

石斛化学成分及药理作用研究进展

张雪琴^{1,2}, 赵庭梅^{1,2}, 刘 静¹, 赵若茜¹, 郑世刚¹, 淳 泽^{1*}, 胡亚东^{1*}

1. 中国科学院成都生物研究所, 四川 成都 610041

2. 中国科学院大学, 北京 100049

摘 要: 石斛属 *Dendrobium* Sw. 是兰科重要的属之一, 同具观赏价值与药用价值。石斛属植物的茎作为中药材石斛, 已被广泛使用达千年, 其主要具有滋补、止痛、解热、抗炎等功效。近几十年来, 国内外学者从 40 多种石斛属植物的药用部位中分离鉴定出约 100 种化合物, 包括多糖、生物碱、黄酮、酚、萜、氨基酸、香豆素、鞣质、甾醇、微量元素等类化合物。综述近 10 多年从石斛中发现的化学成分及其在增强免疫、缓解糖尿病及其并发症、抑制肿瘤、抗氧化、延缓衰老、护肝、抗炎、保护神经系统、保护心血管、改善肠胃功能、抗血管生成、改善过敏性皮炎体征、缓解疲劳、抗血小板凝集等方面的药理作用, 并提出了下一步研究的重点方向。

关键词: 石斛; 多糖; 生物碱类; 黄酮类; 增强免疫; 抗氧化; 抗肿瘤

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)13-3174-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.033

Advances in chemical compounds and pharmacological effects of *Dendrobii Caulis*

ZHANG Xue-qin^{1,2}, ZHAO Ting-mei^{1,2}, LIU Jing¹, ZHAO Ruo-xi¹, ZHENG Shi-gang¹, CHUN Ze¹, HU Ya-dong¹

1. Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: *Dendrobium* represents one of the most important orchid genera with ornamental and medicinal values. The stems of *Dendrobium* species have been used as *Dendrobii Caulis* in traditional Chinese medicine for a thousand years, which manifest a diversity of medicinal effects including tonic, analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory. In recent decades, about 100 compounds have been found and identified from the medicinal parts of more than 40 *Dendrobium* species, which include polysaccharide, alkaloids, flavonoids, phenols, terpenoids, amino acids, trace elements, coumarin, tanning, sterols, etc. This review focus on main research conducted during the last decade on *Dendrobii Caulis* and their constituents, which have been studied on their pharmacological effects involving immunomodulatory activities, antidiabetic, anticancer, anti-oxidant, anti-aging, hepatoprotective, anti-inflammatory, neuroprotective, cardiovascular protective, enterogastric strengthening, anti-angiogenesis, allergic dermatitis symptoms improving, antifatigue, antiplatelet aggregation, etc. Simultaneously, the key research problems and the future development on *Dendrobium* are prospected.

Key words: *Dendrobii Caulis*; polysaccharide; alkaloids; flavonoids; immuno-enhancement; anti-oxidant activity; antitumor activity

石斛属 *Dendrobium* Sw. 为兰科 (Orchidaceae) 第 2 大属, 为多年生常绿草本植物, 种类超过 1 500 种, 广泛分布于亚洲、欧洲, 澳大利亚等地区^[1]。石斛属植物多生长于海拔 1 400~1 600 m 高山地区的岩石、树皮上, 喜温暖、潮湿的环境^[2]。石斛属

植物的茎作为中药材石斛 *Dendrobii Caulis* 在中国和印度的药用历史已有千年。药材石斛所涉及的植物范围在不同时期有所变化, 《中国药典》2015 年版中石斛为兰科植物金钗石斛 *D. nobile* Lindl.、鼓槌石斛 *D. chrysotoxum* Lindl. 或流苏石斛 *D.*

收稿日期: 2018-05-04

基金项目: 中国科学院科技服务网络计划 (STS 计划) 区域重点项目; 中国科学院西部之光项目; 四川省“十三五”中药材育种攻关项目 (2016NYZ0036-1); 四川省重点研发项目 (2016JZ0015, 2017SZ0022, 2018SZ0096, 2018NZ0062)

作者简介: 张雪琴, 女, 硕士在读, 研究方向为药用植物学。E-mail: 443942470@qq.com

*通信作者 胡亚东, 男, 博士, 助理研究员, 研究方向为药用植物学。E-mail: huyd@cib.ac.cn

淳 泽, 男, 博士, 研究员, 研究方向为中药学。E-mail: chunze@cib.ac.cn

fimbriatum Hook. 的栽培品及其同属植物近似种的新鲜或干燥茎。因此,从广义的《中国药典》定义上以及长期的认知上,常见的石斛属药用植物均被认为是药材石斛。本文研究内容主要涉及金钗石斛、鼓槌石斛、铁皮石斛 *D. officinale* Kimura et Migo、霍山石斛 *D. huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng 等石斛属植物。

近20年来,国内外学者从40多种石斛属植物中分离鉴定出约100种化合物,包括生物碱、菲类、联苳、倍半萜类、香豆素、蒽酮等,其中生物碱类最多^[2]。除此之外,石斛属植物的化学成分还包括多糖类、甾醇类、氨基酸类和微量元素等。

石斛是我国传统滋补中药,为祛病保健之良品。药理学研究证明石斛具有抗肿瘤、抗血管生成、增强免疫、抗氧化、缓解糖尿病、护眼、神经保护、肝保护、抗炎、抗菌、抗血小板凝集、刺激水通道、维护结肠健康、缓解甲状腺机能亢进症状等功效^[3]。其中,石斛多糖的药理作用主要包括增强免疫力、抗氧化、生津止渴、厚肠胃、缓解疲劳等^[4-6];酚类化合物则具有抑制肿瘤、降血糖、护肝、抗炎、抗血管生成等作用^[7-9];芳香族化合物和倍半萜类化合物可发挥抗血管生成、抗肿瘤和抗突变的作用^[10]。

1 石斛化学成分

1.1 多糖

多糖是石斛的主要药效成分之一,在抗炎和抗氧化方面有较好的疗效^[11-12]。一般情况下,石斛多糖质量分数在8%~30%^[13]。石斛多糖含量受品种、产地、生长期、部位、栽培方式、采收年限等诸多因素影响^[14]。在人工栽培条件下,通过提供适宜的光照强度、湿度、温度等条件,可以使人工栽培石斛的多糖含量与野生石斛相同甚至高于野生石斛^[15]。石斛多糖的结构类型主要有O-乙酰化葡甘露聚糖、O-乙酰化半乳糖葡聚糖、甘露葡聚糖、半乳糖甘露葡聚糖、O-乙酰化多糖、半乳糖木葡聚糖等^[16]。多糖分子结构的差异,可能导致其通过不同的机制或信号通路调节机体免疫系统^[17]。Wei等^[4]从铁皮石斛多糖(DOP)中获得2个多糖亚组分DOPa和DOPb,二者所含的葡萄糖和甘露糖比例相当且分子结构相似,主链都是由1→4连接的D-鼠李糖残基和β-D-吡喃葡萄糖基残基构成。Li等^[18]从霍山石斛中分离鉴定了1种不含蛋白质和核酸的多糖DHP-4A,其单糖组分有葡萄糖、阿拉伯糖、甘露糖、鼠李糖。Xie等^[19]从铁皮石斛茎中获得了1种由葡萄糖和

甘露糖组成的新型支链多糖(DOP-W3-b),其相对分子质量为1 543 000,具有较高的免疫调节活性。He等^[20]研究表明铁皮石斛中水溶性多糖主要由甘露糖构成,同时有少量葡萄糖和半乳糖;超过90%的多糖是非淀粉甘露聚糖,主要存在于茎叶绿体薄壁细胞中。

1.2 生物碱

生物碱是石斛中最早提取并对其进行化学结构鉴定的物质,根据化学结构的不同,目前已报道的生物碱有5类,分别为倍半萜类、吲哚里西啶、吡咯烷、苯酞类以及咪唑类^[21]。由于金钗石斛中生物碱的含量相对其他石斛属植物较高,因此关于生物碱的药理研究主要集中在金钗石斛。Yang等^[22]从束花石斛 *D. chrysanthum* Lindl. 提取了2种吡咯烷生物碱,并对其进行了结构鉴定,分别为(2S)-N-反式肉桂酰基-2-氧代吡咯烷、(2S)-N-顺式-肉桂酰基-2-氧代吡咯烷。Wang等^[23]使用C₁₈柱分离了9种生物碱,采用UHPLC/ESI-QTOFMS对这9种生物碱进行鉴定,并基于精确质谱对其分子结构进行分析,阐明了石斛碱型和石斛次碱型倍半萜类生物碱的质谱裂解规律。Wang等^[24]利用液相色谱-质谱联用的方法对9种金钗石斛倍半萜类生物碱进行鉴定和结构分析,将9种倍半萜类生物碱分为石斛碱和石斛次碱2大类。Morita等^[25]从石斛植株中分离了3种石斛碱型倍半萜类生物碱,分别为11-含氧石斛碱、N-去甲基石斛碱、开环甲酯石斛碱。

1.3 黄酮

黄酮类化合物主要包括芹菜素、黄酮、花青素、黄芩素、橘黄素等。黄酮对人体十分有益,具有抗氧化、抗癌、抗炎、降血糖等生物学活性,几乎所有的天然黄酮都以C-糖苷类黄酮或O-糖苷类黄酮的形式存在。在体内C-单糖苷类黄酮很难被吸收,O-糖苷类黄酮则容易被吸收^[26]。Chang等^[27]从霍山石斛中分离了4种新型6,8-二-C-糖苷类黄酮,进一步对其结构进行分析,发现这4个黄酮主要是具有戊糖苷(阿拉伯糖苷或木糖苷)和鼠李糖基-己糖苷(葡萄糖苷或半乳糖苷)取代基的芹菜素。李燕等^[28]从铁皮石斛脂溶性部位分离得到了2个二氢黄酮类化合物,并根据谱学数据和理化性质对其结构进行鉴定,分别为柚皮素、5,7,3',5'-四羟基二氢黄酮。

1.4 酚类

石斛中主要含有菲类及其衍生物、联苳及其衍生物、蒽酮类等酚类化合物。Tanagornmeatar等^[29]

利用色谱技术从反瓣石斛 *D. ellipsophyllum* T. Tang et F. T. Wang 中分离出 10 个酚类物质, 分别为 5,7-二羟基吡喃-4-酮、4,5-二羟基-2,3-二甲氧基-9,10-二氢菲、4,4'-二羟基-3,3',5-三甲氧基二苳、4,4'-二羟基-3,5-二甲氧基联苳、4,5,4'-三羟基-3,3'-二甲氧基联苳、(2S)-高圣草酚、(2S)-圣草酚、金圣草黄素、根皮酸、木犀草素。Ye 等^[30]在报春石斛 *D. primulinum* Lindl. 中发现了 1 种新型 9,10-二氢菲糖苷, 利用核磁共振和高分辨电喷雾质谱 (HR-ESI-MS) 进行结构鉴定。Chen 等^[31]从华石斛 *D. sinense* T. Tang et F. T. Wang 植株中分离鉴定了 4 种新型联苳衍生物, 分别为 3,4-二甲氧基-5,α(S),3'-三羟基联苳、3-甲氧基-4,5,3'-三羟基联苳、3-甲氧基-4,5,3'-三羟基-α-氧联苳、7-(11-羟基苳基)-5'-(11'-羟基苳乙基)-1,1'-二甲氧基-7H-氧杂蒽-2,3,2'-三羟基-双联苳。Klongkumnuankarn 等^[32]从长苏石斛 *D. brymerianum* Rchb. f. 植株甲醇提取物中分离了 8 种酚类物质。Zhou 等^[33]从金钗石斛中获得了 3 种新型的菲类衍生物、3 种新型双酚、一对新型对映异构体和 20 种已知的菲类衍生物、联苳衍生物及双酚。其中新型化合物分别为 denobilones B、denobilones C、7-羟基-9,10-二氢-1,4-菲二酮、denthysrinol A、denthysrinol B、denthysrinol C、(+)和 (-)-denobilone A。Takamiya 等^[34]利用高效液相色谱, 从 18 种石斛属植物中分离出了 4,9-二甲氧菲-2,5-二醇和 1,5-二甲氧菲-2,7-二醇 2 种菲类衍生物。

1.5 萜类

石斛中萜类成分主要包括半萜类、单萜类、倍半萜类、二萜类、挥发油及其含氧衍生物等, 其中对倍半萜类的研究较多。Fan 等^[35]从大苞鞘石斛 *D. wardianum* Warner 茎中分离了 2 个具有独特 5/7/4 三环结构的新型倍半萜类化合物, 基于单晶 X-射线衍射晶体学分别确定了其绝对构型和相对构型, 通过 MTT 实验发现其中 1 个化合物促进半乳糖引起的人晶状体上皮细胞 HLECs 增殖。Morita 等^[25]从石斛属植株中获得了 flakinins A 和 flakinins B 2 种倍半萜类化合物, 并利用 2D-NMR 对其立体结构进行分析。Ye 等^[36]从金钗石斛茎中分离了 1 种新型倍半萜类、5 种新型倍半萜糖苷, 分别为 dendrobane A、dendroside B、dendroside C、dendronobiloside C、dendronobiloside D、dendronobiloside E。

1.6 其他类

石斛中还包括氨基酸、微量元素、香豆素、鞣

质、甾醇等成分。Ito 等^[37]采用 80%乙醇从美花石斛 *D. loddigesii* Rolfe 中分离了 2 种木脂素类、3 种甾醇类、5 种芪类、7 种菲类及其衍生物, 且菲类及其衍生物对一氧化氮 (NO) 产生有显著的抑制作用, 其中菲类化合物 moscatin 的抑制作用强于其中 2 种二氢菲 rotundatin 和 hircinol。诸燕等^[38]在铁皮石斛中发现了钙、钾、镁、锰、锌、铜、铬等 11 种微量元素。石斛中至少含有谷氨酸、亮氨酸、甘氨酸、天冬氨酸等 16 种氨基酸, 总氨基酸含量因来源不同有所差异, 其中野生石斛属植株中总氨基酸含量较高^[39]。

2 药理作用

2.1 增强免疫力

药理研究表明石斛对非特异性免疫和特异性免疫均有增强作用, 能够有效地提高机体免疫力, 其免疫活性受其化学成分、分子构象、相对分子质量、糖苷键等诸多因素影响^[40-41]。铁皮石斛多糖能够诱导巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子-α (TNF-α), 显著增强巨噬细胞的吞噬作用, 从而增强先天免疫防御作用^[42-43]。Li 等^[18]研究发现, 石斛多糖 DHP-4A 通过激活 p38、JNK、细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、核转录因子-κB (NF-κB) 信号通路, 促进巨噬细胞 RAW 264.7 分泌 NO、TNF-α、白细胞介素-6 (IL-6)、IL-10, 从而发挥免疫调节作用。Pan 等^[44]采用酶辅助提取和水提 2 种方法分别从鼓槌石斛中获得多糖 DCP-E 和 DCP-H, 并对二者的免疫活性进行对比, 得出 DCP-E 和 DCP-H 都能促进 BALB/C 小鼠的脾细胞增殖, 但 CP-E 促进作用高于 DCP-H。Yang 等^[17]对黄花石斛 *D. toseanse* Makino 多糖 DTP 进行生物活性研究, 得出 DTP 通过增加脾脏自然杀伤细胞 NK 数量, 促进细胞因子分泌, 增强吞噬作用、NK 细胞毒性, 从而增强机体免疫反应。Wei 等^[4]利用小鼠巨噬细胞 RAW264.7 对石斛多糖进行活性鉴定, 发现多糖 DOP、DOPa 和 DOPb 都能促进细胞增殖、TNF-α 分泌, 增强细胞吞噬作用, 诱导淋巴细胞增殖。Cai 等^[43]利用 RAW 264.7 细胞检测铁皮石斛水提物、粗多糖和纯化多糖的免疫调节活性, 结果表明 3 者都可以通过增加吞噬细胞活性, 促进 NO、细胞因子分泌, 从而增强免疫作用。He 等^[45]研究表明, 铁皮石斛多糖 DOP-1-1 可促进 TNF-α 和 IL-1β 分泌, 通过 ERK1/2 和 NF-κB 信号通路进行免疫调节。铁皮石斛多糖 DOP-W3-b 通过改变肠黏膜结构, 促进 Peyer 集合淋巴小结 (PPs) 和肠系膜淋巴结 (MLNs) 分泌 γ 干扰素 (IFN-γ)

和 IL-4, 促进免疫球蛋白的分泌, 从而调节肠黏膜免疫活性^[19]。

2.2 缓解糖尿病及其并发症

糖尿病是一种由于缺乏胰岛素、胰岛素抵抗引起的代谢性疾病, 其发生常伴随着视网膜病变、白内障、神经病变、肾病、心血管疾病等并发症。石斛治疗 2 型糖尿病及其并发症的作用机制主要包括保护胰岛细胞、降低胰岛素抵抗、促进葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽 (GIP) 分泌、纠正脂质代谢紊乱、抑制钙离子通道^[46]。胰岛素抵抗 (IR) 和胰岛 β 细胞分泌功能缺陷是 2 型糖尿病 (T2DM) 的主要诱因, 自噬与 T2DM 及其并发症息息相关, 中药可通过调节细胞自噬, 进而维持胰岛 β 细胞的结构和功能, 改善胰岛素抵抗, 防治 T2DM 及其并发症^[47]。黎同明等^[48]研究证明石斛合剂能够显著降低血糖、调节糖化血清蛋白和血脂, 保护和修复 STZ 诱导的糖尿病大鼠的胰岛组织结构, 并改善鼠胰腺组织功能, 显著抑制胰岛细胞凋亡、坏死。利用链脲佐菌素 (STZ) 制备糖尿病大鼠模型, 研究新鲜铁皮石斛汁对糖尿病大鼠早期并发症的预防作用, 得出铁皮石斛能显著降低血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、尿素氮 (BUN) 和血清肌酐 (CREA) 的水平, 降低高血糖引起的重要器官的组织病变, 但对糖尿病大鼠的血糖水平和体质量无明显影响^[49]。余增洋等^[50]研究表明, 鼓槌石斛乙醇提取物 (EEDC) 通过抑制糖尿病小鼠视网膜和血清中炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、IL-1 β 、TNF- α 的分泌, 抑制凝血/纤溶相关基因组织因子 (TF)、纤溶酶原激活物抑制剂 1 (Serpine 1) 的表达, 缓解血-视网膜屏障 (BRB) 的破坏, 从而改善非增殖性糖尿病。醛糖还原酶 (AR) 与诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 在糖尿病性白内障的发展和进程中发挥重要作用, 研究表明石斛酚能够降低 AR 和 iNOS 的活性, 下调 AR 和 iNOS mRNA 的表达水平, 防止半乳糖诱导的大鼠晶状体损伤, 减少晶状体浑浊、晶状体透明度^[51-52]。同时, 石斛酚与丁香酸 (SA) 协同作用可增加 HLEC 活性, 抑制 STZ 诱导的大鼠体内发生糖尿病性白内障, 其作用机制为降低 AR 活性, 下调 AR 表达水平, 通过降低山梨醇水平破坏多元醇通路^[53]。

2.3 抗肿瘤

利用铁皮石斛甲醇提取物 (DCME) 进行体内、体外抗癌活性实验, 结果表明 DCME 抑制结肠癌 HCT-116 细胞的生长, 引起细胞凋亡; 通过上调

Bax、caspase-9、caspase-3 和下调 Bcl-2、iNOS、NF- κ B 及环氧合酶-2 (COX-2) 表达, 从而发挥促凋亡、抗炎的作用; 在小鼠结肠 26-M3.1 细胞中通过抑制 MMP 基因表达和促进 TIMPs 基因表达, 发挥抑制肿瘤转移的作用^[54]。研究发现串珠石斛 *D. falconeri* Hook. 中的联苳 dendrofalconerol A 和龙石斛 *D. draconis* Rchb. f. 中的石斛酚 gigantol 对肺癌 H460 细胞生长都有抑制作用, 通过调节 N-钙黏素和下调 slug 波形蛋白的表达水平, 抑制上皮细胞向间叶细胞的转变; 同时 dendrofalconerol A 抑制小窝蛋白-1 表达, 下调蛋白激酶 B (Akt) 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平, 并且通过下调整合素 α 4 和 β 1 表达水平抑制 pFAK、Rho GTP 和失巢凋亡致敏活性, 从而抑制肿瘤转移; gigantol 能够抑制 Akt、ERK 和小窝蛋白-1^[55-57]。多项研究表明, 石斛毛兰素对多种恶性肿瘤 (肝癌、黑色素瘤、早幼粒细胞白血病、乳腺癌、骨肉瘤) 增殖都具有抑制作用^[58-60]。Sun 等^[59]发现毛兰素对 T47D 细胞增殖有明显的抑制作用, 通过降低 Bcl-2 的表达水平、激活免疫逃逸信号通路来诱导乳腺癌 T47D 细胞凋亡、抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDKs) 表达, 导致细胞周期停滞, 通过调节基质金属蛋白酶 (MPP) 与基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP) 的平衡来抑制 T47D 细胞转移, 且毛兰素不影响正常乳腺上皮 MCF10A 细胞的增殖。Wang 等^[60]研究表明, 毛兰素可抑制骨肉瘤 (OS) 不同细胞系的细胞活力, 通过激活 JNK 信号通路、减少活性氧 (ROS) 清除剂 N-乙酰半胱氨酸 (NAC)、增加细胞氧化应激反应, 从而诱导 OS 细胞 G₂/M 细胞周期停滞、细胞凋亡、自噬; 并且体内实验表明毛兰素能够显著减缓骨肉瘤肿块生长且器官毒性微弱。Wattanathamsan 等^[61]研究发现, 密花石斛菲醌 CYP 可通过激活 caspase-3, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 诱导人类肺癌 NCI-H460 细胞凋亡。

2.4 抗氧化和延缓衰老

目前, 普遍认为氧化应激与衰老、神经病变、糖尿病、心血管疾病和癌症密切相关, 从石斛中分离出的各种抗氧化剂和自由基清除剂对此类疾病的治疗有极大地帮助。铁皮石斛粉末水性悬液 (DO)、粗多糖 (c-DOP)、纯多糖 (p-DOP) 能够使小鼠血清、胸腺和肝脏中超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、过氧化氢酶 (CAT) 活性升高, 丙二醛 (MDA) 水平降低, 说明石斛具

有抗氧化作用^[62-63]。铁皮石斛水溶性多糖 (DOP) 能够较好地清除 DPPH 自由基, 对羟基自由基表现出高清除活性, 金属螯合活性也高, 表明铁皮石斛多糖可能是有效的天然抗氧化剂^[64]。Wu 等^[65]发现铁皮石斛多糖可以通过抑制 NF- κ B 和 p53/Bcl-2 介导的信号通路保护自然衰老小鼠卵巢中的线粒体, 减轻卵巢衰老损伤。

2.5 护肝作用

单烯酮 (MFD) 是一种存在于细茎石斛 *D. moniliforme* (L.) Sw. 中的菲二酮, MFD 能够降低大鼠肝星状细胞 HSC-T6 中 p65 NF- κ B 的磷酸化水平, 显著下调小鼠血浆中的天冬氨酸转氨酶 (AST)、乳糖脱氢酶 (LDH)、肝脏羟脯氨酸、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、I 型胶原 (COL-1) 的表达水平, 缓解 CCl₄ 引起的肝脏炎症、坏死、纤维化, 通过抑制 NF- κ B 信号通路和下调转化生长因子 (TGF- β 1) 及其下游 α -SMA、COL-1、结缔组织生长因子 (CTGF) 的表达水平使肝星状细胞 (HSCs) 失活, 从而发挥抗纤维化作用^[66]。Tian 等^[67]研究表明, 霍山石斛多糖 (DHP1A) 能显著降低小鼠血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、AST、LDH 和 8-羟基-2'-脱氧鸟苷的水平, 通过降低 TNF- α 、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎症蛋白-2、CD68 和磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白激酶 α (p-I κ B α) 的表达水平发挥肝保护作用。研究发现, 半乳葡甘露聚糖 (GGM) 可减弱亚硒酸钠对肝组织的细胞毒性, 降低 H₂O₂ 和 MDA 的水平, 提高 GSH-Px 水平, 恢复肝细胞膜的流动性, 保持 SOD、CAT 和谷胱甘肽 S-转移酶的活性, 抑制 TGF- β 1 和 COL-1 的表达, 从而减缓亚硒酸钠引起的大鼠肝损伤和纤维化^[68]。Yang 等^[69]研究金钗石斛菲类化合物的护肝作用, 发现菲类化合物通过抑制 HSCs 增殖和细胞外基质 (ECM) 产生, 促进细胞凋亡, 诱导 HSCs 有选择地细胞死亡, 从而发挥抗纤维化作用。

2.6 抗炎作用

炎症与许多慢性疾病关系密切, 近年来成为了研究的热点。Ge 等^[70]发现霍山石斛多糖通过调控 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路, 抵抗香烟烟雾引起的肺部炎症。Lin 等^[71]在选鞘石斛 *D. denneanum* Kerr 中发现 8 种新的菲类衍生物, 其中 2,5-二羟基-4-甲氧基-菲-2-O- β -D-吡喃葡萄糖苷和 5-甲氧基-2,4,7,9S-四羟基-9,10-二氢菲通过抑制 iNOS 的表达以及 p38、MAPK、I κ B α 的磷酸化,

从而抑制 NO 的过度产生, 表现出有效的抗炎活性。Kim 等^[72]在金钗石斛中发现了 ephemeranthol A (EA)、1,5,7-trimethoxyphenanthren-2-ol (TP)、dehydroorchinol (DO) 3 种菲类物质, 其中 DO 和 EA 都能降低 ERK、p38、JNK 的磷酸化水平, 在 RAW 264.7 细胞中表现出抗炎活性; 同时 EA 也可以通过抑制巨噬细胞中 NF- κ B 的活性以及 MAPK 的磷酸化, 从而抑制 NO 和促炎因子的大量产生。

2.7 神经系统保护作用

近年来, 多酚、生物碱、皂苷等植物化学物质已被证明具有神经系统保护作用, 主要是由于其抗氧化和抗炎活性^[73]。Tau 蛋白过度磷酸化是阿尔兹海默病 (AD) 的诱因之一, 因此, Yang 等^[74]采用金钗石斛生物碱 (EDNLA) 持续饲喂大鼠 1 周, 检测大鼠海马体中过度磷酸化的 Tau 蛋白, 研究 EDNLA 对 AD 的作用。结果表明 EDNLA 能够显著改善海马体中脂多糖 (LPS) 引起的 Tau 蛋白 Ser396、Ser199-202、Ser404、Thr231、Thr205 位点过度磷酸化, 同时抑制大脑中 LPS 引起的细胞凋亡。Li 等^[75]研究石斛生物碱 (DNLA) 对 LPS 诱导的大鼠记忆障碍的作用。结果表明 DNLA 通过抑制 p-p38 MAPK 和下游 NF- κ B 信号通路来抑制肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1) 的过度表达, 从而有效地防止 LPS 引起的脑损伤。Nie 等^[76]研究 DNLA 对神经系统的保护作用, 结果表明 DNLA 能显著缓解由 β -淀粉样肽段 25-35 (A β ₂₅₋₃₅) 引起的大鼠空间学习和记忆障碍, 通过增加大鼠海马体和皮质中脑源性神经营养因子 (BDNF)、睫状神经营养因子 (CNTF) 和胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 的蛋白表达水平预防神经元凋亡和突触缺失。

2.8 其他

石斛还具有改善肠胃功能、抗血管生成、改善过敏性皮炎、缓解疲劳、抗血小板凝集、抑菌、抗诱变等药理作用。富含乙酰基的多糖能使小鼠结肠短链脂肪酸 (SCFAs) 的含量、结肠长度和指数以及粪便湿度均增加, 而结肠 pH 降低, 排便时间缩短, 有利于发酵和调节结肠微环境, 从而起到维持结肠健康的作用^[77]。Wu 等^[78]研究表明, 霍山石斛多糖通过抑制 IL-5、IL-13、 γ -干扰素 (IFN- γ) 和 TGF- β 1 等细胞因子的分泌, 改善过敏性皮炎患者的体征和症状, 且在 4 周内未产生严重的不良反应。体内实验表明, 铁皮石斛多糖通过活化 M3 毒蕈碱受体和胞外钙离子内流, 增加水通道蛋白 5 的表达

和易位,有效缓解患者和动物模型中干燥综合征(慢性自身免疫性疾病)的症状^[79]。研究发现,环草石斛 *D. loddigesii* Rolfe、杓唇石斛 *D. moschatum* (Buch. -Ham.) Sw. 的石斛素能够抑制肺癌 A549 细胞生长,抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)小管形成,通过阻断 PI3K/Akt、NOS/eNOS、VEGFR2(Flk-1/KDR)和 c-Raf-MEK1/2-ERK1/2 信号通路抑制血管生成^[80-81]。此外,研究发现铁皮石斛对高糖和高脂复合物诱导的高血压大鼠有明显的降压作用^[82]。

3 结语与展望

随着对石斛的不断深入研究,发现石斛含有丰富的活性成分,如多糖、生物碱、黄酮、酚类、萜类等。通过对其活性成分的分析,确定了各成分在石斛中的含量以及各自的化学结构。活性研究发现,石斛主要具有增强免疫、抑制肿瘤、抗氧化、抗炎等活性。同时,石斛结合其他治疗手段应用于临床疾病治疗具有疗效显著、副作用小等优点。因此,石斛作为保健品和药品的应用价值研究日益受到重视,相关的研究报道也呈现出快速增长的趋势。

但从目前来看,石斛研究仍然存在体内实验验证少、有效剂量较大、有效成分提取分离少等问题。另一方面,人类对石斛资源的利用和需求程度逐渐加大,也导致野生石斛属植物被过度采挖。同时由于石斛属植物种子自然萌发率很低,因此近年来的野生石斛属植物的资源保有量急剧减少,限制了石斛资源的进一步开发和利用。因此,以后的石斛研究工作可从以下几个方面着手:第一,改进提取工艺,提高有效成分的获取量,发现新的活性成分;第二,加大研究力度,阐明石斛药理作用的分子机制,发掘现有活性成分新的药理作用,研究全面的药理作用机制网络,更好地应用于临床治疗;第三,比较不同种类石斛属植物的活性成分,寻找稀缺品种石斛属植物的替代品种;第四,运用现代生物技术手段对石斛属植物进行人工扩繁,缓解资源濒临灭绝的紧张局面;第五,建立健全石斛质量评价、质量控制系统,保证石斛中药材的安全、有效、质量可控。

参考文献

- [1] Cakova V, Bonte F, Lobstein A. Dendrobium: Sources of active ingredients to treat age-related pathologies [J]. *Aging Dis*, 2017, 8(6): 827-849.
- [2] Lam Y, Ng T B, Yao R M, et al. Evaluation of chemical

constituents and important mechanism of pharmacological biology in dendrobium plants [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/841752.

- [3] Silva J A T D, Ng T B. The medicinal and pharmaceutical importance of *Dendrobium*, species [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2017, 101(6): 1-13.
- [4] Wei W, Feng L, Bao W R, et al. Structure characterization and immunomodulating effects of polysaccharides isolated from *Dendrobium officinale* [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(4): 881-889.
- [5] Tang H, Zhao T, Sheng Y, et al. *Dendrobium officinale* Kimura et Migo: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and industrialization [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2017, doi: 10.1155/2017/7436259.
- [6] 颜美秋, 陈素红, 吕圭源. 石斛“厚肠胃”相关功效药理学研究及应用进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(21): 3918-3924.
- [7] Zhang C, Liu S J, Yang L, et al. Sesquiterpene amino ether and cytotoxic phenols from *Dendrobium wardianum* Warner [J]. *Fitoterapia*, 2017, doi: 10.1016/j.fitote.2017.08.015.
- [8] Meng C W, He Y L, Peng C, et al. PicROTOXANE sesquiterpenoids from the stems of *Dendrobium nobile* and their absolute configurations and angiogenesis effect [J]. *Fitoterapia*, 2017, doi: 10.1016/j.fitote.2017.07.017.
- [9] Yoo S R, Jeong S J, Lee N R, et al. Simultaneous determination and anti-inflammatory effects of four phenolic compounds in *Dendrobii Herba* [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(24): 2923-2926.
- [10] Ng T B, Liu J, Wong J H, et al. Review of research on *Dendrobium*, a prized folk medicine [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 93(5): 1795-1803.
- [11] Luo D, Qu C, Lin G, et al. Character and laxative activity of polysaccharides isolated from *Dendrobium officinale* [J]. *J Funct Foods*, 2017, doi: 10.1016/j.jff.2017.04.024.
- [12] Zhao X, Dou M, Zhang Z, et al. Protective effect of *Dendrobium officinale* polysaccharides on H₂O₂-induced injury in H9c2 cardiomyocytes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.096.
- [13] 李妮亚, 高培元, 王紫. 海南石斛属和金石斛属植物多糖及氨基酸含量分析[J]. *植物资源与环境学报*, 2004, 13(4): 57-58.
- [14] 颜寿, 赵庭梅, 张雪琴, 等. 合江金钗石斛在不同采收期时多糖和石斛碱含量的比较 [J]. *中国药房*, 2018, 29(1): 73-77.
- [15] 诸燕, 斯金平, 郭宝林, 等. 人工栽培铁皮石斛多糖

- 含量变异规律 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4): 427-430.
- [16] Xing X, Cui S W, Nie S, *et al.* A review of isolation process, structural characteristics, and bioactivities of water-soluble polysaccharides from *Dendrobium* plants [J]. *Bioact Carbohydr Diet Fibre*, 2013, 1(2): 131-147.
- [17] Yang L C, Lu T J, Hsieh C C, *et al.* Characterization and immunomodulatory activity of polysaccharides derived from *Dendrobium tosaense* [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 111(1): 856-863.
- [18] Li F, Cui S H, Zha X Q, *et al.* Structure and bioactivity of a polysaccharide extracted from protocorm-like bodies of *Dendrobium huoshanense* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.08.026.
- [19] Xie S Z, Liu B, Zhang D D, *et al.* Intestinal immunomodulating activity and structural characterization of a new polysaccharide from stems of *Dendrobium officinale* [J]. *Food Funct*, 2016, 7(6): 2789-2799.
- [20] He C, Wu K, Zhang J, *et al.* Cytochemical localization of polysaccharides in *Dendrobium officinale* and the involvement of DoCSLA6 in the synthesis of mannan polysaccharides [J]. *Front Plant Sci*, 2017, doi: 10.3389/fpls.2017.00173.
- [21] Xu J, Han Q B, Li S L, *et al.* Chemistry, bioactivity and quality control of *Dendrobium*, a commonly used tonic herb in traditional Chinese medicine [J]. *Phytochem Rev*, 2013, 12(2): 341-367.
- [22] Yang L, Zhang C, Yang H, *et al.* Two new alkaloids from *Dendrobium chrysanthum* [J]. *Heterocycles*, 2005, 65(3): 633-636.
- [23] Wang Y H, Avula B, Abe N, *et al.* Structural characterization of dendrobine-type sesquiterpene alkaloids from the stems of *Dendrobium nobile* using LC-MS/MS [J]. *Planta Med*, 2014, 80(10): 802-802.
- [24] Wang Y H, Avula B, Abe N, *et al.* Tandem mass spectrometry for structural identification of sesquiterpene alkaloids from the stems of *Dendrobium nobile* using LC-QToF [J]. *Planta Med*, 2016, 82(7): 662-670.
- [25] Morita H, Fujiwara M, Yoshida N, *et al.* New picrotoxinin-type and dendrobine-type sesquiterpenoids from *Dendrobium*, Snowflake 'Red Star' [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(32): 5801-5805.
- [26] Xiao J, Capanoglu E, Jassbi A R, *et al.* Advance on the flavonoid C-glycosides and health benefits [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(Suppl 1): S29-S45.
- [27] Chang C C, Ku A F, Tseng Y Y, *et al.* 6, 8-Di-C-glycosyl flavonoids from *Dendrobium huoshanense* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(2): 229-232.
- [28] 李 燕, 王春兰, 王芳菲, 等. 铁皮石斛中的酚酸类及二氢黄酮类成分 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(13): 975-979.
- [29] Tanagornmeatar K, Chaotham C, Sritularak B, *et al.* Cytotoxic and anti-metastatic activities of phenolic compounds from *Dendrobium ellipsophyllum* [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(11): 6573-6579.
- [30] Ye Q, Mei Y, Yang P, *et al.* A new 9,10-dihydrophenanthrene glycoside from *Dendrobium primulinum* [J]. *Chem Nat Comp*, 2016, 52(3): 381-383.
- [31] Chen X J, Mei W L, Cai C H, *et al.* Four new bibenzyl derivatives from *Dendrobium sinense* [J]. *Phytochem Lett*, 2014, doi: 10.1016/j.phytol.2014.04.012.
- [32] Klongkumnuankarn P, Busaranon K, Chanvorachote P, *et al.* Cytotoxic and antimigratory activities of phenolic compounds from *Dendrobium brymerianum* [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/350410.
- [33] Zhou X M, Zheng C J, Gan L S, *et al.* Bioactive phenanthrene and bibenzyl derivatives from the stems of *Dendrobium nobile* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(7): 1791-1797.
- [34] Takamiya T, Kitamura S, Suzuki S, *et al.* Identification of two phenanthrene derivatives from Australasian allied species in genus *Dendrobium* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2018, doi: 10.1248/cpb.c18.
- [35] Fan W W, Xu F Q, Dong F W, *et al.* Dendrowardols A and B, two new sesquiterpenoids from *Dendrobium wardianum* Warner [J]. *Tetrah Lett*, 2013, 54(15): 1928-1930.
- [36] Ye Q, Zhao W. New alloaromadendrane, cadinene and cyclocopacamphane type sesquiterpene derivatives and bibenzyls from *Dendrobium nobile* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(8): 723-729.
- [37] Ito M, Matsuzaki K, Wang J, *et al.* New phenanthrenes and stilbenes from *Dendrobium loddigesii* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(5): 628-633.
- [38] 诸 燕, 苑 鹤, 李国栋, 等. 铁皮石斛中 11 种金属元素含量的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(3): 356-360.
- [39] 汪群红, 何贤君, 鲍珍贝, 等. 不同来源铁皮石斛中多糖、氨基酸和生物碱含量比较 [J]. 中药材, 2014, 37(5): 773-775.
- [40] Methacanon P, Madla S, Kirtikara K, *et al.* Structural elucidation of bioactive fungi-derived polymers [J]. *Carbohydr Polym*, 2005, 60(2): 199-203.
- [41] Yadomae T, Ohno N. Structure-activity relationship of immunomodulating (1→3)-β-D-glucans [J]. *Recent Res*

- Dev Chem Pharm Sci, 1996, 5(1): 23-33.
- [42] Xia L, Liu X, Guo H, et al. Partial characterization and immunomodulatory activity of polysaccharides from the stem of *Dendrobium officinale* (Tiepishihu) *in vitro* [J]. *J Funct Foods*, 2012, 4(1): 294-301.
- [43] Cai H L, Huang X J, Nie S P, et al. Study on *Dendrobium officinale*, O-acetyl-glucomannan (Dendronan®): Part III-Immunomodulatory activity *in vitro* [J]. *Bioact Carbohydr Diet Fibre*, 2015, 5(2): 99-105.
- [44] Pan L H, Wang J, Ye X Q, et al. Enzyme-assisted extraction of polysaccharides from *Dendrobium chrysotoxum*, and its functional properties and immunomodulatory activity [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2015, 60(2): 1149-1154.
- [45] He T B, Huang Y P, Yang L, et al. Structural characterization and immunomodulating activity of polysaccharide from *Dendrobium officinale* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 83(10): 34-41.
- [46] 李曼曼, 张百霞, 何帅兵, 等. 基于“中药作用机理辅助解析系统”的金钗石斛降糖作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(19): 3709-3712.
- [47] 洪金妮, 黎巍威, 王学美. 自噬与2型糖尿病的关系及中药的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4351-4354.
- [48] 黎同明, 邓敏贞. 石斛合剂对2型糖尿病模型大鼠的降糖作用及其对胰岛细胞凋亡的影响 [J]. 中药材, 2012, 35(5): 765-769.
- [49] Hou S, Liang C, Liu H, et al. *Dendrobium officinale* prevents early complications in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Evid Based Compl Alter Med*, 2016, doi: 10.1155/2016/6385850.
- [50] 余增洋, 盛雨辰, 周玲玉, 等. 鼓槌石斛对小鼠非增殖性糖尿病视网膜病变的改善作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1908-1913.
- [51] Wu J, Lu C, Li X, et al. Synthesis and biological evaluation of novel gigantol derivatives as potential agents in prevention of diabetic cataract [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0141092.
- [52] Fang H, Hu X, Wang M, et al. Anti-osmotic and antioxidant activities of gigantol from *Dendrobium aurantiacum* var. *denneanum* against cataractogenesis in galactosemic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.06.034.
- [53] Wu J, Li X, Fang H, et al. Investigation of synergistic mechanism and identification of interaction site of aldose reductase with the combination of gigantol and syringic acid for prevention of diabetic cataract [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2016, doi: 10.1186/s12906-016-1251-5.
- [54] Zhao X, Sun P, Qian Y, et al. *D. candidum* has *in vitro* anticancer effects in HCT-116 cancer cells and exerts *in vivo* anti-metastatic effects in mice [J]. *Nutr Res Pract*, 2014, 8(5): 487-493.
- [55] Pengpaeng P, Sritularak B, Chanvorachote P. Dendrofalconerol A suppresses migrating cancer cells via EMT and integrin proteins [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(1): 201-205.
- [56] Pengpaeng P, Sritularak B, Chanvorachote P. Dendrofalconerol A sensitizes anoikis and inhibits migration in lung cancer cells [J]. *J Nat Med*, 2015, 69(2): 178-190.
- [57] Unahabhokha T, Chanvorachote P, Pongrakhananon V. The attenuation of epithelial to mesenchymal transition and induction of anoikis by gigantol in human lung cancer H460 cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 8633-8641.
- [58] Gong Y Q, Fan Y, Wu D Z, et al. *In vivo* and *in vitro* evaluation of erianin, a novel anti-angiogenic agent [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(10): 1554-1565.
- [59] Sun J, Fu X, Wang Y, et al. Erianin inhibits the proliferation of T47D cells by inhibiting cell cycles, inducing apoptosis and suppressing migration [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 3077-3086.
- [60] Wang H, Zhang T, Sun W, et al. Erianin induces G₂/M-phase arrest, apoptosis, and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): doi: 10.1038/cddis.2016.138.
- [61] Wattanathamsan O, Treesuwan S, Sritularuk B, et al. Cypripedin, a phenanthrenequinone from *Dendrobium densiflorum*, sensitizes non-small cell lung cancer H460 cells to cisplatin-mediated apoptosis [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(2): 1-11.
- [62] Huang X, Nie S, Cai H, et al. Study on *Dendrobium officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan): Part VII. The immunomodulatory and antioxidant activity [J]. *J Funct Foods*, 2016, doi: 10.1039/9781782623830-00218.
- [63] Huang X, Nie S, Cai H, et al. Study on *Dendrobium officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan®): Part VI. Protective effects against oxidative stress in immunosuppressed mice [J]. *Food Res Int*, 2015, doi: 10.1016/j.foodres.2015.01.035.
- [64] Luo Q L, Tang Z H, Zhang X F, et al. Chemical properties and antioxidant activity of a water-soluble polysaccharide from *Dendrobium officinale* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.04.067.
- [65] Wu Y, Liang C, Liu T, et al. Protective roles and

- mechanisms of polysaccharides from *Dendrobium officinale* on natural aging-induced premature ovarian failure [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.085.
- [66] Tseng T H, Lin W L, Chen Z H, *et al.* Moniliformediquinone as a potential therapeutic agent, inactivation of hepatic stellate cell and inhibition of liver fibrosis *in vivo* [J]. *J Transl Med*, 2016, doi: 10.1186/s12967-016-1022-6.
- [67] Tian C C, Zha X Q, Luo J P. A polysaccharide from *Dendrobium huoshanense* prevents hepatic inflammatory response caused by carbon tetrachloride [J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 2015, 29(1): 132-138.
- [68] Pan L H, Lu J, Luo J P, *et al.* Preventive effect of a galactoglucomannan (GGM) from *Dendrobium huoshanense* on selenium-induced liver injury and fibrosis in rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2012, 64(7/8): 899-904.
- [69] Yang H, Lee P J, Jeong E J, *et al.* Selective apoptosis in hepatic stellate cells mediates the antifibrotic effect of phenanthrenes from *Dendrobium nobile* [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(7): 974-980.
- [70] Ge J C, Zha X Q, Nie C Y, *et al.* Polysaccharides from *Dendrobium huoshanense* stems alleviates lung inflammation in cigarette smoke-induced mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, doi: 10.1016/j.carbpol.2018.02.054.
- [71] Lin Y, Wang F, Yang L J, *et al.* Anti-inflammatory phenanthrene derivatives from stems of *Dendrobium denneanum* [J]. *Phytochemistry*, 2013, 95(6): 242-251.
- [72] Kim J H, Oh S Y, Han S B, *et al.* Anti-inflammatory effects of *Dendrobium nobile* derived phenanthrenes in LPS-stimulated murine macrophages [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 1117-1126.
- [73] Sandoval-Avila S, Diaz N F, Gómez-Pinedo U, *et al.* Neuroprotective effects of phytochemicals on dopaminergic neuron cultures [J]. *Neurologia*, 2016, doi: 10.1016/j.nrl.2016.04.018.
- [74] Yang S, Gong Q, Wu Q, *et al.* Alkaloids enriched extract from *Dendrobium nobile* Lindl. attenuates tau protein hyperphosphorylation and apoptosis induced by lipopolysaccharide in rat brain [J]. *Phytomed Int J Phytother Phytopharmacol*, 2014, 21(5): 712-716.
- [75] Li Y, Li F, Gong Q, *et al.* Inhibitory effects of *Dendrobium* alkaloids on memory impairment induced by lipopolysaccharide in rats [J]. *Planta Med*, 2011, 77(2): 117-121.
- [76] Nie J, Tian Y, Zhang Y, *et al.* *Dendrobium* alkaloids prevent A β 25-35-induced neuronal and synaptic loss via promoting neurotrophic factors expression in mice [J]. *Peerj*, 2016, 4(5594): e2739.
- [77] Zhang G, Nie S, Huang X, *et al.* Study on *Dendrobium officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan). 7. Improving effects on colonic health of mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 64(12): 2485-2491.
- [78] Wu K G, Li T H, Chen C J, *et al.* A pilot study evaluating the clinical and immunomodulatory effects of an orally administered extract of *Dendrobium huoshanense* in children with moderate to severe recalcitrant atopic dermatitis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(2): 367-375.
- [79] Lin X, Liu J, Chung W, *et al.* Polysaccharides of *Dendrobium officinale* induce aquaporin 5 translocation by activating M3 muscarinic receptors [J]. *Planta Med*, 2015, 81(2): 130-137.
- [80] Tsai A C, Pan S L, Liao C H, *et al.* Moscatilin, a bibenzyl derivative from the India orchid *Dendrobium loddigesii*, suppresses tumor angiogenesis and growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Lett*, 2010, 292(2): 163-170.
- [81] 龚陈媛, 陆 宾, 杨 莉, 等. 石斛联苄类化合物抑制血管新生的机制 [J]. *药学报*, 2013, 48(3): 337-342.
- [82] 梁凯伦, 方 萍, 施秋秋, 等. 铁皮石斛花对高糖高脂饮酒致高血压大鼠的降压作用及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(1): 147-153.