

# 黄蜀葵花总黄酮药理活性的研究进展

文松<sup>1</sup> 张贵强<sup>1</sup> 汪艳艳<sup>1</sup> 周英<sup>1,2</sup> 王海南<sup>3</sup>

(1 贵州大学药学院, 贵阳, 550025; 2 贵州省中药民族药创制工程中心, 贵阳, 550025; 3 国家食品药品监督管理局, 北京, 100053)

**摘要** 黄蜀葵花为锦葵科植物黄蜀葵的干燥花冠, 含黄酮类、还原糖类、鞣质类及长链烃类等化合物, 其中, 黄酮类化合物为主要活性成分。现从改善肾功能、抗炎、解热镇痛、保护心脑血管缺血损伤、促进血管新生、降血糖和抗感染等方面综述黄蜀葵花总黄酮的药理活性研究进展。

**关键词** 黄蜀葵花总黄酮; 药理活性; 综述

## Study Progress on Pharmacological Activity of Total Flavone of *Abelmoschus manihot*

Wen Song<sup>1</sup>, Zhang Guiqiang<sup>1</sup>, Wang Yanyan<sup>1</sup>, Zhou Ying<sup>1</sup>, Wang Hainan<sup>2</sup>

(1 College of Pharmacy, Guizhou University, Guizhou 550025, China; 2 Guizhou Provincial Chinese Medicine Creation Engineering Center, Guizhou 550025, China; 3 Division of Drug Registration, State Food and Drug Administration, Beijing 100053, China)

**Abstract** *Abelmoschus manihot*, a dry corolla, is a flowering plant in the mallow family Malvaceae. The corolla is a compound containing flavonoids, reducing sugars, tannins and long chain hydrocarbons, etc. Flavonoids is the main active ingredient. This paper reviews research progress in the pharmacological activities of *Abelmoschus manihot* from aspects of improving the kidney function, anti-inflammatory effect, antipyretic analgesic action, protecting cerebrovascular ischemic injury, promoting angiogenesis, hypoglycemic activity and anti-infection effect.

**Key Words** Total flavone of *Abelmoschus manihot*; Pharmacological activity; Review

中图分类号: R285 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.041

黄蜀葵花 [*Abelmoschus manihot* (L.) Medic] 为锦葵科植物黄蜀葵的干燥花冠, 含黄酮类、还原糖类、鞣质类及长链烃类等化合物。其中, 黄酮类化合物 (Total Flavones of *A. manihot*, TFA) 为主要活性成分。在黄酮类化合物中, 以金丝桃苷、槲皮素、异槲皮苷三者含量最高<sup>[1]</sup>。该类化合物具有改善肾功能、抗炎、解热镇痛、保护心脑血管缺血损伤、促进血管新生、降血糖和抗感染等作用。下文就黄蜀葵花总黄酮的药理活性作一综述。

### 1 改善肾功能

在肾纤维化的形成过程中, 转化生长因子- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 是肾纤维化形成过程中最为关键的细胞因子<sup>[2]</sup>。冯媛等采用大鼠单侧输尿管梗阻模型观察 TFA 对肾间质纤维化的影响, 用免疫组织化学方法检测, 结果显示, 与模型组相比, TFA 能使 TGF- $\beta$  下游的效应因子结缔组织生长因子的表达降低, 进而延缓肾小管的损伤及肾纤维化的进展, 减轻肾组织纤维化的病变<sup>[3]</sup>。TFA 还能增强红细胞免疫黏附能力, 使红细胞膜上的 C<sub>3b</sub> (Red Blood

Cell-complement C<sub>3b</sub>, RBC-C<sub>3b</sub>) 受体数量增加, 促进免疫复合物的转运与清除, 从而减轻由循环免疫复合物介导的肾组织免疫损伤, 使肾功能得到改善<sup>[4]</sup>。TFA 所含的槲皮素、异槲皮素能够抑制肾小管上皮细胞释放乳酸脱氢酶, 并降低丙二醛的含量, 推测槲皮素、异槲皮素系通过抗氧化或清除自由基作用而改善细胞膜的通透性, 从而达到保护肾小管上皮细胞的作用<sup>[5]</sup>。由上可知, TFA 主要通过抗肾纤维化、提高红细胞免疫黏附功能、保护肾小管上皮细胞等发挥改善肾功能的作用。

### 2 抗炎

范丽等<sup>[6]</sup>人观察 TFA 对急慢性炎症反应的抑制作用。结果显示, 局部涂抹不同剂量 TFA (200、100、50 mg/kg), 均可使二甲苯致小鼠耳片肿胀的程度明显减轻, 抑制率为 25.72% ~ 28.41%。而在皮下埋植棉球致肉芽组织形成的实验中, 只有 50 mg/kg 的剂量可减少新生肉芽组织生成量, 这提示局部涂抹 TFA 对慢性炎症反应的抑制作用弱于对急性炎症反应的抑制。

此外, 刘必全等<sup>[7]</sup>在 TFA 对大鼠佐剂性关节炎的

基金项目: 教育部新世纪人才优秀支持计划 (编号: NCET-11-0926); 贵州省优秀青年科技人才培养对象专项资金 (编号: 黔科合人字 2011(34)号)

第一作者: 文松 (1989—), 男, 硕士研究生, 主要从事天然药物成分及药理活性研究

通信作者: 王海南, 医学博士, 研究员, Tel: (010)88330710, E-mail: md\_wanghai@126.com

防治作用研究中,对大鼠进行灌胃给药,然后在大鼠左后足趾皮内注射弗氏完全佐剂诱发大鼠佐剂性关节炎,并在不同时间点用足趾容积测量仪检测大鼠致炎侧足容积,以观察 TFA 对佐剂性关节炎大鼠原发性炎性反应、继发性炎性反应的影响。实验结果表明,TFA 不仅能抑制原发性足肿胀,对继发性足肿胀也有明显的抑制作用,且病理切片也发现 TFA 可明显减轻关节的炎性细胞的浸润及血管翳的形成。

### 3 解热镇痛

范丽等<sup>[6]</sup>人以皮下注射松节油或静脉注射大肠杆菌液两种诱发家兔发热的模型来观察 TFA 的解热作用。结果显示,在给药 150 min 时均可使家兔升高的体温下降,表明 TFA 较大剂量时具有一定的解热作用,但显效较阿司匹林慢,分析其原因,可能是受试药物经胃肠道吸收、肝脏消除效应后再进入体循环需较长时间。

范丽等<sup>[8]</sup>人用冰醋酸致小鼠扭体模型、福尔马林模型及氯化钾诱痛模型来观察 TFA 的镇痛作用。结果表明,TFA 可不同程度地抑制小鼠扭体反应。140 mg/kg 的剂量全身给药可使福尔马林致小鼠疼痛的 I、II 相反应明显减轻,但小鼠右后足底注射(ip1) TFA 仅对同侧 ip1 福尔马林导致的疼痛产生抑制作用,而对对侧 ip1 福尔马林致小鼠疼痛无明显影响。动脉注射 TFA 200 mg/kg 可明显减轻 KCl 诱发的家兔疼痛反应。

### 4 保护心脑血管损伤

李庆林等<sup>[9]</sup>在 TFA 对心肌损伤的保护作用及其机制的研究中,运用心电图观察 TFA 对注射垂体后叶素的大鼠心电图 T 波升高幅度变化的影响,同时对冠状动脉结扎造成的急性心肌梗死大鼠血清中肌酸磷酸激酶(Creatine Phosphokinase, CPK)、乳酸脱氢酶(Lactate Dehydrogenase, LDH)和血清游离脂肪酸水平的变化情况进行观察,且对小鼠心肌线粒体中丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSHPx)的变化情况进行检测。结果显示,TFA 对注射垂体后叶素的大鼠心电图 T 波升高有抑制作用。对冠状动脉结扎造成的急性心肌梗死大鼠,TFA 能够显著抑制血清中 CPK、LDH 的升高,降低血清游离脂肪酸水平。TFA 对小鼠心肌线粒体中 MDA 的生成有抑制作用,也能提高 SOD 和 GSHPx 的活力。范丽等<sup>[10]</sup>在 TFA 预处理对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用的研究中也得到了相同的结论,并且还发现不同剂量的 TFA 预处理,可明显下调缺血再灌注所诱发

的 ICAM-1 mRNA 的高表达,表明抑制 ICAM-1 mRNA 的高表达,抑制心肌炎性反应是 TFA 预处理保护缺血心肌的另一重要机制。同时还发现,TFA 除可改善急性心肌缺血发生的异常心电图改变外,还具有较好的保护心肌细胞膜结构、抑制心肌水肿的作用,且此作用可能不是直接通过抑制细胞内钙超载而产生<sup>[11]</sup>。TFA 还可明显改善麻醉犬心脏血流动力学参数和降低心肌耗氧量,明显增强缺氧小鼠心脏耐缺氧的能力,对心肌缺氧损伤具有保护作用<sup>[12]</sup>。另有实验结果显示,TFA 还能使 Bcl-2 基因的表达增加,有效抑制了心肌细胞凋亡的发生,从而使损伤的心肌细胞得到保护<sup>[13]</sup>。

文继月等<sup>[14]</sup>观察了 TFA 预处理对大鼠脑缺血再灌注性损伤的保护作用。结果表明,TFA 在 20~160 mg/kg 的范围内,预处理组的实验动物脑梗死面积明显减少,血清中 LDH、MDA 和前列腺素 E<sub>2</sub>(Prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)含量明显降低,同时血清中一氧化氮合成酶(Nitric Oxide Synthetase, NOS)活性和一氧化氮(Nitric Oxide, NO)含量也显著增加。这表明 TFA 具有保护脑缺血损伤的作用,推测可能与促进 NO 合成及抑制 PGE<sub>2</sub> 产生有关。

### 5 促进血管新生

潘武<sup>[15]</sup>等以体外培养人脐静脉血管内皮细胞(Human Umbilical Vein endothelial Cells, HUVEC)为模型,采用噻唑蓝(3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide, MTT)法、Transwell 小室和管形形成试验证实,一定浓度的 TFA 能够促进血管内皮细胞增殖、迁移和管状结构的形成。TFA 浓度在 5~20 μg/mL 范围可抑制 HUVEC 凋亡,并下调人脐静脉血管内皮细胞凋亡相关蛋白 fas 的表达<sup>[16]</sup>。该浓度范围的 TFA 使鸡胚绒毛尿囊膜血管网明显增多、增粗,血管计数显示血管数显著增多,其中以 10 μg/mL 作用最明显<sup>[17]</sup>。研究认为,TFA 促进血管新生的机制主要是上调血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)的表达,并下调 fas 蛋白表达,抑制细胞凋亡;一定浓度的 TFA 还可能通过上调 VEGF 受体(Kinase Insert Domain Receptor, KDR)的表达,但不能通过上调 bcl-2 蛋白的表达来抑制血管内皮细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

### 6 降血糖

陈刚<sup>[19]</sup>采用 3T3-L1 脂肪细胞的葡萄糖消耗细胞模型,对 TFA 的降糖活性进行初步考察,发现 TFA 在 1~100 mg/L 的浓度范围内能不同程度地促进脂肪细胞对葡萄糖的消耗,且呈现出一定的量效关系。其

中,TFA 100 mg/L浓度的降糖效果最好。为了进一步确认TFA的降糖活性,陈刚又采用链脲佐菌素(Streptozocin,STZ)诱导的糖尿病小鼠模型进行观察,发现TFA在该动物模型上也具有一定的降糖活性。

## 7 抗感染

张红艳等<sup>[20]</sup>的研究显示,TFA能显著缩短豚鼠感染性口腔黏膜溃疡的愈合时间和溃疡面积缩小到50%的时间。此外,体外抗菌结果显示,TFA对表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度为3.125 g/L,对白色念珠菌的抑菌浓度为1.562~3.125 g/L。

耿森等<sup>[21]</sup>从乙肝治疗的关键靶点共价闭环DNA(covalently close circular DNA,cccDNA)和细胞免疫调节作用两方面进行研究,结果显示,金丝桃苷不但能有效抑制鸭乙型肝炎病毒DNA(Duck hepatitis B virus,DHBV-DNA)的合成,减少DHBV-DNA进入细胞形成cccDNA库,而且还能清除cccDNA。同时,还能改善Th1的功能,促进Th1细胞因子的分泌,从而阻止DHBV感染细胞。

## 8 结语

TFA具有广泛的药理活性,对其改善肾功能作用的研究有助于阐明黄葵胶囊临床起效的物质基础。至于TFA其他的药理活性能否最终转化为临床的治疗作用,则有待今后规范的临床试验给出答案,同时,亦有赖于临床研究与药理研究之间的良性互动。

## 参考文献

- [1]周正华,杜安全,王先荣.黄蜀葵花中黄酮类成分的含量测定[J].中药材,2004,2(11):835-836.
- [2]Liu Y H. Renal fibrosis:new insights into the pathogenesis and therapeutics[J]. Kidney Int,2006,69:213-217.
- [3]冯媛,刘敏,张苗,等.黄蜀葵花总黄酮对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(11):1006-1008.
- [4]胡翠云,戴敏,陈君君,等.黄蜀葵花总黄酮对大鼠湿热型慢性肾炎

的作用及其对红细胞免疫黏附功能的影响[J].安徽中医学院学报,2011,30(1):57-60.

- [5]Yokozawa T,Dong E,Kawai Y,et al. Protective effects of some flavonoids on the renal cellular membrane[J]. Exp Toxicol Pathol,1999,51(1):9-14.
- [6]范丽,董六一,江勤,等.黄蜀葵花总黄酮抗炎解热作用[J].安徽医科大学学报,2003,38(1):25-27.
- [7]刘必全,胡勇,张建华,等.黄蜀葵花总黄酮对大鼠佐剂性关节炎的防治作用[J].中国临床康复,2006,10(35):34-37.
- [8]范丽,董六一,陈志武,等.黄蜀葵花总黄酮镇痛作用研究[J].中药药理与临床,2003,19(1):12-14.
- [9]李庆林,陈志武,马传庚.黄蜀葵花总黄酮对心肌损伤的保护作用及其机制[J].中国药理学通报,2001,17(4):466-468.
- [10]范丽,郭岩,陈志武.黄蜀葵花总黄酮预处理对家兔心肌缺血再灌注损伤的影响[J].中国药理学通报,2006,22(1):1096-1099.
- [11]范丽,袁丽萍,陈志武.黄蜀葵花总黄酮对小鼠急性心肌缺血缺氧损伤的保护作用[J].中国药房,2005,16(3):176-178.
- [12]丁兰婷,李晟,江勤,等.黄蜀葵花总黄酮对麻醉犬血流动力学及心肌耗氧量的影响[J].中药药理与临床,2013,29(3):79-82.
- [13]李庆林,王成永,彭代银,等.黄蜀葵花总黄酮对心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2006,12(2):39-42.
- [14]文继月,陈志武.黄蜀葵花总黄酮预处理对大鼠脑缺血再灌注性损伤的保护作用[J].安徽医科大学学报,2006,41(6):667-669.
- [15]潘武,蒋萌.黄蜀葵花总黄酮对人脐静脉血管内皮细胞形成新生血管的影响[J].徐州医学院学报,2010,30(6):359-361.
- [16]潘武,骆晓梅,徐正元,等.黄蜀葵花总黄酮对人脐静脉血管内皮细胞凋亡及fas蛋白表达的影响[J].现代医学,2012,40(3):251-254.
- [17]潘武,蒋萌.黄蜀葵花总黄酮对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响[J].河南中医,2010,30(6):555-556.
- [18]潘武.蜀葵花总黄酮促血管新生作用及机制的实验研究[D].南京:南京中医药大学,2010.
- [19]陈刚.黄蜀葵花的化学成分和降糖活性研究[D].北京:中国人民解放军军事医学科学院,2006.
- [20]张红艳,董六一,江勤,等.黄蜀葵花总黄酮抗感染性口腔黏膜溃疡及体外抗菌作用[J].安徽医药,2006,10(11):810-811.
- [21]耿森,王建华,陈红艳,等.金丝桃苷对鸭乙型肝炎病毒cccDNA清除及免疫调节作用探讨[J].药学报,2009,44(12):1440-1444.

(2014-03-27 收稿 责任编辑:王明)

(上接第1104页)

- [19]吴苏冬,周冬枝,贾宗良,等.结肠癌脾虚证p53,Bcl-2和Bax的表达[J].第四军医大学学报,2003,24(12):1111-1113.
- [20]周小军,周福生,孔梅,等.大肠癌虚实证候与蛋白质差异性表达的研究[J].中华中医药杂志,2011,26(8):1808-1811.
- [21]周小军,周怀力,苟新敏,等.大肠癌湿热蕴结证患者蛋白质差异性表达的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(22):1831-1834.
- [22]周小军,周福生,苟新敏,等.大肠癌气血亏虚证患者蛋白质差异性表达的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(5):274-277.
- [23]赵海燕,屠德敬,夏溪,等.6例姑息治疗期大肠癌血瘀证血清蛋白质组学探索性研究[J].中华中医药学刊,2012,30(8):1777-1779.
- [24]贾小强,年辉忠,黄乃健,等.大肠癌辨证分型与肿瘤浸润转移相关性的前瞻性研究[J].中华中医药杂志,2005,6(20):344-346.

- [25]王晞星,刘丽坤,何院生,等.大肠癌恶病质中医证型研究[J].世界中西医结合杂志,2010,11(5):953-955.
- [26]刘丽坤,王晞星,李宜放,等.大肠癌恶病质中医证型与影响因素的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2013,7(40):1358-1360.
- [27]Siegel R,Desantis C,Jemal A. Colorectal cancer statistics,2014[J]. CA Cancer J Clin,2014,64(2):104-117.
- [28]Soreide K,Berg M,Skudal BS,et al. Advances in the understanding and treatment of colorectal cancer[J]. Discov Med,2011,12(66):393-404.
- [29]Heitzer E,Artl M,Filipits M,et al. Differential survival trends of stage II colorectal cancer patients relate to promoter methylation status of PC-DH10,SPARC,and UCHL1[J]. Mod Pathol,2013 Dec 6. [Epub ahead of print].

(2013-12-12 收稿 责任编辑:曹柏)