

黄连的化学成分及药理作用研究进展

盖晓红, 刘素香, 任涛, 刘毅, 田成旺*

天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 黄连为常用中药, 主要含有异喹啉类生物碱、木脂素、香豆素、黄酮、萜类、甾体、有机酸、挥发油、多糖等多种化学成分, 具有降血糖、抗菌、抗氧化、消炎、抗肿瘤、调血脂、抗心律失常等药理活性。显著的降糖活性使黄连较早就用于糖尿病的治疗。对近年来有关黄连的化学成分、降糖作用及其他药理活性进行综述, 以期为其深度开发与合理利用提供参考。

关键词: 黄连; 异喹啉类生物碱; 糖尿病; 降血糖; 抗菌; 抗氧化

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)20-4919-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.20.032

Research progress on chemical constituents of *Coptidis Rhizoma* and its pharmacological activities

GAI Xiao-hong, LIU Su-xiang, REN Tao, LIU Yi, TIAN Cheng-wang

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: As a commonly used Chinese materia medica, *Coptis Rhizoma* mainly contains isoquinoline alkaloids, lignans, coumarins, flavonoids, terpenes, steroids, organic acids, volatile oil, polysaccharides and other chemical compositions. Its pharmacological activities are hypoglycemic effect, antibacterial, anti-oxidation, anti-inflammatory, antitumor, hypoglycemic, lipid-lowering, anti-arrhythmic activities and so on. The significantly hypoglycemic activity has led to its earlier use in the treatment of diabetes. In this paper, the chemical constituents, hypoglycemic effects, and other pharmacological activities of *Coptis Rhizoma* in recent years are reviewed in order to provide a reference for the further development and rational utilization of this plant resource.

Key words: *Coptidis Rhizoma*; isoquinoline alkaloids; diabetes; hyperglycemic effect; antibacterial activity; anti-oxidant activity

《中国药典》2015年版^[1]规定黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. (味连)、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao (雅连) 或云连 *C. teeta* Wall. (云连) 的干燥根茎, 具有清热燥湿、泻火解毒的功效。其炮制品有黄连片、酒黄连、姜黄连、萸黄连等。黄连药材中含有生物碱、木脂素、香豆素、黄酮、萜类、甾体、有机酸、挥发油、多糖等多种化学成分, 从而表现出广泛的药理活性, 包括降血糖、抗菌、抗炎、抗肿瘤、调血脂、抗心律失常等。其中, 黄连用于糖尿病的治疗已有悠久的历史且有自身独特的优势。本文对近年来国内外有关黄连药材的化学成分及药理活性的研究进展进行综述, 为更好地利用该植物资源、进行深入研究开发提供依据和参考。

1 化学成分

黄连中含有多种类型的化合物, 包括生物碱、木脂素、香豆素、黄酮、萜类、甾体、有机酸、挥发油、多糖等^[2-5]。

1.1 生物碱

黄连药材中所含的化学成分种类众多, 主要是生物碱类化合物, 其中小檗碱 (黄连素, berberine, 1) 含量最高, 高达 10%^[6]。小檗碱的含量与其药用部位有关, 小檗碱在根茎中质量分数为 5%~8%, 在须根中为 5%, 在叶中为 1.4%~2.9%^[7]。不同种黄连中小檗碱的含量也略有差异, 其中味连 5.56%~7.25%, 雅连 5.20%~5.32%, 云连 6.83%~7.69%^[8]。研究发现^[9], 相比于雅连和云连, 味连

收稿日期: 2018-05-17

基金项目: 天津市科技计划项目 (16YFZCSY00620)

作者简介: 盖晓红 (1991—), 女, 满族, 硕士, 研究方向为中药学。Tel: 15822315756 E-mail: gaixh@tjpr.com

*通信作者 田成旺, 男, 博士, 研究方向为中药学。E-mail: tiancw@tjpr.com

中巴马汀 (palmatine, **2**)、黄连碱 (coptisine, **3**)、表小檗碱 (epiberberine, **4**)、非洲防己碱 (columbamine, **5**) 含量较高, 药根碱 (jatrorrhizine, **6**) 含量较低。不同的产地、采收时间、生长环境、产地加工及炮制方法均对黄连中生物碱的含量产生不同程度的影响。赖先荣等^[10]建立黄连生品、姜炙、醋炙、酒蒸、酒炙、萸炙 6 种饮片生物碱 (盐酸药根碱、盐酸非洲防己碱、盐酸表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱) 的含量测定方法, 并采用数理统计方法对定量结果和前期药效学结果进行分析, 结果表明酒蒸、酒炙、萸炙与生品黄连饮片存在明显差异, 且盐酸非洲防己碱是 6 种生物碱成分中受炮制影响最大的化合物。《中国药典》2015 年版黄连项下以小檗碱、表小檗碱、

黄连碱、巴马汀作为黄连的指标成分。黄连中与之具有相同母核结构的化合物还有药根碱、非洲防己碱、格兰地新 (groenlandicine, **7**)、小檗红碱 (berberrubine, **8**) 等。将 N 环上的氢由甲基取代, 可衍生出甲基小檗碱 (worenine, **9**) 和甲基黄连碱 (methylocoptisine, **10**); N 环上的氢由氧原子取代可衍生出 8-O-小檗碱 (8-oxoberberine, **11**)、8-O-黄连碱 (8-oxocoptisine, **12**)、8-O-表小檗碱 (8-oxoepiberberine, **13**) 等化合物。此外, 黄连中的生物碱类化合物还包括木兰碱 (magnoflorine, **14**)、小檗胺 (berberamine, **15**)、紫堇定 (corydine, **16**)、降氧化北美黄连次碱 (noroxyhydrastineine, **17**)、唐松草林碱 (thalifoline, **18**) 等^[11-14]。化合物 **1**~**18** 的结构见图 1。

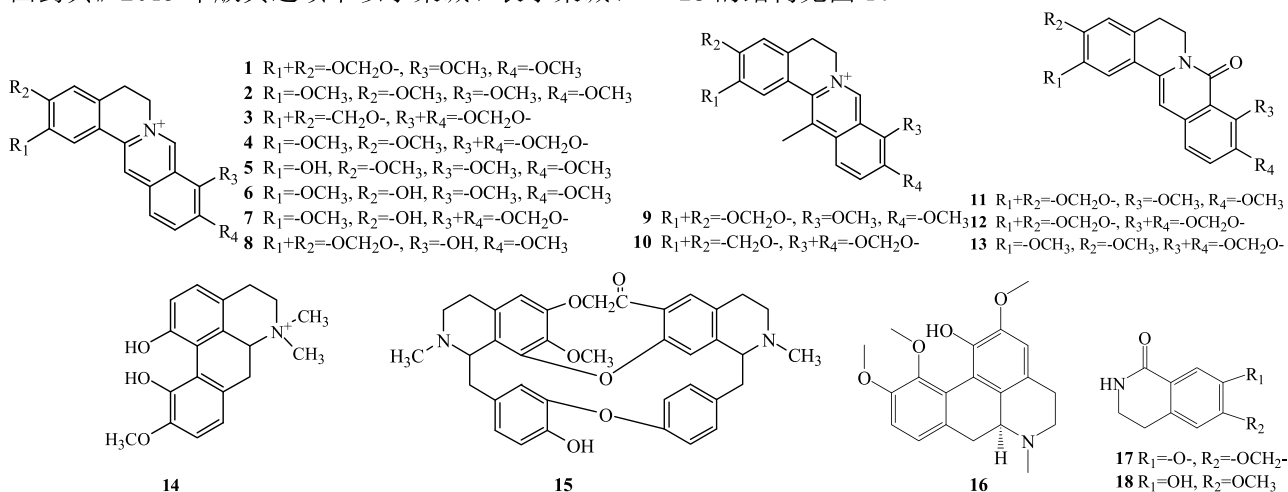


图 1 黄连中生物碱的结构

Fig. 1 Structures of alkaloids in *Coptidis Rhizoma*

1.2 木脂素类化合物

利用硅胶柱色谱、凝胶柱色谱、高效液相色谱等多种色谱分离技术对黄连 95% 乙醇提取物进行分离, 从氯仿萃取部分得到木脂素类化合物开环异落叶松脂醇 (secoisolariciresinol, **19**)^[12]、(±)-5,5'-二甲氧基落叶松酯醇 [(±)-5,5'-dimethoxy-lariciresinol, **20**]^[13], 其中开环异落叶松脂醇为首次从该属植物中分离得到。陈亮等^[15]对黄连的乙醇提取物进行研究, 分离鉴定了 7 种木脂素, 分别为 erythro-guaiacylglycerol-8-O-4'-(coniferyl alcohol) ether (**21**)、threo-guaiacylglycerol-8-O-4'-(coniferyl alcohol) ether (**22**)、(±)-松脂醇 [(±)-pinoresinol, **23**]、(±)-5'-甲氧基松脂素 [(±)-medioresinol, **24**]、(±)-落叶松树脂醇 [(±)-lariciresinol, **25**]、(±)-5'-甲氧基落叶松树脂醇 [(±)-5'-methoxylariciresinol, **26**]、(±)-异落叶

松树脂醇 [(±)-isolariciresinol, **27**], 其中化合物 **21**、**22**、**24**、**26** 为首次从黄连属植物中分离得到。陈国超等^[16]从黄连的根茎部分分离得到 5 种木脂素 9-acetyl lanicepside B (**28**)、lanicepside A (**29**)、woorenogenin (**30**)、(+)-isolariciresinol (**31**) 和 (+)-lariciresinol glucoside (**32**), 进一步为探讨黄连药理活性提供物质基础。部分木脂素结构见图 2。

1.3 酸性成分

黄连中所含的酸性成分多为含羟基和羧基等酸性基团的小分子化合物, 常与葡萄糖结合成糖苷。具体化学成分名称及结构见表 1 和图 3。

1.4 黄酮类成分

黄连中还含有一些黄酮类成分, 其名称见表 2。

1.5 其他成分

另外, 黄连中还含有淀粉、树脂、鞣质、β-谷

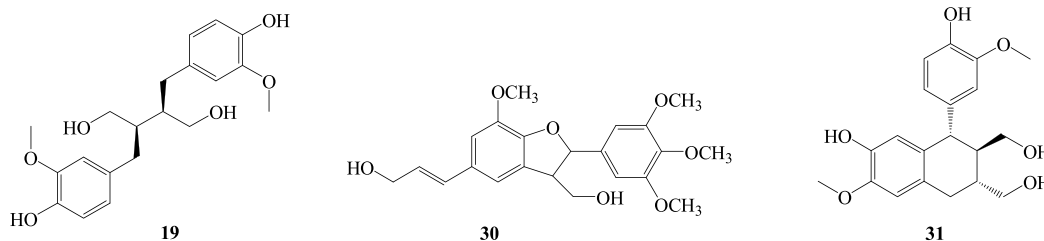


图 2 黄连中部分木脂素的结构

Fig. 2 Some structures of lignans in *Coptidis Rhizoma*

表 1 黄连中的酸性成分

Table 1 Acid constituents in *Coptidis Rhizoma*

编号	中文名称	英文名称	参考文献
33	绿原酸	chlorogenic acid	9
34	3,4-二羟基苯乙醇葡萄糖苷	3,4-dihydroxyphenylethyl alcohol glucoside	11
35	3-羧基-4-羟基苯氧葡萄糖苷	3-carboxy-4-hydroxy-phenoxy glucoside	11
36	2,3,4-三羟基苯丙酸	2,3,4-trihydroxy-benzenepropanoic acid	11
37	4- <i>O</i> -阿魏酰奎尼酸丁酯	4- <i>O</i> -feruloyl quinic acid butyl ester	11
38	5- <i>O</i> -阿魏酰奎尼酸丁酯	5- <i>O</i> -feruloyl quinic acid butyl ester	11
39	丹参素	salvianic acid	11
40	3-(3',4'-二羟基)-(2 <i>R</i>)乳酸-4'-氧-β- <i>D</i> -葡萄糖苷	3-(3',4'-dihydroxy)-(2 <i>R</i>)lactic acid-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside	11
41	3,4-二羟基苯乙醇	3,4-dihydroxy-phenylethylalcohol	11
42	<i>Z</i> -咖啡酸硬脂醇酯	<i>Z</i> -octadecyl caffeate	15
43	香草酸	vanillic acid	15
44	阿魏酸	ferulic acid	17
45	反式-3,4-二甲氧基肉桂酸	<i>E</i> -3,4-dimethoxycinnamic acid	18
46	阿魏酸正丁酯	<i>n</i> -butyl ferulate	18
47	原儿茶酸甲酯	protocatechuic acid methylester	18
48	丹参素甲正丁酯	<i>n</i> -butyl-3,4-dihydroxyphenyllactate	18
49	5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯	methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate	19
50	邻二苯酚	catechol	19
51	乳酸	lactic acid	20
52	龙胆酸	2,5-dihydroxybenzoic acid	20
53	原儿茶酸	protocatechuic acid	21
54	丹参素甲酯	methyl-3,4-dihydroxyphenyl lactate	21

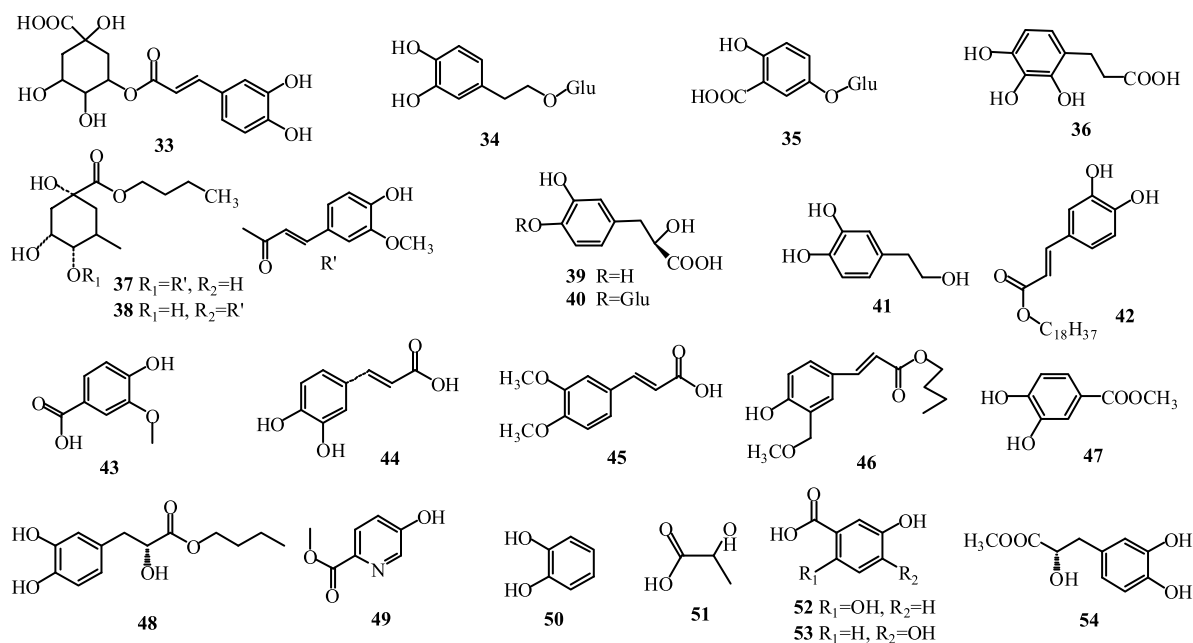


图 3 黄连中酸性成分的结构

Fig. 3 Structures of acid components in *Coptidis Rhizoma*

表 2 黄连中的黄酮类成分

Table 2 Flavonoids in *Coptidis Rhizoma*

编号	化合物名称	参考文献
55	鼠李素 (rhamnetin)	15
56	汉黄芩素 (wogonin)	15
57	3,5,7-三羟基-6,8-二甲基黄酮 (3,5,7-trihydroxy-6,8-dimethylflavone)	21

表 3 黄连中的其他成分

Table 3 Other constituents in *Coptidis Rhizoma*

编号	中文名称	英文名称	参考文献
58	N-顺式阿魏酰基酪胺	<i>N-cis-ferulyl</i> tyramine	12
59	3-吲哚甲醛	1 <i>H</i> -indole-3-carboxaldehyde	12
60	环-(苯丙-亮)二肽	cyclo-(Phe-Val)	12
61	环-(苯丙-缬)二肽	cyclo-(Phe-Val)	12
62	3,4-二氢-6,7-二甲氧基异喹诺酮	6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-one	18

2 药理作用

2.1 降糖作用

糖尿病是一种以高血糖为特征的常见内分泌系统代谢异常疾病。由于糖尿病的代谢紊乱，常伴随众多并发症，如脂代谢异常引起的一系列心脑血管疾病^[24]。随着现代生活水平的提高和人们生活方式的改变，该疾病逐渐呈现年轻化、老龄化，并不断增长的趋势，严重威胁人类的健康和影响人们的生活质量。2 型糖尿病在中医中属于“消渴”证的范畴，而黄连以其清热生津、泻火解毒的功效早已应用于糖尿病的治疗。以 106 例 2 型糖尿病患者作为研究对象，对小檗碱的降血糖活性进行研究，发现其可有效控制患者的血糖水平，且可降低血压、改善肾脏功能^[25]。以高脂、高糖、高盐制备胰岛素抵抗大鼠模型，考察黄连解毒汤对模型大鼠白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 等因子水平的调节作用，结果表明其可剂量依赖性地改善大鼠的胰岛素抵抗，且效果显著，优于二甲双胍^[26]。覃小军等^[27]建立糖尿病合并脑缺血再灌注大鼠模型，观察黄连对大鼠脑组织中 Bax 蛋白和 Bcl-2 蛋白表达的影响，结果表明黄连能修复神经功能损伤、改善细胞凋亡、保护脑组织。文献报道小檗碱用于临床治疗糖尿病合并高血压患者的疗效显著，耐受性好，副作用小^[28]。实际临床应用中，为获得更好的治疗效果和降低不良反应的发生，常采取联合化学药^[29]、联合抗菌疗法^[30]等方式进行糖尿病的治疗。然而由

甾醇、色素、微量无机元素、拓扑异构酶 I 和 II 抑制剂等物质^[22-23]。黄连中含有的部分其他成分见表 3。

由于黄连的主要活性成分为生物碱类化合物，因此对这类成分的研究较多，涉及化学结构、分离方法和药理活性等方面。而对黄连中的其他成分，目前尚未发现新的化合物，探讨黄连中所含化合物的构效关系也可以作为未来研究的一个方向。

于糖尿病的发病机制、病机病理过程较为复杂，黄连用于糖尿病治疗的降糖机制尚未阐明。目前对黄连中小檗碱抗糖尿病分子机制的研究较多^[31-34]。Lee 等^[35]报道小檗碱能够抑制线粒体激活环磷酸腺苷 (AMP) 活化蛋白激酶，从而达到降低血糖浓度的作用。另有研究发现^[36]，黄连通过抑制肝脏将非糖物质转化为葡萄糖或糖原，减少糖类物质的产生，同时促进其消化吸收，提高脂肪细胞活性，有效降低血糖浓度。研究结果显示，小檗碱可以促进胰岛 β 细胞的修复和再生，临床有效率高，副作用小^[37]。小檗碱可活化肝脏和肌肉细胞内胰岛素受体基因的表达，使胰岛素的敏感性增加^[38]。还可提高糖尿病大鼠血清和肠道内胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 水平、血清胰岛素及胰岛 β 细胞的数量^[39]，从而间接降低血糖浓度。研究发现小檗碱的生物利用度极低，其可能通过对肠道微生物的调节发挥其降糖调脂的功能^[40-41]。目前对黄连的降糖机制仍存在着一些争议，需进行深入的研究给予明确阐释。

2.2 抗菌作用

黄连具有广谱抗菌活性，对金黄色葡萄球菌、白喉杆菌、肺炎双球菌等革兰阳性菌和大肠杆菌、霍乱弧菌、伤寒杆菌、结核杆菌、肺炎克雷伯氏菌、淋球菌等革兰阴性菌，以及红色毛癣菌、白色念珠菌等真菌敏感^[42-43]。黄燕飞^[44]测定黄连对病原痢疾杆菌的最低抑菌浓度 (MIC) 为 5 mg/mL，并在分子水平上对黄连痢疾杆菌的抑菌机制进行了探讨，显示黄连可破坏细菌细胞膜及细胞壁的完整性，通

过结合菌体基因组 DNA 而影响蛋白质的合成。小檗碱的抗幽门螺杆菌药敏实验表明^[45], 其平均抑菌圈直径和有效率均在一定梯度范围内呈剂量相关性; 250 μg 剂量组与克拉霉素和阿莫西林效果相当。对黄连解毒汤的 MIC 和最低杀菌浓度 (MBC) 进行测定, 表明其对副溶血弧菌、金黄色葡萄球菌的抗菌活性明显, MIC 分别为 62.5、125.0 mg/mL, MBC 分别为 125.0、125.0 mg/mL^[46]。苏杞敏等^[47]采用琼脂二倍稀释法测定小檗碱联合左氧氟沙星对肺炎克雷伯菌 (KPN) 的 MIC、抑制 99% 细菌生长浓度及防突变浓度 (MPC), 采用比浊法测定二者联用对 KPN 生长曲线的影响。结果表明, 联合用药与单独用药相比, 可增加对菌株的抑制效果, 且随着浓度的升高, 抑菌效果增强。

随着抗菌药物的广泛使用, 细菌的多重耐药性问题呈逐年增长的趋势。近年来, 许多医药工作者也开展了一系列的中药抗菌感染研究工作, 从中筛选了一些有效成分或者联合用药方案。黄琨明等^[48]研究了黄连等 9 种生药饮片对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS)、耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌 (CRAB)、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌 (CRPA) 等多重耐药菌株的抑菌作用, 结果显示黄连的抗菌效果良好, 显示了中药饮片对抑制多重耐药菌生长的优势所在。应用平皿打孔法筛选黄连等 7 味中药对 20 株淋菌耐药菌株的抑菌活性, 结果显示黄连的 MIC 和 MBC 值最高^[49]。针对多重耐药性大肠埃希菌, 黄连提取物、盐酸巴马汀或者盐酸小檗碱与左氧氟沙星联合用药可产生良好的体外抗菌作用, 对 90.9% 的耐药菌均表现为协同或者相加抑菌作用^[50]。此发现为解决临床中的多重耐药性问题, 降低医疗成本提供实验依据。林少华等^[51]提出小檗碱能够通过增强细菌细胞膜的通透性, 使得胞内酶大量外漏, 从而逆转多重耐药鲍曼不动杆菌的耐药性。

2.3 抗氧化作用

自由基是一种化学性质活泼且具有破坏性的未配对电子基团, 参与很多机体内的生命活动, 包括神经传导、细胞增殖、分化、凋亡、肌肉收缩等。而活性氧自由基对人体的损害实际上就是一种氧化过程。据目前研究结果可知, 自由基引起的氧化损伤与人的许多疾病如心脑血管疾病、糖尿病、高血压、冠心病及衰老等密切相关^[52-53]。因此, 寻找更多天然抗氧化剂有效地抵抗自由基诱导的机体损

伤, 从而预防疾病, 具有重要的意义。

采用硫代巴比妥酸比色法、彗星电泳、SDS-PAGE 法等多种方法检测小檗碱单独或与 *N*-乙酰半胱氨酸 (*N*-acetyl-*L*-cysteine, NAC) 联合时对鼠肝微粒体脂质过氧化、DNA 损伤、2,2-偶氮二(2-脒基丙烷)二盐酸盐 (AAPH) 引发的蛋白质氧化降解的保护, 用邻苯三酚自氧化法、甲基紫法和 *N,N*-二甲基-对苯二胺 (DMPD) 法检测二者对超氧阴离子和自由基的清除能力, 表明小檗碱具有呈浓度依赖性的抗氧化效果^[54]。徐颖等^[55]从整体动物实验和电生化实验角度考察黄连对小鼠红细胞抗氧化功能的影响, 显示黄连具有保护活性氧对正常红细胞损伤的作用, 具有抗氧化 (还原) 活性。陈红英等^[56]深入研究了黄连发挥抗氧化活性的物质基础, 通过提取分离方法将黄连分为多糖、多酚、总碱及亲水性组分, 实验表明各组分均显示出一定程度的抗氧化活性。李云等^[57]用阴离子交换色谱柱分离得到黄连多糖, 用化学分析法测定黄连粗多糖及带电量不同的组分对羟自由基、DPPH· 和超氧阴离子的清除作用, 结果显示其均具有一定程度的清除作用, 且活性与带电量呈正相关。采用紫外分光光度法研究发现, 经配伍后黄连解毒汤复方的抗氧化活性有所增强, 主要是黄酮类成分发挥作用^[58]。

2.4 抗炎作用

炎症反应可诱发多种疾病, 涉及心血管系统、消化系统、呼吸系统、泌尿系统、生殖系统, 如糖尿病、动脉粥样硬化等常见疾病。有关研究表明, 黄连中的小檗碱能够有效抑制急性炎症反应^[59], sc 小檗碱可有效缓解二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀, 也可抑制由角叉菜胶引起的大鼠足趾肿胀、慢性棉球肉芽肿^[60]。黄慧敏等^[61]采用多种经典动物模型, 包括角叉菜胶致大鼠足肿胀模型、二甲苯致小鼠耳肿胀模型、脂多糖 (LPS) 诱导小鼠内毒素休克模型, 研究四氢黄连碱的抗炎、抗 LPS 致休克作用, 实验结果显示其有效抑制大鼠足肿胀和小鼠耳肿胀, 同时能够显著提高 LPS 所致休克小鼠的存活率。以药动学-药效学结合方法评价黄连碱对大鼠炎性发热模型解热作用的量效关系及作用时间窗, 通过函数计算表明黄连碱的解热效果好、效价高、消除速度快、体内分布小^[62]。钟晓晴等^[63]报道小檗碱对治疗小儿早期病毒性肠炎具有很好的疗效, 可有效缓解小儿发热、呕吐、腹痛、腹泻等症状, 缩短病程, 提高患儿的生活质量。研究表明小檗碱应用于

慢性乙型肝炎合并胆囊炎患者的临床治疗,能显著降低血清中的 TNF- α 和 IL-1 水平,进一步揭示了小檗碱的抗炎机制^[64]。陈凯等^[65]从细胞因子水平上比较了黄连乙醇提取物与盐酸小檗碱的体外抗炎活性,显示黄连乙醇提取物抗炎作用较强,故推测黄连中的抗炎成分不止小檗碱。

2.5 抗肿瘤作用

肿瘤作为全球死亡率最高、最难治愈的疾病之一,对人们的健康和生活水平造成了极大的威胁。近年来,越来越多的学者专注于中药治疗肿瘤的研究之中^[66]。采用 MTT 法、免疫荧光分析、Western blotting 等方法检测肿瘤细胞增殖及蛋白的表达,考察小檗碱对肺腺癌 A549 细胞^[67]、结肠癌 HT-29 细胞^[68]、胰腺癌 Panc-1 和 MIA-PaCa2 细胞^[69]、胃癌 MGC-803 细胞^[70]、胃癌 BGC-823 和 SGC-7901 细胞^[71]、卵巢癌 SKOV3 细胞^[72]、乳腺癌 TNBC 细胞株^[73]、肝癌 HepG2 细胞^[74]、食管癌 YES-2 细胞^[75]等的作用,发现其可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和黏附,促进细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤的效果。小檗碱抗癌作用的分子机制主要包括:阻滞细胞周期、抑制相关蛋白和酶的活性、调节信号通路、诱导细胞线粒体膜电位、降低 IL-6 水平、下调原癌基因表达、阻断钾离子通道等方面。如通过观察小檗碱对 A549 细胞中总 Cx43 蛋白、细胞膜蛋白的表达,缝隙连接功能的改变及蛋白激酶 C (PKC) 的表达,研究小檗碱增强顺铂对肿瘤细胞毒性的作用,为联合用药提供了实验依据和新的方向^[76]。通过对结肠癌 SW480 细胞经小檗碱作用后的基因及蛋白表达进行测定,证明小檗碱通过抑制 GRP78 的表达,使得 Bax 表达上调, Bcl-2 表达下调,从而抑制肿瘤细胞增殖并促进细胞凋亡,达到抗肿瘤的结果^[77]。

2.6 其他作用

此外,黄连及其制剂还广泛应用于肝病^[78]、胃炎^[79]、动脉粥样硬化^[80]、心律失常^[81]、血小板聚集^[82]、溃疡^[83]、精神分裂症^[84]、皮肤损伤^[85]等疾病的治疗。

3 结语

目前对黄连中生物碱尤其是异喹啉类生物碱的研究报道较多。小檗碱为其含有的主要有效成分,具有明显的抗菌、抗炎作用。黄连中所含有的其他种类的化合物如木脂素、萜类、酚酸等也具有独特的结构特性和相应的药理活性。这些均可为进一步深入研究构效关系,从分子水平、细胞水平和

基因水平阐明黄连的作用机制提供物质基础。

黄连中含有的生物碱、黄酮、萜类等化合物表现出降糖、抗菌、抗炎、抗氧化、抑制肿瘤生长、改善心肌缺血等多种药理活性。但对于一些疾病的病理病机及作用机制研究尚未深入,对这一方面的进一步探索仍是未来研究的一个主要方向。

黄连作为我国使用历史悠久的中药,具有丰富的临床应用基础。对于传统中药,应加以传承,并运用现代科学技术手段不断发展创新。在今后的工作中可以着重对黄连中新的化学成分进行深入研究,开发创新药物,使黄连资源的开发、研究更全面,逐步走向成熟和规范化。同时注重黄连药理活性的研究,充分发挥其独特的优势,使其更加有效地应用于临床。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] Kamath S, Skeels M, Pai A. Significant differences in alkaloid content of *Coptis chinensis* (Huanglian), from its related American species [J]. *Chin Med*, 2009, 4(1): 17-20.
- [3] Li Z F, Wang Q, Chen G, et al. A new pyrrolidine derivative from the rhizome of *Coptis chinensis* [J]. *Chem Nat Comp*, 2013, 49(3): 493-494.
- [4] Teng H, Choi Y H. Optimization of extraction of total alkaloid content from *Rhizome Coptidis* (*Coptis chinensis* Franch) using response surface methodology [J]. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 2012, 55(2): 303-309.
- [5] Li B, Shang J C, Zhou Q X. Study of total alkaloids from rhizoma *Coptis chinensis* on experimental gastric ulcers [J]. *Chin J Integr Med*, 2005, 11(3): 217-221.
- [6] 田智勇, 李振国. 黄连的研究新进展 [J]. *时珍国医国药*, 2004, 15(10): 704-706.
- [7] 杜庆波. 黄连化学成分及药理活性研究概况 [J]. *包头医学院学报*, 2015, 31(5): 153-156.
- [8] 徐锦堂, 王立群, 徐 蓓. 黄连研究进展 [J]. *中国医学科学院学报*, 2004, 26(6): 704-707.
- [9] Fan G, Tao L H, Yue Q H, et al. Metabolic discrimination of *Rhizoma Coptidis* from different species using 1H NMR spectroscopy and principal component analysis [J]. *Planta Med*, 2012, 78(6): 641-648.
- [10] 赖先荣, 周邦华, 杜明胜, 等. 6 种黄连饮片中 6 种生物碱的 RP-HPLC 含量测定及与“治消渴”药效学的谱-效关系分析 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(24): 4579-4586.
- [11] 陈红英. 黄连化学成分的分离及其降糖活性研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2012.

- [12] 李志峰, 王琦, 冯育林, 等. 黄连的化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1273-1275.
- [13] 李志峰, 王琦, 冯育林, 等. 黄连的化学成分研究 [J]. 中药材, 2012, 35(9): 1438-1441.
- [14] 杨异卉, 甘春丽. 黄连化学成分的分离与鉴定 [J]. 黑龙江医药, 2009, 22(4): 480-481.
- [15] 陈亮, 王磊, 张庆文, 等. 黄连非生物碱类化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1241-1244.
- [16] 陈国超, 李小莉, 陈广. 黄连中木脂素类化合物的分离鉴定及其对蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的抑制活性 [J]. 中国药房, 2016, 27(16): 2197-2200.
- [17] Lu Y, Wu N, Fang Y, *et al.* An automatic on-line 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl-high performance liquid chromatography method for high-throughput screening of antioxidants from natural products [J]. *J Chromatogr A*, 2017, 1521: 100-109.
- [18] 马红梅, 陈刚, 李文, 等. 黄连化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(9): 695-699.
- [19] 李志峰, 王琦, 冯育林, 等. 黄连的化学成分研究 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(13): 1551-1553.
- [20] 魏雅蕾, 昝国平, 李广雷, 等. 黄连的化学成分, 药理作用及作用机制研究进展 [A] // 中华中医药学会中药化学分会第九届学术年会论文集 (第一册) [C]. 厦门: 中华中医药学会中药化学分会, 2014.
- [21] 孟凡成, 王磊, 张健, 等. 云南黄连中非生物碱类化学成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(4): 307-310.
- [22] Dobayashi Y, Kobayashi Y, Yamashita Y, *et al.* Inhibitors of DNA topoisomerase and isolated from the *Coptis Rhizomes* [J]. *Planta Med*, 1995, 61(5): 414-417.
- [23] 陈瑞, 吴云, 田维毅. 黄连化学成分及其影响相关代谢途径的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2016(4): 190-192.
- [24] Yuan L, Tu D, Ye X, *et al.* Hypoglycemic and hypocholesterolemic effects of *Coptis chinensis* Franch inflorescence [J]. *Plant Foods Human Nutr*, 2006, 61(3): 139-144.
- [25] 官常荣, 朱英标, 叶一萍, 等. 黄连素治疗 2 型糖尿病疗效评价及安全性研究 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(3): 82-84.
- [26] 黄秀芳, 陶彦谷, 张茹兰, 等. 黄连解毒汤对胰岛素抵抗大鼠炎症因子和氧化应激水平的影响 [J]. 中国中医药科技, 2017, 24(5): 572-574.
- [27] 覃小军, 冯爱平, 黄其军, 等. 黄连对糖尿病脑缺血再灌注模型大鼠 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. 实用老年医学, 2017, 31(11): 1021-1024.
- [28] 刘薇. 黄连素治疗糖尿病合并高血压的疗效观察 [A] // 医学临床专集 [C]. 广州: 湖南中医药大学期刊杂志社, 2017.
- [29] 张丽丽. 黄连解毒汤联合西药治疗热盛伤津初发 2 型糖尿病随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(11): 34-37.
- [30] 罗琴, 毛琦, 红煦, 等. 黄连素配合抗菌三联疗法治疗 2 型糖尿病合并幽门螺旋杆菌感染消化性溃疡疗效分析 [J]. 内科, 2017, 12(3): 384-386.
- [31] Liu L Z, Cheung S C K, Lan L L, *et al.* Berberine modulates insulin signaling transduction in insulin-resistant cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 317(1/2): 148-153.
- [32] Zhang Q, Xiao X, Feng K, *et al.* Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism [J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, 2011, 2011: 1741-1750.
- [33] Lee Y S, Kim W S, Kim K H, *et al.* Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [34] Cok A, Plaisier C, Salie M J, *et al.* Berberine acutely activates the glucose transport activity of GLUT1 [J]. *Biochimie*, 2011, 93(7): 1187-1192.
- [35] Lee Y S, Kim W S, Kim K H, *et al.* Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [36] Xia X, Yan J, Shen Y, *et al.* Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16556.
- [37] 倪艳霞, 刘安强, 高云峰, 等. 黄连素治疗 2 型糖尿病 60 例疗效观察及实验研究 [J]. 中西医结合杂志, 1998, 18(8): 711.
- [38] Zhang H, Kong W J, Shan Y Q, *et al.* Protein kinase D activation stimulates the transcription of the insulin receptor gene [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 330(1/2): 25-32.
- [39] Lu S S, Yu Y L, Zhu H J, *et al.* Berberine promotes glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Endocrinol*, 2009, 200(2): 159-165.
- [40] Zhang X, Zhao Y, Zhang M, *et al.* Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42529.
- [41] Li Z Q, Zuo D Y, Qie X D, *et al.* Berberine acutely inhibits the digestion of maltose in the intestine [J]. *J*

- Ethnopharmacol*, 2012, 142(2): 474-480.
- [42] 余园媛, 王伯初, 彭亮, 等. 黄连的药理研究进展 [J]. 重庆大学学报: 自然科学版, 2006, 29(2): 107-111.
- [43] Yan D, Xiao X H, Jin C, *et al.* Microcalorimetric investigation of the effect of berberine alkaloids from *Coptis chinensis* Franch on *Staphylococcus aureus* growth [J]. *Sci China Chem*, 2008, 51(7): 640-645.
- [44] 黄燕飞. 黄连水提物对痢疾杆菌的抑菌机制研究 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2016.
- [45] 杨行堂, 王志荣, 王芝珺, 等. 黄连素对幽门螺杆菌抗菌作用的实验研究 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2014, 35(6): 63-66.
- [46] 曾雪花, 周桂保, 杨湘江, 等. 黄连解毒汤体外抗菌活性研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(19): 161-162.
- [47] 苏杞敏, 叶晓光. 黄连素联合左氧氟沙星对肺炎克雷伯菌的体外抑菌研究 [J]. 广州医药, 2017, 48(4): 33-37.
- [48] 黄琨明, 杨志高, 刘爱云, 等. 中药饮片对多重抗生素耐药细菌的抑菌作用 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(13): 146-147.
- [49] 谢大泽, 湛学军, 舒向荣, 等. 黄连等中药对淋菌耐药菌株体外抗菌活性的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(10): 2193-2195.
- [50] 帅丽华, 姜登钊, 刘怀, 等. 黄连-左氧氟沙星联合用药对多重耐药大肠埃希菌的体外抗菌活性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(5): 418-420.
- [51] 林少华, 骆丰, 刘靛珏. 黄连素对多重耐药鲍曼不动杆菌膜通透性的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(3): 239-240.
- [52] Ban X, Huang B, He J, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of extracts from *Coptis chinensis* inflorescence [J]. *Plant Food Human Nutr*, 2011, 66(2): 175-180.
- [53] Teng H, Choi Y H. Optimization of extraction of bioactive alkaloids and antioxidants from *Rhizome Coptidis* (*Coptis chinensis* Franch) by using response surface methodology [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2012, 21(3): 799-806.
- [54] 刘国安, 张晓煜, 陈青兰, 等. 多种体系中黄连素和NAC抗氧化活性的研究 [J]. 华中师范大学学报: 自然科学版, 2014, 48(6): 890-895.
- [55] 徐颖, 刘春芳, 杨滨, 等. 黄连对正常小鼠红细胞的影响及其抗氧化属性研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3288-3292.
- [56] 陈红英, 徐建蓉, 刘文静, 等. 黄连抗氧化活性组分的研究 [J]. 食品工业科技, 2014, 35(18): 141-148.
- [57] 李云, 王炜, 尹登科, 等. 黄连多糖不同组分抗氧化活性比较研究 [J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(1): 66-69.
- [58] 宋建芳, 王宏洁, 司南, 等. 黄连解毒汤的抗氧化作用及抑制乙酰胆碱酯酶活性的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 61-64.
- [59] Park S M, Min B G, Jung J Y, *et al.* Combination of *Pelargonium sidoides* and *Coptis chinensis* root inhibits nuclear factor kappa B-mediated inflammatory response *in vitro* and *in vivo* [J]. *BMC Compl Alternat Med*, 2018, 18(1): 20-32.
- [60] 叶宝娜, 郝满良, 刘萍, 等. 小檗碱的抗炎作用 [J]. 中国畜牧兽医, 2007, 34(5): 52-53.
- [61] 黄慧敏, 柯昌虎, 陈琴华. 四氢黄连碱体内抗炎作用的研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(7): 830-834.
- [62] 王丽, 胡樱凡, 童东, 等. 黄连碱对内毒素发热大鼠解热作用的PK-PD研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(4): 552-556.
- [63] 钟晓晴, 叶绍炜. 黄连素和复合维生素B对儿童病毒性肠炎早期的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(22): 35-37.
- [64] 赵曼. 黄连素治疗慢性乙型肝炎合并胆囊炎前后的血清细胞因子的变化 [A] // 医学临床专集 [C]. 珠海: 湖南中医药大学期刊杂志社, 2016.
- [65] 陈凯, 王月亮, 王佳奇, 等. 黄连乙醇提取物与盐酸小檗碱体外抗炎对比研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(5): 684-687.
- [66] Tang F, Mei W, Tian D, *et al.* An evidence-based perspective of *Coptis chinensis* (Chinese goldthread) for cancer patients [A] // *Evidence-based Anticancer Materia Medica* [M]. Dordrecht: Springer, 2011.
- [67] Jiang G, Li L, Wu X, *et al.* Influence of berberine on cisplatin antineoplastic effect in A549 cells [J]. *Chin J Lung Cancer*, 2015, 18(8): 481-486.
- [68] 李湘楚, 熊建光, 程正位, 等. 黄连素对结肠癌细胞系HT-29增殖和凋亡的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(18): 2572-2577.
- [69] Park S H, Sung J H, Kim E J, *et al.* Berberine induces apoptosis via ROS generation in PANC-1 and MIA-PaCa2 pancreatic cell lines [J]. *Brazilian J Med Biol Res*, 2015, 48(2): 111-119.
- [70] 马学强, 刘翰林, 陈国平, 等. 黄连素结合光动力学对胃癌细胞MGC-803凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(9): 961-966.
- [71] 杨艳红, 张娜, 刘黎军, 等. 黄连素抑制胃癌细胞分子机制的初步探讨 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(4): 513-517.
- [72] 郑芳, 肖新益, 刘荣华. 黄连素与顺铂联合用药对卵巢癌细胞增殖和侵袭的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(8): 954-957.

- [73] Jeong Y, You D, Kang H G, *et al.* Berberine suppresses fibronectin expression through inhibition of c-Jun phosphorylation in breast cancer cells [J]. *J Breast Cancer*, 2018, 21(1): 21-27.
- [74] Chou S T, Hsiang C Y, Lo H Y, *et al.* Exploration of anti-cancer effects and mechanisms of Zuo-Jin-Wan and its alkaloid components *in vitro* and in orthotopic HepG2 xenograft immunocompetent mice [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2017, 17(1): 121-131.
- [75] 王海燕, 李玉清, 王启会. 黄连素抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中成药, 2007, 29(10): 1500-1502.
- [76] 蒋国君, 李 利, 吴小祥, 等. 黄连素在 A549 细胞中对顺铂抗肿瘤作用的影响及其机制 [J]. 中国肺癌杂志, 2015, 18(8): 481-486.
- [77] 贡晨雪, 宗 磊, 杨金焕, 等. 黄连素调控 GRP78 诱导结肠癌细胞凋亡的研究 [J]. 中药材, 2016, 39(10): 2343-2346.
- [78] Zhao X, Zhang J, Tong N, *et al.* Protective effects of berberine on doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(5): 796-800.
- [79] Yang H, Su M, Yao Q, *et al.* Biothermodynamic assay of coptis-evodia herb couples [J]. *Evidence-Based Compl Altern Med*, 2015, 2015(2): 1-12.
- [80] Wu M, Wang J, Liu L T. Advance of studies on anti-atherosclerosis mechanism of berberine [J]. *Chin J Integrat Medicine*, 2010, 16(2): 188-192.
- [81] Zhang M Y, Yu Y Y, Wang S F, *et al.* Cardiotoxicity evaluation of nine alkaloids from *Rhizoma Coptis* [J]. *Human Experim Toxicol*, 2018, 37(2): 185-195.
- [82] 黄伟民, 严 建, 徐 珏, 等. 三黄合剂抑制血小板聚集作用的临床与实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(8): 465-467.
- [83] 谢 猛. 基于 XBP1 激活的抗溃疡性结肠炎活性黄连碱衍生物的设计合成及其构效关系研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 中国医学科学院, 2016.
- [84] 董 伟, 顾卫霞, 唐小伟, 等. 黄连素联合利培酮治疗对精神分裂症患者内分泌激素, 氧化应激程度的影响 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(13): 1870-1873.
- [85] Wang X J, Lin S, Kang H F, *et al.* The effect of *Rhizoma Coptidis* and *Coptis Chinensis* aqueous extract on radiation-induced skin injury in a rat model [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2013, 13(1): 105-110.