

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

秦贝贝¹, 贾泽菲¹, 王佳莉¹, 马琳¹, 张铁军², 胡静^{1*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

摘要: 马钱子 *Strychni Semen* 为我国传统有毒中药, 药用历史悠久、疗效显著, 其化学成分复杂多样, 主要包括生物碱、酚酸、萜类、甾体及苷类等, 对骨骼、神经、心血管系统均有显著的药理作用, 在镇痛、抗肿瘤方面药效显著。随着现代科学技术的发展与应用, 马钱子新的化学成分和药理活性不断被发现, 具有广阔的开发应用前景。以质量标志物(quality marker, Q-Marker)的理论为指导, 总结马钱子化学成分和药理作用的研究进展, 从亲缘关系、传统药性、药效、毒性、炮制、成分可测性和入血成分等方面对其 Q-Marker 进行预测分析, 为马钱子更加科学合理的质量评价体系建立及其进一步开发利用提供参考。

关键词: 马钱子; 质量标志物; 生物碱类; 酚酸类; 环烯醚萜类; 土的宁; 马钱子碱

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2022)18-5920-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.18.034

Research progress on chemical components and pharmacological effects of *Strychni Semen* and prediction and analysis of its quality markers

QIN Bei-bei¹, JIA Ze-fei¹, WANG Jia-li¹, MA Lin¹, ZHANG Tie-jun², HU Jing¹

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Maqianzi (*Strychni Semen*) is a poisonous traditional Chinese medicine with a long history and remarkable curative effect. Its chemical components are complex, including alkaloids, phenolic acids, terpenoids, steroids and glycosides, etc., which have shown significant pharmacological effects on bone, nervous and cardiovascular system, especially unique analgesia and anti-tumor effects. With the development and application of modern scientific research technology, new chemical constituents and pharmacological activities of *Strychni Semen* have been discovered constantly, which has a broad prospect of development and utilization. Based on the theory of quality marker (Q-Marker), this paper summarizes the chemical constituents and pharmacological activities of *Strychni Semen*, predicts and analyzes its Q-Marker from the aspects such as genetic relationship, traditional medicine property, efficacy, toxicity, processing, measurable components and blood components of *Strychni Semen*, with view to providing the references for establishing a more scientific and reasonable quality evaluation system of *Semen Strychni* and its further development and utilization.

Key words: *Strychni Semen*; quality marker (Q-marker); alkaloids; phenolic acids; iridoids; strychnine; brucine

马钱子为马钱科(Loganiaceae)马钱属 *Strychnos* L. 植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子, 又名番木鳖、苦实把豆儿、火失刻把都等, 主要分布于印度、越南、泰国、缅甸等, 我国台湾、福建、广东、海南、广西和云南等省有

少量栽培。马钱子始载于《本草纲目》, 其性温、味苦, 有大毒, 归肝、脾经, 具有通络止痛、散结消肿的功效, 临床用于跌打损伤、骨折肿痛、风湿顽痹、麻木瘫痪、痈疽疮毒、咽喉肿痛等^[1]。由于马钱子有剧毒, 临床需要炮制减毒后再使用, 《中

收稿日期: 2022-04-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81873083)

作者简介: 秦贝贝, 女, 硕士研究生。E-mail: 319006239@qq.com

*通信作者: 胡静, 副教授。E-mail: hjtju@163.com

国药典》2020 年版收载的马钱子炮制品有生马钱子、制马钱子和马钱子粉。马钱子素有“通络止痛马钱王”之称，在治疗风湿免疫性疾病、外伤遗留疼痛等方面疗效显著，因此为历代医家所推崇^[2]。近年来，随着对马钱子研究的不断深入，其应用也越来越广，并取得了良好效果^[3]，但其质量评价方法一直是制约其临床应用的关键问题。马钱子化学成分复杂多样，主要包括生物碱、酚酸、萜类、甾体及苷类等，对骨骼、神经系统、心血管系统等具有显著的药理作用，尤其在镇痛、抗肿瘤方面疗效显著。网络药理学研究表明，马钱子产生药理学作用是多成分、多靶点、多通路的协同作用的结果^[4]。然而，现行标准多以土的宁和马钱子碱作为其质量评价指标^[1]，这显然是不完善的。本文总结了马钱子化学成分和药理作用的研究进展，从亲缘关系、传统药性、药效、毒性、炮制差异、成分可测性和入血成分等角度对其质量标志物（quality marker, Q-Marker）进行预测分析，旨

在为马钱子更加科学合理的质量评价体系的建立提供科学依据。

1 化学成分

马钱子化学成分繁多复杂，目前已经从其生品、炮制品及原植物中检测到生物碱类、萜类、有机酸及甾体类等多种化学成分。

1.1 生物碱类

马钱子中含有丰富的生物碱类成分，占 1.5%~5.0%，主要包括土的宁（番木鳖碱）、马钱子碱、番木鳖次碱、伪土的宁、伪马钱子碱、异番木鳖碱、异马钱子碱等。前二者约占总生物碱的 80%，其中土的宁质量分数 40%~50%，马钱子碱质量分数 30%~40%，二者既是马钱子主要药效成分也是其毒性成分。马钱子生物碱基本是以土的宁为母核的，以吲哚类生物碱为主，分为伪型（pseudo-）、氮氧化物型（N-oxide-）、异型（iso-）、氮甲基型（N-Me-）等类型。目前已从马钱子中检测到的生物碱类化合物见表 1，母核结构见图 1。

表 1 马钱子中的生物碱类成分
Table 1 Alkaloids from *Strychni Semen*

序号	化合物	母核	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X	来源	文献
1	土的宁（strychnine）	A	H	H	H	H		N	种子	5
2	马钱子碱（brucine）	A	OCH ₃	OCH ₃	H	H		N	种子	5
3	土的宁氮氧化物（strychnine-N-oxide）	A	H	H	H	H		N-O	种子	5
4	马钱子碱氮氧化物（brucine-N-oxide）	A	OCH ₃	OCH ₃	H	H		N-O	种子	5
5	伪土的宁（pseudostrychnine）	A	H	H	H	OH		N	种子	5
6	伪马钱子碱（pseudobrucine）	A	OCH ₃	OCH ₃	H	OH		N	种子	6
7	2-羟基-3-甲氧基土的宁（2-hydroxy-3-methoxy-strychnine）	A	OH	OCH ₃	H	H		N	种子	6
8	α-可鲁勃林（α-colubrine）	A	H	OCH ₃	H	H		N	种子	7
9	β-可鲁勃林（β-colubrine）	A	OCH ₃	H	H	H		N	种子	7
10	16-羟基-α-可鲁勃林（16-hydroxy-α-colubrine）	A	H	OCH ₃	H	OH		N	种子	7
11	16-羟基-β-可鲁勃林（16-hydroxy-β-colubrine）	A	OCH ₃	H	H	OH		N	种子	7
12	4-羟基土的宁（4-hydroxy-strychnine）	A	H	H	OH	H		N	种子	8
13	4-羟基-3-甲氧基土的宁（4-hydroxy-3-methoxy-strychnine）	A	H	OCH ₃	OH	H		N	种子	8
14	2-羟基土的宁（2-hydroxy-strychnine）	A	OH	H	H	H		N	种子	9
15	3-甲氧基土的宁（3-methoxyhydroxy-strychnine）	A	H	OCH ₃	H	H		N	种子	9
16	4-甲氧基土的宁（4-methoxyhydroxy-strychnine）	A	H	H	OCH ₃	H		N	种子	9
17	2-甲氧基番木鳖碱氮氧化物（2-methoxyhydroxy-strychnine-N-oxide）	A	OCH ₃	H	H	H		N-O	种子	9

续表 1

序号	化合物	母核	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X	来源	文献
18	3-甲氧基番木鳖碱氮氧化物 (3-methoxyhydroxy-strychnine- <i>N</i> -oxide)	A	H	OCH ₃	H	H		<i>N</i> -O	种子	9
19	3-羟基番木鳖碱氮氧化物 (3-hydroxyl-strychnine- <i>N</i> -oxide)	A	H	OH	H	H		<i>N</i> -O	种子	9
20	β-colubrine-chloromethochloride	A	OCH ₃	H	H	H		<i>N</i> ⁺ -CH ₂ Cl	种子	10
21	α-colubrine-chloromethochloride	A	H	OCH ₃	H	H		<i>N</i> ⁺ -CH ₂ Cl	种子	10
22	4-羟基伪土的宁 (4-hydroxyl-pseudostrychnine)	A	H	H	OH	OH		<i>N</i>	种子	10
23	stryvomine	A	H	H	OH	OH		<i>N</i> -Me	种子	11
24	18- <i>O</i> -马钱子碱 (18-oxobrucine)	B	OCH ₃	OCH ₃	H				种子	11
25	18- <i>O</i> -伪土的宁 (18-oxopseudostrychnine)	B	H	H	OH				种子	11
26	异土的宁 (isostrychnine)	C	H	H	H	CH ₂ OH		<i>N</i>	种子	7
27	异马钱子碱 (isobrucine)	C	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OH		<i>N</i>	种子	5
28	异马钱子碱氮氧化物 (isobrucine- <i>N</i> -oxide)	C	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₂ OH		<i>N</i> -O	种子	5
29	异土的宁氮氧化物 (isostrychnine- <i>N</i> -oxide)	C	H	H	H	CH ₂ OH		<i>N</i> -O	种子	5
30	异伪番木鳖碱 (isopseudostrychnine)	C	H	H	OH	CH ₂ OH		<i>N</i>	种子	11
31	deoxy-isostrychnine-chloromethochloride	C	H	H	H	CH ₃		<i>N</i> ⁺ -CH ₂ Cl	种子	10
32	去氧异土的宁 (deoxy-isostrychnine)	C	H	H	H	CH ₃		<i>N</i>	种子	10
33	诺法生 (novacine)	D	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	<i>N</i> -Me	种子	5
34	依卡精 (icajine)	D	H	H	H	H	H	<i>N</i> -Me	种子	5
35	番木鳖次碱 (vomine)	D	H	H	OH	H	H	<i>N</i> -Me	种子	5
36	2-羟基-依卡精 (2-hydroxyl-icajine)	D	OH	H	H	H	H	<i>N</i> -Me	种子	11
37	3-羟基-依卡精 (3-hydroxyl-icajine)	D	H	OH	H	H	H	<i>N</i> -Me	种子	11
38	18-羟基-番木鳖次碱 (18-hydroxyl-vomine)	D	H	H	OH	H	OH	<i>N</i> -Me	种子	11
39	14-羟基-依卡精 (14-hydroxy-icajine)	D	H	H	H	OH	H	<i>N</i> -Me	种子	10
40	依卡精氮氧化物 (icajine- <i>N</i> -oxide)	D	H	H	H	H	H	<i>N</i> -O	种子	10
41	4- <i>N</i> -hydroxymethylstrychnidin-17-acetic acid	E	H	H					种子	11
42	10,11-dimethoxy-4- <i>N</i> -hydroxymethylstrychnidin-17-acetic acid	E	OCH ₃	OCH ₃					种子	11
43	prestrychnine	F							种子	8
44	原番木鳖碱 (protostrychnine)	G							种子	8
45	normacusine B	H							种子	8
46	stryvomine A	I							种子	10
47	stryvomine	J							种子	11
48	strychnochrysine	K							茎皮	12
49	<i>N</i> ^b -methyl-longicaudatine	L							茎皮	12
50	demethoxyguiaflavine	M						<i>N</i> ⁺ -Me	茎皮	12
51	strychnoflavine artefact	M						<i>N</i> ⁺ -Cl	茎皮	12
52	strychnoflavine	M						<i>N</i>	茎皮	12

1.2 萜类、甾体及苷类

Zhang 等^[13]从马钱子中分离得到 5 个环烯醚萜, 分别为 6'-*O*-乙酰基番木鳖苷酸 (6'-*O*-acetylloganic acid)、4'-*O*-乙酰基番木鳖苷酸 (4'-*O*-acetylloganic acid)、3'-*O*-乙酰基番木鳖苷酸 (3'-*O*-acetylloganic acid)、7'-*O*-乙酰基番木鳖苷酸 (7'-*O*-

acetylloganic acid)、马钱苷酸 (loganic acid)。从马钱子炮制品中分离得到 1 个环烯醚萜断氧化马钱子苷 (secoxyloganin)^[14]。从马钱子果实中分离得到 3 个环烯醚萜马钱苷 (loganin)^[15]、去氧马钱苷 (deoxyloganin)、酮基马钱苷 (ketologanin)^[16]。

此外, 马钱子中还有京尼平苷 (geniposide)^[17]、

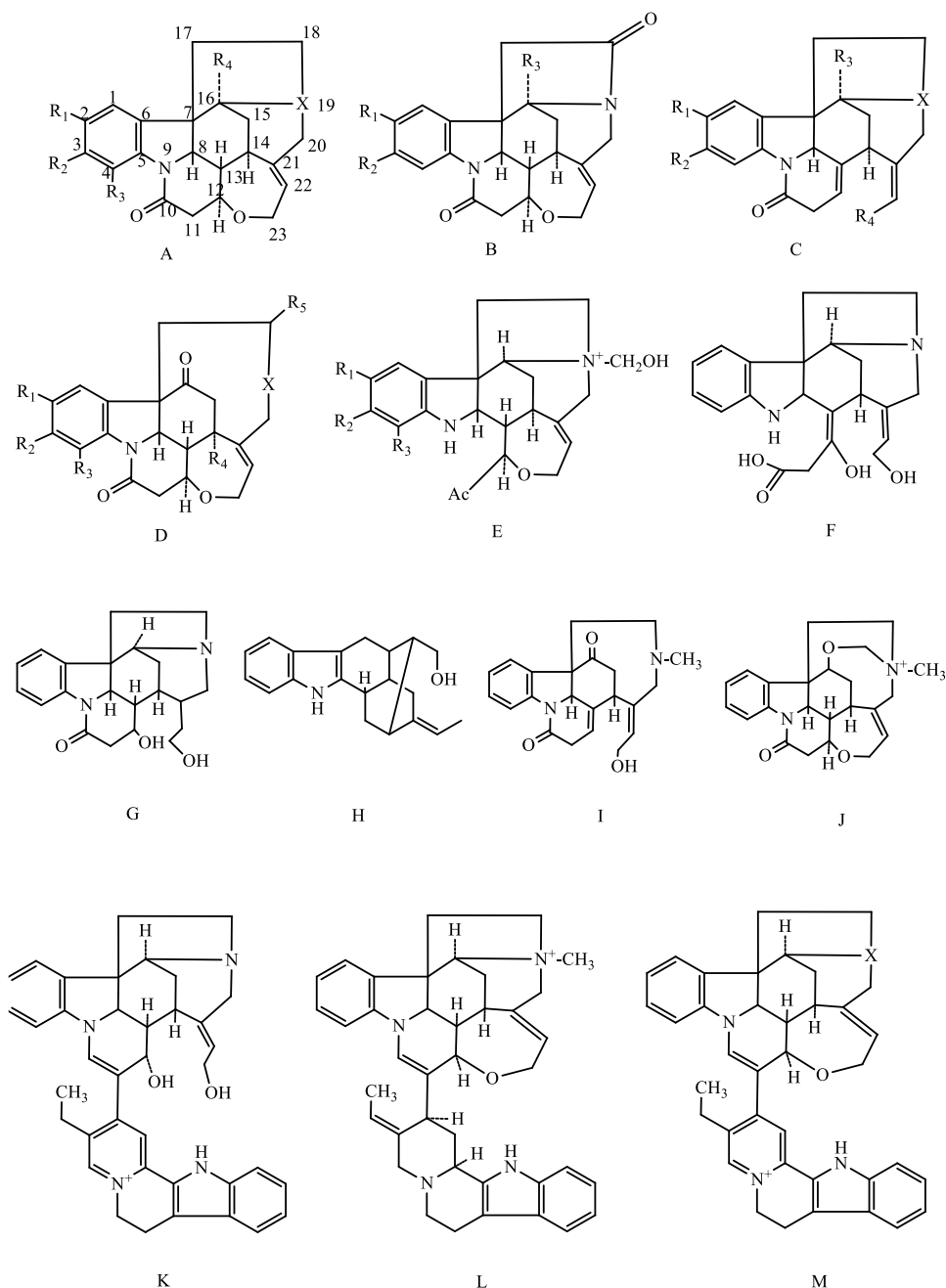


图 1 马钱中生物碱类成分母核结构

Fig. 1 Nucleus structures of alkaloids from *Strychni Semen*

毛柳苷 (salidroside)^[18]、 β -谷甾醇 (β -sitosterol)、 α -香树脂醇 (α -amyrin)、胡萝卜苷 (daucosterol)、熊果酸 (ursolic acid)^[19]等成分。马钱子炮制品分离得到熊果醇 (uvaol)、羽扇豆醇 (lupeol)^[18]、11-酮基- α -香树脂醇棕榈酸酯 (11-oxo- α -amyrin palmitate)、豆甾-7,22,25-三烯-3-醇 (stigmasta-7,22,25-triene-3-ol)^[14]。马钱果实中存在豆甾醇葡萄糖苷 (stigmasterol glucoside)、羊齿烯醇 (fernenol)^[15]。

1.3 其他类

刘艳萍^[19]首次从马钱子提取物中分离出阿魏酸 (ferulic acid)、肉桂酸 (cinnamic acid)、原儿茶酸 (protocatechuic acid)、水杨酸 (salicylic acid)、没食子酸 (gallic acid)、香草酸 (vanillic acid)、咖啡酸乙酯 (caffeic acid ethyl ester) 7 个有机酸类物质。秦伟瀚等^[18]在马钱子生品及油炸品中共检测到绿原酸 (chlorogenic acid)、对羟基苯乙酸 (hydroxyphenyl-

acetic acid)、儿茶酚 (catechol)、麦芽酚 (maltol)、油酸 (oleic acid)、2-羟基-二十四烷酸 (cerebronic acid)、奎尼酸 (quinic acid)、二高亚油酸 (dihomolinoleic acid)、5-*O*-咖啡酰莽草酸 (dattelic acid)、脑羟脂酸 (cerebronic acid) 等。从马钱子及其炮制品中还检测出硬脂酸 (stearic acid)、没食子酸乙酯 (gallic acid ethyl ester)、没食子酸甲酯 (gallic acid methyl ester)^[17]、咖啡酸 (caffeic acid)、对羟基苯甲酸 (*p*-hydroxybenzoic acid)^[14]。此外,从马钱子叶中还分离得到黄酮苷类化合物山柰酚-7-*O*-葡萄糖苷 (kaempferol-7-glucoside)、槲皮素-3-*O*-鼠李糖苷 (quercetin-3-*O*-rhamnoside)、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷 (kaempferol-3-*O*-rutinoside) 和芦丁 (rutin)^[20]。

2 药理作用

2.1 镇痛、抗炎

马钱子是传统镇痛中药,是中医治疗痹证的代表药物,对类风湿性关节炎、坐骨神经痛、骨质增生、痛风、腰肌劳损等疾病疗效显著^[21]。

研究发现,制马钱子对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀、醋酸腹腔刺激所致疼痛具有显著的抑制作用,并以醋炙马钱子镇痛作用最强^[22]。马钱子总生物碱和去土的宁的马钱子总碱均有显著的抗炎作用,能明显抑制大鼠足跖肿胀和肉芽组织增生,而非生物碱部分对上述炎症无影响^[23]。邓志军等^[4]采用网络药理学方法从马钱子中筛选出马钱子碱、原番木鳖碱、马钱子碱氮氧化物、土的宁氮氧化物、 β -可鲁勃林、 α -香树脂醇等 22 个镇痛活性成分以及与镇痛相关的毒蕈碱型胆碱受体 M2 (cholinergic receptor, muscarinic 2, CHRM2)、烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ (cholinergic receptor nicotinic alpha 7, CHRNA7)、5-羟色胺受体 2A (5-hydroxytryptamine receptor 2A, HTR2A)、5-羟色胺受体 2C (5-hydroxytryptamine receptor 2C, HTR2C) 等 26 个作用靶点和 Ca^{2+} 、环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G (cyclic guanosine monophosphate/protein kinase G, CGMP-PKG) 等 25 条信号通路,说明马钱子的镇痛作用是多成分-多靶点-多通路的协同作用模式。

马钱子碱和土的宁是马钱子中含量最高的生物碱类成分,其中马钱子碱有明显的镇痛作用,而土的宁的镇痛作用很弱,且毒性更强^[24]。马钱子碱还具有显著的抗炎作用,对二甲苯所致的小鼠耳肿胀和醋酸所致小鼠扭体反应均有明显的抑制作用^[25]。马钱子碱通过中枢和外周 2 种途径发挥镇痛作用,

其中枢镇痛作用与调节大脑神经递质多巴胺、脑肽啡和去甲肾上腺素的含量有关^[26-28]。同时,马钱子碱的外周镇痛作用与降低大鼠血浆中 6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ 、5-羟色胺和血栓素等炎症介质水平和抑制外周炎症组织前列腺素 E_2 释放相关。此外,马钱子碱的镇痛作用还和肾上腺素能受体、*L*-精氨酸-一氧化氮 (nitric oxide, NO) 通路和 Na^+ 、 K^+ 通道有关^[29-31]。

2.2 促进骨折愈合,修复关节软骨损伤

马钱子能够促进骨折愈合,刺激骨生长激素分泌和骨胶原基因的表达,促进钙盐沉积及骨痂形成,改善血液循环,增加血清碱性磷酸酶和微量元素水平^[31]。研究发现,马钱子能延缓膝关节炎的软骨退变、抑制软骨细胞的凋亡、改善软骨细胞的合成代谢^[32]。

马钱子生物碱具有修复膝关节炎软骨损伤的作用,其修复作用与抑制 NO 介导的软骨细胞凋亡、降低全血黏度、改善软骨细胞代谢,抑制关节软骨组织中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-9、MMP-13、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、 β -联蛋白的蛋白和 mRNA 表达,以及促进糖原合成酶激酶-3 β 的蛋白和 mRNA 表达水平有关。此外,抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路也是马钱子生物碱修复关节软骨损伤的作用机制之一^[33-34]。体内、外药理实验结果均证实,马钱子碱是马钱子修复膝关节软骨损伤的有效成分,能够促进软骨细胞的增殖,拮抗 NO 对软骨细胞的抑制作用^[35-36]。

2.3 对神经系统的作用

临床上马钱子用于治疗重症肌无力、面神经麻痹、周围神经病变、膀胱逼尿肌收缩无力、神经性疼痛等多种神经系统疾病,且疗效显著^[37]。

研究表明,马钱子生物碱能显著抑制大鼠海马神经前体细胞的分裂,对神经源性细胞具有敏感的选择性抑制作用^[38]。土的宁对整个中枢系统都有兴奋作用,首先兴奋脊髓的反射功能,其次兴奋延髓的呼吸中枢和血管运动中枢,并提高大脑皮质感觉中枢的功能^[39]。土的宁对多巴胺能神经元退行性损伤具有保护作用,能显著增加 1-甲基-4-苯基吡啶离子和谷氨酸诱导的神经元退行性损伤神经树突的数量^[40]。马钱子碱能透过血脑屏障,进入中枢神经系统产生作用,并能迅速并可逆地阻断大鼠海马神经元的 Na^+ 通道,且呈剂量相关性^[41]。

2.4 对心血管系统的作用

临床上,马钱子常被作为活血化瘀药使用,研

究表明马钱子碱及其氮氧化物的抗血栓作用与阿司匹林类似,能够显著抑制由二磷酸腺苷和胶原引起的血小板聚集,马钱子碱有明显的蓄积毒性,而马钱子碱氮氧化物未显示毒性^[42]。在高脂血症动物模型中,马钱苷可显著降低小鼠血清中的三酰甘油和总胆固醇水平,抑制脂滴生成,抑制动脉粥样硬化的发生^[43]。马钱子碱、土的宁还能通过下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 和上皮细胞激酶 A2 的表达来抑制炎症反应^[44-45]。

马钱子生物碱具有抗心律失常的作用,其作用机制与其阻滞心肌细胞 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 通道电流有关^[41,45]。Nav1.5 通道蛋白主要表达于心肌外周,参与心脏细胞动作电位的形成和电冲动的传导,土的宁和依卡精对该通道慢灭活的影响是其治疗心律失常的潜在优势^[46]。异马钱子碱及其氮氧化物对心肌细胞具有保护作用,能抵消黄嘌呤及其氧化酶对心肌细胞肌丝和线粒体的破坏作用,激动 T、L、B 型钙通道,增加心肌细胞的开放率^[47]。

2.5 抗肿瘤

中医认为,肿瘤多为阴毒之邪结于内所致,马钱子善入经络,能攻坚蚀疮、破癖散结、消肿止痛,是“以毒攻毒”治疗恶性肿瘤的常用药物。马钱子水提物可明显减轻乳腺癌骨转移小鼠的疼痛,增加骨矿物质密度,减轻骨质损伤^[48]。马钱子水提物金纳米粒子还具有抗胆管癌作用,能够影响胆管肝细胞 KMCH-1 固有凋亡基因的表达^[49]。

马钱子碱对乳腺癌、肝癌、结肠癌、胃癌等均有显著的抑制作用,其抗肿瘤机制包括抑制肿瘤生长、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转肿瘤细胞耐药性,同时上调抑制肿瘤生长和转移细胞因子的表达^[50-53]。马钱子碱可显著抑制乳腺癌移植瘤细胞增殖,对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系形成血管生成拟态具有抑制作用,其诱导乳腺癌细胞凋亡机制与血管生成拟态标志蛋白水平下降、促凋亡基因蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Cysteine aspartate protease-3, Caspase-3)表达明显增高,抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达水平明显降低有关^[54-55]。研究发现,马钱子碱经皮给药能抑制乳腺癌骨转移瘤的生长,减轻骨损伤,其机制与调控 VEGF、环氧合酶-2 相关蛋白的表达有关^[56]。马钱子碱治疗多发性骨髓瘤的效果优于

硼替佐米,可抑制破骨细胞分化和促进成骨细胞生成^[57]。马钱子碱能诱导结肠癌细胞凋亡,其诱导机制包括降低细胞线粒体膜电位、抑制 IL-6/信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路和 Wnt/ β -连环蛋白信号通路^[58-60]。

此外,土的宁、伪土的宁对结肠癌细胞增殖具有靶向抑制作用,可促进结肠癌细胞凋亡,降低线粒体膜电位和调节 p53、Bcl-2 蛋白的表达^[61-62]。马钱苷可减轻顺铂引起的急性肾损伤,抑制细胞外蛋白激酶活性,有望成为铂类药物肿瘤治疗的辅助药物^[63]。

3 马钱子 Q-Marker 的预测分析

针对目前中药质量控制和质量标准评价体系中存在的问题,刘昌孝院士^[64]于 2016 年提出中药 Q-Marker 的新概念,明确指出中药 Q-Marker 应满足的基本条件:(1)是中药材和中药产品中固有的或加工制备过程中形成的次生代谢产物;(2)源于中药材,与中药的功能属性密切相关,且具有明确的化学结构;(3)可以进行定性、定量分析;(4)根据中医配伍的君药首选原则,兼顾“臣、佐、使”药的代表性物质。《中国药典》2020 年版规定生马钱子和制马钱子中土的宁的质量分数为 1.20%~2.20%,马钱子碱的质量分数不得少于 0.80%;马钱子粉中土的宁的质量分数为 0.78%~0.82%,马钱子碱的质量分数不得少于 0.50%。马钱子含多种类型的化学成分,环境和人为因素会导致其化学成分种类及含量产生变化,而《中国药典》2020 年版中关于马钱子及其炮制品的化学成分质量评价指标仅有土的宁和马钱子碱,这难以全面评价马钱子质量。因此,通过整理文献资料对马钱子 Q-Marker 进行预测分析,建立更加科学完善且具有专属性的马钱子质量评价体系十分必要。

3.1 基于植物亲缘关系和专属性的 Q-Marker 分析

马钱属植物全球约 190 种,广泛分布于全世界热带及亚热带地区,是马钱科第一大属,我国产 10 种、2 变种,分布于西南、南及东南部地区^[65]。目前,从马钱属植物中分离出的成分的中,生物碱类成分在马钱属中具有广泛的植物分布、丰富的化学结构类型以及镇痛、抗炎、抗血栓、抗肿瘤等多种药理活性。生物碱是马钱属植物最主要的次生代谢产物,主要包括单萜吲哚、二氢吲哚、叔胺碱、 β -卡波林等类型,马钱子生物碱以单萜和二氢吲哚型为

主,可作为其 Q-Marker 选择的参考依据^[66]。此外,马钱子中硬脂酸、没食子酸乙酯、没食子酸甲酯、咖啡酸、对羟基苯甲酸等酚酸类成分及 6'-O-乙酰基番木鳖苷酸、4'-O-乙酰基番木鳖苷酸、3'-O-乙酰基番木鳖苷酸等环烯醚萜类成分首次从马钱属植物得到,也可考虑作为马钱子 Q-Marker 选择的参考依据^[13-14,17]。

3.2 基于药性的 Q-Marker 分析

中药药性是我国历代医家经过长期医疗实践的经验总结,是与中药功效相关的药物属性,取决于中药的物质基础,可作为确定中药 Q-Marker 的依据之一。五味既是中药功效发挥的物质基础,也是中药毒性的物质基础。中医理论认为,苦为阴,有沉降之性,苦味药往往具有能泄、能燥、能坚、能下的功效^[67]。研究表明,生物碱和苷类是形成中药苦味的主要成分,且常与苦味药的药理活性密切相关^[68]。马钱子味苦,有毒,生物碱类成分既是马钱子的主要活性成分也是其毒性成分。马钱子归肝经,对有毒中药的统计结果发现,其中以归肝经的药物数量最多,而这些药物镇痛、抗炎、抗菌的活性成分多以有机酸、萜类、黄酮类为主^[69-70]。因此,可将马钱子中生物碱类、环烯醚萜类、三萜类、苷类和有机酸类成分作为表达其性味的物质基础和 Q-Marker 选择的重要参考依据。

3.3 基于药效的 Q-Marker 分析

马钱子具有通络止痛、散结消肿的功效,临床用于跌打损伤、麻木瘫痪、咽喉肿痛、风湿、顽痹、骨折、肿痛、痈疽、疮毒等。此外,马钱子还用于治疗恶性肿瘤、心血管疾病等。研究表明,马钱子具有广泛的药理作用,包括镇痛、抗炎、兴奋神经中枢、神经保护、抗肿瘤、修复软骨损伤、促进骨折愈合、抗血栓、抗心律失常等。物质基础决定中药功效,马钱子所含的化学成分是其发挥药效的物质基础。

马钱子镇痛作用是多成分、多靶点、多通路协同作用的结果,其镇痛活性成分包括马钱子碱、 α -香树脂醇、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、伪番木鳖碱、 β -可鲁勃林、原番木鳖碱、normacusine B 等^[4]。马钱子碱不仅是马钱子镇痛的主要有效成分,还具有抗炎、抗肿瘤、抗血栓、抗心律失常、保护心肌细胞等多种药理活性。网络药理学研究发现, α -香树脂醇对应的潜在镇痛靶点达 53 个,并能够显著抑制醋酸引起的小鼠内脏疼痛^[71],可能是马

钱子发挥镇痛作用的另一重要成分。马钱子生物碱还具有促进骨折愈合、修复关节软骨损伤的作用^[31],这些成分符合马钱子“通络止痛、散结消肿”的传统功效。

此外,马钱子碱、土的宁、伪马钱子碱、伪土的宁、异马钱子碱、16-甲氧基土的宁等生物碱类成分对结肠癌、胃癌、乳腺癌、肝癌等有显著的抑制作用^[72]。马钱子炮制品中 7 个生物碱成分在人源肠 Caco-2 细胞单层模型中的吸收特性研究表明,马钱子生物碱可以通过小肠上皮细胞被动吸收进入体内,其中土的宁、马钱子碱、 β -可鲁勃林、伪土的宁、依卡精属于吸收良好的化合物,土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物属于中等吸收的化合物,这为马钱子有效成分的确定提供肠吸收方面的依据^[73]。马钱苷、马苷酸等环烯醚萜类成分具有抗肿瘤、抗炎^[74-75]、抗帕金森病^[76]、抗抑郁、抑制氧化应激反应和炎症因子释放^[77]、清除自由基^[78]等多种药理作用。毛柳苷对心血管系统和中枢神经系统均有药理活性,具有的神经保护作用有助于改善认知功能,能够抗阿尔茨海默病、抗帕金森病、抗外伤性脑损伤^[79]、抗癌、抗炎、抗氧化、抗病毒、抗骨质疏松^[80]等。此外,绿原酸、咖啡酸等酚酸类成分也具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗癌、透过血脑屏障、保护脑神经^[81]等作用。因此,可将马钱子中马钱子碱、土的宁、 β -可鲁勃林、依卡精、马钱子碱氮氧化物、土的宁氮氧化物、异马钱子碱、伪马钱子碱、伪土的宁、原番木鳖碱、normacusine B、16-甲氧基土的宁、 α -香树脂醇、马钱苷、马苷酸、毛柳苷、绿原酸、咖啡酸等成分作为表征其功效的 Q-Marker 选择的重要依据。

3.4 基于化学成分可测性的 Q-Marker 分析

化学成分可测性是确定 Q-Marker 的原则之一,要求 Q-Marker 在满足有效、传递与溯源的条件下,还需具备一定含量、定量测定方法和体内暴露量以及专属性含量测定方法等条件^[82]。《中国药典》2020 年版仅规定了马钱子中土的宁和马钱子碱的含量测定方法及其限度要求。

潘自皓等^[83]采用高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 同时测定了马钱子提取物中马钱子碱、土的宁、马钱子碱氮氧化物、土的宁氮氧化物和番木鳖次碱 5 个成分的含量。Tang 等^[84]采用 HPLC-二极管阵列检测器 (HPLC-DAD) 同时测定了马钱子中的绿原酸、马

钱苷、马钱子碱、土的宁、马钱子碱氮氧化物和土的宁氮氧化物 6 个成分的含量,并首次将绿原酸和马钱苷作为马钱子质量控制的指标成分。张加余等^[85]采用 HPLC-电喷雾离子化串联质谱联用技术从马钱子中鉴定了 18 个生物碱成分,其中土的宁型 8 个、伪型 2 个、氮氧化物型 5 个、氮甲基型 3 个,包括马钱子碱、土的宁、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、伪土的宁、伪马钱子碱、甲基伪土的宁、甲基伪马钱子碱、4-羟基土的宁、2-羟基土的宁、2-羟基-3-甲氧基番木鳖碱、3-甲氧基番木鳖碱、4-甲氧基番木鳖碱、2-甲氧基番木鳖氮氧化物、3-羟基番木鳖氮氧化物、3-甲氧基番木鳖氮氧化物、 β -可鲁勃林、番木鳖次碱。刘玉杰等^[86]采用超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)在马钱子中鉴定了土的宁、马钱子碱、异土的宁、土的宁氮氧化物、异马钱子碱氮氧化物、伪土的宁、伪马钱子碱、绿原酸、甲基伪土的宁、番木鳖次碱、

甲氧基番木鳖碱、羟基土的宁、 β -可鲁勃林 13 个成分。Tian 等^[87]采用高效液相色谱-电喷雾电离-飞行时间质谱鉴定了砂烫马钱子中的土的宁、马钱子碱及 24 个二氢吡啶类生物碱成分,包括异马钱子碱、依卡精、19-*N*-甲基土的宁、 β (α)-可鲁勃林、羟基土的宁、诺法生、番木鳖次碱等。闫静等^[88]应用 ESI-MS/MS 建立了区分马钱子中土的宁、异土的宁、16-羟基- α -可鲁勃林、4-羟基依卡精微量同分异构体的方法。秦伟瀚等^[89]利用超高效液相色谱-四级杆串联飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)对砂烫马钱子主要化学成分进行定性研究,鉴定了生物碱、脂肪酸酯、糖苷和甾醇类 24 个成分,其中 12 个为生物碱,包括土的宁、马钱子碱、马钱子碱氮氧化物、伪番木鳖碱、18-*O*-伪马钱子碱、8-*O*-马钱子碱等,5 个生物碱为马钱子中首次报道,还发现了 3 个糖苷类新化合物。马钱子化学成分的含量测定方法见表 2。

表 2 马钱子化学成分的含量测定方法

Table 2 Determination of components of *Strychni Semen* by different methods

测定方法	化学成分	文献
HPLC	土的宁、马钱子碱	90
HPLC	土的宁、马钱子碱氮氧化物	91
HPLC	土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物	92
HPLC	土的宁、马钱子碱、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物	93
HPLC	土的宁、马钱子碱、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、番木鳖次碱	83
HPLC-DAD	土的宁、马钱子碱、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、绿原酸、马钱苷	84
HPLC-DAD-MS	土的宁、马钱子碱、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、诺法生、番木鳖次碱、羟基土的宁、 α -可鲁勃林、 β -可鲁勃林、19- <i>N</i> -甲基土的宁、2,3-二甲氧基-19- <i>N</i> -甲基土的宁	94
UPLC-MS	土的宁、马钱子碱	95
UPLC-MS/MS	异土的宁、土的宁氮氧化物、异马钱子碱氮氧化物、伪土的宁、伪马钱子碱	86
毛细管区带电泳	土的宁、马钱子碱、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物	96
毛细管区带电泳	土的宁、马钱子碱	97
薄层色谱	土的宁、马钱子碱、异土的宁、异马钱子碱、异土的宁氮氧化物、异马钱子碱氮氧化物	98
比色法	总生物碱	99
原子荧光法	锌、铬、铜、铍、镉、钒、镍、钴、钡、锶、锂、钠、铁、氟、氯、溴、碘、钼、钨、铅、钙、锰、镁、钾、硅、铝、钛、磷、砷、锑、铋、汞、硒	100

因此,基于化学成分可测性可以将马钱子碱、土的宁、马钱子碱氮氧化物、土的宁氮氧化物、番木鳖次碱、绿原酸、马钱苷、诺法生、羟基土的宁、 α -可鲁勃林、 β -可鲁勃林、19-*N*-甲基土的宁、2,3-二甲氧基-19-*N*-甲基土的宁、伪马钱子碱、伪土的宁、异土的宁、异马钱子碱、异马钱子碱氮氧化物、异

土的宁氮氧化物作为马钱子的候选 Q-Marker。

3.5 基于毒性和炮制前后差异的 Q-Marker 分析

马钱子有大毒,研究表明,生物碱是马钱子致肾损伤的主要毒性部位,主要指标成分包括土的宁、马钱子碱、番木鳖次碱、诺法生^[101]。此外,马钱子生物碱还具有明显的神经毒性^[102]。土的宁和马钱子

碱既是马钱子的主要活性成分，也是其毒性成分。马钱子碱可竞争性插入 DNA 双螺旋结构，与磷酸基团发生静电相互作用，造成 DNA 损伤^[103]。土的宁和马钱子碱的肝、肾毒性具有时间和剂量相关性，且土的宁毒性更大^[104]。成人口服土的宁 5~10 mg 即致中毒，30~100 mg 可致死亡，且其治疗和中毒剂量接近^[105]。

中药炮制是根据中医药理论，依照辨证施治用药的需要和药物自身的性质，以及调剂、制剂不同要求所采取的一项制药技术。炮制方法是中医用药的特点，对中药性能和功效均有重要影响，炮制方法与中药药效、毒性和化学成分之间存在关联性。由于马钱子有剧毒，限制了其临床应用，一般需炮制后再使用。传统中药理论认为，炮制能够降低马钱子的毒性，同时便于制剂和粉碎^[106-107]。目前，马钱子常用的炮制方法主要有砂烫、醋炙、油炸法等。研究表明，炮制不仅降低了马钱子的毒性，而且扩大了其在临床上的应用^[86,108]。

Cai 等^[109]从砂烫马钱子分离得到了 4 个新的生物碱成分，分别为异马钱子碱、异马钱子碱氮氧化物、异土的宁氮氧化物和 2-羟基-3-甲氧基土的宁。马恩耀等^[110]建立了马钱子醋炙前后的 HPLC 指纹图谱，确定了生品和炮制品的 16 个共有峰，证实醋炙使马钱子中的某些生物碱含量降低，并转化成其他成分。李俊松等^[111]建立了马钱子炮制前后 HPLC 指纹图谱，归纳出马钱子药材 18 个共有峰、制马钱子 21 个共有峰，证实马钱子砂烫后土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物含量增加。采用 UPLC-MS/MS 对生、砂烫马钱子的成分进行比较，发现砂烫后马钱子中新产生或含量增加的成分分别为土的宁氮氧化物、异土的宁和异马钱子碱氮氧化物，同时含量减少或消失的成分为伪土的宁、伪马钱子碱^[86]。Jiang 等^[94]首次采用 HPLC-DAD-MS 分析了马钱子生品和砂烫品中土的宁、马钱子碱以及 10 种二氢吲哚类生物碱的相对含量，发现砂烫后马钱子中土的宁、马钱子碱、诺法生、番木鳖次碱的含量均下降，而土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、 α -可鲁勃林、 β -可鲁勃林、羟基土的宁、19-*N*-甲基土的宁和 2,3-二甲氧基-19-*N*-甲基土的宁相对含量增加，其中 19-*N*-甲基土的宁、2,3-二甲氧基-19-*N*-甲基土的宁相对含量增加幅度最大。油炸马钱子中土的宁、马钱子碱的含量显著降低，而异土的宁、异马钱子碱、异土的宁氮氧化物、异马钱子碱氮氧化物的含量则明显增加^[98]。秦

伟瀚等^[18]利用 UPLC-Q-TOF-MS 对油炸及生品马钱子主要成分进行了研究，结果显示油炸前后差异最显著成分是生物碱类和有机酸类成分。番木鳖次碱和马钱苷仅在生品中检测到，而阿魏酸和羽扇豆醇仅在油炸品中发现。此外，采用原子荧光法对马钱子砂烫前后的元素进行了分析，结果显示砂烫后马钱子中的汞元素降低了 200 倍，而锌、锰、铁、钙、磷均增加。有益元素的增加和有害元素的减少为马钱子炮制的科学性提供了更多依据^[100]。

马钱子经过炮制后，含量降低或消失的成分包括土的宁、马钱子碱、番木鳖次碱、诺法生、伪土的宁、伪马钱子碱、马钱苷、汞等；含量增加或新产生的成分包括土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、异土的宁、异马钱子碱、异土的宁氮氧化物、异马钱子碱氮氧化物、2-羟基-3-甲氧基土的宁、 α -可鲁勃林、 β -可鲁勃林、羟基土的宁、19-*N*-甲基土的宁、2,3-二甲氧基-19-*N*-甲基土的宁、阿魏酸、羽扇豆醇、锌、锰、铁、钙、磷等。生物碱既是马钱子的主要活性成分也是毒性成分，炮制后马钱子中土的宁、马钱子碱、番木鳖次碱和诺法生等有毒成分的含量降低，从而毒性降低，同时马钱子碱和土的宁等会转化为氮氧化物，而氮氧化物的毒性远低于其原型，且具有较好的生物活性。这些变化是马钱子炮制后减毒存效的物质基础。因此，基于毒性和炮制前后的差异，上述成分可以考虑作为马钱子 Q-Marker 选择的重要参考依据。

3.6 基于入血成分的 Q-Marker 分析

中药化学成分复杂多样，必须吸收入血并在体内达到一定血药浓度才可以发挥药效。通过原型成分-代谢产物-靶点-通路对其药效作用方式进行分析，并与入血成分的组织分布和疾病部位相结合，是筛选中药 Q-Marker 的重要标准^[112]。Liu 等^[113]采用 UPLC-MS/MS 建立了同时测定小鼠血浆中土的宁和马钱子碱的方法。Lin 等^[114]采用 LC-MS/MS 对大鼠血浆中马钱子生物碱成分的药动学参数进行比较，发现土的宁、马钱子碱的体内吸收受马钱子中其他生物碱的影响。此外，采用反相高效液相色谱（RP-HPLC）和浊点萃取-HPLC 法建立了人和大鼠血浆中土的宁、马钱子碱及其主要代谢物土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物含量测定方法^[115-116]。Chen 等^[117]利用液相色谱-电喷雾电离-离子阱质谱（LC-ESI-ITMS）建立了快速同时测定大鼠肝脏中上述 4 个生物碱的方法。此外，张敏等^[118]利用 HPLC-

紫外分光光度(UV)-MS 建立了大鼠血浆中土的宁、马钱子碱、3-甲氧基土的宁的测定方法。

因此,基于马钱子原型成分到血中移行成分的分析,土的宁、马钱子碱、土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、3-甲氧基土的宁等可以考虑作为马钱子 Q-Marker 选择的重要参考依据。

4 结语

马钱子药用历史悠久,疗效独特、显著,拥有广阔的开发利用前景,同时其毒性剧烈,治疗窗窄,使其临床应用受到一定限制。因此,建立科学、合

理、系统的马钱子质量评价体系,对提高其质量标准 and 保证临床用药的安全、有效具有深远意义。中药所含化学成分是其药效和毒性作用的物质基础,马钱子化学成分复杂多样,其品质与产地、采收、炮制等多种因素相关,而传统测定指标较为单一,难以体现并确保马钱子的整体质量。本文对马钱子化学成分和药理作用进行总结,并在此基础上以中药 Q-Marker 的理论为指导,从亲缘、传统药性、功效、毒性、炮制、化学成分可测性和入血成分等角度,对马钱子的 Q-Marker 进行预测分析(图 2)。

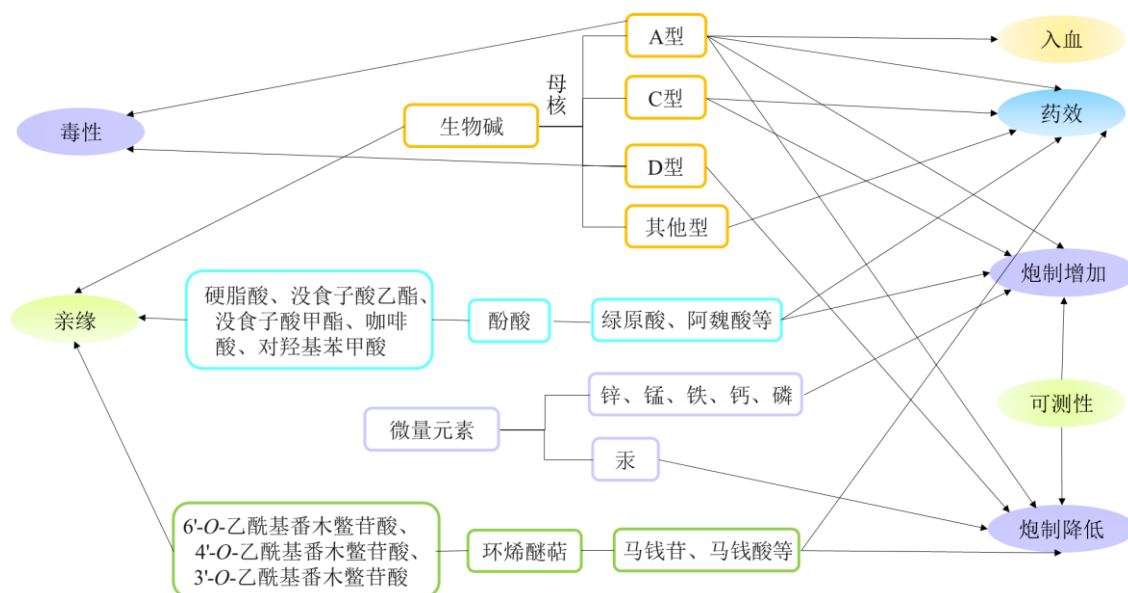


图 2 马钱子 Q-Marker 预测分析

Fig. 2 Predictive analysis on Q-Marker of *Strychni Semen*

马钱子生物碱类成分毒效兼具,除现行标准的土的宁和马钱子碱外,建议将土的宁氮氧化物、马钱子碱氮氧化物、伪马钱子碱、伪土的宁、异土的宁、异马钱子碱、异马钱子碱氮氧化物、异土的宁氮氧化物、 β -可鲁勃林、 α -可鲁勃林、原番木鳖碱、normacusine B、16-甲氧基土的宁、19-N-甲基土的宁、2,3-二甲氧基-19-N-甲基土的宁、依卡精、诺法生、番木鳖次碱、3-甲氧基土的宁等生物碱类成分也选作马钱子的 Q-Marker。此外,基于马钱苷、马钱酸、6'-O-乙酰基番木鳖苷酸、4'-O-乙酰基番木鳖苷酸、3'-O-乙酰基番木鳖苷酸等环烯醚萜类成分和硬脂酸、没食子酸乙酯、没食子酸甲酯、咖啡酸、对羟基苯甲酸、绿原酸、阿魏酸等酚酸类成分的药理活性和化学成分可测性等,也可作为马钱子 Q-Marker 的筛选对象,并建议对以上成分进行深入研

究,为建立全面、科学的马钱子质量评价方法提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 52.
- [2] 赵荣, 宋勇. 吕光荣教授应用马钱子治疗痛经经验探析 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 473-474.
- [3] 林昌松, 陈纪藩, 刘晓玲, 等. 马钱子药理研究及临床应用概况 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(2): 158-161.
- [4] 邓志军, 刘若轩, 洪波, 等. 基于网络药理学研究马钱子活性成分镇痛作用机制 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(6): 731-734.
- [5] 杨秀伟, 严仲铠, 蔡宝昌. 马钱子生物碱成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(12): 739-740.
- [6] 蔡宝昌, 吴皓, 杨秀伟, 等. 马钱子中 16 个生物碱类化

- 合物 ^{13}C NMR 谱的数据分析 [J]. 药学学报, 1994, 29(1): 44-48.
- [7] Galeffi C, Delle Monache E M, Marini-Bettolo G B. *Strychnos* alkaloids. XXVII. separation and characterisation of isostrychnine in *Strychnos nux vomica* L. seeds [J]. *J Chromatogr*, 1974, 88(2): 416-418.
- [8] Baser K H C, Bisset N G, Hylands P J. Protostrychnine, a new alkaloid from *Strychnos nux-vomica* [J]. *Phytochemistry*, 1979, 18(3): 512-514.
- [9] 张加余, 张倩, 张凡, 等. HPLC-ESI-MS-MS 鉴定马钱子中 4 类生物碱成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 147-151.
- [10] Shi Y S, Liu Y B, Ma S G, et al. Four new minor alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55(48): 6538-6542.
- [11] Yang G M, Tu X, Liu L J, et al. Two new bisindole alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(7): 932-936.
- [12] Jonville M C, Dive G, Angenot L, et al. Dimeric bisindole alkaloids from the stem bark of *Strychnos nux-vomica* L. [J]. *Phytochemistry*, 2013, 87: 157-163.
- [13] Zhang X Z, Xu Q, Xiao H B, et al. Iridoid glucosides from *Strychnos nux-vomica* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 64(8): 1341-1344.
- [14] Zhang J Y, Tu P F. Chemical constituents from processed seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2012, 21(2): 187-191.
- [15] 刘锡葵, 李薇. 马钱子果化学成分研究 [J]. 中草药, 1998, 29(7): 435-438.
- [16] Bisset N G, Choudhury A K. Alkaloids and iridoids from *Strychnos nux-vomica* fruits [J]. *Phytochemistry*, 1974, 13(1): 265-269.
- [17] 解宝仙, 唐文照, 王利红, 等. 马钱子化学成分研究 [J]. 中药材, 2016, 39(1): 86-89.
- [18] 秦伟瀚, 阳勇, 李卿, 等. 基于植物代谢组学方法的马钱子油炸炮制前后化学差异研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(2): 240-249.
- [19] 刘艳萍. 马钱子的化学成分研究 [D]. 济南: 山东大学, 2010.
- [20] Eldahshan O A, Abdel-Daim M M. Phytochemical study, cytotoxic, analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activities of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(5): 831-844.
- [21] 林锦霞. 抗炎镇痛中药马钱子外用制剂的研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(16): 3259-3263.
- [22] 杨红梅, 刘若轩, 李丽明, 等. 不同制法马钱子抗炎镇痛作用研究 [J]. 中药材, 2016, 39(6): 1276-1278.
- [23] 魏世超, 徐丽君, 张秀桥. 马钱子总生物碱对大鼠佐剂性关节炎的作用 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(4): 479-480.
- [24] 唐敏, 伍冠一, 朱婵, 等. 马钱子碱镇痛研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1791-1795.
- [25] Chen J, Wang X, Qu Y G, et al. Analgesic and anti-inflammatory activity and pharmacokinetics of alkaloids from seeds of *Strychnos nux-vomica* after transdermal administration: Effect of changes in alkaloid composition [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(1): 181-188.
- [26] 徐金华, 陈军, 蔡宝昌. 马钱子碱的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(3): 213-216.
- [27] 张娟, 肖鲁伟, 戴体俊, 等. 马钱子碱的镇痛作用及其作用机制的探讨 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(5): 374-375.
- [28] 崔姣, 许惠琴, 陶玉菡. 马钱子碱透皮贴剂镇痛实验研究及对大鼠脑啡肽含量的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(5): 7-9.
- [29] 李永丰, 任维. 马钱子碱通过钾离子通道调节外周镇痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(2): 94-101.
- [30] 张娟, 肖鲁伟, 戴体俊, 等. 马钱子碱中枢镇痛作用的研究 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(1): 34-35.
- [31] 李长雷, 马宝苗, 柳威, 等. 马钱子对家兔骨折愈合的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(11): 1647-1651.
- [32] 张梅. 马钱子对骨关节炎中软骨细胞凋亡与增殖的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2003.
- [33] 王明喜, 张丽霞, 王长平. 马钱子总生物碱修复膝关节炎大鼠软骨损伤的效果观察及作用机制研究 [J]. 中医正骨, 2021, 33(5): 11-18.
- [34] 洪振强, 高弘建, 苏友新, 等. 马钱子总碱对兔膝关节炎模型软骨损伤修复作用及机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 991-996.
- [35] 徐军. 马钱子碱液关节腔内注射对兔膝关节软骨损伤的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2013.
- [36] 宋晓亮. 马钱子碱对体外培养的人软骨细胞增殖的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2013.
- [37] 李凤霞, 胡致平, 聂富意, 等. 马钱子治疗神经系统疾病研究进展 [J]. 新中医, 2020, 52(13): 17-20.
- [38] 龚芝, 孙丽荣, 曹雄, 等. 马钱子复合生物碱成分抑制成年大鼠海马神经前体细胞的分裂作用 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(12): 2121-2125.
- [39] 李晓天, 张丽容, 王天奎, 等. 马钱子碱在小鼠体内的组织分布 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(3): 342-344.
- [40] 杨洋, 周德生, Rausch W D, 等. 土的宁对多巴胺能神经元的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 223-227.
- [41] 李明华, 张艳, 刘巨源. 马钱子碱对大鼠海马神经元钠通道的影响 [J]. 新乡医学院学报, 2003, 20(6): 389-

- 392.
- [42] 周建英, 卞慧敏, 马骋, 等. 马钱子碱和马钱子碱氮氧化物抗血小板聚集及抗血栓形成作用的研究 [J]. 江苏中医, 1998(4): 41-43.
- [43] 李扬. 马钱苷对脂质代谢及 ApoCIII 诱导的 NF- κ B 信号通路的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [44] 徐萌, 李平. 马钱子碱诱导人脐静脉内皮细胞凋亡过程中血管内皮生长因子和上皮细胞激酶 A2 的表达变化 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(2): 195-199.
- [45] 曹玉凤. 马钱子碱对豚鼠乳头肌动作电位及钠、钾通道的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2008.
- [46] Yuan C H, Sun L R, Zhang M, *et al.* Inhibition of human Na(v)_{1.5} sodium channels by strychnine and its analogs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(4): 350-357.
- [47] 陆跃鸣, 陈龙, 蔡宝昌, 等. 异马钱子碱对心肌细胞作用的单钙通道及透射电镜分析 [J]. 安徽中医学院学报, 1999, 18(6): 47-49.
- [48] 乔翠霞, 张新峰, 程旭峰, 等. 马钱子水煎液对骨转移小鼠疼痛及骨转移灶中破骨细胞的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(7): 1907-1910.
- [49] Li Y H, Ke Y, Zou H, *et al.* Gold nano particles synthesized from *Strychni Semen* and its anticancer activity in cholangiocarcinoma cell (KMCH-1) [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 1610-1616.
- [50] 赵立民, 刘玉国, 牛作兴. 马钱子碱抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(11): 877-880.
- [51] 辛菲. 马钱子碱诱导人单核细胞白血病 THP-1 细胞凋亡及初步作用机制的实验研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [52] 姜净, 王大维. 马钱子碱诱导 KG-1 细胞凋亡及其机制研究 [J]. 中药材, 2018, 41(6): 1463-1466.
- [53] Shu G W, Mi X, Cai J, *et al.* Brucine, an alkaloid from seeds of *Strychnos nux-vomica* Linn., represses hepatocellular carcinoma cell migration and metastasis: The role of hypoxia inducible factor 1 pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 222(2): 91-101.
- [54] 索明珠, 李平, 张梅, 等. 马钱子碱抑制乳腺癌细胞体外血管生成拟态的形成及其可能机制研究 [J]. 中国癌症杂志, 2018, 28(4): 241-247.
- [55] 宋万吉, 徐梦冉, 董文钦, 等. 马钱子碱对人乳腺癌裸鼠移植瘤生长的影响及机制探讨 [J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(7): 1047-1051.
- [56] 夏克春, 张梅, 李平. 马钱子碱经皮给药对乳腺癌骨转移抑制机制的探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(23): 1771-1775.
- [57] 王艺华, 马艳萍. 马钱子碱对多发性骨髓瘤中成骨细胞及破骨细胞代谢的影响 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(2): 399-403.
- [58] 杨珍, 冯振宇, 孟霜, 等. 马钱子碱对人结肠癌 HT-29 细胞线粒体膜电位及凋亡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 950-952.
- [59] 王雪, 金朗, 王炳强. 马钱子碱对人结肠癌细胞 HT-29 增殖与凋亡的影响及相关机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4194-4196.
- [60] 王文佳, 司方莹, 赵飞, 等. 马钱子碱对人结肠癌细胞 SW480 增殖和周期的影响及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 106-109.
- [61] 冯振宇, 孟霜, 常剑敏, 等. 伪土的宁对人结肠癌 HT-29 细胞凋亡的影响及其机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(2): 179-183.
- [62] Ren H, Zhao J P, Fan D S, *et al.* Alkaloids from *nux vomica* suppresses colon cancer cell growth through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(5): 1570-1578.
- [63] Kim D U, Kim D G, Choi J W, *et al.* Loganin attenuates the severity of acute kidney injury induced by cisplatin through the inhibition of ERK activation in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1421.
- [64] 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.
- [65] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第八卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1992: 230.
- [66] 马密霞, 胡文祥, 刘接卿, 等. 马钱子属植物的药理毒理作用及临床应用进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(12): 1725-1728.
- [67] 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.
- [68] 张静雅, 曹煌, 许浚, 等. 中药苦味药性表达及在临床配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [69] 张靖, 张瑶, 王彦丽, 等. 有毒中药抗癌作用及其与归经的相关性研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(13): 1852-1859.
- [70] 王小雪, 卢杉, 郑思悦, 等. 归经中药化学成分、药理作用及临床应用的实证分析 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5193-5197.
- [71] Otuki M F, Ferreira J, Lima F V, *et al.* Antinociceptive properties of mixture of alpha-amyrin and beta-amyrin triterpenes: Evidence for participation of protein kinase C and protein kinase A pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313(1): 310-318.
- [72] 潘稚云, 朱天翼, 贾茹, 等. 马钱子碱氮氧化物对 MKN-45 瘤株增殖及活体血管生成的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(6): 557-560.
- [73] Ma L, Yang X W, Xu W, *et al.* Intestinal permeability of

- antitumor alkaloids from the processed seeds of *Strychnos nux-vomica* in a Caco-2 cell model [J]. *Planta Med*, 2009, 75(6): 631-634.
- [74] 胡家铭, 陈权, 肖鲁伟, 等. 马钱苷药理学作用及机制研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(8): 1206-1209.
- [75] Recio M C, Giner R M, Máñez S, *et al*. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents [J]. *Planta Med*, 1994, 60(3): 232-234.
- [76] Hwang E S, Kim H B, Lee S, *et al*. Loganin enhances long-term potentiation and recovers scopolamine-induced learning and memory impairments [J]. *Physiol Behav*, 2017, 171: 243-248.
- [77] 刘凯, 许惠琴, 吴佳蕾, 等. 马钱苷、莫诺苷对 AGEs 损伤 HUVEC 的增殖的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(3): 53-57.
- [78] Abirami A, Sinsinwar S, Rajalakshmi P, *et al*. Antioxidant and cytoprotective properties of loganic acid isolated from seeds of *Strychnos potatorum* L. against heavy metal induced toxicity in PBMC model [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2022, 45(1): 239-249.
- [79] Zhong Z F, Han J, Zhang J Z, *et al*. Pharmacological activities, mechanisms of action, and safety of salidroside in the central nervous system [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1479-1489.
- [80] Zhang X M, Xie L, Long J Y, *et al*. Salidroside: A review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 339: 109268.
- [81] Nabavi S F, Tejada S, Setzer W N, *et al*. Chlorogenic acid and mental diseases: From chemistry to medicine [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(4): 471-479.
- [82] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 187-196, 186.
- [83] 潘自皓, 顾薇, 彭薇, 等. 基于 5 种生物碱定量分析的马钱子总碱提取工艺优化 [J]. 食品与生物技术学报, 2014, 33(6): 641-646.
- [84] Tang H B, Cai H L, Li H D, *et al*. HPLC-DAD method for comprehensive quality control of *Semen Strychni* [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(11): 1378-1383.
- [85] 张加余, 张倩, 张凡, 等. HPLC-ESI-MS-MS 鉴定马钱子中 4 类生物碱成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 147-151.
- [86] 刘玉杰. 砂炒马钱子炮制工艺优化与质量评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [87] Tian J X, Tian Y, Xu L, *et al*. Characterisation and identification of dihydroindole-type alkaloids from processed semen strychni by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionisation ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. *Phytochem Anal*, 2014, 25(1): 36-44.
- [88] 闫静, 林佳娣, 刘志强, 等. 马钱子微量生物碱的 ESI-MS/MS 质谱分析 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(1): 132-138.
- [89] 秦伟瀚, 阳勇, 李卿, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 法砂烫马钱子化学成分定性研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(3): 362-369.
- [90] 周道根, 张的风, 龚千峰, 等. 反相高效液相色谱法测定马钱子不同炮制品中土的宁与马钱子碱的含量 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(1): 33-34.
- [91] 杨国忠, 陈玲, 朱舟. HPLC 测定马钱子炮制品中土的宁和马钱子碱氮氧化物的含量 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(1): 32-33.
- [92] 王丹丹, 李俊松, 蔡宝昌. 马钱子炮制前后土的宁及马钱子碱氮氧化物的含量变化研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(2): 435-436.
- [93] 王丹丹, 李俊松, 蔡宝昌. HPLC 法同时测定制马钱子中 4 种生物碱类成分的含量 [J]. 药学与临床研究, 2008, 16(6): 523-524.
- [94] Jiang X, Tian J X, Wang M, *et al*. Analysis of dihydroindole-type alkaloids in *Strychnos nux-vomica* unprocessed and processed seeds by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection and mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(22): 3395-3402.
- [95] 郭玉岩, 马文保, 肖洪彬, 等. 基于 UPLC-MS 技术分析马钱子-甘草药对配伍汤液不同相态中毒效物质的变化规律 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4880-4884.
- [96] 张芳, 潘扬, 刘亮镜. 毛细管区带电泳法同时测定制马钱子中 4 种生物碱的含量 [J]. 药物生物技术, 2011, 18(5): 441-444.
- [97] 曹红, 刘云, 靳守东. 毛细管区带电泳法测定马钱子药材及其制剂中土的宁和马钱子碱的含量 [J]. 药物分析杂志, 2002, 22(4): 279-282.
- [98] 孙丽荣, 袁春华, 李晓文, 等. 油炸马钱子的生物碱成分研究 [J]. 红河学院学报, 2011, 9(4): 5-8.
- [99] 陈军, 蔡宝昌, 沈春云, 等. 马钱子总生物碱的含量测定 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(6): 468-471.
- [100] 余南才, 孙翠华. 马钱子炮制前后有效成分及元素含量的研究 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(2): 85-87.
- [101] 张美玉, 陈明明, 张克霞, 等. 马钱子致大鼠肾毒性作用部位的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(3): 193-198.
- [102] 吕明明, 褚艳杰, 侯臣之, 等. 马钱子致神经毒性部位及白芍神经保护作用部位的筛选 [J]. 沈阳药科大学学

- 报, 2018, 35(10): 865-871.
- [103] Liu F, Wang X L, Han X, *et al.* Cytotoxicity and DNA interaction of brucine and strychnine-two alkaloids of *Semen Strychni* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 77: 92-98.
- [104] Zhou Z Y, Lin Y K, Gao L, *et al.* Cyp3a11 metabolism-based chronotoxicity of brucine in mice [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 313: 188-195.
- [105] 张莉, 李莉, 杜冠华. 中药马钱子毒的历史认识与现代研究 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(4): 191-194.
- [106] 叶定江. 马钱子炮制历史沿革的研究 [J]. *中国中药杂志*, 1993, 18(5): 259-262.
- [107] 刘玉杰, 吴伯英, 徐颖, 等. 马钱子本草考证与炮制沿革研究 [J]. *中药与临床*, 2014, 5(2): 90-92.
- [108] 王晓崑, 龚千锋. 马钱子的炮制沿革、药理作用及安全性的研究进展 [J]. *江西中医药*, 2013, 44(3): 70-72.
- [109] Cai B C, Yang X W, Hattori M, *et al.* Processing of *nuxvomica* (I): Four new alkaloids from the processed seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Jpn J Pharmacogn*, 1990, 44(1): 42-46.
- [110] 马恩耀, 高明, 蒋丽芸, 等. 岭南特色饮片醋马钱子炮制前后 HPLC 指纹图谱研究 [J]. *中药材*, 2017, 40(1): 77-80.
- [111] 李俊松, 王丹丹, 蔡宝昌. 马钱子炮制前后 HPLC 指纹图谱研究 [J]. *中药材*, 2009, 32(12): 1816-1819.
- [112] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(2): 281-289.
- [113] Liu Y W, Zhu R H, Li H D, *et al.* Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of strychnine and brucine in mice plasma [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(26): 2714-2719.
- [114] Lin A H, Su X C, She D, *et al.* LC-MS/MS determination and comparative pharmacokinetics of strychnine, brucine and their metabolites in rat plasma after intragastric administration of each monomer and the total alkaloids from *Semen Strychni* [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1008: 65-73.
- [115] 翁德新, 戴其昌. RP-HPLC 法同时测定人血浆中马钱子 4 种生物碱的含量 [J]. *中国药房*, 2014, 25(15): 1371-1373.
- [116] Guo J, Meng H, Li H H, *et al.* Determination of strychnine, brucine, strychnine N-oxide, and brucine N-oxide in plasma samples after the oral administration of processed *Semen Strychni* extract by high-performance liquid chromatography with ultrasound-assisted mixed cloud point extraction [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(13): 2553-2561.
- [117] Chen X G, Lai Y Q, Cai Z W. Simultaneous analysis of strychnine and brucine and their major metabolites by liquid chromatography-electrospray ion trap mass spectrometry [J]. *J Anal Toxicol*, 2012, 36(3): 171-176.
- [118] 张敏, 邓阳, 文雅洁, 等. 基于 HPLC-UV-MS 技术的甘草和马钱子大鼠口服入血成分分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(9): 731-737.

[责任编辑 潘明佳]