

仙茅的化学成分和药理活性研究进展

周芳^{1,5}, 姚萌^{1,2#}, 吴倩^{1,2}, 王思成³, 王炜^{1,2}, 刘昌孝⁴, 李斌^{1,2*}, 彭彩云^{1,2*}

1. 湖南中医药大学 中巴中医药民族医药国际合作基地, 湖南 长沙 410208

2. 湖南中医药大学创新药物研究所, 湖南 长沙 410208

3. 浙江大学竺可桢学院, 浙江 杭州 310012

4. 天津药物研究院, 天津 300301

5. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

摘要: 仙茅是石蒜科多年生草本植物, 民间用药历史悠久。仙茅的主要活性成分包括酚类及酚苷类、皂苷元及皂苷类、木脂素类、黄酮类、生物碱、脂肪族类等。仙茅具有消散痈肿、强筋骨、驱寒湿、补肾阳、益精血等功效, 现代药理研究表明仙茅具有抗氧化、免疫调节、抗骨质疏松、补肾壮阳、肝保护、神经保护等活性。综述了仙茅的化学成分和药理活性及质量标志物的研究进展, 为仙茅的进一步开发和利用提供研究依据。

关键词: 仙茅; 石蒜科; 酚类; 酚苷; 皂苷; 皂苷元; 木脂素; 黄酮; 生物碱; 质量标志物; 抗氧化; 免疫调节

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)08-2238-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.035

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Curculigo orchioideis*

ZHOU Fang^{1,5}, YAO Meng^{1,2}, WU Qian^{1,2}, WANG Si-cheng³, WANG Wei^{1,2}, LIU Chang-xiao⁴, LI Bin^{1,2}, PENG Cai-yun^{1,2}

1. Sino-Pakistan TCM & Ethnomedicine International Cooperation Base, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Institute of Innovative Materia Medica Research, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Chukochen Honors College, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China

4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

5. The First affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: *Curculigo orchioideis* is a perennial herb of Amaryllidaceae, which has a long history of folk medicine in China. The main compounds of *C. orchioideis* include phenols and phenolic glycosides, sapogenins and saponins, lignans, flavones, alkaloids, aliphatic compounds and other type of compounds. It reported that it has the effects of dissipating carbuncle, strengthening muscles and bones, dispelling cold and dampness, tonifying kidney *yang*, benefiting essence and blood and so on. Modern pharmacological studies showed that *C. orchioideis* has antioxidant, immunoregulation, kidney *yang*-tonifying, hepatoprotective and neuroprotective activities. This review systematically summarizes the chemical constituents, biological activities and quality marker (Q-markers) of the plant to provide a theoretical basis for further research and utilization of *C. orchioideis*.

Key words: *Curculigo orchioideis* Gaertn.; Amaryllidaceae; phenols; phenolic glycosides; sapogenins; saponins; lignans; flavones; alkaloids; quality marker (Q-markers); antio-xidant; immunoregulation

收稿日期: 2019-07-09

基金项目: 湖南省“国内一流”培育学科(药学)(2018)

作者简介: 周芳(1981—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药化学与分析。Tel: 13677379320 E-mail: 405597276@qq.com

*通信作者 李斌(1979—), 副教授, 主要从事天然产物化学成分与活性研究。E-mail: libin_hucm@hotmail.com

彭彩云(1972—), 硕士研究生导师, 教授, 主要从事天然产物化学成分与活性研究。

E-mail: CaiyunPeng_HUCM@qq.com

#并列第一作者 姚萌(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药化学与分析。Tel: 15773175299 E-mail: 1578051623@qq.com

仙茅 *Curculigo orchoides* Gaertn. 是石蒜科 (Amaryllidaceae) 多年生草本植物, 其药用部位为根状茎^[1], 分布于热带及亚热带地区, 我国主要分布于台湾、江苏、浙江、福建、江西、湖南等省。仙茅在印度和中国有着悠久的历史, 该植物最初被用作治疗痔疮、哮喘、黄疸、腹泻、绞痛和淋病^[2]。临床上仙茅与其他中药配伍可以治疗痈疽肿痛、肾阳不足、阳痿精冷以及筋骨痿软、腰膝冷痹、阳虚冷泻等疾病, 疗效显著。现代药理研究表明仙茅具有免疫调节^[3-4]、抗氧化^[5]、雌激素样和抗骨质疏松作用^[6-7], 治疗糖尿病^[8]以及平喘作用^[9]。化学研究表明, 仙茅中含有酚类及其苷^[10-12]、三萜及皂苷类^[13]、木脂素及其苷、黄酮类、生物碱类、脂肪族类及其他类成分。主要成分仙茅苷对学习记忆有改善作用^[14], 具有神经保护作用^[15]和成骨保护活性^[16], 被认为是茅仙的主要活性化合物。目前市场对仙茅的需求不断增加, 而市场上仙茅质量参差不齐, 药材质量控制体系研究不完善, 如何从源头进行药材质量控制继续进一步深入研究。本文对仙茅传统应用、化学成分、质量标志物及药理活性研究进行了综述, 为仙茅药材的进一步研究开发和利用提供基础。

1 传统功效及炮制沿革

仙茅始载于《雷公炮炙论》, 又名地棕、独茅、山党参、海南参, 是传统中医药体系中一种重要的草药。唐·李珣撰的《药海本草》对仙茅的记载: “生西岳, 粗细有筋, 或如笔管, 有节纹理, 其黄色多诞”, 生动展现了仙茅的形态面貌。书中还记载了仙茅名称来源和功效: “叶似茅, 根状茎, 久服益精补髓, 增添精神, 故有仙茅之称”。宋·苏颂的《本草图经》记载了仙茅的分布范围、产地及形态特征: “生西岳大庾岭, 今蜀川江湖两浙诸州亦有之。叶轻如茅而软, 腹稍阔, 面有纵理, 又似棕榈。至冬尽枯, 春初乃生。三月有花如梔子, 黄, 不结实。其根独茎而直, 旁有短根相附, 肉黄白, 外皮稍粗。褐色”。明代兰茂所著《滇南本草》载有仙茅的其他一些功用: “又治妇人红崩下血, 攻痈疽, 排脓。”明代李时珍在《本草纲目》中形象地描绘出仙茅的生长态势“仙茅四五月中抽茎四五寸, 开小花深黄色, 六出不似梔子, 处处大山中有之”。同时记载其功效: “仙茅久服长生, 其味甘能养肉, 辛能养肺, 苦能养气, 咸能养骨, 滑能养肤, 酸能养筋, 宜和苦酒(醋)服之, 必效也。”清代陈士铎的《本

草新编》记载: “仙茅, 味辛, 气温, 有毒, 入肾。治心腹冷气, 疗腰膝挛痹, 不能行走, 男子虚损伤, 老人失溺, 无子, 益肌肤, 明耳目, 助阳道, 长精神, 久服通神强记”^[17-18]。

仙茅作为一种补益类有毒药物, 如何炮制以减毒增效一直以来为历代医家所关注。仙茅现有炮制方法主要有酒炙、酒蒸、酒和米泔水制等。刘霞等^[19]对《中国药典》2015 年版、《全国中药炮制规范》1988 年版和地方中药饮片炮制规范 14 部、相关古籍 34 部所收载的仙茅炮制方法进行了归纳整理研究, 历代炮制方法包括药汁制、泔水制、酒炒、酒浸、酒蒸等多种方法。与古代炮制方法相比较, 现代炮制方法多应用酒炙法《贵州省中药饮片炮制规范》2005 年版新增了仙茅盐炙的方法, 其他方法现已很少用或不用。如洁净仙茅用黄酒拌匀浸润后可微炒至干为酒炙法, 置笼内蒸为酒蒸法; 米泔水制方法是将仙茅去外皮切小段浸于新鲜米泔水中, 午晚更换米泔水, 早晨清水洗 1 次, 以浸至赤汁去尽再沥干、蒸 2~3 h 取出晒干或焙干。

2 化学成分

仙茅的化学成分主要有酚和酚苷类、三萜和皂苷类、木脂素类、黄酮类、生物碱类、脂肪族类及其他类。

2.1 酚类及酚苷类

酚类成分是仙茅的主要成分, 有 15 种含氯酚类衍生物已被报道, 主要包括 curculigine A (1)^[20], curculigine B、C (2、3)^[21], curculigine D (4)^[22], curculigine E~I (5~9)^[23], curculigine J~N (10~14)^[24], curculigine O (15)^[25]。报道的酚苷类主要有苯甲酸酯类衍生物 curculigoside A~D (16~19)^[10], curculigoside E (20)^[26], curculigoside F~H (21~23)^[11], curculigoside I (24)^[27]; 杂环酚衍生物 orcinoside A~C (25~27)^[28], orcinoside D~G (28~31)^[29], orcinosides H (32)^[23], orcinoside I~J (33、34)^[24]; 苔黑酚类衍生物苔黑酚 (35) 及其糖苷 (36~38)^[30-31]等。化合物 1~38 的结构见图 1。

2.2 三萜及其皂苷类

仙茅中含有较多的三萜及其皂苷类成分, 主要是环菠萝蜜烷型三萜。环菠萝蜜烷型的母核主要为仙茅皂苷元 A、B、C (图 2)。Xu 等^[32]从仙茅的根茎中分离得到 11 个 A 型苷元母核的仙茅皂苷 curculigenin A (39)、curculigosaponin A~F (40~

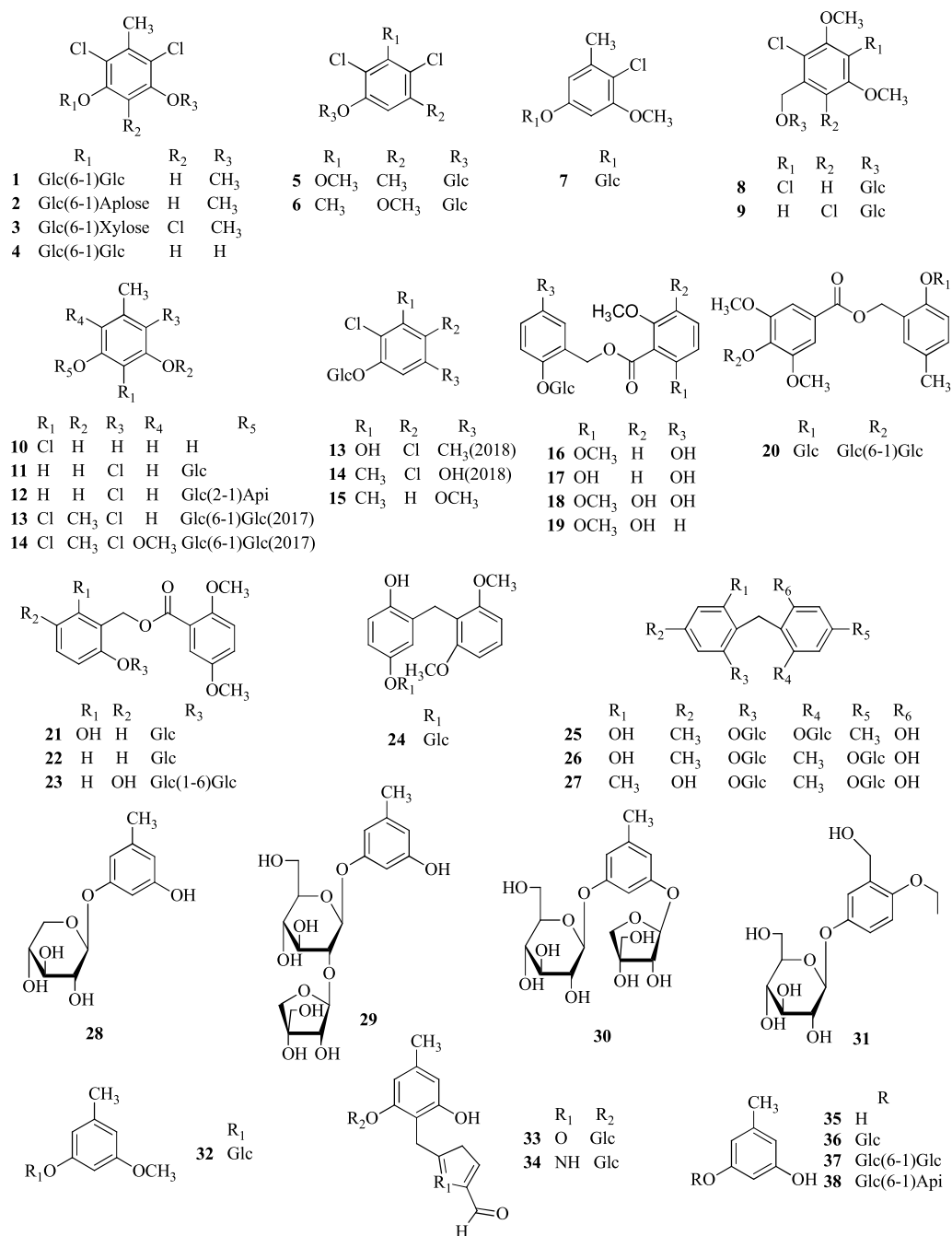


图 1 仙茅中酚类及酚苷类化合物的化学结构

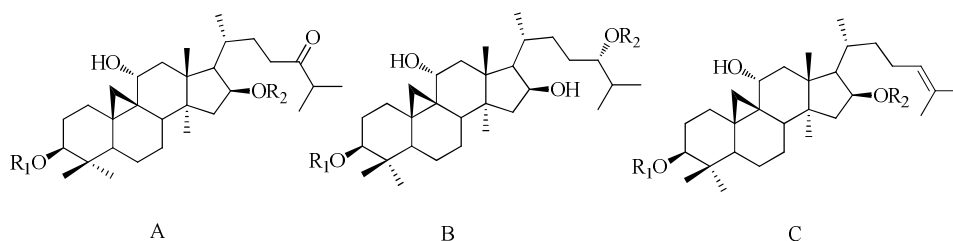
Fig. 1 Chemical structures of phenols and phenolic glycosides from *C. orchoides*

图 2 仙茅三萜苷元 (A、B、C) 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of curculigenin (A, B, and C) from *C. orchoides*

45)、curculigosaponin G~J (46~49) [33], 4 个 B 型苷元母核的仙茅皂苷 curculigosaponin K~M (50~52)、及苷元 curculigenin B (55), 2 个 C 型苷元母核的仙茅皂苷 curculigenin C (56)、(24*S*)-3 β ,11 α ,16 β ,24-tetrahydroxycycloartenol-3-*O*- β -*D*-glucopyranosyl (1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-glucopyranoside (57) [12]。Zuo 等[34]从仙茅的根茎中分离得到 2 个 B 型苷元母核的仙茅皂苷 curculigosaponin N、O (53、54), 以及 Misra 等[35]从仙茅的根茎中分离得到 1 个仙茅皂苷

24-methylcycloart-7-en-3 β ,2-*O*-diol (58)。化合物 39~58 的结构见图 3。

2.3 木脂素类

从仙茅中分离出来的木脂素类成分较少。(1*S*,2*R*) orchioside D (59) [26]和 orchioside B (60) [30]属于与葡萄糖成环型的降木质素, 3,3',5,5'-tetramethoxy-7,9':7',9-diepoxyigan-4,4'-di-*O*- β -*D*-glucopyranoside (61) [31]属于双四氢呋喃型木脂素。化合物 59~61 的结构见图 4。

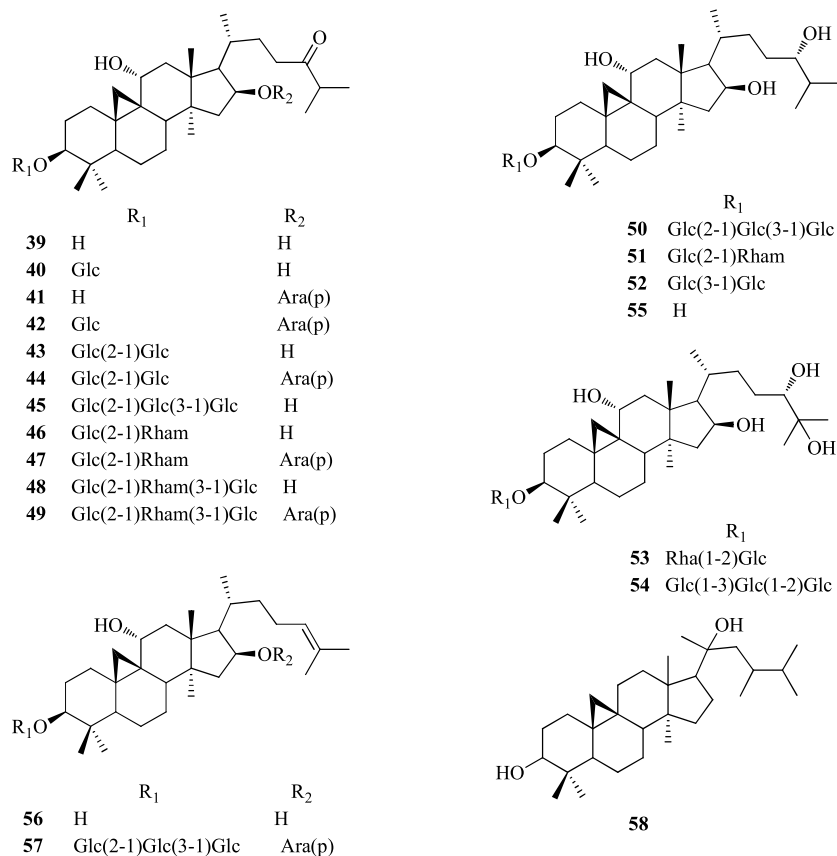


图 3 仙茅中三萜皂苷类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of triterpenoids saponins from *C. orchoides*

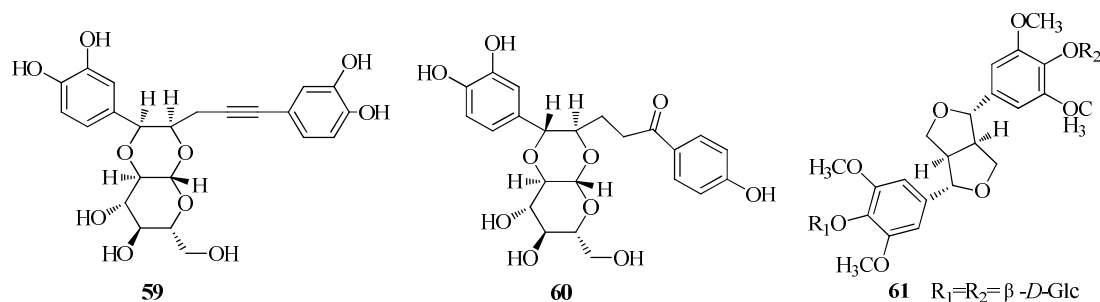


图 4 仙茅中木脂素类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of lignans from *C. orchoides*

2.4 黄酮类、脂肪族及生物碱类

从仙茅中分离出来的黄酮类成分有 5,7-dimethoxymyricetin-3-*O*- α -*L*-xylopyranosyl-(4 $\rightarrow$ 1)- β -*D*-glucopyranoside^[36] (**62**)、3',4',5'-三甲氧基-6,7-亚甲二氧基黄酮 (**63**)、2,3,4,7-四甲氧基黄酮^[37] (**64**)；从仙茅中分离得到的脂肪族类成分有 27-hydroxytriacontan-6-one (**65**)、23-hydroxytriacontan-2-one^[38] (**66**)、21-hydroxytetracontan-20-one (**67**)、4-methylheptadecanoic acid^[39] (**68**)、2-methoxy-5-methyl-4-(methylperoxy)triacontane (**69**)、icosanoic acid (**70**)、3-(2-methoxypropyl)-4-methylnonacosan-2-one (**71**)、docosanoic acid (**72**)、

25-hydroxy-33-methylpentatriacontan-6-one (**73**)、palmitic acid (**74**)、(6*Z*,9*Z*)-octadeca-6,9-dienoic acid (**75**)、(6*E*,9*E*)-octadeca-6,9-dienoic acid (**76**)、(*Z*)-dodec-3-enoic acid (**77**)^[40]。由于仙茅中生物碱含量较少或非主要活性物质，对其研究不多，目前仅从仙茅中分离得到的生物碱有 1,3,7-trimethylxanthine^[31] (**78**)，methylacetyl(hydroxy)carbamate (**79**)、methyl-5-acetyl-1,2,3,5,6-oxatetrazinane-3-carboxylate (**80**)、*N*¹,*N*¹,*N*⁴,*N*⁴-tetramethylsuccinamic (**81**)^[41] 和 lycorine^[42] (**82**) 等。化合物 **62**~**82** 的结构分别见图 5~7。

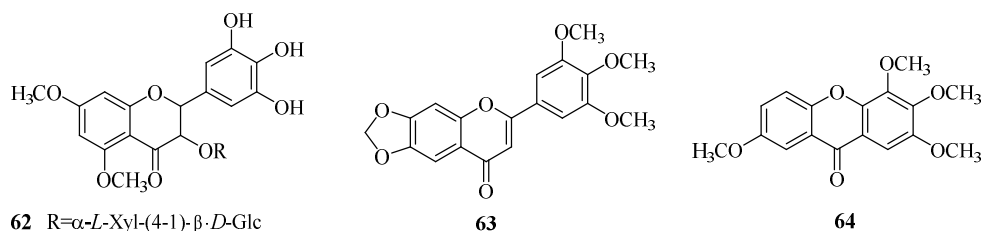


图5 仙茅中黄酮类化合物的化学结构

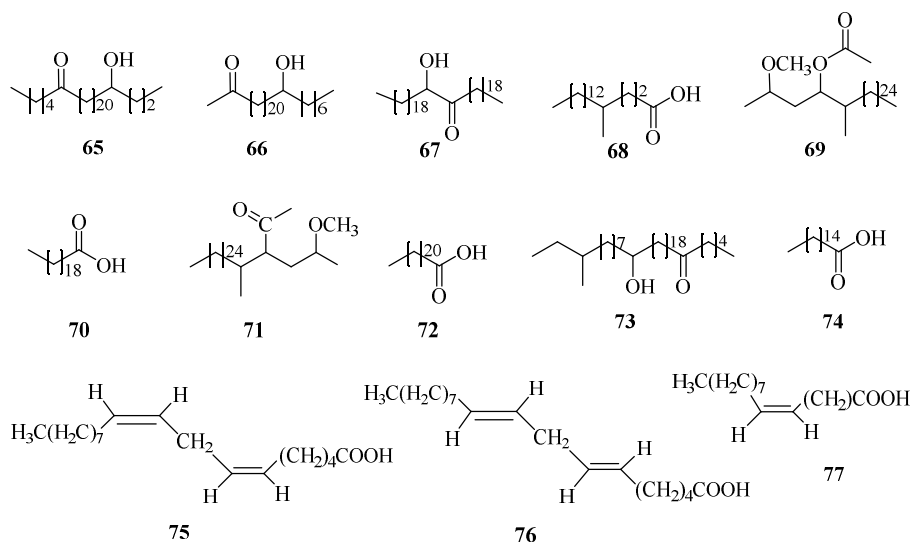
Fig. 5 Chemical structures of flavones from *C. orchoides*

图6 仙茅中脂肪族类化合物的化学结构

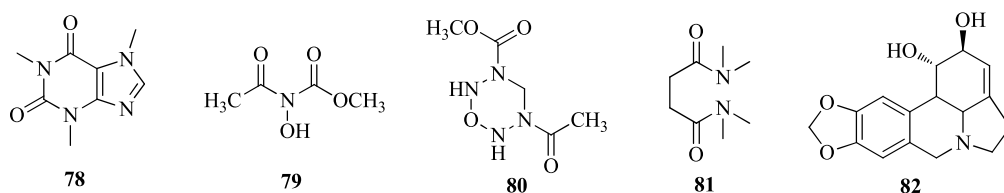
Fig. 6 Chemical structures of aliphatic compounds from *C. orchoides*

图7 仙茅中生物碱类化合物的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of alkaloids from *C. orchoides*

2.5 其他成分

季春等^[43]从仙茅中分离到 2 种多糖, 其中 COPb-1 为呋喃型糖, COPf-1 为吡喃型糖; 除此之外, 还从仙茅中分离得到树脂、鞣质、胡萝卜苷、丁香酸等常见成分。

3 药理活性

现代研究表明, 从仙茅中分离得到的化合物具有多种生物活性, 包括抗氧化、免疫调节、抗骨质疏松、补肾壮阳、肝保护、神经保护等活性。

3.1 抗氧化

仙茅提取液因为具有清除超氧自由基和抑制脂质过氧化的功能而具备抗氧化作用^[44]。吴琼等^[45]从仙茅根茎的乙醇提取物中得到 8 个单体化合物: 苕黑酚葡萄糖苷, curculigoside A、B、C 等, 显示出较强的羟基自由基及超氧阴离子基团清除作用。同时仙茅苷也能够防止 H_2O_2 引发的细胞凋亡^[46]。张振东^[47]报道仙茅的乙醇提取物及和水提取物的有机萃取部分对 $\bullet OH$ 、 $DPPH\bullet$ 的清除以及对 Fe^{3+} 的还原作用均显示出很好的效果。Tang 等^[48]用 ABTS 法测定仙茅提取物对磷脂氧化具有较好抑制作用。

Hejazi 等^[49]研究发现仙茅的提取物能通过增加抗氧化酶含量来抑制氧化应激, 并对癌细胞 HepG2、HeLa 和 MCF-7 具有抗癌潜能。仙茅醋酸乙酯部分对 $DPPH\bullet$ 清除率半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 $(52.93 \pm 0.66) \mu g/mL$ 。哺乳动物组织抗氧化酶防御实验显示, 用仙茅流分处理后的氧化应激过程中, 抗氧化酶的浓度有所增加。

3.2 抗炎、免疫调节作用

Murali 等^[50]报道用仙茅提取物处理大鼠表现出较强的细胞免疫功能, 作用机制可能为诱导 TH1 型细胞因子, 从而增强 NK 细胞介导的肿瘤细胞裂解作用, 同时抑制促炎细胞因子水平。Kubo 等^[51]报道仙茅对巨噬细胞的吞噬活性具有显著的增强作用, 采用小鼠腹腔巨噬细胞分离技术, 仙茅醋酸乙酯可溶性组分中可以观察到明显的吞噬活性。Lakshmi 等^[5]、Bafna 等^[44]报道仙茅甲醇和醋酸乙酯提取物均对小鼠免疫反应有明显的刺激作用, 所以仙茅能够增强细胞免疫作用。周勇等^[52]和蔡琨等^[53]报道仙茅多糖 (COP) 能促进淋巴细胞的增殖, 提高免疫低下小鼠的胸腺和脾脏指数, 增加胸腺 T 细胞的增殖, 调节免疫功能。COP 的这种增强免疫低下小鼠巨噬细胞的吞噬能力和促进正常巨噬细胞肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、NO 和白

细胞介素-1 (IL-1) 分泌的作用有助于巨噬细胞吞噬病原微生物或肿瘤凋亡细胞, 也有助于机体对抗异物入侵和抗肿瘤, 这些可能作为仙茅发挥免疫调节作用的基础^[54]。

Tan 等^[55]研究结果发现仙茅苷在体内外具有显著的抗关节炎作用, 其分子机制可能与 Janus 激酶 (JAK) /信号转导和转录激活因子 (STAT) /核转录因子- κB (NF- κB) 信号通路有关。用 CCK-8 法检测了仙茅苷对类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞样细胞 MH7A 的抗增殖作用, 用 Western blotting 法检测了 JAK1、JAK3、STAT3、NF- κB 、p65 及其抑制剂 (I κB) 的表达水平。结果显示仙茅苷可抑制 CIA 大鼠的足肿胀和关节炎评分, 降低 CIA 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-12 和 IL-17 水平, 对 MH7A 细胞增殖的抑制作用也呈时间和浓度依赖性; 下调 JAK1 JAK3 STAT3 的表达水平, 上调胞浆 NF- κB 、p65 及 I κB 的表达。

3.3 抗骨质疏松

仙茅提取物表现出了很好的体内外抗骨质疏松活性。吴国清等^[56]用仙茅醇提取物和成骨样细胞共同体外培养, 发现仙茅提取物的浓度越高, 细胞增殖现象越明显。曹大鹏等^[57]以去卵巢方法制备骨质疏松大鼠模型, 发现 ig 仙茅提取物的大鼠骨矿含量和骨矿密度显著提高; 张乃丹等^[58]以新生大鼠颅盖骨成骨细胞和由骨髓单核细胞诱导的破骨细胞为模型, 结果发现仙茅酚苷类成分均可促进成骨细胞的骨形成, 抑制破骨细胞的骨吸收, 二者均显示较好的抗骨质疏松作用。许红涛等^[59]用 ig 维甲酸的大鼠造模, 发现服用仙茅苯甲酸酯类酚苷类的大鼠骨密度和大鼠血清中骨钙素的水平显著提高, 说明仙茅苯甲酸酯类酚苷具有抗骨质疏松作用。Liu 等^[60]也提出仙茅苷可以改善人体羊水细胞 (hAFSC) 的成骨作用, 抑制了其破骨作用, 提示其在调节 hAFSC 成骨分化治疗骨病中的潜在应用。Lei 等^[6]报道酚类化合物具有促进成骨细胞增殖的作用。Wang 等^[23,25,27]通过 MTT 实验, 发现酚苷类对 MC3T3-E1 细胞具有抗骨质疏松活性。

3.4 补肾壮阳

Vijayanarayana 等^[7]对仙茅乙醇提取物进行了研究, 结果表明卵巢切除的幼龄小鼠子宫湿质量、子宫糖原含量和腔上皮高度显著增加, 表明仙茅提取物具有雌激素样活性。Chauhan 等^[61]通过实验研究, 发现仙茅的根茎提取物可以增加动物交配次

数,减少交配性能挂载延迟时间和增加挂载频率。同时 Chauhan 等^[62]研究表明仙茅提取物可以增加大鼠的促卵泡激素(黄体生成素和睾酮)的水平,验证了仙茅乙醇提取物通过改变神经内分泌免疫系统来调节大鼠的性行为的假设。采用精子毛细管穿透实验,彭守静等^[63]发现仙茅水煎剂对精子的运动能力和穿膜功能有促进作用,可用于治疗男性不育。张梅等^[64]将仙茅 80%乙醇提取物正丁醇部位 ig 给予去势雄性小鼠,发现能使模型小鼠附性器官质量明显增加,验证了仙茅的补肾壮阳作用,且其补肾壮阳有效成分可能为仙茅素 A^[65]。

3.5 肝保护和神经保护

Venukumar 等^[4]研究发现仙茅甲醇提取物能够有效保护四氯化碳致肝损伤的雄性小鼠肝脏功能;Zuo 等^[11]通过 HBV 实验发现仙茅苷 F 具有对抗乙肝病毒的活性。仙茅苷还可以显著抑制 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸诱导的神经元生长细胞丢失,减少凋亡和坏死细胞的数量,降低兴奋性毒性,降低细胞内活性氧(ROS)的产生,从而实现神经保护的作用^[15]。Dipica 等^[66]发现仙茅中的黄酮类和多酚类化合物对环磷酰胺所致的小鼠神经毒性有保护作用。

3.6 其他作用

仙茅水煎剂可使红细胞 Na^+ , K^+ -ATP 酶活性水平显著提高,也可以通过强心作用促进嘌呤系统转化酶活化^[67]。此外,陈泉生等^[68]发现仙茅醇浸剂有增强小鼠耐高温和耐缺氧能力,能延长小鼠对巴比妥的睡眠时间,并具有抗惊厥作用。郭海萍等^[69]认为不同剂量的仙茅无明显促乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的作用,可应用于乳腺癌患者。有研究提示仙茅提取物与环磷酰胺(CTX)联合应用可增强抗癌特性,同时还能改善 CTX 的毒副作用^[70]。最近研究表明仙茅还可以抑制黄嘌呤氧化酶的活性,从而为仙茅潜在的抗痛风生物活性提供了依据^[24]。

4 毒性研究

仙茅在临床推荐剂量下并无明显毒性反应,使用安全;长期大量使用可能造成肝、肾、生殖器官的靶器官毒性,存在一定的安全隐患。

4.1 生殖毒性

鲍荟竹等^[71]通过 120 g/kg 仙茅醇提取物对大鼠重复给药,结果发现大鼠的血清尿素(BUN)、血清肌酐(CREA)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,肝脏、肾脏、睾丸和卵巢系数增加,睾丸和卵

巢主要表现为线粒体肿胀,空泡变性等超微结构病理学改变,说明仙茅大剂量使用可能造成生殖毒性。魏巍等^[72]通过建立仙茅对小鼠体细胞的遗传诱导实验,发现仙茅的水提物在一定剂量下有明显的诱变作用($P<0.05$),这可能与仙茅诱生干扰素,而干扰素又有复杂的生物学效应有关。

4.2 急性毒性

朱芳芳等^[73]研究了中医经典方“二仙汤”,测定了不同比例配伍的仙茅-淫羊藿药对小鼠的毒性、毒性与含量的相关性,结果发现仙茅苷含量与毒性呈显著性正相关($r=0.967$, $P<0.01$),二仙汤中配伍的毒性成分主要来自于仙茅且易富集于醇提物中,毒性大小与仙茅苷含量正相关。

4.3 长期毒性

陈洪雷^[74]通过观察大鼠在急性毒性实验中的中毒症状,发现长期服用仙茅提取物,大鼠体内的丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶均出现显著性差异($P<0.01$),对肝脏的生理生化机能造成一定的不良反应。钟捷等^[75]通过分析中药汤剂(仙茅、巴戟天、肉苁蓉等)所致的药物中毒性周围神经病,发现过量服用仙茅提取物会出现发热、寒战、心悸、胸闷心慌、早搏等不良反应,推测仙茅有可能含有一些对神经系统具有损害作用的物质。

5 质量控制和质量标志物研究

仙茅为野生来源药材,因生长环境差别、生长年限不同和采集时间差异等导致其质量参差不齐,难以满足中药现代化对药材内在质量的要求。《中国药典》2015 年版及相关研究^[76-78]中仙茅药材、炮制品及配方颗粒的质量标准中含量测定项均以单一的仙茅苷作为含量测定标准,不能全面反映仙茅的质量。刘昌孝院士等^[79]于 2016 年提出的中药质量标志物(Q-marker)概念,从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境以及成分可测性 5 个方面论述了 Q-marker 研究和发现的途径,给中药质量控制指出了新的研究思路。

Bian 等^[80]建立了一种高效液相色谱-二极管阵列检测器(DAD)方法,并将其应用于仙茅建立色谱指纹图谱和同时测定 4 种酚类化合物的标志物,包括苔黑素葡萄糖苷(orcinol glucoside, 35)、苔黑素(orcinol, 36)、2,6-二甲氧基苯甲酸(2,6-dimethoxybenzoic)、仙茅苷 B(curculigoside B, 17)的质量评价。研究表明 4 种标志物中仙茅苷类成分具有与仙茅强筋健骨、温肾壮阳相关的药理活

性,也有研究显示酚类化合物具有仙茅苷类成分相似功效,但其他单体化合物未进行过相关研究,因此仙茅质量标志物的确定需进一步深入研究。

6 结语

仙茅作为一种较为重要的传统药用植物,具有补肾温阳、祛风除湿等多种功效,现代研究也表明仙茅的主要化学成分是酚类、三萜类等几种类型,其提取物在抗氧化、增强免疫功能、保护心血管等方面具有良好的药理活性,研究取得了一定进展,但是总的来说其安全性、有效性和质量控制研究还不够深入,具体表现在以下几个方面:(1)毒性和毒性成分研究需进一步深入。历代古籍文献均记载仙茅有毒性,有微毒、小毒、有毒等差异,但均在有毒的概念下使用,说明仙茅的毒性范围与使用剂量有关。但目前对仙茅的毒性、毒性成分、毒效关系及毒性作用机制的报道比较少,还需进一步深入研究。(2)炮制方法规范与质量疗效安全的关系值得研究。仙茅是有毒之品,如何认识其毒性、如何减毒增效是医者患者关心的问题。这些炮制方法与质量、安全性的关系并未进行系统研究,如仙茅米泔水制为清代及以前常用的炮制方法,文献认为该法可去仙茅毒,但是炮制前后的质量比较也有待进一步考证。质量标志物的成分与活性的相关性还需进一步研究。(3)化学成分复杂,缺乏可开发利用的科学技术支撑。从文献分析来看仙茅化学成分主要集中在酚类、三萜类等几种类型。国家“十三五”重大新药创制项目,在研制极具市场前景的创新小分子药物、突破 G 蛋白偶联受体(GPCR)等新靶标研究技术瓶颈,开展来源于中药的小檗碱、仙茅苷、淫羊藿苷等项目有所关注,也有一些进展,但就仙茅苷的新药成药性的化学与分子基础并未获得突破性进展。

就仙茅的研究现状来看,研究者们应以加强仙茅有效部位的药理活性研究、开发高活性的现代化临床新制剂为重点,以中医药理论为指导,进行系统的化学成分和生物活性研究,为仙茅的后续开发利用提供依据。

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 16 卷, 第一分册) [M]. 北京: 科学出版社, 1985.
- [2] Kirtikar K R, Basu B D. *Indian Medicinal Plants* [M]. Allahabad: Lalit Mohan Basu, 1935.
- [3] Lu Z, Sha L, Yin W, et al. Effects of Curculigoside on memory impairment and bone loss via anti-oxidative character in APP/PS1 mutated transgenic mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133289.
- [4] Venukumar M R, Latha M S, et al. Antioxidant effect of *Coscinium fenestratum* in carbon tetrachloride treated rats [J]. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2002, 46(2): 223-228.
- [5] Lakshmi V, Pandey K, Puri A, et al. Immunostimulant principles from *Curculigo orchoides* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 89(2/3): 181-184.
- [6] Jiao L, Cao D P, Qin L P, et al. Antiosteoporotic activity of phenolic compounds from *Curculigo orchoides* [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(9): 874-881.
- [7] Vijayanarayana K, Rodrigues R S, Chandrashekhar K S, et al. Evaluation of estrogenic activity of alcoholic extract of rhizomes of *Curculigo orchoides* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114(2): 241-245.
- [8] Madhavan V, Joshi R, Murali A, et al. Antidiabetic activity of *Curculigo orchoides* root tuber [J]. *Pharm Biol*, 2007, 45(1): 18-21.
- [9] Pandit P, Singh A, Bafna A R, et al. Evaluation of antiasthmatic activity of *Curculigo orchoides* Gaertn rhizomes [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2008, 70(4): 440-444.
- [10] Valls J, Richard T, Larronde F, et al. Two new benzylbenzoate glucosides from *Curculigo orchoides* [J]. *Fitoterapia*, 2006, 77(6): 416-419.
- [11] Zuo A X, Shen Y, Jiang Z Y, et al. Three new phenolic glycosides from *Curculigo orchoides* G [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 910-913.
- [12] Xu J P, Xu R S. Cycloartane-type sapogenins and their glycosides from *Curculigo orchoides* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(7): 2455-2458.
- [13] Yokosuka A, Sato K, Mimaki Y. Cycloartane glycosides from the rhizomes of *Curculigo orchoides* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(17/18): 2174-2181.
- [14] Wu X Y, Li J Z, Guo J Z, et al. Ameliorative effects of curculigoside from *Curculigo orchoides* Gaertn on learning and memory in aged rats [J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10108-10118.
- [15] Zhen T, Wei Y, Liu H, et al. Neuroprotective effects of curculigoside against NMDA-induced neuronal excitotoxicity *in vitro* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(11): 4010-4015.
- [16] Wang Y, Zhao L, Wang Y, et al. Curculigoside isolated from *Curculigo orchoides* prevents hydrogen peroxide-induced dysfunction and oxidative damage in calvarial osteoblasts [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2012, 44(5): 431-441.
- [17] 江苏新医学院. 中药大词典 [M]. 上海: 上海人民出

- 版社, 1977.
- [18] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (22 卷) [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999.
- [19] 刘 霞, 吴文辉. 仙茅炮制历史沿革及现代研究进展 [J]. 中国中医药信息志, 2019, 26(1): 132-136.
- [20] 徐俊平, 董亲颐. 仙茅化学成分的研究 II. 新化合物仙茅素 A 的分离、鉴定 [J]. 中草药, 1987, 18(5): 2-3.
- [21] 徐俊平, 徐任生. 仙茅的酚性甙成分研究 [J]. 药化学报, 1992, 27(5): 353-357.
- [22] 曹大鹏, 韩 婷, 等. 仙茅的酚苷和木脂素类成分的分离和鉴定 [J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(2): 194-197.
- [23] Wang Z H, Huang J, Ma X C, *et al.* Phenolic glycosides from *Curculigo orchoides* Gaertn [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 64-69.
- [24] Chen X, Zuo A, Deng Z, *et al.* New phenolic glycosides from *Curculigo orchoides* and their xanthine oxidase inhibitory activities [J]. *Fitoterapia*, 2017, 122: 144-149.
- [25] Wang Z H, Gong X Y, Zhou D J, *et al.* Three new chlorophenolic glucosides from *Curculigo orchoides* Gaertn [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 26: 9-11.
- [26] Dall'Acqua S, Shrestha B B, Comai S, *et al.* Two phenolic glycosides from *Curculigo orchoides* Gaertn [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(5): 279-282.
- [27] Wang Z H, Ma X C, Li G Y, *et al.* Four new phenolic glucosides from *Curculigo orchoides* Gaertn [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 9(3): 153-157.
- [28] Zuo A X, Shen Y, Jiang Z Y, *et al.* Three new fimeric orcinol glucosides from *Curculigo orchoides* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93(3): 504-510.
- [29] Zuo A X, Shen Y, Zhang X M, *et al.* Four new trace phenolic glycosides from *Curculigo orchoides* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(1): 43-50.
- [30] Gupta M, Achari B, Pal B C. Glucosides from *Curculigo orchoides* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(6): 659-663.
- [31] 李 宁, 赵友兴, 贾爱群, 等. 仙茅的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(3): 208-211.
- [32] Xu J P, Xu R S, Li X Y. Glycosides of a cycloartane sapogenin from *Curculigo orchoides* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(1): 233-236.
- [33] Xu J P, Xu R S, Li X Y. Four new cycloartane saponins from *Curculigo orchoides* [J]. *Planta Med*, 1992, 58(2): 208-210.
- [34] Zuo A X, Shen Y, Jiang Z Y, *et al.* Two new triterpenoid glycosides from *Curculigo orchoides* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(5): 407-412.
- [35] Misra T N, Singh R S, Tripathi D M, *et al.* Curculigol, a cycloartane triterpene alcohol from *Curculigo orchoides* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(3): 929-931.
- [36] Tiwari R D, Misra G. Strutural studies of the constituents of the rhizomes of *Curculigo orchoides* [J]. *Planta Med*, 1976, 29(3): 291-294.
- [37] 李 宁. 三种仙茅属药用植物和天麻的化学成分研究 [D]. 昆明: 中国科学院昆明植物研究所, 2004.
- [38] Misra T N, Singh R S, Upadhyay J, *et al.* Aliphatic hydroxy-ketones from *Curculigo orchoides* rhizomes [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(8): 1643-1645.
- [39] Misra T N, Singh R S, Tripathi D M. Aliphatic compounds from *Curculigo orchoides* rhizomes [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(10): 2369-2371.
- [40] Mehta B K, Sharma S, Porwal M. A new aliphatic compounds from *Curculigo orchoides* Gaertn [J]. *Indian J Chem*, 1990, 29B(5): 493-494.
- [41] Porwal M, Batra A, Mehta B K. Some new compounds from the rhizome of *Curculigo orchoides* Gaertn [J]. *Indian J Chem*, 1988, 27B(9): 856-857.
- [42] Rao R, Ali N, V K, Reddy M N. Occurrence of both sapogenin [yuccagenin] and alkaloid lycorine in *Curculigo orchoides* [rhizomes] [J]. *Indian J Pharm Sci*, 1978, 40(3): 104-105.
- [43] 季 春. 仙茅多糖 COPb-1 和 COPf-1 的分离纯化及结构研究 [J]. 贵州化工, 2005, 30(1): 17-19.
- [44] Bafna A R, Mishra S H. *In vitro* antioxidant activity of methanol extract of rhizomes of *Curculigo orchoides* Gaertn [J]. *ARS Pharm*, 2005(46): 125-138.
- [45] Wu Q, Fu D X, Hou A J, *et al.* Antioxidative phenols and phenolic glycosides from *Curculigo orchoides* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(8): 1065-1067.
- [46] Wang Y K, Hong Y J, Wei M, *et al.* Curculigoside attenuates human umbilical vein endothelial cell injury induced by H₂O₂ [J]. *J Ethnopharm*, 2010, 132(1): 233-239.
- [47] 张振东, 吴兰芳, 景永帅, 等. 仙茅提取物体外抗氧化活性研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(24): 3201-3203.
- [48] Tang S Y, Whiteman M, Peng Z F, *et al.* Characterization of antioxidant and antiglycation properties and isolation of active ingredients from traditional Chinese medicines [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(12): 1575-1587.
- [49] Hejazi I I, Khanam R, Mehdi S H, *et al.* Antioxidative and anti-proliferative potential of *Curculigo orchoides* Gaertn in oxidative stress induced cytotoxicity: *In vitro*, *ex vivo* and *in silico* studies [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 115: 244-259.
- [50] Murali V P, Kuttan G. Curculigoside augments cell-mediated immune responses in metastatic

- tumor-bearing animals [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(4): 1-6.
- [51] Kubo M, Namba K, Nagamoto N, *et al*. A new phenolic glucoside, curculigoside from rhizomes of *Curculigo orchoides* [J]. *Planta Med*, 1983, 47(1): 52-55.
- [52] 周 勇, 张 丽, 赵高原, 等. 仙茅多糖对小鼠免疫功能调节作用实验研究 [J]. 现代免疫学, 1996, 16(6): 336-338.
- [53] 蔡 琨, 王晓敏, 张 波, 等. 仙茅多糖对环磷酰胺所致免疫低下小鼠免疫功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5030-5034.
- [54] 王晓敏, 宣 锦, 卢芳国, 等. 仙茅多糖对巨噬细胞分泌几种活性因子的影响 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2017, 26(7): 32-34.
- [55] Tan S, Xu J, Lai A, *et al*. Curculigoside exerts significant anti-arthritis effects *in vivo* and *in vitro* via regulation of the JAK/STAT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3): 2057-2064.
- [56] 吴国清, 伍旭明, 赵光树, 等. 仙茅提取物对小鼠成骨细胞增殖的影响 [J]. 中国药业, 2011, 20(19): 4-5.
- [57] 曹大鹏. 仙茅抗骨质疏松化学成分及品质评价研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2008.
- [58] 张乃丹, 蒋益萍, 薛黎明, 等. 仙茅酚苷类成分促进成骨细胞骨形成和抑制破骨细胞骨吸收 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(5): 562-568.
- [59] 许红涛, 李 媛, 王 寅, 等. 仙茅苯甲酸酯类酚苷对维甲酸致大鼠骨质疏松症的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(15): 1319-1323.
- [60] Liu M, Li Y, Yang S T. Curculigoside improves osteogenesis of human amniotic fluid-derived stem cells [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(2): 146-154.
- [61] Chauhan N S, Rao Ch V, Dixit V K. Effect of *Curculigo orchoides* rhizomes on sexual behaviour of male rats [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(7/8): 530-534.
- [62] Chauhan N S, Sharma V, Thakur M, *et al*. *Curculigo orchoides*: the black gold with numerous health benefits [J]. 中西医结合学报, 2010, 8(7): 613-623.
- [63] 彭守静, 王福楠. 菟丝子, 仙茅, 巴戟天对人精子体外运动和膜功能影响的研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(3): 145-147.
- [64] 张 梅, 宋 芹. 仙茅对去势小鼠补肾壮阳作用有效部位研究 [J]. 四川中医, 2005, 23(5): 22.
- [65] 张 梅, 宋 芹, 郭 平. 仙茅对去势小鼠补肾壮阳作用有效成分研究 [J]. 四川中医, 2006, 24(2): 22.
- [66] Ganeshpurkar A, Karchuli M S, Ramchandani D, *et al*. Protective effect of *Curculigo orchoides* extract on cyclophosphamide-induced neurotoxicity in murine model [J]. *Toxicol Int*, 2014, 21(3): 232.
- [67] 丁安荣, 李淑莉. 黄精等六种补益药对小鼠红细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性影响 [J]. 中成药, 1990, 12(9): 28.
- [68] 陈泉生, 陈万群, 杨士琰. 仙茅的药理研究 [J]. 中国中药杂志, 1989, 14(10): 42-44.
- [69] 郭海萍, 刘晓雁, 刘鹏熙, 等. 仙茅、淫羊藿颗粒剂对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响 [J]. 中药材, 2008, 31(5): 731-733.
- [70] Murali V P, Kuttan G. Enhancement of cancer chemotherapeutic efficacy of cyclophosphamide by *Curculigo orchoides* Gaertn and its ameliorative effects on cyclophosphamide-induced oxidative stress [J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14(2): 172-183.
- [71] 鲍荟竹, 赵军宁, 宋 军, 等. 仙茅醇提取物大鼠长期毒性试验研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(3): 70-73.
- [72] 魏 巍. 中药沙苑子和仙茅的遗传毒性比较 [J]. 中国社区医师, 2004, 6(9): 72.
- [73] 朱芳芳, 杨明华, 陈婉姬, 等. 不同配伍比例仙茅-淫羊藿药对的毒性与含量相关性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 175-177.
- [74] 陈洪雷. 仙茅提取物的毒性实验研究 [D]. 曲阜: 曲阜师范大学, 2011.
- [75] 钟 捷, 陈 艳, 周德生. 仙茅等中药致药物中毒性周围神经病 1 例 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(24): 3107-3108.
- [76] 李隆云, 马 鹏, 喻 强. 仙茅药材的质量标准研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(43): 4068-4071.
- [77] 谢鸣坤, 郑智慧, 梁华伦. 仙茅配方颗粒质量标准研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(13): 130-134.
- [78] 郭素华, 吴亦富. 高效液相法测定仙茅中仙茅苷的含量 [J]. 康复学报, 2003, 13(6): 41-42.
- [79] 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.
- [80] Bian Q Y, Yang H, Chan C O *et al*. Fingerprint analysis and simultaneous determination of phenolic compounds in extracts of *Curculiginis Rhizoma* by HPLC-diode array detector [J]. *Chem Pharm Bull*, 2013, 61(8): 802-808.