

# 石上柏化学成分、药理作用的研究进展

黎丹<sup>1</sup>, 王刚<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>毕节市第一人民医院药剂科, 贵州 毕节

<sup>2</sup>遵义医科大学药学院, 贵州 遵义

收稿日期: 2022年3月2日; 录用日期: 2022年3月14日; 发布日期: 2022年5月11日

## 摘要

石上柏(*Selaginella doederleinii*)是蕨类卷柏科卷柏属(*Selaginella doederleinii* Hieron.)植物深绿卷柏的全草, 本草味辛, 性平, 具有活血通经、化瘀止血等功效。本文通过文献检索, 收集石上柏抗肿瘤、抗炎、抗氧化等各方面的资料, 就石上柏产生物理化作用的物质基础及其过程的问题, 整理出部分化学成分、发生机制, 为石上柏相关的中医药方面的研究提供参考依据。

## 关键词

石上柏, 抗肿瘤, 抗炎, 化学成分

# Research Progress on Chemical Composition, Pharmacological Action of *Selaginella doederleinii*

Dan Li<sup>1</sup>, Gang Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Bijie City, Bijie Guizhou

<sup>2</sup>School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou

Received: Mar. 2<sup>nd</sup>, 2022; accepted: Mar. 14<sup>th</sup>, 2022; published: May 11<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

*Selaginella doederleinii* is the whole grass of *Selaginella doederleinii* Hieron, which is pungent taste, neutral in nature, and *Selaginella doederleinii* has the effects of activating blood flow and dredging meridians, dispersing blood stasis. In order to deeply understand the ma-

\*通讯作者。

terial base of physicochemical action and its process, the article collects materials about antitumor, anti-inflammatory and anti-oxidation by consulting literature, and arranges some chemical compositions and working mechanisms. Moreover, this article might provide a reference for the research on Chinese medicine related to *Selaginella doederleinii* in the future.

## Keywords

*Selaginella doederleinii*, Antitumor, Anti-Inflammatory, Chemical Composition

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

石上柏(*Selaginella doederleinii*)是蕨类卷柏科卷柏属(*Selaginella doederleinii* Hieron.)植物深绿卷柏的全草,为我省使用悠久的苗药之一。本药材甘、涩,性温平,主治咽喉肿痛,目赤肿痛,肺热咳嗽,湿热黄疸,风湿痹痛[1] [2]。石上柏又称“深绿卷柏”、“地侧柏”、“梭罗草”、“龙鳞草”、“大叶菜”,其生长环境较阴湿,多生长于林下、沟边的阴石上,在南方地区分布较多,如贵州、四川、云南、福建等地[3]。据大量学者报道,石上柏具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等药理作用[4]。因此,明确其化学本质以及药理作用对充分利用石上柏具有重要意义。本文主要对石上柏的化学成分、药理作用进行整理、分析。

## 2. 石上柏的化学成分

石上柏含有多种生物活性成分,主要包括双黄酮类、生物碱、木脂素、有机酸等化合物[5]。

### 2.1. 黄酮类

双黄酮类化合物广泛存在于卷柏属植物中,是石上柏的主要活性成分[6],具有抗心肌缺血,抗肿瘤、抗氧化等作用[7] [8]。双黄酮是黄酮类化合物的二聚体,由黄酮单体通过化学键(C-C/C-O-C)连接而成[4]。目前已在石上柏中分离出的黄酮类化合物已达 40 余种(化学成分名称见表 1、结构式见图 1~41),主要由穗花杉双黄酮、罗波斯塔黄酮-2'',3''-二氢-3',3''-联芹菜素、3',3''-双柚皮素等组成,比例分别为 10.38%、3.75%、4.44%、5.35% [9]。Liu [10] [11]等最近从石上柏中分离得到黄酮类化合物,其中有三个双黄酮(1-3)为首次分离得到,通过对人癌细胞系(A549, MCF-7 和 SMMC-7721)和非致瘤细胞评估其细胞毒性,得到化合物 1 和 3 的细胞毒性微弱,化合物 2 表现出强力的细胞毒性,IC<sub>50</sub> 值分别为 7.86 μM、6.35 μM 和 10.18 μM。

**Table 1.** Name and structure of Selagintriflavonoids

**表 1.** 石上柏双黄酮的名称与结构

编号	化合物名称	结构式	文献出处
1	Amentoflavone	C <sub>30</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[11]
2	Podocarpusflavone	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[11]
3	Hinokiflavone	C <sub>30</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[11]

## Continued

4	Apigenin-(3',8'')-chysin	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> O <sub>9</sub>	[10]
5	(2S)-2,3-Dihydroameto flavone 5,4'-dimethyl ether	C <sub>38</sub> H <sub>45</sub> O <sub>10</sub>	[10]
6	(2S)-5'',7''-Dihydroxy-2''-phenoxycomonyl-(4''',3')-naringenin	C <sub>37</sub> H <sub>45</sub> O <sub>10</sub>	[10]
7	Heveaflavone	C <sub>33</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	[12]
8	7,4',7'',4'''-tetra-O-methylamentoflavone	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	[12]
9	7,7''-di-O-methylamentoflavone	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[12]
10	Robustaflavone-4'-O-methyl ether	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[12]
11	2,2',3'',3'-Tetrahydrorobustaflavone	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	[12]
12	Ginkgetin	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[13]
13	Isoginkgetin	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[13]
14	Bilobetin	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[13]
15	Podocarpusflavone A	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[14]
16	putraflavone	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[14]
17	Robustaflavone	C <sub>30</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[14]
18	Robustaflavone-7,4',7''-trimethyl ether	C <sub>33</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	[15]
19	2,2'',3,3'''-tetrahydrorobustaflavone-7,4',7''-trimethylether	C <sub>33</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[14]
20	7''-methylrobustaflavone	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[15]
21	7,7''-di-O-methylrobustaflavone	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[15]
22	7'',4'''-di-O-methylrobustaflavone	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[15]
23	2'',3''-dihydro-3',3'''-biapigenin	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[15]
24	3',3'''-binaringenin	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[15]
25	Apigenin	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	[15]
26	Isopimpinellin	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	[15]
27	4',4''',5,5'',7,7''-hexahydroxy-2',8''-biflavon	C <sub>30</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[15]
28	4',4''',5,5'',7,7''-hexahydroxy-2',6''-biflavone	C <sub>30</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[15]
29	Quercetin-3-O- $\alpha$ -D-arabinopyranoside	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	[15]
30	Nobiletin	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	[15]
31	Chysocauloflavone I	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[15]
32	Delicaflavone	C <sub>30</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[16]
33	7,4'''-di-O-methylhinokiflavone	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[16]
34	loniflavone	C <sub>30</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[16]
35	7''-methyloniflavone	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[16]
36	3'-methyloniflavone	C <sub>31</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[16]
37	7,7''-di-O-methyloniflavone	C <sub>32</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[16]

Continued

38	7-methoxylamentoflavone	$C_{31}H_{20}O_{10}$	[16]
39	4',7''-di-O-methylamentoflavone	$C_{32}H_{22}O_{10}$	[16]
40	7,4',7''-tri-O-methylamentoflavone	$C_{33}H_{24}O_{10}$	[16]
41	Robustaflavone 4'-methyl ether	$C_{33}H_{24}O_{10}$	[16]

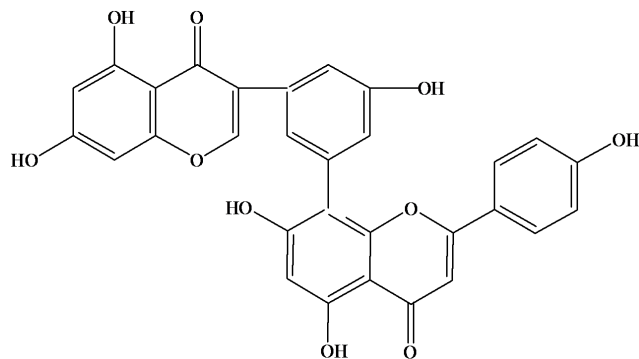


Figure 1. Structural formula of Amentoflavone

图 1. Amentoflavone 结构式

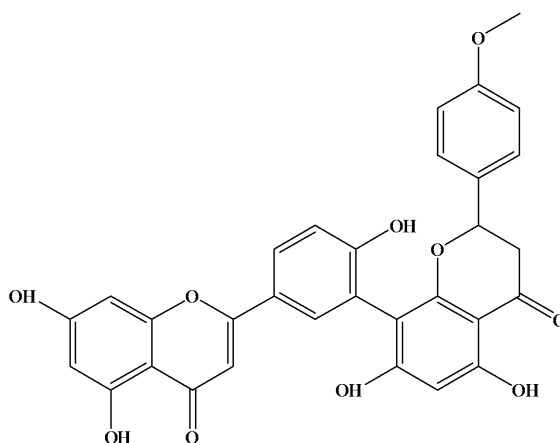


Figure 2. Structural formula of Podocarpusflavone

图 2. Podocarpusflavone 结构式

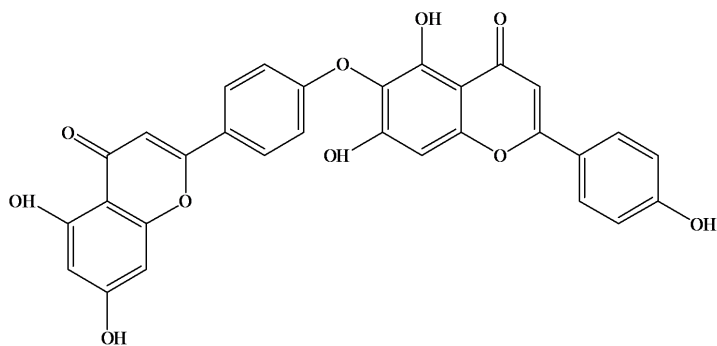
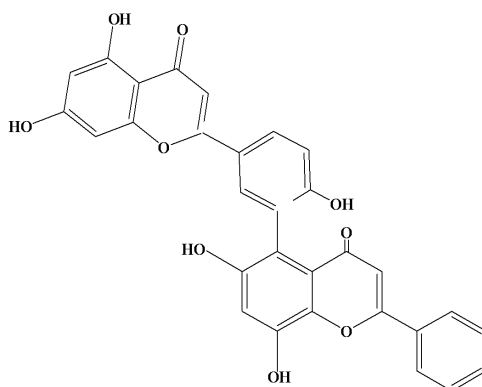
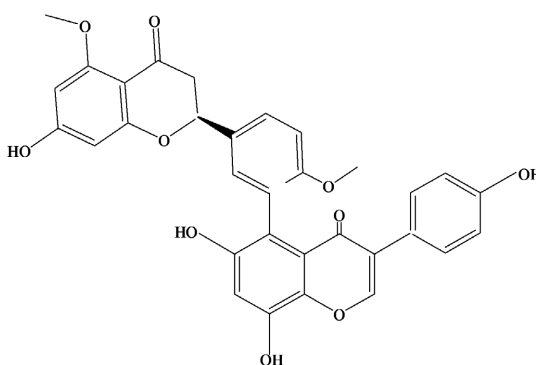


Figure 3. Structural formula of Hinokiflavone

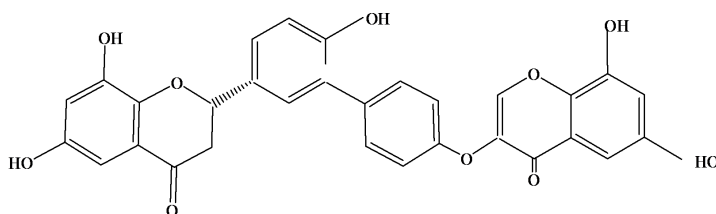
图 3. Hinokiflavone 结构式



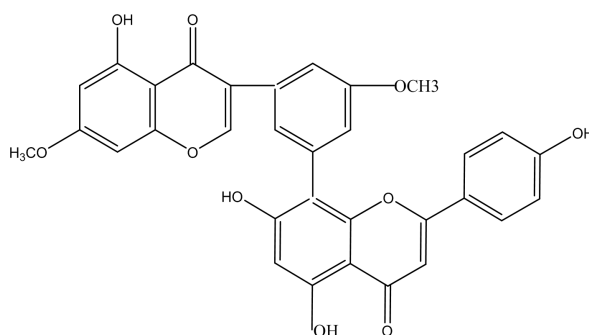
**Figure 4.** Structural formula of Apigenin-(3',8'')-chysin  
**图 4.** Apigenin-(3',8'')-chysin 结构式



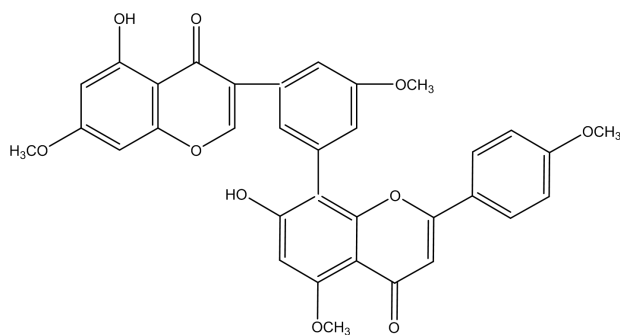
**Figure 5.** Structural formula of (2S)-2,3-Dihydroameto flavone 5,4'-dimethyl ether  
**图 5.** (2S)-2,3-Dihydroameto flavone 5,4'-dimethyl ether 结构式



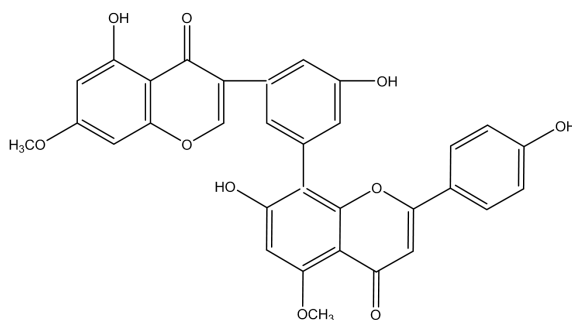
**Figure 6.** Structural formula of (2S)-5'',7''-Dihydroxy-2''-phenoxychomonyl-(4''',3')-naringenin  
**图 6.** (2S)-5'',7''-Dihydroxy-2''-phenoxychomonyl-(4''',3')-naringenin 结构式



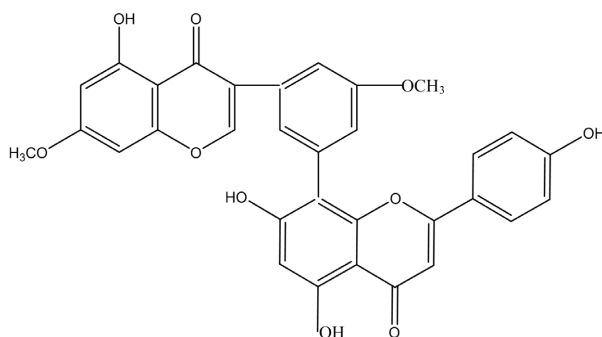
**Figure 7.** Structural formula of Heveaflavone  
**图 7.** Heveaflavone 结构式



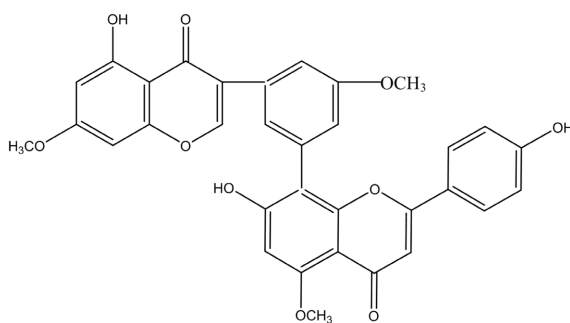
**Figure 8.** Structural formula of 7,4',7'',4'''-tetra-O-methylamentoflavone  
**图 8.** 7,4',7'',4'''-tetra-O-methylamentoflavone 结构式



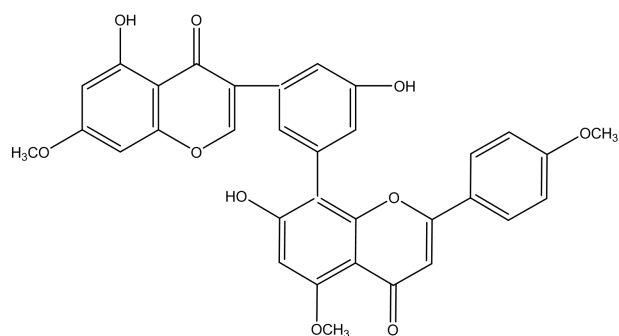
**Figure 9.** Structural formula of 7,7''-di-O-methylamentoflavone  
**图 9.** 7,7''-di-O-methylamentoflavone 结构式



**Figure 10.** Structural formula of Robustaflavone-4''-O-methyl ether  
**图 10.** Robustaflavone-4''-O-methyl ether 结构式

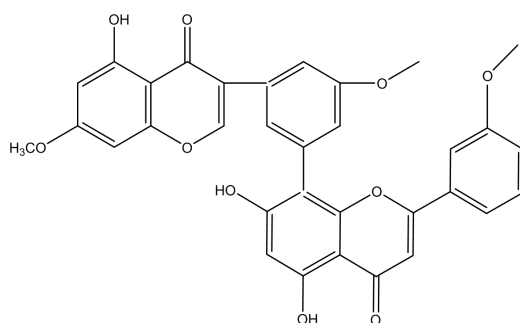


**Figure 11.** Structural formula of 2,2',3'',3'-Tetrahydrorobustaflavone  
**图 11.** 2,2',3'',3'-Tetrahydrorobustaflavone 结构式



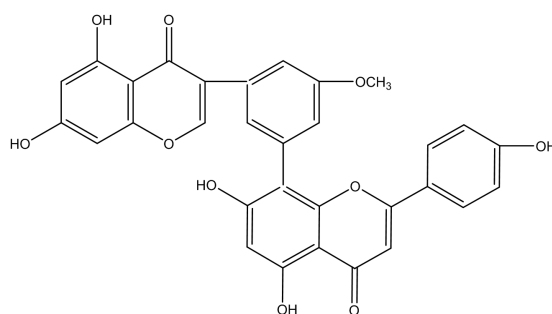
**Figure 12.** Structural formula of Ginkgetin

**图 12.** Ginkgetin 结构式



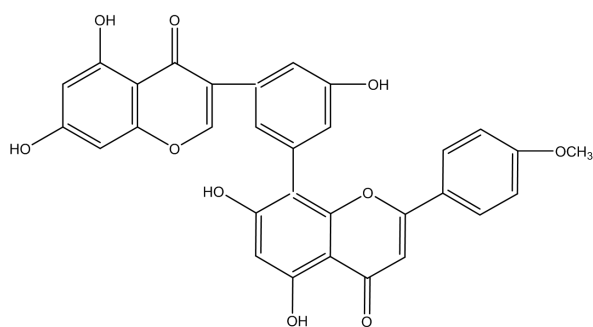
**Figure 13.** Structural formula of Isoginkgetin

**图 13.** Isoginkgetin 结构式



**Figure 14.** Structural formula of Bilobetin

**图 14.** Bilobetin 结构式



**Figure 15.** Structural formula of Podocarpusflavone A

**图 15.** Podocarpusflavone A 结构式

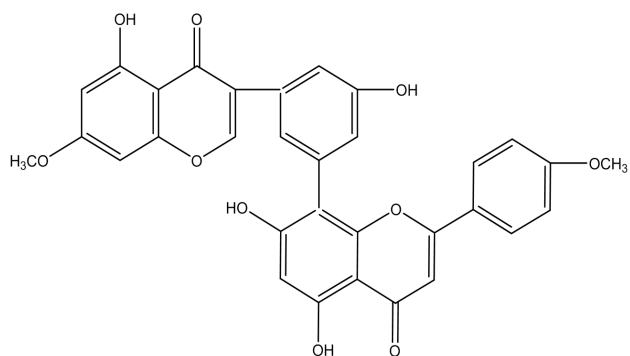


Figure 16. Structural formula of Putraflavone

图 16. Putraflavone 结构式

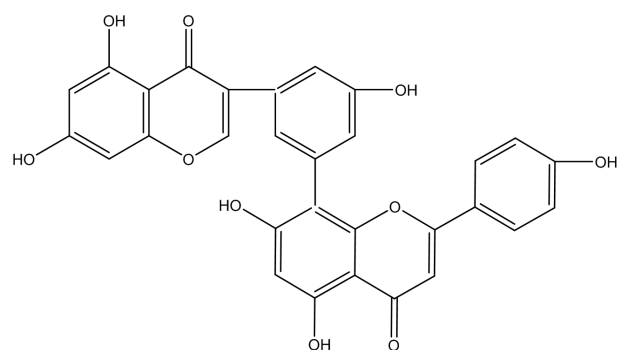


Figure 17. Structural formula of Robustaflavone

图 17. Robustaflavone 结构式

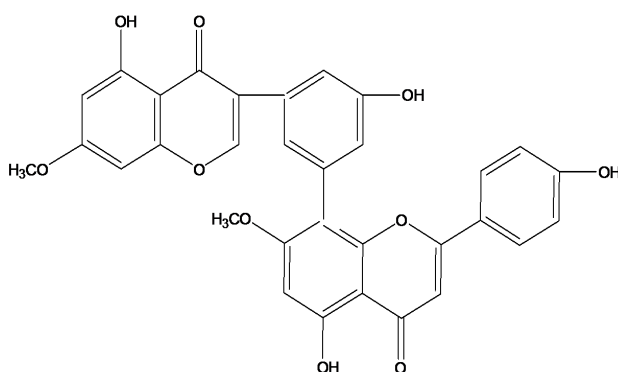


Figure 18. Structural formula of Robustaflavone-7,4',7''-trimethyl ether

图 18. Robustaflavone-7,4',7''-trimethyl ether 结构式

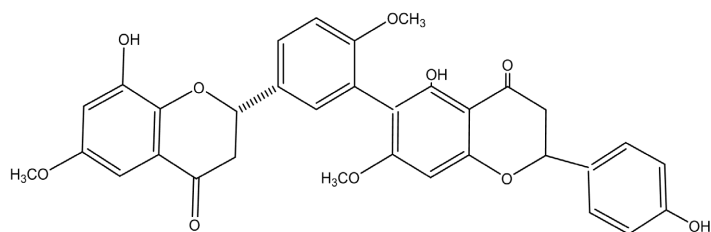
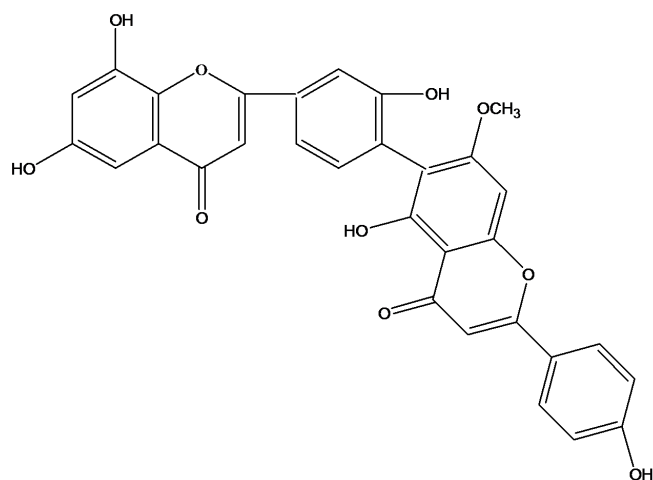


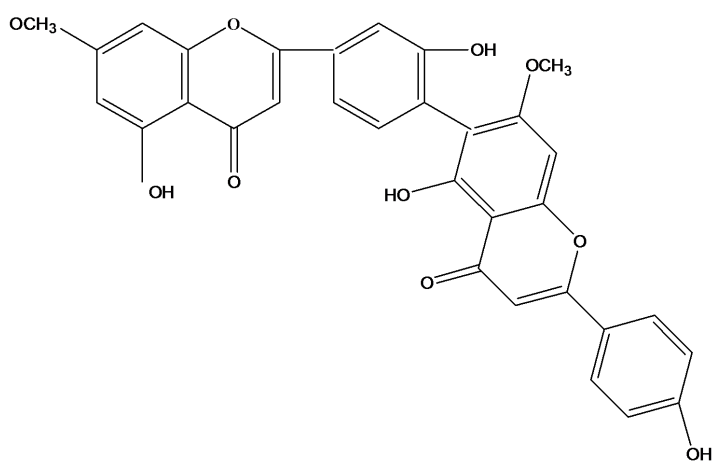
Figure 19. Structural formula of 2,2',3,3''-tetrahydrorobustaflavone-7,4',7''-trimethylether

图 19. 2,2',3,3''-tetrahydrorobustaflavone-7,4',7''-trimethylether 结构式

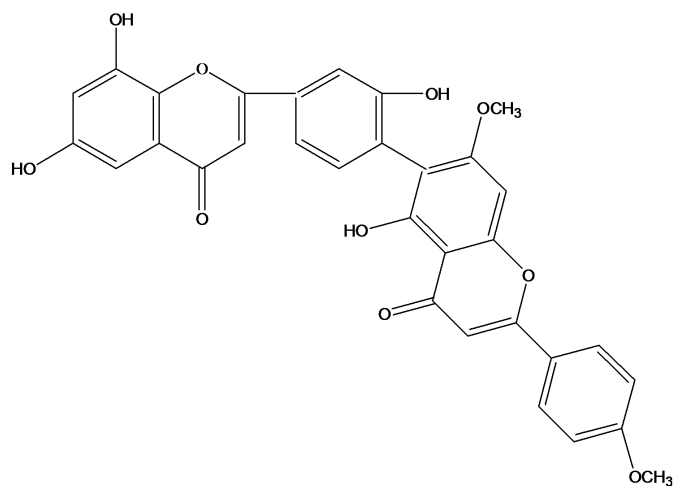




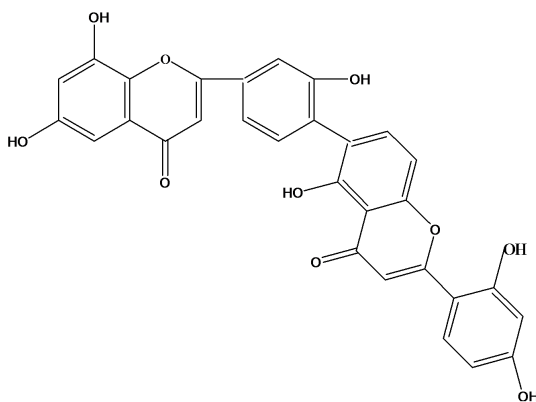
**Figure 20.** Structural formula of 7''-methylrobustaflavone  
**图 20.** 7''-methylrobustaflavone 结构式



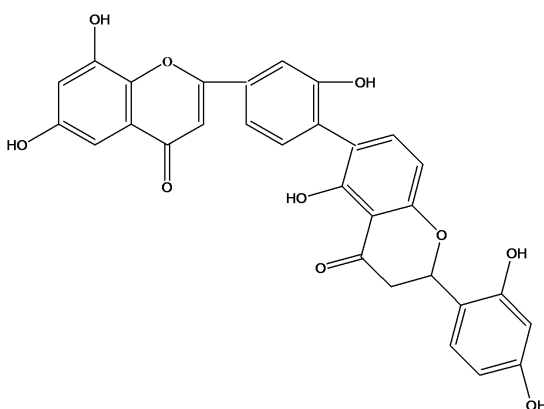
**Figure 21.** Structural formula of 7,7''-di-O-methylrobustaflavone  
**图 21.** 7,7''-di-O-methylrobustaflavone 结构式



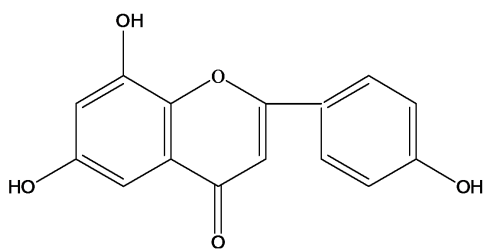
**Figure 22.** Structural formula of 7'',4'''-di-O-methylrobustaflavone  
**图 22.** 7'',4'''-di-O-methylrobustaflavone 结构式



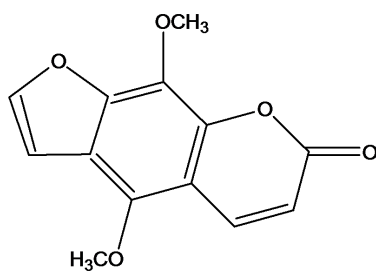
**Figure 23.** Structural formula of 2'',3''-dihydro-3',3'''-biapigenin  
**图 23.** 2'',3''-dihydro-3',3'''-biapigenin 结构式



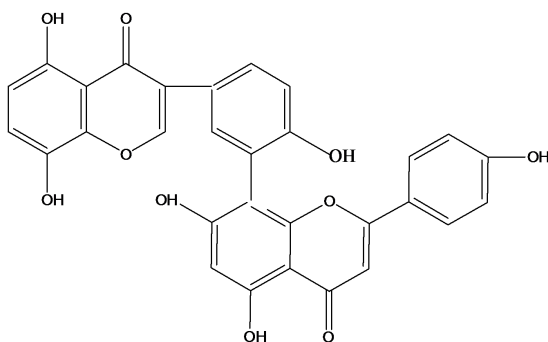
**Figure 24.** Structural formula of 3',3'''-binaringenin  
**图 24.** 3',3'''-binaringenin 结构式



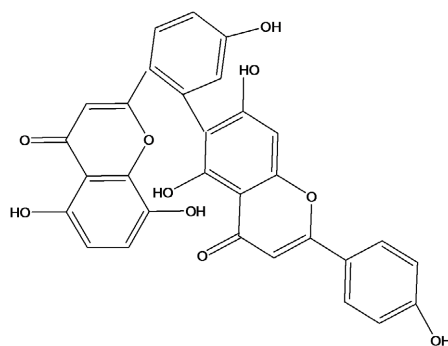
**Figure 25.** Structural formula of Apigenin  
**图 25.** Apigenin 结构式



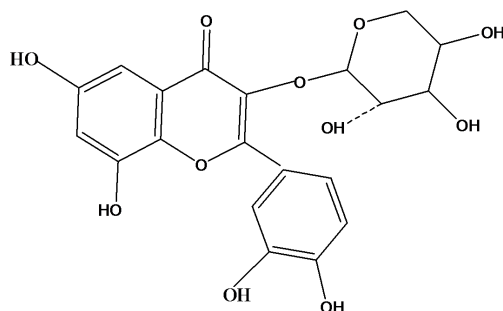
**Figure 26.** Structural formula of Isopimpinellin  
**图 26.** Isopimpinellin 结构式



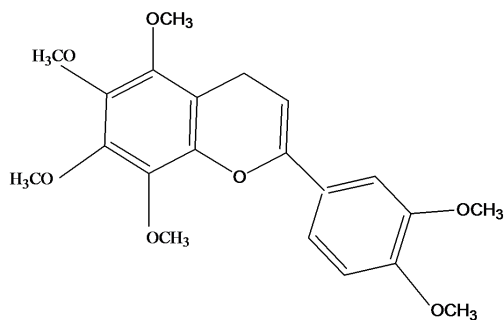
**Figure 27.** Structural formula of 4',4''',5,5'',7,7''-hexahydroxy-2',8''-biflavon  
**图 27.** 4',4''',5,5'',7,7''-hexahydroxy-2',8''-biflavon 结构式



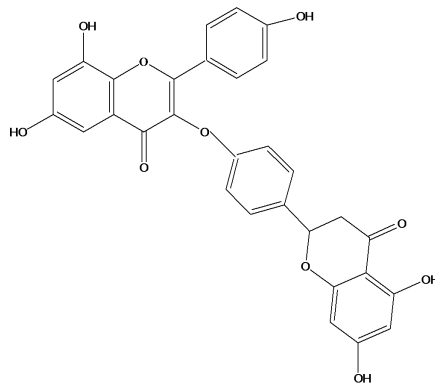
**Figure 28.** Structural formula of 4',4''',5,5'',7,7''-hexahydroxy-2',6''-biflavone  
**图 28.** 4',4''',5,5'',7,7''-hexahydroxy-2',6''-biflavone 结构式



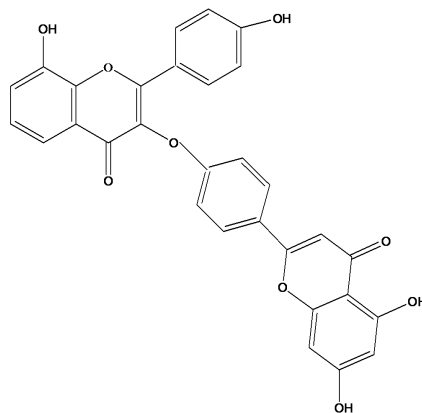
**Figure 29.** Structural formula of Quercetin-3-O- $\alpha$ -D-arabinopyranoside  
**图 29.** Quercetin-3-O- $\alpha$ -D-arabinopyranoside 结构式



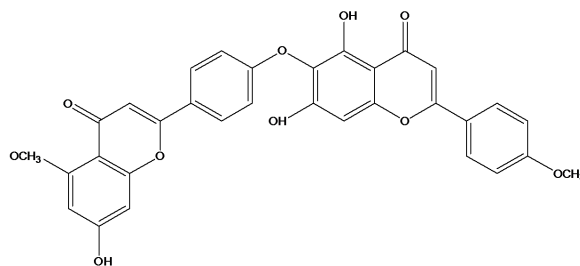
**Figure 30.** Structural formula of Nobiletin  
**图 30.** Nobiletin 结构式



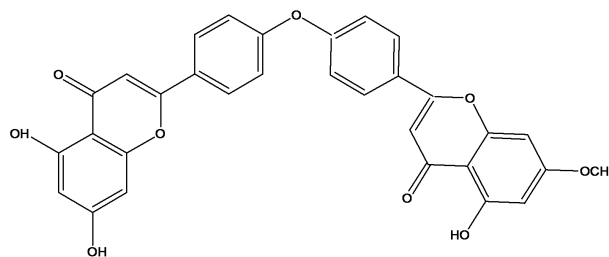
**Figure 31.** Structural formula of Chysocauloflavone I  
**图 31.** Chysocauloflavone I 结构式



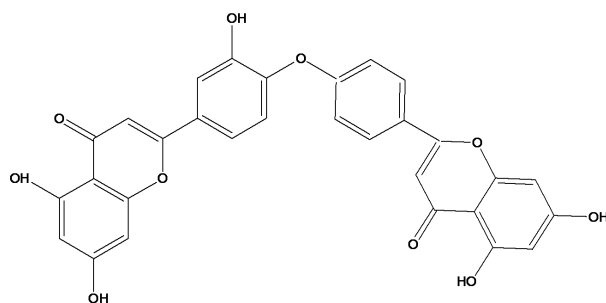
**Figure 32.** Structural formula of Delicaflavone  
**图 32.** Delicaflavone 结构式



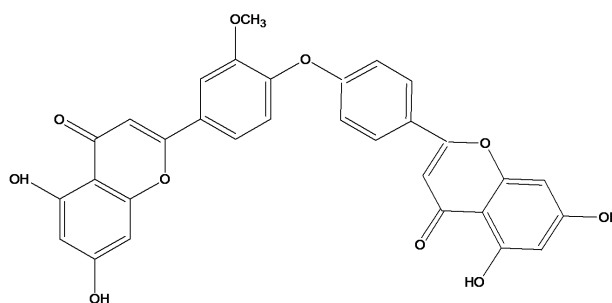
**Figure 33.** Structural formula of 7,4''-di-O-methylhinokiflavone  
**图 33.** 7,4''-di-O-methylhinokiflavone 结构式



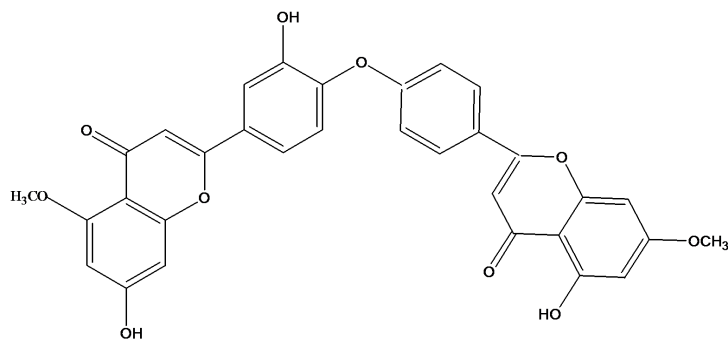
**Figure 34.** Structural formula of Loniflavone  
**图 34.** Loniflavone 结构式



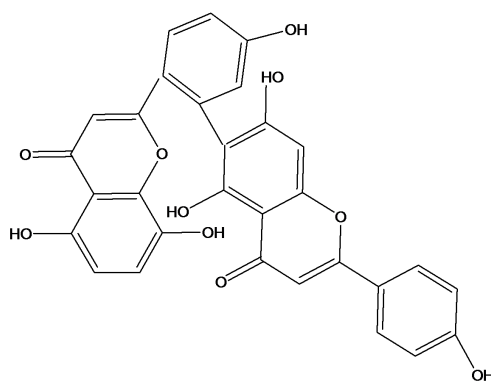
**Figure 35.** Structural formula of 7''-methyloniflavone  
**图 35.** 7''-methyloniflavone 结构式



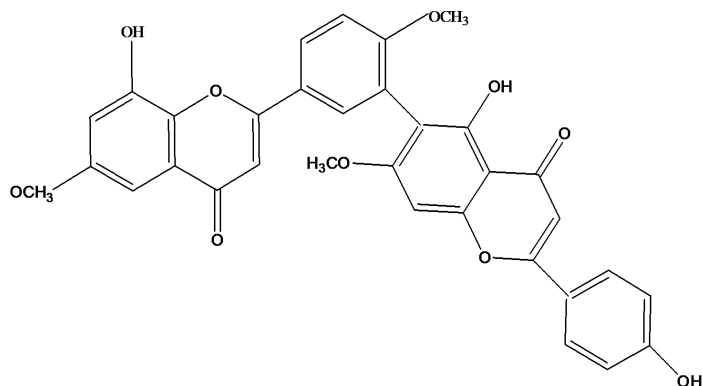
**Figure 36.** Structural formula of 3'-methyloniflavone  
**图 36.** 3'-methyloniflavone 结构式



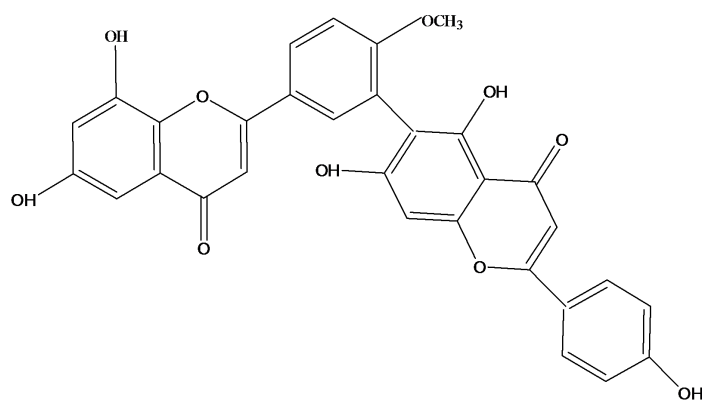
**Figure 37.** Structural formula of 7,7''-di-O-methyloniflavone  
**图 37.** 7,7''-di-O-methyloniflavone 结构式



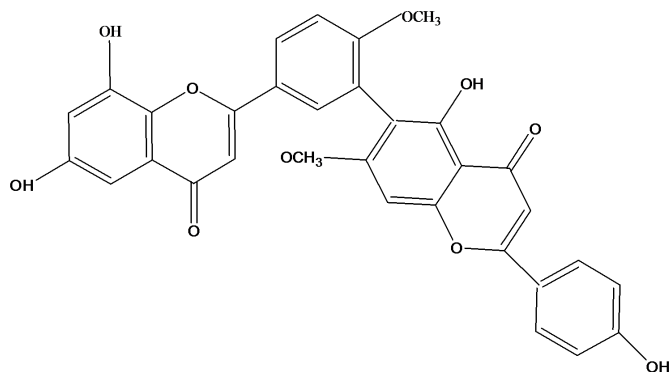
**Figure 38.** Structural formula of 7-methoxylamentoflavone  
**图 38.** 7-methoxylamentoflavone 结构式



**Figure 39.** Structural formula of 4',7''-di-O-methylamentoflavone  
**图 39.** 4',7''-di-O-methylamentoflavone 结构式



**Figure 40.** Structural formula of 7,4',7''-tri-O-methylamentoflavone  
**图 40.** 7,4',7''-tri-O-methylamentoflavone 结构式



**Figure 41.** Structural formula of Robustaflavone 4'-methyl ether  
**图 41.** Robustaflavone 4'-methyl ether 结构式

## 2.2. 木质素类化合物

木质素(Lignan)别名木质体, 是石上柏植物中的活性物质, 是存在于自然界中的一类植物雌激素, 常以二聚体的形式存在[17]。其结构是由二分子苯丙素衍生物(C6-C3)聚合而成, 在植物中以小分子次生代谢产物存在, 活性多样。

Le [18]等从卷柏属植物中分离出 5 种木质素苷衍生物和一种新的木质素鹅掌楸碱, 根据这些化合物

在巨噬细胞系 RAW 264.7 中对脂多糖(LPS)刺激的活性中 NO 生成的抑制作用进行了评估, 并通过实验表明木质素苷化合物对 NO 有抑制作用。此外, 国外学者 Kim 等[19]从石上柏植物中分离得到里立脂素 A 等 7 个木脂素化合物; Wei [20] [21]等提取分离得到一种新的木脂素 Selamoellenin A, 作者评估了 Selamoellenin A 对高葡萄糖诱导的 HUVEC 损伤的保护作用, 结果表明 Selamoellenin A 在 10-1, 10-2, 10-4 和 10-5  $\mu\text{M}$  的浓度下显示出有效的保护作用。

### 2.3. 生物碱类化合物

生物碱是主要存在于植物中的一类含氮的碱性有机化合物, 通常为氮原子结合在环内且具有较为复杂的环状结构。石上柏中生物碱的活性成分主要是大麦芽碱类, 具有收缩血管, 松弛支气管平滑肌等作用, 并且具有光学活性[22] [23] [24]。Li [25]等学者在卷柏属植物中发现了芥子油酸、5-羟基芥子油酸、5-羟基-N 8,N 8-二甲基伪苯丙胺基、N-芥子油基-L-苯丙氨酸等八种新的吡咯烷基咪唑啉生物碱。石上柏还含有大麦芽碱等六个生物碱类化合物[26], 目前大麦芽碱类生物碱在植物中存在不多, 只在少数植物如大麦、仙人掌、含羞草等中有发现[27] [28], 其药理作用还有待研究者探索。

### 2.4. 有机酸类化合物

有机酸类(Organic acids)是分子结构中含有羧基(-COOH)的化合物, 多溶于水或乙醇呈显著的酸性, 难溶于其它有机溶剂。石上柏中分离得到的有机酸类化合物分别是软脂酸、硬脂酸、莽草酸和大叶菜酸等, 具有较好的药理作用, 如抗氧化等。有趣的是, 在结构上大叶菜酸是莽草酸聚合后的产物[29] [30], 其两者可能存在一定的转化关系, 使石上柏的药理作用更全面。

### 2.5. 其他

通过 GC-MS 分析石上柏共得到 71 个化合物, 共鉴定出 64 个化合物, 其相对峰面积分别占总峰面积的 98.19%, 主要包括萜类, 脂肪酸及其烃类化合物[31]。

## 3. 药理性质

### 3.1. 抗肿瘤作用

研究发现, 石上柏具有较好的抗肿瘤作用, 目前研究者基于石上柏抗肿瘤这一活性作用, 在抗肿瘤方面做了许多研究工作, 具有较好的开发前景。石上柏在临床上用于治疗肺癌、肝癌及鼻咽癌等肿瘤疾病。Chen [9]等将石上柏总双黄酮作用于结肠癌细胞以及大鼠的结肠癌模型中, 药效学结果表明, TBESD (石上柏总双黄酮)和(石上柏总双黄酮脂质体) P-TBESD 组均具有抗肿瘤作用而无全身毒性, 基于肿瘤生长抑制和组织病理学检查, P-TBESD 的抗肿瘤作用明显优于未处理的 TBESD。此外, 不同产地石上柏挥发油对 A549 和 7721 细胞株具有一定的抑制作用, 其中抑制 A549 细胞最高的  $\text{IC}_{50}$  为  $46.81 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ; 抑制 7721 细胞最高的  $\text{IC}_{50}$  为  $34.02 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。通过 OPLS 和 Bivariate 数据分析, 发现 5 个挥发油成分, 即芳樟醇、橙花叔醇、新植二烯、亚油酸甲酯、植酮, 与石上柏挥发油抑制肺癌 A549 细胞和肝癌 7721 细胞活性显著相关[32] [33]。

Sui [34]等研究发现, 在 BALB/c 裸鼠的人非小细胞肺癌异种移植模型中, 石上柏双黄酮可通过 Akt/mTOR/p70S6K 信号通路诱导人非小细胞肺癌中的自噬细胞死亡, 从而发挥抗癌作用, 且无不良反应。Lian [35]等利用石上柏乙醇提取物对两种鼻咽癌细胞株 CNE-1 和 C666-1 增殖的影响进行了研究, 结果表明, 高浓度组的  $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  提取物表现出与 CNE-1 细胞上的浓度成正比且具有抑制作用, 而相对于 C666-1 细胞没有明显的成比例趋势。Hong [36]等通过 MTT 测定法和雄性 C57BL/6 小鼠肺癌 LLC 的异种移植模型验证了石上柏总双黄酮提取物的体外和体内抗癌活性, 均能增强小鼠肺癌模型的抗肿瘤免疫反应。Chen

[37]等从石上柏中提取出总双黄酮, 通过改良制剂的方法提高双黄酮的生物利用度, 在大鼠中进行的药代动力学研究表明, 石上柏双黄酮对携带异种移植的肿瘤小鼠肿瘤大小和微血管密度显著降低, 提示石上柏可能是一种有前景的癌症治疗药物。

### 3.2. 抗氧化

研究发现, 深绿卷柏总黄酮对羟基自由基、超氧阴离子自由基、DPPH 自由基的清除率随总黄酮作用浓度升高而增强,  $EC_{50}$  (半数清除率) 分别为  $111.86 \mu\text{g/mL}$ 、 $89.24 \mu\text{g/mL}$ 、 $26.51 \mu\text{g/mL}$  [38]。银杏双黄酮是一种天然抗氧化剂, 其能够维持人体内自由基平衡, 提高细胞内超氧化物歧化酶的活性、减少细胞的过氧化、具有抗氧化作用。有学者[39]采用 DPPH 自由基清除法测试石上柏双黄酮混合物结晶抗氧化活性, 以抗坏血酸作为阳性对照, 在浓度为  $52.3 \mu\text{g/mL}$  时, 对 DPPH 自由基的清除率为 8.0%, 抗坏血酸达到 95.5%。研究发现[36], 穗花杉双黄酮对 DNA、胞嘧啶、尿嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶、鸟嘌呤、鸟嘌呤的  $IC_{50}$  值分别为  $31.85 \pm 4.75 \mu\text{M}$ 、 $198.75 \pm 33.53 \mu\text{M}$ 、 $147.14 \pm 20.95 \mu\text{M}$ 、 $75.15 \pm 10.52 \mu\text{M}$ 、 $93.75 \pm 16.36 \mu\text{M}$ 、 $167.69 \pm 13.90 \mu\text{M}$  和  $137.95 \pm 19.86 \mu\text{M}$ 。自由基清除试验表明, 穗花杉双黄酮能有效清除  $O_2^-$ 、DPPH、 $ABTS^+$  自由基,  $IC_{50}$  值分别为  $8.98 \pm 0.23 \mu\text{M}$ 、 $432.25 \pm 84.05 \mu\text{M}$ 、 $7.25 \pm 0.35 \mu\text{M}$ 。

### 3.3. 抗炎

许兰[40]等发现石上柏不同溶剂(己烷、乙酸乙酯、正丁醇)提取物有明显的舒张血管作用, 其中以乙酸乙酯提取物( $100 \text{ mg/mL}$ )舒张血管作用最强, 且有 NO 参与。石上柏醇提物 160、80、40  $\text{mg/kg}$  均可以明显改善小鼠心肌组织的病理性损伤情况, TTC 染色结果发现, 不同剂量组可以显著减少小鼠心肌缺血区的面积; 与模型组相比, 血清中 LDH 和 CK-MB 水平显著降低( $p < 0.05$ 、 $0.01$ ), 对小鼠急性心肌缺血有一定的保护作用。从 1971 年起[41], 广州市第一人民医院对石上柏提取物进行临床作用研究发现: 石上柏提取物对急性扁桃腺炎、上呼吸道感染、症肺炎等炎症具有较好的治疗效果, 具有明显的抗炎作用, 对各种炎症治疗达 300 多例, 其中有效率 94.2%, 治愈率 54%, 且暂时没有发现不良反应。

石上柏抗炎作用成分中, 报道最多的是双黄酮成分, Zou 等[15]在检测黄酮抗炎作用的研究中以 NF- $\kappa$ B 的活性作为考察指标, 结果发现异银杏黄素和银杏黄素在  $20 \mu\text{M}$  的初始筛选中表现出抑制作用, 而银杏黄素的抑制作用远大于异银杏黄素。在剂量反应实验中, 银杏黄素的  $IC_{50}$  值为  $7.5 \mu\text{M}$ , 表明双黄酮可能是一种强的 NF- $\kappa$ B 抑制剂。研究发现, 银杏双黄酮对 COX-2/5-LOX 具有双重抑制特性, 可增强抗炎效果, 并且能减轻与非甾体抗炎药物的类似不良反应, 增强疗效。穗花杉双黄酮可通过下调 COX-2 的表达, 抑制 PGE2 的生成[42]。Sakthivel 等[43]从日本金银花中分离得到的银杏木双黄酮, 研究发现其能下调 IkB 激酶- $\alpha$  (IKK- $\alpha$ ) 活性, 对内毒素(LPS)诱导的磷酸化有抑制作用, 并且对 IKK- $\alpha$  有降解作用, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 活化作用, 达到抗炎的效果。

Woo [44]等研究发现穗花杉双黄酮对超氧阴离子和总活性氧(ROS)的 Inphorbol 12-肉豆蔻酸 13-乙酸盐刺激的人中性粒细胞产生抑制作用。在 2,2'-偶氮双(2-ami 基丙烷)盐酸盐诱导的人红细胞中, 穗花杉双黄酮还能抑制氧化剂的溶血和脂质过氧化作用。在大鼠星形细胞瘤细胞系中, 脂多糖(LPS)可以增加 NO、ROS、丙二醛(MDA)的水平, 并降低还原型谷胱甘肽(GSH)的含量, 而人单核细胞白血病细胞系中 LPS 增加了肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的产生, 上述所有变化均被双黄酮显著减弱, 对细胞没有明显的影响[45]。在用 LPS 刺激的 RAW 264.7 细胞中, 观察到黄酮能抑制 NO 水平、前列腺素 E-2 (PGE-2) 的产生以及 c-Fos (活化蛋白(AP)-1 的亚基) 的核易位, c-Fos 易位的细胞外信号调节激酶(ERK)被活性双黄酮抑制。在人外周血单个核细胞(PBMC)的上清液中, 黄酮可以抑制植物血凝素(PHA)诱导的白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-6、TNF- $\alpha$  和 PGE2 的升高[18]。



### 3.4. 其他

Pan [46]等在穗花杉双黄酮通过抑制骨肉瘤 U2OS 细胞中 ERK/NF- $\kappa$ B 的活化抑制其转移潜力的研究中发现, 抑制细胞外信号调节激酶(ERK)的激活是抑制 NF- $\kappa$ B 调节转移机制的关键。结果表明穗花杉双黄酮可显著抑制 ERK 磷酸化从而抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 并抑制相关蛋白的表达以及细胞迁移和侵袭。研究发现[5], 石上柏可产生各种具有不同生物活性的次级代谢产物, 这些潜在代谢产物可能用于治疗多种疾病, 已经在几种糖尿病小鼠模型中研究了抗糖尿病活性, 在该模型中, 它可以有效缓解高血糖症、葡萄糖耐受不良反应、胰岛素抵抗、血脂异常和胰岛肥大。蝶呤 A 可以抑制糖尿病小鼠体重的减少以及饲喂小鼠和糖尿病小鼠的体重的增加。此外, 它逆转了糖尿病相关的糖尿病小鼠骨骼肌中 GLUT-4 从细胞质到膜的转运减少以及肝脏中 PEPCK 表达的增加。GLUT-4 并由翼蛋白 A 抑制肝 PEPCK 表达, 翼蛋白 A 也增加 GSK3 磷酸化, 进一步增强肝细胞内细胞内糖原合成。

## 4. 结语

综上所述, 石上柏的生物价值等各方面的研究有很大的发展空间, 且在国内是个新热点。大量研究表明, 石上柏具有活血通经、化瘀止血等功效, 效果显著, 且对其不良反应鲜有文献报道。石上柏主要发挥作用的化学成分为双黄酮, 结合大量资料对石上柏中双黄酮成分的药理作用研究显示, 该化合物可以通过多种途径发挥抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用。对上述化学成分的药理作用和性质加以研究整合, 于科研工作者来说, 继续对其化学本质的深入研究, 进而发现前人未发现的理化作用是有可能的。希望该文的整理与分析为石上柏植物的研究提供参考, 并且对以双黄酮类化合物为基础的新药研发具有一定的指导意义。

## 致 谢

首先我要诚挚地感谢我的导师王刚教授, 导师渊博的知识、深厚的学术造诣、扎实的理论功底一直深深影响着我, 他严谨的治学态度和高尚的道德情操将是我终生学习的榜样。同时, 王刚老师在工作、学习中的热情关怀和悉心指导使我温暖备至。此外, 我也要诚挚地感谢国家自然科学基金项目的支持。

## 基金项目

国家自然科学基金(81860697)。

## 参考文献

- [1] Li, D., Qian, Y., Tian, Y.-J., *et al.* (2017) Optimization of Ionic Liquid-Assisted Extraction of Biflavonoids from *Selaginella doederleinii* and Evaluation of Its Antioxidant and Antitumor Activity. *Molecules*, **22**, 586. <https://doi.org/10.3390/molecules22040586>
- [2] 王刚, 何群, 李三华, 等. MAE 萃取石上柏穗花杉双黄酮工艺研究[J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(6): 678-681, 685.
- [3] 黄建勇. 石上柏活性成分及含量测定研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2013.
- [4] 李三华, 黎丹, 蒋永梅, 等. 不同产地石上柏抗氧化和抗肿瘤活性比较[J]. 中国民族民间医药, 2017(22): 11-14.
- [5] 黄建勇, 李少光, 赵美凤, 等. 高效液相色谱法同时测定石上柏中 4 个双黄酮类化合物[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(23): 1945-1948.
- [6] Li, S., Zhu, R.H., Zhong, M., *et al.* (2010) Effects of Ultrasonic-Assistant Extraction Parameters on Total Flavones Yield of *Selaginella Doederleinii* And Its Antioxidant Activity. *Journal of Medicinal Plants Research*, **4**, 1743-1750.
- [7] Dai, Z., Wang, G.L., Ma, S.C., *et al.* (2006) Determination of the 3 Biflavonoids in *Selaginella* Plants by Micellar

- Electrokinetic Capillary Electrophoresis. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, **26**, 1408-1412.
- [8] Wang, G., Song, H., Yao, S., *et al.* (2013) Analysis of Volatile Oil in *Selaginella doederleinii* Hieron from Various Habitats by GC-MS. *Advanced Materials Research*, **641-642**, 862-866. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.641-642.862>
- [9] Chen, B., Wang, X.W., Zou, Y.L., *et al.* (2018) Simultaneous Quantification of Five Biflavonoids in Rat Plasma by LC-ESI-MS/MS and Its Application to a Comparatively Pharmacokinetic Study of *Selaginella doederleinii*, Hieron Extract in Rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **149**, 80-88.
- [10] Liu, L.F., Sun, H.H., Tan, J.B., *et al.* (2019) New Cytotoxic Biflavones from *Selaginella doederleinii*. *Natural Product Research*, **35**, 930-936.
- [11] Setyawan, A.D. (2011) Review: Natural Products from Genus *Selaginella* (Selaginellaceae). *Nusantara Bioscience*, **3**, 44-58.
- [12] Zou, Z.X., Xu, P.S., Xu, K.P., *et al.* (2017) Seladoflavones A-F, Six Novel Flavonoids from *Selaginella doederleinii*. *Fitoterapia*, **116**, 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.11.014>
- [13] Cao, H., Chai, T.T., Wang, X., *et al.* (2017) Phytochemicals from Fern Species: Potential for Medicine Applications. *Phytochemistry Reviews*, **16**, 379-440. <https://doi.org/10.1007/s11101-016-9488-7>
- [14] Tian, X.R., Feng, J.T., Ma, Z.Q., *et al.* (2016) Three New Glycosides from the Whole Plant of *Clematis lasiantha* Maxim and Their Cytotoxicity. *Phytochemistry Letters*, **10**, 168-172. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2014.09.004>
- [15] Zou, Z.X., Xu, P.S., Zhang, G.G., *et al.* (2017) Selagintriflavonoids with BACE1 Inhibitory Activity from the Fern *Selaginella doederleinii*. *Phytochemistry*, **134**, 114-121.
- [16] 王佳芷. 深绿卷柏乙酸乙酯部位抗肿瘤活性及其作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [17] Vijayakurup, V., Spatafora, C., Tringali, C., *et al.* (2014) Phenethyl Caffeate Benzoxanthene Lignan Is a Derivative of Caffeic Acid Phenethyl Ester That Induces Bystander Autophagy in Widr Cells. *Molecular Biology Reports*, **41**, 85-94. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2840-8>
- [18] Dat, L.D., Zhao, B.T., Hung, N.D., *et al.* (2017) Lignan Derivatives from *Selaginella tamariscina* and Their Nitric Oxide Inhibitory Effects in LPS-Stimulated RAW 264.7 Cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**, 524-529. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.028>
- [19] Kim, J.H., *et al.* (2015) Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitory Constituents from *Selaginella tamariscina*. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **36**, 300-304. <https://doi.org/10.1002/bkcs.10068>
- [20] Zeng, W., Yao, C.-P., Xu, P.-S., *et al.* (2017) A New Neolignan from *Selaginella moellendorffii* Hieron. *Natural Product Research*, **31**, 1-5. <https://doi.org/10.1021/es803456n>
- [21] 丁奇, 万定荣, 张飞, 等. 石上柏与江南卷柏等混用品的比较鉴定研究[J]. 中国药房, 2015(12): 109-111.
- [22] Laskin, A., Smith, J.S. and Laskin, J. (2009) Molecular Characterization of Nitrogen-Containing Organic Compounds in Biomass Burning Aerosols Using High-Resolution Mass Spectrometry. *Environmental Science & Technology*, **43**, 3764-3771.
- [23] Landera, A. and Mebel, A.M. (2010) Mechanisms of Formation of Nitrogen-Containing Polycyclic Aromatic Compounds in Low-Temperature Environments of Planetary Atmospheres: A Theoretical Study. *Faraday Discussions*, **147**, 479-500. <https://doi.org/10.1039/c003475d>
- [24] Toporkova, Y.Y., Smirnova, E.O., Gorina, S.S., *et al.* (2018) Detection of the First Higher Plant Epoxyalcohol Synthase: Molecular Cloning and Characterisation of the CYP74M2 Enzyme of Spikemoss *Selaginella moellendorffii*. *Phytochemistry*, **156**, 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.08.010>
- [25] Li, J.-S., *et al.* (2008) Effects of Shear Rates on Radial Distribution of Different Types of Heavy Particles in Light Media. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, **18**, 421-425. [https://doi.org/10.1016/S1003-6326\(08\)60074-6](https://doi.org/10.1016/S1003-6326(08)60074-6)
- [26] Mozaffari, M.S., Liu, J.Y., Abebe, W., *et al.* (2013) Mechanisms of Load Dependency of Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, **3**, 180-196.
- [27] 郭润竹, 王雄, 马莉, 等. 大麦芽碱对高催乳素血症大鼠泌乳素分泌的抑制作用[J]. 中成药, 2018, 40(11): 32-35.
- [28] 方涛. 食用仙人掌中生物碱类物质的提取与分析[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽农业大学, 2008.
- [29] Tanaka, K., West-Dull, A., Hine, D.G., *et al.* (1980) Gas-Chromatographic Method of Analysis for Urinary Organic Acids. II. Description of the Procedure, and Its Application to Diagnosis of Patients with Organic Acidurias. *Clinical Chemistry*, **26**, 1847-1853.
- [30] Hoffmann, G., Aramaki, S., Blum-Hoffmann, E., *et al.* (1989) Quantitative Analysis for Organic Acids in Biological Samples: Batch Isolation Followed by Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Analysis. *Clinical Chemistry*, **35**, 587-595.

- [31] Gates, S.C., Dendramis, N. and Sweeley, C.C. (1978) Automated Metabolic Profiling of Organic Acids in Human Urine. I. Description of Methods. *Clinical Chemistry*, **24**, 1674-1679.
- [32] 赵美凤. 石上柏抗肿瘤活性成分 ChrysocauloflavoneI 的药代动力学研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [33] 黎丹, 李三华, 杨龙江, 等. 基于组效关系的石上柏挥发油抗肿瘤有效成分的辨识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 24(2): 52-58.
- [34] Sui, Y.X., Li, S.G., Shi, P.Y., *et al.* (2016) Ethyl Acetate Extract from *Selaginella doederleinii* Hieron Inhibits the Growth of Human Lung Cancer Cells A549 via Caspase-Dependent Apoptosis Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **190**, 261-271. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.029>
- [35] Lian, R., Li, J., Ma, H., *et al.* (2013) Effect of Ethanol Extract of *Selaginella Doederleinii* Hieron on the Proliferation of Nasopharyngeal Carcinoma CNE-1 and C666-1 Cells. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **10**, 490-500. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v10i6.17>
- [36] Yao, H., Chen, B., Zhang, Y.Y., *et al.* (2017) Analysis of the Total Biflavonoids Extract from *Selaginella doederleinii* by HPLC-QTOF-MS and Its *In Vitro* and *In Vivo* Anticancer Effects. *Molecules*, **22**, 325.
- [37] Chen, B., Wang, X.W., Zhang, Y.Y., *et al.* (2020) Improved Solubility, Dissolution Rate, and Oral Bioavailability of Main Biflavonoids from *Selaginella doederleinii* Extract by Amorphous Solid Dispersion. *Drug Delivery*, **27**, 309-322. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1716876>
- [38] 郑瑞凤, 刘崑, 梁立, 等. 垫状卷柏总黄酮的抗氧化和抗肿瘤活性[J]. 食品工业科技, 2017(21): 44-48.
- [39] Yuan, Y.N., Chen, C.Y., Yang, B., *et al.* (2009) DPPH Radical Scavenging Activities of 31 Flavonoids and Phenolic Acids and 10 Extracts of Chinese Materia Medica. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **34**, 1695-1700.
- [40] 许兰, 尹明浩. 深绿卷柏穗花杉双黄酮的舒张血管作用实验研究[J]. 延边大学医学学报, 2009, 32(4): 246-248.
- [41] 广东省第一人民医院. 石上柏抗炎的临床应用[J]. 新医药通讯, 1971, 1(1): 14-15.
- [42] Kang, D.G., Yin, M.H., Oh, H., *et al.* (2004) Vasorelaxation by Amentoflavone Isolated from *Selaginella tamariscina*. *Planta Medica*, **70**, 718-722. <https://doi.org/10.1055/s-2004-827201>
- [43] Sakthivel, K.M. and Guruvayoorappan, C. (2013) Amentoflavone Inhibits Inos, COX-2 Expression and Modulates Cytokine Profile, NF- $\kappa$ B Signal Transduction Pathways in Rats with Ulcerative Colitis. *International Immunopharmacology*, **17**, 907-916. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.09.022>
- [44] Woo, E.R., Lee, J.Y., Cho, I.J., *et al.* (2005) Amentoflavone Inhibits the Induction of Nitric Oxide Synthase by Inhibiting NF- $\kappa$ Bp65 Activation in Macrophages. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society*, **51**, 539-546. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.02.002>
- [45] Yan, C., Ning, L., Wang, H.J., *et al.* (2020) Amentoflavone Suppresses Cell Proliferation and Induces Cell Death Through Triggering Autophagy-Dependent Ferroptosis in Human Glioma. *Life Sciences*, **15**, 117-133.
- [46] Pan, P.J., Tsai, J.J. and Liu, Y.C. (2017) Amentoflavone Inhibits Metastatic Potential Though Suppression of ERK/NF- $\kappa$ Bp65 Activation in Osteosarcoma U2OS Cells. *Anticancer Research*, **37**, 4911-4918. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.11900>