

小叶榕化学成分药理活性及质量标准研究进展

胡文爽

广州市白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂 广东 广州 510515

【摘要】: 小叶榕属桑科榕属乔木, 是我国的传统中草药, 具有清热祛湿、止咳平喘、活血化瘀、抗炎抑菌等功效。目前市场上以小叶榕为主要成分的咳特灵片、咳特灵胶囊在镇咳类药物中占较大优势。小叶榕化学成分丰富, 研究发现主要包括三萜类、黄酮类、酚酸类等物质。然而目前对其叶、根、树皮等中有效成分的确切以及其发挥药效的机制仍不明确, 国内外对小叶榕药理活性的相关研究仍不足, 小叶榕质量控制标准单一, 这在一定程度上限制了小叶榕作为药用植物的开发。因此本篇文献汇总了近年来关于小叶榕药理活性研究相关成果, 为小叶榕未来更好的研究开发及应用奠定基础。

【关键词】: 小叶榕; 化学成分; 药理活性; 质量标准

Research Progress on Chemical Composition, Pharmacological Activity and Quality Standard of Ficus Microcarpa

Wenshuang Hu

Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Holdings Co., Ltd. Baiyunshan Pharmaceutical General Factory, Guangdong Guangzhou 510515

Abstract: Ficus macrocarpa, an arbor of the genus Ficus mulberry family, is a traditional Chinese herbal medicine, which has the effects of clearing heat and dispelling dampness, relieving cough and asthma, activating blood circulation and removing stasis, anti-inflammatory and bacteriostatic. At present, the cough terine tablets and cough terin capsules with Ficus macrocarpa as the main component have a great advantage in antitussive drugs on the market. Ficus macrocarpa is rich in chemical composition, and the study discovered that it mainly includes triterpenoids, flavonoids, phenolic acids and other substances. However, at present, the determination of the active ingredients in its leaves, roots, bark, etc. and the mechanism of their medicinal effect are still unclear, there is still insufficient research on the pharmacological activity of Ficus macrocarpa at home and abroad, and Ficus macrocarpa has a single quality control standard, which limits the development of Ficus macrocarpa as a medicinal plant to a certain extent. Therefore, this paper summarizes the relevant results of recent research on the pharmacological activity of Ficus macrocarpa, which lays a foundation for better research and development and application of Ficus macrocarpa in the future.

Keywords: Ficus macrocarpa; Chemical composition; Pharmacological activity; Quality standard

1 引言

小叶榕 (*Ficus microcarpa*) 为桑科榕属榕, 常见于热带及亚热带地区。小叶榕作为我国南方的主要植物品种之一, 其数量较多, 分布广泛, 例如我国的广东、广西、福建、台湾和海南等地。小叶榕通常生于海拔 900—1600 米密林中或村寨附近, 是我国的传统中药植物, 也是重要的园林景观植物^[1]。小叶榕喜温暖、潮湿及阳光充足的环境, 适宜在疏松、肥沃、湿润的土壤生长。小叶榕属于常绿乔木, 高 15—20 米, 胸径 25—40 厘米, 具有发达的气生根。树皮深灰色, 有皮孔, 小枝粗壮, 无毛。叶狭椭圆形, 基部楔形, 叶柄短。榕果成对腋生或 3—4 个簇生于无叶小枝叶腋, 雄花、瘿花、雌花同生于一榕果内壁, 花果期 3-6 月。小叶榕作为我国民间常用的中草药具有悠久的历史 and 传统, 具有清热解毒、止咳化痰、祛湿止痛、活血等功效。小叶榕的干叶、气生根和树皮用于多种疾病的民间传统疗法, 在治疗支气管炎、流感、扁桃体炎及心血管疾病、抗炎抑菌等方面有显著效果^[2]。目前小叶榕相关研究多为其叶、根、树皮等的化学成分提取分离、有效成分确定、药效鉴定等。近来对小叶榕的有效成分、药理研究及质量标准研究增加,

对相关研究进行汇总和比较为小叶榕的更深入开发应用奠定基础。

2 小叶榕叶、气生根、树皮、树干、果的化学成分

小叶榕化学成分丰富, 包括黄酮类、三萜类、酚酸类、脂肪族化合物等众多化学成分, 其叶、气生根、树皮、树干及果等部位均含有许多活性成分。

2.1 小叶榕叶的化学成分

小叶榕入药主用其叶, 有研究明确小叶榕叶为其化痰止咳作用的最佳入药部位, 小叶榕叶中主要含三萜类、黄酮类、齐墩果酸、脂肪族化合物和甾体化合物等, 在心血管疾病治疗、抗炎抑菌和抗肿瘤等方面有显著效果。最早研究报道从小叶榕的叶子中提取分离出了脂肪族化合物、甾体化合物、羽扇烯乙酯、无羁萜、粘霉醇、表木栓醇、蒲公英醇和石竹素等^[3]。近来报道小叶榕叶乙醇提取物中发现了新的黄酮类化合物和倍半萜酸^[1]。国内对小叶榕中总黄酮的分离纯化研究的较为清楚。小叶榕总黄酮的提取工艺较多, 包括水提醇沉提取法, 超声波乙醇浸提法等, 纯度和产率较高, 是提取小叶榕黄酮类物质的有效途径^[3]。小叶榕干浸膏为小叶榕干燥叶制得, 具有止咳、祛痰、抗炎、

平喘等药效,是止咳类药物中西复方制剂咳特灵的主要成分之一。小叶榕干浸膏化学成分复杂,具有牡荆苷、异牡荆苷、荭草苷、异荭草苷牡荆素-7-葡萄糖苷等化合物^[4]。

2.2 小叶榕气生根的化学成分

小叶榕除了叶以外,其气生根榕树须具有活血止痛、清热解毒等功效,近来研究还发现榕树须具有抗血栓的作用^[5]。从小叶榕的气生根中提取和分离的化学成分相对较多,包括黄酮、酚酸类^[6]。报道称从小叶榕的须中提取分离了新的三萜类化合物,2个新的化合物 α -tocospiros A和 α -tocospiros B,还有一种维生素E (tocopherol)^[3]。有研究采用硅胶柱和Sephadex LH-20柱色谱方法从小叶榕气生根的95%乙醇提取物的二氯甲烷部位分离鉴定了12个化合物,包括7个三萜类成分:3 β -羟基-11-羰基-乌苏烷-12-烯、3 β -乙酸酯-11-羰基-乌苏烷-12-烯、齐墩果酸、3 β -羟基-齐墩果烷-11,13(18)-二烯-28酸、白桦酸、pyracrenic acid、platanic acid;4个黄酮类成分:isowigtheone、myrsininone A.derrone、alpinumisoflavone;1个酚酸类成分:原儿茶酸甲酯。化合物3 β -羟基-齐墩果烷-11,13(18)-二烯-28酸、pyracrenic acid和原儿茶酸甲酯为首次从榕属植物中分离得到;化合物3 β -羟基-11-羰基-乌苏烷-12-烯、platanic acid、isowigtheone、myrsininone A.derrone、alpinumisoflavone为首次从小叶榕中分离得到^[7]。

2.3 小叶榕树皮、树干、果的化学成分

另外榕树皮中存在三萜类化合物,脂肪醇,类固醇,香豆素,黄烷,异黄酮、4-羟基苯甲酸酯和类胡萝卜素化合物,在治疗糖尿病、溃疡、烧灼感、出血、麻风病、瘙痒、肝病和牙痛上具有效果^[3-8]。小叶榕的树干中分离到单萜类化合物、酚类化合物,木酚素和 γ -内酯。小叶榕的果子被报道分离出了 β -香树素乙酯、 β -香树素、谷物混合物酸、2 α -羟基熊果酸、石竹素、 β -谷甾醇和3、4-二羟苯甲酸等化学成分^[3]。

3 小叶榕药效活性研究

小叶榕的药效活性与其含有的化学成分密切相关。黄酮类化合物是小叶榕中的主要化学成分,研究证明,黄酮类化合物具有抗氧化、抗过敏、抗菌消炎、降血糖、抗病毒、抗肿瘤、抗病毒、保胃护肝等作用,还具有降血脂、止血、抑制血小板聚集等众多药理活性^[9]。小叶榕中也含有丰富的三萜类化合物,其具有显著的抗炎、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节等药理活性^[10]。酚酸类成分具有很强的抗氧化活性,小叶榕气生根中的总酚酸具有显著的抗氧化活性^[6]。小叶榕中也含有齐墩果酸,齐墩果酸具有抗炎、抗氧化、降血糖、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、护肝、解肝毒作用^[11]。由于小叶榕含有的化学成分复杂,目前其药理活性研究多使用小叶榕粗提物,小叶榕药效物质基础及药效相关作用机制相关研究并不十分全面。下面从小叶榕在抗炎止咳、抗血栓降脂、抗氧化及抗病毒等方面的药理活性研究等方面进行探讨。

3.1 小叶榕的抗炎止咳作用

小叶榕具有止咳祛痰、抗炎平喘等药效,在治疗呼吸道系统疾病中具有很大功效^[12]。近来研究表明,小叶榕治疗呼吸道系统疾病的药效机制涉及炎症反应调节。小叶榕

叶总黄酮具有一定的抗炎镇痛作用^[13],以小叶榕为主要成分的咳特灵片、咳特灵薄膜衣片和咳特灵胶囊的基础上研制的新剂型复方小叶榕含片也具有较好的镇痛和抗炎作用^[14]。小叶榕水提取物、乙酸乙酯部位均能发挥镇咳、祛痰、抗炎等功效,且小叶榕乙酸乙酯部位的镇咳、祛痰药效优于其水提取物。乙酸乙酯萃取部位主要含黄酮类化合物,因此黄酮类成分可能是小叶榕镇咳、祛痰、抗炎的主要有效成分^[15]。有研究结果发现,小叶榕抗炎有效成分在小叶榕叶水提物的乙酸乙酯层萃取部位,且采用硅胶层析法和重结晶法从有效部位化学成分群中分离到了10个单体化合物,其中6个化合物对LPS(脂多糖)诱导的小鼠腹腔巨噬细胞RAW264.7炎症模型的生长抑制作用显著,药效显著的单体成分为苯甲酸、3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸、对羟基苯乙酸、水杨酸、3,5-二甲氧基-4-羟基-苯乙酮、邻羟基苯丙酸^[16]。

小叶榕干浸膏为小叶榕干燥叶制得,具有止咳祛痰、抗炎平喘等药效,在治疗呼吸道系统疾病中具有很大功效,小叶榕干浸膏处理组对小鼠咳嗽潜伏期有不同程度的延长,均能不同程度地抑制小鼠的咳嗽次数,可能与降低咳嗽敏感性有关。小叶榕处理也能显著增加小鼠排痰量,表现出平喘疗效^[12]。秦飞^[17]等人在研究小叶榕对慢性支气管炎中慢性咳嗽的治疗作用机制中发现,小叶榕干浸膏能改善慢性支气管炎大鼠的咳嗽、呼吸困难、倦怠、体质量增长停滞等病理现象,其高剂量组使慢性支气管炎大鼠肺组织支气管周围炎症减轻,间质炎及气肿改变也较轻。小叶榕干浸膏治疗大鼠慢性支气管炎可能与小叶榕干浸膏显著降低大鼠肺部组织匀浆的炎症因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,升高白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)水平有关。IL-4、IL-10水平与气管炎症密切相关,有研究发现气管炎症治疗前后,血清中IL-4、IL-10的含量有显著变化,但IL-4、IL-10水平影响气管炎症的具体机制尚不明确^[12]。有研究发现小叶榕能改善过敏性哮喘豚鼠的哮喘症状、减轻肺组织病变,其机制可能与调节参与炎症反应的细胞因子有关。免疫球蛋白E(IgE)是介导I型超敏反应的重要介质,研究结果提示小叶榕可能通过降低血清中IL-4含量使得血清IgE的水平降低,降低白细胞介素-5(IL-5)水平减少炎症因子嗜酸性粒细胞(EOS)、嗜酸性细胞阳离子蛋白(ECP)、白三烯等释放,降低白细胞数量,从而改善过敏性哮喘症状^[18]。研究发现小叶榕叶对炎症介质一氧化氮(NO)和TNF- α 的释放有抑制作用,从而发挥抗炎作用。该研究使用脂多糖刺激RAW264.7巨噬细胞建立体外炎症模型,该模型NO和TNF- α 含量显著增加,小叶榕叶水提物、乙酸乙酯部位和水相部位处理降低了巨噬细胞培养液中NO和TNF- α 的含量^[19]。

3.2 小叶榕的抗血栓作用

榕树须是小叶榕的气根,具有活血止痛、清热解毒等功效。有研究发现榕树须水提、醇提或水提物经乙酸乙酯水洗脱部位均有抗脑血栓作用,总黄酮是榕树须含量较多的成分^[5]。研究发现榕树须总黄酮作用于小鼠能明显恢复胶原蛋白栓塞引起的小鼠跛行等脑血栓症状,延迟电刺激大鼠颈动脉引起的栓塞发生,具有一定的抗脑血栓疗效和抗血栓作用。榕树须总黄酮能显著延长血瘀小鼠的凝血酶

时间,降低其纤维蛋白原含量,改善寒凝血瘀小鼠凝血功能。结果提示榕树须总黄酮通过干扰内源性凝血系统因子的活性,抑制纤维蛋白生成,减少血栓发生^[5]。小叶榕的己烷提取物已被证明通过其对抗低密度脂蛋白氧化,增强高密度脂蛋白合成和抑制脂质过氧化的作用,对高胆固醇血症大鼠具有降血脂和抗氧化作用^[20]。

3.3 小叶榕的抗氧化作用

小叶榕具有许多抗氧化活性成分,包括黄酮类、酚酸类、齐墩果酸等化合物。有研究表明福州小叶榕叶总黄酮提取物具有清除 DPPH 自由基的能力,随着总黄酮浓度的增大其清除自由基的能力也逐渐增大,且当总黄酮提取物有效物浓度达到 0.0445mg/mL 时。其清除自由基的能力与维生素 C 的清除能力相差不大^[21]。也有研究发现小叶榕气生根首部的总酚酸、总黄酮含量最高,其抗氧化活性最强,中部次之,尾部较弱。小叶榕抗氧化活性与总酚酸含量具有较高的相关性,存在显著线性相关,与黄酮类化合物含量也具有相关性^[6]。

3.4 小叶榕的抗病毒作用

体外实验表明小叶榕水提取物具有较好的体外抗乙型肝炎病毒作用。2.2.15 细胞是公认的体外评价抗 HBV 药物细胞模型,小叶榕水提取物能显著抑制 2.2.15 细胞分泌 HBsAg 和 HBeAg,抑制其表达乙肝病毒抗原,这可能与小叶榕中黄酮类物质的抗病毒作用有关^[22]。研究发现,小叶榕中的酚类化合物包括槲皮素 3, 7-O- α -L-鼠李糖苷和芦丁具有抑制 SARS-CoV-2 病毒主蛋白酶的潜力^[23]。有研究表明,小叶榕叶提取物对抑制流感病毒、腺病毒、鼻病毒等病毒无效,但对疱疹病毒有效。小叶榕叶乙醇提取物的乙酸乙酯层萃取部位得到的化合物中, phaseic acid 对 HSV-1、HSV-2 病毒均有抑制作用^[1]。

4 小叶榕质量标准研究

以小叶榕叶水提物小叶榕干浸膏为主要成分的咳特灵片和咳特灵胶囊收载于《中国药典》2020 版一部的处方制剂和单味制剂中,具体内容包括处方、制法、性状、鉴别、检查、含量测定、功能与主治、用法与用量等。小叶榕干浸膏质量标准附于咳特灵片、咳特灵胶囊质量标准项下。目前小叶榕干浸膏的鉴别采用薄层色谱法试验,检查其水不溶物和测定其乙酸乙酯浸出物,质量控制标准单一,不能准确反映其量效关系。小叶榕干浸膏的含量测定则采用高效液相色谱法测定牡荆苷和异牡荆苷的总量。因此,小叶榕干浸膏的质量标准有待提高,需要加强对其药效物质的研究,明确其药效成分。最近有研究采用高效液相色谱法建立了小叶榕干浸膏及咳特灵胶囊的 HPLC 指纹图谱,并对指纹图谱的主要色谱峰进行了鉴定,并鉴别出了 14 个化合物组分,包括表儿茶素、香豆酸、阿福豆素、牡荆素-7-葡萄糖苷、苾草苷、异苾草苷、牡荆苷、牡荆素葡萄糖苷、已牡荆素吡喃葡萄糖苷、异牡荆苷等。通过比较小叶榕干浸膏及咳特灵胶囊的 HPLC 指纹图谱,表明两者均有标识的 14 个色谱峰,且各色谱峰相对保留时间差异小,这为小叶榕干浸膏及其制剂的整体质量控制提供了一定的依据,并能反映其药效成分^[24]。建立小叶榕质量控制方法,提高其质量标准,有利于小叶榕药材来源的筛选和生产工艺优化,保证小叶榕相关药品质量和治疗效果,从而在长

远上产生更多的市场效益。

5 讨论

中医药治疗疾病具有悠久的历史和丰富的经验,小叶榕作为我国岭南常用中草药,也具有很长的应用历史和明确的治疗效果^[9],是咳特灵片、咳特灵胶囊等著名中成药的主要成分,在市场上占绝对优势。小叶榕含有的化学成分复杂,目前已知有 200 多种,但其药理活性研究多使用小叶榕粗提物,无法准确反映其化学成分与药理药效之间的明确关系,限制了小叶榕资源的开发及质量控制水平的提升^[2]。中药化学成分的分离和鉴定是中药现代化的基础,中药化学成分的研究则是中药开发利用的关键。因此,系统建立小叶榕有效成分及指纹图谱,促进其质量标准能准确反映其量效关系,从而为后续小叶榕的药效开发奠定扎实的基础,同时,结合现代药物化学和药理学,对小叶榕化学成分的药理活理作用进行深入研究,建立小叶榕化学成分和药理活性数据库,能更清晰直观地反映其药效作用机制,促进小叶榕药物活性资源的充分开发和市场化,从而造福人类社会。

参考文献

- [1] 吴晓萍. 小叶榕叶的活性成分及质量标准研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
- [2] 刘敏, 何孟璐, 梅瑜, 等. 药用植物小叶榕研究进展 [J]. 广东农业科学, 2020, 47(06): 15-22.
- [3] 刘力恒, 王立升, 王天文, 等. 小叶榕化学成分及药理活性的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2008(02): 390-392.
- [4] 高展旺, 张昕, 莫尊汇, 等. 小叶榕干浸膏小鼠单次给药毒性的安全性研究 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(03): 265-269, 274.
- [5] 陈敬民, 袁志林, 吴超伟, 等. 榕树须总黄酮的抗血栓作用 [J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(10): 69-70.
- [6] 谢冬惠, 徐静, 李治明, 等. 小叶榕气生根总酚酸和总黄酮含量测定及其抗氧化活性比较 [J]. 热带生物学报, 2016, 7(03): 373-375.
- [7] 江蓓, 韩伟立, 张庆文, 等. 小叶榕气生根化学成分研究 [J]. 中药材, 2012, 35(06): 904-908.
- [8] Kalaskar M G, Surana S J. Pharmacognostic and phytochemical studies on Ficus Microcarpa L. fil [J]. Ancient science of life, 2012, 32(2): 107.
- [9] 佟永薇. 黄酮类化合物提取方法的研究及展望 [J]. 食品研究与开发, 2008(07): 188-190.
- [10] 何诗能, 张清, 谭珍媛, 等. 三萜类化合物结构修饰及活性研究进展 [J/OL]. 化学试剂: 1-11 [2023-04-02].
- [11] 田丽婷, 马龙, 堵年生. 齐墩果酸的药理作用研究概况 [J]. 中国中药杂志, 2002(12): 9-11, 26.
- [12] 张静, 鲍颖霞, 秦飞, 等. 小叶榕药效学初步考察 [J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(03): 407-411.
- [13] 方道硕. 小叶榕叶总黄酮的抗炎镇痛作用研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(39): 3673-3675.
- [14] 邝凯铭, 吴宙光. 复方小叶榕含片的镇痛和抗炎作用的实验研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(18): 16-18.
- [15] 李彦文, 孙志蓉, 李志勇, 等. 小叶榕镇咳祛痰及

抗炎药理作用研究[J].时珍国医国药,2010,21(11):3041-3042.

[16] 黄洋,邵慧凯,李康,等.小叶榕叶抗炎成分分析及活性评价[J].中成药,2014,36(06):1227-1233.

[17] 秦飞,卢棚德,高展旺,等.小叶榕干浸膏对大鼠慢性支气管炎的防治作用及其机制研究[J].中南药学,2019,17(11):1838-1841.

[18] 胡海容,高展旺,卢棚德,等.小叶榕对过敏性哮喘豚鼠模型的药效作用及其机制研究[J].中国药师,2019,22(09):1602-1606.

[19] 黄洋,李康,邵慧凯,等.小叶榕叶对LPS诱导的RAW264.7巨噬细胞NO和TNF- α 的影响[J].中药新药与临床药理,2014,25(02):124-127.

[20] Awad N E, Seida A A, Hamed M A, et al. Hypolipidaemic and antioxidant activities of *Ficus microcarpa* (L.) in hypercholesterolemic rats[J]. Natural Product Research, 2011, 25(12): 1202-1207.

[21] 黄群,周峰,黄新.福州小叶榕叶总黄酮对DPPH自由基的清除作用[J].福建中医药大学学报,2012,22(04):40-42.

[22] 刘妮,肖会泉,沈海容,等.小叶榕水提物对HBsAg和HBeAg体外抑制作用的实验研究[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(08):486-487,490.

[23] Hassan H A, Abdelmohsen U R, Aly O M, et al. Potential of *Ficus microcarpa* metabolites against SARS-CoV-2 main protease supported by docking studies[J]. Natural Product Research, 2022, 36(4): 994-998.

[24] 员荣,孙丽丽,管淑玉,等.小叶榕干浸膏及咳特灵胶囊的HPLC指纹图谱研究及LC-Q-TOF-MS成分分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(03):57-62.

作者简介:胡文爽(1997-),女,广州人,汉族,硕士,主要从事药品质量管理和检验;