

柳属植物化学成分及药理作用研究进展

祝星宇, 张贻强, 陈雨晴, 马博乐, 阎雪莹*

黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 柳属植物资源丰富, 全球约有 520 种, 其树皮、枝、叶、花絮等部位均可入药, 具有悠久的药用历史。该属化学成分多样, 包括黄酮类、水杨酸及其衍生物类、苯丙素类、萜类、蒽醌类、甾体类等多种结构, 具有抗肿瘤、镇痛抗炎、抗氧化、降血糖、调节神经系统、促进脂肪分解等药理作用。通过查阅中国知网、PubMed 等数据库, 对 2008—2018 年有关柳属植物的研究进行归纳总结, 综述了其化学成分及药理作用的研究进展, 为该属植物药用活性成分及其作用机制的研究提供参考依据, 进一步促进该属植物的合理开发与利用。

关键词: 柳属; 黄酮类; 水杨酸; 苯丙素类; 萜类; 抗肿瘤; 镇痛抗炎; 抗氧化; 降血糖

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)24-5952-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.24.032

Advances in chemical constituents and pharmacological activities of plants of genus *Salix*

ZHU Xing-yu, ZHANG Yi-qiang, CHEN Yu-qing, MA Bo-le, YAN Xue-ying

School of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Plants of the genus *Salix* L. are abundant in resources, consisting more than 520 species throughout the world. The bark, branches, leaves, and flowers of different *Salix* species are used in folk medicines with a long history. There are several kinds of chemical components in the *Salix* plants, such as flavonoids, salicylic acid and its derivatives, phenylpropanoids, terpenoids, anthraquinones and steroids, which have the pharmacological activities of anti-tumor, analgesic, anti-inflammatory, anti-oxidant, hypoglycemic, regulating the nervous system, promoting the lipid dissolution, etc. In the present paper, we summarize the research reports related with plants of the genus *Salix* from the databases of CNKI and PubMed from 2008 to 2018, and review the research progress of chemical components and pharmacological effects to provide references for the in-depth studies of medicinal active ingredients and their action mechanism on this genus, hoping to promote the further rational development and utilization of the *Salix* plants.

Key words: *Salix* L.; flavonoids; salicylic acid; phenylpropanoids; terpenoids; antitumor activity; analgesic and anti-inflammatory activity; anti-oxidant activity; hypoglycemic effect

杨柳科柳属 *Salix* L. 植物约有 520 种, 主要分布于北半球温带及寒带地区, 极少数分布在亚热带和南半球地区; 我国有 257 种、122 变种、33 变型, 在各省均有分布^[1]。柳白皮、柳叶、花絮等部位的药用历史可追溯至 6 000 年前, 是民间常用的治疗高血压、手足癣等疾病的草本药物。现代药理学研究表明, 柳属植物具有良好的解热镇痛、抗菌、抗炎、抗氧化、调血脂等作用, 为更好地开发利用该属植物, 使其更好地为临床应用服务, 现对近 10 年来国内外有关柳属植物化学成分及药理作用的研

究进展进行综述, 以期为柳属植物的开发利用提供科学依据。

1 化学成分

柳属植物化学成分丰富。2008—2018 年, 共从 18 种柳属植物中分离得到 170 个化合物, 其中以黄酮类、水杨酸及其衍生物类化合物为主, 此外还包括苯丙素类、萜类、蒽醌类、甾体类、其他类等。

1.1 黄酮类

黄酮类化合物母核中具有 2-苯基色原酮结构, 该类化合物种类繁多, 在植物体内多与糖结合以苷

收稿日期: 2018-05-13

基金项目: 黑龙江中医药大学科研基金项目 (2015xy01)

作者简介: 祝星宇 (1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为靶向、缓释制剂及天然药物代谢研究。Tel: 18745081134 E-mail: 1050286310@qq.com

*通信作者 阎雪莹, 教授, 硕士生导师, 主要从事靶向、缓释制剂及天然药物代谢研究。E-mail: yanxueying1971@gmail.com

的形式存在,是柳属植物主要的活性成分之一。柳属植物中分离得到的新化合物,具体化合物名称见表 1^[2-21]。

表 1 柳属植物中黄酮类化合物
Table 1 Flavonoids in *Salix* plants

编号	化合物名称	植物来源	参考文献
黄酮类			
1	木犀草素	a, b, c	2-4
2	木犀草苷	b	5
3	木犀草素-3'-甲醚-7-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸苷	b	5
4	木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷	b	3,5,6-7
5	木犀草素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	b, c, d, e	4,8-10
6	木犀草素-7-O-β-葡萄糖苷酸	e	10
7	木犀草素-7-O-(6"-O-丙二酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷	e	10
8	木犀草素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖-(1→6)吡喃葡萄糖苷	a	11
9	芹菜素-3'-氧乙基-7-O-葡萄糖苷	b	6
10	芹菜素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸苷	b	5
11	芹菜素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	d, e	9-10
12	芹菜素-7-O-(4"-O-E-对香豆酰)-β-吡喃葡萄糖苷	e	10
13	香叶木素	a	2
14	香叶木素-7-O-β-D-葡萄糖苷	b, f	5,12
15	香叶木素-7-O-β-D-木糖-(1→6)-β-D-葡萄糖苷	f	12
16*	raddeanalinalin	g	13
17	7-甲氧基黄酮	b	3
18	4',7-二羟基黄酮	b	3
19*	2',5-二羟基-3'-甲氧基黄酮-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	a	11
20*	7,3'-二羟基-4'-甲氧基黄酮-5-O-β-D-吡喃葡萄糖-(6"→1")-β-D-吡喃葡萄糖苷	a	2
21*	柯伊利素	b, c	4,7
黄酮醇类			
22	山柰酚	h	14-15
23	山柰酚-4'-甲醚	h	14-15
24	山柰酚-7,4'-甲醚	h	14-15
25	山柰酚-3-O-葡萄糖苷	g	13
26	山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	d	9
27	山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖醛酸甲酯	h	14
28	3'-甲氧基山柰酚-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	d	9
29	槲皮素	d, h	9,14-15
30	槲皮素-3-O-芸香糖苷	g	13
31	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖苷	g, h	13-15
32	7,3',4'-三甲氧基槲皮素	h	14
33	异槲皮素	a, b, f	2-3,12
34	鼠李素	h	14-15
35	异鼠李素	h	14
36	异鼠李素-3-O-α-L-鼠李糖-(1→6)-β-D-吡喃葡萄糖苷	d	9
37	芦丁	b, d	6,9

续表 1

编号	化合物名称	植物来源	参考文献
38	商陆素	h	14
39	桉柳素	h	14
40*	matsudone A	b	3
二氢黄酮醇类			
41	二氢山柰酚	f	12,16
42	二氢山柰酚-3- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	f	12
43	二氢杨梅素	f	16
44	(+)-二氢杨梅素	i	17
二氢黄酮类			
45	(2 <i>S</i>)-helichrysin A	b	5
46	(2 <i>R</i>)-helichrysin A	b	5
47	柚皮素	f	16
48	(+)-柚皮素-5- <i>O</i> -葡萄糖苷	j	18
49	(-)-柚皮素-5- <i>O</i> -葡萄糖苷	j	18
50	柚皮素-7- <i>O</i> -葡萄糖苷	j	18
查耳酮类			
51	异杞柳苷	j	18
52	6''- <i>O</i> -对香豆酸异杞柳苷	j	18
黄烷类			
53	儿茶素	a, e, f, k	2,10,16,19
54	(+)-儿茶素	d, l	9,20
花青素类			
55	原花青素 B1	j	21
56	原花青素 B2	j	21
57	原花青素 B3	j	21
58	原花青素 B4	j	21
59	原花青素 C1	j	21
60	表儿茶素-(4 β →8)-表儿茶素-(4 β →8)-儿茶素	j	21
61	表儿茶素-(4 β →8)-表儿茶素-(4 β →8)-儿茶素	j	21

*表示从柳属植物中分离得到的新化合物; a-齿叶柳 b-旱柳 c-垂柳 d-黄花柳 e-*S. reticulata* L. f-*S. hulteni* Flod. g-大黄柳 h-小红柳 i-沙柳 j-*S. daphnoides* Vill. k-锐叶柳 l-*S. subserrata* Willd., 下同

*represents the new compound isolated from plants of *Salix* L.; a-*S. denticulate* Andersson. b-*S. matsudana* Koidz. c-*S. babylonica* L. d-*S. caprea* L. e-*S. reticulata* L. f-*S. hulteni* Flod. g-*S. raddeana* Laksh h-*S. microstachya* var. *bordensis* (Nakai) C. F. Fang i-*S. psammophila* C. Wang et Chang Y. Yang j-*S. daphnoides* Vill. k-*S. acutifolia* Willd. l-*S. subserrata* Willd., same as below

1.2 水杨酸及其衍生物类

本属植物中共分离得到 44 个水杨酸及其衍生物类化合物,其中有 14 种为从该属植物中分离得到的新化合物,见表 2^[3,5,7,10-11,15-16,19-20,22-28]。

1.3 苯丙素类

2008—2018 年,共有 7 种苯丙素类化合物从柳属植物中分离出来,见表 3^[7,10-11,14-16,29]。

1.4 萜类

从柳属植物中共分离得到 6 个萜类化合物,多为三萜类化合物,其中 1 个新化合物,见表 4^[15,26,29-30]。

1.5 蒽醌类

从柳属植物中共分离得到 3 个蒽醌类化合物,见表 5^[8,14]。

1.6 甾体类

从柳属植物中共分离得到 4 个甾体类化合物,见表 6^[5,9,11,20,26]。

1.7 其他类

除了上述化合物外,随着现代结构鉴定技术的发展,柳属植物中的其他成分,如脂肪酸、糖醇、苯甲酸、酯类等化合物也被分离鉴定出来,其中共有 6 种新化合物,见表 7^[7-8,11-12,16-17,19-20,22,26,29,31]。

表 2 柳属植物中水杨酸及其衍生物类化合物

Table 2 Salicylic acid and its derivatives in *Salix* plants

编号	化合物名称	植物来源	文献来源
62	leonuriside A	b	3
63	云杉苷	b, e, f, i	3,10,16-17
64	水杨醇	b, k, l, m	7,19-20,22-23
65	水杨醇-1- <i>O</i> - β - <i>D</i> -(3'-苯甲酰基)吡喃葡萄糖苷	a	11
66	sachaliside I	e, f	10,16
67	水杨酸	b	22
68	特里杨苷	k, n, o, p	19,24-26
69	tremulacin	n, p	24,26
70	柳皮苷	e, k, m, n	10,19,23-24
71	2'- <i>O</i> -乙酰柳皮苷	m, n	23-24
72	3'- <i>O</i> -乙酰柳皮苷	m, n	23-24
73	6'- <i>O</i> -乙酰柳皮苷	m, n	23-24
74	2',6'- <i>O</i> -乙酰柳皮苷	m	23
75	水杨苷	b, m, n, o, p, q	5,7,22-27
76	2'-苯甲酰水杨苷	b	7
77	2'- <i>O</i> -乙酰水杨苷	m, n	23-24
78	3'- <i>O</i> -乙酰水杨苷	m, n	24
79	水杨酰水杨苷	o	25
80	6'- <i>O</i> -对香豆酸水杨苷	q	27
81*	6'- <i>O</i> -(<i>Z</i>)-对香豆酸水杨苷	n	24
82	2'- <i>O</i> -(<i>E</i>)-对香豆酸水杨苷	m, n, o, p	23-26
83	6'- <i>O</i> -(<i>E</i>)-对香豆酸水杨苷	n	24
84	2'- <i>O</i> -(<i>Z</i>)-对香豆酸水杨苷	n	24
85*	saliglandin	n	24
86	fragilin	n	24
87	cochinchiside A	n	24
88	acmophyllin A	o	25
89	acmophyllin B	o	25
90	grandidentin	o	25
91	大齿杨苷	m	23
92	异大齿杨苷	m	23
93*	顺式-大齿杨苷	n	28
94*	<i>trans</i> -glanduloidin A	n	28
95*	<i>cis</i> -glanduloidin A	n	28
96*	<i>trans</i> -glanduloidin B	n	28
97*	<i>cis</i> -glanduloidin B	n	28
98*	glanduloidin C	n	28
99*	<i>trans</i> -glanduloidin D	n	28
100*	<i>cis</i> -glanduloidin D	n	28
101*	<i>trans</i> -glanduloidin E	n	28
102*	<i>cis</i> -glanduloidin E	n	28
103*	<i>trans</i> -glanduloidin F	n	28
104*	<i>cis</i> -glanduloidin F	n	28
105	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-hydroxycyclohexyl-2'- <i>O</i> - <i>trans</i> - <i>p</i> -coumaroyl- β - <i>D</i> -glucopyranoside	n	28

m-朝鲜垂柳 n-河柳 o-*S. acmophylla* Boiss. p-*S. tetrasperma* Roxb. q-*S. martiana* Leyb., 下同
m-*S. pseudo-lasiogyne* Lévl. n-*S. glandulosa* Seemen. o-*S. acmophylla* Boiss. p-*S. tetrasperma* Roxb. q-*S. martiana* Leyb., same as below

表 3 柳属植物中苯丙素类化合物

Table 3 Phenylpropanoids in *Salix* plants

编号	化合物名称	植物来源	参考文献
106	咖啡酸	b	7
107	绿原酸	b	7
108	丁香酚-1- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	a	11
109	阿魏酸甲酯	h	14-15
110	1-对-香豆酰- β - <i>D</i> -葡萄糖苷	f	16
111	丁香酚	r	29
112	甲基丁香酚	r	29

r-*S. aegyptiaca* L., 下同
r-*S. aegyptiaca* L., same as below

表 4 柳属植物中萜类化合物

Table 4 Terpenoids in *Salix* plants

编号	化合物名称	植物来源	参考文献
113	myricarin A	h	15
114	木栓酮	p	26
115	3 β -木栓醇	p	26
116	β -香树酯醇	p	26
117	香茅醇	r	29
118*	1 α ,3 β ,25-trihydroxy-9(11)-ene-16-one-9,10-seco-9,19-cyclolanostane	d	30

表 5 柳属植物中蒽醌类化合物

Table 5 Anthraquinones in *Salix* plants

编号	化合物名称	植物来源	参考文献
119	大黄素	h	14
120	大黄酚	b, h	8,14
121	大黄素甲醚	b	8

表 6 柳属植物中甾体类化合物

Table 6 Steroids in *Salix* plants

编号	化合物名称	植物来源	参考文献
122	β -谷甾醇	a, b, d, l, p	5,9,11,20,26
123	β -谷甾醇乙酸酯	p	26
124	β -谷甾醇- <i>O</i> -葡萄糖苷	p	26
125	β -谷甾醇-吡喃葡萄糖苷	l	20

2 药理作用

2.1 镇痛和抗炎

Li 等^[3]对从旱柳叶中分离得到的化合物进行了活性测试, 结果发现, 化合物 4、17、18 对环氧合

表 7 柳属植物中其他类化合物
Table 7 Other compounds in *Salix* plants

编号	化合物名称	植物来源	参考文献
126*	黑麦草素	b	7
127*	原儿茶酸	b	7
128*	3,5-二甲氧基-4-羟基苯乙醇	b	7
129*	丁二酸	b	7
130*	正丁酸	b	7
131	儿茶酚	b, l, p	7-8,20,22,26
132	2,6-二羟基-4-甲氧基苯乙醇	a	11
133	对羟基苯乙酮葡萄糖苷	f	12
134	对羟基苯乙酮	f, i	16-17
135	丙三醇	i	17
136	3-(4-甲氧基苯基)-2-丙烯基- β -D-吡喃葡萄糖苷	i	17
137	3-(4-羟基苯基)-2-丙烯基- β -D-吡喃葡萄糖苷	i	17
138	蜂蜡	i	17
139	阿拉伯糖醇	i	17
140*	acutifolioside	k	19
141	乙酸丙酯	l	20
142	1-羟基-6-环己酮-2-烯-1-甲酸(甲)酯	l	20
143	邻苯二甲酸二乙基己基酯	l	20
144	对羟基苯甲酸	b	22
145	棕榈酸	p	26
146	氢醌二甲基醚	r	29
147	苯乙醇	r	29
148	香芹酮	r	29
149	正十四烷	r	29
150	4'-甲氧基苯乙醇	r	29
151	邻羟基苯甲醛	d	31
152	玫瑰醚	d	31
153	顺-2-壬烯醛	d	31
154	对二甲氧基苯	d	31
155	1,2,3-三氯苯	d	31
156	(Z)-2-癸烯醛	d	31
157	2,4-癸二烯醛	d	31
158	β -大马士革酮	d	31
159	2-丁基辛醇	d	31
160	2,5-二叔丁基苯酚	d	31
161	对乙氧基苯甲酸乙酯	d	31
162	(Z)-7-十六烷醛	d	31
163	1-十七炔	d	31
164	六氢呋喃基丙酮	d	31
165	2-己基-1-辛醇	d	31
166	十五烷	d	31
167	1-pentadecyne	d	31
168	1-十二炔	d	31
169	戊基呋喃	d	31

酶-1 (COX-1) 具有中等程度的抑制作用, 化合物 4、18、40 对 COX-2 具有显著的抑制作用, 具有作为天然抗炎药物的潜力。Gutiérrez 等^[32]发现, 在醋酸扭体法或甲醛所致的小鼠疼痛模型中, *S. canariensis* 的水提取物能够减少小鼠的扭体次数, 缓解由甲醛引起的疼痛, 并指出这种作用可能与其具有齐墩果烷或乌苏烷型结构的五环三萜类成分有关。El-Shazly 等^[26]对 *S. tetrasperma* 的 80% 甲醇提取物进行了研究, 发现其能减少醋酸诱导小鼠疼痛模型中小鼠的扭体次数, 对角叉菜胶诱导的关节炎模型小鼠的炎症反应也有抑制作用, 可明显降低小鼠关节的肿胀度。Ahmed 等^[33]通过研究黄花柳不同溶剂提取物对人红细胞膜的稳定作用对其抗炎活性进行了研究, 实验结果显示黄花柳石油醚、醋酸乙酯、甲醇、乙醇、水提取物均具有显著的抗炎作用, 其中甲醇、乙醇提取物 (200 μ g/mL) 的抗炎作用最显著, 对红细胞膜的保护作用达到 66.79% 和 60.49%。Shakibaei 等^[34]研究了白柳提取物对白细胞介素-1 β (IL-1 β) 诱导的犬原代软骨细胞的影响, 发现白柳提取物能通过阻碍核转录因子- κ B (NF- κ B) 的抑制性蛋白 I κ B α 磷酸化和降解, 抑制具有转录因子活性的 p65 亚基发生磷酸化和转移, 进而阻止 NF- κ B 活化; 同时, 可下调靶向 NF- κ B 的 COX-2 和基质金属蛋白酶 (MMPs) 水平, 对 II 型胶原蛋白、软骨特异性蛋白聚糖、 β_1 整合蛋白、软骨特异性转录因子 SOX-9 蛋白亦有负调节作用, 具有治疗骨性关节炎的潜力。多项研究表明, 柳属植物抗炎作用的发挥主要是由于其对促炎因子的表达具有抑制作用。Drummond 等^[35]研究发现, 白柳水提物能显著减少巨噬细胞 THP1 中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-6 的水平。Verma 等^[36]报道, 黑柳甲醇提取物既能显著抑制脂多糖诱导的鼠巨噬细胞 J774 中 NO 的产生, 又可降低诱导型 NO 合酶和 COX-2 在细胞中的表达, 对 TNF- α 的水平也有下调作用。Sharma 等^[37]研究发现黑柳甲醇提取物能显著改善胶原诱导型关节炎大鼠关节滑膜组织中细胞浸润的现象, 抑制骨质增生, 对促炎因子 NO、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平亦有下调作用。

2.2 抗肿瘤

Aksinenko 等^[38]研究表明, 与单独使用化疗药物 5-氟尿嘧啶相比, 联用嵩柳的乙醇提取物能够使对 Lewis 肺癌小鼠的肿瘤抑制率从 14.1% 提高至 19.7%, 并逆转 5-氟尿嘧啶对正常细胞产生的毒性。

Kong 等^[39]报道, 化合物 **75** 能够抑制内皮细胞促血管生成的作用, 如迁移、成管、主动脉环发芽。此外, 化合物 **75** 也可以减少 ROS 的生成, 激活细胞外信号调节激酶途径 (ERK 通路), 抑制肿瘤细胞的生长。Enayat 等^[40-41]研究发现 *S. aegyptiaca* 的乙醇提取物能够减少与丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路和 PI3K/Akt 通路相关的标志物, 包括 EGFR、SNAIL1、SNAIL2、Twist1、MMP2 和 MMP9, 诱导结肠癌细胞 HCT-116、HT-29 的细胞周期停滞, 抑制上皮-间质转化 (EMT), 阻碍癌症的发展和转移。Bounaama 等^[42]研究发现 *S. aegyptiaca* 乙醇提取物显著降低了致癌剂 1,2-二甲基肼 (DMH) 诱导小鼠结肠癌变模型中异常隐窝灶 (ACF) 的数量, 同时降低了结肠癌细胞系 HT-29、HCT-116 中表皮生长因子受体 (EGFR)、 β -链蛋白和 COX-2 的水平, 诱导肿瘤细胞凋亡。Shah 等^[43]从 *S. acmophylla* 中分离出 2 个水杨酸衍生物化合物 **88**、**89**, 并用胰腺癌细胞 PSN-1、乳腺癌细胞 MCF-7、肺癌细胞 NCI-H460 对其细胞毒性进行了评价, 结果表明, 化合物 **88** 对 3 种细胞均具有细胞毒性, 并且这种作用呈现出剂量依赖的关系。而化合物 **89** 仅对 PSN-1 和 MCF-7 细胞表现出微弱的细胞毒性。

2.3 抗氧化应激

Ishikado 等^[44]研究证实, 柳树皮提取物能够增加核转录因子 Nrf2 靶基因血红素氧合酶-1 (HO-1)、g-谷氨酰半胱氨酸连接酶催化亚基、p62 蛋白在人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 中的水平, 提高细胞内谷胱甘肽 (GSH) 的活力, 保护细胞免受氧化应激的损伤。Sonboli 等^[45]比较了 *S. aegyptiaca* 甲醇提取物不同溶剂萃取部位清除自由基的能力, 结果表明, 氯仿、丁醇、水萃取部位均具有清除自由基的能力, 其能力大小顺序为丁醇萃取部位 > 甲醇提取物 > 水萃取部位 > 氯仿萃取部位, 这种作用可能与其富含酚类成分相关, 其中丁醇萃取部位与合成抗氧化剂二丁基羟基甲苯 (BHT, $IC_{50}=26.5 \mu\text{g/mL}$) 的作用相当, IC_{50} 值为 $27.7 \mu\text{g/mL}$ 。El-Sayed 等^[46]发现 *S. mucronata* 甲醇提取物在 DPPH 和 ABTS 法实验中均能表现出较好的抗氧化作用, 85% 甲醇提取物的 IC_{50} 值为 $(98.76 \pm 0.46) \mu\text{g/mL}$, 进一步研究表明, 这种作用可能与其中富含的黄酮类、酚类成分有关。Amel Zabih 等^[47]研究了白柳提取物对高胆固醇血症家兔体内氧化还原相关酶活性的影响, 发现白柳提取物能够提高心、肾组织中 GSH、超氧

化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 的活性, 降低丙二醛 (MDA) 的水平, 增加 NO 代谢物水平, 使心、肾组织氧化还原达到平衡。

2.4 调节神经系统作用

小神经胶质细胞过度激活时, 会释放大量的神经炎症因子, 诱发神经炎症反应。Kim 等^[24,28]分析了河柳的化学成分, 并对其抗神经炎症活性进行了测定, 结果发现, 化合物 **87** 对 C6 神经胶质瘤细胞中神经生长因子 (NGF) 有正性调节作用, 化合物 **69~73**、**78**、**81~84**、**87**、**94~96**、**99**、**100** 均能显著抑制 LPS 活化的小神经胶质细胞 BV-2 中 NO 的生成, 并且以上所有化合物对细胞均无明显的细胞毒性。进一步研究表明, 化合物 **78**、**81~84**、**87** 的 C-7 位具有 (1-羟基-6-氧代-1-环己-2-烯) 羧酸酯结构, 化合物 **94~96**、**99** 和 **100** 具有反式-1,2-环己二酮结构, 化合物 **70~73** 的糖苷单元上具有对香豆酸酰基, 这些结构可能是水杨苷衍生物发挥抗炎活性的关键部位。Wölflle 等^[48]经实验证实, 化合物 **75** 能够与苦味受体 TAS2R16 结合并激活受体, 使人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中 ERK 和环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 发生磷酸化, 诱导神经突生长。

2.5 抗菌

Hussain 等^[20]研究发现 *S. subserrata* 中化合物 **53**、**64**、**122**、**142** 对革兰阳性菌巨大芽胞杆菌和革兰阴性杆菌大肠杆菌具有良好的抑菌作用, 对真菌花药黑粉菌的作用较弱。韩立芹^[6]报道了旱柳叶的不同提取物的抑菌活性, 实验结果显示石油醚层提取物对大肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌具有抑菌作用, 最小抑菌浓度为 5 mg/mL , 醋酸乙酯层提取物对大肠杆菌具有抑菌作用, 最小抑菌浓度为 25 mg/mL 。

2.6 促进脂肪分解

刘可越等^[4]指出, 垂柳叶中化合物 **1**、**4**、**21** 能够促进去甲肾上腺素 (NE) 分解脂肪, 抑制小肠吸收脂肪酸, 其中化合物 **4** 活性最强。Lee 等^[49]研究发现, 化合物 **70~74** 可通过下调增强因子结合蛋白/ α (C/EBP) mRNA 的表达, 抑制固醇调节元件几何蛋白 1 (SREBP1) 及其靶基因脂肪酸合成酶 (FAS)、硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 (SCD-1)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的表达, 显著减少脂质积累, 抑制前脂肪细胞 3T3-L1 分化。

2.7 其他

Jazayeri 等^[50]发现白柳甲醇提取物 ($100 \mu\text{g/mL}$)

对胆碱酯酶有一定程度的抑制作用,其 IC_{50} 值为 $(989.10 \pm 4.29) \mu\text{g/mL}$, 为开发阿尔茨海默病等神经退行性疾病的药物提供了新的研究思路。Corradi 等^[10]发现 *S. reticulata* 甲醇提取物能够以剂量依赖的方式抑制人永生表皮细胞 HaCaT 的增殖,显现出对牛皮癣等由于细胞过度增殖引起的皮肤疾病的治疗潜力。Abouzid 等^[51]研究指出, *S. aegyptiaca* 的 80%乙醇提取物对烟酰胺-链脲佐菌素诱导的 II 型糖尿病小鼠具有良好的降血糖作用,但对血清中胰岛素水平并未产生明显的影响,提示其可能通过改善胰岛素或与胰岛素相关的作用发挥降血糖的活性。Tantry 等^[30]报道从黄花柳中分离出来的三萜类化合物 **118** 具有一定的抗恶性疟原虫活性, IC_{50} 值为 10 mg/mL 。Wahid 等^[52]研究发现 *S. subserrata* 乙醇提取物能明显降低肝损伤小鼠血清中 TNF- α 和 NF- κ B 蛋白表达,下调血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、乳酸脱氢酶 (LDH) 水平,减少 MDA 含量,提高 GSH 活性,显著改善小鼠肝脏组织的病理学改变。Komaki 等^[53]利用高架十字迷宫 (EPM) 对大鼠进行实验,结果表明 *S. aegyptiaca* 乙醇提取物与地西洋有类似的抗焦虑作用。

3 结语

我国柳属植物资源丰富,但目前对其研究多属于基础性药理研究,临床应用研究较少,药用资源的开发利用还比较薄弱。今后应进一步在中医药理论的指导下,对柳属植物进行系统的药效活性筛选和化学成分分离,从中寻找活性强、疗效高、毒副作用小的天然产物进行药品的研发;利用构效关系对天然化合物进行结构修饰,开发更适于临床的高效低毒的药物;结合分子生物学对药物的作用靶点进行预测,深入研究其作用机制;对活性部位及活性化合物进行临床研究,为柳属植物临床用药的安全性提供可靠的科学依据,进而促进柳属植物的合理开发与应用。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志委员会. 中国植物志 (第 20 卷第 2 分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1984.
- [2] Semwal S, Rawat U, Sharma R K. Isolation and characterization of a new flavone diglucoside from *Salix denticulata* [J]. *Chem Nat Comp*, 2011, 47(3): 366-368.
- [3] Li X, Liu Z, Zhang X F, et al. Isolation and characterization of phenolic compounds from the leaves of *Salix matsudana* [J]. *Molecules*, 2008, 13(8): 1530-1537.
- [4] 刘可越, 刘海军, 周 斌, 等. 垂柳叶化学成分及其促进脂肪分解的活性研究 [J]. 复旦学报: 自然科学版, 2008, 47(4): 520-523.
- [5] 左飞鸿, 吴国江, 李进进, 等. 旱柳叶化学成分研究 [J]. 中药材, 2013, 36(12): 1959-1962.
- [6] 韩立芹. 旱柳叶中化学成分的研究及抗菌活性初探 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2011.
- [7] 张树军, 常海波, 吕伟强, 等. 旱柳落叶化学成分研究 [J]. 林产化学与工业, 2013, 33(1): 97-101.
- [8] 杨 明, 葛友群, 曾宪仪, 等. 旱柳叶化学成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 1898-1899.
- [9] 买吾兰江·买提努尔. 新疆黄花柳花黄酮类化合物成分及其总黄酮组分的提取工艺研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 2010.
- [10] Corradi E, Schmidt N, Räber N, et al. Metabolite profile and antiproliferative effects in HaCaT cells of a *Salix reticulata* extract [J]. *Planta Med*, 2017, 83(14): 1149-1158.
- [11] Rawat U, Semwal S, Semwal D K, et al. A new flavonoid glycoside from *Salix denticulata* aerial parts [J]. *Molbank*, 2009, doi: 10.3390/M622.
- [12] Park H Y, Kim H K, Jeon S H, et al. Aldose reductase inhibitors from the leaves of *Salix hulteni* [J]. *J Korean Soc Appl Biol Chem*, 2009, 52(5): 493-497.
- [13] Xu C L, Zheng Y N, Yang X W, et al. Raddeanalinal, a new flavonoid glycoside from the leaves of *Salix raddeana* Laksh [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 9(3/5): 415-419.
- [14] 罗建军. 小红柳化学成分研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [15] 王 婷, 赵永亮, 赵晓宁, 等. 小红柳化学成分及体外抗氧化活性研究 [J]. 中药材, 2014, 37(12): 2222-2225.
- [16] Jeon S H, Chun W, Yong J C, et al. Cytotoxic constituents from the bark of *Salix hulteni* [J]. *Archiv Pharm Res*, 2008, 31(8): 978-982.
- [17] Kubo S, Hashida K, Makino R, et al. Chemical composition of desert willow (*Salix psammophila*) grown in the Kubuqi Desert, Inner Mongolia, China: Bark extracts associated with environmental adaptability [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(50): 12226-12231.
- [18] Krauze-Baranowska M, Pobłocka-Olech L, Głód D, et al. HPLC of flavanones and chalcones in different species and clones of *Salix* [J]. *Acta Poloniae Pharm*, 2013, 70(1): 27-34.
- [19] Wu Y, Dobermann D, Beale M H, et al. Acutifoliside, a novel benzoic acid glycoside from *Salix acutifolia* [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(15): 1731-1739.

- [20] Hussain H, Badawy A, Elshazly A, *et al.* Chemical constituents and antimicrobial activity of *Salix subserrata* [J]. *Records Nat Prod*, 2011, 5(2): 133-137.
- [21] Wiesneth S, Peteret F, Jürgenliemk G. *Salix daphnoides*: A screening for oligomeric and polymeric proanthocyanidins [J]. *Molecules*, 2015, 20(8): 13764-13779.
- [22] 王 玫, 赵 明. 旱柳嫩枝化学成分研究 [J]. 齐齐哈尔大学学报: 自然科学版, 2013, 29(3): 56-58.
- [23] Yang H, Lee S H, Sung S H, *et al.* Neuroprotective compounds from *Salix pseudo-lasiogyne* twigs and their anti-amnesic effects on scopolamine-induced memory deficit in mice [J]. *Planta Med*, 2013, 79(1): 78-82.
- [24] Kim C S, Subedi L, Park K J, *et al.* Salicin derivatives from *Salix glandulosa* and their biological activities [J]. *Fitoterapia*, 2015, doi:10.1016/j.fitote.2015.08.013.
- [25] Shah Z A, Hameed A, Ahmed A, *et al.* Cytotoxic and anti-inflammatory salicin glycosides from leaves of *Salix acmophylla* [J]. *Phytochem Lett*, 2016, doi: 10.1016/j.phytol.2016.07.013.
- [26] El-Shazly A, El-Sayed A, Fikrey E. Bioactive secondary metabolites from *Salix tetrasperma* Roxb [J]. *Z Naturforsch C*, 2012, 67(7/8): 353-359.
- [27] Fernandes C C, Cursino L M D C, Novaes J D A P, *et al.* Salicylates isolated from leaves and stems of *Salix martiana* Leyb. (Salicaceae) [J]. *Química Nova*, 2009, 32(4): 983-986.
- [28] Kim C S, Kwon O W, Kim S Y, *et al.* Phenolic glycosides from the twigs of *Salix glandulosa* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(8): 1955-1961.
- [29] Karimi I, Hayatgheybi H, Shamspur T, *et al.* Chemical composition and effect of an essential oil of *Salix aegyptiaca* L., Salicaceae, (musk willow) in hypercholesterolemic rabbit model [J]. *Revista Brasileira Farmacogn*, 2011, 21(3): 407-414.
- [30] Tantry M A, Shah S, Dar M Y, *et al.* 9,10-seco-9,19-cyclolanostane triterpene from *Salix caprea* L. (goat willow) [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(2): 171-175.
- [31] Ahmed A, Akbar S, Shah W A. Chemical composition and pharmacological potential of aromatic water from *Salix caprea* inflorescence [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, doi: 10.1007/s11655-017-2781-5.
- [32] Gutiérrez S D, Kuri S A, Martín-Herrera D. The bioguided fractionation and pharmacological activity of an endemic *Salix canariensis* species [J]. *Acta Pharm*, 2017, 67(2): 265-273.
- [33] Ahmed A, Shah W A, Akbar S, *et al.* In-vitro antiinflammatory activity of *Salix caprea* Linn. (goat willow) by HRBC membrane stabilization method [J]. *J Pharm Res*, 2011, 4(4): 1067-1068.
- [34] Shakibaei M, Allaway D, Nebrich S, *et al.* Botanical extracts from rosehip (*Rosa canina*), willow bark (*Salix alba*), and nettle leaf (*Urtica dioica*) suppress IL-1 β -induced NF- κ B activation in canine articular chondrocytes [J]. *Evidence-Based Compl Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/509383.
- [35] Drummond E M, Harbourne N, Marete E, *et al.* Inhibition of proinflammatory biomarkers in THP1 macrophages by polyphenols derived from chamomile, meadowsweet and willow bark [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(4): 588-594.
- [36] Verma N, Tripathi S K, Sahu D, *et al.* Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages [J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 336(1/2): 127-135.
- [37] Sharma S, Sahu D, Das H R, *et al.* Amelioration of collagen-induced arthritis by *Salix nigra* bark extract via suppression of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(12): 3395-3406.
- [38] Aksinenko S G, Suslov N I, Povet Eva T N, *et al.* Antitoxic activity of extract from *Salix viminalis* leaves under conditions of 5-fluorouracil treatment [J]. *Bull Experim Biol Med*, 2015, 160(1): 49-52.
- [39] Kong C S, Kim K H, Choi J S, *et al.* Salicin, an extract from white willow bark, inhibits angiogenesis by blocking the ROS-ERK pathways [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(8): 1246-1251.
- [40] Banerjee S, Enayat S. The ethanolic extract of bark from *Salix aegyptiaca* L. inhibits the metastatic potential and epithelial to mesenchymal transition of colon cancer cell lines [J]. *Nutrit Cancer*, 2014, 66(6): 999-1008.
- [41] Enayat S, Ceyhan M Ş, Başaran A A, *et al.* Anticarcinogenic effects of the ethanolic extract of *Salix aegyptiaca* in colon cancer cells: Involvement of Akt/PKB and MAPK pathways [J]. *Nutrit Cancer*, 2013, 65(7): 1045-1058.
- [42] Bounaama A, Enayat S, Ceyhan M S, *et al.* Ethanolic extract of bark from *Salix aegyptiaca* ameliorates 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in mice by reducing oxidative stress [J]. *Nutrit Cancer*, 2016, 68(3): 495-506.
- [43] Shah Z A, Hameed A, Ahmed A, *et al.* Cytotoxic and anti-inflammatory salicin glycosides from leaves of *Salix acmophylla* [J]. *Phytochem Lett*, 2016, doi: 10.1016/j.phytol.2016.07.013.
- [44] Ishikado A, Sono Y, Matsumoto M, *et al.* Willow bark

- extract increases antioxidant enzymes and reduces oxidative stress through activation of Nrf2 in vascular endothelial cells and *Caenorhabditis elegans* [J]. *Free Radical Biol Med*, 2013, 65(4): 1506-1515.
- [45] Sonboli A, Mojarrad M, Ebrahimi S N, *et al.* Free radical scavenging activity and total phenolic content of methanolic extracts from male inflorescence of *Salix aegyptiaca* grown in Iran [J]. *Iranian J Pharm Res*, 2010, 9(3): 293-296.
- [46] El-Sayed M M, El-Hashash M M, Mohamed H R, *et al.* Phytochemical investigation and *in vitro* antioxidant activity of different leaf extracts of *Salix mucronata* Thunb [J]. *J Appl Pharm Sci*, 2015, 5(12): 80-85.
- [47] Amel Zabihi N, Mahmoudabady M, Soukhtanloo M, *et al.* *Salix alba* attenuated oxidative stress in the heart and kidney of hypercholesterolemic rabbits [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2018, 8(1): 63-72.
- [48] Wölflle U, Haarhaus B, Kersten A, *et al.* Salicin from willow bark can modulate neurite outgrowth in human neuroblastoma SH-SY5Y cells [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(10): 1494-1500.
- [49] Lee M, Lee S H, Kang J, *et al.* Salicortin-derivatives from *Salix pseudo-lasiogyne* twigs inhibit adipogenesis in 3T3-L1 cells via modulation of C/EBP α and SREBP1c dependent pathway [J]. *Molecules*, 2013, 18(9): 10484-10496.
- [50] Jazayeri S B, Amanlou A, Ghanadian N, *et al.* A preliminary investigation of anticholinesterase activity of some Iranian medicinal plants commonly used in traditional medicine [J]. *DARU J Pharm Sci*, 2014, 22(17): 1-5.
- [51] Abouzid S F, Ahmed O M, Ahmed R R, *et al.* Antihyperglycemic effect of crude extracts of some egyptian plants and algae [J]. *J Med Food*, 2014, 17(3): 400-406.
- [52] Wahid A, Hamed A N, Eltahir H M, *et al.* Hepatoprotective activity of ethanolic extract of *Salix subserrata*, against CCl₄ induced chronic hepatotoxicity in rats [J]. *BMC Compl Alternat Med*, 2016, doi: 10.1186/s12906-016-1238-2.
- [53] Komaki A, Hashemi-firouzi N, Kakaei S, *et al.* Investigating the effect of hydro-alcoholic extract of *Salix aegyptiaca* on anxiety in male rat [J]. *Adv Biomed Res*, 2015, doi: 10.4103/2277-9175.170683.