

生态胁迫促进道地药材质量形成机制与质量评价思路

孟祥才, 李晓颖, 姚 杰, 孔 玲, 关 瑜

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: 道地药材以优质而著称, 其质量受环境影响较大。中药材由野生转为栽培, 导致药材质量下降。药材质量的科学评价是中药产业的基石和传统中医药健康发展的保证, 然而中药含有大量不同功效成分和功效相同的多种成分, 难以评价质量。根据人体与植物的异同点, 对道地药材质量形成机制、道地药材质量复杂性的本质原因以及目前评价药材质量的方法的局限性进行了论述。植物次生代谢产物通常是药材的活性成分, 指出其生态作用与药理作用密切相关。道地药材质量评价应选择人体内相对稳定的成分, 以高含量成分与具有代表性的高活性成分相结合的“双高”作为质量标志物(Q-Marker)可更加客观评价道地药材的质量。

关键词: 中药资源; 道地药材; ROS; 药材质量; 活性成分

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)05-1587-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.034

Mechanism of ecological stress enhancing quality of genuine medicinal materials and its quality evaluation idea

MENG Xiang-cai, LI Xiao-ying, YAO Jie, KONG Ling, GUAN Yu

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: The genuine medicinal materials has a reputation for excellent quality, which is greatly affected by special ecological environment. The cultivated Chinese herbal medicine has substituted for the wild resources, resulting in the decline of quality. Accurate and objective quality evaluation is the foundation for Chinese medicine industry and the guarantee for the healthy development of traditional Chinese medicine, but it is difficult to evaluate the quality of Chinese herbal medicine because of plenty of chemical components with different or similar effects. In this paper, based on the similarities and differences between human body and plants, the mechanism of genuine medicinal materials quality formation, nature of active components complexity, and limitations of extant evaluation criterion were analyzed. The secondary metabolites in plants are commonly active components, whose ecology action were closely linked to pharmacological activities. The combination of high-content components with high stabilization and high-activity components can be used as indicators of quality evaluation of genuine medicinal materials.

Key words: resources of Chinese medicinal materials; genuine medicinal materials; reactive oxygen species; quality of medicinal materials; active components

中医理论是从人体对自身与环境深刻体验出发的, 中医治病的原理就是调整人的代谢平衡, 更注重宏观的“面”。西医是随着解剖学与化学的发展产生并发展起来的, 更注重微观的“点”。医离不开药, 2 个医疗体系的起源和理论的不同也决定了中药和西药的差异, 西药成分较为单一, 而中药含有大量

不同功效成分和功效相同的多种成分, 各种成分的含量和比例变化多样, 以致以一种或多成分总量均不能评价药材质量, 难以寻找有效的方法。在众多药材中, 有些药材的化学成分的变化与环境关系并不密切, 各地药材质量差异不大, 而有些药材其质量受环境影响很大, 其质量具有明显的地域性,

收稿日期: 2021-08-09

基金项目: 2018 年中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”(财社[2018]43 号); 黑龙江中医药大学校基金面上项目(201808)

作者简介: 孟祥才(1968—), 男, 研究员, 博士生导师, 主要从事药用植物生物学、栽培及质量评价研究。E-mail: mengxiangcai000@163.com
Tel: (0451)87266802

不同产地间质量差异显著,这也就是所谓的道地药材^[1]。道地药材是以适宜的环境、优良的种质或成熟的生产技术和加工方法为前提,在一定的生产区域内所生产的能够长期地稳定地影响市场需求,并经临床或现代科学技术验证的优质常用中药材^[2]。明确道地药材质量形成机制,建立评价道地药材质量的科学方法是中医药健康发展的重要基础。

1 道地药材质量形成机制

达尔文的进化论是 19 世纪自然科学的 3 大发现,极大推进了生命科学的发展。根据该学说,生命起源经历了从无机小分子→有机小分子→有机大分子→独立的体系→原始生命,从原始生命开始又经历了从单细胞到多细胞、从低等到高等、从简单到复杂、从水生到陆生的进化过程。新的化石证据动植物的分野至少应该始于 10 亿年之前。基于此理论,动物和植物应有共同的祖先,也应有相同的基本生命规律。动物细胞和植物细胞生命本质的共同点表现在:都有磷脂双分子层构成的细胞膜、细胞质、细胞核、线粒体、内质网、生命活动都离不开酶、遗传物质均为 DNA、生命活动均需复制-转录-翻译等过程,新陈代谢的过程相同、适应环境的抗氧化酶的种类也都相同等,这些共有特征也称为生命的基本特征。不同生物又经过长期的分化,进化出各自特征,属内物种间差异较小,科内差异较大,界间差异最大。动、植物位于 2 个界,亲缘关系最远,因此动物植物生命活动存在的差异也最大。动物能够通过移动来寻找适宜的环境进行生活,物种的生存主要取决于“食物”来源、物种间争夺食物的竞争,而植物的生存依赖于阳光,不需要移动也可以获得充足的“食物”,阳光易于获得,在足光照的条件下所面临的生存问题常常是干旱、高温等逆境胁迫,因此植物生存面临的主要问题是逆境。植物在漫长的进化过程中进化出了动物所不具备的次生代谢系统,通过次生代谢产物适应逆境,这也是植物药有明显的道地性而动物药无明显道地性的原因^[3]。

1.1 逆境对植物伤害的本质是活性氧 (robot operating system, ROS)

植物在逆境胁迫条件下,细胞的叶绿体固定 CO₂ 消耗的光能与吸收的光能的平衡常常被打破,造成吸收光能过剩,又由于环境胁迫激素脱落酸导致气孔关闭阻碍了光合作用产生的 O₂ 外排,积累的 O₂ 被还原成超氧负离子(即 Mehler 反应)^[4]。超氧负离子又可与·OH、H₂O₂ 等 ROS 进行转化。已证实 ROS 的增加

是环境胁迫的结果,在一定条件下超氧负离子可增加 3 倍,在一定条件下 H₂O₂ 增加了 10 倍^[5-6]。这些物质具有很强的氧化能力,被称为 ROS,它可以将蛋白质中的不同位置 2 个氨基酸中的-SH 氧化成-S-S-,从而形成维持或改变蛋白质(包括酶)的二级或三级结构来调节各种代谢,因此,适当水平的 ROS 也是调节植物中各种生理作用的不可或缺的信使,但一旦 ROS 过度产生,就会产生一系列破坏力,例如改变相邻的分子结构,降低细胞膜的稳定性、破坏 DNA 链、蛋白质交联、断裂肽链等,结果导致代谢紊乱,甚至细胞死亡^[7]。有逆境存在就会有大量 ROS,大量 ROS 也必然对细胞产生伤害,生态胁迫对植物伤害的本质是 ROS。因此,ROS 具有双重性,过多或过少都是有害的,细胞内含量保持状态。

1.2 植物抗氧化酶消除 ROS 的局限性

抗氧化酶是将体内形成过氧化物转换为毒害较低或无害的物质多种酶的统称,普遍存在生物细胞中,主要包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、各种过氧化物酶(oxidase, POD)等。在抗氧化酶系统中,植物产生的超氧负离子首先通过 SOD 的作用生成 H₂O₂,再通过 CAT、POD 等分解,CAT 可单独消除 H₂O₂,而 POD 需要多酚等电子受体才能消除 H₂O₂。抗氧化酶也是蛋白质。在一定逆境条件下,ROS 含量相对较低,抗氧化酶能够发挥较大的抗氧化作用。SOD 由 2 个亚基组成和 CAT 分别由 4 个亚基组成,含有多个易发生氧化的-SH 基团,严重逆境下较高浓度的 ROS 会对酶造成很大破坏,使其活性大大降低^[7]。甘草对环境的适应能力很强,标志着其具有较强抗氧化能力,研究显示甘草在严重胁迫条件 SOD、CAT 等活性呈现先上升后下降的规律性变化^[8],其他植物更是如此,说明植物单纯依靠抗氧化酶不可能适应严重逆境,必须需要其他抗氧化物质的参与。这里需要特别指出的是 POD。POD 虽然也是酶,但该酶与糖结合成结合糖蛋白,糖基化有效防止了蛋白水解,稳定了蛋白构象,使 POD 稳定性远远强于其它酶^[9],在较强的逆境条件下 POD 通常仍表现出较高的活性^[10-11]。POD 的产生需通过逆境条件下诱导,因此也常称为“逆境酶”,但该酶发挥作用也通常需要次生代谢产物提供电子才能发挥作用。研究显示在严重胁迫下该酶活性也会降低^[12-13],所以很多植物单纯依靠抗氧化酶不可能适应严重逆境。

1.3 次生代谢产物与 ROS

环境胁迫因子通常为物理因子,这些胁迫因子

能够导致 ROS 的大量产生,而 ROS 又能调节植物的代谢,因此 ROS 成为生态环境与生理活动变化之间的媒介物质^[14]。黄酮类化合物具有抗辐射伤害、结合植物毒素等功能^[15],其抵御逆境作用机制可能主要有 2 种:一是黄酮类化合物具有紫外吸收作用,可减少核酸、蛋白质等大分子的破坏作用,保护植物器官尤其是光合系统免受辐射伤害;二是黄酮类化合物是多酚类化合物,能够清除 ROS 自由基,从而保护生物膜和蛋白质的结构免受伤害,避免生理代谢紊乱。植物的次生代谢产物具有抵御不良生态环境对细胞伤害的作用,能够缓解营养缺乏,抵御干旱、温度变化、盐害、大气污染、食草动物和病原菌浸染等^[16]。五环三萜皂苷具有双亲性,该分子像磷脂分子那样,既含亲水性的头部、又含疏水性(亲脂)的尾部,鸢尾属植物的三萜类物质能够容易整合到磷脂双分子层中,调节膜的流动性,维持细胞膜的整体性^[17],从而削弱脂质过氧化^[18]。五环三萜整合到细胞膜现象已经通过膜技术与原子力显微镜研究得到证实^[19]。在逆境条件下次生代谢产物是在 ROS 的诱导下大量产生的,它们的含量变化可提物细胞高植胞的适应能力。基于动物和植物生命活动的相似性,次生代谢产物的生态作用机制可能就是中药的作用机制,因此次生代谢产物的变化本质也就是道地药材质量的形成机制。

由于植物细胞内的 ROS 含量需要处于一个相对稳定的水平,因此次生代谢产物的含量、抗氧化酶活性等不断变化,最终表现为不同产地、批次道地药材的质量差异很大。

2 道地药材质量形成的复杂性

环境对药材质量有重要影响,在 1000 多年前的唐代就已经被人们所认识,目前药材质量与环境的关系进行了广泛研究。影响道地药材质量的因素主要是特定的种质和生态环境,但特定的种质也是特定环境下物种适应环境的产物,是长期突变和特定环境下自然选择作用的结果,因此环境是最主要的^[20]。传统的观点认为中药材的质量是药用植物在长期的生长发育过程中逐渐形成的,对某些药材来说,此论断有一定合理性。但是,短暂的生物胁迫也会产生大量的 ROS,也会对次生代谢产生更大的影响。

2.1 生态环境的复杂性

次生代谢产物的合成需要大量的能量和物质^[21]。植物在适宜的环境条件下大量合成次生代谢产物则

会导致初生代谢的减弱,也会影响生物的生长发育,降低生物在自然界中的竞争能力。在逆境条件下减少次生代谢产物的生物合成虽然可以避免较多能量的消耗,但过多 ROS 的存在也会导致植物不能适应逆境而难以生存。植物体的能量物质是有限的,次生代谢的增强必然导致初生代谢的减弱,两者之间不断处于一种动态变化之中。植物在漫长的进化过程中形成了一种特殊的调节机制,只有在逆境到来之时才产生大量的次生代谢产物,也就是说,在逆境来临时,环境因子调控次生代谢迅速增加次生代谢产物的含量,因此次生代谢随环境的变化而变化^[22]。细胞学研究证据表明,高温处理金丝桃细胞 10 min 内就可诱发金丝桃素的生物合成^[23];高温处理白桦细胞 2 d 就能使三萜成分提高 35%以上^[24]。药材研究证据表明,黄芩药材中的黄芩苷和黄芩素含量具有日周期变化^[25];黄芩鲜根在干燥过程中含量不断增加,黄芩苷的含量增加 107.8%^[26];采用 H₂O₂ 处理黄芩鲜根 2 d,活性最高的黄芩素含量提高了 100%^[27]。丹参的水溶性活性成分丹酚酸 B 在新鲜药材中含量甚微,在干燥过程中大量形成^[28],这些足以证明在短期内干预就能对植物的次生代谢产生严重影响,改变药材质量。所以次生代谢产物通常是受环境所诱导,随环境的变化而变化,因此该类物质在植物体内的产生和消除是很快的。黄芩质量受环境影响较大,道地性比较明显,然而目前有对黄芩最佳采收期的研究报道近 10 篇,但所得出的结论差异很大,有的结论为在 5~6 月、有的为 7~8 月、有的为 9 月初、有的认为在 10~11 月,尽管各地气候条件存在差异,但这绝不是单纯的植物生长习性造成的,而是环境造成的。从以上可以看出,环境对道地药材质量的影响非常大,有什么样的环境就有什么样的药材质量。在道地产区,影响药材质量的生态因子也不是一成不变的,道地药材质量未必均优^[29],这也说明了环境对药材质量的影响。

2.2 化学成分多样性

每种植物都含有大量的次生代谢产物,现已从甘草中分离得到 20 余种五环三萜类化合物及 300 多种黄酮类化合物^[30],黄芩中也分离出 40 余种黄酮类化合物^[31]。植物为什么包含如此多的次生代谢产物,为什么随环境的变化而变化?

甘草含有多种黄酮类成分,它们消除 ROS 的能力也不尽相同,常见的黄酮类成分有黄酮、黄酮醇、

双氢黄酮、双氢黄酮醇、查耳酮、异黄酮、双氢异黄酮醇等^[32]。其中甘草黄酮苷元活性大于苷类活性，查酮类化合物活性大于二氢黄酮类活性^[33]。黄芩中黄酮类成分多达 130 余种，除上述成分外还含有二氢黄芩苷、7,2',6'-三羟基-5-甲氧基二氢黄酮、5,7,2',6'-四羟基二氢黄酮醇、4',5,7-三羟基-6-甲氧基黄烷酮、2',6',5,7-四羟基黄烷酮、3,5,7,2',6'-五羟基黄烷酮、5,2',6'-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮、3,5,7,2',6'-五羟基黄烷酮、5,2',6'-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮、5,7-二羟基-6,8,2',3'-四甲氧基黄酮、Skullcapflavone II、5,8-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮等等^[34]。黄酮类化合物基本结构的生物合成的复合酶分布在内质网中，对于相对应的苷类成分来说存在亲水性糖类，很难自由渗透到磷脂双层的生物膜中，而细胞内充满大量生物膜构成的细胞器，细胞就是一个膜的系统，通过这个膜系统使某些化学成分只能存在于细胞的某一区域，因此苷类成分作用大大减弱。已经证明，当糖基被引入 A 环时，黄烷酮的活性消失^[35]。化学成分的活性也取决于该化合物的稳定性，化学结构越稳定，它的活性也越低，大量研究证明黄酮的活性是由黄酮分子框架的酚羟基数量及位置决定的^[36-38]，上述甘草和黄芩中的各种含量较低的成分均为多羟基成分，并且羟基也位于活性较高的位置。虽然含量低，但对药材的质量也不宜忽视。研究显示，在逆境条件下多羟基成分含量迅速升高，苷类成分也向苷元转化，这种成分之间转化较为迅速，犹如“缓冲液”，可以迅速对外界环境作出反应，尽快使细胞内的 ROS 含量平衡状态，这就是植物次生代谢产物种类繁多和难以药材质量评价的根本原因。根据化学反应动力学原理，含量高的成分活性也低，有趣的是发现众多药材的多种化学成分中，含量高的成分活性较低，而活性高的成分含量又低。有人认为这些高含量低活性物质是活性成分一种贮存方式，植物一旦需要时则迅速转为高活性物质^[39]。研究也显示在众多含量低但活性较高的成分具有存在着趋同变化，即一旦 ROS 增加，这些成分含量均显著升高。

2.3 次生代谢成分在人体内的稳定性不同

药物代谢指药物在体内多种药物代谢酶（尤其肝药酶）的作用下，化学结构发生改变的过程，转化后的结果有 2 种：一是失活，二是活化。药物代谢的处理器官是肝脏和肠壁。肝脏是药物的主要清除器官，肝脏清除分成肝脏代谢和胆汁排泄两种方

式。肝脏富含药物 I 相代谢和 II 相代谢所需的各种酶，其中以 P450 酶最为重要。P450 酶普遍存在动物、植物、真菌和细菌中，通常可将脂溶性有毒物质代谢为水溶性物质，将有毒物质排出体外。P450 酶是由多种类型酶所组成的一个大家族，可以分为不同几个大类，每个大类又可以细分成几个小类。肠壁中药物代谢酶主要分布于成熟的上皮细胞内，其中绒毛尖端活性最强。目前已经在肠壁中发现许多种类的代谢酶，如 CYP26、CYP2C9、CYP2C19 等，其中以 CYP3A4 的活性最高。CYP3A 是一种重要 CYP450 酶系，在药物代谢中也同样发挥重要作用。植物各成分在人体不同器官的分布也具有明显的差异性，药用成分能够在体内的分布是发挥药效的基础。植物也具有 P450 酶，也是植物体内有毒物质和次生代谢产物消除的主要酶。P450 酶存在明显的种属差异，药物在动物和人体内的代谢途径和代谢产物可能是不同的^[40]，动物与植物为 2 个界，亲缘关系最远，生命活动存在的差异也最大，因此有些成分在植物体内比较稳定，而进入人体或动物体内后则会很快分解，因此有些在植物体内含量较高的物质也难以有高的疗效。中药的质量标志物要有明确的化学结构和生物活性^[41]，植物体内稳定而对人体 P450 酶和 CYP3A 酶高度敏感的化学成分也难以成为有效成分。升麻苷和 5-O-甲基维斯阿米醇苷是防风药材中含量最高的 2 种色原酮，《中国药典》以二者总含量作为质量评价指标，《日本药典》以 5-O-甲基维斯阿米醇苷作为鉴定依据，然而防风药材质量与环境密切相关，野生药材价格为栽培品的 3~10 倍，实践证明野生防风是优质的。多产地野生和栽培防风比较发现，野生防风的升麻苷与 5-O-甲基维斯阿米醇苷的含量比为 1.29:1，而栽培防风的升麻苷与 5-O-甲基维斯阿米醇苷的含量比为 0.29:1^[42]，显示升麻苷可能发挥更重要的生物学效应，进一步研究显示，口服正常剂量防风后，血中只有升麻素，而无 5-O-甲基维斯阿米醇苷和 5-O-甲基维斯阿米醇^[43]，口服与静脉注射 5-O-甲基维斯阿米醇苷药效也甚微^[44-45]，因此，植物次生代谢产物的生物利用度和稳定性也会存在很大差异，只有那些在人体内相对稳定的化合物才能具有良好的药效。

2.4 成分间的相互影响

以茵陈蒿汤为典型案例，利用血清药物化学在给药血清中检测出 21 个化合物，其中有 8 个成分只有在茵陈蒿汤全方配伍的情况下才能被检出，而这

8 个成分均具有保肝利胆等茵陈蒿汤临床疗效相关的活性^[46]。运用血清药物化学进行茵陈蒿汤配伍规律研究, 结果发现茵陈蒿汤全方给药时, 能够适度加快滨蒿内酯和栀子苷的吸收, 使得两者在体内消除速度减慢、滞留时间延长, 通过配伍达到提高药物生物利用度的目的^[47-48]。黄芩与五味子配伍, 可以分别促进黄芩苷和五味子酯甲在血液中的吸收 20% 和 100%, 并可延长这 2 种成分的半衰期, 使其血药浓度维持在较高水平, 达到协同增效的目的^[49]。这些例子显示药物成分之间能够相互作用影响吸收。每种药材都含有很多成分, 犹如一个小的方剂。防风的药用部位是未抽薹的根, 抽薹防风的解热、镇痛和抗炎作用明显降低^[50], 然而对栽培防风抽薹过程中不同生长发育阶段的 4 种主要色原酮含量并未下降^[51], 但多糖含量明显下降。抽薹防风加入多糖, 其药效显著提高^[49], 主要原因是防风多糖可提高色原酮在肠道中的稳定性, 增加色原酮的生物利用度^[52]。

总之, 植物药成分种类繁多, 各种成分含量和比例随环境变化而变化, 每种成分的活性不同, 大致表现为含量高的成分表现出较低的活性, 而含量低的成分活性很高, 次生代谢产物的生物利用度和稳定性不同, 因此很难用总量或某一种成分评价药材的质量。

3 目前评价药材质量的方法

3.1 性状评价

“辨状论质”是根据中药材的外观形状所表现出来的特点来判定中药材的真伪和质量优劣, 是我国劳动人民长期经验总结, 是中药鉴定的精髓。以药材外观性状评价质量具有悠久的历史, 常常以“……为佳”、“……为良”等。中药材外观性状与药材生长的环境密切相关, 而生长环境与药材质量有密切相关, 所以药材的外观性状可反映出药材的生长环境。然而“辨状论质”历史经验总结, 而现阶段药材来源已由野生转为栽培, 药材性状更加复杂多样, 栽培药材历史较短, 传统的“辨状论质”并不适用于新的性状。如果采用次生代谢调控技术虽然可以大幅度提高药材的质量, 但未能改变药材原有的性状, 显示性状评价存在很大的局限性。

3.2 指纹图谱

中药指纹图谱是指某些中药材或中药制剂经适当处理后, 采用高效液相色谱法、薄层扫描、气相色谱法和高效毛细管电泳法等色谱法以及紫外光谱

法、红外光谱法、质谱法、核磁共振法和 X-射线衍射法等光谱法分析手段, 得到的能够标示其化学特征的色彩图或光谱图。该方法可表征多种化学成分, 具有专属性, 在鉴别药材真伪方面具有重要意义。指纹的相似度也包含活性较低的化学成分, 这些成分严重影响评价结果可靠性, 因此又有模糊性, 对药材质量评价意义不大。

3.3 体外药理作用

这些方法采用体外实验进行, 忽略了化学成分的吸收利用率, 如苷类成分、人体易代谢的成分等, 这种只考虑化合物本身因素的方法难以反映药材的真实质量。

3.4 高含量单一化学成分评价

采用含量较高的活性成分含量作为药材质量评价标准是目前常见的做法。这种做法在某种程度上可对药材质量进行控制, 然而也存在着仅仅依靠这类成分不能真实反映药材的质量, 出现了很多道地药材疗效较好而指标成分含量并不高的现象, 本质原因就是这种方法不能反映出药材成分复杂性。

3.5 活性成分总量

某类化合物通常含有多种成分, 但这些成分在人体内的稳定性不同、生物利用度不同、活性不同, 结果最终表现出的药效差异很大, 难以客观评价药材的整体质量。

3.6 谱-效关系

将药材中各个化学成分的相对含量与药效联系起来, 通过线性或非线性数学处理, 分析“谱-效”相关性, 以此建立药材质量评价方法。但是药材中不功效成分往往种类很多, 如皂苷类成分与黄酮类成分共存, 生物碱与黄酮成分并存等, 而且同类成分又种类繁多, 功效相同, 最终“谱-效”关系的研究往往确定出一群与药效相关的含量较高的化合物, 这些含量较高的化合物也往往此高彼低, 难以作为质量的评标准。药性热力学能够将中药与效应结合, 但只适合某些药材。

4 客观反映药材疗效的质量标志物 (Q-Marker) 选择

中药材成分特别复杂, 各种物质含量不同、活性也不同, 致使采用一种或几种含量较高的成分、或采用一类成分的总量为指标均不能反映药材的真正质量。如果将众多化学成分进行归类, 把复杂的成分简单化, 用不同类别能够较好反应药材质量的标志成分评价质量将更全面更完善, 也就是说在目

前普遍采用的含量较高的 Q-Marker 评价质量的基础上,再从植物众多活性较高的成分中选择新的高活性 Q-Marker 作为补充可更好反映药材质量^[53]。

4.1 高含量的 Q-Marker

防风的入血成分主要为升麻素,单体升麻素给药后在大鼠血清中只有升麻素,而且只有一个吸收峰,而含有大量升麻苷的防风提取物入血成分也是升麻素,但有 2 个吸收峰,且体内存留时间大大延长^[54-55],黄芩苷与黄芩素相比,血药浓度达峰时间延后,药物作用时间也大大延长^[56],其本质原因可能是苷类需要在肠道内转化为相应的苷元后才能吸收,结果最终表现为吸收缓慢而药效持久。因此高含量的药材 Q-Marker 也是不可缺少的质量评价指标,这也一直是评价药材质量的一个重要指标。

根据热力学定律,高能态的化学物质不稳定,有向低能态自发进行的趋势,因此这些含量较高的成分在植物细胞内通常都是稳定的。但是,人体内的某些酶有与植物不同,在植物体内稳定并不意味着在人体内稳定,因此化学成分在人体内稳定性也是高含量成分能否成为 Q-Marker 的重要前提。

4.2 高活性的 Q-Marker

根据热力学原理,活性高的成分稳定性差,因此含量通常也较低。但是,该类成分不仅仅是活性高,而且多为非苷类成分,易吸收,生物利用度高,对疗效的影响也很大,因此也应该做为重要的 Q-Marker。研究显示道地药材通常表现为含量较高的成分并未明显增加,而含量较低的非苷类成分增加显著。如道地产区黄芩的黄芩苷含量并不高,而黄芩素含量较高^[57],而这些苷元类成分活性很强。按质量计算黄芩中黄芩素的药效为黄芩苷的 4~7 倍^[58-59]、防风中升麻素的药效是升麻苷的 3~5 倍,而这些成分是逆境胁迫的特征产物,应该作为评价道地药材的关键指标。另外,药材质量与环境有密切关系,研究显示多种高活性次生代谢产物种类众多,在逆境条件下含量升高的主要是高活性成分^[60],如果将其中某一成分可作为众多成分的一个代表,可更好反映众多成分的总体水平。虽然非苷类药用成分活性高,口服吸收快而完全,但也存在着代谢迅速、药效时间短的弊病。

一种能够反映药材真实疗效的质量标准是最完美的。在药效发挥方面,相同种类成分通常具有相同或相似的功效,其中苷类成分含量较高、药效持续时间较长,非苷类成分活性强且生物利用度高。

评价道地药材质量的指标成分在人体内一定要有相对稳定性,在此基础上选择同类化合物的高活性代表性标志物加权量化,权重(x)依化学成分的生物利用率和活性而定,以高含量成分的含量(a)与高活性代表成分含量(b)为指标,以“a+xb”值作为评价质量依据,取长补短,点面结合,可更好地反映药材的优劣。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭宝林. 道地药材的科学概念及评价方法探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(2): 57-61.
- [2] 孟祥才, 陈士林, 王喜军. 论道地药材及栽培产地变迁 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1687-1692.
- [3] 孟祥才, 孙晖, 王振月. 从生物学角度探讨动物药的特点 [J]. 中药材, 2014, 37(1): 172-176.
- [4] 郑荣梁, 黄中洋. 自由基生物学 [M]. 第 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2007: 276-282.
- [5] Dat J, Vandenabeele S, Vranová E, et al. Dual action of the active oxygen species during plant stress responses [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57(5): 779-795.
- [6] 赵福庚. 植物逆境生理生态学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [7] Sharma P, Jha A B, Dubey R S, et al. Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions [J]. *J Bot*, 2012, 2012: 217037.
- [8] 杨国会, 石德成, 田文志, 等. NaCl 和 Na₂CO₃ 胁迫对甘草叶片 SOD、POD 活性的影响 [J]. 江苏农业科学, 2009, 37(3): 168-169.
- [9] 田国忠, 李怀方, 裘维蕃. 植物过氧化物酶研究进展 [J]. 武汉植物学研究, 2001, 19(4): 332-344.
- [10] 赵刘赵, 冯晓英, 何天久, 等. 5 个紫苏品种的抗旱生理学评价 [J]. 分子植物育种, 2021, 19(5): 1665-1673.
- [11] 孙晓刚, 张雪, 丁绍文, 等. 干旱胁迫对 2 种海棠品种叶片生理和光合特性的影响 [J]. 东北林业大学学报, 2019, 47(12): 28-32, 66.
- [12] 韩忠明, 王云贺, 胥苗苗, 等. 干旱胁迫对防风生理特性及品质的影响 [J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2017, 45(11): 100-106.
- [13] 韩忠明, 胥苗苗, 王云贺, 等. 干旱胁迫对防风叶片保护酶活性、渗透调节物质含量及药材品质的影响 [J]. 华南农业大学学报, 2016, 37(6): 91-97.
- [14] 孟祥才, 王喜军. ROS 促进道地药材质量形成的假说及其探讨 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 799-804.
- [15] 邹凤莲, 寿森炎, 叶纨芝, 等. 类黄酮化合物在植物胁迫反应中作用的研究进展 [J]. 细胞生物学杂志, 2004,

- 26(1): 39-44.
- [16] 徐国前, 张振文, 郭安鹤, 等. 植物多酚抗逆生态作用研究进展 [J]. 西北植物学报, 2011, 31(2): 423-430.
- [17] Bonfils J P, Sauvaire Y, Baissac Y, *et al.* Iridal levels in *Iris* rhizomes—effects of wounding and dehydration [J]. *Phytochemistry*, 1994, 37(3): 701-705.
- [18] Keum Y S, Park K K, Lee J M, *et al.* Antioxidant and anti-tumor promoting activities of the methanol extract of heat-processed ginseng [J]. *Cancer Lett*, 2000, 150(1): 41-48.
- [19] 乔进京, 孙润广, 王夫雨, 等. 乌苏酸/DPPE 单分子层相互作用的 Langmuir 膜技术与原子力显微镜研究 [J]. 电子显微学报, 2013, 32(2): 133-138.
- [20] 孟祥才, 沈莹, 杜虹韦. 道地药材概念及其使用规范的探讨 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 6135-6141.
- [21] Gershenzon J. Metabolic costs of terpenoid accumulation in higher plants [J]. *J Chem Ecol*, 1994, 20(6): 1281-1328.
- [22] Yang L, Wen K S, Ruan X, *et al.* Response of plant secondary metabolites to environmental factors [J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 762.
- [23] 徐茂军, 董菊芳, 张新波. NO 和 H₂O₂ 在介导热激诱发金丝桃细胞合成金丝桃素中的信号互作 [J]. 中国科学: C 辑: 生命科学, 2008, 38(7): 643-653.
- [24] 任春林, 尹静, 潘亚婕, 等. 水杨酸对白桦悬浮细胞中齐墩果酸积累及防御酶活性的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(5): 972-977.
- [25] 张永刚, 韩梅, 姜雪, 等. 环境因子对黄芩光合生理和黄酮成分影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1761-1766.
- [26] 张榕, 李焱, 周铜水. 晒干过程中黄芩药材黄酮类成分的动态变化 [J]. 复旦学报: 自然科学版, 2010, 49(5): 575-581.
- [27] Song Q, Cao W L, Jiang H, *et al.* H₂O₂ improves quality of *Radix scutellariae* through anti-oxidant effect [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(45): 84-90.
- [28] 周铜水. 丹参的主要活性成分丹酚酸 B 是采后干燥胁迫诱导的产物 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(3): 211-218.
- [29] 肖小河, 陈士林, 黄璐琦, 等. 中国道地药材研究 20 年概论 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(5): 519-523.
- [30] Zhang Q Y, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1954-1969.
- [31] 罗燕子. 中药黄芩的化学成分及药理作用的相关研究进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(30): 180-181.
- [32] 彭励, 胡正海. 甘草生物学及化学成分的研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36(11): 1744-1747.
- [33] 何华, 葛志伟, 刘雳, 等. 甘草黄酮对阿霉素细胞毒性的影响及其构效关系研究 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 941-945.
- [34] 郑勇凤, 王佳婧, 傅超美, 等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 141-147.
- [35] Noshita T, Miura K, Ikeda K, *et al.* Structure-activity relationships of flavanones, flavanone glycosides, and flavones in anti-degranulation activity in rat basophilic leukemia RBL-2H3 cells [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(2): 551-556.
- [36] 常军, 王晨曦, 李玉萍. 天然黄酮类化合物的构效关系最新研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(7): 1006-1010.
- [37] 赵雪巍, 刘培玉, 刘丹, 等. 黄酮类化合物的构效关系研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3264-3271.
- [38] 张英, 吴晓琴, 丁霄霖. 黄酮类化合物结构与清除 ROS 自由基效能关系的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1998, 10(4): 26-33.
- [39] Hirofumi M, Kuroda R, Suzuki H, *et al.* Cloning and expression of UDP-glucose: Flavonoid 7-O-glucosyl transferase from hairy root cultures of *Scutellaria baicalensis* [J]. *Planta*, 2000, 210(6): 1006-1013.
- [40] 刘宛, 李培军, 周启星, 等. 植物细胞色素 P450 酶系的研究进展及其与外来物质的关系 [J]. 环境污染治理技术与设备, 2001(5): 1-9.
- [41] 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]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [42] 马丽杰, 杨滨, 冯学锋, 等. 野生与栽培防风中升麻苷和 5-O-甲基维斯阿米醇苷的含量测定及指纹图谱分析 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(13): 1731-1734.
- [43] 姜华, 杨景明, 曹玲, 等. 高温胁迫对防风药材药代动力学和药效的影响 (英文) [J]. 中国药学: 英文版, 2018, 27(2): 109-115.
- [44] 姜华, 胡立立, 王紫玮, 等. 静脉给药防风色原酮单体药理活性对比研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(7): 1575-1577.
- [45] Yang J M, Jiang H, Dai H L, *et al.* Feeble antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory activities were found with regular dose 4'-O-β-D-glucosyl-5-O- methylvisaminol, one of the conventional marker compounds for quality evaluation of *Radix saposhnikoviae* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(49): 168-174.
- [46] Wang X, Sun H, Zhang A, *et al.* Pharmacokinetics screening for multi-components absorbed in the rat plasma after oral administration traditional Chinese medicine formula Yin-Chen-Hao-Tang by ultra performance liquid chromatography-electrospray ionization/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry

- combined with pattern recognition methods [J]. *Analyst*, 2011, 136(23): 5068-5076.
- [47] Zhang A H, Sun H, Wang X J, *et al.* Simultaneous *in vivo* RP-HPLC-DAD quantification of multiple-component and drug-drug interaction by pharmacokinetics, using 6, 7-dimethylesculetin, geniposide and Rhein as examples [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(7): 844-850.
- [48] 张爱华, 孙晖, 闫广利, 等. 中医方证代谢组学: 中医药研究的新策略 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 569-576.
- [49] 韩敏, 黄志芳, 易进海, 等. 黄芩与五味子配伍对黄芩苷、五味子酯甲代谢动力学的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 109-113.
- [50] 王紫玮, 杨景明, 姜华, 等. 多糖对抽薹防风药效及其药动学的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(11): 2392-2397.
- [51] 孙晖, 孙小兰, 孟祥才, 等. 防风抽薹对药材质量和产量的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(2): 101-104.
- [52] Yang J M, Jiang H, Dai H L, *et al.* Polysaccharide enhances *Radix Saposhnikoviae* efficacy through inhibiting chromones decomposition in intestinal tract [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32698.
- [53] 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.
- [54] Wang X J, Wang Z H, Sun H, *et al.* Pharmacokinetics of cimifugin in rat plasma after oral administration of the extract of *Saposhnikovia divaricata* root. Determination of cimifugin by high performance liquid chromatography coupled with solid phase extraction [J]. *Arzneimittel-Forschung*, 2008, 58(9): 445-450.
- [55] Li Y Y, Zhao L, Zhang H, *et al.* Comparative pharmacokinetics of prim-*O*-glucosylcimifugin and cimifugin by liquid chromatography-mass spectrometry after oral administration of *Radix Saposhnikoviae* extract, cimifugin monomer solution and prim-*O*-glucosylcimifugin monomer solution to rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(10): 1234-1240.
- [56] Lai M Y, Hsiu S L, Tsai S Y, *et al.* Comparison of metabolic pharmacokinetics of baicalin and baicalein in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2003, 55(2): 205-209.
- [57] 杨立新, 刘岱, 冯学锋, 等. 高效液相色谱法测定不同产地黄芩中黄酮化合物的含量 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(3): 166-170.
- [58] 郭晓宇, 杨琳, 陈颖, 等. 黄芩素与黄芩苷大鼠体内药动学比较研究 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(7): 524-526.
- [59] 刘太明, 蒋学华. 黄芩苷和黄芩素大鼠在体胃、肠的吸收动力学研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(12): 999-1001.
- [60] 杜虹韦, 李孟, 娄志红, 等. 干旱胁迫下黄芩代谢变化揭示药材活性成分复杂性的生物学本质 [J]. 中国实验方剂学杂志. 2021, 27(24): 148-157.

[责任编辑 时圣明]

射干的研究进展及其质量标志物的预测分析

凌悦¹, 陈金鹏^{2,3,4}, 叶晴¹, 刘怡妙¹, 徐旭^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300301

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301

摘要: 射干 *Belamcanda Chinensis* 是我国常用的中药材, 资源丰富, 分布较广, 具有广阔的开发利用前景。射干中化学成分类型较为丰富, 主要为黄酮类、三萜类、挥发油、甾体类等, 一般认为异黄酮为其主要药效成分。在射干化学成分、药理作用综述的基础上, 根据中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论, 从化学成分与传统功效、传统药性、可测成分、不同产地和采收时期、入血成分及不同配伍环境几方面对射干 Q-Marker 成分进行预测分析, 发现以鸢尾苷、鸢尾黄素、野鸢尾黄素、白射干素、芒果苷表现最为显著, 为明确射干 Q-Marker 和制定科学的质量标准提供理论基础。

关键词: 射干; 异黄酮; 质量标志物; 鸢尾苷; 鸢尾黄素; 野鸢尾黄素; 白射干素; 芒果苷

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)05-1595-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.035

Research progress of *Belamcanda Chinensis* and predictive analysis of its quality markers

LING Yue¹, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, YE Qing¹, LIU Yi-miao¹, XU Xu^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300301, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: *Belamcanda Chinensis* is a commonly used Chinese medicinal material in China, which has abundant resources, wide distribution and broad prospects for development and utilization. The chemical compositions are rich in *B. chinensis*, including flavonoids, triterpenes, volatile oils, steroids etc. Traditionally, isoflavones are considered to be the main medicinal ingredients. Based on the summarization of its chemical components and pharmacological effects, the Q-Markers of *B. chinensis* are predicted from the aspects of chemical components, traditional properties, detectable components, different producing areas, collecting periods, components entering blood and different compatibility environments. It was found that iris, iris flavin, wild kite flavin, eucalyptin and mangiferin were the most significant, which can provide basis for clarifying the Q-Markers and establishing scientific quality standards of *B. chinensis*.

Key words: *Belamcanda chinensis* (L.) DC.; isoflavone; quality marker; iris; iris flavin; wild kite flavin; eucalyptin; mangiferin

射干 *Belamcandae Rhizoma* 为鸢尾科射干属植物射干 *Belamcanda chinensis* (L.) DC. 的干燥根茎^[1]。又名乌扇、野萱花、蝴蝶花等。主要分布于中国湖北、山东、江苏及云南等省、自治区。其味苦、性寒、有

小毒, 归肺、肝经, 具有清热解毒、祛痰利咽、散结消炎、消肿止痛等功效。临床上主要用于治疗扁桃腺炎、支气管炎、肝脾肿大及腰痛等疾病。现代药理研究表明, 射干具有抗炎、清除自由基、抗菌、抗病毒、

收稿日期: 2021-10-08

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2019ZX09201005); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82003936); 中医药国际合作专项 (基地类项目) (0610-2140NF020630)

作者简介: 凌悦, 硕士研究生, 药物分析与质量标志物研究。E-mail: 18361140199@163.com

*通信作者: 田成旺, 研究员。E-mail: tiancw@tjpr.com

抗肿瘤、雌激素样作用以及抗血栓等作用^[2]。射干所含化学成分类型较为丰富,主要为异黄酮、三萜、挥发油类型。然而,《中国药典》2020 年版仅对其中的次野鸢尾黄素进行含量限定,因此,同许多中药材一样,射干也存在着质控指标单一等问题。随着对射干化学成分、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逐渐受到关注。本文对射干化学成分、主要药理活性进行系统性总结,并基于中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)的概念要求,对中药射干的 Q-Marker 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

射干中化学成分类型多,主要包括黄酮类、三萜

类、甾体类、醌类、挥发油等成分,此外还包含有机酸以及微量元素等。其中异黄酮为主要活性成分。

1.1 黄酮类化合物

黄酮类物质是射干中的主要生物活性成分,并且与射干的药理药效密切相关,目前从射干中分离出来的黄酮类化合物有 86 种,主要有黄酮、异黄酮、黄酮醇等,这些化合物是从射干根茎中获得,以亲脂性苷元、亲水性更强的糖苷或其多甲氧基化衍生物的形式存在。其中以异黄酮类化合物活性最强,其他还包括二氢黄酮以及双苯吡酮等。黄酮类化合物名称见表 1,成分结构见图 1。

1.2 三萜类化合物

射干中三萜类成分含量相对较高。目前,已经

表 1 射干中黄酮类化合物

Table 1 Flavonoids from *B. chinensis*

序号	名称	文献	序号	名称	文献
1	鸢尾苷	3	28	isotectorigenin-7-O-β-D-glucoside	11
2	鸢尾黄素	3	29	iristectorin A-7-O-D-glucoside	11
3	iristectorin A	4	30	iristectorin A-7-O-glucosyl(1-6)-glucoside	11
4	iristectorin A	5	31	iristectorin B-4'-O-glucoside	11
5	iristectorin B	6	32	iristectorin B-7-O-glucosyl(1-6)-glucoside	19
6	野鸢尾苷	4	33	iristectorin B-4'-O-glucosyl(1-6)-glucoside	19
7	野鸢尾黄素	5	34	isoirigenin 7-O-β-D-glucoside	18
8	鸢尾甲黄素 A	7	35	3',4',5,7-四羟基-8-甲氧基异黄酮	20
9	鸢尾甲黄素 B	8	36	3',5,6,7-四羟基-4',5',8-三甲氧基异黄酮	20
10	异野鸢尾苷	9	37	3',5,6,7-四羟基-8-甲氧基异黄酮	21
11	irilin D	4	38	3',5,6,7-四羟基-4'-甲氧基异黄酮	22
12	isoirigenin	10	39	3',5,7-三羟基-4',8-二甲氧基异黄酮	23
13	isotectorigenin	9	40	4',5,6-三羟基-7-甲氧基异黄酮	24
14	irisolidon	11	41	4'-甲氧基-5,6-二羟基异黄酮-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	21
15	3'-羟基鸢尾苷	12	42	5,7-二羟基-6,3,4'',5'-四甲氧基异黄酮	22
16	8-hydroxyirigenin	13	43	5,7,4'-三羟基-6,3',5'-三甲氧基异黄酮	10
17	8-hydroxyiristectorin A	9	44	4',5,7,8-四羟基-6-甲氧基异黄酮	13
18	germanaism C	9	45	4',7-di-O-methyltectorigenin	25
19	homotectoridin	14	46	6-甲氧基-5,7,8,4-四氧基异黄酮	13
20	psi-tectorigenin	15	47	甲基鸢尾立黄素	26
21	dalspinosin C	16	48	紫檀素	27
22	junipegenin-C	16	49	染料木素	25
23	tectorigenin-7-O-glucosyl-4'-glucoside	17	50	dimethyl tectorigenin	27
24	tectorigenin-4'-O-glucosyl-(1-6)-glucoside	18	51	belamcandin	13
25	tectorigenin-7-O-β-glucosyl-(1-6)-glucoside	18	52	2,3-dihydroirigenin	28
26	tectorigenin-4'-O-β-glucoside	12	53	irilin A	29
27	iristectorigeninB-4'-O-β-glucosyl-(1-6)-glucoside	19	54	6"-O-香草醛	30

续表 1

序号	名称	文献	序号	名称	文献
55	6- <i>O</i> - <i>p</i> -hydroxybenzoyliridin	30	71	noririsflrentin	25
56	芹菜素	21	72	nirisolone	9
57	5- <i>O</i> -demethylnobiletin	31	73	3',5'-dimethoxyirisolone-4'- <i>O</i> - β -D-giucoside	16
58	粗毛豚草素	13	74	sativanone	34
59	hispiduloside	13	75	3'- <i>O</i> -methylviolanone	34
60	isorhamnetin	31	76	pterocarpin	34
61	鼠李素	16	77	homopterocarpin	34
62	rhamnazin	16	78	isovitexin	9
63	luteolin	13	79	swertisin	9
64	astraganlin	9	80	2''- <i>O</i> -rhamnosylswertisin	9
65	kanzakiflavone-2	25	81	2''- <i>O</i> -rhamnosylisovitexin	9
66	5,4'-dihydroxy-6,7-methylenedioxy-3'-methoxyflavone	9	82	芒果苷	14
67	5,7,4'-trihydroxyflavanone	9	83	neomangiferin	11
68	德鸢尾素	32	84	isomangiferin	11
69	次野鸢尾黄素	33	85	7- <i>O</i> -methylmangiferin	11
70	白射干素	32	86	7- <i>O</i> -methylisomangiferin	11

从射干中分离鉴定出多种萜类化合物,其中从射干根茎中分离出 12 个虹膜型三萜^[35-39],分别为 28-deacetylbelamcandal (87)、(6*R*,10*S*,11*R*)-26-hydroxy-(13*R*)-oxaspir-oirid-16-enal (88)、(6*R*,10*S*,11*S*,14*S*,26*R*)-26-hydroxy-15-methyl-dene-spiroird-16-enal (89)、iridobelamalA (90)、16-*O*-acetyl-isoiridogermanal (91)、isoiridogermanal (92)、anhydrobelachinal (93)、epianhy-drobela-china (94)、isoanhydrobelachinal (95)、iristectoreneB (96)、3-*O*-tetradecanoyl-16-*O*-acetylisoiridogermanal (97)、3-*O*-decanoyl-16-*O*-acetylisoiridogermanal (98)。有研究报道,从射干根的醋酸乙酯和乙醇提取物中发现了多个五环三萜类的化合物,如熊果酸(99)、桦木素(100)、桦木酸(101)、betulone (102)以及 cycloartanol (103)^[40]。最近,有研究者在射干的种子中发现了 4 种新型三萜类化合物 belamchinanes A-D (104~107)^[41]。其成分结构见图 2。

1.3 醌类化合物

目前,从射干种子种发现了 9 种化合物^[42-44],分别为 belamcandol A (108)、belamcandol B (109)、belamcandaquinone A (110)、belamcandaquinone B (111)、belamcandone A-D (112~115)以及 ardisianone A (116)。其成分结构见图 3。

1.4 甾体类化合物

迄今,研究者在射干中分离出 5 种甾醇类化

合物^[45]分别为豆甾醇(117)、 β -谷甾醇(118)、 β -胡萝卜苷(119)、维他命苷(120)、豆固醇(121)。其成分结构见图 4。

1.5 有机酸类化合物

从射干根茎的醋酸乙酯提取物中发现多种有机酸类化合物,分别为^[46-49]iriflophenone (122)、belalloside A (123)、belallo-side B (124)、白芦藜醇(125)、belamphenone (126)、乙酰香草醛(127)、莽草酸(128)、没食子酸(129)、阿魏酸(130)以及香草酸(131)。其成分结构见图 5。

1.6 其他类化合物

射干中除了上述常见的化合物之外还含有其他的一些化合物^[50-52],到目前为止,从射干中分离到 4 个酮类化合物,包括 belamcandaphenol (132)、4-hydroxy-acetophenone (133)、sheganone (134)、apocynin (135);秦民坚等^[51]已从射干根茎中提取到多个挥发油,如桉叶醇(136)、十四酸(137)、5-庚基二氢呋喃酮(138)、5,8-diethyl-dodecane (139)、hexadecanoic acid (140)、橙花醇乙酸(141)。同时,段玉峰等^[52]建立 ICP 发射光谱测定射干中的微量元素,从中发现镁、铁、钒、铬、锰、钴、镍、铜、锌、硼、锡、铋、铅等。

2 药理作用

现代药理研究表明,射干对治疗支气管炎、慢性支气管哮喘、肺间质纤维化、呼吸窘迫综合征

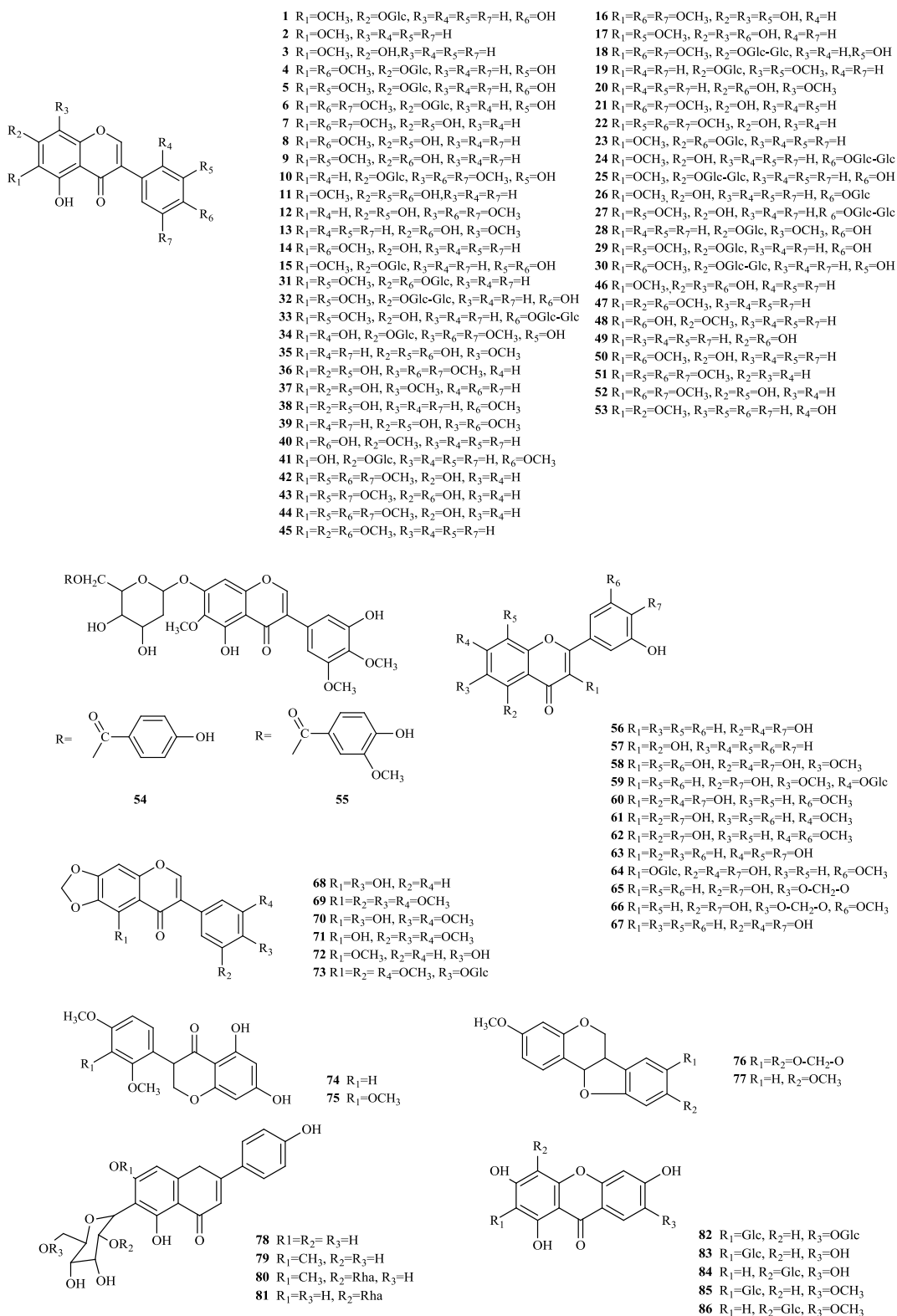


图 1 黄酮类成分的结构

Fig. 1 Structure skeleton of flavonoids

和急性咽炎以及各种炎症具有良好的临床疗效，并且含有的黄酮、三萜及其苷类、挥发油等活性成分起到抗炎镇痛、清除自由基、抗菌、抗病毒等作用。

2.1 抗炎、镇痛作用

鸢尾科射干中的主要成分及提取物具有明显的抗炎及镇痛的活性。李欣妍等^[53]发现白射干素

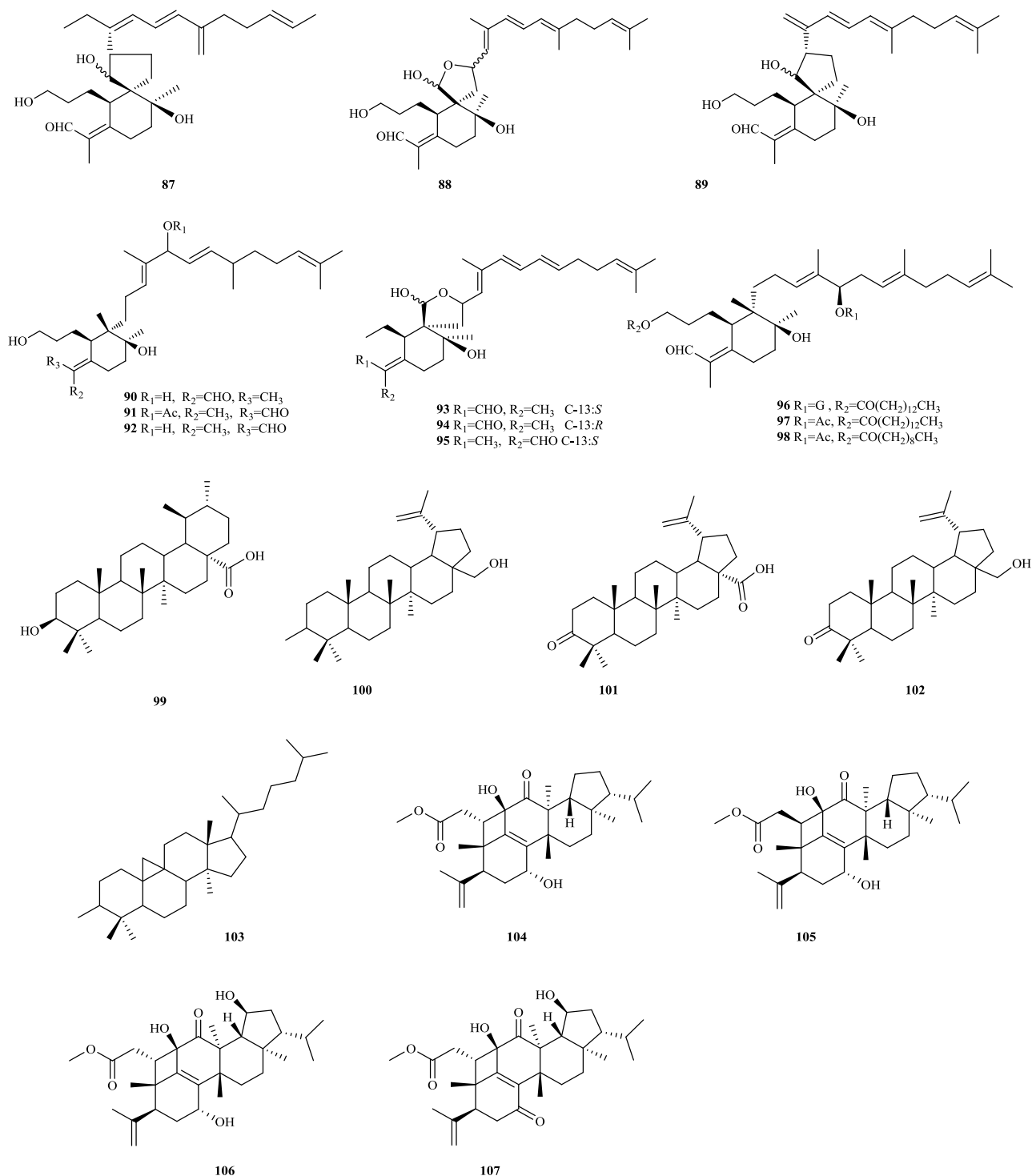


图 2 萜类成分的结构

Fig. 2 Structure skeleton of terpenoids

(70) 是射干药材抗炎止咳的药效物质基础成分，尤其对枸橼酸引起的豚鼠咳嗽次数有显著的抑制作用。赵金明等^[54]的研究发现射干提取液中化合物鸢尾黄素(2)及鸢尾苷(1)可以抑制组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen, TPA)或胡萝卜素

(thapsigargin) 对环氧化酶-2 的诱导作用有抑制和抑制前列腺素 E2 的产生，并认为射干的抗炎机制可能与此关^[55]。李国信等^[56]通过实验对射干提取物中鸢尾苷(1)和鸢尾黄素(2)在大鼠体内药动学进行研究，发现 ig 给予相当于 32 倍临床等效剂量即

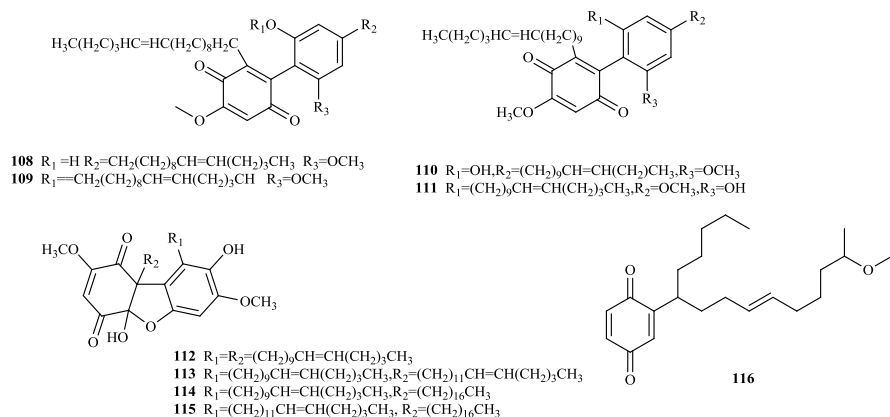


图 3 醌类成分的结构

Fig. 3 Structure skeleton of quinones

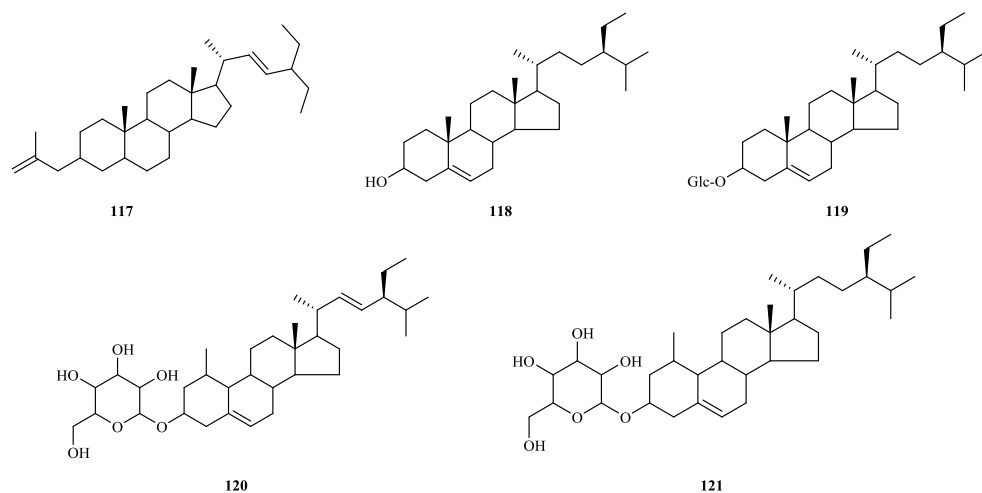


图 4 甾体类成分的结构

Fig. 4 Structure skeleton of steroids

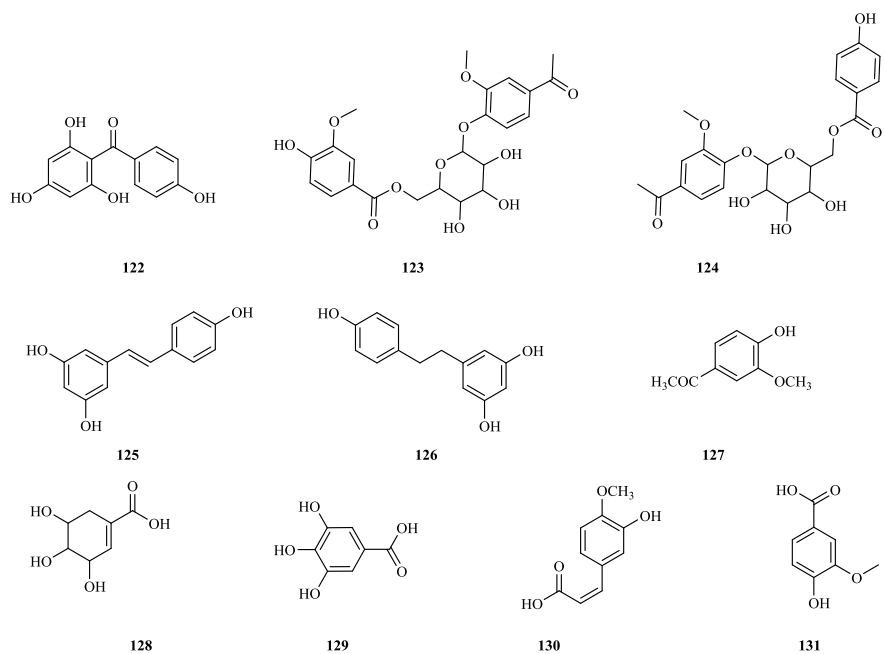


图 5 有机酸类成分的结构

Fig. 5 Structure skeleton of organic acids

10.8 g/kg 鸢尾黄素 (2) 比鸢尾苷 (1) 在体内的抗炎药效发挥更持久。汪天青^[57]对射干活性组分进行分子对接实验, 实验过程中发现射干药材主要是通过干预花生四烯酸环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 信号通路达到抗炎、止咳作用。卞娅等^[58]在实验中发现射干的根茎、叶片提取物的高、中、低浓度剂量 (2.37、1.19、0.60 g/kg) 组均对涂抹二甲苯 (0.02 mL) 小鼠耳肿胀有抑制作用, 证明了其具有一定的抗炎作用。刘雨娟等^[59]在研究射干对河西走廊地区沙尘所致大鼠慢性咽炎的保护作用时。通过实验发现射干可通过肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 受体介导的信号转导途径、下调核转录因子- κ (nuclear transcription factor- κ , NF- κ) 的表达水平, 阻断沙尘损伤咽部组织。

除了典型的异黄酮类成分外, 射干属植物中的一些其他成分同样具有抗炎活性。张玉奎等^[60]在射干叶中发现新成分芒果苷 (82), 可抑制肥大细胞介导的炎症反应, 同时减轻由花生四烯酸和佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯 (phorbol diester phorbol myristate acetate, PMA) 引起的小鼠耳浮肿。异丹叶大黄素、白藜芦醇 (125) 和茶叶花宁对 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LO) 和环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 有较强的抑制作用。综合分析, 射干中主要脂溶性成分^[61], 如鸢尾黄素 (2)、鸢尾苷 (1)、芒果苷 (82)、白藜芦醇 (125) 和茶叶花宁、异丹叶大黄素等均具有抗炎活性。

2.2 抗病毒作用

射干作为我国传统清热解毒类中药, 现代药理研究表明其具有抗病毒的药理作用。目前有研究发现^[62-63], 射干有效成分鸢尾苷 (1)、鸢尾黄素 (2)、野鸢尾苷 (6)、野鸢尾黄素 (7)、德鸢尾苷 (68)、次野鸢尾黄素 (69) 在组织细胞培养方法下对疱疹 I、呼吸道合胞病毒、柯萨奇 16、腺病毒 3 型、疱疹 II 及腺病毒 7 型等病毒具有抑制作用。向谈婷等^[64]采用实时定量 PCR 对禽传染性支气管炎病毒 N 基因 (infectious bronchitis virus-N, IBV-N) 和干扰素- β (interferon- β , IFN- β) mRNA 的表达量进行检测, 以及采用 Western blotting 法对 IBV-N 蛋白的表达量进行检测, 证明了射干乙醇提取物对禽传染性支气管炎病毒 (infectious bronchitis virus, IBV) 的体外抑制作用。射干中的野鸢尾黄素 (7) 在培养组织中可抗流感病毒^[65], 延迟柯萨奇病毒与埃可病

毒引起的细胞病变, 具有抗肺炎球菌活性。其对毛细血管通透性增高, 有抑制作用, 肉芽组织增生有治疗作用。

2.3 抗菌作用

张宏等^[66]采用体外及体内抑菌法, 对射干提取物进行了抑菌实验研究。体外实验结果表明射干提取物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、停乳链球菌、肺炎链球菌有抑制作用。体内实验结果表明, 射干提取物可明显降低金黄色葡萄球菌感染小鼠死亡率的作用 ($P < 0.05$)。秦文艳等^[67]进行了射干提取物体内体外抑菌作用的研究, 采用 2 倍稀释法检测射干提取物的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC), 发现射干提取物对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等体内体外所有菌株均有抑制作用。在体外抗耐多药结核菌试验中^[68]发现射干有较好的抑制耐多药菌生长的作用, 并且可在 1:4 稀释浓度的培养基中无细菌生长, 研究者猜测抗菌效果可能和鸢尾苷 (1) 有关。

2.4 抗氧化作用

众多研究表明, 黄酮类化合物具有抗自由基的作用^[69-71], 而射干较其它一些含有黄酮类化合物的中药, 其整体清除自由基能力更强。射干根茎中分离得到的异黄酮成分鸢尾苷 (1)、鸢尾黄素 (2)、野鸢尾黄素 (7)、5,6,7,3'-四羟基-8-甲氧基异黄酮 (37) 均具有清除自由基的作用, 其中鸢尾黄素 (2) 清除 H_2O_2 氧自由基的能力和活性都最强^[72]。

段丽红等^[73]选择氧自由基清除、羟基自由基清除、二苯代苦味肼基自由基清除、烷基自由基清除和抗油脂氧化作用等实验体系进行抗氧化活性的试验, 证明了纯化得到的鸢尾苷 (1) 有较显著的抗氧化作用。张业等^[74]研究证明射干种子的 80% 乙醇提取液对 2,2-二苯基-1-苦肼基自由基 (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) 的清除率最高。可能是因为强极性溶剂中更容易发生氢键效应, 导致自由基清除剂的活性降低。同时, 秦民坚等^[75]在通过生物化学发光法对射干的甲醇提取物和天然产物单体清除自由基的能力进行研究时发现, 检测射干类中药甲醇提取物及单体化合物清除 O_2^- 、 OH^+ 、 H_2O_2 的作用, 认为抗自由基的作用可能是射干类药物防治疾病的机制之一。射干中异丹叶大黄素的化学结构与白藜芦醇 (125) 相似, 能显著抑制各种氧化应激促进肝粒体、脑线粒体和突触体内二醛形成, 以

及阻止还原型谷胱甘肽水平下降和脂质过氧化反应, 增强脂质过氧化作用中过度微弱的化学发光, 减少 DNA 氧化损害。

2.5 雌性激素样作用

现代药理关于射干对于雌性激素样作用的研究较少。冯汉林等^[76]建立卵巢切除致大鼠骨质疏松症模型, 测定大鼠的骨矿密度 (bone mineral density, BMD), 骨矿含量 (bone mineral content, BMC), 血清钙、磷的水平和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, AKP) 活性, 发现射干总黄酮提取物和射干乙醇提取物能明显改善大鼠因雌激素缺乏引起的骨矿丢失, 提高 BMD、BMC, 改善骨骼力学性能。静脉注射射干提取物能抑制被切除卵巢小鼠的促性腺激素的释放促黄体生成激素 (luteinizing hormone, LH) 的分泌, 证明了射干具有雌性激素样作用。

2.6 抗肿瘤作用

射干属中的鸢尾苷 (1) 可通过调节肿瘤细胞的生物学特性从而发挥抗肿瘤的作用。研究者^[77]在探讨射干苷对卵巢癌 SK-OV-3 细胞的影响及其作用机制时, 发现鸢尾苷 (1) 发挥治疗卵巢癌的作用机制可能是通过影响磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶信号通路蛋白的活性, 从而阻碍细胞的增殖、侵袭和迁移抑制。在体外培养的人肺癌 H460 细胞下, 采用软琼脂集落形成法检测锚定非依赖性生长能力, 发现在显微镜下克隆数减少, Matrigel 穿膜法检测细胞侵袭能力检测出药物组能穿透人工基底膜的细胞数明显减少, 悬浮成球法检测肿瘤干细胞自我更新能力显示细胞球数目减少, 高浓度下无细胞数形成, 实时荧光定量 PCR 法检测细胞中微小 RNA-21 的表达水平。总结出了射干乙醇提取物可以有力抑制肺癌细胞的锚定非依赖性生长能力和侵袭能力, 显著下调了肺癌细胞中微小 RNA-21 的表达水平^[78-79]。熊玲凡^[80]研究鸢尾苷 (1) 对结肠癌 SW480 细胞的毒性作用以及其增殖、侵袭能力的影响。实验数据显示, 给药 48 h 后, 射干苷可以抑制 SW280 细胞的生长, 迁移以及克隆增长。Western blotting 实验显示, 鸢尾苷 (1) 可以通过上调 SW480 细胞凋亡相关蛋白 Bax (Bcl2-Associated X 的蛋白质, Bcl2-Associated X) 的表达水平, 下调 SW480 细胞增殖相关蛋白 clycin D1、c-myc 的表达水平起到抗肿瘤的作用。

2.7 其他作用

射干植物具有广泛的药理活性, 除以上药理作

用外, 还具有抗糖尿病, 降血糖作用^[81], 抗艾滋病病毒 (human immunodeficiency virus, HIV), 抗血栓, 抗过敏等药理作用。Jung 等^[82]发现射干中的异黄酮成分如鸢尾黄素 (2)、野鸢尾黄素 (7) 及其糖苷显示出强烈的醛糖还原酶抑制作用, 以 DL-甘油醛为底物, 将化合物作用于链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠, 能够显著抑制山梨糖在晶状体、坐骨神经和红细胞中的积蓄, 并且野鸢尾黄素 (7) 的抑制活性更强, 鸢尾黄素 (2) 能够预防和治疗糖尿病综合征。王小利等^[83]研究射干提取物在 HIV 潜伏再激活治疗中的应用, 通过中药植物粉碎, 用乙醇或乙醚水混合物提取, 渗漉, 浓缩, 发现其具有在制备抗 HIV 潜伏治疗药物上的应用的用途。有报道称^[84], 由于鸢尾黄素 (2) 可抑制花生四烯酸或胶原引起血小板聚集, 因而其可能是射干抗血栓的有效成分之一; 研究者发现卵清蛋白诱导的大鼠在鸢尾黄素 (2) 的干预下皮肤过敏的抑制率为 40%。

3 质量标志物的预测分析

射干所含化合物种类多样, 分布广泛, 但目前《中国药典》2020 年版仅对其中的野鸢尾黄素进行含量限定, 同许多中药材一样, 射干也存在着质控指标单一等问题。因此, 需要更能体现其专属性和整体价值的质量评价方法。中药质量标志物是刘昌孝院士^[85]提出的新概念, 是指存在于中药材和中药产品 (中药饮片、中药煎剂、中药提取物等) 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。通过文献分析, 基于中药质量标志物的核心概念, 对射干质量标志物进行预测, 有利于建立中药射干的质量控制办法。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

中药的有效成分多为其次生代谢产物, 不同植物具有不同遗传物质基础和生物合成途径, 因而可生成特异的次生代谢产物^[86]。近年研究表明, 植物次生代谢物质不仅具有广泛的生物活性, 而且它们在植物进化中起到不可或缺的作用, 具有广泛的生态学意义。射干来源于百合目鸢尾科射干属, 分布于全世界的热带、亚热带及温带地区。射干属分为 2 个组, 我国仅有 1 种, 其广布于全中国, 主要生于林缘或山坡草地, 大部分生于海拔较低的地方, 在西南山区, 海拔 2000~2200 m 处也可生长。

化学成分的可测性是中药 Q-Marker 的基本条件之一。射干含有多种化学成分,包括黄酮类、三萜类、挥发油等,其中异黄酮类成分在射干中的量较大,为其主要药效成分。《中国药典》2020 年版规定了射干中野鸢尾黄素的测定方法和限度要求。姜鸿等^[87]采用 UPLC 法对药材射干中 10 个成分鸢尾苷(1)、鸢尾黄素(2)、鸢尾甲苷 A、鸢尾甲苷 B、野鸢尾苷(6)、野鸢尾黄素(7)、鸢尾甲黄素 A(8)、鸢尾甲黄素 B(9)、次野鸢尾黄素(69)、白射干素(70)进行含量测定。该 10 个有效成分主要覆盖了射干主要成分异黄酮类。王晓月等^[88]采用 HPLC-VWD 法测定复方黄芩射干汤中 4 个异黄酮成分鸢尾苷(1)、野鸢尾苷(6)、鸢尾黄素(2)、次野鸢尾黄素(69)的含量。尤献民等^[89]建立 RP-HPLC 法同时测定射干药材中鸢尾苷(1)、鸢尾黄素(2)、野鸢尾苷(6)、野鸢尾黄素(7)、鸢尾甲黄素 A(8)、鸢尾甲黄素 B(9)、次野鸢尾黄素(69)、白射干素(70)、及芒果苷(82) 9 种成分的含量。孙朝荣等^[90]利用反相高效液相色谱法测定射干合剂中次野鸢尾黄素(69)含量。冯传卫等^[91]利用紫外分光光度法对射干中的总异黄酮的含量进行测定。综上所述,射干中黄酮类成分与其有效性密切相关,且能采用高效液相色谱法进行定量分析,可作为是其可能的主要药效物质基础,可作为其 Q-Marker。宜根据不同化学成分的差异,建立专属性测定方法,为质量评价标准的建立提供科学依据。

3.2 基于传统功效的 Q-Marker 预测分析

传统功效(功能主治)是对中药有效性的概括,也是临床用药的依据^[92]。射干始载于《神农本草经》,现收载于《中国药典》2020 年版中,具有祛痰利咽、消癥散结、清热解毒、消肿止痛的功效,临床常用于治疗感受风热或痰热壅盛引起的咽喉肿痛、痰涎壅盛等症,是中医治疗喉痹咽痛之要药。异黄酮类化合物是射干的主要有效成分类型。异黄酮类化合物属于植物雌激素类化合物,在治疗雌激素依赖性疾病、肿瘤、心血管疾病及神经退行性疾病等方面具有良好的效果,并具有抗过敏、抗炎、抗糖尿病及肝保护等^[93]作用。射干中的鸢尾苷(1)、鸢尾黄素(2)、染料木素(49)、白射干素(70)这几类与射干的传统功效相似^[58],是射干传统功效的主要药效物质基础,同时也是射干 Q-Marker 筛选的主要途径和重要依据。

3.3 基于传统药性的 Q-Marker 预测分析

药的性味归经是中药的基本属性,也是临床治法、遣药组方的重要依据,因此,也应作为 Q-Marker 确定的依据之一。《中国药典》2020 年版中记载,射干味苦、辛,性寒,微毒,归肺、肝经。苦味药的化学成分多以黄酮类、醌类、苷类、生物碱为物质基础,且三萜类化合物多味苦^[94];含有挥发油,各种苷类、生物碱等物质的药物则呈现为辛味。通过以上分析,射干中的三萜类、黄酮类和挥发油成分应作为其 Q-Marker 选择的重要参考依据。

3.4 基于不同配伍中表达组分的 Q-Marker 预测

临床用药一般以复方多见,根据不同的病症,配伍不同方剂药物以达到驱除疾病的目的。射干具有止咳化痰的功效,是中医治疗喉痹咽痛之要药。射干-麻黄来自《金匱要略》中的射干麻黄汤,射干-麻黄药对是寒温配伍的经典药对,在临床上广泛应用于支气管哮喘的治疗。射干中的野鸢尾黄素(7)具有改善气道炎症作用;麻黄具有宣肺平喘、发汗解表以及消肿利水的功效,麻黄总生物碱为麻黄的主要有效成分^[95],具有扩张支气管作用,其中麻黄碱含量最高。射干黄芩汤现临床用于治疗咳嗽,其作用机制推测为是通过干预花生四烯酸炎症通路中 COX-2 发挥抗气道炎症作用^[96],射干止咳的主要药效物质基础为白射干素(70),而黄芩抗炎主要药效物质基础^[97]为黄芩苷和黄芩素。2 味中药配伍的其目的就是增效^[98],发挥药效作用起着一定的促进作用。现代临床应用射干配伍治疗哮喘疾病时,应将其改善支气管成分作为方剂配伍 Q-Marker 的选择参考;在止咳镇痛时,应将止咳抗炎成分作为方剂配伍 Q-Marker 的选择参考。中药多以配伍形式应用于临床^[99],针对不同病症所选用不同的方剂配伍治疗,故选择不同的 Q-Marker 作为中药方剂配伍质控指标更具有现实意义。

3.5 基于不同产地和采收时期的 Q-Marker 预测分析

中药的产地、采收期是中药质量控制的源头环节,与药物有效成分含量密切相关。同一药材因受到不同产地生态环境和采收时期的影响,其有效成分的差异性也很大。张倩玉^[100]选择了河南、河北、湖北、湖南、安徽、贵州、四川 7 个省,对不同产地射干的活性成分进行对比研究,通过对射干苷等 10 个抗炎止咳活性成分单体进行测定的含量测定方法,发现湖南射干中抗炎止咳活性成分的总含量远远高于其他产地射干。湖南、湖北射干抗炎有效

成分鸢尾黄素(1)、鸢尾甲黄素 A(8)、鸢尾甲黄素 B(9)、野鸢尾黄素(7)含量显著大于其他产地;止咳有效成分野鸢尾黄素(7)、白射干素(70)含量,安徽射干与湖北射干最高,湖南射干最低。普冰清等^[101]建立了 HPLC 法测定二年生和三年生栽培射干春、秋季不同采收时间中 12 种黄酮类成分含量的动态变化,研究发现春季采收期二年生和三年生射干以 5 月上旬和中旬含量最高。秋季采收期,二年生射干中黄酮苷含量于 9 月末达到最高,黄酮苷元含量于 10 月初达到最高;三年生射干中黄酮苷和苷元含量均于 11 月初达到最高。综上所述,不同的采收期和产地对射干黄酮类成分的含量有显著影响,故为更好评价不同采收期和产地射干的质量,可将黄酮类成分作为其 Q-Marker 的重要来源。

3.6 基于药动学的 Q-Marker 预测分析

射干具有治疗流感及上呼吸道感染作用,主要效应成分为射干异黄酮类化合物。杨万军等^[102]研究麻黄与射干配伍对大鼠体内射干异黄酮类成分药动学的影响,建立了 UHPLC-MS/MS 方法测定血浆中射干异黄酮类成分鸢尾黄素(2)、野鸢尾黄素(7)及次野鸢尾黄素(69)的量,发现鸢尾黄素(2)和次野鸢尾黄素(69)在大鼠体内含量较高。有研究表明,在浊点萃取最优条件为 Triton X-114 浓度 5%,加入 0.3 mol/L 盐酸 50 μ L 调至酸性、平衡温度 50 $^{\circ}$ C,平衡时间 20 min 的基础上,发现给予射干提取物次野鸢尾黄素(69)后使气道炎症豚鼠血浆中升高的 LTB4 浓度得到显著回调^[103]。还有实验通过对 ig 鸢尾苷(1)和鸢尾黄素(2)研究其在大鼠体内的药动学。结果表明,鸢尾苷(1)及鸢尾黄素(2)的吸收较快以及达峰时间相同,但鸢尾黄素(2)的消除半衰期比鸢尾苷消除半衰期长,说明它在体内的药效有可能发挥得更持久^[104]。赵金明等^[105]在探讨射干提取物发挥止咳作用的药效动力学过程中,证实了含有鸢尾苷(1)、鸢尾黄素(2)、次野鸢尾黄素(69)的射干提取混合物在小鼠体内均呈一室模型特征,均具有明显的止咳效果,抑制咳嗽次数的作用强度及延长咳嗽潜伏期的作用强度随着剂量的增大而增强。依照分析可知,除了药典已列出的次野鸢尾黄素(69)外,鸢尾黄素(2)和野鸢尾黄素(7)可作为射干药材 Q-Marker 的主要选择。

4 结语

射干为我国传统中药,应用历史悠久,具有多方面的药理活性,疗效确切,还有新的药理作用,

如抗溃疡、射干与麻黄联用的射干麻黄汤在治疗咳嗽有良好的应用前景等。现行对射干的标准仅是药材中的异黄酮成分次野鸢尾黄素含量作为药材是否合格的指标,射干作为清热药发挥其功效与所含化学成分密不可分,其中的黄酮类成分次野鸢尾黄素为其抗炎、抗病毒疗效的主要物质基础。除以上射干还具有毒鱼活性的鸢尾醛型三萜类化合物等。中药中所含成分多种多样,单一指标成分难以表征中药复杂体系质量属性的完整性,仅以次野鸢尾黄素来作为射干质控指标与药效的关联性不够。

本文在系统综述射干化学成分和现代药理作用研究现状的基础上,以中药质量标志物新概念的理论为指导,根据射干的化学成分和药理作用、传统功效、性味、成分可测性、入血化学成分及配伍变化,对射干的中药质量标志物的预测和筛选进行了初步分析,其中以鸢尾苷(1)、鸢尾黄素(2)、野鸢尾黄素(7)、白射干素(70)、芒果苷(82)表现最为显著,可将这些化合物作为射干药材的潜在中药 Q-Marker,再进一步深入的考察探究。因此,为了更好地开发利用射干资源,有必要继续对其化学成分、药理作用、作用机制进行深入研究,并结合疾病发生的特点,多层次、多方位、多靶点深入探讨其作用机制和功效,注重将其化学成分研究和药理活性研究相结合,以阐明药效物质基础,为射干深入开发应用提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张艳阳,关琛,袁卉馥.射干现代研究进展浅析[J].农业科技通讯,2020(2):28-29.
- [2] 尹竹君,陈世龙,李莉,等.川射干的基础研究与临床转化应用[J].世界中医药,2020,15(2):200-207.
- [3] Liu E Y, Zheng Z X, Zheng B Z, et al. Tectorigenin, an isoflavone aglycone from the rhizome of *Belamcanda chinensis*, induces neuronal expression of erythropoietin via accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(6): 1329-1337.
- [4] Tian M, Zhang X, Zhu Y, et al. Global transcriptome analyses reveal differentially expressed genes of six organs and putative genes involved in (Iso)flavonoid biosynthesis in *Belamcanda chinensis* [J]. *Front Plant Sci*, 2018, 9: 1160.
- [5] Li S, Li S, Tang Y, et al. Ultrafiltration-LC-MS combined with semi-preparative HPLC for the simultaneous screening and isolation of lactate dehydrogenase inhibitors from *Belamcanda chinensis* [J]. *J Sep Sci*,

- 2016, 39(23): 4533-4543.
- [6] Chen Y J, Liang Z T, Zhu Y, *et al.* Tissue-specific metabolites profiling and quantitative analyses of flavonoids in the rhizome of *Belamcanda chinensis* by combining laser-microdissection with UHPLC-Q/TOF-MS and UHPLC-QqQ-MS [J]. *Talanta*, 2014, 130: 585-597.
- [7] Zhu Y, Pu B Q, Xie G Y, *et al.* Dynamic changes of flavonoids contents in the different parts of rhizome of *Belamcanda chinensis* during the thermal drying process [J]. *Mol Basel Switz*, 2014, 19(7): 10440-10454.
- [8] Jun H J, Hoang M H, Lee J W, *et al.* Iristectorigenin B isolated from *Belamcanda chinensis* is a liver X receptor modulator that increases ABCA1 and ABCG1 expression in macrophage RAW 264.7 cells [J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34(12): 2213-2221.
- [9] Zhang L, Wei K H, Xu J P, *et al.* *Belamcanda chinensis* (L.) DC-An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 1-13.
- [10] Gu J F, Wu W J, Huang M W, *et al.* Application of high-performance liquid chromatography coupled with linear ion trap quadrupole orbitrap mass spectrometry for qualitative and quantitative assessment of shejin-liyan granule supplements [J]. *Molecules*, 2018, 23(4): 884.
- [11] Zhang Y Y, Wang Q, Qi L W, *et al.* Characterization and determination of the major constituents in *Belamcanda Rhizoma* by HPLC-DAD-ESI-MS(n) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2): 304-314.
- [12] Liu W N, Luo J G, Kong L Y. Application of complexation high-speed counter-current chromatography in the separation of 5-hydroxyisoflavone isomers from *Belamcanda chinensis* (L.) DC [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(14): 1842-1848.
- [13] Woźniak D, Matkowski A. *Belamcanda chinensis* rhizome: A review of phytochemistry and bioactivity [J]. *Fitoterapia*, 2015, 107: 1-14.
- [14] Szandruk M, Merwid-Ląd A, Szeląg A. The impact of mangiferin from *Belamcanda chinensis* on experimental colitis in rats [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2): 571-581.
- [15] Moriyasu M, Igi Y, Ichimaru M, *et al.* New isoflavones from *belamcanda rhizoma* [J]. *J Nat Med*, 2007, 61(3): 329-333.
- [16] Zhang Y Y, Wang Q, Qi L W, *et al.* Characterization and determination of the major constituents in *Belamcanda Rhizoma* by HPLC-DAD-ESI-MS(n) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2): 304-314.
- [17] Liu M, Yang S, Jin L, *et al.* Chemical constituents of the ethyl acetate extract of *Belamcanda chinensis* (L.) DC roots and their antitumor activities [J]. *Molecules*, 2012, 17(5): 6156-6169.
- [18] Wei Y, Shu P, Hong J, *et al.* Qualitative and quantitative evaluation of phenolic compounds in *Iris dichotoma* Pall [J]. *Phytochem Anal*, 2012, 23(3): 197-207.
- [19] Li J, Ni G, Liu Y, *et al.* Iridal-type triterpenoids with a cyclopentane unit from the rhizomes of *Belamcanda chinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(7): 1759-1767.
- [20] Ha D T, Binh B T, Thu N T, *et al.* Four new compounds isolated from the aerial part of *Belamcanda chinensis* (L.) and their effect on vascular smooth muscle cell (VSMC) proliferation [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67(1): 41-46.
- [21] Jin L, Chen H S, Jin Y S, *et al.* Chemical constituents from *Belamcanda chinensis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(1/2): 89-94.
- [22] Kang S W, Kim M C, Kim C Y, *et al.* The rapid identification of isoflavonoids from *Belamcanda chinensis* by LC-NMR and LC-MS [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(10): 1452-1454.
- [23] Won S W, Eun H W. An isoflavone noririsflorentin from *Belamcanda chinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 33(4): 939-940.
- [24] Peng C, Liang Y, Wang X, *et al.* Preparative isolation and purification of flavonoids from the Chinese medicinal herb *Belamcanda* by high-speed countercurrent chromatography [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2009, 32(16): 2451-2461.
- [25] Jung S H, Lee Y S, Lee S, *et al.* Anti-angiogenic and anti-tumor activities of isoflavonoids from the rhizomes of *Belamcanda chinensis* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(7): 617-622.
- [26] Yamaki M, Kato T, Kashiwara M, *et al.* Isoflavones of *Belamcanda chinensis* [J]. *Planta Med*, 1990, 56(3): 335.
- [27] Feng C W, Shen G. Studies on chemical constituents of *Belamcanda chinensis* [J]. *Acad J Second Mil Med Univ*, 2010, 30(10): 1120-1122.
- [28] Moriyasu M, Igi Y, Ichimaru M, *et al.* New isoflavones from *belamcanda rhizoma* [J]. *J Nat Med*, 2007, 61(3): 329-333.
- [29] Moein M, Khan S, Ali Z, *et al.* Flavonoids from *Iris songarica* and their antioxidant and estrogenic activity [J]. *Planta Med*, 2008, 74(12): 1492-1495.
- [30] Xie G Y, Zhu Y, Shu P, *et al.* Phenolic metabolite profiles and antioxidants assay of three Iridaceae medicinal plants for traditional Chinese medicine “She-Gan” by on-line

- HPLC-DAD coupled with chemiluminescence (CL) and ESI-Q-TOF-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 98: 40-51.
- [31] Guo F, Wang X, Liu X. Protective effects of irigenin against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neurotoxicity through regulating the Keap1/Nrf2 pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(3): 1585-1596.
- [32] Lee S, Woo W S, Woo E H, *et al*. Isoflavonoids of *Belamcanda chinensis* [J]. *Saen Harkhoechi*, 1989, 20(4): 219-222.
- [33] Lee Y S, Kim S H, Kim J K, *et al*. Preparative isolation and purification of seven isoflavones from *Belamcanda chinensis* [J]. *Phytochem Anal*, 2011, 22(5): 468-473.
- [34] Lee J W, Lee C, Jin Q, *et al*. Chemical constituents from *Belamcanda chinensis* and their inhibitory effects on nitric oxide production in RAW 264.7 macrophage cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 991-997.
- [35] Li J, Ni G, Li L, *et al*. New iridal-type triterpenoid derivatives with cytotoxic activities from *Belamcanda chinensis* [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 83: 20-28.
- [36] Zhang C L, Wang Y, Liu Y F, *et al*. Iridal-type triterpenoids with neuroprotective activities from *Iris tectorum* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(2): 411-415.
- [37] Lee Y S, Kim S H, Kim J K, *et al*. Preparative isolation and purification of seven isoflavones from *Belamcanda chinensis* [J]. *Phytochem Anal*, 2011, 22(5): 468-473.
- [38] Song Z J, Xu X M, Deng W L, *et al*. A new dimeric iridal triterpenoid from *Belamcanda chinensis* with significant molluscicide activity [J]. *Org Lett*, 2011, 13(3): 462-465.
- [39] Liu M, Yang S, Jin L, *et al*. Chemical constituents of the ethyl acetate extract of *Belamcanda chinensis* (L.) DC roots and their antitumor activities [J]. *Molecules*, 2012, 17(5): 6156-6169.
- [40] 伍实花, 张国刚, 左甜甜, 等. 射干化学成分分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(10): 796-799.
- [41] Song Y Y, Miao J H, Qin F Y, *et al*. Belamchinanes A-D from *Belamcanda chinensis*: Triterpenoids with an unprecedented carbon skeleton and their activity against age-related renal fibrosis [J]. *Org Lett*, 2018, 20(17): 5506-5509.
- [42] Fukuyama Y, Okino J, Kodama M. Structures of belamcandols A and B isolated from the seed of *Belamcanda chinensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(7): 1877-1879.
- [43] Seki K, Haga K Z, Kaneko R. Belamcandonones A-D, dioxotetrahydrodibenzofurans from *Belamcanda chinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(3): 703-709.
- [44] 从仁怀. 大别山道地药材射干指纹图谱研究及主要药用成分分析 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.
- [45] 吉文亮, 秦民坚, 王峥涛. 射干的化学成分研究 (I) [J]. 中国药科大学学报, 2001, 32: 39-41.
- [46] Monthakantirat O, De-Eknamkul W, Umehara K, *et al*. Phenolic constituents of the rhizomes of the Thai medicinal plant *Belamcanda chinensis* with proliferative activity for two breast cancer cell lines [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(3): 361-364.
- [47] 张伟东, 王晓娟, 杨万军, 等. 射干的化学成分研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(6): 435-436.
- [48] 秦文艳, 赵金明, 齐越, 等. 射干提取物体内体外抑菌作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 147-150.
- [49] Zhou L X, Lin M. A new stilbene dimer: Shegansu B from *Belamcanda chinensis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2000, 2(3): 169-175.
- [50] Yu, Y., G., Wang, C. H., Liu, D, *et al*. Studies on fat soluble constituents from *Belamcanda chinensis* [J]. *Acta Pharm. Sin.* 1998, 18: 969-972.
- [51] 秦民坚, 王强, 徐珞珊, 等. 射干和鸢尾的挥发性成分 [J]. 植物资源与环境, 1997, 6: 2.
- [52] 段玉峰, 刘成德, 罗永红, 等. 中药及其水煎液中微量元素测定及浸出率初步研究 [J]. 中国药理学杂志, 1993, 28(7): 396-398.
- [53] 李欣妍, 尤献民, 邹桂欣, 等. 射干止咳有效成分白射干素提取优化 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1699-1701.
- [54] 李国信, 秦文艳, 齐越, 等. 射干提取物抗炎及镇痛药理实验研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(1): 3-4.
- [55] 朱竟赫, 赵金明, 秦文艳, 等. 白射干素对烟熏及感染后豚鼠止咳作用及血细胞因子的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2902-2904.
- [56] 李国信, 王光函, 姜鸿, 等. 射干提取物在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2052-2053.
- [57] 汪天青. 基于分子对接的射干抗气道炎症机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.
- [58] 卞娅, 刘孟生, 张丽媛, 等. 射干、鸢尾不同部位 6 种活性成分定量分析及抗炎作用初探 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(1): 119-122.
- [59] 刘雨娟, 王莉, 姚兰, 等. TNF- α 介导的 NF- κ B 通路在沙尘导致大鼠慢性咽炎中的作用及射干对其影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4254-4256.
- [60] 张良, 张玉奎, 戴荣继, 等. 射干叶中黄酮碳苷类化合物的药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(4): 728-730.
- [61] 韦永娜, 王伟鹏. 射干药理作用的现代研究进展 [J]. 黑龙江科技信息, 2011(19): 22.
- [62] 管仲莹, 李国信, 孟莉, 等. 射干有效成分体外抗病毒

- 实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1814-1816.
- [63] 徐倩. 射干不同有效成分体外抗病毒药效学作用分析 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(18): 9-10.
- [64] 向谈婷, 刘卫容, 方守国. 射干乙醇提取物抗 IBV 活性及调控 IFN- β 表达量作用 [J]. 中国动物传染病学报, 2019, 27(6): 99-102.
- [65] 周小虎. 射干、金银花、甘草雾化治疗慢性咽炎的药理分析 [J]. 光明中医, 2014, 29(4): 855-856.
- [66] 张宏, 甘雨, 乔敏, 等. 射干提取物抑菌实验研究 [J]. 实验动物科学, 2012, 29(2): 5-7.
- [67] 秦文艳, 赵金明, 齐越, 等. 射干提取物体内体外抑菌作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 147-150.
- [68] 刘菊秀, 李美月, 陈辉. 7 种中药抗耐多药结核分支杆菌的实验研究 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(26): 6.
- [69] Wang L, Zhang L, Kang WY *et al.* Studies on the antioxidant activity of Rutin scavenging DPPH by spectrophotometry and micro methods. Chinese Tradit Pat Med, 2009, 31: 1785-1787.
- [70] 张慧, 张云, 房燕茹, 等. 植物黄酮类化合物的药理活性研究进展 [J]. 石化技术, 2017, 24(6): 211.
- [71] 赵雪巍, 刘培玉, 刘丹, 等. 黄酮类化合物的构效关系研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3264-3271.
- [72] 秦民坚, 吉文亮, 刘峻, 等. 射干中异黄酮成分清除自由基的作用 [J]. 中草药, 2003, 34(7): 640-641.
- [73] 段丽红, 李仲秋, 吴正治, 等. 鸢尾苷抗氧化活性的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(12): 2046-2049.
- [74] 张业, 方毅林, 王凯, 等. 超声波提取射干种子皮及其清除自由基活性研究 [J]. 桂林师范高等专科学校学报, 2010, 24(2): 171-173.
- [75] 秦民坚, 刘俊, 吉文亮, 等. 生物化学发光法测定射干类中药清除自由基的作用 [J]. 药学实践杂志, 2000, 18(5): 304-306.
- [76] 冯汉林, 严启新. 射干提取物抗雌激素缺乏大鼠骨质疏松的研究 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 209-213.
- [77] 王丽娟, 史惠蓉. 射干苷对卵巢癌 SK-OV-3 细胞增殖迁移和侵袭的影响 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(7): 570-574.
- [78] 王振飞, 刘丽, 陈永霞, 等. 射干提取物抑制肺癌细胞恶性行为的研究 [J]. 国医论坛, 2018, 33(2): 57-59.
- [79] Wang J, Tang Y, Lv X, *et al.* Tectoridin inhibits osteoclastogenesis and bone loss in a murine model of ovariectomy-induced osteoporosis [J]. Exp Gerontol, 2020, 140: 111057.
- [80] 熊玲凡. 中药射干提取物射干苷抑制结肠癌细胞增殖及迁移作用的研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [81] Guo Y, Dai R, Deng Y, *et al.* Hypoglycemic activity of the extracts of *Belamcanda chinensis* leaves (BCLE) on KK-A^y mice [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 110: 449-455.
- [82] Jung S H, Lee Y S, Lee S, *et al.* Isoflavonoids from the rhizomes of *Belamcanda chinensis* and their effects on aldose reductase and sorbitol accumulation in streptozotocin induced diabetic rat tissues [J]. Arch Pharm Res, 2002, 25(3): 306-312.
- [83] 王小利, 杨怡姝, 曾毅, 等. 几种中药提取物在 HIV 潜伏再激活治疗中的应用: CN105079323B [P]. 2019-08-23.
- [84] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究(II)抗溃疡作用 [J]. 中药药理与临床, 1997(4): 1-5.
- [85] 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.
- [86] 谭世强, 马琳, 许永华, 等. 植物三萜类物质的生态学功能研究进展 [J]. 人参研究, 2015, 27(3): 36-38.
- [87] 姜鸿, 王光函, 辛旭阳, 等. UPLC 法测定射干药材中 10 个异黄酮类成分的含量 [J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3216-3220.
- [88] 王晓月, 鲁婧, 尹江涛, 等. HPLC 法同时测定黄芩射干汤中 8 种有效成分的含量 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 148-150.
- [89] 尤献民, 邹桂欣, 邸子真, 等. RP-HPLC 同时测定射干 9 种活性成分含量 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(1): 82-86.
- [90] 孙朝荣, 王廉文. 反相高效液相色谱法测定射干合剂中次野鸢尾黄素含量 [J]. 医药导报, 2016, 35(S1): 99-100.
- [91] 冯传卫, 沈刚, 赵卫权, 等. 中药射干中总异黄酮提取工艺的研究 [C]//中国医药教育协会成人教育委员会三届五次理事大会暨医药教育创新研究和慢病防治学术研讨会 [A] 西安: 中国医药教育协会成人教育委员会, 2012: 297-302.
- [92] 姜程曦, 张铁军, 陈常青, 等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 1-16.
- [93] 佟佳玲, 林森森. 对异黄酮类化合物药理作用的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(7): 36-37.
- [94] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [95] 黄玲, 王艳宁, 吴曙粤. 中药麻黄药理作用研究进展 [J]. 中外医疗, 2018, 37(7): 195-198.
- [96] 王晓月. 基于分子对接的黄芩射干汤抗炎机制和质量控制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.

- [97] 朱亚南, 杨七妹, 张硕, 等. 黄芩苷与黄芩素药理作用及机制研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 921-925.
- [98] 肖治均, 刘传鑫, 杨欣欣, 等. 雷公藤研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4752-4768.
- [99] 刘丽, 张笑敏, 许浚, 等. 吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2689-2702.
- [100] 张倩玉. 不同产地射干化学成分对比研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [101] 普冰清, 朱艳, 许方云, 等. 射干不同采收期黄酮类成分的动态变化规律 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(3): 212-215.
- [102] 杨万军, 张伟东, 王莹, 等. 射干麻黄配伍对射干异黄酮类成分在大鼠体内药代动力学的影响 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2094-2099.
- [103] 杨瑞, 邸子真, 吴怡, 等. 浊点萃取结合 UPLC-MS/MS 法测定气道炎症模型豚鼠灌胃射干提取物后血浆中 LTB₄ 的浓度 [J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2086-2090.
- [104] 李国信, 王光函, 姜鸿, 等. 射干提取物在大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2052-2053.
- [105] 赵金明, 齐越, 秦文艳, 等. 射干提取物止咳药效动力学研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 46-50.

[责任编辑 王文倩]