

· 综述 ·

苏木化学成分及药理作用的研究进展[△]邓成杰¹, 刘爽¹, 徐晓云¹, 任亚男², 周学刚¹, 魏东华¹, 辛萍¹, 孙世芹^{1*}

1. 哈尔滨医科大学(大庆)药学院, 黑龙江 大庆 163319;

2. 佳木斯大学 基础医学院, 黑龙江 佳木斯 154000

[摘要] 苏木为传统中药, 具有活血祛瘀和消肿止痛的功效, 临床应用广泛。目前, 从苏木心材中共分离鉴定约120个化合物, 其主要化学成分包括原苏木素、巴西苏木素、高异黄酮、苏木查尔酮和二苯等类化学成分, 具有较强的抗炎、抗肿瘤、免疫抑制、抗菌和血管舒张等药理活性。本文系统性归纳了苏木的化学成分及药理作用的研究进展, 以期对苏木的进一步研究开发提供有益参考。

[关键词] 苏木; 化学成分; 药理作用; 抗炎作用

[中图分类号] R282.71; R284; R285 [文献标识码] A [文章编号] 1673-4890(2020)05-0810-17

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20190802001

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Sappan lignum*DENG Cheng-jie¹, LIU Shuang¹, XU Xiao-yun¹, REN Ya-nan², ZHOU Xue-gang¹,WEI Dong-hua¹, XIN Ping¹, SUN Shi-qin^{1*}

1. College of Pharmacy, Harbin Medical University (Daqing), Daqing 163319, China;

2. Jiamusi University, Jiamusi 154000, China

[Abstract] *Sappan lignum* is a traditional Chinese medicine with the effect of promoting blood circulation, reducing swelling and relieving pain. It is widely used in clinical practice. At present, about 120 kinds of compounds have been isolated and identified by the heartwood of *S. lignum*, and their main chemical components include original hematoxylin, brazilin, homoisoflavones, hematoxyns and diphenyls, which have strong anti-inflammatory and anti-inflammatory properties. Pharmacological activities such as anti-tumor, immunosuppression, antibacterial and vasodilation activities. Therefore, this paper systematically summarizes the research progress of the chemical constituents and pharmacological effects of *S. lignum* to provide some useful references for further research and development of *S. lignum*.

[Keywords] *Sappan lignum*; chemical composition; pharmacological action; anti-inflammatory effect

苏木为豆科云实属植物苏木 *Caesalpinia sappan* L. 的干燥心材, 具有活血祛瘀、消肿止痛的功效^[1], 常用于治疗跌打损伤、闭经痛经、产后瘀阻等^[2]。苏木化学成分复杂, 目前已从其心材中分离鉴定约120个化合物, 其中含有特征性成分80个, 主要包括原苏木素、巴西苏木素、高异黄酮、苏木查尔酮等类成分。此外, 还含有二苯类和其他类成分, 如甾醇、挥发油、有机酸及氨基酸等。苏木及其所含化学成分具有多种生物活性, 如抗炎、抗肿瘤、免疫抑制、抗菌、舒张血管、抗氧化、镇静等, 对糖尿病也显示干预作

用, 具有广泛的应用前景。

1 化学成分

1.1 原苏木素类

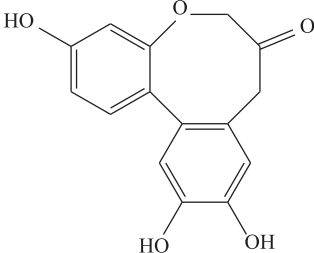
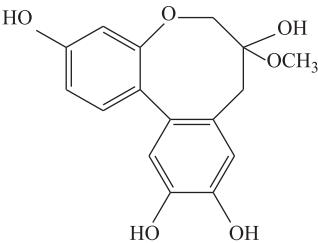
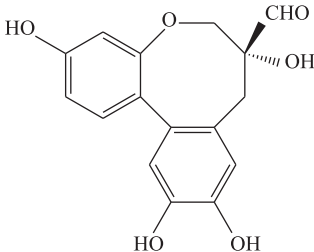
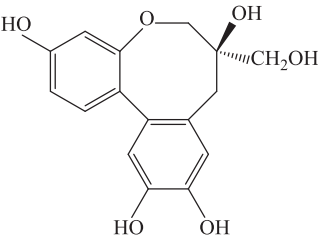
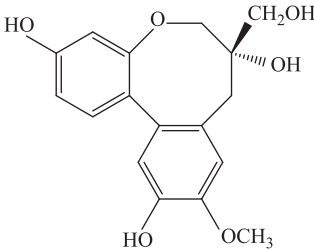
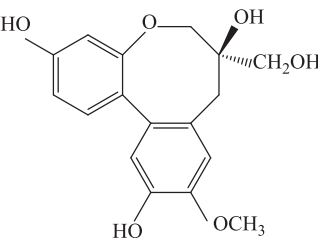
原苏木素类是从苏木中分离出的主要联苯化合物, 共有9个。其中10-*O*-甲基原苏木素 B (10-*O*-methylprotosappanin B)、异原苏木素 B (isoprotosappanin B) 与 10-*O*-甲基异原苏木素 B (10-*O*-methylisoprotosappanin B) 是原苏木素 B (protosappanin B) 的衍生物; 原苏木素 D (protosappanin D) 为原

[△] [基金项目] 哈尔滨医科大学大庆校区导师基金(DSJJ2017001); 黑龙江省自然科学基金优秀青年项目(YQ2019H005)

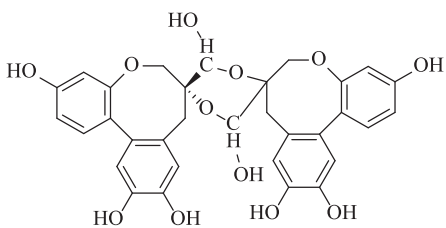
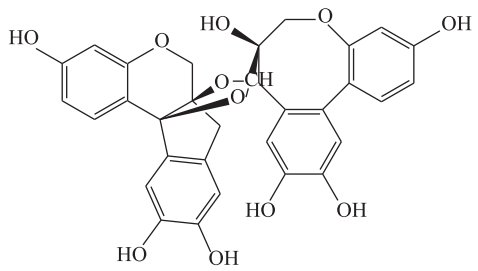
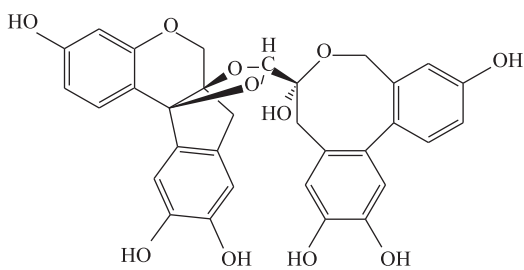
* [通信作者] 孙世芹, 教授, 研究方向: 苏木抗 RA 药效物质作用机制及新药研发; E-mail: ssq7610@126.com

苏木素 C (protosappanin C) 的二聚体; 原苏木素 E₂ (protosappanin E₂) 由原苏木素类与苏木素类成分聚合形成, 见表 1。

表 1 原苏木素类化学成分

序号	名称	结构式	文献
1	原苏木素 A (protosappanin A)		[3]
2	原苏木素 B		[4]
3	原苏木素 C		[5]
4	异原苏木素 B		[4]
5	10-O-甲基原苏木素 B		[4]
6	10-O-甲基异原苏木素 B		[4]

续表 1

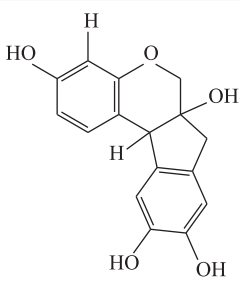
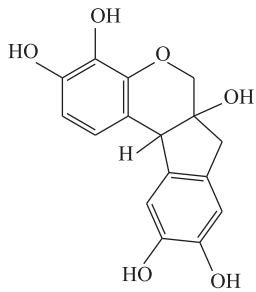
序号	名称	结构式	文献
7	原苏木素 D		[6]
8	原苏木素 E ₁		[4]
9	原苏木素 E ₂		[4]

1.2 巴西苏木素类

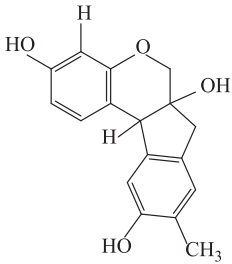
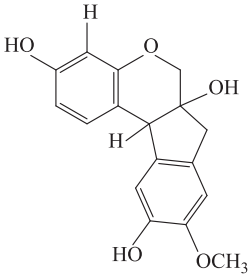
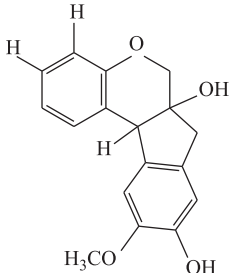
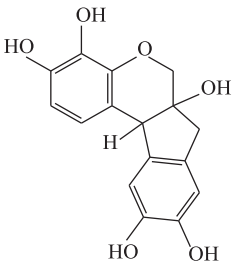
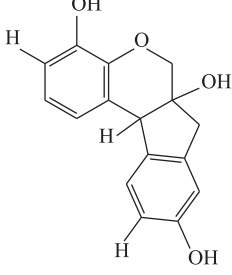
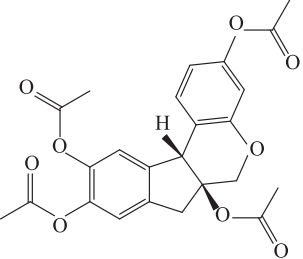
巴西苏木素(brazilin)分子式为 $C_{16}H_{14}O_5$, 是苏木中主要的活性成分, 又称苏方木素、巴西红木

素^[7], 共分离鉴定了 13 个巴西苏木素类成分。brizilide 不是苏木本身含有的成分, 而是在分离过程中由巴西苏木素衍生出的新成分^[8], 见表 2。

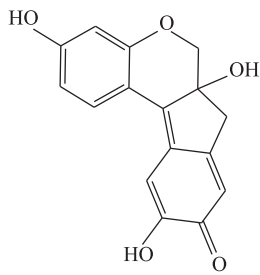
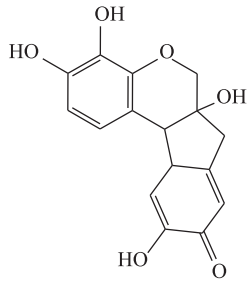
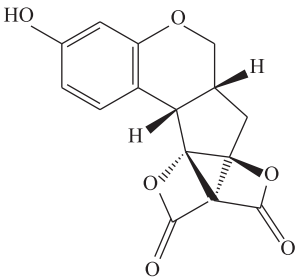
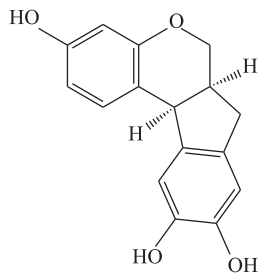
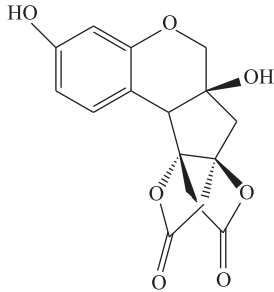
表 2 巴西苏木素类化学成分

序号	名称	结构式	文献
10	巴西苏木素(brazilin)		[9]
11	苏木精(hematoxylin)		[10]

续表 2

序号	名称	结构式	文献
12	3'-甲基巴西苏木素 (3'- <i>O</i> -methylbrazilin)		[6]
13	3'- <i>O</i> -甲氧基巴西苏木素 (3'- <i>O</i> -methoxybrazilin)		[11]
14	4'-甲基巴西苏木素 (4'- <i>O</i> -methylbrazilin)		[6]
15	4'-羟基巴西苏木素 (4'- <i>O</i> -hydroxybrazilin)		[6]
16	8-羟基巴西苏木素 (8- <i>O</i> -hydroxybrazilin)		[6]
17	四乙酰基巴西灵 (tetraacetylrazilin)		[12]

续表 2

序号	名称	结构式	文献
18	氧化巴西苏木素 (brazilein)		[13]
19	氧化苏木精 (hematein)		[14]
20	brazilide A		[5]
21	brazilane		[15]
22	brazilide		[13]

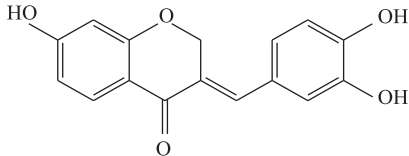
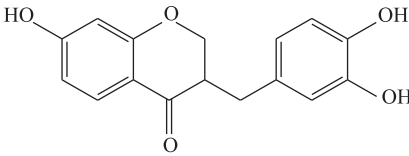
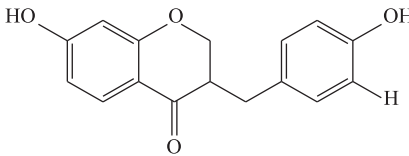
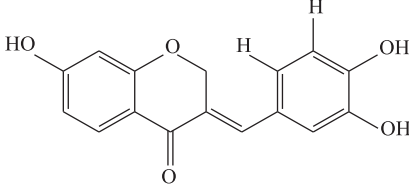
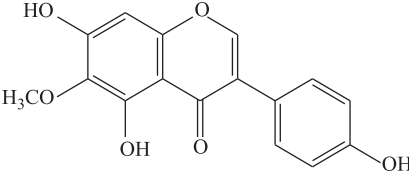
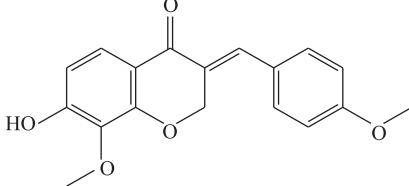
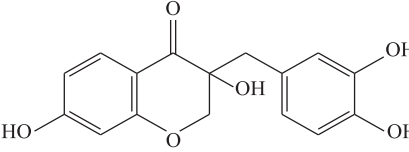
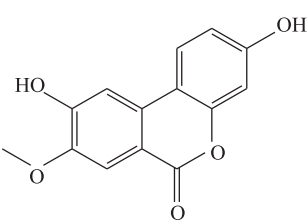
1.3 高异黄酮类

高异黄酮类化合物是苏木中重要活性成分之一。目前文献已报道的高异黄酮类成分分 3 种类型：苏木酮类、苏木醇类以及新黄酮类化

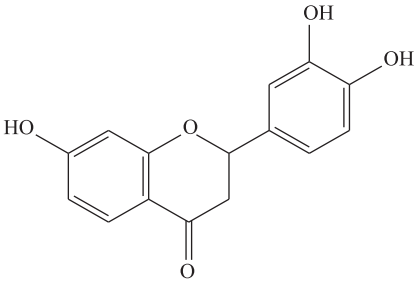
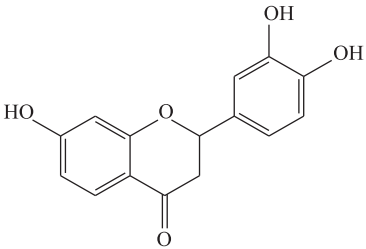
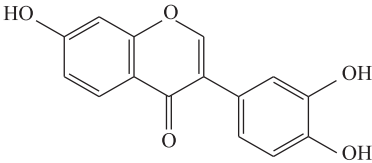
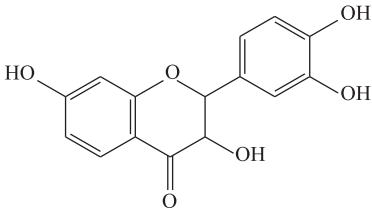
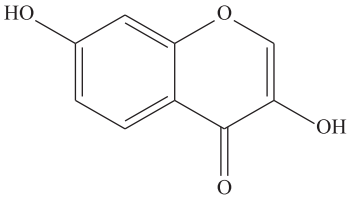
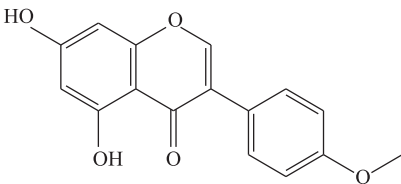
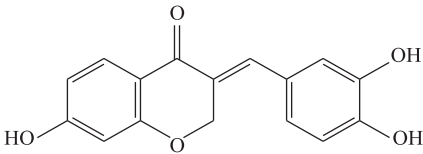
合物。

1.3.1 苏木酮类 苏木酮类化合物由苯并二氢吡喃类衍生物组成的^[16]。目前文献已报道的苏木酮类成分共有 32 个，见表 3。

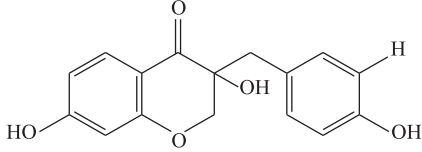
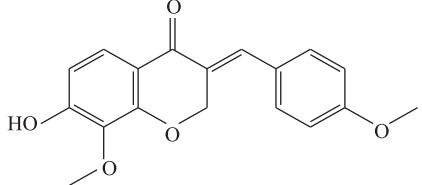
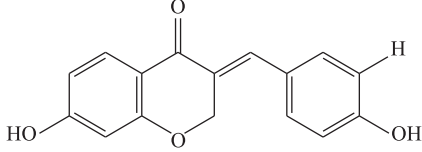
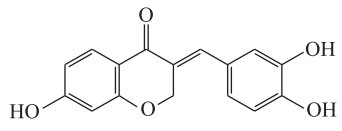
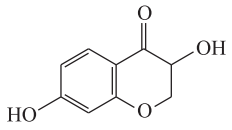
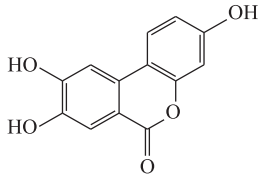
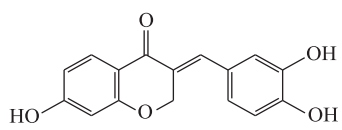
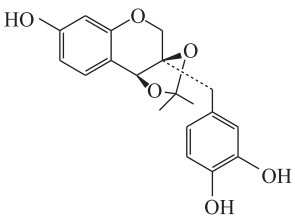
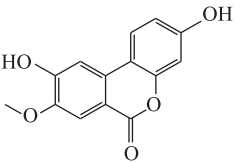
表 3 苏木酮类化学成分

序号	名称	结构式	文献
23	苏木酮 A(sappanone A)		[17]
24	3-去氧苏木酮 B(3-deoxysappanone B)		[18]
25	3'-去氧苏木酮 B(3'-deoxysappanone B)		[6]
26	苏木酮 B(sappanone B)		[18]
27	鸢尾苷(tectorigenin)		[19]
28	8-methoxybonducellin		[20]
29	3, 7-hydroxy-3-(3', 4'-hydroxybenzyl)-benzodihydro-4-one		[21]
30	3, 9-dihydroxy-8-methoxy-dibenzo [b, d] pyran-6-one		[3]

续表 3

序号	名称	结构式	文献
31	3', 4', 7-trihydroxyisoflavanone		[22]
32	(±)-7, 3', 4'-三羟基黄酮 [(±)-7, 3', 4'-trihydroxyflavanone]		[22]
33	3', 4', 7-三羟基异黄酮(3', 4', 7-trihydroxyisoflavone)		[22]
34	3, 7, 3'4'-四羟基黄烷酮 (3, 7, 3'4'-tetrahydroxyflavanone fustin)		[22]
35	3, 7-二羟基色原酮(3, 7-dihydroxy-chromen-4-one)		[3]
36	5, 7-二羟基-4'-甲氧基异黄酮 (5, 7-dihydroxy-4'-methoxyisoflavone)		[23]
37	3, 7-羟基-(3', 4')二羟基-4-色原烷酮 [7-hydroxy-3-(3', 4'-dihydroxybenzylidene)-chroman-4-one]		[6]

续表 3

序号	名称	结构式	文献
38	3, 7-二羟基-3-(4'-羟基)-4-色原酮 [3, 7-dihydroxy-3-(4'-hydroxybenzyl)-chroman-4-one]		[24]
39	7-羟基-8-甲氧基-3-(4'-甲氧基)-4-色原酮 [7-hydroxy-8-methoxy-3-(4'-methoxybenzylidene)-chroman-4-one]		[6]
40	7-羟基-3-(4'-羟基)-4-色原酮 [7-hydroxy-3-(4'-hydroxybenzylidene)-chroman-4-one]		[6]
41	3-(3', 4'-二羟基)-7-羟基-4-色原酮 [3-(3', 4'-dihydroxybenzyl)-7-hydroxychroma-4-one]		[22]
42	3, 7-二羟基-4-色原酮 [3, 7-dihydroxy-chroman-4-one]		[5]
43	3, 8, 9-三羟基-6H- [c] 苯并吡喃-6-酮 [3, 8, 9-trihydroxy-6H-benzo [c] chromen-6-one]		[3]
44	(E)-3-(3, 4-二羟基苯基)-7-羟基色满-4-酮 [(E)-3-(3, 4-dihydroxybenzylidene)-7-hydroxychroman-4-one]		[18]
45	(3R, 4S)-3-(3', 4'-hydroxybenzyl)-3, 4-dihydro-2'', 3''-dimethyl-3H- [1, 3] dioxolo [4, 5-c] -chromen-7-ol		[25]
46	3, 9-二羟基-8-甲氧基-二苯并 [b, d] 吡喃-6-酮 (3, 9-dihydroxy-8-methoxy-dibenzo [b, d] pyran-6-one)		[3]

续表 3

序号	名称	结构式	文献
47	3, 4, 7 三羟基-3-(4'-羟基)-4-色原酮 (3, 4, 7-trihydroxy-3-(4'-hydroxybenzyl)-chroman-4-one)		[24]
48	7, 4'-二甲氧基高异二氢黄酮 (7, 4'-dimethoxyhomoisoflavanone)		[26]
49	7, 3', 5'-三羟基二氢黄酮 (7, 3', 5'-trihydroxydihydroflavone)		[3]
50	5, 7-二羟基-4'-甲氧基二氢异黄酮 (5, 7-dihydroxy-4'-methoxydihydroisoflavone)		[23]
51	7, 3', 4'-三羟基二氢异黄酮 (7, 3', 4'-trihydroxydihydroisoflavone)		[23]
52	7, 3', 4'-三羟基二氢黄酮 (7, 3', 4'-trihydroxydihydroflavone)		[23]
53	7, 3', 4'-三羟基异黄酮(7, 3', 4'-trihydroxyisoflavone)		[23]
54	3, 7, 3', 4'-四羟基-4-甲氧基高异黄烷醇 (3, 7, 3', 4'-tetrahydroxy-4-dimethoxy-homoisoflavans)		[3]

1.3.2 苏木醇类 苏木醇类根据 C-4 位立体构型的不同又分为苏木醇 (sappanol) 和表苏木醇 (episappanol)^[19-16], 共分离鉴定了 9 个苏木醇类单体化合物, 见表 4。

1.3.3 新黄酮类化合物 新黄酮类化合物是苏木在

不同的提取分离条件下发现的成分, 共有 10 个新黄酮类化合物, 见表 5。

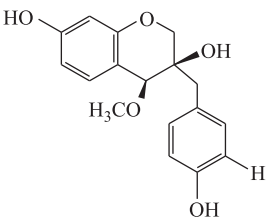
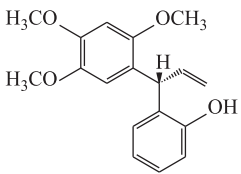
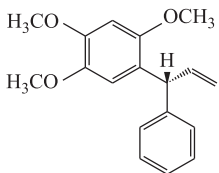
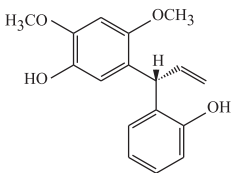
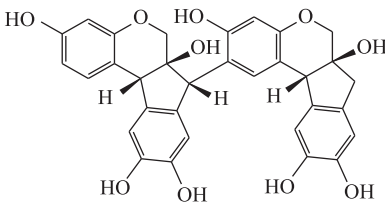
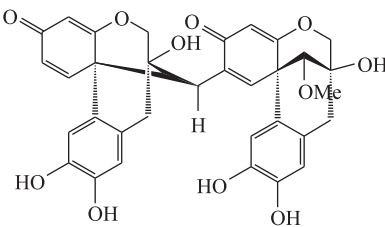
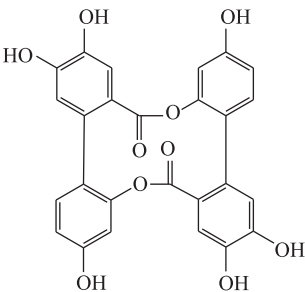
1.4 苏木查尔酮类

从苏木中共分离鉴定了 7 个苏木查尔酮类成分, 见表 6。

表 4 苏木醇类化学成分

序号	名称	结构式	文献
55	苏木醇		[6]
56	3'-去氧苏木醇(3'-deoxysappanol)		[3]
57	3'-O-甲基苏木醇(3'-O-methylsappanol)		[11]
58	表苏木醇		[6]
59	3'-O-甲基表苏木醇(3'-O-methylepisappanol)		[6]
60	4-O-甲基表苏木醇(4-O-methylepisappanol)		[6]
61	3'-去氧-4-甲氧基表苏木醇 (3'-deoxy-4-O-methylepisappanol)		[3]
62	4-O-甲基苏木醇(4-O-methylsappanol)		[6]
63	3'-去氧-4-甲氧基苏木醇(3'-deoxy-4-O-methylsappanol)		[9]

表 5 新黄酮类化学成分

序号	名称	结构式	文献
64	(-)-5-O-methylatifolin		[11]
65	(-)-dalbergiphenol		[11]
66	(-)-latifolin		[11]
67	neoprotosappanin		[27]
68	neosappanone A		[5]
69	neocaesalpin A		[5]
70	neocaesalpin B		[5]

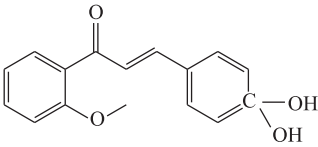
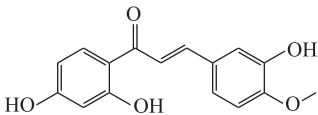
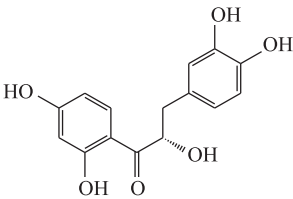
续表 5

序号	名称	结构式	文献
71	3, 8-dihydroxy-4, 10-dimethoxy-7-oxo- [2] benzopyrano [4, 3-b] benzopyran		[5]
72	(S)-7-(dihydroxymethyl)-7, 8-dihydro-6H-dibenzo [b, d] oxocine-3, 7, 10, 11-tetraol		[21]
73	7, 3', 4'-三羟基-3-苄基-2H-色烯 (7, 3', 4'-trihydroxy-3-benzyl-2H-chromene)		[9]

表 6 苏木查尔酮类化学成分

序号	名称	结构式	文献
74	苏木查尔酮(sappanchalcone)		[21]
75	3-去氧苏木查尔酮(3-deoxysappanchalcone)		[3]
76	2'-羟基-3, 4, 4'-三甲氧基查耳酮 (2'-hydroxy-3, 4, 4'-trimethoxychalcone)		[6]
77	4, 4'-二羟基-2'-甲氧基查耳酮 (4, 4'-dihydroxy-2'-methoxychalcone)		[6]

续表 6

序号	名称	结构式	文献
78	3, 2', 4'-三羟基-4-甲氧基查尔酮 (3, 2', 4'-trihydroxy-4-methoxychalcone)		[26]
79	(α R)- α , 3, 4, 2', 4'-pentahydroxydihydrochalcone		[23]
80	2', 4', 3, 4-四羟基- β -羟基查耳酮 (2', 4', 3, 4-tetrahydroxy- β -hydroxychalcone)		[22]

1.5 二苯类及其他类

二苯类包括: (+)-南烛木树脂酚、(+)- (8S, 8S)-bisdihydrosiri、(E)-3, 3'-dimethoxy-4, 4'-dihydroxystilbene、3-[[4, 5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl) phenyl] methyl]-2, 3-dihydro-3, 6-benzofurandiol、苏朽木酚(sappanin)、云实品J(caesalpin J)、云实品P(caesalpin P)、 α -水芹烯(aphenllandrene)、罗勒烯(ocimene)、紫柳花素(butein)、异甘草素(isoliquiritigenin)、槲皮素(quercetin)、鼠李素(rhamnetin)、商陆素(ombuin)等。

其他类成分包括甾醇类: 二十八醇、谷甾醇、菜油甾醇、豆甾醇、蒲公英甾醇、胡萝卜苷、 β -谷甾醇、麦角甾醇-4, 6, 8, 22(23)-四烯-3-酮; 木脂素类: intricatinol、(+)-lyoniresinol、(-)-丁香树脂酚; 脂肪族类: 己二酸二甲酯、棕榈酸、十八酸、正十八酸等; 萜类: 木栓酮、熊果酸、齐墩果酸; 肉桂醛类: 3, 5-二甲氧基-4-羟基肉桂醛; 黄烷酮类: 6, 4'-二羟基-7-甲氧基-黄烷酮; 蒽醌类: 大黄酚等。

2 药理作用

2.1 抗炎作用

2.1.1 抑制炎症细胞因子 从苏木中分离出的多种活性成分均对肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-6 (IL-6) 等促炎细胞因子有良好的抑制作用。利用细

菌脂多糖(LPS)诱导小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 建立炎症细胞模型, 发现原苏木素 A 通过抑制一氧化氮(NO)释放来发挥抗炎活性^[28]。巴西苏木素可以减少前列腺素 E₂ (PGE₂)、NO 和 TNF- α 的分泌, 抑制 NO 产生效果最为显著, 其抗炎机制可能是以剂量依赖的方式诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、环氧合酶-2(COX-2)和 TNF- α 的基因表达^[29]。相关研究^[30-31]利用巨噬细胞和软骨细胞株研究苏木乙醇提取物的抗炎活性, 首次发现苏木醇和表苏木醇通过抑制 TNF- α 和 IL-6 产生发挥抗炎作用, 苏木醇还可增加抗炎性细胞因子 IL-10 的分泌。同时原苏木素 B 和苏木查尔酮也能够降低 TNF- α 和 IL-6 的水平^[32]。

2.1.2 抗关节炎 利用胶原诱导的关节炎(CIA)小鼠模型, 观察抗类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)效果, 结果显示巴西苏木素和苏木查尔酮显著降低 CIA 小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的分泌, 通过 Micro-CT 检测苏木查尔酮对 CIA 小鼠关节破坏和表面侵蚀爪有明显的改善作用^[33-34]。Lee 等^[31]发现, 25 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 巴西苏木素可以显著增加 RA 成纤维样滑膜细胞中的自噬限制炎症反应, 而对正常成纤维样滑膜细胞无影响, 表明巴西苏木素可能成为 RA 的潜在治疗药物。

2.1.3 抗神经炎 神经炎症是诱发神经退行性疾病的主要因素, 脑内胶质细胞的异常激活是神经炎症

的主要表现。原苏木素 A 显著抑制 LPS 诱导 BV2 小胶质细胞 TNF- α 和 IL-1 β 的产生,并且以剂量依赖性方式降低 IL-6、IL-1 β 和单核细胞去化蛋白-1 (MCP-1) 的 mRNA 表达;同时阻断 IKK/I κ B/NF- κ B 炎性信号传导途径,进而抑制还原型辅酶 II (NADPH) 和 iNOS 的活性来治疗神经炎症^[35]。原苏木素 A 也可通过下调 JAK2 和 STAT3 的磷酸化水平以及阻止 STAT3 核易位,来抑制 LPS 诱导的促炎介质释放,从而抑制神经炎症损伤^[36]。苏木酮 A 对神经炎症也有一定治疗效果,苏木酮 A 小分子探针可以特异性靶向肌苷单磷酸脱氢酶 2 (IMPDH2) 中的半胱氨酸 140 (Cys140),并抑制其活性,发挥抗神经炎症作用^[37]。去氧苏木酮 B 也能够治疗炎症损伤引起的神经性疾病^[38]。

2.1.4 抗其他炎症 苏木酮 A 和巴西苏木素对炎症引起的肾损伤有明显改善作用,能够有效降低促炎性细胞因子的分泌,抑制 NF- κ B 信号通路活化^[39-41]。巴西苏木素还可通过降低 NF- κ B p65、I κ B、MAPK p38、应激活化蛋白激酶 (JNK) 和细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 的磷酸化水平,抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达,从而发挥抗乳腺炎作用;同时在 BALB/c 小鼠乳腺炎模型中,腹腔注射不同剂量巴西苏木素 (25、50、100 mg·kg⁻¹) 24 h 后,发现巴西苏木素对乳腺组织具有保护作用,小叶完整并且腺泡未被破坏^[42]。

2.2 抗肿瘤作用

用原苏木素 B 处理 SW-480、HCT-116 和 BTT 细胞 48 h 后,最大半数抑制浓度 (IC₅₀) 值分别为 21.32、26.73、76.53 μ g·mL⁻¹;将原苏木素 B 预处理的肝癌 H₂₂ 细胞株接种到 KM 小鼠的腹腔中,第 7 天收集腹水检测,发现 6.25 mg·mL⁻¹ 原苏木素 B 完全抑制肿瘤的形成;将 100、200、300 mg·kg⁻¹ 原苏木素 B 腹腔注射到携带 BTT 细胞的 T739 小鼠体内连续 6 d,中、高剂量原苏木素 B 显著增加小鼠的存活率^[43]。巴西苏木素对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移和侵袭具有抑制作用。5、10、20 μ mol·L⁻¹ 巴西苏木素处理人乳腺癌细胞 24 h 后 MMP-2 表达下调,进而抑制 p38 MAPK、PI3K/Akt 和 NF- κ B 等通路的激活,但是对 ERK 和 JNK 无影响^[44]。巴西苏木素还可降低 Akt 和 GSK-3 β 蛋白的磷酸化水平,减少 β -Catenin 蛋白的表达,促进人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡^[45]。巴西苏木素和氧化巴西苏木素与顺铂协同

治疗结肠癌的效果优于单一药物的治疗。2 个单体化合物对 WiDr 细胞的 IC₅₀ 值分别为 41、52 μ mol·L⁻¹,同时还增加 WiDr 细胞 S 期和 G2/M 期停滞,具有一定的抗癌效果;与顺铂联用后 WiDr 细胞活力分别降低至 64% 和 78% 以及 S 期停滞增强^[46]。苏木乙醇提取物、苏木查尔酮、巴西苏木素和紫铆花素对人肿瘤细胞系 HepG2、H522 和 COLO205 增殖都具有抑制作用;携带 S180 肿瘤细胞的 BALB/c 小鼠模型中,分别给予 400 mg·kg⁻¹ 巴西苏木素,200 mg·kg⁻¹ 苏木查尔酮和 200 mg·kg⁻¹ 苏木乙醇提取物,腹腔注射 7 d,抗肿瘤效果依次为苏木乙醇提取物 > 苏木查尔酮 > 巴西苏木素,其肿瘤抑制率分别是 64.84%、57.61% 和 39.22%^[47]。另有发现,在携带人 HCC 细胞的小鼠连续 3 周腹腔注射 2 mg·kg⁻¹ 紫铆花素,对肝癌增殖的抑制率为 53.90%^[48]。

2.3 免疫抑制作用

从苏木中分离的氧化巴西苏木素和原苏木素 A 具有较强的免疫抑制作用,是治疗过度免疫反应相关疾病的潜在药物。1、5、10 μ g·mL⁻¹ 氧化巴西苏木素处理由刀豆蛋白 A (Con A) 和 LPS 诱导的小鼠脾脏 T 和 B 淋巴细胞 72 h 可显著抑制增殖^[49]。灌胃给予 25 mg·kg⁻¹ 原苏木素 A 可延长心脏移植大鼠的存活时间,其机制是通过减少 CD4⁺/CD8⁺ 比率,减弱 T 细胞增殖,同时抑制 NF- κ B 的活性和下游 IFN- γ 和 IP-10 的表达^[50-51]。心脏移植大鼠静脉注射 25 mg·kg⁻¹ 原苏木素 A 治疗 7 d,可以抑制供体树突状细胞 (DC) 的转移,进而导致受体 T 细胞反应性降低,延长心脏移植大鼠存活时间^[52]。

2.4 抗菌作用

巴西苏木素、巴西苏木素提取物和苏木乙醇提取物对痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌有较好的抑菌效果。利用肉汤微量稀释法,发现 3 种化合物对痤疮丙酸杆菌最敏感,巴西苏木素对 3 种菌株的抗菌活性最强^[53]。巴西苏木素、氧化巴西苏木素和苏木酮 B 对“超级细菌”甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 也有抑制作用,抗菌活性为巴西苏木素、氧化巴西苏木素和苏木酮 B, MIC/MBC 值分别 32/64、128/256、128/512 μ g·mL⁻¹。同时采用 Checkerboard 方法测定 3 种化合物与氨基糖苷类抗生素协同抗菌效果,发现与巴西苏木素联合使用抗菌能力最强^[54]。原苏木素 A 和 B 对金黄色葡萄球菌和 MRSA 也具有较好的抑菌效果,与抗生

素类药物联用表现出协同作用,其中与阿米卡星和庆大霉素联用具有最强抑菌能力,并对 MRSA 耐药性具有逆转作用^[55]。利用细胞病变效应减少法首次发现了苏木查尔酮、3-去氧苏木查尔酮、鼠李素可以显著抑制神经氨酸苷酶活性,发挥抗流感作用,其中3-去氧苏木查尔酮活性最强^[56]。此外,苏木酮 A 对神经氨酸苷酶活性也具有抑制作用^[57]。

2.5 舒张血管作用

苏木提取物、巴西苏木素具有舒张血管活性。低浓度苏木甲醇提取物(10 和 30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)引起的血管舒张依赖于功能性血管内皮和内源性 NO 产生,高浓度(100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)以血管内皮和 NO 非依赖性方式使血管松弛^[58]。苏木水提物(10~100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)以内皮依赖性方式诱导主动脉血管舒张,并直接作用于平滑肌细胞上;而巴西苏木素(10~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)通过增加血管内皮细胞中的细胞内 Ca^{2+} 浓度,增加 NO 释放并作用于平滑肌细胞,激活鸟苷酸环化酶并增加 cGMP 含量诱导血管舒张^[59]。Yan 等^[60]则认为巴西苏木素(10~100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)是通过内皮依赖性和非依赖性方式诱导大鼠主动脉环松弛,并抑制 ERK1/2 和 MLC 的磷酸化。

3 结语

综上,苏木化学成分较为复杂,具有多种药理活性,特别是在抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等方面药理活性显著。尽管目前对苏木药理作用的研究较多,但仍存在一些问题,首先,对于苏木中单一化合物的研究较多,主要集中于原苏木素 A 和巴西苏木素;苏木提取物研究较少,主要是苏木乙醇提取物的研究。其次,单一化合物研究主要停留在活性筛选方面,机制研究比较匮乏,而活性筛选也只是在抗炎和抗肿瘤方面,对于免疫抑制方面相关研究鲜见。再次,毒副作用不清,作用机制等仍然缺少深入探索。因此,在以后的苏木研究工作中,无论单体化合物还是提取物都应着重于全面的药理作用机制网络研究,为苏木更好地应用于临床奠定基础。

参考文献

- [1] 牟艳玲,王鑫,李杰,等. 苏木不同提取物行血祛瘀活性研究[J]. 中国药理学通报,2013,29(10):1479-1480.
- [2] SHU S H, DENG A J, LI Z H, et al. Two novel biphenyl dimers from the heartwood of *Caesalpinia sappan* [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(5):762-766.
- [3] 王峥,梁敬钰. 苏木醋酸乙酯部位的化学成分研究[J]. 中草药,2016,47(2):219-222.
- [4] 李琪,王瑞平,邹玺. 苏木化学成分及抗肿瘤研究进展[J]. 湖南中医药大学学报,2012,32(4):76-78.
- [5] 舒诗会. 苏木和土密树化学成分研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2007.
- [6] 王栋,陈超,周珏. 苏木的临床药理及化学成分研究进展[J]. 中医药信息,2003,20(3):15-16.
- [7] 王鑫,赵焕新,白虹. 巴西苏木素的研究进展[J]. 中药学报,2013,41(3):164-168.
- [8] 郭荣辉. 苏木中药效成分及提取工艺的研究[D]. 成都:四川大学,2004.
- [9] ZHAO H, WANG X, LI W, et al. A new minor homoisoflavonoid from *Caesalpinia sappan*. [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(2):102-105.
- [10] COOKSEY C. Hematoxylin and related compounds-an annotated bibliography concerning their origin, properties, chemistry, and certain applications[J]. *Biotech Histochem*, 2010, 85(1):65-82.
- [11] 王鑫,赵焕新,牟艳玲,等. 苏木的化学成分[J]. 食品与药品,2013,2:86-88.
- [12] 徐慧,周志华,杨峻山. 苏木化学成分的研究[J]. 中国中药杂志,1994,19(8):485-486.
- [13] 舒诗会,张莉,杜冠华,等. 苏木的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2007,19(1):63-66.
- [14] HUNG M S, XU Z, LIN Y C, et al. Identification of hematein as a novel inhibitor of protein kinase CK2 from a natural product library[J]. *Bmc Cancer*, 2009, 9(1):135.
- [15] KIM J, KIM I. Design and synthesis of a hybrid framework of indanone and chromane: total synthesis of a homoisoflavonoid, brazilane[J]. *Org Biomol Chem*, 2017, 16(1):89-100.
- [16] 周贤珍,周毅生. 苏木的研究进展[J]. 广东药科大学报,2017,33(1):136-139.
- [17] 唐开亮,殷志琦,张健,等. 苏木乙酸乙酯部位的化学成分研究[J]. 药学与临床研究,2012,20(3):196-198.
- [18] 陈玉平,刘蕾,周雨虹,等. 苏木的化学成分研究[J]. 中国药学(英文版),2008,17(1):82-86.
- [19] 赵焕新,白虹,李巍,等. 苏木化学成分的研究[J]. 食品与药品,2010,12(5):176-80.
- [20] CHEN P, LEI J, XU X, et al. Chemical constituents and antibacterial activity contained in *Caesalpinia millettii* [J]. 中国中药杂志,2012,37(14):2105-2107.
- [21] 周贤珍. 苏木化学成分及其绝对生物利用度研究[D]. 广州:广东药科大学,2017.
- [22] 王宗权. 苏木免疫抑制活性部位筛选及化学成分的研究

- 究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2006.
- [23] 王振月,王宗权,周亚滨,等. 苏木化学成分的研究(I)[J]. 天然产物研究与开发,2010,22(4):590-593.
- [24] NAMIKOSHI M, NAKATA H, SAITOH T. Homoisoflavonoids from *Caesalpinia sappan* [J]. Phytochemistry, 1987, 26(6):1831-1833.
- [25] 王声凤. 苏木饮片化学成分及其对酪氨酸酶活性影响的研究[D]. 郑州:河南大学,2016.
- [26] 蔡晨秋. 苏木的化学成分研究[D]. 北京:中央民族大学,2012.
- [27] NGUYEN M T, AWALE S, TEZUKA Y, et al. Xanthine oxidase inhibitors from the heartwood of Vietnamese *Caesalpinia sappan* [J]. Chem Pharm Bull, 2005, 53(8):984-988.
- [28] 李榕涛,冯剑,陈德力,等. 苏木心材的抗炎化学成分研究[J]. 中国现代中药,2016,18(6):753-757.
- [29] TEWTRAKUL S, TUNGCHAROEN P, SUDSAI T, et al. Antiinflammatory and wound healing effects of *Caesalpinia sappan* L [J]. Phytother Res, 2015, 29(6):850-856.
- [30] MUELLER M, WEINMANN D, TOEGEL S, et al. Compounds from with anti-inflammatory properties in macrophages and chondrocytes [J]. Food Funct, 2016, 7(3):1671-1679.
- [31] LEE H, KANG S W, BYUN H S, et al. Brazilin limits inflammatory responses through induction of prosurvival autophagy in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes [J]. PLoS ONE, 2015, 10(8):E0136122.
- [32] WASHIYAMA M, SASAKI Y, HOSOKAWA T, et al. Anti-inflammatory constituents of *Sappan lignum* [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(5):941-944.
- [33] JUNG E G, HAN K I, WANG H, et al. Brazilin isolated from *Caesalpinia sappan* L. inhibits rheumatoid arthritis activity in a type-II collagen induced arthritis mouse model [J]. Bmc Complem Altern M, 2015, 15(1):124.
- [34] JUNG E G, HAN K I, KWON H J, et al. Anti-inflammatory activity of sappanchalcone isolated from *Caesalpinia sappan* L. in a collagen-induced arthritis mouse model [J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(6):973-983.
- [35] ZENG K W, ZHAO M B, MA Z Z, et al. Protosappanin A inhibits oxidative and nitrative stress via interfering the interaction of transmembrane protein CD14 with Toll-like receptor-4 in lipopolysaccharide-induced BV-2 microglia [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4):558-569.
- [36] WANG L C, LIAO L X, ZHAO M B, et al. Protosappanin A exerts anti-neuroinflammatory effect by inhibiting JAK2-STAT3 pathway in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(9):674-679.
- [37] LIAO L X, SONG X M, WANG L C, et al. Highly selective inhibition of IMPDH2 provides the basis of antineuroinflammation therapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(29):E5986-E5994.
- [38] ZENG K W, YU Q, SONG F J, et al. Deoxysappanone B, a homoisoflavone from the Chinese medicinal plant *Caesalpinia sappan* L. protects neurons from microglia-mediated inflammatory injuries via inhibition of I κ B kinase (IKK)-NF- κ B and p38/ERK MAPK pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 748(13):18-29.
- [39] KANG L, ZHAO H, CHEN C, et al. Sappanone A protects mice against cisplatin-induced kidney injury [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 38(19):246-251.
- [40] JIA Y, ZHAO J, LIU M, et al. Brazilin exerts protective effects against renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2016, 38(1):210-216.
- [41] LI Z Y, ZHENG Y, CHEN Y, et al. Brazilin Ameliorates Diabetic Nephropathy and Inflammation in db/db Mice [J]. Inflammation, 2017, 40(4):1365-1374.
- [42] GAO X J, WANG T C, ZHANG Z C, et al. Brazilin plays an anti-inflammatory role with regulating Toll-like receptor 2 and TLR 2 downstream pathways in *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 27(1):130-137.
- [43] YANG X, REN L, ZHANG S, et al. Antitumor effects of purified protosappanin B extracted from *Lignum sappan* [J]. Integr Cancer Ther. 2016, 15(1):87-95.
- [44] HSIEH C Y, TSAI P C, CHU C L, et al. Brazilein suppresses migration and invasion of MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. Chem-Biol Interact, 2013, 204(2):105-115.
- [45] TAO L Y, LI J Y, ZHANG J Y. Brazilein, a compound isolated from *Caesalpinia sappan* Linn. induced growth inhibition in breast cancer cells via involvement of GSK-3 β /Catenin/cyclin D1 pathway [J]. Chem-Biol Interact, 2013, 206(1):1-5.
- [46] HANDAYANI S, SUSIDARTI R A, JENIE R I, et al. Two active compounds from *Caesalpinia sappan* L. in combination with cisplatin synergistically induce apoptosis and cell cycle arrest on WiDr cells [J]. Adv Pharm Bull, 2017, 7(3):375-380.
- [47] ZHANG Q, LIU J L, QI X M, et al. Inhibitory activities of *Lignum sappan* extractives on growth and growth-related signaling of tumor cells [J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(8):607-612.
- [48] RAJENDRAN P, ONG T H, CHEN L, et al. Suppression of signal transducer and activator of transcription 3 activation

- by butein inhibits growth of human hepatocellular carcinoma in vivo [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17 (6): 1425-1439.
- [49] YE M, XIE W D, LEI F, et al. Brazilein, an important immunosuppressive component from *Caesalpinia sappan* L. [J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(3): 426-432.
- [50] WU J, HOU J B, ZHANG M M, et al. Protosappanin A, an immunosuppressive constituent from a Chinese herb, prolongs graft survival and attenuates acute rejection in rat heart allografts [J]. Transplant Proc, 2008, 40 (10): 3719-3722.
- [51] WU J, ZHANG M, JIA H, et al. Protosappanin A induces immunosuppression of rats heart transplantation targeting T cells in grafts via NF-kappaB pathway [J]. N-S Arch Pharmacol, 2010, 381(1): 83-92.
- [52] ZHANG M, ZHANG S, WU J, et al. The Immunosuppressant protosappanin A promotes dendritic cell-mediated expansion of alloantigen-specific tregs and prolongs allograft survival in rats [J]. PLoS ONE, 2013, 8(6): e66336.
- [53] NIRMAL N P, PANICHAYUPAKARANANT P. Anti-Propionibacterium acnes assay-guided purification of brazilin and preparation of brazilin rich extract from *Caesalpinia sappan* heartwood [J]. Pharm Biol, 2014, 52(9): 1204-1207.
- [54] ZUO G Y, HAN Z Q, HAO X Y, et al. Synergy of aminoglycoside antibiotics by 3-Benzylchroman derivatives from the Chinese drug *Caesalpinia sappan* against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. Phytomedicine, 2014, 21(7): 936-941.
- [55] ZUO G Y, HAN Z Q, HAN J, et al. Antimicrobial activity and synergy of antibiotics with two biphenyl compounds, protosappanins A and B from *Sappan Lignum* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains [J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(10): 1439-1447.
- [56] LIU A L, SHU S H, QIN H L, et al. In vitro anti-influenza viral activities of constituents from *Caesalpinia sappan* [J]. Planta Med, 2009, 75(4): 337-339.
- [57] JEONG H J, KIM Y M, KIM J H, et al. Homoisoflavonoids from *Caesalpinia sappan* displaying viral neuraminidases inhibition [J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(5): 786-790.
- [58] XIE Y W, MING D S, XU H X, et al. Vasorelaxing effects of *Caesalpinia sappan* involvement of endogenous nitric oxide [J]. Life Sci, 2000, 67(15): 1913-1918.
- [59] HU C M, KANG J J, LEE C C, et al. Induction of vasorelaxation through activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by brazilin [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 468(1): 37-45.
- [60] YAN Y, CHEN Y C, LIN Y H, et al. Brazilin isolated from the heartwood of *Caesalpinia sappan* L induces endothelium-dependent and independent relaxation of rat aortic rings [J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36 (11): 1318-1326.

(收稿日期: 2019-08-02 编辑: 王笑辉)