

- [33] AOKI Y, INAMINE M, OHISHI S, et al. Radical abdominal trachelectomy for IB1 cervical cancer at 17 weeks of gestation: a case report and literature review [J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2014, 2014: 926502. DOI: 10.1155/2014/926502.
- [34] 李明珠, 赵昀, 郭瑞霞, 等. 妊娠期间宫颈癌52例临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(1): 3-5.
- [35] CÁPILNA ME, SZABO B, BECSI J, et al. Radical trachelectomy performed during pregnancy: a review of the literature [J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(4): 758-762.
- [36] 孔德强, 李春静, 盛修贵. 前哨淋巴结检测结果指导肿瘤 > 2 cm 的 I b1 期宫颈癌行广泛性宫颈切除术的临床研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(12): 998-1003.
- [37] NICK AM, FRUMOVITZ MM, SOLIMAN PT, et al. Fertility sparing surgery for treatment of early-stage cervical cancer: open vs. robotic radical trachelectomy [J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(2): 276-280.

(收稿日期: 2018-07-21, 修回日期: 2018-09-03)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.10.002

◇ 综述 ◇

竹叶柴胡化学成分及药理活性的研究进展

姚玉乔^{1a,2}, 高映^{1b}, 彭财英^{1b}, 卢健^{1b}, 程双^{1b}, 舒积成^{1b}

作者单位: ¹江西中医药大学, ^a临床医学院, ^b药学系重点实验室, 江西 南昌 330004;

²江西中医药大学附属医院肛肠科, 江西 南昌 330017

通信作者: 舒积成, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础, E-mail: shujc210@163.com

基金项目: 国家自然科学基金(81760703); 江西省自然科学基金(20181BAB205077)

摘要: 竹叶柴胡为伞形科柴胡属植物, 是药用柴胡重要来源之一, 在我国许多地区具有丰富的野生和种植资源。竹叶柴胡的次生代谢物主要包括皂苷、黄酮、木脂素、挥发油和多糖类等, 药理作用主要有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒和抗肿瘤等。本课题组对竹叶柴胡化学成分和药理活性的研究进行综述, 为竹叶柴胡的进一步开发利用提供依据。

关键词: 柴胡属; 竹叶柴胡; 皂苷类; 黄酮类; 化学成分; 药理活性; 综述

Progress in studies on chemical constituents and pharmacological effects of *Bupleurum marginatum*

YAO Yuqiao^{1a,2}, GAO Ying^{1b}, PENG Caiying^{1b}, LU Jian^{1b}, CHENG Shuang^{1b}, SHU Jicheng^{1b}

Author Affiliations: ^{1a}Clinical Medical School, ^{1b}Key Laboratory of Pharmacy Department, Jiangxi University of TCM, Nanchang, Jiangxi 330004, China; ²Department of Proctology, The Affiliated Hospital of Jiangxi University of TCM, Nanchang, Jiangxi 330017, China

Abstract: *Bupleurum marginatum* (*B. marginatum*), belongs to Umbeliferae family and *Bupleurum* genus, is one of the most important sources of medicinal *Bupleurum*. This species is rich in wild and cultivated resources in China. The secondary metabolites of *B. marginatum* mainly include saponins, flavonoids, lignans, volatile oils and polysaccharides. Its pharmacological effects include anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-microbial, anti-viral, and anti-tumor activities. In this paper, the chemical constituents and pharmacological effects of *B. marginatum* were summarized to provide the basis for the development and utilization of *B. marginatum*.

Key words: *Bupleurum*; *Bupleurum marginatum*; Saponins; Flavones; Chemical constituents; Pathological effect; Review

竹叶柴胡 (*Bupleurum marginatum*) 为伞形科 (*Umbeliferae*) 柴胡属 (*Bupleurum*) 植物, 广泛分布于四川北部、陕西南部、湖北西部、云南、贵州及甘肃等地。味辛、苦, 性微寒, 归肝、胆、肺经, 具解表和里、疏肝解郁、提升中气之功效。多为西南地区民间习用品, 以全草入药^[1]。据报道, 全世界柴胡属植物约有 200 种, 我国已报道 42 种, 17 种变种及 7 种变型^[2]。2000 年以前, 国内外学者对柴胡 (*Bupleurum*

chinense) 进行了深入的研究, 而对药用柴胡三大基源之一的竹叶柴胡研究涉入较少。随着中医药发展, 中医药科研工作者对同一药用基源植物功效及其物质差异性的问题日趋关注。因此, 近年来国内外学者对有关竹叶柴胡的化学成分及药理作用研究进行了报道, 并取得了较大的进展。虽然, 2016 年有两位学者对竹叶柴胡近期研究内容进行了综述^[3-4], 但都仅限于对中文文献内容的概况, 并未涉

及外文文献,故本课题组在上两篇综述的基础上,对有关竹叶柴胡的国内外文献进行全面的梳理,对其化学成分及其药理活性进行了归纳,其目的是为深入开发、利用资源丰富的竹叶柴胡植物提供参考。

1 化学成分

根据国内外学者对竹叶柴胡化学成分的报道,竹叶柴胡植物中次生代谢物主要包括皂苷类、黄酮类、木脂素类、挥发油类和多糖类等。

1.1 皂苷类 目前从竹叶柴胡乙醇提取物中分离并鉴定出30余种皂苷类成分,包括柴胡皂苷a、柴胡皂苷d、柴胡皂苷c、柴胡皂苷b2、柴胡皂苷f、柴胡皂苷n、柴胡皂苷h、tibesaikosaponin I 和 tibesaikosaponin II 等^[5-6]。从报道的皂苷成分结构分析,大多数为齐墩果烷型五环三萜母核结构(见图1A),常见C-3和C-28位形成氧苷键,C-13与C-28形成环氧结构,C-16和C-23位并多见羟基取代。此类成分大多以苷形式存在,少部分以游离状态存在,为柴胡属植物特征性成分和主要有效成分,统称为柴胡皂苷。竹叶柴胡与柴胡相似,柴胡皂苷a与柴胡皂苷d在皂苷成分中相对含量较大^[7-8],这可能为竹叶柴胡作为药用柴胡基源提供了依据。然而,竹叶柴胡皂苷种类、数目及含量与柴胡不尽相同,如竹叶柴胡中柴胡皂苷a与d总量在0.48%~1.08%之间,均大于《中国药典》2015年版中柴胡项下规定的最低限度0.30%^[7-8],应用此特点可为竹叶柴胡质量控制及质量标准制定提供方法与思路。

1.2 黄酮类 竹叶柴胡中黄酮类成分主要分布在地上部分^[9]。目前从竹叶柴胡中分离并鉴定出的黄酮类化合物不及20个,主要包括槲皮素、山奈素、儿茶素、异鼠李素、怪柳黄素、槲皮素-3-O-芸香糖苷等^[10-13]。大多数为黄酮醇类,并以山奈素和槲皮素为母核骨架结构的黄酮醇衍生物常见(见图1B)。另外,C-3位多见糖苷化,B环多见甲氧基取代。虽然竹叶柴胡中黄酮类成分结构特征不明显,专属性不强,但黄酮类化合物具有较好的生物活性^[14],故此类成分仍是竹叶柴胡原药材质量控制的重要指

标成分。

1.3 木脂素类 竹叶柴胡中木脂素类成分报道较少,不及10个,包括金不换素,marginatoxin, kaerophylin, 羊草萘酚, Marginatoxin^[13,16-18],主要母核结构类型多为单环氧和双环氧内酯类木脂素,苯环上常见多个甲氧基取代和二氧亚甲基取代(见图1C)。此类成分为柴胡属植物中除皂苷类之外的较为特征性次生代谢产物,显示较好的专属性,如Kaerophylin目前仅见柴胡属植物中分离得到的报道,为柴胡属植物专属性成分。

1.4 挥发油类 挥发油是柴胡属植物药效作用的重要活性成分之一。目前,国内外学者利用固相微萃取技术(SPME)和气质联用(GC-MS)手段,对竹叶柴胡挥发性成分进行分离和鉴定,共鉴定出72个成分,其中主要有十三烷(13.18%),十一烷(10.42%),十五烷(8.71%), β -石竹烯(5.53%)和 β -石竹烯氧化物(5.29%)等^[12]。对不同的药用部位所得挥发油成分与含量分析,结果显示挥发油类成分种类与含量显示较大的差异,并且同种来源不同提取方法所得挥发油类成分也不尽相同^[12]。挥发油成分不一,药效作用是否一致需进一步探明。另外,市场上竹叶柴胡药材有全草、地上部分、根茎等多个药用部位并存现象,其药用部位市场混乱。因此,为更安全有效地应用竹叶柴胡,使用时需区分并规范竹叶柴胡各药用部位的临床应用。

1.5 多糖类 鲁孝先等^[15]采用纸色谱法及高效薄层色谱法等手段,对竹叶柴胡中提取的多糖的组成进行分析鉴定,结果显示糖单元主要由鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖及半乳糖醛酸等组成,并且证明了竹叶柴胡与北柴胡具有相同的单糖组成,但相对于北柴胡,竹叶柴胡中多糖含量较少。植物多糖是由多个单糖分子缩合失水而成,是一类分子结构复杂且庞大的化合物,有着较好的生物活性^[19]。竹叶柴胡与北柴胡功效差别与多糖含量多少是否有关联有待进一步研究。

1.6 其它类 竹叶柴胡中含有甾醇类物质,包括甾醇, β -谷甾醇及其苷, a-菠菜甾醇及其苷,胆甾-7-

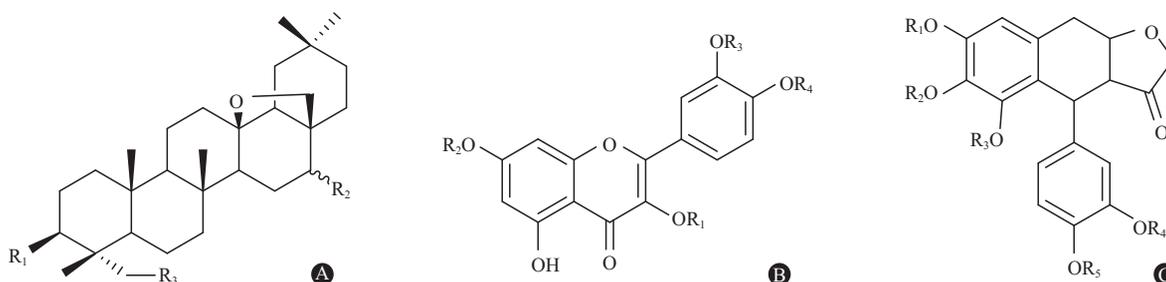


图1 竹叶柴胡中皂苷类、黄酮类及木脂素类衍生物母核结构图:A示皂苷类;B示黄酮类;C示木脂素类

稀-3 β -醇, 7-豆甾烯-3-醇, 7-豆甾烷-7, 25-二烯-3-醇等^[20]。糖醇类物质如十六醇, 福寿草醇, 核糖醇等^[20]。内酯类化合物 γ -nonalactone^[21]。这些类成分数目较少且含量较低, 其与竹叶柴胡的药理活性是否相关或对本植物的药理作用贡献多大等问题仍是研究的空白。

2 药理活性

现代药理学研究表明, 竹叶柴胡具有抗氧化、抗炎、镇痛镇静、抗菌、抗病毒和抗肿瘤等药理活性, 其主要活性物质为柴胡皂苷类、黄酮、挥发油及多糖类等。

2.1 抗氧化活性 竹叶柴胡中挥发油类成分具有较强的抗氧化活性, 自由基清除法(DPPH法)半抑制浓度(IC₅₀)为46.99 μ g/mL, 脱氧核糖降解法 IC₅₀为2.12 μ g/mL, 其作用机制为破坏人体内脱氧核糖, 抑制抗氧化剂, 清除体内的DPPH自由基, 从而发挥抗氧化活性^[12-13]。另外, 竹叶柴胡中含有较多黄酮类化合物, 黄酮类化合物具有较好的抗氧化活性^[22]。故竹叶柴胡抗氧化活性作用是否是挥发油与黄酮两类成分的协同作用结果? 值得思考。

2.2 抗炎活性 竹叶柴胡提取物中的挥发油类成分对炎症产生所需要的前列腺素E2和环氧化酶都具有抑制作用, 从而间接抑制了炎症的发生环节, 而发挥抗炎活性成分主要是挥发油类成分, 如石竹烯、榄香烯等^[12, 23]。另外, 竹叶柴胡和北柴胡水提液均可以降低二甲苯引起的小鼠耳及足肿胀, 其抗炎机制为降低毛细血管通透性, 减少炎症因子的渗出, 阻止炎症组织组胺释放及白细胞游走, 而对其活性成分分析, 结果显示抗炎活性的主要成分为柴胡皂苷^[24-25]。上述现象显示了, 竹叶柴胡的抗炎活性为多成分、多靶点、多通路等作用特点。

2.3 镇痛、镇静活性 竹叶柴胡中的柴胡皂苷类成分具有镇痛、镇静等作用。口服柴胡皂苷, 能显著延长巴比妥钠、环己烯巴比妥引起的催眠时间, 并且对咖啡因等引起的兴奋具有一定的对抗作用。此外, 对小鼠进行加压法、电击法、醋酸法等试验, 进一步证实口服柴胡皂苷具有镇痛作用^[20, 26]。

2.4 抗菌活性 乔亚荣等^[27]通过微量稀释法和琼脂扩散法, 分别评价竹叶柴胡的甲醇和二氯甲烷提取物的抗菌活性, 并测定其最低抑菌浓度值。结果显示, 上述两种提取物对于所有易感菌的微生物都有显著的抗菌活性, 并且没有明显的差异。另外, 竹叶柴胡中的挥发油对革兰阳性菌^[12](无脓性链球菌和芽孢杆菌)表现出显著的体外抗菌活性, 其抗菌作用主要归功于挥发油中含有的大量酚类成分,

如丁香酚, 1, 8-桉叶素等。

2.5 抗肿瘤活性 竹叶柴胡体内与体外均显示较好的抗肿瘤活性。体外实验显示, 竹叶柴胡中的挥发油对6种癌细胞株具有体外细胞毒性作用, 并且对CCRF-CEM细胞中活性最强, 其细胞毒性活性主要归因于挥发油中多种成分, 如 β -石竹烯和 β -石竹烯氧化物显示具有很强且广泛的细胞毒活性^[12]。柠檬烯对啮齿类动物的乳腺、肝、肺、胃、皮肤癌细胞具有细胞毒活性^[28]。金合欢醇对胰腺癌细胞有很强的毒活性^[29]。 β -榄香烯和 α -蛇麻烯对很多细胞系也有很强的细胞毒性^[30]。另外, 竹叶柴胡中木脂素类化合物也显示对癌细胞产生细胞毒活性^[16]。体内实验表明, 竹叶柴胡中柴胡皂苷能抑制二乙基亚硝胺诱导大鼠实验性肝癌, 其作用机制是通过抑制淋巴细胞的生长, 促进c-myc基因及p53基因mRNA的表达, 抑制了bcl-2mRNA的表达, 减少了细胞因子的分泌, 达到阻止肝细胞的免疫损伤, 延缓肝肿瘤发生, 抑制作用呈剂量依赖性^[31]。

2.6 抗病毒活性 柴胡皂苷n、柴胡皂苷h和奈卡托皂苷k对甲型流感病毒A有很强的抗病毒活性, 且发现其抗病毒活性与糖链、烯键的类型有着紧密的联系^[5]。

2.7 其他药理活性 Jonathan等^[32]通过给未成熟大鼠注射竹叶柴胡乙醇提取物, 研究发现, 显著增加子宫质量, 增加雌激素样水平, 推测竹叶柴胡醇提取物具有强力的雌激素样活性。另外, 竹叶柴胡乙醇提取物对大鼠发情周期各阶段持续时间均有影响, 可治疗不规则的发情周期^[33]。竹叶柴胡水提取物(100 μ g/mL)对细胞色素P450 3A4酶具有很强的抑制作用(抑制率达85%以上), 提示其水提取物可能对同时服用的其它药物代谢有干扰^[34]。另有报道, 竹叶柴胡的提取物能抑制糖原合成GSK3 β 酶, 从而抑制了阿尔茨海默病的形成与发展, 其中木脂素Marginatoxin是一个独特的GSK3 β 抑制剂^[35]。

3 小结

竹叶柴胡具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用, 为药用柴胡重要的基源, 临床应用历史悠久。然而, 与临床应用相比, 其基础研究相对较薄弱, 如化学成分报道相对较少, 药理作用研究不够全面, 作用机制不清。另外, 竹叶柴胡质量控制方法不合理及质量标准不高, 市场上的竹叶柴胡原药材药用部位混乱。为更合理利用竹叶柴胡这一宝贵资源, 诸如上述问题都是亟须研究的课题。

参考文献

- [1] 中科院中国植物志编辑委员会. 中国植物志(第55卷, 第1分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1979: 284.
- [2] 潘胜利. 中国的柴胡属药用植物[C]//国际传统医药大会论文摘要汇编. 北京, 2000: 409-410.
- [3] 陈晶冰. 竹叶柴胡的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(1): 63-65.
- [4] 卢伟, 杨光义, 杜士明, 等. 竹叶柴胡化学成分和药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2016, 35(2): 164-168.
- [5] FANG W, YANG YJ, GUO BL, et al. Anti-influenza triterpenoid saponins (saikosaponins) from the roots of *Bupleurum marginatum* var. *stenophyllum* [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27(8): 1654-1659.
- [6] 方伟, 杨印军, 郭宝林, 等. 藏柴胡中三萜皂苷类成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1251-1256.
- [7] FANG W, YANG YJ, GUO BL, et al. Triterpenoid saponins from *Bupleurum marginatum* var. *stenophyllum* [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41(7): 1251-1256.
- [8] 王鹏, 贾凌云, 孙启时, 等. 不同产地柴胡中柴胡皂苷的含量测定[J]. 沈阳药科大学学报, 2004, 21(3): 193-195.
- [9] BENCHERAIE T R, KABOUCHE A, KABOUCHE Z, et al. Flavonols of *Bupleurum plantagineum* [J]. Chemistry of Natural Compounds, 2011, 47(5): 814-815.
- [10] 梅赞, 杨杰, 范慧佳, 等. 4种柴胡地上部分黄酮类成分的含量测定[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(10): 932-935.
- [11] BENAHMED M, AKKAL S, ELOMRI A, et al. Constituents from *Bupleurum montanum* (Coss. & Dur.) (Apiaceae) [J]. Arabian Journal of Chemistry, 2014, 7(6): 1065-1069.
- [12] ASHOUR ML, EI-READI M, YOUNS M, et al. Chemical composition and biological activity of the essential oil obtained from *Bupleurum marginatum* (Apiaceae) [J]. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2009, 61(8): 1079-1087.
- [13] ASHOUR ML, YOUSSEF FS, GAD HA, et al. Evidence for the anti-inflammatory activity of *Bupleurum marginatum* (Apiaceae) extracts using in vitro and in vivo experiments supported by virtual screening [J]. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2018, 70(7): 952-963.
- [14] PANCHE AN, DIWAN AD, CHANDRA SR, et al. Flavonoids: an overview [J]. Journal of Nutritional Science, 2016, 5: e47. DOI: 10.1017/jns.2016.41.
- [15] 鲁孝先, 毛衍平. 竹叶柴胡多糖的组成分析[J]. 植物科学学报, 1997, 15(1): 94-96.
- [16] ASHOUR ML, EI-READI M, TAHRANI A, et al. A novel cytotoxic aryltetraline lactone from *Bupleurum marginatum* (Apiaceae) [J]. Phytochemistry Letters, 2012, 5(2): 387-392.
- [17] LIU Y, ZHANG TT, ZHOU JS, et al. Three new aryl naphthalide lignans from the aerial parts of *Bupleurum marginatum* W. ALL. ex DC [J]. Helvetica Chimica Acta, 2008, 91(12): 2316-2320.
- [18] ASHOUR ML, EI-READI M, WINK M, et al. Modulation of MDR in CEM/ARD5000 cells by a novel lignan from *Bupleurum marginatum* (Apiaceae) [J]. Planta Medica, 2009, 75(9): 979.
- [19] GAO QH, FU X, ZHANG R, et al. Neuroprotective effects of plant polysaccharides: a review of the mechanisms [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 106(8): 749-754.
- [20] ASHOUR ML, EI-READI MZ, HAMOUD R, et al. Anti-infective and cytotoxic properties of *Bupleurum marginatum* [J]. Chinese Medicine, 2014, 9(1): 4.
- [21] KOZIOL A, MROZKO L, NIEWIADOMSKA M, et al. γ -lactones with potential biological activity [J]. Pol J Natur Sc, 2017, 32(3): 495-511.
- [22] PIETTA PG. Flavonoids as antioxidants [J]. J Nat Prod, 2000, 63(7): 1035-1042.
- [23] LU CN, YUAN ZG, ZHANG XL, et al. Saikosaponin a and its epimer saikosaponin d exhibit anti-inflammatory activity by suppressing activation of NF- κ B signaling pathway [J]. International Immunopharmacology, 2012, 14(1): 121-126.
- [24] RECIO MC, JUST MJ, GINER RM, et al. Anti-inflammatory activity of saikosaponins from *Heteromorpha trifoliata* [J]. Journal of Natural Products, 1995, 58(1): 140-144.
- [25] 杜婷, 杜士明, 王刚, 等. 竹叶柴胡与北柴胡的抗炎保肝作用比较[J]. 医药导报, 2014, 10(9): 1144-1149.
- [26] 安玉明, 接传胤, 祝世伟. 柴胡的研究进展[J]. 人参研究, 2001, 13(1): 11-13.
- [27] 乔亚荣, 张峰, 方媛, 等. 柴胡皂苷提取物灌胃给予大鼠后肺组织中移行成分的LC-MS分析[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(3): 264-269.
- [28] WATTENBERG LW, COCCIA JB. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone carcinogenesis in mice by D-limonene and citrus fruit oils [J]. Carcinogenesis, 1991, 12(1): 115-117.
- [29] BURKE YD, STARK MJ, ROACH SL, et al. Inhibition of pancreatic cancer growth by the dietary isoprenoids farnesol and geraniol [J]. Lipids, 1997, 32(2): 151-156.
- [30] YAN R, YANG Y, ZENG Y, et al. Cytotoxicity and antibacterial activity of *Lindera strychnifolia*, essential oils and extracts [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 121(3): 451-455.
- [31] 刘振国. 柴胡皂甙(SSd)对二乙基亚硝胺(DEN)致大鼠肝癌的抑制作用和免疫功能的影响[D]. 兰州: 兰州大学, 2008.
- [32] JONATHAN S, DEHADRAI S, PRAKASH AO. Estrogenic activity in the ethanolic extract of *Bupleurum marginatum* [J]. Indian Journal of Pharmacology, 1995, 27(4): 258-261.
- [33] JONATHAN S, DEHADRAI S, PRAKASH AO, et al. Reversible oestrous cycle disturbing activity of the extract of *Bupleurum marginatum* [J]. Ancient Science of Life, 1994, 14(1/2): 42-48.
- [34] ASHOUR ML, YOUSSEF FS, GAD HA, et al. Inhibition of cytochrome P450 (CYP3A4) activity of extracts from 57 plants used in Traditional Chinese Medicine (TCM) [J]. Pharmacogn Mag 2017, 13(50): 300-308.
- [35] KAUFMANN D, ASHOUR M, TAHRANI A, et al. Extracts from *Bupleurum marginatum* inhibit glycogen synthase kinase 3 β [J]. Alzheimers & Dementia, 2011, 7(4): 655-656.

(收稿日期: 2018-10-31, 修回日期: 2019-01-29)