

· 综述 ·

黄柏化学成分及其药理作用研究进展

李嘉诚¹, 吴 岚², 蔡同凯², 曹永兵¹, 姜远英² (1.上海市中西医结合医院, 上海市中西医结合脉管病研究所, 上海 200082; 2.第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433)

[摘要] 黄柏作为传统中药常用于临床, 具有燥湿清热、解毒泻火、去腐消肿的功效, 其主要化学成分为黄酮类和生物碱类, 具有降血糖、降血压以及免疫抑制等多种药理作用。随着现代科学技术的不断发展, 对黄柏的研究日益增多。对黄柏的化学成分及药理作用进行综述, 为黄柏的进一步研究和开发利用提供参考。

[关键词] 黄柏; 化学成分; 药理作用

[中图分类号] S6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0389-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.002

Research progress of *Cortex Phellodendri* in the chemical constituents and their pharmacological effects

LI Jiacheng¹, WU Lan², CAI Tongkai², CAO Yongbing¹, JIANG Yuanying² (1. Shanghai TCM-Integrated Hospital, Shanghai TCM-Integrated Research Institute of pulse tube disease, Shanghai 200082, China; 2. Center for New Drug Research, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] *Cortex phellodendri* is a traditional Chinese medicine with the effects of clearing away heat, purging fire and dampness, detoxification and detumescence. Its main chemical constituents are flavonoids and alkaloids, which have many pharmacological effects, such as immunosuppressive, hypoglycemic and lowering blood pressure. In this paper, the chemical composition and pharmacological effects of cypress are reviewed in order to provide the references for further research and development of cypress.

[Key words] *Cortex Phellodendri*; chemical component; pharmacological effects

黄柏(*Cortex Phellodendri*)为芸香科植物黄皮树或黄檗的干燥树皮。前者习称“川黄柏”, 后者习称“关黄柏”^[1]。川黄柏(*Phellodendron chinense Schneid*)为芸香科黄柏属植物、乔木, 主要分布于我国陕西和四川等地。其性苦、寒, 具有清热、消肿、止痛等作用, 大量历史文献记载了黄柏的入药, 现代药理研究表明川黄柏在降血糖、抗菌消炎、抗癌及免疫系统疾病等方面具有独特的疗效^[2]。关黄柏(*Phellodendron amurense corte*)为芸香科植物黄檗的干燥树皮, 具有清热燥湿、泻火解毒, 除骨蒸、退虚热等功效^[3-5]。相关研究表明关黄柏对骨关节炎、前列腺癌等疾病的治疗效果良好^[6-8], 其结果充分证实了关黄柏作为传统地道药材治疗肾阴虚及湿热下注之痹症的科学价值。然而针对关黄柏的研究主要集中于

其化学成分及药效研究, 而对其药效物质基础及作用机制的研究甚少^[9]。随着近年来对黄柏的研究愈加深入, 现就其化学成分及药理作用做详细综述。

1 黄柏的化学成分研究

黄柏的主要化学成分为黄酮类和生物碱类, 其中生物碱是黄柏的主要有效成分, 且含量最高。此外, 生物碱类含有小檗碱、药根碱、木兰花碱、黄柏碱、掌叶防己碱及内酯、甾醇、黏液质等。黄柏中除生物碱和黄酮类外, 还含有黄柏酮、黄柏内酯、白鲜交酯、黄柏酮酸、青荧光酸、7-脱氢豆甾醇、p-谷甾醇、菜油甾醇等成分^[10-12]。现阶段, HPLC 法为川黄柏与关黄柏有效成分含量测定的主要方法。

1.1 黄酮类化合物

黄柏中含有大量黄酮类化合物, 且具有较高的药用价值, 因此黄酮类化合物提取工艺优化可为合理开发及利用黄柏资源提供科学的理论依据。张少军^[13]在不同因素的影响下得出关黄柏中总黄酮的最佳提取工艺是提取温度为 70℃, 料液比 20:1, 提

[作者简介] 李嘉诚, Email: 18930143109@163.com

[通讯作者] 曹永兵, 教授, 研究方向: 药理学, Tel: 13386270390, Email: ybCao@vip.sina.com; 姜远英, 教授, 研究方向: 药理学, Tel: 13761571578, Email: jiangyanyen@yahoo.com.cn

取时间 40 min,乙醇体积分数为 70%,在此最佳工艺条件下,黄酮的提取率为 2.31%。对关黄柏中总黄酮清除 $\text{OH}\cdot$ 、 $\text{O}^{-2}\cdot$ 、DPPH 自由基能力进行测定,结果说明关黄柏中总黄酮提取液对 α,α -二苯基- β -苦肼基自由基(DPPH)有很强的清除作用。此外,曾一^[14]通过邻苯三酚-碳酸盐缓冲溶液-luminol 发光体系及其测定,得出黄柏抗氧化抑制率,提示关黄柏中总黄酮类化合物浓度与抗氧化性成正相关趋势。

1.2 生物碱类化合物

黄柏含有多种生物碱,主要成分为小檗碱,其他生物碱为巴马汀、药根碱、黄柏碱、蝙蝠葛任碱、白瓜蒌碱、木兰花碱等^[15]。研究表明,盐酸小檗碱在川黄柏中含量最高,为 3.730%~6.131%,而药根碱和巴马汀的含量较低,分别为 0.007%~0.061%和 0.027%~0.082%;而盐酸小檗碱在关黄柏中的含量为 0.474%~1.240%,巴马汀的含量为 0.516%~1.224%,药根碱的含量最低,为 0.008%~0.043%。结果显示,川黄柏中盐酸小檗碱的含量远高于关黄柏,但巴马汀的含量却低于关黄柏;且两者都含有微量的药根碱,含量相近。通过不同采收期试验,以小檗碱作为考察指标,黄柏药材含量均以 5 月至 6 月上旬为最高,6 月下旬开始下降;以黄柏碱含量作为考察指标,5 月至 6 月上旬为最高,7、8 月含量稍低,相对稳定。结果表明黄柏的最佳采收时间在 5 月至 6 月上旬,此时小檗碱与黄柏碱含量皆为最高^[16]。

有关川黄柏的药理作用与临床应用研究广泛,但其化学成分报道极少。在川黄柏中分离并鉴定了 7 个化合物,分别为小檗碱、巴马汀、10,11-二甲氧基-13-甲基小檗碱、丁香脂素 O-8-D 葡萄糖苷、紫丁香酚苷以及常见的 13-谷甾醇和 p-胡萝卜苷,并首次分离得到 10,11-二甲氧基-13-甲基小檗碱、丁香脂素 O-8-D 葡萄糖苷和紫丁香酚苷。对其部分化合物进行细胞毒实验,大部分化合物对人肝癌细胞株有明显的细胞毒活性;小檗碱对人胃癌细胞株有一定的细胞毒活性,其余化合物对人乳腺癌细胞株、人结肠癌细胞株和人胃癌细胞株细胞无明显细胞毒活性。

2 黄柏的药理作用研究

传统中医理论认为黄柏味苦、性寒,归肾、膀胱经,不仅能清热燥湿、泻火除蒸,还有解毒疗疮的功效。关于黄柏的药理作用研究已有大量文献记载,抗菌作用为抗细菌、真菌、病毒及其他病原微生物;

对心血管系统的作用为抗心律失常、降血压等;对消化系统有抗消化道溃疡、收缩或舒张肠管、促进胰液分泌等作用;并有中枢神经系统抑制作用、抑制细胞免疫反应的作用、降血糖作用等^[17]。

2.1 抗痛风的作用

中医认为体内积聚过多尿酸对机体有毒害,其病因为湿浊之毒,在治疗痛风时原则多为清热利湿,祛风止痛。黄柏因有清热燥湿、泻火解毒等作用,所以多应用在抗痛风治疗中。现代研究以盐制黄柏、清炒黄柏、水煎黄柏为实验组,秋水仙碱为阳性对照组,研究其对高尿酸血症模型大鼠血中尿酸和肌酐的影响及对急性痛风性关节炎模型大鼠的影响。廉莲^[18]发现高尿酸血症模型大鼠的尿酸值和肌酐水平明显升高,急性痛风性关节炎模型大鼠关节肿胀显著,而秋水仙碱组与盐黄柏组、生黄柏组和炒黄柏组中高尿酸血症模型大鼠的尿酸和肌酐水平均明显降低,并抑制关节肿胀,表明黄柏具有抗痛风作用。化学成分的研究结果表明,黄柏在盐制后,小檗碱转化生成了小檗红碱。黄柏经清炒后,小檗碱的含量降低,同时也生成小檗红碱,但黄柏经炮制后,成分变化与其抗痛风作用是否有相关性,及小檗碱类型的生物碱是否为主要药效成分,还需深入探讨。此外,不同黄柏炮制品在抗痛风方面不存在差异性,可能与剂量有关,或者秋水仙碱相对黄柏的毒副作用更大,使其在抗痛风方面还有深入发掘的价值。虽然黄柏在炮制前后均有不同程度的抗痛风作用,但不同炮制方法对该作用影响不明显。

2.2 治疗肾病的作用

黄柏是清下焦湿热的佳品,其清虚热、解疮毒的作用可治疗尿酸性肾病,为相关研究提供理论指导。现代研究以口服给药方法,对大鼠尿酸性肾病模型进行研究。心脏取血检测大鼠血尿素氮、肌酐、尿酸水平。取肾脏组织进行固定,包埋,切片观察病理改变并做 HE 染色处理,以及免疫组化法检测肾组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、环氧合酶-2(COX-2)的表达水平,研究黄柏对尿酸性肾病的治疗作用实验结果表明,黄柏组中肾脏病理改变与模型组相比明显减轻,且肾组织 TNF- α 及 COX-2 的表达与模型组相比明显减少。结果表明黄柏能减轻高尿酸血症对肾脏的损害,并对尿酸性肾病起到治疗作用^[19]。

2.3 对其他中药肝毒性的保护作用

现代研究发现小檗碱可以应对肝毒性损伤,以口服给药方法,对黄药子所致大鼠肝损伤模型进行研究,实验指标以大鼠血清谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)为

标准。其中,AST 在临床上是检查肝功能的指标,主要用来判断肝脏是否受到损伤。王君明^[20]等研究表明,细胞膜的氧化损伤或生物转化异常是导致肝损伤的主要原因,黄药子抑制肝脏中的还原型谷胱甘肽(GSH),升高丙二醛(MDA)的活性,说明其毒性作用的产生与抗氧化酶有关,黄药子对肝脏可以直接或间接产生损害。黄柏能够保护肝,减轻黄药子对肝造成的损伤,减轻肝细胞坏死,防止纤维化和脂肪变性,同时提高肝脏内 GSH 和降低 MDA 活性,保护黄药子引起的肝细胞膜脂质过氧化损伤,提高肝细胞存活率,增强机体抗氧化作用^[21]。

2.4 对皮肤病的治疗作用

黄柏在皮肤科的应用较为广泛,有抗过敏作用、抗氧化作用、抗菌作用。其中,抗过敏实验方面,宋智琦^[22]用黄柏水煎液对小鼠迟发型超敏反应(DTH)具有显著的抑制作用,并且呈现一定的量效关系。其作用机制可能是通过抑制 IFN γ 、TL1、IL2、TNF2 等细胞因子的产生和分泌,从而抑制免疫反应,减轻炎症损伤。抗氧化实验结果表明:黄柏生品水提物和醇提物均具有清除超氧因子自由基和羟自由基的作用,并且水提物清除能力显著大于醇提物。而在抑制脂质过氧化物生成方面,水提物作用则弱于醇提物。这表明黄柏具有抗氧化的作用^[23]。在抗菌实验中,以黄柏配伍连翘和蜈蚣等药制成复方黄柏液。结果表明,中药消毒剂原液对皮肤表面自然菌的杀灭率达到 95% 以上。综上所述,黄柏可广泛应用于皮肤科,抗迟发型超敏反应的药理实验结果为临床对以 DTH 为主要发病机制的疾病,如湿疹、接触性皮炎和部分药疹提供了药理依据,同时黄柏及其提取物盐酸小檗碱的体外实验也为黄柏在皮肤科的应用提供了理论支持,使黄柏在皮肤科和抗过敏、抗变态反应方面的应用具有极大的开发前景^[24]。

2.5 对慢性前列腺炎的干预作用

文献记载生物碱作为关黄柏主要有效成分,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、镇静、镇痛等药理作用^[25-28]。现代研究以口服给药方法,对大鼠慢性前列腺炎模型进行研究。采用大鼠前列腺注射辣椒素的方法复制慢性非细菌性前列腺炎(CNP)大鼠模型,其行为学研究结果显示,关黄柏生物碱可显著回调 CNP 模型大鼠的眼动和活动评分,同时减少前列腺蛋白渗出量;组织病理学结果显示给药组前列腺腺泡大小基本一致,血管无充血,炎症细胞散在分布,淋巴细胞少见。结果表明关黄柏生物碱对 CNP 的发生和发展起到明显的干预作用^[29]。

3 展望与发展

近几年来,现代科学对黄柏的研究较多,虽然其植物来源不详,但多项研究证明其药理作用十分良好。随着现代药理学、毒理学相关研究的深入以及现代分析技术等迅速发展,黄柏的开发研究有着很好的前景,值得研究者进一步发掘。

【参考文献】

- [1] 朱志明,赖潇潇,苏慕霞.不同产地黄柏及关黄柏有效成分的含量测定[J].临床医学工程,2011,18(1):106-108.
- [2] 闫玉鑫.川黄柏的抗肿瘤化学成分研究[J].云南师范大学学报(自然科学版),2015,35(3):75-78.
- [3] 汤欢,向丽,赵莎,等.应用 DNA 条形码 ITS2 序列对市售药材黄柏的鉴定研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2016,18(2):184-190.
- [4] WANG H, YAN G, ZHANG A, et al. Rapid discovery and global characterization of chemical constituents and rats metabolites of *Phellodendri amurensis cortex* by ultra-performance liquid chromatography-electrospray ionization/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry coupled with pattern recognition approach[J]. Analyst, 2013, 138(11):3303-3312.
- [5] WANG H, SUN H, ZHANG A, et al. Rapid identification and comparative analysis of the chemical constituents and metabolites of *Phellodendri amurensis cortex* and Zhibai Dihuang pill by ultra-performance liquid chromatography with quadrupole TOF-MS[J]. J Sep Sci, 2013, 36(24):3874-3882.
- [6] LEE SH, KWAK SC, KIM DK, et al. Effects of Huang Bai (*Phellodendri Cortex*) and three other herbs on GnRH and GH levels in GT1-7 and GH3 cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016:9389028.
- [7] WANG W, ZU Y, FU Y, et al. In vitro antioxidant, antimicrobial and anti-herpes simplex virus type 1 activity of *Phellodendron amurense* Rupr. from China[J]. Am J Chin Med, 2009, 37(1):195-203.
- [8] SWANSON GP, JONES WE 3rd, HA CS, et al. Tolerance of *Phellodendron amurense* bark extract (Nexrutine) in patients with human prostate cancer[J]. Phytother Res, 2015, 29(1):40-42.
- [9] SUN H, WANG H, ZHANG A, et al. Chemical discrimination of cortex *Phellodendri amurensis* and cortex *Phellodendri chinensis* by multivariate analysis approach[J]. Pharmacogn Mag, 2016, 12(45):41-49.
- [10] 藤田穆,和田桂二.黄柏成分(第一报)[J].药学杂志(日), 1931, 51(6):5061.
- [11] 秦民坚,王衡奇.黄皮树树皮的化学成分研究[J].林产化学与工业, 2003, 23(4):42-46.
- [12] 中华本草编委会.中华本草(精选本·上册)[M].上海:上海科学技术出版社,1998:10421.
- [13] 张少君,罗时旋,赵稷,等.关黄柏中总黄酮的提取工艺及抗氧化活性研究[J].黑龙江医药科学, 2015, 38(3):11-13.

- 452.
- [38] SANCHEZ-ROMERA B, RUIZ-LOZANO JM, ZAMARRE OO AM, *et al.* Arbuscular mycorrhizal symbiosis and methyl jasmonate avoid the inhibition of root hydraulic conductivity caused by drought[J]. *Mycorrhiza*, 2016, 26(2): 111-122.
- [39] KHAN AL, WAQAS M, LEE IJ. Resilience of *Penicillium resedanum* LK6 and exogenous gibberellin in improving *Cap-sicum annuum* growth under abiotic stresses[J]. *J Plant Res*, 2015, 128(2):259-268.
- [40] SHERAMETI I, TRIPATHI S, VARMA A, *et al.* The root-colonizing endophyte *Pirifomospira indica* confers drought tolerance in *Arabidopsis* by stimulating the expression of drought stress-related genes in leaves[J]. *Mol Plant Microbe Interact*, 2008, 21(6):799-807.
- [41] 王立梅, 杨秀芬, 曾洪梅, 等. 蛋白激酶子 PeaT1 在枯草芽胞杆菌中的分泌表达及重组菌株提高小麦抗旱和促生的作用[J]. *生物工程学报*, 2011, 27(9):1355-1362.
- [42] 陈鸿鹏, 谭晓风, 谢耀坚, 等. 油茶 CoSAD 基因载体的构建、鉴定及功能分析[J]. *植物资源与环境学报*, 2015, 24(2):11-18.
- [43] 蔡昆争, 董桃杏, 徐 涛. 茉莉酸类物质(JAs)的生理特性及其在逆境胁迫中的抗性作用[J]. *生态环境*, 2006, 15(2):397-404.
- [44] TON J, VAN PELT JA, VAN LOON LC, *et al.* Differential effectiveness of salicylate-dependent and jasmonate/ethylene-dependent induced resistance in *Arabidopsis* [J]. *Mol Plant Microbe Interact*, 2002, 15(1):27-34.
- [45] 徐茂军, 董菊芳, 朱睦元. NO 通过水杨酸(SA)或者茉莉酸(JA)信号途径介导真菌诱导子对粉葛悬浮细胞中葛根素生物合成的促进作用[J]. *中国科学(C辑)*, 2006, 36(1):66-75.
- [46] SENARATNA T, TOUCHELL D, BUNN E, *et al.* Acetyl salicylic acid (Aspirin) and salicylic acid induce multiple stress tolerance in bean and tomato plants[J]. *Plant Growth Regul*, 2000, 30(2):157-161.
- [47] 刘晓珍, 宋文玲, 张 凯, 等. 内生真菌对菊花幼苗干旱胁迫生理的影响[J]. *园艺学报*, 2011, 38(2):335-342.
- [48] LIU Z, LI Y, MA L, *et al.* Coordinated regulation of arbuscular mycorrhizal fungi and soybean MAPK pathway genes improved mycorrhizal soybean drought tolerance[J]. *Mol Plant Microbe Interact*, 2015, 28(4):408-419.
- [49] 李 飞, 李春杰. 内生真菌对禾草类植物抗旱性的影响[J]. *草业科学*, 2006, 23(3):57-62.
- [50] HOVELAND CS. Importance and economic significance of the *Acremonium* endophytes to performance of animals and grass plant[J]. *Agricult Ecosyst Environ*, 1993, 44(1):3-12.
- [收稿日期] 2018-03-23 [修回日期] 2018-06-12
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 391 页)

- [14] 曾 一, 回瑞华, 侯冬岩. 黄柏中黄酮类化合物的提取及其抗氧化性分析[J]. *鞍山师范学院学报*, 2010, 12(6):60-62.
- [15] 王本祥. 现代中药药理与临床[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2004:1385.
- [16] 李跃辉, 胡慧冰, 王 银, 等. 不同产区与采收期黄柏中小檗碱与黄柏碱含量对比研究[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(11):91-93.
- [17] 陶晓倩, 胡玉梅, 王俨如, 等. 39 个中药材提取物对 Aβ25-35 诱导 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用筛选研究[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2015, 17(1):61-65.
- [18] 廉 莲, 贾天柱. 黄柏及其炮制品的抗痛风作用研究[J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(15):8911-8912+8932.
- [19] 刘 睿, 胡家才. 黄柏对尿酸性肾病大鼠的影响及机制[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2011, 32(2):180-182.
- [20] 王君明, 崔 瑛, 申玲玲, 等. 中药致药源性肝损伤的氧化应激机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(5):247-249.
- [21] 王秋红, 杨 欣, 王 蒙, 等. 黄芩与黄柏协同保护黄药子致肝毒性的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(5):898-903.
- [22] 宋智琦, 林熙然. 中药黄柏、茯苓及栀子抗迟发型超敏反应作用的实验研究[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 1997, 11(3):143-144.
- [23] 孔令东, 杨 澄, 仇 熙, 等. 黄柏炮制品清除氧自由基和抗脂质过氧化作用[J]. *中国中药杂志*, 2001, 26(4):245-248.
- [24] 毛燕欣, 庄 洁, 赵志刚. 黄柏在皮肤科的临床应用与药理研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2007, 5(5):34-37.
- [25] SUN H, WANG H, ZHANG A, *et al.* Berberine ameliorates nonbacterial prostatitis via multi-target metabolic network regulation[J]. *OMICS*, 2015, 19(3):186-195.
- [26] WANG W, LI Q, LIU Y, *et al.* Ionic liquid-aqueous solution ultrasonic-assisted extraction of three kinds of alkaloids from *Phellodendron amurense* Rupr and optimize conditions use response surface[J]. *Ultrason Sonochem*, 2015, 24:13-18.
- [27] MOHAN V, AGARWAL R, SINGH RP. A novel alkaloid, evodiamine causes nuclear localization of cytochrome-c and induces apoptosis independent of p53 in human lung cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4):1065-1071.
- [28] BRIBI N, ALGIERI F, RODRIGUEZ-NOGALES A, *et al.* Intestinal anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from *Fumaria capreolata* in the DNBS model of mice colitis and intestinal epithelial CMT93 cells [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(9):901-913.
- [29] 孙 晖, 李先娜, 张 颖, 等. 利用血液代谢组学研究关黄柏生物碱对慢性非细菌性前列腺炎模型大鼠的干预作用[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2016, 18(10):1709-1719.
- [收稿日期] 2018-04-20 [修回日期] 2018-07-09
[本文编辑] 李睿旻