·综述·

宁夏苦豆子主要活性成分及治疗肝脏疾病的研究进展

权丹妮[1], 徐　玥[1], 曲　卓[1], 许维恒[2], 张万年[1,2], 庄春林[2]（1. 宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川 750004; 2. 海军军医大学药学系, 上海 200433）

［摘要］ 苦豆子是豆科槐属植物, 为宁夏的道地药材之一。苦豆子有着丰富而复杂的活性成分, 主要有生物碱、黄酮、挥发油、甾体、多糖、脂肪酸等。近年来, 国内外对苦豆子生物碱开展了大量研究, 该类生物碱具有抗肝炎、抗肝纤维化、抗肝硬化、抗肝衰竭、抗肝癌等药理作用, 其中, 苦参碱相关药物已经获批在临床用于治疗乙型肝炎病毒感染等疾病。鉴于苦豆子在肝脏疾病治疗中的药用价值, 对苦豆子主要活性成分进行综述, 重点阐述其治疗肝脏疾病的研究进展。

［关键词］ 宁夏苦豆子; 活性成分; 肝脏疾病; 研究进展
［中图分类号］ R914　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1006-0111(2022)01-0001-05
［DOI］ 10.12206/j.issn.1006-0111.202105035

Research progresses on the main active components in Ningxia *Sophora alopecuroides* and the therapeutic activities for liver diseases

QUAN Danni[1], XU Yue[1], QU Zhuo[1], XU Weiheng[2], ZHANG Wannian[1,2], ZHUANG Chunlin[2]（1. School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China）

［**Abstract**］ *Sophora alopecuroides*, a plant of the family Leguminosae, is one of the Daodi herbs in Ningxia. The active constituents of *Sophora alopecuroides* are abundant and complex, including alkaloids, flavonoids, volatile oils, steroids, polysaccharides, fatty acids and so on. In recent decades, a great number of domestic and overseas studies have been carried out on *Sophora alopecuroides* alkaloids, which have anti-hepatitis, anti-liver fibrosis, anti-cirrhosis, anti-liver failure and anti-liver cancer and other pharmacological effects. Clinically, Matrine-related drugs are used to treat hepatitis B virus infection and other diseases. This review aims to summarize the main active ingredients of *Sophora alopecuroides*, mainly focusing on the research progress in their treatment activities for liver diseases.

［**Key words**］ Ningxia *Sophora alopecuroides*; active constituents; hepatic disease; research progress

苦豆子（*Sophora alopecuroides*）为豆科（Leguminosae）槐属的草本植物, 广泛生长于我国西北地区。在宁夏境内, 苦豆子分布面积约为 25 余万公顷, 其中, 在盐池县分布 14 万公顷, 占宁夏境内苦豆子总分布面积的 56%, 是宁夏特有的区域性药用植物[1]。苦豆子具有清热解毒、抗菌消炎的药理作用, 临床上用于治疗痢疾、外伤化脓、顽癣等疾病[2]。近年来, 随着对苦豆子主要活性成分生物碱的广泛研究, 发现其具有缓解肝损伤、抗肝纤维化和抑制肝癌等作用[3]。本文主要对苦豆子活性成分及其防治肝脏疾病的研究进展进行综述, 为苦豆子活性成分治疗肝脏疾病的进一步研究提供参考。

［基金项目］ 国家自然科学基金联合基金重点支持项目 (U20A20136)
［作者简介］ 权丹妮, 硕士研究生, Email: qdn1983922618@163.com
［通信作者］ 庄春林, 教授, 研究方向: 药物设计, Tel: (021) 81871204, Email: zclnathan@163.com

1　宁夏苦豆子的主要活性成分

苦豆子的化学成分丰富且复杂, 目前从苦豆子中分离得出的活性成分主要有生物碱、黄酮、挥发油、甾体、多糖、游离脂肪酸等[4]。

1.1　生物碱类

苦豆子主要活性成分中生物碱含量最高。目前, 分离鉴定出的生物碱多达数十种(表 1), 主要为喹诺里西啶类生物碱, 可分为苦参碱型和苦豆碱型。前者主要包含苦参碱(matrine, MT)、氧化苦参碱（oxymatrine, OMT）、槐果碱（sophocarpine, SCA）、槐定碱(sophoridine, SRI), 后者有苦豆碱(aloperine, ALO)[5], 化学结构见图 1。药理学研究表明苦参碱型生物碱具有抗肿瘤[6]、抗炎[7]、抗病毒[8]、抗心律失常[9] 等作用。

表 1 部分已分离得出的苦豆子生物碱

编号	苦豆子生物碱	文献
1	苦参碱(matrine)	[10]
2	氧化苦参碱 (oxymatrine)	[11]
3	槐果碱 (sophocarpine)	[10]
4	槐定碱 (sophoridine)	[10]
5	苦豆碱 (aloperine)	[11]
6	莱曼碱 (lehmannine)	[12]
7	槐胺碱 (sophoramine)	[11]
8	新槐安碱 (neosophoramin)	[11]
9	7α-羟基槐胺碱 (7α-hydroxysophoramine)	[10]
10	3α-羟基槐定碱 (3α-hydroxy-sophoridine)	[11]
11	9α-羟基槐胺碱 (9α-hydroxysophoramine)	[10]
12	13,14-去氢槐定碱 ((−)-13,14-dehydrosophoridine)	[13]
13	N-羟基槐定碱 (N-hydroxy-sophoridine)	[13]
14	12-β羟基槐果碱 (12β-hydroxysophocarpine)	[10]
15	9α-羟基苦参碱 (9α-hydroxy-matrine)	[13]
16	14-β羟基苦参碱 (14β-hydroxy-matrine)	[10]
17	氧化槐定碱 (oxysophoridine)	[11]
18	氧化槐果碱 (oxysophocarpine)	[11]
19	N-甲基苦豆碱 (N-methyl-aloperine)	[11]
20	赝靛叶碱 (baptifoline)	[10]
21	臭豆碱 (anagyrine)	[11]
22	金雀花碱 (cytisine)	[11]
23	甲基金雀花碱 (N-methyl-cytisine)	[11]
24	羟乙花碱 (N-2-hydroxyethyl-cytisine)	[2]
25	尼古丁 (nicotine)	[11]
26	腺荚豆碱 (adenocarpine)	[10]
27	三巴豆四胺 (tricrotonytetramine)	[13]

1.2 黄酮类

黄酮是苦豆子另一主要活性成分。李敏等[14]从新疆苦豆子中分离鉴定出 3′, 4′-二羟基异黄酮-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、7, 3′-二羟基二氢黄酮-4′-O-β-D-吡喃葡萄糖苷及芦丁 3 种成分。卞海涛等[15]从苦豆子中首次分离得到 5, 6-二羟基-3, 7, 3′, 4′-四甲氧基黄酮、β-胡萝卜苷、3′-甲氧基木犀草素 3 种成分。苦豆子黄酮类成分具有抗炎[14]、降血糖[16]、抗病毒和抗菌[17] 等药理作用。

1.3 其他类成分

马别厚等[18] 采用 GC-MS 研究苦豆子豆籽油化学成分，分离得到了豆甾醇、麦角甾醇等 5 种甾体化合物；张建华等[19] 从苦豆子中检测出谷氨酸、精氨酸、苏氨酸、胱氨酸等 16 种氨基酸。并且苦豆子中谷氨酸可以促进人体内消化液的分泌，具有预防贫血和解毒的作用。除此之外，还有脂肪酸、挥发油、多糖等化学成分，其中，多糖具有免疫调节、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等生物活性[20-21]。

2 宁夏苦豆子治疗肝脏疾病活性成分的研究

2.1 病毒性肝炎

病毒性肝炎是由多种肝炎病毒引起的以肝脏病变为主的传染病，其中，慢性乙型肝炎(CHB)感染是一个非常严峻的世界公共卫生问题，其发病率呈逐年上升趋势。目前，拉米夫定等临床常用药物非但不能彻底清除乙肝病毒(HBV)，而且长期使用还会产生明显的耐药问题，难以取得令人满意的治疗效果。近年来，越来越多的研究表明，传统中药苦豆子在抗乙肝药物研究中具有独特优势，从中药宝库中寻找天然抗病毒活性部位或活性成分，已成为发掘新药的重要途径之一。

赵义勇等[17] 利用苦豆子总黄酮提取物对鸭乙型肝炎进行治疗，结果发现该提取物在体外能够剂

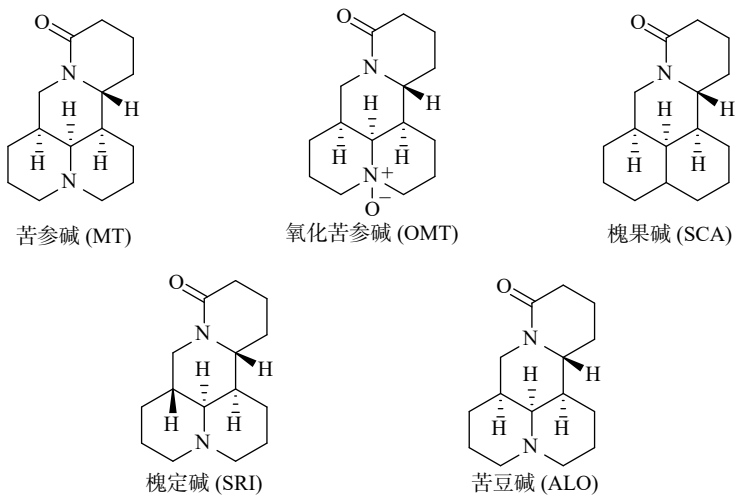

图 1 苦豆子生物碱的化学结构

量依赖地抑制细胞内 HBV-DNA 的表达，表现出较强的体外抗病毒活性；在体内实验中，该提取物可明显降低鸭血清中 DHBV-DNA 的水平，提示苦豆子总黄酮对鸭乙型肝炎有很好的治疗作用。除此之外，王浩等[22] 研究发现，采取拉米夫定联合氧化苦参碱对慢性乙型肝炎患者进行治疗，结果发现患者外周血单核细胞中 Toll 样受体 9（TLR9）信号通路关键分子的 mRNA 和蛋白表达增加，血清抗病毒细胞因子水平显著升高。该研究提示拉米夫定联合氧化苦参碱能够发挥有效的抗 HBV 作用，其机制与激活 TLR9 信号通路、诱导抗病毒细胞因子释放有关。不仅如此，王青等[23] 研究还发现氧化苦参碱和阿德福韦酯均可抑制 HepG2.2.15 细胞 HBV-DNA 的分泌，抑制乙肝表面抗体 HBeAg、HBsAg 表达；而氧化苦参碱亦可显著降低 HepG2.2.15 细胞内 HBV rcDNA 以及 cccDNA 的水平，引起 pgRNA 水平的增加，这些结果提示氧化苦参碱的抗 HBV 的作用环节可能位于 cccDNA 转录形成 pgRNA 之后至子代病毒形成之前，有必要对 HBV 的复制包装过程进行详细分解做进一步研究。

2.2　非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）是指除酒精和其他明确的损肝因素外所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征。近年来随着对其发病机制的深入了解，抗 NAFLD 新药不断发现，科学家从苦豆子中提取的生物碱、黄酮类、酚类等中药成分具有较明确的抗氧化作用，具有毒副作用小等多种独特优势，成为治疗 NAFLD 的研究热点之一。

宋春艳等[24] 利用槐果碱对非酒精性脂肪性肝炎小鼠进行干预，结果发现槐果碱可显著抑制小鼠体内白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、转化生长因子-β1（TGF-β1）的表达，缓解小鼠非酒精性脂肪性肝炎。该研究提示槐果碱可能通过抑制炎症细胞因子的合成来减轻肝细胞内线粒体的损伤，从而减轻肝细胞的毒性损伤。此外，史丽娟等[25-26] 实验研究发现氧化苦参碱可抑制脂质从头合成途径，同时降低了 NAFLD 大鼠的固醇调节元件结合转录因子 1（Srebf1）的 mRNA 表达，增加过氧化物酶体增殖物激活受体 α（Pparα）的 mRNA 表达。提示氧化苦参碱对 NAFLD 大鼠肝脏脂肪变性的治疗作用可能与下调 Srebf1 和上调 Pparα 介导的代谢途径相关。除了氧化苦参碱，唐彬等[27] 通过实验发现苦参碱对 NAFLD 大鼠同样具有显著疗效，其能够降低高脂饮食大鼠肝组织中三酰甘油、总胆固醇的含量，抑制炎症损伤，降低肝脏环氧化物酶（COX-2）、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的表达水平。研究结果提示苦参碱对 NAFLD 大鼠的治疗作用可能与抑制 COX-2、iNOS 表达，阻止炎症发生和抗氧化相关。

2.3　肝纤维化

肝纤维化是各种病因所致慢性肝损伤的修复反应，其主要特征是细胞外基质（extra-cellular matrix, ECM）在肝内的过度沉积，导致肝脏结构改变和肝功能丧失。目前研究认为，肝星状细胞（hepatic stellate cell, HSC）活化是肝纤维化的核心事件，而持续炎症是 HSC 活化的主要诱因。HSC 是肝脏中产生胶原纤维的主要细胞，在肝脏受损时激活，分化成为肌成纤维样细胞，分泌大量细胞因子、趋化因子和生长因子，并产生大量的 ECM，从而促进肝纤维化的发生和发展。肝纤维化持续进展会发展为肝硬化甚至肝癌，病死率极高，因此，逆转肝纤维化对于预防肝硬化和肝癌具有重要意义。目前临床上治疗肝纤维化的传统中药包括苦参碱和氧化苦参碱类生物碱。

杨增玺等[28] 通过研究发现不同剂量苦参碱作用 4 周后可减轻 CCl_4 诱导的肝纤维化小鼠肝脏的纤维化程度，抑制肝细胞变性、坏死和炎性细胞浸润以及胶原纤维沉积。苦参碱可抑制 HSC 的活化和增殖，减少 α-平滑肌激动蛋白的表达，保护肝细胞，同时抑制小鼠肝脏中 TGF-β1 和血小板衍生生长因子-B（PDGF-B）的表达，从而产生抗肝纤维化作用。此外，闫冰川等[29] 研究发现苦参碱联合扁桃苷用药可以改善 CCl_4 肝纤维化模型小鼠的精神、活动、毛色和饮食状况，明显降低小鼠血中谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）的水平，表明两者联用可以发挥改善肝纤维化的效果。临床研究发现[30]，171 位肝炎和肝硬化患者通过静脉注射 400 mg/d 苦参素注射液后发现肝纤维化程度降低，表明氧化苦参碱具有逆转肝纤维化作用。除此之外，另一项研究发现氧化苦参碱可降低 TGF-β1和 TNF-α 的水平，抑制 HSC 的活化，减少 ECM 的释放，同时增加患者血清中 IL-10 的水平，进而减轻肝炎症状、改善肝功能，预防肝纤维化[31]。

2.4　肝硬化

肝硬化（liver cirrhosis）是临床常见的慢性进行性肝病，是由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损害。目前对于肝硬化并没有特效的治疗手段，干扰素 α 及核苷和核苷酸类抗病毒药物存在应答率低、药物难取得、并发症风险高、耐药

和治疗成本高等问题[32]，很难取得良好的治疗效果。药理学研究表明，苦豆子中的生物碱成分可能会对肝硬化起到治疗作用[33]。

毛丽萍等[34]研究发现，乙肝肝硬化患者在经过苦参碱治疗 1 个月后，其外周血自然杀伤细胞（NK 细胞）表面活化性受体 NKG2D 表达水平有所增加，提示具有免疫调节作用的苦参碱可以上调乙肝肝硬化患者 NKG2D 的表达水平，从而减少乙肝肝硬化患者发展至肝癌的概率。

此外，祝尔健等[35]通过研究发现，肝硬化患者应用苦参碱治疗 8 周后，其患者体内 ALT、AST、血清总胆红素（TBil）水平均较单纯护肝患者明显降低；苦参碱治疗后患者的 HBV-DNA、HBeAg 阴转率均高于单纯护肝患者。该研究提示治疗肝硬化过程中，有必要在护肝治疗的同时联用安全、有效的药物苦参碱。

2.5 肝衰竭

肝衰竭（hepatic failure）是由多种因素引起的严重肝损伤，临床主要表现为黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等症状。目前治疗肝衰竭的药物有核苷类药物、N-乙酰半胱氨酸、肾上腺皮质激素等[36]。但皮质激素治疗肝衰竭存在不良反应多、药物用量和作用时机难以把握等问题[37]。药物疗效并不理想，因此，肝衰竭治疗药物的研究迫在眉睫，而苦豆子生物碱在肝衰竭防治方面具有开发前景。

张弦等[38]研究发现，氧化苦参碱能够明显改善脂多糖/D-氨基半乳糖（LPS/D-GalN）诱导的大鼠急性肝衰竭肝脏的病变，降低肝脏转氨酶，并通过抑制急性肝衰竭大鼠肝组织 TLR4 的表达，降低 TNF-α、IL-1β 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3（caspases-3）的表达水平以及 Bax/Bcl-2 的比例，从而产生抑制肝细胞凋亡的作用，保护肝细胞。其另一项研究[39]发现，氧化苦参碱联合复方茵陈颗粒（FYK）预处理可减轻急性肝衰竭大鼠的肝损伤程度，同时降低肝衰竭的发生率。除此之外，向晓星[40]等的研究结果同样证实氧化苦参碱对于肝衰竭具有保护作用。

2.6 肝细胞癌

据 2020 年 WHO 报道，肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）发病率居全球第 6 位、病死率居全球第 3 位。2020 年我国发病例数和死亡人数分别多达 41 万和 39 万，HCC 的发病率约占全球 43%，由此看来，我国 HCC 的病情形势非常严峻。临床上一般采取肝脏切除和移植、局部消融或动脉化疗栓塞等方法治疗[41]。国内外大量研究报道，许多中药成分及天然产物也具有抗肿瘤的作用，其中，苦豆子的生物碱成分便是其中之一。

杨晓娟等[42]将 0 ~ 4 mg/ml 的苦参碱加入到 HepG2 和 BEL-7404 肝癌细胞中，结果发现苦参碱能够以时间和浓度依赖性的方式抑制肝癌细胞增殖，并诱导其凋亡。机制研究发现其可能通过激活 p38/JNK 信号通路，下调抑凋亡基因 Bcl-2 和上调促凋亡基因 Bax 及 caspases 3 的表达来诱导肝癌细胞凋亡。此外，Liu 等[43]研究发现苦豆碱能够剂量依赖性地抑制 Hep3B 和 Huh7 肝癌细胞的增殖、诱导肝癌细胞凋亡和 G2/M 细胞周期阻滞。另一项研究报道[44]，0 ~ 20 mg/ml 槐定碱可通过增强抑癌基因 PTEN 的表达，抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活，同时增加 caspases 3/9）和基质金属蛋白酶 3/9（MMP3/9）的蛋白表达，最终抑制 HepG2 细胞的增殖、侵袭和迁移，并诱导细胞凋亡。Zhang 等[45]报道 1 000 μmol/L 槐果碱能够显著抑制 HCC-LM3 和 MHCC-97H 的细胞增殖率，使细胞周期阻滞在 G0/G1 期。其作用机制是通过抑制 AKT/GSK3β/β-catenin 轴和 TGF-β 诱导的肝癌细胞的上皮细胞-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）发挥治疗肝癌的作用。

3 总结与展望

近年来，随着新药研发和临床需求的不断扩大，苦豆子作为传统中药，其抗炎、抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等药理作用不断被发现。本文就宁夏苦豆子中的主要成分及其在治疗肝脏疾病中的活性作用进行了综述，发现苦豆子在治疗病毒性肝炎、非酒精性肝病、肝纤维化、肝硬化、肝衰竭、肝细胞癌等疾病中可能发挥重要作用，其中，苦参碱（斯巴特康）注射液已于临床用于急、慢性肝炎、肝硬化及其他肝胆疾病的治疗。

尽管国内外对苦豆子的研究不断增多，但是关于苦豆子的药物研究和开发仍然存在诸多问题，如黄酮、挥发油类等研究还较少，对苦参碱（素）类药物的临床副反应还不明确，药物和药物之间可能存在的相互作用尚未清楚，对活性成分在不同组织中的分子靶点和作用机制的研究不够深入，对苦豆子药动学的临床研究不够充分等。因此，迫切需要科研力量的投入，系统开展苦豆子基础研究，建立一套以宁夏苦豆子活性成分为主的肝病防治药物创新技术体系和苦豆子产业发展的关键技术体系，为宁夏苦豆子的资源利用和高技术产品开发奠定坚实的技术基础。

【参考文献】

[1] 邢世瑞. 宁夏中药志-下卷[M]. 2版. 银川: 宁夏人民出版社, 2006.
[2] 郝伟亮, 孟根达来, 解红霞. 苦豆子的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1848-1850.
[3] 于蕾, 张连芳, 东方, 等. 苦豆子中主要生物碱药理作用的研究进展[J]. 北京联合大学学报(自然科学版), 2015, 29(2): 61-66.
[4] WANG R Z, DENG X X, GAO Q X, et al. *Sophora alopecuroides* L. : an ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological review[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112172.
[5] YANG L, GUAN W, JIE L, et al. Quinolizidine alkaloids derivatives from *Sophora alopecuroides* Linn: Bioactivities, structure-activity relationships and preliminary molecular mechanisms[J]. Eur J Med Chem, 2020, 188: 111972.
[6] 任莉莉. 苦参碱抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. 中国医师杂志, 2012(2): 281-283.
[7] HE L J, LIU J S, LUO D, et al. Quinolizidine alkaloids from *Sophora tonkinensis* and their anti-inflammatory activities[J]. Fitoterapia, 2019, 139: 104391.
[8] ZHANG Y B, LUO D, YANG L, et al. Matrine-type alkaloids from the roots of *Sophora flavescens* and their antiviral activities against the hepatitis B virus[J]. J Nat Prod, 2018, 81(10): 2259-2265.
[9] ZHOU Y, WU Y, DENG L, et al. The alkaloid matrine of the root of *Sophora flavescens* prevents arrhythmogenic effect of ouabain[J]. Phytomedicine, 2014, 21(7): 931-935.
[10] ATTA-UR-RAHMAN, CHOUDHARY M I, PARVEZ K, et al. Quinolizidine alkaloids from *Sophora alopecuroides*[J]. J Nat Prod, 2000, 63(2): 190-192.
[11] 牟新利, 王武宝, 巴杭, 等. 中药苦豆子化学成分及生理活性的研究进展[J]. 新疆师范大学学报(自然科学版), 2005, 24(1): 45-50.
[12] 宋丽军, 梁丽萍, 赵淑敏, 等. 一测多评法测定苦豆子总生物碱中6种成分的含量[J]. 中药材, 2017, 40(6): 1380-1383.
[13] 游菁菁, 李月英, 沙碧莹, 等. 中药苦豆子生物碱的研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(2): 109-113,116.
[14] 热孜古丽·克依木, 李敏, 热娜·卡斯木, 等. 新疆苦豆子中黄酮类化学成分的研究[J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(5): 591-593.
[15] 卞海涛, 赵军, 黄华, 等. 苦豆子化学成分研究[J]. 中药材, 2014, 37(1): 72-73.
[16] LV Y, ZHAO P, PANG K J, et al. Antidiabetic effect of a flavonoid-rich extract from *Sophora alopecuroides* L. in HFD- and STZ-induced diabetic mice through PKC/GLUT4 pathway and regulating PPARα and PPARγ expression[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113654.
[17] 赵义勇, 杨巧丽, 李壮, 等. 苦豆子总黄酮对乙肝病毒复制的影响[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(17): 21-24.
[18] 马别厚, 张尊听. 苦豆子豆籽油化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(2): 133-134.
[19] 李艳艳, 冯俊涛, 张兴, 等. 苦豆子化学成分及其生物活性研究进展[J]. 西北农业学报, 2005, 14(2): 133-136,140.
[20] 陈冠, 赵振宇, 傅予, 等. 苦豆子多糖SAP的结构表征及其对CT26抗肿瘤活性研究[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1103-1107.
[21] WU Y, GUO R, CAO N N, et al. A systematical rheological study of polysaccharide from *Sophora alopecuroides* L. seeds[J]. Carbohydr Polym, 2018, 180: 63-71.
[22] 王浩, 高淑林, 杨晶晶. 氧化苦参碱联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者TLR9信号通路的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(2): 187-190.
[23] 王青. 氧化苦参碱体外抗乙型肝炎病毒作用机制的初步研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2007: 1-50.
[24] 宋春艳. 槐果碱对非酒精性脂肪性肝炎防治作用的实验研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2009: 1-64.
[25] 史丽娟. 氧化苦参碱改善非酒精性脂肪肝大鼠肝脂沉积的机制探讨[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013: 1-141.
[26] SHI L J, SHI L, SONG G Y, et al. Oxymatrine attenuates hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease rats fed with high fructose diet through inhibition of sterol regulatory element binding transcription factor 1 (Srebf1) and activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha (Pparα)[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 714(1-3): 89-95.
[27] 唐彬. 苦参碱对NASH大鼠氧化应激的影响以及NASH患者氧化应激相关指标的检测及意义[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013:1-46.
[28] 杨增玺. 苦参碱对肝纤维化小鼠α-SMA、TGF-β_1及PDGF-B调节作用的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2012: 1-33.
[29] 闫冰川, 江鹏, 江伟炽, 等. 苦参素联合扁桃苷治疗小鼠肝纤维化的相关研究[J]. 新中医, 2018, 50(12): 25-27.
[30] 孙永年, 黄长形, 黄祝青. 苦参素对慢性乙型肝炎患者血清TGF-β1、TNF-α及肝纤维化指标的影响[J]. 武警医学, 2003, 14(9): 531-534.
[31] 梁建新, 屈杏芬, 曾文铤, 等. 氧化苦参碱在治疗慢性乙型肝炎中抗肝纤维化的作用机制[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(8): 1871-1873.
[32] 吴钦梅, 尤红. 中国乙型病毒性肝炎肝硬化研究现状[J]. 中国病毒病杂志, 2014, 4(1): 7-10.
[33] JIANG X, XIE L, HUANG C, et al. Oral oxymatrine for hepatitis B cirrhosis: a systematic review protocol[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(49): e13482.
[34] 毛莉萍, 王越, 章幼奕, 等. 苦参碱治疗对乙肝肝硬化患者自然杀伤细胞表型变化的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 178-181.
[35] 祝尔健, 朴云峰, 丁百静, 等. 苦参碱治疗乙型肝炎后肝硬化近期疗效观察[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(6): 611-612.
[36] 苏毅. 急性肝衰竭的病因与治疗研究现状[J]. 中国实用医药, 2019, 14(19): 194-195.
[37] 范文瀚, 罗怡平, 李成忠. 糖皮质激素应用于肝衰竭治疗机制及其临床时机的把握[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 7-9.
[38] 张弦, 蒋道荣, 赵华, 等. 苦参素联合复方茵陈颗粒预处理对大鼠急性肝衰竭的防治作用观察[J]. 山东医药, 2017, 57(15): 37-40.
[39] 张弦. TLR4介导的信号通路对肝细胞凋亡的影响及氧化苦参碱的干预机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2016: 1-163.
[40] 向晓星. 氧化苦参碱治疗重型肝炎的实验与临床研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2001: 1-78.
[41] DAWKINS J, WEBSTER R M. The hepatocellular carcinoma market[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(1): 13-14.

(下转第 37 页)

现新芒果苷、芒果苷峰形不佳，色谱峰出现分叉现象。考虑到该两种物质呈弱酸性，故采用乙腈-0.2% 醋酸水溶液作为流动相以抑制其解离，结果显示其分叉现象消失，各峰之间的分离度良好，且基线平稳，因此最终采用乙腈-0.2% 醋酸水溶液作为最终流动相系统。结果如图 2 所示。

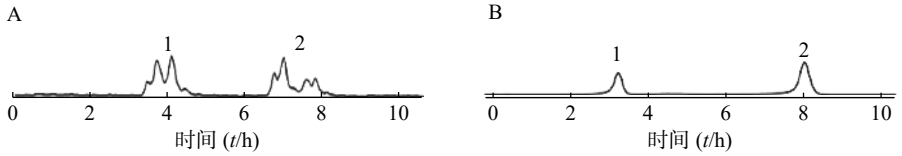

图 2　不同流动相系统对新芒果苷（1）和芒果苷（2）的影响

A.　乙腈-水；B. 乙腈-0.2% 醋酸水溶液。

3.2　氮气流速考察

流动相流出色谱柱后在载气压力的作用下与雾化气体（氮气）在雾化室内混合形成细小的液滴（气溶胶），气体流量越低，形成的液滴越大，散射光越多，分析灵敏度增加，反之越小。但是较低的气体流量会造成溶剂难以蒸发，因此本研究考察了氮气流速分别为 1.5、2.0、2.5 L/min 时各待测物质的响应值，结果显示，当氮气流速为 2.0 L/min 时待测物质响应值最大，信号噪音比率最大，适合分析。

3.3　漂移管温度考察

漂移管温度的设置主要取决于流动相的构成、样品的挥发性以及流动相的流速。一般来讲，对于有机溶剂含量比例高、流速低的流动相，其要求的漂移管温度也低。本研究使用含新芒果苷 386 μg/ml、芒果苷 371 μg/ml、知母皂苷 BⅡ 867.2 μg/ml、宝藿苷Ⅰ 84.8 μg/ml、知母皂苷 AⅢ 160 μg/ml 的混合对照品溶液，考察了漂移管温度分别为 80、90、100 ℃ 时各待测物质的响应值，结果表明当漂移管温度为 90 ℃ 时各物质峰面积响应值均较大，信号噪音比率最大，适合分析，因此最终漂移管温度采用 90 ℃。结果如图 3 所示。

本研究建立了一种同时测定知母药材中包括芒果苷、知母皂苷 BⅡ 在内的 5 种活性成分含量的 HPLC-ELSD 方法。该法快速、简便、准确度高，可为知母的质量评价和质量标准的提升提供科学依据，为知母有效成分的体内动态变化研究提供测定方法。

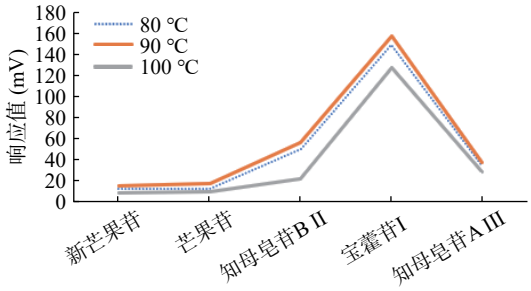

图 3　漂移管温度对待测物质响应值的影响

【参考文献】

[1]　朱建新, 李旺. 知母的研究进展[J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2018, 34(2): 56-60.

[2]　蔡飞, 王维泓, 高守红, 等. 知母皂苷及其苷元的药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志, 2011, 29(5): 331-335.

[3]　国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版)一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 222.

[4]　朱岩. HPLC-ELSD同时测定知母药材中3种主要皂苷含量[J]. 化学工程师, 2018, 32(2): 32-34,48.

[5]　黄彬彬. 知母化学成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.

[6]　钟可, 王文全, 靳凤云, 等. HPLC-ELSD法同时测定河北产道地药材不同物候期知母中知母皂苷AⅢ和知母皂苷BⅡ的含量[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(6): 1710-1713.

[7]　苏晓楠, 季德, 周亚萍, 等. HPLC-DAD-ELSD同时测定知母中黄酮和皂苷类成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 108-111.

［收稿日期］　2021-09-13　［修回日期］　2022-01-05
［本文编辑］　崔俐俊

(上接第 5 页)

[42]　杨晓娟. 苦参碱通过p38/JNK信号通路对肝癌细胞增殖及凋亡的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020:1-53.

[43]　LIU J S, HUO C Y, CAO H H, et al. Aloperine induces apoptosis and G2/M cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2019, 61: 152843.

[44]　WANG B, XU J, WANG H, et al. Effect and Mechanism of Sophoridine to suppress Hepatocellular carcinoma *in vitro* and vivo[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 324-330.

[45]　ZHANG P P, WANG P Q, QIAO C P, et al. Differentiation therapy of hepatocellular carcinoma by inhibiting the activity of AKT/GSK-3β/β-catenin axis and TGF-β induced EMT with sophocarpine[J]. Cancer Lett, 2016, 376(1): 95-103.

［收稿日期］　2021-05-11　［修回日期］　2021-06-22
［本文编辑］　李睿旻