

紫苏叶有效成分药理作用研究进展

赵奕栋¹ 孙文豪¹ 陈天源¹ 陈贵生¹ 朱 垚¹ 陆 明^{1,2}

(1.南京中医药大学第一临床医学院,江苏南京210029;2.南京医中科技数据挖掘中心,江苏南京210029)

摘要 紫苏叶作为临床常用药之一,具有解表散寒、行气和胃、解鱼蟹毒的功效。紫苏叶的主要化学成分有挥发油、黄酮类、酚酸类等,具有抗炎、抗过敏、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁、镇惊、调脂降糖等多种药理作用。目前关于紫苏叶的部分化学成分及作用机制研究还不够深入,应从分子、细胞、组织等多角度探索紫苏叶有效成分的物质基础及其作用机制,为进一步临床实验及应用提供科学依据。

关键词 紫苏叶;抗炎;抗过敏;抗菌;抗氧化;抗肿瘤;抗抑郁;综述

基金项目 江苏省第十五批“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助项目(RJFW-40);江苏省第五期“333高层次人才培养工程”第三层次培养对象(2018Ⅲ-0121);江苏省科技项目(BC2015022);南京中医药大学横向课题(2018045)

紫苏叶,系唇形科植物紫苏*Perilla frutescens* (L.) Britt.的干燥叶(或带嫩枝),在全国各地广泛栽培,主产于长江流域^[1]。其味辛性温,归肺、脾经,具有解表散寒、行气和胃、解鱼蟹毒的功效^[2]。《雷公炮制药性解》云:“叶能发汗散表,温胃和中,除头痛肢节痛”,《药性本草》云:“以叶生食作羹,杀一切鱼肉毒。”紫苏叶中主要含有挥发油、黄酮和花色苷类、酚酸类、苷类、三萜类 and 甾体及其他化合物,还包含有机酸、类胡萝卜素、脂肪酸、维生素和金属元素等多种化学成分^[3]。现代药理研究主要集中于挥发油、黄酮类、酚酸类化合物等有效成分作用机制,结果表明其具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗肿瘤、抗抑郁等功效^[4-6]。本文收集整理近年来有关紫苏叶药理作用研究的相关文献,并进行综述,以期紫苏叶的临床应用提供参考。

1 抗炎

紫苏叶发挥抗炎作用的主要成分有挥发油、黄酮类化合物、木犀草素等。紫苏叶挥发油中的紫苏醛通过激活苏氨酸激酶/c-Jun氨基末端激酶(Akt/JNK)途径调节炎症反应,从而降低由缺血再灌注引起的大脑皮层损伤大鼠的一氧化氮(NO)水平、一氧化氮合酶(iNOS)活性及促炎因子的表达,发挥抗炎作用^[7]。紫苏总黄酮对急性炎症早期的毛细血管扩张、渗出、水肿有一定的抑制作用,对中外晚期炎症纤维组织增生、肉芽形成有抑制作用,其机制可能与抑制单核巨噬细胞的活化和分化,减少炎症介质生成,抑制细胞免疫和垂体肾上腺皮质系统,减少自由基损伤有关^[8]。研

究表明,木犀草素通过阻断核因子 κ B(NF- κ B)磷酸化活性或其信号通路进而抑制内皮细胞VCAM-1的表达,从而起到抗炎作用^[9]。紫苏叶的水提取物对耳炎、特应性皮炎、肝炎、结肠炎和肾炎有广泛抑制作用,而不同浓度的乙醇和甲醇提取物则可有效控制耳炎、皮肤过敏及呼吸系统炎症^[3]。王文静等^[10]研究发现,紫苏叶多糖可抑制慢性阻塞性肺疾病(COPD)大鼠炎症反应,减轻气道重塑,其作用机制可能是其降低炎症因子水平,改善肺组织病理学变化,减少肺泡平均间隔内衬(MLI),增加平均肺泡数(MAN),减少支气管壁厚度、平滑肌厚度,同时降低Wnt5a、RhoA、p-JNK蛋白相对表达量,从而抑制Wnt/PCP通路,减轻炎症损伤。王宇宁等^[11]采用不同提取溶媒(水、乙醇)以及不同浓度溶媒对紫苏叶进行提取,连续给药于以三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的溃疡性结肠炎模型大鼠15 d后,大鼠结肠组织病理切片显示各个给药组对溃疡性肠炎均有不同程度的治疗作用。

2 抗过敏

紫苏叶对组胺有拮抗作用,对咳嗽变异性哮喘有较好疗效,其抗过敏作用与降低血清中免疫球蛋白E(IgE)、白三烯B₄、血小板活化因子水平,干预花生四烯酸代谢产物的生成有关。研究表明,紫苏叶乙醇提取物能有效缓解卵清蛋白致哮喘小鼠模型的气道炎症和气道高反应性^[12],其机制是通过抑制过敏原特异性辅助型T细胞(Th)2反应,减少白细胞介素(IL)-5和IL-13分泌,进而降低血清中IgE水平。动物研究表明,紫苏叶水提取物能通过减轻基质金属蛋白酶

(MMP)-9和IL-31的表达以及增强T-bet转录因子的活性,降低免疫反应,改善2,4-二硝基氟苯(DNFB)诱导的特应性皮炎小鼠的耳肿胀程度及邻近皮肤组织中过敏相关的嗜酸性粒细胞水平^[13]。除紫苏叶粗提取物,木犀草素、酚酸类成分被证实亦能发挥抗过敏作用。紫苏叶中的木犀草素能显著抑制肥大细胞(HMC-1)的炎症细胞因子如IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 分泌,同时降低肥大细胞中组胺的释放,从而改善5-羟色胺(5-HT)引起的小鼠皮肤瘙痒及血管通透性水平^[14];迷迭香酸能抑制卵清蛋白致敏小鼠IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的蛋白水平和mRNA表达,从而降低血清中组胺水平,减轻肥大细胞和嗜酸性粒细胞浸润,对过敏性鼻炎和过敏性结膜炎有明显改善作用^[15]。

3 抗菌

紫苏叶中的挥发油及黄酮、酚酸、三萜类等化合物均有抗菌活性,尤其对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌等有明显的抑制作用^[16]。蒋旭东等^[17]通过紫苏叶粗提取物对口腔变形链球菌的体外实验研究发现,其可有效抑制变形链球菌的黏附和产酸能力,能有效防止致龋菌在口腔中的生长及代谢,从而减少龋病的发生。另有研究表明,紫苏叶挥发油能够降低金黄色葡萄球菌中 α 毒素、肠道毒素A(SEA)、肠道毒素B(SEB)和中毒性休克综合征毒素1(TSST-1)的产生,且与 β -内酰胺类抗生素联合使用时,可有助于治疗金黄色葡萄球菌感染,抑制亚浓度下外毒素的产生^[18]。QU S等^[19]研究发现,紫苏醛能够抑制白色念珠菌的真菌活性,对阴道念珠菌类疾病有治疗和预防作用,其机制是通过降低因白色念珠菌感染引起的免疫细胞(包括CD4 T细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)浓度异常升高,抑制炎症细胞因子IL-17、IL-22、TNF- α 的表达。紫苏叶具有广谱的抗菌性,但有关其作用机制及临床运用方面尚缺乏相关文献报导。

4 抗氧化

自由基是生命活动的代谢产物,对机体起到防御作用,但自由基产生过多或清除不及时,会造成细胞、组织、器官的损害,加快机体的衰老。机体自身的抗氧化系统依赖总超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)等抗氧化酶^[20]。王虹等^[21]研究表明,紫苏叶提取物及迷迭香酸通过清除自由基、抑制乙酰胆碱酯酶(AchE)活性、减少Ach水解、减轻NO对神经细胞的毒性等途径,改善D-半乳糖衰老模型小鼠记忆障碍。马丽娜等^[22]研究发现,紫苏叶中的总黄酮对过氧化氢引起的人肾小管上皮细胞的氧化损伤起到保护作用,其机制是通过抑制细胞内丙二醛(MDA)

的产生,提高GSH-px含量及增加内源性抗氧化酶活性。FUYUNO Y等^[23]研究发现,紫苏醛可抑制苯并芘(BaP)诱导的芳香烃受体(AHR)活化和活性氧(ROS)产生,进而抑制BaP/AHR介导的趋化因子(CCL)2的释放,并且激活核转录因子E2相关因子2/血红素氧合酶1(NRF2/HO1)抗氧化途径,有助于炎症性皮肤病或氧化应激有关病症的改善。另有研究证实,紫苏叶中的木犀草素能逆转在原代培养皮质神经元中过氧化氢诱导的细胞毒性,降低ROS产生,并防止ROS导致的原代神经元中CAT和GSH-px的降低,预防脑缺血及帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病,改善脑衰老^[24]。

5 抗肿瘤

紫苏叶的挥发油(主要成分为紫苏醛)、紫苏酮、紫苏醇等对肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移有明显抑制作用,且能诱导癌细胞凋亡^[25-29]。研究表明,不同浓度的紫苏叶挥发油对人肺癌LTP-a-2细胞的增殖均有抑制作用^[25];紫苏醛通过抑制NF- κ B途径的激活和前列腺癌细胞中破骨细胞生成以抑制前列腺癌的骨转移^[26];紫苏醇通过抑制Notch信号通路的活性及增加被转录因子Snail调控的钙黏蛋白E(E-cadherin)表达,抑制肝细胞肝癌的侵袭和转移^[27];紫苏异酮对HepG2细胞、Huh7细胞、Huh7-HBx细胞的增殖具有明显的抑制作用,且呈显著的剂量、时间依赖性,与肝癌细胞相关性放射治疗有协同增敏效应^[28]。另有研究证实,紫苏异酮通过线粒体凋亡途径,激活磷酸酰肌醇3-激酶(PI3K)/AKT诱导SK-MEL-2人黑色素瘤细胞凋亡^[29]。

6 抗抑郁、镇惊

紫苏叶中的迷迭香酸、紫苏醛等物质具有抗抑郁作用,其机制与调节单胺递质、消炎抗氧化、调节下丘脑-垂体-肾上腺轴功能等有关^[30]。迷迭香酸的抗抑郁作用可能与促进海马齿状回细胞的增殖有关^[31],而紫苏醛在脂多糖诱导的抑郁小鼠中表现出明显的抗抑郁作用,可能与单胺类反应的改变和炎症消退有关^[32-33]。紫苏醛还能够减弱大鼠大脑皮层的脑缺血及再灌注损伤,其机制与激活Akt/JNK途径进而抑制神经细胞凋亡相关^[7],起到神经保护作用。

研究表明,迷迭香酸可通过激活 γ -氨基丁酸(GABA)增强戊巴比妥诱导的小鼠睡眠行为和非快速动眼(NREM)睡眠^[34],起到安神助眠的功效。同时,紫苏果精油亦可显著降低失眠小鼠的自主神经活性,增加入睡率,缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间,其作用机制可能与提升下丘脑和大脑皮层中5-HT和GABA的含量有关^[35]。

7 调脂降糖

紫苏叶具有调脂功效,可改善高脂血症、肥胖等代谢综合征。张琛武等^[36]研究发现,阿魏酸能够竞争性地抑制肝脏中羟戊酸-5-焦磷酸脱氢酶活性,以抑制肝脏中胆固醇的合成。紫苏叶提取物通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 、转录调节因子C/EBP α 和结合蛋白SREBP1及其靶基因的表达,影响脂肪细胞的形成,调节脂肪组织脂质代谢^[37]。

研究表明,紫苏总黄酮对四氧嘧啶诱导的小鼠糖尿病有治疗作用,能有效降低糖尿病小鼠血糖浓度、降低血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)含量^[38];紫苏叶嫩芽提取物能降低2型糖尿病小鼠的空腹血糖、血清胰岛素、TG和TC水平,且能显著改善葡萄糖不耐受和胰岛素敏感性,降低了肝脏糖异生蛋白表达^[39]。孙广平等^[40]研究表明,紫苏叶多糖通过降低糖尿病模型小鼠氧化应激水平和促进PI3K/AKT/GLUT4信号通路的活化,发挥预防糖尿病的作用。

8 其他作用

紫苏叶对IgA肾病、慢性肾衰竭有改善作用^[41]。网络药理学研究表明,紫苏叶中有效成分可通过对血管平滑肌细胞增殖的正调控,改善慢性肾衰竭^[42]。紫苏油通过阻断血栓素的形成来抑制血小板聚集,从而延缓动脉壁氧化损伤后的血栓形成,起到抗凝作用^[43]。紫苏提取物中的血管紧张素转换酶抑制剂Vicenin 2能够降低ACh或Ba²⁺诱导的大鼠回肠收缩,有助于改善肠道健康状况^[44]。

9 结语

作为临床常用药,紫苏叶具有抗炎、抗过敏、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、保护神经、调节代谢等多种药理作用,其传统的解表散寒、行气和胃的功效逐渐得到科学证实,并运用于过敏性皮炎、肿瘤、神经系统疾病、高脂血症、糖尿病、IgA肾病、慢性肾衰等的治疗中。目前,紫苏叶的有效成分研究主要集中于紫苏醛、黄酮类、酚酸类化合物,结果表明其单一成分可在多个途径中发挥作用,如紫苏醛通过BaP/AHR和NRF2/HO1通路,改善炎症性皮肤病;通过抑制NF- κ B途径的激活抑制前列腺癌的骨转移;通过调节TXNIP/TRX/NLRP3途径减弱抑郁行为;通过Akt/JNK途径的激活保护中风后脑神经。

然而在整理文献的过程中,笔者发现有关紫苏叶提取物花色苷类、甾体类等成分的研究较少,抗肿瘤、抗抑郁、治疗慢性肾衰、抗凝等作用机制仍缺乏细胞、分子水平的研究,且对某种疾病的确切疗效和量效关系也不明确,故对紫苏叶药效成分及相关机

制的深入研究对临床用药和基础实验具有重要指导意义,也可为新药的开发提供依据。

参考文献

- [1] 钱锦秀,孟武威,刘晖晖,等.经典名方中紫苏类药材的本草考证[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(10):55.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版.一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:339.
- [3] 杨慧,马培,林明宝,等.紫苏叶化学成分、抗炎作用及其作用机制研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2017,31(3):279.
- [4] 张辰露,梁宗锁,吴三桥,等.不同方法提取紫苏叶挥发油成分GC-MS分析[J].中药材,2016,39(2):337.
- [5] 何育佩,郝二伟,谢金玲,等.紫苏药理作用及其化学物质基础研究进展[J].中草药,2018,49(16):3957.
- [6] 张琛武,郭佳琪,郭宝林.紫苏中酚酸类成分研究进展[J].中国现代中药,2017,19(11):1651.
- [7] XU L X, LI Y B, FU Q, et al. Perillaldehyde attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury-triggered overexpression of inflammatory cytokines via modulating Akt/JNK pathway in the rat brain cortex[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 454(1):65.
- [8] 郎玉英,张琦.紫苏总黄酮的抗炎作用研究[J].中草药,2010,41(5):791.
- [9] JIANG D X, LIU S R, ZHANG M H, et al. Luteolin prevents fMLP-induced neutrophils adhesion via suppression of LFA-1 and phosphodiesterase 4 activity[J]. J Integr Agric, 2015, 14(1):140.
- [10] 王文静,刘雪梅,张桂琴.紫苏叶多糖通过Wnt/PCP通路对慢阻肺大鼠气道炎症反应及气道重塑的作用研究[J].中医药导报,2021,27(10):37.
- [11] 王宇宁,樊晖,梁克利,等.紫苏叶治疗溃疡性结肠炎药效学研究[J].实用中医内科杂志,2021,35(8):115.
- [12] CHEN M L, WU C H, HUNG L S, et al. Ethanol extract of *Perilla frutescens* suppresses allergen-specific Th2 responses and alleviates airway inflammation and hyperreactivity in ovalbumin-sensitized murine model of asthma[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:324265.
- [13] HEO J C, NAM D Y, SEO M S, et al. Alleviation of atopic dermatitis-related symptoms by *Perilla frutescens* britton[J]. Int J Mol Med, 2011, 28(5):733.
- [14] JEON I H, KIM H S, KANG H J, et al. Anti-inflammatory and antipruritic effects of luteolin from *Perilla* (*P. frutescens* L.) leaves[J]. Molecules, 2014, 19(6):6941.
- [15] OH H A, PARK C S, AHN H J, et al. Effect of *Perilla frutescens* var. *Acuta* Kudo and rosmarinic acid on allergic inflammatory reactions[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2011, 236(1):99.

- [16] 钟萍,汪镇朝,刘英孟,等.紫苏叶挥发油化学成分及其药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(13):215.
- [17] 蒋旭东,覃青云,杨卫豪,等.紫苏叶粗提物对口腔变形链球菌的体外实验研究[J].口腔护理用品工业,2018,28(2):35.
- [18] QIU J Z, ZHANG X R, LUO M J, et al. Subinhibitory concentrations of Perilla oil affect the expression of secreted virulence factor genes in *Staphylococcus aureus*[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16160.
- [19] QU S, CHEN L, TIAN H, et al. Effect of perillaldehyde on prophylaxis and treatment of vaginal candidiasis in a murine model[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1466.
- [20] 杨善岚,吴磊,涂嘉欣,等.自由基致衰老的研究进展[J].中华疾病控制杂志,2022,26(5):589.
- [21] 王虹,顾建勇,张宏志.紫苏提取物对D-半乳糖衰老小鼠学习记忆障碍的改善作用[J].中成药,2011,33(11):1859.
- [22] 马丽娜,黄纯绚,莫晓晖.紫苏叶总黄酮提取物对过氧化氢所致人肾小管上皮细胞HK-2的氧化损伤保护作用[J].华夏医学,2016,29(3):14.
- [23] FUYUNO Y, UCHI H, YASUMATSU M, et al. Perillaldehyde inhibits AHR signaling and activates NRF2 antioxidant pathway in human keratinocytes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9524657.
- [24] ZHAO G, CHEN Y Y, QIN G W, et al. Luteolin from Purple Perilla mitigates ROS insult particularly in primary neurons[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 176.
- [25] 袁芄,牛晓涛,宋梦薇,等.紫苏挥发油对人肺癌细胞的体外抑制作用研究[J].食品科技,2017,42(2):235.
- [26] LIN Z Y, HUANG S, LINGHU X T, et al. Perillaldehyde inhibits bone metastasis and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) signaling-induced osteoclastogenesis in prostate cancer cell lines[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 2710.
- [27] 马永.紫苏醇通过Notch信号通路抑制肝癌细胞侵袭和转移的实验研究[D].南京:南京医科大学,2016.
- [28] 王颖.紫苏异黄酮对肝癌细胞的放疗增敏及其作用机制探讨[D].广州:南方医科大学,2013.
- [29] KWON S J, LEE J H, MOON K D, et al. Isoeugenol induces apoptosis in SK-MEL-2 human melanoma cells through mitochondrial apoptotic pathway via activating the PI3K/Akt pathway[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(5): 1969.
- [30] 黄世敬.紫苏抗抑郁症及其机理探讨[J].国际中医中药杂志,2015,37(10):954.
- [31] ITO N, YABE T, GAMO Y J, et al. Rosmarinic acid from *Perilla* Herba produces an antidepressant-like effect in mice through cell proliferation in the Hippocampus[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(7): 1376.
- [32] JI W W, WANG S Y, MA Z Q, et al. Effects of perillaldehyde on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 116: 1.
- [33] SONG Y C, SUN R X, JI Z Y, et al. Perilla aldehyde attenuates CUMS-induced depressive-like behaviors via regulating TXNIP/TRX/NLRP3 pathway in rats[J]. *Life Sci*, 2018, 206: 117.
- [34] KWON Y O, HONG J T, OH K W. Rosmarinic acid potentiates pentobarbital-induced sleep behaviors and non-rapid eye movement (NREM) sleep through the activation of GABA A-ergic systems[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(2): 105.
- [35] ZHONG Y, ZHENG Q, HU P Y, et al. Sedative and hypnotic effects of *Perilla frutescens* essential oil through GABAergic system pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 113627.
- [36] 张琛武,郭佳琪,郭宝林.紫苏中酚酸类成分研究进展[J].中国现代中药,2017,19(11):1651.
- [37] 郑峰,权海燕,全吉淑,等.紫苏叶提取物对3T3-L1脂肪细胞的影响[J].时珍国医国药,2018,29(2):281.
- [38] 何佳奇,李效贤,熊耀康.紫苏总黄酮提取物对四氧嘧啶致糖尿病小鼠糖脂代谢及抗氧化水平的影响[J].中华中医药学刊,2011,29(7):1667.
- [39] KIM D H, KIM S J, YU K Y, et al. Anti-hyperglycemic effects and signaling mechanism of *Perilla frutescens* sprout extract[J]. *Nutr Res Pract*, 2018, 12(1): 20.
- [40] 孙广平,袁丽,方晓琳,等.紫苏叶多糖对糖尿病模型小鼠胰腺组织氧化应激及PI3K/AKT/GLUT4信号通路的影响[J].中国药房,2020,31(15):1874.
- [41] MAKINO T, ONO T, MATSUYAMA K, et al. Suppressive effects of *Perilla frutescens* on IgA nephropathy in HIGA mice[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(3): 484.
- [42] 王泽鹏,张法荣.基于网络药理学的苏叶黄连汤治疗慢性肾衰竭机制研究[J].山东中医药大学学报,2021,45(2):209.
- [43] JANG J Y, KIM T S, CAI J M, et al. Perilla oil improves blood flow through inhibition of platelet aggregation and Thrombus formation[J]. *Lab Anim Res*, 2014, 30(1): 21.
- [44] VERSPOHL E J, FUJII H, HOMMA K, et al. Testing of *Perilla frutescens* extract and Vicenin 2 for their antispasmodic effect[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(5): 427.

第一作者:赵奕栋(1998—),男,本科学历,研究方向:中医内科神经系统疾病。

通讯作者:朱焱,医学博士,副主任中医师,副教授,硕士研究生导师。zhongyiyaochuanren@126.com

收稿日期:2022-03-04

编辑:傅如海 蔡强