

• 综述 •

胡芦巴化学成分和药理活性研究进展

何彦峰^{1,2*}, 马宏婷^{1,2}, 王瑞楠^{1,2}, 林鹏程^{1,2}, 王洪伦^{3*}(1. 青海民族大学 药学院, 青海 西宁 810007; 2. 青海省青藏高原植物化学重点实验室, 青海 西宁 810007;
3. 中国科学院 西北高原生物研究所 藏药研究重点实验室, 青海 西宁 810001)

[摘要] 胡芦巴 *Trigonella foenum-graecum* 是豆科胡芦巴属的一年生草本植物,是我国广泛分布的一种具有良好保健功效的药食两用植物。植物化学研究发现该植物种子、茎叶中不仅含有生物碱、皂苷、多糖、黄酮和酚类等多种活性成分,还富含不饱和脂肪酸、氨基酸等多种营养成分和多种微量元素。药理学研究表明胡芦巴提取物及其化学成分具有降血糖、降血脂、抗肿瘤、抗氧化、抑菌、保肝等多种药理活性。该文主要对胡芦巴植物的化学成分和药理活性的研究进展进行了系统综述,为胡芦巴的开发应用和临床研究提供参考。

[关键词] 胡芦巴; 种子; 茎叶; 化学成分; 药理作用; 研究进展

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Trigonella foenum-graecum*HE Yan-feng^{1,2*}, MA Hong-ting^{1,2}, WANG Rui-nan^{1,2}, LIN Peng-cheng^{1,2}, WANG Hong-lun^{3*}

(1. College of Pharmacy, Qinghai University for Nationalities, Xining 810007, China; 2. Key Laboratory for Tibet Plateau Phytochemistry of Qinghai Province, Xining 810007, China; 3. Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China)

[Abstract] *Trigonella foenum-graecum* is an annual plant of the genus *Trigonella* in the Leguminosae family. It is widely distributed in China and has a long history of application. According to phytochemistry research, the seeds, stem, and leaves of this herb contain not only a variety of bioactive ingredients, including alkaloids, saponins, polysaccharides, flavonoids, and phenols, but also abundant nutrients such as unsaturated fatty acids and amino acids and various trace elements. Pharmacological studies have shown that both the extract of *T. foenum-graecum* and its chemical constituents exhibit hypoglycemic, hypolipidemic, antitumor, antioxidative, antimicrobial, and hepatoprotective activities. This paper reviews the research progress on the chemical constituents and pharmacological effects of *T. foenum-graecum*, which may contribute to further development, application, and clinical research of this herb.

[Key words] *Trigonella foenum-graecum*; seeds; stem and leaves; chemical constituents; pharmacological action; research progress

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210430.601

胡芦巴 *Trigonella foenum-graecum* L. 是豆科胡芦巴属的一年生草本植物,又名胡芦巴、苦豆、芦巴、胡巴、季豆、香豆子、香草等。胡芦巴原产于中东及喜马拉雅地区,目前在我国的多个地区也均有分布^[1-3]。《本草纲目》记载,胡芦巴治疗小肠气痛、冷气疝瘕、阴肿痛偏坠,或小肠疝气,下元虚冷

等疾。《中国药典》2015年版中记载,药材胡芦巴为豆科植物胡芦巴 *T. foenum-graecum* 的干燥成熟种子,其味苦,温,归肾经。温肾助阳,祛寒止痛^[4]。胡芦巴藏文音译名为“西毛萨”^[5]。《藏药志》和《晶珠本草》中记载,西毛萨苦、温;治肺脓肿,并能止泻^[6-7]。胡芦巴在我国维吾尔族医药中名“树

[收稿日期] 2021-01-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960785);青海省基础科学研究项目(2020-ZJ-717);青海省创新平台建设专项项目(2021-ZJ-T05);青海民族大学科研创新团队建设项目;青海省“高端创新人才千人计划”项目

[通信作者] * 王洪伦,博士,研究员,研究方向为天然药物化学,E-mail: hlwang@nwipb.cas.cn; * 何彦峰,博士,副教授,研究方向为天然产物研究与开发,E-mail: yfhe_629@163.com

密沙欧如合”,具有生干生热,软坚散结,利喉清音,镇咳化痰,利尿调经,增强性欲等功效^[8]。

近年来,学者们除了对该植物种子进行了化学成分和药理活性研究外,对其叶和茎也开展了大量的研究。植物化学研究发现,该植物的茎、叶和种子等部位含有多种化学成分。此外,胡芦巴的茎、叶和种子可作为调味品、香料和天然药物等在世界上广泛流行^[9-12]。药理研究表明,这些化学成分具有降血糖、降血脂、抗肿瘤、抗氧化、抑菌、保肝等多种药理活性^[13-18]。由此可见,系统研究胡芦巴中的化学成分和药理活性,对其综合开发利用具有重要意义。本文对该植物的种子、茎和叶中化学成分和药理活性的研究成果进行综述,以期对胡芦巴植物资源的综合开发与临床应用提供参考。

1 胡芦巴化学成分研究

胡芦巴化学成分多样,迄今为止,从胡芦巴种子、茎和叶

已分离出多种植物化学成分,包括皂苷^[19-20]、黄酮^[21-23]、多糖^[24-25]、生物碱^[26]、挥发油^[27-29]等多种活性成分。此外,胡芦巴还富含不饱和脂肪酸、氨基酸、维生素等多种营养物质以及多种微量元素^[29-30]。

1.1 黄酮类化合物

胡芦巴中含有丰富的黄酮成分,胡芦巴黄酮的主要苷元有金合欢素、芹菜素、槲皮素、柚皮素、山柰酚和木犀草素等^[21,31-34]。胡芦巴中黄酮糖苷有C-苷和O-苷2种,C-苷主要连接在6-位、8-位或6,8-位,O-苷主要连在7-位和3-位。组成黄酮苷的单糖有阿拉伯糖、鼠李糖、木糖、半乳糖、葡萄糖和奎诺糖等,二糖有鼠李糖(1→2)葡萄糖(Rhaα1→2Glc)、半乳糖(1→2)葡萄糖(Galβ1→2Glc)、葡萄糖(1→2)半乳糖(Glcβ1-2Gal)等,酰基化糖如3-羟基-3-甲基戊二酰基葡萄糖(Glc-HMG)、对香豆酰基葡萄糖(Glc-Cou)、阿魏酰基葡萄糖(Glc-Fer)和没食子酰基葡萄糖(Glc-GA)等,见图1。

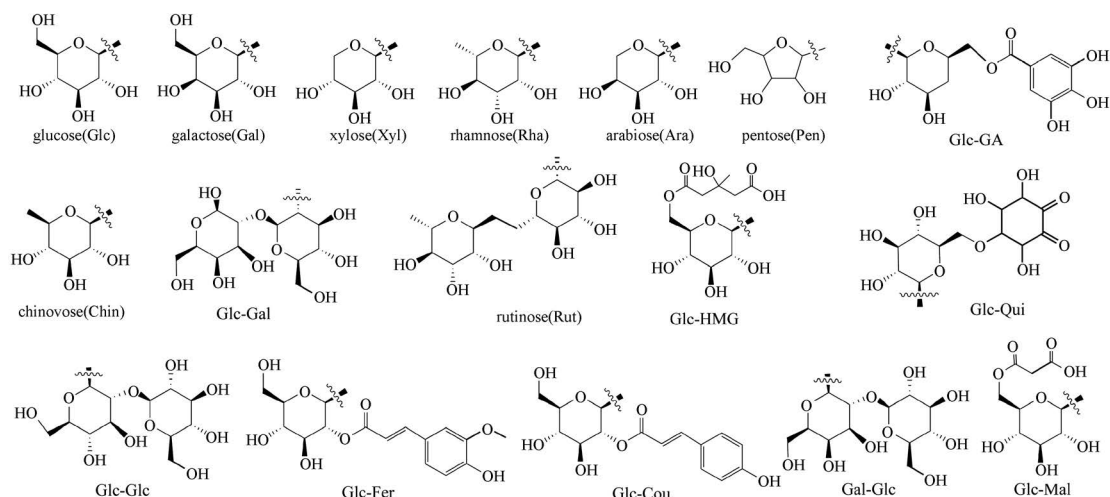


图1 组成胡芦巴中黄酮苷的糖类

Fig. 1 Sugar composition of flavonoids in *Trigonella foenum-graecum*

目前,已从胡芦巴种子、茎叶中分离鉴定出多种黄酮类化合物,包括黄酮类(1~59)、黄酮醇类(60~79)、二氢黄酮类(80~82)、黄烷醇类(83)、二氢查尔酮类(84)和异黄酮(85~104)等类型^[22-23,35-44],结构见图2。

1.2 生物碱

研究发现,吡啶或吡啶衍生的生物碱是胡芦巴中所含生物碱主要的结构类型,属于吡啶衍生物类。胡芦巴中含有龙胆碱(gentianine)、番木瓜碱(carpaïne)、胆碱(choline)和胡芦巴碱(trigonelline)等多种生物碱^[18,45-47],结构见图3。

1.3 胡芦巴多糖

胡芦巴中的水溶性多糖主要为半乳甘露聚糖(galactomannan),见图4,其平均相对分子质量250 000,其聚糖分子中半乳糖与甘露糖比例约为1:1,主要存在于胚乳中^[48-49]。由于胡芦巴多糖具有使食物增稠成型,保持食品色、香、味、

结构和食品的相对稳定性等特性而广泛应用于食品工业^[50]。

1.4 皂苷类

1.4.1 原生甾体皂苷 胡芦巴中皂苷的质量分数高达4%~8%,胡芦巴中的皂苷主要是甾体皂苷,相对分子质量800~1 600。胡芦巴皂苷的苷元共有7种类型,常以一对非对映异构体(25S/R)的形式存在,如(25R/S)-呋甾-5-烯-3β,22,26-三醇、5,25(27)-二烯-呋甾-3β,22,26-三醇、(25R/S)-呋甾-5-烯-2,3β,22,26-四醇、25(27)-烯-5α-呋甾-2α,3β,22,26-四醇、(25R/S)-5α-呋甾-2,3β,22,26-四醇、(25R/S)-5α-呋甾-3β,22,26-三醇和(25R/S)-5β-呋甾-3β,22,26-三醇^[51]。

胡芦巴中原生甾体皂苷的结构的多样性的主要来源于①组成糖链的单糖种类的多样性,组成甾体皂苷的糖种类较多,其中以葡萄糖、半乳糖、木糖、鼠李糖和阿拉伯糖最常见。

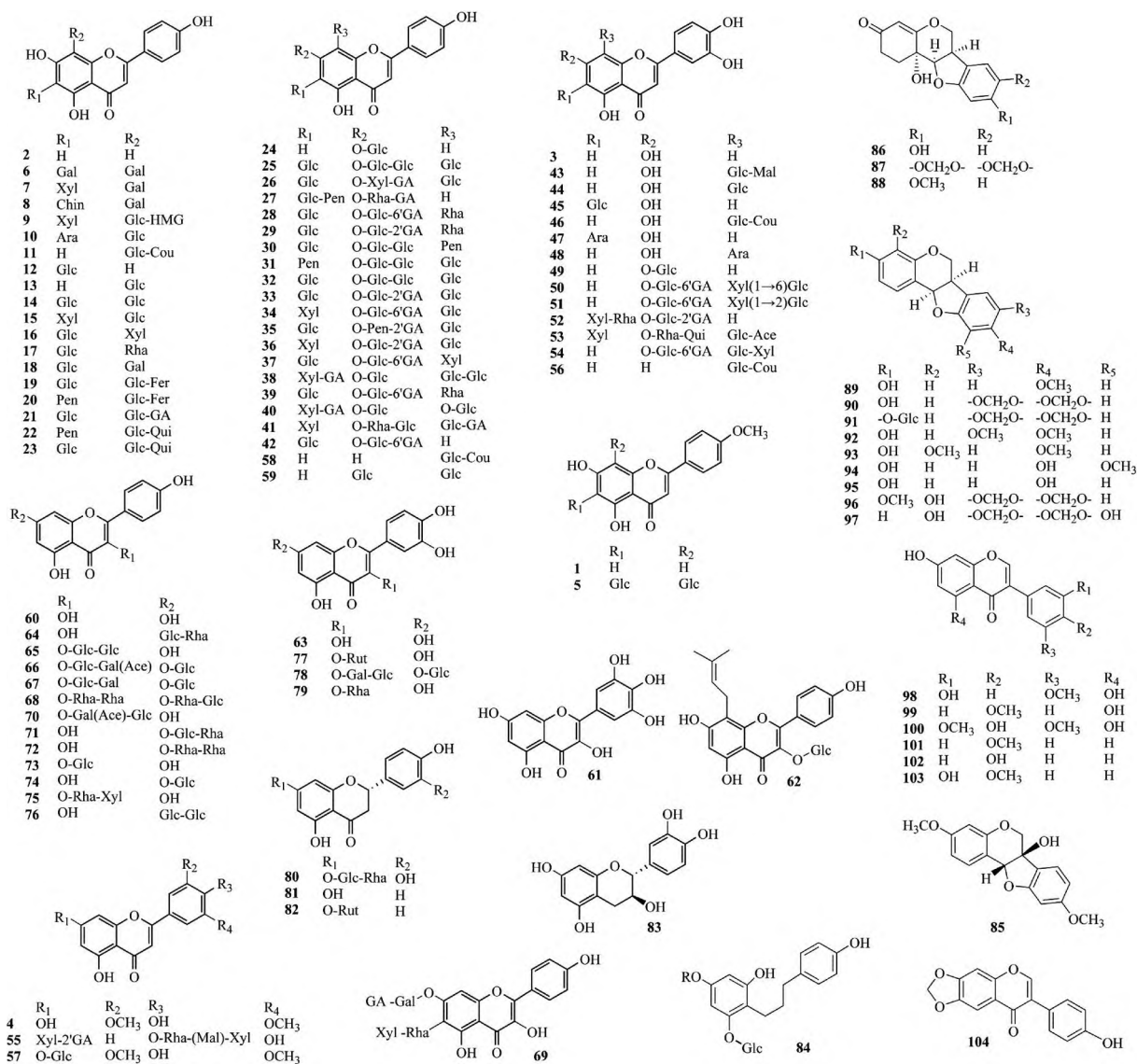


图 2 葫芦巴黄酮类化合物的结构

Fig. 2 Chemical structures of flavonoids in *Trigonella foenum-graecum*

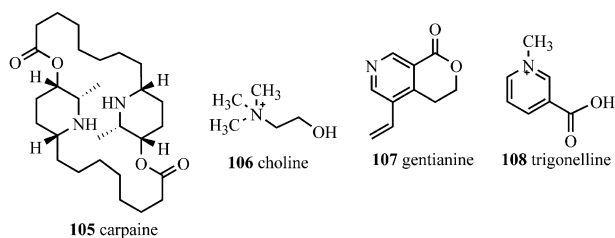


图3 葫芦巴中生物碱的结构

Fig. 3 Chemical structures of alkaloids in *Trigonella foenum-graecum*

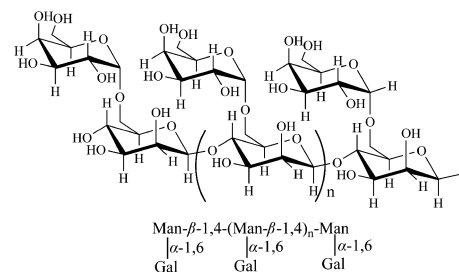


图4 葫芦巴中半乳甘露聚糖的结构

Fig. 4 Chemical structure of galactomannan in *Trigonella foenum-graecum*

②组成糖链的单糖数目的多样性,葫芦巴甾体皂苷中糖链以上单糖组成二糖、三糖等,也可是单糖,见图5。③糖链数量

和连接位置的多样性。葫芦巴甾体皂苷的糖链既可连接在皂

苷元骨架的3位,也可连在26位,也可在2个位置同时连接。皂苷裂解时糖环依次脱落,由中性丢失顺序可以推断糖基连接顺序,同时,通常将最后1个丢失的糖基归于26位羟基^[51-52]。并且C-3位所连接的葡萄糖还可作为一个枢纽通过

2→1键连鼠李糖(结构见图5B~J),还可通过6→1键连鼠李糖(结构见图5A),4→1键连鼠李糖(结构见图5H),6→1键连葡萄糖(结构见图5I)。^④C-5或C-4,和C-25/27位的双键的引入。^⑤C-25的手性,可产生不同的构型(25*R*/*S*)^[52-53]。

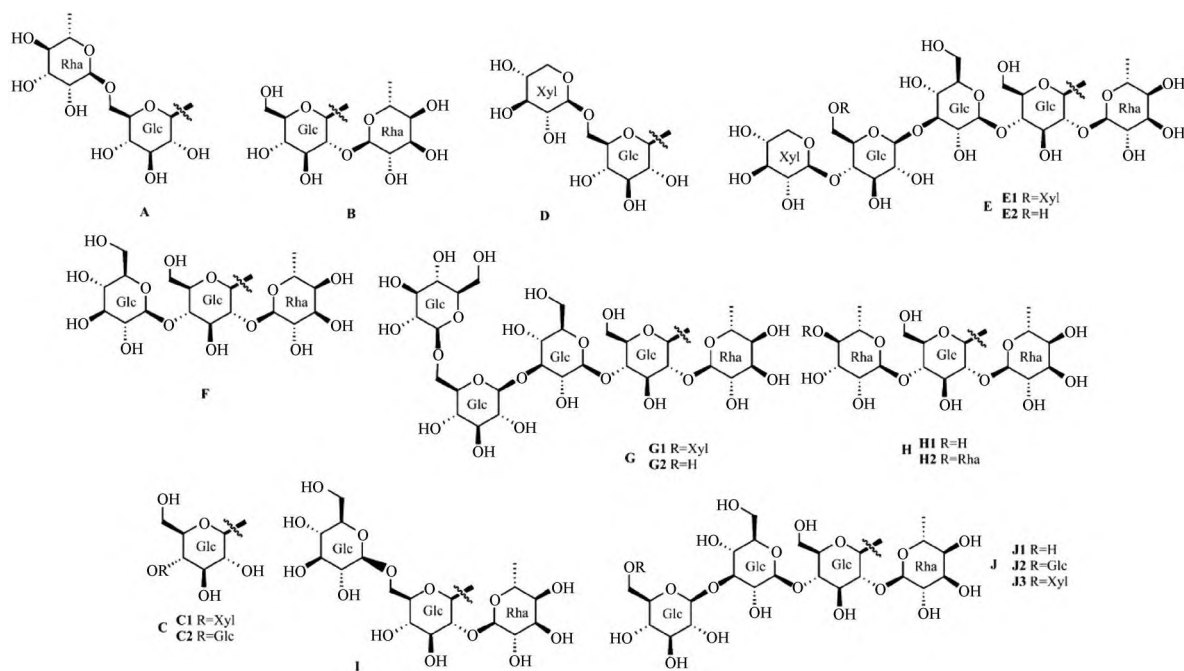


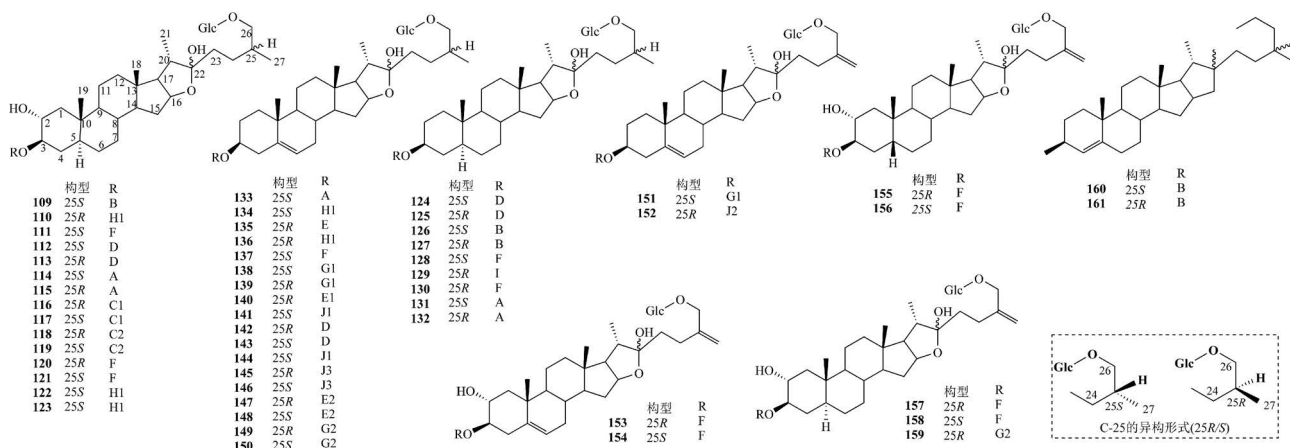
图5 组成胡芦巴中皂苷的糖类

Fig. 5 Sugar composition of saponins in *Trigonella foenum-graecum*

呋甾烷醇型皂苷 C-26 位羟基多与糖链连接成苷,但其苷键易被酶解。此外,C-3 位或其他位置也可以成苷。在 C-26 位上的糖链被水解下来的同时环也随之环合,成为具有相

应螺甾烷或异螺甾烷侧链的单糖链皂苷^[54]。在此列出胡芦巴中的常见甾体皂苷,结构见图6。

上述结构中, trigoneosides Xa (**114**) 结构中 C-26 的-OGlc



R 为图5中对应的糖单元(表7同)。

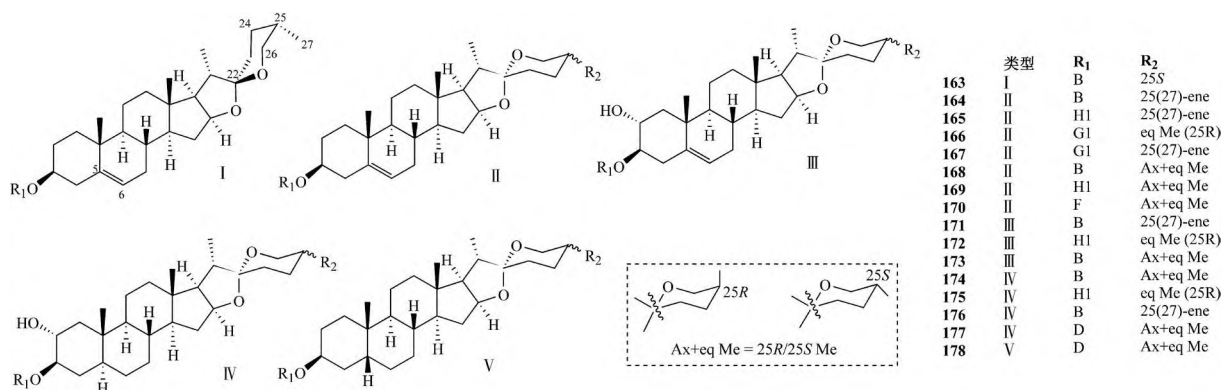
图6 胡芦巴中甾体皂苷的结构

Fig. 6 Chemical structures of steroidal saponins in *Trigonella foenum-graecum*

换为-OH 则生成 trigofenoside B (**162**)。

1.4.2 次生甾体皂苷 总结胡芦巴中此生甾体皂苷结构多样性的来源于以下条件^[32]①酶解,植物中皂苷的结构多样性也来自 β -葡萄糖苷酶的酶促甾体烷醇型皂苷转化为螺甾烷醇型皂苷。如胡芦巴中呋甾皂苷通过酶解得到的5种皂苷元骨架,以及C-3糖链的差异和C-25构型的差异产生的皂苷结构

的多样性,见图7。②水解,胡芦巴中的其他甾体成分是皂苷元,它们是由皂苷水解而得。如存在于胡芦巴种子中的雅姆皂苷元(yamogenin),薯蓣皂苷元(diosgenin),sceptumgenin和tigogenin等皂苷元可从其苷水解而来,见图8。③甲醇解,如trigoneoside Va和Vb可以分离出yamogenin和diosgenin,而trigoneoside VIIb甲醇解可生成diosgenin。



R₁ 为图5中对应的糖单元。

图7 胡芦巴中次生皂苷的结构

Fig. 7 Chemical structures of secondary saponins in *Trigonella foenum-graecum*

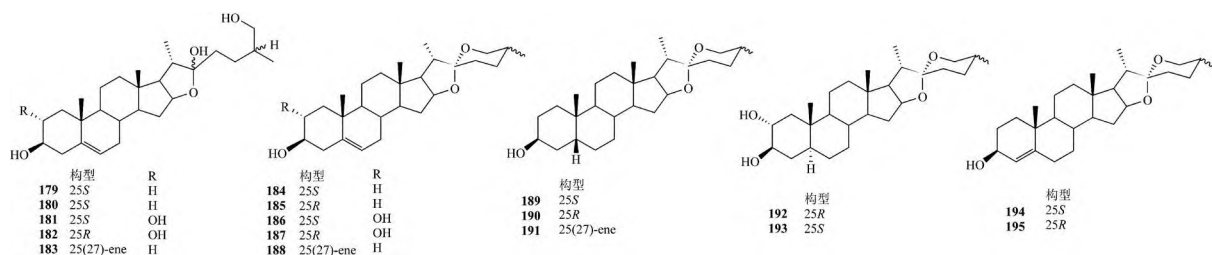


图8 胡芦巴中皂苷元的结构

Fig. 8 Chemical structures of saponin aglycones in *Trigonella foenum-graecum*

GHOSAL S 等发现了一种结构独特的 C-27 甾体皂苷元肽酯,命名为胡芦巴素(fenugreekine)^[55],该化合物经水解可

得到 diosgenin, yamogenin, 25R-螺甾烷-3,5-二烯、2 个二肽和 4-羟基亮氨酸的同分异构体混合物及其内酯,见图9。

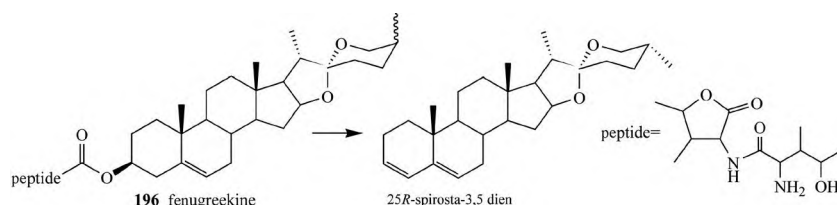


图9 胡芦巴素及其水解产物的结构

Fig. 9 Chemical structures of fenugreekine and the major hydrolysis products

1.5 挥发油

胡芦巴挥发油成分主要包括单萜和倍半萜类、芳香族化合物和小分子脂肪族化合物。如胡芦巴内酯(sotolone)、芳

樟醇(linalool)、丁二酮(diacetyl)、丁香酚(eugenol)、香芹酚(carvacrol)、二氢猕猴桃内酯(dihydroactinidiolide)、桂酸桂酯(cinnamyl cinnamate)、 α -异甲基紫罗酮(α -iso-methylionone)、

柏木脑(cedrol)、 β -紫罗兰酮(β -ionone)及乙酸、丁酸、己酸和 丁二酮等^[9,32,56],结构见图10。

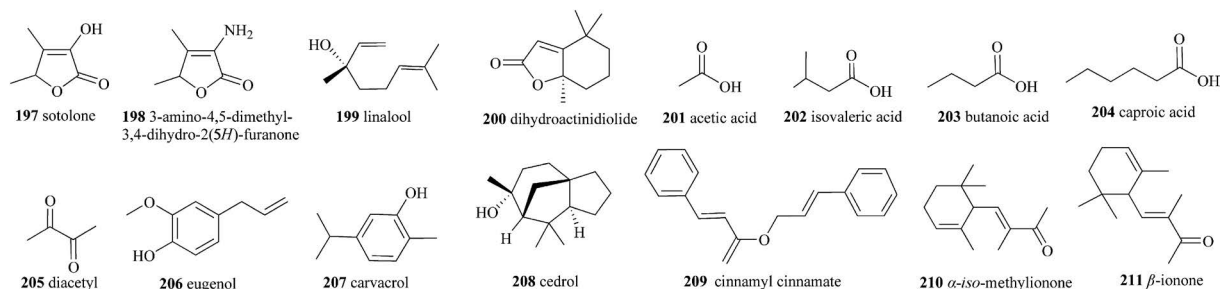


图10 胡芦巴挥发油中主要成分的结构

Fig. 10 Chemical composition of essential oil in *Trigonella foenum-graecum*

1.6 酚类成分

目前,已从胡芦巴种子进行分析鉴别出了多种莽草酸衍生的酚类化合物,结构见图11。如奎尼酸(quinic acid)、原儿茶酸(protocatechuic acid)、没食子酸(gallic acid)、邻苯二酚(pyrocatechol)、绿原酸(chlorogenic acid)、咖啡酸(cafeic acid)、毛蕊花糖苷(verbascoside)、阿魏酸(ferulic acid)、3-香豆酸(3-coumaric acid)、4-香豆酸(*p*-coumaric acid)及邻苯三酚

(phlorizin)等^[33]。KHOLE S等也在萌发的种子中也发现了这些化合物在的存在,其中,cafeic acid和 *p*-coumaric acid及其衍生物是这一发育阶段的主要成分^[57]。王栋等从胡芦巴茎叶中分离出了 γ -五味子素(schisandrin)、东莨菪内酯(scopoletin)^[58-59]。何彦峰等通过高速逆流色谱法从胡芦巴种子中分离得到3种二苯乙烯类化合物,包括土大黄苷(rhaponticin)、去氧土大黄苷(desoxyrhaponticin)和丹叶大黄素(rhapontigenin)^[60]。

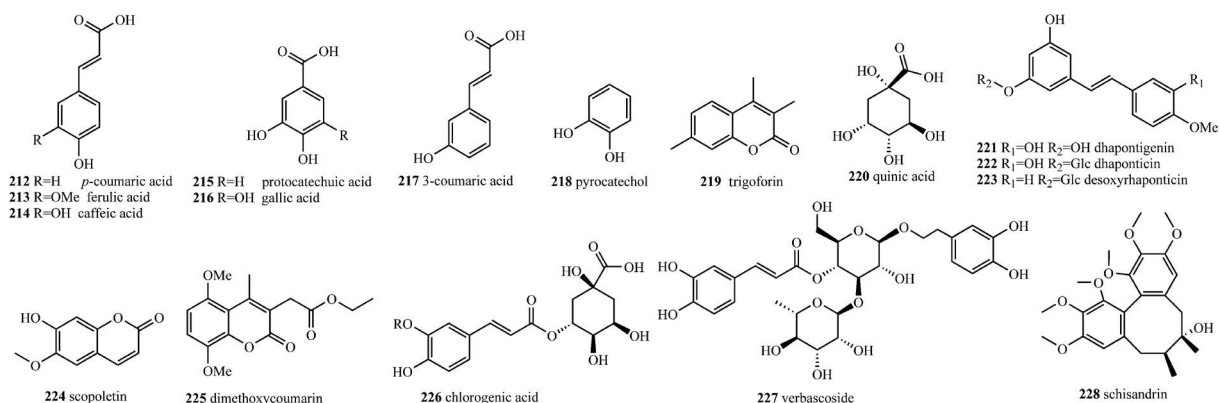


图11 胡芦巴中常见的酚类化合物的结构

Fig. 11 Chemical structures of common phenolic compounds in *Trigonella foenum-graecum*

1.7 其他成分

除以上几种成分外,胡芦巴种子和茎叶中还含有许多其他化学成分,如脂肪酸及其酯、氨基酸和微量元素等。

1.7.1 脂肪酸及其酯 胡芦巴富含亚油酸、亚麻酸和油酸等多种脂肪酸及其酯类^[41,61-62]。结构见图12。

1.7.2 氨基酸 尚明英等测定了胡芦巴中17种氨基酸的含量,总氨基酸质量分数为19.05 mg·g⁻¹,以天冬氨酸含量最高,其次为谷氨酸、甘氨酸和酪氨酸^[63-64]。杨仁明等选用高灵敏度的2-[2-(7H-二苯并[a,g]呋唑)-乙基]氯甲酸酯(DBCEC-Cl)为标记,建立了胡芦巴种子中氨基酸的HPLC-FLD有效检测方法^[65]。4-羟基异亮氨酸(4-hydroxyisoleucine, 4-HIL)是胡芦巴中的一种非蛋白氨基酸^[66]。目前,已从胡芦巴种子中得到4-HIL的2种非对映异构体^[67],见图13。4-HIL因具有促胰岛素分泌活性,可作为治疗型糖尿病的药物,近年来被广泛研究^[68]。

1.7.3 微量元素 由于微量元素在活细胞生物化学反应中起催化作用,其与机体健康和疾病有着重要的关系。何彦峰等采用电感耦合等离子体发射光谱法(ICP-AES)和电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)联合测定胡芦巴叶、茎和种子中13种矿质元素的含量,结果显示各元素在不同部位分布也不同,其中钙(Ca)、钾(K)、镁(Mg)、锰(Mn)、锌(Zn)、硒(Se)在叶中含量总体相对较高;而磷(P)、铜(Cu)、铬(Cr)

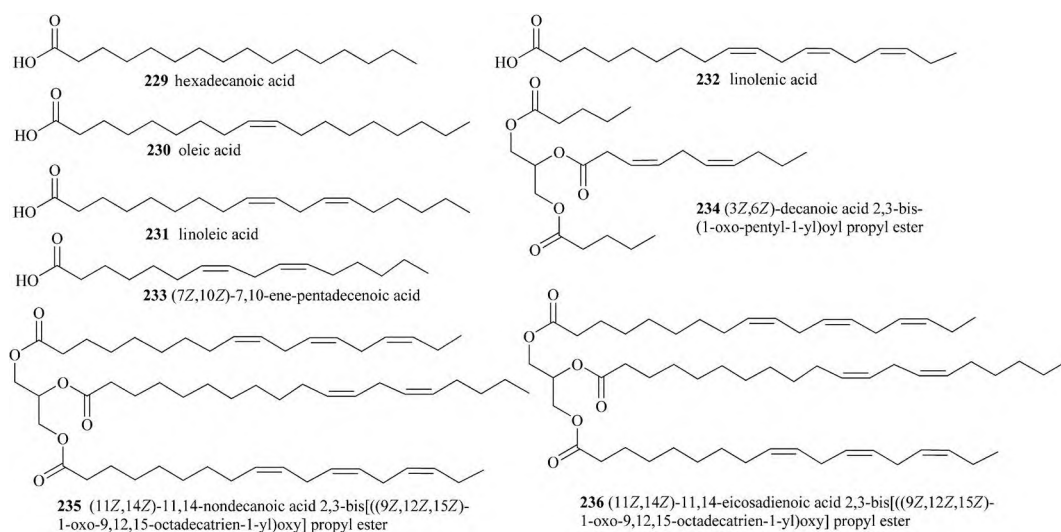


图 12 胡芦巴中的常见的脂肪酸及其酯的结构

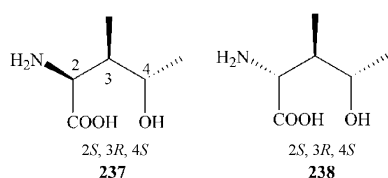
Fig. 12 Chemical structures of fatty acids and their esters in *Trigonella foenum-graecum*

图 13 4-hydroxyisoleucine 的 2 种异构体

Fig. 13 Isomers of 4-hydroxyisoleucine

在种子中含量较高,其他各元素在 3 个部位的含量差异不大^[69]。尚明英采用 ICP-MS 总量分析法测定了胡芦巴中 53 种元素的含量,发现胡芦巴中 Zn、Mn 含量较高^[70]。

此外,胡芦巴种子富含维生素 A、B₁、B₂、C、烟酸和烟碱酸等,发芽的种子含有吡哆醇、氰钴胺、泛酸钙、生物素和维生素 C,胡芦巴叶含有维生素 C 和 β-胡萝卜素等^[71-72]。

2 胡芦巴药理活性研究

现代药理研究表明,胡芦巴提取物及其单体化合物具有良好的降血糖、降血脂、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抑菌和保肝护肝等作用。

2.1 防治糖尿病

作为公认的防治糖尿病的天然草药,胡芦巴在改善胰岛素抵抗和防治糖尿病方面的研究已取得了显著的进展,成为其主要的关注方向。据报道,胡芦巴碱、胡芦巴多糖、黄酮、4-HIL、籽油及其皂苷类等成分可通过多种途径来防治糖尿病。

2.1.1 胡芦巴碱 YOSHINARI O 等以糖尿病肥胖小鼠为研究对象,研究发现胡芦巴碱可通过调节葡萄糖激酶/葡萄糖-6-磷酸酶比值和 TNF-α 的水平以治疗糖尿病^[73]。AL-DAKINAH A A 等发现胡芦巴碱能降低正常动物和化学诱导型糖尿病动物血糖指数,这一活性可能与其影响胰岛 β 细

胞再生、胰岛素分泌和葡萄糖代谢酶活性有关^[74]。刘永巧等发现胡芦巴碱能不同程度促进胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 状态 HepG2 细胞葡萄糖摄取并呈剂量依赖性^[75]。此外,胡芦巴碱能够减弱 3T3-L1 脂肪细胞的分化和脂质积累,这一过程可能与胡芦巴碱下调脂肪代谢相关因子如 PPARγ 和 C/EBP-α 的 mRNA 表达水平,进而下调脂联素、瘦素、抵抗素和 Ap2 等基因的表达,从而促进血液、肝脏及骨骼肌中糖脂代谢紊乱的恢复^[76]。总结目前已报道的胡芦巴碱防治糖尿病的机制主要为修复受损胰岛、增加胰岛素含量、改善胰岛素敏感性、提升体内抗氧化酶活性及降低脂质过氧化等。

2.1.2 胡芦巴多糖 HAMDEN K 等通过对 1 型和 2 型糖尿病大鼠给予胡芦巴多糖治疗,均发现胡芦巴多糖可通过抑制肠道内糖消化酶活性、延缓食物中的糖类消化、促进肝糖原合成而达到降血糖的效果^[77-78]。SRICHAMROEN A 等采用离体小肠实验,发现胡芦巴多糖降血糖的主要原因是其高黏度特性抑制小肠对葡萄糖的吸收^[79-80]。VIJAYAKUMAR M V 等发现胡芦巴多糖通过发挥拟胰岛素样作用而激活脂细胞和肝脏细胞中的胰岛素信号通路^[81]。ROBERTS K T 等认为胡芦巴多糖降血糖作用可能通过刺激 β 胰腺细胞对胰岛素合成和/或分泌来实现的^[82]。

2.1.3 黄酮类 多项研究报道了黄酮类化合物可以限制摄入食物后的高血糖反应。WENYUE J 等采用 UPLC-Q-TOF-MS、主成分分析 (PCA) 和正交投影法对健康和糖尿病大鼠血清样品进行 OPLS-DA 分析,鉴定了胡芦巴黄酮类化合物诱导的 11 种潜在生物标志物的变化,这些生物标志物涉及脂质代谢、氨基酸代谢以及肾功能代谢相关物质。结果发现胡芦巴黄酮类化合物具有显著的抗糖尿病活性,可能的机制包括改善 IR,改善糖异生,保护胰岛细胞和肾脏免受损害

等^[83]。单俊杰等从胡芦巴中分离出了4种芹菜素黄酮苷,采用四氧嘧啶糖尿病小鼠模型进行胡芦巴中芹菜素黄酮苷的抗糖尿病活性评价,结果显示胡芦巴芹菜素黄酮苷具有显著降血糖和降血脂作用,能提高糖尿病小鼠胰腺质量指数,促进肝糖原的合成^[84]。

2.1.4 4-HIL FENG G等研究发现,4-HIL能改善3T3-L1脂肪细胞产生的IR样状态^[85]。BROCA C等利用高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验,检测高糖高脂饮食的SD大鼠和Zucker fa/fa大鼠的相关指标,结果显示4-HIL通过激活IRS-1相关的PI3K通路促进周围组织对葡萄糖的摄取利用,并减少肝脏葡萄糖输出以改善外周性IR^[86]。RAWAT A K等也发现4-HIL通过激活AMPK和抑制SOCS3与胰岛素受体-β(IR-β)和胰岛素受体底物-1(IRS-1)共同免疫沉淀,减弱炎症介导的IR^[87]。ANAGUIVEN A S等也发现4-HIL发挥作用与其调节血糖、血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、游离脂肪酸(FFA)水平和改善肝功能有关^[88]。JAISWAL N等研究发现,4-HIL长时间处理L6细胞,其细胞表面的葡萄糖摄取和GLUT4转运显著增加^[89]。此外,4-HIL可显著改善棕榈酸盐诱导的活性氧类(ROS)产生和由NF-κB、JNK1/2、ERK1/2和p38 MAPK活化产生相关炎症反应,抑制炎症刺激的IRS-1丝氨酸磷酸化,恢复胰岛素刺激的IRS-1酪氨酸磷酸化,最终增强胰岛素敏感性^[90]。

2.1.5 胡芦巴籽油 HAMDEN K等评估胡芦巴籽油(FSO)对糖尿病大鼠的免疫系统、葡萄糖和胰岛素水平、α-葡萄糖苷酶活性、糖耐力测试、抗氧化能力等指标的影响。研究发现,与糖尿病组相比,胡芦巴籽油显著改善了血糖水平、葡萄糖耐受不良和胰岛素敏感性^[17]。

2.1.6 皂苷 胡芦巴中的皂苷也是胡芦巴降血糖活性物质,其通过修复受损胰岛、促进胰岛素分泌途径发挥降血糖作用,还具有增加肝糖原含量、抑制α-葡萄糖苷酶活性及改善IR的作用^[91]。此外,作为胡芦巴主要成分的薯蓣皂苷元可通过多靶点和多途径起到改善糖尿病的作用。

2.2 抗炎活性

2.2.1 胡芦巴多糖 类风湿性关节炎是一种以关节滑膜增生和组织破坏为特征慢性炎症性关节疾病。SINDHU G等探讨了胡芦巴多糖对佐剂诱导的关节炎大鼠的抗关节炎活性。实验结果表明,胡芦巴多糖在75 mg·kg⁻¹剂量下,对弗氏完全佐剂诱导的关节炎的水肿抑制率最大,效果高于标准药物吲哚美辛。胡芦巴多糖处理组大鼠红细胞沉降率和白细胞数目减少,同时C反应蛋白(CRP)水平均明显降低,而红细胞数、血红蛋白水平升高。胡芦巴多糖处理可降低环氧合酶、脂氧合酶等炎症相关酶活性和前列腺素E₂等炎症介质浓度,提高抗氧化酶、维生素C和谷胱甘肽的活性。上述结果表明,胡芦巴多糖具有良好的抗关节炎作用,可作为治疗关节炎的药物^[92-93]。

2.2.2 黄酮类 早在1985年,DAMAS J等就发现黄酮类化

合物抑制参与炎症反应起始阶段的环氧化酶和脂氧化酶,尽管黄酮类化合物抑制这些酶的确切机制尚不清楚^[94]。MANDEGARY A等发现胡芦巴的水萃取部位、酸化氯仿萃取部位和总提取物对福尔马林和卡拉胶诱导的足肿胀的缓解能力非常显著。植物化学筛选发现这些萃取部位均含有黄酮类化合物^[95]。ROBERT J N等认为,自由基可诱导各种炎症介质的分泌,进而发生炎症反应,而黄酮类化合物具有较高的自由基清除能力^[96]。YONG S K等发现多种黄酮C-葡萄糖苷均以浓度依赖性方式显著抑制脂多糖(LPS)诱导的BV2小胶质细胞产生一氧化氮(NO)的能力,发现黄酮或黄酮醇类6或8位的C-糖基化似乎是降低NO的重要结构特征^[97]。张贤等研究发现牡荆素和异牡荆素对LPS刺激的RAW 264.7小鼠细胞中促炎细胞因子(IL-1β、IL-6)和COX-2表达有抑制作用^[98]。

2.3 抗氧化

生物体内自由基的生成途径主要有3条:①分子氧的单电子还原途径;②酶促催化产生自由基;③某些生物物质自动氧化生成自由基。依据抗氧化剂的性质将其分为两大类:第一类为预防性抗氧化剂,这一类抗氧化剂可以清除链引发阶段的自由基,如过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)等酶以及金属离子络合剂等;第二类抗氧化剂是断链型抗氧化剂,可以捕捉自由基反应链中的过氧自由基,阻止或减缓自由基链反应的进行。实验研究表明,黄酮类物质在抗氧化反应中不仅能清除链引发阶段的自由基,而且可以直接捕获自由基反应链中的自由基,阻断自由基链反应,起到预防和断链双重作用^[99-100]。王雅发现从胡芦巴茎叶中萃取挥发油对DPPH自由基有较强的清除能力,当质量浓度为200 mg·L⁻¹时对猪油的抗氧化活性最强,但其抗氧化活性小于同质量浓度的维生素C^[101]。AKBARI S等研究了FSO对DPPH和ABTS⁺等自由基具有较强的抗氧化活性^[102]。LIU Y等采用荧光光谱法对胡芦巴提取物的脂质过氧化物(LPO)抑制活性进行了测定,在250 μg·mL⁻¹下,胡芦巴的正己烷、乙酸乙酯、甲醇和水提取物对LPO的抑制率分别为55%、43%、65%和95%^[41]。

2.4 降血脂活性

BELGUTH-HADRICHE O等发现胡芦巴乙酸乙酯提取物可显著降低高脂模型Wistar大鼠血浆TC、TG和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,同时升高血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,其调节血脂作用和体内抗氧化作用与酚类物质的清除自由基能力有关^[37]。

BANERJEE S等采用LC-MS/MS分析鉴定了胡芦巴甲醇提取物中的13个化合物(其中有10个为黄酮类化合物),发现提取物中的多种化合物能与EGFR/AKT/mTOR通路中的关键蛋白质相互作用,而这些蛋白也是目前公认的对高血糖和高脂血症有治疗作用靶点^[31]。

HIERRO J N D等考察了胡芦巴中的皂苷、皂苷元、皂苷

提取物及其水解产物对胰脂肪酶(PL)的抑制和降胆固醇作用。结果发现,胡芦巴皂苷提取物对PL有抑制作用(IC_{50} $1.15 \sim 0.59 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)^[103]。MALINOW M R等研究还发现,在相当小的剂量下,薯蓣皂苷可抑制肠道对胆固醇吸收,而薯蓣皂苷元没有这种效应^[104]。SAUVAIRE Y等研究发现,胡芦巴种子中皂苷对降血脂作用与其对胆固醇吸收减少与胆固醇向胆汁分泌增加有关^[105]。

2.5 保肝护肝

肝脏疾病是死亡和发病的主要原因之一,氧化应激被认为是导致多种肝脏疾病的肝损伤发生和发展的一种机制。黄玉萍等研究发现,胡芦巴多糖对四氯化碳、扑热息痛所致小鼠急性肝损伤均有明显的保护作用^[106]。MASHHADANI F A A等考察了胡芦巴叶提取物和种子提取物对 CCl_4 诱导的肝损伤的保护作用,发现2种提取物与对照组相比,在AST、ALT、ALP、MDA、GSH、SOD、WBC、LYM、PLT及直接胆红素等指标上均有显著性差异^[107]。孙国栋等发现胡芦巴乙醇提取物能显著降低AFL大鼠血清TG、TC、LDL-C水平和AST水平及血清TNF- α 水平,升高血清ADP及AMPK水平,结果表明胡芦巴乙醇提取物具有降低血脂和保肝的作用^[108]。

2.6 改善认知功能障碍

乙酰胆碱酯酶抑制剂(AchEI)可以通过阻断乙酰胆碱的降解来增加胆碱能的传递,常用于治疗与阿兹海默症(AD)有关的认知功能障碍和记忆丧失。SATHEESHKUMAR N等发现胡芦巴不同溶剂提取组分都有AchEI活性,其醇提物和氯仿提取物对AChE有弱抑制作用,乙酸乙酯提取物对AChE有较强的抑制作用 $[IC_{50} (53.00 \pm 17.33) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}]$,总生物碱组分和胡芦巴碱组分 IC_{50} 分别为 $(9.23 \pm 6.08) \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(233 \pm 0.12) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。阳性药物加兰他敏对AChE的 IC_{50} 为 $(1.27 \pm 0.21) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[109]。KHALIL W K B等发现胡芦巴皂苷能增加AD大鼠的AChE抑制活性和凋亡活性,提高Bax、Bcl2和caspase-3基因的表达水平^[110]。神经元树突和轴突的延伸可以补偿和挽救痴呆大脑中受损的神经网络,TOHDA C等^[111]发现胡芦巴碱能促进大鼠皮层神经元中树突和轴突的再生。

2.7 抗癌活性

研究发现,胡芦巴提取物及其化合物具有广谱抗癌活性。MAHMOUD I M等发现胡芦巴种子甲醇提取物呈剂量依赖性地表现出细胞毒效应,并诱导HepG2细胞凋亡,其机理可能与激活p53、Bax、PCNA和caspase-3有关^[112]。ALS-HATWI A A等报道胡芦巴碱对P388淋巴细胞性白血病细胞也有明显的抑制作用,胡芦巴碱还可通过抑制Nrf2转录因子,使胰腺癌细胞通过降低蛋白酶体基因表达和蛋白酶体活性而更易于凋亡^[113]。ARLT A等发现胡芦巴甲醇提取物处理乳腺癌MCF-7细胞发生凋亡是通过FAS受体表达水平升高介导的^[114]。AL-SHEDDI E等发现FSO能增加HepG2细胞中活性氧类的产生,降低线粒体膜电位的水平,上调凋亡

标记基因(p53、Bax、caspase-9、caspase-3),下调Bcl-2基因,表明FSO能通过产生ROS诱导HepG2细胞线粒体介导的凋亡,可能成为一种有效的肝细胞性肝癌治疗药物^[115]。HU K等对60株人癌细胞系进行了原薯蓣皂苷的体外细胞毒性试验,结果发现其对白血病系(MOLT-4)、非小细胞肺癌、2种结肠癌系(HCT-116和SW-620)、中枢神经系统癌系(SNB-75)、黑色素瘤系(LOX IMVI)和肾癌系(786-0)的半数抑制率的对应剂量 $\leq 2.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$;甲基原薯蓣皂苷元在人类乳腺癌MCF-7细胞和其他不同器官类型的人类癌细胞系如骨肉瘤、结肠癌、白血病中也表现出类似的细胞毒性作用^[116-120]。

2.8 抑菌活性

天然产物的抑菌作用受到了普遍关注,已经成为近年来研究的热点之一。SULIEMAN A M等发现FSO(100%)对金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌有较强的抑制作用,抑制作用与浓度有关^[121]。POOLOTH J等发现利用胡芦巴种子提取物合成的银纳米粒对多种革兰阳性菌和革兰阴性具有很强毒性^[122]。王雅等发现胡芦巴精油对枯草芽孢杆菌等5种菌有较强的抑制效果,抑菌效果随精油浓度增大而增大^[123]。何彦峰等对胡芦巴叶挥发性成分的抑菌活性考察发现其对革兰阳性和阴性菌均具有明显的抑菌效果,对产气杆菌的抑制作用最为显著,但对真菌的抑制作用不强^[55]。

胡芦巴中的黄酮类化合物在抑菌作用方面表现出的良好活性,DUBEY R等测定了胡芦巴种子甲醇提取物对7种菌株的抑菌作用,最低抑菌浓度(MIC)为 $8 \sim 46 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[124]。邵明显等考察了胡芦巴种子总黄酮对细菌、真菌和酵母菌均有抑制作用,胡芦巴种总黄酮对细菌的MIC为 $10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,对真菌和酵母菌的MIC为 $15 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[125]。对于黄酮类直接抑菌作用机制,游庭活等将其总结成5点:①损伤细菌细胞质膜;②抑制细菌核酸的合成;③抑制细菌的能量代谢;④抑制细菌细胞壁的合成;⑤抑制细菌细胞膜的合成。另外,黄酮类化合物可通过抑制细菌分泌酶的活性,中和细菌毒素,抑制细菌中致病因子的分泌等途径,导致细菌致病性明显减弱^[126]。

3 展望

本文综述了近年来胡芦巴化学成分与药理作用研究进展。结果显示,胡芦巴种子和茎叶中共报道了104个黄酮类成分,主要以糖苷为主,类型主要包括黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮类、黄烷醇类、二氢查尔酮类和异黄酮类;96个皂苷类化合物(63个原生皂苷和33种次生皂苷),结构上以甾体皂苷为主;同时还包括16个酚类化合物、14个挥发性成分4个生物碱和半乳糖甘露聚糖。此外,还含有脂肪酸及其酯类、多种微量元素和氨基酸。近二十年来,国内外学者对胡芦巴中的单体化合物和提取物的生物活性进行了广泛的筛选。陆续发现了其显著的降血糖、降血脂、抗炎、抗肿瘤和保肝护肝等药理活性。随着当今世界范围内癌症、糖尿病以及阿尔兹海默症发病率日益增高,找到能有效对抗此类疾病的潜在药

物刻不容缓,特别是胡芦巴植物中特有的抑制肿瘤细胞增殖和降血糖活性成分如胡芦巴中的皂苷类、胡芦巴碱、多糖等成分等值得关注。

近年对类成分的药理活性进行了广泛的研究。但由于胡芦巴化学成分复杂、使用方式多样,其研究还存在以下不足:一是胡芦巴活性成分种类繁多,结构复杂,如胡芦巴中多数黄酮类成分和皂苷类成分存在多种异构结构,采用传统色谱方法分离较为困难;二是胡芦巴不同极性提取物和单体化合物的组份药理活性的研究较多,其微量组分的由于获取较困难,其药理活性的研究任然较少;三是近年对胡芦巴植物药理活性的考察主要集中在降血糖、抗肿瘤、抗菌、抗炎、保肝护肝等方面而忽略了其温肾助阳,祛寒止痛等传统功效的研究。鉴于此,今后对胡芦巴的深入研究与开发过程中,可从以下几点着手:①利用转录组-代谢组联合分析技术,对合成胡芦巴活性成分的基因进行了挖掘,为后期利用合成生物学与植物代谢工程生产胡芦巴中活性成分的微量组分奠定基础;②采用先进的分离方法和技术,建立高效的产业化分离纯化模式从胡芦巴中分离鉴定更多类型的化合物,丰富胡芦巴化学成分库,为深入进行体内药效评价及机制靶点的研究保证物质基础;③应针对其作为民间医药用于温肾助阳,祛寒止痛等传统功效的作用机制做进一步研究和阐释。在做好胡芦巴基础研究的同时,还应重视胡芦巴相关产品的研发。

[参考文献]

- [1] 中国植物志. 青海植物志. 第2卷[M]. 西宁:青海人民出版社, 2017.
- [2] 苗明三,孙玉信,王晓田. 中药大辞典[M]. 太原:山西科学技术出版社, 2017.
- [3] KAKANI R K. Handbook of herbs and spices: fenugreek[M]. Cambridge:Woodhead Publishing Limited, 2012.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015.
- [5] 西藏卫生局. 藏药标准[M]. 西宁:青海人民出版社, 1979.
- [6] 中国科学院西北高原生物研究所. 藏药志[M]. 西宁:青海人民出版社, 1991.
- [7] 帝玛尔·丹增彭措. 晶珠本草[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2012.
- [8] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草·维吾尔药卷[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2002.
- [9] SRINIVASAN K. Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): a review of health beneficial physiological effects[J]. Food Rev Int, 2006,22(2): 203.
- [10] 刘非,邹鹏,张旭宇,等. 五种胡芦巴浸膏的香味成分分析和卷烟中应用效果评价[J]. 香料香精化妆品,2015(4):20.
- [11] HELLIVAN P J. Fenugreek: the evolution of a traditional spice from flavor compound development to the frontier of functional flavors[J]. Perfumer Flavorist, 2009,251(251): 1410.
- [12] BLANK I, LIN J, DEVAUD S, et al. The principal flavor components of Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) [J]. Acs Sym Ser, 1997,660: 12.
- [13] SOBHAY M Y, ABD-ALRAHMAN S H, SALEM-BEKHIT M M, et al. Chemical characterization and antibacterial activity of ethanolic extract of *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) seeds [J]. J Pure Appl Microbio, 2013,7(2): 1373.
- [14] BHATIA K, KAUR M, ATIF F, et al. Aqueous extract of *Trigonella foenum-graecum* L. ameliorates additive urotoxicity of buthionine sulfoximine and cyclophosphamide in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2006,44(10): 1744.
- [15] KHADER M, ECKL P M, BRESGEN N. Effects of aqueous extracts of medicinal plants on MNNG-treated rat hepatocytes in primary cultures[J]. J Ethnopharmacol, 2007,112(1): 199.
- [16] ZIA T, HASNAIN S N, HASAN S K. Evaluation of the oral hypoglycaemic effect of *Trigonella foenum-graecum* L. (Methi) in normal mice[J]. J Ethnopharmacol, 2001,75(2): 191.
- [17] HAMDEN K, MASMOUDI H, CARREAU S, et al. Immunomodulatory, β -cell, and neuroprotective actions of fenugreek oil from alloxan-induced diabetes[J]. Immunopharm Immunot, 2010,32(3): 437.
- [18] BAIRI K E, OUZIR M, AGNIESZKA N, et al. Anticancer potential of *Trigonella foenum-graecum*: cellular and molecular targets[J]. Biomed Pharmacother, 2017,90: 479.
- [19] YOSHIKAWA M, MURAKAMI T, KOMATSU H, et al. Medicinal foodstuffs. IV. Fenugreek seed. (1). Structures of trigoneosides Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, and IIIb, new furostanol saponins from the seeds of Indian *Trigonella foenum-graecum* L. [J]. Chem Pharm Bull, 1997,45(1): 81.
- [20] MURAKAMI T, KISHI A, MATSUDA H, et al. Medicinal foodstuffs. XVII. fenugreek seed. (3). Structures of new furostanol-type steroid saponins, trigoneosides Xa, Xb, XIb, XIIa, XIIb, and XIIIa, from the seeds of Egyptian *Trigonella foenum-graecum* L. [J]. Chem Pharm Bull, 2000,48(7): 994.
- [21] ZAKIA, BENAYAD, CARMEN, et al. Characterization of flavonoid glycosides from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) crude seeds by HPLC-DAD-ESI/MS analysis[J]. Int J Mol Sci, 2014,15(11): 20668.
- [22] RAYYAN S, FOSSEN T, ANDERSEN Ø M. Flavone C-glycosides from seeds of fenugreek, *Trigonella foenum-graecum* L. [J]. J Agric Food Chem, 2010,58(12): 7211.
- [23] BENAYAD Z, GÓMEZ-COROVÉS C, ES-SAFI N E. Identification and quantification of flavonoid glycosides from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) germinated seeds by LC-DAD-ESI/MS analysis[J]. J Food Compos Anal, 2014,35(1): 21.
- [24] BRUMMER Y, CUI W, WANG Q. Extraction, purification and physicochemical characterization of fenugreek gum [J]. Food Hydrocolloid, 2003,17(3): 229.
- [25] SALARBASHI D, BAZELI J, FAHMIDEH-RAD E. Fenugreek seed gum: biological properties, chemical modifications, and structural analysis[J]. Int J Biol Macromol, 2019,138: 386.

- [26] HASSANALI N B, ALI M, HAMID M S, et al. Exogenous arginine improved fenugreek sprouts growth and trigonelline production under salinity condition [J]. *Ind Crop Prod*, 2018, 122: 609.
- [27] KHALED H, HENDA K, SAHLA B, et al. Inhibitory potential of omega-3 fatty and fenugreek essential oil on key enzymes of carbohydrate-digestion and hypertension in diabetes rats[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10(1): 226.
- [28] MANDAL S, DEBMANDAL M. Essential oils in food preservation, flavor and safety[M]. Amsterdam: Elsevier, 2016.
- [29] SKAKOVSKII E D, TYCHINSKAYA L Y, MAUCHANAVA V A, et al. Combining NMR spectroscopy and gas-liquid chromatography for analysis of the fatty acid composition of fenugreek seed oil (*Trigonella foenum-graecum* L.) [J]. *J Appl Spectros*, 2013, 80(5): 779.
- [30] FEYZI S, VARIDI M, ZARE F, et al. Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seed protein isolate: extraction optimization, amino acid composition, thermo and functional properties [J]. *J Sci Food Agric*, 2015, 95(15): 3165.
- [31] BANERJEE S, BHATTACHARJEE P, KAR A, et al. LC-MS/MS analysis and network pharmacology of *Trigonella foenum-graecum*--a plant from Ayurveda against hyperlipidemia and hyperglycemia with combination synergy [J]. *Phytomedicine*, 2019, 60: 152944.
- [32] HABTEMARIAM S. Medicinal foods as potential therapies for type-2 diabetes and associated diseases [M]. Amsterdam: Elsevier, 2019: 579.
- [33] KENNY O, SMYTH T, HEWAGE C, et al. Antioxidant properties and quantitative UPLC-MS analysis of phenolic compounds from extracts of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and bitter melon (*Momordica charantia*) fruit [J]. *Food Chem*, 2013, 141(4): 4295.
- [34] 尚明英, 蔡少青, 韩健, 等. 中药胡芦巴的黄酮类成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 1998, 23(10): 3.
- [35] HAN Y M, NISHIBE S, NOGUCHI Y, et al. Flavonol glycosides from the stems of *Trigonella foenum-graecum* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(4): 577.
- [36] 刘芬芸, 张东丽, 侯文彬, 等. 胡芦巴种子化学成分研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(1): 31.
- [37] BELGUTH-HADRICHE O, BOUAZIZ M, JAMOSSI K, et al. Lipid-lowering and antioxidant effects of an ethyl acetate extract of fenugreek seeds in high-cholesterol-fed rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(4): 2116.
- [38] CIFTCI O N, PRZYBYLSKI R, RUDZINSKA M, et al. Characterization of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seed lipids [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2011, 88(10): 1603.
- [39] 李秀茹, 但小梅, 戴宇, 等. 胡芦巴化学成分研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24): 148.
- [40] KRÓL-KOGUS B, GŁÓD D, KRAUZE-BARANOWSKA M, et al. Application of one- and two-dimensional high-performance liquid chromatography methodologies for the analysis of C-glycosylflavones from fenugreek seeds [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1367: 48.
- [41] LIU Y, KAKANI R, NAIR M G. Compounds in functional food fenugreek spice exhibit anti-inflammatory and antioxidant activities [J]. *Food Chem*, 2012, 131(4): 1187.
- [42] WANG G R, TANG W Z, YAO Q Q, et al. New flavonoids with 2BS cell proliferation promoting effect from the seeds of *Trigonella foenum-graecum* L. [J]. *J Nat Med*, 2010, 64(3): 358.
- [43] OMEZZINE F, BOUAZIZ M, DAAMI-REMADI M, et al. Chemical composition and antifungal activity of *Trigonella foenum-graecum* L. varied with plant ploidy level and developmental stage [J]. *Arab J Chem*, 2014, 10(S2): S3622.
- [44] WU Z, CAI Y S, YUAN R, et al. Bioactive pterocarpanes from *Trigonella foenum-graecum* L. [J]. *Food Chem*, 2019, 313: 126092.
- [45] PAL D, MUKHERJEE S. Nuts and seeds in health and disease prevention: fenugreek (*Trigonella foenum*) seeds in health and nutrition [M]. Amsterdam: Elsevier, 2011.
- [46] WANI S A, KUMAR P. Fenugreek: A review on its nutraceutical properties and utilization in various food products [J]. *J Saudi Soc Agri Sci*, 2018, 11(2): 97.
- [47] 赵怀清, 曲燕, 王学娅, 等. 高效液相色谱法测定胡芦巴中胡芦巴碱的含量 [J]. *中国中药杂志*, 2002, 27(3): 37.
- [48] KONTOGIORGOS V. Encyclopedia of food chemistry: galactomannans (guar, locust bean, fenugreek, tara) [M]. Amsterdam: Elsevier, 2018.
- [49] 李欣, 范明娟, 冯康彬, 等. 24 种豆科植物种子的半乳甘露聚糖胶的分析 [J]. *植物学报*, 1980, 22(3): 95.
- [50] 万涛. 胡芦巴胶-新食品增稠剂的开发与研究 [J]. *中国食品添加剂*, 2000, 4: 52.
- [51] WANG J Q, JIANG W Y, LIU Z Y, et al. Analysis and identification of chemical constituents of fenugreek by UPLC-IT-MSⁿ and UPLC-Q-TOF-MS [J]. *Chem Res Chin Univ*, 2017, 33(5): 721.
- [52] PETIT P R, SAUVAIRE Y D, HILLAIRES-BUYS D M, et al. Steroid saponins from fenugreek seeds: extraction, purification, and pharmacological investigation on feeding behavior and plasma cholesterol [J]. *Steroids*, 1995, 60(10): 674.
- [53] KANG L P, ZHAO Y, PANG X, et al. Characterization and identification of steroidal saponins from the seeds of *Trigonella foenum-graecum* by ultra high-performance liquid chromatography and hybrid time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2013, 74: 257.
- [54] PANG X, KANG L P, YU H S, et al. Rapid isolation of new furostanol saponins from fenugreek seeds based on ultra-performance liquid chromatography coupled with a hybrid quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2015, 35(12): 1538.
- [55] GHOSAL S, SRIVASTAVA R S, CHATTERJEE D C, et al.

- Fenugreekine, a new steroidal sapogenin-peptide ester of *Trigonella foenum-graecum* [J]. *Phytochemistry*, 1974, 13 (10): 2247.
- [56] PODEBRAD F, HEIL M, REICHERT S, et al. 4,5-dimethyl-3-hydroxy-2[5H]-furanone (sotolone)--the odour of maple syrup urine disease[J]. *J Inher Metab Dis*, 1999,22(2): 107.
- [57] KHOLE S, CHATTERJEE S, VARIYAR P, et al. Bioactive constituents of germinated fenugreek seeds with strong antioxidant potential[J]. *J Funct Foods*, 2014,6: 270.
- [58] KHURANA S K, KRISHNAMOORTHY V, PARMAR V S, et al. 3,4,7-trimethylcoumarin from *Trigonella foenum-graecum* stems[J]. *Phytochemistry*, 1982,21(8): 2145.
- [59] 王栋, 孙晖, 韩英梅, 等. 葫芦巴茎叶化学成分研究[J]. *中国中药杂志*, 1997, 22(8): 39.
- [60] HE Y, LV H, WANG X, et al. Isolation and purification of six bioactive compounds from the seeds of *Trigonella foenum-graecum* L. using high-speed counter-current chromatography[J]. *Sep Sci Technol*, 2014,49(4): 580.
- [61] SAVITHA H G, MANOHAR B. Studies on grinding and extraction of oil from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seed[J]. *Int J Food Eng*, 2015,11(2):275.
- [62] MEBAZAA R, MAHMOUDI A, FOUCHET M, et al. Characterisation of volatile compounds in Tunisian fenugreek seeds[J]. *Food Chem*, 2009,115(4): 1326.
- [63] 尚明英, 蔡少青, 王璇. 中药葫芦巴氨基酸分析[J]. *中药材*, 1998,21(4): 188.
- [64] NOUR A A M, MAGBOUL B I. Chemical and amino acid composition of fenugreek seeds grown in Sudan[J]. *Food Chem*, 1986,22(1): 1.
- [65] 杨仁明, 王洪伦, 景年华, 等. 青海葫芦巴种子氨基酸含量分析及评价[J]. *食品工业科技*, 2012,33(14): 76.
- [66] SAUVAIRE Y, GIRARDON P, BACCOU J C, et al. Changes in growth, proteins and free amino acids of developing seed and pod of fenugreek[J]. *Phytochemistry*, 1984,23(3): 479.
- [67] SAUVAIRE Y, PETIT P, BROCA C. 4-Hydroxyisoleucine; a novel amino acid potentiator of insulin secretion[J]. *Diabetes*, 1998,47(2): 206.
- [68] FOWDEN L, PRATT H M, SMITH A. 4-Hydroxyisoleucine from seed of *Trigonella foenum-graecum*[J]. *Phytochemistry*, 1973,12(7): 1707.
- [69] 何彦峰, 杨仁明, 胡娜, 等. ICP-AES/ICP-MS测定葫芦巴不同部位矿物质元素[J]. *光谱实验室*, 2013,30(1): 42.
- [70] 尚明英, 蔡少青. 中药葫芦巴宏量及微量元素分析[J]. *中药材*, 1998,21(11): 574.
- [71] POOLE C, BUSHEY B, FOSTER C, et al. The effects of a commercially available botanical supplement on strength, body composition, power output, and hormonal profiles in resistance-trained males[J]. *J Int Soc Sport Nutr*, 2010,7(1): 34.
- [72] JANI R, UDIPI S A, GHUGRE P S. Mineral content of complementary foods[J]. *Indian J Pediatr*, 2009,76(1): 37.
- [73] YOSHINARI O, IGARASHI K. Anti-diabetic effect of trigonelline and nicotinic acid, on KK-Ay mice[J]. *Curr Med Chem*, 2010,17(20):2196.
- [74] ALDAKINAH A A A, AL-SHORBAGY M Y, ABDALLAH D M, et al. Trigonelline and vildagliptin antidiabetic effect: improvement of insulin signalling pathway[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017,69(7):856.
- [75] 刘永巧, 魏颖, 高佳琪, 等. 葫芦巴碱对 HepG2 细胞胰岛素抵抗的影响[J]. *中医药导报*, 2018,4:7.
- [76] ILAVENIL S, ARASU M V, LEE J C, et al. Trigonelline attenuates the adipocyte differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 cells[J]. *Phytomedicine*, 2014,21(5): 758.
- [77] HAMDEN K, JAOUADI B, CARREAU S, et al. Inhibitory effect of fenugreek galactomannan on digestive enzymes related to diabetes, hyperlipidemia, and liver-kidney dysfunctions[J]. *Biotechnol Bioproc E*,2010,15:407.
- [78] HANNAN J M A, ALI L, ROKEYA B, et al. Soluble dietary fibre fraction of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) seed improves glucose homeostasis in animal models of type 1 and type 2 diabetes by delaying carbohydrate digestion and absorption, and enhancing insulin action[J]. *Brit J Nutr*, 2007,97(3): 514.
- [79] SRICHAMROEN A, FIELD C J, THOMSON A B R, et al. The modifying effects of galactomannan from Canadian-grown fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) on the glycemic and lipidemic status in rats[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2008,43(3): 167.
- [80] SRICHAMROEN A, THOMSON A B R, FIELD C J, et al. *In vitro* intestinal glucose uptake is inhibited by galactomannan from Canadian fenugreek seed (*Trigonella foenum-graecum* L.) in genetically lean and obese rats[J]. *Nutr Res*, 2009,29(1): 49.
- [81] VIJAYAKUMAR M V, SINGH S, CHHIPA R R, et al. The hypoglycaemic activity of fenugreek seed extract is mediated through the stimulation of an insulin signalling pathway[J]. *Br J Pharmacol* 2005,146(1): 41.
- [82] ROBERTS K T. The potential of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) as a functional food and nutraceutical and its effects on glycemia and lipidemia[J]. *J Med Food*, 2011,14(12): 1485.
- [83] WENYUE J, LIHUI S, PENG DONG L, et al. Serum metabolomics study on antidiabetic effects of fenugreek flavonoids in streptozotocin-induced rats [J]. *J Chromatogr B*, 2018,1092: 466.
- [84] 单俊杰, 任晋玮, 武春密, 等. 葫芦巴黄酮苷及其降血糖活性的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2008,43(19): 21.
- [85] 余海, 吴萌, 卢芙蓉, 等. 葫芦巴 4-羟基异亮氨酸对高糖诱导小鼠 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013,33(10): 1394.
- [86] BROCA C, GROSS R, PETIT P, et al. 4-hydroxyisoleucine: experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic properties[J]. *Am J Physiol*, 1999,277(4): E617.
- [87] RAWAT A K, KORTHIKUNTA V, GAUTAM S, et al.

- 4-hydroxyisoleucine improves insulin resistance by promoting mitochondrial biogenesis and act through AMPK and Akt dependent pathway[J]. *Fitoterapia*, 2014,99: 307.
- [88] ANAGUIVEN A S, RICARDO C C, JORGE R, et al. 4-hydroxyisoleucine from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): effects on insulin resistance associated with obesity[J]. *Molecules*, 2016,21(11):1596.
- [89] JAISWAL N, MAURYA C K, VENKATESWARLU K. 4-hydroxyisoleucine stimulates glucose uptake by increasing surface GLUT4 level in skeletal muscle cells via phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway[J]. *Eur J Nutr*, 2012,51(7): 893.
- [90] MAURYA C K, SINGH R, JAISWAL N, et al. 4-hydroxyisoleucine ameliorates fatty acid-induced insulin resistance and inflammatory response in skeletal muscle cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014,395(1): 51.
- [91] 卢芙蓉, 沈霖, 秦铀, 等. 胡芦巴总皂苷联合磺脲类降糖药治疗2型糖尿病36例临床观察[J]. *中国中药杂志*, 2008,33(2): 73.
- [92] SINDHU G, SHYNI G L, PUSHPAN C K, et al. Evaluation of anti-arthritis potential of *Trigonella foenum graecum* L. (fenugreek) mucilage against rheumatoid arthritis[J]. *Prostag Oth Lipid M*, 2018,138:48.
- [93] SINDHU G, RATHEESH M, SHYNI G L, et al. Anti-inflammatory and antioxidative effects of mucilage of *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) on adjuvant induced arthritic rats[J]. *International Immunopharmacology*, 2012,12(1):205.
- [94] DAMAS J, BOURDON V, REMACLE-VOLON G, et al. Pro-inflammatory flavonoids which are inhibitors of prostaglandin biosynthesis[J]. *Prostaglandins Leukot Med*, 1985,19(1):11.
- [95] MANDEGARY A, POURNAMDARI M, SHARIFIFAR F, et al. Alkaloid and flavonoid rich fractions of fenugreek seeds (*Trigonella foenum-graecum* L.) with antinociceptive and anti-inflammatory effects[J]. *Food Chem Toxic*, 2012,50(7): 2503.
- [96] ROBERT J N, ELS VAN N, DANNY EC VAN H, et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001,74(4): 418.
- [97] YONG S K, KIM S S, SOHN S J, et al. Modulation of suppressive activity of lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by glycosidation of flavonoids[J]. *Arch Pharm Res*, 2004,27(7): 751.
- [98] 张贤, 郭泽, 张冲, 等. 黄芪总黄酮对脂多糖体外诱导的RAW264.7细胞的细胞因子和NO分泌水平的影响[J]. *中国兽医科学*, 2015,3:321.
- [99] 赵雪巍, 刘培玉, 刘丹, 等. 黄酮类化合物的构效关系研究进展[J]. *中草药*, 2015, 46(21): 3264.
- [100] BURTON G W, FOSTER D O, PERLY B, et al. Biological antioxidants[J]. *Phil Trans R Soc Lond B*, 1985,311(1152): 565.
- [101] 王雅, 赵萍, 任海伟, 等. 微波辅助萃取胡芦巴茎叶挥发油工艺优化及抗氧化性研究[J]. *食品科学*, 2010(18): 120.
- [102] AKBARI S, ABDURAHMAN N H, YUNUS R M, et al. Extraction, characterization and antioxidant activity of fenugreek (*Trigonella-Foenum Graecum*) seed oil[J]. *Mater Sci E Technol*, 2019,2(2): 349.
- [103] HIERRO J N D, CASADO-HIDALGO G, REGLERO G, et al. The hydrolysis of saponin-rich extracts from fenugreek and quinoa improves their pancreatic lipase inhibitory activity and hypocholesterolemic effect[J]. *Food Chem*, 2021,338: 128113.
- [104] MALINOW M R. Saponins and cholesterol metabolism[J]. *Atherosclerosis*, 1984,50(1): 117.
- [105] SAUVAIRE Y, RIBES G, BACCOU J C, et al. Implication of steroid saponins and sapogenins in the hypocholesterolemic effect of fenugreek[J]. *Lipids*, 1991,26:191.
- [106] 黄玉萍. 胡芦巴多糖对小鼠实验性肝损伤的保护作用[J]. *赣南医学院学报*, 2005,25(6): 757.
- [107] MASHHADANI F A A. Effect of fenugreek seed and leaves on some hematological and biochemical parameters in CCl₄-induced liver injury[J]. *Int J Curr Microbiol App Sci*, 2017,6(4): 2328.
- [108] 孙国栋, 毛新民, 李琳琳, 等. 胡芦巴乙醇提取物对酒精性脂肪肝大鼠的作用[J]. *中南药学*, 2014,12(9): 867.
- [109] SATHEESHKUMAR N, MUKHERJEE P K, BHADRA S, et al. Acetylcholinesterase enzyme inhibitory potential of standardized extract of *Trigonella foenum-graecum* L. and its constituents[J]. *Phytomedicine*, 2010,17(3): 292.
- [110] KHALIL W K B, ROSHDY H M, KASSEM S M. The potential therapeutic role of fenugreek saponin against Alzheimer's disease: evaluation of apoptotic and acetylcholinesterase inhibitory activities[J]. *J Appl Pharm Sci*, 2016,6(9): 166.
- [111] TOHDA C, NAKAMURA N, KOMATSU K, et al. Trigonelline-induced neurite outgrowth in human neuroblastoma SK-N-SH cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 1999,22(7): 679.
- [112] MAHMOUD I M, KHALIL, MOHAMED M, et al. *Trigonella foenum* (fenugreek) induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cell line, HepG2, mediated by upregulation of p53 and proliferating cell nuclear antigen[J]. *Biomed Res Int*, 2015,2015: 914645.
- [113] ALSHATWI A A, SHAFI G, HASAN T N, et al. Fenugreek induced apoptosis in breast cancer MCF-7 cells mediated independently by fas receptor change[J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2013,14(10): 5783.
- [114] ARLT A, SEBENS S, KREBS S, et al. Inhibition of the Nrf2 transcription factor by the alkaloid trigonelline renders pancreatic cancer cells more susceptible to apoptosis through decreased proteasomal gene expression and proteasome activity[J]. *Oncogene*, 2013,32(40): 4825.
- [115] AL-SHEDDI E, FARSHORI N, AL-OQAIL M, et al. Cytotoxicity and mitochondrial-mediated apoptosis induced by Fenugreek seed oil in human hepatocellular carcinoma cells via reactive oxygen species generation[J]. *Pharmacogn Mag*, 2019,14(60): 4081

- 12.
- [116] HU K, YAO X S. Protodioscin (NSC-698 796): Its spectrum of cytotoxicity against sixty human cancer cell lines in an anticancer drug screen panel[J]. *Planta Med*, 2002, 68(4): 297.
- [117] MAO Z J, TANG Q J, ZHANG C A et al. Anti-proliferation and anti-invasion effects of diosgenin on gastric cancer BGC-823 cells with HIF-1 α shRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(5):6521.
- [118] HERNÁNDEZ-VÁZQUEZ J M V, LÓPEZ-MUOZ H, ESCOBAR-SÁNCHEZ M L, et al. Apoptotic, necrotic, and antiproliferative activity of diosgenin and diosgenin glycosides on cervical cancer cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 871: 172942.
- [119] LI Y J, WANG X R, CHENG S L, et al. Diosgenin induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 33(2): 693.
- [120] RAJU J, CARTERET K D, BIRD R. Diosgenin inhibits growth and induces apoptosis in HCT-116 human colon adenocarcinoma cells by modulating the cholesterol biosynthetic pathway [J]. *Cancer Research*, 2006, 66(8): 922.
- [121] SULIEMAN A M, AHMED H, ABDELRAHIM A. The chemical composition of fenugreek (*Trigonella foenum-graceum* L.) and the antimicrobial properties of its seed oil[J]. *Gezira J Eng Applied Sci*, 2008, 3(2): 52.
- [122] POOLOTH J. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Trigonella foenum graecum* and the determination of their antimicrobial activity[J]. *Inter J Sci Res*, 2013, 2(5): 287.
- [123] 王雅, 王玉丽, 赵萍, 等. 超声波辅助提取葫芦巴香精油工艺优化及其抑菌性能研究[J]. *食品与发酵工业*, 2010, 36(5): 170.
- [124] DUBEY R, DUBEY K, JANAPATI Y K, et al. Comparative antimicrobial studies of aqueous, methanolic and saponins extract of seeds of *Trigonella foenum-graecum* on human vaginal pathogens causing UTI infection[J]. *Der Pharma Chemica*, 2010, 2(5): 84.
- [125] 邵明昱. 葫芦巴种子总黄酮提取分离、抑菌及抗氧化活性的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2012.
- [126] 游庭活, 刘凡, 温露, 等. 黄酮类化合物抑菌作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(21): 3645.

[责任编辑 丁广治]