

## ◆特邀专稿◆

## 钩藤的药理作用及临床应用研究进展\*

谭桂玉, 万凌云, 张坤, 彭凤, 韦树根\*\*

(广西壮族自治区药用植物园, 广西道地药材高品质形成与应用重点实验室/广西中药材良种繁育技术创新中心, 广西南宁 530023)

**摘要:**钩藤(*Uncaria rhynchophylla*)是广西区域特色药材品种之一,具有息风定惊、清热平肝的功效,药用历史悠久。钩藤生物碱是钩藤的主要药效成分,对缓解药物成瘾、阿尔茨海默症、高血压等疾病具有显著功效,其方药天麻钩藤饮、复方钩藤降压片等在临床上广泛应用。随着现代医学研究技术的进步,钩藤生物碱及其方药的治病机理正在不断被发现。本文收集近十年钩藤相关研究文献,以钩藤的药效物质为基础,总结钩藤生物碱及其方药的药理研究成果,分析钩藤的临床应用情况,以期为钩藤的新药研发或新应用提供理论借鉴。

**关键词:**钩藤;生物碱;药理;临床应用

中图分类号:R285 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2024)01-0001-08

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20240417.001

钩藤是我国传统中药,具有悠久的药用历史和显著的药效,始载于陶弘景的《名医别录》,是茜草科 Rubiaceae 钩藤属 *Uncaria* 植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla*、大叶钩藤 *U. macrophylla*、毛钩藤 *U. hirsuta*、华钩藤 *U. sinensis* 或无柄果钩藤 *U. sessilifrutus* 的干燥茎钩,历版《中华人民共和国药典》均记载钩藤味甘、性凉,具息风定惊、清热平肝等功效,为钩藤片、正天丸、天麻钩藤颗粒、脉君安片等诸多著名中成药的主要原料药和中药配方的常用药。在一些

国家和地区,钩藤还被用于生产保健品和食品,效果为广大群众所认可。

钩藤具有广泛的药用价值和潜力,在医药和保健领域都有较好的发展前景。近十年我国钩藤的药理作用及临床应用研究成果不断涌现,阐释了钩藤在治疗心脑血管相关疾病的机制,构建了钩藤作用的分子调控网络,揭示了钩藤有效性的深层机理,为钩藤的安全、正确使用奠定了基础。本文通过整理上述研究成果,以钩藤的药效物质为基础,总结近十年我国钩藤药理

收稿日期:2023-10-26

修回日期:2023-12-20

\*国家自然科学基金项目(82360753、81903752),广西自然科学基金项目(2019GXNSFBA185026),广西科技重大专项项目(桂科AA22096021),广西特色药材关键技术研究推广项目(GZKJ2314),广西药用植物园科研基金项目(桂药基202013)和广西中药材品质创新研究团队项目(GZKJ2305)资助。

【第一作者简介】

谭桂玉(1986—),博士,副研究员,主要从事药用植物生理研究,E-mail:tanguiyu@126.com。

【\*\*通信作者简介】

韦树根(1980—),博士,研究员,主要从事分子生药学研究,E-mail:weishugen2@163.com。

【引用本文】

谭桂玉,万凌云,张坤,等.钩藤的药理作用及临床应用研究进展[J].广西科学,2024,31(1):1-8.

TAN G Y, WAN L Y, ZHANG K, et al. Research Progress of Pharmacological Action and Clinical Application of *Uncaria rhynchophylla* [J]. Guangxi Sciences, 2024, 31(1): 1-8.

作用及临床应用研究成果, 以期为钩藤的新药研发及新应用提供理论借鉴。

## 1 钩藤的药效物质基础

钩藤生物碱是钩藤的主要药效成分, 是钩藤作用于疾病靶标蛋白的主要物质, 也是钩藤发挥治疗作用的基础。如表 1 所示, 钩藤生物碱包括氧化类吲哚生物碱和非氧化类吲哚生物碱两大类型<sup>[1]</sup>。钩藤碱(Rhynchophylline)、异钩藤碱(Isorhynchophylline)、去氢钩藤碱(Corynoxine)和异去氢钩藤碱(Isocorynoxine)属于氧化类吲哚生物碱单体成分, 其分子结构中包含 2 个六元环和 2 个五元环。其中, 钩藤碱与异钩藤碱的结构差异在于 C-7 位的手性结构, 钩藤碱为反式(*R*)结构, 而异钩藤碱为顺式(*S*)结构。去氢钩藤碱与异去氢钩藤碱的结构差异亦然。钩藤碱与

去氢钩藤碱、异钩藤碱与异去氢钩藤碱的主要区别则在于 C-20 的取代基为乙烷基或其氧化基团(乙烯基)。缝籽嗪甲醚(Geissoschizine methyl ether)、毛钩藤碱(Hirsutine)和去氢毛钩藤碱(Hirsuteine)属于非氧化类吲哚生物碱单体成分, 其分子结构由 3 个六元环和 1 个五元环构成, 主要结构差异是 C-20 位取代基的氧化性及氧化位。钩藤的主要药效分子结构如图 1 所示。应用分子对接技术研究钩藤生物碱与疾病靶标蛋白的相互作用的结果表明, 钩藤生物碱以五元环上的亚胺基和支链上的氧原子与蛋白氨基酸残基互作<sup>[2,3]</sup>, 此为氧化类和非氧化类钩藤生物碱的共同结构。尽管分子对接预测结果仍需试验验证, 但亚胺基和氧原子极可能是钩藤生物碱的主要药效基团, 后续新药研发可重点关注这两个基团。

Table 1 Differences of chemical structures of the main effective ingredients in *U. rhynchophylla*

类型 Type	活性成分 Active ingredient	CAS 号 CAS Number	分子量 Molecular weight	C-7	C-20
Oxidized indole alkaloids	Rhynchophylline	76-66-4	384.47	<i>R</i>	-ethyl
	Isorhynchophylline	6859-01-4	384.46	<i>S</i>	-ethyl
	Corynoxine	630-94-4	382.45	<i>R</i>	-vinyl
	Isocorynoxine	51014-29-0	382.19	<i>S</i>	-vinyl
Non-oxidized indole alkaloids	Geissoschizine methyl ether	60314-89-8	366.45		-propene
	Hirsutine	7729-23-9	368.47		-ethyl
	Hirsuteine	35467-43-7	366.46		-vinyl

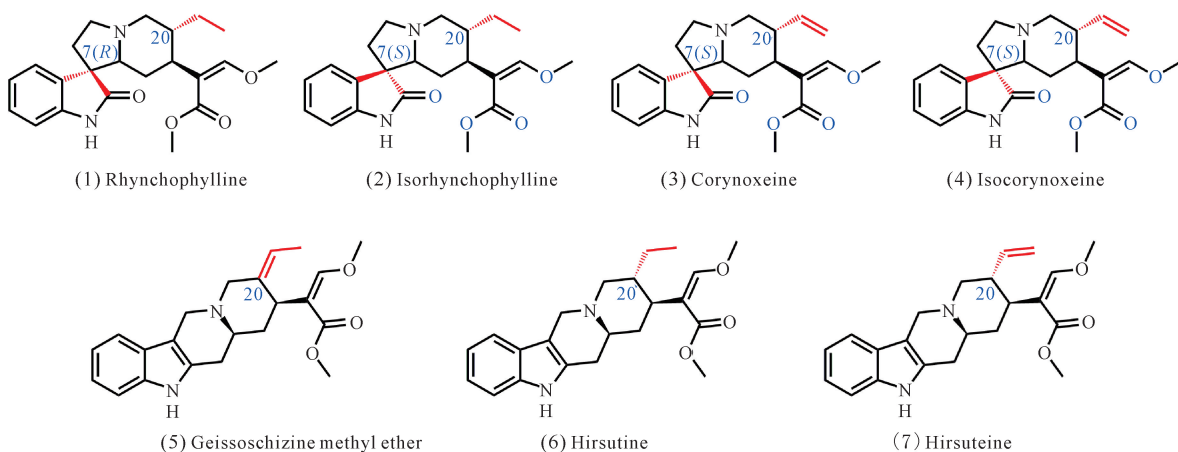


图 1 钩藤主要药效成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of the main effective ingredients in *U. rhynchophylla*

## 2 钩藤生物碱的药理研究

钩藤生物碱的药理研究多利用动物、人体细胞,

或实验动物如大鼠、小鼠、斑马鱼等构建疾病模型, 通过对照组、模型组、给药组和阳性组的对比, 进行表型、生理、基因转录水平、蛋白表达水平等的差异分

析,研究给药组能否将模型组的改变恢复至对照组或阳性组水平,由表及里,深入到疾病相关的分子通路来揭示钩藤的治病机理机制。多年研究表明,各种钩藤生物碱的治疗作用既有相同又有特殊之处,如虽然各钩藤生物碱在高血压调节中均发挥作用,但是目前仅有钩藤碱对药物成瘾有较好的防治效果。

## 2.1 钩藤生物碱

在钩藤的药理研究中,通常采用手煎、醇提等方法提取钩藤生物碱,并以此为整体进行研究。该方法较全面地反映了钩藤的治病机理,但由于药材来源、提取手法的差异,较难实现研究结果的精准复现,提取成分的复杂性也给后续药物研发带来一定挑战。

通过分析近十年发表的文献发现,高血压是钩藤生物碱最重要的研究疾病,研究人员从神经递质代谢紊乱<sup>[4]</sup>、肝功能毒性<sup>[5]</sup>、肝脏脂质代谢变化<sup>[6]</sup>、RhoA/ROCK1 信号通路调节<sup>[7]</sup>、尿液代谢组变化<sup>[8]</sup>、血管内皮功能紊乱<sup>[9]</sup>等方面证明了钩藤对高血压的调节作用。在钩藤生物碱对脑神经的修复作用方面,严瑶瑶等<sup>[10]</sup>证明钩藤生物碱可参与星形胶质细胞的调控作用,降低脑损伤早期癫痫的易感性,具有神经保护作用。值得一提的是,谢竹青<sup>[11]</sup>考察 5 种钩藤生物碱的钠、钾离子通道抑制剂活性时发现,缝籽嗉甲醚具有最强活性,对最大电休克(Maximal Electroshock Seizure, MES)诱导的全身强直阵挛性癫痫发作和 6 赫兹(6-Hz)诱导的难治性癫痫发作表现出较好的抗癫痫活性。两项研究相互补充,共同阐释了钩藤生物碱治疗癫痫的机理。此外,钩藤生物碱可以透过血脑屏障发挥作用,通过抑制氧化应激达到对神经细胞的保护作用,对阿尔茨海默症具有调节作用<sup>[12]</sup>。

## 2.2 钩藤碱

在众多钩藤生物碱单体中,钩藤碱的药理研究最为透彻,其成果占据钩藤生物碱药理研究的半壁江山,涉及的疾病包括脑神经疾病(药物成瘾<sup>[13-17]</sup>、阿尔茨海默症<sup>[18]</sup>、癫痫<sup>[19]</sup>等)、高血压<sup>[20]</sup>、细胞恶性增殖(结肠癌<sup>[21]</sup>、肿瘤<sup>[22]</sup>)、哮喘<sup>[23-25]</sup>、炎症<sup>[26]</sup>、心脏病<sup>[27]</sup>等。其中,相较其他钩藤生物碱,钩藤碱对于药物成瘾的治疗具有独特性。研究人员利用甲基苯丙胺刺激动物造模,发现钩藤碱可以抑制甲基苯丙胺诱导的 NR2B<sup>[13]</sup>或 Glu R1<sup>[16]</sup>蛋白表达升高,恢复血清外泌体 miRNAs 的异常表达<sup>[15,17]</sup>,通过 miR-181a / GABRA1 轴<sup>[14]</sup>或 miR-375-3p/ELAVL4 轴<sup>[17]</sup>的作用减少甲基苯丙胺成瘾,抑制条件性位置偏爱(Conditioned Place Preference, CPP)效应。在治疗哮喘

的药理研究中,王盟团队使用固体脂质纳米颗粒作为给药载体,针对 TGF- $\beta$ 1/Smad<sup>[23,25]</sup>通路和 miR-155/p38MAPK 轴<sup>[24]</sup>分别对细胞模型和小鼠展开研究,发现钩藤碱对哮喘的疗效与其降低气道的炎症反应有关。纳米载药系统是近年来药物研究的热门领域,虽然未见钩藤碱传统给药和纳米颗粒给药效果比较的研究报道,但王盟团队的研究为钩藤碱新型药物的研发提供了理论基础。此外,为克服帕金森病治疗药物的血脑屏障障碍,解决药物在体内停留时间短的问题,研究人员还开发了钩藤碱给药的温敏凝胶、核壳纳米颗粒,药代动力学研究证明钩藤碱温敏凝胶、核壳纳米颗粒的生物利用度和脑靶向性高于口服给药;体外和体内的抗帕金森病作用结果表明,它们可有效修复帕金森病引起的运动功能障碍、氧化应激因子表达水平失调以及正性神经元损伤,为中枢神经系统疾病的靶向治疗提供了新选择<sup>[28,29]</sup>。

## 2.3 异钩藤碱

关于异钩藤碱的药理作用,学者们多从脑神经和高血压两类疾病进行研究。张学等<sup>[30]</sup>、林志秀等<sup>[31]</sup>分别探索了异钩藤碱抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路活化对抑郁症和阿尔茨海默症的作用,结果表明,除其他生理变化外,异钩藤碱能显著降低脑组织中的 p-JNK 蛋白,抑制海马神经元细胞凋亡,改善抑郁;或减轻神经炎症反应,发挥抗阿尔茨海默症功效。广州中医药大学杨蕾团队从 2013 年开始报道异钩藤碱对血管平滑肌细胞时钟基因表达的调节作用<sup>[32-34]</sup>,连续多年的研究表明,异钩藤碱通过 AT1R-Src 信号途径可以调控血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 诱导的血管平滑肌细胞 AT1R、Per2、Bmal1、Clock 基因的昼夜节律,从而影响人体血压变化。此外,田艳鹏<sup>[35]</sup>通过比较代谢组差异发现,异钩藤碱对高血压病肝阳上亢证大鼠产生干预效应可能是通过调节血管内皮舒缩因子(包括 Ang II、ET-1 和 NO)的水平、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统活性、促进 ACE-Ang1-7-mas-AKT 信号通路中相关信号分子及激肽释放酶(Kallicrein, KK)的基因表达、调节血管内皮舒缩因子释放等途径实现。

## 2.4 毛钩藤碱

与其他钩藤生物碱主要针对高血压和脑神经疾病不同,毛钩藤碱的药理研究成果集中于细胞恶性增殖,包括肺癌<sup>[36]</sup>、结肠癌<sup>[37]</sup>、宫颈癌<sup>[38]</sup>和肠道息肉<sup>[39]</sup>。研究人员利用相应的细胞模型,通过

ROCK1/PTEN/PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  通路(肺癌)<sup>[36]</sup>、IL-6/STAT3 通路(结肠癌)<sup>[37]</sup>、Src/STAT3 及 HIF-1 $\alpha$ /上皮间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)信号通路(宫颈癌)<sup>[38]</sup>, 研究毛钩藤碱对癌细胞增殖、迁移及侵袭的抑制, 证明毛钩藤碱可诱导多种癌细胞凋亡, 是治疗癌症的潜在有效药物。对于肠道息肉的治疗, 科研人员认为毛钩藤碱是通过改善肠道菌群结构, 降低肠组织中多种炎症因子和相关蛋白表达水平, 从而抑制小鼠肠道息肉生长<sup>[39]</sup>。

### 3 钩藤方药的药理研究

#### 3.1 钩藤方药的研究热点

钩藤方药的药理研究方法与其生物碱单体的方法一致。它衔接了生物碱单体研究与钩藤临床应用研究, 是钩藤治疗机制机理不可缺少的部分。近十年来, 钩藤方药研究最广泛的是天麻钩藤饮(膏、颗粒), 其次为复方钩藤降压片, 羚羊角与钩藤联用也是研究热点之一。

#### 3.2 钩藤方药的主要药理研究

天麻钩藤饮和复方钩藤降压片均能改善实验动物的高血压症状。其中, 复方钩藤降压片能有效降低高血压病炎症水平<sup>[40-42]</sup>, 下调胸主动脉内皮细胞 MCP-1、MMP-9、p22phox 蛋白水平<sup>[43]</sup>, 提高 IL-10 水平, 抑制血管壁氧化应激, 减轻血管内皮损伤与增生及血管平滑肌细胞增生、迁移, 从而逆转血管重塑<sup>[44, 45]</sup>。天麻钩藤饮对高血压的治疗则可能是通过减少高血压进程中血管内皮损伤, 延缓高血压进展, 保护靶器官<sup>[46]</sup>, 增强 MFN2 表达, 调控衰老相关蛋白表达, 改善氧化应激<sup>[47]</sup>, 提高抗氧化酶活性和调节 NO 与内皮素-1<sup>[48]</sup>。此外, 羚羊角与钩藤联用治疗惊厥值得关注。帅云飞等<sup>[49-51]</sup> 研究表明, 羚羊角与钩藤联合用药可以抑制热性惊厥大鼠脑损伤, 提高海马 NLRP3、ASC、IL-1 $\beta$  及 IL-18 蛋白表达水平, 减轻海马 CA1 区神经细胞病理损伤程度, 该结论与杨仕军<sup>[52]</sup> 的研究结果类似。目前, 方药在治疗药物成瘾、细胞恶性增生方面的研究未见报道。在钩藤方药的高血压等药理研究中, 不同药材配伍后如何发挥作用, 药材之间如何相互协调、促进、抑制, 仍有待解决。

## 4 钩藤的临床应用研究

### 4.1 钩藤临床应用研究方法

钩藤的临床应用研究通常由医院临床研究人员完成, 他们将收治病人采用统一方法进行治疗后, 分析痊愈、有效、无效病人人数, 统计总有效率, 从而说明所用方法的有效性。该方法简单易行, 但缺乏横向比较, 目前已经很少使用。现常用的方法是把收治病人等分为两组: 对照组和观察(治疗)组, 两组病人在不同治疗方法实施后进行相关量表评价, 以二者的差异证明观察组的疗效优于对照组。其中, 钩藤的临床研究还可细分为两类, 第一类以常规西药治疗为对照组, 西药联合加减钩藤方药为观察组; 第二类对照组即为钩藤方药, 观察组为钩藤方药搭配按摩、针灸等辅助手法。两类方法从不同角度证明钩藤方药的人体治疗效果。

### 4.2 钩藤临床应用研究成果

分析近十年钩藤临床应用相关研究成果发现, 2014—2023 年, 每年发表相关文章数为 51—118 篇, 参与研究病人 4 466—9 713 人次; 2014 年发表的相关文章数量最多, 但参与研究的病人较 2016 年少; 2019—2021 年研究数量及参与研究病人有明显下降, 但 2022 年有所回升(图 2)。在所研究的疾病中, 钩藤在高血压相关疾病的临床应用最多, 十年平均占比 59.2%。其中, 2018 年发表的钩藤在高血压相关疾病的临床应用相关文章占当年钩藤临床应用相关文章总量的 68.7%, 为十年内最高, 而十年内最低为 2023 年, 仅有 37.3%, 次低则是 2022 年, 为 50.0%, 说明钩藤在高血压相关疾病的临床研究有减少趋势。另外, 所研究的高血压疾病包括原发性高血压<sup>[53]</sup>、妊娠期高血压<sup>[54]</sup>、中老年高血压<sup>[55]</sup>、肝阳上亢高血压<sup>[56]</sup>、阴虚阳亢高血压<sup>[57]</sup> 等类型。治疗高血压疾病所使用的钩藤药材主要存在于天麻钩藤饮、羚羊角钩藤饮等方药中。临床研究表明, 钩藤方药或其中西医联合用药可以提高临床疗效, 缓解临床症状, 调节血压水平, 安全性较高。在眩晕<sup>[58]</sup>、头痛<sup>[59]</sup>、脑梗<sup>[60]</sup>、帕金森<sup>[61]</sup> 等相关疾病临床研究中, 钩藤的应用也占较大比例, 十年平均占比分别为 12.7%、5.2%、4.3% 和 2.8%。而老年痴呆症<sup>[62]</sup>、中风<sup>[63]</sup>、少儿多动障碍症<sup>[64]</sup>、椎动脉型颈椎病<sup>[65]</sup>、子痫<sup>[66]</sup>、惊厥<sup>[67]</sup> 等疾病则有零星研究。

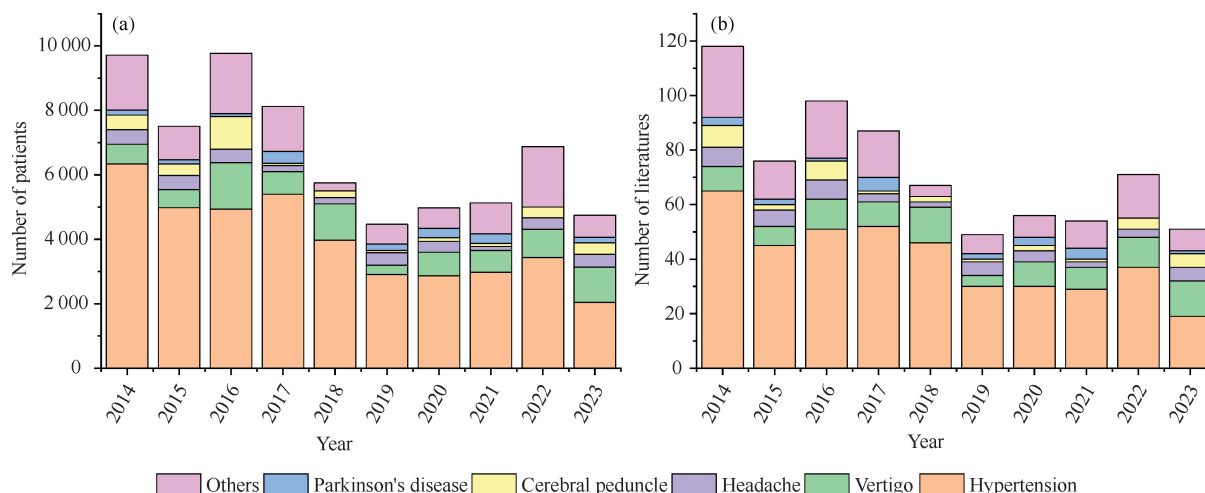


图2 钩藤近十年临床研究文献及收治病人情况

Fig. 2 Situation of clinical research literatures on *U. rhynchophylla* and the situation of patients treated with *U. rhynchophylla* in the past ten years

## 5 展望

钩藤生物碱及其方药具有调节免疫、抗氧化、抑制细胞凋亡等药理作用,具有较高临床应用价值。钩藤生物碱与西药搭配再辅以一定的治疗手法,在高血压、眩晕、帕金森病等方面治疗效果更佳。与国外相比,国内学者对钩藤药理进行了众多疾病的个性化研究,但缺乏共性问题的探索。如针对阿尔茨海默症、帕金森病、癫痫等退行性疾病, Kaneko 等<sup>[68]</sup>发现钩藤碱可以调节干细胞和细胞增殖所需要的细胞内环境,实现干细胞的多能性,从而在阻断退行性疾病信号通路并刺激神经发生上发挥作用,为这些疾病的治疗提供了共同途径。此外,国内研究人员在新技术的应用如空间转录组学<sup>[69]</sup>等也稍滞后于国外。

在过去十年间,无论是钩藤碱单体还是方药,从药理研究到临床应用,医务、科研人员在钩藤治疗高血压方面开展了大量工作,获得了丰硕成果。但随着社会经济的发展,一方面,人们生活水平提高,生活方式发生变化,高血压的控制和治疗已经积累相当多的经验并得到普及;另一方面,一些过去不常见的疾病逐渐成为常见病,急需可靠、有效的治疗手段和药物进行控制。因而,钩藤的研究热点也正逐渐由高血压转向新兴高发疾病。鉴于中药在治疗慢性病方面的优势,以及钩藤自古以来便有温养神经的功用,笔者认为,老年痴呆症、少儿多动障碍症等病程长、西药尚未找到有效靶点的疾病可望成为钩藤治疗研究的下一个焦点。目前,已有少量研究表明钩藤生物碱或其方药对上述疾病有一定的调控作用,尚未有不良反应

报道<sup>[62,70-72]</sup>,但机制机理研究较少,临床应用也需要进一步扩大,以便为更多患者带来新的希望。

近年来,网络药理学研究逐渐盛行,它利用生物信息学的方法,整合方药中不同药材、不同组分的潜在作用途径和靶点,为试验性研究提供指导方向。而且,现有的计算方法和模型迭代优化后,与验证试验相结合的网络药理学研究有望突破中医药“黑箱”的痛点、难点,较全面地解释中医药的治疗机制机理。国内目前也有钩藤生物碱及钩藤方药相关的网络药理学成果报道,但均停留在数据分析假设的理论阶段,未有后续的试验论证,因而未能形成定论。网络药理学研究方法要在钩藤生物碱和方药等复杂混合物的治病机理方面有所建树,不能仅驻足于理论计算,而应以实证试验结果支撑生物信息学理论,这样才能真正在钩藤的复杂药理研究中取得进展。

## 参考文献

- [1] 张建钢,陈纪军,耿长安.《中国药典》载的钩藤基原植物吡啶生物碱研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(4):685-695.
- [2] LI X, XIAO Z, PU W, et al. Network pharmacology, molecular docking, and experimental validation to explore the potential mechanism of Long Mu Qing Xin mixture for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14:1144907.
- [3] WU W, ZHANG Z, LI F, et al. A network-based approach to explore the mechanisms of Uncaria alkaloids in treating hypertension and alleviating Alzheimer's disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5):1766.

- [4] 于瑞雪. 钩藤及其成分对自发性高血压大鼠的神经递质靶向代谢组学研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [5] 王晓聪, 刘方敏. 钩藤总碱对大鼠肝脏及肝功能的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(10): 58-60.
- [6] 张世明, 齐冬梅, 曹艺明, 等. 钩藤干预自发性高血压大鼠肝脏代谢紊乱的脂质组学研究[J]. 药学学报, 2019, 54(9): 1636-1644.
- [7] 谢铃铃. 基于 RhoA/ROCK1 信号通路研究钩藤减轻 Ang II 诱导高血压小鼠心肌纤维化的作用机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [8] 潘文慧, 蒋海强, 李运伦. 钩藤提取液对自发性高血压大鼠尿液代谢组学的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(1): 62-66, 71.
- [9] 张留记, 夏曼玉, 吴冰帆, 等. 钩藤总碱的提取工艺和急性毒性及其对人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(10): 1330-1336.
- [10] 严瑶瑶, 马瑶, 周童, 等. 钩藤对脑损伤早期癫痫易感性的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1575-1578.
- [11] 谢竹青. 钩藤生物碱对海马神经元离子通道的影响及抗癫痫活性研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [12] 吴依松. 基于代谢组学的 AD 小鼠脑内稳态变化及钩藤抗氧化应激作用研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [13] 朱晨, 刘伟, 罗超华, 等. NR2B 与钩藤碱抑制甲基苯丙胺依赖斑马鱼 CPP 的关系研究[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(3): 512-516, 474.
- [14] 江明金, 王珠, 吕燕妮, 等. 钩藤碱调控微小 RNA-181a 抑制甲基苯丙胺大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞成瘾的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(17): 2055-2059.
- [15] 李汉成, 林泽鑫, 蒋昭, 等. 钩藤碱对甲基苯丙胺依赖大鼠位置偏爱和血清外泌体 miRNAs 表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(8): 1137-1141.
- [16] 朱晨, 刘伟, 李璟, 等. 谷氨酸受体 1 与钩藤碱抑制甲基苯丙胺依赖斑马鱼条件性位置偏爱的关系[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 620-623.
- [17] 李汉成. 血清外泌体 miRNAs 与甲基苯丙胺依赖的关联性研究及钩藤碱的调节效应[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [18] 刘凯菲, 吴世敏, 李讯怡, 等. 钩藤碱对阿尔茨海默病模型斑马鱼 p38 MAPK/N-cadherin 的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 789.
- [19] 肖艳平, 付久园, 王晓华, 等. 钩藤碱对人绒毛膜滋养层细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 中成药, 2022, 44(5): 1621-1625.
- [20] 王舸, 李倩. 钩藤碱对肾性高血压大鼠血管紧张素、醛固酮及降钙素基因相关肽的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(11): 1965-1968, 1988.
- [21] 孟杰, 苏瑞, 廖赞, 等. 钩藤碱在 Caco-2 细胞模型中吸收规律研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5): 60-65.
- [22] 安畅, 张颖, 马阮昕, 等. 钩藤中钩藤碱对肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导人星型胶质细胞炎症模型作用机制研究[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2019, 47(2): 98-104.
- [23] 王盟, 毕倩宇, 李慧, 等. 钩藤碱固体脂质纳米粒对小鼠气道平滑肌细胞增殖及 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(16): 2419-2422.
- [24] 王盟, 帕力姑·买买提力, 李慧, 等. 钩藤碱固体脂质纳米粒对哮喘小鼠 miR-155/p38 MAPK 轴的影响[J]. 天津医药, 2021, 49(11): 1154-1158.
- [25] 王盟, 毕倩宇, 季旭明. 钩藤碱固体脂质纳米粒缓解小鼠哮喘作用及对 TGF- $\beta_1$ /Smad/MAPK 通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4531-4535.
- [26] 胡卫华. 钩藤碱对 OGD/R 诱导的 BV-2 小胶质细胞中 Notch1/NF $\kappa$ B 通路蛋白及炎症因子 mRNA 的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [27] 李婵, 李汉成, 朱晨, 等. miR-96-5p 在氯胺酮依赖的大鼠心脏中的表达及钩藤碱干预作用[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 534-536.
- [28] LIN H, XIE L, LV L, et al. Intranasally administered thermosensitive gel for brain-targeted delivery of rhynchophylline to treat Parkinson's disease [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2023, 222: 113065.
- [29] XIE L K, LIN H L, LV L R, et al. Rhynchophylline-encapsulating core-shell nanoparticles to overcome blood-brain-barrier and inhibit drug efflux for efficient anti-Parkinson therapy [J]. Applied Materials Today, 2023, 30(5): 101715.
- [30] 张学, 黄红英, 赵顺程, 等. 异钩藤碱对抑郁小鼠海马神经细胞凋亡和氧化应激的影响及其作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(1): 69-73.
- [31] 林志秀, 洗彦芳, 黎惠琴, 等. 异钩藤碱抗阿尔茨海默病: 基于阿尔茨海默病转基因小鼠的实验研究[C]//中国中西医结合学会第八届虚证与老年医学专业委员会、中国老年学和老年医学学会中西医结合分会、江苏省中医药学会老年医学专业委员会 2019 年学术年会论文集. 2019: 31.
- [32] 余柱立, 曾武, 张振服, 等. 异钩藤碱通过 AT1 受体调控血管平滑肌细胞时钟基因昼夜节律的研究[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4): 699-705.
- [33] 曾武, 张振服, 刘启德, 等. 异钩藤碱对血管平滑肌细胞中 Baml1、Clock 基因表达的调节作用[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(3): 251-254.

- [34] 曾武. 天麻钩藤饮调节 A7r5 细胞时钟基因昼夜节律表达作用机制的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [35] 田艳鹏. 钩藤不同组分干预高血压病肝阳上亢证模型大鼠的代谢机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [36] 张蓉. 毛钩藤碱(Hirsutine)通过 ROCK1/PTEN/PI3K/GSK3 $\beta$  通路诱导肺癌细胞凋亡研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2018.
- [37] 韩晓丽, 席作武, 王凯, 等. 毛钩藤碱调控 IL-6/STAT3 信号通路抑制结肠癌细胞增殖、迁移及诱导细胞凋亡的体外实验[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(18): 3955-3959.
- [38] 李亚威, 谢磊, 王娜. 毛钩藤碱对人宫颈癌 Ca Ski 细胞增殖、凋亡、转移及侵袭的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 109-115.
- [39] 陈倩, 张莉, 刘颖, 等. 毛钩藤碱对 Apcmin/+ 小鼠肠道息肉生长及肠道菌群的影响[J]. 中药材, 2022, 45(5): 1230-1234.
- [40] 刘丹, 廖亮英, 张稳. 复方钩藤降压片对自发性高血压大鼠 PI3K/Akt 信号通路及其下游细胞炎性因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(2): 292-296.
- [41] 周骞. 复方钩藤降压片对自发性高血压大鼠 p-PDK1、ICAM-1、VCAM-1 的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [42] 曾勇, 谭超, 叶舒婷, 等. 复方钩藤降压片对自发性高血压大鼠血压及炎症水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(12): 2983-2985.
- [43] 冯进. 复方钩藤降压片对 SHR 血管重塑中 CRP、MCP-1、MMP-9 的作用研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [44] 曾勇, 谭超, 唐陆军, 等. 复方钩藤降压片对 SHR 心肌 IL-6 及 MMP-9 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2358-2361.
- [45] 卿俊. 复方钩藤降压片对 SHR 血管重塑状态下 p22phox 介导的氧化应激的干预研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [46] 周巍, 赵英强, 李甜, 等. 天麻钩藤饮对高血压前期大鼠血管内皮功能及 miRNA 表达影响的研究[J]. 山西中医, 2023, 39(8): 57-60.
- [47] 姚佳梅, 杨海燕, 杨玉书, 等. 天麻钩藤饮调控 MFN2 表达干预自发性高血压病模型大鼠血管衰老的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(14): 3844-3852.
- [48] 蔡嘉洛, 宋雪云, 朱贻霖, 等. 天麻钩藤膏对自发性高血压心肌肥厚大鼠心脏重构的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(18): 27-31.
- [49] 帅云飞, 李鑫, 熊乐琴, 等. 基于 NLRP3 炎症小体活化探讨羚角钩藤汤治疗热性惊厥的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 45-50.
- [50] 帅云飞, 谢静, 李鑫, 等. 羚羊角与钩藤联合用药抑制热性惊厥大鼠脑损伤作用机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(8): 1183-1186, 1194.
- [51] 帅云飞, 谢静, 李鑫, 等. 羚羊角与钩藤药对发育期高热惊厥大鼠 H2S 表达的影响[J]. 中医药导报, 2018, 24(3): 33-35.
- [52] 杨仕军. 基于神经血管脱耦联病机, 羚羊钩藤饮防治血管性痴呆的初步药理机制探索[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [53] 温嘉玮, 杨颖. 针刺联合天麻钩藤饮加减治疗原发性高血压肝阳上亢型 30 例[J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(9): 669-670.
- [54] 曹细萍, 田园. 天麻钩藤饮联合硝苯地平治疗妊娠期高血压的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(13): 90-93.
- [55] 陈坤. 天麻钩藤饮加减配合针灸治疗老年高血压的临床疗效[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(6): 21-22.
- [56] 易悟强, 蔡淑芳, 蔡旭阳. 天麻钩藤饮加减联合西药治疗高血压肝阳上亢证疗效分析[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(8): 123-124, 140.
- [57] 郑锴锴. 天麻钩藤饮择时服用治疗阴虚阳亢型高血压病的临床疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- [58] 周志伟, 周娟. 天麻钩藤饮结合甲磺酸倍他司汀治疗后循环缺血性眩晕的临床效果及对改善脑部血流速度的作用分析[J]. 中医临床研究, 2022, 14(20): 105-108.
- [59] 吴俞虹, 陈锦红, 王玲, 等. 天麻钩藤饮基于 HPO 轴治疗肝阳上亢型经行头痛的机制探讨[J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(1): 168-171.
- [60] 李晓丽. 天麻钩藤饮联合醒脑开窍针刺法治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(15): 75-77.
- [61] 闫婷惠, 李海睿. 天麻钩藤颗粒结合盐酸普拉克索片治疗帕金森病的疗效及炎性反应调控作用的观察[J]. 广州医科大学学报, 2021, 49(5): 102-105.
- [62] 徐进友, 管学能, 杨德功, 等. 钩藤散浸膏治疗老年性痴呆临床观察[J]. 山西中医, 2016, 32(6): 18-20.
- [63] 鲍勇, 项尚, 朱莎, 等. 天麻钩藤饮联合抗血小板治疗对阴虚风动型缺血性中风患者疗效、血清 HCY 与 CRP 影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(8): 175-178.
- [64] 叶园园, 伍紫炫, 余德钊. 桑叶钩藤汤配合耳穴贴压治疗儿童抽动障碍的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(1): 45-51.
- [65] 李瑞达, 陈建锋. 天麻钩藤饮治疗椎动脉型颈椎病肝阳上亢证的疗效观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1614-1615.
- [66] 孙则敏, 孙莉. 钩藤汤加减联合心理护理治疗轻度子痫

- 前期的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(9): 13-15, 18.
- [67] 蒋廷廷. 羚角钩藤汤结合西医治疗小儿热性惊厥发作临床研究[J]. 光明中医, 2023, 38(15): 3017-3020.
- [68] KANEKO Y, COATS A B, TUAZON J P, et al. Rhynchophylline promotes stem cell autonomous metabolic homeostasis [J]. *Cytotherapy*, 2020, 22(2): 106-113.
- [69] BALLESTER ROIG M N, LEDUC T, DUFORT-GERVAIS J, et al. Probing pathways by which rhynchophylline modifies sleep using spatial transcriptomics [J]. *Biology Direct*, 2023, 18(1): 21.
- [70] 齐莲. 羚角钩藤汤加减联合哌甲酯治疗儿童多动症的临床疗效研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2011.
- [71] 王文沁. 钩藤碱治疗注意力缺陷多动障碍机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [72] 陈萍, 程茹. 天麻钩藤饮联合阿托伐他汀钙治疗老年血管性痴呆患者的疗效及对炎症因子、氧化应激和血液流变学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(2): 315-318.

## Research Progress of Pharmacological Action and Clinical Application of *Uncaria rhynchophylla*

TAN Guiyu, WAN Lingyun, ZHANG Kun, PENG Feng, WEI Shugen<sup>\* \*</sup>

(Guangxi Key Laboratory of High-Quality Formation and Utilization of Dao-Di Herbs, Guangxi Innovation Center of Breeding Technology for Traditional Chinese Medicine, Guangxi Botanical Garden of Medicinal Plants, Nanning, Guangxi, 530023, China)

**Abstract:** *Uncaria rhynchophylla* is one of the regional characteristic medicinal materials in Guangxi. It has a long history of medicinal use with the effects of calming the wind, clearing heat and soothing the liver. Uncaria alkaloids are the main effective components of *U. rhynchophylla*, which have significant effects on relieving drug addiction, Alzheimer's disease, hypertension and other diseases. Its prescriptions, such as Tianma Gouteng Decoction and Compound Gouteng Hypotensive Tablets, are widely used in clinical practice. With the progress of modern medical research technology, the therapeutic mechanism of Uncaria alkaloids and its prescriptions is constantly being discovered. In this article, the related research literatures of *U. rhynchophylla* in recent ten years were collected. Based on the pharmacodynamic substances of *U. rhynchophylla*, the pharmacological research results of alkaloids and its prescriptions were summarized, and the clinical application of *U. rhynchophylla* was analyzed. It is expected to provide theoretical references for the new drug research and development or new application of *U. rhynchophylla*.

**Key words:** *Uncaria rhynchophylla*; alkaloids; pharmacology; clinical application

责任编辑: 陆雁



微信公众号投稿更便捷

联系电话: 0771-2503923

邮箱: gxkx@gxas.cn

投稿系统网址: <http://gxkx.ijournal.cn/gxkx/ch>