

姜黄的研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析

仇 瑜¹, 张洪兵^{2,3#}, 郭 虹¹, 陈常青^{3,4}, 张铁军^{2,3*}, 刘昌孝^{3,4,5*}

1. 天津中医药大学, 天津 301600

2. 天津药物研究院 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300462

3. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

5. 中国医学科学院 药物代谢新技术创新单元, 天津 300462

摘 要: 姜黄首载于《新修本草》, 具有破血行气、通经止痛的功效, 常见于活血止痛的方剂中, 在中国、印度、泰国传统医学被广泛应用, 我国主要分布于四川、福建、广东、广西等地区。姜黄来源于姜科植物姜黄 *Curcuma longa* 的干燥根茎, 主要含有姜黄素类与萜类成分, 具有抗凝血、抗炎、抗肿瘤与止痛等药理作用, 但姜黄素类成分的生物利用度较低。对姜黄的本草考证、化学成分、药理作用与药动学的研究进展进行归纳总结, 并预测姜黄素类成分姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素以及萜类成分芳姜黄酮、姜黄酮、姜黄烯、姜烯等为姜黄的质量标志物 (quality marker, Q-Marker), 以期为姜黄的质量控制研究提供参考。

关键词: 姜黄; 姜黄素; 去甲氧基姜黄素; 双去甲氧基姜黄素; 芳姜黄酮; 姜黄酮; 姜黄烯; 姜烯

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)15-4700-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.029

Research progress on *Curcumae Longae Rhizoma* and predictive analysis of its quality markers

ZHANG Yu¹, ZHANG Hong-bing^{2,3}, GUO Hong¹, CHEN Chang-qing^{3,4}, ZHANG Tie-jun^{2,3}, LIU Chang-xiao^{3,4,5}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

2. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

5. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300462, China

Abstract: Jianghuang (*Curcumae Longae Rhizoma*) was first collected in *New Revised of Materia Medica*. It has the effects of breaking blood stasis and supplementing *qi*, treating amenorrhea and relieving pain, and is commonly used in prescriptions for promoting blood circulation and relieving pain. *Curcumae Longae Rhizoma* is widely used as traditional medicine in China, India and Thailand, and mainly distributed in Sichuan, Fujian, Guangdong and Guangxi in China. *Curcumae Longae Rhizoma* is derived from the dried rhizome of *Curcuma longa*, and mainly contains curcuminoids and terpenoids. It possesses diverse pharmacologic effects including anticoagulant, anti-inflammatory, anti-tumor and analgesic activities, but exhibits poor bioavailability. Research progress on textual

收稿日期: 2021-04-12

基金项目: 广西中药药效研究重点实验室开放课题 (20-065-38); 中医药国际合作专项 (基地类项目) (0610-2040NF020928); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2019-I2M-5-020)

作者简介: 仇 瑜 (1997—), 女, 硕士研究生, 从事中药质量标志物的研究。E-mail: nd_zy1997@163.com

*通信作者: 张铁军, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

刘昌孝, 中国工程院院士。Tel: (022)23006860 E-mail: liuchangxiao@163.com

#并列第一作者: 张洪兵 E-mail: zhanghb626@163.com

research, chemical composition, pharmacological action and pharmacokinetics of *Curcumae Longae Rhizoma* in recent years was summarized in this paper. And it is preliminarily determined that curcumin ingredients curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, and terpenoids ar-turmerone, turmerone, curcumene, and zingiberene are possible Q-markers of *Curcumae Longae Rhizoma*, in order to provide reference for the quality control research on *Curcumae Longae Rhizoma*.

Key words: *Curcuma longa* L.; curcumin; demethoxycurcumin; bisdemethoxycurcumin; ar-turmerone; turmerone; curcumene; zingiberene

姜黄 *Curcuma longa* L.首载于唐代的《新修本草》，其性温，味苦、辛，归脾、肝经，具有破血行气、通经止痛的功效。姜黄常用于治疗胸胁刺痛、胸痹心痛、痛经经闭、癥瘕、风湿肩臂疼痛和跌扑肿痛等症。现代研究证明姜黄的主要成分为姜黄素类和挥发油类，并且具有较好的抗肿瘤、抗病毒、抗炎、保肝、调血脂等作用。近年来随着中医药现代化的迅速发展，中药科技工作者们对姜黄的质量控制做了大量的研究，但是仍存在中药质量控制的指标专属性差以及与药效关联性不强等问题。刘昌孝院士^[1]于 2016 年提出了中药质量评价与质量控制的全新概念——质量标志物（quality marker, Q-Marker），并明确了筛选 Q-Marker 的五原则：特有性、有效性、传递与溯源、可测性、配伍环境。本文从 Q-Marker 的五原则出发，分别对姜黄的本草考证、化学成分、药理作用与药动学的研究进展进行归纳总结，并对姜黄的 Q-Marker 进行预测分析，以期对其质量控制研究提供参考依据。

1 本草考证

姜黄来源于姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L.的干燥根茎，主产于我国四川、福建、广东、广西、云南、西藏等省区；东亚及东南亚地区亦广泛栽培^[2]。

姜黄最早记载于《新修本草》^[3]中，曰“根盘屈黄色，类生姜而圆”，又有“叶、根都似郁金，花春生于根，与苗并出；夏花烂，无子；根有黄、青、白三色”的记载。同时在《新修本草》中，姜黄首次出现了“茺药”这一别名；明代李时珍的《本草纲目》^[4]中则记载了姜黄“宝鼎香”这一别名，且在姜黄一条下首次出现了“片子姜黄”的记载。

由于药材的基原有交叉和变迁，功效也类似，姜黄与另外 3 种同属姜科的药材郁金、莪术以及片姜黄极易混淆。根据《新修本草》中姜黄根有“黄、青、白三色”的记载，可以推断出在唐代时姜黄是多品种入药而与现今的仅姜黄根茎一种来源不同。蔡永敏等^[5]认为结合《图经本草》对于姜黄植物特征、产地的记载与《新修本草》中根为黄色的描述，可以推断出在当时温郁金为药材姜黄的来源之一；周继斌^[6]则认为同一植物而三色齐全者唯有蓬莪术（根茎黄、青色，块根白色）符合，故当时蓬莪术也有可能为姜黄的药用来源。蔡永敏等^[7]还根据古籍记载考证，在清代以前片姜黄与姜黄指的是同一药物，经常互相代称，片姜黄即古代之“片子姜黄”。吴志刚等^[8]考证在唐代至明代，温郁金常被作为姜黄使用。《中国药典》2020 年版对这 4 种药材的基原规定见表 1。

表 1 姜黄及其近缘药材的概况

Table 1 Basic information between *Curcumae Longae Rhizoma* and its near-source species

药材	植物来源	入药部位	性味	归经	功效	主治	炮制方法
姜黄	姜黄	干燥根茎	辛、苦，温	归脾、肝经	破血行气、通经止痛	胸胁刺痛、胸痹心痛、痛经经闭、癥瘕、风湿肩臂疼痛、跌扑肿痛	煮或蒸至透心，晒干，撞去须根
郁金	温郁金、姜黄、广西莪术或蓬莪术	干燥块根	辛、苦，寒	归肝、心、肺经	活血止痛、行气解郁、清心凉血、利胆退黄	胸胁刺痛、胸痹心痛、经闭痛经、乳房胀痛、热病神昏、癲癇发狂、血热吐衄、黄疸尿赤	蒸或煮至透心，干燥
莪术	蓬莪术、广西莪术或温郁金	干燥根茎	辛、苦，温	归肝、脾经	行气破血、消积止痛	癥瘕痞块、瘀血经闭、胸痹心痛、食积胀满	水煮或蒸至透心，晒干后除去须根
片姜黄	温郁金	干燥根茎	辛、苦，温	归脾、肝经	破血行气、通经止痛	胸胁刺痛、胸痹心痛、痛经经闭、癥瘕、风湿肩臂疼痛、跌扑肿痛	除去须根，趁鲜切厚片，晒干

2 化学成分

研究表明姜黄中的主要药效成分为姜黄素类与挥发油类。除此之外,姜黄中还含有黄酮类、酚酸类等成分^[9]。

2.1 姜黄素类

姜黄素类成分属于二芳基庚烷类化合物,姜黄的根茎显黄色正是由于姜黄素类化合物的存在。姜黄中姜黄素类成分主要有姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素 3 种^[10]。姜黄素类化合物除了是中药姜黄的主要活性成分外,还常用作食品色素^[11]。近年来不断有相关研究发现新的姜黄素类成分(表 2)。蒋建兰等^[12]运用高效液相色谱-电喷雾离子化串联质谱(HPLC-ESI-MS/MS)法于药材姜黄中共检出 28 种姜黄素类化合物,其中 8 种之前未见有研究报道。Jiang 等^[13]采用液相色谱-二极管阵列检测器-电喷雾离子化串联质谱(LC-DAD-ESI-MS/MS)法,从姜黄中鉴定出 19 种姜黄素类成分,其中有 12 种未曾报道过,6 种为新化合物。李伟等^[14]利用多反应监测扫描方式的选择性和特异性,建立了 HPLC-ESI-MS/MS 方法,在姜黄中检测出 3 种微量姜黄素类成分。

2.2 挥发油类

挥发油的主要成分是萜类及其衍生物,其中倍半萜的相对含量比单萜类高^[19]。研究表明,姜黄挥发油具有显著的抗肿瘤、抗氧化、抗感染等作用,是姜黄重要的药效成分之一。随着姜黄成分研究工作的不断深入,越来越多新的挥发油类成分被发现^[20-22],Feng 等^[23]从姜黄中鉴定出 4 个未见文献报道的没药烷型倍半萜类化合物,并命名为 bisacurone D~G。不同产地的姜黄、不同的提取方法及分析手段均会对所检测出的成分产生影响。强悦越等^[24]研究表明,福建产姜黄挥发油中 β -柏木烯的相对百分含量最高;羊青等^[25]则发现海南产姜黄挥发油中芳姜黄酮的含量最高,且不同的采收期姜黄挥发油的种类与相对含量也会有变化。姜黄挥发油中的萜类成分见表 3。

2.3 其他成分

张德威等^[26]从姜黄中提取得到总黄酮,且提取物对铁离子具有较好的还原作用。Chumroenphat 等^[27]研究表明姜黄中含有的黄酮类成分有芦丁、杨梅素、槲皮素、芹菜素、山柰酚等,且冷冻干燥法得到的药材姜黄中的黄酮类及其他有效成分的含量明显高于晒干和烘干法。

姜黄中同样含有酚酸类成分。Chumroenphat 等^[27]在姜黄中检测到没食子酸、原儿茶酸、羟基苯甲酸、

香草酸、咖啡酸、丁香酸、香兰素、反式-4-羟基肉桂酸、阿魏酸以及芥子酸等成分。崔语涵等^[28]曾在姜黄 95%乙醇提取物的正丁醇部位分离得到阿魏酸甲酯。

3 药理作用

根据《中国药典》2020 年版,姜黄的传统功效为破血行气、通经止痛,可用于胸胁刺痛、胸痹心痛、痛经经闭、癥瘕、风湿肩臂疼痛、跌扑肿痛等症。

姜黄属于活血止痛类中药,药性辛、苦,温。辛行苦泄,温散通滞,既入血分又入气分,善治气滞血瘀诸症。“破血”可理解为通利血脉、促进血行,现代药理上可从姜黄对血液系统的影响来解释。“行气”则可与姜黄治疗诸般气疾相联系,如姜黄常配伍理气活血药治疗胃气不调之胃脘胀满、肺气不行之喘促等,现代药理上可关注姜黄中的药效物质对消化系统和呼吸系统的影响。《本草纲目》言姜黄能“治风痺臂痛”,姜黄还可用于治疗痛经经闭、跌扑肿痛等症,故姜黄的通经止痛功效与其止痛活性密切相关。

3.1 抗凝血作用

研究表明,姜黄提取物具有抗凝血、抑制血小板聚集及抗血栓的作用。谯明鸣等^[29]通过抗血小板聚集试验和舒张离体血管试验,发现姜黄中萜类成分群具有抑制血小板聚集和舒张离体大鼠胸主动脉环的作用。Kim 等^[30]通过检测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、细胞型凝血酶和激活因子 X (cellular thrombin and activator X, FXa)的生成活性,发现姜黄素与双去甲氧基姜黄素能显著延长 APTT 和 PT,抑制细胞型凝血酶和 FXa 的生成及其活性;且姜黄素的抗凝活性优于双去甲氧基姜黄素,说明姜黄素中的甲氧基对其抗凝活性具有正向调节的作用。Shah 等^[31]研究表明姜黄素可通过抑制环氧合酶活性和阻断钙信号传导来发挥其抗血小板活性,并对肾上腺素等其他血小板激动剂也具有抑制作用。

3.2 调血脂作用

高脂血症易引起动脉粥样硬化,形成斑块而堵塞血管;中医对于高脂血症病因病机的认识也是“以气、血、阴、阳亏虚为本,痰浊、瘀血为标”^[32],故姜黄调血脂、抗血栓的药理作用与传统功效破血行气也相符合。Li 等^[33]通过血清生化和代谢组学分析,证实了姜黄素的调血脂作用与洛伐他汀相当;

表2 姜黄中的姜黄素类成分
Table 2 Curcumins in *Curcumae Longae Rhizoma*

编号	化合物名称	化学式	文献
1	1-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,4,6-庚三烯-3-酮	C ₂₂ H ₂₂ O ₆	12
2	3,5-二羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)-庚烷	C ₂₀ H ₂₆ O ₆	12
3	环双去甲氧基姜黄素	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	12
4	环去甲氧基姜黄素	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	12
5	1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)-庚烷-3,5-二酮	C ₂₀ H ₂₂ O ₅	12
6	4'-hydroxy-bisdemethoxycurcumin	C ₁₉ H ₁₆ O ₅	13
7	二氢双去甲氧基姜黄素	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	13
8	二氢去甲氧基姜黄素	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	13
9	letestulanin B	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	13
10	二氢姜黄素	C ₂₁ H ₂₂ O ₆	13
11	四氢双去甲氧基姜黄素	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	13
12	5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-3-heptanone	C ₁₉ H ₂₂ O ₄	13
13	1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-3,5-heptanediol	C ₁₉ H ₂₄ O ₄	13
14	1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	13
15	1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	13
16	1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4,6-heptadien-3-one	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	13
17	1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4,6-heptadien-3-one	C ₂₁ H ₂₂ O ₅	13
18	1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-4,6-heptadien-3-one	C ₂₂ H ₂₄ O ₆	13
19	1-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-hepten-3,5-dione	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	13
20	1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-hepten-3,5-dione	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	13
21	5-hydroxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-1-hepten-3-one	C ₁₉ H ₂₀ O ₆	13
22	1-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮	C ₂₂ H ₂₂ O ₇	14
23	1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(3,4-二羟基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	14
24	4''-(3'''-methoxy-4'''-hydroxyphenyl)-2''-oxo-3''-enebutanyl-3-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl) propenoate	C ₂₁ H ₂₀ O ₇	15
25	1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	15
26	姜黄素	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	15
27	去甲氧基姜黄素	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	15
28	双去甲氧基姜黄素	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	15
29	1-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-6-heptene-3,5-dione	C ₂₁ H ₂₂ O ₇	15
30	1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1-heptene-3,5-dione	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	15
31	1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	15
32	1,5-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-pentadien-3-one	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	15
33	1,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	16
34	1,5-dihydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	16
35	1,5-dihydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	16
36	3-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-6-heptene-1,5-dione	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	16
37	1-(4-hydroxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	C ₁₉ H ₁₇ O ₅	16
38	1,5-dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyl-3-methoxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one	C ₂₁ H ₂₀ O ₇	16
39	5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadiene-3-one	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	16
40	1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-1,4-pentadiene-3-one	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	16
41	4''-(4'''-hydroxyphenyl-3'''-methoxy)-2''-oxo-3''-butenyl-3-(4'-hydroxyphenyl)-ethyl propenoate	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	17
42	4''-(4'''-hydroxyphenyl)-2''-oxo-3''-butenyl-3-(4'-hydroxyphenyl-3'-methoxy)-ethyl propenoate	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	17
43	3,4'''-环氧-5'''-C-(1 α ,2 β ,3 β -甜没药-4,10-二烯-9-酮)-(2 $\rightarrow$ 5''')-姜黄素	C ₃₅ H ₃₈ O ₆	18

表 3 姜黄挥发油中的萜类成分

Table 3 Terpenoids of volatile oil from *Curcumae Longae Rhizoma*

编号	化合物名称	化学式	文献	编号	化合物名称	化学式	文献
44	对伞花烃	C ₁₀ H ₁₄	20	81	芳樟醇	C ₁₀ H ₁₈ O	21
45	(E)- β -罗勒烯	C ₁₀ H ₁₆	20	82	(-)-4-萜品醇	C ₁₀ H ₁₈ O	21
46	(Z)-罗勒烯	C ₁₀ H ₁₆	20	83	柠檬烯	C ₁₀ H ₁₆	21
47	γ -松油烯	C ₁₀ H ₁₆	20	84	2-(2,4-二甲基苯基)乙醇	C ₁₀ H ₁₄ O	21
48	α -松油烯	C ₁₀ H ₁₆	20	85	8-羟甲基-反-双环[4.3.0]壬-3-烯	C ₁₀ H ₁₆ O	21
49	2,4-二甲基-2,6-辛二烯	C ₁₀ H ₁₈	20	86	顺式茴香脑	C ₁₀ H ₁₂ O	21
50	2-(4'-methylspiro[2.6]non-4,6-diene)	C ₁₀ H ₁₂ O	20	87	7-亚甲基双环[3.3.1]九碳烷-3-醇	C ₁₀ H ₁₆ O ₂	21
51	对伞花烃醇	C ₁₀ H ₁₄ O	20	88	雪松烯醇	C ₁₅ H ₂₄ O	21
52	蒿酮	C ₁₀ H ₁₆ O	20	89	α -反式香柠檬烯	C ₁₅ H ₂₄	21
53	1,8-桉叶油素	C ₁₀ H ₁₈ O	20	90	α -反式香柠檬醇	C ₁₅ H ₂₄ O	21
54	芳姜黄烯	C ₁₅ H ₂₂	20	91	(Z)- β -金合欢烯	C ₁₅ H ₂₄	21
55	姜烯	C ₁₅ H ₂₄	20	92	α -石竹烯	C ₁₅ H ₂₄	21
56	羽毛柏烯	C ₁₅ H ₂₄	20	93	α -姜黄烯	C ₁₅ H ₂₂	21
57	(Z,Z)- α -法尼烯	C ₁₅ H ₂₄	20	94	γ -松油醇	C ₁₀ H ₁₈ O	21
58	2-表- α -雪松烯	C ₁₅ H ₂₄	20	95	崖柏醇	C ₁₀ H ₁₆ O	21
59	β -雪松烯	C ₁₅ H ₂₄	20	96	反式橙花叔醇	C ₁₅ H ₂₆ O	21
60	β -倍半水芹烯	C ₁₅ H ₂₄	20	97	二氢姜黄烯	C ₁₅ H ₂₄	21
61	β -红没药烯	C ₁₅ H ₂₄	20	98	β -檀香醇	C ₁₅ H ₂₄ O	21
62	β -石竹烯	C ₁₅ H ₂₄	20	99	α -长蒾烯	C ₁₅ H ₂₄	21
63	别香橙烯	C ₁₅ H ₂₄	20	100	α -雪松烯	C ₁₅ H ₂₄	21
64	α -葎草烯	C ₁₅ H ₂₄	20	101	(Z,E)- α -金合欢烯	C ₁₅ H ₂₄	21
65	芳姜黄酮	C ₁₅ H ₂₀ O	20	102	姜黄新酮	C ₁₅ H ₂₂ O	21
66	(+)-2-methyl-6-p-tolyl-2-hepten-4-ol	C ₁₅ H ₂₂ O	20	103	2,6,10-三甲基癸烷	C ₁₅ H ₃₂	22
67	β -姜黄酮	C ₁₅ H ₂₂ O	20	104	α -水芹烯	C ₁₀ H ₁₆	22
68	α -姜黄酮	C ₁₅ H ₂₂ O	20	105	桉叶油醇	C ₁₀ H ₁₈ O	22
69	(+)- α -大西洋(萜)酮	C ₁₅ H ₂₂ O	20	106	对甲基苯异丙醇	C ₁₀ H ₁₄ O	22
70	(6R,1'R)-6-(1',5'-dimethylhex-4'-enyl)-3-methylcyclohex-2-enone	C ₁₅ H ₂₄ O	20	107	β -榄香烯	C ₁₅ H ₂₄	22
71	(6S,1'R)-6-(1',5'-dimethylhex-4'-enyl)-3-methylcyclohex-2-enone	C ₁₅ H ₂₄ O	20	108	δ -香柠檬烯	C ₁₅ H ₂₄	22
72	石竹烯氧化物	C ₁₅ H ₂₄ O	20	109	α -香柑油烯	C ₁₅ H ₂₄	22
73	水合倍半香桉烯	C ₁₅ H ₂₆ O	20	110	表蓝桉醇	C ₁₅ H ₂₆ O	22
74	姜醇	C ₁₅ H ₂₆ O	20	111	顺溴白檀醇	C ₁₅ H ₂₄ O	22
75	橙花叔醇	C ₁₅ H ₂₆ O	20	112	依兰烯	C ₁₅ H ₂₄	22
76	β -桉叶醇	C ₁₅ H ₂₆ O	20	113	胡椒酮	C ₁₀ H ₁₆ O	22
77	4-萜烯	C ₁₀ H ₁₆	21	114	α -松油醇	C ₁₀ H ₁₈ O	22
78	邻伞花烃	C ₁₀ H ₁₄	21	115	异松油烯	C ₁₀ H ₁₆	22
79	2-萜烯	C ₁₀ H ₁₆	21	116	bisacurone D	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	23
80	4-异丙烯基甲苯	C ₁₀ H ₁₂	21	117	bisacurone E	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	23
				118	bisacurone F	C ₁₅ H ₂₆ O ₃	23
				119	bisacurone G	C ₁₅ H ₂₆ O ₃	23

结果表明,姜黄素可通过三氯乙酸循环、脂肪酸 β -氧化、酮体和胆固醇合成、支链氨基酸合成、糖酵解和糖异生、肌酸代谢、胆碱代谢等代谢途径部分恢复高脂血症所致的代谢紊乱。研究已证明,过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisomal proliferator-activated receptor α , PPAR α)和肝X受体 α (LXR α)的正向调节可以减少血脂紊乱仓鼠的主动脉脂质堆积和动脉粥样硬化^[34-35]; Singh等^[36]发现,姜黄的挥发油提取物具有调血脂、改善血管舒张、减少血小板活化的作用;其调血脂作用可能正是通过调节参与脂质代谢和外排的PPAR α 、LXR α 及其相关基因来实现的。Honda等^[37]采用DNA微阵列分析和实时定量聚合酶链反应方法证实了姜黄挥发油成分的摄入可抑制肥胖糖尿病模型小鼠血糖升高和腹部脂肪量的增加。

3.3 对消化系统的作用

临床试验中,Bundy等^[38]研究表明,服用姜黄提取物有助于减轻受试者肠易激综合征的症状; Prucksunand等^[39]证实了十二指肠溃疡及胃溃疡患者服用姜黄后其腹痛与不适症状明显减轻,治疗12周后溃疡愈合率可达76%。在动物结肠炎模型中^[40-41],使用姜黄素治疗后小鼠的结肠黏膜中CD4、T细胞浸润、巨噬细胞核因子 κ B活化以及促炎症细胞因子信使RNA的表达均受到抑制,表明姜黄素可以预防和改善二硝基苯磺酸或三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎。这些研究表明姜黄素可能是一种潜在的治疗炎症性肠病的药物。

3.4 对呼吸系统的作用

Emami等^[42]研究显示,姜黄提取物对乙酰甲胆碱或KCl引起的大鼠气管平滑肌收缩具有较强的松弛作用,其机制可能与甲基黄嘌呤的存在或非肾上腺素能非胆碱能神经系统的相互作用有关。Gilani等^[43]发现,姜黄素对卡巴胆碱和钾离子引起的兔的离体气管收缩具有舒张作用,且其作用机制可能是通过钙通道阻滞剂介导的。刘玉斌^[44]研究表明姜黄素能有效改善急性肺损伤大鼠的肺组织病理状况,其保护作用与上调血红素加氧酶-1的表达有关。这些研究结果与其传统功效“行气”相符合。

3.5 止痛作用

Chen等^[45]通过测定小鼠痛阈(热板法)、扭体反应潜伏期(醋酸扭体法)和血液流变学,发现姜黄素类化合物(尤其是姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素)具有显著的镇痛效果,可明显

提高小鼠的痛阈、延长扭体潜伏期、减少扭体次数、影响血液流变学。Liju等^[46]以阿司匹林作为对照组、对小鼠腹部收缩的抑制率为指标,研究姜黄挥发油对醋酸诱导小鼠扭体运动的疼痛缓解作用;实验证明ip姜黄挥发油可显著减少醋酸引起的扭体次数,且气相色谱-质谱联用(GC-MS)法对姜黄挥发油的成分鉴定表明其主要成分为芳姜黄酮、姜黄新酮、芳姜黄烯。Limcharoen等^[47]使用姜黄素的前体药物姜黄素二戊二酸,对慢性缩窄性损伤诱导的小鼠神经病变模型进行ig给药,结果表明其具有明显的镇痛作用。

3.6 抗肿瘤作用

研究表明姜黄提取物具有抑制癌细胞的活性。Abdel-Lateef等^[48]研究表明姜黄素的甲醇粗提物及其单体均对HepG2细胞生长有抑制作用,并能诱导其凋亡。Lee等^[49]研究表明姜黄素通过半胱氨酸67位上沉默信息调节因子1(silent information moderator 1, SIRT1)的共价修饰促进了致癌SIRT1蛋白酶体的降解,从而发挥抑制结肠癌的活性。Jiang等^[50]通过HPLC-MS/MS方法建立了姜黄素类化合物的化学指纹图谱,采用正交偏最小二乘法和典型相关分析研究其与抗肿瘤活性的相关性,证实了姜黄素类化合物对宫颈癌HeLa细胞具有明显的抑制作用。Hu等^[51]通过将姜黄素封装在叶酸修饰的聚乙二醇-聚己内酯胶束中,制备了一种新的姜黄素注射剂型,实验证明其具有诱导肿瘤细胞凋亡、降低肿瘤增殖和血管生成的作用。

3.7 抗炎作用

Li等^[52]报道,局部应用芳姜黄酮可减轻咪喹莫特诱导小鼠的皮肤炎症,这表明芳姜黄酮具有良好的抗炎活性,是治疗牛皮癣等炎症性皮肤病的理想候选分子。Gouthamchandra等^[53]研究发现,5.0 μ g/mL双去甲氧基姜黄素提取物对脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应具有显著的抗炎活性,同时还具有一氧化氮、黄嘌呤氧化酶和脂氧合酶抑制作用。姜黄提取物治疗胶原诱导的关节炎模型大鼠,具有阻止骨和关节的退行性变化的效果^[54]。Bagad等^[55]研究也表明,姜黄素类化合物和姜黄的无油水提取物对急性和慢性炎症有显著的抗炎作用。

3.8 其他

姜黄还具有抗真菌、抗糖尿病以及改善记忆障碍等药理作用。Hu等^[56]研究发现,姜黄的挥发油提取物对黄曲霉菌的菌丝生长、孢子萌发和黄曲霉毒

素的产生有明显的抑制作用,且呈剂量相关性。Lekshmi 等^[57]通过抑制葡萄糖苷酶活性来评价姜黄挥发油的抗糖尿病作用,结果表明,姜黄挥发油对葡萄糖苷酶的抑制作用比参比物阿卡波糖更强,挥发油中的主要成分芳姜黄酮对 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶也有较好的抑制作用。Eun 等^[58]通过避暗实验、Morris 水迷宫实验、乙酰胆碱酯酶活性、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白和脑源性神经营养因子的表达,发现发酵姜黄的提取物能显著减轻东莨菪碱诱导的小鼠记忆障碍,并能抑制东莨菪碱诱导的海马区乙酰胆碱酯酶活性。

4 药动学

姜黄素作为姜黄中重要药效成分之一,具有多种药理作用。但由于其水溶性低、肠道吸收少以及体内代谢迅速等特性,导致其生物利用度较低^[59]。临床研究数据表明,首关代谢和一定程度的肠道代谢,特别是葡萄糖醛酸化和硫酸化姜黄素,可能解释了姜黄素通过口服途径给药时有效性较差的问题^[60]。

Shi 等^[61]通过超高压液相色谱串联四级杆飞行时间质谱法(UHPLC/Q-TOF-MS)法分析口服单剂姜黄素 170 mg/kg 后大鼠血浆、胆汁、尿液和粪便中的姜黄素代谢产物,共鉴定出 12 种代谢产物。Pan 等^[62]通过实验发现,小鼠 ip 姜黄素 0.1 g/kg 后,前 15 min 血浆中姜黄素质量浓度约为 2.25 mg/mL;给药 1 h 后,小鼠肠、脾、肝、肾中姜黄素质量分数分别为 177.04、26.06、26.90、7.51 mg/g;1 h 后,在大脑中只观察到微量(0.41 mg/g)。经过反向高效液相色谱分析、 β -葡萄糖苷酶处理血浆以及串联质谱分析,表明姜黄素葡萄糖醛酸苷、二氢姜黄素葡萄糖醛酸苷、四氢姜黄素葡萄糖醛酸苷和四氢姜黄素是姜黄素在体内的主要代谢产物。

5 基于“五原则”的 Q-Marker 的预测分析

5.1 基于成分特有性的 Q-Marker 预测分析

姜黄来源于姜科植物姜黄的根茎部分。由于基原有交叉,因此与另外同属 3 种姜科的药材容易混淆,如姜黄与莪术(蓬莪术、广西莪术或温郁金的干燥根茎)、片姜黄(温郁金的干燥根茎)。尤其是姜黄与郁金(温郁金、姜黄、广西莪术或蓬莪术的干燥块根),因为二者有相同的来源而前者入药部位为根茎,后者为块根,因此含有许多相同的化学成分。

采用 GC-MS 分析方法测定云南产姜黄和蓬莪术中的挥发性成分,结果表明二者所含成分种类相差较大;姜黄酮、姜黄素、姜黄烯、姜黄醇、新莪术

二酮等成分均为姜黄特有,而莪术中并未检测到^[63]。基于同样的分析手段比较姜黄、印尼姜黄、蓬莪术 3 味药材中的挥发油成分,结果显示姜黄和印尼姜黄共同含有 α -姜黄烯,姜黄和蓬莪术共同含有吉马酮、芳姜黄酮,而姜黄酮、姜黄新酮、姜黄二酮、 α -细辛脑以及 β -甜没药烯等成分仅于姜黄中检出,且前二者的相对含量(分别为 11.52%、12.39%)较高^[64-65]。来源于同一植物的根茎部分姜黄与块根部分郁金,二者挥发油成分种类相差不大,但含量有差异,且根茎的挥发性代谢物含量总体高于块根。通过比较分析得到,块根部分 1R- α -蒎烯、蒎烯、 β -蒎烯、桉树脑、石竹烯和几种未鉴定结构的萜类化合物含量较高,而其他代谢物均较根茎部分低^[66]。因此,考虑到 Q-Marker 五原则中的特有性原则,可以选取姜黄素、姜黄酮、姜黄新酮、姜黄醇等作为姜黄 Q-Marker 的参考。

5.2 基于成分有效性的 Q-Marker 预测分析

中药发挥其临床功效需依赖于其药效物质,质量控制的根本目的应是对中药有效性的控制。因此 Q-Marker 作为中药质量控制方面的核心指标,必须与药效相联系,做到“物-效”对应^[67]。

现代研究发现,姜黄中的主要成分姜黄素具有抗凝血、调血脂、抗炎、抗肿瘤、舒张气管平滑肌、改善急性肺损伤以及镇痛等药理作用;姜黄素类化合物中的去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素也具有显著的抗凝血、镇痛、抗炎的活性。萜类化合物也是姜黄主要的化学成分之一,主要含有姜黄酮、芳姜黄酮、姜黄新酮、姜黄烯、姜烯等;该类化合物同时具有多种生物活性,如抗氧化、调血脂、改善血管舒张、减少血小板活化、止痛、抗炎、抗糖尿病以及抗真菌等。萜类成分的抗菌作用还具有抗菌活性强、抗菌谱广的优势,特别是对痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌以及肺炎克雷伯杆菌的抑制作用格外显著^[68]。另外,有研究对姜黄挥发油的毒性进行了考察,进行了急性毒性、亚慢性毒性和遗传毒性的实验^[69]。结果表明,在急性和亚慢性毒性研究期间大鼠无死亡、无不良临床体征、无体质量变化;遗传毒性实验结束后也没有在大鼠骨髓细胞中产生任何染色体畸变或微核以及 DNA 损伤,这证实了姜黄挥发油的安全无毒性。

综上所述,为了保证姜黄药材在临床应用的有效性,可以选取姜黄素类化合物中的姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素,以及萜类化合物

中的姜黄酮、芳姜黄酮、姜黄新酮、姜黄烯、姜烯等成分,作为姜黄 Q-Marker 的参考选择。

5.3 基于传递与溯源的 Q-Marker 预测分析

众多研究表明,姜黄中多种成分具有十分丰富的药理作用,但其活性成分给药后在体内吸收、分布、代谢、排泄一系列动态变化均会影响其治疗作用。因此,选取 Q-Marker 必须要考虑该成分的吸收、生物利用度以及体内代谢等药动学因素^[70]。

Yang 等^[71]通过高效液相色谱-串联质谱联用(LC-MS/MS)法测定大鼠血浆中的姜黄素,研究了姜黄素在自由活动大鼠体内的药动学。ig 姜黄素 500 mg/kg 后的血药浓度峰值($C_{\max}$)为 (0.06 ± 0.01) $\mu\text{g/mL}$,达峰时间($t_{\max}$)为 (41.7 ± 5.4) min; po 姜黄素 500 mg/kg 与 iv 姜黄素 10 mg/kg 的半衰期($t_{1/2}$)分别为 (28.1 ± 5.6) 、 (44.5 ± 7.5) min,结果显示口服的生物利用度约为 1%。有研究通过超高效液相色谱-串联质谱法(UHPLC-MS/MS)法测定大鼠分别 ig 姜黄乙醇提取物和姜黄素单体后的血浆浓度,结果显示姜黄素单体组较姜黄乙醇提取物组的生物利用度明显降低^[72]。姜黄乙醇提取物组的 $C_{\max}$ 为姜黄素单体组的 2.3 倍,药时-曲线下面积($\text{AUC}_{0 \sim \infty}$)为姜黄素单体组的 3.4 倍。另有实验显示在 α -姜黄酮和芳香姜黄酮存在的情况下,姜黄素在 2 h 内转运到人结肠癌 Caco-2 细胞的量较单独使用姜黄素时显著增加,表明了姜黄提取物中亲脂性成分(如姜黄酮)的存在会影响姜黄素的吸收^[73]。因此,推测姜黄酮类成分可能具有增强姜黄素体内吸收、提高生物利用度的作用,可以同时选取姜黄素与姜黄酮作为姜黄的 Q-Marker。

5.4 基于相互作用的 Q-Marker 预测分析

中药作为一个多成分共存的复合体,其临床疗效往往不是单一成分起作用的结果。有研究通过 MTT 法检测了姜黄总提取物以及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素 3 种单一成分对人肺癌 A549 细胞、结肠癌 HT29 细胞和胶质母瘤 T98G 细胞的增殖抑制作用^[74],结果表明,单一姜黄素类成分虽然可明显抑制 A549 细胞的存活或增殖,但姜黄总提取物显示出了更好的抗癌活性。Yue 等^[75]实验证实了姜黄素在姜黄酮存在下对人结肠癌细胞和血管内皮细胞的抗增殖和抗血管生成活性均增强,比单一使用姜黄素的疗效更好。Murakami 等^[76]发现联合使用低剂量($20 \mu\text{mol/L}$)和高剂量($100 \mu\text{mol/L}$)的姜黄素和姜黄酮,可阻断由葡聚糖硫酸钠诱导的

小鼠结肠癌的发生,因此认为姜黄素与姜黄酮联合使用可能成为一种预防炎症相关结肠癌发生的有效方法。综上所述,基于姜黄单味药材中不同化学成分的药理协同作用,可将姜黄素与姜黄酮共同选取为姜黄的 Q-Marker,以保证其临床药效。

5.5 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析

Q-Marker 作为中药质量标准与质量控制的核心概念,可测性是其建立质量评价方法的必要条件。姜黄中主要含有姜黄素类与挥发油类 2 大类成分,除此之外还含有黄酮类、酚酸类、生物碱类、二萜类、甾醇以及微量元素等,不过其相对含量均较少。近年来对于姜黄中化学成分的检测,姜黄素类主要采用高效液相色谱与质谱联用(HPLC-MS),挥发油类成分则多采用 GC-MS。Xu 等^[77]采用了 HPLC-MS、GC-MS 的分析方法,对来自我国 5 个省的 160 个姜黄样品中的 3 种姜黄素类化合物(姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素)和挥发性成分进行了分析检测,结果表明 74% 样品中姜黄素含量符合《中国药典》对姜黄素含量的要求,另外海南、贵州、四川产区的样品中姜黄素含量较高。蒋建兰等^[12]采用 HPLC-ESI-MS/MS 分析姜黄中姜黄素类化合物,同时检测出姜黄中 28 种姜黄素类化合物,其中含有典型的姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素 3 种成分。羊青等^[20]采用 GC-MS 方法对不同产地的姜黄挥发油进行分析,于中国四川、中国海南、泰国以及越南产的姜黄挥发油中分别鉴定出 31、33、26、25 种化学成分,虽然检出的种类有差异,但以上产地的姜黄中均含有姜黄酮、芳姜黄酮、姜烯、芳姜黄烯、 β -倍半水芹烯、 β -红没药烯等成分。综上所述,可选取姜黄素类化合物中的姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素,以及挥发油中的姜黄酮、芳姜黄酮、姜烯等作为姜黄的 Q-Marker。

6 结语

姜黄始记载于唐代《新修本草》,长久以来被用于治疗风湿痹痛等症,疗效显著。姜黄不仅在国内被作为传统药材使用,在印度等国家也被广泛作为咖喱的原料而食用,或被用作天然染色剂等。近年来随着对其的不断开发,姜黄越来越多的药理活性也被发现,如抗肿瘤、抗炎、抗糖尿病等,开发潜力巨大。然而,近年来中药材市场混乱、药材质量参差不齐的现象时有发生,《中国药典》规定的某些中药材含量测定的物质过于简单,因此提升药材的

质量标准显得尤为紧迫。根据刘昌孝院士提出的“Q-Marker”概念以及选取 Q-Marker 的五原则, 本文对姜黄的本草考证、化学成分、药理作用、药动学等的研究进展进行了归纳总结, 并预测姜黄素类成分姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素以及萜类成分姜黄酮、姜萜酮、姜萜烯、姜烯等为姜黄的 Q-Marker, 以期为姜黄的质量控制研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [2] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志(第16卷第2分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1981: 62.
- [3] 唐. 苏敬. 新修本草: 辑复本 [M]. 尚志钧辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1981: 244.
- [4] 明. 李时珍. 本草纲目 [M]. 北京: 光明日报出版社, 2004: 719.
- [5] 蔡永敏, 郭文静, 郝鹏飞. 姜黄原植物的考证 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 183-186.
- [6] 周继斌. 福建莪术的本草考证与生药学鉴定 [J]. 中国野生植物资源, 2003, 22(3): 39-57.
- [7] 蔡永敏, 郭文静, 郝鹏飞, 等. 片姜黄和片子姜黄名称及来源考辨 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3): 560-563.
- [8] 吴志刚, 陶正明, 冷春鸿, 等. 温郁金本草考证 [J]. 中药材, 2009, 32(3): 455-456.
- [9] 肖长坤. 姜黄属植物的化学成分研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 339-347.
- [10] Osorio-Tobón J F, Carvalho P I, Barbero G F, *et al.* Fast analysis of curcuminoids from turmeric (*Curcuma longa* L.) by high-performance liquid chromatography using a fused-core column [J]. *Food Chem*, 2016, 200: 167-74.
- [11] 袁超, 鲁晶鸽. 天然食用色素的功能及应用研究进展 [J]. 粮食与油脂, 2015, 28(2): 5-8.
- [12] 蒋建兰, 靳晓丽, 乔斌, 等. HPLC-ESI-MS/MS 分析姜黄中姜黄素类化合物 [J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(11): 1582-1588.
- [13] Jiang H L, Timmermann B N, Gang D R. Use of liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry to identify diarylheptanoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) rhizome [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1111(1): 21-31.
- [14] 李伟, 肖红斌, 王龙星, 等. 高效液相色谱-串联质谱法分析姜黄中微量的姜黄素类化合物 [J]. 色谱, 2009, 27(3): 264-269.
- [15] Park S Y, Kim D S. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from beta-amyloid insult: A drug discovery effort against Alzheimer's disease [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(9): 1227-1231.
- [16] Li W, Wang S S, Feng J T, *et al.* Structure elucidation and NMR assignments for curcuminoids from the rhizomes of *Curcuma longa* [J]. *Magn Reson Chem*, 2009, 47(10): 902-908.
- [17] Zeng Y C, Qiu F, Takahashi K, *et al.* New sesquiterpenes and calebin derivatives from *Curcuma longa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(6): 940-943.
- [18] 李锐, 贾坤, 付强, 等. 1 个姜黄素类新化合物的 LC-MS 导向发现、结构鉴定及细胞毒活性 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2418-2423.
- [19] 周欣, 李章万, 王道平, 等. 姜科姜黄属植物有效成分的研究 [J]. 分析测试学报, 2004, 23(6): 53-56.
- [20] 羊青, 晏小霞, 王茂媛, 等. 不同产地姜黄挥发油的化学成分及其抗氧化活性 [J]. 中成药, 2016, 38(5): 1188-1191.
- [21] 樊钰虎, 刘江, 王泽秀, 等. 顶空固相微萃取法与水蒸气蒸馏法提取姜黄挥发性成分的比较 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(10): 1787-1792.
- [22] 黄惠芳, 梁立娟, 黎萍, 等. 广西几个姜黄品种姜黄油 GC-MS 分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(2): 199-202.
- [23] Feng L P, Lu L H, Yuan M R, *et al.* Two pairs of bisabolane sesquiterpenoid stereoisomers, bisacurone D-G, from the rhizome of *Curcuma longa* L. [J]. *Fitoterapia*, 2020, 146: 104701.
- [24] 强悦越, 韦航, 方灵, 等. 福建姜黄挥发油化学成分的 HS-SPME-GC-MS 分析 [J]. 中国食品添加剂, 2020, 31(1): 147-153.
- [25] 羊青, 晏小霞, 王茂媛, 等. 不同采收期海南姜黄挥发油的 GC-MS 分析 [J]. 热带作物学报, 2014, 35(9): 1866-1870.
- [26] 张德威, 黄雨晴, 和小娟, 等. 广西姜黄总黄酮的提取及与铁离子螯合的研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(3): 29-30.
- [27] Chumroenphat T, Somboonwatthanakul I, Saensouk S, *et al.* Changes in curcuminoids and chemical components of turmeric (*Curcuma longa* L.) under freeze-drying and low-temperature drying methods [J]. *Food Chem*, 2021, 339: 128121.
- [28] 崔语涵, 安潇, 王海峰, 等. 姜黄化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1074-1078.
- [29] 谯明鸣, 熊亮, 刘宇, 等. 姜黄与莪术活血功效差异的物质基础研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(7): 2531-2539.
- [30] Kim D C, Ku S K, Bae J S. Anticoagulant activities of

- curcumin and its derivative [J]. *BMB Rep*, 2012, 45(4): 221-226.
- [31] Shah B H, Nawaz Z, Pertani S A, *et al.* Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca^{2+} signaling [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58(7): 1167-1172.
- [32] 马贵萍, 章怡祎. 高脂血症的中医药治疗研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(14): 2116-2119.
- [33] Li Z Y, Ding L L, Li J M, *et al.* ^1H -NMR and MS based metabolomics study of the intervention effect of curcumin on hyperlipidemia mice induced by high-fat diet [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120950.
- [34] Mukherjee R, Locke K T, Miao B, *et al.* Novel peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists lower low-density lipoprotein and triglycerides, raise high-density lipoprotein, and synergistically increase cholesterol excretion with a liver X receptor agonist [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(3): 716-726.
- [35] Srivastava R A. Evaluation of anti-atherosclerotic activities of PPAR- α , PPAR- γ , and LXR agonists in hyperlipidemic atherosclerosis-susceptible F(1)B hamsters [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(1): 86-93.
- [36] Singh V, Jain M, Misra A, *et al.* Curcuma oil ameliorates hyperlipidaemia and associated deleterious effects in golden Syrian hamsters [J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(3): 437-446.
- [37] Honda S, Aoki F, Tanaka H, *et al.* Effects of ingested turmeric oleoresin on glucose and lipid metabolisms in obese diabetic mice: A DNA microarray study [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(24): 9055-9062.
- [38] Bundy R, Walker A F, Middleton R W, *et al.* Turmeric extract may improve irritable bowel syndrome symptomology in otherwise healthy adults: A pilot study [J]. *J Altern Complement Med*, 2004, 10(6): 1015-1018.
- [39] Prucksunand C, Indrasukhsri B, Leethochawalit M, *et al.* Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2001, 32(1): 208-215.
- [40] Sugimoto K, Hanai H, Tozawa K, *et al.* Curcumin prevents and ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(6): 1912-1922.
- [41] Salh B, Assi K, Templeman V, *et al.* Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(1): G235-G243.
- [42] Emami B, Shakeri F, Ghorani V, *et al.* Relaxant effect of *Curcuma longa* on rat tracheal smooth muscle and its possible mechanisms [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 2248-2258.
- [43] Gilani A H, Shah A J, Ghayur M N, *et al.* Pharmacological basis for the use of turmeric in gastrointestinal and respiratory disorders [J]. *Life Sci*, 2005, 76(26): 3089-3105.
- [44] 刘玉斌. 姜黄素对急性肺损伤大鼠 HO-1 表达及前炎症因子产生的影响 [D]. 长沙: 中南大学, 2011.
- [45] Chen Z M, Quan L, Zhou H T, *et al.* Screening of active fractions from *Curcuma Longa Radix* isolated by HPLC and GC-MS for promotion of blood circulation and relief of pain [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 234: 68-75.
- [46] Liju V B, Jeena K, Kuttan R. An evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of essential oil from *Curcuma longa* L. [J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(5): 526-531.
- [47] Limcharoen T, Dasuni Wasana P W, Hasriadi, *et al.* Curcumin diglutamic acid, a prodrug of curcumin reduces pain hypersensitivity in chronic constriction injury of sciatic nerve induced-neuropathy in mice [J]. *Pharmaceuticals*, 2020, 13(9): E212.
- [48] Abdel-Lateef E, Mahmoud F, Hammam O, *et al.* Bioactive chemical constituents of *Curcuma longa* L. rhizomes extract inhibit the growth of human hepatoma cell line (HepG2) [J]. *Acta Pharm*, 2016, 66(3): 387-398.
- [49] Lee Y H, Song N Y, Suh J, *et al.* Curcumin suppresses oncogenicity of human colon cancer cells by covalently modifying the cysteine 67 residue of SIRT1 [J]. *Cancer Lett*, 2018, 431: 219-229.
- [50] Jiang J L, Jin X L, Zhang H, *et al.* Identification of antitumor constituents in curcuminoids from *Curcuma longa* L. based on the composition-activity relationship [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 70: 664-670.
- [51] Hu Y Z, He Y H, Ji J R, *et al.* Tumor targeted curcumin delivery by folate-modified MPEG-PCL self-assembly micelles for colorectal cancer therapy [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 1239-1252.
- [52] Li Y L, Du Z Y, Li P H, *et al.* Aromatic-turmerone ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 319-325.
- [53] Gouthamchandra K, Sudeep H V, Chandrappa S, *et al.* Efficacy of a standardized turmeric extract comprised of 70% bisdemethoxy-curcumin (REVERC3) against LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells and carrageenan-induced paw edema [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 859-868.
- [54] Sun W, Wang S, Zhao W W, *et al.* Chemical constituents and biological research on plants in the genus *Curcuma* [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(7): 1451-1523.

- [55] Bagad A S, Joseph J A, Bhaskaran N, *et al.* Comparative evaluation of anti-inflammatory activity of curcuminoids, turmerones, and aqueous extract of *Curcuma longa* [J]. *Adv Pharmacol Sci*, 2013, 2013: 805756.
- [56] Hu Y C, Zhang J M, Kong W J, *et al.* Mechanisms of antifungal and anti-aflatoxigenic properties of essential oil derived from turmeric (*Curcuma longa* L.) on *Aspergillus flavus* [J]. *Food Chem*, 2017, 220: 1-8.
- [57] Lekshmi P C, Arimboor R, Indulekha P S, *et al.* Turmeric (*Curcuma longa* L.) volatile oil inhibits key enzymes linked to type 2 diabetes [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2012, 63(7): 832-834.
- [58] Eun C S, Lim J S, Lee J, *et al.* The protective effect of fermented *Curcuma longa* L. on memory dysfunction in oxidative stress-induced C6 glioma cells, proinflammatory-activated BV₂ microglial cells, and scopolamine-induced amnesia model in mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 367.
- [59] Sivasami P, Hemalatha T. Augmentation of therapeutic potential of curcumin using nanotechnology: Current perspectives [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(sup1): 1004-1015.
- [60] Sharma R A, Steward W P, Gescher A J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 453-470.
- [61] Shi M G, Gao T T, Zhang T, *et al.* Characterization of curcumin metabolites in rats by ultra-high-performance liquid chromatography with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2019, 33(13): 1114-1121.
- [62] Pan M H, Huang T M, Lin J K. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice [J]. *Drug Metab Dispos*, 1999, 27(4): 486-494.
- [63] 魏杰, 李忠, 黄静, 等. SFME-GC-MS 法分析云南产姜黄和蓬莪术的挥发性成分 [J]. 云南大学学报: 自然科学版, 2014, 36(3): 405-411.
- [64] Nuriza R, 甘彦雄, 郑勇凤, 等. 基于 GC-MS 对比分析印尼姜黄、姜黄、蓬莪术挥发油中的化学成分 [J]. 中药与临床, 2016, 7(2): 20-22.
- [65] 陈金凤, 熊亮, 刘菲, 等. 蓬莪术姜黄素类化学成分研究 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 16-20.
- [66] 孙敬茹, 卜俊玲, 赵欢, 等. 四种姜黄属药用植物根茎和块根挥发性代谢物的多元数据比较分析 [J]. 药学报, 2018, 53(8): 1215-1224.
- [67] 韦棣婷, 郝二伟, 杜正彩, 等. 基于传统性效及现代研究的姜黄质量标志物分析 [J]. 中草药, 2020, 51(14): 3830-3839.
- [68] 薛月萃, 周英, 康颖倩, 等. 姜黄挥发油的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(2): 212-215.
- [69] Liju V B, Jeena K, Kuttan R. Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L.) [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 53: 52-61.
- [70] 赵鸿鹏, 许浚, 张洪兵, 等. 基于质量传递与溯源的中药质量标志物(Q-Marker)的发现策略及应用 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2557-2565.
- [71] Yang K Y, Lin L C, Tseng T Y, *et al.* Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 853(1/2): 183-189.
- [72] 余伟邦, 金忠明, 简怡飞, 等. 姜黄素单体及姜黄提取物在大鼠体内的药代动力学过程 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 30-33.
- [73] Yue G G, Cheng S W, Yu H, *et al.* The role of turmerones on curcumin transportation and P-glycoprotein activities in intestinal Caco-2 cells [J]. *J Med Food*, 2012, 15(3): 242-252.
- [74] Kukula-Koch W, Grabarska A, Łuszczki J, *et al.* Superior anticancer activity is demonstrated by total extract of *Curcuma longa* L. as opposed to individual curcuminoids separated by centrifugal partition chromatography [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(5): 933-942.
- [75] Yue G G L, Jiang L, Kwok H F, *et al.* Turmeric ethanolic extract possesses stronger inhibitory activities on colon tumour growth than curcumin - The importance of turmerones [J]. *J Funct Foods*, 2016, 22: 565-577.
- [76] Murakami A, Furukawa I, Miyamoto S, *et al.* Curcumin combined with turmerones, essential oil components of turmeric, abolishes inflammation-associated mouse colon carcinogenesis [J]. *Biofactors*, 2013, 39(2): 221-232.
- [77] Xu L L, Shang Z P, Lu Y Y, *et al.* Analysis of curcuminoids and volatile components in 160 batches of turmeric samples in China by high-performance liquid chromatography and gas chromatography mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 188: 113465.

[责任编辑 崔艳丽]