

· 综述 ·

棘豆属植物药理活性研究进展

顾青^{1,2}, 杨光明^{1,2*}, 蔡宝昌^{1,2*}

(1. 南京中医药大学江苏省中药炮制重点实验室, 南京 210029;
2. 国家中医药管理局中药炮制标准重点实验室, 南京 210029)

[摘要] 通过对近年来棘豆属植物研究文献分析, 对该属植物的药理作用进行了分类整理, 以为科研人员今后开展有关棘豆属植物的深入研究提供参考和借鉴。目前的研究表明, 冰川棘豆具有抗菌作用; 小花棘豆、甘肃棘豆具有抗肿瘤作用; 镰形棘豆在抗炎镇痛、抗肿瘤、抗病毒等方面均显示出了较好的活性。棘豆属植物分布广泛, 药效确切, 挖掘这一丰富资源的潜力, 进一步深入研究该属植物的化学成分和药理毒理作用, 对丰富我国药用植物资源很有必要, 在新药开发和临床应用上也可以发挥更大的作用。开展棘豆属植物的研究, 对发现新的药用活性成分有重要的意义。

[关键词] 棘豆属; 药理活性; 抗肿瘤; 抗炎镇痛

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0367-04

[doi] 10.11653/zgsyfjxzz2013070367

Progress on Pharmacological Studies of *Oxytropis*

GU Qing^{1,2}, YANG Guang-ming^{1,2*}, CAI Bao-chang^{1,2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Nanjing 210029, China; 2. Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing 210029, China)

[Abstract] To summarize the progress on pharmacological activities through the analysis of literature on plants of *Oxytropis*. It is helpful for the researchers to carry out further researches on the genus of *Oxytropis* plants in the future. This paper reviewed the researches of various pharmacological activities in *Oxytropis*. *O. glacialis* has antimicrobial activity. *O. glabra* and *O. Kansuensis* have significant antitumor effect. While *O. falcata* shows prominent activities of anti-inflammatory, analgesia, antitumor and antiviral. Studies on plants of the genus of *Oxytropis* will have important significance on finding new bioactive compounds.

[Key words] *Oxytropis*; pharmacological activities; antitumor; anti-inflammatory and analgesia

棘豆属 *Oxytropis* 植物属豆科蝶形花亚科, 多为草本、半灌木或矮灌木^[1]。全世界约有 350 种, 主要

分布于北半球。在我国, 主要分布于西北、华北、东北、西南等地, 共计有 150 余种, 其中的 71 种为我国所特有^[2]。甘肃棘豆、小花棘豆、轮叶棘豆、多叶棘豆、镰形棘豆等都广泛分布于我国青海、西藏等地。

早在 20 世纪 20 年代末期, 国外学者 Couch^[3] 就已经开始对棘豆属植物 *O. lamberti* 进行研究。此后, 经过国内外工作者的长期努力, 已经从该属的二十多种植物中分离鉴定了 140 余种化合物。其中以黄酮类、三萜类和生物碱类化学成分居多, 此外, 还有少量的木脂素、甾体等化合物^[4]。

多年的临床实践表明, 棘豆属植物药理活性显

[收稿日期] 20120926(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30902012); 江苏省中医药局项目(LB09026)

[第一作者] 顾青, 硕士, 从事中药炮制研究, Tel: 025-86798281, E-mail: guqing0720@126.com

[通讯作者] * 杨光明, 博士, 副教授, 从事中药炮制与质量控制研究, E-mail: ygmm0901@hotmail.com; 蔡宝昌, 博士, 教授, Tel: 025-86798281, E-mail: bccai@126.com

著,在我国民族医药中,尤其是在藏医和蒙医临床使用中十分广泛。棘豆属植物大多具有清热解毒、镇痛抗炎、止血、生肌愈疮等功效^[5-6]。本文以棘豆属植物的药理作用为切入点,从镇痛抗炎、抗肿瘤、抑菌、抗病毒、祛痰平喘等方面进行全面综述,以期促进对棘豆属藏药镰形棘豆资源的开发利用。

1 抗炎镇痛作用

镰形棘豆具有较好的抗炎和镇痛作用。镰形棘豆总提取物(extract of *O. falcata*, EOF)对急性炎症和慢性炎症动物模型都有较好的作用。对由鸡蛋清所致的大鼠足趾肿胀、二甲苯诱导的小鼠耳肿胀、小鼠腹腔白细胞的数目有明显的抑制作用。此外,EOF可有效阻止胶原和黏多糖在炎症部位的蓄积,对慢性炎症大鼠棉球肉芽肿模型的增生反应具有一定的抑制作用^[7]。其抗炎机制表明,镰形棘豆总黄酮苷元能通过神经内分泌调节作用增加下丘脑肾上腺皮质的功能,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,改善体内应激状态来实现抗炎作用^[8]。另有研究表明,采用盲肠结扎穿孔术制备动物脓毒症模型,灌服镰形棘豆水提取物后发现 EOF 是通过下调脓毒症大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6(IL-6)的水平,上调 IL-10 的水平而发挥抗炎作用的^[9]。镰形棘豆总黄酮苷元对去肾上腺和去垂体大鼠循环血浆中皮质酮浓度的影响试验发现,其黄酮苷元不具有糖皮质激素样作用,它不能使去肾上腺大鼠外周血液皮质酮的浓度升高,对去肾上腺小鼠肝糖原的积累亦无明显影响^[10-12]。在热刺激模型(热板法)中,抑制作用不明显,没有对小鼠舔足或跳离的时间产生影响。然而,对化学刺激模型(醋酸扭体法和福尔马林法)引起的疼痛效果明显,具有外周镇痛作用^[7]。

2 抗肿瘤作用

有关抗癌中药的研究已经成为当下研究的热点。有研究表明^[13],黄花棘豆的醇提取物及水提取物对 S180 荷瘤小鼠肉瘤组织的生长均有明显的抑制作用。同时,甘肃棘豆醇提物对 S37 和 H22 荷瘤小鼠肿瘤组织的生长有明显的抑制作用,并观察到 S37 荷瘤小鼠的肿瘤组织坏死区周围有大量的吞噬细胞和淋巴细胞聚集现象,表明其对调动免疫系统的防御功能具有积极的作用^[14]。

2.1 生物碱类成分的抗肿瘤作用 目前研究认为,生物碱可能是棘豆属植物抗肿瘤活性的重要物质基础。体内抗肿瘤活性实验也表明,小花棘豆的总生物碱部位对 S180 荷瘤小鼠肉瘤的生长具有抑制作

用^[13]。随后的研究发现不同剂量的黄花棘豆总生物碱(25, 50 mg·kg⁻¹),可明显抑制肿瘤组织的生长,肿瘤组织中增殖细胞核抗原(PCNA)的表达被显著抑制,且 p53 蛋白阳性细胞的数量明显减少^[15],从而初步阐明了其抗肿瘤活性的作用机制。

由多种棘豆属植物中分离得到的单体生物碱苦马豆素(swainsonine),对溶酶体 α -甘露糖苷酶 I 和高尔基体 α -甘露糖苷酶 II 活性有特异性抑制作用^[16]。通过降低肿瘤细胞对内皮细胞的黏附以抑制肿瘤细胞的生长和转移,通过控制基因表达、改变钙离子浓度以诱导细胞凋亡,还能抑制肿瘤细胞的浸润和转移,增强巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤活性。同时,苦马豆素还能刺激机体骨髓细胞增殖,增强机体免疫力^[17],抑制细胞毒抗肿瘤药对机体的毒副作用,可作为一种化疗的辅助药物^[18]。在国外,苦马豆素已经用于治疗肿瘤的临床试验中^[19]。

2.2 黄酮类成分的抗肿瘤作用 棘豆属中的黄酮类成分也具有一定的抗肿瘤活性。镰形棘豆总黄酮对 5 种癌细胞株 HepG2, MGC-803, LOVO, MCF-7, HeLa 的增殖均有一定的抑制作用^[20]。杨光明等^[21]观察了镰形棘豆不同部位对肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖及其基质金属蛋白酶-2(MMP-2)分泌量的影响。结果表明,挥发油和总黄酮部位抑制 SMMC-7721 细胞的增殖,并表现出一定的浓度依赖性;挥发油部位显著抑制 MMP-2 分泌量;挥发油和总黄酮均显著抑制 MMP-2 mRNA 的表达。提示镰形棘豆挥发油和总黄酮部位抑制 SMMC-7721 的增殖可能与其下调 MMP-2 的分泌量和转录水平有关。陈醒等^[22]探讨了总黄酮对 SMMC-7721 细胞形态、细胞周期和细胞凋亡的影响,结果表明镰形棘豆总黄酮抑制 SMMC-7721 细胞的增殖,与其诱导细胞周期阻滞和使细胞形态发生变化而引起细胞凋亡的活性有关。同时,从镰形棘豆中分离得到了 2',4'-二羟基查尔酮、芹菜素、异甘草素、2-羟基-4-甲氧基查尔酮等黄酮类成分,并在体外抗肿瘤实验中显示出抗肿瘤活性^[23]。其中,楼成华等^[24-25]研究表明,2',4'-二羟基查尔酮可显著诱导细胞 MGC-803 发生凋亡,并呈现良好的剂量依赖性。细胞周期分析结果表明 2',4'-二羟基查尔酮使 MGC-803 细胞周期停滞于 G₂/M 期,同时使 Survivin 基因表达水平下调, Caspase-3 活性增强。

3 抑菌作用

冰川棘豆醇类提取物中酸化氯仿部分、碱化乙酸乙酯部分、碱化正丁醇部分对金色葡萄球菌、多杀

性巴氏杆菌、无乳链球菌均有明显的抑制作用,对埃希氏大肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、酵母则没有抑制作用,而其水提取物对所有供试菌的生长均没有抑制作用^[26]。

4 抗病毒作用

姚淑英^[27]采用 ELISA 和 MTT 法对从轮叶棘豆、镰形棘豆中分离得到的黄檀内酯(dalbergin)和 2', 4'-二羟基二氢黄酮(2', 4'-dihydroxy dihydrochalcone)在 HepG2 细胞模型上进行抗病毒活性筛选,考察这些化合物对模型细胞分泌 HbsAg、HbeAg 的抑制情况。结果显示,这两种化合物具有较好的抗 HbsAg 作用,其 SI 分别为 1.36, 2.67;另外,从轮叶棘豆中分离得到芹菜素(apigenin)具有抑制 HSV-1 的活性,其 MIC 值为 27.27 mg·L⁻¹。

5 对自由基的影响

多叶棘豆有清除和抑制 O₂⁻, ·OH, LPO 的作用,其消肿、清热、止血、伤口愈合的生物活性可能与清除 O₂⁻, ·OH 有关^[28]。另有研究表明,多叶棘豆乙醇提取物的乙酸乙酯萃取部位的清除自由基能力与 L-抗坏血酸、生育酚相当,且在一定质量浓度范围内其清除 DPPH 自由基能力强于 L-抗坏血酸^[29]。而小花棘豆中的生物碱可显著降低小白鼠血浆、肝脏和脑组织中 SOD, GSH-Px 活性,使脑组织和血浆中 MDA 含量显著升高,诱发机体内氧自由基的产生,显著降低机体主要器官和组织中某些抗氧化酶的活性,可能诱发脂质过氧化反应而损伤机体主要组织器官^[30]。

6 杀虫作用

小花棘豆毒蛋白(OXY)的 25% 蔗糖液可杀死棉蚜虫,并对棉铃虫幼虫有显著的抑制作用^[31]。同时,小花棘豆对鸡盲肠内的柔嫩艾美耳球虫具有一定的抗球虫作用,且随着浓度的增加,抗球虫效果相应增强^[32]。

7 祛痰平喘作用

有研究发现,镰形棘豆总黄酮苷元有祛痰的作用,口服后祛痰作用可维持 2~3 h,且腹腔给药的作用优于口服给药^[33]。此外,总黄酮苷元在离体豚鼠气管上有抗组胺的作用,在离体豚鼠空肠上有抗乙酰胆碱的作用,但作用较弱^[34]。

棘豆属植物分布广泛,药效确切,挖掘这一丰富资源,进一步深入研究该属植物的化学成分和药理毒理作用,对丰富我国药用植物资源很有必要,在新药开发和临床应用上也可以发挥更大的作用。

8 其他药理作用

镰形棘豆总黄酮苷元能增加离体心脏冠脉的灌流量,对心缩力产生抑制作用;而可使在体心脏出现心缩力短暂增强的作用。血压呈一过性降低,而后恢复到原水平或高于原水平^[8]。陈德坤等^[35]研究了甘肃棘豆生物碱对小鼠外周血免疫细胞活性及数量的影响,结果表明小鼠在注射甘肃棘豆生物碱后,其外周血 T 细胞数量和中性粒细胞吞噬率均呈现初期升高、后期下降的规律。药理和临床研究均证明^[36],从镰形棘豆中分离得到的鼠李柠檬素为治疗慢性气管炎的有效成分。此外,镰形棘豆总提取物还具有缩短出血时间、凝血时间作用^[34,37]的作用。霍星华等^[38]通过研究发现高浓度的镰形棘豆正丁醇提取物对小鼠的骨髓嗜多染红细胞和精子有致突变作用,而低浓度没有致突变作用。

9 展望

棘豆属植物中许多品种是蒙药、藏药的重要药材,其中镰形棘豆、多叶棘豆更是号称草药之王^[39]。藏医认为棘豆属植物能清热解毒、生肌愈疮、涩脉止血、通便,用于治疗疫疠、中毒病、黄水病、便秘、炭疽;外敷治疮疖肿痛。现代药理学研究也表明其具有清热解毒、治疗流行性感、关节肿痛、慢性气管炎等功效。目前对棘豆属药用植物的研究多集中在少数几种植物上,而对民间多用的小叶棘豆、轮叶棘豆等未见或仅有零星报道,这对我国藏药资源的开发十分不利。

棘豆属植物分布广泛,药效确切,挖掘这一丰富资源的潜力,进一步深入研究该属植物的化学成分和药理毒理作用,对丰富我国药用植物资源很有必要,在新药开发和临床应用上也可以发挥更大的作用。

[参考文献]

- [1] Elisens W J, Denford K E. Flavonoid studies in four species of the *Oxytropis campestris* complex (Fabaceae-Galegeae) [J]. *Can J Bot*, 1982, 60 (8): 1431.
- [2] 李玉林, 廖志新, 杜玉枝. 棘豆属植物化学成分研究概况 [J]. *天然产物研究与开发*, 2002, 14 (5): 75.
- [3] Couch, James F. A contribution to the study of locoism [J]. *J Pharmacol*, 1929, 36: 55.
- [4] 中国科学院西北高原生物研究所. 青海植物志. 第 2 卷 [M]. 西宁: 青海人民出版社, 1999: 233.
- [5] 中华本草编委会. 中华本草(藏药卷) [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999: 323.
- [6] 马彦梅, 周文明, 杨新娟. 棘豆属植物化学成分和药

- 理作用的研究进展 [J]. 西北林学院学报, 2005, 20 (2): 167.
- [7] 王栋, 杨欢, 童丽, 等. 藏药镰形棘豆的镇痛抗炎活性 [J]. 药学与临床研究, 2008, 16(2): 90.
- [8] 吕芳, 徐筱杰. 藏药镰形棘豆中黄酮类化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4): 318.
- [9] 周瀛, 李衍飞. 藏药镰形棘豆水提取物对脓毒症大鼠细胞因子水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (8): 214.
- [10] 姚淑英, 马云保, 唐亚. 镰形棘豆的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 32(12): 1418.
- [11] 魏群, 贺幼平, 李经才. 镰形棘豆总黄酮苷元对下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的药理作用 [J]. 中华医学杂志, 1979, 59 (11): 677.
- [12] 王培, 刘仁慧, 王秀娟. 糖皮质激素抵抗机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (6): 283.
- [13] 李建科. 中国棘豆属植物开发利用研究现状及前景评述 [J]. 草与畜杂志, 1997(4): 3.
- [14] 张守信, 曹光荣, 李绍君, 等. 甘肃棘豆醇提物对小白鼠移植性肿瘤 S37, H22 的抑制实验 [J]. 畜牧兽医杂志, 1992(2): 13.
- [15] Long L, Li Q. The effect of alkaloid from *Oxytropis ochrocephala* on growth inhibition and expression of PCNA and p53 in mice bearing H22 hepatocellular carcinoma [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2005, 125 (8): 665.
- [16] Li B, Kawatkar S P, George S, et al. Inhibition of Golgimannosidase II with mannostatin A analogues: synthesis, biological evaluation, and structure activity relationship studies [J]. *Chem Biochem*, 2004, 5 (9): 1220.
- [17] 路浩, 王建军, 孙莉莎, 等. 苦马豆素抗肿瘤作用研究进展 [J]. 动物医学进展, 2009, 30 (9): 87.
- [18] Wang S W, Li Y R, Sun J Y, et al. Experiment study of Swainsonine's antineoplastic activity [J]. *Med Coll of PLA*, 2003, 18 (3): 191.
- [19] Goss P E, Baker M A, Carver J P, et al. Inhibition of carbohydrate processing: A new class of anticancer agent [J]. *Clin Cancer Res*, 1995, 1 (9): 935.
- [20] 张芳芳, 杨光明, 王栋, 等. 镰形棘豆提取物抗肿瘤活性的体外实验研究 [J]. 药学与临床研究, 2010, 18 (2): 135.
- [21] 杨光明, 张芳芳, 王栋, 等. 镰形棘豆对 SMMC-7721 肝癌细胞增殖及 MMP-2 表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36 (9): 1227.
- [22] 陈醒, 杨光明, 张芳芳, 等. 镰形棘豆诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡及初步的机理研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36 (10): 1362.
- [23] 楼成华, 王明艳, 蔡宝昌, 等. 镰形棘豆黄酮类化合物抗肿瘤活性的体外实验研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25 (1): 46.
- [24] Lou C H, Wang M Y, Yang G M, et al. Preliminary studies on anti-tumor activity of 2', 4'-dihydroxychalcone isolated from *Herba Oxytropis* in human gastric cancer MGC-803 cells [J]. *Toxicol in vitro*, 2009, 23 (5): 906.
- [25] Lou C H, Yang G M, Cai H, et al. 2', 4'-dihydroxychalcone-induced apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells via down-regulation of survivin mRNA [J]. *Toxicol in vitro*, 2010, 24 (5): 1333.
- [26] 李勤凡, 王建华, 耿果霞, 等. 冰川棘豆提取物的体外抑菌试验 [J]. 甘肃畜牧兽医, 2005, 35(3): 2.
- [27] 姚淑英. 轮叶棘豆、镰形棘豆、桑白皮化学成分及抗 HBV, HSV-1 生物活性研究 [D]. 昆明: 中国科学院昆明植物研究所, 2007.
- [28] 赵宗孝, 张昕原, 巴根那, 等. 蒙药材清除自由基作用的比较 [J]. 中国民族医药杂志, 2004, 1: 18.
- [29] 折改梅, 孙芳芳, 吕海宁, 等. 多叶棘豆清除自由基活性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 (18): 91.
- [30] 李培锋, 赵树臣, 杨保收. 小花棘豆总生物碱对小鼠氧自由基的影响 [J]. 动物医学进展, 2005, 26 (9): 93.
- [31] 孟玲, 王文全, 许键, 等. 小花棘豆毒蛋白对棉蚜和棉铃虫的毒性试验 [J]. 昆虫天敌, 2000, 22 (1): 22.
- [32] 王文龙, 杨保收, 呼和巴特尔, 等. 小花棘豆粉剂抗球虫效果初探 [J]. 畜牧与饲料科学, 2004, 2: 8.
- [33] 魏群, 贺幼平, 李经才. 镰形棘豆总黄酮苷元对下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的药理作用 [J]. 中华医学杂志, 1979, 59 (11): 677.
- [34] 西藏自治区藏医院药物研究所. 中华本草: 藏药卷 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002.
- [35] 陈德坤, 雷丽辉, 郭战军, 等. 甘肃棘豆生物碱对小鼠外周免疫细胞活性及数量的影响 [J]. 中国兽医学科技, 2003, 33 (5): 34.
- [36] 李富银, 梅静如, 严青, 等. 镰形棘豆总黄酮苷元生产工艺的研究 [J]. 中草药通讯, 1978, 9 (11): 16.
- [37] 戴衍朋, 杨欢, 童丽, 等. 镰形棘豆止血作用初步研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24 (2): 107.
- [38] 霍星华, 赵宝玉, 万学攀, 等. 镰形棘豆正丁醇提取物对小鼠的致突变试验 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8 (7): 1217.
- [39] 李玉林, 廖志新, 杜玉枝, 等. 棘豆属植物化学成分研究概况 [J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14 (5): 75.

[责任编辑 邹晓翠]