不同产地猴耳环中没食子酸和槲皮苷的含量 [J]. 中药材, 2012, 35(12): 1920-1921.
- [29] 冯秀丽, 王 欢, 祝晨蓀, 等. HPLC 法同时测定猴耳环药材中 3 种黄酮类成分的含量 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(5): 668-671.
- [30] 李镜友, 罗巧红, 张 曼, 等. HPLC 法测定不同采收期猴耳环中没食子酸的含量 [J]. 中药材, 2009, 32(6): 915-916.
- [31] 李雪玲, 刘 莉, 钟 棱, 等. HPLC 测定猴耳环不同部位中没食子酸和槲皮素的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 95-97.
- [32] 聂少平, 王远兴, 谢明勇, 等. 高效液相色谱法测定猴耳环消炎胶囊中没食子酸的含量 [J]. 实用中西医结合临床, 2003, 3(2): 3-4.
- [33] 杨晓宇. 高效液相色谱法测定猴耳环消炎胶囊中没食子酸的含量 [J]. 黑龙江科技信息, 2016(3): 45.
- [34] 刘起中, 张家国, 李京平. HPLC 测定猴耳环消炎片中没食子酸的含量 [J]. 中成药, 2001, 23(9): 687-688.
- [35] 万安凤, 周 浪. HPLC 法测定猴耳环消炎片中没食子酸的含量 [J]. 中药材, 2000, 23(11): 708.
- [36] 李尔伟, 万安凤, 李镜友, 等. 猴耳环消炎片质量标准研究 [J]. 中药材, 2003, 26(8): 592-593.
- [37] 陈 军, 罗德珍, 李镜友, 等. 高效液相色谱双波长法同时测定猴耳环消炎片中没食子酸和槲皮苷含量 [J]. 中国药业, 2015, 24(21): 129-130.
- [38] 彭 亮, 陈 杰, 李诒光, 等. 猴耳环叶 HPLC 指纹图谱 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 63-66.
- [39] Bao L, Yao X S, Xu J K, *et al.* Effects of *Pithecellobium clypearia* Benth. extract and its main components on inflammation and allergy [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(6): 349-353.
- [40] 符路娣, 潘卫松, 谭滴清, 等. 猴耳环浸膏对豚鼠过敏性哮喘的治疗作用 [J]. 中兽医学杂志, 2016(6): 22-23.
- [41] Yang W S, Jeong D, Nama G, *et al.* AP-1 pathway-targeted inhibition of inflammatory responses in LPS-treated macrophages and EtOH/HCl-treated stomach by *Archidendron clypearia* methanol extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(2): 637-644.
- [42] Yang W S, Lee J, Kim T W, *et al.* Src/NF- κ B-targeted inhibition of LPS-induced macrophage activation and dextran sodium sulphate-induced colitis by *Archidendron clypearia* methanol extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(1): 287-293.
- [43] Li Y L, Ooi L S M, Wang H, *et al.* Antiviral activities of medicinal herbs traditionally used in southern mainland China [J]. *Phytother Res*, 2004, 18(19): 718-722.
- [44] 张中贤, 黄剑臻, 李沛波. 猴耳环水提取物抗流感病毒的实验研究 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(1): 30-31.
- [45] Leung K T, Chiu L C, Lam W S, *et al.* *In vitro* antiviral activities of chinese medicinal herbs against duck hepatitis B virus [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(10): 911-914.
- [46] 李药兰, 李克明, 苏妙贤, 等. 猴耳环抗病毒有效成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5): 397-400.
- [47] Li C, Song X W, Song J K, *et al.* Pharmacokinetic study of gallic catechin-7-gallate from *Pithecellobium clypearia* Benth. in rats [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(1): 64-70.
- [48] 王家蔚, 郁 峰. 猴耳环消炎颗粒治疗急性上呼吸道感染疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(3): 64-65.
- [49] 吕 品, 吕 唱. 猴耳环消炎颗粒佐治小儿上呼吸道感染临床观察 [J]. 中外医疗, 2010, 29(30): 111.
- [50] 陈洪林. 猴耳环消炎颗粒治疗急性咽炎 52 例临床观察 [J]. 新余高专学报, 2010, 15(2): 97-98.

- [51] 兰小玲, 黄 跃, 杨广林. 猴耳环消炎片治疗咽喉炎、扁桃腺炎 200 例疗效观察 [J]. 实用临床医学, 2007, 8(2): 89-90.
- [52] 杜旭红. 猴耳环消炎颗粒治疗小儿急性扁桃体炎 50 例临床疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(3): 72-73.
- [53] 胡 兰. 猴耳环消炎颗粒治疗儿童急性化脓性扁桃体炎疗效观察 [J]. 四川中医, 2013, 31(12): 106.
- [54] 刘小莉, 刘 琳, 文 花. 猴耳环消炎颗粒治疗小儿细菌性肠炎 60 例 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(8): 29-31.
- [55] 刘向东. 双歧杆菌四联活菌片加猴耳环消炎颗粒治疗慢性肠炎临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(13): 62-63.
- [56] 李 伟, 颜 兵. 猴耳环消炎颗粒治疗急性肠胃炎 60 例 [J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(5): 57.
- [57] 陈新伟, 陈 进, 余晓芬. 利巴韦林气雾剂及颗粒治疗婴幼儿手足口病的比较研究 [J]. 北方药学, 2015, 12(12): 75-76.
- [58] 丁鸿飞. 猴耳环消炎颗粒联合利巴韦林喷剂治疗手足口病疗效观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(5): 49-50.
- [59] 丁鸿飞. 猴耳环消炎颗粒联合利巴韦林喷剂治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(6): 850-852.
- [60] 黄秋玲, 吴 烨, 王 翔, 等. 猴耳环消炎颗粒联合利巴韦林气雾剂治疗 1 期手足口病 45 例 [J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(2): 126.