

· 综述 ·

啤酒花抗骨质疏松的应用及展望

刘晓燕¹, 夏天爽¹, 董志敏^{1,2}, 蒋益萍¹, 秦路平^{1,3}, 辛海量¹ (1. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 2. 上海师范大学生命科学学院, 上海 200234; 3. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053)

【摘要】 啤酒花是我国新疆药食兼用的特色资源植物。除广泛用于啤酒酿制外, 人们很早就认识到啤酒花的药用价值, 尤其是将其用于绝经后骨质疏松的治疗。现代药理研究发现, 啤酒花的多种活性成分在抗骨质疏松药物研发方面具有巨大潜力。然而, 近年来, 我国野生啤酒花资源品种退化严重, 活性成分含量差异较大。保障优良的啤酒花种质资源, 是啤酒花开发利用的前提。本文就啤酒花的主要化学成分及其防治骨质疏松症的作用及相关应用进行综述, 并就目前存在的问题进行探讨, 旨在为啤酒花抗骨质疏松的开发利用提供借鉴。

【关键词】 啤酒花; 化学成分; 骨质疏松症

【中图分类号】 R932 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2020)06-0492-04

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202007063

Application and prospect of *Humulus lupulus* L. in anti-osteoporosis

LIU Xiaoyan¹, XIA Tianshuang¹, DONG Zhimin^{1,2}, JIANG Yiping¹, QIN Luping^{1,3}, XIN Hailiang¹ (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. College of Life Sciences, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China; 3. College of pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 *Humulus lupulus* is a kind of special resource plant used both as medicine and food in Xinjiang. In addition to being widely used in beer brewing, *Humulus lupulus* has long been recognized for its medicinal value, especially for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Modern pharmacological research shows that its active components have great potential in the development of anti-osteoporosis drugs. However, in recent years, the wild *Humulus lupulus* resources in China have been seriously degraded, and the contents of active components are quite different. Ensuring high-quality *Humulus lupulus* germplasm resources is a prerequisite for the development and utilization of *Humulus lupulus*. This paper reviews the major chemical components of *Humulus lupulus* and their effects and application in the prevention and treatment of osteoporosis, and discusses the existing problems, aiming to provide a reference for the development and utilization of *Humulus lupulus* against osteoporosis.

【Key words】 *Humulus lupulus*; chemical constituents; osteoporosis

啤酒花(*Humulus lupulus* L.)别名忽布、香蛇麻、蛇麻花、啤瓦古丽(维吾尔语),为桑科葎草属植物,是我国新疆药食兼用的特色资源植物。同时,啤酒花还是啤酒酿造的重要原料之一,其不仅赋予了啤酒独特的风味,还延长了啤酒的保质期。人类使用啤酒花已有2000多年的历史,早在公元前2世纪,古巴比伦就曾栽培使用啤酒花。13世纪,啤酒花开始作为草药使用。1516年,德国颁布法令,将啤酒花限定为啤酒的唯一苦味添加剂^[1]。啤酒花的花序中含有黄酮类、树脂类、多酚、多糖等多种化学成分,这些成分使其具有抗菌、抗肿

瘤、抗氧化、降血糖、降血压,以及雌激素样等药理作用^[2]。近年来,啤酒花在抗骨质疏松领域研究较多,展现出广阔的前景,现就有关情况作概要介绍。

1 化学成分

1.1 树脂类

树脂类化合物为啤酒花中的主要成分,具有广泛的生物活性。欧洲酿造协会(EBC)根据不同有机溶剂中树脂类成分的溶解度差异,将其分为软树脂和硬树脂^[3]。其中, α -酸和 β -酸是啤酒花中最具代表性的软树脂类成分,也是啤酒花独特味道的主要来源。 α -酸主要包括葎草酮(图1A)及其同系物, β -酸主要包括蛇麻酮(图1B)及其同系物^[4]。在啤酒花中, β -酸含量较 α -酸低,易被氧化形成 β -软树脂。 α -酸在一定条件下易转化为异 α -酸,此类成分为啤酒中的主要苦味成分^[5]。

【基金项目】 国家自然科学基金(U1603283)

【作者简介】 刘晓燕, 硕士研究生, Email: nmulxy@163.com

【通信作者】 辛海量, 博士, 副教授, 研究方向: 中药资源、中药(抗骨质疏松)药理学, Email: hailiangxin@163.com

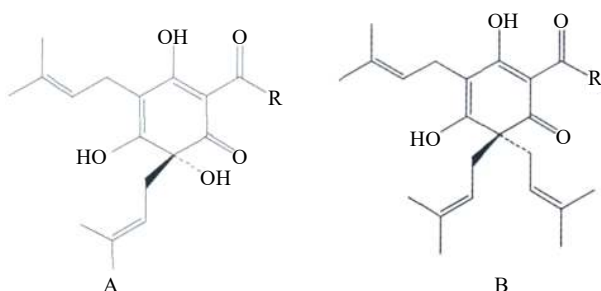


图1 啤酒花树脂类成分葎草酮(A)和蛇麻酮(B)结构式
 $R = -COCH_2CH(CH_3)_2$

1.2 黄酮类

以黄腐酚(图2)为代表的黄酮类成分是啤酒花中重要的化学成分。根据母核结构的不同,可将其分为黄酮类、查尔酮类及黄烷类^[6]。黄腐酚为啤酒花特有的异戊烯基类黄酮,最早被 Power 等^[7]分离鉴定得到,主要集中在啤酒花蛇麻腺中,目前因其广泛的药理活性而备受关注。

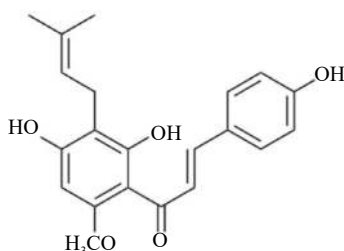


图2 啤酒花黄酮类成分黄腐酚结构式

1.3 挥发油类

啤酒花中的挥发油类成分均由啤酒花的蛇麻腺分泌,是啤酒花香味的来源。啤酒花挥发油主要含有石竹烯、香叶烯、葎草烯、法呢烯等及其脂、酮、醇类化合物^[8]。早期研究普遍认为,萜烯类在啤酒花风味中起关键作用,但近年来研究表明,亲水性较强的萜烯醇类对啤酒花风味贡献更为突出^[9]。

2 抗骨质疏松作用

骨质疏松症是以骨量降低和骨微结构破坏为特点的全身性骨代谢疾病。在欧洲,啤酒花提取物用于治疗绝经后骨质疏松症。近年来,啤酒花在防治骨质疏松方面的作用受到广泛关注,其可能通过发挥雌激素样作用、缓解氧化损伤、调节骨形成-骨吸收平衡等途径维持骨稳态,来防治骨质疏松。

2.1 雌激素样作用

雌激素缺失是骨质疏松发病的主要因素之一^[10]。啤酒花中的黄酮类成分 8-异戊二烯基柚皮素(8-PN),是脱甲基黄腐酚的一种异构物,也是目前分离得到的最有效的植物雌激素^[11]。早在 2002 年,

Miligan 等^[12]即发现天然和人工合成的 8-PN 在人体雌激素受体转染的酵母菌以及雌激素反应的人 Ishikawa Var-I 细胞中均显示出相似的生物活性,8-PN 与两种构型的雌激素受体(ER- α 、ER- β)均展现出良好的结合能力。体外筛选实验发现,其雌激素活性高于包括香豆素在内的多种常用植物雌激素。作为啤酒花中最具代表性的黄酮类成分黄腐酚同样具有显著的植物雌激素样作用。研究发现,在去卵巢小鼠中,30 和 90 mg/(kg·d) 的黄腐酚均可显著抑制去卵巢小鼠雌激素缺失所致的体重增加,提高雌激素(E_2)水平,抑制碱性磷酸酶(ALP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)等骨转换指标的高表达,并改善去卵巢小鼠的骨微结构破坏,增强骨密度,防治骨质空洞^[13]。

啤酒花中的多种树脂类成分同样具有雌激素样作用。Holick 等^[14]在为期 14 周的临床试验中发现,树脂类成分、小檗碱、维生素 D 和维生素 K 配伍应用,可调节绝经后妇女的骨代谢水平,降低骨转换标志物骨钙素(OCN),并显著提高患者血清 25-羟基维生素 D 含量,减少骨质丢失。Keiler 等^[15]以去卵巢大鼠为研究对象,观察标准酒花提取物对大鼠骨丢失的防治作用,结果显示,标准酒花提取物可显著减少大鼠胫骨干骺端破骨细胞的数量,并防止雌二醇消耗导致的骨小梁厚度减少,防治雌激素缺失所致的骨质疏松。

2.2 缓解氧化损伤

雌激素或雄激素缺失会降低骨骼防御氧化应激的能力,从而造成骨质流失,因此,高氧化应激水平与性激素缺乏同为诱发骨质疏松的重要原因^[16]。黄酮类化合物大多有酚羟基以及较大的空间位阻,因此,多具有不同程度的抗氧化活性。吴婕等^[17]在研究黄腐酚与其他食品中成分的抗氧化作用时发现,黄腐酚与食品酸味剂柠檬酸、柠檬酸钠、维生素 C 对 DPPH 体系均存在协同抗氧化活性。Suh 等^[18]发现黄腐酚可通过激活氧化应激的关键通路 Nrf2 来降低 MC3T3-E1 成骨细胞的氧化损伤,同样证实了黄腐酚具有抗氧化作用。

2.3 维持骨稳态

成骨细胞的骨形成与破骨细胞的骨吸收在骨代谢中共同发挥作用,以维持骨稳态^[19]。研究表明,在成骨细胞 MC3T3-E1 水平上,黄腐酚可显著上调 ALP 和成骨标记基因骨形成蛋白(BMP-2)、骨涎蛋白(BSP)的表达,并通过调控 p38 MAPK 和 ERK 信号通路相关机制,激活转录因子 RUNX2,促进骨形成^[20]。本课题组前期研究发现,黄腐酚既

可以促进原代成骨细胞的增殖、ALP活性以及骨矿化水平,又可以提高骨形成相关蛋白BSP、BMP-2和骨桥蛋白(OPN)的表达水平^[13]。在抑制破骨细胞骨吸收方面,黄腐酚可通过破坏RANK与TRAF6之间的结合,抑制破骨细胞生成过程中NF- κ B和Ca²⁺/NFATc1信号通路,并抑制破骨细胞生成相关标记基因,如组织蛋白酶K(CtsK)、活化T细胞核因子1(NFATc1)以及TRAP的表达,从而抑制骨吸收^[21]。

啤酒花树脂类成分同样可以调节骨代谢平衡。蛇麻酮可显著促进成骨细胞增殖,提高ALP活性,促进骨矿化结节,并促进骨形成相关蛋白OCN、BSP和BMP-2的表达。葎草酮也可显著促进成骨细胞活性,并提高骨形成相关蛋白OCN、OPN、BSP和BMP-2的表达。在破骨细胞水平上,蛇麻酮和葎草酮均可降低破骨细胞数目,抑制破骨相关蛋白CtsK、金属基质蛋白酶9(MMP-9)的表达^[22]。此外,本课题组前期还发现啤酒花乙醇提取物可显著促进成骨细胞的增殖、ALP活性及骨矿化结节,促进骨形成相关蛋白OPN和BMP-2的表达;并显著抑制破骨相关蛋白TRAP、CtsK、和MMP-9的表达,以维持骨代谢平衡,防止骨吸收大于骨形成所致的骨质流失^[23]。

3 相关产品及应用

啤酒酿制是啤酒花最为传统的一种应用方式,人体中的黄腐酚及相关异戊二烯黄酮类成分主要通过喝啤酒摄入^[24]。近年来,啤酒花作为一种特色中药,其药食两用的特性得到了越来越多的关注。相关的健康产品,如美国西楚(Citra)、捷克萨兹(Saaz)的啤酒花颗粒、澳大利亚澳萃维(Nature's Way)啤酒花胶囊、芬兰麦诺美(Menomax)啤酒花浓缩片等层出不穷。现代研究已发现一些啤酒花相关产品在抗骨质疏松方面具有良好的活性。Ban等^[25]采用去卵巢大鼠骨质疏松模型,研究Lifenol®的啤酒花提取物防治骨质疏松的作用,结果发现,该产品可显著改善去卵巢所致的大鼠体重增加,调节血脂和脂肪聚集,降低血流速度,改善大鼠潮热,并显著增加大鼠股骨的骨密度,改善骨质疏松。有直接证据表明,喝啤酒可以预防骨质疏松症。Kondo^[26]以去卵巢大鼠为骨质疏松模型,研究啤酒对骨质疏松症的影响。结果发现,啤酒能显著抑制去卵巢引起的大鼠股骨骨丢失,且这种抑制作用在单用酒精或不加啤酒花酿造的啤酒中均没有呈现,表明啤酒中抗骨质疏松的活性成分来自啤酒

花。此外,Ferk等^[27]发现,人类连续饮用黄腐酚饮料14d后,体内的氧化性嘌呤含量显著降低,氧化损伤程度得到缓解,且血清雌激素及骨钙素水平相对下降,骨代谢紊乱得到显著改善。

4 我国啤酒花资源现状

学术界对啤酒花的起源地尚无定论,部分学者认为,啤酒花起源于中国^[28-29]。在我国,啤酒花的发源地位于黑龙江省东南部的尚志市。1960年,国家轻工业部决定把新疆农场建成国家啤酒花生产基地,并从山东青岛、东北一面坡引进啤酒花。后经过40年的努力,啤酒花种植面积已达185.2公顷,成为新疆地区的主要经济作物之一。

我国的野生啤酒花种群主要分布在新疆的天山和阿尔泰山山脉附近。新疆地区由于光照充足,昼夜温差大,非常适宜啤酒花种植业的发展,并逐渐形成了范围广、规模大、生境类型多,且其成熟期差异明显的野生种质^[3]。然而,近些年,啤酒花的资源开发及生产状况不容乐观。由于新疆地区种植的啤酒花主要是从美国、德国引进的品种,在异地栽培时间过长,生长性能下降,病虫害严重,品种退化严重,导致药材品质下降。再就目前常见的优质香型、香型、苦型和高 α -酸型啤酒花的不同品种来看, α -酸含量高者大于8%(高 α -酸型),低者3%~4%(苦型、香型), α -酸与 β -酸比值高者大于2.0(高 α -酸型),低者低于1.0(优质香型)。由此看来,重点活性成分苦味酸类在不同类型啤酒花中的含量、比例组成差异极大^[4]。这就使得我们应加强从源头上的育种研究,改进抗病性,增加产量和苦味酸类成分的含量,利用栽培品种和育种系(或野生啤酒花)在合适条件下复合优良性状。

5 展望

现代药理学研究分别从体内和体外实验明确了啤酒花及其活性成分的抗骨质疏松作用。黄腐酚、蛇麻酮和葎草酮均能够促进骨形成和抑制骨吸收,但其抗骨质疏松的深层次机制仍有待阐明。啤酒花对女性绝经后骨质疏松具有防治作用,但对老年性骨质疏松的作用尚不明确。因此,笔者认为阐明啤酒花及其活性成分的作用机制,既是为啤酒花临床应用及转化提供理论基础,亦可为拓展啤酒花的应用范围提供依据。此外,我国啤酒花资源丰富,但种质资源、遗传背景、亲缘关系不清,导致药材品质参差不齐。因此,摸清啤酒花种质资源家底,构建种质资源库;探讨不同基因在种群中的分

布频率,弄清种群间的亲缘关系,建立药材的质量标准,方能为啤酒花活性研究和开发提供品质保障。

【参考文献】

- [1] 刘玉梅,汤坚,刘奎钊.啤酒花的化学研究及其和啤酒酿造的关系[J].*酿酒科技*,2006(2):71-75.
- [2] 刘景雪,姜玉,谢和辉,等.中药啤酒花药理作用的研究进展[J].*药学实践杂志*,2019,37(1):5-13.
- [3] 林柳悦,蒋益萍,张巧艳,等.啤酒花化学成分和药理活性研究进展[J].*中国中药杂志*,2017,42(10):1830-1836.
- [4] 刘玉梅.啤酒花的化学成分及药理作用研究进展[J].*食品科学*,2009,30(23):521-527.
- [5] 刘玉梅,顾小红,汤坚,等.储藏条件对啤酒花化学组成的影响[J].*精细化工*,2006,23(5):487-490.
- [6] 李隽,崔承彬,蔡兵,等.啤酒花黄酮的研究进展[J].*中草药*,2008,39(7):1110-1114.
- [7] POWER F B, TUTIN F, ROGERSON H. CXXXV: The constituents of hops[J].*J Chem Soc, Trans*, 1913, 103: 1267-1292.
- [8] KOVAČEVIĆ M, KAČ M. Solid-phase microextraction of hop volatiles[J].*J Chromatogr A*, 2001, 918(1): 159-167.
- [9] 刘玉梅,王利平,白珊珊,等.高 α -酸型马可波罗啤酒花挥发性成分的研究[J].*新疆大学学报(自然科学版)*,2015(4):392-398,409.
- [10] SAPIR-KOREN R, LIVSHITS G. Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link[J].*Bone*, 2017, 103: 102-115.
- [11] ŠTULÍKOVÁ K, KARABÍN M, NEŠPOR J, et al. Therapeutic perspectives of 8-prenylnaringenin, a potent phytoestrogen from hops[J].*Molecules*, 2018, 23(3): E660.
- [12] MILLIGAN S, KALITA J, POCOCK V, et al. Oestrogenic activity of the hop *Phyto*-oestrogen, 8-prenylnaringenin[J].*Reproduction*, 2002, 123(2): 235-242.
- [13] 林柳悦,夏天爽,蒋益萍,等.啤酒花活性成分黄腐酚抗骨质疏松作用研究[J].*药学实践杂志*,2018,36(3):219-223.
- [14] HOLICK M F, LAMB J J, LERMAN R H, et al. Hop rho iso-alpha acids, berberine, vitamin D3 and vitamin K1 favorably impact biomarkers of bone turnover in postmenopausal women in a 14-week trial[J].*J Bone Miner Metab*, 2010, 28(3): 342-350.
- [15] KEILER A M, HELLE J, BADER M I, et al. A standardized *Humulus lupulus* (L.) ethanol extract partially prevents ovariectomy-induced bone loss in the rat without induction of adverse effects in the uterus[J].*Phytomedicine*, 2017, 34: 50-58.
- [16] GENG Q H, GAO H Y, YANG R L, et al. Pyrroloquinoline quinone prevents estrogen deficiency-induced osteoporosis by inhibiting oxidative stress and osteocyte senescence[J].*Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 58-68.
- [17] 吴婕,刘玉梅.黄腐酚与食品酸味剂的协同抗氧化活性研究[J].*中国食品添加剂*,2015(8):91-96.
- [18] SUH K S, CHON S, CHOI E M. Cytoprotective effects of xanthohumol against methylglyoxal-induced cytotoxicity in MC3T3-E1 osteoblastic cells[J].*J Appl Toxicol*, 2018, 38(2): 180-192.
- [19] CHEN X, WANG Z Q, DUAN N, et al. Osteoblast-osteoclast interactions[J].*Connect Tissue Res*, 2018, 59(2): 99-107.
- [20] JEONG H M, HAN E H, JIN Y H, et al. Xanthohumol from the hop plant stimulates osteoblast differentiation by RUNX2 activation[J].*Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 409(1): 82-89.
- [21] LI J, ZENG L, XIE J, et al. Inhibition of osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo by a prenylflavonoid xanthohumol from hops[J].*Sci Rep*, 2015, 5: 17605.
- [22] 夏天爽,林柳悦,蒋益萍,等.苦味酸类成分蛇麻酮和葎草酮对大鼠成骨细胞和破骨细胞的干预作用[J].*第二军医大学学报*,2019,40(1):25-30.
- [23] XIA T S, LIN L Y, ZHANG Q Y, et al. *Humulus lupulus* L. extract prevents ovariectomy-induced osteoporosis in mice and regulates activities of osteoblasts and osteoclasts[J].*Chin J Integr Med*, 2019.
- [24] STEVENS J F, PAGE J E. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health![J].*Phytochemistry*, 2004, 65(10): 1317-1330.
- [25] BAN Y H, YON J M, CHA Y, et al. A hop extract lifenol® improves postmenopausal overweight, osteoporosis, and hot flash in ovariectomized rats[J].*Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2929107.
- [26] KONDO K. Beer and health: preventive effects of beer components on lifestyle-related diseases[J].*Biofactors*, 2004, 22(1-4): 303-310.
- [27] FERK F, MIŠÍK M, NERSESYAN A, et al. Impact of xanthohumol (a prenylated flavonoid from hops) on DNA stability and other health-related biochemical parameters: Results of human intervention trials[J].*Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(4): 773-786.
- [28] MURAKAMI A, DARBY P, JAVORNIK B, et al. Molecular phylogeny of wild hops, *Humulus lupulus* L[J].*Heredity (Edinb)*, 2006, 97(1): 66-74.
- [29] 徐基平,张霞,刘海英,等.啤酒花的地理分布与中国的野生啤酒花资源[J].*干旱区资源与环境*,2008,22(1):179-183.

[收稿日期] 2020-07-16 [修回日期] 2020-08-31
[本文编辑] 陈盛新