

萜烯缀合姜黄素类微量成分与姜黄素类成分在不同姜黄属药材中的定性与定量分析

廖婉¹, 张倩^{2,4#}, 孙良堃³, 董锋², 刘芳^{2,4}, 何宇新², 李玲², 侯曙光¹, 李锐^{1,4*}, 肖洪涛^{5*}

1. 成都中医药大学 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137
2. 西华大学食品与生物工程学院, 四川 成都 610039
3. 太极集团, 重庆 401147
4. 成都植宇生物科技有限公司, 四川 成都 610041
5. 电子科技大学附属医院, 四川省肿瘤医院 药学部, 四川 成都 610072

摘要: 目的 对姜黄属药材中萜烯缀合姜黄素类化合物(BCE)进行系统的定性、定量分析。方法 利用超高效液相色谱-飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF-MS/MS)建立针对BCE的定性分析,研究其在不同姜黄属药材中的分布情况;再利用UPLC法建立对姜黄、黄丝郁金及蓬莪术中的BCE及3个主要姜黄素(姜黄素、脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素)的定量分析,研究BCE在不同姜黄属药材中的含量差异及其与其他姜黄素类成分的含量差异。结果 在定性研究中,通过对BCE一级、二级裂解碎片及质谱裂解规律的分析,发现只有姜黄、黄丝郁金中含有该类成分,而蓬莪术中未能检测出BCE;在定量研究中,BCE及3个主要姜黄素在线性范围内均具有良好的线性关系($r \geq 0.999$);平均回收率在99.407%~113.631%,RSD<4%,测定发现姜黄中的3个姜黄素类成分明显高于另外2种药材,且BCE在3种药材中含量差异较大,姜黄中的BCE含量是黄丝郁金的4倍。结论 本研究建立的定性、定量分析方法能够为更多BCE类新颖结构化合物的发现和分析提供借鉴,并为提升姜黄属药材的质量标准提供依据。

关键词: 姜黄; 黄丝郁金; 蓬莪术; UPLC-Q-TOF-MS/MS; UPLC; 姜黄素; 脱甲氧基姜黄素; 双脱甲氧基姜黄素; 萜烯缀合姜黄素类

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)04-1076-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.035

Qualitative and quantitative analysis of trace element of terpenoid conjugated curcuminoid and curcuminoids in herbal medicine derived from different *Curcuma* species

LIAO Wan¹, ZHANG Qian^{2,4}, SUN Liang-kun³, DONG Feng², LIU Fang^{2,4}, HE Yu-xin², LI Ling², HOU Shu-guang¹, LI Rui^{1,4}, XIAO Hong-tao⁵

1. State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resources in Southwest China, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. School of Food and Bioengineering, Xihua University, Chengdu 610039, China
3. Taiji Group, Chongqing 401147, China
4. Chengdu Phyto Cosmos Biotechnology Co., Ltd., Chengdu 610041, China
5. Department of Pharmacy, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China

收稿日期: 2019-08-09

基金项目: 四川省科技厅科技项目(2016KZ0037, 2017NFP0038); 西华大学大健康促进中心开放课题(20180420231957); 农业部杂粮加工重点实验室开放课题(2019CC02); 四川省中医药管理局中药开发专项(2018KF001); 成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划(XSGG2019005 & QNXZ2018026); 成都中医药大学科技转化项目(030036005); 教育部春晖计划(20191083-127)

作者简介: 廖婉, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事新制剂、新剂型及中药炮制工艺与机制研究。E-mail: liaowan2011@126.com

*通信作者 李锐, 男, 博士, 副教授, 从事中药的化学分析、质量控制及体内代谢研究。E-mail: lirui-elite@163.com

肖洪涛, 男, 博士, 教授, 主要从事天然产物分析及其体内代谢研究。E-mail: xht927@163.com

#共同第一作者 张倩, 女, 硕士研究生, 从事中药及天然药物的分析与研究工作。E-mail: 2576780380@qq.com

Abstract: Objective To qualitatively and quantitatively analyze the terpene-conjugated curcuminoid compound-Bisabolocurcumin ether (BCE) in *Curcuma* species. **Methods** UPLC-Q-TOF-MS/MS was used to establish a qualitative analysis of BCE, and its distribution in *Curcuma* species was studied. UPLC was used to establish quantitative analysis of BCE and three main curcuminoids in three *Curcuma* species (*Rhizoma Curcumae Longae*, *HuangsiYujin*, *Curcuma phaeocaulis*), in order to study the difference of BCE content in different *Curcuma* species and its content difference with other curcuminoids. **Results** In the qualitative analysis, by analyzing the primary, secondary pyrolysis fragments and the cracking law of BCE, it was found that only *Jianghuang* and *HuangsiYujin* contained it, but BCE could not be detected in the *PengEzhu*. In the quantitative analysis, BCE and the three main curcuminoids had good linear relationship in their linear range ($r \geq 0.9993$); The average recovery rates were in range of 99.407%—113.631%, and RSD < 4%. It was found that the content of three curcuminoids in *Jianghuang* were significantly higher than the other two herbs, and the content of BCE in the three herbs was very different. The BCE content in *Jianghuang* was four times than that of *HuangsiYujin*. **Conclusion** The qualitative and quantitative analysis methods established in this study can provide reference for the discovery and analysis of more novel BCE structure's compounds, and provide a basis for improving the quality standards of *Curcuma* species.

Key words: *Rhizoma Curcumae Longae*; *HuangsiYujin*; *Curcuma phaeocaulis* Val.; UPLC-Q-TOF-MS/MS; UPLC; curcumin; demethoxycurcumin; bisdemethoxycurcumin; bisabolocurcumin ether

姜黄为姜黄属植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎, 主产于中国, 是我国传统医学常用药物, 具有破血行气、通经止痛之功效。其主要活性成分为姜黄素类化合物^[1], 以姜黄素 (curcumin, CUR)、脱甲氧基姜黄素 (demethoxycurcumin, DMC) 和双脱甲氧基姜黄素 (bisdemethoxycurcumin, BDMC) 为代表。现代药理学研究证明姜黄素类化合物具有抗氧化^[2-7]、抗凝^[8-9]、利胆、调血脂^[10-11]、抗癌等作用^[12], 在早期活性研究中已证明其显著的抗氧化活性和抗炎活性^[13], 近年来其作为化学预防剂的抗癌作用^[14-15]、抗阿尔茨海默病^[16-17]作用和治疗糖尿病^[18]的作用也得到了进一步确认。目前国内外已经分离得到 10 多个不同类型的姜黄素类化合物, 包括早期发现的以二芳基庚酸类结构为代表姜黄素类化合物^[19], 以及近年来本课题组发现并分离出的一系列具有姜黄素类与倍半萜类缀合骨架的萜烯缀合姜黄素类化合物^[20]。

萜烯缀合姜黄素类化合物 (bisabolocurcumin ether, BCE) 化合物是本课题组前期从姜黄中分离出来的具有萜烯缀合结构的新型姜黄素^[21], 在 Dong 等^[22]的研究中表明其诱导乳腺癌细胞凋亡的能力比姜黄素强。本课题组也对其进行了大量的研究, 包括化学结构和生物活性等方面, 发现其抗癌活性强于姜黄色素类化合物。因此, BCE 及其结构类似物被认为是一类极具临床应用前景的抗癌类化合物。然而, 在目前所有姜黄属药材的质量控制研究中, 仍然只有 CUR、DMC、BDMC 被作为研究的主要对象^[23-25]。BCE 类型的姜黄素类结构由于近年来新近被发现, 且在药材中含量极低, 尚没有其在

姜黄属药材中的分布与含量的相关研究报道, 而以上信息对发现和分离更多萜烯缀合姜黄素类化合物及提升姜黄属药材的质量控制标准极为重要, 值得深入探讨。

本实验选择《中国药典》2015 年版收载的 3 种含有姜黄素类成分的姜黄属药材 (姜黄、黄丝郁金、蓬莪术) 为研究对象^[26], 针对姜黄素类 (CUR、DMC、BDMC) 化合物和萜烯缀合姜黄素类化合物 (BCE) 开展基于定性和定量分析的质量控制研究。首先采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 对不同姜黄属药材中的 BCE 进行定性研究, 通过分析 BCE 的高分辨质谱裂解规律明确其在不同药材中的分布差异; 再利用 UPLC 对不同姜黄属药材中 CUR、DMC、BDMC、BCE 4 个化合物进行定量研究, 分析 BCE 在不同姜黄属药材中以及其与 3 个主要姜黄素类化合物的含量差异。本实验首次对 BCE 的高分辨质谱裂解规律进行了研究, 并明确了其在 3 种姜黄属中药材中的分布及含量差异。实验结果为进一步提升姜黄属药材的质量标准及发现、分离更多的萜烯缀合姜黄素类新颖结构奠定了基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

超高效液相色谱-飞行时间质谱 (AB, SCIEX X500R QTOF; Foster City, CA); Waters Acquity H-CLASS 超高效液相色谱仪系统 (美国 Waters 公司, 配备 Acquity UPLC QSM、Acquity UPLC Sample Manager FTN、Acquity UPLC PDA Detector 以及 Empower 3 工作站), 采用 Acquity UPLC^R DEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm, 17 μm) 色谱柱; KQ-100DE 型

数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); sartorius BT25S 分析天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; Milli-Q 系统 (Millipore, MA, 美国)。

1.2 药品与试剂

CUR、DMC、BDMC 对照品 (成都普思生物科技有限公司, 质量分数为 98.25%); BCE 对照品由本课题组前期提取纯化得到, 质量分数大于 98%^[27]; 甲醇、乙腈、甲酸 (色谱纯, 美国 Sigma 公司); 去离子水 (Milli-Q 系统制备); 2017—2018 年从四川不同种植地收集来自姜黄属药材的供试材料 (表 1), 包括姜黄 (T1~T6)、黄丝郁金 (T7~T12)、蓬莪术 (T13~T18) 的干燥根茎, 均由成都中医药大学李锐副教授鉴定, 分别为植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎、姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥块根、蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val. 的干燥根茎, 并储存于成都中医药大学药学院-4 °C 冰箱中。

2 方法与结果

2.1 UPLC-Q-TOF-MS/MS 定性研究

2.1.1 对照品溶液的制备 称取 BCE 于 10 mL 量

表 1 样品信息

Table 1 Information of samples

编号	名称	产地	采收时间
T1	姜黄	四川成都	2018 年 1 月—2018 年 2 月
T2	姜黄	四川成都	2018 年 1 月—2018 年 2 月
T3	姜黄	四川沐川	2018 年 1 月—2018 年 2 月
T4	姜黄	四川沐川	2018 年 1 月—2018 年 2 月
T5	姜黄	四川犍为	2018 年 1 月—2018 年 2 月
T6	姜黄	四川彭州	2018 年 1 月—2018 年 2 月
T7	黄丝郁金	四川成都	2017 年 12 月—2018 年 2 月
T8	黄丝郁金	四川犍为	2017 年 12 月—2018 年 2 月
T9	黄丝郁金	四川彭州	2017 年 12 月—2018 年 2 月
T10	黄丝郁金	四川沐川	2017 年 12 月—2018 年 2 月
T11	黄丝郁金	四川成都	2017 年 12 月—2018 年 2 月
T12	黄丝郁金	四川犍为	2017 年 12 月—2018 年 2 月
T13	蓬莪术	四川彭州	2017 年 12 月—2018 年 1 月
T14	蓬莪术	四川温江	2017 年 12 月—2018 年 1 月
T15	蓬莪术	四川成都	2017 年 12 月—2018 年 1 月
T16	蓬莪术	四川乐山	2017 年 12 月—2018 年 1 月
T17	蓬莪术	四川犍为	2017 年 12 月—2018 年 1 月
T18	蓬莪术	四川彭州	2017 年 12 月—2018 年 1 月

瓶中, 用甲醇定容至 10 mL, 充分震荡溶解后, 再加入甲醇定容至刻度线制成 BCE 标准储备液。

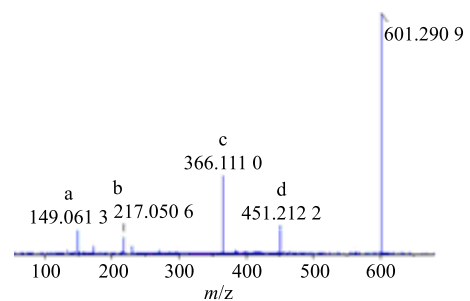
2.1.2 供试品溶液的制备 分别取各批次姜黄、黄丝郁金、蓬莪术药材, 粉碎, 过 100 目筛, 分别称取 0.1 g 姜黄、黄丝郁金、蓬莪术药材粉末于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容后超声 1 h, 冷却后用甲醇补足至刻度, 摇匀, 用 0.22 μm 的微孔滤膜滤过, 取续滤液为供试品溶液。

2.1.3 UPLC-Q-TOF-MS/MS 的条件 在 SCIEX X500R Q-TOF 上获得质谱数据, 质谱参数设定: 离子源为电喷雾离子源, 负离子模式监测, 毛细管温度 350 °C; 气帘气: 241.32 kPa; 离子源气体 1: 379.21 kPa; 离子源气体 2: 379.21 kPa; 离子电压: -4 500 V; 雾化器压力: 206.84 kPa; 去簇电压 60 V; 一级碰撞能量 10 V; 二级碰撞能量 15 V。

2.1.4 定性分析 样品于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 仪器进样分析, 仪器条件同“2.1.3”项。样品进样后进行后期数据分析处理, 得到 BCE 的二级主要裂解碎片为 149.061 0、217.042 8、366.110 8、451.210 5。其裂解情况如图 1 所示, 参照 BCE 对照品得到 BCE 的保留时间, 裂解方式以及一级、二级裂解碎片, 进样分析姜黄、黄丝郁金和蓬莪术样品, 得到 BCE 在 3 种样品中的分布情况见图 2, 蓬莪术中未能检测到 BCE。

2.2 UPLC 法定量测定

2.2.1 UPLC 色谱条件 色谱柱: Waters DEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm, 17 μm); 流动相为乙腈 (A)-0.1% 甲酸水溶液 (B), 梯度洗脱: 0~5 min, 39% A; 5~7 min, 39%~50% A; 7~9 min, 50%~70% A; 9~11 min, 70%~90% A; 11~13 min, 90%~70% A; 13~16 min, 70%~39% A; 体积流量 0.3 mL/min, 柱温 35 °C; 进样量 2 μL; 检测波长 425 nm。



a~d-BCE 的主要裂解碎片, 图 2 同
a—d—main characteristic ions of BCE, same as fig 2

图 1 BCE 的 UPLC-Q-TOF-MS/MS 图

Fig. 1 UPLC-Q-TOF-MS/MS spectrum of BCE

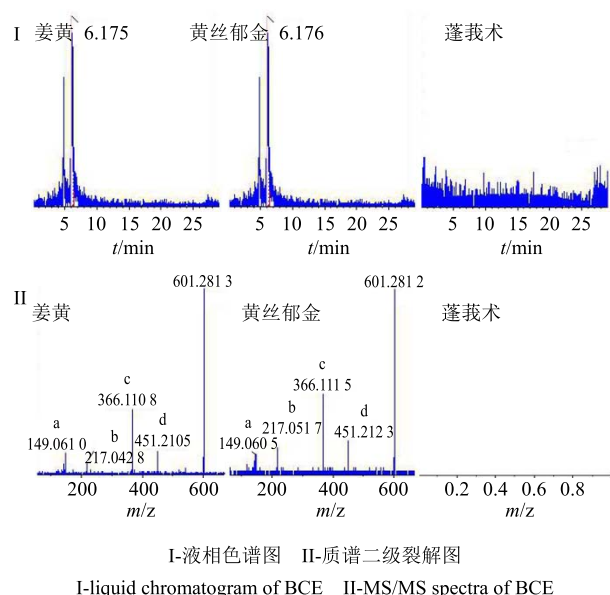


图 2 3 种姜黄属药材中 BCE 的 UPLC-Q-TOF-MS/MS 图
Fig. 2 UPLC-Q-TOF-MS/MS spectrum of BCE in three *Curcuma* species

2.2.2 对照品溶液的制备 分别精确称取 CUR、DMC、BDMC、BCE 4 个对照品混合于 10 mL 的容量瓶中，用甲醇定容至 10 mL，充分震荡溶解后，再加入甲醇定容至刻度线制成对照品储备液，储备液中各待测物的质量浓度分别为 5.41 mg/mL CUR、1.58 mg/mL DMC、1.49 mg/mL BDMC、9.7 μg/mL BCE。将对照品储备液依次稀释 2 倍制成 6 个梯度质量浓度的对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 姜黄、黄丝郁金及蓬莪术样品制备方法同“2.1.2”项。

2.2.4 线性关系的考察 将对照品储备液依次稀释成 6 个梯度浓度的对照品溶液。按照“2.2.1”项下的色谱条件依次进样，以 CUR、DMC、BDMC 和 BCE 的质量浓度为横坐标 (X)，相对应的峰面积为纵坐标 (Y) 得它们各自的标准曲线。其回归方程分别为 CUR: $Y=72\ 074 X-3\ 320$ ($r=0.999\ 7$); DMC: $Y=92\ 823 X-332\ 989$ ($r=0.999\ 5$); BDMC: $Y=88\ 453 X-29\ 424$ ($r=0.999\ 6$); BCE: $Y=851\ 376 X-22\ 411$ ($r=0.999\ 3$)。表明 CUR 在 8~270 μg/mL 线性关系良好; DMC 在 4~157 μg/mL 线性关系良好; BDMC 在 4~148 μg/mL 线性关系良好; BCE 在 0.03~0.97 μg/mL 线性关系良好。

2.2.5 精密度试验 取一混合对照品溶液重复进样 6 次，计算峰面积的相对标准偏差 (RSD)，由于 RSD<2%，可知日内精密度良好。取已测定质量浓

度的对照品溶液按照上述的色谱条件进样，每天进样 2 次，连续进样 6 d，RSD%均<2%。

2.2.6 稳定性试验 取同一种样品供试品溶液分别于制备后的 0、2、4、8、16、24 h 进行进样，进样量为 2 μL，对各峰进行积分得峰面积，计算出各化合物的质量分数，再计算 RSD，各化合物质量分数 RSD 均<1%，可知稳定性良好。

2.2.7 重复性试验 取样品平行制备 6 份分别进样，计算峰面积积分值，计算质量分数的 RSD，各化合物质量分数 RSD 均<1%，可知重复性良好。

2.2.8 加样回收率试验 取已测定的姜黄样品，平行 3 份，分别加入等量的高 (CUR: 135.31 μg/mL, DMC: 78.76 μg/mL, BDMC: 74.48 μg/mL, BCE: 0.49 μg/mL)、中 (CUR: 67.65 μg/mL, DMC: 39.38 μg/mL, BDMC: 37.24 μg/mL, BCE: 0.24 μg/mL)、低 (CUR: 16.91 μg/mL, DMC: 9.85 μg/mL, BDMC: 9.31 μg/mL, BCE: 0.06 μg/mL) 3 个质量浓度的混合对照品溶液，计算 CUR、DMC、BDMC 和 BCE 平均回收率分别为 100.793%、99.407%、101.110%、113.631%，RSD 分别为 0.644%、1.035%、1.479%、3.725%。

2.2.9 定量分析 3 种药材中的 CUR、DMC、BDMC 和 BCE 分别将收集于四川的姜黄、黄丝郁金、蓬莪术各 6 批样品液用 0.22 μm 的微孔滤膜滤过后按“2.2.1”项下的色谱条件进样，分析得 3 个药材对比图见图 3，色谱峰经积分处理得峰面积，带入各待测物的回归方程中计算各成分的含量，结果见表 2。

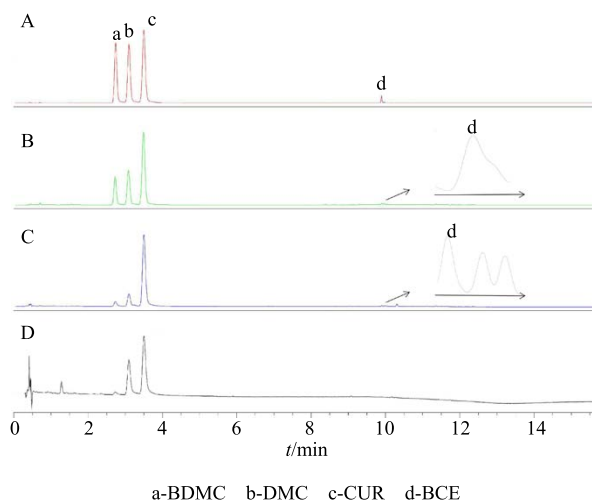


图 3 混合对照品 (A)、姜黄 (B)、黄丝郁金 (C) 和蓬莪术 (D) 的 UPLC 图

Fig. 3 UPLC chromatograms of mixed standards (A), *Rhizoma Curcumae Longae* (B), *Huangsiyujin* (C), *Curcuma phaeocaulis* (D)

表 2 姜黄、黄丝郁金、蓬莪术中 4 个待测物的含量 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 2 Content of four analytes in *Rhizoma Curcumae Longae*, *HuangsiYujin*, *Curcuma phaeocaulis* ($\bar{x} \pm s, n=3$)

编号	质量分数/(mg·g ⁻¹)				BCE/(μg·g ⁻¹)
	CUR	DMC	BDMC	姜黄素类化合物总量	
T1	5.715±0.021	2.123±0.018	1.672±0.035	9.511±0.075	14.80±0.01
T2	5.626±0.014	2.249±0.028	1.591±0.029	9.466±0.072	13.28±0.02
T3	5.745±0.016	2.192±0.017	1.487±0.025	9.424±0.058	14.58±0.02
T4	5.983±0.018	2.234±0.017	1.546±0.025	9.763±0.061	14.19±0.04
T5	5.698±0.018	2.182±0.014	1.742±0.019	9.622±0.052	15.17±0.02
T6	6.022±0.014	2.143±0.017	1.575±0.026	9.739±0.057	14.06±0.03
T7	1.420±0.021	0.482±0.022	0.379±0.022	2.281±0.065	3.64±0.02
T8	1.459±0.019	0.498±0.016	0.353±0.012	2.310±0.047	3.65±0.01
T9	1.367±0.024	0.462±0.015	0.352±0.014	2.180±0.054	3.57±0.02
T10	1.472±0.019	0.481±0.015	0.350±0.016	2.303±0.050	3.80±0.02
T11	1.532±0.034	0.450±0.020	0.384±0.026	2.366±0.081	3.76±0.01
T12	1.874±0.026	0.484±0.021	0.379±0.018	2.737±0.065	3.58±0.02
T13	1.054±0.016	0.610±0.022	0.350±0.023	2.013±0.060	—
T14	1.252±0.017	0.698±0.037	0.386±0.021	2.336±0.075	—
T15	1.102±0.024	0.654±0.030	0.353±0.031	2.109±0.085	—
T16	1.030±0.015	0.642±0.018	0.311±0.032	1.982±0.065	—
T17	1.214±0.023	0.622±0.021	0.335±0.026	2.178±0.069	—
T18	1.262±0.015	0.621±0.018	0.354±0.015	2.237±0.049	—

由表 2 可知, 姜黄中 BCE 平均质量分数是 14.35 μg/g, 是其 CUR 平均质量分数的 0.25%, 这也是该类新颖结构过去未被发现和重视的一个原因。同时在姜黄药材的块茎部位-黄丝郁金中也检测出 BCE, 平均质量分数为 3.67 μg/g, 为姜黄药材根茎中的 1/4, 蓬莪术中检测不到 BCE。姜黄中 CUR、DMC、BDMC 3 个化合物的平均总量为 9.588 mg/g, 是黄丝郁金的 4.06 倍, 是蓬莪术的 4.48 倍, 可知 BCE 和 3 个姜黄素类成分在姜黄中含量都最高。

3 讨论

本实验通过 UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合 UPLC 对 3 种姜黄属药材中的萜烯缀合姜黄素类成分 (BCE) 和姜黄素类成分 (CUR、DMC、BDMC) 进行了系统的定性、定量分析。UPLC-Q-TOF-MS/MS 定性得到 BCE 的精确碎片信息以及裂解规律, 为进一步发现更多具有 BCE 结构的萜烯缀合姜黄素类化合物奠定了基础; 同时确认 BCE 分布于姜黄和黄丝郁金 2 种姜黄属药材中, 而在蓬莪术中未检测到。UPLC 法同时定量含量差异极大的 BCE 和 CUR、DMC、BDMC, 方法学验证显示 4 个待测物都具有较好的精密度、重复性及稳定性, 根据定量

结果可知, BCE 含量在姜黄中最高, 同时却仅为 CUR 含量的 0.25%, 这也是此前很多研究未发现 BCE 的原因, 该结果为下一步对具有 BCE 类似结构的微量成分进行提取、富集和纯化提供了依据。同时, 以往的研究中, 姜黄属中药的质量控制研究主要针对姜黄素类化合物, 而具有显著活性的萜烯缀合姜黄素类未见有质量控制方面的系统报道, 本研究的结果对提升姜黄属药材的质量标准亦有一定的借鉴和参考。

参考文献

- [1] 韩 婷, 宓鹤鸣. 姜黄的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 解放军药学学报, 2001, 17(2): 95-97.
- [2] Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T, *et al.* Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney [J]. *Biomed Pharm*, 2017, 87: 223-229.
- [3] Wu J, Ibtisham F, Feng Y. Curcumin inhibits heat-induced oxidative stress by activating the MAPK-Nrf2/ARE signaling pathway in chicken fibroblasts cells [J]. *J Thermal Biol*, 2019, 79: 112-119.
- [4] Mishra R, Gupta A K, Kumar A, *et al.* Genetic diversity,

- essential oil composition, and *in vitro* antioxidant and antimicrobial activity of *Curcuma longa* L. germplasm collections [J]. *J Appl Res Med Aromatic Plants*, 2018, 10: 75-84.
- [5] Qin S, Huang L, Gong J, *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials of 4 weeks or longer suggest that curcumin may afford some protection against oxidative stress [J]. *Nutrition Res*, 2018, 60: 1-12.
- [6] 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 等. 姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展 [J]. *中草药*, 2010, 41(5): 854-857.
- [7] 赵革平, 沃兴德. 姜黄素及其衍生物的抗氧化作用研究概况 [J]. *浙江中医学院学报*, 1998, 22(6): 10-12.
- [8] 唐家驹, 王进, 潘长江, 等. 姜黄素/聚乳酸-乙醇酸共聚物复合薄膜的制备及抗凝血研究 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2008, 25(1): 113-116.
- [9] 张 娟, 金城, 骆骄阳, 等. 姜黄素类化合物体外抗凝血与抗血栓作用研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(10): 2070-2073.
- [10] 石 晶, 陶 沂, 宋洪杰, 等. 姜黄素降血脂及抗动脉粥样硬化作用的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(S1): 18-20.
- [11] 王舒然, 陈炳卿, 王朝旭, 等. 姜黄素降血脂及抗氧化作用的研究 [J]. *中国公共卫生学报*, 1999, 18(5): 263-265.
- [12] 王 颖, 郭兰萍, 黄璐琦, 等. 姜黄、莪术、郁金的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *中国药房*, 2013, 24(35): 3338-3341.
- [13] 余美荣, 蒋福升, 丁志山. 姜黄素的研究进展 [J]. *中草药*, 2009, 40(5): 828-831.
- [14] Thongnopkoon T, Chittasupho C. Curcumin composite particles prepared by spray drying and *in vitro* anticancer activity on lung cancer cell line [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018, 45: 397-407.
- [15] Lolloa G, Ullio-Gamboaa G, Fuentes E, *et al.* *In vitro* anti-cancer activity and pharmacokinetic evaluation of curcuminloaded lipid nanocapsules [J]. *Mater Sci Engineer C*, 2018, 91: 859-867.
- [16] Shi L Y, Zhang L, Li H, *et al.* Protective effects of curcumin on acrolein-induced neurotoxicity in HT22 mouse hippocampal cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(5): 1040-1046.
- [17] Jiang Y, Gao H, Turdu G. Traditional Chinese medicinal herbs as potential AChE inhibitors for anti-Alzheimer's disease: A review [J]. *Bioorg Chem*, 2017, 75: 50-61.
- [18] Abdelsamia E M, Khaleel S A, Balah A, *et al.* Curcumin augments the cardioprotective effect of metformin in an experimental model of type I diabetes mellitus; Impact of Nrf2/HO-1 and JAK/STAT pathways [J]. *Biomed Pharm*, 2019, 109: 2136-2144.
- [19] 吴 杰, 叶 娟, 刘 刚, 等. 天然姜黄素类化合物的化学结构研究概况 [J]. *中国药房*, 2015, 26(34): 4872-4876.
- [20] Lin X, Ji S, Li R, *et al.* Terpecurcumins A-I from the rhizomes of *Curcuma longa*: Absolute configuration and cytotoxic activity [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(12): 2121-2131.
- [21] 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.
- [22] Dong Y, Yin S, Song X, *et al.* Involvement of ROS-p38-H2AX axis in novel curcumin analogues-induced apoptosis in breast cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 55(4): 323-334.
- [23] 杨承鸿, 向智敏, 姚煜东, 等. 姜黄超临界提取物的高效液相色谱分析 [J]. *分析测试学报*, 2005, 24(2): 86-88.
- [24] 赵 欣, 王爱里, 袁 园, 等. 姜黄中姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的光稳定性分析 [J]. *中草药*, 2013, 44(10): 1338-1341.
- [25] 赵 欣, 袁 丹, 王启隆, 等. 姜黄提取物中姜黄素类成分定量分析法研究 [J]. *药物分析杂志*, 2005, 25(6): 643-647.
- [26] Li R, Xiang C, Ye M, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of curcuminoids in herbal medicines derived from *Curcuma* species [J]. *Food Chem*, 2011, 126(4): 1890-1895.
- [27] Li R, Liu F, Yang X, *et al.* Analysis of bisabolocurcumin ether (a terpene-conjugated curcuminoid) and three curcuminoids in *Curcuma* species from different regions by UPLC-ESI MS_MS and their *in vitro* anti-inflammatory activities [J]. *J Funct Foods*, 2019, 52: 186-195.