

· 综述 ·

独活化学成分及药理活性研究进展[△]周璐丽^{1,2,3}, 曾建国^{1,2*}

1. 中兽药湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410128;
2. 湖南农业大学 动物医学院, 湖南 长沙 410128;
3. 中国热带农业科学院 热带作物品种资源研究所, 海南 海口 571101

[摘要] 独活始载于《神农本草经》, 为我国传统中药。主要含有香豆素、挥发油等类化学成分, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗老年痴呆等药理活性。近年来, 国内外研究报道, 已从独活中分离得到 94 个化合物, 其中香豆素类化合物 69 个, 其他类化合物 25 个。本文主要对独活的植物资源分布、化学成分和药理活性研究进展进行了综述, 旨在为促进独活植物资源的开发应用提供参考。

[关键词] 独活; 化学成分; 药理活性; 植物资源

[中图分类号] R282.71; R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2019)12-1739-10

doi:10.13313/j.issn.20190321001

Research Advances on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Angelica pubescens*ZHOU Lu-li^{1,2,3}, ZENG Jian-guo^{1,2*}

1. Hunan Key Laboratory of Traditional Chinese Veterinary Medicine, Changsha 410128, China;
2. College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China;
3. Tropical Crops Genetic Resources Institute, Chinese Academy of Tropical Agricultural Sciences, Haikou 571101, China

[Abstract] *Angelica pubescens* is Traditional Chinese medicine, which was first collected in the scriptures of Shennong Herbal Medicine. It mainly contains coumarins, volatile oils and other chemical compositions. It has pharmacological activities, such as antioxidative, anti-inflammatory, antitumor, anti-senile dementia activities and so on. According to research reports of domestic and foreign in the last 35 years, it has been separated 94 compounds including 69 coumarins and 25 other compounds from *Angelica pubescens*. In this review, we summarized plant resource distribution, chemical composition and pharmacological activities of *A. pubescens*. It provides a reference for the development and application of *A. pubescens*.

[Keywords] *Angelica pubescens*; chemical composition; pharmacological activity; plant resources

独活始载于《神农本草经》, 因“一茎直上, 不为风摇”的特点而得名。其性辛、微温, 味苦, 归肝、肾、膀胱经。独活品种繁多, 根据《中华人民共和国药典》规定, 其正品为伞形科植物重齿毛当归 *Angelica pubescens* Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan 的干燥根。主产于四川、湖北、陕西, 常见于山坡阴湿的灌丛林下^[1-2]。在春初刚发芽或秋末茎叶枯萎时采挖, 除去须根及泥沙, 烘至半干, 堆置 2~3 d, 发软后再烘至全干^[3]。古有记载, 独活可散里之伏风, 祛湿止痛, 治疗风寒湿痹。因其入肾经, 肾主腰膝, 故主治部位在腰及下肢, 善行祛腰膝筋骨间

风寒湿邪所致的下焦之病症, 如腰膝痹痛、两足痹痛、足趾肿胀等。现代药理研究表明, 独活具有抗炎、镇静、镇痛、催眠、降压、抗心律失常、抗凝血、抗肿瘤等药理活性。本文对近年来国内外有关独活的化学成分和药理活性等方面的研究进展进行综述, 为更好地对独活资源进行开发应用提供参考。

1 独活的植物资源分布

独活植物资源丰富、品种多、差异大。据统计, 《中药大辞典》收录了 13 种, 《中药志》收录了 8

[△] [基金项目] 国家重点研发计划资助(2017YFD0501500)

* [通信作者] 曾建国, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药资源与中兽药开发; E-mail: ginkgo@world-way.net

种^[4-5]。在中国及日本、朝鲜等东南亚国家,有近 70 余种植物被当作独活使用。主要可分为四大类:肉独活类,为伞形科植物重齿毛当归,产于四川、湖北等地,是现代独活的主流产品;牛尾独活类,为伞形科独活属植物,产于四川、陕西、甘肃、云南、贵州、广西等地;九眼独活类,为五加科葱木属植物,产于西南三省及甘肃、陕西、湖北,广西部分地区等;其他独活类,如东北的白芷、新疆的短茎独活、浙江的大齿山芹等,均为地区性习惯用药^[6]。因为肉独活类质量品质优于其他类品种被作为《中华人民共和国药典》的正品收载,所以现代研究主要以肉独活类作为对象,展开了大量的研究,为其应用推广提供了有力的科学依据。

2 独活的化学成分

随着科学技术的飞速发展,目前常采用紫外分

光光度法、高效液相-全波长紫外扫描-质谱法(HPLC-DAD-MS)、高效液相色谱法(HPLC)、高速逆流色谱法、气相质谱法(GC-MS)和液相质谱法(LC-MS)等科技手段对成分复杂的药用植物进行化学成分分析研究。据报道,当归属、独活属独活的主要成分为香豆素类、挥发油类;食用楸木主要为二萜和三萜类,其他还有植物甾醇、有机酸、糖类等化学成分^[7]。

2.1 香豆素类成分

香豆素类化合物由于其具有共轭双键的结构而表现出如抗炎、抗凝血、抗癌等药理活性。据国内外研究报道,香豆素类化合物是独活的主要活性成分,其含量是衡量独活药用价值和品质的重要指标。目前从独活中已分离出 69 个单体香豆素类物质^[8-31]。其具体的化学名称、分子式、精确分子量、参考文献等见表 1,结构式见图 1。

表 1 独活的化学成分

序号	化合物	分子式	精确分子量	参考文献
1	二氢欧山芹素(Columbianadin)	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	328.131 1	[8]
2	二氢欧山芹醇(Columbianetin)	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	246.089 2	[8]
3	二氢欧山芹醇乙酸酯(Columbianetin Acetate)	C ₁₆ H ₁₆ O ₅	288.099 8	[8]
4	二氢山芹醇-β-D-葡萄糖苷(β-D-glucosyl-Columbia)	C ₂₀ H ₂₄ O ₉	408.142 0	[15]
5	哥伦比亚苷(Columbianin)	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₄	570.194 9	[15, 22]
6	二氢欧山芹醇丙酸酯(Columbianetin Propionate)	C ₁₇ H ₁₈ O ₅	302.115 4	[12]
7	脱水二氢欧山芹素(Dihydrocolumbianadin)	C ₁₉ H ₂₂ O ₅	330.146 7	[12]
8	Angelidiol	C ₁₄ H ₁₄ O ₅	262.084 1	[16]
9	Angelmarin	C ₂₃ H ₂₀ O ₆	392.126 0	[17]
10	香柑内酯(Bergapten)	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.042 3	[8]
11	佛手酚(Bergaptol)	C ₁₁ H ₆ O ₄	202.026 6	[8]
12	补骨脂素(Psoralen)	C ₁₁ H ₆ O ₃	186.031 7	[8]
13	花椒毒素(Xanthotoxin)	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.042 3	[8]
14	栓翅芹烯醇(Pabulenol)	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	286.084 1	[18]
15	欧前胡素(Imperatorin)	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	270.089 2	[10]
16	氧化前胡素(Oxypeucedanin)	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	286.084 1	[18]
17	水合氧化前胡内酯(Oxypeucedanin Hydrate)	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.094 7	[18]
18	异欧前胡素(Isoimperatorin)	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	270.089 2	[18]
19	tert. -O-β-D-glucopy-ranosyl-(R)-Byakangelicin	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	496.158 1	[15, 20]
20	sec. -O-β-D-glucopy-ranosyl-(R)-Byakangelicin	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	496.158 1	[15, 20]
21	异氧化前胡素(Isooxypeucedanin)	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	286.084 1	[18, 21]
22	异珊瑚菜素(Cnidilin)	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	300.099 8	[10]
23	乙酰当归属(sec-o-Acetylbyakangelicin)	C ₁₉ H ₂₀ O ₈	376.115 8	[19]
24	白当归素(Byak-angelicin)	C ₁₇ H ₁₈ O ₇	334.105 3	[19]
25	Ferulin	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	316.094 7	[19]
26	新比克白芷内酯(Neobyakangelicol)	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	316.094 7	[19]
27	异茴芹内酯(Isopimpinellin)	C ₁₃ H ₁₀ O ₅	246.052 8	[19]
28	甲氧基欧芹素(Osthole)	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	244.109 9	[8]
29	当归三醇(Angelitrilol)	C ₁₅ H ₁₈ O ₆	294.110 3	[23]
30	东莨菪内酯(Scopoletin)	C ₁₀ H ₈ O ₄	192.042 3	[19]
31	2'-去氧橙皮内酯水合物(2'-deoxyme Ranzin Hydrate)	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	262.120 5	[8, 24]
32	6-O-β-D-呋喃芹糖基-(1→6)-β-D-吡喃葡萄糖基-东莨菪内酯 [6-O-β-D-apiofuranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranosyl-Scopoletin]	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₃	472.121 7	[23, 25]

续表 1

序号	化合物	分子式	精确分子量	参考文献
33	7- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖基-伞形花内酯(7- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-Umbelliferone)	C ₁₅ H ₁₆ O ₈	324.084 5	[23, 26]
34	7- <i>O</i> - β -D-呋喃糖基-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-吡喃葡萄糖基-伞形花内酯 [7- <i>O</i> - β -D-apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranosyl-Umbelliferone]	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₂	456.126 8	[23, 27]
35	毛当归醇(Anpubesol)	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	378.167 9	[12]
36	异当归醇(Isoangelol)	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.152 2	[12]
37	6-[(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-1, 2-二羟基-3- β -D-吡喃葡萄糖氧基-3-甲基丁基]-7-甲氧基香豆素 {6-[(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-1, 2-dihydroxy-3- β -D-glucosyloxy-3-methylbutyl]-7-methoxycoumarin }	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₁	456.163 2	[28]
38	重齿毛当归素(Angepubebisin)	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₁	456.163 2	[29]
39	前胡醇(Peucedanol)	C ₁₄ H ₁₆ O ₅	264.099 8	[16]
40	白花前胡醇(Ulopterol)	C ₁₅ H ₁₈ O ₅	278.115 4	[16]
41	欧芹酚(Osthenol)	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230.094 3	[12]
42	当归素(Glabra-lactone)	C ₁₆ H ₁₆ O ₅	288.099 8	[19]
43	Angelin	C ₂₀ H ₂₂ O ₅	342.146 7	[19]
44	8-(3-羟基-异戊酰)-5, 7-二甲氧基香豆素 [8-(3-hydroxy-isovaleryl)-5, 7-Dimethoxycoumarin]	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	306.110 3	[19]
45	月橘香豆素(Coumurrayin)	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	274.120 5	[19]
46	7-甲氧基-8-千里光酰香豆素(7-methoxy-8-Seneciocoumarin)	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	258.089 2	[19]
47	伞形花醚(Umbelliprenin)	C ₂₄ H ₃₀ O ₃	366.219 5	[19]
48	脱水当归醇 A(Angelol A Dehydration)	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	358.141 6	[12]
49	脱水异当归醇 A(Isoangelol Dehydration)	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	358.141 6	[12]
50	脱水毛当归醇(Anpubesol Dehydration)	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	360.157 3	[12]
51	脱水当归醇 C(Angelol C Dehydration)	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	360.157 3	[12]
52	阿波斯基姆素(Apiosylskimmin)	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₂	456.126 8	[16]
53	橙皮内酯水合物(Meranzin Hydrate)	C ₁₅ H ₁₈ O ₅	278.115 4	[16]
54	伞形花内酯(Umbelliferone)	C ₉ H ₆ O ₃	162.031 7	[19]
55	异紫花前胡苷(Marmesinin)	C ₂₀ H ₂₄ O ₉	408.142 0	[16]
56	紫花前胡苷元(Nodakenetin)	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	246.089 2	[15]
57	异佛手柑内酯(Isobergapten)	C ₁₂ H ₈ O ₄	216.042 3	[14]
58	异补骨脂素(Isopsoralen)	C ₁₁ H ₆ O ₃	186.031 7	[13]
59	当归醇 A(Angelol A)	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.152 2	[9]
60	当归醇 J(Angelol J)	C ₁₇ H ₂₂ O ₆	322.141 6	[16]
61	当归醇 G(Angelol G)	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.152 2	[31]
62	当归醇 B(Angelol B)	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.152 2	[29]
63	当归醇 C(Angelol C)	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	378.167 9	[31]
64	当归醇 I(Angelol I)	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	378.167 9	[31]
65	当归醇 D(Angelol D)	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.152 2	[31]
66	当归醇 K(Angelol K)	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	376.152 2	[31]
67	当归醇 L(Angelol L)	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	378.167 9	[31]
68	紫花前胡素(Nodaketin)	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	328.131 1	[16]
69	川白芷素(Angenomalin)	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	228.078 6	[12]
70	胡萝卜苷(Daucosteroid)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	576.439 0	[16]
71	豆甾醇(Stigmasterol)	C ₂₉ H ₄₈ O	412.370 5	[9]
72	β -谷固醇(β -Sitosterol)	C ₂₉ H ₅₀ O	414.386 2	[9]
73	亚油酸(Linoleic Acid)	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	280.240 2	[9]
74	硬脂酸(Stearic Acid)	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	284.271 5	[9]
75	阿魏酸(Ferulic Acid)	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	194.057 9	[13]
76	3- <i>O</i> -反式阿魏酰基奎宁酸(3- <i>O</i> -trans-Feruloylquinic Acid)	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	368.110 7	[30, 41]
77	3- <i>O</i> -反式香豆酰基奎宁酸(3- <i>O</i> -trans-Coumaroylquinic Acid)	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	338.100 2	[30, 39-40]
78	2-Hydroxy-4-Methylacetophenon	C ₉ H ₁₀ O ₂	150.068 1	[9]
79	异阿魏酸(Isoferulic Acid)	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	194.057 9	[9]
80	咖啡酸(Caffeic Acid)	C ₉ H ₈ O ₄	180.042 3	[9]
81	没药当归烯酮(Bisabolangelone)	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	248.141 2	[8]
82	腺苷(Adenosine)	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	267.096 8	[16]
83	尿嘧啶核苷(Uridine)	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	244.069 5	[14]
84	蔗糖(Sucrose)	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	342.116 2	[8]
85	镰叶芳醇(Falcarindiol)	C ₁₇ H ₂₄ O ₂	260.177 6	[11]
86	11(<i>S</i>), 16(<i>R</i>)-Dihydroxy-Octadeca-9 <i>Z</i> , 17-dien-12, 14-diyn-1-yl Acetate	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	332.198 8	[11]

续表 1

序号	化合物	分子式	精确分子量	参考文献
87	独活呋灵 (Angepubefurin)	$C_{19}H_{30}O_4$	322.214 4	[29]
88	新绿原酸 (Neochlorogenic Acid)	$C_{16}H_{18}O_9$	354.095 1	[13]
89	绿原酸 (Chlorogenic Acid)	$C_{16}H_{18}O_9$	354.095 1	[13]
90	4-二咖啡基奎宁酸 (4-Dicaffeoylquinic Acid)	$C_{16}H_{18}O_9$	354.095 1	[13]
91	异绿原酸 B (Isochlorogenic Acid B)	$C_{25}H_{24}O_{12}$	516.126 8	[13]
92	异绿原酸 A (Isochlorogenic Acid A)	$C_{25}H_{24}O_{12}$	516.126 8	[13]
93	异绿原酸 C (Isochlorogenic Acid C)	$C_{25}H_{24}O_{12}$	516.126 8	[13]
94	2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并(3, 4-b)咪唑-3-羧酸	$C_{12}H_{12}N_2O_2$	216.089 9	[16]

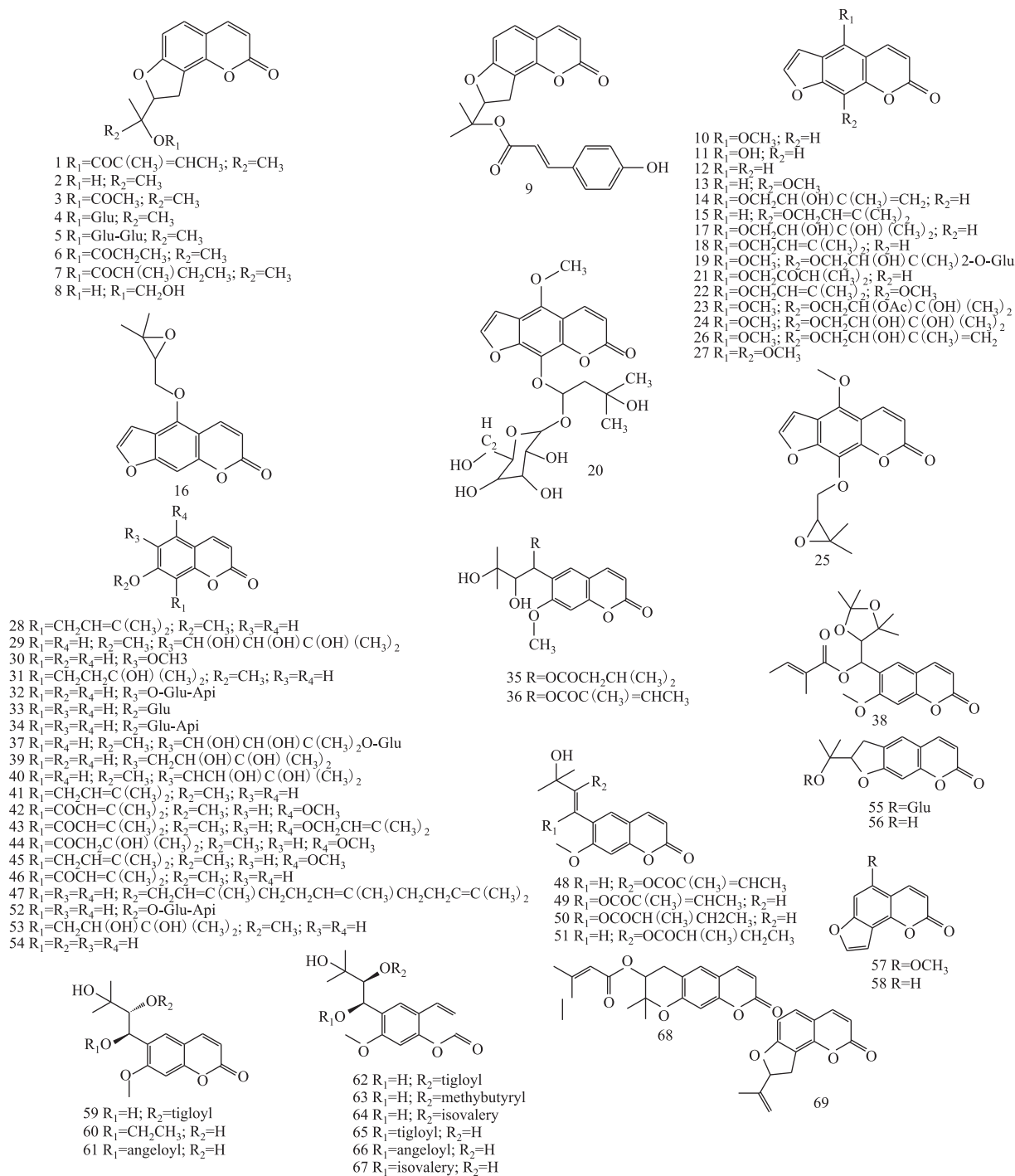


图 1 独活的香豆素类物质化学结构式

2.2 挥发油类成分

挥发油 (volatile oils) 又称精油, 是一类在常温下能挥发的、可随水蒸气蒸馏的、与水不相混的油状液体。大多数挥发油具有芳香气味。目前, 常见的挥发油萃取方法有水蒸气蒸馏法、顶空液相微萃取、顶空固相微萃取和超临界流体萃取等。其中水蒸气蒸馏法是萃取挥发油的传统方法^[32]。独活挥发油类成分主要含有萜品油烯、石竹烯、环苜蓿烯、3-萜烯、桉叶烷4(14), 11-二烯、 α -芹子烯、 β -水芹烯等烯类, 1-辛醇、喇叭醇(1.14%)、 α -甜没药萜醇(6.03%)等醇类和乙酸-2-氯-1, 3-苯基丙基酯、异戊酸龙脑酯等酯类, 其他还有醛类、烷类等物质^[33-36]。研究分析3种商品独活(浙独活、资丘独活、川独活)的挥发油成分差异, 结果表明, 浙独活与资丘独活的共有成分为12个, 资丘独活与川独活的共有成分13个, 3种商品独活的共有成分仅4个^[37]; 研究分析甘肃产独活及牛尾独活的挥发油成分异同, 发现甘肃产独活挥发油主要成分为 α -蒎烯(20.295%)、1-甲基-4-异丙基苯(15.568%)、3-甲基-壬烷(5.904%)等, 牛尾独活挥发油主要成分为 β -蒎烯(24.321%)、 α -蒎烯(8.167%)、1-甲基-4-异丙基-环己烯(8.061%)等, 两者共有成分为 α -蒎烯、 β -蒎烯、 β -檀香醇等^[38]。以上研究表明, 可能由于产地气候、土壤等自然条件及加工等不同, 造成了不同产地、不同种的独活挥发油成分有一定的差异。

2.3 其他类成分

目前, 已报道从独活中分离得到的其他类化合物有胡萝卜苷(Daucosteroside)^[16]、阿魏酸(Ferulic Acid)^[13]、3-O-反式阿魏酰基奎宁酸(3-O-trans-Feruloylquinic Acid)^[30,41]、3-O-反式香豆酰基奎宁酸(3-O-trans-Coumaroylquinic Acid)^[30,39-40]、新绿原酸(Neochlorogenic Acid)^[13]、异绿原酸B(Isochlorogenic Acid B)^[13]等25个化合物。其具体的化学名称、分子式、精确分子量、参考文献等见表1, 结构式见图2。

3 独活的药理活性

3.1 独活有效化学成分的药理活性

随着现代药理研究的深入, 独活的主要功效已经逐步地体现在某一类成分, 甚至到某种成分上。2015版《中华人民共和国药典》已将甲氧基欧芹素

(蛇床子素)、二氢欧山芹素(二氢欧山芹醇当归酸酯)作为独活质量控制的主要指标。

3.1.1 甲氧基欧芹素 甲氧基欧芹素(Osthole)又名蛇床子素。已有研究报道, 蛇床子素(由独活乙醇提取物中分离获得)质量浓度在 $3.75 \sim 120 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对5株肿瘤细胞(人胃癌细胞株MKN-45、BGC-823、人肺腺癌细胞株A549、人乳腺癌细胞株MCF-7及人结肠癌细胞株LOVO)均有明显的抑制作用, 且呈剂量-效应关系, 而且在相同条件下, 蛇床子素对5株肿瘤细胞的抑制作用明显强于独活乙醇提物, 说明蛇床子素有可能是独活醇提物中抗肿瘤作用的主要成分^[42]。胡静等^[43]研究表明, 蛇床子素能抑制人皮静脉内皮细胞(HUVEC)增殖、迁移和小管形成, 诱导HUVEC凋亡, 阻滞HUVEC细胞周期, 是独活发挥抗血管生成作用的主要成分。蛇床子素还可作用于小鼠血管平滑肌细胞, 增加腺嘌呤核糖核苷酸(AMP)和鸟嘌呤核糖核苷酸(GMP)含量, 发挥抗增殖作用, 其抗增殖作用主要发生在细胞周期G1期^[44]。王嗣岑等^[45]用高表达表皮生长因子受体细胞膜色谱与高效液相色谱/质谱在线联用方法(EGFR/CMC-online-HPLC/MS)快速筛选发现, 独活中的活性成分蛇床子素对HEK293EGFR细胞增殖及EGFR表达均有抑制作用。

3.1.2 二氢欧山芹素 二氢欧山芹素(Columbianadin)又名二氢欧山芹醇当归酸酯。Törnquist等^[46]研究表明, 在大鼠垂体GH₃细胞分泌钙依赖性催乳素的实验中, 二氢欧山芹素具有钙通道阻断活性, 对促甲状腺激素释放激素(TRH)诱导的催乳素(PRL)释放有明显的抑制作用。Chen等^[9]从独活中提取分离得到16个单体化合物, 分别通过小鼠镇痛实验(醋酸致小鼠腹部扭体实验和福尔马林实验)和抗炎实验(1.5%卡拉胶诱导后足水肿实验、腹膜血管通透性实验和皮窗实验)发现, 当二氢欧山芹素用药剂量在 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 均表现出较强的镇痛和抗炎活性。

3.1.3 其他成分的作用 汪开毓等^[47]通过杀指环虫活性跟踪实验, 首次发现东莨菪内酯(Scopoletin)在杀灭鱼类中型指环虫方面具有较好的效果, 且在安全浓度下的最高杀虫率达到75%。已有研究报道, 独活的活性成分二氢欧山芹醇(Columbianetin)能显著性降低脂多糖(LPS)诱导人外周血单个核细胞(PBMC)炎症中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞

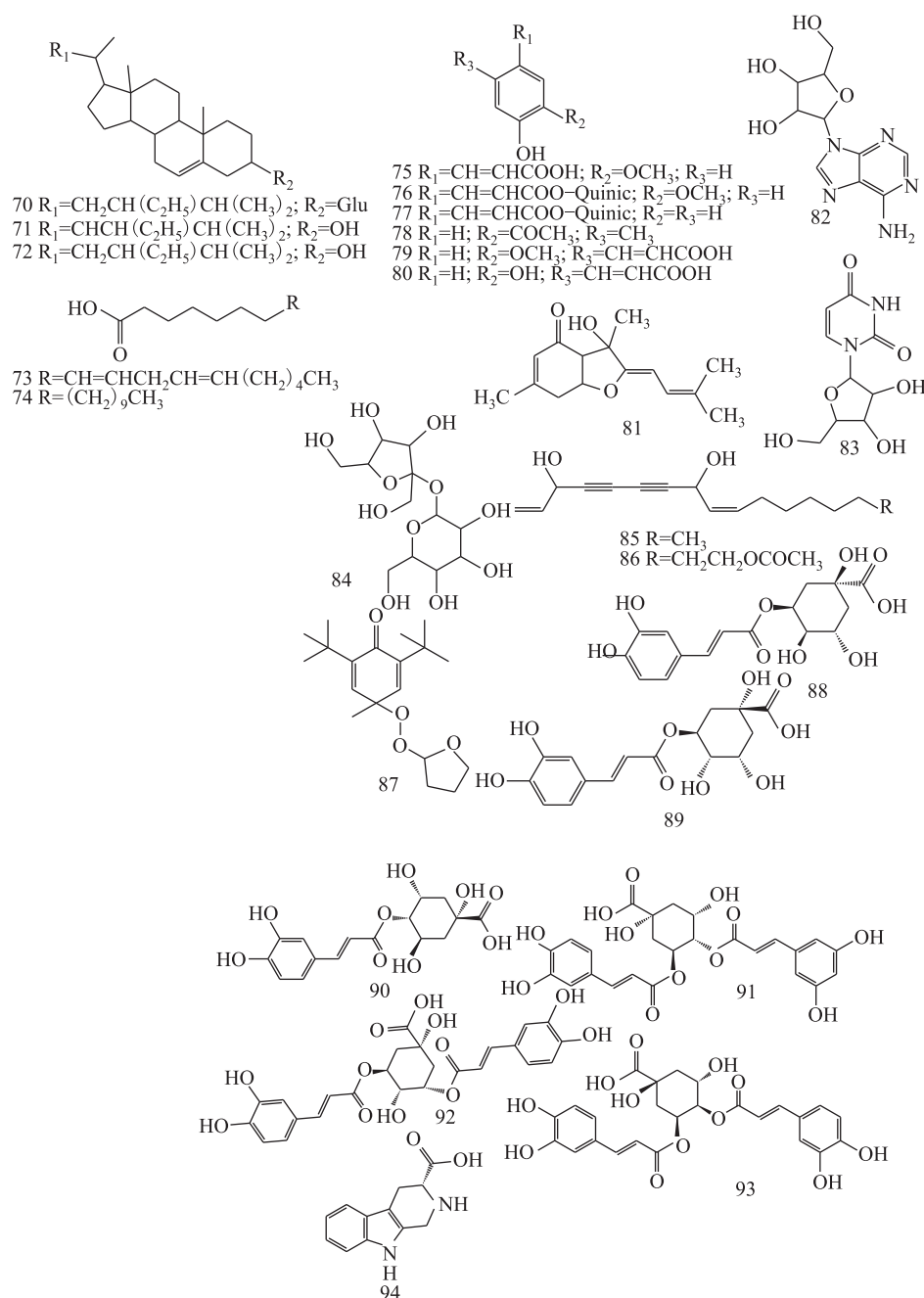


图 2 独活的其他类物质化学结构式

介素 1β (IL- 1β) 表达而抑制含核苷酸结合寡聚化域蛋白 1 (NOD1), 受体相互作用蛋白 2 (RIP2), 活化核因子 κ B (NF- κ B) 活性^[48]。可抑制中波紫外线 (UVB) 诱导的与皮肤美容相关的人角质形成细胞损伤^[49], 抑制血小板聚集和脑、肾组织的脂质过氧化^[50], 抑制 IL- 1β 、IL-6、IL-8、TNF- α 的产生、COX-2 的表达以及组胺释放^[51] 等。独活中的欧前胡素 (Imperatorin) 则可通过死亡受体和线粒体介导的途径诱导 HepG2 细胞凋亡而发挥抗肿瘤作

用^[52], 它也能通过抑制环氧酶和脂氧酶活性而减少大鼠腹膜巨噬细胞中前列腺素以及环氧酶-2、前列腺素 E 合成酶的产生^[53-54], 对多种细菌, 如绿脓杆菌、革兰阳性菌、变形杆菌、金黄色葡萄球菌等均有不同程度抑制作用^[55]。Tang 等^[56] 研究表明, 香柑内酯 (Bergapten) 能提高 BMP-2 的 mRNA 表达水平和通过 p38 和 ERK 依赖的信号通路, 增强碱性磷酸酶 (ALP) 的活性, 促进 I 型胶原合成和骨结节形成。

3.2 独活提取物的药理活性

3.2.1 抗氧化作用 Min 等^[57]采用 DPPH 法测定独活提取物的抗氧化能力,发现可能因独活提取物中含有多酚类物质而具有明显的抗氧化活性。胡昱等^[58]研究显示,独活不同提取部位均能增强超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)含量,不同程度减轻 H₂O₂对 SH-SY5Y 细胞损伤。裴媛等^[59]研究表明,独活香豆素类能明显降低 PD(帕金森病)模型大鼠血清、脑组织中 MDA、Glu(兴奋性氨基酸谷氨酸)的含量,提高血清中总超氧化物歧化酶(T-SOD)的活性。卢永昌等^[60]采用测定油脂过氧化值(POV)的方法,发现独活乙醇提取物中的乙酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸及其他酸性物质,可延长脂肪氧化的诱导期,终止油脂氧化链式反应的传播,起到对 5 种油脂(菜籽油、花生油、酥油、大豆油、市售猪油)的抗氧化作用。

3.2.2 抗炎作用 贾冬梅等^[61]采用网络药理学分析方法,发现细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)、芳香烃受体(AHR)、组蛋白 H3(Histone h3)、前列腺素 E 受体 2(PTGER2)、核因子- κ B(NF- κ B)、程序化细胞死亡分子 5(PDCD5)、IL-36A、IL-10、IL-4、缺氧诱导因子 1A(HIF1A)、花生四烯酸 15 脂氧合酶(ALOX15)等分子以及类花生酸信号通路是独活靶蛋白及类风湿关节炎相关基因共同关联的分子和通路。已有研究表明,独活乙醇提取物可不同程度地抑制环氧化酶-1(COX-1)和环氧化酶-2(COX-2),且其 COX-2 的抑制率大于 COX-1 而起到祛风湿作用^[62],其能降低二甲苯诱导的炎症反应,尤其是 60% 独活乙醇提取物抗炎效果最好^[63]。据报道,独活挥发油对蛋清致大鼠足肿胀具有明显的抗炎作用,可能是独活发挥抗炎作用的主要物质基础^[64]。将独活挥发油灌胃能部分阻止兔 OA 关节软骨的退变,其机制可能为减少滑液中炎性介质 IL-1 的分泌、促进 TGF- β 的分泌,从而减轻滑膜炎,缓解对软骨细胞的破坏^[65]。独活挥发油也可抑制 NAAA(N-脂肪酰基乙醇胺水解酶)水解活性,升高脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞内 PEA 水平,下调细胞炎症因子 TNF、iNOS、IL-6 mRNA 表达,抑制 TNF- α 、NO 释放发挥抗炎作用^[66]。

3.2.3 抗老年痴呆症 研究表明,独活可通过抑制

p38 MAPK 在痴呆模型大鼠脑中的表达,上调 Bcl-2 表达,抑制 Bax 表达,提高 Bcl-2/Bax 的比值,抑制痴呆大鼠神经细胞的凋亡^[67-68]。宋波等^[69]采用 2 种体外抑酶实验对独活乙醇提取物及不同部位进行胆碱酯酶抑制活性的筛选,结果表明独活醇提取物、石油醚萃取部位及三氯甲烷萃取部位对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶均具有抑制作用,三氯甲烷萃取部位为其主要的活性部位,因此从独活的三氯甲烷层中开发出治疗抗老年性痴呆的活性单体化合物药物具有很大的应用前景。教亚男等^[70]发现,采用 14.4 mg·kg⁻¹独活香豆素类浸膏能增强中分子量神经丝蛋白表达和减少细胞凋亡,从而减少 APP/PS1 双转基因阿尔茨海默模型小鼠脑内神经性损伤。已有研究发现,独活及其醇提取物可抑制老龄小鼠脑组织中 mtDNA 的缺失,减少自由基对 mtDNA 的氧化损伤,提高线粒体呼吸链酶复合体 I 和 IV 的活性,或修复大脑皮层、海马、纹状体不同部位的膜磷脂结构,提高衰老模型小鼠的 IL-2 含量,减少自由基及炎症损伤,从而起到提高衰老模型小鼠的学习记忆能力,延缓脑老化的作用^[71-72]。

3.2.4 其他作用 研究表明,独活水提物在体外对人肝癌细胞亚细胞毒浓度下可以有效抑制人微血管内皮细胞的增殖而抑制血管网形成^[73]。陈文良等^[74]研究独活乙醇提取物对眩晕患者的作用效果,结果显示,给予独活乙醇提取物能够明显降低患者的全血黏度、血浆黏度及红细胞聚集指数,明显改善患者的脑血管血流速度,具有很好的活血化瘀作用,可治疗眩晕症。独活香豆素类提取物通过降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平,显著下调受损 DRG 神经元中 TRPV1 和 pERK 的表达而发挥镇痛作用,且可能与其含有甲氧基欧芹素、二氢欧山芹素 2 种活性成分有关^[75]。

4 独活的应用及未来展望

随着现代医药科技的飞速发展,人们对传统中药独活发挥功效的药效物质基础、作用机制等方面的认识越来越深入,为独活的应用发展提供了理论依据。独活已从仅是治疗风寒湿痹的传统应用发展到了防治肿瘤、脑、心血管及骨关节等多种疾病的现代多种应用。

随着药理学、药物化学、药物代谢动力学、分子生物学等理论和色谱-质谱仪、蛋白组学、代谢组学等技术研究手段的不断创新成熟,人们健

康意识和生活水平的不断提高,对独活基础研究不断深入的同时,也将使独活的应用研究从人类医学领域延伸到畜禽产品、化妆品等多领域发展。

参考文献

- [1] 姚丽,冯红玄,霍红,等.独活活性成分蛇床子素的药理学研究进展[J].中华中医药学刊,2012,30(10):2221-2225.
- [2] 周刚,马宝花.中药独活的研究进展[J].中国当代医药,2012,19(16):15-16.
- [3] 朱艳,李繁,刘庆阳.中药独活本草及药理学研究进展[J].辽宁经济管理干部学院学报,2010(1):68-69.
- [4] 江苏新医学院.中药大辞典[M].上海:上海人民出版社,1977:1703
- [5] 中国医学科学院药物研究所等.中药志[M].2版.北京:人民卫生出版社,1984:453
- [6] 饶高雄,杨祺,戴万生.中药独活、羌活的本草沿革和植物来源[J].云南中医学院学报,1994(4):11-16.
- [7] 郭晓亮,林光明,郭杰,等.独活研究现状与展望[J].安徽农业科学,2014,42(33):11673-11674,11722.
- [8] 张才煜,张本刚,杨秀伟.独活化学成分的研究[J].解放军药学报,2007(4):241-245.
- [9] CHEN Y F, TSAI H Y, WU T S. Anti-inflammatory and analgesic activities from roots of *Angelica pubescens* [J]. *Planta Med*, 1995, 61(1):2-8.
- [10] ZAUGG J, EICKMEIER E, RUEDA D C, et al. HPLC-based activity profiling of *Angelica pubescens* roots for new positive GABAA receptor modulators in *Xenopus* oocytes [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(3):434-440.
- [11] LIU J H, ZSCHOCKE S, REININGER E, et al. Inhibitory effects of *Angelica pubescens* f. *biserrata* on 5-lipoxygenase and cyclooxygenase [J]. *Planta Med*, 1998, 64(6):525-529.
- [12] WANG B, LIU X, ZHOU A, et al. Simultaneous analysis of coumarin derivatives in extracts of *Radix Angelicae pubescentis* (Duhuo) by HPLC-DAD-ESI-MSⁿ technique [J]. *Anal Methods*, 2014, 6(19):7996-8002.
- [13] GE A H, MA W F, WANG C P, et al. Ultra high performance liquid chromatography with photodiode array detector and quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry coupled with discriminant analysis to evaluate *Angelicae pubescentis* radix from different regions[J]. *J Sep Sci*, 2015, 37(18):2523-2534.
- [14] 孙东东,徐晓芳,严世海,等.独活水提部位化学成分的高压液相色谱-ESI-Q-TOF-MS分析[J].天然产物研究与开发, 2014, 26(1):69-76.
- [15] 丁希飞,冯煦,董云发,等.中药独活化学成分的研究[J].中药材,2008,15(4):516-518.
- [16] 柳江华,姚新生.重齿毛当归化学成分及其抗人血小板与抗炎作用的研究[J].沈阳药科大学学报,1995(2):116.
- [17] AWALE S, NAKASHIMA E M N, KALAUNI S K, et al. Angelmarin, a novel anti-cancer agent able to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation [J]. *Cheminform*, 2006, 16(3):581-583.
- [18] 蔡正军,但飞君,程凡,等.白根独活抗菌有效部位的化学成分研究[J].中药材,2008,31(8):1160-1162.
- [19] HATA K, NISHINO T, HIRAI Y, et al. On coumarins from the fruits of *Angelica pubescens* Maxim (author's transl) [J]. *NII-Electronic Library Service*, 1981, 101(1):67-71.
- [20] THASTRUP O, LEMMICH J. Furocoumarin glucosides of *Anfelia Archangelica* subspecies *Litoralis* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22(9):2035-2037.
- [21] WRIGHT E S, RAZDAN T K, QADRI B, et al. Chromones and coumarins from *Skimmia laureola* [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(7):2063-2069.
- [22] VANWAGENEN B C, HUDDLESTON J, CARDELLINA J H. Native American food and medicinal plants, 8. water-soluble constituents of *Lomatium dissectum* [J]. *J Nat Prod*, 1988, 51(1):136-141.
- [23] 丁希飞,冯煦,董云发,等.独活香豆素类成分的研究[J].中成药,2009,31(7):1102-1104.
- [24] CAI J N, BASNET P, WANG Z T, et al. Coumarins from the fruits of *Cnidium monnieri* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(4):485-488.
- [25] IOSSIFOVA T, VOGLER B, KOSTOVA I. Escuside, a new coumarin-secoiridoid from *Fraxinus ornus* bark [J]. *Fitoterapia*, 2002, 73(5):386-389.
- [26] REISCH J, ACHENBACH S H. A Furanocoumarin glucoside from stem bark of *Skimmia japonica* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(12):4376-4377.
- [27] SATYANARAYANA P, SUBRAHMANYAM P, KASAI R, et al. An apiose-containing coumarin glycoside from *Gmelina arborea* root [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24(8):1862-1863.
- [28] DING X F, FENG X, DONG Y F, et al. A new angelol-type coumarin glucoside from *Angelica pubescens* [J]. *Chin Chem Lett*, 2008(10):1237-1239.
- [29] YANG X W, ZHANG C Y, ZHANG B G, et al. Novel coumarin and furan from the roots of *Angelica pubescens* f. *biserrata* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(8):698-703.
- [30] 杨秀伟,郭庆梅,张才煜,等.独活化学成分的研究[J].解放军药学报,2008(5):389-392.
- [31] LIU J H, XU S X, YAO X S, et al. Angelol-type coumarins

- from *Angelica pubescence* f. *biserrata* and their inhibitory effect on platelet aggregation[J]. *Phytochemistry*, 1995, 39(5):1099-1101.
- [32] 王晓萍,邱金雪,李松. 独活挥发油成分的快速 GC-MS 分析[J]. *延边大学学报*, 2011, 37(2):128-131, 135.
- [33] 高必兴,邓晶晶,郑佳,等. GC-MS 分析白亮独活挥发油成分[J]. *中药与临床*, 2014, 5(5):9-10.
- [34] BRANSON D. Molecular and phytochemical investigation of *Angelica dahurica* and *Angelica pubescentis* essential oils and their biological activity against *Aedes aegypti*, *Stephanitis pyrioides*, and *Colletotrichum* species [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(35):8848-8857.
- [35] 艾青青,高必兴,兰志琼,等. GC-MS 分析康定独活根中的挥发油成分[J]. *成都中医药大学学报*, 2016, 39(1):15-17.
- [36] 杨秀伟,刘玉峰,陶海燕,等. 独活挥发油成分的 GC-MS 分析[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(8):663-666.
- [37] 黄蕾蕾,熊世平,周治,等. 不同产地独活挥发油化学成分的比较研究[J]. *武汉植物学研究*, 2002(1):78-80.
- [38] 马潇,宋平顺,朱俊儒,等. 甘肃产独活及牛尾独活挥发油成分的气质联用分析[J]. *中国现代应用药学*, 2005, 22(1):44-46.
- [39] OSSIPOV V, NURMI K, LOPONEN J, et al. High-performance liquid chromatographic separation and identification of phenolic compounds from leaves of *Betula pubescens* and *Betula pendula* [J]. *J Chromatogr A*, 1996, 721(1):59-68.
- [40] 梁侨丽,枳椇叶化学成分研究(II)[J]. *中草药*, 1997, 28(8):457
- [41] FANG N B, YU S G, PRIOR R L. LC/MS/MS characterization of phenolic constituents in dried plums [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(12):3579.
- [42] 林黎,钱晓萍,刘宝瑞,等. 独活醇提取物及其单体蛇床子素体外抗肿瘤活性的实验研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(9):1930-1932.
- [43] 胡静,林黎,钱晓萍,等. 中药独活及其单体蛇床子素体外抗血管生成的实验研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(9):1945-1949.
- [44] GUH J H, YU S M, KO F N, et al. Antiproliferative effect in rat vascular smooth muscle cells by osthole, isolated from *Angelica pubescens* [J]. *Eur J Pharmacol*, 1996, 298(2):191-197.
- [45] 王嗣岑,孙萌,张彦民,等. 用高表达 EGFR 细胞膜色谱-HPLC/MS 联用快速筛选独活中抗 EGFR 活性成分[J]. *中国科学*, 2010, 40(6):750-756.
- [46] TÖRNQUIST K, VUORELA H. The furanocoumarin columbianadin inhibits depolarization induced Ca^{2+} uptake in rat pituitary GH₃ cells[J]. *Planta Medica*, 1990, 56(1):127-129.
- [47] 汪开毓,姚璐,谢嘉宾,等. 独活活性单体对中型指环虫的杀灭作用及其成分鉴定[J]. *水生生物学报*, 2012, 36(1):93-101.
- [48] LU J, FANG K, WANG S et al. Anti-inflammatory effect of columbianetin on lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Mediat Inflamm*, 2018, 2018:1-8.
- [49] AHN B N, KIM J A, KONG C S, et al. Protective effect of (2'-S)-columbianetin from *Corydalis heterocarpa* on UVB-induced keratinocyte damage [J]. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2012, 109:20-27.
- [50] NG T B, LIU F, WANG Z T. Antioxidative activity of natural products from plants[J]. *Life Sci*, 2000, 66(8):709-723.
- [51] JEONG H J, NA H J, KIM S J, et al. Anti-inflammatory effect of columbianetin on activated human mast cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(6):1027-1031.
- [52] LUO K W, SUN J G, CHAN J Y W, et al. Anticancer effects of imperatorin isolated from *Angelica dahurica*: induction of apoptosis in HepG2 cells through both death-receptor- and mitochondria-mediated pathways [J]. *Pharmacology*, 2011, 57(6):449-459.
- [53] ABAD M J. Effects of furocoumarins from *Cachrys trifida* on some macrophage functions[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53(8):1163-1168.
- [54] BAN H S, LIM S S, SUZUKI K, et al. Inhibitory effects of furanocoumarins isolated from the roots of *Angelica dahurica* on prostaglandin E₂ production[J]. *Planta Med*, 2003, 69(5):408-412.
- [55] NGWENDSON J N, BEDIR E, EFANGE S M N, et al. Constituents of *Peucedanum zenkeri* seeds and their antimicrobial effects[J]. *Die Pharmazie*, 2003, 58(8):587.
- [56] TANG C H, YANG R S, CHIEN M Y, et al. Enhancement of bone morphogenetic protein-2 expression and bone formation by coumarin derivatives via p38 and ERK-dependent pathway in osteoblasts [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 579(1/3):40-49.
- [57] MIN S H, LEE B R. Antioxidant activity of medicinal plant extracts cultivated in Jecheon [J]. *Korean J Food Culture*, 2007, 22(3):336-341.
- [58] 胡昱,赵丹,张晓丹,等. 独活不同提取部位抑制 H₂O₂ 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24):184-188.
- [59] 裴媛,马贤德,易杰,等. 独活香豆素对帕金森病模型大鼠抗氧化功能及谷氨酸含量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(5):1272-1274.

- [60] 卢永昌,张雪梅.独活抗氧化作用的研究[J].青海师专学报,2004(5):74-76.
- [61] 贾冬梅,何小鹏,姜森,等.基于网络药理学预测独活治疗类风湿关节炎的分子机制[J].辽宁中医杂志,2015,42(10):1838-1841.
- [62] 邱建波,徐清,姜笑寒.独活乙醇提取物对环氧化酶的影响[J].中国医药导报,2011,8(16):42-43.
- [63] LI X, WANG J, GAO L. Anti-inflammatory and analgesic activity of R. A. P. (*Radix Angelicae pubescentis*) ethanol extracts[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10(3):422-426.
- [64] 范莉,李林,何慧凤.独活挥发油抗炎、镇痛药理作用的研究[J].安徽医药,2009,13(2):133-134.
- [65] 乙军,周业庭,潘武,等.独活挥发油灌胃对兔膝关节炎症的保护作用及其机制[J].临床骨科杂志,2013,16(4):451-454.
- [66] 孙文畅,杨隆河,邱彦,等.独活挥发油对N-脂肪酰基乙醇胺水解酶的抑制作用及抗炎作用研究[J].中国中药杂志,2011,36(22):3161-3166.
- [67] 张杰,杜文彬.独活对痴呆大鼠脑中p38MAPK信号转导通路的影响[J].中国老年学杂志,2010,30(11):1514-1515.
- [68] 谢映红,张杰.祛风除湿中药独活对痴呆大鼠脑内凋亡蛋白 Bcl-2/Bax 的影响[J].中华保健医学杂志,2011,13(6):459-460.
- [69] 宋波,李宗阳,刘亚旻,等.独活抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶活性研究[J].中南药学,2011,9(10):721-724.
- [70] 教亚男,胡昱,张晓丹,等.独活香豆素对 APP/PS1 双转基因小鼠的神经保护作用[J].中药药理与临床,2014,30(5):67-70.
- [71] 李海权,李德新,孙松辉.衰老小鼠脑组织 mtDNA 缺失呼吸链酶复合体活性的变化以及独活作用机制的实验研究[J].中医药学刊,2006(2):279-281.
- [72] 金红姝,李德新,孙松辉.独活及其醇提物延缓脑老化机制的实验研究[J].上海中医药杂志,2003,37(11):54-56.
- [73] 邹玺,王瑞平,戴虹,等.独活抗血管生成作用的实验研究[J].南京中医药大学学报,2008,24(3):194-196.
- [74] 陈文良,陆原.独活乙醇提取物活血化癥作用研究[J].内蒙古中医药,2013,32(24):6-7.
- [75] LI R, ZHAO C, YAO M, et al. Analgesic effect of coumarins from *Radix angelicae pubescentis* is mediated by inflammatory factors and TRPV1 in a spared nerve injury model of neuropathic pain[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 195(4):81-88.

(收稿日期: 2019-03-21 编辑: 王笑辉)