

茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析

邓桃妹¹, 彭代银^{1, 2, 3, 5}, 俞年军^{1, 2, 5}, 王雷^{1, 3, 4}, 张越¹, 丁泽贤¹, 程玥¹, 陈卫东^{1, 2, 3, 4*}, 刘昌孝^{6, 7*}

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
2. 安徽道地中药材品质提升协同创新中心, 安徽 合肥 230012
3. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
4. 中药饮片制造新技术与研发安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
5. 安徽省中医药科学院中药资源保护与开发研究所, 安徽 合肥 230012
6. 安徽省现代中药研究与开发院士工作站, 安徽 合肥 230012
7. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 茯苓 *Poria cocos* 是我国传统的药食同源中药材, 具有利水渗湿、健脾、宁心等功效, 在药品、食品及保健品中均有广泛应用。随着对茯苓的深入研究, 其三萜类和多糖等主要化学成分、药理作用及应用开发研究备受关注。对茯苓的化学成分、药理作用进行系统综述, 根据质量标志物的概念, 从亲缘学及化学成分特有性、传统药效、传统药性、化学成分可测性、不同加工方法的影响等几个方面对茯苓质量标志物进行预测分析, 为茯苓质量评价研究和产品开发提供科学依据。

关键词: 茯苓; 质量标志物; 药食同源; 三萜类; 多糖类

中图分类号: R282 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)10-2703-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.10.013

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Poria cocos* and predictive analysis on quality markers

DENG Tao-mei¹, PENG Dai-yin^{1, 2, 3, 5}, YU Nian-jun^{1, 2, 5}, WANG Lei^{1, 3, 4}, ZHANG Yue¹, DING Ze-xian¹, CHENG Yue¹, CHEN Wei-dong^{1, 2, 3, 4}, LIU Chang-xiao^{6, 7}

1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. Anhui Collaborative Innovation Center of Daodi Chinese Medicine Quality Improvement, Hefei 230012, China
3. Anhui Key Laboratory of Chinese Medicinal Formula, Hefei 230012, China
4. Anhui Key Laboratory of New Technology and Research and Development of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces, Hefei 230012, China
5. Anhui Academy of Chinese Medicine Resources Protection and Development Institute, Hefei 230012, China
6. Anhui Provincial Academician Workstation of Modern Chinese Medicine Research and Development, Hefei 230012, China
7. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: *Poria cocos* is a traditional Chinese medicine with homology of medicine and food in China. It has the effects of promoting diuresis, eliminating dampness, invigorating spleen, calming heart and so on. It is widely used in medicine, food and health care products. With the in-depth study of *P. cocos*, its triterpenes, polysaccharides and other major chemical components, as well as its

收稿日期: 2019-12-10

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2017YFC1701600); 国家重点研发计划项目 (2017YFC1701601); 国家重点研发计划项目 (2017YFC1701602); 国家重点研发计划项目 (2017YFC1701603); 国家重点研发计划项目 (2017YFC1701605); 安徽省科技重大专项 (18030801131); 安徽省教育厅高校科研创新平台团队项目 (皖教秘科 [2015] 49 号); 安徽省中央引导地方科技发展专项资金 (201907d07050002); 安徽高校协同创新项目 (GXXT-2019-043)

作者简介: 邓桃妹, 女, 本科生。E-mail: dt1525577520@163.com

***通信作者** 陈卫东, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药学、药动学与药剂学。E-mail: anzhongdong@126.com

刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

wide range of pharmacological effects and application development research have attracted much attention. This paper systematically reviewed the chemical components and pharmacological effects of *P. cocos*, according to the concept of quality markers, the quality markers of *P. cocos* were predicted and analyzed from the aspects of the biosynthetic approach and specificity of chemical components, traditional medicinal efficacy, traditional medicinal properties, measurable components, different processing methods and so on, which provides a scientific basis for quality evaluation and product development of *P. cocos*.

Key words: *Poria cocos* (Schw.) Wolf; quality markers; homology of medicine and food; triterpenes; polysaccharides

茯苓，俗称云苓、松苓、茯灵，为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核。《神农本草经》中记载茯苓为“气味甘、平、无毒，主胸胁逆气、忧恚、惊邪恐悸、心下结痛、寒热烦满、咳逆、口焦舌干、利小便，久服安魂养神，不饥延年”^[1]。《中国药典》2015 年版记载茯苓具有利水渗湿、健脾、宁心等功效，常用于水肿尿少、痰饮眩悸、脾虚食少、便溏泄泻、心神不安、惊悸失眠等症^[2]。近年来，随着对茯苓各方面的大量深入研究，其化学成分与药理作用及其应用开发备受关注，但在质量控制与评价方面的研究还存在不足。本文对茯苓化学成分及其药理作用进行综述，并根据中药质量标志物（Q-marker）概念，从亲缘学及化学成分特有性、传统药效、传统药性、化学成分可预测性、不同加工方法的影响等几个方面对茯苓 Q-marker 进行预测分析，为茯苓质量评价和产品开发提供科学依据。

1 化学成分

茯苓中富含多种化学成分，主要有三萜类、多糖类、甾醇类、挥发油类、蛋白质、氨基酸及微量元素等，其中三萜类和多糖类化合物为茯苓的主要活性成分。

1.1 三萜类

三萜类成分是茯苓中主要活性成分之一，在茯苓中多以四环三萜的结构呈现。目前已经从茯苓中分离出多种三萜类化合物，按照其骨架结构可以分为羊毛甾-8-烯型、羊毛甾-7,9(11)-二烯型、3,4-开环-羊毛甾-8-烯型以及 3,4-开环-羊毛甾-7,9(11)-二烯型 4 种类型，茯苓中三萜类化合物见表 1，化学结构见图 1。

1.2 多糖类

茯苓中多糖成分约占其菌核干质量的 70%~90%，并具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节等重要作用，因而受到国内外研究者的重视。根据其结构可以分为 2 大类：一类是以 β -(1 $\rightarrow$ 3) 葡聚糖支链构成，并携带有少量的 β -(1 $\rightarrow$ 6) 葡聚糖支链，另一类是以鼠李糖、木糖、甘露糖、半乳糖等构成^[25]。近年来已从

茯苓中分离出多种多糖化合物，如 PCM3 (103)、PC3 (104)、PC4 (105)、PCS3-II (106)、ab-PCM3-II (107)、ab-PCM4-I (108)、ab-PCM4-II (109)、PCS4-I (110)、PCS4-II (111)、PCSG (112)、PCM1 (113)、PCM2 (114)、PC1 (115)、PC2 (116)、PC2-A (117)、ab-PCM0 (118)、ab-PCM1-I (119)、ab-PCM2-I (120)、ab-PCM2-II (121)、ab-PCM3-I (122)、PCS1 (123)、PCS2 (124)、PCS3-I (125)、Pi-PCM0 (126)、Pi-PCM1 (127)、Pi-PCM2 (128)、PCP-I (129)、PCP-II (130)、PCWPS (131)、PCWPW (132) 等^[26-35]。

1.3 甾醇类

茯苓中含有少部分的甾醇类化合物，并且主要为麦角甾醇类。据研究证明，植物甾醇具有抗肿瘤、预防心血管疾病等功效，因而茯苓中甾醇类化合物有一定的研究价值。茯苓中甾醇类化学成分见表 2，结构见图 2。

1.4 挥发油成分

茯苓中挥发油成分含量较低，其种类却很丰富。茯苓经过有机溶剂-水蒸气蒸馏分离得到多种挥发性成分，主要是脂肪族化合物和萜类化合物，还有一些芳香族化合物^[37-40]。茯苓中部分挥发油类化合物见表 3。

1.5 蛋白质与氨基酸类

茯苓是一种药食同源药材，其含有较丰富的蛋白质和氨基酸成分，因而蛋白质和氨基酸种类的测定对其质量评价具有一定的意义。胡朝暾等^[41]对茯苓发酵液中的蛋白质进行分离，并采用质谱鉴定得到 51 种蛋白质，如过氧化氢酶 (182)、甘露醇脱氢酶 (183)、蛋白激酶 (184)、糖化酶 (185)、溶菌酶 (186) 等。此外，柱前衍生-高效液相色谱法可以测定茯苓中氨基酸的含量，其中包括天冬氨酸 (187)、谷氨酸 (188)、丝氨酸 (189)、甘氨酸 (190)、组氨酸 (191)、精氨酸 (192)、苏氨酸 (193)、丙氨酸 (194)、脯氨酸 (195)、酪氨酸 (196)、缬氨酸 (197)、蛋氨酸 (198)、异亮氨酸 (199)、亮氨酸 (200)、苯丙氨酸 (201)、赖氨酸 (202)、胱氨酸 (203)、色氨酸 (204) 共 18 种氨基酸^[42]。

表1 茯苓中三萜类成分
Table 1 Triterpenes in *P. cocos*

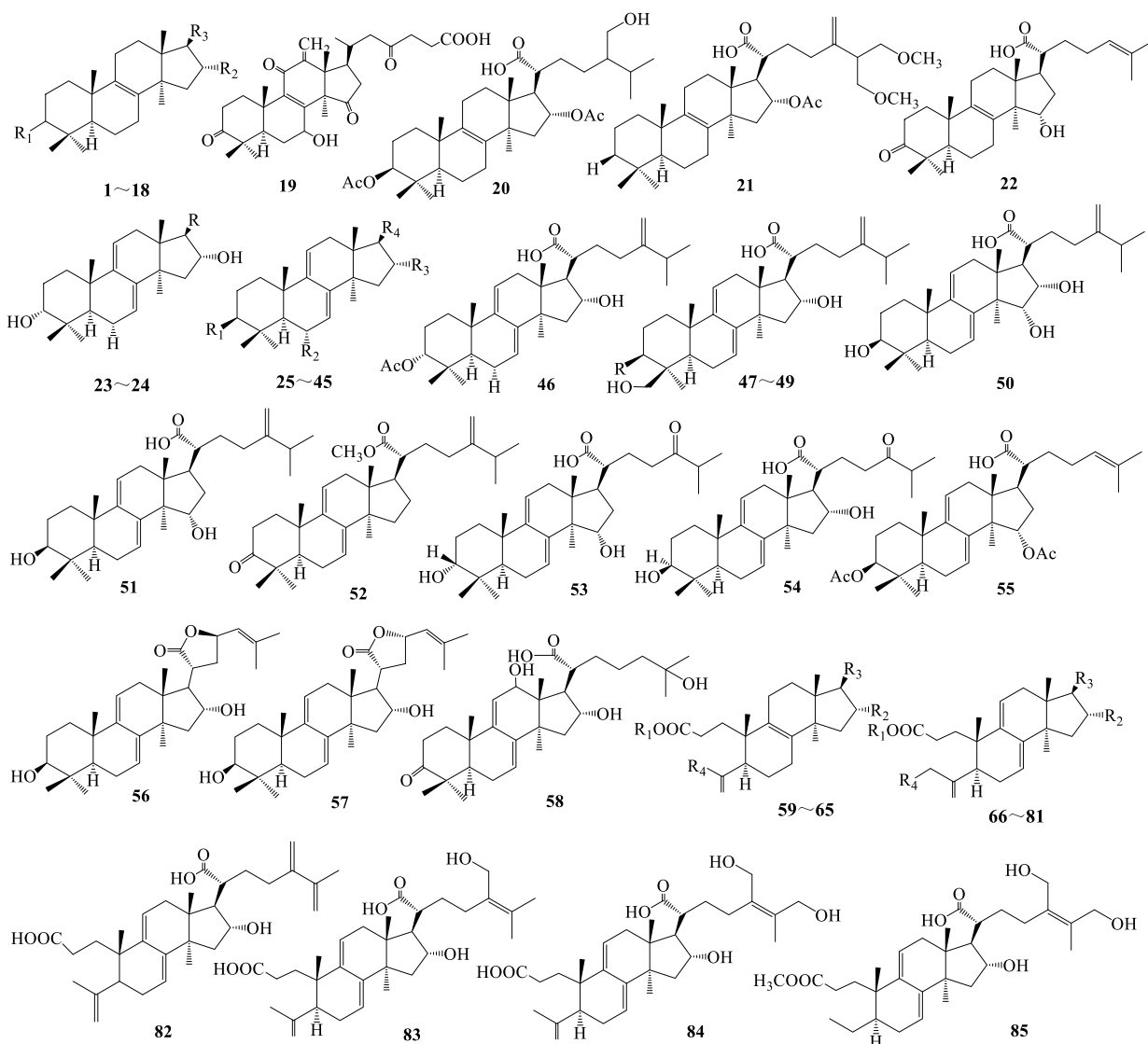
编号	化合物	取代基	文献
羊毛甾-8-烯型			
1	茯苓酸 (pachymic acid)	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{a}$	3
2	土莫酸 (tumulosic acid)	$R_1 = R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{a}$	3
3	25-羟基茯苓酸 (25-hydroxypachymic acid)	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{h}$	3
4	依布利酸 (eburicoic acid)	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{a}$	4
5	茯苓酸甲酯 (pachymic acid methyl ester)	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{g}$	4
6	25-羟基-3-表土莫酸 (25-hydroxy-3-epitumulosic acid)	$R_1 = \alpha\text{-OH}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{c}$	5
7	16 α -羟基依布利酸 (16 α -hydroxyeburicoic acid)	$R_1 = \text{O}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{a}$	5
8	16 α ,25-二羟基依布利酸 (16 α ,25-dihydroxyeburicoic acid)	$R_1 = \text{O}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{c}$	5
9	乙酰依布利酸 (acetylbauricoic acid)	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{a}$	6
10	3-O-甲酰依布利酸 (3-O-formyleburicoic acid)	$R_1 = \text{COOH}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{a}$	7
11	3-O-乙酰基-16 α -羟基松苓酸 (3-O-acetyl-16 α -hydroxytrametenolic acid)	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{b}$	7
12	O-乙酰茯苓酸 (O-acetylpachymic acid)	$R_1 = R_2 = \text{OAc}, R_3 = \text{a}$	8
13	O-乙酰基茯苓酸甲酯 (O-acetylpachymic acid methyl ester)	$R_1 = R_2 = \text{OAc}, R_3 = \text{g}$	8
14	松苓酸 A (pinicolic acid A)	$R_1 = \text{O}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{b}$	9
15	3-乙酰氧基-16 α ,26-二羟基-羊毛甾-8,24-二烯-21-酸 (3-acetoxy-16 α ,26-dihydroxy-lanosta-8,24-dien-21-oic acid)	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{f}$	9
16	3 α ,16 α ,26-三羟基羊毛甾-8,24-二烯-21-酸 (3 α ,16 α ,26-trihydroxylanosta-8,24-dien-21-oic acid)	$R_1 = R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{f}$	10
17	16 α -羟基松苓酸 (16 α -hydroxytrametenolic acid)	$R_1 = R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{b}$	11
18	3-氢化松苓酸 (trametenolic acid)	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{b}$	12
19	灵芝酸 (ganoderic acid)	—	8
20	O-乙酰基茯苓酸-25-醇 (O-acetylpachymic acid-25-ol)	—	8
21	16 α -乙酰氧基-26,27-二甲氧基-羊毛甾-8,24(31)-二烯-21-酸 [16 α -acetoxy-26,27-dimethoxyl-lanosta-8,24(31)-dien-21-oic acid]	—	9
22	15 α -羟基-3-酮基-羊毛甾-8,24-二烯-21-酸 (15 α -hydroxy-3-oxolanosta-8,24-dien-21-oic acid)	—	10
羊毛甾-7,9(11)-二烯型三萜			
23	3-表去氢土莫酸 (3- <i>epi</i> -dehydrotumulosic acid)	$R = \text{a}$	3
24	25-羟基-3-表去氢土莫酸 (25-hydroxy-3- <i>epi</i> -dehydrotumulosic acid)	$R = \text{c}$	5
25	去氢茯苓酸 (dehydropachymic acid)	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{a}$	3
26	猪苓酸 C (polyporenic acid C)	$R_1 = \text{O}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{a}$	3
27	6 α -羟基猪苓酸 C (6 α -hydroxypolyporenic acid C)	$R_1 = \text{O}, R_2 = R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{a}$	3
28	去氢依布利酸 (dehydroeburicoic acid)	$R_1 = \text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{a}$	4
29	16 α ,27-二羟基去氢松苓酸 (16 α ,27-dihydroxydehydrotrametenolic acid)	$R_1 = R_3 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_4 = \text{f}$	5
30	3-O-甲酰去氢松苓酸 (3-O-formyldehydrotrametenolic acid)	$R_1 = \text{COOH}, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{b}$	7
31	3-酮基-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-21-酸 (dehydrotrametenonic acid)	$R_1 = \text{O}, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{b}$	7
32	3-羟基-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-21-酸 (dehydrotrametenolic acid)	$R_1 = \text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{b}$	7
33	25-羟基猪苓酸 C (25-hydroxypolyporenic acid C)	$R_1 = \text{O}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{c}$	9
34	3 β -乙酰氧基-羊毛甾-7,9(11),24(31)-三烯-21-酸 [3 β -acetoxy-lanosta-7,9(11),24(31)-trien-21-oic acid]	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{a}$	9
35	羊毛甾-7,9(11),24(31)-三烯-21-酸 [lanosta-7,9(11),24(31)-trien-21-oic acid]	$R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{a}$	9
36	3 β ,26-二羟基-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-21-酸 [3 β ,26-dihydroxy-lanosta-7,9(11),24-trien-21-oic acid]	$R_1 = \text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{f}$	9
37	3-O-乙酰基-16 α -羟基-去氢松苓酸 (3-O-acetyl-16 α -hydroxy-dehydrotrametenolic acid)	$R_1 = \text{OAc}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{b}$	10
38	3 β -羟基-16 α -乙酰氧基-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-21-酸 [3 β -hydroxy-16 α -acetoxy-lanosta-7,9(11),24-trien-21-oic acid]	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OAc}, R_4 = \text{b}$	10
39	16 α -羟基去氢松苓酸 (16 α -hydroxydehydrotrametenolic acid)	$R_1 = R_3 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_4 = \text{b}$	10
40	去氢土莫酸 (dehydrotumulosic acid)	$R_1 = R_3 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_4 = \text{a}$	10
41	16 α -乙酰氧基-24-亚甲基-3-酮基-羊毛甾-7,9(11)-二烯-21-酸 [16 α -acetyloxy-24-methylene-3-oxolanosta-7,9(11)-dien-21-oic acid]	$R_1 = \text{O}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OAc}, R_4 = \text{a}$	10
42	去氢齿孔酮酸 (dehydroeburiconic acid)	$R_1 = \text{O}, R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{a}$	13

续表 1

编号	化合物	取代基	文献
43	3β-对羟基苯甲酰基去氢土莫酸 (3β- <i>p</i> -hydroxybenzoyldehydrotumulosic acid)	$R_1 = p\text{-OHC}_6\text{H}_4\text{CO}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{a}$	14
44	6α-羟基去氢土莫酸 (6α-hydroxydehydrotumulosic acid)	$R_1 = R_2 = R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{a}$	15
45	6α-羟基去氢茯苓酸 (6α-hydroxydehydropachymic acid)	$R_1 = \text{OAc}$, $R_2 = R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{a}$	12
46	3-表去氢茯苓酸 (3- <i>epi</i> -dehydropachymic acid)	$R_1 = \alpha\text{-OAc}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{a}$	14
47	29α-羟基去氢土莫酸 (29α-hydroxydehydropachymic acid)	$R = \text{OH}$	14
48	29-羟基猪苓酸 C (29-hydroxypolyporenic acid C)	$R = \text{O}$	16
49	29α-羟基去氢茯苓酸 (29α-hydroxydehydrotumulosic acid)	$R = \text{OAc}$	10
50	去氢依布利酸甲酯 (dehydroeburicoic acid methyl ester)	—	17
51	3β,15α-二羟基-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-21-酸 [3β,15α-dihydroxylanosta-7,9(11),24-trien-21-oic acid]	—	11
52	3α,16α-二羟基-24-酮基-羊毛甾-7,9(11)-二烯-21-酸 (poriacosones A)	—	18
53	3β,16α-二羟基-24-酮基-羊毛甾-7,9(11)-二烯-21-酸 (poriacosones B)	—	18
54	3,15-二乙酰基去氢松苓酸 (3,15-diacetyl-dehydrotrametenolic acid)	—	19
55	15α-羟基去氢土莫酸 (15α-hydroxydehydrotumulosic acid)	—	20
56	porilactone A	—	19
57	porilactone B	—	19
58	pinicolic acid F	—	19
3,4-开环-羊毛甾-8-烯型			
59	茯苓新酸 G (poricoic acid G)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{b}$	5
60	茯苓新酸 GM (poricoic acid GM)	$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{b}$, $R_4 = \text{H}$	5
61	茯苓新酸 H (poricoic acid H)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{a}$	5
62	茯苓新酸 HM (poricoic acid HM)	$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{a}$, $R_4 = \text{H}$	5
63	26-羟基茯苓新酸 G (26-hydroxyporicoic acid G)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{f}$	9
64	25-羟基茯苓新酸 H (25-hydroxyporicoic acid H)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{c}$	20
65	茯苓新酸 GE (poricoic acid GE)	$R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{b}$, $R_4 = \text{H}$	11
3,4-开环-羊毛甾-7,9(11) 二烯型			
66	茯苓新酸 A (poricoic acid A)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{a}$	5
67	茯苓新酸 AM (poricoic acid AM)	$R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{a}$, $R_4 = \text{H}$	5
68	25-甲氧基茯苓新酸 A (25-methoxyporicoic acid A)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{d}$	5
69	茯苓新酸 B (poricoic acid B)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{b}$	5
70	25-羟基茯苓新酸 C (25-hydroxyporicoic acid C)	$R_1 = R_2 = R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{c}$	5
71	茯苓新酸 DM (poricoic acid DM)	$R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{c}$, $R_4 = \text{H}$	5
72	26-羟基茯苓新酸 DM (26-hydroxyporicoic acid DM)	$R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{c}$, $R_4 = \text{H}$	5
73	茯苓新酸 C (poricoic acid C)	$R_1 = R_2 = R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{a}$	10
74	16-去氧茯苓新酸 B (16-deoxyporicoic acid B)	$R_1 = R_2 = R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{b}$	20
75	茯苓新酸 CM (poricoic acid CM)	$R_1 = \text{Me}$, $R_2 = R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{a}$	20
76	茯苓新酸 D (poricoic acid D)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{c}$	20
77	茯苓新酸 AE (poricoic acid AE)	$R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{a}$, $R_4 = \text{H}$	11
78	茯苓新酸 L (poricoic acid L)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{c}$	19
79	茯苓新酸 BM (poricoic acid BM)	$R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{b}$, $R_4 = \text{H}$	21
80	茯苓新酸 E (poricoic acid E)	$R_1 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{f}$	21
81	茯苓新酸 F (poricoic acid F)	$R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_4 = \text{OH}$, $R_3 = \text{a}$	21
82	16α-羟基-3,4-开环羊毛甾-4(28),7,11(9),24(31),25(27)-五烯-3,21-二酸 [16α-hydroxy-3,4-secolanosta-4(28),7,11(9),24(31),25(27)-pentaene-3,21-dioic acid]	—	11
83	茯苓新酸 I (poricoic acid I)	—	19
84	茯苓新酸 J (poricoic acid J)	—	19
85	茯苓新酸 JM (poricoic acid JM)	—	19
86	茯苓新酸 K (poricoic acid K)	—	19
87	茯苓新酸 M (poricoic acid M)	—	19
88	茯苓新酸 N (poricoic acid N)	—	19
89	16-去氧茯苓新酸 BM (16-deoxyporicoic acid BM)	—	19

续表 1

编号	化合物	取代基	文献
其他三萜			
90	6,7-去氢茯苓新酸 H (6,7-dehydroporicic acid H)	—	5
91	β-香树脂醇乙酸酯 (β-amyrin acetate)	—	8
92	(3β,16α)-3-乙酰氧基-16-羟基-24-亚甲基羊毛甾-5,7(9),11-四烯-21-酸 [(3β,16α)-3-acetyloxy-16-hydroxy-24-methylenelanosta-5,7(9),11-tetraene-21-oic acid]	—	11
93	α-香树脂醇乙酸酯 (α-amyrin acetate)	—	15
94	daedaleic acid D	—	19
95	daedaleic acid E	—	19
96	daedaleic acid F	—	19
97	5α,8α-过氧化去氢土莫酸 (5α,8α-peroxydehydrotumulosic acid)	—	20
98	3-(2-羟基乙酰氧基)-5α,8α-过氧化去氢土莫酸 [3-(2-hydroxyacetoxy)-5α,8α-peroxydehydrotumulosic acid]	—	22
99	乌苏酸 (ursolic acid)	—	23
100	齐墩果酸 (oleanolic acid)	—	23
101	羽扇豆醇 (lupeol)	—	23
102	齐墩果酸乙酸酯 (oleanolic acid 3-O-acetate)	—	24



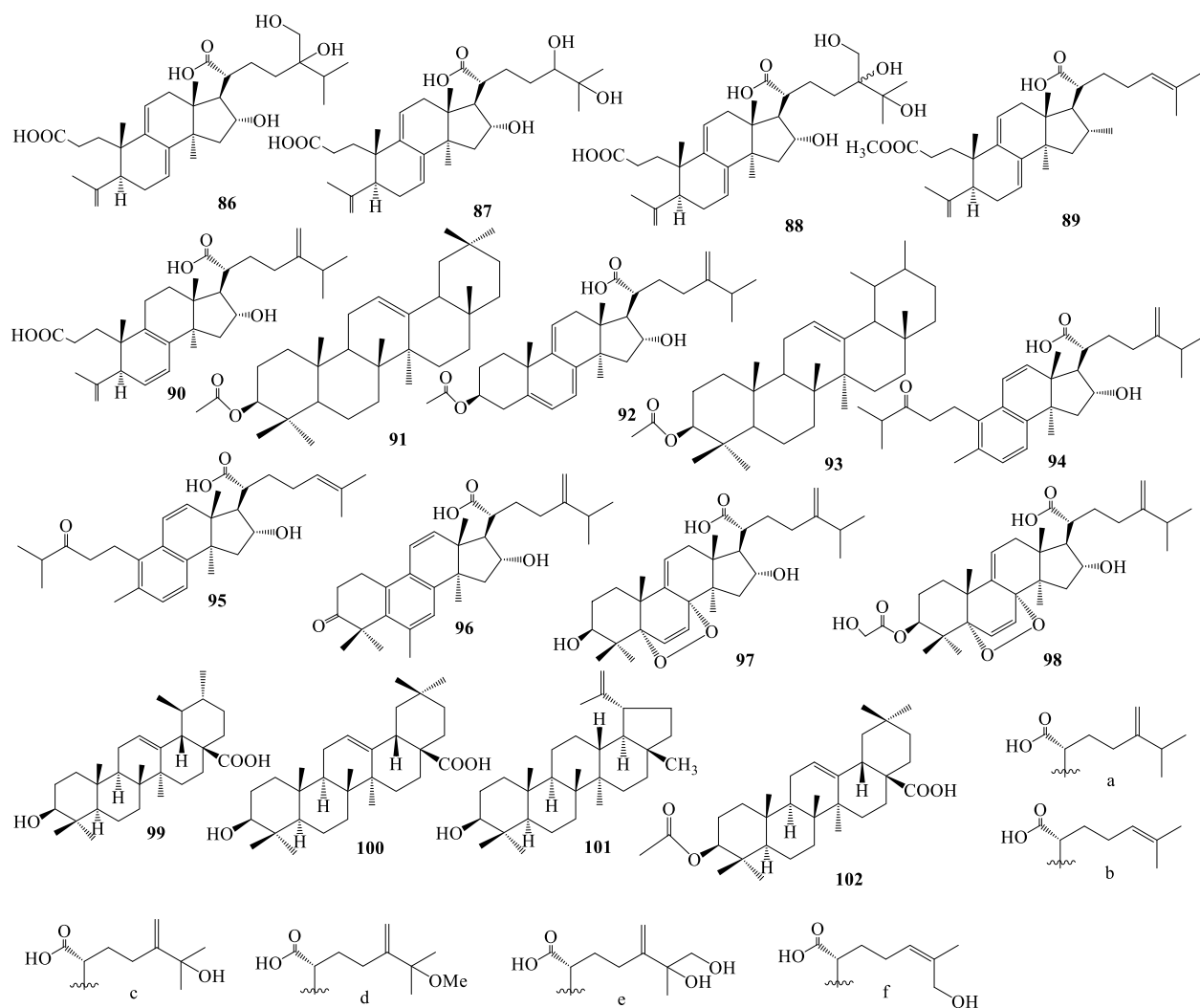


图1 茯苓三萜类成分及其侧链结构

Fig. 1 Chemical structures and side-chain of triterpenes in *P. cocos*

表2 茯苓甾醇类成分

Table 2 Phytosterol in *P. cocos*

编号	化合物	分子式	文献
133	麦角甾-7,22-二烯-3 β -醇 (ergosta-7,22-dien-3 β -ol)	C ₂₈ H ₄₆ O	6
134	麦角甾-7,22-二烯-3 β ,5 α ,6 β -三醇 (cervisterol)	C ₂₈ H ₄₆ O ₃	6
135	麦角甾-7-烯-3 β -醇 (ergosta-7-en-3 β -ol)	C ₂₈ H ₄₈ O	6
136	孕甾-7-烯-2 β ,3 α ,15 α ,20(S)-四醇 [pregn-7-ene-2 β ,3 α ,15 α ,20(S)-tetrol]	C ₂₁ H ₃₄ O ₄	14
137	过氧麦角甾醇 (ergosta-6,22-dien-5 α ,8 α -epidioxy-3-ol)	C ₂₈ H ₄₄ O ₃	15
138	麦角甾醇 (ergosta-5,7,22-trien-3 β -ol)	C ₂₈ H ₄₄ O	15
139	3 β ,5 α -二羟基麦角甾-7,22-二烯-6-酮 (3 β ,5 α -dihydroxyergosta-7,22-dien-6-one)	C ₂₈ H ₄₄ O ₃	15
140	3 β ,5 α ,9 α -三羟基麦角甾-7,22-二烯-6-酮 (3 β ,5 α ,9 α -trihydroxyergosta-7,22-dien-6-one)	C ₂₈ H ₄₄ O ₄	15
141	麦角甾-7,22-二烯-3-酮 (ergosta-7,22-dien-3-one)	C ₂₈ H ₄₄ O	15
142	6,9-环氧麦角甾-7,22-二烯-3 β -醇 (6,9-epoxy-ergosta-7,22-dien-3 β -ol)	C ₂₈ H ₄₄ O ₂	15
143	麦角甾-4,22-二烯-3-酮 (ergosta-4,22-dien-3-one)	C ₂₈ H ₄₄ O	15
144	麦角甾-7,22-二烯-5,6-环氧-3-醇 (ergosta-5,6-epoxy-7,22-dien-3-ol)	C ₂₈ H ₄₄ O ₂	15
145	麦角甾-4,6,8(14),22-四烯-3-酮 [ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one]	C ₂₈ H ₄₀ O	15
146	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	C ₂₉ H ₅₀ O	15
147	β -胡萝卜苷 (β -daucosterol)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	15
148	豆甾醇 (stigmasterol)	C ₂₉ H ₄₈ O	23
149	9,11-脱氢麦角甾醇过氧化物 (9,11-dehydroergosta peroxide)	C ₂₈ H ₄₂ O ₃	36

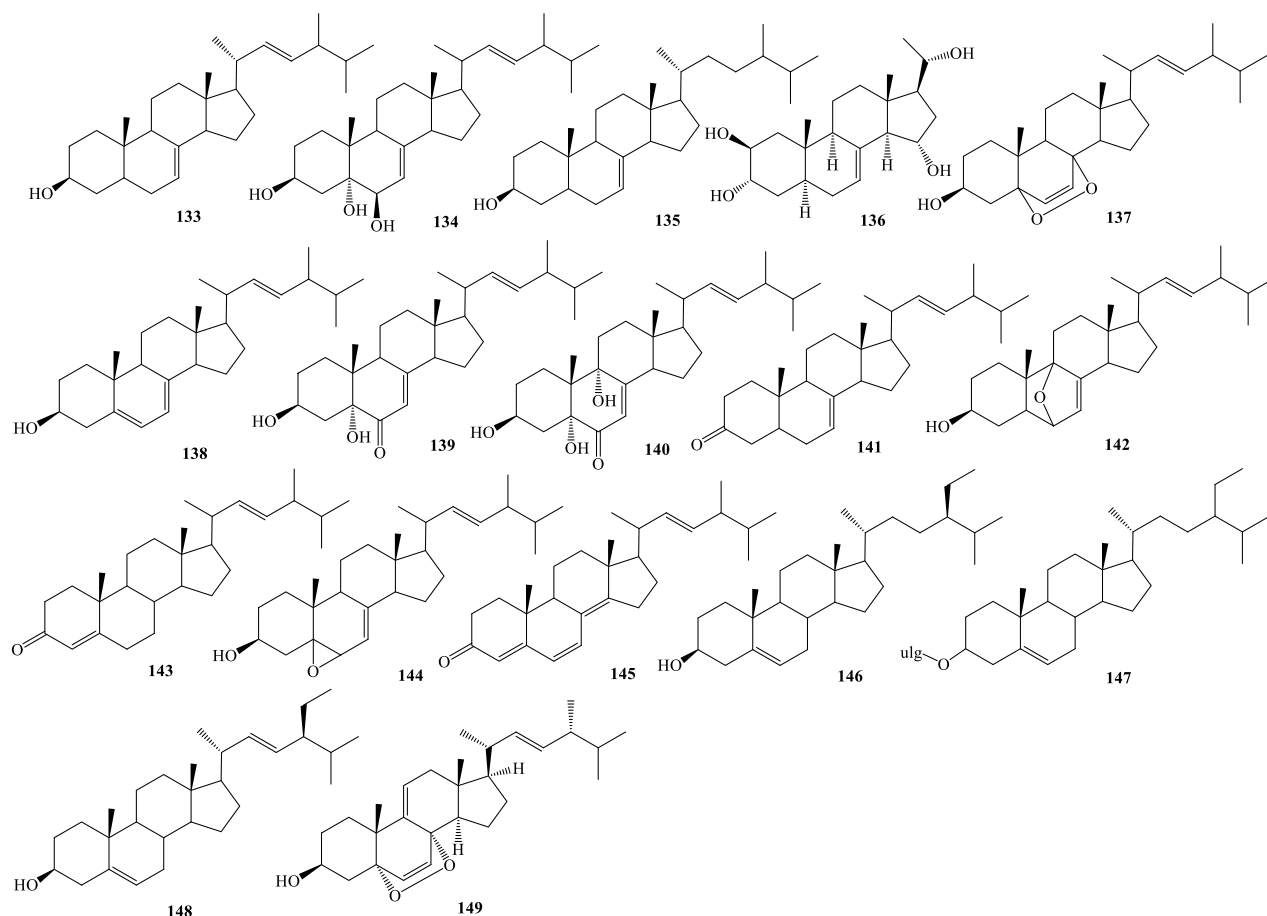


图 2 茯苓甾醇类化合物结构

Fig. 2 Chemical structures of sterols in *P. cocos*

1.6 其他

林夏等^[43]从茯苓中鉴定出常春藤皂苷(205)、棕榈酸(206)、棕榈酸乙酯(207)、棕榈油酸甲酯(208)等成分。胡斌等^[44]从茯苓中分离出 *L*-尿苷(209)、乙基- β -D-吡喃葡萄糖苷(210)、柠檬酸三甲酯(211)、(*R*)-苹果酸二甲酯(212)。此外,茯苓中还含有 7-oxo-15-hydroxydehydroabietic acid(213)、橙皮苷(214)、原儿茶酸(215)、邻苯二甲酸二-(2-乙基-己基)酯(216)、邻苯二甲酸二丁酯(217)、octadecanoic acid(218)、octacosyl acid(219)、pentacosanoic acid(220)及以钾为主的微量元素等^[5,14,45-47]。

2 药理作用

茯苓味甘、淡,性平,具有利水渗湿、健脾和胃、宁心安神的作用,常应用于水肿、脾虚、心神不宁等症。近年来,随着国内外医药学者对茯苓各方面深入地研究,表明茯苓具有抗肿瘤、免疫调节、抗炎、抗氧化、抗衰老等药理活性。

2.1 基于传统功效的药理作用

2.1.1 利水渗湿 茯苓利水渗湿的功效被广泛应用于小便不畅、水肿胀满等症状。Wu 等^[48]研究表明茯苓可以下调水通道蛋白 2 (AQP2) mRNA 和蛋白表达,降低尿液中 AQP2 的排泄,同时下调血浆中精氨酸加压素水平和加压素 2 型受体 mRNA 的表达,从而改善慢性心力衰竭大鼠尿潴留和心脏功能。茯苓素是多组分的四环三萜类化合物,体外可结合到大鼠肾胞浆膜醛固酮受体上,体内可拮抗醛固酮活性,提高尿中 Na^+/K^+ 值,具有剂量依赖关系^[49]。田婷等^[50]研究发现茯苓皮乙醇提取物具有显著的利尿作用,可能是由于其所含的四环三萜类化学成分(茯苓酸、猪苓酸 C、去氢土莫酸、3-表去氢土莫酸等)与醛固酮结构相类似,抑制了肾小管对 Na^+ 的重吸收和 K^+ 的排泄。茯苓酸可通过抑制类志贺毒素 II 型变异体 (SLT-IIe) 诱导肠黏膜微血管内皮细胞一氧化氮 (NO)、内皮素-1 (ET-1) 及血栓素 A_2 (TXA₂) 的过量分泌,缓解肠道微循环障碍,阻止

表 3 茯苓中挥发油类成分
Table 3 Volatile oils in *P. cocos*

编号	化合物	文献
150	樟脑 (camphor)	37
151	龙脑 (borneol)	37
152	新异薄荷醇 (neoisomenthol)	37
153	壬基苯酚 (nonyl phenol)	37
154	己醛 (hexanal)	38
155	4-甲基-1-异丙基-4-乙烯基-3-(1-甲基乙烯基)- 环己烯 [4-ethenyl-4-methyl-1-(propan-2-yl)- 3-(prop-1-en-2-yl)-cyclohexene]	38
156	壬酸 (nonanoic acid)	38
157	2-十一酮 (2-undecanone)	38
158	1,6-二甲基-4-(1-甲基乙基) 萘 [1,6-dimethyl- 4-(1-methylethyl)-naphthalene]	38
159	T-萘醇 (T-muurolool)	38
160	衣兰烯 (ylangene)	38
161	α -杜松烯 (α -cadinol)	38
162	D-杜松烯 (D-cadinene)	38
163	长叶烯 (D-longifolene)	38
164	榧烯醇 (torreyol)	38
165	橙花叔醇 (nerolidol)	38
166	α -二去氢菖蒲烯 (α -calacorene)	38
167	朱桉倍半萜 (valencene)	38
168	α -衣兰油烯 (α -muurolole)	38
169	1-b-红没药烯 (1-b-bisabolene)	38
170	(+)-香橙烯 [(+)-aromadendrene]	38
171	香树烯 (alloaromadendrene)	38
172	α -紫穗槐烯 (α -amorphene)	38
173	β -芹子烯 (β -selinene)	38
174	β -愈创木烯 (β -guaiene)	38
175	α -古巴烯 (α -copaene)	38
176	合金欢醇 (farnesol)	39
177	2,3-二甲基萘烷 (2,3-dimethyldecalin)	40
178	壬醛 (nonanal)	40
179	薄荷醇 (1-menthol)	40
180	麝香草酚 (thymol)	40
181	α -柏木醇 (α -cedrol)	40

血小板聚集, 避免微血栓形成, 从而达到治疗水肿病的效果^[51]。杨婷等^[52]建立上焦水饮内停大鼠模型, 观察心肺损伤指标, 发现茯苓可以明显降低肺通透指数、肺的干湿比及肌酸激酶含量并且增加血

清中白蛋白的含量, 这些指标证明茯苓能降低上焦水饮内停大鼠肺组织中水液潴留, 改善大鼠上焦水饮内停症状。

2.1.2 健脾和胃 脾胃湿热证是中医常见的证型, 而胃黏膜 AQP3、AQP4 的异常表达可能是其发病机制之一^[53]。倪文娟等^[54]筛选了茯苓三萜类利水成分, 发现去氢松香酸甲酯与 AQP1、AQP4、AQP5 结合的活性较强, 其或许是茯苓治疗脾胃湿热症的关键活性成分。张兵影等^[55]探讨茯苓水煎液、茯苓总三萜及茯苓多糖对饮食失节、过食肥甘所致的脾虚小鼠的作用, 发现茯苓总三萜对脾虚小鼠具有明显的恢复作用。经研究表明, 茯苓水煎液对脾气虚腹泻大鼠的小肠推进具有抑制作用^[56], 茯苓粗提物能抑制家兔离体空肠和盲肠平滑肌收缩运动, 使收缩张力和舒张张力减弱, 收缩振幅减小, 其剂量越大作用越强, 并呈量效关系^[57]。Xu 等^[58]研究证明 16 α -羟基松苓酸能够改善肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的结肠腺癌细胞 Caco-2 单层肠上皮屏障损伤, 并抑制磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 和蛋白激酶 B (Akt) 的激活, 从而通过激活糖皮质激素受体 (GR) 以减弱下游核转录因子- κ B 抑制蛋白 (I κ B) 和核因子- κ B (NF- κ B) 磷酸化, 改善肠屏障功能。

2.1.3 宁心安神 《景岳全书》记载茯苓: “味甘淡, 气平……能利窍去湿。利窍则开心益智, 导浊生津; 去湿则逐水燥脾, 补中健胃。祛惊痫……”^[59]。表明茯苓具有益智、宁心安神的作用。经现代药理学研究, 茯苓总三萜可延长青霉素诱发大鼠痫性放电潜伏期, 减少痫波发放频率, 降低放电最高波幅, 明显抑制阵发性去极化漂移形成, 从而达到抗惊厥的作用, 其机制可能与抑制谷氨酸诱导的升钙作用有关^[60]。Gao 等^[61]研究发现茯苓三萜酸可增加 γ -氨基丁酸 A 型受体 (GABA_A) 受体的 α 和 β 亚基蛋白水平, 降低 γ 亚基蛋白水平, 下调谷氨酸和天冬氨酸的水平, 降低了运动能力, 从而达到抗惊厥和催眠的作用, 其机制可能与谷氨酸脱羧酶-65 (GAD65) 和 GABA 的表达有关。徐煜彬等^[62]研究茯苓及其拆分组分对东莨菪碱所致小鼠记忆障碍, 发现茯苓水煎液、醋酸乙酯组分、石油醚组分、粗多糖组分及精制多糖组分均可缩短小鼠到达平台的睡眠潜伏期, 并降低小鼠大脑乙酰胆碱酯酶活性, 即阐明了茯苓可以改善学习记忆和镇静催眠作用。茯苓水提取物可以明显降低染铅小鼠体内血铅和骨铅的水平, 并且抑制小鼠大脑皮层和海马区 Fas 抗

原表达,从而改善脑功能记忆^[63]。此外,茯苓多糖具有协同戊巴比妥的中枢神经系统抑制作用,因而发挥镇静催眠的功效^[64]。

2.2 基于拓展功效的药理作用

2.2.1 抗肿瘤作用 茯苓酸是茯苓三萜类的重要组成部分之一,可以激活多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖并诱导其凋亡^[65]。Ling 等^[66]研究表明茯苓酸还能够下调基质金属蛋白酶-9 的表达,抑制乳腺癌细胞的迁移,其机制与 NF- κ B 信号通路有关。此外,茯苓酸能够抑制人肾癌细胞增殖和迁移,可能与抑制 Wnt 信号通路促进细胞凋亡有关^[67]。Mizushima 等^[68]研究发现去氢土莫酸和去氢依布利酸可能是 DNA 拓扑异构酶的抑制剂,可阻止人胃癌 NUGC-3 细胞的生长,并且使细胞停止在细胞周期的 G₁ 期,因而可以将其应用于癌症的治疗。25-甲基茯苓新酸 A、16-去氢茯苓新酸 B 及茯苓新酸 C 对皮肤肿瘤的生长具有抑制作用^[5,20]。Lee 等^[36]在茯苓菌核中提取的三萜类、二萜类以及甾醇类化合物对肺腺癌细胞系均具有细胞毒性,其机制可能是通过诱导细胞凋亡,使 Bax 表达升高,促进 Caspase-3 活化并引起线粒体紊乱而发挥细胞毒作用。

2.2.2 免疫调节作用 茯苓不仅能够增强非特异性免疫系统,还能提高特异性免疫系统。经研究证明,茯苓多糖可促进小鼠外周血免疫球蛋白 IgA、IgG 和 IgM 的生物合成,且存在剂量-效应关系,作用随茯苓多糖浓度的增大而增强^[69]。茯苓多糖 PCP-I 作为一种佐剂,能够显著增强炭疽保护性抗原特异性体液免疫和细胞免疫,还能够诱导树突状细胞上调 CD80、MHC-II 分子,促进抗原呈递^[33]。Wu 等^[34]从茯苓菌核中分离出一种新的多糖 PCP-II,可提高流感疫苗免疫小鼠的抗原特异性抗体水平,促进脾细胞增殖,刺激树突状细胞和巨噬细胞产生白细胞介素-12p70 (IL-12p70) 和 TNF- α ,还能明显诱导抗 HBsAg 的抗体,产生强大和持久的免疫。经研究证明,茯苓多糖还可以增加 NO、IL-2、IL-6、IL-17A、TNF 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 水平,并且明显增加 Toll 样受体 4 (TLR4)、髓样分化因子 88 (MyD88)、肿瘤坏死因子受体相关因子-6 (TRAF-6)、p-NF- κ B、p-c-JUN 表达,从而通过 TLR4/TRAF6/NF- κ B 信号途径增强肺癌免疫调节作用^[70]。倪付勇等^[23]研究茯苓非糖成分的抗补体活性,表明齐墩果酸、乌苏酸、猪苓酸 C、土莫酸、去氢土莫酸、3-

表-去氢土莫酸、茯苓酸、去氢茯苓酸、松苓新酸对经典的补体激活具有不同程度的抑制作用。此外,茯苓酸可以抑制 IL-2 和 IFN- γ 的分泌,以影响心肌细胞凋亡和细胞毒 T 细胞对靶细胞的杀伤,进而发挥抗心脏移植性排斥作用^[71]。

2.2.3 抗炎作用 茯苓酸可通过下调诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧化酶-2 (COX-2) 的表达,抑制 NO 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 的生成,从而发挥抗炎作用^[72]。茯苓酸还可以抑制脂多糖诱导的心肌细胞炎症和凋亡,其机制可能是通过抑制细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 和 p38 途径^[73]。Cai 等^[74]研究发现 29-羟基猪苓酸 C 和猪苓酸 C 通过抑制 iNOS 的表达从而降低 NO 水平,达到抗炎的效果,其机制可能与激活蛋白-1 信号通路的阻断有关。赵强强^[75]对茯苓多糖进行盐提和水提,并证明两者均能够明显抑制炎症。茯苓多糖对棉球所致大鼠皮下肉芽肿形成有抑制作用,同时低剂量下也能抑制二甲苯所致的小鼠耳肿,可能与其活化 T 细胞、增强巨噬细胞的吞噬能力有关^[76]。

2.2.4 抗氧化、抗衰老作用 茯苓常用于美容、抗衰老,被认为是通过健脾渗湿而发挥作用^[77]。而现代药理学研究表明,茯苓多糖能不同程度增加血清中超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛含量,从而达到抗衰老的目的^[78]。陈怡等^[79]发现茯苓三萜类化合物可以抑制酪氨酸酶的活性,治疗黄斑,从而达到美白的效果。茯苓酸可以通过调节与自噬有关的蛋白质,降低衰老细胞中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 磷酸化和 p70S6K 的水平,负调节胰岛素样生长因子 1 信号通路,从而诱导细胞自噬以延缓衰老^[80]。梁亦龙等^[81]以果蝇为动物模型,通过测定超氧化物歧化酶活性、过氧化氢酶活性和丙二醛含量,表明茯苓多糖可以提高果蝇的抗氧化能力,抑制脂质过氧化,延长果蝇寿命。

2.2.5 降血糖、调血脂作用 经研究证明茯苓胞外多糖可显著促进高胰岛素抵抗的肝癌 HepG2 细胞葡萄糖消耗,加速其糖原合成,并且在适宜浓度时,还可以抑制 α -葡萄糖苷酶活性^[82]。茯苓水不溶性多糖能够增加肠道中丁酸盐水平,上调回肠黏膜蛋白和紧密连接蛋白的表达,而改善肠道黏膜完整性,其机制主要通过调节肠道菌群,改善糖脂代谢,减轻炎症和肝脏脂肪病变^[83]。Li 等^[84]指出茯苓醇提物和去氢土莫酸、去氢松苓酸可以增加胰岛素敏感性来降低血糖,但与过氧化物酶增殖物激活受体 γ

(PPAR- γ) 的激活无关。乙酰依布利酸、茯苓新酸 D、猪苓酸 C 等可以增强葡萄糖摄取的刺激活性和胰岛素敏化活性^[19]。此外, 茯苓酸可以诱导葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的表达, 并刺激 GLUT4 从细胞内小泡重新分布到脂肪细胞的质膜上, 上调胰岛素受体底物 1 (IRS-1)、蛋白激酶 B (Akt) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化水平, 还可以诱导分化脂肪细胞中三酰甘油的积累和抑制脂肪分解作用^[85]。

2.2.6 其他作用 茯苓还有保肝、抗遗传损伤、保护心脏等功效。研究表明, 茯苓多糖能够降低血清肝酶、乳酸脱氢酶和血液中的炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-6 水平, 并且使 NF- κ Bp65、I κ B α 表达下调, 从而对醋氨酚所导致小鼠肝损伤具有保护作用^[86]。张志军等^[87]研究发现茯苓多糖可以抑制 DNA 加合物的产生, 说明其具有抗遗传损伤的作用。茯苓多糖能够抑制大鼠心肌肥厚的发生、改善心肌肥厚大鼠的血流动力学、增强心肌收缩功能、改善心肌舒张功能和增加心肌肥厚大鼠的心输出量^[88]。李桂芹等^[89]探讨茯苓成分的生物活性, 发现去氢松苓酸、多孔草酸 C、去氢茯苓酸、土莫酸具有神经伸展促进活性, 并证实了羊毛甾烷二烯三萜型可以用于治疗神经疾病。

3 茯苓 Q-marker 预测分析

中药 Q-marker 是指存在于中药材和中药产品 (中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等) 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, 作为反映中药安全性和有效性的标志性物质进行质量控制, 也是质量追溯体系建设和质量风险管理体系的依据^[90]。因而, 本文

基于中药 Q-marker 的概念, 从亲缘学与化学成分特有性、传统药效、传统药性、化学成分可预测性、不同加工方法的影响等几个方面对茯苓 Q-marker 进行预测。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的茯苓 Q-marker 预测分析

茯苓是寄生于松科植物根茎部位的多孔菌科真菌, 含有多种化学成分, 三萜类化合物为其主要成分之一, 目前已从茯苓中分离三萜类成分一百余种。三萜类是茯苓的重要次生代谢产物, 也是茯苓药效的物质基础, 因而其作为 Q-marker 的筛选具有重要意义。茯苓三萜类化合物的生物合成由甲戊二羟酸 (MVA) 途径合成, 以乙酰辅酶 A 为原料, 进一步合成 MVA, 再经转化成焦磷酸异戊烯酯 (IPP) 和焦磷酸 γ,γ -二甲基烯丙酯 (DMAPP), 两者经法尼基焦磷酸合成酶 (FPS) 催化生成法呢基焦磷酸 (FPP), 接着在鲨烯合酶 (SQS) 的催化下合成鲨烯, 进而转化为茯苓三萜^[91]。茯苓中三萜类化合物可能的生物合成途径见图 3。

药用植物次生代谢产物的形成不但与其个体发育过程密切相关, 其化学成分还与生存的地理环境有关。李珂等^[92]采用 UPLC-UV-MS 方法对 16 个不同产地不同药用部位的茯苓进行测定分析, 不同产地和药用部位茯苓三萜成分含量有明显差异。邬兰等^[93]通过反相高效液相色谱蒸发光散射法测定 12 个产地的茯苓酸含量, 发现各产地茯苓酸含量差异较大, 且野生茯苓药材有效成分含量明显高于栽培茯苓药材。因而, 从茯苓有效成分的含量受地理环境的影响分析可知, 茯苓三萜类化合物应作为

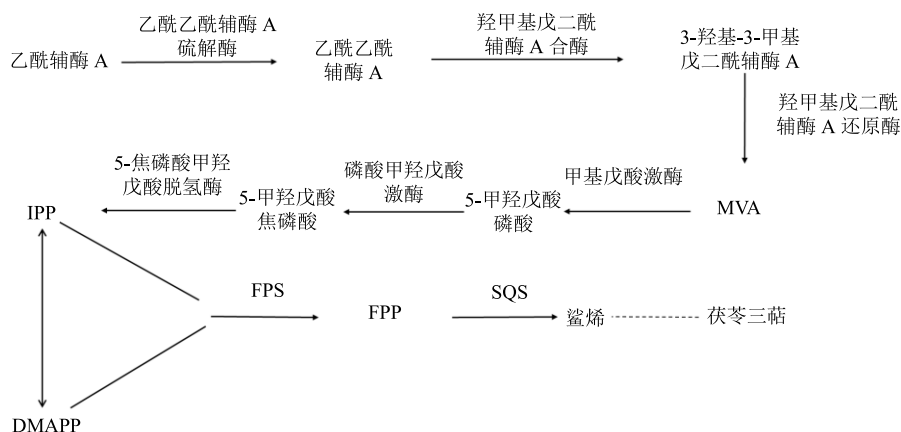


图 3 茯苓三萜类化合物的生物合成途径

Fig. 3 Biosynthesis pathways of triterpenes in *P. cocos*

Q-marker 的选择参考。

3.2 基于传统药效的茯苓 Q-marker 预测分析

中药药效是中药有效性的核心内容,对中药的临床使用具有重要的意义,应作为 Q-marker 筛选的重要依据。《名医别录》记载茯苓“止消渴、好睡、大腹、淋沥、膈中痰水、水肿、淋结,开胸膈、调脏气、伐肾邪、长阴、益气力、保神守中”^[94]。说明茯苓具有利水渗湿、安神定志、止渴化痰、开胃益气的作用。在现代药理学研究中,“利水渗湿”主要体现在茯苓四环三萜类化学结构与醛固酮受体拮抗剂结构类似,抑制肾小管对 Na^+ 的重吸收和 K^+ 的排泄,有利于尿液的排出^[49-50]。肖洪贺等^[95]研究表明茯苓提取物对小肠痉挛性收缩具有抑制作用,延缓胃肠功能亢进小鼠的胃排空和小肠推进,有利于治疗胃肠道疾病,并且预测此提取物为三萜类成分。由以上分析可知,茯苓中三萜类化学成分与传统功效相符,是茯苓传统药效的物质基础,应作为茯苓 Q-marker 筛选的重要参考依据。

3.3 基于传统药性的茯苓 Q-marker 预测分析

药性是中药的特有属性,反映了中药的本质特征,应作为 Q-marker 的筛选参考。《汤液本草》曰:“茯苓,气平,味淡。味甘而淡,阳也。无毒”^[96]。结合中医药性理论,甘味的物质基础应具有甘味的味觉特征及功能属性。于培明等^[97]探讨甘味药的药性理论发现甘味中药大多含有糖类、皂苷、脂肪、维生素、蛋白质、甾醇、氨基酸等。而根据现代药理学研究^[98],茯苓对脾虚水湿内停动物利水作用主要通过其利尿作用来实现,并且以三萜类为主要成分的醋酸乙酯组分和茯苓多糖可能为其“甘”味物质基础,醋酸乙酯组分可能也为其淡味的物质基础。因此,茯苓中三萜类及多糖类成分均可作为 Q-marker 筛选的参考依据。

3.4 基于化学成分可测性的茯苓 Q-marker 预测分析

化学成分的可测性也是 Q-marker 筛选的重要参考依据。丁岗等^[99]建立茯苓中三萜酸成分的指纹图谱,并用 LC/MS 方法指认出土莫酸、去氢土莫酸、3-表去氢土莫酸、猪苓酸 C、3 β -乙酰氧基-16 α -羟基羊毛甾-8,24-二烯-21-酸、茯苓酸、去氢茯苓酸、3 β -羟基-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-21-酸、3 β -羟基-羊毛甾-8,24-二烯-21-酸共 9 种成分。钱琪^[100]采用 UPLC-QTOF-MS/MS 方法定量分析大鼠体内茯苓新酸 B、去氢土莫酸、茯苓新酸 A、猪苓酸 C、茯苓新酸 AM、去氢茯苓酸、茯苓酸、松苓新酸 8 种

成分,且应用于药动学研究。王妍妍等^[101]用 HPLC 法一测多评茯苓中 4 种三萜酸的含量,发现各批茯苓中 4 种成分均存在,验证了此方法的准确性。Alatengqimuge 等^[102]建立了一种高效液相色谱-紫外检测方法,测定大鼠血浆中茯苓酸的浓度,为茯苓酸在临床药动学研究中的评价提供了依据。张靓琦等^[103]采用超高效液相色谱法同时测定茯苓中去氢土莫酸、土莫酸、猪苓酸 C、3-表去氢土莫酸、去氢茯苓酸、茯苓酸的含量。综合分析,茯苓三萜类化学成分与其药效密切相关,并且可采用色谱法进行定量分析,可作为 Q-marker 的筛选指标。

3.5 基于不同加工方法的茯苓 Q-marker 预测分析

中药的疗效与其质量有关。不同的加工方法会影响中药内部化学成分的含量,选择适宜的加工方法对保证中药的质量具有重要意义。茯苓的传统加工方法为“发汗”,后来又衍生出水蒸气蒸制、高压蒸制等一系列方法。但经过研究发现不同加工方法对茯苓中三萜类、多糖类等化学成分含量的影响较大。李习平等^[104]研究了不同加工方法对茯苓及茯苓皮中茯苓酸含量的影响,发现茯苓皮中茯苓酸的含量大于茯苓,且经蒸制后两者的含量均明显降低,其中生切品>传统法蒸品>高压蒸品。因而,茯苓酸可作为不同加工条件下茯苓 Q-marker 的筛选指标。

3.6 基于不同配伍中表达成分的 Q-marker 预测分析

茯苓功效广泛,与适宜的药物配伍,不论寒、温、风、湿诸疾,都能发挥其独特功效。茯苓常与补益药、清热药、化痰药、解表药、化湿药等配伍,主要发挥利水消肿、健脾渗湿、宁心安神、渗利痰浊作用^[105]。茯苓常与桂枝、泽泻、猪苓等配伍,具有利水消肿、健脾渗湿的功效;与酸枣仁、生甘草、知母等配伍,具有宁心安神的作用;与半夏、大枣、桂枝等配伍,能发挥渗利痰浊作用^[106]。综合以上分析,茯苓多糖及三萜成分均具有以上功效,故可将这些成分作为方剂配伍 Q-marker 筛选的参考。中药配伍理论是中医药理论的核心内容,且被应用于临床,以多种 Q-marker 作为质量控制的指标更有意义。

4 结语与展望

茯苓作为我国传统的药食同源植物,应用历史悠久,疗效确切,具有广阔的开发利用价值。目前,茯苓野生资源匮乏,市场上流通的茯苓产品主要以人工栽培为主,但菌种选育、栽培、加工等因素导致其质量参差不齐,因而需建立科学、合理的质量控制和评价方法,有利于对茯苓的质量进行全面地

控制与评价, 并且对指导茯苓资源的合理利用及茯苓种植业的健康发展具有深远的现实意义。本文对茯苓的三萜类、多糖类、甾醇类、挥发油、蛋白质等化学成分及利水渗湿、健脾和胃、宁心安神、抗肿瘤、免疫调节、抗炎等药理作用进行综述, 并基于 Q-marker 的概念, 从茯苓化学成分特有性、传统药效、传统药性、化学成分可测性等几个方面, 并结合三萜类成分的生源途径, 对茯苓的 Q-marker 成分进行预测分析, 为茯苓 Q-marker 的筛选和确定提供理论依据, 为茯苓的质量控制和品质评价提供新思路。

参考文献

- [1] 王 萌, 张 毅, 李金田. 从《神农本草经》论茯苓在经方中的应用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(8): 1149-1151.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [3] 郑 艳, 杨秀伟. 中药材规范化种植茯苓化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(1): 44-50.
- [4] 韩小娟, 罗建光, 陆园园, 等. HPLC-DAD-ESI-MSⁿ 法鉴定茯苓中的三萜成分 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(4): 290-293.
- [5] Akihisa T, Uchiyama E, Kikuchi T, et al. Anti-tumor-promoting effects of 25-methoxyporicic acid A and other triterpene acids from *Poria cocos* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(10): 1786-1792.
- [6] 王 帅, 姜艳艳, 朱乃亮, 等. 茯苓化学成分分离与结构鉴定 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(12): 841-844.
- [7] 李 慧, 黄 帅, 单连海, 等. 茯苓皮中三萜酸类成分的研究 [J]. 华西药学杂志, 2016, 31(1): 6-10.
- [8] 王利亚, 万惠杰. 茯苓化学成分的研究 [J]. 中草药, 1998, 29(3): 145-148.
- [9] 王宏侠. 茯苓不同药用部位化学成分分析及赤茯苓质量标准研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [10] 邹叶廷, 徐金娣, 龙 芳, 等. 整合 UPLC-QTOF-MS/MS 全扫描和模拟 MRM 方法综合评价茯苓乙醇提取物与后续乙酸乙酯萃取物三萜酸类组分化学一致性 [J]. 药学学报, 2019, 54(1): 130-137.
- [11] 董红敬. 茯苓皮三萜提取物化学成分及抗肿瘤活性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [12] Nukaya H, Yamashiro H, Fukazawa H, et al. Isolation of inhibitors of TPA-induced mouse ear edema from *Hoelen*, *Poria cocos* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44(4): 847-849.
- [13] Tai T, Akita Y, Kinoshita K, et al. Anti-emetic principles of *Poria cocos* [J]. *Planta Med*, 1995, 61(6): 527-530.
- [14] 王坤凤. 茯苓化学成分及质量控制方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [15] 杨鹏飞. 桂枝茯苓胶囊及其单味药茯苓化学成分和生物活性研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [16] Zheng Y, Yang X W. Two new lanostane triterpenoids from *Poria cocos* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(3/4): 323-328.
- [17] Kikuchi T, Uchiyama E, Ukiya M, et al. Cytotoxic and apoptosis-inducing activities of triterpene acids from *Poria cocos* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(2): 137-144.
- [18] Zheng Y, Yang X W. Poriacosones A and B: Two new lanostane triterpenoids from *Poria cocos* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(7/8): 645-651.
- [19] Chen B, Zhang J, Han J, et al. Lanostane triterpenoids with glucose-uptake-stimulatory activity from peels of the cultivated edible mushroom *Wolfiporia cocos* [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(26): 7348-7364.
- [20] Akihisa T, Nakamura Y, Tokuda H, et al. Triterpene acids from *Poria cocos* and their anti-tumor-promoting effects [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(6): 948-953.
- [21] Tai T, Shingu T, Kikuchi T, et al. Triterpenes from the surface layer of *Poria cocos* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39(5): 1165-1169.
- [22] Li S, Wang Z, Gu R, et al. A new epidioxo-tetracyclic triterpenoid from *Poria cocos* Wolf [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(15): 1712-1717.
- [23] 倪付勇, 谢 雪, 温建辉, 等. 茯苓非多糖类化学成分抗补体活性 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2529-2533.
- [24] 杨鹏飞, 刘 超, 王洪庆, 等. 茯苓的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6): 1030-1033.
- [25] 牛 爽, 郝利民, 赵树欣, 等. 茯苓多糖的研究进展 [J]. 食品科学, 2012, 33(13): 348-353.
- [26] 丁 琼, 张俐娜, 张志强. 茯苓菌丝体多糖的分离及结构分析 [J]. 高分子学报, 2000, 31(2): 224-227.
- [27] 张俐娜, 丁 琼, 张平义, 等. 茯苓菌核多糖的分离和结构分析 [J]. 高等学校化学学报, 1997, 18(6): 990-993.
- [28] 李云桥, 侯晓华, 王艺峰, 等. 化学修饰的茯苓 β -D-葡聚糖结构与抗胃腺癌活性的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(15): 1277-1283.
- [29] 林雨露, 张俐娜, 金 勇, 等. 人工培养菌种茯苓菌丝体多糖的分离、组成和分子量 [J]. 高分子学报, 2003, 34(1): 97-103.
- [30] Wang Y, Zhang M, Ruan D, et al. Chemical components and molecular mass of six polysaccharides isolated from the sclerotium of *Poria cocos* [J]. *Carbohydr Res*, 2004, 339(2): 327-334.
- [31] Huang Q, Jin Y, Zhang L, et al. Structure, molecular size and antitumor activities of polysaccharides from *Poria cocos* mycelia produced in fermenter [J]. *Carbohydr*

- Polym*, 2007, 70(3): 324-333.
- [32] Wang Y, Zhang L. Chain conformation of carboxymethylated derivatives of (1→3)- β -D-glucan from *Poria cocos* sclerotium [J]. *Carbohydr Polym*, 2006, 65(4): 504-509.
- [33] 刘 坤. 茯苓多糖 PCP-I 对炭疽保护性抗原的佐剂效应研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2017.
- [34] Wu Y, Li S, Li H, *et al.* Effect of a polysaccharide from *Poria cocos* on humoral response in mice immunized by H1N1 influenza and HBsAg vaccines [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.05.046.
- [35] Zhang W, Chen L, Li P, *et al.* Antidepressant and immunosuppressive activities of two polysaccharides from *Poria cocos* (Schw.) Wolf [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt B): 1696-1704.
- [36] Lee S, Lee S, Roh H S, *et al.* Cytotoxic Constituents from the sclerotia of *Poria cocos* against human lung adenocarcinoma cells by inducing mitochondrial apoptosis [J]. *Cells*, 2018, doi: 10.3390/cells7090116.
- [37] 廖 川, 杨迺嘉, 霍 昕, 等. 茯苓普通粉挥发性成分研究 [J]. 生物技术, 2008, 18(4): 54-56.
- [38] 张 洁, 刘建华, 武 晨, 等. 茯苓皮的挥发性成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18): 66-69.
- [39] 廖 川, 杨迺嘉, 刘建华, 等. 茯苓超微粉挥发性成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2365-2367.
- [40] 廖 川, 杨迺嘉, 刘建华, 等. 茯苓超微粉与普通粉挥发性成分的研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(12): 3024-3026.
- [41] 胡朝曦, 唐 霞, 肖 震, 等. 茯苓发酵液中蛋白质的电泳分离与质谱分析 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2269-2276.
- [42] 陈 蓉, 张 超, 顾 倩, 等. 柱前衍生-HPLC 法同时测定不同产地茯苓中 18 种氨基酸含量 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 297-303.
- [43] 林 夏, 何艳梅, 李家春, 等. 桂枝茯苓胶囊中三萜类成分 UPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2857-2862.
- [44] 胡 斌, 杨益平, 叶 阳. 茯苓化学成分研究 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 655-658.
- [45] 杨 丹, 程忠泉, 刘玉清, 等. 茯苓皮的化学成分研究 [J]. 安徽农业通报: 上半月刊, 2010, 16(19): 45-46.
- [46] 胡佳丽, 徐煜彬, 窦德强. 茯苓的脂溶性化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2014, 16(3): 192-194.
- [47] 季怀萍, 李 菁, 扬兴华. ICP-AES 同时测定茯苓中多种微量元素 [J]. 实用预防医学, 2007, 14(3): 876-877.
- [48] Wu Z L, Ren H, Lai W Y, *et al.* Scleroderma of *Poria cocos* exerts its diuretic effect via suppression of renal aquaporin-2 expression in rats with chronic heart failure [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 563-571.
- [49] 邓刚民, 许 津. 茯苓素: 一种潜在的醛固酮拮抗剂 [J]. 中国抗生素杂志, 1992, 17(1): 34-37.
- [50] 田 婷, 陈 华, 殷 璐, 等. 茯苓和茯苓皮水和乙醇提取物的利尿作用及其活性成分的分离鉴定 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(1): 57-62.
- [51] 周宏超, 高立云, 范光丽, 等. 茯苓酸对 SLT-IIe 诱导大鼠肠黏膜微血管内皮细胞分泌细胞因子的影响 [J]. 中国兽医科学, 2008, 38(10): 884-888.
- [52] 杨 婷, 徐 旭, 窦德强. 茯苓对上焦水饮内停大鼠的利尿作用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 1096-1099.
- [53] 陈更新, 劳绍贤, 黄志新, 等. 中药对脾胃湿热证患者胃黏膜水通道蛋白 3、4 基因表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(3): 199-202.
- [54] 倪文娟, 俞松林, 张莉华, 等. 茯苓三萜类成分利尿作用的虚拟筛选 [J]. 中国药业, 2019, 28(11): 40-43.
- [55] 张兵影, 薛志强, 邓建新, 等. 茯苓健脾作用活性部位的研究 [J]. 菌物研究, 2007, 5(2): 110-112.
- [56] 张晓丹, 许嗣立, 贾 波, 等. 白术茯苓与白术茯苓汤对脾气虚腹泻大鼠模型胃肠形态及水液代谢的影响 [J]. 四川中医, 2014, 32(3): 61-64.
- [57] 王 军, 韩金峰, 程会昌, 等. 茯苓粗提物对家兔离体空肠和盲肠张力的影响 [J]. 江苏农业科学, 2015, 43(3): 196-197.
- [58] Xu H, Wang Y, Jurutka P W, *et al.* 16 α -Hydroxytriametrenolic acid from *Poria cocos* improves intestinal barrier function through the glucocorticoid receptor-mediated PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(39): 10871-10879.
- [59] 李明玉, 徐煜彬, 徐志立, 等. 茯苓改善学习记忆及镇静催眠作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(5): 25-26.
- [60] 张琴琴, 王明正, 王华坤, 等. 茯苓总三萜对青霉素诱发惊厥模型海马氨基酸含量的影响 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(2): 279-280.
- [61] Gao Y, Yan H, Jin R, *et al.* Antiepileptic activity of total triterpenes isolated from *Poria cocos* is mediated by suppression of aspartic and glutamic acids in the brain [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(11): 2528-2535.
- [62] 徐煜彬, 徐志立, 李明玉, 等. 茯苓及其化学拆分组分学习记忆及镇静催眠的性味药理学研究 [J]. 中草药, 2014, 45(11): 1577-1584.
- [63] 卢建中, 喻 萍, 吕毅斌, 等. 茯苓提取物对铅致记忆损伤及相关抗原表达的影响 [J]. 毒理学杂志, 2006, 20(4): 224-226.
- [64] 赵天国. 茯苓多糖对小鼠镇静、催眠作用的研究 [J].

- 畜牧与饲料科学, 2017, 38(4): 73-74.
- [65] 江 薇. 茯苓酸通过激活多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶诱导人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 凋亡 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3861-3865.
- [66] Ling H, Zhang Y, Ng K Y, *et al.* Pachymic acid impairs breast cancer cell invasion by suppressing nuclear factor- κ B-dependent matrix metalloproteinase-9 expression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(3): 609-620.
- [67] 董建设, 赵俊峰, 张林超, 等. 茯苓酸通过 Wnt 信号通路对肾癌细胞生物学特性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2241-2244.
- [68] Mizushima Y, Akihisa T, Ukiya M, *et al.* A novel DNA topoisomerase inhibitor: Dehydroebriconic acid, one of the lanostane-type triterpene acids from *Poria cocos* [J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(4): 354-360.
- [69] 张志军, 冯 霞, 蒋 娟, 等. 茯苓多糖对小鼠血清 IgA、IgG 和 IgM 生物合成水平的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(11): 1213-1215.
- [70] Tian H, Liu Z, Pu Y, *et al.* Immunomodulatory effects exerted by *Poria cocos* polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF- κ B signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108709.
- [71] 李春雨, 刘宏宇, 张国伟, 等. 茯苓酸抗大鼠心脏移植急性排斥反应的实验研究 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2010, 17(2): 136-139.
- [72] Lee S R, Lee S, Moon E, *et al.* Bioactivity-guided isolation of anti-inflammatory triterpenoids from the sclerotia of *Poria cocos* using LPS-stimulated Raw264. 7 cells [J]. *Bioorg Chem*, 2017, doi: 10.1016/j.bioorg.2016.11.012.
- [73] Li F F, Yuan Y, Liu Y, *et al.* Pachymic acid protects H9c2 cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced inflammation and apoptosis by inhibiting the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2807-2813.
- [74] Cai T G, Cai Y. Triterpenes from the fungus *Poria cocos* and their inhibitory activity on nitric oxide production in mouse macrophages via blockade of activating protein-1 pathway [J]. *Chem Biodivers*, 2011, 8(11): 2135-2143.
- [75] 赵强强. 茯苓多糖的抗炎效果及其对小鼠免疫功能影响的初步研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [76] 侯安继, 彭施萍, 项 荣. 茯苓多糖抗炎作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19(3): 15-16.
- [77] 常富业. 茯苓抗衰、养生与美容作用论析 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5): 1107-1110.
- [78] 侯安继, 陈腾云, 彭施萍, 等. 茯苓多糖抗衰老作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(3): 10-11.
- [79] 陈 怡, 梁 伟, 郑思琦, 等. 茯苓三萜类化合物对酪氨酸酶的抑制作用 [J]. 新经济, 2016(Z1): 156.
- [80] Lee S G, Kim M M. Pachymic acid promotes induction of autophagy related to IGF-1 signaling pathway in WI-38 cells [J]. *Phytomedicine*, 2017, doi: 10.1016/j.phymed.2017.09.020.
- [81] 梁亦龙, 曾垂省, 王 允, 等. 茯苓多糖的抗氧化作用 [J]. 江苏农业科学, 2012, 40(7): 288-289.
- [82] 杨 瑾, 殷 智, 袁德培, 等. 液体发酵茯苓胞外多糖的体外降糖效果研究 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(11): 4955-4960.
- [83] Sun S S, Wang K, Ma K, *et al.* An insoluble polysaccharide from the sclerotium of *Poria cocos* improves hyperglycemia, hyperlipidemia and hepatic steatosis in ob/ob mice via modulation of gut microbiota [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(1): 3-14.
- [84] Li T, Hou C, Chang C L, *et al.* Anti-hyperglycemic properties of crude extract and triterpenes from *Poria cocos* [J]. *Evid Based Complmt Alter Med*, 2011, doi: 10.1155/2011/128402.
- [85] Huang Y C, Chang W L, Huang S F, *et al.* Pachymic acid stimulates glucose uptake through enhanced GLUT4 expression and translocation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648(1/3): 39-49.
- [86] Wu K, Fan J, Huang X, *et al.* Hepatoprotective effects exerted by *Poria cocos* polysaccharides against acetaminophen-induced liver injury in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.107.
- [87] 张志军, 黄雪梅, 胡昌军. 茯苓多糖抑制甲醛诱导小鼠血清 DNA 加合物的实验研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1824-1825.
- [88] 李 侠, 蒋长兴, 胡有东, 等. 茯苓多糖对异丙肾上腺素所致心肌肥厚大鼠心功能的影响 [J]. 中华损伤与修复杂志, 2014, 9(4): 367-371.
- [89] 李桂芹, 吴晓锋, 唐万侠. 茯苓化学成分及生理活性研究 [J]. 齐齐哈尔大学学报: 自然科学版, 2015, 31(4): 50-54.
- [90] 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.
- [91] Wang J R, Li Y Y, Liu D N, *et al.* Cloning and characterization of farnesyl diphosphate synthase gene involved in triterpenoids biosynthesis from *Poria cocos* [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 22188-22202.
- [92] 李 珂. 茯苓皮中三萜类化学成分的分离纯化、结构鉴定及茯苓药材指纹图谱的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [93] 邬 兰, 王金波, 邓媛媛, 等. HPLC-ELSD 法测定不同

- 产地茯苓中茯苓酸的含量 [J]. 中国药师, 2011, 14(11): 1568-1570.
- [94] 姜开运, 梁茂新. 茯苓潜在功用的发掘与利用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(9): 1838-1842.
- [95] 肖洪贺, 郭周全, 郑 戡, 等. 茯苓不同提取部位对小鼠胃肠运动功能的抑制作用研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(5): 679-683.
- [96] 陈卫东, 彭 慧, 王妍妍, 等. 茯苓药材的历史沿革与变迁 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 5032-5038.
- [97] 于培明, 田智勇, 林桂涛. 甘味药的药性理论及其配伍探讨 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 77-78.
- [98] 李 斌, 冉小库, 孙云超, 等. 茯苓对脾虚水湿内停大鼠的健脾利水药效物质研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(12): 1859-1867.
- [99] 丁 岗, 王振中, 章晨峰, 等. 茯苓中三萜酸类成分 HPLC 指纹图谱的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(10): 39-41.
- [100] 钱 琪. 茯苓类药材中茯苓三萜类化合物的药物代谢动力学研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [101] 王妍妍, 施晓艳, 张 越, 等. 一测多评法测定不同产地茯苓中 4 种三萜类成分的含量 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4899-4904.
- [102] Alatengqimuge Y, Yang X, Zheng Y, *et al.* LC analysis and pharmacokinetic study of pachymic acid after intravenous administration to rats [J]. *Chromatographia*, 2008, 67(9): 807-811.
- [103] 张靓琦, 贾 英, 罗 洁, 等. 超高效液相色谱法同时测定茯苓中去氢土莫酸等 6 种活性成分的含量 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(13): 1080-1083.
- [104] 李习平, 庞 雪, 周逸群, 等. 不同加工方法对茯苓及茯苓皮中茯苓酸含量的影响 [J]. 中国药师, 2015, 18(9): 1453-1455.
- [105] 郭 林. 基于数据挖掘技术的茯苓配伍规律研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [106] 苗婷婷. 茯苓在《金匱要略》中的配伍运用规律探析 [J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(11): 820-823.