

• 综述 •

广西莪术化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析

李泽宇^{1,2,3}, 曹瑞^{1,2,3#}, 郝二伟^{1,2,3}, 杜正彩^{1,2,3}, 李瑞林^{1,2,3}, 沈玉彬^{1,2,3}, 邹灵辉^{1,2,3}, 侯小涛^{1,2,3*}, 邓家刚^{1,2,3*}

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. 广西中医湿病方药理论与转化重点实验室, 广西 南宁 530200

摘要: 广西莪术 *Curcuma kwangsiensis* 为广西道地药材, 资源丰富, 应用广泛。广西莪术的传统功效为行气破血、消积止痛, 具有抗血栓、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、保肝、抑菌等药理作用, 现代研究认为与其传统功效相关的药理作用主要体现在心血管系统和胃肠道系统方面; 主要活性成分为倍萜类化合物和二苯基庚烷类化合物。基于广西莪术化学成分和药理作用的研究进展, 从药效、药性、化学成分可测性等方面对广西莪术的质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测分析, 初步确定莪术醇、莪术二醇、莪术烯醇、莪术酮、莪术二酮、 β -榄香烯、吉马酮、姜黄素、莪术多糖等为其可能的 Q-Marker, 为广西莪术的质量评价和研究开发提供科学依据。

关键词: 广西莪术; 化学成分; 药理作用; 质量标准; 莪术醇; 莪术二醇; 莪术烯醇; 莪术酮; 莪术二酮; β -榄香烯; 吉马酮; 姜黄素; 莪术多糖

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)15-4687-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.15.028

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Curcuma kwangsiensis* and prediction of its quality marker (Q-Marker)

LI Ze-yu^{1,2,3}, CAO Rui^{1,2,3}, HAO Er-wei^{1,2,3}, DU Zheng-cai^{1,2,3}, LI Rui-lin^{1,2,3}, SHEN Yu-bin^{1,2,3}, ZOU Ling-hui^{1,2,3}, HOU Xiao-tao^{1,2,3}, DENG Jia-gang^{1,2,3}

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. Guangxi Key Laboratory of Theory and Transformation of Traditional Chinese Medicine Prescriptions for Damp Diseases, Nanning 530200, China

Abstract: Guangxi Ezhu (*Curcuma kwangsiensis*) is a genuine medicinal material in Guangxi, which is rich in resources and widely used. The traditional efficacy of *C. kwangsiensis* is promoting *qi* and breaking blood, eliminating accumulation and relieving pain. It has antithrombotic, antitumor, anti-inflammatory, antiviral, hepatoprotective, bacteriostatic and other pharmacological effects. Modern research shows that the pharmacological effects related to its traditional efficacy are mainly reflected in the cardiovascular system and gastrointestinal system; the main active components are sesquiterpenoids and diphenylheptanes. Based on research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *C. kwangsiensis*, the quality marker (Q-Marker) of *C. kwangsiensis* from the aspects of efficacy, drug properties

收稿日期: 2021-04-08

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); 广西科技基地和人才专项 (桂科 AD191101553); 广西创新驱动重大专项 (桂科 AA181180492); 广西创新驱动重大专项 (桂科 AA192540334); 广西中医药大学广西一流学科建设开放课题 (2019XK103)

作者简介: 李泽宇, 男, 硕士研究生。E-mail: 937748197@qq.com

*通信作者: 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

侯小涛, 女, 博士生导师。Tel: 13878858205 E-mail: xthou@126.com

#并列第一作者: 曹瑞, 硕士研究生, 研究方向为中药基础理论与药效筛选。E-mail: 3192463553@qq.com

and chemical composition measurability are predicted and analyzed in this paper, and it is preliminarily determined that curcumol, curcumadiol; curcumenol, curzerenone, curdione, β -elemene, germacrone, curcumin, curcuma polysaccharide and other ingredients are possible Q-markers, so as to provide scientific basis for the quality evaluation and research and development of *C. kwangsiensis*.

Key words: *Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang; chemical constituent; pharmacological effect; quality standard; curcumol; curcumadiol; curcumenol; curzerenone; curdione; β -elemene; germacrone; curcumin; curcuma polysaccharide

广西莪术为姜科(Zingiberaceae)植物广西莪术 *Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 的干燥根茎, 又名桂莪术、毛莪术, 广西莪术与姜科植物蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val.及温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 共同作为中药莪术的来源, 主要分布于广西钦州、贵港、南宁、百色、上思、玉林等地^[1-2], 《证类本草》中有广西莪术的使用记载^[3]。广西莪术气微香, 味微苦而辛, 优品具有质坚实、香气浓等特性, 多生用或醋制使用。其作为广西十大桂药之一, 是我国传统中药, 也是壮瑶药的主要品种, 传统功效为行气破血、消积止痛, 在壮药理论中还能够通调龙、火两路。现代研究表明, 广西莪术具有抗血栓、抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗病毒等功效^[4]。中药质量标准水平的提高成为中药现代化的“瓶颈”, 标准化是中药现代化的重要前提, 研究中药的疗效、物质基础和代表性成分之间的关系, 有利于中药质量研究的整合^[5-6]。本文在综合分析广西莪术化学成分的基础上, 对其传统功效和拓展功效的药理作用进行综述, 并对其基于功效、药性、化学成分可测性等的质量标志物(quality marker, Q-Marker)进行分析预测, 以期为广西莪术的精准质量控制及深入开发应用提供参考。

1 化学成分

广西莪术属于姜科植物, 主要包含挥发油和姜黄素2大类成分。而挥发油类主要成分以倍半萜类化合物为主, 姜黄素类主要成分以二苯基庚烷类化合物为主。

1.1 倍半萜类成分

倍半萜类成分主要存在于广西莪术挥发油中, 其中多数成分为莪术的特有性成分和药效物质, 如莪术醇、莪术酮、莪术二酮、吉马酮、 β -榄香烯等。由于广西莪术多种倍半萜类成分在抗肿瘤及心血管系统和肝脏疾病等方面具有明显的疗效, 近年来对广西莪术倍半萜类成分的研究成为了热点, 学者通过紫外光谱、红外光谱、质谱、核磁共振光谱、硅胶、柱色谱、高效液相色谱、气相色谱-质谱联用(GC-MS)等方法从广西莪术中分离出多种化学成

分, 具体成分见表1、图1^[7-15]。

表1 广西莪术中的倍半萜类成分
Table 1 Sesquiterpenoids from *C. kwangsiensis*

编号	化合物名称	文献
1	(4S)-4-羟基桂皮内酯	7
2	(-)-桂皮内酯	7
3	2-氧代胍-1(10),3,5,7(11),8-戊烯-12,8-内酯	7
4	kwangsiensis B	8
5	(3R)-5,6,7-三羟基-3-异丙基-3-甲基异色聚糖-1-酮	7
6	(1R,4R,5S,8S,9Z)-4-羟基-1,8-环氧-5H-愈创木-7(11),9-二烯-12,8-内酯	7
7	kwangsiensis A	9
8	acomadendrane-4 β ,10 β -diol	10
9	curkwangsiensis A	10
10	curkwangsiensis B	10
11	莪术醇	11-12
12	莪术酮	12-13
13	莪术二酮	12-14
14	吉马酮	12
15	β -榄香烯	12
16	莪术烯醇	12-13,15
17	δ -榄香烯	12
18	莪术烯	12

1.2 二苯基庚烷类成分

二苯基庚烷类成分主要为姜黄素类成分, 其母核为二苯基庚烷, 根据其结构中苯环上有无酚羟基可分为酚性和非酚性2类, 姜黄素作为广西莪术的主要成分, 在抗肿瘤、保肝等方面具有显著的疗效, 对于其成分的研究和开发有着重大的价值, 近年来研究多应用紫外光谱、红外光谱、质谱、核磁共振光谱等方法分离分析了广西莪术中多种二苯基庚烷类成分, 具体成分见表2、图2^[9,16-17]。

1.3 其他

除此之外, 广西莪术中还含有三萜类化合物如 β -谷甾醇、羽扇豆醇等, 酯类化合物如月桂酸甘油

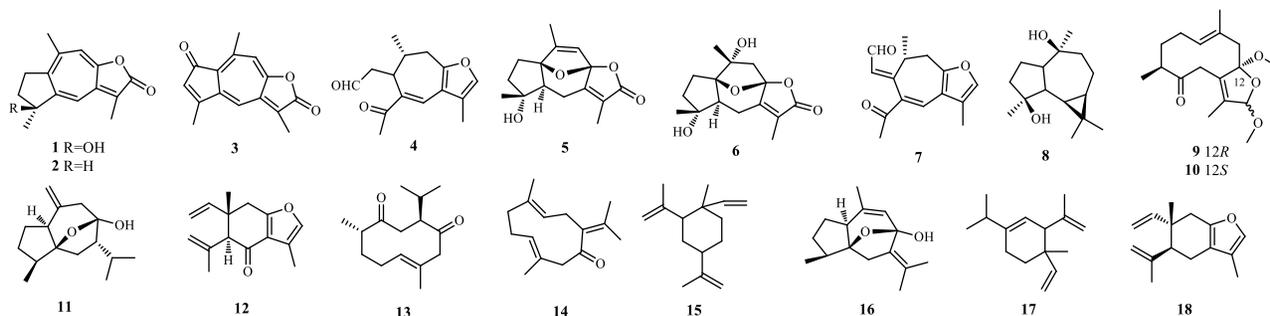


图 1 广西莪术中的倍半萜类化合物的结构

Fig. 1 Structures of sesquiterpenoids from *C. kwangsiensis*

表 2 广西莪术中的二苯庚烷类成分

Table 2 Diphenylheptanes from *C. kwangsiensis*

编号	化合物名称	文献
19	(3 <i>S</i>)-1-(3,4-二羟基苯基)-7-苯基-(6 <i>E</i>)-6-庚-3-醇	16
20	(3 <i>R</i>)-1-(3,4-二羟基苯基)-7-苯基-(6 <i>E</i>)-6-庚烯-3-醇	16
21	(3 <i>S</i>)-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)-(6 <i>E</i>)-6-庚-3-醇	16
22	(3 <i>R</i>)-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)-(6 <i>E</i>)-6-庚-3-醇	16
23	(3 <i>S</i>)-3-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)-(6 <i>E</i>)-6-庚烯	16
24	(3 <i>R</i>)-3-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)-(6 <i>E</i>)-6-庚烯	16
25	(3 <i>S</i>)-1,7-双(4-羟基苯基)-(6 <i>E</i>)-6-庚-3-醇	16
26	(3 <i>R</i>)-1,7-双(4-羟基苯基)-(6 <i>E</i>)-6-庚-3-醇	16
27	(3 <i>S</i>)-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚醇	16
28	(3 <i>R</i>)-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚醇	16
29	(3 <i>S</i>)-3-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	16
30	(3 <i>R</i>)-3-乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	16
31	(+)-hannokinol	17
32	meso-hannokinol	17
33	5-二羟基-1-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	17
34	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-二羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	17
35	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-二羟基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	17
36	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-二乙酰-1,7-双(4-羟基苯基)-庚烷	17
37	(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-乙酰基-5-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-苯基庚烷	17
38	(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二羟基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-苯基庚烷	17
39	(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-乙酰氧基-5-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	17
40	(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二乙酰氧基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	17
41	(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-乙酰氧基-5-羟基-1,7-双(3,4-二羟基苯基)-庚烷	17
42	(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二乙酰氧基-1,7-双(3,4-二羟基苯基)-庚烷	17
43	(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-乙酰氧基-5-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	17
44	2,3,5-三羟基-1-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-7-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)庚烷	9
45	2,3,5-三羟基-1-(4-羟基苯基)-7-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)庚烷	9
46	1,7-双(4-羟基苯基)庚-4 <i>E</i> ,6 <i>E</i> -二烯-3-酮	16
47	1-(4-羟基苯基)-7-苯基-(6 <i>E</i>)-6-庚烯-3-酮	16
48	(<i>E</i>)-1,7-二(4-羟基苯基)-6-庚-3-酮	16
49	1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)-(4 <i>E</i>)-4-庚-3-酮	16
50	1,7-双(4-羟基苯基)-3-庚酮	16
51	1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)-3-庚酮	16
52	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1,5-环氧-3-羟基-1-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)庚烷	17
53	(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1,5-环氧-1-(4-羟基苯基)-7-(3-甲氧基-4-羟基苯基)庚烷	17
54	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-1,5-环氧-2-羟基-1,7-双(3,4-二羟基苯基)庚烷	17

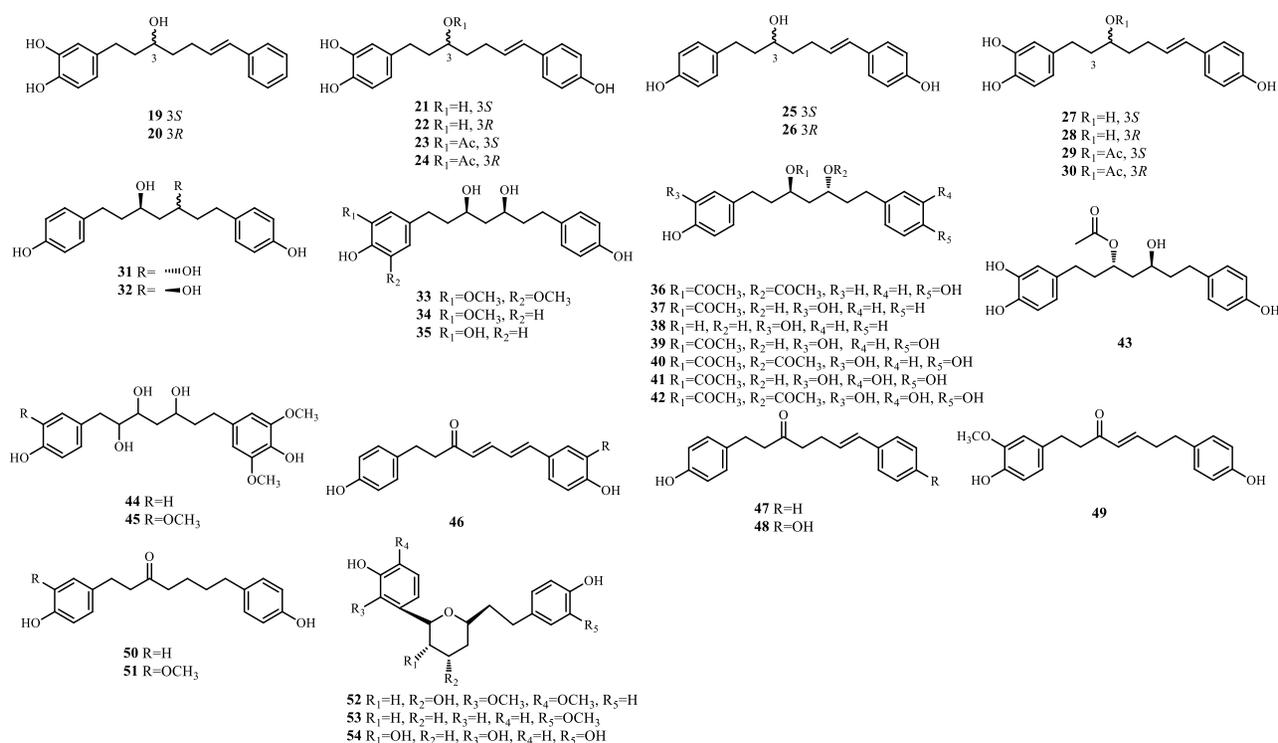


图2 广西莪术中的二苯庚烷类化合物

Fig. 2 Diphenylheptanes from *C. kwangsiensis*

酯、正十三烷酸单甘油酯、邻苯二甲酸二丁酯等，甾体化合物如豆甾醇^[18-19]。

2 基于传统功效的药理作用

广西莪术味辛、苦，能温通，归肝、脾经，入气、血两分。其传统功效分为行气破血、消积止痛2个方面，临床常用于胸痹心痛、食积气滞、脘腹胀痛、血滞经痛、瘀血经闭、痛经、症瘕痞块、瘀肿疼痛等症，常与其他活血疗伤药联合应用，醋制后祛瘀止痛作用增强。

2.1 行气破血——促进血液循环（心脑血管疾病及血液病）

广西莪术具有抗血栓、改善血液循环的功效，广西莪术水提取物能抑制由胶原蛋白-肾上腺素引起的小鼠血栓形成，其中的莪术醇能够明显降低肾上腺素添加激素的模型大鼠全血黏度高、中切变速率，增加小鼠的凝血时间^[20]。陈晓军等^[21-24]验证了广西莪术50%乙醇洗脱部位能发挥抗血栓作用，其机制与升高一氧化氮、6-酮前列腺素 F1α（6-keto-prostaglandin F1α, 6-keto-PGF1α）水平和一氧化氮/内皮素-1、6-keto-PGF1α/血栓素 B₂ 比值，降低内皮素-1、血栓素 B₂ 水平，抑制血小板聚集有关。广西莪术中的姜黄素是主要的行气破血成分，研究表明，

其机制可能为降低胶原蛋白酶和凝血酶诱导的血小板酪氨酸磷酸化，同时抑制血小板活化、自由基生成、黏附和聚集来发挥抗凝血作用；通过钙通道阻碍肌球蛋白轻链磷酸化和钙内流，具有对抗血管平滑肌收缩的功效；还可激活纤溶酶发挥抗血栓功效。广西莪术中 β-榄香烯的抗血栓作用是通过减少血小板生成，释放血栓素 A₂ 和抑制血小板凝聚来达到的^[25]。因此，广西莪术中的莪术醇、β-榄香烯、姜黄素以及50%乙醇洗脱部位中的部分成分均能发挥良好的促进血液循环功效，在临床上应用于心脑血管疾病有着较大的开发潜力。

2.2 消积——加强胃肠功能，助消化（胃动力不足、消化不良、胃肠功能紊乱等病症及良性或恶性肿瘤等）

2.2.1 对胃肠道的作用 25%广西莪术乙醇水提液能显著改善大鼠的胃排空率、慢波频率变异系数和异常节律指数，表明其对胃电节律失常有调节作用且能增强胃动力^[26-27]。25%广西莪术水煎剂具有增强模型大鼠胃排空率，增加胃动力，改善功能性消化不良的功效^[28]。这表明广西莪术能够明显地增加胃肠运动，在增强胃肠功能方面有着良好的功用，但其中的具体药效物质还有待进一步研究。

2.2.2 抗肿瘤作用 广西莪术中的莪术油、姜黄素能够抑制多种恶性肿瘤细胞的生长, 莪术油中主要活性成分包括莪术醇、 β -榄香烯、莪术酮、莪术二酮、吉马酮、姜黄素等, 这些成分均能发挥抗肿瘤作用。曾建红等^[29]发现广西莪术成分中抑制肿瘤作用成分诸多, 以莪术醇、莪术二酮、 β -榄香烯、吉马酮、莪术酮作用最为显著, 其发挥抗肿瘤作用可能与其各成分的联合作用有关。李萍等^[30]比较广西莪术5种不同炮制品(鲜品、醋煮品、水煮品、蒸品、醋炙品)对体内移植性肿瘤小鼠的抑制作用, 发现莪术醋煮品和醋炙品的抗癌作用稍强。

广西莪术目前在抗卵巢癌、结直肠癌和鼻咽癌方面研究较多。卢可等^[31]研究发现壮药莪术挥发油可以诱导卵巢癌 SKOV3 细胞的凋亡、胀亡, 逆转抗肿瘤药物的耐药性, 从而减轻患者不良反应且具有价格低廉的优点, 挥发油中的莪术醇能抑制肿瘤细胞生长及 RNA 的合成, 诱导细胞凋亡, 抗癌机制为抑制胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor receptor 1, IGF-1R) / 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) / 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 途径。蒋兴明等^[32]研究表明广西莪术醇提取物中姜黄素对 SKOV3 细胞有抑制作用, 与顺铂联合用药可协同抑制 SKOV3 细胞的增殖。Wang 等^[10]在体外测定中, 发现广西莪术中的 acomedrane-4 β ,10 β -diol 以时间相关性方式抑制人结肠癌 RKO 细胞迁移。Yu 等^[33]研究发现莪术醇通过肿瘤抑制因子 MicroRNA-30a-5p 和 Hippo 信号通路抑制结直肠癌细胞的增殖。Wang 等^[34]实验证明广西莪术中姜黄素能诱导人结肠癌细胞活性氧的生成, 使 Akt/GSK3 β /细胞周期素 D1 途径失活而导致细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期。此外, 姜黄素还阻止了裸鼠体内人结肠癌细胞异种移植的生长, 伴随着 PI3K、Akt、细胞周期蛋白 D1、细胞周期蛋白依赖性激酶 4、细胞周期蛋白 E 的减少和 GSK-3 β 的显著增加。Zeng 等^[35]发现广西莪术对鼻咽癌肿瘤细胞的抑制作用明显且已在临床应用被证实。李旭梅^[36]也验证了莪术醇通过抑制 IGF-1R 及其下游 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路来发挥抗肿瘤作用, 且以剂量相关性方式抑制胰岛素样生长因子-1 对人鼻咽癌细胞的影响。由于广西莪术中多种成分均具有抗肿瘤的作用且临床疗效较明显, 所以广西莪术的抗肿瘤作用成为最近研究的热点, 莪术醇、姜黄

素成分的具体抗肿瘤作用通路也得到了验证, 在后续更好地应用于临床方面存在较大潜力。

2.3 止痛——抗炎镇痛(多种痛症)

广西莪术中的部分半萜、倍半萜、二萜成分和姜黄素可发挥一定的镇痛作用。Yuan 等^[37]通过对角叉菜胶诱导的爪水肿和乙酸诱导的扭体动物模型的抗炎和镇痛分析得出广西莪术中的部分半萜和二萜可能是减轻炎症的有效成分。覃葆等^[38]通过小鼠耳廓肿胀法、腹腔染料渗出法及热板法、扭体法研究发现广西莪术醋制炮制品具有较强的抗炎、镇痛作用。Liao 等^[39]研究表明广西莪术中倍半萜类成分通过抑制脂多糖激活的鼠小胶质 BV-2 细胞中一氧化氮的产生发挥抗神经炎功用。Liu 等^[40]研究表明广西莪术中的姜黄素可有效改善牛皮癣炎症, 降低了淋巴归巢趋化因子受体 7 (CC-chemokine receptor 7, CCR7) 的树突状细胞的表达, 并减少了向趋化因子配体 21 (CC-chemokine ligand 21, CCL21, CCR7 的配体) 的树突状细胞的迁移。姜黄素显著抑制 T 细胞增殖以及 Th1 和 Th17 细胞的分化, 姜黄素处理极大地减少了咪喹莫特刺激的树突状细胞中与 p65 相关的细胞信号通路的磷酸化。邵翠^[41]研究表明广西莪术中的姜黄素可能通过 L4-L5 背神经节中下调 CCL21 的表达来提高神经病理性疼痛坐骨神经损伤模型大鼠的机械痛阈值。目前对广西莪术抗炎镇痛功效的具体药效物质局限于姜黄素成分, 其余萜类成分也能发挥较为显著的功效, 但具体药效物质还有待考查研究。

3 基于拓展功效的药理作用

3.1 抗氧化

研究表明, 氧化应激是诸多疾病生成的原因之一, 如出血性休克、脑缺血、心肌缺血、肿瘤等, 广西莪术具有良好的清除活性自由基和抗氧化应激作用, 因此, 其对于这些疾病都有显著的改善作用。Cohly 等^[42]和 Jones 等^[43]研究发现广西莪术发挥抗氧化作用体现在其中的姜黄素成分能够抑制脂质的过氧化、降解和细胞凋亡基因 *Fas-L*、*Fas* 表达以及融解细胞来保护受损的肾细胞。Chen 等^[44]将广西莪术多糖的保护作用与洛伐他汀进行比较。结果表明广西莪术多糖通过调节脂质过氧化的程度和增强抗氧化防御系统发挥保护作用, 从而保护实验动物免受高脂饮食治疗引起的氧化损伤。研究还发现其中的姜黄素能够增加血红素加氧酶含量, 这可能与损伤修复有关。

3.2 抑菌

张丹媚等^[45]研究发现广西莪术油可通过某些机制使真菌细胞壁和细胞器消失,达到影响真菌菌丝生长的目的。以丙酮为溶剂将广西莪术油稀释成不同浓度,发现不同浓度的广西莪术油丙酮溶液对松赤枯病菌、玉米纹枯病菌、玉米弯孢病菌、胶胞碳疽杆菌、水稻瘟病菌和小麦赤霉病菌的抑菌作用随着广西莪术油浓度的增加而增加,菌丝生长量随莪术油浓度的增加而减小,且对菌丝生长的抑制作用强于对孢子的抑制作用。覃葆等^[46]研究发现,广西莪术炮制品有较强的抑菌作用且毒性较低。以上研究表明广西莪术对较多真菌具有明显的抑菌作用,由于其抗炎作用也较为明显,故在一些皮肤炎症疾病方面有着较大的开发潜力。

3.3 抗病毒

Liu 等^[47]研究证明广西莪术中的姜黄素、莪术醇、莪术二酮和莪术烯醇等对石斑鱼虹膜病毒感染具有剂量相关的抗病毒活性。李玲^[48]证实了莪术油中的莪术醇、莪术二酮、吉马酮均具有抗流感病毒的作用,其中吉马酮的作用效果最佳,这3种成分作用于病毒侵入和复制阶段,尤其是早期复制。赖艳妮^[49]证明了广西莪术中抗流感有效成分可能是通过 PI3K-Akt 信号通路、甲型流感信号通路、Janus 激酶-信号转导子和转录激活子信号通路等通路来发挥抗流感作用的,还验证了双去甲氧基姜黄素和姜黄素在体外均表现出较好的抑制 H₁N₁ 流感病毒株复制的作用,且姜黄素的抑制作用接近于阳性药奥司他韦羧酸。综上所述,广西莪术中的多种成分均能发挥抗病毒作用,其中吉马酮和姜黄素的作用效果接近于现代临床抗病毒用药奥司他韦,所以这2种成分在抗病毒方面的推广应用存在着较大的价值。

3.4 降血糖

胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能损伤是2型糖尿病发生的主要机制,总胆固醇、三酰甘油显著升高是2型糖尿病患者脂类代谢紊乱的常见表现。肖旺等^[50]研究发现广西莪术多糖能降低2型糖尿病大鼠的血糖,其作用可能与保护凋亡胰岛β细胞有关。与正常组大鼠相比,模型组大鼠血糖总胆固醇、三酰甘油水平、胰腺 Fas 蛋白表达显著增高;与模型组比相比,姜黄多糖组糖尿病大鼠的血糖、总胆固醇和三酰甘油水平、胰腺 Fas 蛋白表达、胰岛β细胞凋亡显著降低。以上研究表明广西莪术多糖可能通过改善糖尿病血糖、调节脂代谢紊乱和保护凋亡

β细胞的多重作用调控来发挥降血糖作用,但目前其在降血糖方面的基础研究还较少,而近年来由于糖尿病患者基数大,增长速度快,且中药对糖尿病的防治成为研究热点,因此广西莪术多糖的开发研究具有较大潜力。

3.5 保肝

保肝主要包括保护肝细胞、加速肝功能恢复、促使肝细胞再生、防止肝纤维化等^[51],研究显示,广西莪术中的倍半萜类化合物如莪术醇、莪术二酮、莪术烯醇、莪术酮、吉马酮、姜黄素对脂多糖导致的小鼠急性肝损伤有明显的保护作用,其作用机制为诱导体内巨噬细胞一氧化氮的产生,抑制氨基半乳糖产生的细胞毒活性和氨基半乳糖、肿瘤神经因子诱导的肝损伤^[14]。莪术醇因其在保肝方面的疗效较为突出,所以近年来研究较为广泛,黄岚珍等^[52]研究表明莪术醇可能通过激活 p53 信号通路诱导肝癌 HepG2 细胞衰老。该研究进一步发现莪术醇能够诱导 HepG2 细胞发生衰老表型改变,伴 G₀/G₁ 期周期阻滞。郑洋等^[53]发现莪术醇抑制转化生长因子-β/Smad 蛋白信号通路的活动,可能是其抗肝纤维化的作用机制。Gao 等^[54]通过小鼠实验验证了莪术醇可以通过降低 Kruppel 样因子 5 (Kruppel like factor 5, KLF5) 的表达来减轻慢性肝损伤,其还可以减少肝窦内皮 LSEC 细胞线粒体活性氧的产生,改善 LSEC 细胞线粒体的形态。此外莪术醇可以通过抑制活性氧/细胞外调节蛋白激酶信号传导抑制 KLF5 介导的 LSEC 细胞的血管生成,转录因子 KLF5 可作为莪术醇改善肝纤维化的新靶分子,而且莪术醇靶向活性氧/细胞外调节蛋白激酶介导的 KLF5 表达可抑制 LSEC 血管生成,此研究为莪术醇改善肝纤维化提供了新的理论依据。Li 等^[55]发现莪术醇可能通过尿激酶纤溶酶原激活剂/尿激酶型纤溶酶原激活因子受体途径保护肝脏免受早期和晚期纤维化表型改变的影响。由以上研究可发现莪术醇主要是通过抗肝纤维化来发挥保肝作用,其具体作用通路也得到了验证,这为其后续开发应用提供了保障,但在保护肝细胞、加速肝功能恢复等方面研究还较少。

3.6 提高免疫保护效应

余成浩等^[56]研究表明小鼠肝癌 H₂₂ 细胞热休克蛋白 70 表达可受其中成分 β-榄香烯处理的瘤苗诱导,β-榄香烯可提高瘤细胞免疫原性和抑制肿瘤的特异性主动免疫效应。此研究从免疫保护角度体现出 β-榄香烯的抗肿瘤作用,为后续 β-榄香烯抗肿瘤

试剂的推广与应用提供了理论基础。

3.7 影响代谢

杨秀芬等^[57]实验证明广西莪术水提物可能会影响体内药物代谢,在联合用药过程中应考虑药物之间相互作用。在肝胞浆液中,广西莪术各剂量组均明显增高谷胱甘肽-S-转移酶活性、降低氨基比林-N-脱甲基酶活性,其中低剂量组显著降低还原型辅酶II-细胞色素 P450 还原酶的活性,中剂量组显著增高过氧化氢酶活性,高剂量组显著增高谷胱甘肽-过氧化物酶活性。石卫州等^[58]也表明广西莪术水提物临床与经肝脏代谢酶细胞色素 P450A 代谢的

物合用药时,应注意代谢性药物的相互作用。因此,不同剂量的广西莪术可通过影响不同酶活性来影响药物的体内代谢,在临床合并用药时应该注意此问题。

4 广西莪术的药效物质基础

目前随着研究的深入,广西莪术的化学成分和药理作用得到了补充和完善,现代药理研究在中医传统功效的基础上,也基于西医理论拓展了广西莪术的新功效,并逐渐揭示出其中发挥药效可能的活性成分。根据文献所提供的信息,对广西莪术的药理作用及其物质基础进行了总结分析,见表 3、4。

表 3 广西莪术基于传统功效的药效物质基础

Table 3 Effective substance basis of *C. kwangsiensis* based on traditional efficacy

传统功效下的药理作用	可能发挥药效的活性成分/组分	文献
行气破血	姜黄素、莪术醇、β-榄香烯	20-25
消积	莪术醇、莪术酮、莪术二酮、吉马酮、β-榄香烯、姜黄素	29,31-37
止痛	姜黄素和部分半萜、倍半萜、二萜	38,40-42

表 4 广西莪术基于现代研究的药效物质基础

Table 4 Effective substance basis of *C. kwangsiensis* based on modern research

现代研究下的药理作用	可能发挥药效的活性成分/组分	文献
抗氧化	姜黄素、莪术多糖	43-45
抑菌	挥发油	46
抗病毒	莪术醇、莪术二酮、姜黄素、莪术烯醇、吉马酮	48-50
降血糖	莪术多糖	51
保肝	莪术醇、莪术二酮、莪术烯醇、莪术酮、吉马酮、姜黄素	53-57
提高免疫保护效应	β-榄香烯	58
影响代谢	水煎液中部分组分	59-60

5 广西莪术 Q-Marker 的预测分析

中药质量关系到中医药科学和产业创新和可持续发展,2016 年刘昌孝院士研发团队^[6,59-61]针对中药品种质量问题提出了 Q-Marker 这一全新概念并明确了 Q-Marker 的基本条件,Q-Marker 是产生于中药材及其衍生产品中且与中药功用紧密相关的成分。“有效”是 Q-Marker 的核心要素,将“药性”和“药效”均纳入中药质量评价,才能反映中药质量的完整性,达到对广西莪术质量的评价与预测的效果,有利于对广西莪术进行更加标准的质量控制,为后续的进一步开发提供参考。

5.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的 Q-Marker 预测分析

广西莪术按照植物亲缘学,属于姜科姜黄属植

物。姜黄属 *Curcuma* Linn.植物全世界约 50 种,主产于东南亚;姜科植物有 52 属 1500 种,主产于亚洲,主要分布于热带、亚热带地区。中国有姜科植物 21 属 200 余种和 5 变种,主要分布在东南至西南部,入药的有 15 属 100 多种,约占国内种类 1/2。广西莪术在广西主要分布于武鸣、南宁、邕宁、横县、上思、大新、贵港等地。药用植物中的次生代谢物如萜类、生物碱类等可作为中药有效成分和产品质量的重要依据,为中药产品的研究、开发、质量控制等提供坚实基础^[59]。广西莪术中的挥发油和姜黄素类成分具有显著的系统分类价值,姜黄属化学成分主要为挥发油类和姜黄素类,由于多基因调控、环境不同等因素的影响,其差异性在形态上较难区分,仅体现在含量和成分类型方面,因此可从

生源途径选择合适的 Q-Marker。

药用植物次生代谢产物的形成除与其个体发育过程密切相关外,其化学成分还与生存的地理环境有关。研究表明不同结构的倍半萜类化合物是由异戊二烯类化合物通过甲羟戊酸途径和倍半萜合酶催化而形成^[62]。广西莪术与其他莪术品种相比莪术醇、莪术二酮、姜黄素和吉马酮含量要低一些^[63],且不同品系广西莪术在药材性状、挥发油含量、成分、出油率等方面均存在较大差异^[64-66]。因此基于其有效成分的含量受地理环境的影响,广西莪术挥发油中的倍半萜类化合物如莪术醇、莪术二酮、姜黄素和吉马酮等可作为其重要的 Q-Marker 参考。

5.2 基于化学成分与药性药效相关性的 Q-Marker 的预测分析

5.2.1 成分与药性的相关性分析

Q-Marker 的确定也应根据其性味归经,因为性味归经是中药临床治法、配伍应用的重要依据。广西莪术性温,味辛、微苦,归脾、肝经。根据传统中药药性理论,辛味物质应具有相应辛味的味觉特征和功能属性,辛味中药以刺激性和辛辣味作为主要的表现特征。研究表明,构成辛味药感的物质基础包括挥发油、萜类、黄酮类、苷类等成分^[67-68]。根据以上分析,广西莪术中性味的主要物质基础和来源是其中的挥发油及其萜类成分,因此也可将此类成分作为其 Q-Marker 选择的重要参考依据。

5.2.2 成分与传统功效的相关性分析

传统功效既总结了中药的有效性,又是古今对症用药的重要依据。广西莪术最早的本草考证来源于《本草图经》中的“端州蓬莪茂”。广西莪术具有行气破血、消积止痛的功效,临床常用于癥瘕痞块、瘀血经闭、胸痹心痛、食积气滞、脘腹胀痛、破血祛瘀和消肿止痛。广西莪术中的莪术醇、 β -榄香烯成分以及 50% 乙醇洗脱部位、水提取物的抗血栓作用与广西莪术的传统功效“行气破血”一致;广西莪术中的莪术醇、 β -榄香烯、莪术酮、莪术二酮、吉马酮、姜黄素等的抗肿瘤作用,25%乙醇水提液和水煎剂的增强胃动力、改善消化不良作用与广西莪术传统功效的“消积”一致,广西莪术中挥发油及其萜类成分的抗炎镇痛作用与广西莪术传统功效的“止痛”一致。以上几类成分及物质作为广西莪术的主要药效物质,与广西莪术传统功效基本一致,可作为 Q-Marker 的主要选择。

5.2.3 成分与现代药效的相关性分析

广西莪术中

莪术醇能发挥抗血栓、抗肿瘤、抗病毒、保肝等作用,姜黄素类成分能发挥抗氧化、抗血栓、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、保肝等作用, β -榄香烯能发挥抗血栓、抗肿瘤、提高免疫保护效应等作用,莪术酮能发挥保肝等作用,莪术二酮能发挥抗肿瘤、抗病毒等作用,莪术二醇能发挥保肝等作用,莪术多糖能发挥抗氧化、降血糖等作用,莪术烯醇能发挥抗病毒、保肝等作用,吉马酮能发挥抗肿瘤、抗病毒、保肝等作用。表明广西莪术中莪术醇、姜黄素、莪术酮、莪术二酮、莪术二醇、 β -榄香烯、吉马酮、莪术多糖等成分可作为 Q-Marker 的选择。

研究表明,莪术提取液对于晚期肝癌有明显的改善作用,临床试验中,应用莪术水提液的患者寿命比未用者存活期延长 2~3 个月,尚有明显的肝疼痛缓解作用^[69]。莪术油对继发性肝癌也有缓解作用^[70],其中的莪术醇和 β -榄香烯目前已被研发为抗癌药物得到广泛推广,莪术油也被临床儿科广泛应用,能抑制柯萨奇病毒、轮状病毒、腮腺炎病毒、EB 等病毒,对消化性溃疡^[71]、单纯疱疹病毒性角膜炎^[72]、腹泻^[73]、腮腺炎^[74]、毒性弥漫性甲状腺肿^[75]、水痘^[76]、老年性阴道炎^[77]、病毒性心肌炎^[78]、小儿病毒性肠炎^[79]、病毒性脑炎^[80]、流感^[81]、急性上呼吸道感染^[82]、手足口病^[83]、III 期褥疮^[84]、伪狂犬病毒感染^[85]等疾病也有明显的治疗作用。研究表明,莪术油霜还具有抗银屑病功效^[86];莪术煎剂可能通过调节血栓素/前列环素系统,从而改善肾灌注,减轻肾间质损伤,延缓间质纤维化,改善肾功能^[87];莪术注射液在新型冠状病毒肺炎^[88]、子宫内膜癌^[89]、胃癌^[90]、膀胱癌^[91]等方面也有较突出的疗效。因此莪术油、莪术提取液等中的相关成分如莪术醇和 β -榄香烯可用作广西 Q-Marker 的选择参考指标,其他粗提物也能在临床发挥诸多功用,但其中具体有效成分还有待研究。

5.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 的预测分析

Q-Marker 的确定也可应用化学成分的可测性作为参照依据。目前广西莪术中的姜黄素类成分检测分析常采用色谱方法,而萜类化合物则由于其成分复杂、难分离鉴定等原因多采用 GC-MS 来测定,但目前对于广西莪术的化学成分研究多停留在粗提物阶段,具体成分仍待进一步阐明。研究发现由于超临界萃取对热敏感性强,所以广西莪术中容易氧化分解的物质成分有利于溶解出来,萃取物可通过减压的方式得到^[92-93]。超临界萃取法出油率较多,

为水蒸气蒸馏法的 1.399 倍,但其经水蒸气蒸馏法提取得到的挥发油中莪术醇的量为 7.47%,远超过超临界 CO₂ 萃取法的 4.77%^[94-95]。陈旭等^[96]采用 GC-MS 法分析了 10 批次广西莪术样品,将所得图谱进行模式分析及相似度计算,依据主要特征成分峰建立了广西莪术挥发油的指纹图谱。柳阳等^[97]采用 GC 法对 11 批广西莪术饮片挥发油进行分析,应用中药指纹图谱相似度软件进行相似度计算,建立了广西莪术饮片挥发油的指纹图谱。

研究显示,广西莪术不同品种和提取方法的成分含量均有较明显的影响。杨妮等^[98]发现不同品种广西莪术的挥发油含量差异较大。通过对其中挥发油含量高的品种成分进行 GC-MS 法分析,发现高挥发油含量品种一般均含有 β -榄香烯、莪术二酮、新莪术二酮等特定的有效成分。因此,可选择挥发油含量这一参考指标来判断广西莪术挥发油的质量。戴平等^[99]实验表明不同醇沉浓度对广西莪术多糖的含量均有较大影响,不同体积分数(65%、75%、85%、95%)醇沉测得其多糖质量浓度分别为 6.698、8.499、6.855、6.170 $\mu\text{g/mL}$,初步验证了广西莪术多糖最佳醇沉体积分数为 75%。综上所述,广西莪术挥发油类化学成分与其药效密切相关且最近研究较多,通常采用 GC-MS 法分析,可作为 Q-Marker 的筛选指标。

5.4 基于药动学及体内过程相关性的 Q-Marker 的预测分析

中药材中的成分众多,中药发挥作用需要其中的成分达到一定的血药浓度。通过分析给药后药物的代谢过程,筛选出有效成分,可作为广西莪术的质量控制指标。研究表明,其中姜黄素在体内能迅速转化姜黄素葡萄糖醛酸酶结合物和硫酸结合物,莪术醇可转化为 1,2-环氧化莪术醇,莪术二酮可转化为 8,9-环氧化莪术二酮,且均具有较高的生物利用度^[100-101]。因此姜黄素、莪术醇、莪术二酮可作为药动学及体内过程相关性的广西莪术 Q-Marker 的筛选指标。

5.5 基于不同炮制加工方法的 Q-Marker 预测分析

中药疗效的发挥与其炮制加工方法密切相关,不同的炮制加工方法均会影响中药内部化学成分的含量,因此选择合适的炮制加工方法对保证中药的质量具有重要意义。研究表明不同的炮制方法对广西莪术挥发油、姜黄素的含量及体内抗肿瘤、抗炎镇痛作用都有影响,其中广西莪术各炮制品姜黄素的含量高低为生品>醋炙品>醋煮品,挥发油含量高低

为醋煮品>鲜药醋煮品>生品>醋炙品,与生品相比,广西莪术醋煮后其组分无变化,仅成分含量下降,而醋炙后部分组分消失,如蒎烯、茨烯、 α -甜橙油等^[38,46,102-103]。潘莹等^[104]发现广西莪术生品和醋煮品中挥发油含量高于醋炙、醋炒、醋拌、酒制等炮制品。胡晓玲等^[105]研究发现广西莪术各炮制品挥发油含量为麸炒=煨制>生品>醋煮>醋磨>醋炙>醋炒>酒炒>醋浸,吉马酮含量为生品>麸炒>醋炒>醋磨>醋煮>酒炒>煨制>醋浸>醋炙。研究还证明了广西莪术经醋制炮制后具有较强的抗炎、镇痛作用^[38],且醋煮品、莪术醋炙品较其他炮制品抗肿瘤作用稍强^[30,103]。综上所述,不同的炮制方法对广西莪术中挥发油、姜黄素、吉马酮成分的含量均有较大的影响,而这些成分作为广西莪术主要的药效成分具有较大的利用价值,因此可选择姜黄素、吉马酮作为 Q-Marker 指标,其中挥发油中具体成分的含量变化还有待进一步研究。

6 广西莪术 Q-Marker 潜在靶点和通路的确定

基于广西莪术预测的特征性 Q-Marker 为莪术醇、莪术二酮、莪术烯醇、吉马酮、 β -榄香烯、莪术酮、莪术二醇、姜黄素,通过 Swiss Target Prediction 平台获取这些化学成分潜在的作用靶点,去除重复靶点后,最终得到 235 个作用靶点,应用 David 数据库其靶点进行京都基因与基因组百科全书分析,共得到 77 条可能的信号通路,其中主要通路为神经活性配体-受体相互作用、氮代谢、前列腺癌等。在 Cytoscape 软件中导入广西莪术活性成分、作用靶标及通路,构建成分-靶点-通路网络(图 3),此网络共包括 333 个节点,1258 条边,其中菱形代表广西莪术的活性成分,圆形代表对应靶点,三角形代表通路,而边则代表它们之间的关系。由图中线条的密集程度可直观反映出广西莪术预测 Q-Marker 成分的重要靶点和通路,也体现出这些成分是通过多靶点多通路交互作用来发挥相应药效的。

7 结语

广西莪术中姜黄素、莪术醇、 β -榄香烯等成分的显著抗血栓、抑制血小板凝集作用与其传统功效“行气破血”相一致;广西莪术中莪术醇、莪术二酮、 β -榄香烯、姜黄素等成分发挥的抗肿瘤作用与其传统功效“消积”相一致;广西莪术中的半萜、二萜、姜黄素等成分的抗炎镇痛功效与广西莪术的传统功效“止痛”相一致。现代研究发现广西莪术中姜黄素、莪术多糖成分有明显的抗氧化作用,莪术醇、

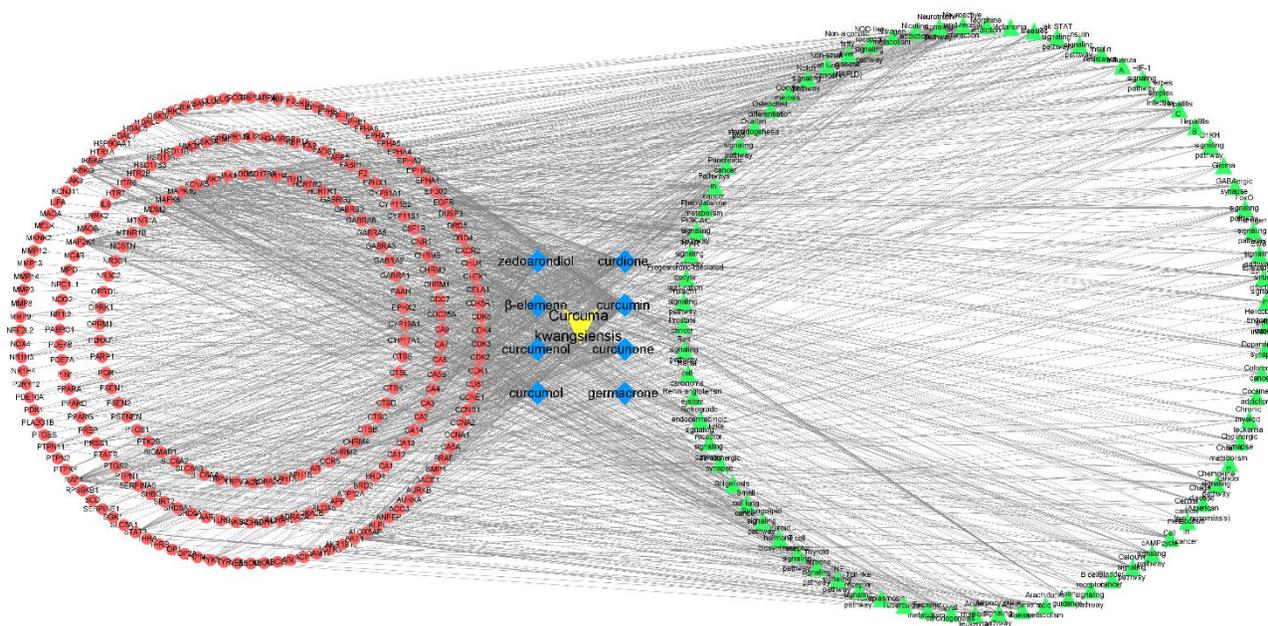


图3 广西莪术 Q-Marker-靶点-通路网络

Fig. 3 Q-Marker-target-pathway network of *C. kwangsiensis*

莪术二酮、姜黄素、莪术烯醇、吉马酮能发挥显著的抗病毒作用等。广西莪术中莪术醇、姜黄素等成分发挥的作用均与其药效药性相匹配；采用色谱法对广西莪术中姜黄素类成分进行检测分析，采用GC-MS法检测其中萜类化合物有助于建立和制定科学可行的质量标准；广西莪术在抗病毒、抗念珠菌、抗惊厥等方面存在较大的研究前景和研究价值；其中姜黄素、莪术醇、莪术二酮成分在药理学中的生物利用度较高，可作为Q-Marker的参考指标。不同的炮制方法对广西莪术的化学成分含量和药效影响也较大。

广西莪术目前已取得普及性种植，其高额的效益及重要的研究价值渐渐在许多药材中显露出来，但仍存在发挥药效的具体成分不明确、药理作用机制深层次研究缺乏、质量控制研究不够系统全面等问题，使其开发应用受到了较大限制。由于目前对壮瑶药基础研究不足，也极大地影响了壮瑶药的推广和发展，所以建立合理的民族药质量控制方法也是一个急需解决的问题。笔者认为今后广西莪术的发展方向为化学成分活性筛选、药理作用更深层次的应用研究，因此建立安全有效的质量评价方案，对于广西莪术药材的质量控制及其资源的合理利用有重大意义，本文通过引入Q-Marker的概念，在广西莪术化学成分、传统和现代研究药理作用的基础上，进一步凸显了质量控制对中药材的重要指导和

预测意义，同时为广西莪术Q-Marker的选择和确定提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 286-287.
- [2] 邓家刚, 韦松基. 广西道地药材 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 364-372.
- [3] 肖培根. 新编中药志 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 771-779.
- [4] 钟鸣, 黄瑞松, 梁启成. 中国壮药学 [M]. 第2版. 南宁: 广西民族出版社, 2016: 365-367.
- [5] 王峥涛. 中药质量标准研究进展与展望 [J]. 中国天然药物, 2006, 4(6): 403-410.
- [6] Li Y, Xie Y, He Y, *et al.* Quality markers of traditional Chinese medicine: Concept, progress, and perspective [J]. *Engineering*, 2019, 5(5): 164-177.
- [7] Phan M G, Tran T T N, Phan T S, *et al.* Guaianolides from *Curcuma kwangsiensis* [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 9: 137-140.
- [8] Xiang F F, He J W, Liu Z X, *et al.* Two new guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma kwangsiensis* and their inhibitory activity of nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated macrophages [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(22): 2670-2675.
- [9] Li J, Liu Y, Li J Q, *et al.* Chemical constituents from the rhizomes of *Curcuma kwangsiensis* [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(5): 329-333.

- [10] Wang J T, Ge D, Qu H F, *et al.* Chemical constituents of *Curcuma kwangsiensis* and their antimigratory activities in RKO cells [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(24): 3493-3499.
- [11] Gao S Y, Xia G Y, Wang L Q, *et al.* Sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* with their inhibitory activities on nitric oxide production in RAW 264.7 cells [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(5): 548-554.
- [12] 陈旭, 曾建红, 戴平, 等. 广西莪术挥发油化学成分的分析 [J]. *药物生物技术*, 2008, 15(4): 293-295.
- [13] Xu J, Ji F F, Kang J, *et al.* Absolute configurations and NO inhibitory activities of terpenoids from *Curcuma longa* [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(24): 5805-5812.
- [14] Matsuda H, Ninomiya K, Morikawa T, *et al.* Inhibitory effect and action mechanism of sesquiterpenes from *Zedoariae Rhizoma* on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver injury [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8(4): 339-344.
- [15] Lou Y, Zhao F, He H, *et al.* Guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(8): 737-747.
- [16] Li J, Zhao F, Li M Z, *et al.* Diarylheptanoids from the rhizomes of *Curcuma kwangsiensis* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(10): 1667-1671.
- [17] Chen S D, Gao J T, Liu J G, *et al.* Five new diarylheptanoids from the rhizomes of *Curcuma kwangsiensis* and their antiproliferative activity [J]. *Fitoterapia*, 2015, 102: 67-73.
- [18] 王柳萍, 梁灿明, 李月儿, 等. 广西莪术化学成分研究 [J]. *广西中医药*, 2016, 39(2): 78-80.
- [19] 朱凯. 中药广西莪术的化学成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [20] 唐泽耀, 黄靓, 林原, 等. 阿司匹林与 β -榄香烯对正常小鼠的凝血时间及缺血心肌模型小鼠的 ATP 酶活性影响的比较 [J]. *中医药学报*, 2009, 37(5): 12-15.
- [21] 陈晓军, 蒋珍藕, 韦洁, 等. 莪术 50%乙醇大孔树脂洗脱部位抗血栓作用及其机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(4): 82-85.
- [22] 陈晓军, 农云开, 韦洁, 等. 广西莪术不同极性部位提取物抗血栓实验研究 [J]. *中医药导报*, 2018, 24(4): 63-65.
- [23] 陈晓军, 韦洁, 蒋珍藕, 等. 广西莪术乙酸乙酯部位的抗血栓作用 [J]. *中成药*, 2018, 40(6): 1238-1242.
- [24] 陈晓军, 韦洁, 农云开, 等. 广西莪术水提取物抗血栓形成作用的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(4): 495-497.
- [25] 连杰, 徐蕾, 郑筱祥. 应用光: 色素法血栓生成模型研究榄香烯乳剂的抗血栓作用 [J]. *中国微循环*, 1998, 2(2): 91-92.
- [26] 魏兰福, 邹百仓, 魏睦新. 莪术对大鼠胃动力影响的实验研究 [J]. *湖南中医杂志*, 2003, 19(3): 58-59.
- [27] 魏兰福, 邹百仓, 魏睦新. 莪术对实验大鼠胃动力的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2003, 37(3): 46-48.
- [28] 魏兰福, 邹百仓, 魏睦新. 莪术对实验性功能消化不良大鼠胃排空的影响 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2003, 23(4): 350-352.
- [29] 曾建红, 莫炫永, 戴平, 等. 广西莪术挥发油抗肿瘤作用的谱效关系研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(13): 91-94.
- [30] 李萍, 谢金鲜, 江海燕, 等. 广西莪术 5 种不同炮制品抗肿瘤作用研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(9): 155-157.
- [31] 卢可, 方刚. 壮药莪术挥发油治疗卵巢癌临床及其凋亡与胀亡研究进展 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(2): 140-142.
- [32] 蒋兴明, 黄兴振, 苏延旭, 等. 广西莪术中提取姜黄素及联合顺铂诱导人卵巢癌细胞凋亡的研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2012, 29(5): 669-672.
- [33] Yu D, Liu H P, Qin J L, *et al.* Curcumol inhibits the viability and invasion of colorectal cancer cells via miR-30a-5p and hippo signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 299.
- [34] Wang J, Li X M, Bai Z, *et al.* Curcumol induces cell cycle arrest in colon cancer cells via reactive oxygen species and Akt/GSK3 β /cyclin D1 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 1-9.
- [35] Zeng J H, Dai P, Ren L Y, *et al.* Apoptosis-induced anti-tumor effect of *Curcuma kwangsiensis* polysaccharides against human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 89(4): 1067-1072.
- [36] 李旭梅. 广西莪术中抗鼻咽癌活性成分开发及应用 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2018.
- [37] Yuan H L, Zhao Y L, Ding C F, *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Curcuma kwangsiensis* and its bioactive terpenoids *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112935.
- [38] 覃葆, 谢金鲜, 杨海玲, 等. 不同炮制方法对广西莪术姜黄素成分及镇痛抗炎的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(10): 35-38.
- [39] Liao H B, Feng W Y, Wang H S, *et al.* Sesquiterpenoid compounds from *Curcuma kwangsiensis* [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(5): e1900123.
- [40] Liu Q, Yin W, Han L, *et al.* Diarylheptanoid from rhizomes of *Curcuma kwangsiensis* (DCK) inhibited imiquimod-induced dendritic cells activation and Th1/Th17 differentiation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 339-

- 348.
- [41] 邵翠. 姜黄素对神经病理性疼痛大鼠镇痛作用的实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [42] Cohly H H, Taylor A, Angel M F, *et al.* Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLC-PK₁) cell injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 1998, 24(1): 49-54.
- [43] Jones E A, Shahed A, Shoskes D A. Modulation of apoptotic and inflammatory genes by bioflavonoids and angiotensin II inhibition in ureteral obstruction [J]. *Urology*, 2000, 56(2): 346-351.
- [44] Chen X, Zhong H Y, Zhu H, *et al.* Effect of *Curcuma kwangsiensis* polysaccharides on blood lipid profiles and oxidative stress in high-fat rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2009, 44(2): 138-142.
- [45] 张丹媚, 李群, 马丹炜, 等. 广西莪术油抑制植物病原真菌活性的研究 [J]. 安徽大学学报: 自然科学版, 2008, 32(1): 81-84.
- [46] 覃葆, 曾春晖, 荣玲芝, 等. 不同炮制方法对广西莪术质量影响的研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2247-2248.
- [47] Liu M Z, Xiao H H, Zhang Q, *et al.* Antiviral abilities of *Curcuma kwangsiensis* ingredients against grouper iridoviral infection *in vitro* and *in vivo* [J]. *Aquac Res*, 2020, 51(1): 351-361.
- [48] 李玲. 莪术油中三种主要活性物质抗 H1N1 流感病毒作用及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [49] 赖艳妮. 基于系统药理学的莪术有效成分抗流感病毒的物质基础研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [50] 肖旺, 曾建红, 陈旭. 广西莪术多糖对 2 型糖尿病大鼠的降血糖作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21): 144-147.
- [51] 陈科力, 易休. 几种中药的保肝作用研究进展 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2012, 31(4): 51-56.
- [52] 黄岚珍, 杨飞城, 阳晶, 等. 莪术醇诱导人肝癌 HepG2 细胞衰老及其机制研究 [J]. 广西植物, 2018, 38(7): 894-902.
- [53] 郑洋, 卢能源, 黄永贤, 等. 基于 TGF- β 1/Smad 信号通路探讨莪术醇对肝纤维化小鼠作用的实验研究 [J/OL]. 中华中医药学刊, [2021-04-12]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20210409.1332.020.html>.
- [54] Gao L, Yang X, Li Y, *et al.* Curcumol inhibits KLF5-dependent angiogenesis by blocking the ROS/ERK signaling in liver sinusoidal endothelial cells [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118696.
- [55] Li G Y, Lin J Y, Peng Y, *et al.* Curcumol may reverse early and advanced liver fibrogenesis through downregulating the uPA/uPAR pathway [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(6): 1421-1435.
- [56] 余成浩, 彭成, 余葱葱. 川产道地中药材蓬莪术的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 388-389.
- [57] 杨秀芬, 石卫州, 程允相, 等. 广西莪术水提物对大鼠肝脏胞浆液抗氧化酶和微粒体药物代谢酶的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(2): 221-224.
- [58] 石卫州, 樊星花, 程允相, 等. 广莪术水提物对大鼠体内抗氧化酶和药物代谢酶的影响 [A] // 第十届全国药物和化学异物代谢学术会议暨第三届国际 ISSX/CSSX 联合学术会议论文集 [C]. 南京: 中国药理学会药物代谢专业委员会, 中国药理学会, 2012: 1.
- [59] 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.
- [60] 刘昌孝. 发展中药质量标志物(Q-marker)理论方法和策略, 研究提升中药科学技术水平 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 185-186.
- [61] 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.
- [62] 陈瑶, 谢琴鼎, 唐亚琴, 等. 植物萜类合成代谢途径及限速酶的研究进展 [J]. 分子植物育种, 2018, 16(7): 2371-2379.
- [63] 梁小立, 陈琳. 不同品种与产地莪术四个活性成分的比较 [J]. 临床医学工程, 2012, 19(6): 965-967.
- [64] 赵应学, 莫莹, 贺兰芝, 等. 4种不同品系广西莪术挥发油的比较 [J]. 中国药师, 2020, 23(2): 223-226.
- [65] 王建, 杨传强, 赵应学. 不同断面颜色的广西莪术中吉马酮的含量测定 [J]. 中医药导报, 2019, 25(10): 53-55.
- [66] 赵应学, 刘喜华, 杨传强, 等. 不同种质广西莪术根茎和须根挥发油含量比较研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25(13): 101-103.
- [67] 孙大定. 辛味药的药性理论及其配伍作用初探 [J]. 中国中药杂志, 1992, 17(8): 502-504.
- [68] 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.
- [69] 龚丽娟, 周霞. 莪术提取液治疗晚期肝癌患者的观察与护理 [J]. 护士进修杂志, 1998, 13(7): 39.
- [70] 陈春永, 徐凯, 朱迪盈, 等. 莪术油肝动脉灌注栓塞治疗继发性肝癌 28 例疗效观察 [J]. 新中医, 2003, 35(3): 23-24.
- [71] 杨桂平, 丁济民. 莪术为主治疗消化性溃疡 62 例 [J]. 湖北中医杂志, 2003, 25(11): 42.
- [72] 张辉, 罗开国. 莪术油滴眼液治疗单纯疱疹性病毒性角膜炎的临床观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(8): 489-490.
- [73] 麦海燕. 莪术油葡萄糖注射液治疗腹泻病 [J]. 中国社区医师: 综合版, 2005, 7(17): 51.

- [74] 林建华, 初晓云. 莜术油葡萄糖注射液治疗腮腺炎 56 例 [J]. 中国民间疗法, 2002, 10(1): 49.
- [75] 李美友, 蔡巧敏. 莜术油局部注射治疗 Graves 病 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(6): 626-627.
- [76] 林建华. 莜术油葡萄糖注射液治疗水痘 48 例 [J]. 世界今日医学杂志, 2000, 1(3): 280.
- [77] 罗丽英. 莜术油栓治疗老年性阴道炎 78 例临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2005, 18(11): 1262.
- [78] 杨素娟, 杨绍俊, 赵文慧. 莜术油与黄芪注射液治疗病毒性心肌炎 66 例 [J]. 中医药信息, 2003, 20(5): 41.
- [79] 夏治群, 董启. 莜术油治疗小儿病毒性肠炎临床观察 [J]. 中医药信息, 1999, 16(5): 37.
- [80] 吴建敏. 莜术油葡萄糖注射液治疗急性病毒性脑炎疗效观察 [J]. 海峡药学, 2003, 15(1): 49-50.
- [81] 严文魁. 莜术油注射液治疗流感 106 例 [J]. 中国现代实用医学杂志, 2004, 3(19/20): 18.
- [82] 赵芳. 莜术油治疗急性上呼吸道感染临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 1998, 3(3): 53.
- [83] 邵长征. 莜术油治疗手足口病 26 例临床体会 [J]. 济宁医学院学报, 2001, 24(3): 98.
- [84] 周继红. 莜术油治疗Ⅲ期褥疮的临床观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(4): 470.
- [85] 刘志昌, 容庭, 李贞明, 等. 莜术油成分分析及体外抗伪狂犬病毒的作用研究 [J]. 广东畜牧兽医科技, 2018, 43(1): 39-41.
- [86] 宋智琦, 韩世新, 刘晓明, 等. 莜术油霜剂外用治疗银屑病药效学及作用机制研究 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2001, 15(5): 301-303.
- [87] 刘迟, 胡仲仪. 莜术对肾间质病变引起的早期慢性肾功能衰竭影响的临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(11): 15-16.
- [88] 姜程曦, 郭月琴, 张淑君, 等. 莜术油注射液协同治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)可行性浅析 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 3062-3069.
- [89] 李伟宏, 田莉, 朱洁. 莜术油注射液介入治疗早期子宫内膜癌的疗效分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(4): 774-776.
- [90] 王冬, 李勇, 赵群, 等. 莜术油注射液在胃癌患者围手术期应用的临床意义 [J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(5): 378-381.
- [91] 江伟. 莜术油注射液对膀胱癌 T24 细胞作用的实验研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [92] 王建, 杨妮, 朱锦萍. 广西莜术优良种质挥发油成分的聚类分析 [J]. 广东农业科学, 2015, 42(2): 89-93.
- [93] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 2272.
- [94] 田松九, 梁文法. 莜术挥发油的研究Ⅲ桂莜术挥发油的分离鉴定及其与温莜术挥发油的比较 [J]. 药物分析杂志, 1985, 5(5): 275.
- [95] 王丹. 广西莜术挥发油的最佳提取工艺研究 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(12): 68-70.
- [96] 陈旭, 曾建红. 广西莜术挥发油 GC-MS 指纹图谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(8): 1363-1366.
- [97] 柳阳, 杨艳芳, 洪宗超, 等. 广西莜术挥发油气相色谱指纹图谱研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(4): 48-51.
- [98] 杨妮, 王建, 谢巍. GC-MS 法对广西莜术不同种质类型高挥发油含量的测定 [J]. 湖北农业科学, 2020, 59(1): 131-134.
- [99] 戴平, 黄凤香, 曾建红, 等. 不同醇沉浓度对广西莜术多糖含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2436-2437.
- [100] 余伟邦, 金忠明, 简怡飞, 等. 姜黄素单体及姜黄提取物在大鼠体内的药代动力学过程 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 30-33.
- [101] 刘伟. 莜术油中两种活性倍半萜生物转化的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [102] 覃葆, 杨海玲, 蒋文兰, 等. 广西莜术不同炮制品挥发油的含量测定及气相色谱-质谱联用分析 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2284-2285.
- [103] 覃葆, 谢金鲜, 杨海玲, 等. 广西莜术不同炮制品姜黄素含量比较及体内抗肿瘤作用研究 [J]. 中药材, 2010, 33(9): 1379-1382.
- [104] 潘莹, 覃葆, 江海燕, 等. 广西莜术不同炮制品挥发油成分分析 [J]. 中药材, 2009, 32(3): 339-342.
- [105] 胡晓玲, 李健, 赖国校, 等. 不同炮制方法对广西莜术挥发油的影响 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2139-2142.

[责任编辑 崔艳丽]