

铁皮石斛化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-marker) 的预测分析

奚航献¹, 刘晨¹, 刘京晶¹, 张新风¹, 斯金平^{1*}, 张磊^{1,2*}

1. 浙江农林大学 省部共建亚热带森林培育国家重点实验室, 浙江 杭州 311300

2. 海军军医大学药学院药用植物学教研室, 上海 200433

摘要: 铁皮石斛是中国传统名贵中药, 属补益药中的补阴药, 具益胃生津、滋阴清热等功效, 其质量标准的建立一直是热点研究问题。通过化学成分和药理活性这 2 个方面对铁皮石斛研究现状进行综述, 并在此基础上基于中药质量标志物 (Q-marker) 的概念, 分析其生源途径、传统功效、现代药理作用与化学成分之间的关系, 对铁皮石斛的 Q-marker 进行预测分析, 为建立和完善其质量标准提供依据。

关键词: 铁皮石斛; 质量标志物; 多糖; 黄酮; 生物碱; 氨基酸; 抗肿瘤; 抗氧化; 抗菌; 抗炎; 质量标准

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)11-3097-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.11.030

Chemical components and pharmacological action for *Dendrobium officinale* and its prediction analysis on Q-marker

XI Hang-xian¹, LIU Chen¹, LIU Jing-jing¹, ZHANG Xin-feng¹, SI Jin-ping¹, ZHANG Lei^{1,2}

1. State Key Laboratory of Subtropical Silviculture, Zhejiang A & F University, Hangzhou 311300, China

2. Department of Pharmaceutical Botany, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: *Dendrobium officinale* is a valuable traditional Chinese medicine. It is a yin tonic in the tonic medicine, which has the effects of nourishing the stomach and promoting hydration, nourishing yin and antipyretic, etc. The establishment of quality standards has been a hot research issue. In this paper, the chemical composition and pharmacological activities of *D. officinale* were summarized. Based on the concept of Chinese medicine Q-marker, the relationship between source pathways, chemical composition, and drug efficacy was analyzed, which can predict and analyze Q-marker of *D. officinale*, and provide a basis for establishing and improving its quality standards.

Key words: *Dendrobium officinale* Wall ex Lindl; quality marker; polysaccharides; flavonoids; alkaloids; amino acids; anti-tumor; antioxidant; antibacterial; anti-inflammatory; quality standard

中药质量标志物 (Q-marker) 是中药质量评价与质量控制的核心概念, 旨在完善中医药质量标准体系, 健全国家药品标准体系, 提升中药及产品质量标准, 研究现有质量评价与控制方法及存在的问题, 促进中医药产业健康稳定发展^[1]。自提出后行业内便广泛开展了一系列中药 Q-marker 的相关研究, 迄今已对黄精、延胡索、蒲黄等中药材和元胡止痛滴丸、桂枝茯苓方等中成药的 Q-marker 有所研究, 也基于 Q-marker 的概念建立了许多中药材和中成药的质量控制方法^[2-6]。

铁皮石斛 *Dendrobium catenatum* Wall ex Lindl 为兰科 (Orchidaceae) 石斛属 *Dendrobium* Sw. 多年附

生草本, 以新鲜或干燥茎入药, 具有滋阴清热、生津益胃、润肺止咳、明目强身等功效, 是中国传统名贵中药材, 自古以来就有“药中黄金”之美誉^[7-9]。《中国药典》2005 年版将金钗石斛 *D. nobile* Lindl、马鞭石斛 *D. fimbriatum* Hook. var. *oculatum* Hook.、铁皮石斛及其近似种作为石斛药材^[10]。铁皮石斛活性成分种类多, 药理作用广泛, 自《中国药典》2010 年版起便将其单独列出^[11-12]。

铁皮石斛野生资源匮乏, 随着人工栽培技术的逐渐成熟^[13-15], 其药材的种植面积及产量增大, 但不同种植区域及栽培品种导致市场上的铁皮石斛药材质量良莠不齐^[16]。目前对于铁皮石斛质量评价主

收稿日期: 2019-12-06

基金项目: 省部共建亚热带森林培育国家重点实验室自主研究课题 (ZY20180206); 浙江农林大学科研启动基金资助 (2018FR003); 国家重点研发计划 (2017YFC1702200)

作者简介: 奚航献, 女, 硕士研究生。E-mail: 874075809@qq.com

*通信作者 张磊, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药资源与品质调控。E-mail: zhanglei@smmu.edu.cn
斯金平, 研究员, 研究方向为药用植物遗传育种、资源培育、质量控制。E-mail: lssjp@163.com

要遵循药典标准,涉及的 Q-marker 主要为多糖和浸出物。在铁皮石斛物质基础的研究中也主要集中在多糖及醇溶性组分上。铁皮石斛质量的控制上也仅有以单一成分或多组分作为评价指标,如以石斛碱、氨基酸、酚类以及单糖类成分含量为标准^[17-18],指标单一且局限性大,难以反映铁皮石斛的整体质量。本文通过对铁皮石斛的化学成分和药理作用进行综述,并基于中药 Q-marker 的概念要求,对铁皮石斛 Q-marker 进行预测分析,以期对铁皮石斛中有效成分的定性定量分析和质量控制标准建立提供科学依据,促进铁皮石斛产业健康、持续性发展。

1 化学成分

铁皮石斛含有多种化学成分,主要包括多

糖、芪类、黄酮类、生物碱类、氨基酸类、挥发物质、微量元素等,是铁皮石斛发挥药理活性的物质基础^[19-20]。

1.1 多糖类化合物

多糖也称多聚糖,是由 10 个以上单糖通过糖苷键缩合而成的长链聚合碳水化合物^[21],是生物有机体的基础物质之一。多糖是铁皮石斛的主要活性成分,其化学结构与药理活性密切相关,是铁皮石斛质量评价的重要指标。《中国药典》2015 年版记载以无水葡萄糖计不得少于 25%,含甘露糖应为 13.0%~38.0%^[12]。目前,对铁皮石斛多糖的研究主要集中在相对分子质量、单糖摩尔比等方面,部分研究也深入地对多糖骨架和支链组成进行了解析(表 1)。

表 1 铁皮石斛多糖的结构信息

Table 1 Structure information of *Dendrobium officinale* polysaccharides

序号	多糖(样品)名称	编号	来源	相对分子质量	单糖组成	文献
1	铁皮石斛多糖-1	DOPA-1	茎	394 000	Man: Glc=5.80:1.00	22
2	铁皮石斛多糖-2	DOPA-2	茎	362 000	Man: Glc=4.50:1.00	22
3	铁皮石斛纯多糖组分 1	DOP ₁	茎	5 300	Man: Glc: Gal=3.17:1.00:0.10	23
4	铁皮石斛纯多糖组分 2	DOP ₂	茎	4 700	Man: Glc=7.64:1.00	23
5	铁皮石斛纯多糖组分 3	DOP ₃	茎	5 500	Man: Glc=4.50:1.00	23
6	铁皮石斛纯多糖组分 4	DOP ₄	茎	5 400	Man: Glc=3.57:1.00	23
7	铁皮石斛多糖组分 30	DOP30	茎	361 000	Man: Glc: Gal: Rha=4.99:1.00:0.12:0.05	24
8	铁皮石斛多糖组分 40	DOP40	茎	242 000	Man: Glc: Gal: Rha=6.36:1.00:0.09:0.03	24
9	铁皮石斛多糖组分 50	DOP50	茎	192 000	Man: Glc: Gal: Rha=8.85:1.00:0.21:0.06	24
10	铁皮石斛多糖组分 60	DOP60	茎	100 000	Man: Glc: Gal: Ara: Rha=9.47:1.00:0.65:0.29:0.09	24
11	铁皮石斛多糖组分 70	DOP70	茎	23 700	Man: Glc: Xyl: Gal: Ara: Rha=7.86:1.00:0.86:0.73:0.56:0.21	24
12	铁皮石斛多糖组分 80	DOP80	茎	8 200	Man: Glc: Xyl: Gal: Ara: Rha=7.13:1.00:0.45:0.39:0.44:0.1	24
13	铁皮石斛叶多糖-1	DLP-1	叶	28 300	Gal: Ara: Rha=3.21:1.11:0.23, 少量的 Xyl、Glc、Man	25
14	铁皮石斛叶多糖-2	DLP-2	叶	41 100	Glc: Gal=1.00:0.32, 少量的 Xyl 和 Ara	25
15	铁皮石斛甘露聚糖	DOP-1-A1	茎	128 000	D-Man: D-Glc: D-Ara=40.2:8.40:1	26
16	原球茎粗多糖水溶液-1	DOPW-1	原球茎	78 000	Man: Glc: Rha: Ara: Xyl: Gal=0.08:1.00:0.04:0.46:0.06:1.26	27
17	原球茎粗多糖水溶液-2	DOPW-2	原球茎	37 000	Man: Glc: Rha: Ara: Xyl: Gal=0.45:1.00:0.06:0.98:0.22:4.34	27
18	原球茎粗多糖 NaCl 溶液-1	DOPS1-1	原球茎	287 000	Man: Glc: Rha: Ara: Xyl: Gal=0.14:1.00:0.10:3.45:0.41:7.07	27
19	原球茎粗多糖 NaCl 溶液-2	DOPS1-2	原球茎	351 000	Glc: Rha: Ara: Xyl: Gal=1.00:1.69:3.85:0.81:12.15	27
20	原球茎粗多糖 NaCl 溶液-3	DOPS1-3	原球茎	335 000	Man: Glc: Rha: Ara: Xyl: Gal=0.41:1.00:0.81:2.70:0.86:6.41	27
21	原球茎粗多糖 NaCl 溶液-4	DOPS1-4	原球茎	171 000	Glc: Rha: Ara: Xyl: Gal=1.00:3.63:4.17:0.83:9.17	27
22	安徽霍山铁皮石斛 1	DF01	茎	457 000	Man: Glc: Gal=6.99:1.00:0.07	28
23	安徽霍山铁皮石斛 2	DF02	茎	254 000	Man: Glc: Gal=5.29:1.00:0.02	28
24	安徽霍山铁皮石斛 3	DF03	茎	288 000	Man: Glc: Gal=4.36:1.00:0.02	28
25	安徽霍山铁皮石斛 4	DF04	茎	108 000	Man: Glc: Gal=5.00:1.00:0.02	28
26	安徽霍山铁皮石斛 5	DF05	茎	190 000	Man: Glc: Gal=4.36:1.00:0.03	28
27	浙江铁皮石斛	DF06	茎	53 300	Man: Glc: Gal=5.37:1.00:0.03	28
28	云南铁皮石斛	DF07	茎	173 000	Man: Glc: Gal=4.53:1.00:0.01	28
29	安徽霍山铁皮石斛 6	DF08	茎	199 000	Man: Glc: Gal=5.89:1.00:0.03	28
30	安徽霍山铁皮石斛 7	DF09	茎	198 000	Man: Glc: Gal=4.24:1.00:0.03	28
31	安徽金寨铁皮石斛	DF10	茎	195 000	Man: Glc: Gal=4.78:1.00:0.02	28
32	安徽霍山枫斗	DF11	茎	84 000	Man: Glc: Gal=5.02:1.00:0.05	28
33	浙江枫斗	DF12	茎	69 200	Man: Glc: Gal=4.70:1.00:0.03	28
34	云南枫斗	DF13	茎	108 000	Man: Glc: Gal=37.73:1.00:0.10	28
35	福建铁皮石斛 1	DF14	茎	121 000	Man: Glc: Gal=5.44:1.00:0.03	28
36	福建铁皮石斛 2	DF15	茎	210 000	Man: Glc: Gal=3.86:1.00:0.01	28
37	福建铁皮石斛 3	DF16	茎	194 000	Man: Glc: Gal=3.97:1.00:0.01	28
38	福建铁皮石斛 4	DF17	茎	204 000	Man: Glc: Gal=6.00:1.00:0.02	28
39	福建铁皮石斛 5	DF18	茎	218 000	Man: Glc: Gal=6.78:1.00:0.03	28

Man-甘露糖 Glc-葡萄糖 Gal-半乳糖 Rha-鼠李糖 Ara-阿拉伯糖 Xyl-木糖

Man-mannose Glc-glucose Gal-galactosamine Rha-rhamnose Ara-arabinose Xyl-xylose

1.2 芪类化合物

芪类化合物是指具有均二苯乙烯母核或其聚合物的一类物质的总称, 包括菲类、联苳及其衍生物。1994 年马国祥等^[29-30]首次从铁皮石斛中分离了毛兰素和鼓槌菲; 李燕^[31]分离了芪类及其衍生物; 孙

恒等^[19]针对目前铁皮石斛芪类化合物结构的研究进展, 做了详细整理, 相应结构见图 1, 化合物名称见表 2。芪类化合物具有广泛的生物活性, 是铁皮石斛的重要活性成分, 可能会成为一个新的研究方向。

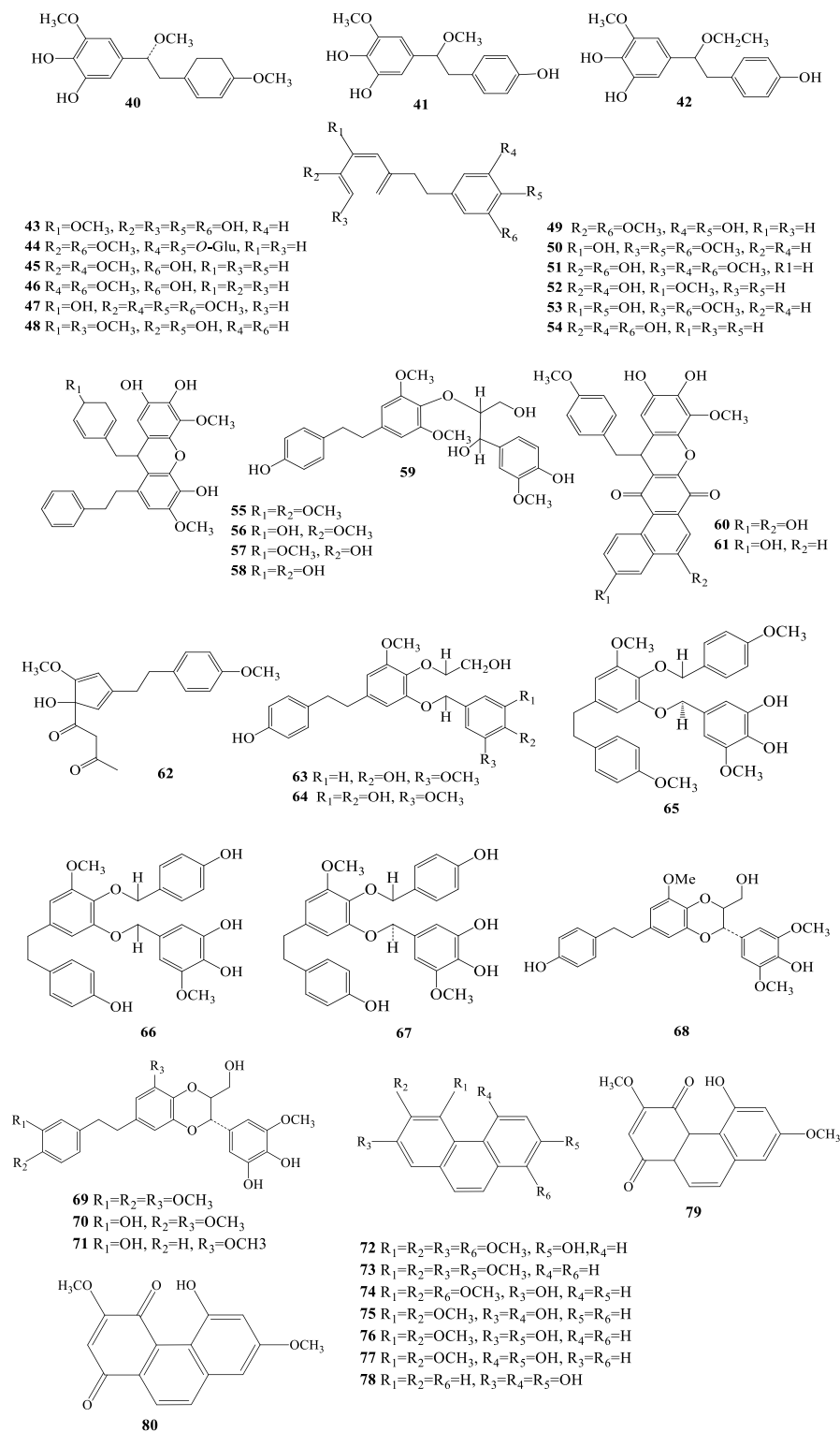


图 1 铁皮石斛芪类化合物结构
 Fig. 1 Structures of stilbene in *D. officinale*

表 2 铁皮石斛蒽类化合物

Table 2 Stilbene compounds in *D. officinale*

序号	化合物名称	取代基
40	铁皮石斛素 A (dendrocandins A)	
41	铁皮石斛素 B (dendrocandins B)	
42	铁皮石斛素 C (dendrocandins C)	
43	铁皮石斛素 D (dendrocandins D)	$R_1=OCH_3, R_2=R_3=R_5=R_6=OH, R_4=H$
44	dendromonilide E	$R_2=R_6=OCH_3, R_4=R_5=O-Glu, R_1=R_3=H$
45	5-羟基-3,4'-二甲氧基联苳 (5-hydroxy-3,4'-dimethoxybibenzyl)	$R_2=R_4=OCH_3, R_6=OH, R_1=R_3=R_5=H$
46	4'-羟基-3',5'-二甲氧基联苳 (4'-hydroxy-3',5'-dimethoxybibenzyl)	$R_4=R_6=OCH_3, R_5=OH, R_1=R_2=R_3=H$
47	毛兰素 (erianin)	$R_1=OH, R_2=R_4=R_5=R_6=OCH_3, R_3=H$
48	4,4'-二羟基-3,5'-二甲氧基联苳 (4,4'-dihydroxy-3,5'-dimethoxybibenzyl)	$R_1=R_3=H, R_4=R_6=OCH_3, R_2=R_5=OH$
49	3,4'-二羟基-5,4'-二甲氧基联苳 (3,4'-dihydroxy-5,4'-dimethoxybibenzyl)	$R_2=R_6=OCH_3, R_4=R_5=OH, R_1=R_3=H$
50	3'-羟基-3,4,5'-三甲氧基联苳 (3'-hydroxy-3,4,5'-trimethoxybibenzyl)	$R_1=OH, R_3=R_5=R_6=OCH_3, R_2=R_4=H$
51	4,4'-二羟基-3,3',5'-三甲氧基联苳 (4,4'-dihydroxy-3,3',5'-trimethoxybibenzyl)	$R_2=R_5=OH, R_3=R_4=R_6=OCH_3, R_1=H$
52	3,4'-二羟基-5-甲氧基联苳 (3,4'-dihydroxy-5-methoxybibenzyl)	$R_2=R_4=OH, R_1=OCH_3, R_3=R_5=H$
53	3,4'-二羟基-3,5'-二甲氧基联苳 (3,4'-dihydroxy-3,5'-dimethoxybibenzyl)	$R_1=R_5=OH, R_3=R_6=OCH_3, R_2=R_4=H$
54	二氢白藜芦醇 (dihydroresveratrol)	$R_2=R_4=R_6=OH, R_1=R_3=R_5=H$
55	铁皮石斛素 E (dendrocandins E)	$R_1=R_2=OCH_3$
56	铁皮石斛素 F (dendrocandins F)	$R_1=OH, R_2=OCH_3$
57	铁皮石斛素 G (dendrocandins G)	$R_1=OCH_3, R_2=OH$
58	铁皮石斛素 H (dendrocandins H)	$R_1=R_2=OH$
59	铁皮石斛素 I (dendrocandins I)	
60	铁皮石斛素 J (dendrocandins J)	$R_1=R_2=OH$
61	铁皮石斛素 K (dendrocandins K)	$R_1=OH, R_2=H$
62	铁皮石斛素 L (dendrocandins L)	
63	铁皮石斛素 M (dendrocandins M)	$R_1=H, R_2=OH, R_3=OCH_3$
64	铁皮石斛素 N (dendrocandins N)	$R_1=R_2=OH, R_3=OCH_3$
65	铁皮石斛素 O (dendrocandins O)	
66	铁皮石斛素 P (dendrocandins P)	
67	铁皮石斛素 Q (dendrocandins Q)	
68	铁皮石斛素 R (dendrocandins R)	
69	铁皮石斛素 S (dendrocandins S)	$R_1=R_2=R_3=OCH_3$
70	铁皮石斛素 T (dendrocandins T)	$R_1=OH, R_2=R_3=OCH_3$
71	铁皮石斛素 U (dendrocandins U)	$R_1=OH, R_1=H, R_3=OCH_3$
72	鼓槌菲 (chrysotaxene)	$R_1=R_2=R_3=R_6=OCH_3, R_5=OH, R_4=H$
73	2,3,4,7-四甲氧基菲 (2,3,4,7-tetramethoxyphenanthrene)	$R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H$
74	2,5-二羟基-3,4-二甲氧基菲 (2,5-dihydroxy-3,4-dimethoxyphenanthrene)	$R_1=R_2=R_6=OCH_3, R_3=OH$
75	2,7-二羟基-3,4,8-三甲氧基菲 (confusarin)	$R_1=R_2=OCH_3, R_3=R_4=OH, R_5=R_6=H$
76	2,5-二羟基-3,4-二甲氧基菲 (nudol)	$R_1=R_2=OCH_3, R_3=R_5=OH, R_4=R_6=H$
77	3,5-二羟基-2,4-二甲氧基菲 (bulbophyllanthrin)	$R_1=R_2=OH, R_4=R_5=OCH_3, R_3=R_6=H$
78	2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲 (2,4,7-trihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene)	$R_1=R_2=R_6=H, R_3=R_4=R_5=OH$
79	denbinobin	
80	1,5-二羟基-1,2,3,4-四甲氧基菲 (nakaharain)	

1.3 黄酮类化合物

在铁皮石斛中鉴定的黄酮苷元有芹菜素、柚皮素、圣草酚、金圣草黄素、槲皮素、紫杉叶素、异鼠李素及 3',5,5',7-四羟基二氢黄酮, 主要为黄酮类、黄酮醇类、二氢黄酮类等^[32-33]。其中, 柚皮素仅存在于茎中^[34]。除了少量黄酮苷元以外, 在铁皮石斛的茎、叶、花中还发现大量的黄酮氧苷和黄酮碳苷, 其中黄酮氧苷有金丝桃苷、异槲皮苷、芦丁、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷、山柰酚-3-*O*-葡萄糖苷、1-*O*-咖啡酰基- β -*D*-葡萄糖苷、1-*O*-*p*-香豆酰基- β -*D*-葡萄糖苷和牡荆素葡萄糖苷等^[32-36], 黄酮碳苷有三色堇黄酮苷(violanthin)、新西兰牡荆苷 II、新西兰牡荆苷 I、夏佛塔苷、异夏佛塔苷、佛菜心苷、异佛菜心苷、8-二-*C*- β -*D*-葡萄糖苷等^[35-37]。

1.4 生物碱类化合物

生物碱是最早从石斛属植物中分离得到的化合物^[38], 是金钗石斛的主要特征成分。陈晓梅等^[39]通过 HPLC/MS 法比较铁皮石斛和金钗石斛氨性氯仿提取物中各成分的色谱峰相对积分面积和含量, 结果显示铁皮石斛和金钗石斛在生物碱类成分的数量和含量上有很大差别。铁皮石斛中的生物碱主要是酰胺类生物碱, 即氮原子未结合在环内的一类生物碱, 其母核骨架见图 2^[40]。主要的生物碱为 *N*-*p*-香豆酰酰胺、*N*-顺式阿魏酸酰酰胺、二氢阿魏酸酰酰胺、*N*-*p*-阿魏酸酰酰胺、*N*-*p*-桂皮酸酰酰胺等^[40-41]。

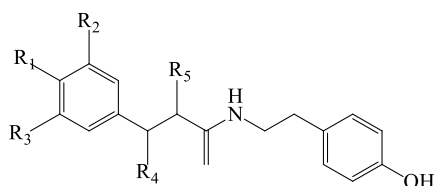


图 2 铁皮石斛酰胺类生物碱母核骨架

Fig. 2 Maternal skeleton of amides alkaloids in plants from *D. officinale*

1.5 其他

1.5.1 简单酚类、苯丙素类、甾类、核苷类等 近年来, 研究者们从铁皮石斛中分离出酚类、苯丙素类、甾类、核苷类等物质。已鉴定的酚类物质主要有石斛酚、钩唇石斛素、3,4'-二羟基-5-甲氧基联苯、毛兰素、鼓槌菲等; 苯丙素类物质有苯丙烷、沙参苷、阿魏酸、arillatose B、反式阿魏酸二十八烷基酯、反式-3,4,5-三甲氧基肉桂醇、officinalioside、广玉兰赖宁苷等; 甾类物质主要

有 β -谷甾醇、22,23-二氢豆甾醇、洋地黄内酯、胡萝卜苷等; 核苷类物质主要有腺苷、尿苷、鸟苷、尿嘧啶、黄嘌呤等^[36,42-44]。

1.5.2 挥发性成分 吕素华等^[45]分析 11 个铁皮石斛杂交家系鲜花的挥发性成分, 发现主要以萜类、脂肪族、芳香族化合物为主。邹晖等^[46]在 65 °C 烘干后提取的铁皮石斛原球茎和花分别鉴定出 58 和 59 种成分。在检出的铁皮石斛挥发油含量较高的物质中, 醇类有芳樟醇、桑柏醇、植醇四乙二醇等; 醛类有壬醛、己醛、庚烷醛等; 酮类有 6,10,14-三甲基 2-十五烷酮 β -异佛尔酮等; 有机酸类有正十六酸、十五烷酸、十四烷酸等; 酯类有 9,12-十八碳二烯酸甲酯、9,12,15-十八碳三烯酸甲酯等; 烷烃类有十二烷、十四烷、十八烷、2-甲基二十烷等; 烯烃有顺-3-十六烯、 β -愈创木烯、2,4,4,6,6,8,8-七甲基-1-壬烯等^[45-49]。

1.5.3 氨基酸、微量元素 铁皮石斛花含 17 种氨基酸, 包括人体所必需氨基酸 7 种, 氨基酸含量会随着生理年龄增加而增加^[50-51]。铁皮石斛中含钾、钙、锰、锌、铜、镁、汞、铬、铅、砷、镉 11 种金属元素^[52], 在茎中铁 (71.10 mg/kg) 和硒 (1.07 mg/kg) 质量分数较高, 具较高的营养价值^[53]。

2 药理作用

现代药理研究表明, 铁皮石斛具有增强免疫、抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗炎、降血糖、保肝护胃等多种功效, 与其药材中的多糖、芪类、黄酮类、生物碱类和挥发性物质等成分密切相关。

2.1 增强免疫作用

铁皮石斛能通过增加白细胞数、淋巴因子的产生和增强巨噬细胞吞噬功能, 来增强机体的免疫力。李伟等^[54]发现铁皮石斛免疫调节机制与其上调免疫抑制小鼠血清中白细胞介素-2 (IL-2)、IL-6、 γ 干扰素 (IFN- γ)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、环状单磷酸腺苷 (cAMP) 等细胞因子的表达水平有关。铁皮石斛多糖类成分是其增强免疫活性作用的重要物质基础。鲜铁皮石斛多糖 XTPDT 高剂量能显著提高 Lewis 肺癌小鼠碳廓清水平和 NK 细胞活性^[55]; 铁皮石斛粗多糖 DOP-1 能显著提升脾细胞增殖和增强 NK 细胞的细胞活性; DOP-2 可增强巨噬细胞的吞噬作用^[56]。还有研究表明, 铁皮石斛多糖的硫酸化和去乙酰化修饰可以增强其体外免疫调节活性, 而羧甲基化则具有明显的相反作用^[57]。

2.2 抗氧化作用

铁皮石斛抗氧化机制主要表现在其能够清除体内过多的自由基。研究发现铁皮石斛多糖具有一定的体外抗氧化能力,且碱溶性多糖的抗氧化能力强于水溶性多糖^[58]。从铁皮石斛茎中分离纯化的多糖(DOPA)及其 2 个馏分(DOPA-1 和 DOPA-2)均可通过提高细胞活力、抑制细胞凋亡和改善氧化损伤来保护巨噬细胞免受过氧化氢(H₂O₂)诱导的氧化损伤^[22]。采用分步醇沉法将铁皮石斛总多糖(DSP)分离成乙醇终体积分数为 40%(DSP3)、70%(DSP2)和 90%(DSP1)的多糖,发现 DSP1 对 DPPH·的清除作用和总抗氧化能力最强,对·OH 的清除率大小依次为 DSP>DSP3>DSP1>DSP2,说明铁皮石斛多糖抗氧化能力与其相对分子质量大小有关^[59]。铁皮石斛多糖还能通过络合金属离子来发挥其抗氧化作用,酸性多糖的螯合能力要略强于中性多糖与粗多糖,抗氧化活性也远强于中性多糖及粗多糖。在高质量浓度条件下(5 mg/mL),酸性多糖抗氧化活性接近维生素 C,这也表明多糖的生物活性与其组成结构存在紧密联系^[60]。黄酮类和酚类化合物也是铁皮石斛抗氧化活性的来源之一。铁皮石斛叶中含大量的黄酮类和酚类物质且具有很强的抗氧化活性^[61]。Zhang 等^[36,62]研究确定了铁皮石斛花中表现抗氧化活性的主要化合物为 1-O-咖啡酰-β-D-葡萄糖苷、芦丁、异槲皮苷和花色苷。

2.3 抗肿瘤作用

很多研究表明铁皮石斛具有抗肿瘤作用。铁皮石斛提取物(DOE)能够抑制大鼠胃癌癌变,其机制可能与降低组织中表皮生长因子(EGF)、表皮生长因子受体(EGFR) mRNA 表达与血浆中 EGF、EGFR 的量有关,同时可通过升高 Bax mRNA、降低 Bcl-2 mRNA 表达,诱导细胞发生凋亡^[63]。铁皮石斛多糖 DOP 对 S180 肉瘤小鼠 T 淋巴细胞转化功能、NK 活性、巨噬细胞吞噬功能及溶血素值均有明显提高作用^[64]。而铁皮石斛多糖 DOPA 可以通过抑制 PTEN/PI3K/Akt 信号通路抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的生长^[65]。除多糖外,萜类化合物毛兰素对 Luminal A 型乳腺癌细胞具有明显的抑制效果^[66]; 4,4'-二羟基-3,5-二甲氧基联苳具有抗人卵巢癌 A2780 细胞的活性; 4,4'-二羟基-3,3',5-三甲氧基联苳具有抗 A2780 细胞和人胃癌 BGC-823 细胞的活性^[31]。

2.4 消化系统调节作用

铁皮石斛对 CCl₄ 诱导的小鼠肝损伤具有保护作用^[67],且能显著抑制肝损伤小鼠血清天冬氨酸转氨酶(AST)的升高,降低胃溃疡模型的溃疡指数^[58]。铁皮石斛多糖能通过抑制氧化应激并激活 Nrf2-Keap1 信号通路,对对乙酰氨基酚(APAP)引起的肝损伤发挥保护作用^[69]。铁皮石斛传统汤剂、超微全量汤剂和超微 50%量汤剂均能够调控肠道微生态平衡及肠道酶活性,对脾虚便秘有很好的疗效^[70]。

2.5 心血管系统调节作用

铁皮石斛能有效降低 ApoE^{-/-}小鼠血清中有关脂质含量,降低血清和主动脉内肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6 的表达,降低炎症反应的发生,缓解动脉粥样硬化损伤^[71]。研究发现,铁皮石斛水提取物 DOWE 可通过调节胰岛 α、β 细胞分泌的激素水平,修复胰岛 β 细胞的损伤来改善链脲佐菌素(STZ)诱导的小鼠的血糖值,使小鼠血糖降低,肝糖原升高^[72-73]。同时,铁皮石斛可降低 SHR-sp 大鼠的血压,延长其生存时间,且多糖组效果要明显高于非多糖组^[74]。铁皮石斛多糖 DCP 可通过 NO-GC-cGMP 通路中的 NO 间接或直接调节 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性来提高冠心病慢性心律失常大鼠心率^[75]。

2.6 其他作用

铁皮石斛具有促进毛发生长的作用,其机制可能是上调血管内皮生长因子(VEGF) mRNA 的表达^[76]。铁皮石斛还可以改善干燥综合征患者和相应小鼠模型中唾液分泌的症状^[77]。王玲等^[78]研究揭示野生铁皮石斛多糖的抗菌及体外抗氧化活性要远高于铁皮石斛原球茎多糖。

3 Q-marker 的预测分析

铁皮石斛化学成分复杂,不同的产地、生长环境、采收加工方法皆会影响其化学成分的种类与含量。根据 Q-marker 概念,即存在于中药材和中药产品(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示性物质进行质量控制^[79]。通过文献综述分析,对铁皮石斛 Q-marker 进行预测分析。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-marker 预测分析

石斛属植物有 1 500~1 600 个原生种,我国约

有 86 种, 主要分布在我国浙江、江西、安徽、云南、广东和广西等省^[80], 其地域分布与种质的亲缘关系是否存在相关性, 不同研究者报道的结果未见统一。目前, 绝大多数铁皮石斛种质的亲缘关系研究都在分子水平开展^[81]。Hou 等^[82]通过对铁皮石斛及黄石斛 *D. tosaense* Makino、滇桂石斛 *D. scoriarum* W. M. Sw.、曲茎石斛 *D. flexicaule* Z. H. Tsi, S. C. Sun et L. G. Xu 及始兴石斛 *D. shixingense* Z. L. Chen 4 个近源种合计 34 个居群叶绿体 DNA 和核 DNA 的谱系地理学研究, 认为这 5 个种群可能起源于南岭山脉和云贵高原, 然后向北或向东迁移。Shen 等^[83]运用 RAMP 标记将江西、浙江、广东、湖南、云南、贵州和广西 7 省的 9 个铁皮石斛种群的 112 份样品进行遗传多样性分析, 证明其亲缘关系与居群的地理分布存在相关性。近年来, 随着市场需求的增加, 铁皮石斛人工栽培范围逐渐扩大, 弱化了区域差异, 丰富了其种质的遗传多样性。

石斛属药材在市场上应用混乱, 历史上曾将外形相似的霍山石斛 *D. huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng 和细茎石斛 *D. moniliforme* (L.) Sw. 作为铁皮石斛药材入药。早在清代《本草纲目拾遗》中便将“枫斗”记载为“霍石斛”(霍山石斛)^[84]。据诸多医书记载, 铁皮石斛药效是其他石斛属植物不可替代的。直至 20 世纪 20 年代到 60、70 年代, 规定铁皮石斛为加工生产枫斗的主要植物基原^[85]。《中国药典》2010 年版将铁皮石斛作为新增品单列出来, 并详细说明了葡萄糖和甘露糖的含量为其检测标准, 《中国药典》2015 年版中将其检测标准中的葡萄糖改为多糖。而《中国药典》中记载的金钗石斛检测标准物为石斛碱, 鼓槌石斛 *D. chrysotoxum* Lindl. 为毛兰素, 流苏石斛 *D. fimbriatum* Hook. 等为石斛酚^[11-12]。丁鸽等^[86]用分子标记方法对铁皮石斛及其混淆品进行分子鉴别并对其亲缘关系进行了分析, 结果发现铁皮石斛及其混淆品之间存在不同水平的遗传分化, 以叠鞘石斛 *D. aurantiacum* Rchb. f. var. *denneanum* (kerr) Z. H. Tsi 与铁皮石斛的遗传距离最近, 金钗石斛次之, 石豆兰 *Bulbophyllum Thouars* 最远。Tao 等^[87]利用 cpDNA 条形码技术, 发现将 *matK*+*rbcL*+*petA-psbJ* 的组合序列作为鉴别码, 可以区分不同地区的铁皮石斛种质资源, 为铁皮石斛种质资源的快速鉴定提供了重要参考。

多糖是铁皮石斛的主要活性成分, 也是含量最高的物质。多糖结构复杂, 主要由单糖聚合而成,

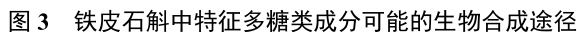
多以葡甘聚糖和半乳糖葡甘聚糖为主^[88], 是铁皮石斛的特征化学成分。在葡甘聚糖和半乳糖葡甘聚糖的生物合成途径中, 蔗糖为合成的前体物质, 在转化酶 (INV) 的催化下降解成葡萄糖和果糖, 葡萄糖除一部分进行糖酵解途径外, 其余的葡萄糖和果糖被转化为甘露糖-6-磷酸, 再在甘露糖变位酶 (PMM) 作用下转化为甘露糖-1-磷酸, 然后被 GDP-甘露糖焦磷酸化酶 (GMPP) 活化成 GDP-甘露糖。蔗糖也可在蔗糖合成酶 (SS) 作用下降解成葡萄糖和尿苷二磷酸葡萄糖 (UDPG), 而 UDPG 则可被活化为 GDP-葡萄糖或 GDP-半乳糖。之后 3 种活化己糖在糖基转移酶 (UGT) 的作用下进入高尔基体后通过类纤维素合成酶 (CSLA/CSLD) 进行多糖链的合成和延长^[89-90] (图 3)。

3.2 基于化学成分与有效性相关证据的 Q-marker 预测分析

“药性”与“药效”(功效)是中医药理论的核心概念, 也是对中药特有的药物功效属性的认识和表述, 可从不同角度对中药治疗疾病性能进行客观描述^[91]。Q-marker 作为评价和控制中药质量的主要指标, 应与有效性有着密切联系。

3.2.1 成分与传统功效的相关性分析 传统功效即功能主治是有效性的概括, 也是临床用药的依据。我国第一部药物学专著《神农本草经》就已将石斛列为上品^[92]。明末李时珍《本草纲目》中所载“伤中, 除痹下气, 补五脏虚劳羸瘦, 强阴益精。久服, 厚肠胃。补内绝不足, 平胃气, 长肌肉, 逐皮肤邪热瘕气, 脚膝疼冷痹弱, 定志除惊, 轻身延年。益气除热, 治男子腰脚软弱, 健阳, 逐皮肤风痹, 骨中久冷, 补肾益力。壮筋骨, 暖水脏, 益智清气。治发热自汗, 痈疽排脓内塞^[93]”。可见其具有生津养胃, 滋阴补阳, 润肺益肾, 清热除痹, 延年益寿的传统核心功效。

现代研究表明, 铁皮石斛中的多糖有抗氧化、抗肿瘤、抑菌、增强免疫力、改善肠胃功能的作用, 这与铁皮石斛的传统功效相一致。颜美秋等^[94]整理古籍关于铁皮石斛“厚肠胃”传统功效的记载, 结合现代药理研究综述了其具有保护胃黏膜损伤、促进肠胃运动、增加唾液分泌、调节消化酶活性和肠道菌群平衡等作用, 尤其是铁皮石斛多糖可显著降低大鼠胃黏膜损伤模型的溃疡复发率。肾阴虚患者多表现为免疫力低下或紊乱, 抗氧化能力降低, 研究发现铁皮石斛多糖可以明显纠正肾阴虚大鼠的免



疫紊乱状态并提高大鼠的抗氧化能力,具有一定改善大鼠肾阴虚证的药理作用^[95]。劳梓钊等^[96]研究证明铁皮石斛多糖能通过提高果蝇的繁殖力、抗热应激能力及过氧化物的清除能力,减缓氧化损伤过程来延长果蝇寿命。王杰等^[97]发现铁皮石斛生物碱、多糖提取物可能通过提高脾脏指数,调节血清中 TNF- α 、IL-2 水平来抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤。铁皮石斛生物碱具有清热、止痛、提高胃肠道及心血管的功能^[98]。黄琴等^[99]研究表明铁皮石斛抗氧化活性的主要物质基础可能就是酚类或黄酮类成分。铁皮石斛挥发性成分对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、阪崎肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌具有较好的抑制作用,其中对革兰氏阳性菌的抑制效果更强^[100]。以上所提成分的生物活性与铁皮石斛传统功效有共同之处,可考虑作为铁皮石斛的 Q-marker。

分是其“性微寒”的主要物质基础，多糖类成分是其“味甘”的主要物质基础，以上成分可作为Q-marker的主要选择。

3.2.3 成分与现代药效用途的相关作用 最新研究表明, 甘露糖可通过抑制葡萄糖代谢从而损害肿瘤生长并增强化疗效果^[102-103]。而甘露糖和葡萄糖是铁皮石斛多糖的重要组成部分, 也是合成铁皮石斛葡甘聚糖的前体物质。药典中将甘露糖和葡萄糖的含量作为铁皮石斛的质控指标^[12]。铁皮石斛葡甘聚糖具有降血糖、抗肿瘤、保护消化系统健康等药理活性。由甘露糖和葡萄糖组成的铁皮石斛均一中性多糖 DOP-1-1, 可以刺激细胞中细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的产生, 表现出显著的免疫调节活性^[104]。缪园欣等^[105]对超声-乙醇法提取的铁皮石斛花总黄酮进行抗氧化的活性测定, 结果显示铁皮石斛花总黄酮对 DPPH $\cdot$ 、 $\cdot$ OH 有明显的清除作用, 当质量浓度达 10 mg/mL 时, 其清除率分别为 89.77% 和 80.01%。研究发现铁皮石斛花中含有丰富的花色苷、类胡萝卜素和类黄酮等成分, 并且通过抗氧化活性实验证明这些成分是铁皮石斛花中主要的抗氧化物质^[36,62]。吕英俊等^[106]从铁皮石斛中分离得到 5 个联苜类化合物, 分别鉴定为 dendrobibenzyl、chrysotobibenzyl、

chrysotoxine、erianin、dendrocanol，发现它们可通过促进肝细胞对胆固醇的摄取来降低胆固醇活性。铁皮石斛挥发性成分中的植物甾醇类、松油醇、芳樟醇、反-2-己烯醛、苯酚、丁香酚、2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)等物质具有较好的抑菌效果^[100]；铁皮石斛花中壬醛含量较高，有强的油脂气味，具有玫瑰、柑橘等植物的香气，可用于香料制作、精油提取、芳香理疗等方面^[50]。铁皮石斛多糖类成分具有降血糖、抗肿瘤、调节免疫系统、保护消化系统健康等作用；生物碱类成分具有清热止痛、抑制肿瘤、保护心血管和胃肠道等作用；黄酮类成分具有抗氧化活性；芪类具有降胆固醇、抗辐射、抗氧化等活性；挥发性成分具有抑菌、抗炎、安神等作用。可作为 Q-marker 的选择对象。

3.3 在化学成分可测性下的 Q-marker 预测分析

“可测性”是建立质量评价方法和质量标准的必要条件，需满足具有一定的含量和体内暴露量、具有定量测定的方法以及含量测定方法符合专属性要求这 3 个条件^[90]。

《中国药典》2015 年版规定了铁皮石斛中无水葡萄糖和甘露糖的测定方法和限度要求。范传颖等^[107]利用紫外-可见分光光度计测定铁皮石斛中多糖含量。发现蒽酮-硫酸法测定结果高于苯酚硫酸法，而苯酚-硫酸法测定结果更为合理，可作为测定铁皮石斛多糖的首选方法。李娅等^[108]建立了“水提- α 淀粉酶处理-一次醇沉”处理方法，测定铁皮石斛药材非淀粉多糖含量，能够更加准确的判断铁皮石斛质量。王涵等^[109]发现铁皮石斛多糖组分石斛素 S 质量浓度为 25 $\mu\text{g/mL}$ 时对 Jurkat 细胞有促凋亡效果，揭示其具有抗炎和抗肿瘤作用。采用高效液相色谱法测定铁皮石斛中柚皮素、芹菜素等黄酮类物质的含量^[50,110]。以阿魏酸为对照品，采用福林酚比色法测定铁皮石斛中总酚含量^[111]。Yan 等^[112]在高糖，高脂饮食和饮酒诱导的大鼠代谢性高血压模型中发现铁皮石斛乙醇提取物中的化合物 NBF 可缓解高血压和代谢性高血压的代谢紊乱，其主要由酚类和黄酮 C-糖苷组成，糖苷配基为芹菜素。采用高效液相色谱法测定芪类的含量，其中，单体毛兰素对小鼠肝癌抑瘤率最强，鼓槌菲对艾氏腹水癌作用最强^[113-114]。采用酸性染料分光光度法和苯酚-硫酸比色法测定生物碱含量^[115]，鲜铁皮石斛生物碱对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤有明显的抑制作用^[97]。采用 GC-MS 法测定铁皮石斛挥发性成分含量^[116]，测

得有机酸类物质含量最高，表现出较好的抑菌作用。采用 UV 测定铁皮石斛中总氨基酸含量^[117]。采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法测定微量元素的含量^[118]。

铁皮石斛多糖、芪类、黄酮类、生物碱类和挥发性成分与其有效性密切相关，作为主要药效物质基础，进行 Q-marker 选择时应优先考虑，并需要针对多糖类成分化学物质组进行深入研究，建立专属性测定方法，提高有关质量监控和质量评价的科学性。

4 结语

铁皮石斛自古以来便位于“中华九大仙草”之首，国际药用植物界称其为“药界大熊猫”，药用价值高，应用广泛。但由于其对生长环境要求高，人们对其需求量大，导致野生资源匮乏。目前，铁皮石斛药材大多采用人工种植。因此，建立安全、有效的质量评价方法，对于铁皮石斛药材的质量控制具有重要意义。本文在中药 Q-marker 的理论指导下，将铁皮石斛的化学成分与传统功效、现代药理活性联合分析，并结合化学成分的可测性，对铁皮石斛 Q-marker 的筛选和确定进行文献分析和论证，推测铁皮石斛多糖、芪类、黄酮类、生物碱类物质和挥发性成分可作为其 Q-marker。当然，随着研究的推进，可能会有更多的物质被纳入 Q-marker 中，也会有更全面的分析方法可涵盖更多化合物类型及物质，这都可为铁皮石斛 Q-marker 的选择和确定提供可行的参考思路和方法。

参考文献

- [1] 刘昌孝. 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.
- [2] 姜程曦, 张铁军, 陈常青, 等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2017, 48(1): 9-24.
- [3] 张铁军, 许 浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物(Q-marker)研究: 延胡索质量评价及质量标准研究[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [4] 陈 瑾, 郝二伟, 冯 旭, 等. 蒲黄化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4729-4740.
- [5] 张铁军, 许 浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物(Q-marker)的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究[J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [6] 张莉野, 田成旺, 刘素香, 等. 桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J].

- 中草药, 2019, 50(2): 265-272.
- [7] 斯金平, 张媛, 罗毅波, 等. 石斛与铁皮石斛关系的本草考证 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 2001-2005.
- [8] 张宇, 高飞, 王向军, 等. 铁皮石斛主要化学成分及生物活性研究进展 [J]. 药物生物技术, 2015, 22(6): 557-561.
- [9] 鲁芹飞, 王培培, 陈建南, 等. 广东铁皮石斛 GAP 基地的石斛鲜品茎和叶中多糖的含量比较研究 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(9): 55-58.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2005.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [13] 斯金平, 俞巧仙, 宋仙水, 等. 铁皮石斛人工栽培模式 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(4): 481-484.
- [14] 斯金平, 董洪秀, 廖新艳, 等. 一种铁皮石斛立体栽培方法的研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4576-4579.
- [15] 斯金平, 陈梓云, 刘京晶, 等. 铁皮石斛悬崖附生栽培技术研究 [J]. 中国中药杂志, 2015(12): 33-36.
- [16] 赵菊润, 张治国. 铁皮石斛产业发展现状与对策 [J]. 中国现代中药, 2014, 16(4): 277-279.
- [17] 杨一令, 来平凡, 蒋士鹏. 铁皮石斛的研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2008(1): 82-85.
- [18] 孙晶, 刘佳妮, 孙玉凤, 等. 石斛属植物质量评价技术的研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2019, 25(9): 28-32.
- [19] 孙恒, 胡强, 金航, 等. 铁皮石斛化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 233-242.
- [20] 张帮磊, 杨豪男, 沈晓静, 等. 铁皮石斛化学成分及其药理功效研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 54(6): 3-9.
- [21] 倪力军, 王媛媛, 何婉瑛, 等. 8 种多糖的单糖组成、活性及其相关性分析 [J]. 天津大学学报: 自然科学与工程技术版, 2014, 47(4): 326-330.
- [22] Huang K, Li Y, Tao S, *et al.* Purification, characterization and biological activity of polysaccharides from *Dendrobium officinale* [J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 701-709.
- [23] 罗秋莲, 唐专辉, 张雪凤, 等. 铁皮石斛多糖的分离纯化及其结构研究 [J]. 广西大学学报: 自然科学版, 2016, 41(6): 2060-2066.
- [24] Fan H, Meng Q, Xiao T, *et al.* Partial characterization and antioxidant activities of polysaccharides sequentially extracted from *Dendrobium officinale* [J]. *J Food Measur Charact*, 2018, 12(5): 1-11.
- [25] Zhang M, Wu J, Han J, *et al.* Isolation of polysaccharides from *Dendrobium officinale* leaves and anti-inflammatory activity in LPS-stimulated THP-1 cells [J]. *Chem Centr J*, 2018, 12(1): 1374-1380.
- [26] 华允芬. 铁皮石斛多糖成分研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2005.
- [27] 陈晓梅, 王春兰, 王爱荣, 等. 铁皮石斛原球茎多糖的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(20): 1552-1556.
- [28] 韩邦兴, 陈凌霄, 邓勇, 等. 糖谱法结合多元色谱分析比较铁皮石斛功能性多糖结构特征 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(1): 41-49.
- [29] 马国祥, 徐国钧, 徐珞珊, 等. 反相高效液相色谱法测定 18 种石斛类生药中 chrysotoxene, erianin 及 chrysotoxine 的含量 [J]. 中国药科大学学报, 1994(2): 103-105.
- [30] 马国祥, 徐国钧, 徐珞珊, 等. 鼓槌石斛化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1994(10): 763-766.
- [31] 李燕. 铁皮石斛化学成分的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009.
- [32] 吕朝耕, 杨健, 康传志, 等. 铁皮石斛中 10 种黄酮类成分 UPLC-MS/MS 测定与多糖组成含量分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 55-60.
- [33] 李燕, 王春兰, 王芳菲, 等. 铁皮石斛中的酚酸类及二氢黄酮类成分 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(13): 975-979.
- [34] 周桂芬, 吕圭源. 铁皮石斛不同部位黄酮碳苷类成分及清除 DPPH 自由基能力比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 31-35.
- [35] 梁芷韵, 谢镇山, 黄月纯, 等. 铁皮石斛黄酮苷类成分 HPLC 特征图谱优化及不同种源特征性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 30-36.
- [36] Zhang X F, Zhang S J, Gao B B, *et al.* Identification and quantitative analysis of phenolic glycosides with antioxidant activity in methanolic extract of *Dendrobium catenatum* flowers and selection of quality control herb-markers [J]. *Food Res International*, 2019, 123: 732-745.
- [37] 叶子, 卢叶, 薛亚甫, 等. 铁皮石斛专属性成分的分离制备及质量标准研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2481-2486.
- [38] 陈晓梅, 郭顺星. 石斛属植物化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(1): 70-75.
- [39] 陈晓梅, 肖盛元, 郭顺星. 铁皮石斛与金钗石斛化学成分的比较 [J]. 中国医学科学院学报, 2006(4): 524-529.
- [40] 李振坚, 王元成, 韩彬, 等. 石斛属植物生物碱成分研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3246-3254.
- [41] 管惠娟, 张雪, 屠凤娟, 等. 铁皮石斛化学成分的研究 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 31-34.
- [42] 孟志霞, 舒莹, 王春兰, 等. 铁皮石斛原球茎的化学成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(12): 953-955.

- [43] 崔铁达, 路宜蕾, 赵益铭, 等. 铁皮石斛化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(1): 7-11.
- [44] 林涛, 邵金良, 刘兴勇, 等. 石斛中主要特征成分测定研究进展 [J]. 化学分析计量, 2019, 28(4): 119-124.
- [45] 吕素华, 徐萌, 张新风, 等. 11 个铁皮石斛杂交家系鲜花的挥发性成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 60-65.
- [46] 邹晖, 王伟英, 戴艺民, 等. GC-MS 法比较分析铁皮石斛原球茎和花的挥发性成分 [J]. 福建农业科技, 2019(9): 50-56.
- [47] 康联伟, 宋银, 张媛, 等. 铁皮石斛挥发油化学成分的 SPME-GC-MS 分析 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2279-2281.
- [48] 李文静, 李进进, 李桂峰, 等. GC-MS 分析 4 种石斛花挥发性成分 [J]. 中药材, 2015, 38(4): 777-780.
- [49] 杨柳, 刘守金, 胡江苗, 等. GC-MS 法检测铁皮石斛茎中挥发性成分 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(5): 362-364.
- [50] 曲继旭, 贺雨馨, 孙志蓉, 等. 四种石斛花氨基酸和挥发性成分比较 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(4): 387-394.
- [51] 张爱莲, 魏涛, 斯金平, 等. 铁皮石斛中基本氨基酸含量变异规律 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2632-2635.
- [52] 诸燕, 苑鹤, 李国栋, 等. 铁皮石斛中 11 种金属元素含量的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(3): 356-360.
- [53] 廖鲜艳, 许慧敏, 刘萍, 等. 铁皮石斛“岩上仙”基本营养成分分析 [J]. 食品科学技术学报, 2018, 36(5): 65-71.
- [54] 李伟, 张静, 周雯, 等. 铁皮石斛对免疫抑制小鼠的免疫调节作用和血清细胞因子的影响 [J]. 卫生研究, 2016, 45(1): 137-139.
- [55] 葛颖华, 王杰, 杨锋, 等. 鲜铁皮石斛多糖对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(4): 277-279.
- [56] Xia L, Liu X, Guo H, et al. Partial characterization and immunomodulatory activity of polysaccharides from the stem of *Dendrobium officinale* (Tiepishihu) in vitro [J]. *J Functional Foods*, 2012, 4(1): 294-301.
- [57] Wei T, Qiang Y U, Hu L I, et al. Chemical modification and immunoregulatory activity of polysaccharides from *Dendrobium officinale* [J]. *Food Sci*, 2017, 38(7): 155-160.
- [58] 严慕贤, 周雅亮, 蓝义琨, 等. 两种石斛的水溶性多糖和碱溶性多糖体外抗氧化活性的研究 [J]. 广东药学院学报, 2016, 32(1): 88-91.
- [59] 鲍素华, 查学强, 郝杰, 等. 不同分子量铁皮石斛多糖体外抗氧化活性研究 [J]. 食品科学, 2009, 30(21): 123-127.
- [60] 陈松林. 铁皮石斛水溶性多糖的分离纯化及体外抗氧化活性研究 [D]. 温州: 温州医科大学, 2016.
- [61] Zhang Y, Zhang L, Liu J, et al. *Dendrobium officinale*, leaves as a new antioxidant source [J]. *J Funct Foods*, 2017, 37: 400-415.
- [62] 张四杰, 钱正, 刘京晶, 等. 铁皮石斛花中花色成分抗氧化性和稳定性研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 75-81.
- [63] 赵益, 刘燕, 蓝希明, 等. 铁皮石斛提取物对胃癌癌变的抑制作用及机制研究 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3704-3709.
- [64] 张红玉, 戴关海, 马翠, 等. 铁皮石斛多糖对 S180 肉瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(5): 380-381.
- [65] Bai H, Sun S, Zhang Y, et al. Inhibitory effect of *Dendrobium officinale* polysaccharide on growth of human breast cancer MCF-7 cells and the related mechanism [J]. *Biomed Res*, 2017, 28(4): 1922-1926.
- [66] 孙婧. 铁皮石斛提取物及其活性成分毛兰素对人乳腺癌细胞抑制作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [67] Li G, Sun P, Wang Q, et al. *Dendrobium candidum* Wall. ex Lindl. attenuates CCl₄ induced hepatic damage in imprinting control region mice [J]. *Exper Ther Med*, 2014, 8(3): 1015-1021.
- [68] 梁楚燕, 李焕彬, 侯少贞, 等. 铁皮石斛护肝及抗胃溃疡作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(2): 233-237.
- [69] Guosheng L, Dandan L, Jingjing L, et al. Hepatoprotective effect of polysaccharides isolated from *dendrobium officinale* against acetaminophen-induced liver injury in mice via regulation of the Nrf2-Keap1 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 36: 6962439.
- [70] 曹蓉, 王欢, 吴维佳, 等. 超微铁皮石斛对脾虚便秘小鼠肠道微生物及酶活的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(9): 1011-1015.
- [71] 李亚梅, 吴萍, 谢雪姣, 等. 铁皮石斛对 ApoE^{-/-}小鼠血脂及 TNF- α , IL-6 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 270-274.
- [72] Hong Z, Linlin P, Pengtao X, et al. An NMR-based metabolomic approach to unravel the preventive effect of water-soluble extract from *Dendrobium officinale* Kimura & Migo on streptozotocin-induced diabetes in mice [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1543.
- [73] 李强翔, 杨芳, 蔡光先. 铁皮石斛在糖尿病研究中的应用进展 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 427-429.

- [74] 吴人照, 杨兵勋, 李亚平, 等. 铁皮石斛多糖对 SHR-sp 大鼠抗高血压中风作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2011, 18(3): 204-205.
- [75] 唐汉庆, 王 兵, 廉春容, 等. 铁皮石斛多糖对冠心病缓慢性心律失常大鼠 NO、cGMP 及 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性的影响 [J]. 动物医学进展, 2016, 37(12): 77-81.
- [76] 陈 健, 戚 辉, 李金标, 等. 铁皮石斛多糖促进毛发生长的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 291-295.
- [77] Lin X, Liu J, Chung W, *et al.* Polysaccharides of *Dendrobium officinale* induce aquaporin 5 translocation by activating M3 Muscarinic receptors [J]. *Planta Medica*, 2015, 81(2): 130-137.
- [78] 王 玲, 唐德强, 王佳佳, 等. 铁皮石斛原球茎与野生铁皮石斛多糖的抗菌及体外抗氧化活性比较 [J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2016, 44(6): 167-172.
- [79] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.
- [80] 斯金平, 张 媛, 罗毅波, 等. 石斛与铁皮石斛关系的本草考证 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 2001-2005.
- [81] 陈晓梅, 田丽霞, 单婷婷, 等. 铁皮石斛种质资源和遗传育种研究进展 [J]. 药学报, 2018, 53(9): 111-121.
- [82] Hou B, Luo J, Zhang Y, *et al.* Iteration expansion and regional evolution: Phylogeography of *Dendrobium officinale* and four related taxa in southern China [J]. *Sci Rep*, 2017;(7): 43525.
- [83] 沈 洁, 徐慧君, 袁英惠, 等. 铁皮石斛野生居群基于 RAMP 标记的遗传多样性评价 [J]. 药学报, 2011, 46(9): 1156-1160.
- [84] 清•赵学敏, 编. 本草纲目拾遗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957.
- [85] 李 娟, 李顺祥, 黄 丹, 等. 铁皮石斛资源、化学成分及药理作用研究进展 [J]. 科技导报, 2011, 29(18): 74-79.
- [86] 丁 鸽, 张代臻, 张伟超, 等. 保健食品铁皮石斛及其混淆品的分子鉴别及亲缘关系分析 [J]. 食品科学, 2011, 32(2): 141-145.
- [87] Tao F U, Hu Z Y, He Y Q, *et al.* Identification of germplasm resources in *Dendrobium officinale* based on cpDNA barcoding [J]. *J Nuclear Agric Sci*, 2017, 31(2): 255-262.
- [88] Zhang J Y, Guo Y, Si J P, *et al.* A polysaccharide of, *Dendrobium officinale*, ameliorates H₂O₂-Induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes, via, PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, doi: S0141813016330124.
- [89] 詹忠根. 铁皮石斛基因组学、转录组学与功能基因研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3979-3989.
- [90] Zhang G Q, Xu Q, Bian C, *et al.* The *Dendrobium catenatum* Lindl. genome sequence provides insights into polysaccharide synthase, floral development and adaptive evolution [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(19029): 1-10.
- [91] 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]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [92] 魏•吴 普等述, 清. 孙星衍等辑. 神农本草经 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [93] 明•李时珍. 本草纲目 (上册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [94] 颜美秋, 陈素红, 吕圭源. 石斛“厚肠胃”相关功效药理学研究及应用进展 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3918-3924.
- [95] 刘 易. 铁皮石斛多糖对肾阴虚大鼠抗氧化活性和免疫调节影响的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [96] 劳梓钊, 廖 沔, 吴茂勇, 等. 铁皮石斛多糖延缓果蝇衰老与抗氧化作用研究 [J]. 中药材, 2018, 41(7): 1740-1742.
- [97] 王 杰, 葛颖华, 周 萃, 等. 鲜铁皮石斛提取物抗 Lewis 肺癌的机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(8): 953-957.
- [98] 凌志扬, 房玉良. 石斛的化学成分及药理作用 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(5): 13-14.
- [99] 黄 琴, 沈杨霞, 张成静, 等. 铁皮石斛多酚和黄酮含量及与抗氧化活性的相关性 [J]. 应用与环境生物学报, 2014, 20(3): 438-442.
- [100] 刘卉丹. 铁皮石斛挥发性成分的提取与抑菌效果研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2017.
- [101] 陈 慧, 孙 慧, 杨秀艳, 等. 中药寒热平性质与其化学成分类别相关性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 103-106.
- [102] Gonzalez P S Ryan K M.. Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy [J]. *Nature*, 2018, 563(7733): 719-723.
- [103] Zhang D, Chia C, Jiao X, *et al.* D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology [J]. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1036-1045.
- [104] He T B, Huang Y P, Yang L, *et al.* Structural characterization and immunomodulating activity of polysaccharide from *Dendrobium officinale* [J]. *Intern J Biol Macro*, 2016, 83: 34-41.
- [105] 缪园欣, 廖明星, 孙爱红, 等. 超声-乙醇法提取铁皮石斛花总黄酮及其体外抗氧化性的研究 [J]. 中国酿造, 2019, 38(4): 161-165.
- [106] 吕英俊, 陈 群. 铁皮石斛化学成分研究及其对 HepG2 细胞胆固醇代谢影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 226-229.

- [107] 范传颖, 陶正明, 吴志刚. 苯酚硫酸法与蒽酮硫酸法测定铁皮石斛中多糖含量的比较 [J]. 浙江农业科学, 2013(7): 799-801.
- [108] 李 娅, 刘京晶, 张新风, 等. 铁皮石斛非淀粉多糖含量测定方法的研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3221-3225.
- [109] 王 涵. 铁皮石斛素新成分的分离与功效鉴定 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [110] 周天策. 高效液相色谱法测定铁皮石斛中柚皮素的含量 [J]. 黑龙江科技信息, 2016(22): 129.
- [111] 李 娟, 麻晓雪, 李顺祥, 等. 铁皮石斛中总酚的含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 60-62.
- [112] 颜美秋, 苏 洁, 俞静静, 等. 铁皮石斛醇提取物对复合饮食因素所致代谢性高血压大鼠的作用及物质基础研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4896-4904.
- [113] 马国祥. 石斛类生药学研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 1993.
- [114] 包晓青, 吴志刚, 严鹏程, 等. 铁皮石斛中芪类成分的分离及含量测定 [J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(2): 86-89.
- [115] 王 涛, 应奇才, 徐祥彬, 等. 铁皮石斛和重唇石斛杂交 F1 代总生物碱和多糖含量测定 [J]. 浙江农业科学, 2010(6): 210-213.
- [116] 杨 洋, 罗在荣, 黄安香, 等. 气相色谱检测不同种植方式铁皮石斛中石斛碱含量及挥发性成分分析 [J]. 分子植物育种官方网站, 2016, 14(7): 1835-1840.
- [117] 王培培, 鲁芹飞, 李 婧, 等. 铁皮石斛中总氨基酸的含量测定及提取工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 30-33.
- [118] 杜 静, 秦民坚, 黄林芳, 等. 石斛中微量元素的含量测定及其安全性评价 [J]. 中国药房, 2012, 23(47): 4477-4479.