

藏药矮紫堇的化学成分及药理作用研究进展

李岳庭¹, 秦民坚¹, 戴轶群¹, 李啟恩², 谢国勇¹

(1 中国药科大学中药学院, 南京 210009; 2 青海大学藏医学院藏医药研究中心/藏药新药开发国家重点实验室, 西宁 810016)

[摘要] 矮紫堇是我国的传统藏药,其基原为罂粟科植物尼泊尔黄堇和尖突黄堇,具有悠久的历史。其性凉味苦,民间多用于治疗肠炎、脉管炎及“木布”等疾病。现代研究表明,矮紫堇含有生物碱、黄酮、五环三萜等多种有效成分,具有解热、镇痛、抗炎及抗氧化等功效,可用于治疗高原性红细胞增多症。本文对矮紫堇的化学成分和药理作用进行了综述,并对其未来发展进行了展望,以期对矮紫堇的合理开发利用及资源保护提供一定的科学依据。

[关键词] 藏药;矮紫堇;化学成分;药理作用

[中图分类号] R961 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)21-2140-07

Research progress in chemical components and pharmacological effects of the Tibetan medicine Aizijin

LI Yue-ting¹, QIN Min-jian¹, DAI Yi-qun¹, LI Qi-en², XIE Guo-yong¹

(1 Department of Resources Science of Traditional Chinese Medicines, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2 Tibetan Medicine Research Center/State Key Laboratory of Tibetan Medicine Research and Development, Tibetan Medical College, Qinghai University, Xining 810016, China)

[Abstract] Aizijin is a traditional Tibetan medicine in China from *Corydalis hendersonii* Hemsl. and *Corydalis mucronifera* Maxim. with a long history of application and its property is mainly cool and tastes bitter. It is commonly used to treat enteritis, angitis, “Mubu” and other diseases in Qinghai-Tibet Plateau. Modern research shows that Aizijin has rich chemical components like alkaloids, flavonoids, pentacyclic triterpenoids and other components and shows antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and antioxidant effects, which can be used in the treatment of high altitude polycythemia (HAPC). Through literature research, we reviewed the chemical components and pharmacological effects of Aizijin and forecast its future development, which provides a scientific basis for the further development and resource conservation of Aizijin.

[Key words] Tibetan medicine; Aizijin; chemical components; pharmacological effects

藏药矮紫堇为罂粟科紫堇属植物尼泊尔黄堇

(*Corydalis hendersonii* Hemsl.)和尖突黄堇(*Corydalis mucronifera* Maxim.)的干燥全草^[1],藏文名为“日官孜玛”、“日官”、“热衮巴”等^[1-2],多分布于我国新疆西部、青海西部和西藏中部至西部,生长在海拔4 200~5 200 m的高山草甸和高山荒漠土类地带^[3]。“矮紫堇”始载于马哈亚那所著《月王药诊》^[4],气味芳香,性凉味苦,具有清热消炎、凉血、止泻等功效,可用于治疗“木布”、高原性红细胞增

[基金项目] 中央高校基本科研业务费重点项目(2632022ZD20); 青海省自然科学基金面上项目(2019-ZJ-907)

[作者简介] 李岳庭,女,硕士研究生在读,研究方向:中药资源开发与利用。E-mail: yvetinglee@126.com。

[通讯作者] 谢国勇,男,博士,副教授,研究方向:中药资源与新药研究。E-mail: cpuxgy@126.com。李啟恩,男,博士,副教授,研究方向:藏族药资源、炮制和药理研究。E-mail: qienli@outlook.com。

多症、脉管炎、肠炎等疾病^[1,5]。除尼泊尔黄堇和尖突黄堇外,一些地方亦将罂粟科紫堇属植物金球黄堇、西藏黄堇、多叶紫堇、粗梗黄堇及报春花科植物羽叶点地梅、蔷薇科植物无尾果和钉柱委陵菜等作为矮紫堇基原植物^[2]。鉴于藏药矮紫堇具有丰富的生物活性,本文将综述矮紫堇所含化学成分及药

理作用,以期矮紫堇的合理开发利用及资源保护提供科学依据。

1 化学成分

目前已从矮紫堇中分离鉴定了 106 个化合物,其中生物碱为主要活性成分,见表 1。

表 1 矮紫堇中分离鉴定的化合物

编号	化学成分	来源	参考文献
1	亨脱灵碱(henderine)	尼泊尔黄堇	[6]
2	原阿片碱(protopine)	尼泊尔黄堇、尖突黄堇	[6-7,9,15,17-18]
3	β -别隐品碱(β -allocryptopine)	尼泊尔黄堇	[6]
4	刺罂粟碱(stylophine)	尼泊尔黄堇	[6-7,17]
5	碎叶紫堇碱(cheilanthifoline)	尼泊尔黄堇	[6,17]
6	四氢小檗碱(canadine)	尼泊尔黄堇	[7,9,15]
7	斯氏紫堇碱(scoulerine)	尼泊尔黄堇	[7,15,17]
8	四氢芬氏唐松草定碱(tetrahydrothalifendine)	尼泊尔黄堇	[7]
9	四氢小檗红碱(tetrahydroberberubine)	尼泊尔黄堇、尖突黄堇	[7,18]
10	隐品碱(cryptopine)	尼泊尔黄堇	[7]
11	α -别隐品碱(α -allocryptopine)	尼泊尔黄堇	[7]
12	6,7-亚甲二氧基-1(2H)-异喹啉酮[6,7-methylenedioxy-1(2H)-isoquinolinone]	尼泊尔黄堇	[7]
13	四氢表小檗碱(tetrahydroepiberberine)	尼泊尔黄堇	[7,17]
14	9-甲基夏天无碱 C(9-methyldecumbenine C)	尼泊尔黄堇、尖突黄堇	[8-9,19]
15	6-丙酮基-5,6-二氢血根碱(6-acetyl dihydrosanguinarine)	尼泊尔黄堇	[9]
16	小花烟堇碱(izmirine)	尼泊尔黄堇	[9]
17	四氢巴马汀(tetrahydropalmatine)	尼泊尔黄堇	[9,15,17]
18	四氢非洲防己碱(tetrahydrocolumbamine)	尼泊尔黄堇	[9,15]
19	奥柯紫堇明碱(ochotensimine)	尼泊尔黄堇	[9]
20	蓝堇灵(fumariline)	尼泊尔黄堇	[9]
21	二氢血根碱(dihydrosanguinarine)	尼泊尔黄堇、尖突黄堇	[9,15,18]
22	小檗碱(berberine)	尼泊尔黄堇	[9,15]
23	(±)-尼泊尔黄堇素 A [(±)-Hendersine A]	尼泊尔黄堇	[10]
24	(+) 木兰花碱(magnoflorine)	尼泊尔黄堇	[10]
25	尼泊尔黄堇素 B(hendersine B)	尼泊尔黄堇、尖突黄堇	[10,19]
26	格兰地新(groenlandicine)	尼泊尔黄堇	[11]
27	N-反式-阿魏酰去甲辛弗林(N-trans-feruloyloctopamine)	尼泊尔黄堇	[11]
28	3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-[2-(4-羟基苯基)-2-甲氧基乙基]丙烯酰胺[3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methoxyethyl]acrylamide]	尼泊尔黄堇	[11]
29	N-顺式-对香豆酰去甲辛弗林(N-cis-p-coumaroyloctopamine)	尼泊尔黄堇	[11]
30	N-反式-对香豆酰去甲肾上腺素(N-trans-p-coumaroylnoradrenline)	尼泊尔黄堇	[11]
31	N-顺式-阿魏酰去甲辛弗林(N-cis-feruloyloctopamine)	尼泊尔黄堇	[11]
32	尼泊尔黄堇素 C(hendersine C)	尼泊尔黄堇	[12]
33	尼泊尔黄堇素 D(hendersine D)	尼泊尔黄堇	[12]
34	尼泊尔黄堇素 E(hendersine E)	尼泊尔黄堇	[12]
35	尼泊尔黄堇素 F(hendersine F)	尼泊尔黄堇	[12]
36	尼泊尔黄堇素 G(hendersine G)	尼泊尔黄堇	[13]

编号	化学成分	来源	参考文献
37	紫堇定(corydine)	尼泊尔黄堇	[13]
38	<i>N</i> -甲基紫堇定(<i>N</i> -methycorydine)	尼泊尔黄堇	[13]
39	氧化北美黄连次碱(oxyhydrastinine)	尼泊尔黄堇、尖突黄堇	[13,16,18]
40	紫堇灵(corynoline)	尼泊尔黄堇	[14]
41	乙酰紫堇碱(acetylcorynoline)	尼泊尔黄堇	[14]
42	黄连碱(coptisine)	尼泊尔黄堇	[15]
43	rupestrine A	尼泊尔黄堇	[16]
44	唐松草林碱(thalifoline)	尼泊尔黄堇	[16]
45	8-氧黄连碱(8-oxocoptisine)	尼泊尔黄堇	[17]
46	降氧化北美黄连次碱(noroxhydrastinine)	尼泊尔黄堇	[17]
47	6,7-亚甲二氧基-2-(6-(乙酰基-2,3-亚甲二氧苄基)-1(2 <i>H</i>)-异喹啉[6,7-methylenedioxy-2-(6-acetyl-2,3-methylenedioxybenzyl)-1(2 <i>H</i>)-isoquinoline]	尼泊尔黄堇	[17]
48	比枯枯灵(bicuculline)	尼泊尔黄堇	[17]
49	<i>N</i> -反式阿魏酰酪胺(<i>N</i> -trans-feruloyltyramine)	尼泊尔黄堇	[17]
50	9-去甲基尖突黄堇碱 A(9-demethylmucroniferanine A)	尼泊尔黄堇	[17]
51	尼泊尔黄堇素 B 乙酯(hendersine B ethyl ester)	尼泊尔黄堇	[17]
52	尖突黄堇碱 A(mucroniferanine A)	尖突黄堇	[18]
53	尖突黄堇碱 B(mucroniferanine B)	尖突黄堇	[18]
54	尖突黄堇碱 C(mucroniferanine C)	尖突黄堇	[18]
55	尖突黄堇碱 D(mucroniferanine D)	尖突黄堇	[18]
56	尖突黄堇碱 E(mucroniferanine E)	尖突黄堇	[18]
57	尖突黄堇碱 F(mucroniferanine F)	尖突黄堇	[18]
58	尖突黄堇碱 G(mucroniferanine G)	尖突黄堇	[18]
59	8-甲氧基二氢血根碱(8-methoxydihyrosanguinarine)	尖突黄堇	[18]
60	(±)-角茴香宁[(±)-hypecorinine]	尖突黄堇	[18]
61	(-)-7'- <i>O</i> -甲基夏天无碱[(-)-7'- <i>O</i> -methylegenine]	尖突黄堇	[18]
62	(+)-山缘草碱[(+)-adlumine]	尖突黄堇	[18]
63	西伯利亚延胡索碱(sibiricine)	尖突黄堇	[18]
64	(+)-苏元胡碱 A [(+)-humosine A]	尖突黄堇	[18]
65	尖突黄堇碱 H(mucroniferanine H)	尖突黄堇	[19]
66	尖突黄堇碱 I(mucroniferanine I)	尖突黄堇	[19]
67	尖突黄堇碱 J(mucroniferanine J)	尖突黄堇	[19]
68	尖突黄堇碱 K(mucroniferanine K)	尖突黄堇	[19]
69	尖突黄堇碱 L(mucroniferanine L)	尖突黄堇	[19]
70	尖突黄堇碱 M(mucroniferanine M)	尖突黄堇	[19]
71	5,6,7,8-四氢-1,3-二噁唑并[4,5- <i>g</i>]异喹啉[5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5- <i>g</i>]isoquinoline]	尖突黄堇	[19]
72	氢化北美黄连次碱(hydrohydrastinine)	尖突黄堇	[19]
73	6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉[6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline]	尖突黄堇	[19]
74	1-(1,3-二噁唑并[4,5- <i>g</i>]异喹啉-5-基)-乙酮[1-(1,3-dioxolo[4,5- <i>g</i>]isoquinolin-5-yl)-ethanone]	尖突黄堇	[19]
75	1 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,7' <i>S</i> -甲基短梗烟堇宁(1 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,7' <i>S</i> -methylegenine)	尖突黄堇	[19]
76	东罂粟灵(orientaline)	尖突黄堇	[19]
77	(-)-紫堇属醇[(-)-corydalisol]	尖突黄堇	[19]
78	表-紫堇西明碱(epi-coryximine)	尖突黄堇	[19]

编号	化学成分	来源	参考文献
79	去甲基紫堇达明碱 (demethylcorydalmine)	尖突黄堇	[19]
80	比枯枯灵宁 (bicucullinine)	尖突黄堇	[19]
81	(-)-奥紫堇比林 [(-)-ochrobirine]	尖突黄堇	[19]
82	(+)-黄紫堇碱 [(+)-ochotensine]	尖突黄堇	[19]
83	芹菜素 (apigenin)	尼泊尔黄堇	[20]
84	槲皮素 (quercetin)	尼泊尔黄堇	[20]
85	木犀草素 (luteolin)	尼泊尔黄堇	[20]
86	山柰酚 (kaempferol)	尼泊尔黄堇	[20]
87	5,7,4'-三羟基二氢黄酮 (5,7,4'-trihydroxydihydroflavone)	尼泊尔黄堇	[20]
88	芦丁 (rutin)	尼泊尔黄堇	[20]
89	槲皮苷 (quercitrin)	尼泊尔黄堇	[20]
90	紫云英苷 (astragaloside)	尼泊尔黄堇	[20]
91	金圣草黄素 (chrysoeriol)	尼泊尔黄堇	[15]
92	5-羟基-7,3',4'-三甲氧基异黄酮 (5-hydroxy-7,3',4'-trimethoxyisoflavone)	尼泊尔黄堇	[15]
93	乌苏酸 (ursolic acid)	尼泊尔黄堇	[20]
94	齐墩果酸 (oleanolic acid)	尼泊尔黄堇	[20]
95	豆甾醇 (stigmasterol)	尼泊尔黄堇	[20]
96	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	尼泊尔黄堇	[20]
97	胡萝卜苷 (daucosterol)	尼泊尔黄堇	[20]
98	草夹竹桃苷 (androsin)	尼泊尔黄堇	[11]
99	葡萄糖基乙酰丁香酮 (glucoacetosyringone)	尼泊尔黄堇	[11]
100	对羟基苯乙醇 (tyrosol)	尼泊尔黄堇	[16]
101	对羟基苯甲酸 (p-hydroxybenzoic acid)	尼泊尔黄堇	[16]
102	烟酰胺 (nicotinamide)	尼泊尔黄堇	[16]
103	腺嘌呤 (adenine)	尼泊尔黄堇	[16]
104	尖突黄堇酯 A (mucroniferol A)	尖突黄堇	[21]
105	尖突黄堇酯 B (mucroniferol B)	尖突黄堇	[21]
106	尖突黄堇酯 C (mucroniferol C)	尖突黄堇	[21]

1.1 生物碱类化合物 矮紫堇中主要含生物碱类成分,目前已从矮紫堇中分离鉴定 80 多个生物碱。1986 年,林茂等^[6]采用离心薄层等方法从尼泊尔黄堇全草的总生物碱部位分离得到 5 个生物碱成分,其中 1 个为新的生物碱,命名为亨脱灵碱(1)。傅予等^[7-8]在室温下用甲醇提取尼泊尔黄堇全草,采用酸提碱沉方法得到总生物碱部位,对总生物碱部位进行硅胶和凝胶柱色谱,并采用电喷雾串联质谱对其进行分析,分离并鉴定了 12 个已知的生物碱和 1 个新的生物碱,其中 9-甲基夏天无碱 C(14)为一种新的生物碱,小花烟堇碱 (izmirine, 16) 虽在质谱解析中检出,但未在分离纯化中获得。高燕萍等^[9]通过反复硅胶、Sephadex LH-20 柱色谱、制备薄层色谱和半制备高效液相色谱等技术进行分离纯化,从尼泊尔黄堇 80% 乙醇水提取物的总生物碱部位中

分离鉴定了 11 个化合物,其中别隐品碱(11)和四氢小檗碱(6)、四氢巴马汀(17)、四氢非洲防己碱(18)、奥柯紫堇明碱(19)、蓝堇灵(20)、二氢血根碱(21)、小檗碱(22)为首次从该植物中分离得到。

尹旭等^[10]从尼泊尔黄堇 85% 乙醇水提取物中分离出一对具有异喹啉和琥珀酸衍生物的偶联模式的对映体生物碱(\pm)-尼泊尔黄堇素 A [(\pm)-hendersonsine A, 23], 并分离得到一个已知的生物碱 (+) 木兰花碱(24)和一个新的异喹啉生物碱尼泊尔黄堇素 B (hendersonsine B, 25)。此外,该课题组还从尼泊尔黄堇乙醇提取物中分离得到格兰地新(26)、N-反式-阿魏酰去甲辛弗林(27)等 6 个生物碱类成分^[11-13], 并从其正丁醇部位分得 4 个新的螺苜基异喹啉 N-氧化物生物碱尼泊尔黄堇素 C ~ F (hendersonsines C ~ F, 32 ~ 35), 1 个未确定立体结构的异喹啉

类生物碱尼泊尔黄堇素 G(hendersine G,**36**)和已知的紫堇定(**37**)、*N*-甲基紫堇定(**38**)、氧化北美黄连次碱(**39**)。

赵学友等^[14]于尼泊尔黄堇总生物碱部位利用高效液相法测定其中紫堇灵(**40**)和乙酰紫堇碱(**41**)含量,分别为 2.49 和 4.36 mg·kg⁻¹。魏春华等^[15]采用超高效液相色谱仪与四极杆飞行时间串联质谱仪(UHPLC-Q-TOF-MS/MS)对尼泊尔黄堇中化学成分进行快速分析和鉴别,共鉴别出 10 个生物碱成分。2020 年,易文雯等^[16]从尼泊尔黄堇乙酸乙酯部位分离得到 3 个生物碱:喜岩石紫堇碱 A(rupestrine A,**43**)、唐松草林碱(**44**)和氧化北美黄连次碱。2022 年,Luo 等^[17]从尼泊尔黄堇二氯甲烷部位分得 7 个生物碱类成分,其中 9-去甲基尖突黄堇碱 A(9-demethylmucroniferanine A,**50**)和尼泊尔黄堇素 B 乙酯(hendersine B ethyl ester,**51**)为 2 个新的生物碱。

Zhang 等^[18]从尖突黄堇的总生物碱部位分离得到 7 个新的异喹啉生物碱和 10 个已知的生物碱。尖突黄堇碱 A~G(mucroniferanines A~G,**52~58**)为新的异喹啉生物碱,其中尖突黄堇碱 A~E 为 5 对对映体,尖突黄堇碱 F 和尖突黄堇碱 G 为 2 对不可拆分的差向异构体。此外,该课题组对尖突黄堇总生物碱部位进行进一步分离纯化^[19],得到 6 个新的生物碱尖突黄堇碱 H~M(**65~70**)和 14 个已知的生物碱类成分。

1.2 黄酮类化合物 钟国跃等^[20]通过硅胶和凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱、半制备高效液相色谱等技术从尼泊尔黄堇乙酸乙酯部位分离得到了 8 个黄酮类化合物,分别为芹菜素(**83**)、槲皮素(**84**)、木犀草素(**85**)、山柰酚(**86**)、5,7,4'-三羟基二氢黄酮(**87**)、芦丁(**88**)、槲皮苷(**89**)和紫云英苷(**90**)。易文雯等^[15]还从尼泊尔黄堇的乙酸乙酯部位分离得到了另外 2 个黄酮类化合物金圣草黄素(**91**)和 5-羟基-7,3',4'-三甲氧基异黄酮(**92**)。

1.3 其他类成分 尼泊尔黄堇中还含有五环三萜类化合物乌苏酸(**93**)、齐墩果酸(**94**),甾体类化合物豆甾醇(**95**)、 β -谷甾醇(**96**)和胡萝卜苷(**97**)^[20],酚苷类化合物草夹竹桃苷(**98**)和葡萄糖基乙酰丁香酮(glucoacetosyringone,**99**)^[11]。此外,尼泊尔黄堇中还含有对羟基苯乙醇(**100**)、对羟基苯甲酸(**101**)、烟酰胺(**102**)和腺嘌呤(**103**)等化合物,其中对羟基苯乙醇、对羟基苯甲酸和烟酰胺是首次从紫

堇属植物中分离得到^[16]。Zhang 等^[21]从尖突黄堇 95% 乙醇水提取物的非生物碱部位分离得到 3 对具有 1,4-环氧萘-2,3-二羧酸结构的对映体尖突黄堇酯(mucroniferals A~C,**104~106**)。

2 药理作用

2.1 解热镇痛抗炎作用 舒花等^[22]用小鼠耳肿胀和大鼠足肿胀模型测定尼泊尔黄堇总生物碱抗炎活性。二甲苯致小鼠耳肿胀实验中设置了低、中、高剂量组及空白组,低、中、高剂量组的肿胀抑制率分别为 36.65%,46.40% 和 56.19%;角又菜胶致大鼠足肿胀实验中设置了低、中、高剂量组、空白组及地塞米松阳性对照组,在连续灌胃药 7 d 后,各给药组在致炎后 3 h 的肿胀度和空白对照组比较均有明显下降,表明 3 个剂量组总生物碱均有良好的抗炎活性。魏春华等^[23]对尼泊尔黄堇 75% 乙醇水提取物进行了解热镇痛抗炎作用的研究,结果表明其可显著降低干酵母和脂多糖(LPS)所致发热大鼠的体温,缓解冰醋酸和热刺激所致小鼠疼痛,抑制二甲苯所致小鼠耳肿胀和角又菜胶引起的大鼠足肿胀;并且能够显著升高血清及炎症组织中超氧化物歧化酶的活性,降低血清及组织中丙二醛、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、前列腺素 E₂ 等的含量,证明尼泊尔黄堇具有显著的解热、镇痛、抗炎作用。

2016 年,尹旭等^[24]采用尼泊尔黄堇 85% 乙醇水提取物和总生物碱部位进行了扭体实验、福尔马林实验和热板实验,结果表明尼泊尔黄堇 85% 乙醇水提取物和总生物碱具有显著的镇痛作用。此外,由于镇痛活性与细胞内 Ca²⁺ 超载高度相关,尹旭等^[10]对 PC12 细胞进行了 Ca²⁺ 浓度的体外抑制评价来研究尼泊尔黄堇的镇痛作用,发现与阳性对照组硝苯地平(10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)相比,总生物碱和木兰花碱分别在 10~50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 1~40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度下抑制谷氨酸诱导的 PC12 细胞内 Ca²⁺ 浓度。尼泊尔黄堇素 C、尼泊尔黄堇素 D、6,7-亚甲二氧基-1(2H)-异喹啉酮、紫堇定和四氢表小檗碱对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞产生一氧化氮(NO)具有抑制活性;氧化北美黄连次碱对 LPS 诱导的 BV-2 细胞具有较好的抑制作用^[11],证明尼泊尔黄堇所含的生物碱成分具有抗炎作用。

周晓春等^[25]通过对矮紫堇的网络药理学研究发现 *N*-反式-阿魏酰去甲辛弗林可减少细胞中 NO 等炎症因子堆积,*N*-反式-对香豆酰去甲肾上腺素可抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞释放 NO,具有一

定的抗炎活性。

2.2 抗心肌缺血作用 尹旭等^[10]报道尼泊尔黄堇 85% 乙醇水提取物对小鼠心肌缺血损伤有显著的保护作用,尼泊尔黄堇素 A 和尼泊尔黄堇素 B 及木兰花碱对 LPS 诱导的 H9c2 心肌细胞损伤具有保护作用,在 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下 3 个生物碱的保护率为 30% ~ 40%。白睿峰等^[26]用尼泊尔黄堇 85% 乙醇水提取物对结扎左心室冠状动脉构建的心肌缺血模型的 ICR 雄性小鼠进行灌胃给药,结果显示给药 7 d 后给药组小鼠左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVEDs)水平明显降低,左室射血分数(EF)、左室缩短分数(FS)明显升高,表明尼泊尔黄堇 85% 乙醇水提取物能够改善急性心肌梗死(AMI)小鼠的心脏功能。该提取物还能够预防 AMI 小鼠心肌组织的炎症和纤维化、降低 AMI 小鼠血清中肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)和乳酸脱氢酶(LDH)水平,降低 AMI 小鼠血浆中血管紧张素 II(Ang II),TNF- α ,IL-6,IL-1 β 的水平、逐渐降低心肌组织匀浆中基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的升高。此外,该提取物可影响心脏组织中的蛋白表达,抑制 NF- κ B 信号通路使 AMI 小鼠的 p-p65 和 p-I κ B α 表达均显著降低,并降低 Janus 激酶 2 和转录活化因子 3(JAK2-STAT3),MMP-2 和 MMP-9 蛋白的表达。

2021 年,周晓春等^[25]对矮紫堇的抗急性心肌缺血进行了网络药理学研究,结果显示矮紫堇与急性心肌缺血相关的化合物共 60 个,涉及 73 个潜在的靶点,关键成分可能为四氢巴马汀、四氢非洲防己碱、*N*-反式-阿魏酰去甲辛弗林、*N*-顺式-对香豆酰去甲辛弗林、*N*-反式-对香豆酰去甲肾上腺素、*N*-反式-对香豆酰去甲辛弗林,核心靶点包括 CDH23,SCN4B,NFASC 等。这些关键成分具有抑制炎症、调节离子通道及增加蛋白黏附等功能,主要通过多个靶点和通路途径,调控炎症因子表达、增强心肌细胞活性来减轻心肌缺血所致损害。四氢巴马汀可通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K),Akt,内皮型一氧化氮合酶(eNOS),NO 通路,增加 HIF-1 α 和血管内皮生长因子(VEGF)的表达,并抑制过量的 NO 代谢产物产生及炎症因子堆积,还可减少心肌缺血再灌注时心肌酶的释放,一定程度上可保护心肌细胞;四氢非洲防己碱具有一定的促内皮细胞分泌 NO 的活性,可能与提高冠脉流量的作用有关,且对心肌细胞 H9c2 缺血性损伤具有一定的保护作用。

2.3 抑制血小板聚集 白睿峰等^[26]发现尼泊尔黄堇 85% 乙醇水提取物能够显著抑制凝血酶(THR)、二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA)诱导的血小板聚集,且呈剂量依赖性,可几乎完全消除 THR,ADP 和 AA 的影响。尹旭等^[8]通过体外抑制血小板聚集实验发现小檗碱对 THR,ADP 和 AA 诱导的家兔血小板聚集抑制率均超过 60%,抑制率由高到低依次为 THR > AA > ADP;原阿片碱对 THR 诱导的血小板抑制率为 $(60.33 \pm 2.27)\%$ 。

2.4 抗氧化活性 赵学友等^[14]采用 1,1-二苯基-2-苦肟基(DPPH \cdot)清除体系、羟基自由基(\cdot OH)清除体系和 NaNO₂清除体系对尼泊尔黄堇的粗提物进行了体外抗氧化活性评价。在浓度低于 $0.8 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,阳性对照物 L-抗坏血酸对 DPPH \cdot 的清除率一直高于尼泊尔黄堇粗提物,随着浓度增加,尼泊尔黄堇粗提物对 DPPH \cdot 的清除率逐渐升高;当质量浓度达到 $1.6 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,其对 DPPH \cdot 的清除率与 L-抗坏血酸相当,达到 90% 以上。尼泊尔黄堇粗提物在浓度 $2.5 \sim 20 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内对 \cdot OH 有显著的清除效果,且清除能力随着浓度的增加而增大,当浓度达到 $20 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时对 \cdot OH 的清除率高达 85.21%,浓度达到 $3.2 \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,尼泊尔黄堇粗提物对亚硝酸钠的清除率可达到 90%。尼泊尔黄堇粗提物对上述 3 种自由基的清除能力依次为 DPPH \cdot > 亚硝酸盐 > \cdot OH,表现出显著的抗氧化作用。

2.5 抗肿瘤活性 2022 年,Luo 等^[17]对从尼泊尔黄堇中分离得到的生物碱类成分进行了体内和体外的抗肿瘤活性检测。碎叶紫堇碱、斯氏紫堇碱和 9-去甲基尖突黄堇碱 A 对胃癌细胞 HGC-27 和 MGC-803 细胞具有细胞毒性,其中 9-去甲基尖突黄堇碱 A 细胞毒性较强且具有显著的抗增殖活性,呈剂量依赖性地抑制 HGC-27 和 MGC-803 细胞的集落形成,并抑制 5-乙炔基-2'脱氧尿嘧啶核苷(EdU)表达,还能够抑制 HGC-27 和 MGC-803 细胞的迁移和侵袭。此外,9-去甲基尖突黄堇碱 A 还通过阻滞 HGC-27 和 MGC-803 细胞进入 G2/M 期、诱导线粒体功能障碍进而诱导 HGC-27 和 MGC-803 细胞凋亡、诱导活性氧的产生来促使胃癌细胞死亡。9-去甲基尖突黄堇碱 A 还可以呈浓度依赖性显著降低 p-PI3K,p-AKT 和 p-mTOR 的表达来抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路触发细胞凋亡机制;其结构类似于拓扑异构酶 I 抑制剂尼替丁,可以通过抑制拓扑异构酶 I 活性使胃癌细胞死亡。该化合物的体内抗肿瘤活

性表现在对 MGC-803 移植瘤模型小鼠的肿瘤生长有明显的抑制作用。

2.6 抗病毒作用 2018 年,王丹阳等^[27]利用诃子、矮紫堇、甘青乌头的提取物对牛病毒性腹泻病毒(BVDV)进行了体外抑制作用评价,发现矮紫堇抑制效果最佳,且对病毒的直接杀灭作用好于吸附阻断作用和复制阻断作用。

2.7 抑制胆碱酯酶活性 Zhang 等^[18]对从尖突黄堇中分离得到的生物碱进行了胆碱酯酶抑制活性的检测。(-)-尖突黄堇碱 C、(-)-尖突黄堇碱 D、尖突黄堇碱 F、尖突黄堇碱 G 和 8-甲氧基二氢血根碱均表现了明显的抑制乙酰胆碱酯酶活性的作用,半数抑制浓度值分别为(78.1 ± 1.0), (28.3 ± 0.4), (12.2 ± 0.2), (11.3 ± 0.8) 和 (96.8 ± 1.3) μmol·L⁻¹。尖突黄堇碱 H 对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶(BuChE)均有较强的抑制活性,半数抑制浓度值分别为 2.31 和 36.71 μmol·L⁻¹^[19]。

3 展望

矮紫堇作为我国传统藏药已有 1 000 多年历史,含有矮紫堇的复方多用于治疗高原性红细胞增多症、高血压、慢性咽炎、胃炎和胃溃疡等疾病。综合查阅的文献,目前以尼泊尔黄堇和尖突黄堇作为矮紫堇的基原植物,矮紫堇具有解热镇痛抗炎、抗心肌缺血、抑制血小板聚集、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒和抑制胆碱酯酶等药理作用,以上结果可为矮紫堇进一步开发利用提供科学依据。但目前有关矮紫堇的药理作用机制和构效关系的研究还很少,主要仍集中在化学成分分离、总提取物或单一有效成分的药理作用的研究。此外,尚未建立关于矮紫堇的药品标准,目前仅有 1995 年原卫生部颁布的《中华人民共和国卫生部药品标准(藏药)》中仅有性状及显微鉴别的标准,也尚无地方标准,这些问题需进一步探讨解决,以期为矮紫堇的合理开发利用及资源保护提供参考。

[参 考 文 献]

- [1] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准(藏药)[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 115.
- [2] 郭肖, 李先加, 仁青多杰, 等. 藏药材日官孜玛的基原考证[J]. 中国药房, 2020, 31(6): 759-763.
- [3] 白玛玉珍, 欧珠, 谭淑琼, 等. 藏药材矮紫堇生境及濒危根源调查分析[J]. 现代农业科技, 2018(1): 50, 52.
- [4] 毛继祖, 马世林. 月王药诊[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2012: 117-118.

- [5] 希瓦措著, 毛继祖等译. 度母本草[M]. 西宁: 青海人民出版社, 2016: 94.
- [6] 林茂, 刘欣, 方起程. 尼泊尔紫堇化学成分的研究[J]. *J Integr Plant Biol*, 1986, 28(1): 91-94.
- [7] FU Y, ZHOU Y, LIAO X, et al. A new alkaloid from *Corydalis hendersonii*[J]. *Planta Med*, 2009, 75(5): 547-549.
- [8] 傅予, 梁健, 白央, 等. 尼泊尔黄堇中总生物碱的串联质谱分析[J]. 质谱学报, 2010, 31(2): 98-102.
- [9] 高燕萍, 吴强, 梁健, 等. 矮紫堇生物碱成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 67-70.
- [10] XU, YIN, . Hendersine A, a novel isoquinoline alkaloid from *Corydalis hendersonii*[J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57(43): 4858-4862.
- [11] 尹旭, 张倩, 张和新歌, 等. 藏族药矮紫堇的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(9): 1758-1763.
- [12] YIN X, ZHAO F, FENG X, et al. Four new spirobenzisoquinoline N-oxide alkaloids from the whole plant of *Corydalis hendersonii*[J]. *Fitoterapia*, 2018, 128: 31-35.
- [13] 沙娜·吾肯, 尹旭, 米久, 等. 矮紫堇中 1 个新的异喹啉生物碱分离与鉴定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 172-175.
- [14] 赵学友. 矮紫堇中紫堇灵和乙酰紫堇碱含量测定及体外抗氧化活性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(8): 736-739.
- [15] 魏春华, 曾金祥, 史亚夫, 等. 矮紫堇化学成分的 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 分析[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(2): 65-68.
- [16] 易文雯, 兰英, 任华忠. 尼泊尔黄堇乙酸乙酯部位化学成分研究[J]. 中药材, 2020, 43(9): 2159-2162.
- [17] LUO T, LI Z, DENG XM, et al. Isolation, synthesis and bioactivity evaluation of isoquinoline alkaloids from *Corydalis hendersonii* Hemsl. against gastric cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 60: 116705.
- [18] ZHANG J, ZHANG QY, TU PF, et al. Mucroniferanines A-G, isoquinoline alkaloids from *Corydalis mucronifera* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(2): 364-370.
- [19] ZHANG J, ZHANG C, XU FC, et al. Cholinesterase inhibitory isoquinoline alkaloids from *Corydalis mucronifera* [J]. *Phytochemistry*, 2019, 159: 199-207.
- [20] 高燕萍, 吴强, 梁健, 等. 藏族药矮紫堇化学成分分离鉴定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(18): 60-63.
- [21] ZHANG J, SHI LY, YIN X, et al. Discovery of novel potential plant growth regulators from *Corydalis mucronifera* [J]. *Fitoterapia*, 2020, 147: 104776.
- [22] 舒花, 马学燕, 李鑫, 等. 矮紫堇总生物碱的含量测定及其抗炎活性研究[J]. 西北药学杂志, 2015, 30(5): 602-604.
- [23] 魏春华, 程虹毓, 高燕萍, 等. 藏药矮紫堇解热镇痛抗炎作用的研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(3): 337-342.
- [24] 尹旭, 白睿峰, 杨鑫瑶, 等. 尼泊尔黄堇中的生物碱类成分研究[C]//中国化学会第十一届全国天然有机化学学术会议论文集(第四册). 上海, 2016: 31.
- [25] 周晓春, 黄美雯, 焦顺刚, 等. 藏族药矮紫堇抗急性心肌梗死的网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(12): 3058-3065.
- [26] BAI RF, YIN X, FENG X, et al. *Corydalis hendersonii* Hemsl. protects against myocardial injury by attenuating inflammation and fibrosis via NF-κB and JAK2-STAT3 signaling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 207: 174-183.
- [27] 王丹阳, 张康, 王旭荣, 等. 诃子、矮紫堇、甘青乌头提取物对牛病毒性腹泻病毒的体外抑制作用[J]. 畜牧兽医学报, 2018, 49(9): 2036-2043.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-10-31