

蕨类植物黄酮类化学成分及生物活性研究进展

沈伟¹, 宋磊¹, 李赫宇²

(1. 山东中医药高等专科学校, 山东 烟台 264199; 2. 天津市益倍建生物技术有限公司, 天津 300457)

摘要: 我国的蕨类植物资源丰富, 近 400 种可供药用或保健, 应用历史悠久。通过查阅 10 年来国内外有关蕨类植物的化学成分与药理作用的文献报道, 对相关研究内容进行归纳总结与整理分析。结果表明, 蕨类植物中黄酮类成分含量较高、种类众多且分布广泛, 主要有黄酮类、二氢黄酮类、黄酮醇、查尔酮、黄烷醇、双黄酮及二氢黄酮醇类化合物; 这些化合物具有清除自由基抗氧化、抗炎镇痛、抗病原虫、抗菌、抗病毒活性、心脑血管方面的活性与保健价值。从化学成分与生物活性两个方面对国内外蕨类植物研究概况进行综述, 以期对蕨类植物的进一步开发与利用提供参考。

关键词: 蕨类植物; 黄酮; 化学成分; 生物活性; 研究进展

Advance on Chemical Constituents and Biological Activities of Pteridophyte's(fern) Flavonoids

SHEN Wei¹, SONG Lei¹, LI He-yu²

(1. Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264199, Shandong, China; 2. Tianjin Ubasichealth Nutrition Co. Ltd., Tianjin 300457, China)

Abstract: There are rich resources of Pteridophyte's in China, and about 400 kinds of them have been used as medicine or health products for a long history. The latest research progress of Pteridophyt's were summarized and analyzed by reviewing the reports about chemical constituents and biological activities studies in the latest 10 years. The results of our study indicated that Pteridophyte's was widely distributed with high flavonoid content and numerous species, mainly including flavonoid, dihydroflavone, flavonol, chalcone, flavanol, biflavone, dihydroflavonol, etc.. The biological activities of these constituents were also summarized, such as antioxidant, anti-inflammatory, anti- protozoon, anti-microbial, antiviral, cardiovascular and cerebrovascular diseases therapeutic, etc. Summarized the latest research situation of Pteridophyte's in terms of its chemical constituents and biological activities with a view to providing some references for the exploitation and utilization of Pteridophyte's.

Key words: Pteridophyte's; flavonoids; chemical constituents; biological activities; research progress

蕨类植物在自然界为一个自然地类群, 属维管束植物中较古老原始的类群, 以孢子繁殖。我国的蕨类植物资源丰富, 应用历史悠久。对其药用保健认识和实践最早见于《神农本草经》, 到目前为止, 近 400 种蕨类植物可供药用或保健。时至今日, 2010 版中国药典载有木贼、石韦、伸筋草、狗脊、卷柏、紫萁贯众、绵马贯众(绵马贯众炭)、骨碎补、海金沙, 共 9 种蕨类中药^[1]; 其中木贼、骨碎补也是可用于保健食品的重要原料, 应用非常广泛。

作者简介: 沈伟(1982—), 男(汉), 讲师, 硕士研究生, 研究方向: 中药化学与中药炮制学。

酚性成分是蕨类植物中具有代表意义的植物次生代谢产物, 其中的黄酮类成分分布广泛, 且含量高, 在化学分类学上被认为是具有药理活性和保健价值的特征性成分。长期的应用实践表明, 黄酮类成分具有良好的抗氧化、降压降脂、护肝等保健作用, 同时其抗炎、抗病毒、抗癌等活性的研究也方兴未艾, 该类成分已成为食品药品研究中越来越受重视的一类有效成分。在提取分离方面, 黄酮类有酚性成分的色谱特性, 较强吸附于聚酰胺, 大孔树脂等分离材料, 而易与其他类型成分分离, 相对较容易获得总黄酮, 此类成分的食品药品研究与开发有良好的先天条件。

1 化合物类型及其在蕨类植物中的分布

1.1 黄酮类化合物在蕨类植物中的分布

本类型化合物的分布如下:木贼科(楔叶蕨亚门,木贼目);松叶蕨科(松叶蕨亚门,松叶蕨目);七指蕨科(真蕨亚门,厚囊蕨纲,瓶儿小草目);观音坐莲科(真蕨亚门,厚囊蕨纲,观音座莲目);海金砂科、膜蕨科、梭罗科、凤尾蕨科、中国蕨科、金星蕨科、铁角蕨科、鳞毛蕨科(真蕨亚门,薄囊蕨纲,水龙骨科)。其中黄酮碳苷主要存在于木贼科、松叶蕨科、观音坐莲科、铁角蕨科、鳞毛蕨科、凤尾蕨科。

1.2 二氢黄酮类化合物在蕨类植物中的分布

本类型化合物的分布在碗蕨科、骨碎补科、三叉蕨科、鳞毛蕨科、球子蕨科、水龙骨科、凤尾蕨科、中国蕨科、金星蕨科(真蕨亚门,薄囊蕨纲,水龙骨科)。

1.3 黄酮醇类化合物在蕨类植物中的分布

本类型化合物最为常见,分布在卷柏科(石松亚门,卷柏目)、木贼科(楔叶蕨亚门,木贼目)、海金砂科、蚌壳蕨科、中国蕨科、蹄盖蕨科、铁角蕨科、骨碎补科、鳞毛蕨科、水龙骨科、凤尾蕨科、剑蕨科、肾蕨科(真蕨亚门,薄囊蕨纲,水龙骨科)、七指蕨科(真蕨亚门,厚囊蕨纲,瓶儿小草目)、紫萁蕨科(真蕨亚门,原始薄囊蕨纲,紫萁蕨目)、萍科。

1.4 查尔酮类化合物在蕨类植物中的分布

本类型化合物的分布在乌毛蕨科、凤尾蕨科、中国蕨科、金星蕨科(真蕨亚门,薄囊蕨纲,水龙骨科)。

1.5 黄烷醇类化合物在蕨类植物中的分布

本类型化合物的分布在乌毛蕨科、骨碎补科、里白科、水龙骨科、金星蕨科(真蕨亚门,薄囊蕨纲,水龙骨科)。

1.6 双黄酮类化合物在蕨类植物中的分布

本类型化合物的分布在松叶蕨科(松叶蕨亚门,松叶蕨目)、卷柏科(石松亚门,卷柏目)、桫欏科、金星蕨科(真蕨亚门,薄囊蕨纲,水龙骨科)。

1.7 二氢黄酮醇类化合物在蕨类植物中的分布

该类型化合物主要分布在中国蕨科(真蕨亚门,薄囊蕨纲,水龙骨科)。

黄酮类化合物在蕨类植物中广泛分布,但类型比较复杂多样,而且一种科属中可能存在多种类型的黄酮类成分。例如,目前研究人员发现木贼的全草中有多种黄酮类化合物,包括山奈酚-7-O- β -D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖苷、山奈酚-3-芸香糖-7-葡萄糖苷、山奈酚-3,7-双葡萄糖苷、蜀葵苷元、山奈素、山奈酚苷、山奈酚-3-葡萄糖-7-双葡萄糖苷、山奈酚-3-双葡萄糖苷、草棉苷、芹菜素、木犀草素、槲皮

素^[2-3]等。乌蕨中分离得到的黄酮成分有牡荆素、山奈酚、芹菜素、牡荆素鼠李糖苷、牡荆素吡喃葡萄糖苷、荜草苷等。吴晓宁采用可见分光光度法对乌蕨不同部位总黄酮含量进行测定,结果表明乌蕨中黄酮含量高,全草、茎、叶、根等部位总黄酮含量分别是11.89%、3.46%、11.75%和4.47%^[4]。

2 黄酮类成分的生物活性

黄酮体最初在工业上用作染料和抗氧化剂,后来,从药用植物、蔬菜、茶、红酒、豆谷等中发现的黄酮体既有保健功能又可做药用,有的在单体化合物的水平上也有较大的药用价值,如芸香苷(rutin)、橙皮苷(hesperidin)可以调节血管渗透性,儿茶素(chatechin)、水飞蓟素(silybin)保肝治疗肝炎,黄芩苷(baicalin)汉黄芩素(wogonin)、石吊兰素(nevadensin)用以抗菌,大豆素(daidzein)、葛根苷(puerarin)用来治疗冠心病等。如今,黄酮体的活性更受重视,研究更为深入。黄酮类成分主要有以下几方面活性:抗氧化、抗炎、镇痛、抗病原虫、抗菌、抗病毒、护肝、防治心脑血管疾病、调节内分泌等。总之,随着黄酮类化合物活性研究的不断广泛深入,已为药学家提供了更为丰富的素材,同时也把人们对中药及药用植物的认识带向更为宽广的天地。

2.1 清除自由基抗氧化

清除自由基是黄酮类化合物的通性,是其发挥药理活性的有效途径。黄酮类化合物主要通过减少自由基的产生和清除自由基两方面来达到抗氧化活性的目的。结构上,黄酮类化合物属于多酚羟基化合物,性质活泼的酚羟基能与自由基反应生成较稳定的半醌式自由基,从而将自由基链式反应终止。其抗氧化能力的强弱与形成的基团稳定性正相关,特别是芳香环上核失电子有关;同时,黄酮类化合物的邻位羟基或羰基上的氧原子能与金属离子络合形成五元或六元的螯合物,抑制过渡金属离子参与催化自由基产生的反应。

2.2 抗炎镇痛活性

目前抗炎药物主要是糖皮质激素和非甾体抗炎药如芳基烷酸类。黄酮类化合物与以往的抗炎药物的结构类型不同,其抗炎作用也是通过多种途径完成。有的黄酮是通过抑制核因子(NF- κ B)的活化^[5],有的是增强抗炎细胞因子IL-10的表达,有的黄酮是抑制前列腺素的合成,有的是抑制炎症酶如诱导的一氧化氮合酶。有的是前炎症细胞因子抑制剂,有的在抑制COX-2的同时并不抑制COX-1^[6],与以往常用的非甾

体抗炎药不同,黄酮在抗炎镇痛的同时并未产生胃肠道的不良反应。从能缓解关节炎和痛风的樱桃中分离得到黄酮类成分,在抗炎实验中,其中有的黄酮活性较阳性对照阿司匹林高且对 PGHS-1、PGHS-2 中的 PGHS-2 的选择性也比阿司匹林高,而对 PGHS-1 的抑制产生消化道溃疡等副作用。从 *Quercus ilex* (Fagaceae) 的叶子中得到的黄酮在抗炎活性实验中结果令人振奋,个别黄酮单体的活性与吲哚美辛和氢化可的松的活性相差无几。黄酮类的广泛分布、植物含量高为抗炎活性的筛选提供了充足的化合物来源,可从中寻找到新的无此副作用的非甾体抗炎药物。

2.3 抗病原虫、抗菌、抗病毒活性

Takeara R 等在活性导向的分离中得到一些抗锥虫的黄酮类化合物^[7],而 Michelle F. Muzitano 则活性追踪得到一些抗利什曼原虫的黄酮类化合物^[8];Osman Ustun 等从民间用以治疗胃病的 *Cistus laurifolius* 中分离得到抑制幽门杆菌的黄酮类成分^[9],Feng Wei 等从传统中药婆婆子中分离到的黄酮类化合物在对 HSV、PIV、Flu A(H1N1) 的活性筛选中,发现大多数黄酮对单纯疱疹病毒(HSV)都有一定的抑制活性,其中个别化合物与阳性对照病毒唑的活性在同一数量级上^[10];N. Lal 等在 *Helichrysum melanacme* 中以活性指导分离得到的黄酮对具有抗耐药性结合杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 的抑制活性比阳性对照抗结核药利福平仅低一个数量级,对 *Human Influenza virus type A* 的活性实验中,有意思的是,甲醇粗提物的抗病毒活性比导向分离的单体活性都高,而其中的两个活性黄酮联合使用,则活性比单独一个化合物提高 10 倍,比抗病毒药金刚烷胺的活性只低一个数量级^[11]。这个现象也许有助于理解 Jiang Du 等从 *Orus alba*. L 导向分离所得黄酮的抗 HSV-1 活性比粗提物的活性要低的多^[12],David L. Evers 等以食物中常见的一些黄酮进行抗人类细胞巨化病毒的实验中,Baicalein 的活性最高,IC₅₀ 为 0.4 μM~1.2 μM^[13]。

2.4 心脑血管方面的活性

郑晓珂等在研究卷柏总黄酮及穗花杉双黄酮对人脐静脉内皮细胞增殖及 VEGF 蛋白表达的影响时发现,卷柏总黄酮是卷柏降血脂作用的药理活性部位^[14]。同样是对黄酮类化合物的心脑血管活性研究,Machha Ajay 等的做法很有意思,在许多研究组证明一些抗氧化黄酮通过增加内皮一氧化氮系统释放一氧化氮来降压时,而他们选取的黄酮没有羟基,也就没有或者很弱的抗氧化活性,却同样能发挥降压作用^[15],提示黄酮降压构效中羟基并非核心药效团甚至并非药效团

的一部分,也同时提示酚性黄酮能抗氧化固然对心脑血管有益,但与降压活性之间并无必然关系。姜秀娟等发现对氧化低密度脂蛋白致人脐静脉内皮细胞损伤具有明显的保护作用,证明了木贼总黄酮是木贼抗动脉粥样化的药理活性部位^[16]。

2.5 其它活性

孙曙光等在研究中发现,高剂量卷柏黄酮对小鼠有一定的镇静作用^[17]。Manish Dixit 报道,有部分黄酮类化合物能很好的抑制与糖尿病相关酪氨酸蛋白磷酸酶 PTP-1B^[18]。Inka Hamann 对黄酮类化合物在丘脑-垂体-甲状腺轴方面的活性进行综述,认为一些黄酮类可以作为激素替代治疗剂^[19]。Jun-Shik Choi 在研究中发现,在黄酮和紫杉醇的同时使用可以提高紫杉醇的生物利用度^[20]。而由于日常摄取食物中黄酮普遍存在,Walter Brand 对黄酮类通过小肠 ABC 转运的作用从而影响药物、食物中的有毒成分及生物活性物质的生物利用度方面进行了探索^[21]。Mei-Hsien Lee 等在寻找能护肤活性的化合物时,对分离得到的黄酮类进行了酪氨酸酶抑制活性试验,有的比阳性对照 Arbutin 的活性高两倍以上^[22]。

3 小结

综上,我国蕨类植物种类众多、资源丰富,黄酮类成分为蕨类植物的代表成分,具有非常广泛的生物活性与极高的保健价值。因此充分保护、开发、利用好我国蕨类植物的丰富资源,尤其是加强保健食用蕨类植物的物质基础研究,是从事保健食品研究工作者的重点任务,可为开发新型保健食品提供理论基础与技术依据。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2010版一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2010
- [2] 徐鑫,苏瑞,金敏婷,等.木贼中 3 种成分的 HPLC-DAD-MS 分析[J].中国执业药师,2011,8(8):30-33
- [3] 李颜,朱金辉,李丹,等.RP-HPLC 法测定中药木贼中黄酮醇苷的含量[J].药学实践杂志,2011,29(1):33-34
- [4] 吴晓宁,张春椿.乌蕨不同部位总黄酮和元素的分析[J].中药研究,2009,33(4):587-588
- [5] Park H,Dao T T,Kim H P. Synthesis and inhibition of PGE2 production of 6,8-disubstituted chrysin derivatives[J]. Europ J Med Chem, 2005,40(9):943-948
- [6] Toker G,Kupeli E,Memisoglu M, et al. Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of *Tilia argentea* (silver linden)[J]. J Ethnopharmacol, 2004, 95(2/3):393-397

度(228、114、57、28.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$),在反应体系中进行反应,测得一系列 OD 值。用 Diox 绘图法计算 K_i 值,判断抑制剂类型。在不同浓度的底物下,以反应速率的倒数为因变量,样品浓度为自变量,得到一条直线。采用 SPSS 11.5 统计软件包计算回归方程。求出四直线的交点,可得到抑制动力学参数 K_i 。再由直线的斜率对相应的底物浓度的倒数二次作图,即可判断抑制剂类型。试验结果表明该复合萃取物为 XO 竞争性抑制剂,其 K_i 值为 53.0 μg ,见表 3。

表 3 复合萃取物抑制 XO 的 IC_{50} 与 K_i ($n=3$)

Table 3 The IC_{50} and K_i of the XO inhibition of the extractive complex

样品	$IC_{50}/(\mu\text{g}/\text{mL})$	$K_i/\mu\text{g}$	抑制类型
复合萃取物	56.86±8.22	53.0	竞争
别嘌醇	0.94±0.07	0.8	竞争

3 结论

通过本论文研究发现该复合萃取物具有较好的

抑制 XO 活性,其 IC_{50} 为 56.86 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。虽然该复合萃取物没有别嘌醇效果明显,但在人们生活质量日益提高及对健康迫切需求的时代,天然健康的食品及复合萃取物已越来越受到人们的喜爱,服用天然植物萃取物作为调节身体健康的补充剂已成为时尚。因此,将该复合萃取物开发为天然防治痛风的保健食品具有极大的前景,其在体内对 XO 的抑制作用,将在后续的试验中进一步验证。

参考文献:

- [1] 朱深银,周远大,刘庆山,等.黄嘌呤氧化酶抑制剂高通量筛选模型的建立及应用[J].中国药理学杂志,2007,42(3):187-190
- [2] 祁鑫,王昌禄,李凤娟,等.常见蔬菜提取物对黄嘌呤氧化酶抑制作用的筛选研究[J].现代食品科技,2011,27(5):511-514
- [3] 吴新荣,臧路平,刘志刚.抗高尿酸血症药物作用靶点研究进展[J].中国药理学通报,2010,26(11):1414-1417
- [4] BAKER J F, KRISHNAN E, CHEN L, et al. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us[J].Am J Med, 2005, 118(8):816-826

收稿日期:2015-07-17

(上接第 188 页)

- [7] Takeara R,Albuquerque S,Lopes N,et al. Trypanocidal activity of *Lychnophora staavioides* Mart (Vernoniaeae, Asteraceae)[J]. Phytomed, 2003, 10(6/7):490-493
- [8] Muzitano M F, Tinoco L W, Guette C, et al. The antileishmanial activity assessment of unusual flavonoids from *Kalanchoe pinnata*[J]. Phytochem,2006,67: 2071-2077
- [9] Ustun O, Ozcelik B, Akyon Y, et al. Flavonoids with anti-*Helicobacter pylori* activity from *Cistus laurifolius* leavesOriginal Research Article[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 108(3):457-461
- [10] Wei F, Ma S C, Ma L Y, et al. Antiviral Flavonoids from the Seeds of *Aesculus chinensis*[J]. J Nat Prod, 2004, 67(4):650-653
- [11] Lall N, Hussein A A, Meyer J J M. Antiviral and antituberculous activity of *Helichrysum melanacme* constituents[J]. Fitoterapia, 2006, 77(3):230-232
- [12] Du J, He Z D, Jiang R W, et al. Antiviral flavonoids from the root bark of *Morus alba* L[J]. Phytochem, 2003, 62(8): 1235-1238
- [13] Evers D L, Chao C F, Wang X, et al. Human cytomegalovirus-inhibitory flavonoids: Studies on antiviral activity and mechanism of action[J]. Antiviral Res, 2005, 68(3):124-134
- [14] 郑晓珂,宁桃丽,王小兰,等.卷柏总黄酮及穗花杉双黄酮对人脐静脉内皮细胞增殖及 VEGF 蛋白表达的影响[J].中国药理学杂志,2011,46(13):998
- [15] Ajay M, Achike F I, Mustaf M R. Modulation of vascular reactivity in normal, hypertensive and diabetic rat aortae by a non-antioxidant flavonoid[J]. Pharmacol Res, 2007, 55(5):385-391
- [16] 姜秀娟,王旭辉,李奕,等.木贼总黄酮对 ox-LDL 损伤内皮细胞保护作用的形态学观察[J].时珍国医国药,2012,23(3):637-638
- [17] 孙曙光,李玉洁,李玲玲,等.卷柏黄酮对小鼠中枢神经系统的影响[J].郑州大学学报(医学版),2014,49(5):678-680
- [18] Dixit M, Tripathi B K, Tamrakar A K, et al. Synthesis of benzofuran scaffold-based potential PTP1B inhibitors[J]. Bioorgan & Med. Chem, 2007,15(2):727-734
- [19] Hamann I, Seidlova-Wuttke D, Wuttke W, et al. Effects of isoflavonoids and other plant-derived compounds on the hypothalamus-pituitary-thyroid hormone axis[J]. Maturitas, 2006, 55(S1):14-25
- [20] Choi J S, Choi H K, Shin S C. Enhanced bioavailability of paclitaxel after oral coadministration with flavone in rats[J]. Int J Pharm, 2004, 275(1/2):165-170
- [21] Brand W, Schutte M E, Williamson G, et al. Flavonoid-mediated inhibition of intestinal ABC transporters may affect the oral bioavailability of drugs, food-borne toxic compounds and bioactive ingredients[J]. Biomed & Pharmacother. 2006, 60(9):508-519
- [22] Lee M H, Lin Y P, Hsu F L, et al. Bioactive constituents of *Spatholobus suberectus* in regulating tyrosinase-related proteins and mRNA in HEMn cells[J]. Phytochem, 2006, 67(12):1262-1270

收稿日期:2015-07-01