

益智仁化学成分、药理作用及质量标志物研究进展

随家宁¹, 李芳婵¹, 郭勇秀¹, 魏博伟¹, 蒋林^{1, 2, 3*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 广西壮瑶药工程技术研究中心, 广西 南宁 530200

3. 广西高校中药制剂共性技术研发重点实验室, 广西 南宁 530200

摘要: 益智仁 *Alpinia oxyphylla* 具温脾止泻摄涎、暖肾缩尿固精的功效, 主要含有倍半萜类、二苯庚烷类、黄酮类等成分, 其中益智酮甲、圆柚酮和 7-表-香科酮等具有调节排尿功能, 原儿茶酸、白杨素、圆柚酮和杨芽黄素可改善认知能力, 益智酮甲、杨芽黄素、白杨素具抗菌、抗肿瘤作用, 原儿茶酸、白杨素具有抗氧化应激、改善糖尿病症状。目前益智仁质量评价方法过于简单, 选择的指标成分单一、专属性差、且与功效相关性弱, 急需结合新的思想和技术, 构建符合中医辨证论治的质量标准体系。

关键词: 益智仁; 化学成分; 药理作用; 质量标志物

中图分类号: R284.2, R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 10-2120-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.035

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and quality markers of *Alpinia oxyphylla*

SUI Jianing¹, LI Fangchan¹, GUO Yongxiu¹, WEI Bowei¹, JIANG Lin^{1,2,3}

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Pharmaceutical Engineering Technology Research Center of Guangxi Zhuang and Yao, Nanning 530200, China

3. Guangxi University Key Laboratory of Generic Technology Research and Development of Traditional Chinese Medicine Preparation, Nanning 530200, China

Abstract: *Alpinia oxyphylla* contains sesquiterpenoids, diphenyl heptane, flavonoids and other ingredients, among them, yakuchinone B, nootkatone and 7-*epi*-teucrenone, can regulate the function of urination, and protocathechuic acid, chrysin, nootkatone and tectochrysin can improve cognitive ability. Yakuchinone B, tectochrysin and chrysin have antibacterial and anti-tumor effects, while protocathechuic acid and chrysin can fight oxidative stress and improve diabetes. The quality of fructus alpiniae oxyphyllae evaluation methods are too simple, select index of uniform composition, poor specificity, and weak correlation with efficacy and in urgent need of new ideas and technology, build quality standard system in conformity with the concept of Traditional Chinese Medicine treatment based on syndrome differentiation, combining with the concept of quality markers.

Key words: *Alpinia oxyphylla* Miq.; chemical composition; pharmacological action; quality marker

益智仁来源于姜科山姜属植物益智 *Alpinia oxyphylla* Miq. 的干燥成熟果实, 主要分布于中国南方部分地区, 其作为海南的道地药材, 被誉为我国“四大南药”之一^[1]。益智入药始载于《得配本草》, 具温脾止泻摄涎、暖肾缩尿固精的功效, 用于治疗肾虚遗尿、小便频数、遗精白浊、脾寒泄泻、腹

中冷痛、口多唾涎等症的治疗^[2]。现代研究表明其主要成分为倍半萜类、二苯庚烷类、黄酮类、挥发油类、甾体及其苷类等, 具有缩尿、改善认知能力、抗菌、抗肿瘤、改善糖尿病症状等药理作用^[3]。尤其近年来其抗老年痴呆的药理作用得到关注, 为了控制药材质量还进行了大量的质量标志物研究。本文

收稿日期: 2020-03-22

基金项目: 广西创新驱动发展专项(桂科AA17204073); 南宁市良庆区科学研究与技术开发计划项目(201910)

第一作者: 随家宁(1995—), 女, 在读研究生, 研究方向为中药、保健食品研究与开发。E-mail: 1974055313@qq.com

*通信作者: 蒋林(1965—), 男, 教授级高级工程师, 主要研究方向为中药、保健食品研究与开发。Tel: 18677155109 E-mail: 1009100482@qq.com

对益智仁化学成分和药理作用研究进展进行总结,从亲缘性及特有性、传统药效、新的药效、传统药性、炮制相关、入血成分及可测性,分析可作为其质量标志物的成分,为其质量标准的制定提供依据,并为后续研究提供参考。

1 化学成分

近年来从益智仁中分离到倍半萜类、二萜庚烷类、黄酮类、挥发油类、甾体及其苷类等化学成分。

1.1 倍半萜类

从益智仁中分离得到的倍半萜类成分有oxyphyllenone B、(1*R*, 4*R*, 10*R*)-1 β , 4 α -dihydroxy-11, 12, 13-trinor-5, 6-*eudesmen*-7-one、1 β , 4 β , 7 β -trihydroxyeudesmane、bullatantriol^[4]、圆柚酮(nootkatone)^[5]、7-表-香科酮、香科酮(teucrone)、12-羟基圆柚酮、11-hydroxy-valenc-1 (10)-en-2-one^[6]、11*S*-nootkatone-11,12-diol^[7]、cyperusol C、teucdiol A^[8]等。

1.2 二萜庚烷类

二萜庚烷类是一类具有1,7-二取代苯基并以庚烷骨架为母体结构的化合物,益智仁中含有teuhenone A、 α -羟甲基糠醛、邻苯二甲酸-双(2'-乙基庚基)酯、1-(4'-羟基苯基)-7-(3"-甲氧基-4"-羟基苯基)-4-烯-3-庚酮、1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)-4*E*-烯-3-庚酮、5-dehydroxy-hexahydrodemethoxycurcumin B、5-羟基-7-(4"-羟基-3"-甲氧基苯基)-1-苯基-3-庚酮、dihydrogingerenone B^[4]、益智酮甲(yakuchinone A)、益智酮乙(yakuchinone B)、益智醇(oxyphyllacinal)、益智新醇(neonootkatol)^[6]、5-羟基-1(4-羟基),7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮、5-羟基-1,7-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮、5-羟基-1(4-羟基),7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮、(3*R*,5*S*)-1(4-羟基-3,5-甲氧基苯基),7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3,5-庚二醇、1-(4-羟基)-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-4*E*-烯-3-庚酮、1,7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-4*E*-烯-3-庚酮、1-(4-羟基-3,5-甲氧基苯基),7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-4*E*-烯-3-庚酮、(*E*)-7-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-4-烯-3-庚酮、7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1-(4-羟基)-3-庚酮、1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-羟基-7-(3,4-羟基)-6-烯^[8]等。

1.3 黄酮类成分

益智仁中还含有黄酮类成分,其中包括杨茅黄素、白杨素^[4]、良姜素^[7]、山柰酚-4'-*O*-甲醚^[9]。

1.4 挥发油类

挥发油类成分广泛分布于益智仁中,其中包括

油酸、亚油酸^[10]、棕榈酸^[6]、香草酸、3,5-二羟基-4-甲氧基苯甲酸、 γ -榄香烯、瓦伦烯、 α -芹子烯、马兜铃酮、 β -紫罗兰酮、螺[4.5]癸烷、喇叭烯氧化物^[11]、邻苯二甲酸二丁酯^[9]、桉油精、芳樟醇、松油烯-4-醇、桃金娘烯醛、瓦伦烯、依兰烯、 γ -芹子烯、喇叭茶醇、石竹烯氧化物、2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-2-丁烯醛、 α -杜松醇、表蓝桉醇、异喇叭茶醇、反式石竹烯、愈创木醇、缬草烯醇、cycloheptane、香木兰烷、 α -香附酮、 β -莎草酮^[12]。

1.5 甾体及其苷类

益智仁中还含有甾体类成分,如20-丙基- β -谷甾醇^[10]、 β -谷甾醇、胡萝卜苷^[6]、 β -胡萝卜苷、谷甾醇棕榈酸酯、棕榈酸、豆甾醇^[13]、胡萝卜苷棕榈酸酯^[9]等。

1.6 其他成分

从益智仁中分离得到一些其他成分,如3-甲氧基-4-羟基-二苯己烷^[10]、原儿茶酸、丁二酸-1-(5-甲酰基-2-呋喃)甲酯-4-正丁酯、正壬烷基木糖醇^[9]、以及微量元素Mg、Al、Fe、Zn、Cd、Pb^[11]、Li、B、P、Ca、Ti、V、Cr、Mn、Co、Ni、Cu、Sr、Ba^[14]、氨基酸类牛磺酸^[15]等。

2 药理作用

2.1 抗菌

高林林等^[16]用大孔树脂从40%、60%、80%乙醇提取的益智仁中分离出黄酮类成分,作用于已活化好的金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌等,并采用液体稀释法、刃天青显色法结合涂布平板法测定最小抑菌浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC),结果发现益智仁80%乙醇提取黄酮类的抑菌效果最佳,且MIC为1.875 mg/mL, MBC为1.875 mg/mL。

王亚玲等^[4]从益智仁中分离出益智酮甲、杨茅黄素、白杨素、胡萝卜苷、oxyphyllenone B、邻苯二甲酸-双(2'-乙基庚基)酯、1-(4'-羟基苯基)-7-(3"-甲氧基-4"-羟基苯基)-4-烯-3-庚酮等17个单体成分,并采用抑制菌丝生长速率法测定这些成分的抑菌能力,结果表明其在0.062 5~1.0 mg/mL浓度内对小麦赤霉病菌、烟草赤星病菌、马铃薯干腐病菌和马铃薯枯萎病菌均具有抑制生长的作用,抑菌强度与浓度呈正相关。

2.2 调节排尿

Han等^[17]从益智仁提取多糖成分,并采用胃内注射的方式,设置低、中、高剂量组(分别为100、200、400 mg/kg),以生理盐水作为对照,作用于老年大鼠,结果给药组可通过增加膀胱逼尿肌蛋白激酶

A蛋白的表达,降低老年尿失禁大鼠的排尿量、 Na^+ 、 Cl^- 排泄,增加 K^+ 排泄,增加血液中抗利尿激素和醛固酮的含量,改善大鼠脾脏、胸腺和肾上腺素系数,对尿失禁具有较好的治疗效果。龚晓猛等^[18]用1.465~750.2 mg/L浓度梯度的7-表-香科酮作用于豚鼠离体逼尿肌标本,结果证明7-表-香科酮可通过拮抗磷酸组胺的H1受体释放,并呈剂量相关地抑制豚鼠膀胱逼尿肌收缩张力,达到减少排尿的作用。

房磊臣等^[19]将益智仁石油醚提取物作用于腺嘌呤致肾阳虚大鼠模型,结果与模型组大鼠相比,低、中、高剂量(5、10、20 g/kg)的益智仁提取物组均可明显降低肾阳虚大鼠24 h尿量,并升高血浆环磷酸腺苷(CAMP)和醛固酮(ALD)的含量。冯惠敏^[20]将益智仁具有缩尿功效的醋酸乙酯萃取物通过ODS-A柱、ODS-D柱等进行分离纯化,得到3-甲氧基-4-羟基-二苯己烷、油酸、亚油酸、20-丙基- β -谷甾醇4个单体,并通过建立单纯水负荷小鼠模型,以1 g/(kg·d)的剂量ig给药,验证了3-甲氧基-4-羟基-二苯己烷、20-丙基- β -谷甾醇具调节排尿的作用。

Li等^[21]发现益智仁提取物(AOE)以200、400 mg/kg的剂量ig给药后,具有明显抑制大鼠尿量的现象,且剂量为400 mg/kg的AOE可增加 K^+ 电解质排泄;随后通过UHPLC-ESI-Q-TOF/MS法分析其含有的成分,鉴定出了益智酮甲和圆柚酮,结果表明这2个化合物可能是益智仁发挥调节排尿作用的主要活性物质。

2.3 抗糖尿病肾病

糖尿病患者蛋白尿症状与肾小球滤过功能相关,一氧化氮的增多会造成肾小球高滤状态,线粒体氧化应激可使肾小球系膜细胞外基质积聚增多,造成糖尿病肾病的发生。韦祎等^[22]用高脂高糖饮食联合ip链脲佐菌素(STZ)制备糖尿病肾病大鼠模型,并用低、中、高剂量(100、300、900 mg/kg)的益智仁提取物ig给药作用于糖尿病肾病大鼠,结果表明不同浓度均可控制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性和线粒体调控相关的早老素相关菱形样蛋白(PARL)的表达,从而改善糖尿病肾病症状。

杨仪君等^[23]将AOE以100、300、500 mg/kg剂量通过ig给药作用于糖尿病小鼠,结果表明500 mg/kg剂量可使糖尿病小鼠的肌酐和尿氮素含量降低,抑制肝脏和肾脏中PTEN蛋白的表达,通过降低血糖浓度增加胰岛素水平来改善肾功能。莫菁莲^[24]等用糖尿病肾病小鼠模型,并用高、中、低剂量分别为

20、10、5 g/(kg·d)的益智仁醚提取物ig给药,结果表明其可升高血清中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力,降低丙二醛(MDA)含量,改善氧化应激反应,对糖尿病肾病具有一定的治疗意义。

Xie等^[25]采用ig给药的方式,将剂量为100、300、500 mg/kg的AOE作用于2型糖尿病(T2DM)小鼠,发现500 mg/kg的AOE可显著降低血糖水平和尿白蛋白排泄,并在处理小鼠粪便时,发现AOE可增加小鼠拟杆菌与拟杆菌的比例和幽门螺杆菌的感染,表明AOE治疗可通过调节肠道菌群的组成,降低T2DM小鼠的血糖水平并降低肾脏病理损害。

由此可见,益智仁具有很好的抗糖尿病肾病的作用,但具体活性成分和作用机制的研究很少,为了更好地发挥益智仁的这个作用,建议做更深入的药理机制研究。

2.4 保护神经

马俊俏等^[26]采用ip东莨菪碱方法建立小鼠学习记忆障碍模型,以低、高剂量分别为0.5、1.0 mL/kg的益智仁挥发油ig给药,结果表明高剂量组可通过降低海马组织中乙酰胆碱酯酶(AChE)和MDA含量、增加海马组织胆碱乙酰转移酶(ChAT)、SOD、GSH-Px含量,来改善小鼠学习记忆障碍。Wang等^[27]研究表明剂量为10 mg/kg的圆柚酮可缓解脂多糖诱导的小鼠学习和记忆障碍,并降低白介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、核苷酸结合寡聚化结构域样受体-3(NLRP3)和核因子- κ B(NF- κ B)p65等炎症因子的表达,对神经性炎症和阿尔茨海默病(AD)起治疗作用。

林文新等^[28]采用冈田软海绵酸(OA)诱导的方式建立AD细胞模型,将从益智仁中得到的浓度为0.31 nmol/L的原儿茶酸加入培养基,结果表明其可减少p-tau以及细胞形态损伤,保护OA诱导的AD细胞模型。刘叶明等^[29]采用鱼藤酮诱导大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞(pheochro-mocytoma, PC12)损伤方式建立类帕金森病(PD)细胞模型,并从益智仁中分离出原儿茶酸单体,并采用0.1、0.2、0.5、1.0 mmol/L梯度作用于PD细胞模型,结果表明其可增强细胞内源性抗氧化酶的活力,抑制活性氧的产生,阻止Caspase-3的激活途径,从而对PD细胞模型有保护作用,其中0.5、1.0 mmol/L浓度的原儿茶酸保护作用最明显。

赵蹇^[30]研究益智仁中白杨素、圆柚酮和杨梅素3种单体可激活神经因子(NF)的启动子,提高神

经因子的转录水平,从而起到神经保护的作用,其中3种单体最佳浓度均为1 $\mu\text{mol/L}$,可分别将启动上调2.21、2.3、1.6倍。李智勇等^[31]采用A β 1-42寡聚体诱导SD胎鼠海马神经元细胞损伤的方法造模,并将从益智仁中提取的浓度为0.1、1.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 原儿茶酸作用于AD神经元细胞损伤模型,发现可呈浓度相关地改善细胞存活率,降低神经元凋亡率,上调ERK蛋白表达,起神经保护作用。

He等^[32]从益智仁中提取出杨芽黄素单体,采用脑室内注射的给药方式,作用于A β 1-42诱导的AD模型小鼠,结果表明剂量为140 $\mu\text{g/kg}$ 的杨芽黄素可改善AD小鼠空间记忆能力,通过下调 β -分泌酶和A β 1-42的表达,降低海马和皮质中MDA和总胆碱酯酶的浓度,并增加SOD和GSH-Px的活性,使海马CA1层神经元损伤得以恢复,起到治疗AD的作用。Shi等^[33]从益智仁中分离出1种新型的酸性多糖(AOP70-2-1),采用ig给药30 min后加腹腔注射,将500 mg/kg 的AOP70-2-1作用于小鼠,结果表明AOP70-2-1可通过降低NO、IL-1 β 、TNF- α 和前列腺素E₂(PGE₂)的释放,改善AD小鼠的学习和记忆能力。于此可见圆柚酮、原儿茶酸、白杨素、杨芽黄素和多糖类成分为其发挥保护神经的药效物质基础。

2.5 抗氧化应激

陈益耀等^[34]采用20%脂肪乳诱导的人肝细胞L02建立非酒精性脂肪肝细胞模型,并从益智仁中提取分离出浓度为1.0 $\mu\text{mol/L}$ 的原儿茶酸和20.0 $\mu\text{mol/L}$ 白杨素作用于非酒精性脂肪肝细胞模型,结果发现其可降低天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、三酰甘油(TG)、MDA的含量,升高GSH-Px和SOD的含量,通过抗氧化应激减少肝细胞内脂肪,对非酒精性脂肪肝细胞起到保护作用。

2.6 改善肠胃功能

cAMP由腺苷环化酶催化下生成,可被磷酸二酯酶(PDE)水解,cAMP和cGMP与胞膜通透性和基因活性调节相关。柳俊辉等^[35]采用ig冰醋酸和4 $^{\circ}\text{C}$ 冰知母水煎液的方法建立胃溃疡寒证大鼠模型,并用益智仁不同提取部位以20 mL/kg 剂量给药,每天2次ig,给药4 d,结果表明益智仁石油醚和乙酸乙酯部位使腺苷环化酶含量、cAMP含量、cAMP/cGMP值升高,PDE含量降低,改善胃寒的症状。

房磊臣等^[36]用剂量均为10 g/kg 的益智仁4种不同部位提取物作用于实验性肠炎模型小鼠,发现醋酸乙酯部位和正丁醇部位可使小鼠结肠组织中

SOD活性升高,MDA活性降低,改善实验性肠炎。

2.7 抑制血管生成

高晓平等^[37]从益智仁醋酸乙酯部位分离出益智酮甲和益智酮乙,并作用于转基因荧光斑马鱼和人脐静脉内皮细胞,进行体内和体外实验。结果表明这2种成分具有很好的血管生成抑制活性,其中体外实验显示益智酮甲和益智酮乙血管生成抑制指数(AI)分别为18、4.2,体内实验分别为0.65、0.25,益智酮甲效果比益智酮乙好,且推测二苯庚烷类为抑制血管生成的物质基础。

2.8 镇静催眠

刘冰等^[38]研究表明剂量为240 mg/kg 的益智仁水提物,醇提物氯仿部位、正丁醇部位均可抑制小鼠自主活动,增加戊巴比妥钠阈下剂量引起的小鼠入睡率和阈上剂量的睡眠维持时间,具有较好的镇静催眠作用。

2.9 抗肿瘤

王亚玲等^[4]从益智仁中具抗肿瘤活性的醋酸乙酯部位分离出益智酮甲、杨芽黄素、白杨素、胡萝卜苷、oxyphyllene B、邻苯二甲酸-双(2'-乙基庚基)酯、1-(4'-羟基苯基)-7-(3"-甲氧基-4"-羟基苯基)-4-烯-3-庚酮等13个单体成分,采用CCK-8法将不同浓度化合物作用于人肺癌细胞株A549细胞、人乳腺癌细胞株MCF-7细胞、人结肠腺癌细胞株SW620细胞,结果表明13个单体化合物均具有一定的抑制肿瘤的作用,其中益智酮甲抗肿瘤作用最强,对3种细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为(10.73 \pm 0.11)、(14.27 \pm 0.13)、(16.13 \pm 0.16) $\mu\text{g/mL}$ 。二苯庚烷类成分和黄酮类成分为其发挥抗肿瘤作用的主要药效物质基础。

3 质量标志物的预测分析

中药质量控制是临床用药安全的基础,当前对于中药质量分析仅靠单一或多个有效成分的含量作为质量标准,难以满足日益发展的对中药的需求,中药质量控制仍存在水平不足的问题,包括药效物质基础弱、指标成分专属性差、与药效关联差等情况^[39]。中药质量标志物是刘昌孝院士^[40]提出的,是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,对于中药质量控制全过程的把控起到重要作用。下面主要从亲缘性及特有性、传统药效、新的药效、传统药性、炮制相关、入血成分及可测性,分析可作为益智仁质量标志物(Q-marker)的成分。

3.1 基于亲缘性及成分特有性的质量标志物预测分析

《中国药典》规定益智仁挥发油为含量测定指标性成分。益智仁中主要含有倍半萜类、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,其中圆柚酮、7-表-香科酮等倍半萜类为其特征性成分^[3]。萜类成分是由基本结构为异戊二烯组成的化合物的统称,根据异戊二烯的数量分为单萜、二萜、三萜、倍半萜等。倍半萜类化合物的合成途径有两条,为甲羟戊酸途径(mevalonate pathway, MVA)、丙酮酸/磷酸甘油醛途径(pyruvate/glyceraldehyde-3-phosphate pathway, DXP)^[41-42]。其中MVA途径需要乙酰CoA硫解酶、羟甲基戊二酰CoA合酶、羟甲基戊二酰CoA还原酶、MVA激酶、二氧磷基MVA激酶、MVA焦磷酸脱羧酶的参与,DXP途径需要4-磷酸胞苷2-甲基赤藓醇合酶、4-磷酸胞苷2-甲基赤藓糖激酶、2-甲基赤藓糖-2,4-环二磷酸合酶、1-羟基-2-甲基-2-丁烯基-4-二磷酸合酶、异戊烯基单磷酸激酶的参与,两者均可产生异戊二烯焦磷酸,再进一步形成倍半萜类。

3.2 基于传统功效的质量标志物预测分析

益智仁具有温脾止泻摄涎、暖肾缩尿固精之功效,常用于脾胃虚寒、呕吐、泄泻、腹中冷痛、口多唾涎、肾虚遗尿、尿频、遗精、白浊等症。对应的传统功效作用于消化系统、神经系统、泌尿系统疾病。《中国药典》2015年版中益智仁具暖肾固精缩尿、温脾止泻摄涎的功效,常用于肾虚遗尿、小便频数、遗精白浊、脾寒泄泻、腹中冷痛、口多唾涎,可改善记忆力、缩尿和胃肠道疾病。益智仁多糖、7-表-香科酮、3-甲氧基-4-羟基-二苯己烷、20-丙基- β -谷甾醇四种成分的缩尿功效和挥发油、圆柚酮、原儿茶酸、多糖类的改善记忆力功效与传统功效暖肾缩尿固精一致,挥发油和黄酮类成分的改善胃肠功能作用与传统功效温脾止泻摄涎一致。所以益智仁多糖、7-表-香科酮、3-甲氧基-4-羟基-二苯己烷、20-丙基- β -谷甾醇、圆柚酮、原儿茶酸为基于传统功效预测的质量标志物成分。

3.3 基于新的药效的质量标志物预测分析

总结益智仁的药理作用可知,原儿茶酸和白杨素具抗氧化应激的作用,益智酮甲、oxyphyllenone B、胡萝卜苷、白杨素等二苯庚烷类成分具有抗肿瘤作用,二苯庚烷类成分益智酮甲和益智酮乙具有血管生成抑制作用。故原儿茶酸、白杨素、益智酮甲、益智酮乙、oxyphyllenone B、胡萝卜苷为基于新的药效预测的质量标志物成分。

3.4 基于传统药性的质量标志物预测分析

四气五味是中药理论的精华,是临床用药的重要依据,王宇鹏^[43]认为中药五味与药材含有的成分息息相关。益智仁味辛、温,归脾、肾经,周复辉等^[44]研究了64味辛味中药,发现辛味中药的化学成分组成主要为苷类、挥发油类和生物碱类。瞬时感受器电位离子通道蛋白(TRPs)是味觉识别辛味的相关受体,辣椒素受体(TRPV1受体)属TRPs家族,许多研究认为辛味中药的化学成分可以激活TRPV1离子通道,故推测TRPV1离子通道为辛味药性发挥药效的靶点^[45]。故苷类、挥发油类和生物碱类为基于传统药性预测的质量标志物成分。

3.5 基于炮制相关的质量标志物预测分析

苏胃豪等^[46]研究证明益智仁盐炙后白杨素含量增高。孙洪祥等^[47]从对益智仁盐炙前后挥发油成分对比研究中,发现桉叶-11烯-1 α -醇、9,10-脱氢异长叶烯、古芸烯环氧化物、1R,4R,7R,11R-1,3,4,7-四甲基三环[5.3.1.0(4,11)]-十一-2-烯成分仅存在于盐益智仁中。李梦琪等^[48]研究证明益智仁盐炙后缩泉丸指纹图谱中11个峰明显增高,其中对缩尿药效贡献较大的teuhetenone A、7-表-香科酮也显著增加。

吴珊珊等^[49]研究表明盐炙后益智仁的有效成分圆柚酮在小肠的吸收速率参数和有效渗透系数均增加,吸收增大。故以上成分可能是盐炙后益智仁增强缩尿作用的药效物质基础。推测白杨素、teuhetenone A、7-表-香科酮、圆柚酮、桉叶-11烯-1 α -醇、9,10-脱氢异长叶烯、古芸烯环氧化物、1R,4R,7R,11R-1,3,4,7-四甲基三环[5.3.1.0(4,11)]-十一-2-烯为基于炮制相关预测的质量标志物成分。

3.6 基于入血成分的质量标志物预测分析

李梦琪等^[50]采用HPLC结合LC-MS对盐炙后的缩泉丸进行入血成分的考察,共发现23种入血成分,鉴定出杨芽黄素、白杨素、益智酮甲、7-表-香科酮、益智醇、圆柚酮及其代谢产物11,12-二羟基圆柚酮,故推测杨芽黄素、白杨素、益智酮甲、7-表-香科酮、益智醇、圆柚酮及其代谢产物11,12-二羟基圆柚酮为基于入血成分预测的质量标志物成分。

3.7 基于成分可测性的质量标志物预测分析

苏胃豪等^[46]用HPLC法测定盐益智仁中白杨素和圆柚酮的含量;朱叶等^[51]用 NaNO_2 - $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ - NaOH 显色法测定总黄酮含量;刘冰等^[52]用UPLC法检测了原儿茶酸、 α -羟甲基糠醛、oxyphyllenodiol A、teuhetenone A、teuhetenone B、白杨素、山柰素、杨

芽黄素、圆柚酮等成分。故白杨素、圆柚酮、原儿茶酸、teuhenone A、杨芽黄素等成分可作为基于成分可测性预测的质量标志物成分。

4 结语

益智是药食同源类植物,具温脾止泻摄涎、暖肾缩尿固精的功效。现代药理研究表明益智仁具有调节排尿功能、改善认知能力、抗菌、抗肿瘤、改善糖尿病等多种生物活性。关于益智仁药效的实验研究较多,但缺乏相应的作用机制研究,应该加强药物的传输途径及体内代谢过程的研究。随着年龄的增长,人体机能退化,脏腑功能失调,会产生相应的夜尿频繁、记忆力减退,以及其他慢性疾病的发生。通过对益智仁文献的梳理,发现其具有针对老年人开发成减少尿量、改善记忆力等保健品的潜力。因此全面确切地评价益智仁质量,能使其更好地服务于广大受众。

另外,质量评价方法过于简单,选择的指标成分单一、专属性差、且与功效相关性弱,应结合中医基础理论,针对不同病症筛选相应的质量控制指标性成分,使用更适合的质量分析方法,对益智仁质量进行把控。通过对益智仁化学成分和药理作用的总结,发现倍半萜类成分 teuhenone A、oxyphyllene B、7-表-香科酮和圆柚酮,二苯庚烷类成分益智酮甲、益智酮乙和益智醇,黄酮类成分杨芽黄素、白杨素等成分具多种生物活性,后续可根据需要,选择相应的成分作为指标性成分,为更好地开发益智仁奠定基础。

通过总结文献^[53-54],发现益智除了种仁入药外,其他部位(如茎、叶、壳、梗)均含有许多营养成分,包括粗纤维、植物色素、多糖、脂肪酸、游离氨基酸、维生素和矿物质等。其中茎部脂肪酸组成符合健康植物油脂的标准;叶和壳中总游离氨基酸含量高,具有改善产品风味的作用,壳中维生素含量高于其他部位,均具有良好的营养价值;益智叶总黄酮含量最高,具较强的抗氧化能力;益智壳多糖含量高,抗氧化能力优于益智仁;且益智茎、叶、梗、壳的醋酸乙酯提取部位和正丁醇提取部位,益智仁的正丁醇提取部位,益智叶的水提物均具有很好的抗氧化能力,具有很好的保健价值。但目前对益智仁的研究较多,其他部位研究非常少,如梗部位尚缺乏研究,后续可针对不同需要,对益智不同部位进行更进一步的开发研究,充分发挥其在药用、食用和保健方面的价值。

参考文献

- [1] 侯 蕾,王亚玲,王文锦,等. 益智仁化学成分研究 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 315-320.
- [2] 郭曼萍,赵俊男,施伟丽,等. 益智仁改善认知障碍的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(18): 2778-2783.
- [3] 陈 萍,王培培,焦泽沼,等. 益智仁的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 617-623.
- [4] 王亚玲. 益智仁乙酸乙酯部位化学成分及生物活性的研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [5] 刘 琳,叶文萍,李生茂,等. 益智不同部位中圆柚酮含量的比较 [J]. 华西药学杂志, 2018, 33(6): 531-533.
- [6] 龚晓猛. 益智仁盐炙后石油醚部位药效成分分离与药效验证 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [7] 王红程,李建绪,李 华,等. 益智仁的化学成分研究 [J]. 药学研究, 2013, 32(10): 559-561, 565.
- [8] 李 倩. 中药益智仁的化学成分研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2014.
- [9] 石绍淮,张晨宁,刘爱敬,等. 益智仁化学成分的分离与鉴定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 97-100.
- [10] 冯惠敏,王周平,徐德平. 益智仁缩尿功效成分的研究 [J]. 食品与机械, 2019, 35(3): 172-175, 181.
- [11] 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.
- [12] 赵海峰,蔡 林,张蓉娟,等. 不同煎药方法对芳香性中药益智仁中挥发油组分及成分含量影响的研究 [J]. 现代中医药, 2011, 31(1): 60-62.
- [13] 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.
- [14] 陈少东,陈福北,陈剑平,等. ICP-MS/ICP-AES 法测定中药益智仁中的元素含量 [J]. 食品工业科技, 2011, 32(5): 395-396, 399.
- [15] 叶思平,陈悦娇,陈海光,等. 高效液相色谱测定益智仁中的牛磺酸含量 [J]. 食品科学, 2013, 34(10): 204-206.
- [16] 高林林,王 倩,张竞雯,等. 春砂仁和益智仁中黄酮类物质的精制及其抑菌和抗肿瘤功能研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(14): 4659-4666.
- [17] Han Y, Wu J, Liu Y, et al. Therapeutic effect and mechanism of polysaccharide from *Alpinia oxyphyllae* fructus on urinary incontinence [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 128: 804-813.
- [18] 龚晓猛,李梦琪,吴珊珊,等. 盐炙益智仁石油醚部位缩尿成分分离与药效学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 13-18.
- [19] 房磊臣,刘 婧,韦 祎,等. 益智提取物对肾虚多尿模型大鼠的补肾缩尿影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2346-2347.
- [20] 冯惠敏. 益智仁改善记忆和缩尿功效的活性成分研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [21] Li Y, Tan Y, Wei N, et al. Diuretic and anti-diuretic

- bioactivity differences of the seed and shell extracts of *Alpinia oxyphylla* fruit [J]. Afr J Trad Compl Altern Med, 2016, 13(5): 25-32.
- [22] 韦 祎, 谢毅强, 罗嘉莉, 等. 南药益智仁对糖尿病肾病氧化应激 iNOS 及 PARLmRNA 表达的影响 [J]. 中国医药导刊, 2018, 20(12): 752-755.
- [23] 杨仪君. AOE 通过调节 miRNA 的表达下调 PTEN 的抗糖尿病肾病作用 [D]. 海口: 海南医学院, 2018.
- [24] 莫菁莲, 刘世坤, 谢毅强. 益智仁醚提取物对糖尿病肾病小鼠氧化应激的影响 [J]. 中国热带医学, 2016, 16(5): 463-465.
- [25] Xie Y, Xiao M, Ni Y, et al. *Alpinia oxyphylla* miq. extract prevents diabetes in mice by modulating gut microbiota [J]. J Diabet Res, 2018, DOI: 10.1155/2018/4230590.
- [26] 马俊俏, 吴 勇, 周俊璇, 等. 益智仁挥发油对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(22): 3074-3078.
- [27] Wang Y, Wang M, Xu M, et al. Nootkatone, a neuroprotective agent from *Alpiniae Oxyphyllae Fructus*, improves cognitive impairment in lipopolysaccharide-induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 62: 77-85.
- [28] 林文新, 黄丽平, 邓敏贞, 等. 益智仁和砂仁有效成分对岗田酸诱导阿尔兹海默病细胞模型的作用研究 [J]. 中医学报, 2018, 33(1): 106-110.
- [29] 刘叶明, 郑甜甜, 徐美娟, 等. 益智仁中的原儿茶酸对鱼藤酮损伤 PC12 细胞的保护作用 [J]. 辽宁大学学报: 自然科学版, 2016, 43(1): 61-67.
- [30] 赵 蹇. 益智仁健脑的神经保护作用药效物质筛选 [D]. 成都: 西南交通大学, 2017.
- [31] 李智勇, 罗 汉, 张海英. 原儿茶酸对 A β ₁₋₄₂ 寡聚体诱导 AD 海马神经元的保护作用 [J]. 海南医学, 2015, 26(14): 2029-2031.
- [32] He B, Xu F, Yan T, et al. Tectochrysin from *Alpinia oxyphylla* Miq. alleviates A β ₁₋₄₂ induced learning and memory impairments in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 842: 365-372.
- [33] Shi W, Zhong J, Zhang Q, et al. Structural characterization and antineuroinflammatory activity of a novel heteropolysaccharide obtained from the fruits of *Alpinia oxyphylla* [J]. Carbohydr Polym, 2020, 229: 115405.
- [34] 陈益耀, 陈 轶, 何周桃, 等. 原儿茶酸、白杨素对非酒精性脂肪肝细胞模型的抗氧化作用 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(5): 294-296, 322.
- [35] 柳俊辉, 罗 君, 谢 鹏, 等. 5 味山姜属中药不同部位对胃溃疡寒证大鼠环核苷酸系统的影响 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(12): 2831-2833.
- [36] 房磊臣, 刘 嫻, 高新征, 等. 黎药益智仁不同极性部位提取物对实验性肠炎模型小鼠的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(16): 2220-2223.
- [37] 高晓平, 陈丽晓, 殷志琦, 等. 益智仁中二苯基庚烷类化合物的血管生成抑制活性 [J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(1): 85-88.
- [38] 刘 冰, 于宏伟, 李 梅, 等. 益智仁镇静催眠活性部位的筛选 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 53-55.
- [39] 杨 燕, 田成旺. 现代中药发展的几个关键问题 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3346-3350.
- [40] 刘昌孝. 发展中药质量标志物(Q-marker)理论方法和策略, 研究提升中药科学技术水平 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 185-186.
- [41] 罗永明, 刘爱华, 李 琴, 等. 植物萜类化合物的生物合成途径及其关键酶的研究进展 [J]. 江西中医学院学报, 2003, 15(1): 45-51.
- [42] 马转转, 庞潇卿, 谌 容, 等. 萜类化合物生物合成途径中关键酶的研究进展 [J]. 杭州师范大学学报: 自然科学版, 2015, 14(6): 608-615.
- [43] 王宇鹏. 中药性味在现代药学中的应用 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(14): 45-46.
- [44] 周复辉, 易增兴, 罗亨凡. 辛味中药化学成分的分析 [J]. 安徽农业科学, 2006, 34(12): 146-168.
- [45] 孙玉平, 张铁军, 曹 煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [46] 苏胄豪, 何月云, 梁华伦, 等. 不同产地盐益智仁炮制前后白杨素的含量测定 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(11): 14-16.
- [47] 孙洪祥, 陈 萍, 焦泽沼, 等. 益智仁盐炙前后挥发油的 GC-MS 分析及抗乙酰胆碱酯酶活性测定 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2015, 53(12): 27-32.
- [48] 李梦琪, 吴珊珊, 龚晓猛, 等. 益智仁盐炙前后分别组成缩泉丸的缩尿部位指纹图谱比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 16-19.
- [49] 吴珊珊, 李梦琪, 郑凯旋, 等. 益智仁盐炙有效部位中圆柚酮大鼠在体肠吸收 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 65-68.
- [50] 李梦琪, 龚晓猛, 吴珊珊, 等. 益智仁盐炙后缩泉丸入血成分的分析 [J]. 中成药, 2017, 39(8): 1675-1678.
- [51] 朱 叶, 尹德辉, 吴 珠, 等. 响应面法优化益智仁总黄酮提取工艺研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1558-1561, 1795.
- [52] 刘 冰, 蒋 波, 廖争争, 等. 益智仁的 UPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 906-911.
- [53] 牛 晴. 药食同源植物益智 *Alpinia oxyphylla* Miq. 不同部位综合利用价值研究 [D]. 海口: 海南大学, 2019.
- [54] 牛 晴, 刘平怀, 曹 猛, 等. 益智不同部位营养成分与质量评价 [J]. 食品研究与开发, 2018, 39(17): 160-167.