

秦艽化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析

杨飞霞¹, 王 玉¹, 夏鹏飞^{1,2,3}, 杨蕊菁¹, 王玉霞¹, 张 建¹, 樊 秦¹, 赵 磊^{1,2,3*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学 甘肃省高校中藏药化学与质量研究省级重点实验室, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃省道地药材质量标准化技术与推广工程实验室, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 秦艽是我国传统的中药材, 功效独特且资源丰富, 在我国西北地区分布较为广泛。秦艽中含有多种化学成分, 主要有环烯醚萜类、木脂素类、黄酮类、三萜类、生物碱类等成分, 具有抗炎镇痛、保肝、抗病毒、抗肿瘤、免疫抑制、降压等活性。由于其化学成分种类多样且药理活性广泛, 可作为一种极具开发利用价值的药用植物。随着秦艽资源需求大增, 野生秦艽资源极度萎缩, 且秦艽药用基原众多、药用部位各异造成药材来源混杂, 造成药用成分不稳定及市场混乱, 质量标准亟待提高。在对秦艽资源现状、化学成分及药理作用分析的基础上, 结合质量标志物的概念, 从化学成分与传统药性、传统功效、临床疗效、不同配伍等多方面对秦艽质量标志物进行预测分析, 为秦艽质量评价体系的建立提供参考。

关键词: 秦艽; 质量标志物; 质量评价; 环烯醚萜; 木脂素; 抗炎; 镇痛; 保肝; 抗病毒; 抗肿瘤

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)10-2718-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.10.014

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Gentianae Macrophyllae Radix* and quality markers (Q-marker) prediction and analysis

YANG Fei-xia¹, WANG Yu¹, XIA Peng-fei^{1,2,3}, YANG Rui-jing¹, WANG Yu-xia¹, ZHANG Jian¹,
FAN Qin¹, ZHAO Lei^{1,2,3}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Key Laboratory of Chemistry and Quality for Traditional Chinese Medicines, College of Gansu Province, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3. Gansu Province Engineering Laboratory for TCM Standardization Technology and Popularization, Lanzhou 730000, China

Abstract: *Gentianae Macrophyllae Radix* is a Chinese medicinal material with unique efficacy and rich resources, which is widely distributed in northwest China. *Gentianae Macrophyllae Radix* contains a variety of chemical components, including iridoids, lignans, flavonoids, triterpenes, alkaloids, and other components, with anti-inflammatory and analgesic, liver protection, anti-virus, anti-tumor, immunosuppression, antihypertensive and other activities. Because of its various chemical components and wide range of pharmacological activities, it can be used as a kind of medicinal plant with great development and utilization value. With the great increase in the demand for *Gentianae Macrophyllae Radix* resources, the wild *Gentianae Macrophyllae Radix* resources are extremely shrinking. There are many medicinal sources of *Gentiana Macrophylla Radix*, and the medicinal parts are different, resulting in mixed sources of *Gentianae Macrophyllae Radix*. Not only the medicinal ingredients are unstable, the market chaos is also very serious, and the quality standard needs to be improved urgently. Based on the analysis of the present situation of *Gentianae Macrophyllae Radix* resources, chemical composition and pharmacological action, combined with the concept of quality markers, the quality markers of *Gentianae Macrophyllae Radix* were predicted and analyzed from the aspects of chemical composition and traditional medicinal properties, traditional efficacy, clinical efficacy, different compatibility and so on, in order to provide reference for the establishment of quality evaluation system of *Gentianae Macrophyllae Radix*.

收稿日期: 2020-01-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660577); 青海省藏药药理学和安全性评价研究重点实验室开发课题(2018-ZY-05); 甘肃省道地药材质量标准化技术与推广工程实验室开放基金项目(ddyc-2016-04); 甘肃省中医药管理局科研项目(G2K-2014-77)

作者简介: 杨飞霞(1996—), 女, 在读硕士, 从事中药药效物质基础与质量标准研究, Tel: 17794268160 E-mail: 1920733628@qq.com

*通信作者 赵 磊, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础与质量标准研究. Tel: (0931)8762539 E-mail: zzyhx@gszy.edu.cn

Key words: *Gentianae Macrophyllae Radix*; quality markers; quality evaluation; iridoids; lignans; anti-inflammation; analgesic; liver protection; anti-virus; anti-tumor

秦艽 *Gentianae Macrophyllae Radix* 为龙胆科植物秦艽 *Gentiana macrophylla* Pall.、麻花秦艽 *G. straminea* Maxim.、粗茎秦艽 *G. crassicaulis* Duthie ex Burk. 和小秦艽 *G. dahurica* Fisch. 的干燥根^[1], 是我国重要的传统中药之一, 始载于《神农本草经》, 列为中品, 其“味苦平, 主治寒热邪气, 寒湿风痹肢节痛, 下水利小便, 生山谷”。秦艽味苦, 性平、微寒, 归胃、肝、胆经, 以根入药, 具有祛风湿、清湿热、止痹痛、退虚热的功效, 用于治疗风湿痹痛、筋脉拘挛、骨蒸潮热、湿热黄疸等病症^[2]。

中药质量受采收时期、品种、产地、炮制、贮藏、配伍等多种因素的影响, 但对其质量评价的方法却比较单一, 特别是中药药效物质与基本属性的基础研究薄弱, 致使质量控制指标与中药的传统功效关联性不强、质量控制指标的专属性差、中药质量研究系统性差、重复性研究的现象严重, 因此不能有效解决从药材到成药全过程质量控制和发展的共性问题。国内外学者对秦艽的研究逐渐深入, 但在秦艽质量标准控制方面尚有所欠缺。针对中药生物属性、制造过程及配伍理论等自身医药体系的特点, 刘昌孝院士^[3]于 2016 年提出了中药质量标志物 (Q-marker) 新概念, 解析了 Q-marker 的定义和科学内涵, 并从 Q-marker 的有效性、特有性、传递与溯源、配伍环境及可测性 5 个方面对中药质量进行评价。本文在对秦艽化学成分、药理作用研究进展分析的基础上, 结合 Q-marker 的思路, 从秦艽成分特有性、有效性、传统功效、中药药性、配伍环境等不同方面探讨秦艽 Q-marker, 为秦艽品质评价和质量把控提供科学依据。

1 资源分布

《中国植物志》记载的龙胆科龙胆属秦艽组植物有 20 余种, 主要分布于欧亚大陆中部, 我国境内的 16 个种主要分布在以川西和藏东为中心的地势偏高地区^[4-6]。由于秦艽组植物喜潮湿和阴凉气候, 且耐寒耐旱, 故多生长在山地草场、高山草甸、林缘及灌木丛中, 分布于海拔 1 500~4 500 m 的高原地带。其中秦艽是秦艽组植物分布最广的种, 位于黄土高原及青藏高原东部, 甘肃、陕西、四川、山西等省是秦艽的主要产区。小秦艽的分布范围也

较为广泛, 主要分布在宁夏的六盘山、香山、南华山、固原等地; 甘肃的古浪、临潭、舟曲、卓尼、武威等地; 新疆的塔城、伊犁、清河、和田等地; 在内蒙古的赤峰、石拐、西林郭勒盟等地也可见小秦艽的分布。麻花秦艽在我国西北地区集中分布, 主要分布在海拔较高的地区, 如青海的玉树、互助、清水河、甘德、班玛、乐都等地; 甘肃的榆中、天祝、古浪、夏河、玛曲、岷县等地; 四川的茂县、马尔康等地均有麻花秦艽分布。粗茎秦艽主要分布在我国西南地区, 在云南的大理、丽江、昭通等地; 贵州的威宁、盘县、水城等地; 西藏的左贡、芒康、邦达等地均有粗茎秦艽分布。通过对古籍文献中秦艽资源分布的解析也可判断出秦艽主要的分布区, 《本草纲目》^[7]云: “秦艽出秦中, 以根作罗纹交纠者佳。故名秦艽、秦紉”, 其中秦中现为甘肃省定西一带。《唐本草》^[8]记载: “今出泾州、鄜州、岐州者良”, 其中泾州现为甘肃省平凉市泾川县一带。《新唐书·地理志》^[9]记载了“陇西郡贡秦艽”, 陇西郡在现今甘肃陇西地区。以上古籍文献对秦艽原植物均有记载, 结合古代和现代相关研究提示我国西北地区为秦艽的主要分布区域。

2 化学成分

秦艽中含有多种化学成分, 主要有环烯醚萜类、木脂素类、黄酮类、三萜类、生物碱类等成分, 还有甾体、多糖及微量元素等化合物。

2.1 环烯醚萜类

根据环烯醚萜母核中环戊烷环的 C7-C8 键是否发生断裂又可以将环烯醚萜类分为裂环环烯醚萜类和环烯醚萜类。

2.1.1 裂环环烯醚萜类 裂环环烯醚萜苷元的结构特点为 C-7 和 C-8 处断键成裂环状态, C-7 断裂后还可与 C-11 形成六元内酯结构。其主要分布于龙胆属植物中, 且药理活性较强。目前已从秦艽中分离鉴定出的裂环环烯醚萜类共有 43 种, 结构见图 1, 化合物名称及取代基见表 1。

2.1.2 环烯醚萜类 环烯醚萜苷元碳架部分由 10 个碳组成, C-4 位多连甲基或羧基、羧酸甲酯、羟甲基, 又称为 C-4 位有取代基的环烯醚萜苷。目前已从秦艽中分离鉴定出 10 个环烯醚萜类化合物, 结构见图 2, 化合物名称及取代基见表 2。

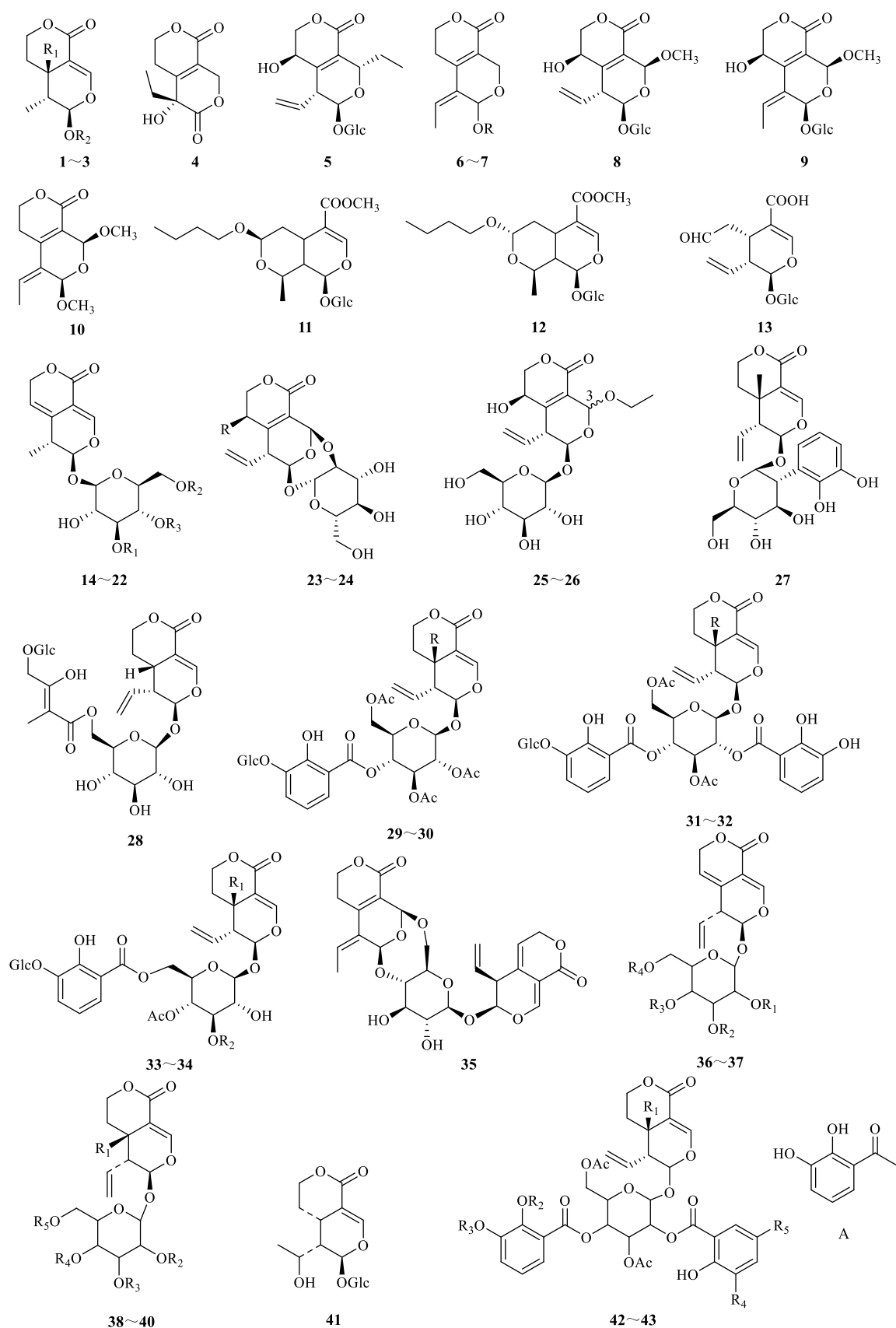


图1 秦艽中裂环烯醚萜类化合物结构

Fig. 1 Structures of iridoid terpenes in *Gentianae Macrophyllae Radix*

表 1 秦艽中裂环烯醚萜类成分

Table 1 Iridoid terpenoids from *Gentianae macrophyllae Radix*

编号	化合物	取代基	参考文献
1	獐牙菜苦苷 (swertiamarin)	$R_1 = OH, R_2 = Glc$	10-12
2	獐牙菜苷 (sweroside)	$R_1 = H, R_2 = Glc$	10,13-16
3	swertiapunimarin	$R_1 = H, R_2 = Glc^{6-1}Glc$	13
4	(<i>R</i>)-gentiolacton	—	10
5	6 β -hydroxy-swertiajaposide A	—	10
6	swerimilegenin H	$R = H$	10
7	swerimilegenin I	$R = CH_3$	10
8	qinjiaoside A	—	15,17
9	qinjiaoside B	—	17
10	(<i>Z</i>)-5-ethylidene-3,4,5,6-tetrahydro- <i>cis</i> -6,8-dimethoxy-1 <i>H</i> ,8 <i>H</i> -pyrano [3,4- <i>c</i>] pyran-1-one	—	18
11	7(<i>R</i>)- <i>n</i> -butyl-morroniside	—	11
12	7(<i>S</i>)- <i>n</i> -butyl-morroniside	—	11
13	马钱子酸 (secologanic acid)	—	19
14	龙胆苦苷 (gentiopicroside)	$R_1 = R_2 = R_3 = H$	10-11,13,20
15	6'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl gentiopicroside	$R_1 = R_3 = H, R_2 = Glc$	10-11,13,20
16	6'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranosyl gentiopicroside	$R_1 = R_3 = H, R_2 = Xyl$	10
17	olivieroside C/3'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl gentiopicroside	$R_1 = Glc, R_2 = R_3 = H$	10,12
18	scabran G3	$R_1 = R_3 = H, R_2 = Glc^{6-1}Glc^{6-1}Glc$	10
19	scabran G4	$R_1 = R_3 = H, R_2 = Glc^{6-1}Glc^{6-1}Glc^{6-1}Glc$	10
20	4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl gentiopicroside	$R_1 = R_2 = H, R_3 = Glc$	17
21	6'- <i>O</i> -acetylgentiopicroside	$R_1 = R_3 = H, R_2 = Ac$	11,20
22	3'- <i>O</i> -acetylgentiopicroside	$R_1 = Ac, R_2 = R_3 = H$	20
23	龙胆苦苷 A (gentiananoside A)	$R = OH$	10
24	龙胆苦苷 B (gentiananoside B)	$R = H$	10
25	龙胆苦苷 C (gentiananoside C)	3 α	10
26	龙胆苦苷 D (gentiananoside D)	3 β	10
27	2'- <i>O</i> -(2,3-hydroxyl-benzoyl)-sweroside	—	11
28	6'- <i>O</i> -(2-hydroxyl-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-benzoyl)-sweroside	—	11
29	三叶苷 (trifloroside)	$R = H$	13
30	牛黄苷 (rindoside)	$R = OH$	13
31	大叶皂苷 A (macrophyllside A)	$R = H$	13,19
32	大叶皂苷 B (macrophyllside B)	$R = OH$	13
33	延胡索苷 A (gentiastraminoside A)	$R_1 = R_2 = H$	19
34	延胡索苷 B (gentiastraminoside B)	$R_1 = OH, R_2 = Ac$	19
35	龙胆苷 (gentimacroside)	—	18
36	6'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -acetyl-gentiopicroside	$R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = Ac$	21
37	tetra-acetyl-gentiopicroside 3'-acetylsweroside	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = Ac$	21
38	3'-acetylsweroside	$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = Ac$	21
39	6'- <i>O</i> -(2,3-dihydroxyl-benzoyl)-sweroside	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = A$	21
40	2'-(<i>o,m</i> -phenylglycin) sweroside	$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = A$	21
41	8-hydroxy-10-hydrosweroside	—	21
42	isomacrophyllside	$R_1 = R_3 = R_5 = H, R_2 = Glc, R_4 = OH$	21
43	2'-gentisoly gelidoside	$R_1 = R_5 = OH, R_2 = H, R_3 = Glc$	21

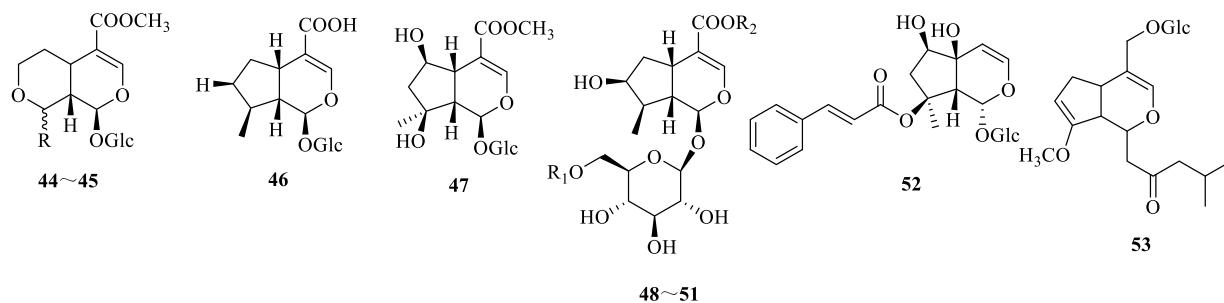


图 2 秦艽中环烯醚萜类化合物结构

Fig. 2 Structures of iridoid terpenes in *Gentianae macrophyllae Radix*

表 2 秦艽中环烯醚萜类成分

Table 2 Iridoid terpenoids from *Gentianae macrophyllae Radix*

编号	化合物	取代基	参考文献
44	金吉苷 (kingside)	R = α -CH ₃	12
45	<i>epi</i> -kigiside methyl ester	R = β -CH ₃	12
46	11- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl loganoate	—	15
47	山梔苷 (shanzhiside)	—	22
48	qinjiaoside C	R ₁ = α -xyl, R ₂ = H	17
49	马钱苷酸 (loganic acid)	R ₁ = R ₂ = H	11,17-18,20
50	6'- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl loganic acid	R ₁ = Glc, R ₂ = H	17
51	马钱苷 (loganin)	R ₁ = H, R ₂ = CH ₃	12,19
52	哈巴俄苷 (harpagoside)	—	14
53	deglucoserrulatoside	—	21

2.2 三萜类

三萜类 (triterpenoids) 化合物是一类母核有 30 个碳原子、基本碳骨架数由 6 个异戊二烯单位组成的化合物。根据碳链骨架的不同, 可以分为乌苏烷型 (ursane)、齐墩果烷型 (oleanane)、达玛烷型

(dammarane) 和羽扇豆烷型 (lupane)。齐墩果烷型和乌苏烷型三萜在秦艽整个植株均有分布。达玛烷型和羽扇豆烷型三萜主要分布于秦艽根茎中^[15]。目前已在秦艽属植物中发现了 19 种三萜类化合物, 结构见图 3, 化合物名称及取代基见表 3。

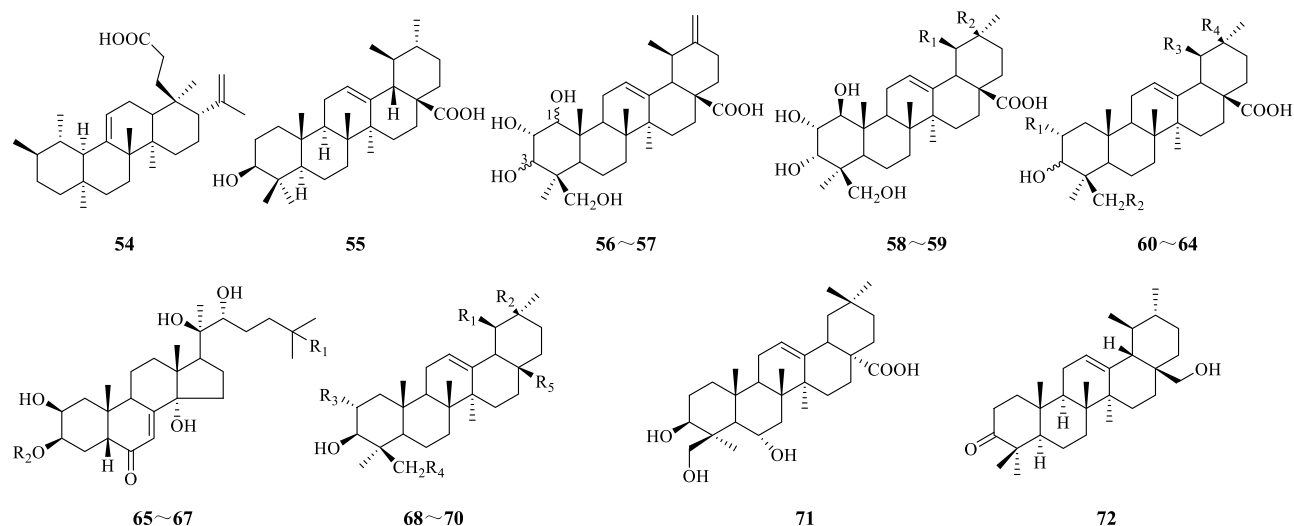


图 3 秦艽中三萜类化合物结构

Fig. 3 Structures of triterpenes in *Gentianae Macrophyllae Radix*

表 3 秦艽中三萜类成分

Table 3 Triterpenoids from *Gentiana Macrophylla Radix*

编号	化合物	取代基	参考文献
54	栎癭酸 (roburic acid)	—	12,18
55	熊果酸 (ursolic acid)	—	18
56	1 β ,2 α ,3 α ,24-tetrahydroxyursa-12,20(30)-dien-28-oic acid	1 β ,3 α	20
57	1 α ,2 α ,3 β ,24-tetrahydroxyursa-12,20(30)-dien-28-oic acid	1 α ,3 β	20
58	1 β ,2 α ,3 α ,24-tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = H	20
59	1 β ,2 α ,3 α ,24-tetrahydroxyolean-12-en-28-oic acid	R ₁ = H, R ₂ = CH ₃	20
60	2 α ,3 β ,24-trihydroxyurs-12-en-28-oic acid	R ₁ = R ₂ = OH, R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H (3 β)	20
61	2 α -hydroxyursolic acid	R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = CH, R ₄ = H (3 β)	20
62	马斯里酸 (maslinic acid)	R ₁ = OH, R ₂ = R ₃ = H, R ₄ = CH ₃ (3 β)	20
63	3 β ,24-dihydroxyurs-12-en-28-oic acid	R ₁ = H, R ₂ = OH, R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H (3 β)	20
64	2 α ,3 α ,24-trihydroxyolean-12-en-28-oic acid	R ₁ = R ₂ = OH, R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H (3 α)	12
65	筋骨草甾酮 C (ajugasterone C)	R ₁ = R ₂ = H	12
66	20-hydroxyecdysone	R ₁ = OH, R ₂ = H	12
67	20-hydroxyecdysone-3-acetate	R ₁ = OH, R ₂ = Ac	12
68	齐墩果酸 (oleanolic acid)	R ₁ = R ₃ = R ₄ = H, R ₂ = CH ₃ , R ₅ = COOH	13
69	α -香树精 (α -amyrin)	R ₁ = R ₅ = CH ₃ , R ₂ = R ₃ = R ₄ = H	23
70	β -香树精 (β -amyrin)	R ₁ = R ₃ = R ₄ = H, R ₂ = R ₅ = CH ₃	24
71	3 β ,6 α ,24-trihydroxyolean-12-en-28-oic acid	—	19
72	长梗秦艽酮 (waltonitone)	—	25

2.3 木脂素类

木脂素类 (lignans) 是一类由 2 分子苯丙素 (C6-C3) 衍生物以不同方式连接聚合而成的天然化合物。木脂素结构类型多样, 致使其在多方面均具有显著的生物活性。目前从秦艽中分离鉴定出的木脂素类化合物共有 7 种, 结构见图 4, 化合物名称

及取代基见表 4。

2.4 黄酮类

黄酮类化合物 (flavonoids) 是指 2 个苯环 (A 环和 B 环) 通过中间 3 个碳原子相互连接而成的一类自然界中广泛存在的化合物, 因其生物活性多种多样而引起研究者的高度重视, 研究进展迅速。目

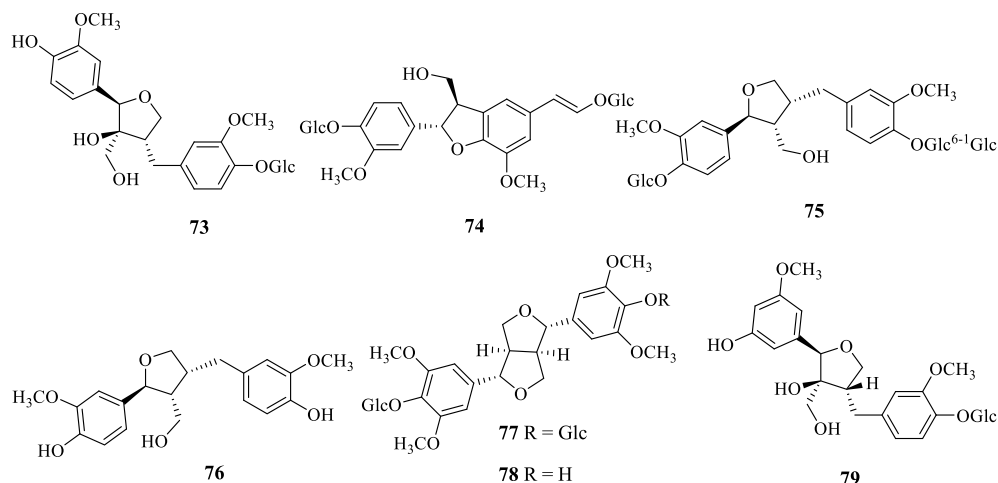


图 4 秦艽中木脂素类化合物结构

Fig. 4 Structures of lignans in *Gentianae Macrophyllae Radix*

表 4 秦艽中木脂素类成分

Table 4 Lignans from *Gentianae Macrophyllae Radix*

编号	化合物	参考文献
73	berchemol-4'-O-β-D-glucoside	17
74	dehydrodiconiferyl alcohol 4,γ-di-O-β-D-glucopyranoside	12
75	17S,8R,8R'(-)-lariciresinol-4-O-β-D-glucopyranosy-4'-O-(2-O-β-D-glucopyranosy)-β-D-glucopyranoside	12
76	aricresinol-4'-β-D-glucopyranoside	12
77	鹅掌楸苷 (liriodendrin)	12
78	syringaresinol-β-D-glucopyranoside	12
79	crassicauliside A	21

前, 秦艽属植物中发现的黄酮类化合物主要有 12 个, 结构见图 5, 化合物名称及取代基见表 5。

2.5 生物碱类

生物碱类化合物 (alkaloids) 是生物体中一类含氮化合物, 大多为碱性。目前, 已有学者从秦艽

中分离鉴定出 8 种不同活性的生物碱, 结构见图 6, 化合物名称见表 6。

2.6 其他成分

梁永欣等^[34]对麻花秦艽中的多糖进行测定, 并对其多糖的提取方法进行优化, 发现其具有较好的

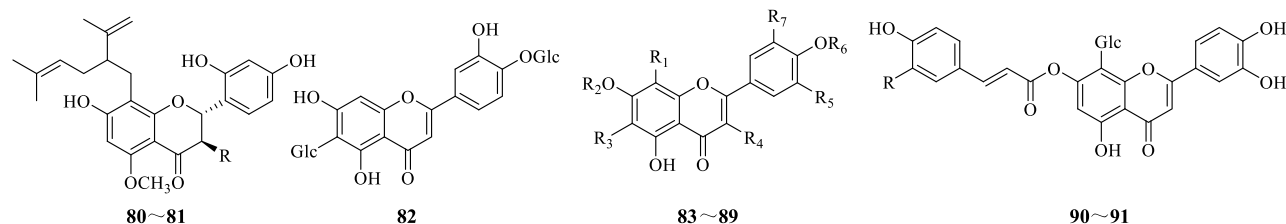


图 5 秦艽中黄酮类化合物结构

Fig. 5 Structures of flavonoids in *Gentianae macrophyllae Radix*

表 5 秦艽中黄酮类成分

Table 5 Flavonoids in *Gentianae macrophyllae Radix*

编号	化合物	取代基	参考文献
80	苦参酮 (kurarinone)	R = H	13
81	苦参新醇 (kushenolI)	R = OH	13
82	异荭草苷 (isorientin-4'-O-glucoside)	—	16,26
83	异牡荆素 (isovitexin)	R ₁ = R ₂ = R ₄ = R ₅ = R ₆ = R ₇ = H, R ₃ = Glc	27
84	异荭草素 (isorientin)	R ₁ = R ₂ = R ₄ = R ₅ = R ₆ = H, R ₃ = Glc, R ₇ = OH	27
85	芹菜素 (apigenin)	R ₁ = R ₃ = R ₄ = R ₅ = R ₆ = R ₇ = H, R ₂ = Glc	28
86	牡荆素 (vitexin)	R ₁ = Glc, R ₂ = R ₃ = R ₄ = R ₅ = R ₆ = R ₇ = H	29
87	皂草素 (saponarin)	R ₁ = R ₄ = R ₅ = R ₆ = R ₇ = H, R ₂ = R ₃ = Glc	30
88	山柰酚 (kaempferol)	R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = R ₇ = H, R ₄ = OH	28
89	槲皮素 (quercetin)	R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = R ₆ = R ₇ = H, R ₅ = OH	28
90	orientin 7-caffeate	R = OH	30
91	7-O-feruloylorientin	R = OCH ₃	30

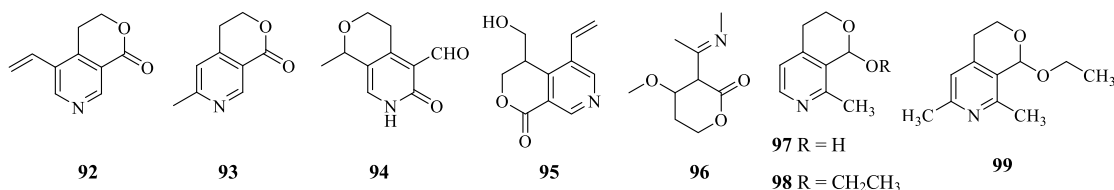


图 6 秦艽中主要生物碱类化合物结构

Fig. 6 Structures of main alkaloids in *Gentianae macrophyllae Radix*

表 6 秦艽中生物碱类成分

Table 6 Alkaloids from *Gentianae macrophyllae Radix*

编号	化合物	参考文献
92	秦艽碱甲 (gentianine)	31
93	秦艽碱乙 (gentianidine)	31
94	秦艽碱丙 (gentianal)	31
95	龙胆胺 (gentianamine)	32
96	天山龙胆碱 (gentianaine)	32
97	西藏龙胆碱 (gentiatibetine)	33
98	粗茎龙胆碱甲 (gentiocrasine)	33
99	粗茎龙胆碱乙 (gentiocrasidine)	33

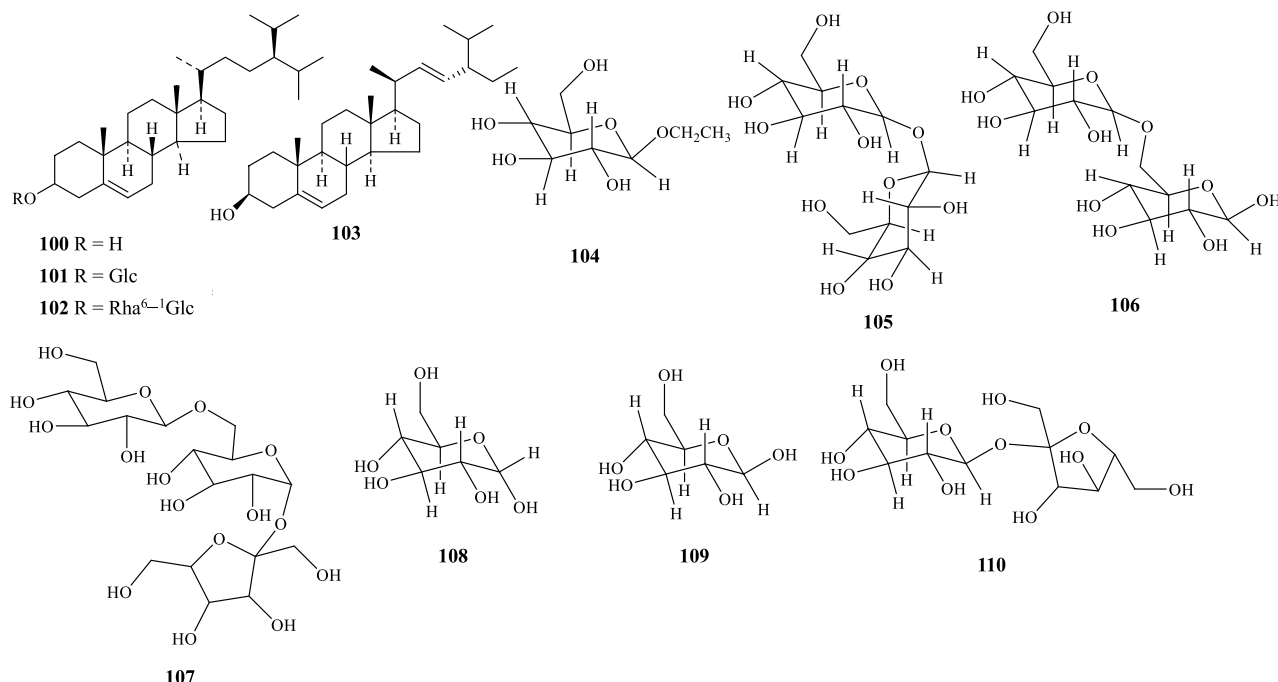


图 7 秦艽中其他类化合物结构

Fig. 7 Structures of other compounds in *Gentianae macrophyllae Radix*

表 7 秦艽中其他类成分

Table 7 Other components in *Gentianae macrophyllae Radix*

编号	化合物	参考文献
100	β-谷甾醇 (β-sitosterol)	21
101	胡萝卜苷 (daucosterol)	21
102	β-sitosterol-3-O-gentiobioside	21
103	豆甾醇 (stigmasterol)	21
104	ethy-β-D-glucopyranoside	21
105	α-D-glucopyranosyl-α-D-glucopyranoside	21
106	龙胆二糖 (gertiobiose)	21
107	龙胆三糖 (gentianose)	21
108	α-葡萄糖 (α-glucose)	21
109	β-葡萄糖 (β-glucose)	21
110	蔗糖 (sucrose)	21

抗氧化、抗凝血及免疫调节活性。秦艽中还富含铜、锌、铁、锰、镍等多种微量元素，但不同产地、不同种类及不同药用部位中含量各有差异^[35-37]。此外，Kondo 等^[23]首次从大叶秦艽中分离得到具有多样生物活性的甾体化合物，主要为 β-谷甾醇、胡萝卜苷。秦艽中所含的其他类成分见图 7 及表 7。

3 药理作用

秦艽具有祛风湿、清湿热、止痹痛、退虚热的功效，中医常用于治疗风湿痹痛、筋脉拘挛、骨蒸潮热、湿热黄疸等病症^[2]。现代药理学研究表明，秦艽具有抗炎镇痛、保肝、抗病毒、抗肿瘤、免疫

抑制、降压等作用。

3.1 抗炎镇痛作用

秦艽含有丰富的龙胆苦苷和獐芽菜苦苷，是发挥其抗炎活性的主要成分。陈长勋等^[38]研究发现，龙胆苦苷可增加冰醋酸所致的小鼠腹腔毛细血管的通透性，还可减轻二甲苯所致的小鼠耳肿胀及角叉菜胶、酵母多糖 A 所致大鼠足跖肿胀，其机制可能涉及对多种炎症介质的抑制。Yu 等^[39]发现给予大叶秦艽乙醇提取物 (70% 0.1 g/kg) 可显著降低佐剂性关节炎大鼠炎症组织中前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平，缓解大鼠关节肿胀症状，其抗炎作用与强的松相当。Jaishree 等^[40]通过给予小鼠獐芽菜苦苷 (100 mg/kg) 后用醋酸扭体法及热板法观察其镇痛作用，结果显

示算芽菜苦苣的镇痛作用略强于扑热息痛 (100 mg/kg)。Saravanan 等^[41]采用组织病理学和影像学方法评价算芽菜苦苣 (2、5、10 mg/kg) 对佐剂性关节炎大鼠的影响, 结果显示算芽菜苦苣可显著改善佐剂性关节炎大鼠的症状, 其作用机制可能与白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等炎症因子的减少, IL-10、IL-4 抗炎因子的加速释放及调节核转录因子- κ B (NF- κ B) 抑制蛋白 (I κ B) 等因素有关。王佳等^[42]研究发现大叶秦艽 60%或 70%醇提物可改善胶原诱导大鼠滑膜炎症状, 从而达到保护关节的目的, 其机制可能与血清中 Th1 型细胞因子 γ 干扰素 (INF- γ)、抗环瓜氨酸肽抗体与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平降低及血清 IL-4 水平升高有关。

3.2 保肝作用

研究发现^[43], 秦艽可通过提高肝组织中 IL-10 的表达水平, 改善四氯化碳所致的小鼠肝损伤。Jaishree 等^[44]发现 ig 给予大鼠算芽菜苦苣 100、200 mg/kg 可保护 D-半乳糖胺诱导的急性肝损伤, 其作用机制可能与其显著升高血清、肝脏、肾脏中过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽 (GSH) 活性有关。康宏杰等^[45]和张鹏等^[46]分别以四氯化碳 (CCl₄) 所致小鼠急性肝损伤和酒精性肝损伤小鼠为模型, 发现秦艽水提取物能降低小鼠血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 活性, 降低肝脏丙二醛 (MDA) 水平, 增强肝组织中 SOD 的活性, 表明秦艽水提物对 CCl₄ 所致急性肝损伤和酒精性肝损伤小鼠均具有保护作用。

3.3 抗病毒作用

秦艽水提物和醇提物均可显著延长甲、乙型流感病毒感染小鼠的存活天数和存活率, 可明显抑制小鼠的肺病变, 但其抗病毒作用的有效成分和机制尚不明确, 有待于进一步研究^[47-48]。张传杰等^[49]对黄芪和秦艽提取物混合液抗甲型流感病毒的作用进行了评价, 发现混合提取物组肺指数抑制率和小鼠平均存活天数均显著高于病毒对照组, 结果表明黄芪和秦艽混合提取物具有明显的抗甲型流感病毒作用, 效果优于黄芪和秦艽单独使用。

3.4 抗肿瘤作用

Nogva 等^[50]研究表明长梗秦艽酮和秦艽总苷均具有较强的抗肿瘤活性。汪海英等^[51]利用 MTT 法检测秦艽总苷对人肝癌 SMMC-7721 细胞、淋巴瘤 U937 细胞、卵巢癌 A2780 细胞增殖的影响, 结果显示秦艽总苷对 SMMC-7721 细胞和 U937 细胞有

抑制增殖和诱导凋亡的作用, 对 A2780 细胞无抑制作用, 其诱导肿瘤细胞凋亡的机制尚不明确。章漳等^[52]研究表明长梗秦艽酮能通过调节蛋白激酶 B (Akt) 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 通路诱导肿瘤细胞周期阻滞, 从而抑制肿瘤细胞生长。因此, 对人肝癌 BEL-7402 细胞、人胰腺导管上皮癌 PANC-1 细胞、人原位胰腺癌 BXP-3 细胞和人宫颈癌 HeLa 细胞 4 种肿瘤细胞的生长均有显著抑制作用, 其中对 BEL-7402 细胞的抑制作用最强。Wu 等^[53]体外研究发现 2 α -hydroxyursolic acid 对急性粒细胞白血病 HL-60 细胞具有抑制作用, 其半数抑制浓度 (IC₅₀) 值为 (69.5 $\pm$ 3.1) μ mol/L, 表现出较好的抗肿瘤活性。

3.5 免疫抑制作用

董建勇等^[54]研究了大叶秦艽抗炎、调节免疫的有效部位, 发现大叶秦艽石油醚部位、正丁醇部位和水部位均具有抗炎作用, 并采用刀豆素 A (ConA) 诱导脾 T 淋巴细胞的增殖反应对大叶秦艽调节免疫的有效部位进行筛选, 结果发现大叶秦艽正丁醇提取部位对调节免疫具有显著作用。龙启才等^[55]研究表明秦艽醇提物可抑制小鼠脾脏淋巴细胞和胸腺淋巴细胞增殖, 且对脾脏淋巴细胞增殖的抑制作用存在一定的量效关系。秦艽醇提物还可抑制小公牛主动脉内皮细胞模型中环氧化酶-1 (COX-1) 和 COX-2 的活性, 也呈量效关系, 推测秦艽发挥抗类风湿关节炎作用可能主要是通过抑制体液免疫介导, 部分是通过体液免疫机制。

3.6 降压作用

高亦珑等^[56]发现家兔耳缘 iv 给予秦艽水煎醇沉液 (2 g/kg) 可以显著降低 0.01% 肾上腺素 (0.1 mL/kg) 引起的高血压, 且对心率无影响。高兰月等^[57]采用 BL-420F 生物机能实验系统探究秦艽水煎醇沉液对家兔心血管的影响, 发现家兔耳缘 iv 秦艽水煎醇沉液 (2 g/kg) 后血压下降; 分别用阿托品、肾上腺素和氯化钙后再给予秦艽水煎醇沉液, 家兔血压下降, 心率也有不同程度的减慢, 表明秦艽具有降压及抑制心脏的作用。Szumny 等^[58]发现结膜内给予 0.7% 马钱苷酸溶液可以显著降低正常新西兰白兔眼内压, 首次使用 3 h 后即可使眼内压降低 25%, 其作用强于噻吗心安滴眼液。

3.7 其他作用

有研究发现^[59]秦艽提取物具有一定的抗菌作用, 且对金黄色葡萄球菌、痢疾杆菌、多种念珠菌

具有明显的生长抑制作用。王玮等^[60]通过研究大秦艽汤对实验性脑缺血大鼠凝血功能和血小板黏附、聚集功能的影响。发现大秦艽汤可延长凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间,减少纤维蛋白原水平,降低血小板黏附率和聚集率,结果表明大秦艽汤具有抗凝血、抗血小板黏附、聚集作用。刘颖等^[61]研究了秦艽 50%醇提物对高尿酸血症大鼠尿酸水平的影响,结果显示秦艽醇提物可显著降低血清尿酸水平,其机制可能与调节模型组大鼠有机阴离子转运蛋白 1 (OAT1)、有机阴离子转运蛋白 3 (OAT3)、尿酸盐转运蛋白 1 (URAT1) 的表达水平及增加尿酸排泄量有关。

4 秦艽 Q-marker 的预测分析

中药质量是保障中药产业可持续发展的生命线,历来是行业关注的焦点,而中药质量标准和质量控制方法的研究应用与中医药科学的发展密切相关^[62]。近年来,中药质量研究水平虽然有了长足的进步,但仍未能满足日益提高的对质量安全与保障的要求。自刘昌孝院士于 2016 年提出关于中药质量控制新理念后,中药 Q-marker 受到广大学者的广泛关注。本文围绕秦艽的 Q-marker 展开,以求建立对秦艽中药材更合理的质量控制方法。

4.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的秦艽 Q-marker 预测分析

秦艽组隶属于龙胆科龙胆属,全世界约 20 种,《中国植物志》2005 年版记载了 16 种、2 个变种,可作药用的有 12 个种^[63]。秦艽化学成分复杂,一般认为环烯醚萜苷类是其有效成分之一。环烯醚萜苷类化合物在植物界分布较广,以双子叶植物

尤其在龙胆科、玄参科等植物中较为常见。

植物体内的环烯醚萜由焦磷酸香叶脂 (GPP) 衍生而成,但其生物合成途径有别于其他单萜。GPP 在植物体内先逐步转化为臭蚁二醛,再衍生生成环烯醚萜,其 C-4 位甲基经氧化脱羧,形成 4-去甲基环烯醚萜 (4-demethyliridoids); C-7 和 C-8 处断键开环,则形成裂环环烯醚萜 (secoiridoids),并多与糖结合成苷。环烯醚萜苷类化合物生物合成途径见图 8。同时,专属性很强的环烯醚萜苷类化合物与秦艽的生物特有性密切相关,这也为龙胆属植物提供佐证,为秦艽 Q-marker 的研究提供一定的基础。

4.2 基于临床疗效的秦艽 Q-marker 预测分析

秦艽的化学成分复杂,药理作用显著,临床应用广泛,现代化学和药理学研究都阐明了化学成分和临床应用之间的关系。秦艽具有抗炎、镇痛、保肝、免疫抑制、降血压、抗病毒、抗肿瘤等作用。其中的龙胆苦苷具有保肝利胆、抗炎、升血糖及对中枢神经系统的作用;獐芽菜苦苷具有退热、抗惊厥、抑制中枢神经系统和抗炎的作用;秦艽碱甲具有抗过敏、降血压和升血糖的作用;马钱苷酸也具有一定的抗炎活性。因此,上述几种成分均可作为秦艽 Q-marker 的指标。

4.3 基于传统功效的秦艽 Q-marker 预测分析

传统功效是对中药有效性的概括,也是临床用药的主要依据^[64]。《神农本草经》记载:“秦艽味苦平,主寒热邪气,寒湿,风痹,肢节痛,下水,利小便,生山谷”。《名医别录》记载秦艽“治风无问久新,通身挛急”。金·张元素《珍珠囊》一书也对秦艽做了简要记载:“去阳明经风湿痹,仍治口疮

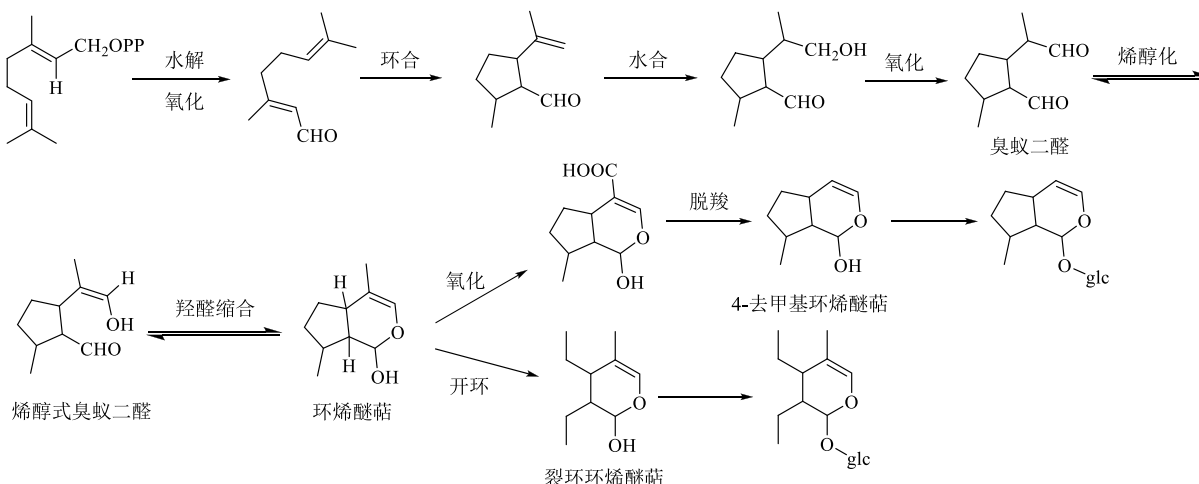


图 8 环烯醚萜类化合物的生物合成途径

Fig. 8 Biosynthetic pathway of iridoid terpenes

毒”。清·张山雷《本草正义》记载其“则治胃热，泄内热，而黄疸酒毒，牙痛口疮，温疫热毒，及妇人怀胎蕴热，小儿痛热烦渴等证”。甄权的《药性论》对秦艽的功用做了进一步拓展：“点服之，利大小便。差五种黄病，解酒毒，去头风”。现代药理研究表明，秦艽的传统功效“祛风湿、止痹痛”主要体现在秦艽中所含的龙胆苦苷、獐芽菜苦苷及其衍生物成分对关节炎、类风湿性关节炎的治疗作用。功效“清湿热、退虚热”则主要体现在秦艽中所含的獐芽菜苦苷等衍生物对湿热黄疸等症的治疗作用，是秦艽传统功效的主要药效物质基础，可以作为秦艽 Q-marker 筛选的重要依据。

4.4 基于传统药性的秦艽 Q-marker 预测分析

中药的性味和归经将影响临床治疗和药物组方，也可作为确定 Q-marker 的指标^[65]。《中国药典》2015 年版中记载，秦艽性平，味辛、苦，归胃、肝、胆经。根据中药药性理论，“辛味”的物质基础应兼具“辛味”的味觉特征和功能属性。对辛味中药化学成分进行分析发现，辛味药的化学成分多以挥发油和萜类为主^[66]。有研究表明，挥发油、萜类、黄酮类等是辛味中药辛味的主要来源^[67-68]。吴安芝等^[69]论述苦味药的药性特征发现苦味药化学成分主要包括生物碱、挥发油、苷类、蒽醌类、黄酮类等，而生物碱和苷类成分居多，其次是蒽醌类和黄酮类成分。根据以上分析可认为秦艽中的萜类、黄酮类和挥发油类成分是其辛味药的主要物质基础，而生物碱、苷类、黄酮类是其苦味药的主要物质基础。因此，上述成分均可作为秦艽的 Q-marker 筛选提供一定的参考依据。

4.5 基于化学成分可测的秦艽 Q-marker 预测分析

中药化学成分的可测性也是确定其 Q-marker 的重要依据。除《中国药典》2015 年版规定了龙胆苦苷和马钱苷酸的测定方法和限度要求外，王燕萍^[70]用超临界二氧化碳流体萃取法（SFE- CO_2 ）对秦艽进行提取，利用气相色谱-质谱联用技术（GC-MS）对提取物的化学成分进行分离分析。结果分离出 49 种成分，并对其中 47 种进行了鉴定，且其超临界 CO_2 萃取物中饱和及不饱和脂肪酸类成分占总提取物的 51.22%，为秦艽的进一步深入开发提供了理论支持。王长生等^[16]使用 UPLC-Q-Exactive 四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用方法对粗茎秦艽进行了快速识别，从粗茎秦艽中鉴定了 34 个成分，包括环烯醚萜类 13 个、黄酮类 5 个、酯类 5 个、三萜类

3 个、有机酸类 2 个、苯丙素类 1 个、其他类 5 个。张泽坤等^[71]采用 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术结合高分辨质谱技术及母离子列表方法快速识别秦艽、粗茎秦艽、麻花秦艽、小秦艽 4 种秦艽中的成分。共鉴定、推断出 66 个成分，其中包括环烯醚萜类 36 个、木脂素类 5 个、黄酮类 5 个、三萜类 12 个、其他类 8 个，其中 19 个化合物为首次报道。因此，秦艽中的环烯醚萜类、木脂素类、黄酮类和三萜类成分与其有效性密切相关，是其可能的主要药效物质基础，可作为秦艽 Q-marker 筛选的重要依据。

4.6 基于不同配伍的秦艽 Q-marker 预测分析

中药多以复方的形式应用于临床，为达到预期疗效，秦艽多与其他药物配伍使用治疗不同病症。罗奎元^[72]对秦艽不同配伍前后化学成分变化进行了 HPLC 分析，结果发现秦艽与威灵仙配伍后，除了指标性成分龙胆苦苷的含量略有降低外，其他各成分含量均有所增加。秦艽与桑寄生配伍后，相比单煎液其指标性成分龙胆苦苷有明显升高，而秦艽与防己配伍后，其含量略有降低，但相比防己单煎液有效成分有所增加。马亚秋等^[73]用秦艽鳖甲汤加味联合 2HRZEM/2HRM 超短程治疗菌阳性肺结核，表明秦艽中含有的秦艽碱甲、秦艽碱乙等生物碱类成分，可促使肾上腺皮质激素分泌，发挥镇痛消炎作用^[74]。因此，龙胆苦苷、秦艽碱甲和秦艽碱乙均可作为秦艽不同配伍 Q-marker 的预测指标成分。

4.7 基于不同加工方法的秦艽 Q-marker 预测分析

中药炮制可降低药物毒性，增强药物临床疗效，因而在中药材加工过程中选择合适的炮制方法至关重要。历代本草记载秦艽常用炮制方法有童便制、炒制、酒制等。《小儿药证直诀》载：“去芦头，切，焙”，而《疮疡经验全书》《仁术便览》《医宗说约》等均以酒制。目前秦艽的炮制方法主要有清炒和酒炙，龙胆苦苷和马钱苷酸作为秦艽的主要有效成分，炮制对其含量的影响尤为重要。已有报道^[75]表明苷类成分在一定温度和湿度条件下可被细胞中相应的酶分解，故多用炒、蒸、烘或暴晒的方法来抑制或破坏酶的活性，从而保护苷类药材中的有效成分。李源等^[76]首次采用 UPLC-Q-Orbitrap HRMS 法测定秦艽炮制前后 8 种成分的变化，环烯醚萜类含量在清炒、酒炙后均明显升高，而黄酮类在清炒和酒炙后含量变化不大。环烯醚萜类成分在炮制品中含量依次为清炒>酒炙>生品，黄酮类成分含量依次为生品>酒炙>清炒。张霞等^[77]采用清炒、酒炒、酒

蒸、奶蒸的方法对秦艽药材进行炮制,结果显示清炒法中龙胆苦苷含量最高,奶蒸后龙胆苦苷含量最低。以上研究可表明环烯醚萜类和黄酮类成分可作为秦艽炮制品 Q-marker 筛选的重要指标成分。

4.8 基于不同产区的秦艽 Q-marker 预测分析

中药材质量受产地、采集、加工等多种因素的影响,同种药材不同产地其品质存在较大差异。卢有媛等^[78]对秦艽药材进行品质区划发现在陕西南部、甘肃南部、四川中部及西藏东南部生长的秦艽中龙胆苦苷和马钱苷酸含量较高;在四川中部、陕西南部、西藏东南部、云南北部和甘肃南部獐芽菜苦苷含量相对较高;甘肃、宁夏、陕西、山西、四川中部和西藏产的秦艽中 6'-O-β-D-葡萄糖基龙胆苦苷含量相对较高;宁夏、陕西中部、甘肃、青海东部、山西及四川和西藏部分地区产的秦艽中獐芽菜苦苷含量相对较高,此外,除四川南部、西藏和云南产区外,其他产区秦艽中异莛草苷和异牡荆苷的含量均相对较高。张好科等^[79]对西藏不同产区长梗秦艽中龙胆苦苷和马钱苷酸含量进行比较,结果发现龙胆苦苷含量依次为拉萨>林芝>昌都,而马钱苷酸含量依次为拉萨>昌都>林芝。以上几种成分可为不同产区秦艽 Q-marker 的预测提供一定的参考。

5 结语

秦艽作为我国重要的大宗中药材之一,其资源丰富,药用历史悠久,且临床疗效突出。秦艽中的化学成分复杂,其品种质量受多种因素的影响。因此,如何建立科学、合理的质量评价方法,对秦艽的质量进行全面准确的评价并指导秦艽资源的合理开发利用,对秦艽产业的健康发展具有重要的现实意义。本文在秦艽化学成分和药理作用研究的基础上,结合 Q-marker 新理念,从化学成分的生源途径和成分特异性及其与中药有效性、成分可测性的相关性等几个方面,对秦艽进行质量预测分析,为秦艽 Q-marker 的控制和筛选提供科学的理论依据,以便于建立合理的秦艽质量控制及溯源体系。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 中华本草编委会. 中华本草 (第 17 卷) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [3] 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.
- [4] 马毓泉, 夏光成, 肖培根. 中国龙胆属 (*Gentiana* L.)

秦艽组 (Sect. *Aptera* Kusnez.) 的分类研究 [J]. 内蒙古大学学报: 自然科学版, 1964(1): 33-51.

- [5] 何廷农, 刘尚武, 肖培根. 中国植物志 (第 62 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1988.
- [6] 中国科学院青藏高原综合科学考察队. 西藏植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1986.
- [7] 明·李时珍. 《本草纲目》校点本 (上册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987.
- [8] 唐·苏敬. 尚志钧辑校. 唐新修本草 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1981.
- [9] 龚予, 陈雨石, 洪炯坤. 中国历代贡品大观 [M]. 上海: 上海社会科学院出版社, 1992.
- [10] He Y M, Zhu S, Ge Y W, et al. Secoiridoid glycosides from the root of *Gentiana crassicaulis* with inhibitory effects against LPS-induced NO and IL-6 production in RAW264 macrophages [J]. *J Nat Med*, 2015, 69(3): 366-374.
- [11] Wei S H, Zhang P C, Feng X Z, et al. Qualitative and quantitative determination of ten iridoids and secoiridoids in *Gentiana straminea* Maxim. by LC-UV-ESI-MS [J]. *J Nat Med*, 2012, 66(1): 102-108.
- [12] Wang Y M, Xu M, Wang D, et al. Anti-inflammatory compounds of "Qin-Jiao", the roots of *Gentiana dahurica* (Gentianaceae) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 341-348.
- [13] Tan R X, Wolfender J L, Zhang L X, et al. Acyl secoiridoids and antifungal constituents from *Gentiana macrophylla* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 42(5): 1305-1313.
- [14] Chen G, Wei S H, Yu C Y. Secoiridoids from the roots of *Gentiana straminea* [J]. *Biochem System Ecol*, 2009, 37(6): 766-771.
- [15] Pan Y, Zhao Y L, Zhang J, et al. Phytochemistry and pharmacological activities of the genus *Gentiana* (Gentianaceae) [J]. *Chem Biodiv*, 2016, 13(2): 107-150.
- [16] 王长生, 董红娇, 包雅婷, 等. UPLC-Q-Exactive 四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用快速分析粗茎秦艽化学成分 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3175-3180.
- [17] Lv T, Xu M, Wang D, et al. The chemical constituents from the roots of *Gentiana crassicaulis* and their inhibitory effects on inflammatory mediators NO and TNF-α [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2012, 2(5): 217-221.
- [18] Jiang Z B, Liu H L, Liu X Q, et al. Chemical constituents of *Gentiana macrophylla* Pall [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24(14): 1365-1369.
- [19] Xu M, Zhang M, Zhang Y J, et al. New acylated secoiridoid glucosides from *Gentiana straminea* (Gentianaceae) [J]. *Helv Chim Acta*, 2009, 92(2): 321-327.

- [20] Fan H, Zang Y, Zhang Y, *et al.* Triterpenoids and iridoid glycosides from *Gentiana dahurica* [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93(12): 2439-2447.
- [21] Zhang X, Zhan G, Jin M, *et al.* Botany, traditional use, phytochemistry, pharmacology, quality control, and authentication of *Radix Gentianae Macrophyllae*-A traditional medicine: A review [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.04.020.
- [22] Zeng R, Hu H, Ren G, *et al.* Chemical profiling assisted quality assessment of *Gentianae macrophyllae* by high-performance liquid chromatography using afused-core column [J]. *J Chromatogr Sci*, 2015, 53(8): 1274-1279.
- [23] Kondo Y, Yoshida K. Constituents of roots of *Gentiana macrophylla* [J]. *Shoyakugaku Zasshi*, 1993, 47(3): 342-343.
- [24] 张秀艳, 王晓琴, 温爱平. 小秦艽花化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 241-246.
- [25] Duan C H, Shi B J, Wu L H, *et al.* Chemical constituents of *Gentiana waltonii* [J]. *Chin J Nat Med*, 2007, 5(6): 417-420.
- [26] Liang J R, Ito Y, Zhang X X, *et al.* Rapid preparative separation of six bioactive compounds from *Gentiana crassicaulis* Duthie ex Burk. using microwave-assisted extraction coupled with high-speed counter-current chromatography [J]. *J Separ Sci*, 2013, 36(24): 3934-3940.
- [27] Tikhonova L A, Komissarenko N F, Berezovskaya T P. Flavone C-glycosides from *Gentiana macrophylla* [J]. 1989, 25(2): 252-253.
- [28] 李彩峰, 李曼辉, 朱翔慧, 等. 内蒙古地区小秦艽资源分布及化学成分研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(1): 106-107.
- [29] 张雅惠. 藏药秦艽花的化学成分研究及中国药典中麻花秦艽品种单列的研究 [D]. 西安: 西北大学, 2009.
- [30] Li Y W, Li R J, Y L Y, *et al.* Chemical constituents from flower of *Gentiana tibetica* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2015, doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.14.006
- [31] 傅丰永, 孙南君. 秦艽化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1958, 6(4): 198.
- [32] 陈亮桦. 秦艽根部之成分研究 [D]. 台北: 国立成功大学, 2003.
- [33] 韦欣. 粗茎秦艽 *Gentiana crassicaulis* Duthie ex Bruk. 及其生物碱类成分研究 [D]. 成都: 四川大学, 2005.
- [34] 梁永欣, 卢永昌, 潘国庆, 等. 麻花秦艽多糖含量的分析 [J]. 青海科技, 2004, 11(3): 31-32.
- [35] 吴新荣, 赵志礼, 王峥涛. 粗茎秦艽道地药材及土壤中有机质与无机元素的分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(9): 39-40.
- [36] 孙菁, 周国英, 韩友吉, 等. 青藏高原3种秦艽组植物微量元素比较分析 [J]. 广东微量元素科学, 2007, 14(11): 45-48.
- [37] 孙菁, 陈桂琛, 徐文华, 等. 达乌里秦艽化学元素特征及其与环境关系 [J]. 广东微量元素科学, 2009, 16(3): 55-61.
- [38] 陈长勋, 刘占文, 孙峥嵘, 等. 龙胆苦苷抗炎药理作用研究 [J]. 中草药, 2003, 34(9): 49-51.
- [39] Yu F R, Yu F H, Li R D, *et al.* Inhibitory effects of the *Gentiana macrophylla* (Gentianaceae) extract on rheumatoid arthritis of rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 95(1): 77-81.
- [40] Jaishree V, Badami S, Kumar M R, *et al.* Antinociceptive activity of swertiamarin isolated from *Enicostemma axillare* [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(3): 227-232.
- [41] Saravanan S, Islam V, Babu N P, *et al.* Swertiamarin attenuates inflammation mediators via modulating NF- κ B/I κ B and JAK2/STAT3 transcription factors in adjuvant induced arthritis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 56(1): 70-86.
- [42] 王佳, 王钢, 王丽琴, 等. 秦艽醇提物治疗类风湿关节炎的实验研究 [J]. 西部中医药, 2015, 28(7): 11-14.
- [43] 苏晓聆, 李福安, 魏全嘉, 等. 秦艽水煎液对小鼠急性肝损伤肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 827-828.
- [44] Jaishree V, Badami S. Antioxidant and hepatoprotective effect of swertiamarin from *Enicostemma axillare* against D-galactosamine induced acute liver damage in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(1): 103-106.
- [45] 康宏杰, 张霞, 侯延辉, 等. 秦艽对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 98-100.
- [46] 张鹏, 刘璐, 张霞, 等. 秦艽对小鼠酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(21): 1822-1825.
- [47] 李福安, 李永平, 童丽, 等. 秦艽抗甲型流感病毒的药效学实验研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(4): 41-44.
- [48] 李永平, 李向阳, 王树林, 等. 秦艽提取物抗病毒的药效学实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2267-2269.
- [49] 张传杰, 刘丽娟, 张蓬华, 等. 黄芪和秦艽提取物抗甲型流感病毒研究 [J]. 邵阳医学院学报, 2010, 29(4): 138-140.
- [50] Nogva H, Dromtorp S, Nissen H, *et al.* Ethidium monoazide for DNA-based differentiation of viable and

- dead bacteria by 5'-nuclease PCR [J]. *Biotechniques*, 2003, 34(4): 804-813.
- [51] 汪海英, 童 丽, 李福安. 秦艽总苷对人肝癌细胞 SMMC-7721 体外作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 53-55.
- [52] 章 漳, 段朝辉, 丁 侃, 等. 长梗秦艽酮体外抗肿瘤活性及其作用机制探讨 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(4): 259-263.
- [53] Wu Q X, Liu X, Shi Y P. Chemical components from *Gentiana aristata* [J]. *Chem Biodiv*, 2007, 4(2): 175-182.
- [54] 董建勇, 李广远, 李长天. 大叶秦艽抗炎、调节免疫有效部位的初步研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2006, 23(1): 17-19.
- [55] 龙启才, 邱建波. 威灵仙、秦艽、桑寄生醇提物体外对淋巴细胞和环氧化酶的影响 [J]. 中药药理与临床, 2004, 20(4): 26-27.
- [56] 高亦珑, 赵淑红, 徐力生, 等. 宁夏栽培秦艽的降温和对心血管作用的实验研究 [J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(5): 401-402.
- [57] 高兰月, 高亦珑, 赵淑红. 秦艽对心血管的作用及毒性研究 [J]. 中国民族民间医药, 2010, 24(1): 24.
- [58] Szumny D, Sozański T, Kucharska A Z, *et al.* Application of cornelian cherry iridoid-polyphenolic fraction and loganic acid to reduce intraocular pressure [J]. *Evid-Based Compl Alter Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/939402.
- [59] 王 琳, 聂艳琼, 孙 娜, 等. 秦艽的化学成分、分子生物学和药理学研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(18): 9629-9630.
- [60] 王 玮, 邓 庚, 陈利达, 等. 大秦艽汤对脑缺血大鼠凝血及血小板黏附、聚集功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2010, 17(2): 116-117.
- [61] 刘 颖, 郑立运, 崔立然. 秦艽抗大鼠高尿酸血症作用机制研究 [J]. 中国医学创新, 2013, 10(22): 143-144.
- [62] 张铁军, 白 钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [63] 郭伟娜, 熊文勇, 魏朔南. 秦艽及其近缘种植物资源在我国的分布 [J]. 中国野生植物资源, 2009, 28(2): 21-23.
- [64] 李冲冲, 龚苏晓, 许 浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [65] 周衡朴, 任敏霞, 管家齐, 等. 菊花化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4785-4795.
- [66] 周复辉, 易增兴, 罗亨凡. 辛味中药化学成分的分析 [J]. 安徽农业科学, 2006, 34(12): 2760.
- [67] 傅 睿. 中药药性理论辛味功效及物质基础研究思路初探 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 55-56.
- [68] 孙玉平, 张铁军, 曹 煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [69] 吴安芝, 张引拖. 论述苦味药的药性特征及其配伍作用 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(7): 85-86.
- [70] 王燕萍. 超临界 CO₂ 萃取秦艽化学成分的气相色谱-质谱分析 [J]. 中成药, 2011, 33(6): 1070-1072.
- [71] 张泽坤, 李娅琦, 王梓轩, 等. 4 种秦艽中化学成分的上PLC-LTQ-Orbitrap-MS 快速分析研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(8): 1-5.
- [72] 罗奎元. 秦艽不同配伍药对对风湿痹 RA 模型大鼠作用及特征图谱的研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [73] 马亚秋, 曹培谦. 秦艽鳖甲汤加味联合 2HRZEM/2HRM 超短程治疗方案在初治菌阳肺结核患者中的应用 [J]. 中国民间疗法, 2019, 27(7): 65-67.
- [74] 杨涛莲, 王绪霖. 秦艽鳖甲散治疗 I 型自身免疫性肝炎 23 例 [J]. 河南中医, 2017, 37(4): 633-635.
- [75] 龚千锋. 中药炮制学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [76] 李 源, 高元平, 罗 昊, 等. UPLC-Q-Orbitrap HRMS 法同时测定秦艽炮制前后 8 种成分 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2856-2861.
- [77] 张 霞, 陈 靖, 侯延辉, 等. 基于龙胆苦苷含量的秦艽炮制工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1221-1222.
- [78] 卢有媛, 张小波, 杨燕梅, 等. 秦艽药材的品质区划研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17): 3132-3138.
- [79] 张好科, 付兆媛. 西藏不同产区长梗秦艽中龙胆苦苷和马钱苷酸含量研究 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(5): 24-27.