

川贝母化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析

崔治家^{1,2}, 马艳珠¹, 张小荣¹, 邵晶^{1,2}, 晋玲^{1,2*}, 马毅^{1,2}, 王振恒^{1,2}, 曹小洪³, 雷有庭⁴

1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医药研究中心, 甘肃 兰州 730000

3. 青海绿康生物开发有限公司, 青海 海东 810500

4. 青海省互助土族自治县林业站, 青海 海东 810500

摘要: 川贝母为我国传统名贵药材, 药用历史悠久。川贝母中含有包括生物碱、有机酸及其酯、核苷、甾醇及其苷、多糖、挥发油等多类化学成分, 具有镇咳、祛痰、平喘、镇静镇痛、抗炎抗菌、抗氧化、抗肿瘤等作用。对川贝母化学成分已有研究报道的主要类型和主要药效成分的药理作用进行了系统综述。同时, 基于质量标志物(Q-Marker)的概念, 从药用植物亲缘学及化学成分相似性和特有性、传统功效、传统药性、现代药效研究、化学成分可测性、不同配伍及不同加工方法等方面对川贝母 Q-Marker 进行预测分析, 建议对川贝母的贝母素甲、贝母素乙、贝母辛、西贝素及总皂苷等成分进行系统深入地分析, 为川贝母质量标准的制定及评价体系的建立提供科学依据。

关键词: 川贝母; 生物碱; 有机酸; 核苷; 甾醇; 多糖; 挥发油; 抗氧化; 抗肿瘤; 质量标志物; 贝母素甲; 贝母素乙; 贝母辛; 西贝素

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)09-2768-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.026

Research progress on chemical components and pharmacological effects and predictive analysis on quality markers of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

CUI Zhi-jia^{1,2}, MA Yan-zhu¹, ZHANG Xiao-rong¹, SHAO Jing^{1,2}, JIN Ling^{1,2}, MA Yi^{1,2}, WANG Zhen-heng^{1,2}, CAO Xiao-hong³, LEI You-ting⁴

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

2. Gansu Research Center of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3. Qinghai Lv Kang Biological Development Co., Ltd., Haidong 810500, China

4. Forestry Station of Huzhu Tu Autonomous County, Haidong 810500, China

Abstract: Chuanbeimu (*Fritillariae Cirrhosae Bulbus*) is one of the traditional precious Chinese medicinal materials with a long history of medicinal use. *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* contains a variety of chemical components, including alkaloids, organic acids and its esters, nucleosides, phytosterol and its glycosides, polysaccharides, volatile oil, and other components, with antitussive, expectorant, antiasthmatic, sedation and analgesia, anti-inflammatory and antibacterial, anti-oxidation, antitumor and other activities. The main types of chemical constituents and the pharmacological effects of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* were reviewed systematically. In addition, according to the concept of quality marker, the quality makers of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* were predicted and analyzed from the aspects of the phylogenetic relationship, similarity and specificity of chemical components, traditional medicinal properties, modern efficacy, measurable components, different compatibility, different processing methods and so on. It is suggested a systematic and in-depth analysis that the peimine, peiminine, peimisine, imperialine, and total saponins, which provides a scientific basis for the formulation of the quality standard and the establishment of evaluation system of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*.

Key words: *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*; alkaloids; organic acids; nucleosides; phytosterol; polysaccharides; volatile oil; anti-oxidation; antitumor; quality markers (Q-Marker); peimine; peiminine; peimisine; imperialine

收稿日期: 2020-11-03

基金项目: 中央财政引导地方科技创新平台项目(2016-A-02); 甘肃省科技计划基础研究创新群体(1606RJIA323); 甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室开放基金项目(ZZY-2019-01)

作者简介: 崔治家, 副教授, 研究方向为药用植物多样性及中药资源开发利用。Tel: (0931)5161052 E-mail: zhijiacui@126.com

*通信作者: 晋玲, 教授, 研究方向为中药资源保护与开发利用研究。E-mail: zyxyjl@163.com

川贝母为我国传统名贵中药材之一，是百合科植物川贝母 *Fritillaria cirrhosa* D. Don、暗紫贝母 *F. unibracteata* Hsiao et K. C. Hsia、甘肃贝母 *F. przewalskii* Maxim.、梭砂贝母 *F. delavayi* Franch.、太白贝母 *F. taipaiensis* P. Y. Li 或瓦布贝母 *F. unibracteata* Hsiao et K. C. Hsia var. *wabuensis* (S. Y. Tang et S. C. Yue) Z. D. Liu, S. Wang et S. C. Chen 的干燥鳞茎，具有很高的药用价值和市场地位。其味苦、甘，性微寒，归肺、心经，具有清热润肺、化痰止咳、散结消痈的功效，主要用于治疗肺热燥咳、干咳少痰、阴虚癆嗽、痰中带血、癰癤、乳痈、肺癰等^[1]。近年来，随着对川贝母研究的逐渐深入，其化学成分和药理作用取得了很大进展，研究人员已从川贝母中分离并确定出具有镇咳、祛痰、平喘、镇静镇痛、抗炎抗菌、抗氧化、抗肿瘤等作用的生物碱、有机酸及其酯、核苷、甾醇及其苷、多糖、挥发油、皂苷、萜及微量元素等多种类化学成分。然而，当前川贝母在质量标准建立方面尚有不足，其质量评价指标较单一，《中国药典》2020 年版规定川贝母干燥品中西贝母碱不得少于 0.050%^[1]，无法满足当前中药质量控制及评价要求。本文在对川贝母化学成分、药理作用进行综述的基础上，结合质量标志物 (Q-Marker) 概念，从川贝母的药用亲缘学及化学成分相似性和特有性、传统功效、传统药性、现代药效、化学成分可测性、不同配伍及不同加工方法等方面对其 Q-Marker 成分进行预测分析，为川贝母的质量控制和品质评价提供一定的参考。

1 化学成分

1889 年，Fragner^[2]首次从 *Fritillaria imperialis*

L. 中分离得到西贝素 (imperialine)，这是记载最早的关于贝母属植物化学成分的研究。到目前为止，研究人员已从川贝母中分离并确定出生物碱、有机酸及其酯、核苷、甾醇及其苷、多糖、挥发油、皂苷、萜及微量元素等多种类化学成分。

1.1 生物碱类

生物碱类成分是川贝母中的主要活性成分。目前已从川贝母中分离出多种甾体类生物碱化合物，按照甾核的骨架结构，甾体类生物碱可分为异甾体类、甾体类和其他类。异甾体类生物碱根据杂环的结构类型分为瑟文型 (cevanine group, A1)、藜芦胺型 (veratramine group, A2) 和介藜芦型 (jervine group, A3)，甾体类生物碱根据杂环的结构类型分为茄碱型 (solanidine group, B1) 和裂环茄碱型 (secosolanidine group, B2)，化学结构见图 1。川贝母中甾体类生物碱化合物名称见表 1，化学结构见图 2。

1.2 有机酸及其酯类

川贝母中含有多种重要的有机酸及其酯类化合物，这些化合物具有抗菌、抗肿瘤、抗氧化等作用^[10]，具有较高的研究价值。川贝母中有机酸及其酯类化合物名称见表 2，化学结构见图 3。

1.3 核苷类

川贝母中所含的核苷类化合物大多为水溶性成分，具有抗炎、抑制血小板凝集、降压、松弛平滑肌等作用^[22]。目前从川贝母中分离鉴定出 13 个核苷类化合物，化合物名称见表 3，化学结构见图 4。

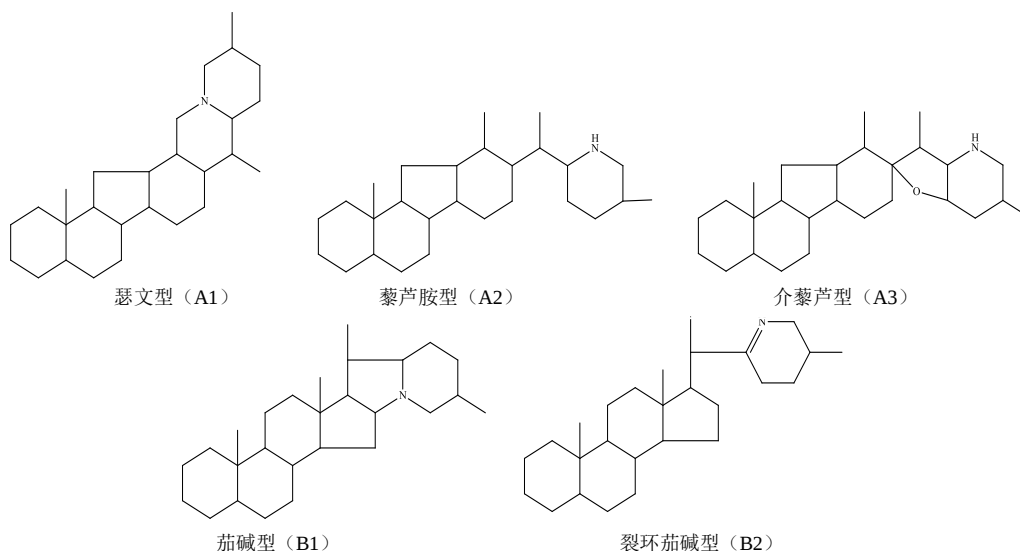


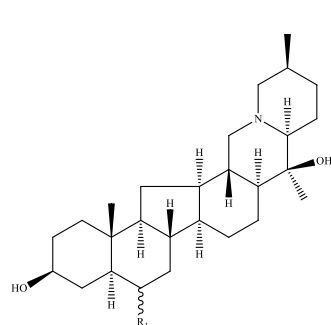
图 1 川贝母中异甾体类生物碱和甾体类生物碱基本骨架结构

Fig. 1 Basic skeleton structure diagram of isosteroid and steroid alkaloids in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

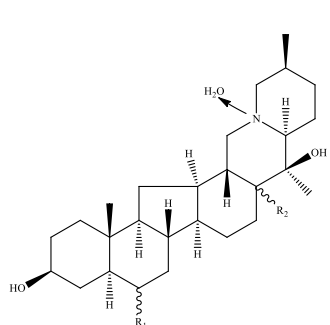
表 1 川贝母中主要生物碱类化合物

Table 1 Main alkaloids in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

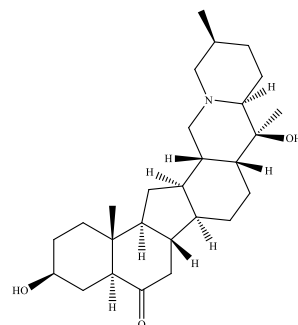
编号	化合物	取代基	参考文献	类型
1	贝母素甲 (peimine)	$R_1 = \alpha\text{-OH}$	3	A1
2	贝母素乙 (peiminine)	$R_1 = \text{O}$	3	A1
3	异浙贝甲素 (isovorticine)	$R_1 = \beta\text{-OH}$	4	A1
4	异浙贝甲素氮氧化物 (isovorticine- β -N-oxide)	$R_1 = \beta\text{-OH}$, $R_2 = \alpha\text{-H}$	4	A1
5	西贝素氮氧化物 (imperialine- β -N-oxide)	$R_1 = \text{O}$, $R_2 = \beta\text{-H}$	5	A1
6	西贝素 (imperialine)	—	5	A1
7	鄂贝定碱 (ebeiedine)	$R_1 = \beta\text{-OH}$	6	A1
8	去氢鄂贝定碱 (ebeiedinone)	$R_1 = \text{O}$	6	A1
9	梭砂贝母芬碱 (delafrine)	$R_1 = \beta\text{-OH}$	7	A1
10	梭砂贝母芬酮碱 (delaftrinone)	$R_1 = \text{O}$	7	A1
11	西贝素-3-O- β -D-葡萄糖苷 (imperialine-3-O- β -D-glucoside)	$R_1 = \text{O}$, $R_2 = \beta\text{-OH}$	5	A1
12	delavine-3-O- β -D-glucoside	$R_1 = \beta\text{-OH}$	7	A1
13	delavinone-3-O- β -D-glucoside	$R_1 = \text{O}$	7	A1
14	蒲贝酮碱 (puqiedinone)	—	7	A1
15	贝母新碱 (forticine)	$R_1 = \beta\text{-OH}$, $R_2 = R_3 = \beta\text{-CH}_3$	7	A1
16	异贝母新碱 (isoforticine)	$R_1 = \alpha\text{-OH}$, $R_2 = R_3 = \beta\text{-CH}_3$	7	A1
17	展瓣贝母定 (petilidine)	$R_1 = \alpha\text{-OH}$, $R_2 = R_3 = \alpha\text{-CH}_3$	8	A1
18	异梭砂贝母碱 (isodelavine)	$R_1 = \alpha\text{-OH}$, $R_2 = \alpha\text{-H}$	7	A1
19	川贝酮碱 (chuanbeinone)	$R_1 = \text{O}$, $R_2 = \beta\text{-H}$	9	A1
20	梭砂贝母碱 (delavine)	$R_1 = \beta\text{-OH}$	10	A1
21	梭砂贝母酮碱 (delavinone)	$R_1 = \text{O}$	10	A1
22	伊贝母碱苷 A (yibeinoside A)	$R_1 = \alpha\text{-H}$	11	A1
23	伊贝母碱苷 B (yibeinoside B)	$R_1 = \beta\text{-H}$	11	A1
24	裕贝碱苷 (yubeiside)	—	11	A1
25	西贝嗪 (imperiazine)	$R_1 = \beta\text{-H}$	11	A1
26	浙贝酮 (zhebeinone)	$R_1 = \alpha\text{-H}$	11-12	A1
27	松贝甲素 (songbeinine)	$R_1 = \beta\text{-OH}$	13	A1
28	松贝乙素 (songbeinone)	$R_1 = \text{O}$	13	A1
29	蒲贝酮碱-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (puqiedinone-3-O- β -D-glucopyranoside)	—	14	A1
30	西贝母碱苷 (sipeimine-3-O- β -D-glucoside)	—	15	A1
31	贝母辛 (peimisine)	—	3	A3
32	贝母辛-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (peimisine-3-O- β -D-glucopyranoside)	—	14	A3
33	松贝辛 (songbeisine)	—	16	A3
34	垂茄次碱 (demissidine)	$R_1 = \beta\text{-OH}$	7	B1
35	垂茄次碱苷 (demissidine-3-O- β -D-glucopyranosyl(1 $\rightarrow$ 5)glucopyranoside)	$R_1 = \beta\text{-O-Glc-O-Glc}$	7	B1
36	茄碱-3-O- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 4)]- β -D-吡喃葡萄糖苷 (solanidine-3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]- β -D-glucopyranoside)	—	7	B1
37	川贝碱甲 (cirrhosinine A)	—	7	B2
38	川贝碱乙 (cirrhosinine B)	—	7	B2
39	蒲贝素 B (puqienine B)	—	7	A2
40	梭砂贝母啶碱 (delavidine)	—	14	吡咯类
41	环-(脯氨酸-亮氨酸)[cyclo-(pro-leu)]	—	17	哌啶类
42	咖啡碱 (caffeine)	—	17	喹啉类
43	2-甲基-2H-苯并三唑 (2-methyl-2H-benzotriazole)	—	18	吡唑类



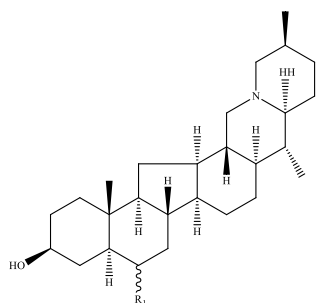
1~3



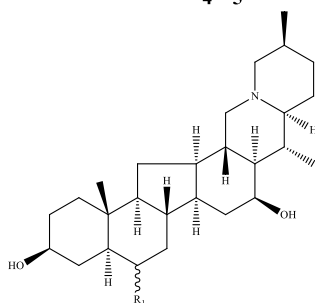
4~5



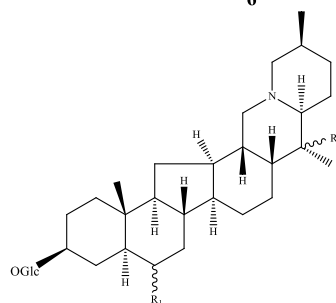
6



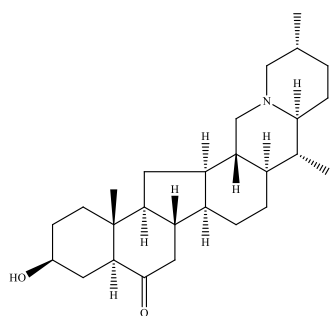
7~8



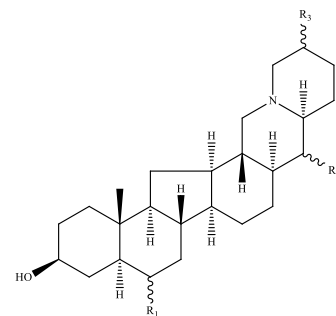
9~10



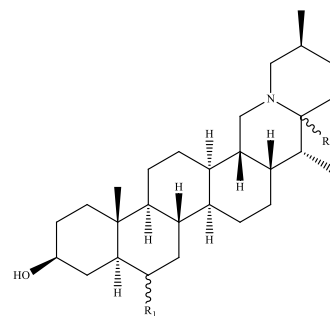
11~13



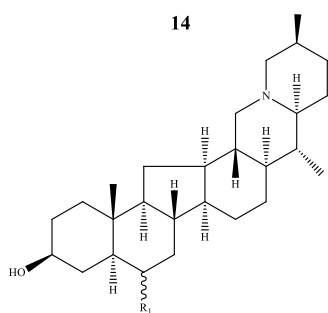
14



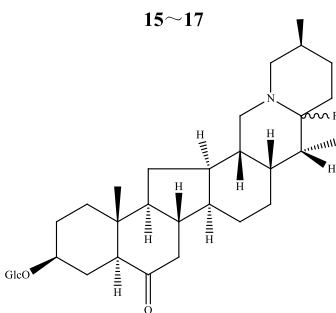
15~17



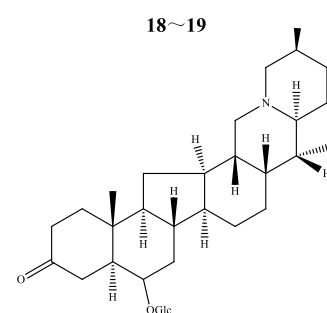
18~19



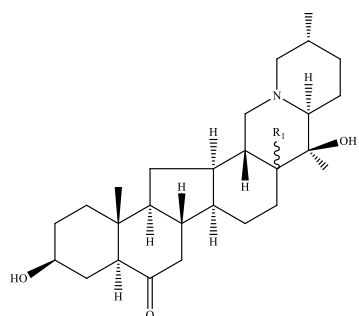
20~21



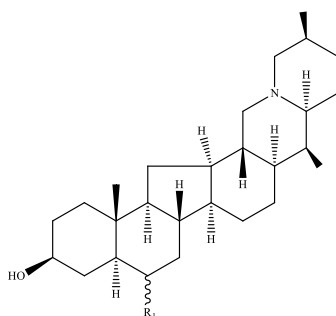
22~23



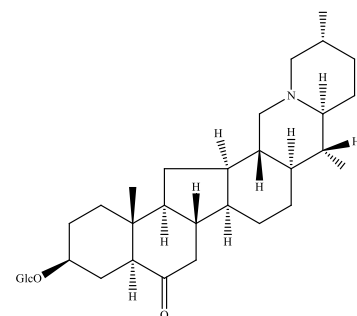
24



25~26



27~28



29

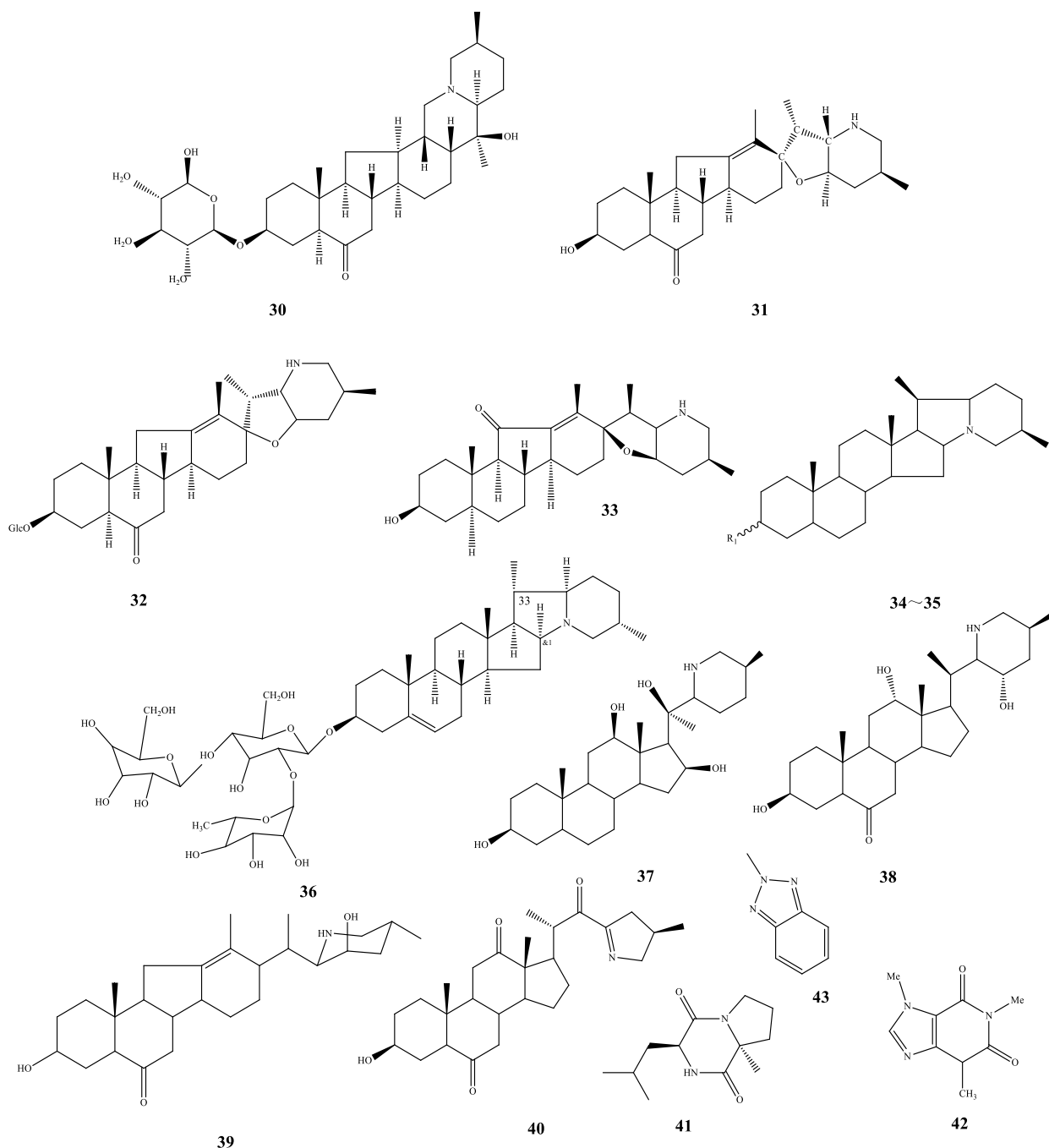


图2 川贝母中主要生物碱类化合物结构

Fig. 2 Structures of main alkaloids in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

1.4 甾醇及其苷类

甾醇类化合物具有广泛的生理活性，主要表现在抗癌、抗炎、抗流感病毒、促进血小板凝聚、免疫抑制等方面^[20]。川贝母中甾醇及其苷类化合物名称见表4，化学结构见图5。

1.5 多糖类

多糖类化合物是由单糖组成的一类天然高分子化合物，是中药中重要的活性成分之一^[29]。研究

表明，多糖类成分具有抗衰老、抗肿瘤、抗炎、降血脂、增强免疫等作用^[30]。川贝母中多糖类化合物名称见表5，化学结构见图6。

1.6 挥发油类

挥发油是植物组织经水蒸气蒸馏得到的与水不相混溶的挥发性油状成分的总称。川贝母中挥发油成分含量较低，但其种类较多，常见的有4,7-二甲苯并呋喃（4,7-dimethyl-benzofuran）、3-甲基-

表 2 川贝母中有机酸及其酯类化合物

Table 2 Organic acids and esters in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

编号	化合物	取代基	参考文献
44	反式-肉桂酸 (<i>E</i> -cinnamic acid)	$R_1=R_2=R_3=H$	7
45	反式-3,4,5-三甲氧基肉桂酸 (<i>E</i> -3,4,5-trimethoxycinnamic acid)	$R_1=R_2=R_3=OMe$	7
46	反式-对-甲氧基肉桂酸 (<i>E</i> - <i>p</i> -methoxycinnamic acid)	$R_2=OMe$	7
47	反式-对-羟基肉桂酸 (<i>E</i> - <i>p</i> -hydroxycinnamic acid)	$R_2=OH$	7
48	阿魏酸 (ferulic acid)	$R_1=OMe, R_2=OH$	7
49	咖啡酸 (caffeic acid)	$R_1=R_2=OH$	7
50	反式-对-羟基肉桂酸甲酯 (<i>E</i> - <i>p</i> -hydroxycinnamic acid methyl ester)	—	7
51	单棕榈酸甘油酯 (2-monopalmitin)	—	7
52	1- <i>O</i> -阿魏酰甘油 (1- <i>O</i> -feruloylglycerol)	—	7
53	硬脂酸/十八烷酸 (octadecanoic acid)	—	16
54	硬脂酸甘油酯 (glyceryl monostearate)	—	17
55	<i>DL</i> -泛酰内酯 (<i>DL</i> -pantolactone)	—	18
56	1-亚油酸甘油酯 (1-monolinolein)	—	18
57	亚麻酸 (linolenic acid)	—	18
58	硬脂酸甲酯 (methyl stearate)	—	18
59	衣康酸酐	—	18
60	邻苯二甲酸二异丁酯 (phthalic acid, bis-iso-butyl ester)	—	18
61	2-羟基-1-(羟甲基)乙基 十六烷酸酯 (2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl hexadecanoic acid ester)	—	18
62	己二酸二辛酯 (dioctyl adipate)	—	18
63	油酸 (oleic acid)	—	20
64	对香豆酸 (<i>p</i> -coumaric acid)	—	20
65	豆蔻酸/十四烷酸 (myristic acid)	—	21
66	亚油酸 (linoleic acid)	—	21
67	丁酸 (butyric acid)	—	21
68	软脂酸/十六烷酸/棕榈酸 (hexadecanoic acid)	—	21

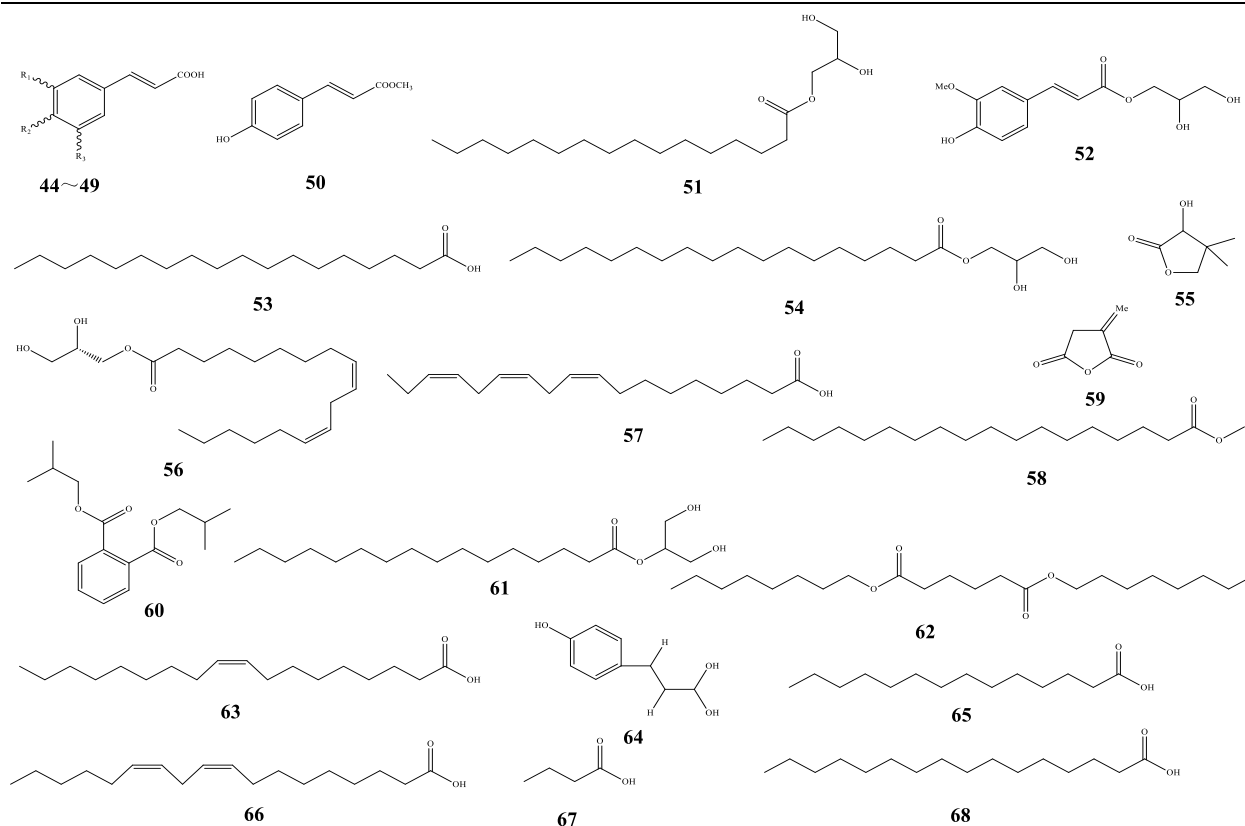


图 3 川贝母中有机酸及其酯类化合物结构

Fig. 3 Structures of organic acids and esters in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

表3 川贝母中核苷类化合物

Table 3 Nucleosides in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

编号	化合物	取代基	参考文献
69	胞嘧啶 (cytosine)	—	23
70	尿嘧啶 (uracil)	—	24
71	胸腺嘧啶 (thymine)	R ₁ =Me	24
72	次黄嘌呤 (hypoxanthine)	R ₁ =OH	24-25
73	腺嘌呤 (adenine)	R ₁ =NH ₂	25
74	鸟嘌呤 (guanine)	—	26
75	2'-脱氧腺苷 (2'-deoxyadenosine)	—	24
76	胞苷 (cytidine)	—	25
77	鸟苷 (guanosine)	—	25
78	肌苷 (inosine)	R ₁ =OH	25
79	腺苷 (adenosine)	R ₁ =NH ₂	25
80	胸苷 (thymidine)	—	25
81	尿苷 (uridine)	—	25-26

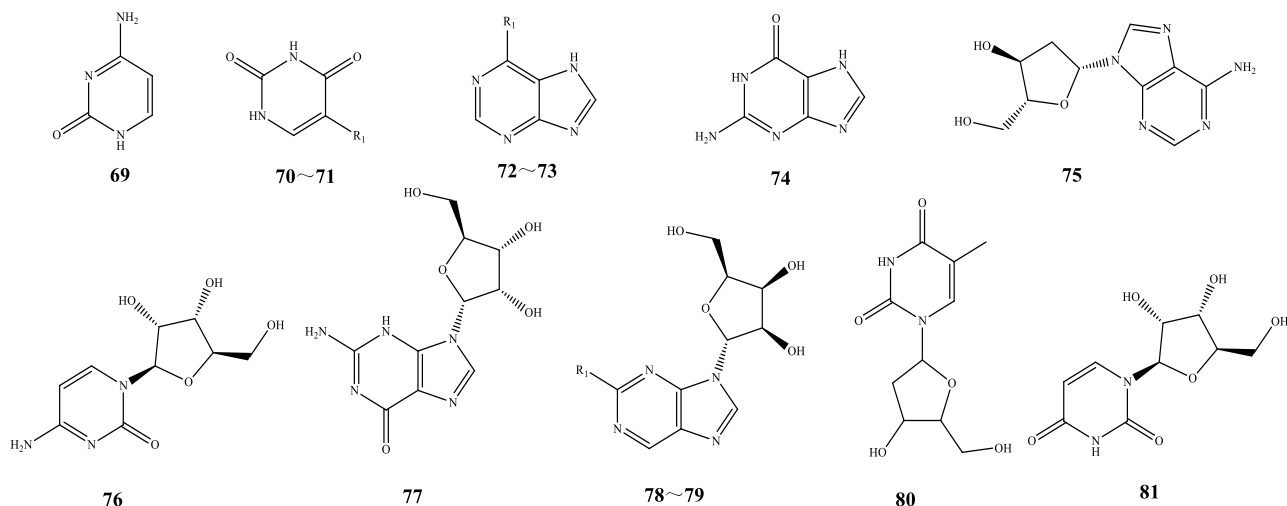


图4 川贝母中核苷类化合物结构

Fig. 4 Structures of nucleosides in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

表4 川贝母中甾醇及其苷类化合物

Table 4 Phytosterol and their glycosides in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

编号	化合物	分子式	参考文献
82	β-谷甾醇 (β-sitosterol)	C ₂₉ H ₅₀ O	7
83	胡萝卜苷 (daucosterol)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	7
84	大蕉苷 I (sitoindoside I)	C ₅₁ H ₉₀ O ₇	8
85	β-谷甾醇-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (β-sitosterol-3-O-β-D-glucoside)	C ₄₀ H ₇₂ O ₂	20
86	5α,8α-表二氧-(22E,24R)-麦角甾-6,22-二烯-3β-醇 [5α,8α-epidioxy-(22E,24R)-ergosta-6,22-dien-3β-ol]	C ₃₁ H ₅₄ O ₃	27
87	菜油甾醇 (campesterol)	C ₂₈ H ₄₈ O	27
88	菜子甾醇 (brassicasterol)	C ₂₈ H ₄₆ O	27
89	谷甾烷醇 (stigmastanol)	C ₂₉ H ₅₂ O	28

4-苯基丁烯酮 (3-methyl-4-phenylbut-3-en-2-one)、1-苯基、2-环戊烯-1-醇 (2-cyclopenten-1-ol, 1-phenyl)、棕榈醇/十六醇 (1-hexadecanol)、花生醇 (1-eicosanol)、1-十二烯 (1-dodecene)、1-十八烯 (1-octadecene)、十六烷基-环氧乙烷 (1,2-epoxyhexadecane)、9-烯十八酸甲酯 (stearic acid methyl ester)、1-二十醇 (1-eicosanol) 等^[32-33]。药理实验表明, 中药挥发油具有抗炎、抗过敏、抗癌、抗微生物、驱虫、抗氧化等作用^[34]。

1.7 其他类

川贝母中除含有上述成分外, 还分离得到苍术内酯 III、香草醛、对羟基苯甲醛、7-酮基谷甾醇 (7-ketositosterol)、5-甲基-2-呋喃甲醇、苯乙醛、2,3-二氢-5-羟基-6-甲基-4H-吡喃-4-酮 (2,3-dihydro-5-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one)、1,6-己内酰胺、

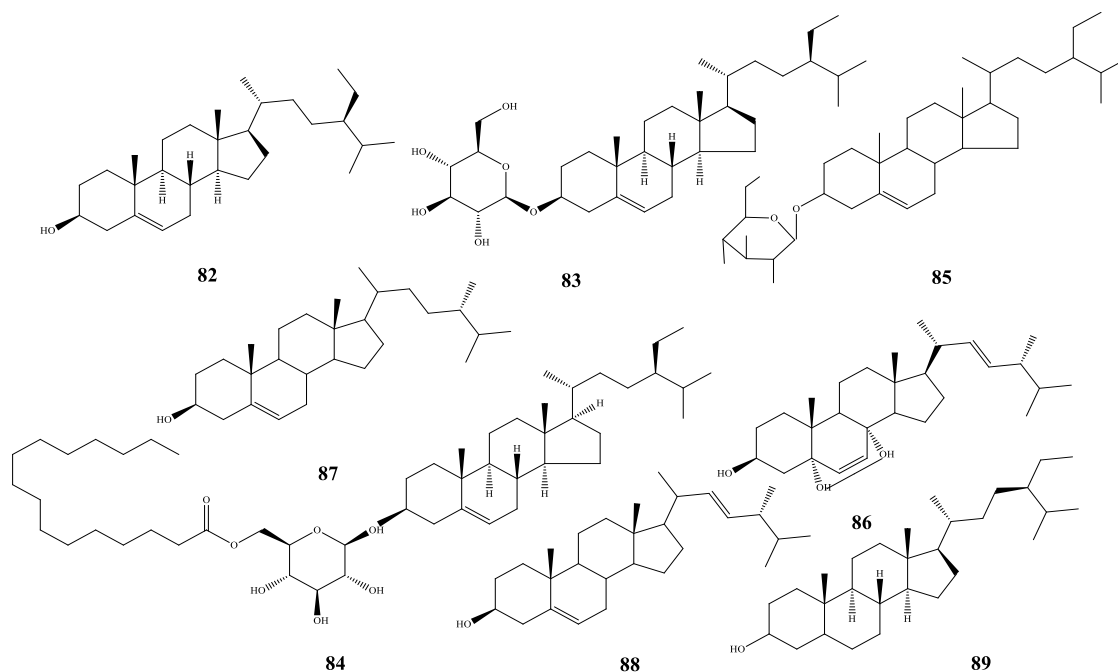


图5 川贝母中甾醇及其苷类化合物结构

Fig. 5 Structures of phytosterol and their glycosides in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

表5 川贝母中多糖类化合物

Table 5 Polysaccharides in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

编号	化合物	取代基	参考文献
90	蔗糖 (<i>D</i> -sucrose)	—	20
91	β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖基-(4 $\rightarrow$ 1)- β - <i>D</i> 吡喃半乳糖苷[β - <i>D</i> -glu-(4 $\rightarrow$ 1)- β - <i>D</i> -gal]	—	20
92	<i>D</i> -吡喃葡萄糖 (<i>D</i> -galactose)	$R_1 = \alpha$ -OH, $R_2 = \beta$ -OH	20
93	<i>D</i> -甘露糖 (<i>D</i> -mannose)	$R_1 = \beta$ -OH, $R_2 = \alpha$ -OH	31
94	半乳糖 (<i>D</i> -galactose)	—	31
95	木糖 (<i>D</i> -xylose)	—	31
96	一水化 <i>L</i> -鼠李糖 (<i>L</i> -rhamnose monohydrate)	—	31
97	葡萄糖 (glucose)	—	31

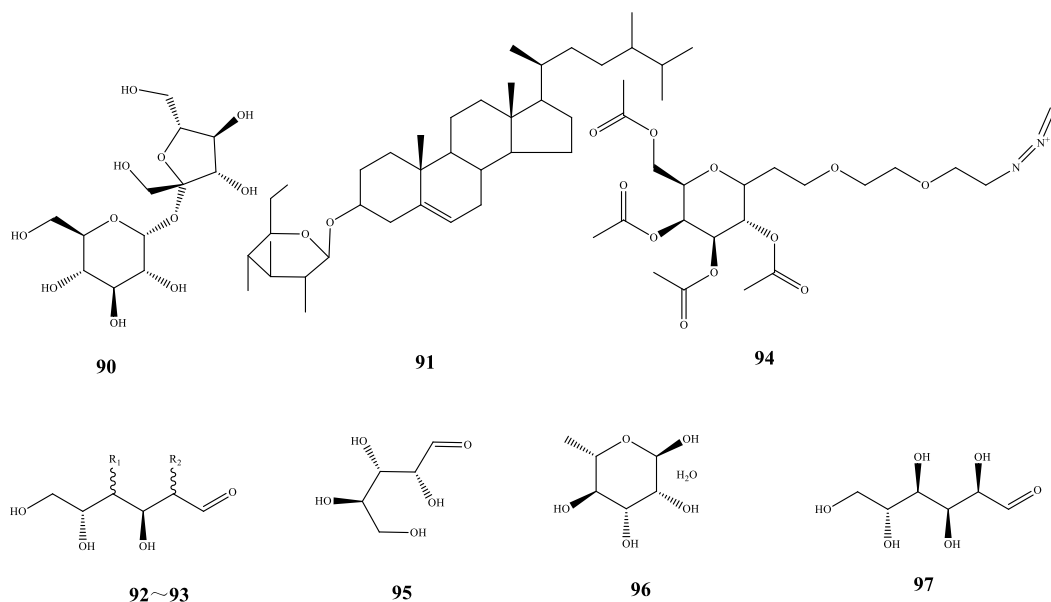


图6 川贝母中多糖类化合物结构

Fig. 6 Structures of polysaccharides in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

2,4-二叔丁基苯酚、芥酸酰胺、薯蓣皂苷元等。此外川贝母中还含有 Na、Mg、Al、Si、K、Ca、Cr、Mn、

Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Sr、Pb、Ba、Ti 等微量元素^[35-36]。其他类化合物名称见表6, 化学结构见图7。

表6 川贝母中其他类化合物

Table 6 Other components in *Fritillaria Cirrhosae Bulbus*

编号	化合物	分子式	参考文献
98	苍术内酯 III (atractylenolide III)	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	7
99	香草醛 (delta-undecalactone)	C ₁₁ H ₂₀ O ₂	17
100	对羟基苯甲醛 (4-hydroxy benzaldehyde)	C ₇ H ₆ O ₂	17
101	7-酮基谷甾醇 (7-ketositosterol)	C ₂₉ H ₄₈ O ₂	17
102	5-甲基-2-呋喃甲醇[(5-methyl-2-furyl) methanol]	C ₆ H ₈ O ₂	18
103	苯乙醛 (phenylacetaldehyde)	C ₈ H ₈ O	18
104	2,3-二氢-5-羟基-6-甲基-4H-吡喃-4-酮 (2,3-dihydro-5-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one)	C ₆ H ₈ O ₃	18
105	1,6-己内酰胺 (caprolactam)	C ₆ H ₁₁ NO	18
106	2,4-二叔丁基苯酚 (2,4-di-tert-butylphenol)	C ₁₄ H ₂₂ O	18
107	芥酸酰胺 (cis-13-docosenoamide)	C ₂₂ H ₄₃ NO	18
108	薯蓣皂苷元 (diosgenin)	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	37

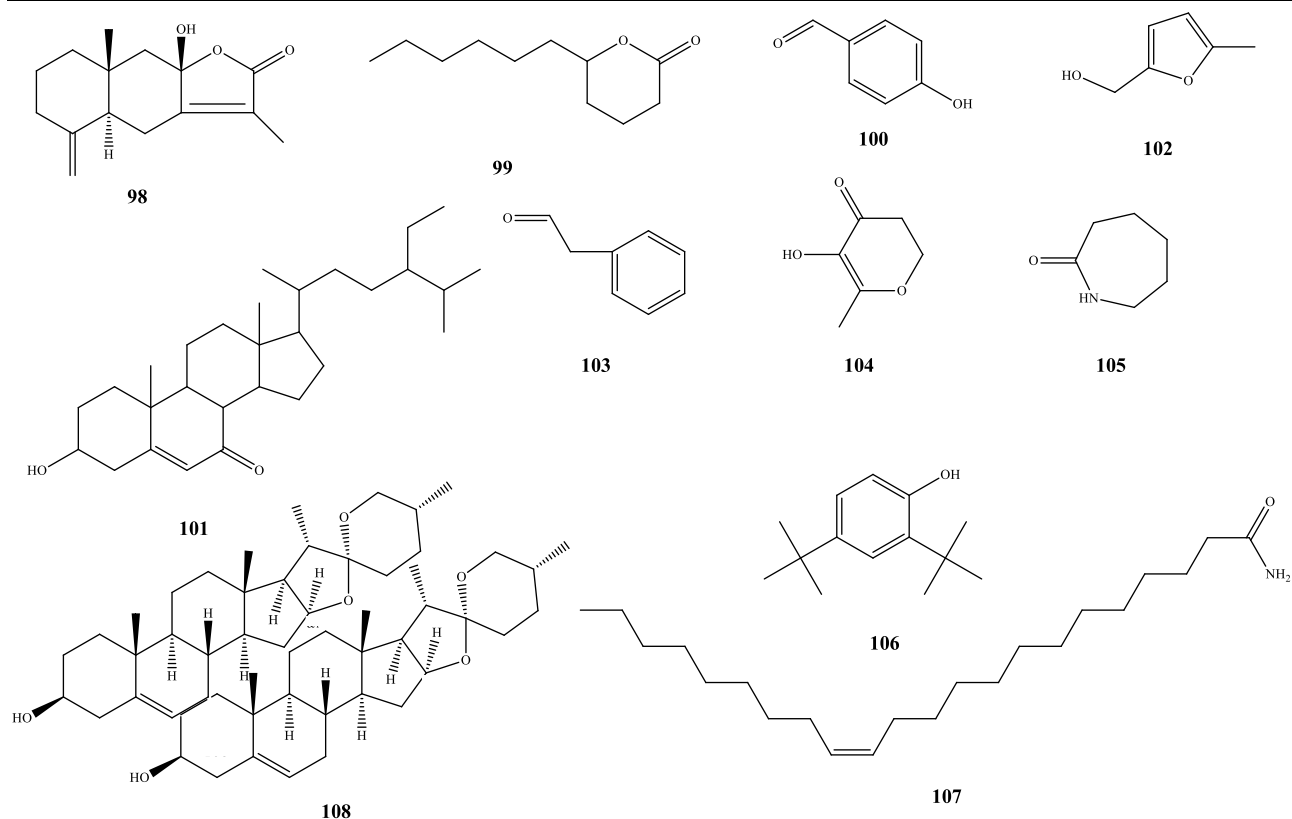


图7 川贝母中其他类化合物结构

Fig. 7 Structures of other components in *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*

2 药理作用

川贝母具有清热润肺、化痰止咳、散结消痈的功效, 主要用于治疗肺热燥咳、干咳少痰、阴虚癆嗽、痰中带血、瘰癧、乳痈、肺癰等病症^[1]。现代药理学研究表明, 川贝母具有镇咳、祛痰、平喘、

镇静镇痛、抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、降血压、降血糖等作用。

2.1 对呼吸系统的作用

2.1.1 镇咳 川贝母以甘味为主, 性偏于润, 主治肺热燥咳、虚劳咳嗽等。川贝母主要是通过抑制咳

嗽中枢而非呼吸中枢镇咳, 对治疗慢性支气管炎并发肺气肿咳嗽者疗效优^[38]。川贝母中的贝母素甲、贝母素乙、西贝素、西贝素氮氧化物、川贝酮碱、异浙贝甲素、异浙贝甲素氮氧化物等生物碱类成分能有效延长小鼠咳嗽潜伏期, 减少小鼠咳嗽次数^[39-41]。Wang 等^[4]通过研究西贝素、西贝素氮氧化物、异浙贝甲素、异浙贝甲素氮氧化物对小鼠咳嗽潜伏期及小鼠咳嗽次数的影响, 发现在高剂量 (4.5 mg/kg) 和中剂量 (3.0 mg/kg) 下, 小鼠咳嗽潜伏期延长, 咳嗽次数减少; 而在低剂量 (1.5 mg/kg) 下, 只有异浙贝甲素、异浙贝甲素氮氧化物可延长小鼠咳嗽潜伏期, 4 种成分对咳嗽次数无作用。

2.1.2 祛痰 祛痰一般与平滑肌的松弛有关, 川贝母提取物能修复动物损伤的支气管粘膜上皮细胞, 增加粘膜内杯状细胞密度, 增多气管腺体组织分泌量, 降低气管粘膜血管的通透性及痰液浓度, 从而排出痰液^[40, 42]。李萍等^[43]通过对贝母类中药进行镇咳祛痰研究, 发现 11 种商品基原贝母 (暗紫贝母、甘肃贝母、浙贝母、梭砂贝母、伊贝母、平贝母、湖北贝母、蒲圻贝母、鄂北贝母、紫花鄂北贝母、一轮贝母等) 的总皂苷成分均能使小鼠呼吸道中的酚红排量显著增加, 且总皂苷的祛痰效果强于醇提取物及总生物碱成分的祛痰效果, 说明总皂苷为贝母发挥祛痰作用的有效成分。顾健等^[44]采用重量法对川贝母 6 个基原的总皂苷的含量进行了测定比较, 发现总皂苷含量川贝母 > 梭砂贝母 > 暗紫贝母 > 瓦布贝母 > 甘肃贝母 > 太白贝母。周宜等^[45]通过比较卷叶贝母、暗紫贝母、梭砂贝母及甘肃贝母的祛痰作用, 发现暗紫贝母祛痰效果最优、梭砂贝母次之、甘肃贝母再次之、卷叶贝母最次。目前, 关于川贝母中的总皂苷含量与祛痰效果的具体量效关系尚不明确, 有待进一步研究。

2.1.3 平喘 哮喘是支气管广泛性阻塞引起的呼气性呼吸困难的肺部变态反应性疾病, 是由支气管平滑肌收缩致使黏液分泌过多且黏液黏附于支气管壁造成的^[46]。川贝母通过降低哮喘模型小鼠中一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛 (MDA)、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、核转录因子 (NF- κ B)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) 水平, 升高超氧化物歧化酶 (SOD)

活力^[47-48], 抑制哮喘模型小鼠血管内皮生长因子 (VEGF)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)^[49]、Notch2 蛋白的表达^[50], 减少哮喘小鼠支气管粘膜上皮细胞的脱落, 减轻肺组织的炎性细胞浸润, 降低哮喘小鼠的气道高反应, 来发挥平喘作用。不同基原川贝母在防治小鼠复发哮喘总体效果和作用环节上各有特色^[51], 暗紫贝母和梭砂贝母在增加肺表面活性物质、维持肺表面张力与肺泡体积差异方面作用突出; 暗紫贝母和太白贝母在扩增支气管宽度方面作用突出; 暗紫贝母和甘肃贝母在减少炎性细胞浸润方面作用突出; 暗紫贝母和太白贝母在减轻腺体增生及内膜增厚方面作用突出, 总体而言, 暗紫贝母效果最优。

2.2 抗炎作用

川贝母中生物碱类成分具有良好的抗炎作用, 它主要是通过抑制炎症反应信号通路中 MAPKs 的磷酸化活性, 下调炎症介质水平, 降低核转录因子 NF- κ B 转录强度而发挥抗炎功效^[52-53]。Luo 等^[54]发现贝母素乙可有效抑制 IL-1 诱导的小鼠关节软骨细胞炎症反应, 改善小鼠骨关节炎。黄雅彬等^[39]通过研究松贝、青贝、炉贝、太白贝母 (野生、栽培) 对二甲苯所致小鼠耳肿胀的影响, 发现青贝的抗炎效果最优, 炉贝次之, 松贝再次之, 太白贝母栽培品与野生品抗炎效果不明显; 而马鹏等^[55]研究表明, 太白贝母粉末及醇提取物能有效抑制小鼠的耳部肿胀, 降低其肿胀率, 抗炎效果明显。由此可见, 贝母属植物的抗炎效果除与贝母基原及商品规格有关外, 还受到剂型选择的影响。

2.3 镇痛镇静作用

Nav1.7 是痛觉动作电位产生的阈值通道和治疗疼痛的高效特异靶点, 主要分布于外周感觉神经元和交感神经节神经元, 通过放大低阈值或轻微刺激使背根神经节 (DRG) 产生兴奋以传递痛觉信号^[56]。贝母素甲能够阻断 Nav1.7 及其他钠离子通道以达到镇痛效果^[57-58]。钱伯初等^[59]通过观察贝母素甲和贝母素乙对小鼠中枢神经系统的作用, 发现 2.0 mg/kg 的剂量下, 贝母素甲和贝母素乙能减少小鼠的自发活动及咖啡因引起的活动次数, 延长小鼠睡眠时间, 提高睡眠率, 以达到镇静功效。

2.4 抗肿瘤作用

川贝母的生物碱成分在许多人类肿瘤细胞系中具有抗细胞增殖和凋亡的作用, 并且可以逆转某些

耐药细胞系(如乳腺癌、白血病、肺癌和胃癌细胞)的多药耐药性^[58]。它主要是通过调节血液黏度,加快血液流动,减少中性粒细胞脱落及血管生成,降低癌细胞转移率,抑制肿瘤细胞增殖而诱导其凋亡^[58, 60]。川贝母总生物碱及其生物碱中含有的单体化合物川贝酮、西贝碱、西贝素氮氧化物、异浙贝甲素、异浙贝甲素氮氧化物、贝母辛等均可有效抑制真核生物肿瘤细胞增殖,且相同剂量下,药效明显优于贝母素甲及贝母素乙^[61]。张喆等^[62]研究表明,贝母素乙主要通过影响结肠癌 HCT-116 细胞中的氟尿嘧啶代谢通路来抑制其细胞增殖及诱导其凋亡。同时,贝母素乙可不同程度地增强人食管癌 Eca-109 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞、人非小细胞肺癌 A549 细胞、人肝癌 HepG2 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞对阿霉素的敏感性,有望成为新型化疗增敏剂^[63]。

2.5 保护膈肌和抗氧化作用

川贝母可通过保护机体内抗氧化酶活性,清除自由基,抑制体内的脂质过氧化反应,促进亚铁离子螯合等方式提高机体的抗氧化和抗膈肌疲劳能力^[64-65]。Liu 等^[5]研究发现在香烟烟雾诱导的氧化应激反应中,川贝母中的异甾体生物碱(贝母素甲、贝母素乙、西贝素、西贝素-3-O-β-D-葡萄糖苷、梭砂贝母碱、贝母辛)可通过减少活性氧的产生,升高谷胱甘肽水平,促进血红蛋白加氧酶的表达以达到保护膈肌和抗氧化作用,其作用机制可能与 Nrf2 核转位、Nrf2 的表达上调有关,且贝母素甲、贝母素乙、西贝素-3-O-β-D-葡萄糖苷、梭砂贝母碱、贝母辛的抗氧化效果强于西贝素。潘峰等^[65-66]研究表明瓦布贝母内生真菌胞外多糖主成分 WBS020EPS1-2 和 *Fusarium redolens* 6WBY3 可有效增强 ABTS 自由基清除能力和亚铁离子螯合能力。另外,暗紫贝母内生真菌 *Fritillaria* sp. A14 的酚酸类成分(儿茶素、咖啡酸、木樨草酸和阿魏酸)也具有明显的抗氧化活性^[67]。

2.6 抗糖尿病作用

二肽激酶酶-4 (DPP-4) 抑制剂于 2006 年被引入治疗 II 型糖尿病,它主要是通过提高内源性胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的浓度来刺激胰岛素分泌,抑制胰高血糖素的分泌,改善 II 型糖尿病,且不存在低血糖风险^[68]。研究表明,贝母辛具有 DPP-4 抑制剂活性,在治疗糖尿病方面有显著疗效^[69];且另一生物碱贝母素乙也可通过调控 β-TC6 胰腺细

胞和 C2C12 骨骼肌细胞来达到体外的抗糖尿病作用^[70]。

2.7 其他作用

近年来,研究人员开始从不易产生耐药性的中药中获取可替代抗生素的成分。如川贝母可有效抑制大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、克雷伯氏肺炎杆菌及卡他球菌的生长^[71-72]。

川贝母还具降压功效^[22,73],研究表明川贝母提取物可通过抑制血管紧张素转换酶的活性,释放 NO/cGMP,增强血管中 NO 的供应及血浆中 NO 的代谢浓度,改善肾功能等来达到降压的目的。

3 川贝母 Q-Marker 的预测分析研究

中药质量标志物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^[74]。近年来,随着中药分析手段的不断发展,越来越多的中药化学成分被阐明,中药质量标准及控制方法的相关研究取得了突破性进展。本文围绕中药 Q-Marker 概念,从药用植物亲缘学及化学成分特有性、传统功效、传统药性、现代药效研究、化学成分可测性、不同配伍及不同加工方法等方面对川贝母的 Q-Marker 进行预测分析评价。

3.1 基于药用植物亲缘学及化学成分特有性的川贝母 Q-Marker 预测分析

贝母属植物为多年生草本,全球约有 130 种,主要分布于北半球温带地区,特别是地中海区域、北美洲和亚洲中部。我国产 80 种、52 变种、6 变型,主要分布于新疆、西藏、青海、甘肃、四川、云南、重庆、湖北、安徽、浙江等省市^[75]。川贝母中含有多种化学成分,其中生物碱类成分是其活性成分,可作为川贝母 Q-Marker 筛选的重要指标。川贝母生物碱类化合物的生物合成途径为甲羟戊酸(MVA)途径。即 2 个乙酰辅酶 A (Acetyl-CoA) 分子在乙酰辅酶 A 酰基转移酶(AATC)、羟甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMGs)、HMG-CoA 还原酶(HMGR)、甲羟戊酸激酶(MVK)、磷酸甲羟戊酸激酶(PMK)、焦磷酸甲羟戊酸脱羧酶(MVD)等酶的作用下合成异戊烯焦磷酸(IPP)和二甲基丙烯基二磷酸-三铵盐(DMAPP),两者经法尼基焦磷酸合酶

(FPS)、角烯鲨合成酶(SQS)、角烯鲨环氧酶(SE)、环阿乔醇合成酶(CAS)等酶的催化合成环阿乔醇,进而转化为川贝母生物碱类化合物贝母辛及贝母素甲^[13],见图8。

此外,在百合科植物化学成分分析研究中,发现百合科植物大多含生物碱类成分。综上所述,对百合科贝母属植物亲缘学代谢路径进行分析,可将贝母素甲、贝母辛等生物碱类化合物作为川贝母的质量标志物。

3.2 基于传统功效的川贝母 Q-Marker 预测分析

传统功效是中医理论指导下中药有效性的总结与概括,是指导中医临床用药的主要理论依据^[76]。《神农本草经》^[77]将贝母列为中品,记载“贝母,味辛,平。主伤寒,烦热,淋沥,邪气,疝瘕,喉痹,乳难,金创,风痉。一名空草”。《名医别录》^[78]中记载贝母“主治腹中结实,心下满,洗洗恶风寒,目眩、项直,咳嗽上气,烦热渴,出汗,安五脏,利骨髓”,说明川贝母具有清热润肺,化痰止咳,散结消痈的传统功效。现代药理研究表明,“清热润肺,化痰止咳”主要体现在川贝母中生物碱类化合物贝母素甲、贝母素乙、贝母辛、西贝素、西贝素氮氧化物、川贝酮、异浙贝甲素、异浙贝甲素氮氧化物等能有效抑制咳嗽中枢,延长小鼠咳嗽潜伏期,减少小鼠咳嗽次数;总皂苷能增多小鼠呼吸道中的酚红分泌量,且增加显著,降低气管粘膜血管的通透性及痰液浓度,以排出痰液。“散结消痈”主要体现在川贝母中贝母素甲、贝母素乙、川贝酮、西贝素、西贝素氮氧化物、异浙贝甲素、异浙贝甲素氮氧化物、贝母辛等生物碱类成分,可调节血液粘度,加快血液流动,抑制肿瘤细胞增殖,并诱导其凋亡。由此可见,以上所述成分是川贝母传统功效的主要药效物质基础,应作为川贝母 Q-Marker 筛选的重要指标成分。

3.3 基于传统药性的川贝母 Q-Marker 预测分析

中药药性是对中药作用的基本性质和特征的高度概括,是中药基础理论的核心,也应作为 Q-Marker 筛选的依据之一。《中国药典》2020 年版记载,“川贝母性苦、甘,微寒,归肺、心经”^[1]。根据中药药性理论,“苦味、甘味”的物质基础应具有苦味、甘味的味觉特征和功能属性。张静雅等^[79-80]研究苦味、甘味与化学成分的关系发现,生物碱、挥发油、苷类、醌类、黄酮类及苦味素等为中药苦味的主要来源,苷类、糖类、蛋白质、氨基

酸、皂苷、甾醇、维生素、无机盐、微量元素等为中药甘味的主要来源。根据现代药理学研究表明,川贝母中生物碱、挥发油及苷类成分为苦味药“清热化痰、散结消痈”的主要物质基础,糖类、皂苷、甾醇等成分为甘味药“润肺止咳、散结消痈”的主要物质基础。因此,可将生物碱、挥发油、苷类、糖类、皂苷、甾醇等成分作为川贝母 Q-Marker 选择的参考依据。

3.4 基于现代药效研究的川贝母 Q-Marker 预测分析

现代药理学研究表明,川贝母中具有镇咳、祛痰、平喘、镇静镇痛、抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤、降血压、降血糖等作用。川贝母的生物碱类成分是其绝大多数药理作用的物质基础;总皂苷是川贝母发挥祛痰作用的有效成分;鸟苷、胞苷、胸苷、腺苷、尿苷、肌苷等核苷类成分具有抗炎、抑制血小板凝集、降压、松弛平滑肌等作用^[22];多糖及挥发油类也具有一定的抗炎活性,此外,还可保护膈肌、抗氧化、增强免疫等^[30, 32]。以上这些药理成分都可作为川贝母 Q-Marker 筛选的主要指标。

3.5 基于化学成分可测性的川贝母 Q-Marker 预测分析

中药化学成分的可测性是确定其 Q-Marker 筛选的重要依据。除《中国药典》2020 年版规定了西贝母碱的测定方法和限度要求外,车朋等^[81]利用 UPLC-ELSD 法同时测定了 5 种贝母类药材中贝母辛、西贝母碱苷、西贝母碱、贝母素乙、贝母素甲和湖北甲素等 6 个生物碱成分的含量,为贝母类药材的质量控制提供了依据。Fan 等^[82]采用 UPLC 法测定了贝母中甘露糖(Man)、葡萄糖(Glu)、半乳糖(Gal)、木糖(Xyl)和岩藻糖(Fuc)的含量。Liu 等^[83]采用热解气相色谱法(Pyrolysis-gas chromatography)从川贝母、平贝母、浙贝母中分离出酯类、酮类、呋喃类及有机酸类成分。潘峰等^[23]通过建立高效液相色谱-二极管阵列检测器联用技术(HPLC-DAD)同时测定了瓦布贝母鳞茎中 6 个核苷(鸟苷、胞苷、胸苷、腺苷、尿苷、肌苷)和 4 个碱基(胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤)的含量。综上所述,川贝母中生物碱、有机酸、甘露糖(Man)、葡萄糖(Glu)、半乳糖(Gal)、木糖(Xyl)、岩藻糖(Fuc)、鸟苷、胞苷、胸苷、腺苷、尿苷、肌苷、胞嘧啶、尿嘧啶、胸腺嘧啶、

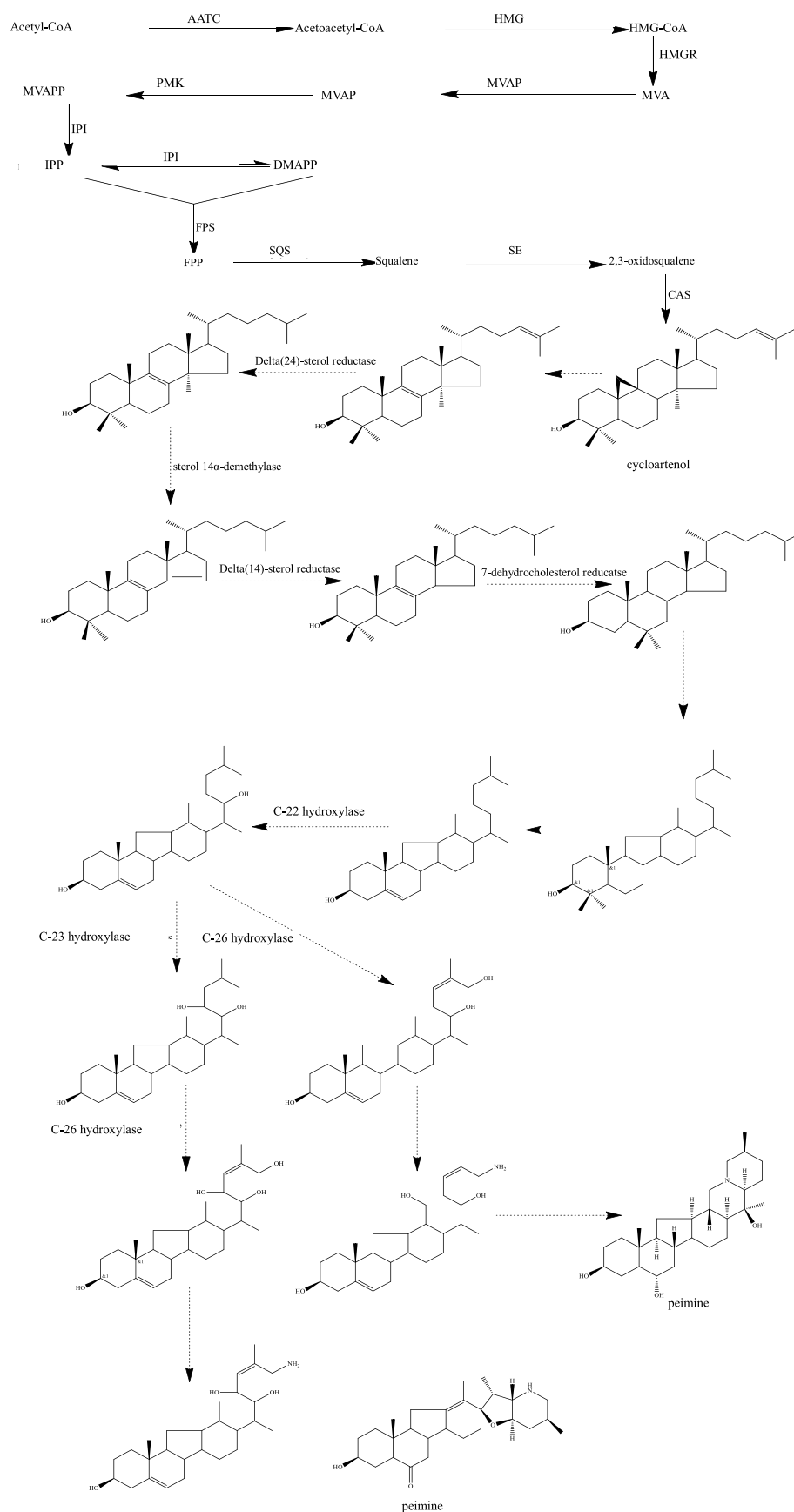


图 8 川贝母生物碱类化合物的生物合成途径

Fig. 8 Biosynthetic pathway of alkaloids of *Fritillaria Cirrhosae Bulbus*

腺嘌呤等成分均可利用现代分析手段进行定量检测, 这些成分与其药效作用密切相关, 是其可能的主要药效物质基础, 可作为川贝母 Q-Marker 筛选的重要对象。

3.6 基于不同配伍中表达组分的川贝母 Q-Marker 预测分析

中药配伍是中医临床用药的基本形式, 对指导新药研发、提高临床疗效和安全用药具有重要意义。乌头(川乌、草乌、附子)反贝母(川贝母、浙贝母)是中药“十八反”之一, 《中国药典》2020 年版也规定川贝母、浙贝母不宜与川乌、制川乌、草乌、制草乌、附子同用^[1]。然而, 研究表明, 乌头与川贝母共煎后, 乌头中的主要毒性成分双酯型二萜生物碱(乌头碱、中乌头碱、次乌头碱等)含量明显降低, 究其原因二者配伍促使双酯型二萜生物碱水解成单酯型生物碱(低毒性), 且可继续水解成胺醇类生物碱(几乎无毒)^[84-86]。从毒性成分含量的变化来看, 乌头与川贝母配伍并不“相反”, 可尝试通过合理炮制减毒后将其配伍用于临床。李世哲^[87]发现在一定剂量下, 乌头汤与川贝母配伍可促进生物机体外的抗氧化活性, 且对类风湿性关节炎有一定治疗作用。因此, 应将川贝母抗氧化、抗炎有效成分作为其配方中质量标志物的重要选择。此外, 将川贝母与沙参、麦冬配伍, 具有养阴润肺、化痰止咳功效, 可治疗肺虚劳嗽、阴虚久咳有痰者; 与知母配伍, 具有清肺润燥、化痰止咳功效, 治疗肺热肺燥咳嗽; 与玄参、牡蛎配伍, 具有化痰软坚功效, 治疗痰火郁结之瘰疬; 与蒲公英、鱼腥草配伍, 具有清热解毒、消肿散结功效, 治疗热毒痈结之疮痈、肺痈^[88]。因此, 在不同方剂治疗疾病的过程中, 应选择将其抗氧化、抗炎、养阴润肺、化痰软坚、清热解毒、消肿散结等有关的有效作用成分作为川贝母 Q-Marker 的筛选指标。

3.7 基于不同加工方法的川贝母 Q-Marker 预测分析

中药材采收后, 为保证其用药安全, 提高临床疗效, 需要对其进行必要的加工处理, 在此过程中, 加工方法的选择会影响中药中有效成分的含量。因此, 对中药材进行适宜的加工处理是保障中药品质及临床疗效的关键性环节。目前, 川贝母相关加工处理方法主要包括传统加工法、水洗法、熏硫法、蛤粉裹制法、白纸覆盖加工法等^[89]。邝翠

仪等^[90]通过考察不同的加工方法(传统加工法、水洗法、打硫法)对川贝母中总生物碱及总皂苷含量的影响, 发现传统加工法损失总生物碱较多, 熏硫法损失总皂苷较多, 而水洗法处理后川贝母含总生物碱及总皂苷含量较高, 且可以保持川贝母良好的外观性状, 是川贝母加工处理的最佳方法。黄林芳等^[91]通过研究不同加工方法(传统加工法、水洗日晒法、水洗后 60 ℃烘箱烘 24 h、水洗后先 45 ℃烘箱烘 8 h 再于 60 ℃烘 16 h、硫磺熏制、蛤粉裹制)对川贝母中贝母辛、贝母素甲、贝母素乙含量的影响, 发现水洗后 60 ℃烘箱烘 24 h 为川贝母最佳加工方法。综上所述, 以上几种成分均可作为不同加工条件下川贝母 Q-Marker 筛选的指标成分。

4 结语

川贝母中所含化学成分复杂, 其品质形成与多种因素相关。本文对川贝母化学成分、药理作用进行了系统综述, 深入分析了川贝母化学成分的动态积累及药理活性成分, 对如何科学全面地评价川贝母质量, 科学可持续利用川贝母资源及健康发展川贝母产业具有深远的现实意义。同时, 本文基于 Q-Marker 的概念, 结合川贝母的植物亲缘学及化学成分特有性、传统功效、传统药性、现代药效、化学成分可测性、不同配伍及不同加工方法等多个方面研究进展, 对川贝母 Q-Marker 进行预测分析, 为川贝母 Q-Marker 的筛选提供了基础理论依据。今后应基于川贝母 Q-Marker 的预测分析, 深入探讨其质量与物质基础的关系, 确定川贝母的 Q-Marker, 寻找全面系统可行的质量评价方法和指标, 以便于建立川贝母质量控制及溯源体系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 38-39.
- [2] Fragner K. Ein neues Alkaloid, das Imperialin [J]. *Zeitschrift Für Anal Chemie*, 1889, 28(1): 708-709.
- [3] Chang H C, Xie H M, Lee M R, *et al.* In vitro propagation of bulblets and LC-MS/MS analysis of isosteroidal alkaloids in tissue culture derived materials of Chinese medicinal herb *Fritillaria cirrhosa* D. Don [J]. *Bot Stud*, 2020, 61(1): 9.
- [4] Wang D D, Wang S, Chen X, *et al.* Antitussive, expectorant and anti-inflammatory activities of four alkaloids isolated from bulbus of *Fritillaria wabuensis* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 189-193.
- [5] Liu S, Yang T, Ming T W, *et al.* Isosteroid alkaloids from

- Fritillaria cirrhosa* bulb as inhibitors of cigarette smoke-induced oxidative stress [J]. *Fitoterapia*, 2020, 140: 104434.
- [6] Wu X, Chan S W, Ma J, *et al.* Investigation of association of chemical profiles with the tracheobronchial relaxant activity of Chinese medicinal herb Beimu derived from various *Fritillaria* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 39-46.
- [7] 曹新伟. 川贝母的化学成分研究与贝母属药用植物质量评价 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2008.
- [8] 韩鸿萍. 暗紫贝母有效成分的提取分离及在分子印迹-化学发光分析检测中的应用研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2018.
- [9] Wang D D, Li Z, Zhang L, *et al.* Characterization of the isosteroidal alkaloid chuanbeinone from bulb of *Fritillaria pallidiflora* as novel antitumor agent *in vitro* and *in vivo* [J]. *Planta Med*, 2016, 82(3): 195-204.
- [10] Zhou J L, Xin G Z, Shi Z Q, *et al.* Characterization and identification of steroidal alkaloids in *Fritillaria* species using liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(45): 7109-7122.
- [11] Geng Z, Liu Y, Gou Y, *et al.* Metabolomics study of cultivated *Bulbus Fritillariae Cirrhosae* at different growth stages using UHPLC-QTOF-MS coupled with multivariate data analysis [J]. *Phytochem Anal*, 2018, 29(3): 290-299.
- [12] Zhang A J, Wang H Y, Tang X Y, *et al.* Isolation and structure elucidation of alkaloids from the bulb of *Fritillaria wabuensis* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(5): 448-450.
- [13] 王丽芝. 药材川贝母的品质研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [14] Hao D C, Gu X J, Xiao P G, *et al.* Phytochemical and biological research of *Fritillaria* medicine resources [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(4): 330-344.
- [15] 李冬连, 李成容, 黎萍, 等. HPLC-ELSD 同时测定瓦布贝母药材中 7 种异甾体生物碱 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(12): 1012-1017.
- [16] 余世春, 肖培根. 暗紫贝母化学成分研究(I) [J]. 中草药, 1990, 21(1): 2-6, 46.
- [17] 周勤梅, 彭成, 陆廷亚, 等. 暗紫贝母化学成分研究 [J]. 中药材, 2016, 39(10): 2237-2239.
- [18] 周冠炜. 不同产地贝母化学成分分析及川贝母在保健食品中的应用研究 [D]. 成都: 西华大学, 2019.
- [19] Dong Q, Yimamu H, Rozi P, *et al.* Fatty acids from *Fritillaria pallidiflora* and their biological activity [J]. *Chem Nat Compd*, 2018, 54(5): 959-960.
- [20] 陈阳. 川贝母非生物碱类成份的研究 [D]. 成都: 四川大学, 2004.
- [21] 单文静, 吴健. 川贝母中脂肪酸成分的 GC-MS 分析 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(33): 135-136.
- [22] Kang D G, Sohn E J, Lee Y M, *et al.* Effects of *Bulbus Fritillaria* water extract on blood pressure and renal functions in the L-NAME-induced hypertensive rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 91(1): 51-56.
- [23] 潘峰, 吴卫, 董品利, 等. HPLC-DAD 法对不同生长年限瓦布贝母 10 种核苷和碱基含量的测定 [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2017, 26(5): 346-354.
- [24] Duan B Z, Wang L Z, Dai X H, *et al.* Identification and quantitative analysis of nucleosides and nucleobases in aqueous extracts of *Fritillaria cirrhosa* D. Don. using HPLC-DAD and HPLC-ESI-MS [J]. *Analyt Lett*, 2011, 44(15): 2491-2502.
- [25] Wang L Z, Xiong J Q, Duan B Z, *et al.* Simultaneous Determination of 9 nucleosides analogues in *Fritillaria anhuiensis* by RP-HPLC [J]. *Med Plant*, 2010, 1(7): 67-69.
- [26] 罗静, 张华, 张德全, 等. RP-HPLC 同时测定不同产地太白贝母中 9 种核苷类成分的含量 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(9): 106-109.
- [27] 陈鹤. 川贝母内生真菌及其次生代谢产物的研究 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2012.
- [28] 韩军花, 何梅, 周昇昇, 等. 50 种常见食用植物药材及中草药植物中甾醇的含量研究 [J]. 卫生研究, 2009, 38(2): 188-191.
- [29] 李娜, 余璇, 于巧红, 等. 中药多糖类成分稳定性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4793-4799.
- [30] 郭浩杰, 杨严格, 安乐, 等. 中药多糖的分子修饰及其药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1074-1080.
- [31] 张华, 杜慧慧, 冉黄桥, 等. 太白贝母多糖分离及结构表征 [J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2020, 42(6): 11-19.
- [32] 李玉美. 气相色谱-质谱联用法测定川贝母中的挥发性化学成分 [J]. 食品研究与开发, 2008, 29(9): 107-108.
- [33] Wang X J, Li Y M. Analysis of volatile oil of *Fritillaria cirrhosa* D. don by GC-MS [J]. *Asian J Chem*, 2013, 25(6): 3252-3254.
- [34] 王雅琪, 杨园珍, 伍振峰, 等. 中药挥发油传统功效与现代研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 455-461.
- [35] 张良, 李黎, 袁瑜, 等. 中药材贝母中 16 种微量元素的测定和分析 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 162-164.
- [36] 王虹, 穆卫东, 丁天保, 等. 不同产地贝母多糖与微量元素对比分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(3):

- 177-178.
- [37] 赵高琼. 瓦布贝母地上部位成分及提取物的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [38] 汪丽燕, 韩传环, 王萍. 皖贝与川贝和浙贝止咳祛痰的药理作用比较 [J]. 安徽医学, 1993, 14(3): 57-58.
- [39] 黄雅彬, 刘红梅, 方成鑫, 等. 不同品种川贝母生物碱镇咳、抗炎作用比较 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(1): 19-22.
- [40] Wang D, Zhu J, Wang S, *et al.* Antitussive, expectorant and anti-inflammatory alkaloids from *Bulbus Fritillariae Cirrhosae* [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(8): 1290-1294.
- [41] Xu Y, Ming T W, Gaun T K W, *et al.* A comparative assessment of acute oral toxicity and traditional pharmacological activities between extracts of *Fritillaria Cirrhosae Bulbus* and *Fritillaria Pallidiflora Bulbus* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111853.
- [42] Lin B Q, Li P B, Wang Y G, *et al.* The expectorant activity of naringenin [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(2): 259-263.
- [43] 李萍, 季晖, 徐国钧, 等. 贝母类中药的镇咳祛痰作用研究 [J]. 中国药科大学学报, 1993, 24(6): 360-362.
- [44] 顾健, 李婧, 谭睿, 等. 不同基源川贝母的总皂甙含量以及抗炎作用比较研究 [J]. 西南民族大学学报: 自然科学版, 2012, 38(2): 252-255.
- [45] 周宜, 丁红, 阎博华, 等. 不同基源川贝母镇咳、祛痰功效差异性实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(6): 612-616.
- [46] 姚丽敏, 高丽. 支气管哮喘发病机制研究进展 [J]. 新疆中医药, 2017, 35(1): 43-46.
- [47] 李厚忠, 齐敏, 张羽飞. 中药川贝对哮喘大鼠 NO、TNF- α 、MDA 浓度和 SOD 活力及支气管平滑肌炎症反应的影响 [J]. 中医药学报, 2013, 41(4): 64-67.
- [48] 李厚忠, 高照渝, 黄伟, 等. 川贝母对哮喘模型小鼠 MMP-2、MMP-9 和 TIMP-1 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21): 4180-4186.
- [49] 李厚忠, 任公平, 张羽飞. 中药川贝对哮喘模型小鼠 VEGF 和 HIF-1 α 表达的影响 [J]. 中医药信息, 2014, 31(4): 23-26.
- [50] 王燕, 冯大鹏, 孙连碧, 等. 川贝母对哮喘小鼠 Notch2 的表达及炎症反应的影响 [J]. 解剖科学进展, 2019, 25(5): 583-585.
- [51] 杨仕军, 祖承哲, 赵欣, 等. 不同品种川贝母对小鼠复发性哮喘的疗效比较 [J]. 中草药, 2013, 44(15): 2124-2129.
- [52] Ling T, Xie J, Shen Y S, *et al.* Trichostatin A exerts anti-inflammation functions in LPS-induced acute lung injury model through inhibiting TNF- α and upregulating micorRNA-146a expression [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(7): 3935-3942.
- [53] Lv H, Liu Q, Sun Y, *et al.* Mesenchymal stromal cells ameliorate acute lung injury induced by LPS mainly through stanniocalcin-2 mediating macrophage polarization [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 334.
- [54] Luo Z C, Zheng B B, Jiang B J, *et al.* Peiminine inhibits the IL-1 β induced inflammatory response in mouse articular chondrocytes and ameliorates murine osteoarthritis [J]. *Food Funct*, 2019, 10(4): 2198-2208.
- [55] 马鹏, 王丽, 王娅民, 等. 太白贝母的止咳、祛痰和抗炎作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 87-89.
- [56] Wood J, Cox J, Zhao J. How Nav1.7 contributes to pain pathways [J]. *IBRO Rep*, 2019, 6: S26.
- [57] Xu J W, Zhao W, Pan L Y, *et al.* Peimine, a main active ingredient of *Fritillaria*, exhibits anti-inflammatory and pain suppression properties at the cellular level [J]. *Fitoterapia*, 2016, 111: 1-6.
- [58] Yin Z H, Zhang J J, Guo Q F, *et al.* Pharmacological effects of verticine: Current status [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2394605.
- [59] 钱伯初, 许衡钧. 浙贝母碱和去氢浙贝母碱的镇咳镇静作用 [J]. 药学报, 1985, 20(4): 306-308.
- [60] 李娜. 扶正活血解毒方药对肿瘤干细胞依赖于 PMNs 促肿瘤转移的作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [61] 王曙, 王冬冬, 冯莉, 等. 川贝母总生物碱及所含化合物的抗癌新用途: CN102327571A[P]. 2012-01-25.
- [62] 张喆, 何勤思, 吴晨雯, 等. 中药提取物贝母素乙对人结肠癌 HCT-116 细胞基因表达的影响 [J]. 中医杂志, 2016, 57(17): 1504-1509.
- [63] 唐倩倩, 王云飞, 聂勇战, 等. 贝母素乙对 5 种肿瘤细胞的化疗增敏作用研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(34): 4796-4800.
- [64] 朱艳媚. 川贝母保护膈肌功能及其抗氧化的实验研究 [J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(11): 32-33.
- [65] 潘峰, 姚芸欣, 唐鑫, 等. 瓦布贝母内生真菌 *Fusarium redolens* 6WBY3 多糖的理化性质及抗氧化活性 [J]. 微生物学报, 2017, 57(2): 240-253.
- [66] 潘峰, 张慧慧, 许晓燕, 等. 瓦布贝母内生真菌 WBS020 多糖理化性质和抗氧化活性 [J]. 食品与生物技术学报, 2019, 38(6): 144-152.
- [67] 潘峰, 陈艾萌, 朱小庆, 等. 暗紫贝母内生真菌 *Fusarium* sp.A14 次生代谢产物抗氧化活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(3): 376-381.
- [68] Gallwitz B. Clinical use of DPP-4 inhibitors [J]. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2019, 10: 389.
- [69] Gu L H, Tian T, Xia L, *et al.* Rapid isolation of a dipeptidyl peptidase IV inhibitor from *Fritillaria cirrhosa*

- by thin-layer chromatography-bioautography and mass spectrometry-directed autopurification system [J]. *JPC J Planar Chromatogr - Mod TLC*, 2019, 32(6): 447-451.
- [70] Boojar F M A, Aghaei R, Mashhadi Akbar Boojar M. Data on possible *in vitro* anti-diabetic effects of verticinone on β -TC6 pancreatic and C₂C₁₂ skeletal muscle cells [J]. *Data Brief*, 2020, 28: 104828.
- [71] 陈静, 它现此祖, 曾红, 等. 川西高原产生物碱暗紫贝母内生放线菌的筛选、鉴定及抑菌活性的测定 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4582-4587.
- [72] 肖灿鹏, 赵浩如, 李萍, 等. 中药贝母几种主要成分的体外抗菌活性 [J]. 中国药科大学学报, 1992, 23(3): 188-189.
- [73] Kang D G, Oh H, Cho D K, *et al.* Effects of bulb of *Fritillaria ussuriensis* Maxim. on angiotensin converting enzyme and vascular release of NO/cGMP in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 81(1): 49-55.
- [74] 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.
- [75] 肖培根, 姜艳, 李萍, 等. 中药贝母的基原植物和药用亲缘学的研究 [J]. 植物分类学报, 2007, 45(4): 473-487.
- [76] 任钧国, 王冬芝, 雷蕾, 等. 中药传统功效与现代药理作用之间关系的分析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1979-1983.
- [77] 孙星衍, 孙冯翼. 神农本草经 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2016: 80.
- [78] 陶弘景集 尚志钧辑校. 名医别录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 123.
- [79] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [80] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
- [81] 车朋, 刘久石, 齐耀东, 等. UPLC-ELSD 同时测定贝母类药材中 6 种生物碱的含量 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1393-1398.
- [82] Fan B L, Li T T, Xu S, *et al.* Efficient, accurate and comprehensive evaluation of polysaccharides from *Fritillaria* and their inhibitory responses to mouse inflammation [J]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 7913-7925.
- [83] Liu H J, Chen X, Pan Z F, *et al.* Investigation on pyrolysis-gas chromatography fingerprint with pattern recognition for *Fritillaria Bulbus* [J]. *J Anal Appl Pyrolysis*, 2020, 150: 104879.
- [84] 刘文龙, 宋凤瑞, 刘志强, 等. 川乌与半夏、瓜蒌、贝母、白薤、白芨配伍禁忌的化学研究 [J]. 化学学报, 2010, 68(9): 889-896.
- [85] 王超, 王宇光, 梁乾德, 等. 乌头与贝母配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOFMS 研究 [J]. 化学学报, 2011, 69(16): 1920-1928.
- [86] 董欣, 王淑敏, 祝恩智, 等. 乌头属中药及其炮制品与浙贝母、川贝母配伍的化学研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 265-269.
- [87] 李世哲. 乌头类中药禁忌配伍的抗氧化活性研究 [D]. 长春: 长春师范大学, 2013.
- [88] 彭成. 中药药理学 [M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 274-275.
- [89] 李瑞琦, 徐靓, 吴翠, 等. 川贝母采后加工贮藏包装环节的调查 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 64-68.
- [90] 邝翠仪, 钟诗龙, 黎曙霞, 等. 3 种不同加工川贝母有效成分的比较 [J]. 中草药, 2000, 31(8): 590-591.
- [91] 黄林芳, 陈士林, 刘辉, 等. HPLC-ELSD 测定不同加工方法川贝母中 3 种生物碱 [J]. 中成药, 2009, 31(10): 1560-1564.

[责任编辑 时圣明]