

苍术素的提纯工艺及药理作用的研究进展

裴杨¹, 侯文爽², 权泉², 王明鑫智², 王镜超², 金成浩^{2*}

¹黑龙江八一农垦大学理学院 黑龙江大庆

²黑龙江八一农垦大学生命技术学院 黑龙江大庆

【摘要】苍术来自于菊科植物茅苍术或北苍术的干燥根茎, 适宜于防治风寒感冒、水肿、夜盲和风湿痹痛等疾病。苍术素是从苍术中提取分离的主要活性成分。大量研究发现, 苍术素对提高胃肠排空、抗炎、抑恶性肿瘤、降血脂等方面都有着优异的药物活性。本文对苍术素的提纯工艺及药理活性的有关研究成果加以汇总, 为苍术素的基础研究、临床应用以及进一步开发利用提供理论依据。

【关键词】苍术素; 药理作用; 提纯工艺; 含量测定; 抗炎; 抗癌

【基金项目】大庆市指导性科技计划项目(zdy-2024-90), 黑龙江省重点研发计划指导类项目(GZ20220039), 中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目(2020GSP16)

【收稿日期】2024年9月2日

【出刊日期】2024年10月26日

【DOI】10.12208/j.ijmd.20240027

Research progress on purification technology and pharmacological action of atractyolotin

Yang Xi¹, Wenshuang Hou², Quan Quan², Mingxinzhi Wang², Jingchao Wang², Chenghao Jin^{2*}

¹College of Science, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang

²College of Life Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang

【Abstract】Atractylodin derived from dried rhizome of *Atractylodes lancea* or *Atractylodes sinensis* in the asteraceae plants. It is suitable for preventing and treating diseases such as cold and cold, edema, night blindness and rheumatism. Atractylodin is the main active ingredient extracted and separated from *Atractylodes*. In recent years, a large number of studies have found that it has excellent drug activity in improving gastrointestinal emptying, anti-inflammatory, inhibiting malignant tumor, lowering blood lipid and so on. In this paper, the extraction technology, concentration determination and drug activity of *Atractylodes* were summarized, hoping to provide theoretical basis for basic research and clinical use of *Atractylodes*.

【Keywords】Atractylodin; Pharmacological effect; Purification process; Content determination; Anti-inflammatory; anticancer

前言

苍术(*Atractylodes Rhizoma*)是菊科植物, 来源于茅苍术或北苍术的干燥根茎。在2020版的《中国药典》中, 将茅苍术和北苍术列为中药材^[1], 常用于治疗风寒感冒、肾上腺炎、夜盲病和风湿痹痛等疾病。

苍术的主要活性成分为挥发油, 一般为5%~9%, 其中苍术素(*Atractylodin*)、苍术醇(*Atractylol*)、 β -桉叶醇(β -*Eduesmol*)、苍术酮(*Atractylone*)、

茅术醇(*Hinesol*)等是挥发油重要的组成部分^[2]。

苍术素是从苍术中提取分离的主要活性成分, 属聚乙炔类化合物, 呈淡黄色针状结晶, 分子式为 $C_{13}H_{10}O$, 分子量为182.22。大量研究发现, 苍术素对提高胃肠排空、抗炎、抑恶性肿瘤、降血脂等方面都有着优异的药物活性。

本文对苍术素的提纯工艺及药理活性的相关研究进展进行综述, 为苍术素的基础研究、临床应用以及进一步开发利用提供理论依据。

作者简介: 裴杨(1981-)女, 硕士, 讲师, 主要从事中草药活性物质研究;

*通讯作者: 金成浩(1977-)男, 教授, 博导, 主要从事癌症发病机理研究及药物研发工作。

1 苍术素的理化特性、提纯工艺及含量测定

由于苍术素化学分子中存在不饱和键, 因此分子结构具有一定的不稳定性。在苍术素的提取研究中, 杨冬丽等人^[3]通过水蒸气蒸馏法, 将苍素粉末与甲醇混合后进行提取, 并以甲醇做空白对照, 利用高效液相色谱测定样品含量并绘制标准计算曲线, 得出苍术素的线性范围为 4.172-41.72 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9997$)。在不同介质中苍术素的稳定性具有显著性差异。虽然低温环境下可以维持苍术素的稳定性, 但需要控制好贮存时间, 且不宜过长。谢晓玲^[4]等人通过超声提取法, 将苍素粉末通过挥发油提取器收集挥发油后进行提取, 利用高效液相色谱测定样品含量并绘制标准计算曲线, 其结果在强光和高热条件下苍术素更易于分解或转化。另外, 在药材的细粉和挥发油等化学成分中苍术素的稳定性比在其他物质状态中更稳定。由此可见, 低温环境下有利于维持苍术素的稳定性。

在苍术中苍术素相对含量较高, 是苍术的重要特征物质。苍术素的萃取方法主要有水蒸气蒸馏、索氏提取、超声提取及超临界 CO_2 流体萃取法等^[5,6]。王道武等人^[6]通过微波辅助提取法测定苍术中挥发油成分, 利用高效液相色谱法测定苍术含量, 经过乙醇溶解过滤以及微波加热提取得到产物, 采用单因素及正交实验分析确定超声提取工艺条件为提取温度 40°C 、提取时间 20 min、料液比 1: 30、挥发油类成分提取率为 4.419%。高英等人^[7]先通过分子蒸馏技术对超临界萃取的苍术油进行精制, 利用高效液相色谱法和气相色谱-质谱技术对各水平精制的苍术油进行苍术素含量及分离后的剩余物进行测定, 采用热均匀分析技术设计温度和真空度 2 个因素和 5 个水平的检验方法, 使极易挥发的苍术素在较低温度、较高真空度环境中获得了直接富集的条件。戈振凯等^[8,9]利用高效液相色谱法测定苍术含量, 经过乙醇溶解过滤以及微波加热提取得到产物, 采用正交实验分析确定最佳微波提取工艺条件为微波功率 600 W、以 75%乙醇为提取溶剂、料液比 1: 30 (g/mL)、 50°C 微波处理。该方法具有操作简单、有效性高、持续时间短、低耗、安全等优点的微波技术萃取方法。

各种原料和产区的苍术中苍术素的含量有很大区别。陈佳等人^[10]利用“中药色谱指纹图谱相似度

评价系统”应用软件在茅苍术中测定苍术素的含量, 证实了不同产地茅苍术药物指纹图谱有较大差异。孙辑凯等^[11]人利用 HPLC 法在不同产区和各个生长年份的北苍术中测定苍术素的含量, 计算出了不同产地北苍术中的苍术素含量为 0.3232%~0.5959%, 其中苍术素含量最高的是阿荣旗产北苍术饮片。在三年生、四年生、五年生苍术中, 四年生北苍术的苍术素含量最高, 北苍术的栽培时间以四年为宜。此外, 毕嘉谣等^[12]人在相同的栽培技术下研究产地不同的品种发现, 相同的生长时期北苍术、关苍术、茅苍术中苍术素的含量仍存较大差异, 其中茅苍术中的苍术素含量最高, 关苍术中的苍术素含量最低。

2 苍术素的抗炎作用

炎症(Inflammation)是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应。很多病症的出现均和发炎有关联, 如心血管疾病、糖尿病等。Yu 等人^[13]研究发现, 苍术素可通过抑制促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素- 1β (IL- 1β)、白介素-6 (IL-6)、炎性介质诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 及核转录因子 (NF- κB), 有效改善便秘和腹泻模型大鼠的空肠上皮炎症。邱伟建等^[14]研究发现, 苍术素可通过抑制 IL- 1β 介导的 NF- κB 活化, 有效减缓软骨细胞炎症反应速度, 并可通过激活核受体 (LXR α) 的活性, 抑制 IL- 1β 介导的软骨细胞炎症反应 ($P<0.05$)。Tang 等人^[15]研究发现, 苍术素可下调核苷酸结合结构域 (NOD-) 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的含量、抑制 Toll 样候选者。Bailey 等人^[16]研究发现, 苍术素可通过调控中枢调节剂 TLR4、NF- κB 和 Nrf2 的信号通路发挥抗炎作用。

3 苍术素促进胃排空作用

胃排空是指食物经胃排到十二指肠的过程, 胃内食物量对排空率的影响与产生胃泌素对胃排空的影响是促进胃排空的两个因素。张明发等人^[17]研究发现, 苍术素具有良好的促胃排空作用, 其作用机制主要是通过抑制中枢促皮质素分泌作用的产生和刺激迷走神经, 促进胃肠激素胃泌素、胃动素释放, 抑制血管活性肠肽释放和提高胃肠组织间质细胞数量。Bai 等人^[18]研究发现, 苍术素可通过生长激素促分泌素受体, 促进肌球蛋白轻链磷酸化 (MLC), 进而促进小鼠胃排空。另外, 刘芬等人^[19]给脾虚湿

阻症模型大鼠灌服苍术提取物(含苍术素 46.97%)后发现, 苍术素可降低因脾虚而造成的大鼠胃黏膜损害, 同时抑制因脾虚而造成的胃肠功能紊乱。

4 苍术素的抗癌作用

癌细胞是一种由正常细胞变异的恶性细胞, 具有强大的无限增殖能力, 并能够破坏正常的细胞组织。所以, 抑制癌细胞的扩增是目前治疗癌症的主要手段之一。据研究报告, 苍术素可抑制多种肿瘤细胞的生长, 包括胆管癌、结肠癌、肺癌等。

4.1 苍术素对癌细胞的抑制增殖作用

邵晨等人^[20]用不同浓度(20, 40, 80 mg/L)的苍术素处理结直肠癌细胞 24 h 后, 利用 MTT 法检测细胞存活率发现, 苍术素可显著降低结直肠癌 LS174T 细胞的活力, 进而抑制结直肠癌 LS174T 细胞的增殖, 抑制作用呈时间和浓度依赖性。通过流式细胞术研究发现, 经苍术素处理后, 结直肠癌 LS174T 细胞周期中的 G₀/G₁ 期细胞百分率显著增加。进一步通过液相芯片检测发现, 苍术素可抑制结直肠癌 LS174T 细胞分泌 IL-6 和 IL-7。这些结果表明, 苍术素可通过调控细胞因子(CK)释放, 阻断结直肠癌细胞周期, 从而抑制 LS174T 细胞的增殖。

4.2 苍术素对癌细胞的诱导凋亡作用

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡, 主要通过由细胞凋亡感受器引起的细胞死亡受体介导的外源途径和线粒体介导的细胞内源途径等两种路径实现。目前, 通过诱导恶性肿瘤细胞的凋亡已成为治疗癌症的主要技术手段之一。张彤等人^[21]利用蛋白质免疫印迹(Western blot)分析发现, 苍术素可调控丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、转录激活因子信号转导器 3(STAT3)和核因子(NF-κB)信号通路, 上调 p-JNK、p-p38 和 p-IκBα、Bad、细胞色素 c、cle-caspase-3、cle-PARP 蛋白的表达, 下调 p-ERK、p-STAT3 和 NF-κB-p65、Bcl-2 蛋白的表达, 进而诱导肺癌 A549 细胞的凋亡。Kotawong 等人^[22]研究发现, 苍术素还可通过调控 caspase 级联通路诱导胆管癌 CCA 细胞的凋亡。

4.3 苍术素对癌细胞的抑制转移作用

癌细胞的转移是指癌细胞从原发部位通过血行转移、淋巴转移及种植转移等方式侵入身体的其它器官或淋巴组织等, 在它处继续生长, 可以形成与

原发肿瘤病理类型相同的恶性肿瘤。Qu 等人^[23-24]研究发现, 苍术素以浓度依赖性方式抑制 HuCCCT1 细胞和 Huh7 细胞的迁移以及侵袭能力。张彤等人^[21]利用 Western blot 分析发现, 肺癌 A549 细胞经苍术素处理后, N-cadherin 蛋白的表达水平显著降低, E-cadherin 蛋白的表达水平显著增加, 说明苍术素可有效抑制肺癌 A549 细胞的迁移作用。

5 苍术素的防治心血管疾病作用

心脑血管疾病是心脏血管和脑血管疾病的统称, 是一种严重威胁人类, 全世界每年死于心脑血管疾病的人数高达 1500 万人, 居各种死因首位, 具有高患病率、高致残率和高死亡率等特点。高丽等人^[25]研究发现, 苍术素通过调控 PKA-SERCA2a 通路, 增加心肌细胞钙释放的幅值, 发挥正性肌力作用, 同时扩张外周血管降低舒张压, 朱惠京等人^[26]研究发现, 苍术素可缓解大鼠心肌缺血和缺血-再灌注所导致的心率失常, 且可降低缺血后及缺血-再灌注后血浆 SOD 的活性和 MDA 的浓度, 缩小心肌梗塞的范围。

6 展望

苍术素是从中草药苍术中提取的天然活性物质, 具有抗炎、抗肿瘤、促胃排空、防治心血管疾病等多种药理活性, 在苍术素的提纯工艺优化及其药理药效作用的基础研究与临床应用等方面都有广阔的市场和前景。随着国家对中医药振兴发展的政策支持, 仍需对苍术素的制备工艺进行优化与改良, 同时对苍术素的药理活性开展更科学、更深入的研究, 为苍术素的进一步开发与利用提供理论依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [2] 张明发, 沈雅琴. 苍术抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展[J]. 药物评价与研究, 2016, 39(05): 885-890.
- [3] 杨冬丽, 王春民, 刘井利, 等. 颈复康制剂挥发油中苍术素含量测定及其在不同介质中稳定性研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(07): 55-57.
- [4] 谢晓玲, 郭锦禧, 叶炳皇, 等. 苍术素在不同存在状态下稳定性影响因素研究[J]. 今日药学, 2013, 23(09): 596-599.
- [5] 付梅红, 朱东海, 方婧, 等. 苍术的化学、分子生物学和药

- 理学研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(20): 2669-2672.
- [6] 王道武, 于威威, 陈志敏, 等. 微波辅助提取及气相色谱-质谱联用分析苍术挥发油成分[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 3020-3024.
- [7] 高英, 李卫民, 倪晨, 等. 分子蒸馏技术在分离苍术油有效部位中的应用[J]. 广州中医药大学学报, 2004(06): 476-478.
- [8] 戈振凯, 杨彩霞, 赵永恒, 等. 正交优化苍术中苍术素的微波提取工艺[J]. 湖北医药学院学报, 2016, 35(05): 458-460+464.
- [9] 戈振凯, 赵永恒, 杨彩霞, 等. 超声-微波协同提取苍术中苍术素的工艺[J]. 医药导报, 2018, 37(04): 470-472.
- [10] 陈佳, 解小霞, 刘合刚. 几个道地产区茅苍术指纹图谱及苍术素含量测定研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 125-127.
- [11] 孙辑凯, 张梅娟, 张宏莲, 等. HPLC 法对不同来源北苍术中苍术素的含量测定[J]. 新疆医科大学学报, 2021, 44(01): 102-104.
- [12] 毕嘉谣, 尹海波, 邓聪, 等. 辽宁产三种苍术苍术素及叶绿素的含量比较分析[J]. 广东化工, 2019, 46(09): 45-47+69.
- [13] Yu C, Xiong Y, Chen D, et al. Ameliorative effects of atractylodin on intestinal inflammation and cooccurring dysmotility in both constipation and diarrhea prominent rats[J]. Korean J Physiol Pharmacol. 2017, 21(1): 1-9.
- [14] 邱伟建, 肖鹏, 吴学建. 苍术素抑制白细胞介素-1 β 诱导的人骨关节炎软骨细胞炎症[J]. 中华实验外科杂志, 2019(08): 1442-1444.
- [15] Tang F, Fan K, Wang K, et al. Atractylodin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome and TLR4 pathways[J]. J Pharmacol Sci. 2018, 136(4): 203-211.
- [16] Bailly, C. Atractylenolides, Essential Components of Atractylodes-Based Traditional Herbal Medicines: Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anticancer Properties[J]. European Journal of Pharmacology. 2021, 891:173735.
- [17] 张明发, 沈雅琴. 苍术及其有效成分消化系统药理作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2017, 40(03): 411-419.
- [18] Bai Y, Zhao YH, Xu JY, et al. Atractylodin induces myosin chain phosphorylation and promotes gastric emptying through grelin receptor[J]. Evid Baed Complement Altemat Med. 2017: 2186798.
- [19] 刘芬, 田春漫. 苍术素对脾虚证大鼠胃黏膜超微结构及胃肠功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(03): 1002-1005.
- [20] 邵晨, 胡建鹏, 严金川, 等. 苍术素对人结肠癌 LS174T 细胞增殖的影响[J]. 江苏大学学报(医学版), 2016, 26(06): 480-483.
- [21] Zhang T, Li SM, Li YN, et al. Atractylodin Induces Apoptosis and Inhibits the Migration of A549 Lung Cancer Cells by Regulating ROS-Mediated Signaling Pathways[J]. Molecules. 2022, 27(9): 2946.
- [22] Kotawong K, Chajjaroenkul W, Muhamad P, et al. Cytotoxic activities and effects of atractylodin and β -eudesmol on the cell cycle arrest and apoptosis on cholangiocarcinoma cell line[J]. J Pharmacol Sci. 2018, 136(2): 51-56.
- [23] Qu L, Lin X, Liu C, et al. Atractylodin Attenuates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Alleviating Gut Microbiota Dysbiosis and Inhibiting Inflammatory Response Through the MAPK Pathway. Front. Pharmacol. 2021, 12: 665376.
- [24] Liu Z, Ji X, Chen G, et al. Atractylodin ameliorates lipopolysaccharide and d-galactosamine-induced acute liver failure via the suppression of inflammation and oxidative stress. Int. Immunopharmacol. 2019, 72: 348-357.
- [25] 高丽, 张文慧, 王羽维, 等. 苍术素对大鼠心脏正性肌力的作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 408-413.
- [26] 朱惠京, 红英, 马玉莲, 等. 关苍术正丁醇萃取物对大鼠心肌缺血及缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(3): 173-174.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS