

钩藤中单萜吲哚类生物碱成分及其药理活性的研究进展

于 潇, 祝琳琳, 刘 婕, 华羽彤, 郭少波, 周梦楠, 姜艳艳, 刘 斌*, 张 薇*

北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘 要: 钩藤为茜草科钩藤属植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla*、大叶钩藤 *U. macrophylla*、毛钩藤 *U. hirsuta*、华钩藤 *U. sinensis* 或无柄果钩藤 *U. sessilifructus* 的干燥带钩茎枝, 具有息风定惊、清热平肝之功效。作为多基原药材, 钩藤中的化学成分种类繁多, 类型多样, 主要包括生物碱类、萜类、黄酮类和有机酸类等。随着国内外对钩藤药理学研究的不断深入, 逐步确定了单萜吲哚类生物碱是其发挥药理作用的重要物质基础, 在癌症和心脑血管系统等疾病的治疗中均呈现出较好的效果。为进一步阐明钩藤中单萜吲哚类生物碱的化学结构特征和药理活性, 对近 30 年来报道的 107 个钩藤单萜吲哚类生物碱的化学成分和药理作用进行综述, 以期对钩藤中单萜吲哚类生物碱成分的后续深入研究提供参考。

关键词: 钩藤; 单萜吲哚类生物碱; 四环单萜吲哚类; 四环单萜氧化吲哚类; 五环单萜吲哚类; 五环单萜氧化吲哚类; 卡丹宾型; 心血管系统; 中枢神经系统; 抗癌作用

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)19-6052-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.029

Research progress on monoterpenoid indole alkaloids in *Uncariae Ramulus Cum Uncis* and their pharmacological activities

YU Xiao, ZHU Lin-lin, LIU Jie, HUA Yu-tong, GUO Shao-bo, ZHOU Meng-nan, JIANG Yan-yan, LIU Bin, ZHANG Wei

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Gouteng (*Uncariae Ramulus Cum Uncis*) is the dry stem branch from plants in *Uncaria* genus, including *U. rhynchophylla*, *U. macrophylla*, *U. hirsuta*, *U. sinensis*, and *U. sessilifructus*, which has the effects of calming endogenous wind and arresting convulsions, clearing heat and suppressing hyperactive liver. As the multi-original crude medicine, there are many varieties of different types of chemical constituents in *Uncariae Ramulus Cum Uncis*, mainly including alkaloids, terpenes, flavonoids and organic acids. With the in-depth research, it has been gradually confirmed that monoterpenoid indole alkaloids are the important material basis for the efficacy of *Uncariae Ramulus Cum Uncis*. *Uncaria* alkaloids have shown good efficacy in treatment of cancer, cardiovascular and cerebrovascular diseases. To further elucidate the chemical structure characteristics and pharmacological activities of monoterpenoid indole alkaloids in *Uncariae Ramulus Cum Uncis*, 107 monoterpenoid indole alkaloids reported in the past 30 years were summarized in this paper, in order to provide a reference for follow-up research and further development of monoterpenoid indole alkaloids in *Uncariae Ramulus Cum Uncis*.

Key words: *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. monoterpenoid indole alkaloids; tetracyclic monoterpenoid indoles; pentacyclic monoterpenoid indoles; pentacyclic monoterpenoid indoles; cadambine; cardiovascular system; central nervous system; anticancer

钩藤为茜草科 (Rubiaceae) 钩藤属 *Uncaria* Schreb. 植物钩藤 *U. rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.、大叶钩藤 *U. macrophylla* Wall.、毛钩藤 *U. hirsuta* Havil.、华钩藤 *U. sinensis* (Oliv.) Havil 或无柄果钩藤 *U. sessilifructus* Roxb. 的干燥带钩茎枝。《中国药典》1977 年版将钩藤的基原植物由钩藤 *U.*

收稿日期: 2021-02-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803687); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (2018-JYBZZ-XJSJJ007); 北京中医药大学“青年科学家培育计划”科研新锐人才项目 (BUCM-2019-QNKXJC008)

作者简介: 于 潇 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药化学。E-mail: yuxiao99ivy@163.com

*通信作者: 刘 斌, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药 (复方) 有效成分 (组分) 发现与药物创新研究。E-mail: liubinyn67@163.com
张 薇, 女, 讲师, 主要从事中药药效物质基础及天然产物活性成分和作用机制研究。E-mail: zhangwei_bucm@163.com

rhynchophylla 增载至上述 5 种并沿用至今。目前,市场上作为商品流通的钩藤多以钩及钩附近上下各 1 cm 的茎枝入药,藤枝及叶等部位未做药用。然而钩藤藤枝及叶等非药用部位占钩藤全株的极大比例,为提高钩藤资源的利用度,国内外学者对钩藤的研究远不局限于其带钩茎枝本身^[1-3]。

钩藤,味甘苦,性微寒,归心包经,具有息风定惊、清热平肝等功效^[4-5]。现代药理研究表明,钩藤具有降压、抗心律失常、镇痛、抗炎、抗肿瘤、镇静、神经保护等多种活性^[4-7],且有研究显示钩藤除传统药用部位带钩茎枝外,其他部位也具有较好的药理活性^[2]。钩藤中化学成分复杂多样,主要包括生物碱类、黄酮类和三萜类等,其中生物碱类成分为钩藤属植物的特征性成分,也是主要的活性成分^[8-9]。近年来,随着对钩藤药理活性研究的不断深入,逐步将钩藤中的活性生物碱成分进一步确定为单萜吲哚类生物碱,为进一步阐明钩藤中单萜吲哚类生物碱的化学结构特征和生物活性,本文对国内外近 30 年来钩藤中报道的 107 个单萜吲哚类生物碱成分及其药理活性的研究进展进行综述。

1 化学成分

钩藤中所含化学成分类型丰富,据研究报道目前已从钩藤的带钩茎枝及叶和根的乙醇、甲醇提取物及水煎物中提取分离得到生物碱、黄酮、三萜及

皂苷等上百种化学成分,其中生物碱类成分是钩藤属植物的特征性成分,同时也是钩藤的主要活性成分^[8,10]。对钩藤生物碱类成分的研究早在 19 世纪便已开展,相关研究表明吲哚类生物碱是钩藤生物碱的主要类型,也是迄今为止发现数量最多的一类生物碱成分^[11]。吲哚类生物碱主要来源于色氨酸合成途径,根据化学结构特点可将其大致分为简单吲哚类、单萜吲哚类、色胺吲哚类和双吲哚类,其中单萜吲哚类生物碱占比较多。单萜吲哚类生物碱又称裂环烯醚萜类生物碱,其基本骨架是由 1 分子裂环马钱子苷和 1 分子色胺通过 Manish 反应缩合而成。根据单萜吲哚类生物碱的化学结构与生源途径又可将其分为单萜吲哚相关类、简单单萜吲哚类和双聚单萜吲哚类生物碱。根据简单单萜吲哚类的骨架类型和氧化状态又可将其细分为四环单萜吲哚类、四环单萜氧化吲哚类、五环单萜吲哚类、五环单萜氧化吲哚类、卡丹宾型及其他类生物碱等,钩藤中吲哚类生物碱的结构分类见图 1。

本文对近 30 年钩藤中报道的生物碱类成分进行了系统整理,共检索出单萜吲哚类生物碱 107 个。其中,四环单萜吲哚类生物碱占单萜吲哚类生物碱总量的 28%,四环单萜氧化吲哚类生物碱占单萜吲哚类生物碱总量的 17%,五环单萜吲哚类生物碱占单萜吲哚类生物碱总量的 20%,五环单萜氧化吲哚

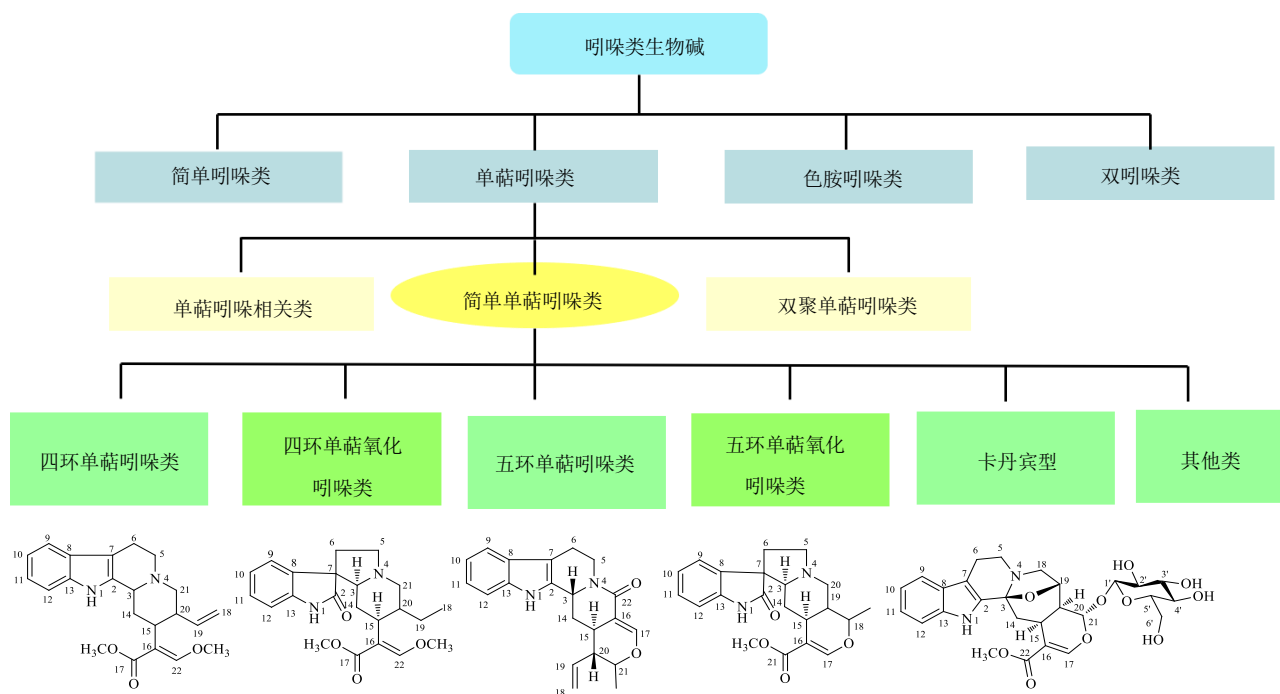


图 1 钩藤中吲哚类生物碱的结构分类

Fig. 1 Structure classification of indole alkaloids from *Uncaria Ramulus Cum Uncis*

类生物碱占单萆唑类生物碱总量的 24%，卡丹宾型生物碱占单萆唑类生物碱总量的 3%，其他类占单萆唑类生物碱总量的 8%。

1.1 钩藤

钩藤与其余 4 种基原的钩藤植物相比所含生物碱类型最为丰富，几乎涵盖了唑类生物碱的全部分类。目前，已从钩藤中共分离鉴定出 71 个单萆唑类生物碱成分，其中四环单萆唑生物碱 27 个，主要有毛钩藤碱(1)、去氢毛钩藤碱(2)、柯南因碱(3)、蓬籽嗪甲醚(6)、rhynchophyllonium A~D(16~19)等；四环单萆氧化唑生物碱 14 个，主要有钩藤碱(32)及其氮氧化物(43)、异钩藤碱(38)及其氮氧化物(45)、去氢钩藤碱(33)、18,19-dehydrocorynoxinic acid(41)等；五环单萆唑生物碱 16 个，主要有阿枯米精(53)、tetrahydroalstonine(54)、喜果昔(58)、rhynchophylloside F、G~L(60、62~67)等；五环单萆氧化唑生物碱 4 个，主要有 rhynchophylloside A、C~E(70~73)；卡丹宾型生物碱 2 个，卡丹宾碱(96)和 3 α -二氢卡丹宾碱(97)；其他类型唑生物碱 8 个，主要包括 angustine(100)、(+)-(7*S*)-3-氧-7-羟基-3,7-裂环二氢钩藤碱(105)等，化学结构及相关信息见表 1 和图 2。

1.2 大叶钩藤

大叶钩藤中主要含有四环单萆氧化唑类生物碱，其余类型发现较少。目前，已从大叶钩藤中分离鉴定出 16 个单萆唑生物碱成分，其中四环单萆唑生物碱 4 个，分别为柯楠因碱(3)、*epi-allo*-corynantheine(11)、sitsirikine(12)和 macrophyllonium(30)；四环单萆氧化唑生物碱 9 个，主要有钩藤碱(32)、去氢钩藤碱(33)、异钩藤碱(38)及其氮氧化物(45)、macrophylline A(47)和 macrophylline B(48)等；五环单萆唑生物碱 1 个，3-*iso*-ajmalicine(50)；五环单萆氧化唑生物碱 2 个，翅果定碱(88)和 uncarine B(90)，化学结构及相关信息见表 1 和图 2。

1.3 毛钩藤

毛钩藤中分离得到的单萆唑生物碱类型主要为五环单萆氧化唑类和其他类唑生物碱，四环单萆唑生物碱成分发现较少。目前，已从毛钩藤中分离鉴定出 17 个单萆唑类生物碱，其中四环单萆唑生物碱 2 个，毛钩藤碱(1)、去氢毛钩藤碱(2)；四环单萆氧化唑生物碱 3 个，钩藤碱(32)、异钩藤碱(38)和柯诺辛碱(40)；五环单萆唑生物

碱 3 个，19-*epi*-3-*iso*-ajmalicine(49)、3-*iso*-ajmalicine(50)和 19-*epi*-ajmalicine(52)；五环单萆氧化唑生物碱 8 个，分别为异帽柱木碱(77)、uncaric acid A(80)、帽柱木碱(89)及其氮氧化物(83)等。其他类型唑生物碱 1 个，hirsutaside A(99)，化学结构及相关信息见表 1 和图 2。

1.4 华钩藤

华钩藤中单萆唑类生物碱成分发现以五环单萆氧化唑生物碱居多，其他类型唑生物碱成分相对较少。目前，已从华钩藤中共分离鉴定出 34 个单萆唑类生物碱成分，其中四环单萆唑生物碱 3 个，毛钩藤(1)、去氢毛钩藤碱(2)和蓬籽嗪甲醚(6)；四环单萆氧化唑生物碱 9 个，主要有钩藤酸(31)、异钩藤酸(37)、钩藤碱(32)及其氮氧化物(43)等；五环单萆唑生物碱 3 个，ajmalicine(51)、 β -yohimbine(55)和 yohimbine(56)；五环单萆氧化唑生物碱 16 个，主要有 uncarine D(79)、翅柄钩藤酸(86)、uncaric acid F(91)及其氮氧化物(84)、mitraphyllic acid [16 $\rightarrow$ 1]- β -D-glucopyranosyl ester(92)等；卡丹宾型生物碱 3 个，卡丹宾碱(96)、3 α -二氢卡丹宾碱(97)和 3 β -异二氢卡丹宾碱(98)，化学结构及相关信息见表 1 和图 2。

1.5 无柄果钩藤

无柄果钩藤中各类型单萆唑生物碱成分均较少，其中五环单萆氧化唑生物碱成分为其主要成分。目前，已从无柄果钩藤中分离鉴定出 11 个单萆唑类生物碱，其中四环单萆唑生物碱 1 个，去氢毛钩藤碱(2)；四环单萆氧化唑生物碱 2 个，柯诺辛碱 B(34)和柯诺辛碱(40)；五环单萆唑生物碱 1 个，阿枯米精(53)；五环单萆氧化唑生物碱 7 个，主要有帽柱木碱(89)及其氮氧化物(83)、uncaric acid B(90)和 uncaric acid F(91)等，化学结构及相关信息见表 1 和图 2。

2 药理活性

目前，国内外对钩藤药理活性的研究已逐渐从药材过渡到钩藤有效部位和有效成分，从简单的活性筛选逐渐深入到机制探究和靶点确认，逐步确定了钩藤中主要活性成分为单萆唑类生物碱^[2,43-45]。生物碱是来源于自然界的一类含氮的碱性有机化合物，大多以复杂的环状形式存在，且多具有显著而特殊的生物活性，往往是中草药中的有效成分。单萆唑类生物碱成分作为钩藤的特征性成分，国内外已有大量关于其药理活性的报道。

表 1 钩藤中的单萜吲哚类生物碱成分

Table 1 Monoterpenoid indole alkaloids identified from *Uncariae Ramulus Cum Uncis*

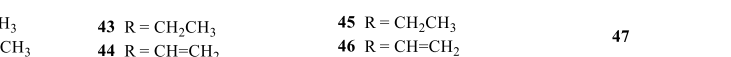
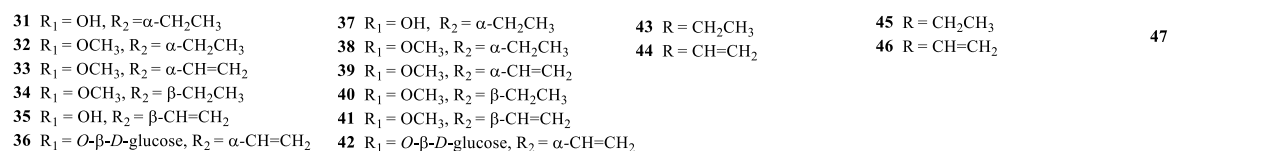
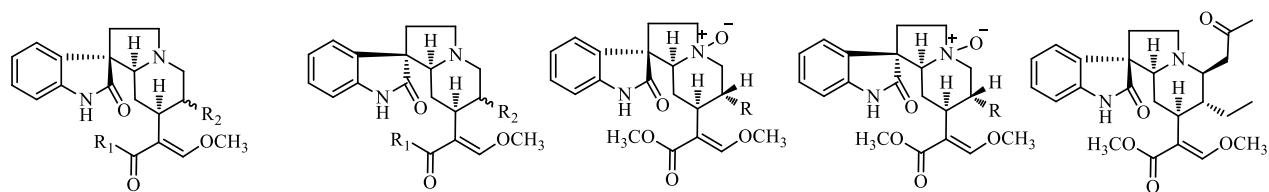
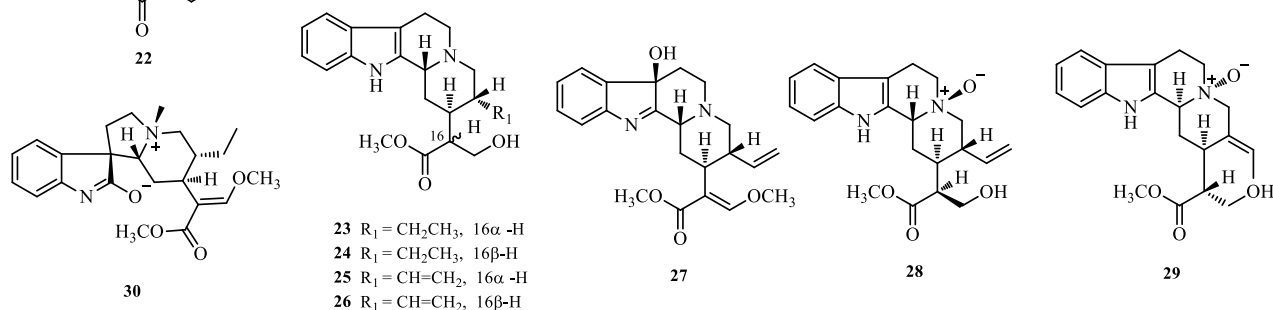
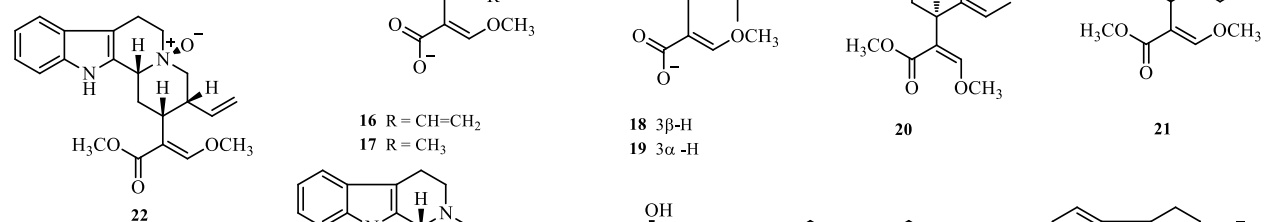
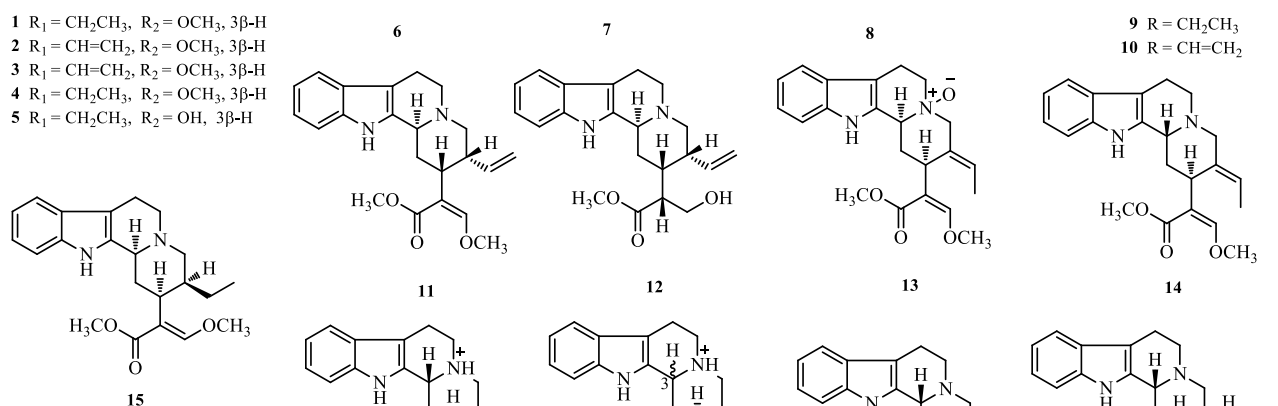
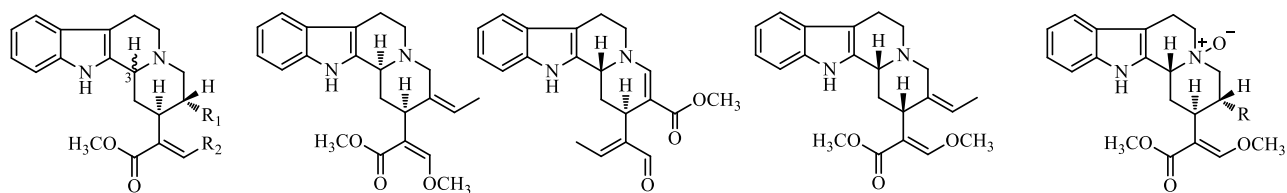
类别	编号	名称	植物来源	部位	文献
四环单萜吲哚	1	毛钩藤碱 (hirsutine)	钩藤、华钩藤、毛钩藤	带钩茎枝	12-17
	2	去氢毛钩藤碱 (hirsuteine)	钩藤、华钩藤、毛钩藤、无柄果钩藤	带钩茎枝	12-17
	3	柯楠因碱 (corynantheine)	钩藤、大叶钩藤	带钩茎枝、根	12,17-22
	4	二氢柯楠因碱 (dihydrocorynantheine)	钩藤	带钩茎枝、根	12,18-21,23
	5	脱甲氧基二氢柯楠因碱 (O-demethyl dihydrocorynantheine)	钩藤	带钩茎枝	19
	6	蓬籽嗪甲醚 (geissoschizine methyl ether)	钩藤、华钩藤	带钩茎枝	14-17,19-20,24
	7	瓦来西亚朝它胺 (vallesiachotamine)	钩藤	带钩茎枝	16,19-20
	8	indolo [2,3- α] quinolizine-2-acetic acid	钩藤	带钩茎枝	19-20
	9	毛钩藤碱 N-氧化物 (hirsutine N-oxide)	钩藤	带钩茎枝	22
	10	去氢毛钩藤碱 N-氧化物 (hirsuteine N-oxide)	钩藤	带钩茎枝	15-17,20,22,25
	11	epi-allo-corynantheine	大叶钩藤	叶	21
	12	西特斯日钦碱 (sitsirikine)	大叶钩藤	叶	21
	13	geissoschizine N-oxide methyl ether	钩藤	带钩茎枝	15-17,22
	14	3-epi-geissoschizine methyl ether	钩藤	带钩茎枝	15
	15	O-(17)-demethyldihydrocorynantheine	钩藤	带钩茎枝	20
	16	rhynchophyllonium A	钩藤	地上部分	17
	17	rhynchophyllonium B	钩藤	带钩茎枝	17
	18	rhynchophyllonium C	钩藤	带钩茎枝	17
	19	rhynchophyllonium D	钩藤	带钩茎枝	17
	20	villocarine A	钩藤	带钩茎枝	17
	21	uncarialin A	钩藤	带钩茎枝	22
	22	uncarialin B	钩藤	带钩茎枝	22
	23	uncarialin F	钩藤	带钩茎枝	22
	24	uncarialin G	钩藤	带钩茎枝	22
	25	uncarialin H	钩藤	带钩茎枝	22
	26	uncarialin I	钩藤	带钩茎枝	22
	27	uncarialin C	钩藤	带钩茎枝	22
	28	uncarialin J	钩藤	带钩茎枝	22
	29	16-epi-isositsirikine (3S,4S)-N-oxide	钩藤	带钩茎枝	22
	30	macrophyllonium	大叶钩藤	地上部分	18
四环单萜氧化吲哚	31	钩藤酸 (rhynchophyllic acid)	华钩藤	带钩茎枝	26
	32	钩藤碱 (rhynchophylline)	钩藤、华钩藤、大叶钩藤、毛钩藤	带钩茎枝、叶、根	3,14,16,18,22,25, 27-34
	33	去氢钩藤碱/柯诺辛因碱 (corynoxine)	钩藤、大叶钩藤、华钩藤	带钩茎枝、叶	3,12,14,21,25,29, 31,34
	34	柯诺辛碱 B (corynoxine B)	钩藤、大叶钩藤、无柄果钩藤	带钩茎枝、叶	12,18,24,27-28,31
	35	18,19-dehydrocorynoxinic acid B	钩藤	叶	3
	36	rhynchophylloside B	钩藤	带钩茎枝	35
	37	异钩藤酸 (isorhynchophyllic acid)	华钩藤	带钩茎枝	26,36

续表 1

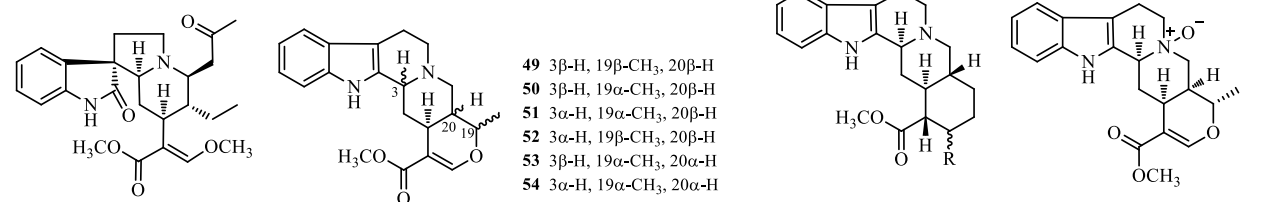
类别	编号	名称	植物来源	部位	文献
四环单萜氧化 吲哚	38	异钩藤碱 (isorhynchophylline)	钩藤、华钩藤、大叶钩藤、 毛钩藤	带钩茎枝、叶、根	3,12,14,18,22,24- 25,27,29-32,34
	39	异去氢钩藤碱/异柯诺辛因碱 (isocorynoxine)	钩藤、大叶钩藤、华钩藤	带钩茎枝、叶	3,12,14,21-22,29, 31,34
	40	柯诺辛碱 (corynoxine)	钩藤、大叶钩藤、毛钩藤、 华钩藤、无柄果钩藤	带钩茎枝、叶	14,18,24,27,28,30, 31,34
	41	18,19-dehydrocorynoxinic acid	钩藤	叶	3
	42	22-O-demethyl-22-O-β-D-glucopynosyl-isocorynoxine	钩藤	叶	23
	43	钩藤碱 N-氧化物 (rhynchophylline N-oxide)	华钩藤、钩藤	带钩茎枝	23,37
	44	柯诺辛因碱/去氢钩藤碱 N-氧化物 (corynoxine N-oxide)	钩藤	带钩茎枝	23
	45	异钩藤碱 N-氧化物 (isorhynchophylline N-oxide)	华钩藤、钩藤、大叶钩藤	带钩茎枝	23,37
	46	异柯诺辛因碱/异去氢钩藤碱 N-氧化物 (isocorynoxine N-oxide)	钩藤	带钩茎枝	23
	47	macrophylline A	大叶钩藤	地上部分	18
	48	macrophylline B	大叶钩藤	地上部分	18
五环单萜吲哚	49	19-表-3-异-阿马利新/3-异-19-表-四氢蛇根碱 (19- epi-3-iso-ajmalicine)	毛钩藤	叶	30
	50	3-异-阿马利新 (3-iso-ajmalicine)	毛钩藤、大叶钩藤	叶	21,30
	51	阿马利新 (ajmalicine)	华钩藤	带钩茎枝	11
	52	19-表-阿马利新 (19-epi-ajmalicine)	毛钩藤	带钩茎枝	11
	53	阿枯米精 (akuammigine)	钩藤、无柄果钩藤	带钩茎枝	12,15,17
	54	tetrahydroalstonine	钩藤	带钩茎枝	22
	55	β-育亨宾碱 (β-yohimbine)	华钩藤	带钩茎枝	11
	56	育亨宾碱 (yohimbine)	钩藤、华钩藤	带钩茎枝	11
	57	tetrahydroalstonine N-oxide	钩藤	带钩茎枝	11
	58	喜果苷 (vincosamide/vincoside lactam)	钩藤	叶、带钩茎枝	14,16,22,25,29,34
	59	斯垂特萨米碱/异长春花苷内酰胺 (strictosamide/ strictosidine lactam)	钩藤	带钩茎枝	14-16,22,23,34
	60	rhynchophylloside F	钩藤	带钩茎枝	35
	61	喜果苷 A (18,19-hydroxyvincosamide)	钩藤	叶	1
	62	rhynchophylloside G	钩藤	带钩茎枝	35
	63	rhynchophylloside H	钩藤	带钩茎枝	35
	64	rhynchophylloside J	钩藤	带钩茎枝	35
	65	rhynchophylloside K	钩藤	带钩茎枝	35
	66	rhynchophylloside L	钩藤	带钩茎枝	35
	67	rhynchophylloside I	钩藤	带钩茎枝	35
	68	钩藤芬碱 (rhynchophine)	钩藤	带钩茎枝	11
	69	2'-O-β-D-glucopyranosyl-11-hydroxyvincoside lactam	钩藤	叶	23
五环单萜氧化 吲哚	70	rhynchophylloside A	钩藤	带钩茎枝	35
	71	rhynchophylloside C	钩藤	带钩茎枝	35
	72	rhynchophylloside D	钩藤	带钩茎枝	35

续表 1

类别	编号	名称	植物来源	部位	文献
五环单萜氧化吡啶	73	rhynchophylloside E	钩藤	带钩茎枝	35
	74	异翅柄钩藤酸 (isopteropodic acid)	华钩藤	带钩茎枝	26,33
	75	异翅柄钩藤碱/异翅果定碱/台钩藤碱 E (uncarine E/isopteropodine)	华钩藤	带钩茎枝	33
	76	台钩藤碱 A (uncarine A)	毛钩藤、无柄果钩藤	叶	30,38-39
	77	异帽柱木碱 (isomitraphylline)	毛钩藤、无柄果钩藤	带钩茎枝	30,40
	78	异帽柱木菲酸 (isomitraphyllic acid)	毛钩藤、华钩藤	叶	26,30
	79	台钩藤碱 D/丽叶碱 (uncarine D/speciophylline)	华钩藤	带钩茎枝	9
	80	uncaric acid A	毛钩藤	带钩茎枝	41
	81	异帽柱木菲酸 (16→1)-β-D-吡喃葡萄糖酯苷[isomitraphyllic acid (16→1)-β-D-glucopyranosyl ester]	华钩藤	带钩茎枝	9
	82	翅柄钩藤碱 N-氧化物 (uncarine C N-oxide)	华钩藤	带钩茎枝	11
	83	帽柱木碱 N-氧化物 (mitraphylline N-oxide)	华钩藤、毛钩藤、无柄果钩藤	带钩茎枝	11
	84	台钩藤碱 F N-氧化物 (uncarine F N-oxide)	华钩藤	带钩茎枝	9
	85	台钩藤碱 B N-氧化物 (uncarine B N-oxide)	毛钩藤	带钩茎枝	39
	86	翅柄钩藤酸 (pteropodic acid)	华钩藤	带钩茎枝	26,33
	87	帽柱木酸/帽柱木菲酸 (mitraphyllic acid)	华钩藤	带钩茎枝	26
	88	翅柄钩藤碱/翅果定碱 (uncarine C/pteropodine)	华钩藤、大叶钩藤	带钩茎枝	33,37,42
	89	帽柱木碱/帽柱木菲碱 (mitraphylline)	华钩藤、毛钩藤、无柄果钩藤	带钩茎枝	30,33,40
	90	台钩藤碱 B (uncarine B/formosanine)	毛钩藤、无柄果钩藤、大叶钩藤	叶	21,30,39
	91	台钩藤碱 F (uncarine F)	华钩藤、无柄果钩藤	带钩茎枝	9
	92	帽柱木菲酸 (16→1)-β-D-吡喃葡萄糖酯苷[mitraphyllic acid (16→1)-β-D-glucopyranosyl ester]	华钩藤	带钩茎枝	9
	93	异帽柱木碱 N-氧化物 (isomitraphylline N-oxide)	无柄果钩藤	带钩茎枝	40
	94	异翅柄钩藤碱 N-氧化物/异翅果定碱 N-氧化物 (uncarine E N-oxide/isopteropodine N-oxide)	华钩藤	带钩茎枝	9
	95	台钩藤碱 D N-氧化物/丽叶碱 N-氧化物 (uncarine D N-oxide/speciophylline N-oxide)	华钩藤	带钩茎枝	9
卡丹宾型	96	卡丹宾碱 (cadambine)	钩藤、华钩藤	带钩茎枝	14-16,22,25,34
	97	3α-二氢卡丹宾碱 (3α-dihydrocadambine)	钩藤、华钩藤	带钩茎枝	13-16,22,34
	98	3β-异二氢卡丹宾碱 (3β-isodihydrocadambine)	华钩藤	带钩茎枝	15
其他类型	99	hirsutaside A	毛钩藤	叶	41
	100	牛眼马钱亭 (angustine)	钩藤	带钩茎枝	9,11
	101	安枯斯特定碱 (angustidine)	钩藤	带钩茎枝	9,11
	102	牛眼马钱灵/安枯斯特林碱 (angustoline)	钩藤	带钩茎枝	9,11
	103	(+)-(7R)-3-氧-7-羟基-3,7-裂环二氢钩藤碱[(+)-(7R)-3-oxo-7-hydroxy-3,7-seco-dihydrorhynchohylline]	钩藤	带钩茎枝	2
	104	(+)-(7R)-3-氧-7-羟基-3,7-裂环钩藤碱[(+)-(7R)-3-oxo-7-hydroxy-3,7-seco-rhynchohylline]	钩藤	带钩茎枝	2
	105	(+)-(7S)-3-氧-7-羟基-3,7-裂环二氢钩藤碱[(+)-(7S)-3-oxo-7-hydroxy-3,7-seco-dihydrorhynchohylline]	钩藤	带钩茎枝	2
	106	(+)-(7S)-3-氧-7-羟基-3,7-裂环钩藤碱[(+)-(7S)-3-oxo-7-hydroxy-3,7-seco-rhynchohylline]	钩藤	带钩茎枝	2
	107	uncarialin D	钩藤	带钩茎枝	22



47



57

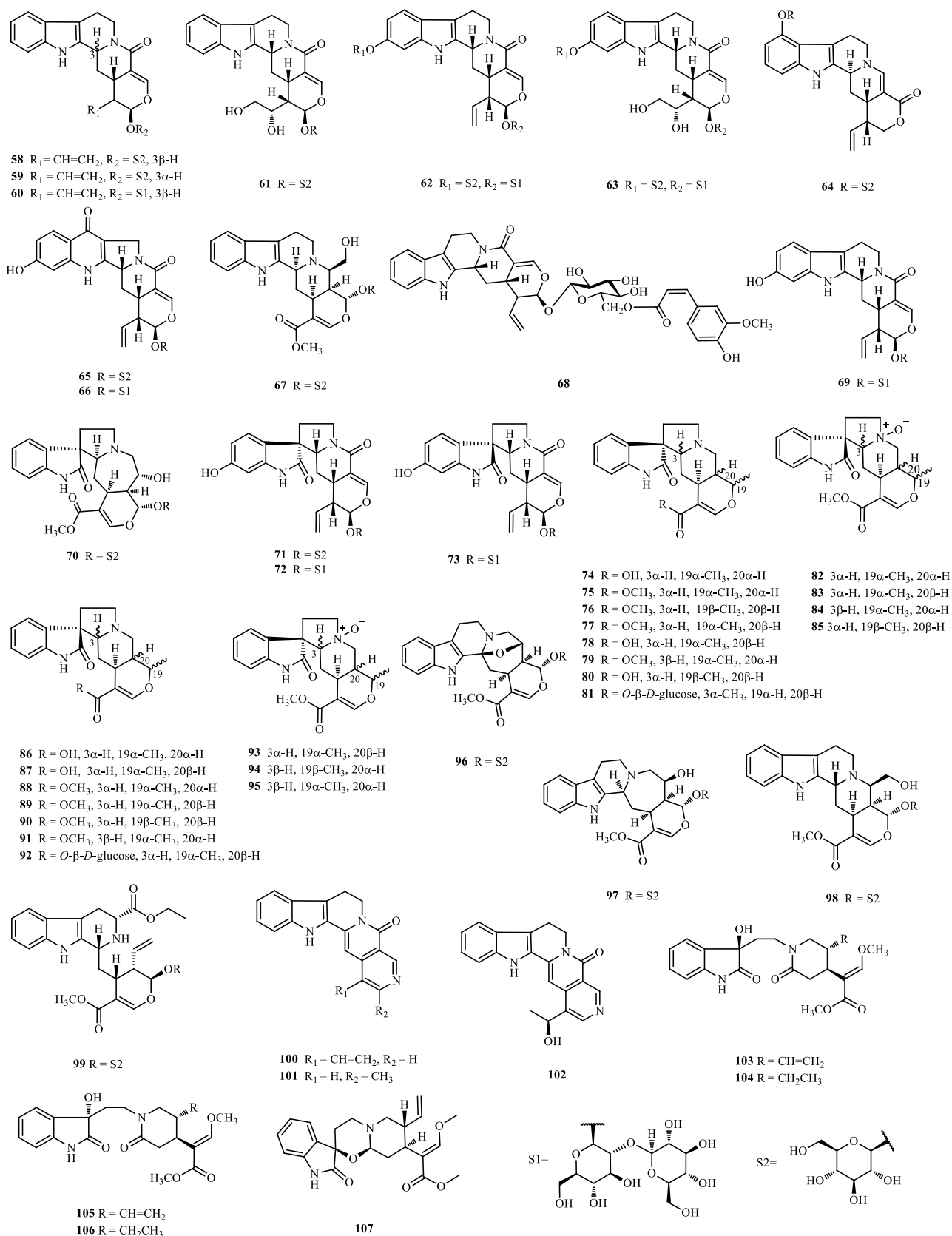


图 2 中药钩藤中单萜吲哚类生物碱的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of monoterpenoid indole alkaloids from *Uncariae Ramulus Cum Uncis*

2.1 心血管系统作用

2.1.1 降压作用 高血压是指以体循环动脉血压(收缩压和/或舒张压)增高为主要特征,同时伴有、脑、肾等器官功能或器质性损害的一种慢性心血管系统疾病。钩藤为临床治疗高血压的常用中药之一,目前已有众多研究报道表明钩藤中的生物碱类成分是钩藤降压的主要活性成分,其对原发性高血压、自发性高血压及肾性高血压等均具有良好的治疗作用。钩藤中的生物碱可通过扩张血管、保护血管内皮细胞、提高心肌组织抗氧化能力和降低神经递质分泌等方式来实现,多呈现出一定的剂量相关性^[4,46-51]。

2.1.2 抗动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是一种涉及大、中动脉内膜的由多种因素所致的慢性炎症性疾病。李超等^[52]以细胞自噬为切入点,通过氧化应激诱导炎症反应研究钩藤总生物碱对血管内皮细胞的保护作用。研究发现,钩藤总生物碱可通过增强自噬以减轻氧化应激诱导的炎症反应,从而为心血管系统疾病的治疗提供参考依据。此外,钩藤中的主要单萜吲哚类生物碱单体钩藤碱也可通过抗血栓形成、抗凝血和抑制血小板聚集等作用机制发挥抗动脉粥样硬化的作用^[53]。

2.1.3 抗心肌肥大 心肌肥大是以心肌细胞体积增大、细胞间质组织增生,而无细胞分裂为特征的由多种病理因素所诱发的一种心血管系统疾病。徐洋等^[54]、宋婷婷^[55]采用原代心肌细胞考察异钩藤碱对心肌肥大的抑制作用,研究结果显示异钩藤碱具有较好的抗心肌肥大作用,其作用的发挥可能与抑制细胞外信号调节激酶-2 (extracellular signal regulated kinase-2, ERK-2) mRNA、升高丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1 蛋白表达和调控核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路密切相关。还有研究表明异钩藤碱还可通过调控核因子 E2 相关因子 2 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路来发挥抗心肌肥大作用^[44]。何娜等^[56]发现钩藤碱也具有抑制心肌肥大的作用,且其作用机制与异钩藤碱类似,均与抑制钙调磷酸酶和 ERK-2 mRNA 的表达有关。

2.1.4 其他 此外,也有研究发现钩藤生物碱可通过阻滞钙离子内流,抑制多离子通道和血管内皮细胞 β -半乳糖苷酶和端粒酶活性的相关表达等方式,达到抗心率失常和抑制细胞衰老的作用^[57-58]。钩藤碱还可通过增强自噬,降低肿瘤坏死因子- α (tumor

necrosis factor- α , TNF- α) 介导的人脐静脉内皮细胞凝血相关因子的表达,抑制血管内皮炎症性损伤时血栓前状态的发生^[45]。钩藤碱还可通过调控心肌细胞中钙离子和线粒体膜电位水平,抑制心肌细胞凋亡,降低氧化应激和线粒体通透性转换孔水平,从而发挥抗心肌缺血再灌注损伤的作用^[59]。

2.2 中枢神经系统作用

2.2.1 镇静、催眠 陈志杰等^[2]研究发现钩藤、大叶钩藤、毛钩藤和侯钩藤的茎枝及叶提取物均可显著抑制小鼠自主活动次数、延长戊巴比妥阈下剂量诱导小鼠睡眠时间、减少土的宁致小鼠惊厥死亡数目,且中枢抑制作用强度与其所含的生物碱含量具有一定的剂量相关性。此外,实验结果还提示钩藤植物除传统药用部位钩藤带钩茎枝外,其他部位如叶也具有较好的活性。韦芳芳等^[60]对钩藤吲哚类生物碱和氧化吲哚生物碱类成分的镇静、催眠作用展开探讨,研究结果发现上述 2 类生物碱成分均可显著减少小鼠自主活动的时间,氧化吲哚类生物碱还可显著增加小鼠睡眠个数,但吲哚类生物碱则对阈下剂量戊巴比妥睡眠小鼠个数没有影响,这提示钩藤中不同类型生物碱成分发挥镇静、催眠的作用机制可能有所差异。

2.2.2 抗惊厥 惊厥俗称抽筋、抽风、惊风,也称抽搐,是以出现肢体节律性运动(抽搐)、昏迷为主要特征的一种中枢神经系统疾病,多见于儿童,主要表现为阵发性四肢和面部肌肉抽动,同时多伴有两侧眼球上翻、凝视或斜视等。王常普等^[61]研究发现不同剂量钩藤碱干预后的幼年大鼠脑组织中 Toll 样受体 4 的表达水平与模型组相比显著降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性也有所增强,提示钩藤碱具有较好的抗惊厥作用,且具有一定的剂量相关性。蔡小其等^[62]基于网络药理学对钩藤的抗惊厥作用机制展开了探讨,研究结果显示生物碱类成分是钩藤治疗高热惊厥的主要物质基础,其抗惊厥作用的发挥涉及白细胞介素-17、磷脂酰肌醇和 TNF- α 等多个信号通路。

2.2.3 抗癫痫 癫痫是由于大脑神经元突发性异常放电而导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性神经性疾病,其发病病因复杂多样。严瑶瑶^[63]采用自由落体法制备闭合性创伤性脑损伤模型,考察钩藤碱对创伤性脑损伤小鼠早期癫痫的影响,研究结果发现钩藤碱可通过缩短脑损伤小鼠延长强直性和阵发性癫痫发作潜伏期,抑制脑部异常放电,减轻脑水

肿程度等途径发挥抗癫痫作用。此外,钩藤碱还可下调炎症及凋亡相关因子、S100B 蛋白与晚期糖基化终产物受体的表达,抑制持续性钠电流、N-甲基-D-天冬氨酸受体和星形胶质细胞的活化和增殖,最终实现抗癫痫效果^[64-65]。Xie 等^[66]采用电生理技术对钩藤生物碱缙籽嗉甲醚 (geissoschizine methyl ether) 抗癫痫作用及机制展开探讨,结果发现其具有较好的抗癫痫活性,可通过抑制多种神经通道发挥抗癫痫作用。

2.2.4 抗抑郁 抑郁症是一种以心境低落为主要特征的精神障碍性疾病,随着生活节奏和社会压力的渐增,抑郁症也成为目前全球多发病之一。研究发现,钩藤生物碱类成分可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,激活 5-羟色胺 1A 受体,调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶 3 β (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/glycogen synthase kinase-3, PI3K/Akt/GSK-3 β) 通路,增强神经营养因子和减少神经炎症等多种途径发挥抗抑郁作用^[43,67-69]。

2.2.5 抗阿尔茨海默病 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是发病率最高的以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的一种神经退行性疾病。研究发现,以钩藤为主药的钩藤散能够显著提高脑指数,其可通过抑制单胺氧化酶-B (monoamine oxidase-B, MAO-B) 的活性,增强脂质过氧化物清除能力,减少乳酸脱氢酶泄露,维持一氧化氮的正常水平而起到保护脑神经细胞,治疗痴呆^[70]。此外,为进一步明确钩藤抗 AD 的药效物质基础,研究发现钩藤的水提物、乙醇提取物、钩藤总碱及部分钩藤单体生物碱可通过改善胆碱能系统、减少 β -淀粉样蛋白沉积等方式改善 AD 模型大鼠的学习记忆能力,提示钩藤生物碱类成分有望为治疗 AD 认知障碍的有效候选药物^[6,71-76]。

2.2.6 抗帕金森病 帕金森病是以静止性震颤、肌肉僵直、运动迟缓和姿势反射性受阻为临床表现的一种常见的神经退行性疾病。天麻钩藤饮是以钩藤为主药的传统中药复方,彭伟等^[77]发现天麻钩藤饮可通过上调纹状体神经细胞自噬活性,清除过量 α -突触核蛋白发挥神经保护作用,对帕金森病的防治具有一定疗效。卢芳等^[78]、Lan 等^[79]考察了钩藤提取物对帕金森病模型小鼠的神经保护作用,研究发现钩藤提取物对帕金森病模型小鼠的神经保护作用是通过调控 MAPK、PI3K/Akt 信号通路,抑制热休

克蛋白 90 表达,清除氧自由基和提高机体抗氧化能力等方式而实现。此外,钩藤碱还可通过调节纹状体多巴胺、SOD 和丙二醛水平等方式来治疗帕金森病^[80]。

2.2.7 抗缺血性脑损伤 缺血性脑损伤疾病是由于各种血管性病因所致脑组织局灶性损伤的一种脑血管疾病,其中脑缺血再灌注损伤最为频发。研究发现,钩藤中的生物碱成分对脑缺血再灌注损伤具有较好的保护作用,可通过抑制自由基生成和钙离子内流、减少脑组织中一氧化氮的含量和调节中枢神经递质及相应受体等一系列方式实现^[7,81-82]。此外,研究发现不同类型的单萜吲哚类生物碱成分可通过不同途径实现对脑缺血再灌注损伤疾病的治疗作用^[60]。

2.2.8 其他 钩藤中的生物碱成分对于中枢神经系统的研究日益增多,除上述药理活性外,研究发现钩藤碱可以通过调节 MAO 及脑源性神经营养因子的活性以促进多巴胺能神经元代谢而对儿童注意力缺陷多动障碍的治疗具有良好的疗效^[83]。此外,钩藤中的主要成分钩藤碱还可通过抑制脂多糖诱导的 TNF- α 和白介素-1 β 等炎症因子的释放起到神经元保护作用^[84]。

2.3 抗癌作用

癌症是一种以脏腑组织发生异常增生为基本病理体征的多种恶性肿瘤的统称,是全球发病率和死亡率增长最高的疾病之一。研究发现钩藤生物碱的抗癌谱较为广泛,可抑制人肝癌 HepG2 细胞、人乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞、人口腔上皮癌 KB 细胞、人肺癌 A549 细胞、人非小细胞肺癌 NCI-H1299 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞、人正常乳腺上皮 MCF-10A 细胞和小鼠乳腺癌 4T1 细胞等多种癌细胞的生长和增殖^[85-88]。黄器伟等^[86]、Zhang 等^[88]研究发现毛钩藤碱可显著抑制人乳腺癌细胞和肺癌细胞的活性,其作用的发挥可能与降低 B 淋巴细胞瘤-2 基因与 Bcl-2 相关 X 蛋白比值,引起线粒体通透性转换孔持续开放和细胞色素 C 释放等有关。Lee 等^[5]研究发现与其他肿瘤细胞相比,钩藤碱对人肝癌 HepG2 细胞的细胞毒作用更为明显,可通过调节肝癌细胞中的多个信号级联反应而发挥抗癌和抗癌细胞转移作用。

2.4 逆转肿瘤细胞多药耐药性

多药耐药是指肿瘤细胞长期接触某一种抗肿瘤药物后,在对该药产生抗药性时也会对其他结构

和功能不同的抗肿瘤药物产生交叉耐药性,这是导致肿瘤化疗失败的主要原因之一。郭晓敏等^[89]研究发现大叶钩藤提取物相较于钩藤和华钩藤 2 种基原钩藤的提取物对肝癌耐药细胞株 HepG2/ADM 具有更为显著逆转作用,其中的单体化合物柯诺辛碱亦具有成为肿瘤耐药逆转剂的研究潜力。周于禄等^[90]发现当加入 1.5 mg/L 异钩藤碱后, A549/DDP 细胞对化疗药物的耐药逆转倍数成倍增加。异钩藤碱耐药的逆转强弱与给药剂量密切相关,其逆转机制可能与增加细胞内化疗药物的蓄积从而诱导细胞凋亡有关。黄宝媛^[91]研究发现钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱、毛钩藤碱和去氢毛钩藤碱 6 个单体成分及生物碱提取物均具有逆转肿瘤多药耐药活性,其中异去氢钩藤碱的逆转能力最强,主要是通过减少抗肿瘤药物的外排,增加细胞内药物的累积而发挥其逆转肿瘤多药耐药活性。

2.5 其他

除上述药理作用外,钩藤总生物碱还具有显著的抗氧化作用,尹文清等^[92]在对钩藤 4 种不同溶剂提取物及总生物碱部位抗氧化作用的研究中,发现钩藤不同溶剂提取物及总生物碱均具有较强的抗氧化能力,抗氧化能力强弱依次为乙醇提取物>醋酸乙酯提取物>氯仿提取物>总生物碱>石油醚提取物,且具有一定量效关系。此外, Hishiki 等^[93]研究发现钩藤提取物中的毛钩藤碱对登革热病毒具有明显的抑制作用,可抑制病毒粒子组装、出芽或释放步骤,但不抑制病毒转译和复制步骤,是治疗登革热病毒的潜在候选药物。Zhu 等^[94]发现异钩藤碱还可通过抑制气管平滑肌细胞的增殖而发挥抗哮喘作用,作用机制可能与抑制人叉头框蛋白 C1/NF- κ B 信号通路的激活有关。

3 结语与展望

目前,已从钩藤的带钩茎枝、叶和根中分离得到上百种结构类型不同的化学成分,其中生物碱类成分因其活性多样一直受到国内外研究学者的广泛关注^[8-9]。查阅近 30 年来钩藤中生物碱类化学成分的相关报道,发现其所含生物碱类型主要为单萜吲哚类生物碱。为明确钩藤中单萜吲哚类生物碱的结构特征和药理活性的研究进展,本文以结构类型分类,对不同基原钩藤中的单萜吲哚类生物碱进行归纳总结,发现钩藤中生物碱类化学成分的研究多集中于钩藤这一单一基原,而对大叶钩藤、毛钩藤、华钩藤和无柄果钩藤这 4 种基原植物的化学成分研

究相对较少,且从中分离鉴定的化合物大多为已知成分,故中药钩藤化学成分研究还有待于针对其他 4 种基原植物进一步深入开展。此外,生物碱类成分的化学结构往往因存在多个手性中心而使其结构具有不稳定性的特点,钩藤中的单萜吲哚类生物碱同样如此,结构易受温度、pH 值和溶剂极性等多种因素的影响,这也导致了目前钩藤生物碱类成分分离工作的困难,如何解决这一难题是发现更多新颖结构生物碱类成分的突破口与关键。

钩藤为我国常用中药,用药历史悠久,早年间多为儿童用药,近几年研究发现钩藤在心血管和神经系统疾病等方面均具有较好的治疗效果^[7,45]。随着对钩藤药理作用研究的不断深入,其发挥疗效的物质基础及其作用靶点、作用机制亦在逐步明确。通过检索钩藤药理活性方面的研究报道,发现单萜吲哚类生物碱成分是其发挥疗效的主要物质基础,且可通过不同靶点与机制作用于多种疾病。此外还发现对钩藤药理活性的研究多见于总生物碱部位或钩藤碱、异钩藤碱等常见生物碱单体,而其他类型生物碱的药理活性和作用机制研究几乎未见报道,尚有待于进一步深入开展。

综上所述,钩藤中单萜吲哚类生物碱成分因结构类型多样、药理活性广泛吸引了国内外学者的广泛关注。但纵观近年来钩藤中单萜吲哚类生物碱成分的化学成分及药理作用研究,虽已取得一定的研究进展与成果,但仍存在较大的研究空间。本文通过对近 30 年来钩藤中单萜吲哚类生物碱的化学成分及药理活性研究进行综述,以期为钩藤及其单萜吲哚类生物碱成分的深入研究和开发提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李汝鑫,程锦堂,焦梦娇,等. 钩藤叶化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1499-1505.
- [2] 陈志杰,严愉妙,周玉婷,等. 4 种钩藤植物带钩茎枝和叶提取物对中枢抑制作用的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 157-160.
- [3] Yuan D, Ma B, Wu C F, *et al.* Alkaloids from the leaves of *Uncaria rhynchophylla* and their inhibitory activity on NO production in lipopolysaccharide-activated microglia [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1271-1274.
- [4] 田丽娜,高华武,龙子江,等. 钩藤碱对自发性高血压大鼠的降压作用及其对血管的调节机制探讨 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2210-2213.
- [5] Lee H, Baek S H, Lee J H, *et al.* Isorhynchophylline, a

- potent plant alkaloid, induces apoptotic and anti-metastatic effects in human hepatocellular carcinoma cells through the modulation of diverse cell signaling cascades [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): E1095.
- [6] Yang Y, Ji W G, Zhu Z R, *et al.* Rhynchophylline suppresses soluble A β 1-42-induced impairment of spatial cognition function via inhibiting excessive activation of extrasynaptic NR2B-containing NMDA receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 135: 100-112.
- [7] 韦芳芳, 曾常青, 赵宇红, 等. 钩藤神经保护机制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2603-2607.
- [8] Ndagijimana A, Wang X M, Pan G X, *et al.* A review on indole alkaloids isolated from *Uncaria rhynchophylla* and their pharmacological studies [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 35-47.
- [9] 张建钢, 陈纪军, 耿长安. 《中国药典》收录的钩藤基原植物吲哚生物碱研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4): 685-695.
- [10] 蔡建, 郭庆兰, 李若斐, 等. 钩藤水提取物中的生物碱类成分 [J]. 药学报, 2019, 54(6): 1075-1081.
- [11] 王江恺, 刘建利. 钩藤属植物中吲哚生物碱的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(4): 776-788.
- [12] Laus G, Teppner H. The alkaloids of an *Uncaria rhynchophylla* (Rubiaceae-Coptosapelteae) [J]. *Phyton Ann Rei Bot*, 1996, 36(2): 185-196.
- [13] Kohda H, Namera A, Koyama A, *et al.* Indole alkaloid production in callus cultures of *Uncaria rhynchophylla* (MIQ.) MIQUEL [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44(2): 352-357.
- [14] 辛文波, 俞桂新, 王峥涛. 钩藤生物碱类成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 204-207.
- [15] Qi W, Yue S J, Sun J H, *et al.* Alkaloids from the hook-bearing branch of *Uncaria rhynchophylla* and their neuroprotective effects against glutamate-induced HT22 cell death [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(8): 876-883.
- [16] Jiang W W, Su J, Wu X D, *et al.* Geissoschizine methyl ether N-oxide, a new alkaloid with antiacetylcholinesterase activity from *Uncaria rhynchophylla* [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(9): 842-847.
- [17] Guo Q, Yang H S, Liu X Y, *et al.* New zwitterionic monoterpene indole alkaloids from *Uncaria rhynchophylla* [J]. *Fitoterapia*, 2018, 127: 47-55.
- [18] Wang K, Zhou X Y, Wang Y Y, *et al.* Macrophyllonium and macrophyllines A and B, oxindole alkaloids from *Uncaria macrophylla* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(1): 12-15.
- [19] 傅淋然. 三种药用植物的化学成分及生物防治活性研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2015.
- [20] Kong F D, Ma Q Y, Huang S Z, *et al.* Tetracyclic indole alkaloids with antinematode activity from *Uncaria rhynchophylla* [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(12): 1403-1408.
- [21] 刘芳鑫. 两种药用植物节节草和大叶钩藤的化学成分研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [22] Liang J H, Luan Z L, Tian X G, *et al.* Uncarialins A-I, monoterpene indole alkaloids from *Uncaria rhynchophylla* as natural agonists of the 5-HT_{1A} receptor [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(12): 3302-3310.
- [23] Ma B, Wu C F, Yang J Y, *et al.* Three new alkaloids from the leaves of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2009, 92(8): 1575-1585.
- [24] Sakakibara I, Terabayashi S, Kubo M, *et al.* Effect on locomotion of indole alkaloids from the hooks of *Uncaria* plants [J]. *Phytomedicine*, 1999, 6(3): 163-168.
- [25] 焦扬, 王模强, 华丹, 等. 中药钩藤化学成分研究 [J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(2): 107-109.
- [26] 史玉俊. 华钩藤中的羟吲哚生物碱 [J]. 中草药, 1994, 25(12): 653.
- [27] Phillipson J D, Hemingway S R. Oxindole alkaloids from *Uncaria macrophylla* [J]. *Phytochemistry*, 1973, 12(11): 2795-2798.
- [28] 张竣, 杨成金, 吴大刚. 钩藤的化学成分研究(III) [J]. 中草药, 1999, 30(1): 12-14.
- [29] 汪冰, 袁丹, 马斌, 等. 钩藤叶化学成分的研究 [J]. 中国药物化学杂志, 2006, 16(6): 369-372, 322.
- [30] 辛文波, 顾平, 俞桂新, 等. 毛钩藤叶生物碱成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(17): 2124-2128.
- [31] 郑嘉宁, 王定勇. 大叶钩藤生物碱类化学成分研究 [J]. 中医药导报, 2009, 15(1): 80-81.
- [32] 李国成, 伍俊妍, 刘韬. 大叶钩藤根的化学成分研究 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(S1): 1193-1195.
- [33] 张楠. 华钩藤中生物碱的分离 [D]. 贵阳: 贵州师范大学, 2014.
- [34] 吴伟明, 李志峰, 欧阳辉, 等. 钩藤化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 56-58.
- [35] Guo Q, Si X L, Shi Y T, *et al.* Glucoconjugated monoterpene indole alkaloids from *Uncaria rhynchophylla* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(12): 3288-3301.
- [36] Zhang Q, Chen L, Hu L J, *et al.* Two new ortho benzoquinones from *Uncaria rhynchophylla* [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(3): 232-235.
- [37] 许丹丹, 莫志贤. 钩藤与绒毛钩藤的化学成分及药理作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(4): 311-314.
- [38] Wu T S, Chan Y Y. Constituents of leaves of *Uncaria hirsuta* Haviland [J]. *J Chin Chem Soc Taip*, 1994, 41(2): 209-212.
- [39] Pan H Q, Yang W Z, Zhao D, *et al.* New monoterpene indole alkaloid derivatives from the stems of *Uncaria*

- hirsuta* Havil. and their cytotoxicity and tandem mass spectrometric fragmentation [J]. *Fitoterapia*, 2017, 116: 85-92.
- [40] 张茂娟, 刘冰, 安彦峰, 等. 白钩藤的化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 175-180.
- [41] Xin W B, Chou G X, Wang Z T. Two new alkaloids from the leaves of *Uncaria hirsuta* Haviland [J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(8): 931-933.
- [42] 宋欣濛, 薛睿, 季宇彬. 钩藤中吲哚类生物碱化学成分及药理活性研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(5): 64-68.
- [43] 刘松林, 徐玉秀, 黄燕俊, 等. 钩藤总生物碱对慢性束缚应激小鼠的抗抑郁作用 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(1): 72-76.
- [44] Zhang Y T, Cui Y Q, Dai S, *et al.* Isorhynchophylline enhances Nrf2 and inhibits MAPK pathway in cardiac hypertrophy [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, 393(2): 203-212.
- [45] 李超, 蔺琳, 张蕾, 等. 钩藤碱增强自噬改善 TNF- α 介导的血管内皮细胞血栓前状态的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5224-5229.
- [46] Loh Y C, Ch'ng Y S, Tan C S, *et al.* Mechanisms of action of *Uncaria rhynchophylla* ethanolic extract for its vasodilatory effects [J]. *J Med Food*, 2017, 20(9): 895-911.
- [47] 周继胡, 丁涛, 温富春, 等. 钩藤总生物碱胶囊降压作用研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(6): 1117-1118.
- [48] 霍青. 钩藤总生物碱干预高血压血管重塑及保护血管内皮细胞功能的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [49] 宋纯清, 樊懿, 黄伟晖, 等. 钩藤中不同成分降压作用的差异 [J]. 中草药, 2000, 31(10): 762-763.
- [50] 程贤琨. 钩藤碱对肾性高血压大鼠心肌肥厚的改善作用及其作用机制研究 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2019.
- [51] Hao H F, Liu L M, Pan C S, *et al.* Rhynchophylline ameliorates endothelial dysfunction via src-PI3K/Akt-eNOS cascade in the cultured intrarenal arteries of spontaneous hypertensive rats [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 928.
- [52] 李超, 杨雯晴, 王宇, 等. 钩藤总生物碱增强自噬降低氧化应激诱导的内皮细胞炎症反应 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2137-2141.
- [53] 乔秋杰, 王玲, 张忠, 等. 钩藤碱对血栓形成及血液流变学影响的实验研究 [J]. 中医学报, 2014, 29(3): 370-371.
- [54] 徐洋, 李强, 侯化化, 等. 异钩藤碱通过下调 CaN、ERK2 和上调 MKP-1 的表达抑制大鼠心肌细胞肥大 [J]. 遵义医学院学报, 2013, 36(3): 210-213.
- [55] 宋婷婷. 异钩藤碱对血管紧张素 II 诱导大鼠心肌细胞肥大的影响及机制 [J]. 山东医药, 2017, 57(38): 44-47.
- [56] 何娜, 孙安盛, 吴芹, 等. 钩藤碱对血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大的抑制作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(4): 255-260.
- [57] Gan R T, Dong G, Yu J B, *et al.* Protective effects of isorhynchophylline on cardiac arrhythmias in rats and Guinea pigs [J]. *Planta Med*, 2011, 77(13): 1477-1481.
- [58] 张蕴慧, 李运伦, 赵婧, 等. 钩藤总生物碱对自发性高血压大鼠血管内皮细胞 β -半乳糖苷酶和端粒酶活性的影响 [J]. 山西中医, 2011, 27(8): 44-45.
- [59] Qin Q J, Cui L Q, Li P, *et al.* Rhynchophylline ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through the modulation of mitochondrial mechanisms to mediate myocardial apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2581-2590.
- [60] 韦芳芳. 两类钩藤生物碱在催眠及其神经细胞保护作用研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2014.
- [61] 王常普, 蔡小平. 钩藤碱对惊厥持续状态幼年大鼠血清 SOD 水平和海马组织 TLR4 表达的影响 [J]. 新中医, 2018, 50(3): 6-9.
- [62] 蔡小其, 伦龙威, 李盼, 等. 基于网络药理学探讨钩藤治疗高热惊厥的作用机制 [J]. 中国中西医结合儿科学, 2020, 12(4): 298-303.
- [63] 严瑶瑶. 钩藤碱对脑损伤小鼠早期癫痫的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [64] Tang N Y, Lin Y W, Ho T Y, *et al.* Long-term intake of *Uncaria rhynchophylla* reduces S100B and RAGE protein levels in kainic acid-induced epileptic seizures rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 9732854.
- [65] Shao H, Yang Y, Mi Z, *et al.* Anticonvulsant effect of Rhynchophylline involved in the inhibition of persistent sodium current and NMDA receptor current in the pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy [J]. *Neuroscience*, 2016, 337: 355-369.
- [66] Xie Z Q, Tian X T, Zheng Y M, *et al.* Antiepileptic geissoschizine methyl ether is an inhibitor of multiple neuronal channels [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(5): 629-637.
- [67] 李影雄, 马存, 刘林生, 等. 大叶钩藤总生物碱抗抑郁作用初步研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(15): 15-17.
- [68] Xian Y F, Ip S P, Li H Q, *et al.* Isorhynchophylline exerts antidepressant-like effects in mice via modulating neuroinflammation and neurotrophins: Involvement of the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33(9): 10393-10408.
- [69] Qiao Y L, Zhou J J, Liang J H, *et al.* *Uncaria rhynchophylla* ameliorates unpredictable chronic mild

- stress-induced depression in mice via activating 5-HT1A receptor: Insights from transcriptomics [J]. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153436.
- [70] 黄厚才, 钟荣玲, 曹鹏, 等. 钩藤散对 AlCl_3 所致老年痴呆模型鼠的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(5): 553-556.
- [71] 苏华, 何飞, 韦桂宁, 等. 钩藤总碱治疗阿尔茨海默病的药理作用研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25(21): 48-51.
- [72] 王海波, 王波, 邸学, 等. 钩藤生物碱部位对 AD 大鼠学习记忆作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1027-1029.
- [73] Shin S J, Jeong Y, Jeon S G, *et al.* *Uncaria rhynchophylla* ameliorates amyloid beta deposition and amyloid beta-mediated pathology in 5XFAD mice [J]. *Neurochem Int*, 2018, 121: 114-124.
- [74] Shao H, Mi Z, Ji W G, *et al.* Rhynchophylline protects against the amyloid β -induced increase of spontaneous discharges in the hippocampal CA1 region of rats [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(11): 2365-2373.
- [75] Xian Y F, Lin Z X, Zhao M, *et al.* *Uncaria rhynchophylla* ameliorates cognitive deficits induced by D-galactose in mice [J]. *Planta Med*, 2011, 77(18): 1977-1983.
- [76] Lin C M, Lin Y T, Lee T L, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of the neuroprotective activity of *Uncaria hirsuta* Haviland [J]. *J Food Drug Anal*, 2020, 28(1): 147-158.
- [77] 彭伟, 张立娟, 张倩, 等. 天麻钩藤饮对帕金森病模型大鼠纹状体 α -突触核蛋白含量及自噬相关蛋白 Beclin1、LC3B 表达的影响 [J]. 中医杂志, 2018, 59(14): 1228-1231.
- [78] 卢芳, 井月娥, 任燕冬, 等. 钩藤提取物对 MPTP 诱导帕金森病模型小鼠神经元的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(4): 57-60.
- [79] Lan Y L, Zhou J J, Liu J, *et al.* *Uncaria rhynchophylla* ameliorates Parkinson's disease by inhibiting HSP90 expression: Insights from quantitative proteomics [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1453-1464.
- [80] 王向明, 陆学胜. 钩藤碱对帕金森大鼠脑内 SOD、DA、MDA 表达的调节作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(6): 730-731.
- [81] 谢堂光. 钩藤对大鼠脑缺血模型的治疗作用及化学成分分析 [D]. 北京: 首都师范大学, 2009.
- [82] 高丽娜, 宋宇, 徐薇, 等. 钩藤碱对缺血再灌注诱导大鼠星形胶质细胞损伤的作用 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(1): 1-4.
- [83] 王文沁. 钩藤碱治疗注意力缺陷多动障碍机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [84] 张婷, 李继君, 孙克兴, 等. 钩藤碱对 LPS 诱导的多巴胺能神经元及胶质细胞炎症及 $\text{TNF-}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$ 影响 [J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(2): 6-10.
- [85] 黄宝媛, 曾常青, 曾宇, 等. 钩藤总生物碱对 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响及机制研究 [J]. 中药材, 2017, 40(3): 707-710.
- [86] 黄器伟, 翟娜娜, 黄涛, 等. 毛钩藤碱通过线粒体途径诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡 [J]. 生理学报, 2018, 70(1): 40-46.
- [87] Lou C H, Takahashi K, Irimura T, *et al.* Identification of Hirsutine as an anti-metastatic phytochemical by targeting NF- κ B activation [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(5): 2085-2091.
- [88] Zhang R, Li G, Zhang Q, *et al.* Hirsutine induces mPTP-dependent apoptosis through ROCK1/PTEN/PI3K/GSK3 β pathway in human lung cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 598.
- [89] 郭晓敏, 黄宝媛, 曾常青. 钩藤生物碱提取物及其单体逆转 HepG2/ADM 细胞耐药活性的筛选 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(4): 447-451.
- [90] 周于禄, 唐铭翔, 刘世坤. 异钩藤碱对人肺腺癌细胞 A549/DDP 多药耐药的逆转作用 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(14): 1338-1342.
- [91] 黄宝媛. 钩藤生物碱逆转肿瘤多药耐药活性及机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [92] 尹文清, 段少卿, 张岩, 等. 钩藤不同溶剂提取物及总生物碱抗氧化活性研究 [J]. 广西师范大学学报: 自然科学版, 2010, 28(1): 31-34.
- [93] Hishiki T, Kato F, Tajima S, *et al.* Hirsutine, an indole alkaloid of *Uncaria rhynchophylla*, inhibits late step in dengue virus lifecycle [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1674.
- [94] Zhu J Y, Wang W Q, Wu X. Isorhynchophylline exerts anti-asthma effects in mice by inhibiting the proliferation of airway smooth muscle cells: The involvement of miR-200a-mediated FOXC1/NF- κ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(4): 1055-1060.

[责任编辑 崔艳丽]