

豨莶草化学成分和药理作用及质量标志物(Q-Marker)的预测分析

范帅帅¹, 高乐^{1,2,3}, 田伟^{1,2,3}, 王彪岳¹, 王鑫国^{1,2,3}, 张铁军⁴, 牛丽颖^{1,2,3*}

1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050091

2. 河北省中药配方颗粒创新中心, 河北 石家庄 050091

3. 河北省中药材品质评价与标准化工程研究中心, 河北 石家庄 050091

4. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 豨莶草作为我国传统中草药, 用药历史悠久, 临床多用于风湿痹痛的治疗。豨莶草中化学成分类型丰富, 主要成分为二萜类、倍半萜类、黄酮类, 其二萜类成分历来被认为是主要的药效物质。对其化学成分、药理作用综述的基础上, 根据中药质量标志物(quality maker, Q-Marker)理论, 从化学成分特有性、成分有效性、可测成分、入血成分4个方面对豨莶草Q-Marker成分进行预测分析, 豨莶苷、奇壬醇、豨莶精醇、槲皮素、黄芩苷作为豨莶草的Q-Marker, 为豨莶草制定科学的质量标准提供依据。

关键词: 豨莶草; 二萜类; 倍半萜类; 黄酮类; 质量控制; 质量标志物; 豨莶苷; 奇壬醇; 豨莶精醇; 槲皮素; 黄芩苷

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)23-7389-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.035

Chemical components and pharmacological action for *Siegesbeckiae Herba* and predictive analysis on its Q-Marker

FAN Shuai-shuai¹, GAO Le^{1,2,3}, TIAN Wei^{1,2,3}, WANG Biao-yue¹, WANG Xin-guo^{1,2,3}, ZHANG Tie-jun⁴, NIU Li-ying^{1,2,3}

1. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

2. Hebei TCM Formula Granule Innovation Center, Shijiazhuang 050091, China

3. Hebei TCM Quality Evaluation and Standardization Engineering Research Center, Shijiazhuang 050091, China

4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: As a traditional Chinese herbal medicine in our country, *Xixiancao* (*Siegesbeckiae Herba*) has a long history of medication, and it is mostly used in the treatment of rheumatism and pain. There are many types of chemical constituents in the *Siegesbeckiae Herba*. The main components are diterpenes, sesquiterpenes and flavonoids, and the diterpenoids have always been regarded as the main medicinal substances. Based on the review of its chemical composition and pharmacological effects, and the Q-Markers of *Siegesbeckiae Herba* in terms of component specificity, constituent validity, component measurability and component absorbed into blood based on the concept of the Q-Marker of traditional Chinese medicine were predicted, which provides a basis for clarifying the Q-Marker and the scientific quality standards of *Siegesbeckiae Herba*.

Key words: *Siegesbeckiae Herba*; diterpenes; sesquiterpenes; flavonoids; quality control; Q-Marker; siegesbeckiol; kirenol; darutigenol; quercetin; baicalin

豨莶草始载于唐代的《新修本草》, 记载其: “主金疮, 止痛、断血, 生肉, 除诸恶症”。《中国药典》2015年版收载其为菊科植物豨莶 *Siegesbeckia orientalis* L.、腺梗豨莶 *S. pubescens* Makino 或毛梗豨莶 *S. glabrescens* Makino 的干燥地上部分, 是典型的多基原中药之一。其味辛、苦, 性寒, 具有祛风湿、利关节、解毒的功效。主要用于治疗风湿痹痛、筋骨无力、腰膝酸软、四肢麻痹、半身不遂、

风疹湿疮^[1]。豨莶草在中国的主要产区有河北、四川、湖北、浙江、安徽、江西、福建、湖南、广东、贵州、云南等地^[2-3]。现代药理研究表明豨莶草具有抗炎镇痛、抗脑缺血损伤、心血管保护、抗肿瘤等作用^[4]。豨莶草主要成分为二萜类、黄酮类、倍半萜类等, 其现行标准收载于《中国药典》2015年版一部, 以奇壬醇作为含量测定指标^[1], 质控指标单一, 难以反映药材的整体质量。随着对豨莶草化学

收稿日期: 2021-08-09

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2019423050)

作者简介: 范帅帅(1992—), 博士研究生, 研究方向为中药分析及药效物质基础研究。Tel: (0311)89926890 Email: 2293007851@qq.com

*通信作者: 牛丽颖, 教授, 博士生导师, 主要从事中药分析及药效物质基础研究。Tel: (0311)89926548 E-mail: niuliyingy@163.com

成分、药理作用及临床研究的逐步深入，其活性部位及有效成分的研究也受到关注。本文对豨莶草化学成分、主要药理活性进行归纳总结，并对豨莶草质量标志物（quality maker, Q-Marker）成分进行预测分析，为其质量控制研究及 Q-Marker 的选择提供依据。

1 化学成分

国内外对豨莶草化学成分的研究已经有 3 多年的历史，豨莶草中化学成分类型较多，多数研究集中于醇提取部分的化学成分，主要含有二萜类、倍半萜类、黄酮类、甾醇类、有机酸类等化学成分，药理实验表明，豨莶草中的二萜类、黄酮类、倍半萜类成分能够有效地祛除风湿、抑制肿瘤、保护心

血管系统，其中二萜及其苷类成分含量较高，被认为是豨莶草最主要的活性成分。

1.1 二萜类

目前已从 3 种豨莶草中分离鉴定出多种二萜类成分，按化学结构分类主要包括海松烯型二萜类、贝壳杉烷型二萜类、链状二萜类。通过文献和数据库收集、整理共获得豨莶草二萜类成分 66 个，其中海松烯型二萜类有 41 个，来源于豨莶的为 1~21、来源于腺梗豨莶的为 22~38、来源于毛梗豨莶的为 39~41，贝壳杉烷型二萜类 22 个来源于豨莶的为 42、43 来源于腺梗豨莶的为 44~55、来源于毛梗豨莶的为 56~63，链状二萜类 3 个（全部来源于毛梗豨莶），化合物名称见表 1~3。

表 1 豨莶草中海松烯型二萜类成分

Table 1 Pimarenoids from *Siegesbeckiae Herba*

编号	化合物名称	文献
1	豨莶甲素 (orientalin A)	5
2	豨莶乙素 (orientalin B)	5
3	对映-2β,15,16-三羟基海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -2β,15,16-trihydroxy-pimar-8(14)-ene]	6
4	对映-15,16-二羟基-2-酮基-海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -15,16-dihydroxy-2-oxo-pimar-8(14)-ene]	6
5	对映-15,16,18-三羟基-2-酮基-海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -15,16,18-trihydroxy-2-oxo-pimar-8(14)-ene]	6
6	对映-2α,15,16,19-四羟基海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -2α,15,16,19-tetrahydroxypimar-8(14)-ene]	7
7	对映-15-酮基-2β,16,19-三羟基海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -15-oxo-2β,16,19-trihydroxypimar-8(14)-ene]	7
8	对映-2-酮基-15,16-二羟基海松烷-8(14)-烯-16-O-β-吡喃葡萄糖苷[<i>ent</i> -2-oxo-15,16-dihydroxypimar-8(14)-en-16-O-β-glucopyranoside]	7
9	对映-2-酮基-15,16,19-三羟基海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -2-oxo-15,16,19-trihydroxypimar-8(14)-ene]	7
10	对映-2-酮基-3β,15,16-三羟基海松烷-8(14)-烯-3-O-β-吡喃葡萄糖苷[<i>ent</i> -2-oxo-3β,15,16-trihydroxypimar-8(14)-en-3-O-β-glucopyranoside]	7
11	对映-2β,15,16,19-四羟基海松烷-8(14)-烯-19-O-β-吡喃葡萄糖苷[<i>ent</i> -2β,15,16,19-tetrahydroxypimar-8(14)-en-19-O-β-glucopyranoside]	7
12	对映-12α,16-环氧-2β,15α,19-三羟基海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -12α,16-epoxy-2β,15α,19-trihydroxypimar-8(14)-ene]	7
13	对映-12α,16-环氧-2β,15α,19-三羟基海松烷-8-烯(<i>ent</i> -12α,16-epoxy-2β,15α,19-trihydroxypimar-8-ene)	7
14	7β-羟基豨莶精醇 (7β-hydroxydarutigenol)	8
15	9β-羟基豨莶精醇 (9β-hydroxydarutigenol)	8
16	16-O-乙酰基豨莶精醇 (16-O-acetyldarutigenol)	8
17	15,16-二-O-乙酰基豨莶苷 (15,16-di-O-acetyldarutoside)	8
18	16-O-乙酰基豨莶苷 (16-O-acetyldarutoside)	8
19	对映-14β,16-环氧-8-海松烯-2α,15α,19-三醇 (<i>ent</i> -14β,16-epoxy-8-pimar-ene-2α,15α,19-triol)	8
20	对映-14β,16-环氧-8-海松烯-3β,15α-二醇 (<i>ent</i> -14β,16-epoxy-8-pimar-ene-3β,15α-diol)	8
21	hythiemoside B	9
22	豨莶苷 (darutoside)	10-11
23	12-羟基奇壬醇 (12-hydroxykirenenol)	7,12
24	2-酮基-16-乙酰基奇壬醇 (2-keto-16-acetyloxykirenenol)	12
25	对映-2β,15,16-三羟基海松烷-8(14)-烯-19-羧酸[<i>ent</i> -2β,15,16-trihydroxypimar-8(14)-en-19-oic acid]	12
26	奇壬醇[kirenenol,2α,15,16,19-tetrahydroxypimar-8(14)-ene]	13-14
27	腺梗豨莶甲苷 (pubeside A)	15
28	腺梗豨莶乙苷 (pubeside B)	15
29	腺梗豨莶丙苷 (pubeside C)	15
30	腺梗豨莶丁苷 (pubeside D)	15
31	腺梗豨莶戊苷 (pubeside E)	15
32	对映-16-乙酰基-3α,15-二羟基-14α-过氧氢海松烷-7-烯-3α-O-β-吡喃葡萄糖苷[3α,15,16-trihydroxy- <i>ent</i> -pimar-8(14)-en-15,16-acetonide]	16
33	对映-3α,15,16-三羟基海松烷-8(14)-烯-15,16-丙酮化合物[<i>ent</i> -3α,15,16-trihydroxypimar-8(14)-en-15,16-acetonide]	16
34	对映-3α,15,16-三羟基海松烷-8(14)-烯-3α-O-β-吡喃葡萄糖苷-15,16-丙酮化合物[<i>ent</i> -3α,15,16-trihydroxypimar-8(14)-en-15,16-acetonide]	16
35	对映-16-去甲-3-酮基-海松烷-8(14)-烯-15-醛[<i>ent</i> -16-nor-3-oxo-pimar-8(14)-en-15-al]	17
36	奇壬醇丙酮化合物[2α,15,16,19-tetrahydroxypimar-8(14)-ene-15-acetonide]	18
37	对映-16-O-乙酰基-2α,16,19-三羟基海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -16-O-acetyl-2α,16,19-trihydroxypimar-8(14)-en]	11
38	对映-15-O-乙酰基-2α,16,19-三羟基海松烷-8(14)-烯[<i>ent</i> -15-O-acetyl-2α,16,19-trihydroxypimar-8(14)-en]	11
39	豨莶精醇 (darutigenol)	19-20
40	豨莶新苷 (neodarutoside)	21
41	3α,15,16-三羟基-海松烷-8(14)-烯-15,16-丙酮[3α,15,16-trihydroxy- <i>ent</i> -pimar-8(14)-en-15,16-acetonide]	20

表2 豨薟草中贝壳杉烷型二萜类成分
Table 2 Kaurenoids from *Siegesbeckiae Herba*

编号	化合物名称	文献
42	豨薟脂酸 (siegesesteric acid)	22
43	豨薟乙醚酸 (siegesetheric acid)	22
44	大花酸 (grandifloric acid)	13
45	豨薟醇 (siegesbeckiol)	13
46	腺梗豨薟苷 (siegesbeckioside)	13
47	对映-16 α H,17-羟基贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-16 α H,17-hydroxykauran-19-oic acid)	13
48	豨薟酸 (siegesbeckic acid)	13
49	对映-16 β ,17-二羟基贝壳杉烷-19-羧酸-16 β ,17-丙酮合物 (ent-16 β ,17-dihydroxykauran-19-oic acid-16 β ,17-acetonide)	23
50	对映-16 β ,17,18-三羟基贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-16 β ,17,18-trihydroxy-kauran-19-oic acid)	24
51	16 α H-豨薟甲醚酸 (16 α H-siegesmethyletheric acid)	14,23
52	对映-18-乙酰基-17-羟基-16 β H-贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-18-acetoxy-17-hydroxy-16 β H-kauran-19-oic acid)	16
53	对映-18-乙酰基-17-异丁酰基-16 β H-贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-18-acetoxy-17-isobutyryloxy-16 β H-kauran-19-oic acid)	16
54	对映-18-乙酰基-16 α ,17-二羟基贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-18-acetoxy-16 α ,17-dihydroxykauran-19-oic acid)	16
55	对映-18-乙酰基-16 α -羟基-17-异丁酰基贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-18-acetoxy-16 α -hydroxy-17-isobutyryloxykauran-19-oic acid)	16
56	18-羟基-贝壳杉烷-16-烯-19-羧酸 (18-hydroxy-kauran-16-en-19-oic acid)	25
57	对映贝壳杉烷-16 β ,17,18-三醇 (ent-kauran-16 β ,17,18-triol)	25
58	对映-16 β ,17-二羟基贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-16 β ,17-dihydroxykauran-19-oic acid)	25
59	对映贝壳杉烷-19 β ,17-二醇 (ent-kauran-19 β ,17-diol)	23,26
60	对映-16 β H,17-异丁酰基-贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-16 β H,17-isobutyryloxy-kauran-19-oic acid)	27
61	对映-16 β H,17-乙酰基-18-异丁酰基-贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-16 β H,17-acetoxy-18-isobutyryloxy-kauran-19-oic acid)	27
62	对映-16 β H,17-羟基-贝壳杉烷-19-羧酸 (ent-16 β H,17-hydroxy-kauran-19-oic acid)	27
63	对映-6 α ,17-二羟基-贝壳杉烷-19-羧酸 (6 α ,17-dihydroxy-ent-kauran-19-oic acid)	28

表3 豨薟草中链状二萜类成分
Table 3 Chain diterpenes from *Siegesbeckiae Herba*

编号	化合物名称	文献
64	19-乙酰基-12-酮基-10,11-二氢牻牛儿基橙花醇 (19-acetoxy-12-oxo-10,11-dihydrogeranylnerol)	6
65	19-乙酰基-15-过氧氢-12-酮基-13,14E-去氢-10,11,14,15-四氢牻牛儿基橙花醇 (19-acetoxy-15-hydroperoxy-12-oxo-13,14E-dehydro-10,11,14,15-tetrahydrogeranylnerol)	6
66	19-乙酰基-15-羟基-12-酮基-13,14E-去氢-10,11,14,15-四氢牻牛儿基橙花醇 (19-acetoxy-15-hydroxy-12-oxo-13,14E-dehydro-10,11,14,15-tetrahydrogeranylnerol)	6

1.2 倍半萜类

倍半萜类化合物是豨薟草挥发油的主要成分,倍半萜相对二萜类要少,目前已经从豨薟中分离得到的该类化合物有 orientalide^[28]、orientalide 1b、orientalide 4a^[29]、orientin^[23]以及包括 9 β -羟基-8 β -异丁酰基木香烯内酯在内的 13 个内酯类化合物^[6]和 2-丙烯酸,2-甲基-2,3,3a,4,5,8,9,10,11,11a-十氢-6,10-二(羟甲基)-3-亚甲基-2-酮基环癸[b]呋喃-4-基酯^[30],丁林芬等^[20]从毛梗豨薟 95%乙醇提取物中

分离得到 2 个新的倍半萜类化合物 2-desoxy-4-epi-pulchellin 和 aphanamol I。诸多药理实验表明豨薟草倍半萜类成分具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等方面的药理作用,值得深入研究。化合物名称见表 4。

1.3 黄酮类成分

曾令峰等^[31]从毛梗豨薟草醋酸乙酯部位分离得到 9 个黄酮类化合物,分别鉴定为 3,4-二甲氧基-2',4'-二羟基查耳酮 (87); 7-O-(β -D-吡喃葡萄糖基)-半乳糖 (88)、7,3',4'-三羟基黄酮 (89)、5,6,7,3',4',5'-六甲氧

表4 豨莶草中倍半萜类成分
Table 4 Sesquiterpenes from *Siegesbeckiae Herba*

编号	化合物名称	文献
67	orientalide	28
68	orientalide 1b	29
69	orientalide 4a	29
70	orientin	23
71	9 β -羟基-8 β -异丁酰基木香烯内酯 (9 β -hydroxy-8 β -isobutyryloxycostunolide)	6
72	9 β -羟基-8 β -甲基丙烯酰基氧基木香烯内酯 (9 β -hydroxy-8 β -methacryloyloxycostunolide)	6
73	14-羟基-8 β -异丁酰基木香烯内酯 (14-hydroxy-8 β -isobutyryloxycostunolide)	6
74	8 β -异丁酰基-14-醛基-木香烯内酯 (8 β -isobutyryloxy-14-al-costunolide)	6
75	9 β ,14-二羟基-8 β -异丁酰基木香烯内酯 (9 β ,14-dihydroxy-8 β -isobutyryloxycostunolide)	6
76	大根香叶内酯 (germacranolide)	6
77	9 α ,15-二羟基-8 β -异丁酰基-1-酮基-买兰坡内酯 (9 α ,15-dihydroxy-8 β -isobutyryloxy-14-oxo-melampolide)	6
78	15-羟基-8 β -异丁酰基-14-酮基-买兰坡内酯 (15-hydroxy-8 β -isobutyryloxy-14-oxo-melampolide)	6
79	买兰坡内酯 (the melampolide)	6
80	8 β -异丁酰基-1 β ,10 α -环氧木香烯内酯 (8 β -isobutyryloxy-1 β ,10 α -epoxycostunolide)	6
81	9 β -羟基-8 β -异丁酰基-1 β ,10 α -环氧木香烯内酯 (9 β -hydroxy-8 β -isobutyryloxy-1 β ,10 α -epoxycostunolide)	6
82	8 β ,9 β -二羟基-1 β ,10 α -环氧-11 β ,13-二羟基木香烯内酯 (8 β ,9 β -dihydroxy-1 β ,10 α -epoxy-11 β ,13-dihydrocostunolide)	6
83	14-羟基-8 β -异丁酰基-1 β ,10 α -环氧木香烯内酯 (14-hydroxy-8 β -isobutyryloxy-1 β ,10 α -epoxycostunolide)	6
84	2-丙烯酸,2-甲基-2,3,3a,4,5,8,9,10,11,11a-十氢-6,10-二(羟甲基)-3-亚甲基-2-酮基环癸[b]呋喃-4-基酯 {2-propenoic acid,2-methyl-2,3,3a,4,5,8,9,10,11,11a-decahydro-6,10-bis(hydroxymethyl)-3-methylene-2-oxocyclodeca[b]furan-4-yl ester}	30
85	2-desoxy-4-epi-pulchellin	20
86	aphanamol I	20

基黄酮(90)、8,3',4'-三羟基-7-甲氧基二氢黄酮(91)、5,4'-二羟基-7,3'-二甲氧基二氢黄酮醇(92)、7,4'-二羟基-3'-甲氧基二氢黄酮(93)、木犀草素(94)、槲皮素(95);其中化合物87~92为首次从该植物中分离得到。Yao等^[32]建立了微波萃取-超高效液相色谱-三重四极杆线性离子阱质谱联用技术,测定了腺梗豨莶草中21种生物类黄酮的含量。此外豨莶草中还有3,7-二甲基槲皮素^[5]、3,4'-O-二甲基槲皮素、3-O-甲基槲皮素、3,7,4'-O-三甲基槲皮素^[33-34]、山柰酚-3-O- β -D-葡萄糖苷、槲皮素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷^[11]。化合物名称见表5。

1.4 其他类成分

除上述化学成分外从豨莶草中还分离到的有机酸、酯类、脂肪酸、甾醇类、香豆素类、双色满类、生物碱类等近40种成分。化合物名称见表6。

2 药理作用

豨莶草的提取物具有抗炎镇痛、抗脑缺血损伤、心血管保护、抗肿瘤、防治溃疡性结肠炎等多种药理活性,近几年来对豨莶草提取物及其化学成分的

药理作用的热点研究主要集中在抗炎镇痛、抗脑缺血损伤、心血管保护作用等方面,从对药效学的研究,转向了作用机制的研究。

2.1 抗炎、镇痛作用

豨莶草用药历史悠久,其提取物及化学成分具有良好的抗炎镇痛活性,临床上广泛用于治疗风湿性关节炎、痛风性关节炎、关节炎等症性疾病,而且在慢性疼痛方面(包括炎性疼痛、神经病理性疼痛、癌性疼痛)也有广阔的应用前景^[41],但是对其疼痛的发生原理和作用机制尚不清楚,因此许多学者从药效学的研究转为对其作用机制研究,本文通过查阅近几年的文献,对豨莶草抗炎、镇痛作用机制进行了汇总,见表7。

2.2 抗脑缺血损伤

韩蕾等^[51]实验发现豨莶草能增加脑缺血再灌注模型小鼠抗氧化酶的活性,改善脑血流,减轻血脑屏障的损伤,对脑缺血再灌注损伤具有一定的保护作用。豨莶通栓胶囊方中豨莶草为君药,有祛风

表5 豨莶草中黄酮类成分

Table 5 Flavonoids from *Siegesbeckiae Herba*

编号	化合物名称	文献
87	3,4-二甲氧基-2',4'-二羟基查尔酮 (3,4-dimethoxy-2',4'-dihydroxychalcone)	31
88	7-O-(β-D-吡喃葡萄糖基)-半乳糖 [7-O-(β-D-glucopyranosyl)-galactin]	31
89	7,3',4'-三羟基黄酮 (7,3',4'-trihydroxyflavone)	31
90	5,6,7,3',4',5'-六甲氧基黄酮 (5,6,7,3',4',5'-hexamethoxyflavone)	31
91	8,3',4'-三羟基-7-甲氧基二氢黄酮 (8,3',4'-trihydroxy-7-methoxydihydroflavone)	31
92	5,4'-二羟基-7,3'-二甲氧基二氢黄酮醇 (5,4'-dihydroxy-7,3'-dimethoxydihydroflavonol)	31
93	7,4'-二羟基-3'-甲氧基二氢黄酮 (7,4'-dihydroxy-3'-methoxydihydroflavone)	31
94	木犀草素 (luteolin)	11,31-32
95	槲皮素 (quercetin)	20,31-33
96	3,7-二甲基槲皮素 (3,7-dimethylquercetin)	5
97	3,4'-O-二甲基槲皮素 (3,4'-O-dimethylquercetin)	34
98	3-O-甲基槲皮素 (3-O-methylquercetin)	20,34
99	3,7,4'-O-三甲基槲皮素 (3,7,4'-O-trimethylquercetin)	34
100	芹菜素 (apigenin)	32
101	山柰酚 (kaempferol)	32
102	异鼠李素 (isorhamnetin)	32
103	5,7-二羟基-3',4'-二甲氧基黄酮醇 (5,7-dihydroxy-3',4'-dimethoxy flavonol)	32
104	甘草苷 (liquiritin)	32
105	异甘草苷 (isoliquiritin)	32
106	金雀异黄-4'-O-β-D-葡萄糖苷 (genistein-4'-O-β-D-glucoside)	32
107	牡荆素 (vitexin)	32
108	黄芩苷 (baicalin)	32
109	山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖苷 (kaempferol-3-O-β-D-glucoside)	32
110	木犀草苷 (luteoloside)	32
111	槲皮素-3-O-α-L-鼠李糖苷 (quercetin-3-O-α-L-rhamnoside)	32
112	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖苷 (quercetin-3-O-β-D-glucoside)	32
113	新西兰牡荆苷 (vicenin-2)	32
114	橙皮苷 (hesperidoside)	32
115	芦丁 (rutin)	32
116	杨梅素 (myricetin)	32
117	白杨素-8-C-β-D-葡萄糖苷 (chrysin-8-C-β-D-glucoside)	32
118	牡荆素-2''-O-α-L-鼠李糖苷 (vitexin-2''-O-α-L-rhamnoside)	32
119	山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖苷 (kaempferol-3-O-β-D-glucoside)	11
120	槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside)	11

除湿、强筋通络之效，实验表明豨莶通栓胶囊治疗痰瘀阻络型缺血性中风疗效显著，且疗效优于对照组^[52]。王永等^[53]以比格犬为实验对象，分别给予豨莶草胶囊低、中、高剂量（250、500、1000 mg/kg），结果发现豨莶草胶囊高剂量组能较好地对抗二磷酸腺苷诱导的血小板聚集，降低血小板凝集率、红细胞压积、全血黏度及血浆黏度，改善血液流变学，

具有抗血栓形成和改善微循环方面的作用。娄月芬等^[54]证实豨莶草总黄酮可明显改善大鼠神经功能缺陷，减轻脑水肿，减少脑梗死面积，降低脑组织丙二醛（malondialdehyde, MDA）含量，提高脑组织超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）及谷胱甘肽过氧化物酶的活性，豨莶草总黄酮有抗脑缺血损伤作用，作用机制可能与其抗氧化作用有

表6 豨薟草中其他类成分
Table 6 Other constituents from *Siegesbeckiae Herba*

编号	化合物名称	文献
121	香草醛 (vanillin)	20
122	胡萝卜苷 (daucosterol)	25
123	水杨醇 (2-hydroxybenzyl alcohol)	33
124	对羟基苯乙酮 (<i>p</i> -hydroxyacetophenone)	33
125	4-(4-羟基-苯基)-2-丁酮 [4-(4-hydroxy-phenyl)-2-butanone]	33
126	3,5-二甲氧基-4-羟基-苯甲醛 (3,5-dimethoxy-4-hydroxy-benzaldehyde)	33
127	对羟基苯甲醛 (<i>p</i> -hydroxybenzaldehyde)	33
128	<i>DL</i> -水苏碱 (<i>DL</i> -stachydrine)	35
129	腺苷 (adenosine)	11,35
130	3-香豆酸 (3-coumaric acid)	35
131	13-氧-9 <i>E</i> ,11 <i>E</i> -十八碳二烯酸 (13-oxo-9 <i>E</i> ,11 <i>E</i> -octadecadienoic acid)	35
132	12,13-二羟基-9 <i>Z</i> -十八碳烯酸 (12,13-dihydroxy-9 <i>Z</i> -octadecenoic acid)	35
133	枸橼酸 (citric acid)	35
134	绿原酸 (chlorogenic acid)	35
135	咖啡酸 (caffeic acid)	35-36
136	3,4-二咖啡酰奎宁酸 (3,4-dicaffeoylquinic acid)	35
137	松柏酸 (coniferic acid)	35
138	肉豆蔻酸单甘油酯 (myristic acid monoglyceride)	35
139	1-羟基-1,2-乙二醇二辛酯 (1-hydroxy-1,2-ethylene glycol dioctyl ester)	35
140	熊果酸 (ursolic acid)	35
141	脂肪酸 (fatty acid)	35
142	豆甾醇 (stigmasterol)	14,37-38
143	香豆素 (coumarin)	38
144	棕榈酸 (palmitic acid)	38
145	咖啡酸乙酯 (ethyl caffeate)	38
146	反式对羟基肉桂酸 (<i>trans-p</i> -hydroxycinnamic acid)	38
147	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	38,14
148	阿魏酸 (ferulic acid)	14
149	琥珀酸 (succinic acid)	14
150	豨薟醚酸 (siegesmetylethericacid)	14
151	单棕榈酸甘油酯 (glycerolmonopalmitate)	14
152	<i>D</i> -甘露醇 (<i>D</i> -mannitol)	39
153	丁香醛 (syringic aldehyde)	39
154	二香草基四氢呋喃 (epoxy lignan)	39
155	2-氨基-3-(3'-羟基-2'-甲氧基苯基)-1-丙醇[2-amino-3-(3'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-1-propanol]	39
156	3;3'双(3;4-二氢化-6-甲氧基-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃)[3;3bis(3;4-dihydro-6-methoxy-2 <i>H</i> -1-benzopyran)]	40

表7 豨薟草抗炎镇痛作用机制

Table 7 Anti-inflammatory analgesic mechanism of *Siegesbeckiae Herba*

编号	作用机制	文献
1	抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核转录因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 表达, 可有效抑制痛风性关节炎局部的炎症反应	42
2	复方豨薟草胶囊可能通过抑制滑膜细胞 IL-1 β 、IL-8 的合成, 进而抑制前列腺素等其他炎症介质的释放而发挥抗炎镇痛作用	43
3	不同浓度豨薟草组能够明显降低痛风性关节炎大鼠髓样分化蛋白抗原 88、肿瘤坏死因子受体相关因子 6、TANK 结合激酶 1 和核转录因子 κ BmRNA 表达, 豨薟草能够明显改善痛风性关节炎症状, 抑制 Toll-样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路异常激活	44
4	豨薟草水提物能够明显降低痛风性关节炎大鼠 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和磷酸化 JNK 蛋白及 c-Jun 和转录激活因子-1mRNA 表达, 改善痛风性关节炎症状, 并且明显改善 JNK 信号通路异常激活	45-46
5	豨薟草可能通过核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1 (nuclear factor-E2 related factor2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1) 调节滑膜细胞促进 Nrf2 合成和核转位, 从而促进下游抗氧化基因 HO-1 的表达有关, 进而抑制氧化应激反应	47
6	豨薟草能够显著降低尿蛋白含量、减少血清中炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 的水平, 在一定程度上起到缓解 MRL/lpr 小鼠狼疮性肾炎的作用	48
7	豨薟醇提物可能通过调控 TLRs/NF- κ B 信号通路及抑制 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体活化, 抑制 IL-1 β 炎症因子的过度分泌, 进而减轻痛风性关节炎反应	49
8	豨薟草可通过上调 sirt1 表达, 下调叉形头转录因子 O 亚型 1 乙酰化水平, 减轻膝关节炎大鼠软骨损伤	50

关。赵帅等^[55]基于网络药理学对豨莶草治疗缺血性脑卒中作用机制进行研究, 通路分析结果表明豨莶草通过调节血管内皮细胞生长因子 A/血管内皮细胞生长因子受体 2 信号通路中含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶、血管内皮生长因子受体 1、血管内皮生长因子受体 2 的表达, 促进血管修复与新生; 通过调节脑源性神经营养因子信号通路和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路中钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II、E3 泛素蛋白连接酶、丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase1, MAPK1)、MAPK3、细胞周期蛋白依赖性激酶 5、MAPK10 的表达, 启动细胞存活信号, 抑制神经元凋亡; 通过调节核受体信号通路中雌激素受体 1、核受体亚家族 1H 成员 3、过氧化物酶体增殖物激活受体 α 、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达, 调节脂质稳态与炎症; 通过调节整合素 α -II、凝血酶原、凝血因子 10、血清白蛋白的表达, 阻止血小板聚集, 起到抗血栓作用。

2.3 心血管保护

韩蕾等^[56]通过结扎大鼠冠状动脉左前降支造成大鼠心肌缺血模型, 发现大鼠心电图 ST 段抬高幅度呈现下降的趋势, 心肌梗死面积呈现减小的趋势, 血清中 MDA 含量降低, 证实豨莶草提取液对大鼠急性心肌缺血有一定保护作用。于静等^[57]研究发现与模型组比较, 豨莶草提取物高、低剂量药物组对多柔比星 (doxorubicin, DOX) 所致大鼠心电图 S 波、T 波幅度加深有明显的恢复作用, 使心率部分恢复; 血清中肌酸磷酸激酶、肌酸激酶同工酶、总胆固醇、乳酸脱氢酶水平均降低, 血清及心肌组织中 SOD、过氧化氢酶及 MDA 水平均有所恢复; 缓解 DOX 所致的心肌细胞的间质瘀血和炎细胞浸润, 且高剂量组作用最为明显, 证实豨莶草提取物能明显减轻 DOX 所致大鼠的急性心肌损伤, 作用机制可能与其增强抗氧化酶的活性, 清除自由基, 抑制脂质过氧化有关。

2.4 抗肿瘤作用

奇壬醇作为豨莶草二萜类主要活性成分之一, 不仅能够诱导细胞凋亡还能阻滞细胞周期。Lu 等^[58]研究发现奇壬醇具有体外抗肿瘤的作用, 可以显著抑制 K562 细胞增殖, 且呈时间和剂量相关性, 在 24、48、72 h 的半数抑制浓度分别为 53.05、18.19、15.08 $\mu\text{g/mL}$; 可导致细胞膜磷脂酰丝氨酸外翻, 活性氧累积, 线粒体膜电位降低, 细胞色素 C 释放,

下调 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达 (抑制细胞凋亡), 上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和截短型 Bid (truncated Bid, tBid) 蛋白水平 (促进细胞凋亡)。Huang 等^[59]研究证实 DOX 与奇壬醇联合应用可提高抗肿瘤疗效, 通过降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 提高促凋亡蛋白 Bax 的表达, 抑制肿瘤细胞对死亡的抵抗。DOX/奇壬醇这 2 种活性成分还可下调促炎细胞因子 TNF- α 和 IL6, 重塑 TME, 增强抗肿瘤作用, 减轻单用 DOX 的不良反应。DOX/奇壬醇作为靶向化疗和抗炎治疗的一种有前景的治疗方法, 可能为肿瘤治疗提供一种特异、高效的治疗选择。Wu 等^[60]从豨莶草中分离出 siegenolide A、B, 化合物 siegenolide A 和 siegenolides B 是不常见的具有八元环的倍半萜类化合物, 多数研究表明具有 α,β -不饱和内酯结构的倍半萜具有细胞毒性, 2 种化合物对 SW480 细胞均有明显的细胞毒性, siegenolides B 对 HCT116 和 HepG2 细胞具有较高的细胞毒性, 对 MCF-7 细胞均表现出中等程度的细胞毒性。

2.5 防治溃疡性结肠炎

滕天立^[61]通过建立碘乙酰胺和三硝基苯磺酸 (trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 诱导 SD 大鼠溃疡性结肠炎模型, 发现腺梗稀豨莶水提物能显著抑制结肠炎大鼠体质量下降, 腹泻, 便血, 改善结肠组织充血和溃疡, 同时显著抑制炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的蛋白分泌以及 mRNA 表达, 腺梗稀豨莶水提物还能显著抑制 TNBS 引起的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisomal proliferator-activated receptor, PPAR γ), NF- κ B 抑制蛋白 α 蛋白磷酸化降解和 NF- κ B p65 的转位入核, 证实腺梗稀豨莶水提物对溃疡性结肠炎具有较好的治疗和修复作用, 其机制可能与其通过激动 PPAR- γ 受体, 抑制 NF- κ B 炎症信号通路, 从而抑制炎症因子的释放有关。刘秀红等^[62]通过研究奇壬醇在葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎发生和发展中的作用, 证实奇壬醇可通过抑制血清 γ -干扰素、IL-17A、IL-6 和 TNF- α 的分泌并诱导淋巴细胞凋亡 (尤其是 CD4⁺T 细胞) 来降低溃疡性结肠炎的严重程度。

2.6 其他作用

豨莶草除上述作用外还具有治疗系统性红斑狼疮^[63-64]、抗肝肾损伤^[65]、降血糖^[66-67]、抗菌^[68-69]等的药理活性。

3 豨莶草 Q-Marker 预测分析

豨莶草作为多基原药材,《中国药典》2015 年版收载其为菊科植物豨莶、腺梗豨莶或毛梗豨莶的干燥地上部分,规定了奇壬醇($C_{20}H_{34}O_4$)的含量不得少于 0.050%。中药材化学成分复杂多样,其检测指标仅为 1 种二萜类成分,不能体现豨莶草的整体质量。刘昌孝院士^[70-72]提出中药 Q-Marker 的新概念新理念,存在于中药材和中药产品(中药饮片、中药提取物、中药煎剂、中成药制剂等)中固有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。因此,本文通过文献分析,对豨莶草的 Q-Marker 进行预测,并对其质量进行客观评价,以期建立豨莶草药材的质量控制方法。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的 Q-Marker 预测分析

豨莶草来源于菊科豨莶属 *S. orientalis* L. 多种植物,豨莶属植物种类较少,全世界共有 5 种豨莶草,包括腺梗豨莶、稀莶、毛梗豨莶胶豨莶和角豨莶^[73]。主要分布于热带和温带地区。我国该属植物有 3 种,全国大部分地区有产,主产于湖南、福建、湖北、江苏等省。豨莶草中含多种化学成分,包括二萜类、倍半萜类、黄酮类、甾醇类、有机酸类等,其中二萜类成分历来被认为是豨莶属植物的主要药效成分,是豨莶属植物的重要化学标志物。张磊等^[74]使用 HPLC 建立了豨莶草药材指纹图谱,并同时测定了豨莶草中奇壬醇、豨莶苷及豨莶精醇 3 种主要活性成分的含量,含量大小顺序为奇壬醇>豨莶苷>豨莶精醇。

孔繁瑶等^[75]采用 HPLC 测定了豨莶草生品及炮制一至九制品中奇壬醇、豨莶精醇和豨莶苷的含量变化规律及指纹图谱对比,结果显示随着炮制次数的增加,豨莶草中化学成分的种类和含量是逐渐减少的,指纹图谱也差异较大。综上所述,可选择奇壬醇、豨莶苷、豨莶精醇作为豨莶草药材质量标志物的指标。

3.2 基于化学成分与有效性相关证据的 Q-Marker 预测分析

Q-Marker 是评价和控制中药有效性的主要指标,因此必须与有效性密切相关。通过文献分析发现豨莶草含有二萜类、倍半萜类、黄酮类、甾醇类、有机酸类等成分,根据 Q-Marker 的定义和要求,可从基于成分与药效、药性、新药效用途、成分与毒性 4 个方面与有效性进行相关分析,以进一步确定

Q-Marker。

3.2.1 成分与传统功效相关性 《中国药典》2015 年版收载豨莶草具有祛风湿、利关节、解毒的功效,用于治疗风湿痹痛、筋骨无力、腰膝酸软、四肢麻痹、半身不遂、风疹湿疮。现代药理实验表明,豨莶草提取物及化学成分具有抗炎镇痛、抗脑缺血损伤、心血管保护、抗肿瘤、抗菌多种等生物活性。其中二萜及其苷类成分含量较高,被认为是豨莶草最主要的抗炎活性成分,倍半萜类与黄酮类具有抗肿瘤、抗氧化等生物活性。与豨莶草的传统功效相一致,是豨莶草传统功效的主要物质基础,可作为 Q-Marker 的选择参考。

3.2.2 成分与传统药性相关性 中药的性味归经是中药本身的属性,会影响临床辨证论治和遣药组方,因此,也可作为确定质量标志物的依据之一。豨莶草药材性寒味辛、苦,归肝、肾经。根据中药药性理论,“辛味、苦味”的物质基础首先应具有辛味、苦味的味觉特征;同时,还应具有辛味、苦味的功能属性。多数文献记载,豨莶草功效的发挥与其性味有关。中药的“五味”功效中辛“能散、能行”,苦“能泄、能燥、能坚”,豨莶草生用或制用,均可祛风湿、舒筋活络,但以炮制品之辛散温通力稍强,风湿痹证,骨节疼痛,或麻木拘挛者多用。治疮痈肿毒,取其清热解毒之功;治湿疹痒疮,取其除湿止痒之功,宜生用。现代研究发现五味之别主要与所含化学成分、化学结构有关,辛味药多含挥发油、萜类及酚酸等,苦味药多含生物碱、苷类、黄酮、苦味素等;以上分析豨莶草中的二萜类、倍半萜类和黄酮类可作为其 Q-Marker 的选择参考。

3.2.3 成分与新药效用途的相关性 豨莶草作为临床常用中药材之一,传统主要应用于抗血栓治疗以及类风湿性关节炎的治疗。除此之外豨莶草在临床上还用于脑缺血损伤、心血管保护、抗肿瘤、防治溃疡性结肠炎、免疫调节、抗病原微生物、抗氧化、降血糖及抗早孕等方面。豨莶草中起到最主要抗炎、抗血栓、免疫抑制、抗肿瘤作用生物活性的即为二萜类以及苷类化学成分。研究证实总黄酮成分对脑缺血损伤有一定的保护作用,作用机制可能与抗氧化有关^[54],对防治心脑血管疾病,神经系统疾病,关节疾病,抗氧化作用也有显著疗效。应将萜类成分和黄酮类成分作为豨莶草 Q-Marker 的选择参考。

3.2.4 成分与毒性的相关性 《新修本草》首载豨

荜“味苦，寒，有小毒”，《景岳全书》对豨荜的记载是“味苦，气微寒，有小毒”，诸多本草都指出其具有“小毒”，《中国药典》2015 年版并未称其有“小毒”，多数研究表明^[76-79]，豨荜草水煎液的毒性在临床应用时不可忽视，豨荜草水洗脱部位造成的损伤器官之一为肺脏，肺损伤呈可逆性改变，肺损伤机制与能量代谢和氧化应激反应有关。其毒性成分到底为何种物质，还有待进一步研究。因此在临床使用豨荜草水煎液的时候应该严格按照规定剂量执行，以保证临床能够更加安全、有效、合理地使用豨荜草。

3.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

质量控制的目的在于指标成分的定性和定量，《中国药典》2015 年版规定了豨荜草中奇壬醇的测定方法和限度要求，主要通过色谱法分析测定，豨荜草的 Q-Marker 必须能在色谱上进行定性鉴别和定量测定，以建立科学、可靠的质量评价方法。任伟光等^[80]采用 UPLC-Q-TOF/MS 技术对豨荜草炮制（酒炙）前后化学成分变化进行了分析，鉴定了多种化学成分，酒炙后主要活性成分奇壬醇、豨荜酸、豨荜酮、槲皮素的量均明显升高；并结合化学计量学方法筛选出区分生品与炮制品的化学标记物 3', 4'-去二磺酸基苍术苷。Yao 等^[32]建立了 MWE-UHPLC-MS/MS 联用技术，对腺梗豨荜草中 21 种黄酮类成分进行了提取与定量测定，其中木犀草素、槲皮素和黄芩苷的含量相对较高。姚雅琦等^[81]采用 HPLC-UV 法同时测定了豨荜草中绿原酸和黄芩苷的含量。韦坤璇等^[82]采用 HPLC 波长切换法同时测定了豨荜风湿丸中豨荜苷、奇壬醇、豨荜精醇、防己诺林碱和粉防己碱的含量，方法简便、准确、重现性好。叶小霞等^[83]采用高效液相色谱示差折光检测方法测定了腺梗豨荜中 *ent*-16 β ,17,18-三羟基贝壳杉烷-19-羧酸、奇壬醇、*ent*-17,18-二羟基贝壳杉烷-19-羧酸、豨荜苷、*ent*-16 β ,17-二羟基贝壳杉烷-19-羧酸 5 中二萜类成分的含量。综上所述，豨荜草中二萜类、黄酮类成分均可通过一定的分析方法进行定量检测。这些成分与其有效性密切相关，是其可能的主要药效物质基础，可作为其 Q-Marker。虽然豨荜草中倍半萜类、甾醇等有一定的药理活性，但其成分分离纯化和结构鉴定难度大、含量较低，常规的定量测定方法很少，有机酸类成分如绿原酸、咖啡酸等专属性较差，因此都不适合选作 Q-Marker。中药化学成分复杂多样，应根据不

同化学成分的差异，建立专属性测定方法，以此来提高其质量评价和质量控制的科学性。

3.4 基于入血化学成分的 Q-Marker 预测分析

药物经一定的传输途径，入血、代谢、分布并产生特异性的生物效应。因此，入血成分及其代谢产物才是最终的“效应成分”。从质量传递与溯源的角度，血中的效应成分是质量传递体系的最终环节，也是中药质量标志物确定的重要依据^[84]。查阅文献发现关于豨荜草体内代谢和药动学的研究寥寥无几，只有殷玥等^[85]采用 LC-MS/MS 对奇壬醇和对映-16 β ,17-二羟基-贝壳杉烷-19-羧酸（*ent*-16 β ,17-dihydroxy-kauran-19-oic acid, DHKA）在大鼠体内的药动学进行了研究，并同时测定了其在大鼠血浆中的含量，结果表明奇壬醇在大鼠体内的药动学行为具有吸收快、消除快的特点，体内生物利用度低；DHKA 在大鼠体内吸收较快，但消除过程相对较慢，体内生物利用度高。

4 结语

豨荜草作为临床常用中药材，用药历史悠久，功效显著，具有广阔的开发利用前景。本文在对豨荜草化学成分和药理作用整理总结的基础上，以中药 Q-Marker 的理论为指导，通过对豨荜草植物亲缘学关系、化学成分特有性、有效性及可测性、入血成分进行系统的文献分析，筛选豨荜草的 Q-Marker，最终考虑二萜类成分豨荜苷、奇壬醇、豨荜精醇和黄酮类成分槲皮素、黄芩苷作为豨荜草的 Q-Marker。本课题组后续将重点分析豨荜草提取物给药后大鼠体内的原型成分、代谢产物和组织分布，结合代谢组学和药动学，对其质量进行深入研究，筛选出豨荜草的 Q-Marker，建立质量分析评价方法和豨荜草质量控制体系。

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. 2015: 23.
- [2] 闫东旭, 王运君, 段琼, 等. RP-HPLC 同时测定豨荜草中奇壬醇与豨荜精醇的含量 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(12): 945-948.
- [3] 张磊, 刘佳, 于静, 等. 豨荜草指纹图谱研究和 3 种活性成分的含量测定 [J]. 陕西中医, 2015, 36(12): 1674-1676.
- [4] 李鸢, 张玉琴, 李煌, 等. 豨荜草化学成分、药理活性及临床应用研究进展 [J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(4): 102-107.
- [5] Xiong J, Ma Y B, Xu Y L, et al. The constituents of

- Siegesbeckia orientalis* [J]. *Nat Product Sci*, 1997, 3(1): 14-18.
- [6] Zdero C, Bohlmann F, King R M, et al. Sesquiterpene lactones and other constituents from *Siegesbeckia orientalis* and *Guizotia scabra* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(5): 1579-1584.
- [7] Xiang Y, Zhang H, Fan C Q, et al. Novel diterpenoids and diterpenoid glycosides from *Siegesbeckia orientalis* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(9): 1517-1521.
- [8] Wang F, Cheng X L, Li Y J, et al. Ent-pimarane diterpenoids from *Siegesbeckia orientalis* and structure revision of a related compound [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(11): 2005-2008.
- [9] Giang P M, Son P T, Otsuka H. Ent-pimarane-type diterpenoids from *Siegesbeckia orientalis* L. [J]. *Chem Pharm Bull: Tokyo*, 2005, 53(2): 232-234.
- [10] Barua R N, Sharma R P, Thyagarajan G, et al. New melampolides and darutigenol from *Siegesbeckia orientalis* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(2): 323-325.
- [11] 王举涛, 李盈, 胡华萍, 等. 腺梗豨莩草正丁醇部位化学成分研究 [J]. *中药材*, 2017, 40(3): 608-611.
- [12] 傅宏征, 冯锐, 杜泽涵, 等. 腺梗豨莩的化学成分研究 (II) [J]. *中草药*, 1997, 28(6): 327-329.
- [13] Xiong J, Ma Y B, Xu Y L. Diterpenoids from *Siegesbeckia pubescens* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(3): 917-921.
- [14] 傅宏征, 楼之岑, 杨秀伟, 等. 腺梗豨莩的化学成分研究(I) [J]. *中草药*, 1997, 28(5): 259-262.
- [15] Xiong J, Jin Q D, Xu Y L, et al. New diterpenoid glucosides from *Siegesbeckia pubescens* [J]. *Chin Chem Lett*, 2001, 12(1): 51-54.
- [16] Wang R, Chen W H, Shi Y P. Ent-kaurane and ent-pimarane diterpenoids from *Siegesbeckia pubescens* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(1): 17-21.
- [17] Xie K H, Fu H Z. A new ent-pimarane diterpenoid from *Siegesbeckia pubescens* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2013, 22(2): 197-200.
- [18] Xu Y L, Xiong J, Jin Q D, et al. Research advancement of *Siegesbeckia* [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2001, 13(5): 80-85.
- [19] Barua R N, Sharma R P, Thyagarajan G, et al. New melampolides and darutigenol from *Siegesbeckia orientalis* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(2): 323-325.
- [20] 丁林芬, 王海垠, 王德升, 等. 毛梗豨莩化学成分的研究 [J]. *中成药*, 2019, 41(4): 840-843.
- [21] Dong X Y, Chen M, Jin W, et al. Studies on antifertility constituents of *Siegesbeckia glabrescens* Mak [J]. *Acta Pharm Sin*, 1989, 24(11): 833-836.
- [22] Guo D A, Zhang Z G, Ye G Q, et al. Studies on liposoluble constituents of *Siegesbeckia orientalis* L. [J]. *Acta Pharm Sin*, 1997, 32(4): 282-285.
- [23] Xu Y L, Xiong J, Jin Q D, et al. Research advancement of *Siegesbeckia* [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2001, 13(5): 80-85.
- [24] 高辉, 李平亚, 李德坤, 等. 腺梗豨莩的化学成分研究 (I) [J]. *中草药*, 2002, 33(6): 18-19.
- [25] 傅宏征, 蔡少青, 冯锐, 等. 毛梗豨莩化学成分的研究 II [J]. *中国药学杂志*, 1998, 33(5): 22-24.
- [26] 傅宏征, 楼之岑, 蔡少青, 冯锐. 毛梗豨莩草化学成分的研究 I [J]. *中国药学杂志*, 1998, 33(3): 140-142.
- [27] Kim S, Na M, Oh H, et al. PTP1B inhibitory activity of kaurane diterpenes isolated from *Siegesbeckia glabrescens* [J]. *J Enzym Inhib Med Chem*, 2006, 21(4): 379-383.
- [28] Barua R N, Sharma R P, Madhusudanan K P, et al. A new melampolide from *Siegesbeckia orientalis* [J]. *Phytochemistry*, 1979, 18(6): 991-994.
- [29] Barua R N, Sharma R P, Thyagarajan G, et al. New melampolides and darutigenol from *Siegesbeckia orientalis* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(2): 323-325.
- [30] Li H, Kim J Y, Hyeon J, et al. *In vitro* anti-inflammatory activity of a new sesquiterpene lactone isolated from *Siegesbeckia glabrescens* [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(9): 1323-1327.
- [31] 曾令峰, 徐骏伟, 徐丽, 等. 毛梗豨莩草黄酮类化学成分分离鉴定 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(14): 74-77.
- [32] Yao Y, Liang X, Sun X, et al. Rapid extraction and analysis method for the simultaneous determination of 21 bioflavonoids in *Siegesbeckia pubescens* Makino [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(7): 1130-1136.
- [33] 陈冠宜, 朱伶俐, 靳永亮, 等. 毛梗豨莩草乙酸乙酯部位化合物分离与结构解析 [J]. *化工管理*, 2020(7): 150-151.
- [34] Kim J Y, Lim H J, Ryu J H. *In vitro* anti-inflammatory activity of 3-O-methyl-flavones isolated from *Siegesbeckia glabrescens* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(4): 1511-1514.
- [35] 郝五四, 范自全, 奚健强, 等. 豨莩草茎、枝、叶的化学成分比较分析 [J]. *中国医药工业杂志*, 2019, 50(9): 987-992.
- [36] 俞桂新, 王峥涛. 豨莩草化学成分研究 [J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(24): 1854-1857.
- [37] 李淑军. 腺梗豨莩炮制前后化学成分分析和对大鼠血清蛋白表达的影响研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [38] 朱伶俐, 徐丽, 吴华强, 等. 毛梗豨莩草化学成分研究 II [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(2): 57-61.
- [39] 傅宏征, 李玉书, 果德安, 等. 腺梗豨莩的化学成分研究

- 究(III) [J]. 中草药, 1999, 30(7): 491-492.
- [40] Xiong J, Xu Y L. A new bischroman from *Siegesbeckia pubescens* [J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(2): 7-8.
- [41] 林繁依, 夏欢, 夏桂阳, 等. 豨莶草治疗慢性疼痛研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(8): 1851-1858.
- [42] 徐轶尔, 孙贵才, 郑春雨, 等. 豨莶草对尿酸钠引起痛风性关节炎 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B 表达的影响 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(1): 9-13.
- [43] 于雪峰, 孙贵才, 樊祥伟. 复方豨莶草胶囊对急性痛风性关节炎滑膜致炎因子表达的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(7): 28-29.
- [44] 徐轶尔, 于雪峰, 陈水林, 等. 基于 JNK 信号通路探讨豨莶草对痛风性关节炎影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(10): 1340-1345.
- [45] 郑春雨, 于雪峰, 陈水林, 等. 豨莶草水提取物对痛风性关节炎大鼠 JNK 信号通路影响 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(36): 5816-5820.
- [46] 徐轶尔, 于雪峰, 陈水林, 等. 基于 JNK 信号通路探讨豨莶草对痛风性关节炎影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(10): 1340-1345.
- [47] 孙冠男, 于雪峰, 陈水林, 等. 基于 Nrf2/HO-1 信号通路探讨豨莶草对尿酸钠诱导的滑膜细胞作用机制 [J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 44-47.
- [48] 李蕾, 毋静, 黄瑜亮, 等. 豨莶草治疗 MRL/lpr 小鼠狼疮性肾炎疗效初观察 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(4): 12-16.
- [49] 冯佳, 刘义, 郝润璇, 等. 豨莶草醇提物调控 TLRs/NF- κ B 通路及 NLRP3 炎症小体干预痛风性关节炎的机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(3): 264-269.
- [50] 唐晓栋, 赵庆, 兰晓飞, 等. 豨莶草调控 sirt1/FOXO1 通路对膝骨关节炎大鼠软骨损伤的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(4): 439-444.
- [51] 韩蕾, 周晓辉, 王维伟. 豨莶草对小鼠全脑缺血再灌注模型的药效学观察 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(10): 2287-2289.
- [52] 朱玲, 夏军. 豨莶通栓胶囊治疗痰瘀阻络型缺血性中风的临床观察 [J]. 中医药导报, 2015, 21(9): 82-83.
- [53] 王永, 厉保秋, 周莉, 等. 豨莶草胶囊对比格犬凝血功能及血液流变学的影响 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(3): 6-7.
- [54] 娄月芬, 李盈, 胡滨. 豨莶草总黄酮对大鼠脑缺血损伤的保护作用及其作用机制研究 [J]. 药学实践杂志, 2013, 31(1): 42-44.
- [55] 赵帅, 吴东雪, 陈茜, 等. 基于网络药理学的豨莶草治疗缺血性脑卒中作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(13): 2727-2735.
- [56] 韩蕾, 李月, 周晓辉. 寒性药物抗大鼠急性心肌缺血的药效学研究 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2542-2545.
- [57] 于静, 王婧, 苏素文, 等. 豨莶草提取物抗多柔比星致大鼠急性心肌损伤的作用 [J]. 医药导报, 2013, 32(7): 843-847.
- [58] Lu Y, Qian R, Xiao J, et al. Kirenol, a compound from *Herba Siegesbeckiae*, induces apoptosis in human chronic myeloid leukemia K562 cells [J]. *Pharmazie*, 2014, 69(2): 148-153.
- [59] Huang X, Wu B, Li J, et al. Anti-tumour effects of red blood cell membrane-camouflaged black phosphorous quantum dots combined with chemotherapy and anti-inflammatory therapy [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 968-979.
- [60] Wu Q, Li H, Lee S Y, et al. New cytotoxic sesquiterpenoids from *Siegesbeckia glabrescens* [J]. *Molecules*, 2015, 20(2): 2850-2856.
- [61] 滕天立. 豨莶草提取物对大鼠溃疡性结肠炎的作用及机制研究 [D]. 杭州: 浙江省医学科学院, 2015.
- [62] 刘秀红, 杜亚军, 刘国星, 等. 奇壬醇通过抑制炎症细胞因子和诱导淋巴细胞凋亡减轻小鼠溃疡性结肠炎 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(12): 1387-1392.
- [63] 毋静, 曲源, 赖蓉, 等. 豨莶草提取物治疗系统性红斑狼疮及减少糖皮质激素副作用临床研究 [A] // 全国第十二届中西医结合风湿病学术会议论文集 [C]. 天津: 中西医结合风湿病学会, 2014: 108-110.
- [64] 张媛. 豨莶草提取物对系统性红斑狼疮治疗作用初步研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [65] 于静, 王建欣, 苏素文, 等. 豨莶草提取物对抗多柔比星致大鼠急性肝肾损伤的作用及其机制 [J]. 医药导报, 2014, 33(4): 422-426.
- [66] 李志勇. 桑白皮、豨莶草降血糖作用的实验研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2007.
- [67] Wu B, Huang X Y, Li L, et al. Attenuation of diabetic cardiomyopathy by relying on kirenol to suppress inflammation in a diabetic rat model [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(11): 7651-7663.
- [68] 陈少红, 赵朋超, 陈明钊, 等. 豨莶草内生抗感染细菌的分离鉴定及生长特性 [J]. 生物技术通报, 2017, 33(2): 137-142.
- [69] Yang Y, Chen H, Lei J C, et al. Biological activity of extracts and active compounds isolated from *Siegesbeckia orientalis* L [J]. *Ind Crop Prod*, 2016, 94: 288-293.
- [70] 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.
- [71] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3149-3154.

- [72] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [73] 许云龙, 熊江, 金歧端, 等. 常用中药豨莶研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(5): 80-85.
- [74] 张磊, 刘佳, 于静, 等. 豨莶草指纹图谱研究和 3 种活性成分的含量测定 [J]. 陕西中医, 2015, 36(12): 1674-1676.
- [75] 孔繁瑶, 胡慧华, 田志浩, 等. 炮制前后豨莶草指标性成分及指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2907-2911.
- [76] 李杰. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学对豨莶草致大鼠肺损伤作用机制的研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [77] 关建红, 刘炳辰, 裴香萍, 等. 豨莶草活性炭洗脱水溶部位的急性毒性研究 [J]. 山西中医学院学报, 2012, 13(1): 13-14.
- [78] 关建红, 裴香萍, 刘秉成. 豨莶草不同提取部位毒性比较研究 [J]. 山西中医学院学报, 2009, 10(1): 15-16.
- [79] 关建红, 薛征, 任晋斌. 豨莶草水煎剂小鼠急性毒性及亚急性毒性的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(11): 49-51.
- [80] 任伟光, 武拉斌, 降雪, 等. 豨莶草及其酒炙品 UPLC-Q-TOF/MS 分析 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 181-187.
- [81] 姚雅琦, 王诗卓, 黄敏, 等. HPLC-UV 法同时测定豨莶草中绿原酸和黄芩苷的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(1): 36-39.
- [82] 韦坤璇, 罗俊, 刘国萍, 等. 梯度洗脱联合波长切换 HPLC 法同时测定豨莶风湿丸中的豨莶苷、奇壬醇、豨莶精醇、防己诺林碱和粉防己碱 [J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(12): 1564-1567.
- [83] 叶小霞, 宋佳新, 季彬, 等. HPLC-RID 法测定腺梗豨莶药材中奇壬醇等 5 种化合物的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(1): 36-40.
- [84] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-Marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [85] 殷玥, 孙莹, 姜珍. 豨莶草中两种活性二萜成分在大鼠体内的药动学研究 [J]. 药学学报, 2016, 51(4): 631-636.

[责任编辑 时圣明]