

[J].Adv Ther,2013,30(2):152-164.

[17] SCHEEN A J .Metformin+ saxagliptin for type 2 diabetes [J].Expert Opin Pharmaco,2011,13 (1):139-146.

[18] 王颖峥,路敏,周颖,等.沙格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析[J].药物不良反应杂志,2012,14(5):277-281.

[19] 黄世杰.FDA 批准沙格列汀和二甲双胍复方缓释片治疗成人2型糖尿病[J].国际药学研究杂志,2011,38(2):95.

[20] 黄仲义,黄嘉骅,赵永红.新一代二肽基肽酶-4 抑制剂—利格列汀的临床药理学[J].中国新药与临床杂志,2013,32(8):619-623.

[21] 吴文俊,陈雄,沈飞霞,等.利格列汀对新诊断的2型糖尿病患者糖代谢及胰岛功能的影响[J].中国新药与临床杂志,2014,33(4):263-266.

[22] 熊艳,滕云杰,殷小红,等.利格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国新药与临床杂志,2015,34(3):190-196.

[23] HAAK T.Initial combination with linagliptin and metformin in newly diagnosed type 2 diabetes and severe hyperglycemia[J].Adv Ther,2012,29 (12):1005-1015.

[24] KOLIAKI C, DOUPIS J. Linagliptin/metformin fixed-dose combination treatment: a dual attack to type 2 diabetes pathophysiology[J].Adv Ther,2012,29 (12):993-1004.

[25] NAUCK M A, ELLIS G C, FLECK P R. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J].Int J Clin Pra,2009,63 (1):46-55.

[26] NEUMILLER J, HOLLAND D. Alogliptin in combination with metformin and pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J].Diabetes, Metab Syndr Obes, 2014, 7 (7):277-288.

野鸡尾研究进展

方玉¹,程佩佩¹,夏叶¹,张明高²,张秀桥¹

(1.湖北中医药大学药学院,武汉 430065;2 湖北省恩施土家族苗族自治州来凤县疾病预防控制中心,来凤 445700)

摘要 该文通过查阅相关文献,对民间常用草药野鸡尾的资源分布、形态特征、化学成分、药理作用及主要活性成分金粉蕨素的药理作用等的研究进展进行分类整理和综述。目前,从该植物中分离得到35种化合物,主要为黄酮类、香豆素类以及茛菪酮类等。药理作用研究表明,野鸡尾具有抗炎镇痛、解毒、解痉及抗肿瘤等作用,其主要活性成分金粉蕨素具有保护内皮细胞、抗动脉粥样硬化以及抗癌作用。

关键词 野鸡尾;金粉蕨素;形态特征;化学成分

中图分类号 R286;R965

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2016)11-1226-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.017

Research Progress in *Onychium japonicum*

FANG Yu¹, CHENG Peipei¹, XIA Ye¹, ZHANG Minggao², ZHANG Xiuqiao¹ (1. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Center for Disease Control and Prevention of Laifeng County, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Hubei Province, Laifeng 445700, China)

ABSTRACT To classify and describe the resource distribution, morphological characteristics, chemical constituents, pharmacological effects and main active ingredient onychin from the literatures of *Onychium japonicum*. Thirty-five compounds have been isolated from this plant, including flavonoids, coumarins, and indene ketone. Pharmacological research showed that *Onychium japonicum* has anti-inflammatory, analgesic, detoxifying, spasmolytic, and antitumor effects. Onychin is the main active ingredient, and it has endothelial cells protection, anti-atherosclerosis and anti-tumor effects.

KEY WORDS *Onychium japonicum*; Onychin; Morphological characteristics; Chemical constituents

野鸡尾来源于中国蕨科金粉蕨属植物野雉尾金粉蕨 [*Onychium japonicum* (Thunb.) Kunze.] 的干燥全草。该药材具有清热解毒、凉血止血的功效。用于治疗黄疸型肝炎、急性肠炎、细菌性痢疾和外伤出血、吐

血、便血等出血症,解丹毒、蕈类中毒、砷磷中毒、狂犬病及风热感冒等^[1]。野雉尾金粉蕨多生于海拔50~200 m 林下阴湿沟边、溪边石上或石井边的斜坡面上,广泛分布于我国华东、华中、东南及西南地区,日本、菲

律宾、印度尼西亚等也有分布^[2]。据调查,在湖北西部地区,野鸡尾作为土家族民间常用草药,止血和解毒效果显著。笔者在本文中对野鸡尾的研究文献进行整理分类,为深入研究野鸡尾提供参考。

1 生药学研究进展

高成芝等^[3]对野鸡尾药材性状、叶柄基部横切面特征、叶横切面特征以及孢子囊和孢子的显微特征进行鉴定研究,并进行了薄层色谱研究,认为野鸡尾生药鉴别的主要特征是孢子为黄褐色球状四面体形,表面具棱和疣状突起的雕纹。邓晰朝^[4]对野鸡尾孢子进行培养,并对孢子萌发以及配子体发育各阶段观察记录,提出野鸡尾金粉蕨配子体能产生正常的颈卵器而金粉蕨配子体发育为专性无配子生殖,这种差异可能与野鸡尾金粉蕨分布广而金粉蕨只分布于热带干旱河谷有关,并提出支持于晶等^[5]的观点,即金粉蕨属孢子形态与中国蕨科其他属的孢子差别较大,而与凤尾蕨科凤尾蕨属的大部分种的孢子形态相近,建议将金粉蕨属从中国蕨科分出,放入凤尾蕨科。

2 化学成分

2.1 黄酮类 黄酮类成分为金粉蕨属的重要化学成分,也是主要活性成分,相关研究报道较多。XU 等^[6]从该植物中分离得到金粉蕨素、山奈苷。李明滢^[7-8]研究野鸡尾化学成分时,共分离得到 4 个查耳酮、1 个二氢查耳酮、5 个黄酮、3 个二氢黄酮和 4 个黄酮苷。分别是 Japonicone A~F、4,3',4'-三羟基-2,6-二甲氧基查尔酮、金圣草酚、木犀草素、紫柳素、3',4',4-三羟基-2,6-二甲氧基查尔酮、4',5,7-trihydroxy-6-(3'',4''-dihydroxybenzyl) flavone、3',4',7-trihydroxy-5-methoxy flavanone、大波斯菊苷、木犀草苷、荭草苷、牡荆素-2-O-鼠李糖苷。

2.2 萜类 HASEGAWA 等^[9]从野鸡尾中分离得到 2 个倍半萜萜酮类化合物,分别是 2,5,7-三甲基-4-羟基-6-羟乙基-1-萜酮及其葡萄糖苷。HSUE 等^[10]从野鸡尾中得到二萜成分金粉蕨醇 B,并通过单晶衍射确定结构。

2.3 香豆素类 李明滢^[7-8]研究野鸡尾化学成分时分离得到 2 个香豆素和 1 个异香豆素,分别为

收稿日期 2015-09-17 修回日期 2015-10-22

作者简介 方玉(1989-),女,湖北武汉人,在读硕士,研究方向:中药品种、质量及资源开发。E-mail:13487099163@163.com。

通信作者 张秀桥(1965-),女,河北新乐人,教授,博士生导师,主要研究方向:中药品种、质量及资源开发。E-mail:qiaoxzh2000@163.com。

Japonilactone A、3-(3',4',-dihydroxybenzyl)" 6,7-dihydroxycoumarin 和 3-(3',4'-二羟基苯)-3,4-二氢异香豆素。

2.4 其他成分 HASEGAWA 等^[11]从野鸡尾中检测到 1 个酚酸。李明滢^[7-8]研究野鸡尾金粉蕨化学成分时分离得到 1 个芳香内酯、4 个酚酸、1 个芳香醛、1 个芳香酮、1 个甾醇和 4 个糖苷。分别是 Japonilactone B、菊苣酸、原儿茶酸、咖啡酸、香草酸、4,6-二甲氧基没食子酸、对羟基水杨醛、3,4-二羟基苯乙酮、 β -谷甾醇、咖啡酸-3'-羟基苄酯-4'-O- β -D-葡萄糖苷、咖啡酸苄酯-4'-O- β -D-葡萄糖-2"-O- α -L-鼠李糖苷、3,5-二甲氧基-没食子酸-3'-羟基苄酯-4'-O- β -D-葡萄糖苷、3,4-二羟基-苯甲酸-3'-羟基苄酯-4'-O- β -D-葡萄糖苷。

3 药理作用

3.1 抗炎镇痛作用 冯艺萍等^[12]对野鸡尾的水提取物和醇提取物分别进行抗炎及镇痛作用研究,采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀法研究抗炎作用,小鼠醋酸扭体法研究镇痛作用,发现各剂量组的抗炎镇痛效果均较好,而且抗炎镇痛作用随着剂量增大而加强。

3.2 解痉作用 HO 等^[13]研究发现野鸡尾三氯甲烷、乙酸乙酯提取物对组胺诱导的豚鼠回肠、气管收缩、5-羟色胺所诱导的大鼠胃肌条收缩具有解痉作用。

3.3 抗肿瘤作用 李明滢^[7]从野鸡尾金粉蕨中提取部分单体进行抗肿瘤活性测定,发现大旋鸡尾酮 A (Japonicone A) 对人宫颈癌细胞 (HeLa) 及肝癌细胞 (Bel-7402) 的生长具有抑制作用,表明野鸡尾具有细胞毒活性。

3.4 解毒作用 YANG 等^[14]对野鸡尾进行了研究,发现该草药可以对抗四氯化碳和 D-半乳糖胺分别引起的肝毒性,且抑制率 > 50%。杨德胜等^[15]对土家解毒药进行临床应用研究,发现野鸡尾具有解除过量服用卫矛科雷公藤属植物雷公藤根中毒的作用。

3.5 急性毒性作用 冯艺萍等^[12]以小叶金花草(野鸡尾)水提物 1.62 g · mL⁻¹,醇提物 2.34 g · mL⁻¹,最大给药容积 40 mL · kg⁻¹分别对小鼠灌胃给药,观察其急性毒性,未发现小鼠毒性反应,结果表明野鸡尾在安全用药范围内无毒性。

3.6 其他作用 殷帅文等^[16]研究浙江天目山 40 种蕨类植物提取物对乙酰胆碱酯酶抑制活性,发现野鸡尾在高浓度时有较强的抑制活性,而在低浓度下却起相反作用,即增强乙酰胆碱酯酶活性。

4 金粉蕨素药理作用

野鸡尾主要活性成分为金粉蕨素,对主要活性成分药理作用机制的研究有助于了解药材作用于人体的

作用机制。金粉蕨素最早是从野雉尾金粉蕨的变种植物栗柄金粉蕨[*O. japonicum* (Thunb.) Kze. var. *lucidum* (Don) Christ] 中发现并提取的新型二氢黄酮苷, 因化合物 7 位取代基空间位阻大、3 位碳和 C 环无取代而易氧化。研究表明, 金粉蕨素具心血管保护作用、抗癌作用等; 急性毒理试验用高剂量 ($640 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 以下无明显毒性作用, 表明金粉蕨素临床应用的安全性高^[17]。

4.1 对内皮细胞的作用 研究表明, 金粉蕨素对内皮损伤具有较强的保护作用, 作用机制包括, ①抗氧化作用, 金粉蕨素能够直接与氧自由基反应而抑制氧自由基的形成并诱导内皮细胞中 eNOS 合成释放 NO, 清除氧自由基。郭玉, 严奉祥等^[18-19] 采用内皮细胞脂质过氧化损伤的模型、溴代苯引起小鼠发生实验性肝损伤模型, 研究并发现金粉蕨素具有良好的抗氧化能力。②促进 eNOS、caveolin-1 表达, 同时促进内皮细胞合成释放 NO、 PGI_2 , 且抑制氧化应激诱导的平滑肌细胞增殖, 降低内皮细胞凋亡; 郭玉, 虞勤慧等^[20-25] 采用甲萘醌损伤内皮细胞模型、溶血性磷脂酰胆碱损伤内皮细胞模型、Menadione 氧化损伤模型研究了金粉蕨素对内皮细胞的保护作用, 发现金粉蕨素可能通过 caveolin-1/eNOS 通路介导对抗甲萘醌损伤内皮细胞作用, 保护血管内皮依赖性舒张功能可能与释放的 NO 和 PGI_2 有关, 通过 NO 和 ERK1/2 通路介导对抗 Menadione 氧化损伤所抑制的内皮细胞增殖的保护作用。金粉蕨素能阻止细胞周期由 G_0/G_1 期向 S 期推进, 抑制血管平滑肌细胞增殖。采用过氧化损伤人脐静脉内皮细胞株 ECV304 制备细胞凋亡模型, 研究金粉蕨素拮抗氧化应激诱导的血管内皮细胞凋亡, 发现可能与抑制天冬氨酸凋亡蛋白酶 3 活化有关。③抑制 p38 磷酸化, TUO、虞勤慧等^[26-27] 将人脐静脉内皮细胞株 (ECV304) 经金粉蕨素处理, 再用过氧化氢损伤, 检测发现金粉蕨素促进过氧化氢损伤的内皮细胞增殖, 但不影响过氧化氢对 ERK 的激活及蛋白激酶 P90RSK 的表达, 证明金粉蕨素对内皮细胞的保护可能与抑制 p38 磷酸化相关。

4.2 抗动脉粥样硬化作用 林江虹^[28] 连续 8 周对实验兔喂食添加金粉蕨素 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 的高脂饲料, 对比高脂饲料组, 发现添加金粉蕨素的高脂饲料组动物 TC、TG、LDL-C 含量均下降, 且有效减小高脂饲料引起的兔动脉粥样硬化斑块面积, 表明金粉蕨素具有较强的抗动脉粥样硬化作用。

4.3 抗癌作用 研究发现金粉蕨素对人宫颈癌 HeLa、CaSKi、SiHa、ME1800、卵巢癌 COC1、COC1/

DDP、胃腺癌 MGC-803、结肠癌 HT-29 细胞增殖有明显抑制作用, 且呈浓度相关性。对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡机制研究发现调控内源性凋亡的线粒体途径的关键蛋白 bcl-2、cytochrome c、caspase-9、caspase-3 变化, 表明抑制宫颈癌 HeLa 细胞生长增殖及诱导其凋亡可能与其调控线粒体凋亡途径的作用有关。对卵巢癌细胞 COC1 的研究发现金粉蕨素明显使其细胞周期停滞于 G_1 期, 表明金粉蕨素具有体外抗卵巢癌增殖及诱导凋亡产生阻滞的作用与细胞周期 G_1 期阻滞相关^[29-31]。

5 展望

野鸡尾作为鄂西土家族常用草药, 止血和解毒效果显著, 其药用历史悠久。截至目前, 仅有少数学者对其化学成分以及孢子和配子体系统发育进行研究。长期以来, 民间应用的广泛性及有效性说明该药用植物具有很大的研发价值, 为寻找新的药用资源, 为生产疗效确切、有效成分清楚、作用机制明确、毒副作用小的高质量药物, 对野鸡尾进行系统的化学成分研究, 以及相关药理作用及其机制的研究很有必要。

参考文献

- [1] 湖北省农科院中药材研究所. 湖北恩施药用植物志(上册)[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2006: 51-52.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 1990: 108.
- [3] 高成芝, 袁阿兴, 覃凌. 野鸡尾的生药鉴定[J]. 广西医学, 1988, 10(3): 131.
- [4] 邓晰朝. 野雉尾金粉蕨配子体发育及其系统学意义[J]. 广西植物, 2016, 36(1): 96-100.
- [5] 于晶, 王全喜, 包文美. 中国金粉蕨属孢子形态的研究[J]. 植物研究, 2001, 21(2): 227-230.
- [6] XU Y L, KUBO I, MA Y B. A cytotoxic flavanone glycoside from *Onychium japonicum*: structure of onychin [J]. Phytochemistry, 1993, 33(2): 510.
- [7] 李明潺. 野雉尾金粉蕨的化学成分研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2007: 24-58.
- [8] 李明潺. 两种土家族药用植物化学成分及其生物活性研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2013: 10-40.
- [9] HASEGAWA M, AKABORI Y, AKABORI S. New indanone compounds from *Onychium japonicum* [J]. Phytochemistry, 1974, 13(2): 509-511.
- [10] HSUE T H, WANG J L, TANG C P. The structure of onychiol B, [1 α , 3 α -(1 β , 1 α , 3 α , 5 α , 5 α , 6 α , 10 α) 1-1-[1-(hydroxymethyl) vinyl]-3 α , 5 α , 8-trimethyl-2, 3, 3 α , 4, 5, 5 α , 9, 10, 10 α , 10 β -decahydro-1H, 6H-cyclohept[e]indene-5, 6-diol: a diterpene alcohol from *Onychium japonicum* (Thunb.) Kunze [J]. Cta Cryst, 1980, 36: 2802.
- [11] HASEGAWA M, TANEYAMA M. Chicoric acid from *Ony-*

- chium japonicum* and its distribution in the ferns [J]. *Shokubutsugaku Zasshi*, 1973, 86 (4) :315-317.
- [12] 冯艺萍,李彬,郭力城,等.小叶金华草抗炎镇痛作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(12):197-199.
- [13] HO S T, YANG M S, TSAI S P, et al. Studies on the Taiwan folk medicine. II. pharmacological properties of *Onychium japonicum* (Thunb.) Kunze [J]. *Taiwan Yaoxue Zazhi*, 1980, 32(1) :29.
- [14] YANG L L, YEN K Y, KISO Y, et al. Antihepatotoxic actions of Formosan plant drugs [J]. *J Ethnopharm*, 1987, 19 (1) :103-110.
- [15] 杨德胜,罗鹤辉.土家解毒药的临床应用[J].湖南中医杂志,2010,26(6):101-102.
- [16] 殷帅文,黄凤春,张圆圆,等.不同蕨类植物提取物乙酰胆碱酯酶抑制活性的评价[J].天然产物研究与开发,2009,21(5):854-857.
- [17] 黄红林,朱炳阳,郑兴,等.金粉蕨素急性毒性实验[J].南华大学学报(医学版),2001,29(6):539-541.
- [18] 郭玉.金粉蕨素对脂质过氧化内皮细胞的保护作用[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(6):612-614.
- [19] 严奉祥,朱炳阳,郑兴,等.金粉蕨素对小白鼠实验性肝损伤脂质过氧化的保护作用[J].南华大学学报(医学版),2002,30(1):4-6.
- [20] 郭玉,朱炳阳,严奉祥,等.金粉蕨素对甲萘醌损伤人脐静脉内皮细胞的保护作用[J].中国病理生理杂志,2003,19(1):10-13.
- [21] 庾勤慧,黄红林,谢志忠,等.金粉蕨素对溶血性磷脂酰胆碱损伤血管内皮依赖性舒张功能的保护作用及机制[J].中国动脉硬化杂志,2001,9(1):27-30.
- [22] 郭玉,朱炳阳,严奉祥,等.金粉蕨素拮抗氧化损伤所抑制的内皮细胞增殖的作用及其机制[J].中国药理学通报,2003,19(4):401-403.
- [23] 杨茗,廖端芳,朱炳阳,等.金粉蕨素抑制大鼠主动脉平滑肌增殖作用及机制[J].中国临床药理学与治疗学,2003,8(1):11-14.
- [24] YANG M, HUANG H L, ZHU B Y, et al. Onychin inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells by regulating cell cycle [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(2) :205-211.
- [25] 庾勤慧,朱炳阳.金粉蕨素抑制氧化应激诱导的血管内皮细胞凋亡[J].中国动脉硬化杂志,2004,12(3):283.
- [26] TUO Q H, WANG C, YAN F X, et al. MAPK pathway mediates the protective effects of onychin on oxidative stress-induced apoptosis in ECV304 endothelial cells [J]. *Life Sci*, 2004, 76(5) :487-497.
- [27] 庾勤慧,廖端芳,朱炳阳,等.金粉蕨素拮抗血管内皮细胞氧化应激损伤及机制[J].中国临床药理学与治疗学,2003,8(4):381-384.
- [28] 林江虹.金粉蕨素对动脉粥样硬化兔血脂的影响[J].中国医药科学,2011,14(1):37-38.
- [29] 白军,杨春,唐敏,等.金粉蕨素体外诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的机制[J].肿瘤药理学,2014,4(3):176-181.
- [30] 唐华贵,谢宛玉,曹建国,等.金粉蕨素体外抗人卵巢癌细胞作用研究[J].医药论坛杂志,2008,29(15):4-6.
- [31] NING Y X, BAI J. Mechanism of induction apoptosis of onychin in ovarian cells *in vitro* [J]. *Chin Germ J Clin Oncol*, 2013, 12(8) :389-392.

关于外文字母使用正体的常用情况

①计量单位符号和国际单位制(SI)词头。②数学式中的运算符、指数和对数函数符号、特殊常数符号、缩写符号等。例如:Σ(连加),ln(自然对数),lg(常用对数),lim(极限),π(圆周率),max(最大值),pH值,AUC(曲线下面积),RSD(相对偏差), $t_{1/2}$ (半衰期)等。③生物学中亚族以上(含亚族)的拉丁文学名及定名人。④化学元素符号。⑤仪器、元件、样品等的型号和代号。⑥用作序号和编号的字母。例如:附录A,组B。⑦外文的人名、地名、书名和机关名以及缩略语、首字母缩写词等。