

冬凌草化学成分、药理作用及临床应用研究进展

谢涛¹, 杨正强², 徐文武¹, 郑大勇¹, 于德红^{1*}, 李伟¹, 巩合义^{2*}

1. 华北理工大学, 河北 唐山 063210

2. 山东省肿瘤防治研究院, 山东 济南 250117

摘要: 冬凌草为唇形科植物碎米桠 *Rabdosia rubescens* 的干燥地上部分。其主要化学成分有单萜、二萜、三萜等萜类化合物, 此外还含有挥发油、甾体、黄酮、生物碱、氨基酸、有机酸、单糖等成分。现代药理研究表明冬凌草具有抗肿瘤、抗菌消炎、抗氧化、免疫增强等作用。基于近年来公开发表的文献, 对冬凌草的化学成分、主要药理作用进行综合分析, 并对临床应用现状进行整理和总结, 旨在为冬凌草的深入研究和开发利用提供参考。

关键词: 冬凌草; 挥发油; 甾体; 黄酮; 生物碱; 氨基酸; 有机酸; 单糖; 抗肿瘤; 抗菌; 消炎; 抗氧化

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)01-0317-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.036

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical application of *Rabdosia rubescens*

XIE Tao¹, YANG Zheng-qiang², XU Wen-wu¹, ZHENG Da-yong¹, YU De-hong¹, LI Wei¹, GONG He-yi²

1. North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

2. Shandong Institute of Cancer Prevention and Treatment, Jinan 250117, China

Abstract: *Rabdosia rubescens* is a dry above-ground part of the Labiatae plant. Its main chemical components are monoterpenes, diterpenes, triterpenes and other terpenes, in addition, it also contains volatile oil, steroids, flavones, alkaloids, amino acids, organic acids, monosaccharides and other components. Modern pharmacological studies have shown that *R. rubescens* has anti-tumor, anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-oxidant, immune enhancement and other effects. Based on the published literatures in recent years, the chemical constituents and main pharmacological effects of *R. rubescens* were comprehensively analyzed, and the current situation of clinical application was sorted out and summarized, aiming to provide reference for the in-depth research, development and utilization of *R. rubescens*.

Key words: *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara; volatile oil; steroids; flavones; alkaloids; amino acids; organic acids; monosaccharides; anti-tumor; anti-bacterial; anti-inflammatory; anti-oxidant

冬凌草为唇形科 (Labiatae) 植物碎米桠 *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara 的干燥地上部分, 又名碎米桠、冰凌草、破血丹、延命草、彩花草等, 主要分布于黄河流域及以南的广大地区, 以河南省为主产地^[1-3]。《中国药典》2020年版记载其味苦、甘, 性微寒; 归肺、胃、肝经; 有清热解毒、活血止痛的功效。临床上主要用于治疗咽喉肿痛、扁桃体炎、蛇虫咬伤及食道癌等

疾病^[4-6]。最早见于《救荒本草》, 济源当地民间用于治疗食管癌已有近 40 年的历史^[7]。冬凌草在中医药学中应用历史悠久, 应用广泛, 疗效显著。近现代以来, 冬凌草的研究基本明确了其传统功效的物质基础, 也为现代医学带来新的启发。本文对冬凌草的化学成分、药理作用进行综述, 并对冬凌草及其制剂临床应用进行分析, 为其进一步研究开发提供参考。

收稿日期: 2021-06-06

基金项目: 华北理工大学博士启动基金资助项目 (28418499); 河北省科技支撑项目 (13226805D)

作者简介: 谢涛 (1994—), 在读硕士, 研究方向药物检测与分析。E-mail: 1402249894@qq.com

*通信作者: 于德红 (1971—), 副教授, 博士, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: ydh613@163.com

巩合义 (1971—), 副主任医师, 博士, 研究方向为胸部肿瘤的精确放疗。E-mail: gongheyi163@163.com

1 化学成分

冬凌草化学成分复杂, 主要含有单萜、二萜、三萜等萜类化合物, 同时还含有挥发油、甾体、黄酮、生物碱、氨基酸、有机酸、单糖等成分。

1.1 二萜类成分

二萜类成分是冬凌草的主要成分, 目前已知冬凌草中有 200 多个二萜类化合物, 其中主要骨架构型包括对映贝壳杉烷型 (ent-kaurane) 和螺断贝壳杉烷型 (seco-ent-kaurane) 2 大类, 见表 1, 结构见图 1。

1.2 生物碱类

冬凌草所含的生物碱类有冬凌草碱、aurantiamide acetate、N-(2-氨基酰基-苯基)-2-羟基苯甲酰胺-5-O-β-D-阿洛糖苷、2-氨基-3-苯丙基 2-苯甲酰氨基-3-利胆醇酯等, 见表 2, 主要生物碱结构见图 2。

1.3 单萜及挥发油

冬凌草中含有大量挥发油, 多为单萜及长链烃类, 见表 3。

1.4 三萜和甾体类成分

冬凌草中含有三萜类成分, 如乌苏烷型的熊果酸, 齐墩果烷型的齐墩果酸等。李珊珊等^[17]首次从冬凌草中分离并鉴定了三萜类成分 betulin、betulinic acid, 首次从香茶菜属分离得到古柯二醇。甾体类主要包括 β-谷甾醇、β-胡萝卜苷、豆甾醇等, 见表 4。

1.5 氨基酸及黄酮类

冬凌草为药食同源植物, 其含有丰富的氨基酸, 人体必需的 8 种氨基酸, 冬凌草就含有 7 种。冬凌草中的氨基酸成分主要有谷氨酸、蛋氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、脯氨酸等, 其中谷氨酸含量最高^[7]。冬凌草中所含有的黄酮类成分有槲皮素、5, 4'-二羟基-6,7,8,3'-四甲氧基黄酮、蓟素、胡麻素、5, 3', 4'-三羟基-6,7-二甲氧基黄酮、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素甲醚、苜蓿素等^[4-8]。

1.6 有机酸及糖类成分

冬凌草中含有的有机酸主要有 1, 5-二-(3, 4-二

表 1 冬凌草中二萜类化合物

Table 1 Diterpenoids of *Rabdosia rubescens*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
1	冬凌草甲素	7-8	30	贵州冬凌草庚素	11
2	冬凌草乙素	7-8	31	贵州冬凌草辛素	11
3	冬凌草丙素	7-8	32	河北冬凌草素 K	12-13
4	冬凌草丁素	7-8	33	希柯勘宁	12-13
5	冬凌草戊素	7-8	34	显脉乙素	12-13
6	冬凌草己素	9	35	延命草醇	12-13
7	冬凌草庚素	9	36	延命草素	12-13
8	拉西多宁	9	37	大萼香茶菜乙素	12-13
9	冬凌草辛素	10-11	38	表诺多醇	12-13
10	茺花香茶菜乙素	10-11	39	sodoponin	12-13
11	开展香茶菜戊素	10-11	40	表诺多星	12-13
12	鲁山冬凌草甲素	10-11	41	早生香菜素 N	12-13
13	鲁山冬凌草乙素	10-11	42	牛尾草素 A	12-13
14	鲁山冬凌草丙素	10-11	43	牛尾草素 B	12-13
15	鲁山冬凌草丁素	10-11	44	牛尾草素 D	12-13
16	鲁山冬凌草戊素	10-11	45	诺多星	12-13
17	信阳冬凌草甲素	10-11	46	贝壳松醇	12-13
18	信阳冬凌草乙素	10-11	47	ememodin	12-13
19	太白冬凌草甲素	10-11	48	早生香菜素 I	12-13
20	太白冬凌草乙素	10-11	49	大萼香茶菜甲素 E	12-13
21	碎米亚甲素	10-11	50	毛栲利素	12-13
22	卢氏冬凌草甲素	10-11	51	黄花香茶菜乙素	12-13
23	卢氏冬凌草乙素	10-11	52	香茶菜醛	12-13
24	贵州冬凌草甲素	11	53	毛萼乙素	12-13
25	贵州冬凌草乙素	11	54	serrin B	12-13
26	贵州冬凌草丙素	11	55	shikokianidin	12-16
27	贵州冬凌草丁素	11	56	rabdosianin A	17
28	贵州冬凌草戊素	11	57	parvifoline G	17
29	贵州冬凌草己素	11			

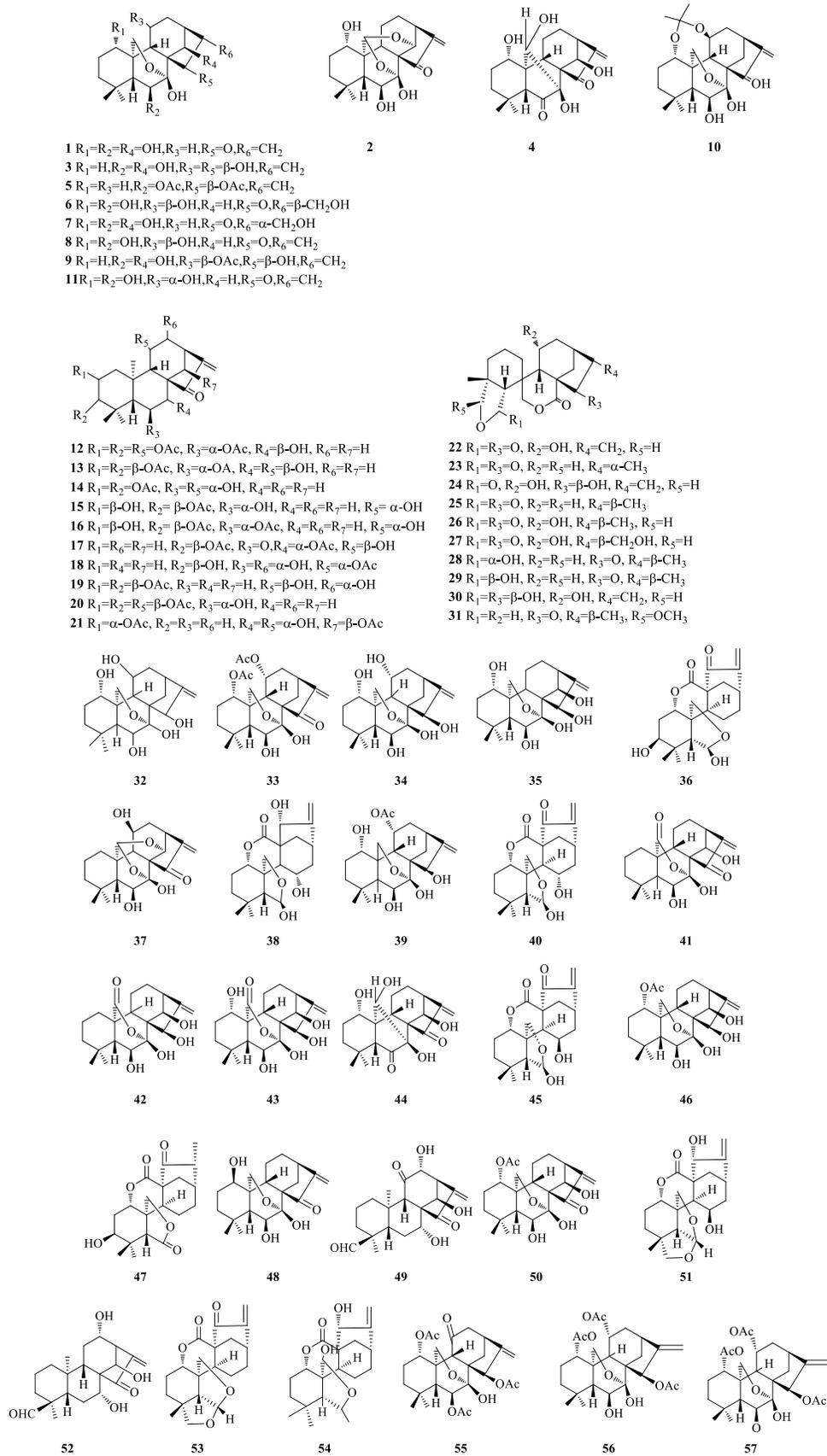


图1 冬凌草中二萜类化合物结构式

Fig. 1 Chemical structures of diterpenoids in *R. rubescens*

表2 冬凌草中生物碱类化合物

Table 2 Alkaloid compounds in *R. rubescens*

编号	化合物	文献
58	冬凌草碱	8
59	2-氨基-3-苯丙基-2-苯甲酰氨基-3-利胆醇酯	18
60	<i>N</i> -(2-氨甲酰基-苯基)-2-羟基苯甲酰胺-5- <i>O</i> - β -D-阿洛糖苷	19
61	aurantiamide acetate	19-20
62	2'-乙酰氨基-3'-苯基丙基-2-苯甲酰氨基-3-苯基丙酸酯	19-20
63	4-乙酰氨基丁酸	19-20
64	黄嘌呤	20
65	7-羟基-4(1 <i>H</i>)-喹啉酮	20

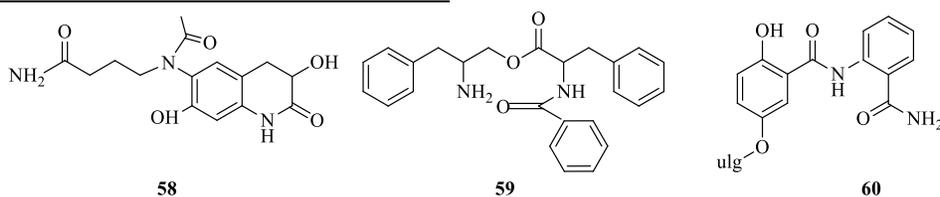


图2 冬凌草中主要生物碱结构图

Fig. 2 Main alkaloid structure diagram in *R. rubescens*

表3 冬凌草中单萜及挥发油

Table 3 Monoterpenes and volatile oils in *R. rubescens*

编号	化合物	文献
66	α -蒎烯	8-10
67	β -蒎烯	8-10
68	角鲨烯	8-10
69	1,8-桉叶素	8-10
70	对-聚伞花素	8-10
71	壬醛	8-10
72	癸醛	8-10
73	β -榄香烯	8-10
74	棕榈酸	8-10
75	三十三烷	8-10
76	柠檬烯	8-10,15

表4 冬凌草中三萜和甾体类成分

Table 4 Triterpenes and steroids in *R. rubescens*

编号	化合物	文献
77	熊果酸	8-9
78	齐墩果酸	8-9
79	β -谷甾醇	8-9
80	β -胡萝卜苷	8-9
81	豆甾醇	8-9
82	2 β -羟基齐墩果酸	8-9
83	β -香树脂醇	8-9
84	α -香树脂醇	8-9
85	α -香树脂素	8-9
86	木栓酮	8-9
87	betulin	17
88	betulinic acid	17
89	古柯二醇	17

羟基苯基)-乙烯醚、3-(3,4-二羟基苯基)-2-异丙氧基-丙酸、邻苯二甲酸双-(2-乙基己基)酯、咖啡酸、水杨酸、迷迭香酸、迷迭香酸甲酯、阿魏酸、丹参素甲正丁酯、3,4-二羟基苯乳酸、香草酸、原儿茶醛、(10*Z*,14*Z*)-9,16-二羰基-10,12,14-三烯-十八碳酸等^[4-6,8-9]。冬凌草中糖类成分有 α -D-呋喃果糖、葡萄糖、甘露糖等单糖及大量多糖等^[4,8]。

2 药理作用

现代研究表明,从冬凌草分离得到的化合物具有多种药理作用,如抗肿瘤、抗菌消炎、抗氧化、

免疫增强等活性^[21-24]。

2.1 抗肿瘤作用

抗肿瘤作用是冬凌草最重要的药理作用,冬凌草甲素和冬凌草乙素中是冬凌草中分离的二萜类成分,对多种肿瘤具有抗癌活性。Han等^[25]报道冬凌草甲素对黏液表皮样癌有较好抗癌活性,作用机制为调控骨髓细胞白血病因子(Myeloid cell leukemia-1, MCL-1)的蛋白水平,抑制了MCL-1的表达,显著提高了MCL-1下游靶点截断的表达水平,降低线粒体膜电位。Liu等^[26]研究了冬凌草甲素对结肠癌的抗癌活性,发现冬凌草甲素对SW620细胞有抗增殖作用,诱导细胞凋亡,增加p53总水平和磷酸化水平,降低了小鼠肿瘤的生长速度。Xu等^[27]报道冬凌草甲素在裸鼠模型中能抑制肿瘤的生长,其作用机制为抑制局部黏着斑激酶-细胞外信号调节蛋白激酶1/2信号通路和小细胞肺癌细胞的迁移和上皮-间质转化,从而抑制H1688细胞增殖。Zhang等^[28]研究合成了冬凌草金纳米颗粒,并分析了其对肺癌A549细胞系的抗癌活性,结果表明,25、50 mg/mL冬凌草金纳米颗粒均具有较强的抗肿瘤和凋亡作用。Zhang等^[29]报道冬凌草乙素对包括结肠癌在内的多种癌症中表现出强大的抗癌活性。研究表明,冬凌草乙素能通过抑制蛋白激酶B/激酶GSK-3 β /Snail通路来抑制促炎性细胞因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的结肠癌

细胞上皮-间质转化和转移。Zhang 等^[30]研究冬凌草甲素对鼻咽癌的抗癌活性及其作用机制,发现冬凌草甲素能增强活性氧自由基的生成,抑制鼻咽癌细胞活力,降低细胞集落形成,提高鼻咽癌细胞凋亡率。Bao 等^[31]研究冬凌草甲素对体内外胆囊癌的抑制作用,发现其抗胆囊癌活性的作用机制为通过线粒体途径调控,抑制 SGC996 和胆囊癌细胞的生长,阻滞 S 期,降低细胞集落形成,促进癌细胞凋亡。Xia 等^[32]研究冬凌草素对卵巢癌细胞抗增殖作用,发现冬凌草甲素显著降低了卵巢癌细胞增殖能力,其作用机制为通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路抑制卵巢癌细胞的迁移和侵袭。Bi 等^[33]研究冬凌草甲素对胃癌细胞系 SNU-216 细胞的抗癌活性,发现冬凌草素以剂量依赖的方式选择性地降低了 SNU-216 细胞的生长和存活,其作用机制为抑制 SNU-216 细胞中的(murine double minute 2) Mdm2 而增强 p53 的表达。Zheng 等^[34]报道了冬凌草甲素能增强 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)对肾癌的抗肿瘤作用,研究表明冬凌草甲素能有选择性地抑制肾癌细胞,通过增加谷胱甘或 *N*-乙酰半胱氨酸的形成而诱导肾癌细胞坏死,且在体内外均能增强 5-FU 的细胞毒性。Li 等^[35]报道了冬凌草甲素与丙戊酸对人白血病细胞具有协同抗增殖和诱导凋亡的作用,其作用机制为冬凌草甲素联合丙戊酸协同抑制 HL-60 细胞的增殖,并通过激活内在凋亡通路诱导半胱氨酸蛋白酶依赖性凋亡。

2.2 抗菌消炎作用

冬凌草最主要的抗炎有效成分为冬凌草甲素,近年来诸多学者对冬凌草甲素的抗炎作用进行了广泛的研究,发现冬凌草甲素在炎症性疾病表现出较好的疗效^[36]。纠敏等^[37]使用结晶紫染色法和扫描电镜可以观察到冬凌草甲素对金黄色葡萄球菌生物膜形成的抑制作用,作用机制为降低细菌 eDNA 的释放量,抑制金黄色葡萄球菌生物膜形成相关基因的表达。Zhao 等^[38]研究发现冬凌草甲素能降低在高剂量脂多糖诱导急性肺损伤小鼠死亡率,其机制是 TLR4/MYD88/NF- κ B 轴抑制促炎细胞因子的释放。Huang 等^[39]报道冬凌草甲素对脂多糖处理的肾近端小管上皮细胞表现出抗炎活性,作用机制为抑制末端激酶(c-Jun *N*-terminal kinase)磷酸化,防止活性氧的积累,降低小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW 264.7)对肾近端小管上皮细胞的趋化作用。

He 等^[40]报道冬凌草的主要成分冬凌草甲素可共价结合 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)从而抑制 NLRP3 炎症小体组装和激活,且对 NLRP3 相关的一些疾病,比如 2 型糖尿病、痛风等疾病有较好的预防和治疗效果。Zhang 等^[41]报道冬凌草提取物合成的氧化铜纳米粒子对类风湿关节炎有明显的抗炎和抗关节炎作用,研究表明,冬凌草提取物合成的氧化铜纳米粒子治疗的关节炎动物显示出体质量增加、爪子体积减少,提高了抗氧化酶,减少了促炎标志物。Li 等^[42]研究冬凌草甲素在糖尿病肾损伤中的保护作用及可能的抗炎机制。结果显示,冬凌草甲素可显著减轻糖尿病引起的肾损伤,并显著降低大鼠尿蛋白排泄水平、血清肌酐浓度和血尿素氮浓度。

2.3 抗氧化作用

Duan 等^[43]报道不同干燥方法对冬凌草提取物生物活性成分含量、抗氧化活性和抗菌活性的差异,冷冻干燥条件下,抗氧化活性和抗菌活性较强。裴保河^[44]报道冬凌草总黄酮对小鼠运动能力和抗氧化能力的影响,结果表明,冬凌草总黄酮可显著增强小鼠体内多种抗氧化酶的活性,延迟运动性疲劳的产生,作用机制为提高机体超氧化物歧化酶、过氧化氢酶的活性,并降低骨骼肌中丙二醛的含量,提高小鼠机体的抗氧化能力。刘文渊^[45]通过建立大鼠离体肝切除联合自体肝移植动物模型,研究表明冬凌草甲素可减轻大鼠离体肝切除自体肝移植术后肝脏缺血再灌注损伤,其机制可能与激活 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1-核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路有关,增加 II 相酶和抗氧化酶的含量。

2.4 免疫增强作用

Liu 等^[46]报道冬凌草多糖提取工艺对其免疫活性的影响,采用四甲基偶氮唑盐(MTT)比色法测定显示,经乙醇分步沉淀法提取的多糖免疫活性较强。刘芳^[47]报道冬凌草多糖能有效增强刀豆素 A 诱导淋巴 T 细胞的增殖反应,不同的分离组分对细胞免疫大多具有增强作用。王一飞等^[48]报道从冬凌草全草中分离得到冬凌草多糖对体液免疫和细胞免疫均有增强作用,采用 MTT 比色法可以观察其对刀豆素 A 诱导的 T 淋巴细胞增殖以及脂多糖诱导的 B 淋巴细胞增殖均有促进作用。

3 临床应用

近现代研究表明,冬凌草具有较好的抗炎作用与抗肿瘤作用。目前,冬凌草被广泛应用于急、慢性咽喉炎,扁桃体炎及牙龈炎等疾病,并作为辅助治药物应用于食管癌、肺癌、结肠癌等癌症的临床治疗。

3.1 抗癌

刘杰等^[49]研究唐东昕教授治疗结直肠癌用药规律,其中高频次的就有冬凌草。古今医案云平台由中国中医科学院中医药信息研究所开发而成,基于此平台发现,在超过70%的医案中,鳖甲、莪术、冬凌草、蜈蚣出现频次居于前4位。冬凌草具有清热解毒、活血止痛作用,是唐教授治疗结直肠癌的核心组分。李娟等^[50]基于中医医案知识服务与共享系统V1.1.92软件,探讨“国医大师”刘尚义教授治疗恶性肿瘤因性疲乏的临床用药特点。结果显示,录入的446则医案数据中,使用频次在200次以上的就有冬凌草,其常用的药物组合就有“莪术-冬凌草”“冬凌草-鳖甲”“猫爪草-冬凌草”等,刘教授常用抗癌药的核心组合为鳖甲与莪术、冬凌草与猫爪草。周丽等^[51]应用冬凌草糖制剂治疗老年晚期食管癌患者发现,治疗组6、12个月生存率显著增加,不良反应轻微,且均自行消失,未发现肝脏、肾脏、心脏及骨髓毒性,对老年晚期食管癌具有一定的临床疗效。樊青霞等^[52]应用冬凌草制剂治疗食管癌患者发现,对于早期食管癌患者,冬凌草能控制疾病的进一步发展延长生存时间。对于晚期食管癌患者,冬凌草制剂配合化疗治疗能显著,增加化疗效果增加生存率。暴希照等^[53]采用冬凌草糖浆联合5-FU和奥沙利铂治疗食管癌患者,经治疗后发现,联合用药显著增强了抗癌作用,其有效率明显高于单纯化疗组。丁向东等^[54]采用高能聚焦超声热疗配合冬凌草煎液膀胱灌注治疗膀胱癌患者,发现能显著提高瘤体灭活率,不良反应小,且对人体重要脏器如骨髓、肝、肾等无明显损伤。

3.2 抗菌消炎

邓旭霞等^[55]治疗复发性口腔溃疡患者发现,冬凌草滴丸和复方冬凌草含片均能明显改善患者溃疡数量、溃疡面积、溃疡疼痛等临床症状,且冬凌草滴丸疗效更好。为复发性口腔溃疡治疗提供的新选择。张新海^[56]回顾性分析60例慢性咽喉炎患者的临床资料发现,观察组在对照组基础上加用冬凌草胶囊治疗。经2周治疗后,患者的各项指标(咽部

干燥、异物感、咽部胀紧、刺痛)均明显改善,冬凌草胶囊辅助治疗可抑制细菌的滋生,对于咽喉肿痛、感冒头痛等症状有着显著的疗效。马征等^[57]应用冬凌草水提物治疗慢性咽炎患者发现,干预组经30d治疗后,主要临床症状(咽痛、咽痒、咽干等)明显缓解、咽喉体征显著改善,未见不良反应,表明冬凌草水提物对慢性咽炎患者安全有效。王文兰等^[58]应用冬凌草煎剂联合青霉素静滴治疗急性扁桃体炎患者发现,观察组在进行对照组的基础上加用冬凌草煎剂,治疗1个月后发现观察组的总有效率明显高于对照组,病情复发率低于对照组,且治疗后没有不良反应。表明冬凌草煎剂能够起到清热、解毒、祛痛等良好的效果。冯子彦等^[59]研究了复方冬凌草含片治疗急性咽炎、扁桃体炎的疗效,共纳入200例患者,患者随机被分成4组,每组50例,分别给予复方冬凌草含片、药物雾化、羟氨苄青霉素、草珊瑚含片治疗,用药3d后发现复方冬凌草含片组总有效率与其他3组药物相似,但优于草珊瑚含片组,且无不良反应。Chen等^[60]研究冬凌草滴丸与冬凌草片对牙龈炎患者的疗效,发现冬凌草滴丸能显著改善牙龈红肿、牙龈痛、牙龈出血等临床症状,相对于冬凌草片疗效显著。任雯等^[61]研究冬凌草滴丸治疗复发性口疮的临床疗效,发现冬凌草滴丸与冬凌草片不仅能改善患者溃疡面积、溃疡疼痛、溃疡渗出等主要症状,而且对口气热臭、口干口渴、尿黄等症状也具有疗效。2种剂型比较,冬凌草滴丸疗效更好。

4 结语

冬凌草主产于河南省,是我国传统中药材。国家质检总局确定河南济源冬凌草为地理标志保护。冬凌草药食两用,民间有“日饮冰凌草一碗,防皱去斑养容颜,亮嗓清音苦后甘,驱除病魔身心安”之说,市场前景广阔^[7]。现代研究表明,冬凌草的主要药理成分为萜类化合物,其具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化和免疫增强等药理作用。

在冬凌草的药用方面,药理作用研究主要集中于冬凌草的抗肿瘤与抗菌抗炎研究。冬凌草中的二萜类成分具有抗癌活性,对这些二萜类成分及其结构修饰物进行抗癌研究是现今的研究热点^[62]。国内外对冬凌草的抗菌抗炎研究广泛,且结果显著,发现其对多种炎症性疾病都表现出很好的疗效。同时,冬凌草的黄酮类成分具有增强抗氧化酶活性、提高机体抗氧化能力的作用,其多糖类成分对体液免疫

和细胞免疫均有增强作用,但鲜有对这些药理作用的研究报道,在一定程度上限制了对冬凌草深入研究的方 向,因此,应该对冬凌草的其他有效成分的药理作用进行全面、系统的研究。在食用方面,主要为以冬凌草为原料研发生产保健茶、复合饮料,如配伍牛蒡子、冰糖的冬凌草茶,具有清热解毒、活血止痛的作用,可用于缓解咽喉肿痛。冬凌草配伍决明草与夏枯草的保健品,降血压、调血脂的效果显著,但品种较少,且较为缺乏,对其食用方面的开发和研究力度仍然有待提高。

在我国,以冬凌草为原料研发生产了多种中成药制剂。其中包括冬凌草滴丸、冬凌草片、冬凌草胶囊、冬凌草糖浆、复方冬凌草含片等,具有疏风散热、解毒利咽、消肿止痛的功效,主要用于治疗慢性扁桃体炎、咽喉炎、口腔炎等疾病^[63]。冬凌草滴丸采用固体分散技术,使难溶性固体药物在制剂中高度分散,提高其溶出度,进而提高药物的生物利用度。通过对冬凌草制剂对相应疾病的临床应用进行分析发现,冬凌草制剂对口腔溃疡、咽炎、扁桃体炎、牙龈炎等疾病具有很好的疗效,同时,冬凌草滴丸对比冬凌草片剂疗效更好。华海婴等^[64]研究发现,在体外实验中,冬凌草滴丸对甲型溶血性链球菌、肺炎球菌、大肠杆菌、痢疾杆菌具有明显抗菌作用;在体内实验中,冬凌草滴丸对乙型溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌具有很好的防治作用,且滴丸剂抗菌作用均明显优于片剂和糖浆剂。

综上所述,尽管对冬凌草的化学成分和药理作用取得了一些研究进展,但研究尚存在不足。例如,冬凌草的药理研究主要集中于冬凌草甲素与冬凌草乙素的抗癌与抗炎研究,冬凌草其他有效成分的药理作用,鲜有研究报道,因此,应该对冬凌草的其他有效成分的药理作用和临床应用进行全面、系统的研究,拓展冬凌草的研究方向和思路。同时,冬凌草的药效物质基础还有待进一步明晰,药理作用及其机制研究不够深入,因此,亟待继续深入开展相关药理活性及关键药效物质基础研究,为冬凌草的进一步开发和探索提供理论支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张彦焘,雷翔,王红刚,等.冬凌草中1个新的黄烷类化合物[J].中草药,2019,50(12):2791-2793.
- [2] 舒佳为,袁芳,文楚毛,等.巴东冬凌草二萜成分的研究[J].绿色科技,2017(18):216-218.

- [3] 刘建群,高俊博,刘小红.冬凌草的化学成分研究[J].中国药房,2015,26(33):4724-4726.
- [4] 高世勇,王珑.冬凌草的化学和药理作用研究[J].哈尔滨商业大学学报:自然科学版,2014,30(1):1-6.
- [5] Meng L, Gui X, Yun Z. A new method to extract oridonin and rosmarinic acid simultaneously from *Rabdosia rubescens* [J]. *Int J Food Eng*, 2019, 15(9): 13-24.
- [6] 卢海英,王孟华,张雪芹,等.冬凌草的化学成分研究[J].海峡药学,2013,25(12):193-196.
- [7] 郭琳,程永现,白明,等.冬凌草现代研究分析[J].中医学报,2015,30(3):412-414.
- [8] 郭萍,李玉山,郭远强.冬凌草化学成分和药理活性研究进展[J].药物评价研究,2010,33(2):144-147.
- [9] 冯卫生,李红伟,郑晓珂,等.冬凌草化学成分研究进展[J].中国新药杂志,2008,17(23):2003-2007.
- [10] 刘净,梁敬钰,谢韬.冬凌草研究进展[J].海峡药学,2004,16(2):1-7.
- [11] 王大海.冬凌草化学成分及农药活性研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2010.
- [12] 马英华.基于UHPLC-Q-TOF-MS/MS技术分析冬凌草的化学成分及冬凌草甲素体外代谢研究[D].石家庄:河北医科大学,2017.
- [13] 杜英峰.冬凌草质量控制与二萜类成分药物代谢动力学研究[D].石家庄:河北医科大学,2011.
- [14] 刘净,谢韬,魏秀丽,等.冬凌草化学成分的研究[J].中国天然药物,2004,2(5):25-27.
- [15] 白玉华,王晶,孙颖,等.冬凌草挥发油化学成分的分析[J].药学与临床研究,2009,17(5):370-372.
- [16] 杨元凤,何叶均,潘炉台.瓮安产冬凌草化学成分的研究[J].中国民族医药杂志,2010,16(6):20-21.
- [17] 李珊珊,张琦,李鑫,等.冬凌草的化学成分研究[J].药学研究,2019,38(4):194-197.
- [18] 吴兆华,吴宜艳,曹艳丽,等.冬凌草中一个苯丙醇酯新化合物[J].天然产物研究与开发,2009,21(4):553-555.
- [19] 卢海英,梁敬钰,陈荣.冬凌草的化学成分[J].中国天然药物,2007,5(4):269-271.
- [20] 冯卫生,李钦,郑晓珂,等.冬凌草中的一个新生物碱[J].中国天然药物,2007,5(2):92-95.
- [21] Vasaturo M, Cotugno R, Fiengo L, et al. The anti-tumor diterpene oridonin is a direct inhibitor of nucleolin in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16735.
- [22] Xu J M, Wold E A, Ding Y, et al. Therapeutic potential of oridonin and its analogs: From anticancer and antiinflammation to neuroprotection [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): E474.
- [23] Li D H, Han T, Liao J, et al. Oridonin, a promising

- ent-kaurane diterpenoid lead compound [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): E1395.
- [24] Yuan Z W, Ouyang P, Gu K X, *et al.* The antibacterial mechanism of oridonin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 710-716.
- [25] Han J M, Hong K O, Yang I H, *et al.* Oridonin induces the apoptosis of mucoepidermoid carcinoma cell lines in a myeloid cell leukemia-1-dependent manner [J]. *Int J Oncol*, 2020, 57(1): 377-385.
- [26] Liu R X, Ma Y, Hu X L, *et al.* Anticancer effects of oridonin on colon cancer are mediated via BMP7/p38 MAPK/p53 signaling [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(5): 2091-2101.
- [27] Xu L H, Bi Y L, Xu Y Z, *et al.* Oridonin inhibits the migration and epithelial-to-mesenchymal transition of small cell lung cancer cells by suppressing FAK-ERK1/2 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8): 4480-4493.
- [28] Zhang X, Tan Z Y, Jia K J, *et al.* *Rabdosia rubescens* Linn: Green synthesis of gold nanoparticles and their anticancer effects against human lung cancer cells A549 [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2171-2178.
- [29] Zhang Z G, Xu J J, Liu B, *et al.* Ponicidin inhibits pro-inflammatory cytokine TNF- α -induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colorectal cancer cells via suppressing the AKT/GSK-3 β / Snail pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(3): 627-638.
- [30] Zhang P, Zhao S R, Liu F, *et al.* Oridonin induces apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells involving ROS generation [J]. *Folia Biol (Praha)*, 2017, 63(4): 155-163.
- [31] Bao R F, Shu Y J, Wu X S, *et al.* Oridonin induces apoptosis and cell cycle arrest of gallbladder cancer cells via the mitochondrial pathway [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 217.
- [32] Xia R, Chen S X, Qin Q, *et al.* Oridonin suppresses proliferation of human ovarian cancer cells via blockage of mTOR signaling [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(2): 667-671.
- [33] Bi E, Liu D, Li Y, *et al.* Oridonin induces growth inhibition and apoptosis in human gastric carcinoma cells by enhancement of p53 expression and function [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(12): E7599.
- [34] Zheng W, Zhou C Y, Zhu X Q, *et al.* Oridonin enhances the cytotoxicity of 5-FU in renal carcinoma cells by inducing necroptotic death [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 175-182.
- [35] Li W, Ma L E. Synergistic antitumor activity of oridonin and valproic acid on HL-60 leukemia cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5620-5627.
- [36] 抗晶晶, 刘晓宁. 冬凌草甲素抗炎作用参与多种疾病治疗的新进展 [J]. *中国野生植物资源*, 2019, 38(2): 43-47.
- [37] 纠敏, 闫鹏, 李晶晶, 等. 冬凌草甲素对金黄色葡萄球菌生物膜的抑制机制 [J]. *微生物学通报*, 2020, 47(5): 1565-1571.
- [38] Zhao G, Zhang T, Ma X, *et al.* Oridonin attenuates the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced RAW_{264.7} cells and acute lung injury [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68153-68164.
- [39] Huang J H, Lan C C, Hsu Y T, *et al.* Oridonin attenuates lipopolysaccharide-induced ROS accumulation and inflammation in HK-2 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1-8.
- [40] He H B, Jiang H, Chen Y, *et al.* Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflamasome activity [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2550.
- [41] Zhang Z B, Chinnathambi A, Ali Alharbi S, *et al.* Copper oxide nanoparticles from *Rabdosia rubescens* attenuates the complete Freund's adjuvant (CFA) induced rheumatoid arthritis in rats via suppressing the inflammatory proteins COX-2/PGE2 [J]. *Arab J Chem*, 2020, 13(6): 5639-5650.
- [42] Li J, Bao L, Zha D, *et al.* Oridonin protects against the inflammatory response in diabetic nephropathy by inhibiting the TLR4/p38-MAPK and TLR4/NF- κ B signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 9-19.
- [43] Duan J L, Wu Y L, Xu J G. Assessment of the bioactive compounds, antioxidant and antibacterial activities of *Isodon rubescens* as affected by drying methods [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(5): 746-749.
- [44] 裴保河. 冬凌草总黄酮对小鼠抗运动性疲劳能力的影响 [J]. *中国兽医杂志*, 2013, 49(7): 53-54.
- [45] 刘文渊. 冬凌草甲素预处理对离体肝切除自体肝移植大鼠缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2011.
- [46] Liu F, Liu P Y, Hao L F, *et al.* Effect of separation and purification processes on extraction ratio of polysaccharides in *Rabdosia rubescens* and immunocompetence [J]. *J Chin Med Mater*, 2011, 34(3): 449-452.
- [47] 刘芳. 冬凌草多糖的提取纯化及免疫活性初探 [D]. 天津: 天津医科大学, 2008.
- [48] 王一飞, 江金花, 王庆端, 等. 冬凌草多糖的抗肿瘤及其免疫增强作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(11):

- 30-32.
- [49] 刘杰, 罗莉, 唐东昕. 唐东昕教授治疗结直肠癌用药规律分析 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(4): 501-504.
- [50] 李娟, 杨柱, 龙奉玺, 等. 国医大师刘尚义治疗癌性疲乏用药数据挖掘 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4): 703-706.
- [51] 周丽, 周建炜, 梁振宇, 等. 冬凌草治疗老年晚期食管癌临床观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(8): 795-796.
- [52] 樊青霞, 王瑞, 王瑞林. 冬凌草单药及与化疗合用治疗食管癌 205 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(23): 2534-2537.
- [53] 暴希照, 李国民. 冬凌草联合 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂治疗食管癌疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(18): 4265-4266.
- [54] 丁向东, 吴梅, 刘萍. 冬凌草煎液膀胱灌注结合高能聚焦超声热疗治疗膀胱癌 31 例 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(11): 1039-1040.
- [55] 邓旭霞, 吕翔. 冬凌草滴丸与复方冬凌草含片治疗复发性口腔溃疡疗效对比 [J]. 河南中医, 2017, 37(4): 733-735.
- [56] 张新海. 冬凌草胶囊结合西药治疗慢性咽喉炎的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(20): 85-86.
- [57] 马征, 胡春生, 张莹莹. 冬凌草水提物治疗慢性咽喉炎的临床疗效及其安全性初步研究 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2011, 36(2): 170-173.
- [58] 王文兰, 付彩文, 付文浩, 等. 冬凌草煎剂联合青霉素静滴治疗急性扁桃体炎 68 例 [J]. 江西中医药, 2015, 46(9): 45-46.
- [59] 冯子彦, 张福兰, 田效杰. 复方冬凌草含片治疗急性咽喉炎、扁桃体炎的疗效观察 [J]. 右江医学, 2006, 34(6): 599-600.
- [60] Chen S, Liu J, Zhang H. Efficacy of *Rabdosia rubescens* in the treatment of gingivitis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2009, 29(5): 659-663.
- [61] 任雯, 朱声荣, 陶学金, 等. 冬凌草滴丸治疗复发性口腔溃疡的临床研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 2009, 25(12): 742-743.
- [62] Ding Y, Ding C Y, Ye N, et al. Discovery and development of natural product oridonin-inspired anticancer agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 122: 102-117.
- [63] 樊东升, 陈洁忠, 王艳丽, 等. 冬凌草药材及其制剂有效成分含量测定方法研究进展 [J]. 济源职业技术学院学报, 2016, 15(3): 8-11.
- [64] 华海婴, 朱建立, 叶启霞. 冬凌草滴丸体内外抑菌作用实验研究 [J]. 中草药, 2006, 37(8): 79-81.

[责任编辑 时圣明]