

清热解毒药白桦皮研究进展

许晨曦¹, 刘哲²

(1. 长春医学高等专科学校 药品食品学院, 长春 130031; 2. 郑州大学 药物研究院, 郑州 450001)

摘要: 从主要化学成份、提取工艺、药理研究等几个方面对白桦皮做了较为详尽的阐述, 介绍了白桦皮等近年来的研究进展。白桦皮中的有效成分具有抗肿瘤以及抗 HIV 等多种生物活性, 其自然资源丰富, 具有较大的研究价值。同时也指出了白桦皮现阶段的研究空白以及不足之处, 为将来的研究方向做出一定程度上的指导。

关键词: 白桦皮; 白桦脂醇; 白桦脂酸

中图分类号: TU398 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-4939 (2018) 02-0123-06

白桦皮为桦木科植物白桦 (*Betula platyphylla* suk.) 的干燥柔软的树皮。白桦在我国分布广泛东北、西北、西南和内蒙古自治区等地均有产出^[1]。春季剥皮, 除去杂质, 晒干即得。味苦性平, 具有清热解毒、舒筋活络、止咳、利湿的功效, 内用可治疗急性扁桃体炎、支气管炎、肺炎、肠炎痢疾、肝炎、急性乳腺炎, 外用可治疗烧烫伤, 痈疔肿毒^[2-3]。《本草纲目》中记载: 白桦树皮可治疗疥疮、黄疸、乳痈等疾病^[4]。白桦树皮富含白桦脂醇、白桦脂酸等多种有效成分, 在抗肿瘤、抗病毒等诸多方面都有较高的生理活性。但白桦皮尚未被 2015 版中国药典所收录, 相关研究也比较零散。本文从主要化学成份、提取工艺、药效研究等多面对白桦皮进行了综述, 为对白桦皮的科学研究提供参考。

1 化学成分

1.1 三萜类

有研究显示, 白桦皮中含有多种五环三萜类

化合物, 其中有属于羽扇烷类结构的白桦脂醇、白桦脂酸, 属于齐墩果烷结构的齐墩果酸, 以及属于达玛烷结构的达玛烯二醇等。这些三萜类化合物随不同的季节其含量也有较显著的变化, 利用高效液相色谱法以及紫外分光光度法测得, 在每年的生长季节当中, 白桦树枝皮中三萜类化合物积累高峰基本为每年 7 月至 9 月, 其中白桦脂酸与齐墩果酸量均在 9 月份含量最高, 分别为 8.34 与 37.51 mg/g; 达玛烯二醇在 8 月份量最高, 为 14.18 mg/g; 白桦脂醇含量达峰时间最早, 为每年 7 月^[5]。这些规律对于白桦皮资源的合理应用有着重要的参考价值。

孙宏^[6]等人利用香草醛-高氯酸可以与三萜类化合物发生化学反应而显色的原理 (反应温度为 70℃, 反应时间为 15 min), 用白桦脂醇作为对照品, 以分光光度法对白桦皮中的总三萜类化合物进行了含量测定。结果显示, 体系最大吸收波长为 $\lambda=551$ nm, 白桦皮中三萜类物质平均含量为 133.4 mg/g。此方法操作相对简单, 仪器较为常

收稿日期: 2017-12-13

作者简介: 许晨曦 (1989—), 男, 沈阳人, 硕士, 助教, 研究方向: 中药化学。

规,可操作性以及重复性均较好,是开发白桦皮资源的良好检测方法。

1.2 挥发油类

白桦皮挥发油为淡黄色有特殊香味的油状液体,含量约为 0.28%。郝文辉^[7]等人采用气相色谱-质谱连用的方法,对白桦皮挥发油的成分进行了研究,共发现了 29 种化合物,约占挥发油总量的 94.75%。其中脂肪族含氧化合物所占比例最高,达 61.44%,主要成分为 2-氧代丙酸,含量约为 53.54%;萜类化合物所占比例也较高,含量约为 21.04%,共检出的 6 种萜类化合物,除了 α -柠檬烯是单萜类化合物以外,其它萜类均为倍半萜,其中以 α -金合欢烯的含量最高。

1.3 鞣质类

李敬芬^[8-9]等人的研究显示,白桦皮水溶性成分中含有多种鞣质类化合物,经红外、质谱以及核磁共振等方法鉴定,检出了缩合鞣质 B₁、缩合鞣质 B₂、(+)-儿茶素以及(-)-表儿茶素等鞣质类成分。

1.4 甾体类化合物

王建华^[10]等人对白桦皮进行乙醚回流提取,硅胶柱色谱分离,经薄层、红外、质谱以及核磁等方法鉴定,分离得到 β -谷甾醇。

2 有效成分提取

2.1 白桦脂醇的提取

卢福强^[11]等人以白桦树皮为原料,用 95%乙醇回流提取两次,再上硅藻土柱、乙酸乙酯洗脱进行精制纯化,最终得到的样品经 HPLC 检验白桦脂醇的含量达到 98%以上,而且此工艺适合药用大规模生产。

丁为民^[12]等人使用均匀设计法优化超临界二氧化碳萃取桦树皮中桦木醇的工艺,考察了温度、压力以及萃取时长对白桦脂醇产率的影响,利用 HPLC 法测定了白桦脂醇含量。结果显示,

在温度为 32℃、压力为 8 MPa、萃取时间为 1 h、二氧化碳流量为 20 kg/h 的条件下,白桦脂醇的产率为 16.96%,萃取物中白桦脂醇的所占比例为 74.88%。此方法提取仪器成本虽相对较高,产率较低,但提取过程较为环保,仍具有一定的应用前景。

韩世岩^[13]等人以乙醚为溶剂,利用索氏提取法对白桦皮进行提取,得到淡黄色的粗白桦脂醇,产率为 34.52%。再分别用四氢呋喃-石油醚、四氢呋喃-丙酮、四氢呋喃-95%乙醇以及四氢呋喃-苯进行纯化,经熔点测定以及 HPLC 检测发现以四氢呋喃-苯进行纯化的效果最佳,纯化后的纯度为 94.53%。

2.2 白桦脂酸的提取

陆静^[14]等人对比了索氏提取法以及超声提取法提取白桦皮中白桦脂酸的效果。取白桦皮粗粉 5g 两份,第一份用 100 mL 甲醇超声提取三次每次 20 min,第二份用索氏提取器提取三次,每次 60 min,温度为 85℃。通过 HPLC 进行含量检测,发现索氏提取法的提取效果优于超声提取法。

3 药效研究

3.1 抗真菌作用

研究显示,白桦皮经石油醚脱脂的甲醇提取物具有体外抗真菌活性。白桦皮对不同菌种的最小抑菌浓度值范围为 0.313 ~ 10.000 mg/mL,其中对于对粉红聚端孢霉、黄萎轮枝霉效果尤其明显,最小抑菌浓度分别为 0.625 与 0.313 mg/mL^[15]。

3.2 降血脂

左红香^[16]等人以昆明小鼠为研究对象,以腹腔注射蛋黄乳液为造模方式,发现白桦皮的乙醇提取物可以降低高脂血症小鼠血清中 TC、TG、LDL-C 水平,同时提高血清中 HDL-C 的活性(与模型组比较, $P < 0.05$),从而起到良好的降血脂作用。

3.3 祛痰止咳

李敬芬与王建华^[9-17]等人用浓氨引咳法以及酚红排泄法制造小鼠的咳嗽模型与多痰模型,再以从白桦皮中提取得到的羽扇豆醇、白桦脂醇、缩合鞣质 B₁ 以及缩合鞣质 B₂ 对小鼠进行治疗,与空白对照组进行比较,发现给药后小鼠的咳嗽次数显著降低 ($P<0.01$), 酚红排出量明显增高 ($P<0.01$)。表明羽扇豆醇、白桦脂醇、缩合鞣质 B₁ 以及缩合鞣质 B₂ 是白桦皮祛痰止咳的重要有效成分。

3.4 抗氧化

寇智斌^[18]等人检测了桦树皮的甲醇提取物对 1, 1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基的清除率,以及对于 Fe³⁺ 的还原活性。结果表明,桦树皮的甲醇提取物以及两个阳性对照品 2, 6-二叔丁基对甲酚和 VC 对 1, 1-二苯基-2-三硝基苯肼的 IC₅₀ 分别为 0.43、0.09 和 0.21 mg/mL, FRAP 值分别为 1.54 ± 0.012 、 4.54 ± 0.028 和 5.76 ± 0.041 mmol/g。表明桦树皮的甲醇提取物对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基具有较为良好的清除作用,同时对于 Fe³⁺ 具有较强的还原性,说明桦树皮的甲醇提取物具有较好的抗氧化活性。

3.5 保肝

徐立新^[19]等人以灌服四氯化碳为造模方式、以水飞蓟素为阳性药物,探究了白桦脂酸对急性肝损伤 ICR 小鼠的治疗作用。其结果显示,白桦脂酸可以明显降低由四氯化碳导致的肝损伤小鼠血清中的丙二醛、白介素以及肿瘤坏死因子含量 ($P<0.01$), 同时升高超氧化物歧化酶含量 ($P<0.01$), 说明白桦脂酸具有良好的保护急性肝损伤作用。

狄英波与张桂英^[20-21]等人以灌服乙醇浓度为 40% 的白酒为造模方式,以益肝灵为阳性药物,探究了白桦脂醇对酒精性肝损伤 SD 大鼠的治疗效果。其结果显示中、高剂量的白桦脂醇均可以降低酒精性肝损伤大鼠血清中的丙氨酸氨基转移酶、

天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶以及 γ -谷氨酰转移酶的活性,同时还降低血清中的甘油三酯与总胆固醇的含量,与模型组比较 $P<0.01$ 。此外高剂量的白桦脂醇还可以升高酒精性肝损伤大鼠肝脏匀浆液中的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽-S-转移酶的活性,使还原性谷胱甘肽的含量升高,丙二醛的含量降低与模型组比较 $P<0.05$;高剂量的白桦脂醇还能够改善肝脏组织脂肪样变以及坏死,其效果与阳性药物类似。

3.6 抗肿瘤

张广美^[22]等人使用 MTT 法、荧光染色法以及蛋白印迹法检测了白桦酯醇对于卵巢 SKOV3 肿瘤细胞的生长抑制率、细胞凋亡率以及 Caspase-3 表达的影响。研究表明,白桦酯醇可以使得 SKOV3 细胞的凋亡率升高,同时使 Caspase-3 的表达增多,其 IC₅₀ 为 143.5 μ g/mL,而且细胞抑制率随着用药浓度的升高而升高,呈现出时间与剂量的依赖性。其作用原理可能是其阻止了 G₀/G₁ 期细胞向 G₀/G₁ 期的转变,使癌细胞所合成的 RNA、蛋白质与其他所需的前体物质有所减少,进而使癌细胞的增殖速度变慢甚至停止。

宋添添^[23]等人通过给昆明小鼠注射肝癌细胞 H22 建立肿瘤小鼠动物模型,再用白桦脂醇灌胃 10 天进行治疗,结果显示白桦脂醇可以使肿瘤重量明显减轻 ($P<0.05$),使得脾指数、胸腺指数、T 淋巴细胞转化率以及 NK 细胞杀伤活性明显上升 ($P<0.05$)。说明激活免疫器官、强化 T 淋巴细胞的转化功能以及增强 NK 细胞的杀伤活性是白桦脂醇发挥抗肿瘤作用的重要机制。

王开祥^[24]等人使用了紫染色法与 RT-PCR 等方法,探究了白桦脂醇以及白桦脂酸对于人宫颈癌细胞 HeLa、人乳腺癌细胞 MCF-7 以及人乳腺癌细胞 ZR 的影响。其结果显示白桦脂醇和白桦脂酸均能够抑制肿瘤细胞生长,尤其是 HeLa 细胞与 MCF-7 细胞,且有浓度依赖性,其中白桦脂酸的

作用强于白桦脂醇。白桦脂酸还可以使得 MCF-7 细胞凋亡,同时诱导其 p21mRNA 和 p53mRNA 的表达升高,但对于 Bcl-2mRNA 和 BaxmRNA 的表达无明显作用。说明损伤细胞 DNA 与抑制细胞周期是白桦脂酸诱导 MCF-7 细胞凋亡的作用机制之一。

时文波^[25]等人则通过对细胞凋亡情况、线粒体膜电位以及 Caspase-3 活性的检测,研究了白桦脂酸对于人乳腺癌细胞 MCF-7 的作用。其结果显示,白桦脂酸可以诱导 MCF-7 肿瘤细胞凋亡(与空白组比较, $P < 0.01$)、降低其线粒体的膜电位(与空白组比较, $P < 0.01$)、增强调节下游凋亡相关蛋白 Caspase-3 的活性(与空白组比较, $P < 0.05$),从而达到抑制 MCF-7 肿瘤细胞的生长与增殖的作用。

3.7 抑制黑色素

闫姝^[26]等人通过噻唑蓝法、氢氧化钠裂解法、多巴氧化法、逆转录-聚合酶链式反应法等重要方法检测了白桦脂醇对于 A375 细胞的作用,发现白桦脂醇可以降低 A375 细胞的活性(与空白组比较, $P < 0.05$),减少 A375 细胞合成黑色素(与空白组比较, $P < 0.01$),降低 A375 细胞酪氨酸酶的活性(与空白组比较, $P < 0.05$),降低酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白-1 以及酪氨酸酶相关蛋白-2 的表达(与空白组比较, $P < 0.05$),以及 ERK1、ERK2 和 JNK2 mRNA 的表达(与空白组比较, $P < 0.05$),从而起到良好的抑制黑色素的作用。

3.8 降血糖

李佳琳^[27]等人利用蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 生物活性导向分离法,从白桦皮正己烷提取物中分离得到了羽扇烯酮、羽扇豆醇等 7 个羽扇豆烷型三萜类化合物,同时发现这 7 种三萜类化合物均能够对胰岛素信号传递过程中起负调控作用的蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 产生不同程度的抑制作用,IC₅₀ 为 4.1~13.6 $\mu\text{mol/L}$,其中以羽扇豆醇的作用最强。

3.9 抗 HIV

近年来国外文献^[28-29]多次报道白桦皮中有效成分具有良好的抗 HIV 的活性,其作用机制与抑制 H9 淋巴细胞中的艾滋病病毒复制以及抑制病毒与细胞膜的结合有关。另有研究结果显示^[30],白桦脂酸以及白桦脂醇的同系物同样具有一定的抑制 HIV 的作用,其作用机制与干扰艾滋病病毒生命循环的后期阶段有关。艾滋病作为现代医学尚未能够治愈的疾病,虽有鸡尾酒疗法可以控制病情,但用药种类多副作用较大。白桦皮中有效成分以及其衍生物可以为抗 HIV 药物的研发提供大量有用资源,具较大的研究价值。

4 小结

白桦在中国分布广泛,为山区分布的耐寒树种,自然资源较为丰富,其中含有的白桦脂酸、白桦脂醇等化合物具有抗肿瘤等多种重要的活性,其药用资源有待进一步开发。近年来国内对于白桦中有效成分的抗肿瘤研究较为广泛,对于止咳祛痰、清热解毒等白桦皮的传统功效研究较少。此外,国外报道白桦中的有效成分有较强的抗 HIV 活性,但国内对此报道相对较少,这些药用价值均有待进一步研究与开发。

参考文献:

- [1] 徐东铭,徐亚娟,周秋丽,等.长白山植物药基础研究与开发[M].长春:吉林科学技术出版社,2015:469-473.
- [2] 吉林省卫生局.吉林省药品标准[M].敦化:敦化县印刷厂,1977:267.
- [3] 滕崇德,李继瓚,杨懋琛,等.桦树皮[J].山西医药杂志,1976(S1):44.
- [4] 李时珍.本草纲目[J].呼和浩特:内蒙古人民出版社,2008:529-530.
- [5] 苏欣,尹静,孙建广,等.白桦植株中三萜前体及不同三萜分支产物积累特征[J].中草药,2013,44(24):3534-3539.
- [6] 孙宏,张泽.分光光度法测定白桦三萜类物质总量

- [J]. 南京林业大学学报 (自然科学版), 2005 (1): 110-112.
- [7] 郝文辉, 孙志忠, 王洋, 等. 白桦树皮挥发油成分的研究 [J]. 现代应用药学, 1997 (5): 18-20.
- [8] 李敬芬, 王旭, 周淑晶. 桦树皮化学成分研究 [J]. 中药材, 1998 (2): 83-85.
- [9] 李敬芬, 王建农, 顾士平. 白桦皮多酚类成分及其药理活性的研究 [J]. 中成药, 1997 (7): 35-36.
- [10] 王建华, 黄文哲, 张增辉, 等. 桦树皮镇咳祛痰有效成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 1994 (5): 268-271.
- [11] 卢福强, 魏凯. 白桦脂醇的提取纯化工艺研究 [J]. 黑龙江科技信息, 2014 (2): 54.
- [12] 丁为民, 王洋, 阎秀峰, 等. 均匀设计法优化桦木醇的超临界二氧化碳萃取工艺 [J]. 林产化学与工业, 2007 (3): 63-66.
- [13] 韩世岩, 方桂珍, 李珊珊, 等. 四氢呋喃-苯混合溶剂法分离纯化桦木醇 [J]. 林产化学与工业, 2005 (S1): 129-132.
- [14] 陆静, 王敏, 徐凤玲, 等. 桦树皮中白桦脂酸和白桦脂醇的提取与含量测定 [J]. 科技视界, 2015 (30): 48-49.
- [15] 刘志芹, 张庆云, 宋丽杨, 等. 白桦皮和白桦叶体外抗真菌作用研究 [J]. 天津药学, 2004 (3): 3-4.
- [16] 左红香, 郑光浩. 白桦树皮提取物的降血脂作用研究 [J]. 北华大学学报 (自然科学版), 2012, 13 (1): 65-67.
- [17] 王建华, 黄文哲, 张增辉, 等. 桦树皮镇咳祛痰有效成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 1994 (5): 268-271.
- [18] 寇智斌, 徐凤玲, 何林林, 等. 桦树皮甲醇提取物的体外抗氧化活性研究 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25 (1): 26-28.
- [19] 徐立新, 严丽军. 白桦脂酸对 CCl₄ 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33 (6): 618-622.
- [20] 狄英波, 张桂英, 吴光健, 等. 白桦脂醇对大鼠酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2009, 35 (2): 210-213.
- [21] 张桂英, 吴光健, 王宝贵, 等. 白桦脂醇对大鼠酒精性肝损伤保护作用 [J]. 中国公共卫生, 2009, 25 (3): 378-379.
- [22] 张广美, 姜梅, 王春梅, 等. 白桦脂醇对 SKOV3 肿瘤细胞凋亡作用的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28 (9): 1809-1811.
- [23] 宋添添, 牟瑛, 张桂英. 白桦脂醇的体内抗肿瘤作用及机制 [J]. 世界中医药, 2014, 9 (7): 916-918.
- [24] 王开祥, 张慧, 郑克岩, 等. 白桦脂酸体外抗肿瘤的活性和机制 [J]. 吉林大学学报 (理学版), 2009, 47 (3): 622-627.
- [25] 时文波, 甘为, 黄雪莲. 白桦脂酸诱导乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡的机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31 (6): 39-43.
- [26] 闫姝, 牛春影, 徐红丹, 等. 白桦脂醇对 A375 细胞黑素合成及相关细胞信号通路调控机制的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (10): 92-96.
- [27] 李佳琳, 李娜, 张楠, 等. 白桦树羽扇豆烷型三萜类化合物与抑制 PTP1B 活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26 (9): 1398-1401.
- [28] WEN Z M, MARTIN D E, BULLOCK P, et al. Glucuronidation of anti-HIV drug candidate bevirimat: identification of human UDP-glucuronosyltransferases and species differences [J]. Drug Metab Disp, 2007, 35: 440-448.
- [29] FUJIOKA T, KASHIWADA Y, et al. Anti-AIDS agents. Betulinic acid and platonic acid as anti-HIV principles from Syzgium claviflorum, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids [J]. J Nature Products, 1994, 57 (2): 243-247.
- [30] MENG J, DOYLE M P, ZHAO T, et al. Food microbiology. fundamentals and frontiers, American Society for Microbiology Press, Washington, D.C [J]. Enterohemorrhagic Escherichia, 2001: 327-336.

Research on heat-clearing and detoxicating medicine *Betula playphylla* suk.: A review

XU Chen-xi¹, LIU Zhe²

(1. College of Pharmaceutical and Food Science, Changchun Medical College, Changchun 130031, China; 2. Institute of Drug Discovery & Development, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: *Betula playphylla* suk., a drug with heat-clearing, detoxicating and damp-removing effects, is a medicinal material collected in the local drug standards of Jilin province. In this study, the authors summarized the researches on the chemical constituents, extraction technology and pharmacological analysis of *Betula playphylla* suk. With anti-tumor and anti-HIV ingredients and rich natural resource, *Betula playphylla* suk. has great research value. Meanwhile, some problems of the research are put forward in this paper.

Key words: *Betula playphylla* suk.; betulin; betulinic acid

(责任编辑: 鞠衍清)

(上接第 122 页)

Effects of lanthanum on liver and kidney development of offspring rats at different growth period

HUANG Ya-li, ZHU Rui, YU Zi-bo, LI Yi-cui, LIU Bei-bei, ZHENG Lin-lin

(School of Medicine, Eastern Liaoning University, Dandong 118003, China)

Abstract: To investigate the effects of lanthanum exposure on the development of liver and kidney of offspring rats. 32 Wistar female rats were randomly divided into control group and low, medium and high lanthanum exposed group. The concentration of lanthanum chloride in drinking water was 0%, 0.25%, 0.5% and 1.0%, respectively. Offspring rats exposed to lanthanum by blood circulation of their mother and sucking milk before weaning, and exposed to lanthanum by self-drinking water after weaning. Eight rats from each litters in each groups were randomly selected on the 14 th day, 28 th day and 42 nd day after birth. The liver and kidney were weighed and the organ coefficient was calculated. The body weight of the offspring in each dose group increased continuously, and the body weight of the offspring was not different at 14 d, 28 d and 42 d after birth ($P > 0.05$). The liver weight and liver coefficient of the offspring were not statistically different ($P > 0.05$) at 14 d and 28 d. On the 42 nd da, the weights of liver in lanthanum groups were larger, but there was no statistical difference ($P > 0.05$), the liver coefficient of 0.5% LaCl_3 group was higher than that of the control group ($P > 0.05$). and the liver coefficient of 1.0% LaCl_3 group was higher than that of the other three groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the weight of kidneys in different dose groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the renal coefficient of the offspring from 14 d and 28 d. On the 42nd day, the renal coefficient of 0.25% LaCl_3 group and 0.5% LaCl_3 group were all higher than that of the control group ($P > 0.05$), and the renal coefficient of 1.0% LaCl_3 group was significantly higher than that of the other three groups ($P > 0.05$). It suggested that the developments of liver and kidney of offsprings were affected by the increasing and the prolongation of lanthanum exposure, and the organ coefficient increased with the increasing of lanthanum dose.

Key words: lanthanum; liver; kidney; organ coefficient; growth and development

(责任编辑: 鞠衍清)