

## Research Progress in Main Alkaloids of *Phellodendron amurense* Rupr.

Bolin Lian, Yanni Hu, Xiguo Zhang, Zhiqiang Zhou\*

Key Laboratory of Forestry Plant Ecology, Ministry of Education, Northeast Forestry University, Harbin

Email: \*[uwezhou@126.com](mailto:uwezhou@126.com)

Received: Nov. 29<sup>th</sup>, 2013; revised: Dec. 21<sup>st</sup>, 2013; accepted: Dec. 29<sup>th</sup>, 2013

Copyright © 2014 Bolin Lian et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2014 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Bolin Lian et al. All Copyright © 2014 are guarded by law and by Hans as a guardian.

**Abstract:** *Phellodendron amurense* Rupr. is a source plant of traditional Chinese medicine amur corktree. Each part of it contains varieties of alkaloids. It is the traditional Chinese medicine and has the beautiful tree form. Therefore, *P. amurense* has high medicinal and ornamental value. With the continuous development of science and technology, chemical constituents of *P. amurense* and drug mechanism are intensively studied. This paper summarizes the research results of the main alkaloids of *P. amurense* in recent years, reviews three kinds of main alkaloids, berberine, jatrorrhizine, palmatine of *P. amurense* in chemical composition, pharmacological activities and the research methods etc. and prospects the future research direction of main alkaloids in *P. amurense* to provide the theoretical help for the further study of mechanism of synthesis of alkaloids in *P. amurense*.

**Keywords:** *Phellodendron amurense* Rupr.; Berberine; Jatrorrhizine; Palmatine

## 黄檗中主要生物碱的研究进展

连博琳, 胡燕妮, 张锡国, 周志强\*

东北林业大学森林植物生态学教育部重点实验室, 哈尔滨

Email: \*[uwezhou@126.com](mailto:uwezhou@126.com)

收稿日期: 2013年11月29日; 修回日期: 2013年12月21日; 录用日期: 2013年12月29日

**摘要:** 黄檗是我国中药关黄柏的来源植物, 全株各部位含有多种生物碱, 是我国传统的大宗药材, 且黄檗树形优美。因此, 其具有较高的药用、观赏价值。随着研究技术的不断发展, 人们对黄檗化学成分、药机理等方面的研究不断深入。本文通过对近年来有关黄檗中主要生物碱的研究成果进行总结归纳, 综述了黄檗中小檗碱、药根碱、掌叶防己碱(巴马汀)三种主要生物碱在化学成分、药理作用以及研究方法等方面内容, 并对黄檗及其主要生物碱未来的研究方向进行展望, 为今后进一步深入研究黄檗中生物碱的合成机理提供理论帮助。

**关键词:** 黄檗; 小檗碱; 药根碱; 掌叶防己碱

### 1. 引言

黄檗(*Phellodendron amurense* Rupr.)为芸香科(Rutaceae)黄檗属(*Phellodendron*)植物<sup>[1]</sup>, 主产于东北\*通讯作者。

地区和华北地区燕山山脉以北。河北、北京、天津、山西、内蒙古地区有少量种植分布<sup>[2]</sup>, 全球范围内也见于朝鲜、日本、俄罗斯远东及中亚和欧洲东部<sup>[3]</sup>。多生于山地杂木林中以及山区河谷沿岸; 黄檗的适应

性强，耐寒喜光，宜于种植在低丘陵坡地、平原及溪河附近等水土较好之地。其木材坚硬，心材黄褐色，边材淡黄色，黄檗的优良木材可用于制造装饰、家居等木制品，亦可做胶合板材；木栓层是制造软木塞的良好材料；种子中含油脂，可制成润滑油和肥皂；果实可用作染料及驱虫剂；内层树皮经炮制后可入药，味苦，性寒。清热解毒，泻火燥湿之功效<sup>[1]</sup>。

关于黄柏的药材有“川黄柏”与“关黄柏”之分。1963~2000年版《中国药典》均以“黄柏”进行收载，其来源有两种，即：黄檗植物(*Phellodendron amurense* Rupr.)干燥的树皮称为关黄柏；黄皮树植物(*Phellodendron chinense* Schneid.)干燥的树皮称为川黄柏<sup>[4]</sup>。在2005版《中国药典》中，则将两者单列出来。我国的黄檗属植物主要有2种，即黄檗和黄皮树<sup>[2]</sup>。黄檗是东北阔叶红松林重要的伴生树种，其韧皮部可入药；黄檗中生物碱含量丰富，已从黄檗中分离、鉴定出的生物碱主要包括：小檗碱、药根碱、黄藤素(掌叶防己碱)等多种生物碱<sup>[5,6]</sup>。本文对黄檗及其中三种主要生物碱的理化性质、提取方法、药理作用、含量测定等方面进行了较为细致的综述和总结。

## 2. 黄檗主要化学成分及研究发展进程

有关黄檗化学成分的研究可追溯到20世纪三十年代，日本学者村山义温等从日本产黄檗中提炼出小檗碱及少量的掌叶防己碱<sup>[7]</sup>。此后各国学者也相继发表有关于黄檗属植物中的其它化学成分及黄檗的栽培利用、林分特征、生理生态、药用成分分析和药理作用等方面的研究和报道<sup>[8,9]</sup>。

近年来，随着科研技术手段的日趋成熟，人们对黄檗中的化学成分、药用机理等方面研究逐步深入，黄檗中现已确定的化学成分主要包括小檗碱、药根碱、掌叶防己碱、黄柏碱、木兰花碱等多种生物碱，以及黄柏酮、黄柏内酯、7-脱氢豆甾醇、 $\beta$ -谷甾醇等<sup>[10]</sup>。李行诺等<sup>[11]</sup>利用硅胶柱色谱，结合反相中压色谱、制备液相色谱等分离方法，进而鉴定出从黄柏中分离出的6种化合物。针对关黄檗化学成分及质量控制标准，周松等<sup>[12]</sup>也曾做过较为细致的归纳，对有关于黄柏的化学成分、药理、质量标准等方面的研究报道进行客观分析，并指出有关于黄檗的质量控制标准存在的争议。目前，对于黄檗的质量控制，较为准确、实用的定性方法是薄层色谱(TLC)法<sup>[13]</sup>，而定量方法是高效

液相色谱(HPLC)法<sup>[14]</sup>。生物碱类化合物：小檗碱、药根碱和掌叶防己碱是黄檗中主要的有效成分<sup>[15]</sup>。因而本文将针对上述三种生物碱的理化性质、药用功能及测定提取方法等进行梳理和归纳。

## 3. 黄檗中小檗碱、药根碱、掌叶防己碱主要研究方法

黄檗中小檗碱、药根碱、掌叶防己碱是其对环境条件适应的重要物质基础<sup>[16]</sup>，其产生和分布常表现出较为明显的组织、器官及生育时期的特异性<sup>[17]</sup>。近年来随着对黄檗药用机理研究的不断深入，关于如何提高黄檗中主要生物碱含量及生物碱提取技术的研究引起了广大学者的关注。李霞等<sup>[18]</sup>做过一系列相关研究：在不同光强处理下，分析比较了一年生黄檗幼苗的主要药用成分小檗碱、药根碱及掌叶防己碱含量的变化；结果显示，全光照条件下有利于三种生物碱在茎和根中的合成与积累，而随光强减弱，3种生物碱含量也随之降低。李霞等<sup>[19]</sup>通过采取池栽法和渗灌控水方式，比较了不同水分情况下黄檗幼苗中小檗碱、药根碱及掌叶防己碱含量的变化；通过改变水培溶液中N素的比例，探讨氮素对黄檗幼苗中主要药用成分生物碱含量积累的影响<sup>[20]</sup>。刘彤等<sup>[21]</sup>利用反相高效液相色谱法，对多株不同年龄的天然黄檗进行的研究，并得出相关结论：黄檗多器官中3种生物碱含量具有明显的季节性差异。

### 3.1. 小檗碱相关理化性质、提取方法及药理作用

小檗碱又称作黄连素。在有关黄檗主要药用成分的研究中，小檗碱的研究居多。小檗碱为一种季铵型生物碱，在乙醚中可析出黄色针状的晶体；熔<sub>点</sub> 145℃；溶于水，难溶于苯、氯仿和乙醚等溶剂。小檗碱的盐类在水中的溶解度较小。盐酸小檗碱系天然广谱抗菌药，对于痢疾杆菌等肠道感染有独特的功效，临床应用较为广泛。在2010年版《中国药典》及大多数相关研究中均以盐酸小檗碱含量作为黄檗质量评价的指标。

小檗碱的提取技术：小檗碱的提取技术除常规提取外，张玉红等<sup>[22]</sup>利用超临界CO<sub>2</sub>萃取的方法，研究了黄檗树皮中小檗碱的萃取工艺，探讨了多个影响因素对黄檗中小檗碱萃取率的影响；通过正交试验设计验证并确定了超临界CO<sub>2</sub>萃取的最佳工艺：萃取压力

为 25 MPa, 萃取温度 50℃, 萃取时间 60 min, 夹带剂体积分数为 95% 乙醇。在此条件下, 小檗碱提取率提升到 67.56%。

小檗碱的药理作用: 小檗碱药理作用主要体现在抗菌消炎、抗肠道细菌感染、抗肿瘤、增强免疫等功效, 治疗心律不齐、降糖降脂等<sup>[23]</sup>。在抗炎、免疫方面, 小檗碱常用于抵抗肠道等细菌性的感染<sup>[24]</sup>。杨柳萌等<sup>[25]</sup>通过实验使小檗碱与 HIV- I 相互作用, 进而得出小檗碱具有抑制 HIV- I 重组逆转录酶活性的作用。徐薇<sup>[26]</sup>等研究了小檗碱对皮肤癣菌的有抑制作用。在降糖、调脂方面, 陈其明等<sup>[27]</sup>通过实验证明, 以小檗碱为主要成分的黄连水煎剂可降低正常小鼠的血糖浓度。此外, 小檗碱也可降低长期喂食高胆固醇食物的小鼠的胆固醇水平, 在体外可抑制家兔血小板聚集。汤喜兰等<sup>[28]</sup>通过采用链脲佐菌素诱使 SD 大鼠形成糖尿病模型, 然后经筛选、禁食、给药(黄连总生物碱)、检测指标等, 得出结论: 黄连总生物碱能很好的起到降糖作用。周吉银等<sup>[29]</sup>总结了小檗碱在降血脂的三方面的作用机理。随着对小檗碱研究的不断深入, 近年来也发现小檗碱具有抗肿瘤、抗癌作用。台卫平等<sup>[30]</sup>发现并探讨了小檗碱对于抑制致癌基因的表达式的作用机理。罗彪等<sup>[31]</sup>研究发现, 小檗碱可抑制人鼻咽癌细胞酶活性, 且可作为鼻咽癌辅助治疗药物。

### 3.2. 药根碱相关理化性质、提取方法及药理作用

药根碱理化性质与掌叶防己碱相似, 但较易溶于苛性碱液, 其酸盐在水中的溶解度亦比盐酸巴马汀大, 可据此性质予以分离。药根碱盐酸盐为铜色针状结晶, 熔点 204~206℃。药根碱是从芸香科植物黄檗、毛茛科植物黄连、防己科植物青牛胆等植物中分离到的一种四氢异喹啉生物碱, 由于药根碱的结构与小檗碱相似, 有关药根碱药理作用的研究常与小檗碱、掌叶防己碱一同讨论。药根碱具有抑菌、抗肿瘤、降血糖、多药耐药逆转等药理作用<sup>[32,33]</sup>。

药根碱的提取技术: 黄檗中药根碱的提取常与小檗碱、掌叶防己碱等一起(以乙醇等有机溶剂)采用超声法进行提取。梁艳婷等<sup>[34]</sup>在提取黄连须中药根碱及其他总生物碱的工艺探索中, 提出选用 0.3% 盐酸溶液浸提黄连须, 进而得到的药根碱及其他总生物碱的含量较高、浸提效果较好。药根碱的定量检测方法同小檗碱, 采用高效液相色谱法。

### 3.3. 掌叶防己碱相关理化性质、提取方法及药理作用

掌叶防己碱也称黄藤素、巴马汀, 为季铵型的生物碱, 溶于水、乙醇, 几乎不溶于氯仿、乙醚、苯等溶剂, 掌叶防己碱盐酸盐(即氯化巴马汀), 为黄色针状结晶, 熔点 205℃(分解)。其理化性质与盐酸小檗碱类似。巴马汀氢碘酸盐为橙黄色针状结晶, 熔点 241℃(分解)。盐酸掌叶防己碱为黄色针状结晶, 并有强烈的黄色荧光。掌叶防己碱具有抗菌、降低自发运动和条件反射作用, 也有报道称其对离体蛙心有轻度兴奋作用<sup>[10]</sup>。

掌叶防己碱的提取技术: 唐爱莲等<sup>[35]</sup>通过采用煎煮法与冷浸法对掌叶防己碱的提取得率高低进行比较, 发现利用煎煮法提取工艺能使掌叶防己碱的得率提高 1.5 倍。李晓莹、马云淑等<sup>[36,37]</sup>在不同实验条件对掌叶防己碱提取率影响的试验中, 分析了 pH 值及盐析所用 NaCl 量对提取率的影响。郑云花等<sup>[38]</sup>在有关于掌叶防己碱提取条件的探索中, 进一步优化了该碱的提取条件, 即提取溶剂为 20 mL/L 醋酸溶液, 浸渍时间为 24 h, 氯化钠用量为 11%, 提取液碱化条件为 pH = 10。

### 3.4. 小檗碱、药根碱、掌叶防己碱测定方法

关于小檗碱、药根碱、掌叶防己碱的测定方法, 2000 年版《中国药典》采用的是薄层色谱法<sup>[4]</sup>, 改进后, 2005 年版《中国药典》采用的是高效液相色谱法<sup>[39]</sup>, 高效液相色谱法与薄层色谱法相比, 更为简便、快速、重复性好。在药品检测时常以单指标成分(巴马汀或小檗碱)来控制质量, 崔丽莉等<sup>[40]</sup>建立了一种快速、简单、准确测定出原料中 3 种生物碱含量的方法, 利用高效液相色谱法, 以乙腈:水为 1:1(1L 溶液中含磷酸二氢钾 3.4 g 及十二烷基磺酸钠 1.7 g)为流动相, 流速 1.0 mL/min; 检测波长为 345 nm。在上述色谱条件下, 3 种生物碱达到分离完全, 且峰形良好。尹萌等<sup>[41]</sup>以黄檗中主要有效成分小檗碱为检测指标, 建立其与药根碱、掌叶防己碱间的相对校正因子, 并用该校正因子计算药根碱和掌叶防己碱的含量, 该方法也称为“一测多评法”, 并将“一测多评法”与外标法的实测值进行了比较, 得出该方法针对药品检测更为快速、简便。王瑾、黄莺等也曾建立 RP-HPLC 法对黄檗中生物碱含量进行测定<sup>[42,43]</sup>。

## 4. 研究趋势及展望

由于受到气候、地域条件、光照水分等多方面因素的影响,不同地区黄檗中主要药用成分含量的差异较为显著<sup>[44]</sup>,因而产生了南方的“川黄柏”与北方的“关黄柏”之分。由于黄檗材质的特殊性以及在药用方面的突出作用,使其得到了人们的推崇,但是由于过度采伐,资源不断减少,使得该树种濒临灭绝。与此同时,随着我国对传统中医研究认识的不断深入,使得对有关黄檗的探索和研究也越来越多,有关黄檗中生物碱的多种药理方向的研究已在诸多动物模型及临床试验中得到证实,通过大量的研究和试验表明黄檗具有抗癌、抗肿瘤、消炎抑菌、降糖降脂等多重药理作用。

有关黄檗中所含生物碱类别、含量测定以及不同胁迫下对生物碱影响的相关试验,为我们揭示了一些黄檗内在的生理变化。而有关生物碱在黄檗体内的合成机理、其种子越冬的休眠机理及种子萌发过程中各项生理生态指标变化过程等方面的深入研究尚不多见。通过对上述问题的进一步研究,有利于揭示不同地区黄檗品种差异显著的原因,亦有助于阐述分析川黄柏与关黄柏的差异性,并利用高效快速的方法和手段培育黄檗新品种,缓解资源紧张的问题。同时,也为今后进一步深入研究黄檗中生物碱的合成提供理论帮助。

## 项目基金

国家林业公益性行业科研专项(201104066)。

## 参考文献 (References)

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会 (1997) 中国植物志. 科学出版社, 北京, 99-103.
- [2] 董玉琼, 何晓红, 钟国跃 (2007) 黄柏质量研究现状与问题探讨. *现代中药研究与实践*, **3**, 58-60.
- [3] 周正, 陈喜军, 薛茂贤 (1997) 世界主要用材树种概论. 中国林业出版社, 北京, 163-165.
- [4] 国家药典委员会 (2000) 中华人民共和国药典: 2000 年版一部. 化学工业出版社, 北京, 251-252.
- [5] Wu, T.S., Hsu, M.Y., Kuo, P.C., et al. (2003) Constituents from the leaves of *P. amurense* var. *wilsonii* and their bioactivity. *Journal of Natural Products*, **66**, 1207-1211.
- [6] 秦彦杰, 张玉红, 王洋等 (2004) 黄檗中生物碱含量的高效液相色谱分析. *林产化学与工业*, **z1**, 115-118.
- [7] 王衡奇, 秦民坚, 余国奠 (2001) 黄柏的化学成分及药理学研究进展. *中国野生植物资源*, **4**, 6-8.
- [8] 林树坤 (2001) 关黄柏的利用与栽培. *特种经济动植物*, **11**, 25-26.
- [9] Mizui, N. and kikuzawa, K. (1991) Proximate limitations to fruit and seed set in *Phellodendron amurense* var. *sachalinense*. *Plant Species Biology*, **6**, 39-46.
- [10] 周海燕 (2001) 关黄柏化学成分的研究. 硕士学位论文, 沈阳药科大学, 沈阳, 4-5.
- [11] 李行诺, 翟文丰, 周孟宇等 (2012) 黄柏化学成分研究. *浙江工业大学学报*, **3**, 244-246.
- [12] 周松, 刘永刚, 张国祥等 (2012) 黄柏化学成分及质量控制研究进展. *中国药房*, **39**, 3740-3742.
- [13] 李斌, 吕文军 (2009) TLC 法和 HPLC 法分析关黄柏与川黄柏区别. *黑龙江医药*, **1**, 31.
- [14] 张倩, 蔡丽芬, 钟国跃等 (2010) RP-HPLC 法同时测定关黄柏中小檗碱、药根碱、巴马汀及黄柏酮含量的方法学研究. *中国中药杂志*, **6**, 2061.
- [15] 宋立人, 洪恂, 丁绪亮, 藏载阳 (1883-1884) 现代中药学大词典. 人民卫生出版社, 北京.
- [16] Gershenzon, J. (1984) Changes in the levels of plant secondary metabolites under water and nutrient stress. *Recent Advances in Phytochemistry*, **18**, 273-320.
- [17] 董娟娥, 梁宗锁 (2004) 植物次生代谢物积累量影响因素分析. *西北植物学报*, **10**, 1979-1982.
- [18] 李霞, 王洋, 阎秀峰 (2009) 光强对黄檗幼苗三种生物碱含量的影响. *生态学报*, **4**, 1655-1660.
- [19] 李霞, 王洋, 阎秀峰 (2007) 水分胁迫对黄檗幼苗三种生物碱含量的影响. *生态学报*, **1**, 58-64.
- [20] 李霞, 阎秀峰, 刘剑锋 (2005) 氮素形态对黄檗幼苗三种生物碱含量的影响. *生态学报*, **9**, 2159-2164.
- [21] 刘彤, 夏春梅, 胡燕妮等 (2013) 天然黄檗不同季节主要生物碱含量差异的研究. *北京林业大学学报*, **4**, 27-33.
- [22] 张玉红, 温慧等 (2010) 黄檗中小檗碱的超临界二氧化碳萃取工艺研究. *林产化学与工业*, **4**, 103-106.
- [23] 吴宇娟 (2009) 小檗碱及其同系物的药代动力学研究和安全性评价. 西南大学, 重庆, 1-4.
- [24] 魏长志, 田素青 (2002) 治痢片体外抗菌实验. *中国医院药学杂志*, **3**, 167-168.
- [25] 杨柳萌, 王睿睿, 李晶晶等 (2007) 四个小檗碱类化合物的体外抗 HIV-1 活性. *中国天然药物*, **3**, 225-228.
- [26] 徐薇, 赵俊英, 曹仁烈 (2000) 小檗碱抗皮肤癣菌作用的研究. *中华皮肤科杂志*, **5**, 346.
- [27] 陈其明, 谢明智 (1986) 黄连及小檗碱降血糖作用的研究. *药学学报*, **6**, 401.
- [28] 汤喜兰, 唐剑彬, 张启云等 (2010) 黄连总生物碱对糖尿病大鼠降血糖作用研究. *中国临床药理学与治疗学*, **6**, 967-971.
- [29] 周吉银, 周世文 (2007) 小檗碱降糖调脂作用机制的研究进展. *解放军药学学报*, **3**, 201-204.
- [30] 台卫平, 罗和生 (2003) 黄连素抑制结肠癌细胞环氧合酶-2 的作用. *中华内科杂志*, **8**, 558-560.
- [31] 罗彪, 韦启后, 梁谨等 (2007) 小檗碱对人鼻咽癌 CNE22 细胞端粒酶活性的影响. *陕西医学杂志*, **10**, 1281-1283.
- [32] 杨勇, 叶小利, 李学刚 (2007) 四种黄连生物碱的抑菌作用. *时珍国医国药*, **12**, 3013-3014.
- [33] 付燕, 胡本容, 汤强等 (2005) 药根碱、小檗碱、黄连煎剂及模拟方对小鼠血糖的影响. *中草药杂志*, **4**, 548.
- [34] 梁艳婷, 柳明, 王立军等 (2008) 提取黄连须中药根碱及其他总生物碱的工艺探索. *天然药物研究与开发*, **B05**, 100-102.
- [35] 唐爱莲, 刘笑甫, 冯冬梅 (2003) 用煎煮法和冷浸法对黄藤中巴马汀成分提取的比较研究. *华夏医学*, **1**, 75-76.
- [36] 李晓莹, 廖华卫 (1999) pH 值对黄藤中巴马汀盐析的影响. *广东药学院学报*, **3**, 190-191.
- [37] 马云淑 (1998) 不同实验条件对黄藤中掌叶防己碱提取率的影响. *云南中医学院学报*, **1**, 21-22.

## 黄檗中主要生物碱的研究进展

- [38] 郑云花, 金在久, 朴惠善等 (1999) 黄藤掌叶防己碱提取条件的探索. *延边大学医学学报*, **3**, 176-178.
- [39] 国家药典委员会 (2005) 中华人民共和国药典: 2005 年版二部. 化学工业出版社, 北京, 465.
- [40] 崔丽莉, 张玉红, 秦彦杰, 阎秀峰 (2004) HPLC 法同时测定黄檗皮中小檗碱、掌叶防己碱和药根碱的含量. *东北林业大学学报*, **6**, 117-118.
- [41] 尹萌, 孟月兰, 闻琍毓 (2011) 关黄柏中生物碱类成分的“一测多评”. *中草药*, **6**, 1093-1096.
- [42] 黄莺, 朱华旭 (2006) RP-HPLC 法测定黄柏中小檗碱的含量. *现代医药卫生*, **4**, 601-602.
- [43] 王瑾 (2007) RP-HPLC 法测定黄柏中小檗碱、巴马汀和药根碱的含量. *药物分析杂志*, **4**, 610-612.
- [44] 张玉红, 刘彤, 周志强 (2012) 黑龙江黄檗皮中药用活性成分含量差异及聚类分析. *经济林研究*, **3**, 51-54.