

益智仁的化学成分及药理活性研究进展

陈萍, 王培培, 焦泽沼, 向兰*
山东大学药学院, 山东 济南 250012

摘要: 在系统的文献调研基础上, 对姜科山姜属植物益智仁 *Alpinia oxyphylla* 的化学成分和药理活性进行了较为全面的总结。该植物的化学成分研究主要集中在 2001—2012 年, 迄今为止共分离得到 85 个化合物, 主要成分为倍半萜, 占 52 个, 其中从该植物中分得新化合物 28 个, 均为倍半萜。益智仁的药理活性包括神经保护、提高学习记忆、抗肿瘤、抗衰老、抗炎及抗过敏等。通过对益智仁的化学成分及药理活性进行综述, 以便对益智仁进行更好的研究、开发与应用。

关键词: 益智仁; 化学成分; 药理活性

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)04-0617-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.039

Research advance in chemical constituents in fruits of *Alpinia oxyphylla* and their pharmacological activities

CHEN Ping, WANG Pei-pei, JIAO Ze-zhao, XIANG Lan
School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Based on the systematic survey on literatures, this paper summarized the research advance in the chemical constituents of *Alpinia oxyphylla* and their pharmacological activities. The researches on the chemical constituents of this plant were mainly concentrated between 2001 and 2012. So far, totally 85 compounds were isolated, including 52 sesquiterpenoids, which dominated the main constituents. Twenty-eight compounds were new compounds and all of them were sesquiterpenoids. *A. oxyphylla* possessed a variety of pharmacological activities, including neuroprotection, learning and memory-improving function, anticancer, anti-aging, anti-inflammation, and anti-anaphylaxis. Through survey and summary, this review aims to facilitate the intensive research, exploitation, and the utilization of *A. oxyphylla*.

Key words: fruit of *Alpinia oxyphylla*; chemical constituents; pharmacological activity

益智仁为姜科山姜属植物益智 *Alpinia oxyphylla* Miq. 的干燥成熟果实, 主要分布于我国的广西、海南、广东等地^[1-2]。益智仁是药食同源常用中药之一, 自古以来益智仁就作为中医临床常用药材, 在我国古代众多药物专著中均有记载, 其性温, 味辛, 具有暖肾固精缩尿, 温脾止泻摄唾的功能^[3]。本文对益智仁的化学成分和药理活性进行了系统的综述, 以便为该药的深入研究、开发和应用提供参考。

1 化学成分

到目前为止, 从益智仁中分离得到的化合物类型主要有倍半萜类、单萜类、二萜类、二苯庚烷类、黄酮类、简单芳香族化合物及脂肪族化合物。其中

倍半萜类化合物为该植物的主要化学成分类型, 并显示了一定的生物活性。

1.1 倍半萜类

倍半萜是益智仁中的特征化学成分, 其骨架类型以艾里莫酚烷、桉烷及杜松烷型倍半萜或降倍半萜为主, 此外, 尚有愈创木烷、刺参酮及葎草烷型倍半萜^[4-18], 骨架结构见图 1。目前, 共分离鉴定 52 个倍半萜类化合物 (表 1)。

1.2 单萜类

益智仁具有特异的香气, 这是由于其中含有丰富的挥发油, 单萜是其挥发油的主要组成部分。2009 年 Xu 等^[16]从益智仁中分离得到(1R,2R)-*p*-薄荷醇-

收稿日期: 2013-04-16

基金项目: 教育部留学回国基金资助项目 (No. 42); 山东省中青年科学家奖励基金资助项目 (BS2010YY032); 山东大学自主创新项目 (2012TS102)

作者简介: 陈萍 (1989—), 女, 江苏南通人, 硕士研究生, 主要从事中药活性成分研究。E-mail: laiyin_111@163.com

*通信作者 向兰, 山东大学药学院生药学研究所教授。Tel: (0531)88382028 E-mail: xianglan02@sdu.edu.cn

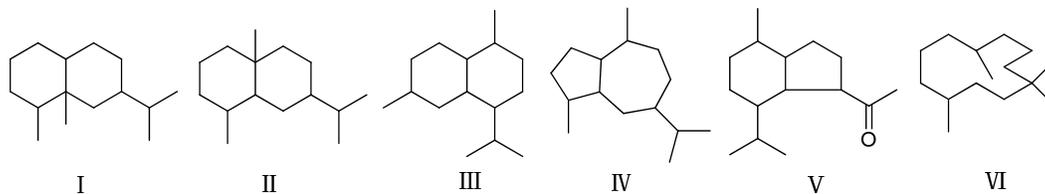


图 1 倍半萜类化合物骨架结构图

Fig. 1 Skeleton structures of sesquiterpenoids

表 1 益智仁中倍半萜类化合物

Table 1 Sesquiterpenoids isolated from fruit of *A. oxyphylla*

编号	名称	骨架类型	文献	编号	名称	骨架类型	文献
1	瓦伦亚烯	I	4	27	(±)1β,4β-二羟基桉烷-11-烯	II	13
2	圆柚酮	I	4-7	28	(4a <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-羟基-1,4a-二甲基-7-(丙烯基-1-烯-2-基)-4,4a,5,6,7,8-六氢萘-2(3 <i>H</i>)-酮	II	13
3	圆柚醇	I	4、5、8	29	ligucyperonol	II	13
4	表圆柚醇	I	5、9	30	7α(<i>H</i>),10β-桉烷-4-烯-3-酮-11,12-二醇	II	13
5	oxyphyllol B	I	6	31	oxyphyllone A	II	15
6	oxyphyllol C	I	6、9、10	32	oxyphyllone B	II	15
7	4,10-二甲基-6-异丙烯基-Δ ⁸ -1-醇	I	6	33	oxyphyllol D	II	9
8	11 <i>S</i> -圆柚酮-11,12-二醇	I	11	34	oxyphyllol E	II	9
9	9-羟基-表圆柚醇	I	12	35	11α-羟基-3-酮-4(5),6(7)-二烯-桉烷-12-醇	II	11
10	香科酮	II	13	36	11β-羟基-3-酮-4(5),6(7)-二烯-桉烷-12-醇	II	11
11	7-表-香科酮	II	10、13	37	oxyphyllenodiol A	III	14
12	oxyphyllol A	II	6	38	oxyphyllenodiol B	III	14
13	selin-11-en-4α-ol	II	6	39	3-依兰油烯-2,9-二醇	III	14
14	isocyperol	II	6	40	oxyphyllenotriol A	III	9
15	6,15-环氧基-1,4-二羟基桉烯	II	14	41	oxyphyllone G	III	9
16	oxyphyllone A	II	14	42	oxyphenol A	III	11
17	oxyphyllone B	II	14	43	oxyphyllone C	III	16
18	oxyphyllanene A	II	13	44	oxyphyllone D	III	16
19	oxyphyllanene B	II	13	45	oxyphyllone E	III	17
20	oxyphyllanene C	II	13	46	oxyphyllone F	III	17
21	oxyphyllanene D	II	13	47	mandassion A	IV	11
22	oxyphyllanene E	II	13	48	mandassion B	IV	11
23	oxyphyllanene F	II	13	49	(+)-mandassidion	IV	16
24	oxyphyllanene G	II	13	50	刺参酮	V	10、18
25	teuhetenone A	II	13	51	(9 <i>E</i>)-葎草烯-2,3;6,7-二氧环	V	18
26	(4a <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8-羟基-1,4a-二甲基-7-(丙烯基-1-烯-2-基)-4,4a,5,6,7,8-六氢萘-2(3 <i>H</i>)-酮	II	13	52	3(12),7(13),9(<i>E</i>)-葎草三烯-2,6-二醇	VI	18

艾里莫酚烷 (I), 桉烷 (II), 杜松烷 (III), 愈创木烷 (IV), 刺参酮 (V), 葎草烷 (VI)

eremophilane (I), eudesmane (II), cadinane (III), guaiane (IV), oplopanone (V), humulane (VI)

3-烯-1,2-二醇, 此外还分离得到(2*E*,4*E*)-6-羟基-2,6-二甲基-2,4-庚二烯醛, 为首次从该属植物中分离得到^[18]。林敬明等^[19]用超临界 CO₂ 流体萃取法提取益

智仁中的挥发油并用 GC-MS 技术分析鉴定挥发油的组成, 其中桉油精 (5.37%) 含量较高。罗秀珍等^[20]用 GC-MS 法从益智仁挥发油中分析鉴定了 64

个化合物,含量较高的单萜成分有聚伞花烃香橙烯(44.87%)、芳樟醇(4.39%)、桃金娘烯醛(3.90%)、 β -蒎烯(3.87%)、 α -蒎烯(2.93%)和松油烯-4-醇(2.56%)等。陈新等^[21]用 GC-MS 从 27 份益智仁挥发油样品中共鉴定出 102 个化合物,以萜类和含氧衍生物为主。易美华等^[22]采用水蒸气蒸馏法分别提取益智的果实、茎、叶中的挥发油并经 GC-MS 进行了比较分析,发现益智不同部位的单萜成分有所不同。黄勤挽等^[23]对益智仁盐炙前后的挥发油成分经 GC-MS 进行对比分析,发现两者共有的化合物为 33 种,炮制前后的单萜类成分存在差异。

1.3 二萜类

从益智仁中分离得到的二萜类化合物很少,只有日本学者 Morikawa 等^[6]分离得到一个半日花烷型二萜(*E*)-半日花烷-8(17),12-二烯-15,16-二醛。

1.4 甾醇类

益智仁中富含甾醇类化合物,目前分离得到的有 β -谷甾醇^[4,7,10,24]、谷甾醇棕榈酸酯^[24]、豆甾醇^[24]、 β -胡萝卜素^[4,7,10,24]和胡萝卜苷棕榈酸酯^[10]。

1.5 二苯庚烷类

目前从益智仁中分离得到的二苯庚烷类化合物有益智酮甲^[25]、益智酮乙^[26]、益智新醇^[7]、益智醇^[4]、1-(3',5'-二羟基-4'-甲氧基苯基)-7-苯基-3-庚酮、1-(2',4'-二羟基-3'-甲氧基苯基)-7-(4'-甲氧基苯基)-3-庚酮^[27]。

1.6 黄酮类

从益智仁中分离得到的黄酮类化学成分有杨芽黄素^[4,6-7,10,18]、山姜黄酮醇^[6,27]、白杨素^[4,6,27]、山柰素^[27-28]、山柰酚-7,4'-二甲基醚^[27]以及生松素^[12]。

1.7 其他

酚类及醚类化合物有:异香草醛^[18]、原儿茶酸^[29]、细辛醚^[30]。此外,邱磊等^[24]从益智仁中分离得到一个新的天然产物 4-甲氧基-1,2-二氢环丁基苯。Qing 等^[12]从益智仁中分离得到一个新的糖苷类天然产物 2*S*-戊醇-2-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。此外, Muraoka 等^[14]也从中分得两个糖苷: 2*S*-丁醇-2-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷和 1*S*-羟乙基苯基-1-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。日本学者 Morikawa 等^[6]从益智仁 80% 的丙酮-水溶液中分离得到了 5 个游离脂肪酸类化合物: 棕榈油酸、油酸、亚油酸、亚麻酸和正二十四烷酸。邱磊等^[24]从益智仁中首次分离得到棕榈酸。汪锦邦等^[31]对益智仁果实的营养成分做了全分析,发现其风干果肉含有较高的碳水化合物(54.2%)、粗蛋白(8.18%)和粗脂肪(5.9%),还含有丰富的维生素,

其中每 100 g 益智果实中含维生素 B1 0.007 mg、B2 0.13 mg 及维生素 C 2.13 mg、维生素 E 1.43 mg,此外,还含有 8 种人体必需氨基酸及 11 种非必需氨基酸,其中谷氨酸含量最高,达 11.2 mg/g。李远志等^[32]对益智仁的主要成分和安全性进行了评价,发现益智中含多酚类、氨基酸、锰、钙、磷等多种具有保健作用的化学成分。陈少东等^[33]以 ICP-MS 法测定益智仁中的微量元素,其中 Mg 的量高达 6.55 mg/g。

2 药理活性

近年来关于益智仁的药理作用研究主要集中在提取物和化学成分的神经保护、提高学习记忆能力、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、抗炎、抗过敏及抗应激等方面。

2.1 神经保护

Yu 等^[34]研究发现,益智仁的乙醇提取物在 80~240 μ g/mL 内能够显著降低谷氨酸诱导的小鼠皮质神经元细胞的凋亡,提高细胞生存能力,减轻 DNA 降解程度。研究发现^[35-37]益智仁中的原儿茶酸(PCA)能够显著降低 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞损伤,连续 7 d 给自然老化的 SD 大鼠腹腔注射 5 mg/kg 的 PCA 后发现,能够提高老年大鼠的认知能力,减少体内脂质过氧化物含量,增加谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活力,说明 PCA 能够通过降低内源性抗氧化酶的活性、抑制体内自由基的形成来实现其良好的神经保护作用。此外,PCA 能够抑制细胞凋亡蛋白酶级联反应,从而减少神经干细胞凋亡^[38]。廖婉莹等^[39]发现益智仁的乙醇提取物在 50 μ g/mL 时能够保护 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PC12 细胞损伤,其作用机制可能与抑制 NO 的产生、剂量相关地降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的蛋白表达有关。Zhang 等^[40]进一步发现,PI3K-AKT 通路 with 益智仁神经保护功效的部分作用机制有关。黄凌等^[41]发现连续 7 d ig 给予益智仁挥发油高、中剂量(2.5、0.833 mL/kg)后能够增加帕金森模型小鼠黑质神经元内尼氏小体数目,提高酪氨酸羟化酶的表达水平,对抗神经元细胞凋亡。Koo 等^[42]发现益智仁水提物在 50~100 μ g/mL 时能够剂量相关抑制 A β 诱导的神经细胞死亡;连续 7 d 口服益智仁水提物(25、50、75 mg/d)能够减少小鼠局部缺血损伤诱导的神经元细胞死亡,使海马 CA1 区突触数目增加,从而发挥神经保护作用。

2.2 提高学习记忆能力

嵇志红等^[43]发现连续 21 d ig 益智仁水提物

120、240、480 mg/(kg·d)能够抑制 SD 大鼠乙酰胆碱酯酶活性,增加海马的蛋白含量,从而改善东莨菪碱所致大鼠记忆获得障碍;此外还采用 *D*-半乳糖诱导小鼠脑老化模型,通过 Y-迷宫、跳台实验及对小鼠海马生化指标进行测定,发现对昆明小鼠连续 6 周 ig 给予益智仁水提物 120、240、480 mg/(kg·d)可提高其海马超氧化物歧化酶(SOD)活力,上调海马突触素(Syn)、促细胞分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 C(PKC)的表达,显著提高脑老化小鼠的学习记忆能力^[44-46]。马娜等^[47]对昆明小鼠侧脑室注射凝聚态 β 淀粉样肽(A β_{25-35})后次日 ig 给予益智仁水提物 100、200 mg/(kg·d),10 d 后测试发现益智仁能够抑制海马组织内的炎性细胞因子(IL-6、TNF α)的产生,从而显著提高小鼠的空间学习记忆能力。

2.3 抗氧化作用

易美华等^[48]研究发现,益智仁经提取挥发油后的渣、益智茎、叶的提取物对猪油脂质均有较强的抗氧化活性,其中叶>茎>渣。刘红等^[49-50]发现益智乙醇提取物和益智渣具有较强的清除 H₂O₂、羟自由基(\cdot OH)的性能,进一步研究发现,醋酸乙酯提取物在 20、80 mg/L 时具有很强的 DPPH 自由基清除活性,并呈现剂量相关,可能与其中的总酚及总黄酮含量有关。

2.4 抗衰老

伊朗学者 Bayati 等^[51]发现益智酮及其类似物在 20 μ mol/L 时能显著降低活性氧簇(ROS)水平,延缓 H₂O₂ 诱导的细胞衰老。此外,研究发现 0.25%益智仁水提液能够加快多刺裸腹蚤生长,提高生育能力,延长其平均寿命,有较为明显的抗衰老作用^[52-53]。Zhang 等^[54]对年轻小鼠和老龄小鼠分别单剂量 ip 高、低剂量(10、5 mg/kg)的 PCA,连续用药 7 d 后分别测定小鼠肝、脾的抗氧化指标,发现 PCA 能够增加小鼠脾质量,提高谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)及过氧化氢酶(CAT)活力,降低老龄小鼠肝、脾中的丙二醛(MDA)含量,使衰老指标变化趋于正常。

2.5 抗肿瘤

Lee 等^[55]研究发现,益智仁甲醇提取物(每周 2 次,分别皮下给药 2、10 mg,给药 22 周)能够显著改善佛波酯(TPA)诱导的雌性 ICR 小鼠的皮肤肿瘤及耳水肿,还能够显著抑制人早幼粒白细胞(HL-60)的生长,抑制 DNA 合成,因此推断益智

仁可以作为化学防癌药物,具有一定的抗肿瘤活性。进一步的研究证实,益智酮甲、益智酮乙这两个与姜黄素类似的二苯庚烷类化合物是益智仁发挥抗肿瘤活性的潜在化学物质,它们在 100 μ mol/L 时能够使永生小鼠的成纤维细胞的激活蛋白(AP-1)失活^[56-57]。He 等^[58]发现益智仁正己烷及醋酸乙酯萃取部位在 10 μ g/mL 时能够减少斑马鱼胚胎的血管形成,阻断人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的迁移及增殖,同时还能够抑制人肝癌细胞(HepG2)的增殖。

2.6 抗炎、抗过敏

Morikawa 等^[6]发现益智仁 80%的丙酮提取物及醋酸乙酯萃取部位在 3~300 μ g/mL 时对脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞炎症反应和抗原诱导的 RBL-2H3 细胞脱颗粒具有抑制活性,从而进一步寻找活性化学成分,结果发现化合物 2、7、12~14、17、37 以及(*E*)-半日花烷-8(17),12-二烯-15,16-二醛、杨芽黄素能够抑制 NO 的产生,其 IC₅₀ 值为 21~48 μ mol/L;化合物 2、13、(*E*)-半日花烷-8(17),12-二烯-15,16-二醛、杨芽黄素在 10~100 μ mol/L 时能够抑制 RBL-2H3 细胞释放 β -氨基己糖苷酶。Luo 等^[11]发现倍半萜类化合物 8、35、48 在 1~50 μ mol/L 时能够显著抑制 LPS 诱导的巨噬细胞释放 NO。Xu 等^[13]发现桉烷型倍半萜类化合物 11、12、16、20~23、26~30 对 LPS 和干扰素(IFN- γ)诱导的小鼠单核巨噬细胞(RAW 264.7)释放 NO 具有显著的抑制活性,其 IC₅₀ 值为 9.85~13.95 μ g/mL。Qing 等^[12]发现两个新的天然产物化合物 9 和 2*S*-戊醇-2-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷对 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞释放 NO 具有抑制活性,其 IC₅₀ 值分别为 21.8、31.8 μ g/mL。此外,Shin 等^[59]发现益智仁水提物在 0.01~1.0 g/kg 剂量内能够减少化合物 48/80 诱导的大鼠血浆组胺释放,并呈现剂量相关性,在 1.0 g/kg 时则能够完全抑制化合物 48/80 诱导的过敏性休克;益智仁水提物还可以抑制大鼠腹膜间皮细胞(RPMC)中组胺的释放,能够瞬间增加 RPMC 中环磷酸腺苷(cAMP)的水平,这些结果表明益智仁水提物对非特异性过敏性疾病的治疗有一定帮助。

2.7 抗应激

孙莉等^[60-61]将益智仁水提物连续 3 周以 80 mg/(kg·d) ig 给药慢性束缚应激的 Wistar 大鼠,与模型组比较,其海马神经元细胞排列整齐,胞膜完整,胞质均匀,胞核清晰,益智仁能够降低束缚应激大鼠海马 CA1 区和 CA3 区 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸

(NMDA)受体亚基 NR2B 的表达,说明益智仁对慢性束缚应激大鼠神经元损伤有明显的保护作用。由文华等^[62]给雄性 ICR 小鼠每日 ig 0.08 mg 的益智仁水提物,6 周后研究运动小鼠血清谷丙转氨酶 (ALT),肝脏 SOD、MDA 及超微结构的影响,发现益智仁能显著改善运动对肝脏细胞的损伤,延长游泳小鼠达到体力衰竭的时间,具有较明显的抗疲劳作用。王鲁等^[63]连续 7 d 给昆明小鼠 ig 0.4 g 的益智仁水提液,观察其对小鼠各种体外应激反应的影响,结果显示益智仁具有较强的抗疲劳、耐缺氧、耐高温作用,可使处于应激状态下的机体体力增强,耗氧降低,耐高温环境,对机体重要器官具有保护作用。

2.8 强心

日本学者 Shoji 等^[8]发现益智仁的甲醇提取物能够拮抗家兔主动脉 Ca²⁺活性,随后通过柱色谱手段分离得到了具有这种 Ca²⁺拮抗活性的化合物益智醇。此外,还发现益智仁的甲醇提取物对豚鼠左心房具有很强的正性肌力作用,并从醋酸乙酯活性部位采用柱色谱手段分离得到了化合物益智酮甲,该化合物在 1×10⁻⁶~1×10⁻⁴ g/mL 时对左心房具有剂量相关性的收缩效应,最低有效剂量为 1×10⁻⁶ g/mL^[64]。Chang 等^[65]报道 20~100 μg/mL 的益智仁水提液能够抑制血管紧张素 II (Ang II) 诱导的心肌细胞 (H9c2) 细胞凋亡,推测益智仁水提液对慢性心血管疾病的治疗有一定帮助。

2.9 抑制肌肉收缩

蒋家华等^[66]研究发现益智仁的氯仿提取物在 48 mg/mL 时能够抑制高钾去极化后钙所致的大鼠离体子宫平滑肌收缩,益智仁与钙呈非竞争性拮抗,与戊脉安作用相似,提示益智仁为钙拮抗剂。黄勤挽等^[67]发现益智仁和盐益智仁的乙醇提取物在 1~12 mg/mL 范围内能够剂量相关地拮抗乙酰胆碱引起的豚鼠膀胱逼尿肌兴奋,可降低肌条收缩的平均张力,且盐炙品效果优于生品,这可能与益智仁阻断了膀胱逼尿肌的 M 受体有关。李兴华等^[68]发现益智仁的乙醇提取物在 5、10、20 g/kg 时均能对抗番泻叶诱导的小鼠腹泻,并抑制正常小鼠的小肠推进和胃排空,具有一定的止泻作用。

2.10 抑菌作用

罗琴等^[69]采用水蒸气蒸馏法提取益智仁挥发油,发现益智仁挥发油对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌均有明显的抑制作用,其最低抑菌浓

度 (MIC) 值分别为 0.295、1.18、1.18 mg/mL。

2.11 其他作用

Fang 等^[70]发现益智仁挥发油能够显著促进药物的经皮吸收而不产生刺激性或毒性。Miyazawa 等^[5,71]发现益智仁的甲醇提取物能够杀灭黑腹果蝇的幼虫;通过活性导向的提取分离,从中发现圆柚酮及益智酮甲显示了较强的杀虫活性,半数致死浓度 (LC₅₀) 分别为 11.5、3.3 μmol/mL。

3 结语

益智仁的化学成分多样,其中倍半萜类化合物是益智仁的主要特征化学成分。益智仁的生物活性多样,其神经保护作用、抗炎作用和抗老年痴呆作用是近年来的研究热点,但大部分研究还停留在提取物的水平上。为进一步揭示益智仁的药效物质基础,今后应加强对益智仁的化学成分,尤其是倍半萜类特征性化学成分的活性及其作用机制的深入研究。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志(第 6 卷第 2 分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1981: 67.
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典(下册) [M]. 上海: 上海科技出版社, 1986: 1957.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 273-274.
- [4] 罗秀珍, 余竞光, 徐丽珍, 等. 中药益智化学成分的研究 [J]. 药学学报, 2000, 35(3): 204-207.
- [5] Miyazawa M, Nakamura Y, Ishikawa Y. Insecticidal sesquiterpene from *Alpinia oxyphylla* against *Drosophila melanogaster* [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(8): 3639-3641.
- [6] Morikawa T, Matsuda H, Toguchida I, et al. Absolute stereostructures of three new sesquiterpenes from the fruit of *Alpinia oxyphylla* with inhibitory effects on nitric oxide production and degranulation in RBL-2H3 cells [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(10): 1468-1474.
- [7] 张起凤, 罗仕德, 王惠英, 等. 中药益智仁化学成分的研究 [J]. 中草药, 1997, 28(3): 131-133.
- [8] Shoji N, Umeyama A, Asakawa Y, et al. Structural determination of nootkatol, a new sesquiterpene isolated from *Alpinia oxyphylla* Miquel possessing calcium-antagonistic activity [J]. *J Pharm Sci*, 1984, 73(6): 843-844.
- [9] Lv X Q, Luo J G, Wang X B, et al. Four new sesquiterpenoids from the fruits of *Alpinia oxyphylla* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2011, 59(3): 402-406.
- [10] 刘楠, 于新宇, 赵红, 等. 益智仁化学成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 29-32.
- [11] Luo J G, Lv X Q, Wang X B, et al. Sesquiterpenoids from the fruits of *Alpinia oxyphylla* and inhibition of nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages [J].

- Phytochem Lett*, 2012, 5(1): 134-138.
- [12] Qing Z J, Yong W, Hui L Y, *et al.* Two new natural products from the fruits of *Alpinia oxyphylla* with inhibitory effects on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated RAW264.7 macrophage cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(12): 2143-2146.
- [13] Xu J, Ji C, Zhang Y, Su J, *et al.* Inhibitory activity of eudesmane sesquiterpenes from *Alpinia oxyphylla* on production of nitric oxide [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(4): 1660-1663.
- [14] Muraoka O, Fujimoto M, Tanabe G, *et al.* Absolute stereostructures of novel norcadinane- and trinoreudesmane-type sesquiterpenes with nitric oxide production inhibitory activity from *Alpinia oxyphylla* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(16): 2217-2220.
- [15] Xu J J, Tan N H, Xiong J, *et al.* Oxyphyllones A and B, novel sesquiterpenes with an unusual 4,5-secoeudesmane skeleton from *Alpinia oxyphylla* [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, 20(8): 945-948.
- [16] Xu J J, Tan N H, Chen Y S, *et al.* Three unusual new sesquiterpenes from *Alpinia oxyphylla* [J]. *Helv Chim Acta*, 2009, 92: 1621-1625.
- [17] Xu J J, Tan N H, Zeng G Z, *et al.* Two new norsesquiterpenes from the fruits of *Alpinia oxyphylla* [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(1): 6-8.
- [18] 徐俊驹, 谭宁华, 曾广智, 等. 益智仁化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(8): 990-993.
- [19] 林敬明, 贺巍, 吴旻明, 等. 益智挥发油成分的GC-MS分析 [J]. 中药材, 2000, 23(8): 448-453.
- [20] 罗秀珍, 余竟光, 徐丽珍, 等. 中药益智挥发油化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(4): 262-264.
- [21] 陈新, 刘晓静, 吴娇, 等. 益智果实挥发油化学成分及抑菌活性研究 [J]. 中国农学通报, 2010, 26(22): 366-371.
- [22] 易美华, 肖红, 梁振益. 益智仁、叶、茎挥发油化学成分的对比较研究 [J]. 中国热带医学, 2004, 4(3): 339-342.
- [23] 黄勤挽, 胡昌江, 李兴迎, 等. 益智仁盐炙前后挥发油成分对比研究 [J]. 中国药业, 2008, 17(5): 3-4.
- [24] 邸磊, 王治元, 王志, 等. 益智仁的化学成分 [J]. 植物资源与环境学报, 2011, 20(2): 94-96.
- [25] Itokawa H, Aiyama R, Ikuta A. A pungent diarylheptanoid from *Alpinia oxyphylla* [J]. *Phytochemistry*, 1981, 20(4): 769-771.
- [26] Itokawa H, Aiyama R, Ikuta A. A pungent principle from *Alpinia oxyphylla* [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(1): 241-243.
- [27] 王世云. 中药益智的质量研究 [D]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2007.
- [28] 岳洋, 刘玉强, 孙莉, 等. 益智仁化学成分的分离与鉴定 [J]. 亚太传统医药, 2011, 7(4): 19-20.
- [29] An L J, Guan S, Shi G F, *et al.* Protocatechuic acid from *Alpinia oxyphylla* against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(3): 436-443.
- [30] 刘红. 益智的抗氧化作用及成分研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2006.
- [31] 汪锦邦, 付晴欧, 乔太生. 益智果实的成分分析 [J]. 中国中药杂志, 1990, 15(8): 492-493.
- [32] 李远志, 简洁莹. 益智的主要化学成分及毒理学分析 [J]. 华南农业大学学报, 1996, 17(2): 108-111.
- [33] 陈少东, 陈福北, 刘红星, 等. 益智仁中Mg、Al、Fe、Zn、Cd、Pb含量及精油成分分析 [J]. 现代科学仪器, 2011(3): 74-77.
- [34] Yu X Y, Wang Y Q, Zhao C H, *et al.* Neuroprotective effect of *Alpinia oxyphylla* extract against glutamate-induced apoptosis in cultured mouse cortical neurons [J]. *Neurosci Res Comm*, 2003, 33(2): 105-113.
- [35] Shi G F, An L J, Jiang B, *et al.* *Alpinia* protocatechuic acid protects against oxidative damage *in vitro* and reduces oxidative stress *in vivo* [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 403(3): 206-210.
- [36] Guan S, Bao Y M, Jiang B, *et al.* Protective effect of protocatechuic acid from *Alpinia oxyphylla* on hydrogen peroxide-induced oxidative PC12 cell death [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 538(1/3): 73-79.
- [37] An L J, Guan S, Shi G F, *et al.* Protocatechuic acid from *Alpinia oxyphylla* against MPP⁺-induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44: 436-443.
- [38] Guan S, Ge D, Liu T Q, *et al.* Protocatechuic acid promotes cell proliferation and reduces basal apoptosis in cultured neural stem cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2009, 23(2): 201-208.
- [39] 廖婉莹, 张在军, 王美薇, 等. 益智仁醇提物通过抑制iNOS-NO保护6-OHDA引起的PC12细胞损伤 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(4): 31-35.
- [40] Zhang Z J, Cheang L C, Wang M W, *et al.* Ethanolic extract of fructus *Alpinia oxyphylla* protects against 6-hydroxydopamine-induced damage of PC12 cells *in vitro* and dopaminergic neurons in zebrafish [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(1): 27-40.
- [41] 黄凌, 朱毅, 邝少轶. 益智仁挥发油抗帕金森模型小鼠黑质神经元凋亡的作用研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4430-4433.
- [42] Koo B S, Lee W C, Chang Y C, *et al.* Protective effects of *Alpiniae Oxyphyllae Fructus* (*Alpinia oxyphylla* Miq) water-extracts on neurons from ischemic damage and neuronal cell toxicity [J]. *Phytother Res*, 2004, 18(2): 142-148.

- [43] 嵇志红, 于新宇, 张晓利, 等. 益智仁水提取物对东莨菪碱所致记忆获得障碍大鼠的干预效应 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(28): 120-122.
- [44] 嵇志红, 张 炜, 张晓利, 等. 益智仁水提取物对脑老化小鼠海马 SOD 活力及蛋白含量的影响 [J]. 大连大学学报, 2006, 27(4): 73-75.
- [45] 嵇志红, 于新宇, 王 辉, 等. 益智仁水提取物对 D-半乳糖诱导脑老化小鼠学习记忆的影响 [J]. 东北师大学报: 自然科学版, 2007, 39(2): 138-140.
- [46] 杨 洋, 嵇志红, 王 辉, 等. 益智仁对脑老化小鼠认知能力及相关信号蛋白表达的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(10): 870-872.
- [47] 马 娜, 朱东海. 益智仁提取物对 β 淀粉样肽致小鼠学习记忆障碍的改善作用及机制分析 [J]. 中国医药导刊, 2009, 11(7): 1175-1176.
- [48] 易美华, 薛献明, 肖 红, 等. 益智仁提取物对油脂抗氧化作用研究 [J]. 海南大学学报: 自然科学版, 2002, 20(1): 28-32.
- [49] 刘 红, 郭汜远, 韩长日, 等. 益智有效抗氧化成分的分选条件的研究 [J]. 广西植物, 2005, 25(5): 469-471.
- [50] 刘 红, 郭汜远, 肖凯军, 等. 益智的抗氧化作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2006(18): 768-771.
- [51] Bayati S, Yazdanparast R. Antioxidant and free radical scavenging potential of yakuchinone B derivatives in reduction of lipofuscin formation using H_2O_2 -treated neuroblastoma cells [J]. *Iran Biomed J*, 2011, 15(4): 134-142.
- [52] 李克才. 益智仁对水蚤寿命的影响 [J]. 生物学杂志, 1999, 16(4): 20-21.
- [53] 李 啸. 益智仁对多刺裸腹蚤的生物学效应——一种延缓衰老药物的筛选实验 [J]. 生物学杂志, 2005, 22(3): 39-40.
- [54] Zhang X, Shi G F, Liu X Z, *et al.* Anti-ageing effects of protocatechuic acid from *Alpinia* on spleen and liver antioxidative system of senescent mice [J]. *Cell Biochem Funct*, 2011, 29(4): 342-347.
- [55] Lee E, Park K K, Lee J M, *et al.* Suppression of mouse skin tumor promotion and induction of apoptosis in HL-60 cells by *Alpinia oxyphylla* Miquel (Zingiberaceae) [J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19(8): 1377-1381.
- [56] Chun K S, Sohn Y, Kim H S, *et al.* Anti-tumor promoting potential of naturally occurring diarylheptanoids structurally related to curcumin [J]. *Mutat Res*, 1999, 428(1/2): 49-57.
- [57] Surh Y J. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances [J]. *Mutat Res*, 1999, 428(1/2): 305-327.
- [58] He Z H, Ge W, Yue G G, *et al.* Anti-angiogenic effects of the fruit of *Alpinia oxyphylla* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(2): 443-449.
- [59] Shin T Y, Won J H, Kim H M, *et al.* Effect of *Alpinia oxyphylla* fruit extract on compound 48/80-induced anaphylactic reactions [J]. *Am J Chin Med*, 2001, 29(2): 293-302.
- [60] 孙 莉, 陈英杰, 刘 超, 等. 益智仁对束缚应激大鼠海马 CA3 区神经元损伤的影响 [J]. 大连大学学报, 2009(6): 87-89.
- [61] 孙 莉, 解 霞, 刘 超, 等. 益智仁对束缚应激致大鼠海马神经元 NMDA 受体亚基 NR2B 表达的调节作用 [J]. 大连大学学报, 2012, 33(3): 61-64.
- [62] 由文华, 何 胜. 益智仁水提取物对运动训练小鼠肝组织自由基代谢和超微结构的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(23): 2160-2162.
- [63] 王 鲁, 梁文明, 舒 畅, 等. 益智仁提取液抗应激作用试验 [J]. 中国兽医杂志, 2009, 45(5): 49.
- [64] Shoji N, Umeyama A, Takemoto T, *et al.* Isolation of a cardiogenic principle from *Alpinia oxyphylla* [J]. *Planta Med*, 1984, 50(2): 186-187.
- [65] Chang Y M, Tsai C T, Wang C C, *et al.* *Alpinia oxyphylla* fructus (*Alpinia oxyphylla* Miq) extracts inhibit angiotensin-II induced cardiac apoptosis in H9c2 cardiomyoblast cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77(2): 229-234.
- [66] 蒋家华, 黄风和, 李月华. 益智仁氯仿抽提物对大鼠离体子宫肌收缩反应的影响 [J]. 广东医药学院学报, 1990, 6(1): 1-5.
- [67] 黄勤挽, 胡昌江, 李兴华, 等. 益智仁盐炙对豚鼠膀胱逼尿肌活动影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 2932-2933.
- [68] 李兴华, 胡昌江, 李文兵, 等. 益智仁止泻作用初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2498-2499.
- [69] 罗 琴, 李 星, 谭 睿, 等. 益智仁挥发油的水蒸气蒸馏法提取工艺优化及其体外抑菌活性的研究 [J]. 华西药学杂志, 2011, 26(2): 147-149.
- [70] Fang J Y, Leu Y L, Hwang T L, *et al.* Development of sesquiterpenes from *Alpinia oxyphylla* as novel skin permeation enhancers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 19(4): 253-262.
- [71] Miyazawa M, Nakamura Y, Ishikawa Y. Insecticidal diarylheptanoid from *Alpinia oxyphylla* against larvae of *Drosophila melanogaster* [J]. *Nat Prod Lett*, 2001, 15(1): 75-79.