

意大利牛舌草化学成分及药理作用研究进展

何媛媛 王金凤 郭丽娜 王昭懿 林瑞超

【摘要】 意大利牛舌草为紫草科牛舌草属多年生草本植物的地上部分,具有生湿生热、调节异常黑胆质等功效,用于心悸、失眠、神志不安、头痛、反应迟钝、大便秘结。现代药理研究表明其具有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、抗菌、中枢神经系统作用、内分泌作用等生物活性。意大利牛舌草化学成分包括甾体、挥发油、生物碱、鞣质、油脂、三萜、黄酮和多酚类化合物。本文通过查阅近期国内外相关文献,从化学成分和药理作用两方面对意大利牛舌草进行文献综述,以期为该属植物的进一步研究提供参考。

【关键词】 意大利牛舌草; 化学成分; 药理作用; 活性; 研究进展

【中图分类号】 R286.0 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.01.039

Research progress of chemical components and pharmacologic effects of *Anchusa italica* Retz. HE Yuanyuan, WANG Jinfeng, GUO Lina, et al. Beijing Key Laboratory of Traditional Chinese Quality Evaluation, School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China
Corresponding author: LIN Ruichao, E-mail: linrch307@sina.com

【Abstract】 *Anchusa italica* Retz. belongs to the Boraginaceae, the aerial parts are the medicinal parts. It can produce wet and hot things in body, so it can be used in palpitation, insomnia, obnubilation, headache, slow response, constipation. Modern pharmacology has demonstrated that it includes anticancer, antioxidant, antiviral, central nervous system function, endocrine function and many other effects. *Anchusa italica* Retz. chemical constituents including steroids, essential oil, alkaloids, tannins, oil, triterpenes, flavonoids and polyphenols. By looking up the literatures of domestic and overseas, the present review will highlight the chemical compositions and pharmacological effects of *Anchusa italica* Retz. in order to give reference for its study and development.

【Key words】 *Anchusa italica* Retz.; Chemical components; Pharmacological effects; Activity; Research progress

意大利牛舌草(*Anchusa italica* Retz.)是紫草科牛舌草属多年生草本植物,主要分布于地中海和热带地区^[1-2],具有生湿生热、调节异常黑胆质、生湿补脑、祛寒补心、爽心悦志、润燥消炎、止咳平喘等功效。临床上主要用于治疗干寒性或黑胆质性疾病,如平性脑虚、心悸、抑郁症、干性脑膜炎、高血压、肺炎及结核疾

病、寒性咳嗽、感冒、气喘等^[3]。此外,意大利牛舌草作为民间用药,还具有利尿、兴奋、镇痛、发汗、麻醉、抗炎等生物活性,用于治疗胆汁病、哮喘、抗关节炎、抗风湿、发烧、咽喉疼痛、胸痛、腹泻、失眠等疾病^[4-8]。意大利牛舌草收载于《中华人民共和国卫生部药品标准》维药分册,维文名为高孜万,是维吾尔医许多经典复方制剂中必不可少的主药,如异常黑胆质成熟剂、艾菲提蒙汤等,同时也是维吾尔医常用的心脑血管疾病首选药材之一。本文对意大利牛舌草的化学成分和药理作用进行概述。

1 化学成分研究

意大利牛舌草的化学成分主要包括挥发油、油

基金项目: 国家中医药管理局公益性行业科研专项(201507004)

作者单位: 100102 北京中医药大学中药学院中药品质评价北京市重点实验室

作者简介: 何媛媛(1990-),女,2014级在读硕士研究生。研究方向: 民族药药效与化学成分研究。E-mail: heyy0806@163.com

通信作者: 林瑞超(1954-),博士,研究员,博士生导师。研究方向: 中药与民族药的品质评价研究。E-mail: linrch307@sina.com

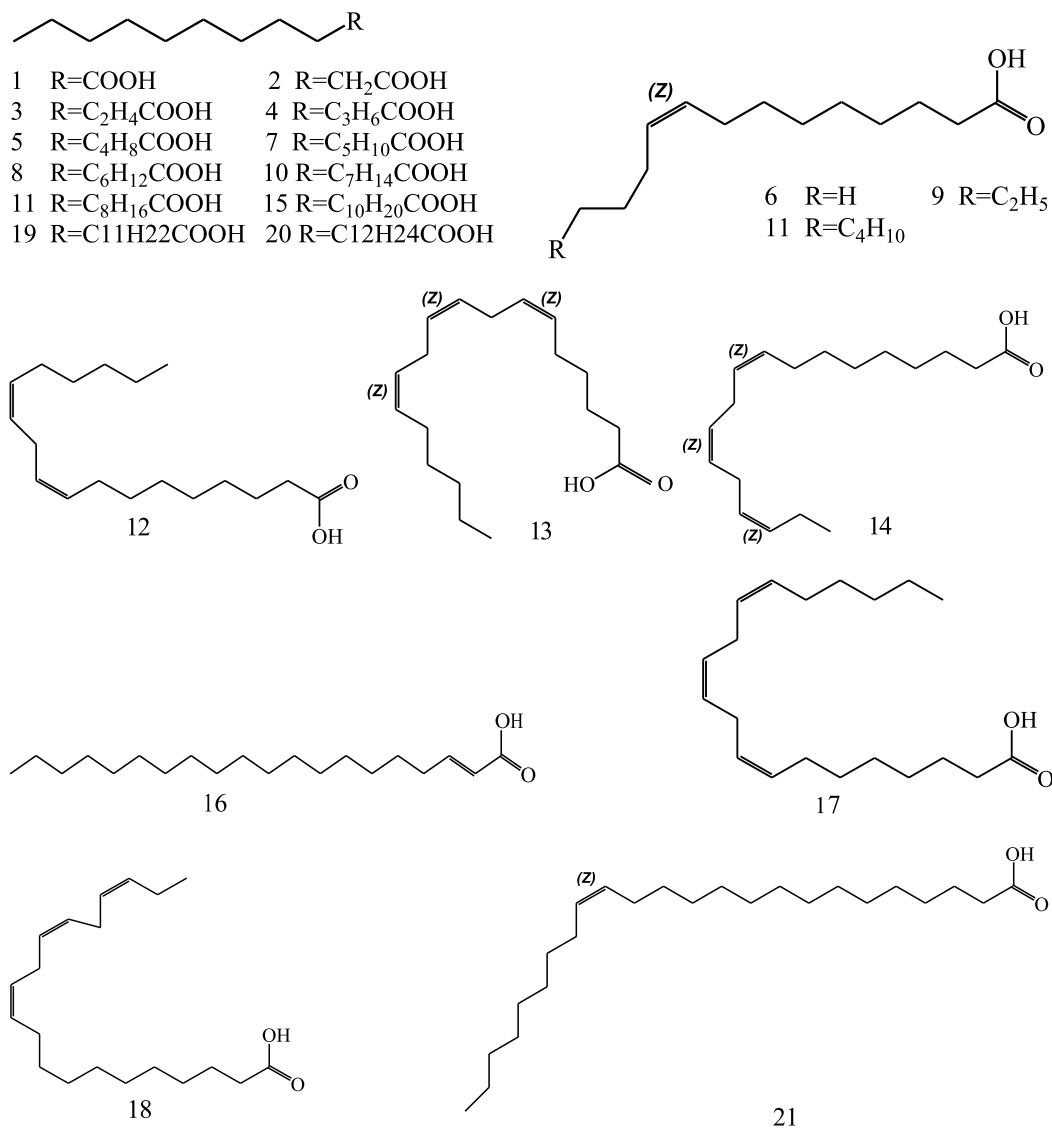


图2 化合物 1-21 的结构示意图

1.3 三萜类成分

Kuruüzüm 等^[12]从意大利牛舌草甲醇提取物中分离出 4 个新型三萜类化合物,命名为 oleanazuroside 1 (22)、oleanazuroside 2 (23)、ursolazuroside 1 (24)、ursolazuroside 2 (25),和 1 个已知的三萜类化合物 quercilicosid A (26)。常文^[13]从意大利牛舌草乙醇提取物乙酸乙酯萃取部位中分离得到苦莓苷 (quercilicosid A) (26),其在 Alexander 的研究中显示出 nigaichigoside 的抗菌活性^[14],并且具有对抗风湿疾病和顺铂诱发的肾毒性等作用^[15-16],但其具体作用机理有待进一步研究。化合物结构 22-26 如图 3 所示。

1.4 黄酮类成分

近年来从意大利牛舌草中分离得到的黄酮类

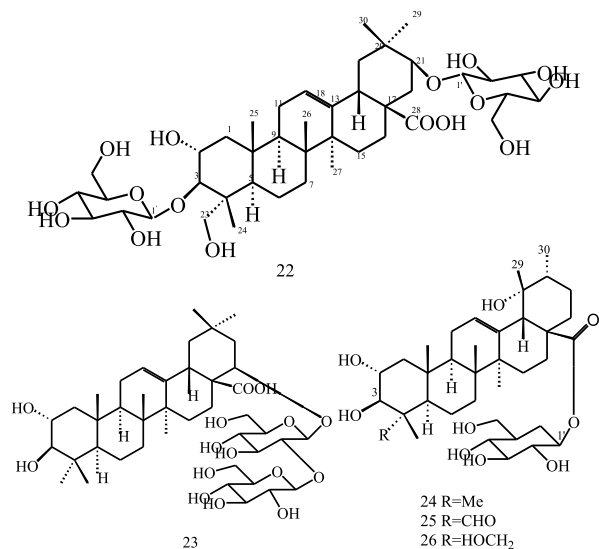


图3 化合物 22-26 的结构示意图

化合物较少,多为已知化合物。Kuruüzüm 等^[12]从意大利牛舌草甲醇提取物中分离出四个黄酮类化合物,分别是山奈酚-3-(β -葡萄糖苷)(=黄芩甙;27)、槲皮素 3-(β -葡萄糖苷)(=异槲皮苷;28)、槲皮素 3-(α -鼠李糖-(1~6)- β -葡萄糖苷)(=芦丁;29)、山奈酚 3-(α -鼠李糖-(1~6)- β -葡萄糖苷)(30)。化合物结构 27-30 如图 4 所示。常文等^[17]也从意大利牛舌草 60% 醇提取物的乙酸乙酯部位分离鉴定出芦丁,并建立用于测定意大利牛舌草芦丁含量的 HPLC 方法。

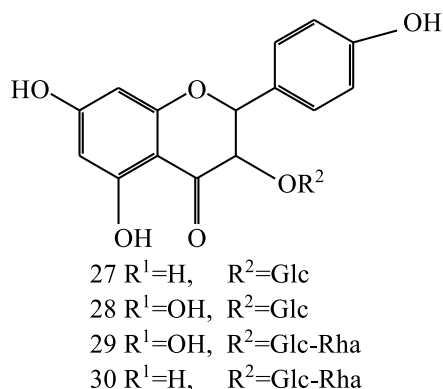


图 4 化合物 27-30 的结构示意图

1.5 其它成分

Kuruüzüm 从意大利牛舌草中分离出聚[3-(3,4-二羟苯基)]甘油酸(PDPGA)(31)^[18-20],通过体内实验结果表明 PDPGA 具有显著的抗氧化、抗炎、伤口愈合和抗肿瘤作用^[21]。此外还有迷迭香酸(32)和 3-(3,4-二羟苯基)乳酸^[12](33),以及多糖、生物碱和皂苷类成分,但未确定是何种类型的多糖、生物碱和皂苷类成分。其水提物和甲醇提取物的总酚含量分别为 12.3,16.2(等同于没食子酸毫克每克干物质)^[22]。化合物结构 31-33 如图 5 所示。

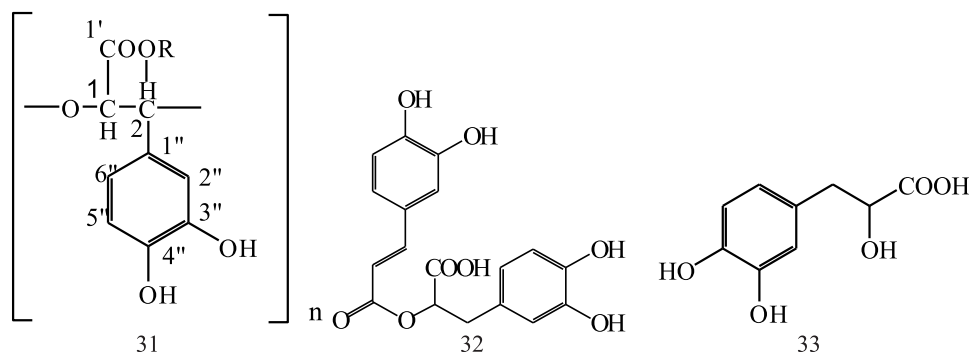


图 5 化合物 31-33 的结构示意图

2 药理作用研究

2.1 抗肿瘤作用

意大利牛舌草具有细胞毒性,其抑制乳腺癌细胞(MCF-7),肝癌细胞(HepG2),WEHI 和牛肾细胞株(MDBK), IC_{50} 超过 $100 \mu g/mL$ ^[23]。意大利牛舌草是传统维药异常黑胆质成熟剂的组成之一,由 13 种植物构成,异常黑胆质成熟剂用于治疗 and 预防癌症。为了研究异常黑胆质成熟剂的抗癌机制,通过 MTT 溴化物、中性红、乳酸脱氢酶渗漏、 $^3[H]$ -亮氨酸合并,将 $^3[H]$ -核苷注入蛋白、DNA、RNA 中,丙二醛-硫代巴比土酸(MDA)定量等方法,研究异常黑胆质成熟剂乙醇提取物在人工培养的肝癌细胞(HepG2)中的作用。其有效地抑制了肝癌细胞的生长和生存能力,增加了乳酸脱氢酶的渗漏,分别在治疗 48 小时和 72 小时后均保持在一定的浓度,具有时间依赖性($P<0.5$),同时抑制了细胞蛋白质、DNA、RNA 的合成,保持在一定浓度,具有时间依赖性($P<0.5$),但培养基中的 MDA 没有有效的释放,在细胞中没有观察到脂质过氧化酶。结果证明异常黑胆质成熟剂乙醇提取物的细胞毒性可能与抑制肝癌细胞的生长,细胞膜结合的完整性和抑制细胞蛋白质、DNA、RNA 合成有关^[24]。木拉提·克扎衣别克等^[25]研究异常黑胆质成熟剂中各单味药对 HL-60 细胞增殖的抑制作用,结果表明,意大利牛舌草的二氯甲烷提取物能抑制 HL-60 癌细胞的体外增殖。

2.2 抗氧化作用

Kuruüzüm-Uz 等^[29]从意大利牛舌草丁醇提取物中分离出两个三萜类化合物,具有很强的抗 DPPH(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl)自由基作用。

其 DPPH 清除自由基的 IC_{50} 水平为 $84 \mu\text{g/mL}$ ^[11]。意大利牛舌草水提物和甲醇提取物的抗氧化活性能力分别为 83.3、88.2 (等同于羧酸每克干重)^[18]。

谢周建等^[26]对维吾尔特色药材牛舌草开展抗氧化和美白作用的研究,在样品质量浓度为 0.05 g/L 时,牛舌草 95% 乙醇提取物的乙酸乙酯萃取部位和正丁醇萃取部位对 DPPH 自由基清除率分别为 87%、76%,高于其他部位 70% 以上,而接近阳性对照维生素 C (vitaminC, VC); 在样品质量浓度为 1.0 g/L 时,对弹性蛋白酶的抑制率分别为 50%、56%,接近于阳性对照熊果酸,而其他部位无活性;对酪氨酸酶抑制率分别为 76%、44%,高于其他部位 30% 以上,且高于阳性对照 VC。牛舌草的乙酸乙酯萃取部位和正丁醇萃取部位为牛舌草的高活性部位并显示出良好的抗氧化剂和美白作用,今后可作为天然抗氧化剂和美白剂加以开发利用。

2.3 中枢神经系统和内分泌作用

异常黑胆质成熟剂中含有意大利牛舌草,在诱导慢性压力电击小鼠足底的试验中发现,口服异常黑胆质成熟剂具有增强记忆力的作用。压力组老鼠记忆力的增加表现在遮暗实验延迟时间的增加和 Y-迷宫实验延迟时间的减少。异常黑胆质成熟剂的治疗有效地降低了促肾上腺皮质激素、肾上腺酮、 β -脑肽啡以及大脑和去甲肾上腺素的血清水平。进一步说明,异常黑胆质成熟剂通过慢性压力的翻转,能够有效地降低大脑和一元胺神经递质多巴胺、5-羟色胺、3,4-苯丙氨酸的血清水平^[27]。

2.4 抗病毒作用

意大利牛舌草的水提物和乙醇提取物具有抗流感病毒能力 ($2.5 \sim 80 \mu\text{g/mL}$),通过往 Madin-Darby 犬的单层肾细胞注入病毒,分别在感染一小时前和感染后加入提取物,发现具有很好的抗病毒作用,其中乙醇提取物的抗病毒作用较水提物的效果更明显。其抗病毒作用的机制可能与干扰病毒的复制和转录有关,因此意大利牛舌草可以像金刚烷胺一样用于流行性感冒的治疗^[1]。

2.5 抗菌作用

Azizi 等将意大利牛舌草花的提取物与醋酸锌生物合成氧化锌纳米颗粒利用退热处理观察其抗菌作用,结果表明,氧化锌纳米颗粒利用 X-射线衍射分析具有晶体结构,在透射电子显微镜下呈六边形,经热处理温度为 100°C 和 200°C 时,其平均粒度

分别为 8 nm 和 14 nm,随着粒度大小的降低,光学带隙值从 3.27 eV 增加到 3.30 eV。氧化锌纳米颗粒抗菌活性针对革兰氏阳性菌(巨大芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌)和革兰氏阴性菌(大肠杆菌和鼠伤寒沙门氏菌)随着热处理温度的升高可降低病原体的活性。此外,肾细胞的体外细胞毒性研究表明,在浓度低于 $142 \mu\text{g/mL}$ 没有毒性^[28]。

2.6 抗炎活性

为了探索意大利牛舌草地上部分和根的不同提取物的抗炎活性,通过观察给大鼠注射角叉菜胶致使急性炎症,从意大利牛舌草地上部分的甲醇提取物的正丁醇部位中分离出迷迭香酸,迷迭香酸的抗炎活性与布洛芬相比表现出很强的剂量依赖性和抗炎活性^[29]。

2.7 心血管保护作用

徐晓娜等^[30]对意大利牛舌草总黄酮抗大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及机制进行了研究,ELISA 结果表明,牛舌草总黄酮能降低心肌炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,增加 Bcl-2、降低 Bax,并上调 PI3K 和 Akt 的磷酸化水平。牛舌草总黄酮具有明显的抗心肌缺血再灌注损伤作用,其机制可能与上调 PI3K/AKT 信号通路而抑制细胞凋亡与炎症有关。

2.8 其它药理作用

陈奎奎等^[31]对意大利牛舌草开展显微特征及薄层色谱的鉴别研究,研究结果中获得了以 5-羟基-3,4,6,7-四甲氧基黄酮为对照品的薄层色谱鉴别特征。文献报道^[32-33],5-羟基-3,4,6,7-四甲氧基黄酮已从多种天然药物中分离得到,并显示出对人肺癌 A549、白血病和抗结肠癌细胞株的抑制作用以及抗炎和对革兰氏阳性和阴性菌的拮抗作用。

意大利牛舌草的甲醇提取物 ($200 \mu\text{g/mL}$) 体外试验具有良好的抑制激素敏感性脂肪酶作用,抑制率为 57.41%,抑制轮廓呈剂量依赖性, IC_{50} 水平为 $132.8 \mu\text{g/mL}$ ^[34]。意大利牛舌草的沸水提取物 (5%) 抑制兔子空肠平滑肌收缩的平均高度与正常收缩的高度相比达到 35%^[35]。从意大利牛舌草地上部分和根的不同部位提取物来观察抗溃疡的活性,给大鼠注射吲哚美辛破坏胃部后,没有抗溃疡活性^[35]。

3 总结

作为新疆特色药材,多年来,研究者在意大利

利牛舌草的化学成分和药理活性方面都有不同程度的研究,但对大多数化学成分仅有一些预试,尚存较大的研究空白;同时作为维吾尔医治疗心脑血管疾病的首选药材之一,其治疗机制尚未清楚,仍需揭示。鉴于此,如何应用现代科学方法提高意大利牛舌草生物利用度和扩大临床应用范围,将是意大利牛舌草的重要研究内容。

参 考 文 献

- [1] Ketabchi S, Moatari A, Shadram M, et al. The antiinfluenza virus activity of *Anchusa italic*[J]. Asian J Exp Biol Sci, 2011; 2(4):558-561.
- [2] Abbas M, Disi A, Al-Khalil S. Isolation and identification of anti-ulcer components from *Anchusa strigosa* root[J]. Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009; 2(2):131-139.
- [3] 阿布热依木·卡地尔. 中华本草·维吾尔药分卷[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005:99
- [4] Khare C P. Indian medicinal plants - An illustrated dictionary [J]. Springer Science and Business Media, 2007:49.
- [5] Amin G H. Popular medicinal plants of Iran [J]. Tehran University of Medical Sciences, 2005:38-162.
- [6] Kebriaee-zadeh A. Overview of national drug policy of Iran[J]. Iranian J. Pharm. Res, 2003, 2:1-2.
- [7] Al-Quran S. Taxonomical and pharmacological survey of therapeutic plants in Jordan[J]. Journal of Natural Products, 2008, 1:10-26.
- [8] Safa O, Soltanipoor MA, Rastegar S, et al. An ethnobotanical survey on Hormozgan province, Iran [J]. Avicenna Journal of Phytomedicine, 2013, 3(1): 64-81.
- [9] Kazemi M. Essential oil composition of *Anchusa italica* from Iran [J]. Chemistry of Natural Compounds, 2013, 49(2):369-370.
- [10] Morales P, Ferreira I, Carvalho A M, et al. Fatty acids profiles of some Spanish wild vegetables[J]. Food Science and Technology International, 2012, 18(3):281-290.
- [11] Conforti F, Marrelli M, Carmela C, et al. Bioactive phytonutrients (omega fatty acids, tocopherols, polyphenols), in vitro inhibition of nitric oxide production and free radical scavenging activity of non-cultivated Mediterranean vegetables[J]. Food Chemistry, 2011, 129: 1413-1419.
- [12] Kuruüzüm A, Guvenalp Z, Kazaz C, et al. Four new triterpenes from *Anchusa azurea* var. *azurea* [J]. Helvetica Chimica Acta, 2010, 93(3): 457-465.
- [13] 常文. 意大利牛舌草化学成分及其质量标准初步研究[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2016.
- [14] Alexandre B. C, Rosana C. B. C, Marcia K, et al. Antimicrobial activity of *Rubus imperialis* (Rosaceae) [J]. Acta Farm. Bonaerense, 2006, 25(2):256-259.
- [15] Nam JH, Jung H. J, Choi J, et al. The anti-gastropathic and anti-rheumatic effect of nigaichigoside F1 and 23-hydroxytormentic acid isolated from the unripe fruits of *Rubus coreanus* in arat model[J]. Biol Pharm Bull 2006, 29(5):967.970.
- [16] Kim YH., Choi J. H., Rim H. K., et al. 23-Hydroxytormentic acid and niga-ichgoside f(1) isolated from *Rubus coreanus* attenuate cisplatin-induced cytotoxicity by reducing oxidative stress in renal epithelial LLC-PK(1) cells[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(6):906-911.
- [17] 常文, 路文杰, 代己果, 等. 意大利牛舌草中芦丁的分离及定量分析研究[J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(5):591-593.
- [18] Barbakadze V, Gogilashvili L, Amiranashvili L, et al. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] from *Anchusa italic* roots [J]. Nat Prod Commun, 2010, 5:1091-1095.
- [19] Allayarov K, Khamidkhodzhaev S A, Korotkova E E. Alkaloids containing plants of Turkmenian [J]. SSR Izv Akad Nauk Ser Biol, 1965, 4:62-65.
- [20] Mojab F, Kamalinejad M, Ghaderi N, et al. Phytochemical screening of some species of Iranian plants. Iranian [J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2003:77-82.
- [21] Barbakadze V, Gogilashvili L, Amiranashvili L, et al. Novel Biologically Active Phenolic Polymers from Different Species of Genera *Symphytum* and *Anchusa* (Boraginaceae) [J]. Journal of Chemical Engineering and Chemistry Research, 2014, 1(1): 47-53.
- [22] Alali F, Tawaha K, El-Elmat T, et al. Antioxidant activity and total phenolic content of aqueous and methanolic extracts of Jordanian plants: an ICBG project [J]. Natural Product Research, 2007, 21:1121-1131.
- [23] Sahranavard S, Naghibil F, Mosaddegh M, et al. Cytotoxic activities of selected medicinal plants from Iran and phytochemical evaluation of the most potent extract [J]. Research in Pharmaceutical Sciences, 2009, 4(2):133-137.
- [24] Upur H, Yusup A, Baudrimont I, et al. Inhibition of cell growth and cellular protein, DNA and RNA synthesis in human hepatoma (HepG2) cells by ethanol extract of Abnormal Savda Munziq of Traditional Uighur Medicine [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011:9.
- [25] 木拉提·克扎衣别克, Brigitte K, Sonja P, 等. 异常黑胆质成熟剂中各单味药对 HL-60 细胞增殖的抑制作用[J]. 科技导报, 2009, 27(19):94-98.
- [26] 谢周建, 戴涛, 黎梅, 等. 维药牛舌草活性部位的抗氧化和美白作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12):150-152.
- [27] Amat N, Hoxur P, Ming D, et al, Upur H. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of Abnormal Savda Munziq in the chronic stress mice [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012.
- [28] Susan A, Rosfarizan M, Azadeh B, et al. Effect of annealing temperature on antimicrobial and structural properties of bio-synthesized zinc oxide nanoparticles using flower extract of *Anchusa italica* [J]. Journal of Photochemical and Photobiology B: Biology, 2016, 161:441-449.
- [29] Kuruuzum-Uz A, Suleyman H, Cadirci E, et al. Investigation on anti-inflammatory and antiulcer activities of *Anchusa azurea* extracts and their major constituent rosmarinic acid [J]. Z Naturforsch, 2012:360-366.

- [30] 徐晓娜,牛子冉,王守宝,等. 牛舌草总黄酮抗大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及机制[J]. 药学学报, 2014, 49(6): 875-881.
- [31] 陈奎奎,陆海空,兰卫,等. 维药牛舌草的显微及薄层鉴别[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2): 369-371.
- [32] Lone SH, Bhat KA, Naseer S, et al. Isolation, cytotoxicity evaluation and HPLC – quantification of the chemical constituents from *Artemisia amygdalina* Decne [J]. J Chromatogr B, 2013, 940:135.
- [33] Awad H, Hwaida I, Mahmoud K, et al. In vitro anti - nitrosative, antioxidant, and cytotoxicity activities of plant flavonoids: a comparative study [J]. Med Chem Res, 2014, 23:3298.
- [34] Bustanji Y, Issa A, Moulay A, et al. Hormone sensitive lipase inhibition by selected medicinal plants [J]. Journal of Medicinal Plants Research, 2011, 5(18): 4405-4410.
- [35] Naema N F, Dawood B, Hassan S. A study of some Iraqi medicinal plants for their spasmolytic and antibacterial activities [J]. Journal of Basrah Researches (Sciences), 2010, 36(6): 67-73.

(收稿日期: 2016-07-07)

(本文编辑: 禹佳)