

罗汉果化学成分与药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析

唐昀彤^{1,2,3}, 侯小涛^{1,2,4#}, 杜正彩^{1,2,5}, 郝二伟^{1,2,5}, 张铁军^{3,6}, 邓家刚^{1,2,5*}

1. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200
2. 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 广西 南宁 530200
3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462
4. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530200
5. 广西中医药大学 广西中医药科学实验中心, 广西 南宁 530200
6. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 罗汉果为葫芦科植物罗汉果 *Siraitia grosvenorii* 的干燥果实, 是一种主产于广西的道地中药, 也是药食两用药材。研究表明其含有罗汉果苷、黄酮类、多糖类、蛋白质及氨基酸、油脂类等多种化合物, 且具有润肺止咳、润肠通便、调节糖脂代谢、保肝、抗肿瘤等多种药理活性。对罗汉果的化学成分和药理作用进行总结, 并对其质量标志物(quality marker, Q-Marker)进行分析预测, 为罗汉果进一步的开发利用提供科学依据。

关键词: 罗汉果; 质量标志物; 罗汉果苷; 罗汉果苷IIE; 罗汉果苷IIIE; 罗汉果苷IVE; 11-氧化罗汉果苷IIE; 山柰苷; 润肺止咳

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)09-2843-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.031

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Siraitiae Fructus* and predictive analysis on quality markers

TANG Yun-tong^{1,2,3}, HOU Xiao-tao^{1,2,4}, DU Zheng-cai^{1,2,5}, HAO Er-wei^{1,2,5}, ZHANG Tie-jun^{3,6}, DENG Jia-gang^{1,2,5}

1. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China
2. Guangxi Collaborative Innovation Center of Study on Functional Ingredients of Agricultural Residues, Nanning 530200, China
3. Tianjin Key Laboratory of Quality Markers of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300462, China
4. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
5. Guangxi Scientific Experimental Center of Traditional Chinese Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
6. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: *Siraitiae Fructus* is the dried fruit of *Siraitia grosvenorii*, a Cucurbitaceae plant. It is a genuine traditional Chinese medicine mainly produced in Guangxi, also a medicinal and edible herb. Studies have shown that it contains a variety of compounds such as mogrosin, flavonoids, polysaccharides, protein, and amino acids, oils, and so on. It has many pharmacological activities such as moistening lung and relieving cough, moistening intestines and defecating, regulating glycolipid metabolism, protecting liver, and anti-cancer. In this paper, the chemical constituents and pharmacological effects of *Siraitiae Fructus* are summarized, and the quality markers (Q-Marker) are analyzed and predicted to provide scientific basis for further development and utilization of *Siraitiae Fructus*.

收稿日期: 2020-10-29

基金项目: 中国-东盟传统药物研究国际合作联合实验室建设(二期)新中心建设项目(CICAR2017-Z1); 广西重点实验室建设项目(19-050-39); 广西中药药效研究重点实验室; 广西科技计划项目(桂科 AD19110165); 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科 AD17195025); 广西中医药大学2020年研究生教育创新计划项目(YCSZ202000)

作者简介: 唐昀彤(1995—), 女, 天津人, 硕士研究生, 研究方向为中药理论与药效筛选。Tel: 13682196791 E-mail: 2690965281@qq.com

*通信作者: 张铁军, 硕士生导师, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

邓家刚, 博士生导师, 教授, 主要从事中药基础理论与药效筛选研究。E-mail: dengjg53@126.com

#并列第一作者: 侯小涛, 女, 博士生导师。Tel: 13878858205 E-mail: xthou@126.com

Key words: *Siraitia grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey ex A. M. Lu et Z. Y. Zhang; quality marker; mogroside; mogroside IIE; mogroside IIIE; mogroside IVE; 11-*O*-mogroside IIE; kaempferitrin; moistening lung and relieving cough

罗汉果为葫芦科植物罗汉果 *Siraitia grosvenorii* (Swingle) C. Jeffrey ex A. M. Lu et Z. Y. Zhang 的干燥果实, 性凉、味甘, 归肺、大肠经, 具有清热润肺、利咽开音、润肠通便的功效, 用于治疗肺热燥咳、咽痛失音、肠燥便秘。罗汉果是我国著名的道地药材, 主产于广西桂林市永福县、龙江乡和龙胜县, 种植历史长达二三百余年。现代研究证实其具有降血糖、调血脂、保肝、抗肿瘤等多种生理活性, 这与其含有的化学成分具有密不可分的关系。《中国药典》2020年版中仅以罗汉果苷 V 这一单一成分作为质量标志物 (quality marker, Q-Marker), 不够全面。本文将对罗汉果的化学成分和药理作

用进行概括总结和比较分析, 探讨其性效与化学成分之间的关系, 并据此分析预测其 Q-Marker, 为完善罗汉果基于 Q-Marker 理论的质量标准研究提供基础。

1 化学成分

1.1 葫芦烷型四环三萜类

自 1975 年 Lee 等^[1]从罗汉果中分离出三萜苷类开始, 国内外学者对罗汉果的化学成分进行了详细的研究, 从中分离并鉴定出多种罗汉果苷, 这类成分是罗汉果的主要化学成分, 也是有效成分, 大多具有甜味, 其中罗汉果苷 IV、V 及赛门苷 I 甜度较高, 分别相当于蔗糖的 392、425、563 倍。见表 1。

表 1 罗汉果中的葫芦烷型四环三萜类成分

Table 1 Cucurbitane type tetracyclic triterpenoids in *Siraitiae Fructus*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
1	赛门苷 I (siamenoside I)	2	19	罗汉果苷 IA (mogroside IA)	10
2	罗汉果苷 IIE (mogroside IIE)	2	20	罗汉果苷 IE (mogroside IE)	10
3	罗汉果苷 III (mogroside III)	2	21	罗汉果苷 IE ₁ (mogroside IE ₁)	10
4	罗汉果苷 IV (mogroside IV)	2	22	罗汉果苷 IIA ₁ (mogroside IIA ₁)	10
5	罗汉果苷 V (mogroside V)	2	23	罗汉果苷 IIA ₂ (mogroside IIA ₂)	10
6	11-氧化-罗汉果苷 V (11-oxo-mogroside V)	2	24	罗汉果苷 IIIA ₁ (mogroside IIIA ₁)	10
7	罗汉果苷 IIIE (mogroside IIIE)	2	25	罗汉果苷 IIIA ₂ (mogroside IIIA ₂)	10
8	罗汉果二醇苯甲酸酯 (mogroester)	3	26	罗汉果苷 IVE (mogroside IVE)	10
9	光果木鳖皂苷 I (grosmomoside I)	4	27	罗汉果苷 IIB (mogroside IIB)	10
10	罗汉果苷 VI (mogroside VI)	5	28	11-氧化-罗汉果苷 IA ₁ (11-oxo-mogroside IA ₁)	10
11	罗汉果苦苷 A (mogroside A)	6	29	11-氧化-罗汉果苷 IE ₁ (11-oxo-mogroside IE ₁)	10
12	异罗汉果苷 V (iso-mogroside V)	7	30	11-氧化-罗汉果苷 IIA ₁ (11-oxo-mogroside IIA ₁)	10
13	罗汉果新苷 (neomogroside)	8	31	11-氧化-罗汉果苷 IVA (11-oxo-mogroside IVA)	10
14	罗汉果苷 IVA (mogroside IVA)	8	32	11-氧化-罗汉果苷 V (11-oxo-mogroside V)	10
15	11-氧化-罗汉果苷 III (11-oxo-mogroside III)	8	33	7-氧化-罗汉果苷 IIE (7-oxo-mogroside IIE)	10
16	11-氧化-罗汉果苷 IIIE (11-oxo-mogroside IIIE)	9	34	7-氧化-罗汉果苷 V (7-oxo-mogroside V)	10
17	20-羟基-11-氧化罗汉果苷 IA ₁ (20-hydroxy-11-oxomogroside IA ₁)	9	35	11-脱氧-罗汉果苷 III (11-deoxy-mogroside III)	10
18	11-去羟基氧化罗汉果苷 III (11-dehydroxymogroside III)	9	36	11-氧化-罗汉果醇 (11-oxomogrol)	10
			37	5 α ,6 α -环氧-罗汉果苷 IE (5 α ,6 α -epoxy-mogroside IE)	11

1.2 黄酮类

目前为止对罗汉果中的黄酮类成分研究尚浅, 其基本单元以槲皮素和山柰酚为主, 已发现的黄酮类成分有山柰酚-3-*O*- α -L-鼠李糖-7-*O*-[β -D-葡萄糖基-(1-2)- α -L-鼠李糖苷] (罗汉果黄素)、山柰酚-3,7- α -L-二鼠李糖苷^[12]、山柰酚^[13]、山柰苷^[14]。陈全斌

等^[15]还从罗汉果鲜果中分离出了黄酮苷元槲皮素, 并以槲皮素和山柰酚为对照品, 采用 RP-HPLC 测定 1 个鲜罗汉果中总黄酮的含量为 5~10 mg。

1.3 多糖类

植物多糖具有抗肿瘤、增强免疫、抗病毒、降血糖、调血脂等多种功效, 因此具有研发价值。目前为

止从罗汉果中分离出了 SGPS₁ 和 SGPS₂ 2 种多糖, 并测得其相对分子质量分别为 4.3×10^5 、 6.5×10^5 ^[16]。进一步研究发现 SGPS₁ 是由鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、半乳糖、葡萄糖和葡萄糖醛酸组成的酸性杂多糖, 而 SGPS₂ 是由鼠李糖和葡萄糖醛酸组成^[17-18]。李俊等^[19]研究发现罗汉果多糖由 D-葡萄糖、D-半乳糖、D-木糖、L-阿拉伯糖、L-鼠李糖和葡萄糖醛酸组成。此外, 徐位坤等^[20]从罗汉果中分离出甜味物质 D-甘露醇, 甜味强度相当于蔗糖的 0.55~0.65 倍。

1.4 蛋白质及氨基酸

罗汉果干果中蛋白质含量为 8.70%~13.35%^[21-22]。进而测定发现干果水解产物中含有除色氨酸外的 17 种氨基酸, 其中包含人体必需的 8 种氨基酸, 含量最高的是天冬氨酸和谷氨酸。

1.5 油脂类

罗汉果种子含油脂量达 48.5%, 其含油率接近花生和葵花籽, 其中饱和脂肪酸丰富^[23]。黎霜等^[24]研究发现罗汉果种子油中含有法尼醇、戊醛、己醛、壬醛和癸醛等多种脂肪醛类, 其中法尼醇为主要化学成分, 占 52.4%。陈全斌等^[25]采用回流加热法、索氏提取法、超声波提取法提取罗汉果种子中的油脂, 出油率在 8.05%~11.46%, 提取出的角鲨烯占比接近 12.5%。

1.6 其他成分

罗汉果成熟果实中含有 24 种无机元素, 其中含量较高的元素有 K (12.290 g/kg)、Ca (667 mg/kg) 和 Mg (550 mg/kg)^[26]。罗汉果鲜果中维生素 C 质量分数高达 313~510 mg/100 g^[27]。李俊等^[28]对罗汉果 75%乙醇提取的氯仿萃取部分进行分离研究, 首次从罗汉果中分离得到 1-乙酰基-β-咔啉、环-(亮氨酸-脯氨酸)、环-(丙氨酸-脯氨酸)、5-羟基麦芽酚、香草酸和 β 谷甾醇。此外, 罗汉果还含有罗汉果醇苯甲酸酯、双[5-甲酰基糠基]醚、5-羟甲基糠酸、厚朴酚、琥珀酸^[13]、β-大马酮^[29]、谷甾醇-3-O-葡萄糖、十六烷酸^[30]。

2 药理作用

2.1 基于传统功效的药理作用

2.1.1 清热润肺、利咽开音 罗汉果具有清热润肺、利咽开音的传统功效, 体现为对呼吸系统的作用。Song 等^[31]研究发现罗汉果苷 V 能减轻卵清蛋白诱导的气道炎症, 具体表现为罗汉果苷 V 能减轻哮喘小鼠的气道高反应性, 减少白细胞介素-4、5、13 的水平和血清卵清蛋白特异性免疫球蛋白 E、G1 的

水平。Tao 等^[32]研究表明罗汉果苷 III E 能通过调节 Toll 样受体 4/髓样分化因子-1 丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制肺部炎症和细胞外基质沉积, 显著预防肺纤维化。罗汉果还有止咳的作用, 研究表明罗汉果水提取物和罗汉果苷 V 能明显减少小鼠咳嗽次数并延长咳嗽潜伏期, 罗汉果苷还能明显增加小鼠气管酚红排泄量, 拮抗组胺引起的回肠收缩和气管痉挛^[33-34]。刘岩等^[35]研究发现罗汉果水提液能改善急性咽炎, 同时对模型动物血清中的白细胞介素-1β、6 和肿瘤坏死因子-α 的表达有明显的抑制作用。此外, 研究表明罗汉果 IV E 具有减轻肝纤维化的作用, 机制可能为抑制 Toll 样受体 4 信号通路以及缺氧诱导因子-1α^[36]。上述研究表明多种罗汉果苷对哮喘、肺部炎症、咳嗽和咽炎等呼吸系统疾病具有较好的治疗效果。

2.1.2 润肠通便 罗汉果具有润肠通便的传统功效, 表现为对消化系统的作用。王勤等^[37]研究发现罗汉果水提物能增强兔和狗离体肠管的自发活动, 且对离体肠管收缩和肠管松弛具有拮抗作用。此外罗汉果水提物对正常和便秘小鼠均有通便作用, 且对离体小肠有解痉的作用^[38]。陈瑶等^[39]研究发现罗汉果甜苷能增加小鼠排便的数量、质量和墨汁推进率, 加快排便。上述结果表明罗汉果提取物能改善消化系统, 主要表现为对便秘具有一定的治疗作用。

2.2 基于拓展功效的药理作用

2.2.1 降血糖和调血脂作用 现代药理研究表明罗汉果中的总黄酮和皂苷都有降血糖、调血脂的作用^[40]。其中对罗汉果苷的降糖作用研究较多, 结果表明山柰苷对四氧嘧啶性大鼠有较好的降糖作用^[41]; 罗汉果苷 III E 可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路抑制妊娠期糖尿病^[42]; 另有研究表明罗汉果苷能通过抑制食物中的葡萄糖转化来降低血糖^[43-44]; 于万芹等^[45]研究发现罗汉果苷提取物可通过激活 Ke1h 样环氧氯丙烷相关蛋白 1-核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件通路缓解妊娠糖尿病大鼠的氧化应激损伤, 从而发挥对胰腺组织的保护作用。体外研究表明罗汉果苷能改善胰岛 β 细胞的糖脂毒性, 抑制细胞凋亡^[46]。同时罗汉果还具有调脂减重的功能: 研究表明罗汉果能降低模型大鼠血清总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白水平, 升高高密度脂蛋白水平^[47-48]。宋晓婉^[49]以罗汉果甜苷预防干预肥胖小鼠 18 周, 发现罗汉果甜苷能抑

制肥胖,改善系统性糖耐量和胰岛素敏感性,增加产热基因表达诱导白色脂肪组织棕色化,降低脂肪组织炎症。Liu 等^[50]研究发现罗汉果苷降血糖、调血脂活性的作用可能与减弱胰岛素抵抗和激活肝脏 5'蛋白激酶信号有关。此外,研究表明罗汉果醇能够通过激活肝癌 HepG2 细胞中 AMPK 信号通路相关因子胆固醇调节元件结合蛋白、脂肪酸合成酶的表达抑制脂肪酸合成^[51]。

2.2.2 保肝作用 现代药理研究表明罗汉果苷有一定的保肝作用,其中对抗肝纤维化的研究较多。研究表明罗汉果甜苷抗肝纤维化的机制可能为通过抑制转化生长因子- β 1 和 I 型胶原的蛋白及 mRNA 的表达来抑制肝星状细胞活化和肝细胞凋亡,抑制胶原生成,促进细胞外基质降解^[52-54]。此外,肖刚等^[55]研究表明罗汉果甜苷对 CCl₄ 所致小鼠急性肝损伤有保护作用,对 CCl₄ 所致大鼠慢性肝损伤有防治作用。罗汉果水提物还能明显改善非酒精性脂肪肝炎小鼠的肠道菌群^[56]。

2.2.3 抗氧化作用 现代药理研究表明罗汉果苷和罗汉果多糖均具有抗氧化作用,其中对罗汉果苷的研究较多。戚向阳等^[57]研究发现罗汉果甜苷能有效清除自由基,并对 Fe²⁺ 和 H₂O₂ 诱导的肝组织过氧化损伤具有保护作用。赵燕等^[58]发现罗汉果水提取物及罗汉果甜苷均能显著升高高脂模型小鼠胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的活性,降低丙二醛的水平。夏星等^[59]研究发现罗汉果甜苷在 0.1~10 μ g/mL 能缓解氧化应激导致的 PC12 神经细胞活力下降,增强 PC12 神经细胞的抗氧化能力。李珊等^[60]研究发现罗汉果多糖 P-1 和多糖 P-2 对各种自由基均具有较好的清除效果,且其清除能力随多糖浓度的增加而增强,其中多糖 P-1 的抗氧化活性强于多糖 P-2。此外,研究发现罗汉果提取物能降低大鼠睾丸组织细胞色素 C 氧化酶 7A2 蛋白的表达^[61]。

2.2.4 抗肿瘤作用 现代药理研究表明罗汉果醇具有抗肿瘤作用。罗汉果醇可通过调节 p21、B 淋巴细胞瘤-2 基因的表达来诱导细胞凋亡和周期阻滞,从而促进肺癌 A549 细胞的凋亡^[62]。罗汉果醇还能显著抑制前列腺癌 DU145 细胞、肝癌 HepG2 细胞、肺癌 A549 细胞及鼻咽癌 CNE1、CNE2 细胞的增殖,其中对 CNE1 细胞增殖的抑制作用最为显著,并呈剂量相关性,可能是通过促进胱天蛋白酶-3、Bax 蛋白等促凋亡基因和抑制细胞淋巴瘤/白血病-2、Survivin B 等抗凋亡基因的表达来诱导肿瘤细

胞凋亡^[63]。

2.2.5 抑菌抗炎作用 现代药理研究表明罗汉果对多种菌类有抑制作用,还具有一定的消炎作用。革兰阴性菌对机体的入侵会导致其细胞壁上的脂蛋白诱导型一氧化氮合酶与环氧化酶 2 的合成^[64]。而罗汉果苷能够通过阻止丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路的激活而抑制因为外源脂多糖引起的核因子 κ B 异位,从而降低脂蛋白诱导型一氧化氮合酶与环氧化酶 2 的蛋白质水平^[65]。王海洋等^[30]从罗汉果中提取分离出了十六烷酸、环-(亮氨酸-异亮氨酸)和谷甾醇-3-O-葡萄糖这 3 个化合物,且研究表明 3 者都对大肠埃希菌生物膜有抑制作用。此外,罗汉果还对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、根霉和曲霉均有一定抑制作用^[66]。Li 等^[67]研究发现罗汉果苷 V 通过阻断核因子 κ B、人 CCAAT 增强子结合蛋白 δ 、活性氧、激活蛋白-1/血红素氧合酶 1 的激活、生成和表达,发挥抗炎作用。另有研究表明罗汉果苷 II 可通过下调白细胞介素-9 受体途径来改善细胞模型和小鼠中的胰腺炎^[68]。

2.2.6 其他作用 研究表明罗汉果能起到缓解疲劳的作用,具体表现为显著升高疲劳小鼠的肝糖原和肌糖原浓度^[69];同时其还能够增加负重游泳训练后大鼠的睾酮含量,改善物质代谢,显著提高大鼠的抗运动疲劳能力^[70]。Nie 等^[71]研究表明罗汉果苷 V 可降低细胞内促红细胞生成素水平,增强线粒体功能,促进猪卵母 IVM 细胞发育。同时罗汉果还具有调节精神系统的作用,研究表明罗汉果苷 V 及其代谢物 11-氧化罗汉果醇可通过促进突起生长、抑制细胞凋亡来抑制地卓西平马来酸盐诱导的神经元损伤。且 11-氧化罗汉果醇能逆转蛋白激酶 B 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白磷酸化水平的失活^[72]。罗汉果苷 V 还能增加精神分裂症小鼠模型的活动量并调节小鼠前脉冲抑制的受损^[73]。

3 Q-Marker 的预测分析

罗汉果苷 V 是《中国药典》2020 年版中明确规定的罗汉果的定量指标,仅以单一成分为测定指标不能很全面的控制其质量。中药 Q-Marker 是刘昌孝院士^[74]于 2016 年提出的一个新概念。Q-Marker 的核心内容是基于有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五要素”,既反映了与有效性和安全性的关联关系,又体现中药成分的专属性、差异性特征。Q-Marker 的核心概念有利于反映中药治疗疾病的本质特征,有利于建立专属性、针对性的质量

评价方法和质量标准,有利于建立可传递和溯源的全程质量控制体系。因此通过对罗汉果 Q-Marker 的分析预测,可为建立罗汉果药材更科学的质量控制方法提供新的思路^[75]。

3.1 基于化学成分有效性的 Q-Marker 预测分析

罗汉果苷是罗汉果的重要成分,也是有效成分。随着对罗汉果化学成分的深入研究,多种罗汉果苷被分离鉴定出来。其中罗汉果苷 V 是《中国药典》2020 年版中的含量测定成分。除罗汉果苷 V 外,研究表明罗汉果苷 III^[32]和罗汉果 IV^[36]能抑制肺部炎症,预防肺纤维化,这与传统功效中的“清热润肺”相对应;罗汉果苷 III^[32]还能通过激活 AMPK 信号通路抑制妊娠期糖尿病^[43]。此外,研究表明罗汉果醇有调节脂代谢和抗肿瘤的作用^[51,62],山柰苷有较好的降血糖作用^[42],罗汉果苷 III^[32]能改善小鼠的胰腺炎^[68]。吕金燕等^[76]基于网络药理学筛选出 11-去羟基氧化罗汉果苷 III、11-去氧罗汉果苷 III、11-氧化罗汉果苷 II_{A1}、11-氧化罗汉果苷 III^[32] 和罗汉果二醇苯甲酸酯这 5 个活性成分具有止咳、抗菌、抗炎等药理活性。综上所述,罗汉果苷 III^[32]、罗汉果苷 III^[32]、罗汉果 IV^[36]、11-去羟基氧化罗汉果苷 III、11-去氧罗汉果苷 III、11-氧化罗汉果苷 II_{A1}、11-氧化罗汉果苷 III^[32]、罗汉果二醇苯甲酸酯、罗汉果醇和山柰苷可作为 Q-Marker 的选择。

3.2 基于传统药性的 Q-Marker 预测分析

中药药性理论是指导中医临床辨证用药的重要依据。罗汉果性凉、味甘。现代药理研究表明甘味中药具有杀菌、调血脂、降血压、降血糖以及调节身体机能等方面的作用。现代化学研究发现,甘味中药多含有糖类、皂苷、脂肪、蛋白质、甾醇、氨基酸等成分^[77-78]。而研究表明罗汉果苷和罗汉果总黄酮具有调血糖和调血脂的作用^[40];罗汉果苷和罗汉果籽多糖 P-1、P-2 具有较好的抗氧化作用^[60]。因此罗汉果苷、罗汉果黄酮和罗汉果多糖可作为 Q-Marker 的选择。

3.3 基于化学成分代谢转化的 Q-Marker 预测分析

药动学是研发创新药物过程中重要的一步。药物中的化学成分是否会在体内代谢成其他产物,代谢的产物如何吸收、分布、代谢和排泄,这些问题都会影响药效的发挥。研究表明山柰苷可被人肠内细菌生物转化为山柰酚 3-O-L-吡喃鼠李糖苷、山柰酚 7-O-L-吡喃鼠李糖苷、山柰酚和对羟基苯甲酸^[79]。罗汉果苷 III^[32]可被人肠内细菌进行生物转化,产生次

级昔罗汉果苷 II_{A1} 和昔元罗汉果醇^[80]。说明山柰苷和罗汉果苷 III^[32]都能被人体利用转化为对人体有利的化合物,具体发挥药效的是代谢前成分还是代谢后的产物还有待深入研究。因此可将山柰苷和罗汉果苷 III^[32]列为 Q-Marker 的选择之一。

3.4 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

中药化学成分的可测性是其作为质量标志物的前提和基础。章弘扬等^[81]采用超高效液相色谱-飞行时间质谱技术对罗汉果质量标志物进行分析,筛选出罗汉果苷 V、罗汉果苷 III^[32]、罗汉果苷 III^[32]、11-氧化罗汉果苷 III^[32]、罗汉果苷 III^[32] 5 种物质可作为罗汉果的质量标志物的选择。牟俊飞等^[82]采用高效液相色谱串联质谱法测定罗汉果中 11-氧-罗汉果苷 V、罗汉果苷 V、罗汉果苷 IV、赛门苷 I、罗汉果苷 III^[32] 和罗汉果苷 III^[32] 的含量,该检测方法快速、简便、灵敏度高。黄华花等^[83]建立了超高效液相色谱法测定罗汉果中的罗汉果黄素和山柰酚-3,7-O- α -L-二鼠李糖苷,该方法操作简单,准确可靠,重复性好,故可将罗汉果黄素和山柰酚-3,7-O- α -L-二鼠李糖苷纳入到罗汉果的质量标准中。综上所述,罗汉果苷 III^[32]、罗汉果苷 III^[32]、11-氧化罗汉果苷 III^[32]、罗汉果苷 III^[32]、11-氧-罗汉果苷 V、罗汉果苷 IV、赛门苷 I、罗汉果苷 III^[32]、罗汉果黄素和山柰酚-3,7-O-L-二鼠李糖苷可作为罗汉果 Q-Marker 的选择。

4 结语

罗汉果作为药食同源的药材具有润肺止咳、润肠通便、调节糖脂代谢、保肝、抗肿瘤等多种药理作用,因此被广泛应用于临床。大量研究表明罗汉果苷 V 为罗汉果的主要化学成分,也是有效成分,而随着国内外学者对罗汉果研究的深入,多种罗汉果苷被分离鉴定出来。其中罗汉果苷 V 是《中国药典》2020 年版中罗汉果的含量测定成分,但仅以这一种化学成分作为罗汉果的尚不完整。因此本文从传统功效出发,结合化学成分和药理作用研究,加强功效与成分之间的联系,并基于化学成分与有效性、传统药性、化学成分代谢转化和化学成分的可测性 4 个方面对罗汉果的进行分析与总结,为完善和提高罗汉果药材的质量标准提供科学依据。如罗汉果苷 III^[32] 能抑制妊娠期糖尿病,山柰苷具有降血糖的作用,罗汉果醇有调节脂代谢、抗肿瘤的作用,罗汉果苷 III^[32]、罗汉果苷 III^[32] 和罗汉果 IV^[36] 能抑制胰腺炎和肺部炎症,11-氧化罗汉果苷 III^[32] 具有止咳的作用等,因此这些活性成分具有成为 Q-Marker

的必要性。且现代化学研究表明罗汉果苷III、罗汉果苷III_E、罗汉果苷III_E、11-氧化罗汉果苷III_E和11-氧化-罗汉果苷V等成分的提取鉴定方法较为成熟,说明这些化学成分具有成为Q-Marker的可行性。综上所述,本文对罗汉果的化学成分、药理作用及其相关性进行总结,并对罗汉果的Q-Marker进行了预测分析,为罗汉果的进一步开发提供科学依据。预测罗汉果苷III_E、罗汉果苷III_E、罗汉果IV_E、11-氧化罗汉果苷III_E、山柰苷和罗汉果苷III等化学成分有作为罗汉果Q-Marker的可能,为完善和提高罗汉果药材的质量标准提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lee C H. Intense sweetener from Lo Han Kuo (*Momordica grosvenori*) [J]. *Experientia*, 1975, 31(5): 533-534.
- [2] Matsumoto K, Kasai R, Ohtani K, et al. Minor cucurbitane-glycosides from fruits of *Siraitia grosvenori* (Cucurbitaceae) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(7): 2030-2032.
- [3] 王亚平, 陈建裕. 罗汉果化学成分的研究 [J]. *中草药*, 1992, 23(2): 61-62.
- [4] 杨秀伟, 张建业, 钱忠明. 罗汉果中一新葫芦烷型三萜皂苷: 光果木鳖皂苷I [J]. *中草药*, 2005, 36(9): 1285-1290.
- [5] 斯建勇, 陈迪华, 常琪, 等. 罗汉果中三萜苷的分离和结构测定 [J]. *植物学报*, 1996, 38(6): 489-494.
- [6] 徐位坤, 孟丽珊, 李仲瑶. 罗汉果嫩果中一个苦味成分分离和鉴定 [J]. *广西植物*, 1992, 12(2): 136-138.
- [7] Jia Z H, Yang X G. A minor, sweet cucurbitane glycoside from *Siraitia grosvenorii* [J]. *Nat Prod Commun*, 2009, 4(6): 769-772.
- [8] Lu F L, Li D P, Fu C M, et al. Studies on chemical fingerprints of *Siraitia grosvenorii* fruits (Luo Han Guo) by HPLC [J]. *J Nat Med*, 2012, 66(1): 70-76.
- [9] Li D, Ikeda T, Nohara T, et al. Cucurbitane glycosides from unripe fruits of *Siraitia grosvenori* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(7): 1082-1086.
- [10] 时东方. 药用植物白鲜皮和罗汉果主要化学成分提取分离及生物活性研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2016.
- [11] Ukiya M, Akihisa T, Tokuda H, et al. Inhibitory effects of cucurbitane glycosides and other triterpenoids from the fruit of *Momordica grosvenori* on Epstein-Barr virus early antigen induced by tumor promoter 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(23): 6710-6715.
- [12] 斯建勇, 陈迪华, 常琪, 等. 鲜罗汉果中黄酮甙的分离及结构测定 [J]. *药学报*, 1994, 29(2): 158-160.
- [13] 廖日权, 李俊, 黄锡山, 等. 罗汉果化学成分的研究 [J]. *西北植物学报*, 2008, 28(6): 1250-1254.
- [14] 杨秀伟, 张建业, 钱忠明. 罗汉果中新的天然皂苷 [J]. *中草药*, 2008, 39(6): 810-814.
- [15] 陈全斌, 杨瑞云, 义祥辉, 等. RP-HPLC法测定罗汉果鲜果及甜甙中总黄酮含量 [J]. *食品科学*, 2003, 24(5): 133-135.
- [16] 陈全斌, 陈海燕, 李俊, 等. HPLC法测定罗汉果多糖的相对分子质量 [J]. *中草药*, 2003, 34(12): 1075-1076.
- [17] 李俊, 陈海燕, 邓胜平, 等. 罗汉果多糖的分离纯化及分析 [J]. *化学世界*, 2005, 46(5): 277-280.
- [18] 黄翠萍, 李俊, 刘庆业, 等. 罗汉果多糖 SGPS2 的结构研究 [J]. *中药材*, 2010, 33(3): 376-379.
- [19] 李俊, 黄锡山, 陈海燕, 等. 罗汉果多糖提取工艺及组成分析 [J]. *广西师范大学学报: 自然科学版*, 2007, 25(1): 70-73.
- [20] 徐位坤, 孟丽珊, 李仲瑶. 罗汉果中甘露醇的分离和鉴定 [J]. *广西植物*, 1990, 10(3): 254-255.
- [21] 徐位坤, 孟丽珊. 野生罗汉果蛋白质成分的研究 [J]. *广西植物*, 1985, 5(3): 304-306.
- [22] 徐位坤, 孟丽珊. 罗汉果蛋白质的含量测定 [J]. *广西植物*, 1986, 6(4): 295-296.
- [23] 陈全斌, 程忠泉, 许子竟, 等. 罗汉果种仁油脂的提取及其性质研究 [J]. *粮油食品科技*, 2004, 12(2): 25-27.
- [24] 黎霜, 王恒山, 张桂勇. 罗汉果种子油化学成分研究 [J]. *广西医学*, 2003, 25(5): 850-852.
- [25] 陈全斌, 赵文涛, 马俊飞, 等. 不同方法提取罗汉果种籽油脂的研究 [J]. *广东化工*, 2012, 39(2): 33-34.
- [26] 赵二芳, 赵丽婷, 李满秀. 罗汉果的保健功能及产品开发 [J]. *食品研究与开发*, 2006, 27(3): 125-126.
- [27] 黎海彬, 王邕, 李俊芳, 等. 罗汉果的化学成分与应用研究 [J]. *食品研究与开发*, 2006, 27(2): 85-87.
- [28] 李俊, 黄锡山, 张艳军, 等. 罗汉果化学成分的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(6): 548-549.
- [29] 董丽, 王翔. 固相微萃取和气相色谱-质谱联用分析罗汉果浸膏的挥发性成分 [J]. *新乡医学院学报*, 2004, 21(1): 26-28.
- [30] 王海洋, 王涛, 李红月, 等. 罗汉果抑制大肠埃希菌生物膜活性成分的筛选 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(2): 51-54.
- [31] Song J L, Qian B, Pan C, et al. Protective activity of mogrosin V against ovalbumin-induced experimental allergic asthma in Kunming mice [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(9): e12973.
- [32] Tao L, Yang J, Cao F, et al. Mogrosin III_E, a novel anti-fibrotic compound, reduces pulmonary fibrosis through toll-like receptor 4 pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 361(2): 268-279.

- [33] 李坚, 李沛波, 袁干军. 罗汉果水提取物的止咳作用研究 [J]. 海南医学院学报, 2008, 14(1): 16-18.
- [34] 刘婷, 王旭华, 李春, 等. 罗汉果苷 V 的镇咳、祛痰及解痉作用研究 [J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(20): 1534-1536.
- [35] 刘岩, 刘志洋. 罗汉果水提液对于急性咽炎模型大鼠的治疗作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 159-162.
- [36] Cao F Y, Zhang Y F, Li W G, *et al.* Mogroside IVE attenuates experimental liver fibrosis in mice and inhibits HSC activation through downregulating TLR4-mediated pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 183-192.
- [37] 王勤, 赵一, 张杰, 等. 罗汉果健身茶的药理实验研究 [J]. 广西中医药, 1989, 12(3): 37-38.
- [38] 王勤, 李爱媛, 黄荣奇, 等. 罗汉果的祛痰止咳通便作用 [J]. 广西中医学院学报, 1998, 1(1): 62-64.
- [39] 陈瑶, 王永祥, 范小兵, 等. 罗汉果甜苷的润肠通便和抗炎作用研究 [J]. 解放军药理学学报, 2011, 27(3): 202-204.
- [40] 郑楚, 唐金良, 杨冬业, 等. 罗汉果总黄酮对实验性糖尿病大鼠的治疗作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 194-197.
- [41] Jorge A P, Horst H, de Sousa E, *et al.* Insulinomimetic effects of kaempferitrin on glycaemia and on ¹⁴C-glucose uptake in rat soleus muscle [J]. *Chem Biol Interact*, 2004, 149(2/3): 89-96.
- [42] Zou C L, Zhang Q Q, Zhang S H. Mogroside IIIIE attenuates gestational diabetes mellitus through activating of AMPK signaling pathway in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 138(3): 161-166.
- [43] 孟凡燕, 肖颖梅, 王亚军, 等. 不同生长期罗汉果苷对 α -葡萄糖苷酶的体外抑制作用研究 [J]. 右江民族医学院学报, 2016, 38(4): 359-363.
- [44] 何超文, 姚美村, 夏星, 等. 鲜罗汉果苷对小鼠血糖的调节作用研究 [J]. 现代食品科技, 2012, 28(4): 382-386.
- [45] 于万芹, 杜晓娜, 刘巧敏, 等. 罗汉果苷对妊娠糖尿病大鼠氧化应激损伤影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(21): 2723-2727.
- [46] 喻柯柯, 刘合生, 张境, 等. 罗汉果苷提取物对 INS-1 胰岛 β 细胞糖脂毒性的保护作用研究 [J]. 核农学报, 2020, 34(2): 348-355.
- [47] 张建义, 李建周, 刘娟, 等. 中药罗汉果抗血脂紊乱的实验研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(23): 1-2.
- [48] 陈玉容. 罗汉果提取物配合运动对血压血脂水平的改善 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(7): 178-181.
- [49] 宋晓婉. 罗汉果甜苷对高脂饮食诱导的肥胖小鼠的预防机制 [D]. 天津: 天津商业大学, 2019.
- [50] Liu H S, Qi X Y, Yu K K, *et al.* AMPK activation is involved in hypoglycemic and hypolipidemic activities of mogroside-rich extract from *Siraitia grosvenorii* (Swingle) fruits on high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(1): 151-162.
- [51] 黄琰菁, 王琳, 李赛, 等. 罗汉果醇通过激活 AMPK 信号通路调控肝细胞癌 HepG2 细胞的脂代谢 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(8): 876-881.
- [52] 陈湘芸, 廖长秀, 宋开娟, 等. 罗汉果甜苷对肝纤维化大鼠肝组织病理学和细胞的影响 [J]. 右江民族医学院学报, 2013, 35(6): 771-773.
- [53] 龙颖, 王巍, 田慧, 等. 罗汉果甜苷含药血清干扰肝星状细胞周期、凋亡的实验研究 [J]. 中成药, 2015, 37(7): 1576-1579.
- [54] 宋开娟, 廖长秀, 刘燕平, 等. 罗汉果甜苷对体外人肝星状细胞活化和凋亡的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(3): 481-484.
- [55] 肖刚, 王勤. 罗汉果甜苷保肝作用实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 196-200.
- [56] 李美锋, 陈亚楠, 王佳新, 等. 罗汉果水提物对非酒精性脂肪肝炎小鼠肠道菌群影响分析 [J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(2): 211-216.
- [57] 戚向阳, 陈维军, 张俐勤, 等. 罗汉果皂甙清除自由基及抗脂质过氧化作用的研究 [J]. 中国农业科学, 2006, 39(2): 382-388.
- [58] 赵燕, 刘国艳, 史贤明. 罗汉果水提取物及其甜甙的体内抗氧化作用 [J]. 食品研究与开发, 2012, 33(2): 174-176.
- [59] 夏星, 钟振国, 肖颖梅. 罗汉果甜苷对 PC12 细胞氧化应激的保护作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 818-820.
- [60] 李珊, 梁俭, 刘晓凤, 等. 罗汉果籽多糖的提取纯化及其抗氧化活性测试 [J]. 粮食与油脂, 2020, 33(2): 78-83.
- [61] 李玲. 罗汉果提取物对负重游泳训练大鼠睾丸组织细胞色素 C 氧化酶 7A2 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 2869-2870.
- [62] 刘灿, 蔡天宇, 赵晓萌, 等. 罗汉果提取物诱导肺癌细胞 A549 凋亡的研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1310-1314.
- [63] 符毓夏, 王磊, 李典鹏. 罗汉果醇抗肿瘤活性及其作用机制研究 [J]. 广西植物, 2016, 36(11): 1369-1375.
- [64] Geller D A, Lowenstein C J, Shapiro R A, *et al.* Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(8): 3491-3495.
- [65] Di R, Huang M T, Ho C T. Anti-inflammatory activities of mogrosides from *Momordica grosvenori* in murine

- macrophages and a murine ear edema model [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(13): 7474-7481.
- [66] 梁硕, 杨志萍, 费振鸿, 等. 罗汉果抑菌性能的研究 [J]. 食品工业, 2016, 37(7): 207-209.
- [67] Li Y, Zou L Y, Li T, *et al.* Mogroside V inhibits LPS-induced COX-2 expression/ROS production and overexpression of HO-1 by blocking phosphorylation of AKT1 in RAW264.7 cells [J]. *Acta Biochim et Biophys Sin*, 2019, 51(4): 365-374.
- [68] Xiao J, Huang K, Lin H M, *et al.* Mogroside II_E inhibits digestive enzymes via suppression of interleukin 9/interleukin 9 receptor signalling in acute pancreatitis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 859.
- [69] 张晓峰, 刘大铎. 罗汉果提取物对运动疲劳小鼠的抗疲劳作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2013, 39(3): 494-497.
- [70] 喻聪, 王洁. 罗汉果提取物对负重游泳训练大鼠物质代谢及抗运动疲劳能力的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(1): 12-13.
- [71] Nie J Y, Yan K, Sui L M, *et al.* Mogroside V improves porcine oocyte *in vitro* maturation and subsequent embryonic development [J]. *Theriogenology*, 2020, 141: 35-40.
- [72] Ju P, Ding W, Chen J, *et al.* The protective effects of mogroside V and its metabolite 11-oxo-mogrol of intestinal microbiota against MK801-induced neuronal damages [J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237(4): 1011-1026.
- [73] 鞠培俊, 丁文华, 李晓波, 等. 罗汉果苷V对地卓西平诱导的小鼠精神分裂症样行为的影响 [J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(4): 231-233.
- [74] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marke): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [75] 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.
- [76] 吕金燕, 黄嘉咏, 袁彩英, 等. 基于网络药理学的罗汉果止咳化痰活性成分靶点研究 [J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2019, 42(1): 40-48.
- [77] 于培明, 田智勇, 林桂涛. 甘味药的药性理论及其配伍探讨 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 77-78.
- [78] 李欢欢, 林丽, 郭爽, 等. 基于网络药理学及定性定量研究的甘草质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2680-2688.
- [79] 杨秀伟, 张建业, 徐嵬, 等. 山柰苷的人肠内细菌生物转化研究 [J]. 药学学报, 2005, 40(8): 717-721.
- [80] 杨秀伟, 张建业, 徐嵬. 罗汉果苷III的人肠内细菌生物转化 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2007, 39(6): 657-662.
- [81] 章弘扬, 杨辉华, 张敏, 等. UPLC-MS 结合模式识别用于罗汉果不同部位化学成分的比较分析 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 19-23.
- [82] 牟俊飞, 王韶旭, 罗琴, 等. HPLC-MS 法测定罗汉果中 6 种罗汉果甜苷含量 [J]. 食品研究与开发, 2018, 39(15): 139-144.
- [83] 黄华花, 王明军, 张萌, 等. UPLC 法测定罗汉果不同部位中罗汉果黄素和山柰酚-3,7-O- α -L-二鼠李糖苷的含量 [J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(1): 44-47.

[责任编辑 崔艳丽]