

甜茶木姜叶柯及其主要活性成分三叶苷药理作用研究进展

刘鸿基¹, 曾琛悦¹, 曾霞¹, 黄钰婷¹, 谢炜城¹, 罗丹琪¹, 马鸿雁¹, 汤丹^{1,2,3}

(1. 广东药科大学中药学院, 广东 广州 510006; 2. 国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点实验室, 广东 广州 510006; 3. 广东省中药质量工程技术研究中心, 广东 广州 510006)

摘要: 木姜叶柯 *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun, 又名多穗石柯 *Lithocarpus polystachyus* Rehd., 俗称甜茶, 属于药食同源中药, 集药、茶、食、糖多种用途于一体。木姜叶柯富含三叶苷、根皮苷、根皮素等二氢查尔酮类成分。本文综述了木姜叶柯及其主要成分三叶苷在调节糖脂代谢、抗炎、抗衰老与抗氧化应激、神经保护和保肝等药理作用方面的国内外研究进展, 以为甜茶木姜叶柯的后续研究与综合开发利用提供依据。

关键词: 木姜叶柯; 三叶苷; 药理作用; 研究进展

中图分类号: R282.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3653(2024)03-0129-07

DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2024031102

Progress on pharmacological effects of sweet tea *Lithocarpus litseifolius* and its main active components trilobatin

LIU Hongji^{1#}, ZENG Chenyue^{1#}, ZENG Xia¹, HUANG Yuting¹, XIE Weicheng¹, LUO Danqi¹, MA Hongyan^{1*}, TANG Dan^{1,2,3*}
(1. School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Key Laboratory of Digital Quality Evaluation of Chinese Materia Medica of State Administration of TCM, Guangzhou 510006, China; 3. Engineering Technology Research Center for Chinese Materia Medica Quality of Guangdong Province, Guangzhou 510006, China)

*Corresponding author TANG Dan, Email: tdpharm@126.com; MA Hongyan, Email: hongyan203@126.com

Abstract: *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun., also known as *Lithocarpus polystachyus* Rehd., commonly known as sweet tea, is a traditional Chinese medicine with homology of medicine and food, which integrates medicine, tea, food and sugar. *L. litseifolius* is rich in dihydrochalcones such as trilobatin, phloridzin and phloretin. This paper reviews the research progress of *L. litseifolius* and its main component trilobatin in regulating glucose and lipid metabolism, anti-inflammatory, anti-aging and anti-oxidative stress, neuroprotection and liver protection, in order to provide a basis for the follow-up research and comprehensive development and utilization of *L. litseifolius*.

Key words: *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun.; trilobatin; pharmacological effects; research progress

木姜叶柯 *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun. 又名多穗石柯 *Lithocarpus polystachyus* Rehd., 俗称甜茶, 为壳斗科柯属常绿阔叶树种。木姜叶柯集药、茶、食、糖多种用途于一体, 为药食同源中药, 有“树上虫草”美誉, 叶、根、茎、果均可入药, 《中华本

草》、《中药大辞典》、《全国中草药汇编》等本草典籍记载其性平, 味甘, 归肝经, 叶能清热解毒、生津止渴、利湿化痰、祛风止痒、降压, 根能滋补肝肾、祛风除湿, 茎能祛风除湿、活血止痛, 果能和胃降逆、滋阴补肾^[1-3]。木姜叶柯叶已先后被收载于《江苏省中

收稿日期: 2024-03-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(82374177); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202310573009)

共同第一作者: 刘鸿基(2001—), 男, 本科生, Email: 1922643533@qq.com; 曾琛悦(2002—), 女, 本科生, Email: 416286879@qq.com

通信作者: 汤丹(1983—), 男, 博士, 副研究员, 主要从事中药药效物质基础与作用机制研究, Email: tdpharm@126.com;

马鸿雁(1981—), 女, 博士, 副教授, 主要从事中药质量控制研究, Email: hongyan203@126.com。

药材标准》(2016年版)、《广西壮族自治区瑶药材质量标准》(2021年版)和《湖南省中药饮片炮制规范》(2021年版)等标准,主治消渴、湿热泻痢、肺热咳嗽、眩晕、皮肤瘙痒等。木姜叶柯民间常用其嫩叶做成“甜茶”饮用,茶用历史悠久,最早可追溯至南北朝刘宋景平元年(公元423年)重庆缙云山建寺时^[4],迄今已有1600年历史;唐代陆羽的茶学巨著《茶经》亦有记载;2017年,其嫩叶(芽)被国家卫计委批准为新食品原料。

木姜叶柯分布广泛,资源丰富,目前已突破由纯野生转为人工栽培的技术瓶颈。其主要生长区域位于我国长江以南各省海拔400 m以上的低山丛林,特别是湖南、江西、重庆等省市分布较为集中,广西、贵州、浙江、福建、江苏、广东等省区次之。此外,在东南亚的泰国和印度等地亦有分布^[5]。研究发现,木姜叶柯发挥药理作用的主要活性成分是黄酮类成分,也是目前研究最广泛的一类成分,主要分布于叶部位。何维维等^[6]对木姜叶柯的化学成分进行了系统的总结,报道目前从木姜叶柯中已分离、鉴定的黄酮类化合物共计71个、三萜类化合物共计36个,其中二氢查尔酮类成分三叶苷(~30%)、根皮苷(~3%)和其苷元根皮素是木姜叶柯的主要成分^[7]。经检索国内外文献,目前关于根皮苷、根皮素的药理作用研究进展的文献较多^[8-9],报道了其抗癌、抗糖尿病、抗肥胖等多种用途,然而关于木姜叶柯和主要成分三叶苷药理作用的系统性综述尚属不足。本文综述了木姜叶柯及其主要成分三叶苷在调节糖脂代谢、抗炎、抗衰老与抗氧化应激、神经保护和保肝等药理作用方面的国内外研究进展,以期对甜茶木姜叶柯的进一步深入研究和高值化综合利用提供依据。

1 木姜叶柯及三叶苷的药理作用

1.1 调节糖脂代谢

木姜叶柯对于调节糖脂代谢具有重要的影响。周才杰^[10]研究发现,木姜叶柯总提取物通过促进脂肪细胞凋亡,激活脂肪组织中的信号转导与转录激活因子3和P38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,从而改善高糖高脂饲料喂养的SD雄性大鼠的瘦素抵抗和胰岛素抵抗,从而起到干预肥胖大鼠瘦素抵抗的作用。赵亚^[11]研究发现,木姜叶柯水提取物可以减轻营养性肥胖小鼠和遗传性肥胖小鼠的体质量,改善葡萄糖与脂质代谢相关的肝脏、胰腺病变,其作用机制是通过激活肝脏中p38-MAPK蛋白,负向调节抑制雷

帕霉素靶点复合物1的表达,抑制其下游效应蛋白PK1的磷酸化,从而改善肥胖小鼠的糖脂代谢异常。Wang等^[12]研究木姜叶柯叶提取物对由高糖高脂饲料联合注射链脲佐菌素(STZ)诱导的雄性小鼠2型糖尿病的影响,发现能显著增加小鼠的葡萄糖摄取和肝糖原合成,同时也诱导肝脏糖异生和氧化应激水平下降;首次将肝糖原代谢与肝组织葡萄糖通量联系起来,并与体质量、肝脏氧化应激和脂质水平等相关联。黄庆等^[13]也发现,木姜叶柯乙醇提取物能明显降低由高脂高糖饲料联合注射STZ(60 mg/kg)所致2型糖尿病雄性KM小鼠的血糖,其作用机制可能是通过升高肝糖原、改善脂质代谢与提高抗氧化水平,以达到对糖尿病的治疗作用。

黄酮类是木姜叶柯目前研究得最多的一类化学成分,也是发挥药理作用的主要活性成分。韦宝伟等^[14]采用遗传性高血糖小鼠及链脲菌素诱发高血糖大鼠模型,发现木姜叶柯总黄酮能显著改善高血糖大小鼠的血糖水平和糖耐量。陈敬民等^[15]研究发现,木姜叶柯总黄酮提取物不仅能显著改善db/db小鼠多饮多食的糖尿病症状,降低空腹血糖值,还能改善胰岛 β 细胞功能受损,增强早期相胰岛 β 细胞的胰岛素分泌能力;同时通过减少肠道L细胞损伤、保护其分泌胰高血糖素样肽-1的功能以及增加胰岛 β 细胞数量、糖负荷早期相 β 细胞的胰岛素分泌能力和增强胰岛 β 细胞功能,从而改善糖尿病。同时,Shen等^[16]研究发现木姜叶柯三叶苷可以通过肠道菌群抗肥胖,并预测高脂饮食诱导肥胖的潜在调节机制。王晋飞^[17]通过建立高脂高糖饲料联合注射STZ(0.1 mL/10 g)所致的雄性KM小鼠2型糖尿病模型,发现木姜叶柯总黄酮类提取物能够诱发小鼠的胰岛素分泌,且能改善糖异生和脂质代谢紊乱,其作用机制主要是通过促进小鼠胰岛 β 细胞对葡萄糖的吸收,促使胰岛 β 细胞ATP敏感钾通道关闭,从而促进胰岛素分泌。

三叶苷是木姜叶柯中主要活性成分,为二氢查尔酮类化合物,具有调节糖脂代谢的药理作用。Wang等^[12]研究发现,三叶苷显著增加T2DM小鼠的葡萄糖摄取和肝糖原合成,同时诱导肝脏糖异生和氧化应激下降。Shi等^[18]研究发现,三叶苷对KK-Ay糖尿病小鼠的抗2型糖尿病作用,其作用机制是通过激活Nrf2/ARE(nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element)信号通路和调节胰岛素信号转导通路,从而表现出抗2型糖尿病作用。Fang等^[19]利用 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶体外酶活性,证明三叶苷对 α -葡萄糖苷酶、 α -淀粉酶活

性具有抑制作用,其作用机制主要是通过抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶,从而控制餐后血糖。Wang等^[20]证明三叶苷可减弱葡萄糖摄取作用,通过利用INS-1大鼠胰腺 β 细胞系,原代培养小鼠胚胎纤维母细胞(MEF)细胞、HepG2细胞,发现其作用机制主要是作为SGLTs的新型抑制剂。Liu等^[21]利用棕榈酸处理的C₂C₁₂肌管细胞和ob/ob小鼠模型来研究三叶苷对葡萄糖摄取和胰岛素抵抗的影响,结果显示三叶苷降低空腹血糖和胰岛素含量,改善胰岛素抵抗的作用机制是通过增强胰岛素受体底物1和苏氨酸蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)的磷酸化,恢复GLUT4的表达和转位,从而显著改善胰岛素抵抗。本课题组^[22]对木姜叶柯中三叶苷等二氢查尔酮类进行了系统综述和荟萃分析,表明其可以通过调节糖脂代谢、氧化/羰基应激和炎症水平等防治糖尿病。

1.2 抗炎作用

多项研究发现,木姜叶柯提取物以及主成分三叶苷具有抗炎作用。He等^[23]利用3%葡聚糖硫酸钠诱导BABL/c小鼠溃疡性结肠炎,发现其提取物对溃疡性结肠炎具有改善和预防作用,机制可能是通过调节肠道菌群激活丁酸G蛋白偶联受体介导的抗炎信号,同时抑制HDAC3/NF- κ B(histone deacetylase3/nuclear factor Kappa-B)炎症信号,从而起到预防作用。木姜叶柯主成分三叶苷单体同样具有良好的抗炎作用。刘丹^[24]发现,木姜叶柯中三叶苷成分能够增强SOD和GSH的活性,减少MDA含量,降低IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和提高IL-10的含量,进而发挥改善溃疡性结肠炎的作用。范小龙等^[25]研究发现,三叶苷对LPS(0.1 mg/kg)诱导BALB/c雌鼠的炎症反应具有一定的保护作用,作用机制可能是显著抑制LPS诱导的小鼠血清中TNF- α 和IL-6的分泌,降低肝组织中TNF- α 和IL-6的表达水平。Li等^[26]研究发现,三叶苷对肥胖-高血糖小鼠炎症具有改善作用,推测作用机制是通过调节Mir375-介导的脂肪酸结合蛋白4在脂肪细胞中的表达改善炎症反应。

三叶苷对细胞单体也具有一定的抗炎作用。Fan等^[27]研究发现,三叶苷抑制脂多糖(LPS)诱导的RAW264.7巨噬细胞中促炎细胞因子,包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的mRNA表达和分泌,作用机制可能是通过抑制NF- κ B信号通路抑制LPS诱导的炎症反应。基于三叶苷具有抗炎作用,Hermes等^[28]通过杜氏肌肉营养不良模型,发现三叶苷能显著增加营养不良动物的肌肉力量,降低血清肌酸激酶水平,使

坏死肌纤维、炎症区和NF- κ B减少,使再生纤维数量增加,纤维总直径增大。

1.3 抗衰老与抗氧化应激作用

木姜叶柯提取物及其主成分具有良好的抗衰老与抗氧化应激作用。李胜华等^[29]发现木姜叶柯总黄酮能明显提高四氯化碳肝损伤小鼠肝、肾组织中SOD、CAT和GSH的含量,并且降低MDA的含量。张慧康等^[30]研究木姜叶柯提取物对线虫的抗氧化应激和抗衰老作用,发现木姜叶柯有效延长了线虫的寿命,作用机制可能是与提升生物体内抗氧化酶活有关。同时,Li等^[31]发现三叶苷通过激活DAF16/SIRT3/SKN1(decay accelerating factor16/monoclonal antibody to sirtuin 3/)信号通路,阻碍了秀丽隐杆线虫的自然衰老,延长了线虫的寿命,还改善了秀丽隐杆线虫的抗氧化酶和耐热性。

Gao等^[32]研究显示木姜叶柯水提液对氧化应激诱导的SH-SY5Y细胞损伤有保护作用,其机制至少部分与其抗氧化能力和通过线粒体Sirt3信号传导途径的功能有关。沈海亮^[33]研究发现三叶苷显著降低肥胖造成的机体MDA和PC含量的增加,增加机体内抗氧化酶的活力和含量,机制可能是与上调Nrf2基因的表达、增强机体抗氧化能力、维持体内氧化/抗氧化系统的平衡有关。黄庆等^[13]研究发现木姜叶柯提取物可以增加SOD、GSH活性,降低MDA含量,通过增强2型糖尿病小鼠抗氧化能力,降低细胞损伤程度,并进一步减轻氧化应激损伤。Gao等^[34]采用过氧化氢诱导的神经元样PC12细胞氧化应激模型研究三叶苷的神经保护作用,结果表明三叶苷通过介导mtROS稳态AMPK/Nrf2/Sirt3信号通路对氧化应激诱导的神经元凋亡发挥有益作用。Xiao等^[35]研究结果首次证明,三叶苷可以通过介导Nrf2/ARE/ferroptosis轴来减轻运动引起的疲劳诱导的氧化应激。

1.4 神经保护作用

木姜叶柯提取物及其主成分具有良好的神经保护作用。周准等^[36]将木姜叶柯乙醇提取物用于Neuro-2a细胞,并观察木姜叶柯提取物对细胞分化的影响。结果表明,木姜叶柯乙醇提取物可能通过激活Erk1/2和Akt信号通路,显著提高Neuro-2a细胞的分化率,同时促进神经突的生长。在脑缺血防治方面,Gao等^[37]利用大脑中动脉闭塞诱导局灶性脑缺血,结果发现三叶苷不仅能显著抑制大鼠大脑中动脉闭塞后的神经炎症和氧化应激损伤,还能有效减轻原代培养星形胶质细胞的氧和葡萄糖剥夺/

复氧损伤。Feng 等^[38]发现三叶苷能通过靶向 MMP9 和抑制 APOE4/CypA/NF- κ B 轴阻止缺血再灌注引起的血脑屏障功能障碍。以上结果表明,三叶苷通过 TLR4、Nrf2 和 Sirt3 调控神经炎症和氧化反应,预防脑 I/R 诱导的神经炎症和氧化损伤,具有强大的神经保护作用。罗颖等^[39]发现甜茶中三叶苷可促进 PC12 细胞增殖。Shen 等^[40]研究发现,通过激活 Nrf2/抗氧化反应元件(ARE)通路,三叶苷对异氟醚诱导的小鼠海马神经元 HT22 细胞神经毒性有保护作用。同时,Chen 等^[41]研究发现,通过激活 ROS/p38/caspase3 依赖途径能有效保护 Ab25-35 诱导的神经细胞死亡。周芮萱等^[42]研究发现,三叶苷对 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸诱导的人神经母细胞瘤细胞 (SHSY5Y) 损伤具有保护作用,机制可能是参与调控 NR2B 亚单位及凋亡相关蛋白的表达,降低 NR2B 蛋白与促凋亡蛋白 Bax 的表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。

三叶苷对阿尔兹海默症有明显的改善作用。Ding 等^[43]研究发现,三叶苷可有效减少阿尔茨海默症 (alzheimer's disease, AD) 小鼠模型中的神经元丢失,缓解突触变性和改善记忆缺陷,作用机制是通过抑制 TLR4-MYD88-NF κ B 通路来抑制胶质细胞活化,从而导致炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 减少。Gao 等^[44]研究发现,三叶苷可以通过激活 SIRT3/SOD2 信号通路抑制 A β 25-35 诱导的 HMGB1 乙酰化,从而改善 AD 的认知障碍。蔡云辉^[45]发现甜茶乙醇提取物可以延长 AD 模型线虫的寿命,抑制线虫的瘫痪,促进线虫的记忆能力和神经元敏感性,并有效抑制 AD 模型线虫体内 ROS 的产生降低体内 MDA 含量,增加 SOD 含量,同时还能降低 AD 模型线虫体内 A β 的积累和沉积。同时,Wang 等^[46]通过体内外研究发现,三叶苷通过直接抑制 A β 沉积和 tau 过度磷酸化,间接消除氧化应激、炎症和细胞凋亡,从而防止神经元组织损伤。Huang 等^[47]发现三叶苷可以通过介导 SIRT7/VEGFA 信号通路促进大鼠脑微血管内皮细胞增殖,显著减轻神经功能损害,且增强脑缺血半暗带的卒中后新血管生成和新形成的功能性血管。

1.5 保肝作用

在肝损伤方面,木姜叶柯提取物及其主要成分三叶苷对肝损伤有改善作用。Yang 等^[48]研究发现,木姜叶柯水提取物能通过抑制 PI3K/Akt 介导的凋亡信号通路和 NF- κ B 介导的信号通路,对乙酰氨基酚诱导的肝毒性起到保护作用。刘晓东等^[49]研究

发现木姜叶柯总黄酮提取物对 CCl₄ 诱导的急性肝细胞损伤具有保护作用,作用机制是减轻氧化应激水平,降低炎症因子水平,调控 ROS/NLRP3/IL-1 β 信号通路从而改善肝损伤。雷鸣等^[50]发现,木姜叶柯水提取物能显著促进 L-02 细胞增殖,作用机制可能与增加细胞周期调控蛋白 cyclinD1 和 CDK4 表达,以及上调 HGF/c-Met 信号通路有关。Lei 等^[51]研究发现木姜叶柯水提取物通过激活 AKT 和 ERK1/2 相关通路介导的细胞周期刺激,从而促进 HL7702 细胞增殖,证实水提取物对 HL7702 肝细胞增殖的促进作用。

Hou^[52]等研究发现三叶苷能改善氨基半乳糖/LPS 诱导的暴发性肝衰竭,抑制 TLR4/NLRP3/pyroptosis 通路和半胱天冬酶 3 依赖性凋亡通路,同时减少过量的细胞和线粒 ROS 产生,增强线粒体生物合成。李曦等^[53]研究发现三叶苷能够通过降低转氨酶水平,减少炎症因子的产生和氧化应激明显改善 *D*-氨基半乳糖/LPS 诱导的小鼠急性肝损伤;同时,三叶苷对人正常肝细胞 L-02 具有促增殖作用,其机制可能与调控 HGF/c-Met 信号途径有关。本课题组^[54]近期研究发现,三叶苷可以通过抑制 NLRP3 炎症小体激活来减少炎症和细胞焦亡,从而改善糖尿病合并非酒精性脂肪肝。

1.6 其他药理作用

木姜叶柯及主成分三叶苷除以上药理作用,还具有抗肿瘤、抗病原微生物、改善骨质疏松、保护肾脏等作用。Lin 等^[55]发现木姜叶柯水提取物对体外培养的人乳腺癌细胞具有潜在的细胞毒性和凋亡作用,抑制体内肿瘤生长,活性机制可能与通过上调 PPAR γ 、Bax 和 caspase-3 基因的 mRNA 和蛋白表达以及下调细胞周期蛋白 D1 和 Bcl-2 基因的表达而诱导癌细胞凋亡有关。Wang 等^[56]研究发现三叶苷具有抗肿瘤作用,三叶苷通过降低吉非替尼耐药性肺癌细胞中 NF- κ Bp65 和 I κ B- α 的组成型磷酸化而抑制 NF- κ B 的活性,从而诱导细胞凋亡并减弱对吉非替尼耐药的肺癌细胞的干细胞表型。胡云杨^[57]发现木姜叶柯活性提取物除了能够靶向抑制部分细菌活性外,还能抑制细菌生物膜形成。Yin 等^[58]首次报道了三叶苷具有广泛的抗 HIV 活性靶向性,当与其他抗逆转录病毒药物联合使用时,三叶苷显示出对抗 HIV-1 感染的协同作用。Kim 等^[59]研究发现三叶苷具有改善骨质疏松的作用,作用机制主要是通过下调破骨细胞标志基因和信号蛋白、骨吸收蛋白的表达,增加血清 OPG/RANKL (osteoprotegerin/

receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)比值,从而抑制破骨细胞的分化和骨吸收。Duan等^[60]研究发现三叶苷可通过调节AKT/MAPK信号通路和细胞凋亡来减轻顺铂诱导的肾毒性。Hou等^[61]研究发现,木姜叶柯提取物有降压作用,机制可能与调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和抗氧化系统,以及调节皮肤微循环有关。

2 总结与展望

木姜叶柯作为一种药食同源的中药材,历经1600年的应用历史,药理作用广泛,安全性高。二氢查耳酮类成分是木姜叶柯发挥药效的关键活性成分群之一,包括三叶苷、根皮苷和根皮素等。木姜叶柯及其主要成分目前也越来越受到关注,相关研究日益增多,特别是在药理活性方面国内外学者取得了一系列研究成果。本文查阅国内外相关文献,系统梳理了木姜叶柯及其主要成分三叶苷的最新药理作用研究进展,主要包括调节糖脂代谢、抗炎、抗衰老与抗氧化应激、神经保护和保肝等,其中糖脂代谢领域研究占据主导地位。

然而,目前关于木姜叶柯及其主要成分三叶苷药理的研究仍存在以下不足:(1)迄今为止,对木姜叶柯药理作用研究较多的是其黄酮类化合物对糖脂代谢的作用,尤其对木姜叶柯抗糖尿病方面进行了大量研究,但具体作用机制尚不明确,仍有较大研究空间,同时也可在防治糖尿病并发症方面进行更深入、系统的研究。(2)对黄酮类成分的研究主要集中于老叶含量丰富的根皮苷成分,而对嫩叶中主要成分三叶苷的研究相对较少,其他药用部位根茎果等涉及少;其次,木姜叶柯还含有三萜、多糖等成分,现阶段研究对这些成分的关注低、研究少,其功能并未得到充分的开发与利用。(3)本草典籍记载木姜叶柯性平,味甘,归肝经,能清热解毒、生津止渴、祛风除湿止痒、滋补肝肾,主治消渴、湿热泻痢、肺热咳嗽、眩晕、皮肤瘙痒等,提示木姜叶柯对肠道疾病、高血压、皮肤病等多种病症应该也具有较好的效果,然而其传统功效相关的药理研究却涉及较少。

木姜叶柯丰富的生物活性物质及药理功能逐渐受到研究者的关注,已在医药、食品、化妆品等领域展现出广泛的应用前景,但目前对木姜叶柯的研究与认识仍尚浅,其开发应用尚处于初级阶段。绝大部分以木姜叶柯为原料开发的产品为别样茶类或袋泡茶等初级产品,少量开发为食品添加色素及甜味剂,缺少深层次研究和高附加值产品如功能食

品、化妆品、保健食品、中成药等的开发。为充分利用甜茶木姜叶柯这一天然药食两用资源,应加大基础研究和应用开发的力度和深度,以期促进甜茶木姜叶柯资源的高质量产业化和高值化综合开发。

参考文献:

- [1] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:430-431.
- [2] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 2014:1324-1325.
- [3] 王国强. 全国中草药汇编:第2卷[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2014: 463.
- [4] 重庆市北碚区志编纂委员会. 重庆市北碚区志[M]. 重庆:科学技术文献出版社, 1989.
- [5] 林协全, 汪其双, 覃兴化, 等. 甜茶“木姜叶柯”本草考证[J]. 福建农林大学学报(自然科学版), 2023, 52(6):785-792.
- [6] 何维维, 黄傲, 唐雪阳, 等. 木姜叶柯化学成分与药理作用及质量评价研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20(11):2648-2657.
- [7] QIAN Z, LEI Q, TANG D, et al. Rapid and green quantification of phloridzin and trilobatin in *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Chun (sweet tea) using an online pressurized liquid extraction high-performance liquid chromatography at equal absorption wavelength method[J]. Anal Methods, 2024, DOI: 10.1039/d4ay00170b.
- [8] WANG X, ZHANG S, LIU Y, et al. Targeting of sodium-glucose cotransporters with phlorizin inhibits polycystic kidney disease progression in Han: SPRD rats[J]. Kidney Int, 2013, 84(5):962-968.
- [9] JIA Z, XIE Y, WU H, et al. Phlorizin from sweet tea inhibits the progress of esophageal cancer by antagonizing the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2021, 46(1):137.
- [10] 周才杰. 多穗柯和根皮苷干预肥胖大鼠瘦素抵抗的信号转导机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [11] 赵亚. 多穗柯对肥胖小鼠糖脂代谢干预机制及药效成分分析研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [12] WANG J F, HUANG Y M, LI K X, et al. Leaf extract from *Lithocarpus polystachyus* Rehd. promote glycogen synthesis in T2DM mice[J]. PLoS One, 2016, 11(11):e0166557.
- [13] 黄庆, 梁玉琼, 杨雨谋, 等. 多穗柯叶醇提物改善Ⅱ型糖尿病小鼠糖脂代谢及氧化应激的作用[J]. 现代食品科技, 2023, 39(4):49-54.
- [14] 韦宝伟, 刘布鸣, 曾宪彪, 等. 木姜叶柯总黄酮对大小鼠血糖和糖耐量的影响[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(1):19-22.
- [15] 陈敬民, 李燕婧. 多穗柯总黄酮对db/db小鼠胰高血糖素样肽-1分泌的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(10):79-82.
- [16] SHEN H, HUANG L, DOU H, et al. Effect of trilobatin from *Lithocarpus polystachyus* Rehd on gut microbiota of obese rats induced by a high-fat diet[J]. Nutrients, 2021, 13(3):891.
- [17] 王晋飞. 多穗柯叶片提取物降低T2DM小鼠血糖机理的研究[D]. 北京: 北京林业大学, 2017.
- [18] SHI Y L, ZHANG Y P, LUO H, et al. Trilobatin, a natural food additive, exerts anti-type 2 diabetes effect mediated by

- Nrf2/ARE and IRS-1/GLUT2 signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:828473.
- [19] FANG H L, LIU M L, LI S Y, et al. Identification, potency evaluation, and mechanism clarification of α -glucosidase inhibitors from tender leaves of *Lithocarpus polystachyus* Rehd[J]. *Food Chem*, 2022, 371:131128.
- [20] WANG L, LIU M, YIN F, et al. Trilobatin, a novel SGLT1/2 inhibitor, selectively induces the proliferation of human hepatoblastoma cells[J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3390.
- [21] LIU M, WANG L, LI X, et al. Trilobatin ameliorates insulin resistance through IRS-AKT-GLUT4 signaling pathway in C₂C₁₂ myotubes and ob/ob mice[J]. *Chin Med*, 2020, 15:110.
- [22] CHEN X M, YANG W Q, WANG X, et al. Effects of natural dihydrochalcones in sweet tea (*Lithocarpus polystachyus*) on diabetes: a systematical review and meta-analysis of animal studies[J]. *Food Funct*, 2022, 13(11):5899-5913.
- [23] HE X Q, LIU D, LIU H Y, et al. Prevention of ulcerative colitis in mice by sweet tea (*Lithocarpus litseifolius*) via the regulation of gut microbiota and butyric-acid-mediated anti-inflammatory signaling[J]. *Nutrients*, 2022, 14(11):2208.
- [24] 刘丹. 木姜叶柯甜茶的抗溃疡性结肠炎活性及其潜在作用机制[D]. 成都:成都大学, 2023.
- [25] 范小龙, 董华强, 张英慧, 等. 多穗柯三叶苷对脂多糖诱导小鼠炎症反应的保护作用[J]. *食品科学*, 2014, 35(21):186-189.
- [26] LI X, WU Y, JIANG X, et al. Trilobatin ameliorates inflammatory response by regulating the miR375-Mediated fatty acid binding protein 4 expression in adipocytes[J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2023, 33(1):214-221.
- [27] FAN X, ZHANG Y, DONG H, et al. Trilobatin attenuates the LPS-mediated inflammatory response by suppressing the NF- κ B signaling pathway[J]. *Food Chem*, 2015, 166: 609-615.
- [28] HERMES T A, FRATINI P, NASCIMENTO B G, et al. Trilobatin contributes to the improvement of myopathy in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Int J Exp Pathol*, 2024, 105(2):75-85.
- [29] 李胜华, 伍贤进, 曾军英. 多穗柯中总黄酮的体内和体外抗氧化研究[J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(9):731-735.
- [30] 张慧康, 马佳波, 司奇, 等. 基于线虫模型的木姜叶柯抗氧化应激及抗衰老作用[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(12):363-370.
- [31] LI N, LI X, SHI Y L, et al. Trilobatin, a component from *Lithocarpus polystachyus* Rehd., increases longevity in *C. elegans* through activating SKN1/SIRT3/DAF16 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 655045.
- [32] GAO J, XU Y, ZHANG J, et al. *Lithocarpus polystachyus* Rehd. leaves aqueous extract protects against hydrogen peroxide-induced SH-SY5Y cells injury through activation of Sirt3 signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(6): 3485-3494.
- [33] 沈海亮. 多穗柯三叶苷对高脂饮食诱导的肥胖大鼠的减肥作用及机理研究[D]. 重庆:西南大学, 2021.
- [34] GAO J, LIU S, XU F, et al. Trilobatin protects against oxidative injury in neuronal PC12 cells through regulating mitochondrial ROS homeostasis mediated by AMPK/Nrf2/Sirt3 signaling pathway[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11:267.
- [35] XIAO R, WEI Y, ZHANG Y, et al. Trilobatin, a naturally occurring food additive, ameliorates exhaustive exercise-induced fatigue in mice: involvement of Nrf2/ARE/Ferroptosis signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:913367.
- [36] 周准, 王衣清, 彭瑶, 等. 多穗柯甜茶乙醇提取物对 Neuro-2a 细胞分化的影响[J]. *怀化学院学报*, 2019, 38(5):5-12.
- [37] GAO J M, CHEN N N, LI N, et al. Neuroprotective effects of trilobatin, a novel naturally occurring sirt3 agonist from *Lithocarpus polystachyus* Rehd., mitigate cerebral ischemia/reperfusion injury: involvement of TLR4/NF- κ B and Nrf2/Keap-1 signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33(2):117-143.
- [38] FENG L, LI Y, LIN M, et al. Trilobatin attenuates cerebral ischemia/reperfusion-induced blood-brain-barrier dysfunction by targeting MMP9: The legend of a food additive[J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(7):1005-1027.
- [39] 罗颖, 黄帅, 杨雪彬, 等. 木姜叶柯老叶根皮苷的抗氧化及抑菌活性研究[J]. *中国食品添加剂*, 2021, 32(2):51-57.
- [40] SHEN T, SHANG Y, WU Q, et al. The protective effect of trilobatin against isoflurane-induced neurotoxicity in mouse hippocampal neuronal HT22 cells involves the Nrf2/ARE pathway[J]. *Toxicology*, 2020, 442:152537.
- [41] CHEN N, WANG J, HE Y, et al. Trilobatin protects against A β (25-35)-induced hippocampal HT22 cells apoptosis through mediating ROS/p38/Caspase 3-Dependent pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:584.
- [42] 周芮萱, 马松涛, 蒋刚. 三叶苷对 N-甲基-D-天冬氨酸诱导的人神经母细胞瘤细胞损伤的保护作用[J]. *安徽医药*, 2019, 23(10): 1926-1929.
- [43] DING J, HUANG J, YIN D, et al. Trilobatin alleviates cognitive deficits and pathologies in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:3298400.
- [44] GAO J M, ZHANG X, SHU G T, et al. Trilobatin rescues cognitive impairment of Alzheimer's disease by targeting HMGB1 through mediating SIRT3/SOD2 signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2482-2494.
- [45] 蔡云辉. 多穗石柯叶乙醇提取物对 SH-SY5Y 细胞和 AD 模型线虫的保护作用研究[D]. 长沙:中南林业科技大学, 2023.
- [46] WANG Y K, HU S Y, XIAO F Y, et al. Dihydrochalcones in sweet tea: biosynthesis, distribution and neuroprotection function[J]. *Molecules*, 2022, 27(24): 8794.
- [47] HUANG F, LUO L, WU Y, et al. Trilobatin promotes angiogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury via SIRT7/VEGFA signaling pathway in rats[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(7):2940-2951.
- [48] YANG J Y, ZHONG Y T, HAO W N, et al. The PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways are involved in the protective effects of *Lithocarpus polystachyus* (sweet tea) on APAP-induced oxidative stress injury in mice[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(31):18044-18053.

- [49] 刘晓东, 温雯静, 赵志军. 多穗柯总黄酮对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 医药导报, 2020, 39(12):1626-1630.
- [50] 雷鸣, 徐应淑, 徐凡, 等. 多穗石柯化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6):176-180.
- [51] LEI M, CHEN N, XU Y, et al. *Lithocarpus polystachyus* (Sweet Tea) water extract promotes human hepatocytes HL7702 proliferation through activation of HGF/AKT/ERK signaling pathway[J]. Chin Herb Med, 2022, 14(4):576-582.
- [52] HOU F Q, WU X Y, GONG X M, et al. Trilobatin rescues fulminant hepatic failure by targeting COX2: involvement of ROS/TLR4/NLRP3 signaling[J]. Phytomedicine, 2023, 120: 155059.
- [53] 李曦, 高健美, 龚其万, 等. 三叶苷对人正常肝细胞 L-02 增殖作用的研究[J]. 遵义医科大学学报, 2021, 44(2):153-158.
- [54] ZHANG Z T, HE W J, DENG S M, et al. Trilobatin alleviates non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet plus streptozotocin-induced diabetic mice by suppressing NLRP3 inflammasome activation[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 933: 175291.
- [55] LIN C, WANG L, WANG H, et al. *Lithocarpus polystachyus* REHD leaf aqueous extract inhibits human breast cancer growth *in vitro* and *in vivo*[J]. Nutr Cancer, 2014, 66(4):613-24.
- [56] WANG L, XU Z, WEI Y, et al. Trilobatin induces apoptosis and attenuates stemness phenotype of acquired gefitinib resistant lung cancer cells via suppression of NF- κ B pathway[J]. Nutr Cancer, 2022, 74(2):735-746.
- [57] 胡云扬. 木姜叶柯化学成分分析及其黄酮类活性成分代谢研究[D]. 南京:中南大学, 2024.
- [58] YIN S, ZHANG X, LAI F, et al. Trilobatin as an HIV-1 entry inhibitor targeting the HIV-1 Gp41 envelope[J]. FEBS Lett, 2018, 592(13): 2361-2377.
- [59] KIM S C, Kim H J, Park G E, et al. Trilobatin ameliorates bone loss via suppression of osteoclast cell differentiation and bone resorptive function *in vitro* and *in vivo*[J]. Life Sci, 2021, 270:119074.
- [60] DUAN Y Y, MI X J, SU W Y, et al. Trilobatin, an active dihydrochalcone from *Lithocarpus polystachyus*, prevents cisplatin-induced nephrotoxicity via mitogen-activated protein kinase pathway-mediated apoptosis in mice[J]. ACS Omega, 2022, 7(42):37401-37409.
- [61] HOU S Z, XU S J, JIANG D X, et al. Effect of the flavonoid fraction of *Lithocarpus polystachyus* Rehd. on spontaneously hypertensive and normotensive rats[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(2):441-447.

(责任编辑:陈翔)

美国FDA批准 Wainua(eplontersen)治疗转甲状腺素蛋白介导淀粉样变性多发性神经病

美国FDA于2023年12月21日批准Wainua(eplontersen, CAS登记号1637600-16-8)用于成人治疗转甲状腺素蛋白介导淀粉样变性多发性神经病(polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis)。

Wainua是1种转甲状腺素蛋白导向的反义寡核苷酸类药物,其有效成分是eplontersen sodium(CAS登记号2131025-75-5)。

Wainua为1月1次皮下注射剂,单剂剂量45 mg/0.8 mL,最常见的毒副作用有维生素A水平下降或缺乏、呕吐,由阿斯利康公司(Astra Zeneca Pharmaceuticals LP)研发。

(来源:美国FDA政府公告,2023-12-21 夏训明编译)

美国FDA批准 Filsuvez(birch triterpenes)治疗营养不良型和交界型大疱性表皮松解症

美国FDA于2023年12月18日批准Filsuvez(birch triterpenes)用于成人及年满6月龄以上的儿童治疗营养不良型和交界型大疱性表皮松解症(dystrophic and junctional epidermolysis bullosa)引起的创伤。其副作用有局部过敏和皮肤反应,包括荨麻疹和皮炎。

Filsuvez是一种10%外用凝胶,由德国Lichtenheldt GmbH公司研制生产。

(来源:美国FDA政府公告,2023-12-18 夏训明编译)