

金果榄化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析

卢丽洁^{1,2}, 吴清华^{1,2*}, 周永峰^{1,2}, 任超翔^{1,2}, 朱兴龙^{1,2}, 晏宇杭^{1,2}, 魏 民³, 刘三波⁴, 周 涛^{1,2}, 裴 瑾^{1,2*}

1. 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137
2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137
3. 华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳 518110
4. 华润三九(黄石)药业有限公司, 湖北 黄石 435003

摘 要: 金果榄为喉科要药, 民间常用于治疗炎症和胃痛等, 疗效显著, 为苗、壮、瑶族等少数民族习用药物; 同时被《中国药典》记载, 具有清热解毒、利咽止痛等功效。现代药理学研究表明金果榄具有抗炎、镇痛、抑菌、抗溃疡、抗肿瘤、降血糖、抗氧化等药理作用, 化学成分以二萜类、生物碱类和甾体类为主, 其中克罗烷型二萜如古伦宾、异喹啉类生物碱如巴马汀为主要活性成分。对金果榄的化学成分、药理作用 and 安全性评价进行综述, 并从植物亲缘学及成分特异性、成分与中药有效性的关联、成分可测性等方面对金果榄的质量标志物(quality marker, Q-Marker)进行预测分析, 并预测古伦宾、巴马汀、药根碱、非洲防己碱、木兰花碱等可作为其 Q-Marker, 为建立和完善其质量标准提供参考。

关键词: 金果榄; 古伦宾; 巴马汀; 药根碱; 非洲防己碱; 木兰花碱; 质量标准; 质量标志物
中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)19-6245-13
DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.19.030

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Tinosporae Radix* and predictive analysis on quality marker

LU Li-jie^{1,2}, WU Qing-hua^{1,2}, ZHOU Yong-feng^{1,2}, REN Chao-xiang^{1,2}, ZHU Xing-long^{1,2}, YAN Yu-hang^{1,2}, WEI Min³, LIU San-bo⁴, ZHOU Tao^{1,2}, PEI Jin^{1,2}

1. State Key Laboratory of Characteristic Chinese Medicine Resources in Southwest China, Chengdu 611137, China
2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
3. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518110, China
4. China Resources Sanjiu (Huangshi) Pharmaceutical Co., Ltd., Huangshi 435003, China

Abstract: Jinguolan (*Tinosporae Radix*), an important medicine in laryngology, is effective in frequent treatment of inflammation and stomach pain in the folk. It is often used by Miao, Zhuang, Yao and other ethnic minorities and recorded by *Chinese Pharmacopoeia* with the function of clearing heat, detoxifying, protecting pharynx and relieving pain. Modern pharmacological studies have shown that it has many pharmacological activities such as anti-inflammatory, analgesic, bacteriostatic, anti-ulcer, anti-tumor, hypoglycemic and anti-oxidation effects. Its chemical constituents mainly consist of diterpenoids, alkaloids and steroids, among which clerodane diterpenoids such as columbin and isoquinoline alkaloids such as palmatine are the main active components. Chemical constituents, pharmacological effects and safety evaluation of *Tinosporae Radix* were reviewed in this paper. Quality marker (Q-Marker) of *Tinosporae Radix* were predicted from the aspects of plant phylogenetics, component specificity of chemical components and their correlation with the effectiveness of traditional Chinese medicines and the measurability of components, and the prediction of columbin, palmatine, jatrorrhizine, columbamine, magnoflorine etc. can be used as its Q-Markers, which provides reference for establishing and

收稿日期: 2022-05-27

基金项目: 国家中医药管理局全国名老中医专家传承工作室建设项目(国中医药人函[2019]41号); 四川省科技计划重点研发项目(2020YFN0152, 2021YFYZ0012-5, 2022YFS0582); 四川省中医药发展服务中心-中医药产业发展重大项目(第九包)(510201202109711)

作者简介: 卢丽洁, 女, 硕士研究生, 从事药用资源评价与综合利用研究。Tel: (028)61800235 E-mail: lulijie6_6@163.com

*通信作者: 裴瑾, 女, 教授, 博士生导师, 从事中药资源品种、品质研究。E-mail: peixin@163.com

吴清华, 女, 讲师, 从事道地药材品种、品质研究。Tel: (028)61800235 E-mail: 20122051@cdutcm.edu.cn

improving the quality standard of *Radix Tinosporae*.

Key words: *Tinosporae Radix*; columbin; palmatine; jatrorrhizine; columbamine; magnoflorine; quality standards; quality marker

金果榄系防己科植物青牛胆 *Tinospora sagittata* (Oliv.) Gagnep. 或金果榄 *T. capillipes* Gagnep. 的干燥块根^[1], 又名地苦胆、青牛胆、金线吊葫芦等。现代植物分类学研究发现, 青牛胆包括青牛胆 (原变种) *T. sagittata* (Oliv.) Gagnep. var. *sagittata* 和峨眉青牛胆 *T. sagittata* (Oliv.) Gagnep. var. *craveniana* (S. Y. Hu) Lo 以及云南青牛胆 *T. sagittata* (Oliv.) Gagnep. var. *yunnanensis* (S. Y. Hu) Lo^[2]。金果榄为多基原药材, 药用资源分布于贵州、广西、重庆、四川、湖南、湖北等地区。金果榄具有清热解毒、利咽止痛之功效^[1], 《本草纲目拾遗》^[3]记载: “咽喉一切症, 煎服一二钱即效……而疗喉等症, 有起死回生之功……祛内外结热, 遍身恶毒, 消瘴疔, 双单蛾及齿痛, 切薄片含之, 极神效, 磨涂疔疮肿毒, 立消”, 表明该药材对咽喉疾病有显著疗效, 同时是治疗热毒证的良药。此外苗族、壮族、瑶族、侗族等 14 个少数民族多将其用于缓解胃痛及治疗炎症和无名肿毒等, 另外金果榄为傣医治疗风湿病常用药, 佤族应用其茎治疗外伤及风湿, 侬族应用其叶治疗眼赤痛^[4]。金果榄及其相关制剂如金果榄凝胶、小儿咽扁颗粒、复方胃痛胶囊、泻停封胶囊等已广泛应用于临床, 疗效显著。

金果榄药材质量是临床疗效的保障, 然而目前其质量评价方法存在单一指标难以全面反映药材质量等问题, 严重制约了金果榄的临床应用及其产业的发展。刘昌孝院士^[5]首次提出中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的概念, 为中药质量评价提供新思路, 具有较高指导意义。因此, 本文对近 30 年来国内外金果榄化学成分、药理作用及安全性评价研究进行系统综述, 综合分析金果榄的 Q-Marker, 以期为建立金果榄质量评价体系提供理论依据。

1 化学成分

研究表明金果榄中含有二萜类、生物碱、甾体、脂肪酸、木脂素、蒽醌类化合物, 此外有研究对其总黄酮^[6-7]、总多糖^[8]、总皂苷^[9]、总多酚^[10]的提取工艺及活性进行探讨。其中二萜类、异喹啉类生物碱、甾体类化合物是金果榄的主要成分^[11], 前两者也是金果榄发挥药理作用的主要活性成分。

1.1 二萜类

二萜类化合物是金果榄中主要活性成分之一,

至今已从金果榄中分离鉴定得到 33 个二萜类化合物, 且均为克罗烷型二萜。金果榄中的克罗烷型二萜一般在 C-12 位连有 1 个呋喃环 (1~24)^[12], 有时衍生为四氢呋喃 (25)、 α,β -不饱和内酯五元环 (26~30) 或环断开 (31), 或由 2 分子克罗烷型呋喃二萜形成二聚体 (32~33), 并且大多数二萜都具有内酯环结构。内酯类成分为金果榄中含量最大的一类成分, 其中古伦宾 (columbin, 1) 为该药材中含量较高的有效成分^[13]。古伦宾属于二萜呋喃内酯型化合物^[14], 已被证明具有多种药理活性, 包括抗炎、抗肿瘤和抑制体内酶活性^[15]等。异古伦宾 (isocolumbin, 2) 和古伦宾为 C-12 位的差向异构体, 难以进行区分。金果榄苷 (tinoside, 3) 是异古伦宾 C-4 位上的羟基与 1 分子葡萄糖形成的苷类, 而古伦宾同一位置羟基形成的葡萄糖苷称 columbinyl glucoside 或 palmatoside C (4)。研究发现, 去氧黄藤苦素 (fibleucin, 6) 的空间构型不稳定, 容易变成另一构型 (被命名为 tinospin E)^[16]。金果榄中的二萜类化合物见表 1, 化学结构见图 1。

1.2 生物碱类

生物碱类化合物也是金果榄中的主要活性成分, 其中绝大部分为异喹啉类生物碱, 该类生物碱由酪氨酸转化而来, 具有 1 分子苯并吡啶 (异喹啉) 氮杂环骨架结构。目前, 从金果榄中分离鉴定的异喹啉类生物碱共 20 个, 可分为小檗碱类、原小檗碱类、阿朴菲类、苄基异喹啉类、双苄基异喹啉类和吗啡烷类。其中小檗碱类数目最多, 包含 11 个化合物, 其母核为 2 个异喹啉共用氮原子的稠合环, 代表化合物有巴马汀 (palmatine, 34)、药根碱 (jatrorrhizine, 35)、非洲防己碱 (columbamine, 36) 等, 研究发现此类生物碱在金果榄总生物碱中含量占比较高; 原小檗碱类较小檗碱类氢化程度高, 包括四氢药根碱 (tetrahydrojatrorrhizine, 45) 和四氢巴马汀 (tetrahydropalmatine, 46); 阿朴菲类以木兰花碱 (magnoflorine, 47)、蝙蝠葛任碱 (menisperine, 48) 为代表; 苄基异喹啉类包括藤泊它碱 (tembetarine, 50) 和牛心果碱 (reticuline, 51)^[27]; 此外还包含双苄基异喹啉类即千金藤素 (cepharanthine, 52) 以及吗啡烷类即尖防己碱 (acutumine, 53)^[28]。另外, 金果榄中还包含酰胺类

表 1 金果榄中的二萜类化合物

Table 1 Diterpenoids in *Tinosporae Radix*

编号	化合物名称	植物来源	文献	编号	化合物名称	植物来源	文献
1	古伦宾 (columbin)	青牛胆、云南青牛胆	16-19	18	tinospinoside E	青牛胆、云南青牛胆	16,25
2	异古伦宾 (isocolumbin)	金果榄、青牛胆	20	19	sagitone	云南青牛胆	19
3	金果榄苷 (tinocide)	金果榄、青牛胆	20	20	tinophyllolide	青牛胆、云南青牛胆	18-19
4	columbinyl glucoside	青牛胆、云南青牛胆	16,19	21	epitinophyllolide	云南青牛胆、金果榄	21
5	6-hydroxy columbin	青牛胆	21	22	sagittatayunnanoside B	云南青牛胆	25
6	去氧黄藤苦素 (fibleucin)	云南青牛胆	19	23	tinosisagittone A	青牛胆	21
7	tinocallone A	青牛胆	22	24	tinosisagittone B	青牛胆	21
8	tinocallone B	金果榄	21	25	tinoporins D	青牛胆	18
9	tinocapillin B	未知	23	26	sagittatayunnanoside A	云南青牛胆	25
10	tinocapillin C	未知	23	27	sagittatayunnanoside C	云南青牛胆	25
11	fibaretin G	青牛胆	22	28	sagittatayunnanoside D	云南青牛胆	25
12	fibaretin H	青牛胆	22	29	tinoporins C	青牛胆	18
13	fibaretin I	青牛胆	22	30	tinocapilactone B	金果榄	21
14	tinospinoside A	青牛胆	24	31	tinocapilactone A	金果榄	21
15	tinospinoside B	青牛胆	24	32	bistinospinoside A	青牛胆	26
16	tinospinoside C	青牛胆、云南青牛胆	24-25	33	bistinospinoside B	青牛胆	26
17	tinospinoside D	青牛胆	16,18				

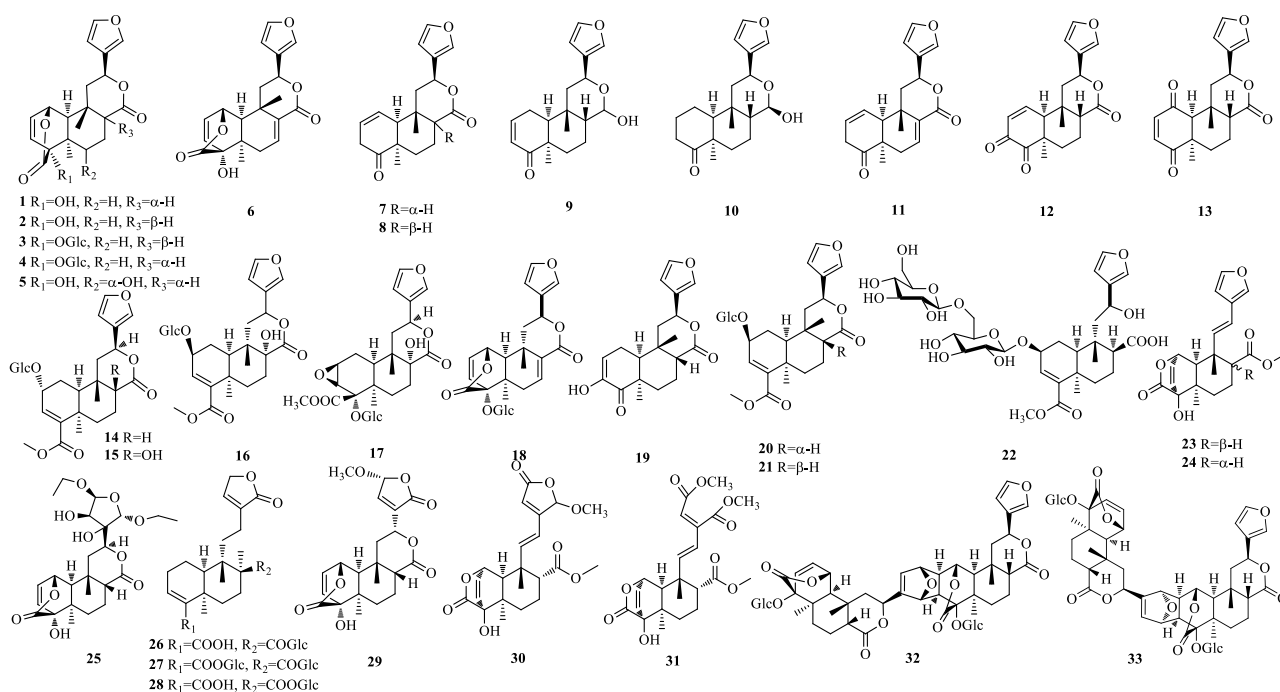


图 1 金果榄中二萜类成分化学结构

Fig. 1 Chemical structures of diterpenoids in *Tinosporae Radix*

(54~58) 和季铵盐类成分 (59)。研究发现, 金果榄中小檗碱类生物碱含量较高, 而木兰花碱、蝙蝠葛任碱等阿朴菲类生物碱含量较低, 甚至检测不到^[20],

但青牛胆中 2 类生物碱含量均较高^[29], 因此认为生物碱类型和含量可以作为金果榄基原区分的依据。金果榄中的生物碱类化合物见表 2, 化学结构见图 2。

表 2 金果榄中的生物碱类化合物
Table 2 Alkaloids in *Tinosporae Radix*

编号	化合物名称	植物来源	文献
34	巴马汀 (palmatine)	金果榄、青牛胆	27,30
35	药根碱 (jatrorrhizine)	金果榄、青牛胆	27,30
36	非洲防己碱 (columbamine)	金果榄、青牛胆	27,30
37	巴马亭红碱 (palmaturbine)	金果榄、青牛胆	27
38	千金藤宁碱 (stepharanine)	金果榄、青牛胆	27,30
39	13-羟基巴马汀 (13-hydroxypalmatine)	金果榄、青牛胆	27
40	13-羟基药根碱 (13-hydroxyjatrorrhizine)	金果榄、青牛胆	27
41	13-羟基非洲防己碱 (13-hydroxycolumbamine)	金果榄、青牛胆	27
42	去亚甲基小檗碱 (demethyleneberberine)	金果榄、青牛胆	27
43	去氢分离木瓣树胺 (dehydrodiscretamine)	金果榄、青牛胆	27,30
44	去氢紫堇达明碱 (dehydrocorydalmine)	金果榄、青牛胆	27
45	四氢药根碱 (tetrahydrojatrorrhizine)	青牛胆	31
46	四氢巴马汀 (tetrahydropalmatine)	青牛胆	27
47	木兰花碱 (magnoflorine)	金果榄、青牛胆	17,27,30
48	蝙蝠葛任碱 (menisperine)	金果榄、青牛胆	27,30
49	<i>N</i> -formylannonain	金果榄、青牛胆	21
50	藤泊它碱 (tembetarine)	金果榄、青牛胆	27
51	牛心果碱 (reticuline)	金果榄、青牛胆	27
52	千金藤素 (cepharanthine)	未知	17,32
53	尖防己碱 (acutumine)	青牛胆	33
54	<i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮 (<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone)	金果榄	21
55	neoechinulin A	青牛胆	31
56	echinuline	青牛胆	31
57	<i>N</i> -反式阿魏酸酪酰胺 (<i>N</i> -trans-feruloyltyramine)	青牛胆	31
58	尿嘧啶 (uracil)	青牛胆	31
59	三乙胺氢碘酸盐 (triethylamine hydroiodide)	青牛胆	31

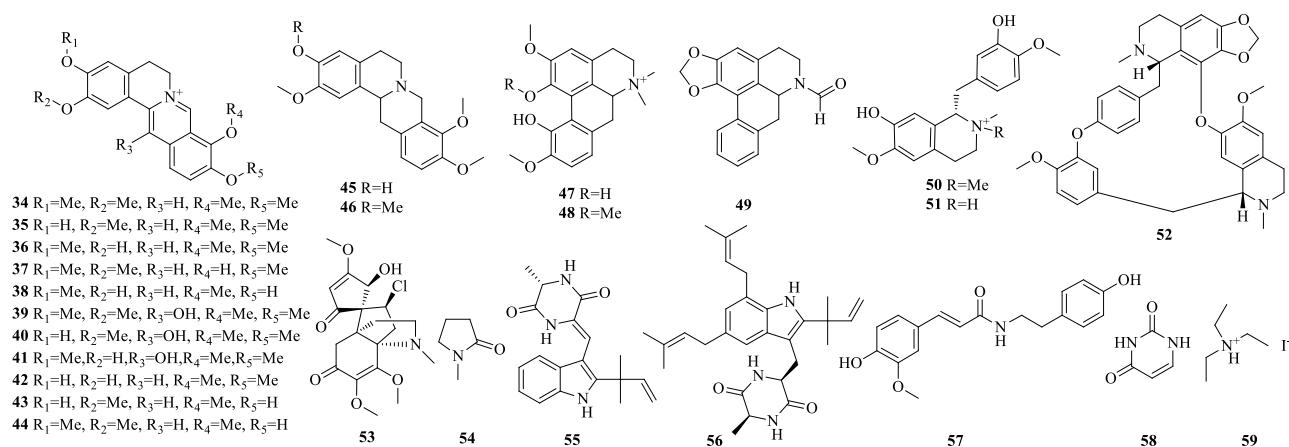


图 2 金果榄中生物碱类成分的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of alkaloids in *Tinosporae Radix*

1.3 甾体类

金果榄中也含有一些甾体类成分,如 2-去氧-蜕皮素(2-deoxy-ecdysone, **60**)、2-去氧-蜕皮素-3-*O*-吡喃葡萄糖苷(2-deoxy-ecdysone-3-*O*-glucopyranoside, **61**)等蜕皮激素类,以及 β -谷甾醇(β -sitosterol, **67**)和胡萝卜苷(daucosterol, **68**)等植物甾醇类成分。多

项研究表明,金果榄中含有含量较高的蜕皮激素类成分^[17,32,34],虽然目前对该药材此类成分的活性研究较少,但已有研究表明,蜕皮激素具有降低四氧嘧啶所致高血糖以及抑制多种肿瘤等生理活性^[35],此外这类成分可能与金果榄的镇痛作用有关^[36]。金果榄中的甾体类化合物见表 3,化学结构见图 3。

表 3 金果榄中的甾体类化合物
Table 3 Steroids in *Tinosporae Radix*

编号	化合物名称	植物来源	文献
60	2-去氧-蜕皮素(2-deoxy-ecdysone)	未知	36
61	2-去氧-蜕皮素-3- <i>O</i> -吡喃葡萄糖苷(2-deoxy-ecdysone-3- <i>O</i> -glucopyranoside)	未知	36
62	20-羟基蜕皮素(20-hydroxyecdysone)	金果榄、青牛胆	27
63	2-去氧-20 β -羟基蜕皮素(2-deoxy-20 β -hydroxyecdysone)	金果榄、青牛胆	27
64	3-表-2-去氧-20 β -羟基蜕皮素(3- <i>epi</i> -2-deoxy-20 β -hydroxyecdysone)	金果榄、青牛胆	27
65	2-去氧-20 β -羟基蜕皮素-3- <i>O</i> -吡喃葡萄糖苷(2-deoxy-20 β -hydroxyecdysone-3- <i>O</i> -glucopyranoside)	金果榄、青牛胆	27
66	20 β -羟基蜕皮素-2- <i>O</i> -吡喃葡萄糖苷(20 β -hydroxyecdysone-2- <i>O</i> -glucopyranoside)	峨眉青牛胆	37
67	β -谷甾醇(β -sitosterol)	金果榄	38
68	胡萝卜苷(daucosterol)	金果榄	23

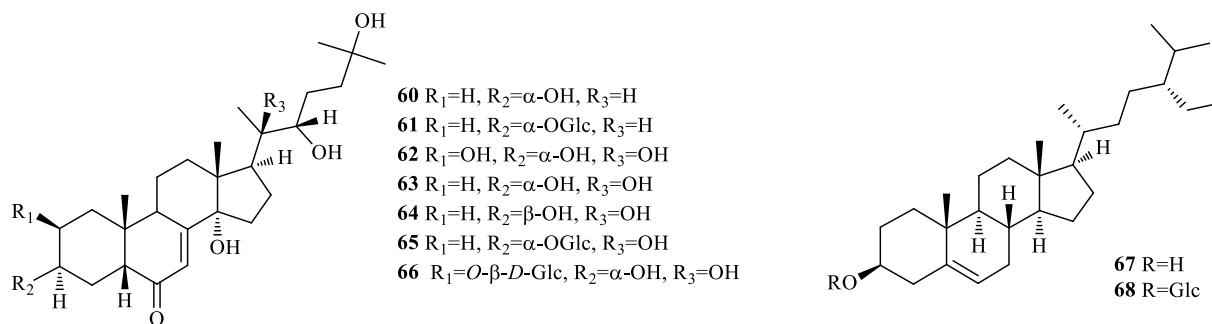


图 3 金果榄中甾体类成分的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of steroids in *Tinosporae Radix*

1.4 其他类

郭洪伟等^[39]采用气相色谱-质谱联用法鉴定了金果榄中的 5 种主要脂肪酸,分别为亚油酸(linoleic acid, **69**)、顺式-13-十八酸[(13*Z*)-octadecenoic acid, **70**]、棕榈酸(palmitic acid, **71**)、硬脂酸(stearic acid, **72**)、十七烷酸(heptadecanoic acid, **73**)。此外,金果榄中还含有木脂素类 sagitaside A (**74**)^[40]、(+)-lyoniresinol-2 α -*O*- β -D-glucopyranoside (**75**)^[40]、(+)-5'-methoxyisolaricresinol-3 α -*O*- β -D-glucopyranoside (**76**)^[40]和蒽醌衍生物大黄素(emodin, **77**)^[23]等成分,化学结构见图 4。金果榄中多糖含量较高,其次含有一定量总多酚和总黄酮,此外含有少量皂苷类成分;其中多糖、总黄酮和总皂苷均具有抗氧化作用。

2 药理作用

金果榄具有抗炎、镇痛、抑菌、抗癌和调血脂等药理作用,在治疗消化性溃疡、糖尿病等方面也有较好疗效,活性成分主要为二萜类、生物碱以及亚油酸等其他类成分。

2.1 抗炎

金果榄的不同基原药材、不同提取物和不同萃取部位具有不同程度的抗炎活性,相关活性单体为生物碱及含氮类、二萜类化合物,抗炎机制为抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生或抑制诱导型 NO 合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)发挥抗炎作用。青牛胆植物来源药材 95%乙醇提取物和正丁

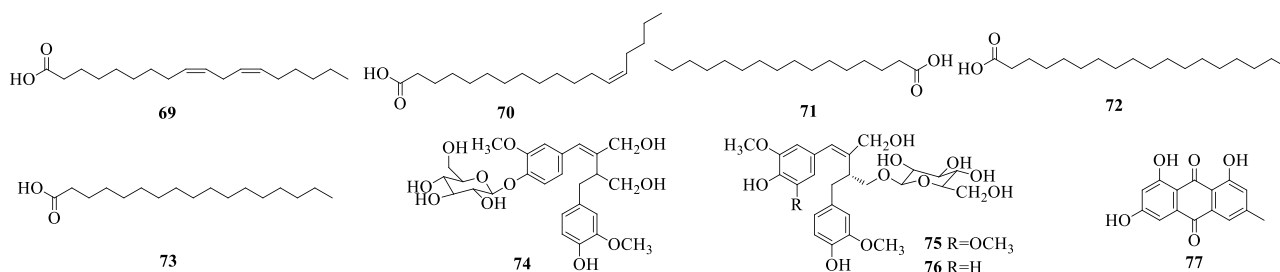


图 4 金果榄中其他类成分的化学结构

Fig.4 Chemical structures of other compounds in *Tinosporae Radix*

醇组分均表现出显著抗炎活性,但金果榄植物来源药材提取物和各提取部位均无显著抗炎活性^[41]。金果榄水煎液对多种炎症模型有明显的抑制作用^[42]。金果榄药材醋酸乙酯部位、甲醇部位抗炎作用显著,乙醚部位抗炎作用不明显^[43]。另外,殷崎等^[44]证实地苦胆胶囊对多种炎症模型具有抗炎活性,作用随剂量增加而增强。在金果榄的单体抗炎实验中,古伦宾、金果榄苷、巴马汀和非洲防己碱都具有显著抗炎活性,古伦宾的抗炎活性与阳性对照组相当^[41]。植物青牛胆中巴马汀、非洲防己碱^[45]、*N*-反式阿魏酰基酪胺、fibaruretin H 和 fibaruretin I 能显著抑制体外脂多糖刺激下 RAW264.7 巨噬细胞 NO 的产生,但 fibaruretin H 表现出轻微的细胞毒性^[22],并且 *N*-反式阿魏酰基酪胺对 iNOS 具有抑制活性^[46]。此外巴马汀、非洲防己碱能抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 刺激下 RAW264.7 巨噬细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的激活,半数抑制浓度 (50% inhibitory concentration, IC₅₀) 小于 100 μ mol/L^[45]。在脂多糖和 γ 干扰素联合刺激巨噬细胞 J774.1/RAW264.7 模型中,克罗烷二萜 tinospin A、tinospinoside B、tinospinoside C、12-*epi*-tinospin A^[24] 和异古伦宾抑制 NO 产生^[16];古伦宾对 NO 和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的产生有剂量相关性抑制作用;对 COX-2 的 IC₅₀ 小于 100 μ mol/L,分子对接结果表明古伦宾通过与 COX-2 酶上活性位点 Tyr385 和 Arg120 相结合发挥抑制作用^[47]。

2.2 镇痛

金果榄具有良好的镇痛作用,不同基原及提取溶剂对该活性影响较大,主要起效成分为小檗碱类生物碱、克罗烷型二萜等。殷崎等^[44]最早运用热板法和扭体法证明了地苦胆胶囊的镇痛活性。青牛胆植物来源药材 95%乙醇提取物和正丁醇萃取部位均表现出显著的镇痛活性,但金果榄植物来源药材各提取部位均

无显著镇痛活性^[41]。不同溶剂如乙醇^[45]、甲醇、醋酸乙酯和乙醚^[43]的金果榄提取物镇痛活性存在差异,只有乙醇和乙醚提取物对醋酸引起的扭体具有明显抑制作用。金果榄正丁醇部位中的巴马汀、非洲防己碱具有镇痛作用^[45],金果榄中古伦宾和金果榄苷也具有显著镇痛活性^[41]。Yan 等^[36]运用基于支持向量回归机的遗传算法预测并实验证实金果榄中非洲防己碱、药根碱、巴马汀和古伦宾具有镇痛作用。

2.3 抑菌

金果榄有较广的抗菌谱,其不同提取物及单体成分如巴马汀、药根碱对多种细菌和真菌具有抑制活性。金果榄水提液对金黄色葡萄球菌、洛菲氏不动杆菌^[48]以及幽门螺杆菌^[49]具有抑制活性。地苦胆胶囊水溶液对金黄色葡萄球菌、变形杆菌的最低抑菌浓度依次为 3125、1 562.5 μ g/mL^[44]。金果榄甲醇提取物对荔枝霜疫霉菌和黄瓜疫霉菌的抑菌效果显著^[44]。峨眉青牛胆及其主要成分巴马汀对 2 种幽门螺杆菌 SCYA201401 和 SS1 具有抑制作用^[50]。与 9 种抗生素的金黄色葡萄球菌高效液相色谱/电喷雾质谱代谢谱比较发现,金果榄的主要抗菌活性成分可能是巴马汀和药根碱,与利福平和诺氟沙星对核酸的作用方式相似^[51]。张明^[52]采用活性追踪法分离出金果榄中抗菌活性成分为巴马汀和药根碱,并实验验证了 2 种成分的抗菌活性。

2.4 抗肿瘤

体内外实验均证明金果榄具有较显著的抗肿瘤作用,通过抗肿瘤活性成分筛选发现,生物碱等含氮类成分以及一些二萜类成分具有抗肿瘤活性。体内外实验表明金果榄对小鼠腹水癌 S180 细胞有直接杀灭作用且毒性较小^[53-54],不同来源金果榄的该细胞体外杀伤作用强弱依次为云南青牛胆>峨眉青牛胆>青牛胆;贵州产青牛胆不同提取物的体外杀伤作用强弱依次为醇提物>醚提物>水提物^[55]。青

牛胆水提液对小鼠前胃癌细胞增殖及其荷瘤小鼠肿瘤具有强抑制作用,能在一定程度上提高脾自然杀伤细胞的细胞毒效应,显著提高脾细胞生成白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)的能力,增强免疫效应,从而杀伤肿瘤细胞^[56]。青牛胆块根中四氢巴马汀、药根碱、巴马汀、neoechinulin A、*N*-反式阿魏酸酯酰胺对人急性髓细胞性白血病 HL-60 细胞生长有抑制作用,四氢巴马汀、巴马汀对人乳腺癌 MCF-7 细胞有抗增殖作用^[31]。Zhang 等^[22]研究发现金果榄中 fibaruretin H 对人肝癌 SMMC-7721 细胞、MCF-7 细胞和人结直肠腺癌 SW480 细胞的增殖具有显著抑制活性, C-17 和 C-12 之间的内酯开环可能是活性发挥的关键因素。研究表明,药根碱通过提高细胞内活性氧、降低线粒体膜电位明显抑制白血病 P388、K562 细胞的生长^[57-58]。此外,亚油酸在抑制人胰腺癌 MiaPaCa 细胞增殖、迁移的同时还能促使其凋亡^[39]。

2.5 抗溃疡

金果榄对应激性、幽门结扎型急性、醋酸型慢性以及药物诱发型胃溃疡均具有较好疗效^[59]。金果榄可显著促进胃溃疡大鼠上皮细胞合成和分泌 PGE₂, 增强胃黏膜防御功能;还可提高胃黏膜及血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平、降低丙二醛水平,显示出较强清除氧自由基的能力;此外显著升高血清表皮细胞生长因子(epithelial growth factor, EGF)水平,抑制胃酸分泌,降低溃疡指数^[60]。在大鼠应激性胃溃疡模型中,金果榄煎剂可以提高血清 PGE₂,从而提高再生黏膜功能成熟度;同时促进胃黏膜 NO 的生成和释放,进而促进溃疡愈合^[61]。另外亚油酸可以抑制胃溃疡和治疗胃出血^[39]。

2.6 降血糖

金果榄具有较好降糖活性,但不同基原药材活性存在差异,青牛胆的醋酸乙酯部位以及 tinosporins C、tinospinoside D、古伦宾、亚麻酸、药根碱、木兰花碱等单体具有抗糖尿病作用。在四氧嘧啶复制糖尿病小鼠模型中,青牛胆降血糖作用优于金果榄^[62]。青牛胆的醋酸乙酯粗提物对 α -葡萄糖苷酶和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)显示双重活性,活性追踪并验证亚麻酸为起效成分^[63]。金果榄中 tinosporins C、D 对 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用,但弱于阳性对照阿卡波糖^[18]。药根碱能剂量相关性降低四氧嘧

啶致糖尿病小鼠和正常小鼠血糖^[64]。此外木兰花碱通过抑制 α -葡萄糖苷酶、PTP1B、晶状体醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)活性以及促进胰岛素分泌发挥降血糖作用^[65]。古伦宾对实验性 2 型糖尿病大鼠具有降糖作用,并呈剂量相关性,作用机制可能为抑制炎症因子如 TNF- α 和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达;增加葡萄糖转运蛋白-4(glucose transporter-4, GLUT-4)表达,促进外周组织对葡萄糖的转运和利用;激动过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)来调节糖脂代谢等^[66];提高肝细胞膜胰岛素受体的结合能力,从而改善胰岛素抵抗^[67]。

2.7 抗氧化

金果榄具有抗氧化作用,活性成分包括多糖、总皂苷、总黄酮以及木脂素类成分。云南青牛胆乙醇提取物的 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)自由基清除能力强于香草酸(IC₅₀为 1.82 mg/mL)^[68]。金果榄多糖对 DPPH 自由基、羟自由基、超氧阴离子均具有清除能力^[69],金果榄总皂苷的抗氧化活性具有浓度依赖性^[70],总黄酮对羟自由基、超氧阴离子具有不同程度的清除能力^[3],DPPH 自由基清除试验也发现金果榄中木脂素类成分具有抗氧化活性^[40]。

2.8 其他

地苦胆水煎剂及水提醇沉液有类似阿托品的解痉作用,抑制肠肌、子宫等平滑肌收缩,具有降压作用^[55]。巴马汀具有调血脂^[71]、抗病毒^[72]等作用。药根碱具有调血脂^[73]、抗心律失常^[74]等作用。巴马汀和药根碱均能够上调低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)和胆固醇 7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)以及下调顶端钠离子依赖性胆汁酸转运体(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)的蛋白及 mRNA 的表达发挥调血脂作用。此外,药根碱还可以降低 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)的表达调节血脂。古伦宾、非洲防己碱通过抑制乙型肝炎病毒启动子而具有抗病毒作用^[75]。20-羟基蜕皮素在治疗骨质疏松症、骨折和其他骨骼炎症性疾病方面有着重要的作用^[76-77]。

金果榄化学成分与药理作用之间的关联及相关作用机制见图 5。

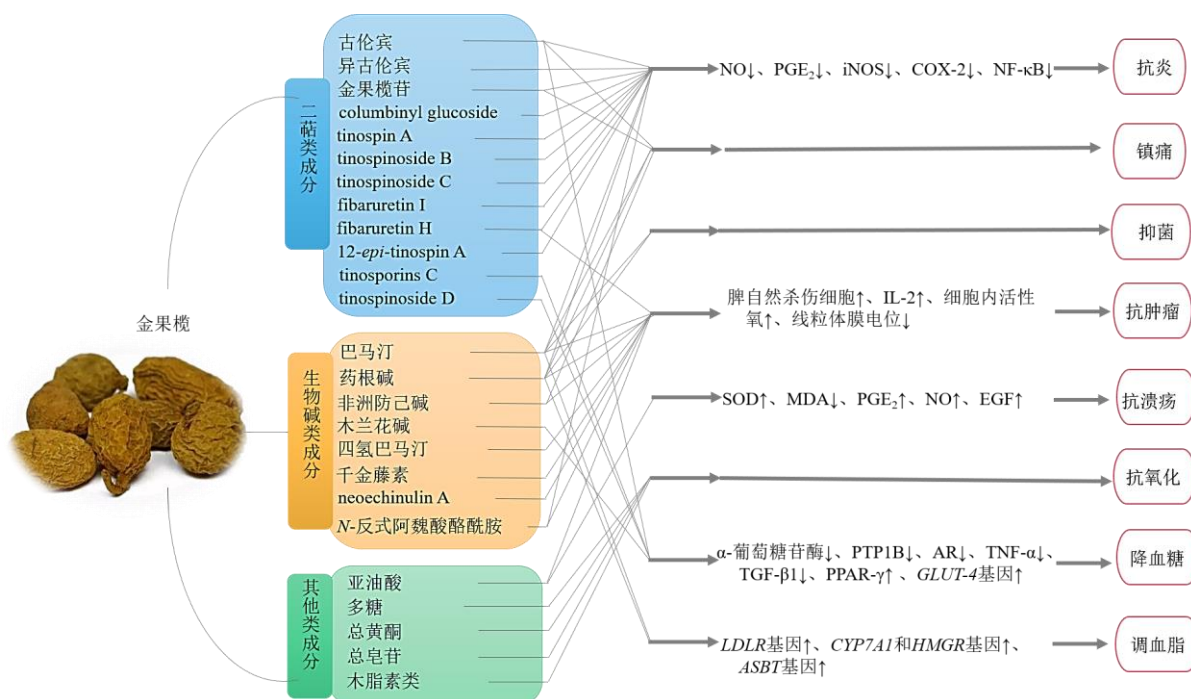


图 5 金果榄中化学成分与药理作用的关联及相关作用机制

Fig. 5 Connection between compounds in *Tinosporae Radix* and its pharmacological activities and related mechanism

3 安全性评价

目前金果榄尚未进行系统全面的安全性评估和毒理学研究,其安全性和毒效应与剂量密切联系,巴马汀及古伦宾可能是引起超剂量服用金果榄毒性反应的重要成分。金果榄的急性毒性实验表明,小鼠 ig 和 ip 金果榄煎剂的半数致死浓度 (50% lethal concentration, LD₅₀) 分别为 (18.14±0.04)、(9.49±0.023) g/kg^[78]。小鼠 ig 1、2 g/kg 青牛胆乙醇提取物和活性部位时,雄性 ICR 小鼠无死亡现象^[79]。在地苦胆胶囊的急性毒性试验^[80]中,测得地苦胆胶囊小鼠口服 LD₅₀ 为 22.96~28.51 g/kg,中毒表现为嗜睡、肢体麻痹、呼吸抑制而死亡。金果榄中毒机制可能为超过剂量服用巴马汀等易致肝细胞损害的成分,从而引起肝功能异常^[81]。研究发现细胞色素 P450 3A4 酶 (cytochrome P450 3A4 enzyme, CYP3A4) 介导的呋喃环生物活性可能是古伦宾诱导肝毒性的潜在机制,酮康唑预处理可降低古伦宾诱导的肝毒性^[82]。

4 Q-Marker 预测分析

金果榄是多基原药材,且分布较广,其质量受多种因素影响,《中国药典》2020 年版规定其质量检测指标仅为古伦宾,不能体现金果榄的整体性价值,因此亟需建立一个较完善的质量评价方法。中

药 Q-Marker 具有有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍等“五要素”,既反映了与有效性(和安全性)的关联关系,又体现中药成分的专属性、差异性特征^[83-85]。因此,通过文献分析,对金果榄的 Q-Marker 进行预测,有利于建立金果榄药材科学的质量控制方法。

4.1 基于植物亲缘学及化学成分特异性证据的 Q-Marker 预测分析

防己科药用植物分布于 15 个属,共 67 种,是著名的药用植物群。《中国药典》2020 年版收载药物 6 种,即北豆根、亚乎奴、防己、青风藤、金果榄和黄藤。本科植物主要含异喹啉类生物碱,如防己、北豆根、亚乎奴富含双苄基异喹啉类生物碱;青风藤主要含吗啡烷类和阿朴菲类生物碱;而金果榄和黄藤主要含有小檗碱类生物碱。

异喹啉类生物碱虽然结构复杂多样,但其生物合成途径的起始步骤基本一致,统称为上游共性化合成途径,该途径最终形成关键中间体 *S*-牛心果碱^[86-88]。*S*-牛心果碱通过异构、偶联、重排等反应,几乎可以形成所有骨架类型的异喹啉类生物碱,如 *S*-牛心果碱通过小檗碱桥接酶 (berberine bridge enzyme, BBE) 作用可形成 *S*-金黄紫堇碱^[89],是原小檗碱类和小檗碱类生物碱形成的共同中间体;牛心果碱异

构酶 (reticuline epimerase, REPI) 可催化 *S*-牛心果碱形成 *R*-牛心果碱^[90-92], 然后在细胞色素 P450 719B1 酶 (cytochrome P450 719B1 enzyme, CYP719B1) 作用下偶联形成吗啡烷的基本骨架^[93]; *S*-牛心果碱也可以通过细胞色素 P450 80G2 酶 (cytochrome P450 80G2 enzyme, CYP80G2) 作用形成阿朴菲类生物碱^[94]。而双苄基异喹啉类生物碱是由上游共性化合成途径中的 *S-N*-甲基乌药碱转化而成, 防己科植物异喹啉类生物碱的生物合成途径见图 6。不同异喹啉类生物碱既具有相似的上游合成途径, 又由不同的下游合成路径产生, 这与防己科不同属植物含有的主要生物碱类型存在差异相互印

证, 为防己科植物的种系演化和分类系统提供了重要信息。

研究发现,青牛胆属植物中大多具有小檗碱类生物碱,但仅青牛胆和金果榄中含有古伦宾这种二萜类成分。因此,基于植物亲缘学认为巴马汀、药根碱等生物碱可作为该药材的 Q-Marker,基于化学成分特性认为古伦宾等二萜类成分也应被定为其 Q-Marker。另有研究发现,基原植物金果榄与青牛胆中阿朴菲类生物碱含量存在较大差异,因此该类成分亦可以作为药材的 Q-Marker。这与 Q-Marker 的特点“代表性、特异性”切实吻合,能够为金果榄质量控制的针对性和指向性提供科学依据。

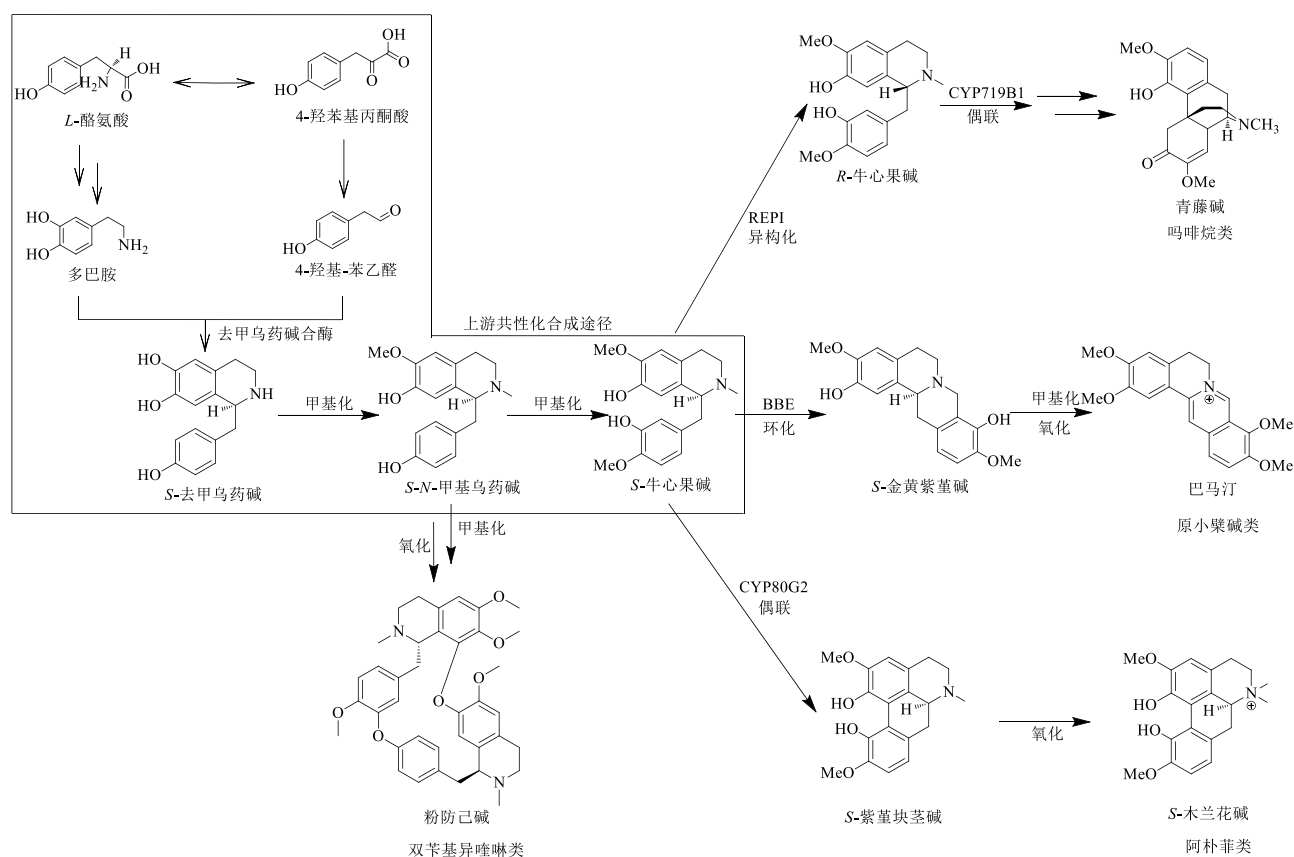


图 6 防己科植物中异喹啉类生物碱的生物合成途径

Fig. 6 Biosynthetic pathway of isoquinoline alkaloids from Menispermaceae plants

4.2 基于化学成分与有效性相关证据的 Q-Marker 预测分析

“有效”是 Q-Marker 的核心要素,是中药质量控制的主要依据和根本目的^[95]。“药性”和“药效”是中药有效性表达和 Q-Marker 确定的依据。根据 Q-Marker 的定义和要求,从以下 3 个方面与有效性进行相关分析,以进一步确定 Q-Marker。

4.2.1 成分与传统功效的相关性 金果榄始载于《本草纲目拾遗》，《中国药典》2020 年版收载金果榄具有清热解毒、利咽止痛之功效，用于咽喉肿痛、痈疽疔毒、泄泻、痢疾、脘腹热痛等症。咽喉肿痛、脘腹热痛等病症对应抗炎、镇痛以及抑菌等药理作用，痈疽疔毒与抗炎、抑菌、抗肿瘤等活性相一致^[96]，泄泻、痢疾等病症与抗炎、抑菌作用相对应。现代

药理学研究表明,金果榄中生物碱类成分尤其是小檗碱类以及古伦宾等克罗烷型二萜类具有抗炎、镇痛、抑菌、抗肿瘤等药理活性,与金果榄的传统功效一致。以上 2 类成分是金果榄传统功效的主要药效物质基础,为 Q-Marker 的主要选择。

4.2.2 成分与传统药性的相关性 金果榄味苦,根据中药药性理论,“苦味”的物质基础应具有“苦味”的味觉特征,并且具有“苦味”的功能属性,与苦味药相关的化学成分大多包括生物碱、挥发油及苦味素等^[97]。目前在金果榄中已检测到 20 种生物碱,其中巴马汀、药根碱以及非洲防己碱含量较高,且研究表明这些物质生物活性较好,可作为其 Q-Marker 的选择对象。此外其中以古伦宾为代表的二萜内酯类为苦味素,也可被认为是其 Q-Marker。

4.2.3 成分与新的药效用途的相关性 古伦宾为金果榄降糖的主要有效成分,通过抑制 TNF- α 和 TGF- β 1 等炎症因子和 GLUT-4 的表达,激动 PPAR- γ ,改善胰岛素抵抗等降低血糖。tinosporins C、D 等二萜类成分通过抑制 α -葡萄糖苷酶活性发挥降血糖作用。此外研究表明,木兰花碱通过抑制 α -葡萄糖苷酶、PTP1B、AR 活性以及促进胰岛素分泌发挥降血糖作用。因此以古伦宾为代表的二萜类成分以及木兰花碱等阿朴菲类生物碱为金果榄治疗高血糖的药效物质基础,可作为金果榄 Q-Marker 筛选的重要参考。

4.3 基于化学成分可测性证据的 Q-Marker 预测分析

根据以上分析,生物碱类以及二萜类成分是金果榄 Q-Marker 的重要选择。《中国药典》2000 年版^[98]开始以盐酸巴马汀作为金果榄质量评价指标,通过薄层色谱法进行定量测定。《中国药典》2010 年版^[99]规定了其主要成分古伦宾的测定方法和限度要求。多项研究发现可采用反相高效液相色谱法同时对多种生物碱如巴马汀、药根碱、非洲防己碱、木兰花碱以及二萜类成分古伦宾等进行定量测定^[17,32,100]。因此以上 Q-Marker 具备可测性条件,作为金果榄质量评价指标可行性较高。

综合分析,金果榄二萜类和生物碱类成分与其有效性密切相关,是其可能的药效物质基础,且能采用高效液相色谱法进行定量分析,可作为 Q-Marker 的选择。宜进一步聚焦 2 类成分化学物质组的深入研究,探寻不同基原金果榄的差异,建立专属性的测定方法,提高质量评价和质量控制的科学性。

5 结语

本文主要对金果榄的化学成分、药理作用和安

全性评价进行综述,并从植物亲缘学及成分特异性、成分与中药有效性的关联、成分可测性等方面对金果榄的 Q-Marker 进行预测分析,并预测古伦宾、巴马汀、药根碱、非洲防己碱、木兰花碱等可作为其 Q-Marker,为建立和完善其质量标准提供参考。今后研究可从以下方面开展:(1)目前仅以古伦宾对金果榄进行质量评价存在欠缺,本文从植物亲缘学及化学成分特异性、化学成分与有效性关联、化学成分可测性等方面对金果榄的 Q-Marker 进行预测分析,其中生物碱类成分也应该被认为其 Q-Marker。(2)研究发现金果榄不同基原植物生物碱类成分存在差异,通过液相色谱质谱联用、近红外光谱等化学分析方法辨析金果榄基原可能成为一种较简便方法。同时药效也存在差异,如在抗炎、抗肿瘤和降血糖等方面活性不同,因此不同基原植物药效差异有待进一步挖掘。从而在植物亲缘学、化学成分特异性、有效性等方面为其 Q-Marker 的预测提供依据。(3)金果榄自古被誉为咽喉要药,但目前对其“利咽”作用机制研究不足,故应该针对该疗效进行系统的作用靶点及通路研究。金果榄中主要活性成分巴马汀与古伦宾不仅具有较好药理活性,也会引起肝毒性等毒效应,成分结构与毒效之间存在联系,如 fibaruretin H 中 C-17 和 C-12 之间的内酯开环可能是其抗肿瘤活性的关键因素,CYP3A4 介导的呋喃环生物活性可能是古伦宾诱导肝毒性的潜在机制,因此对其成分毒效作用机制研究还需进一步深入。进而为其 Q-Marker 的预测提供化学成分与有效性相关证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 227.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1996: 23.
- [3] 赵学敏. 本草纲目拾遗 (十卷) [M]. 新 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1963.
- [4] 卫生部药品生物制品检定所. 中国民族药志 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 353-354.
- [5] 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.
- [6] 唐纯翼. 青牛胆总黄酮的对比提取研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(9): 1185-1191.
- [7] 杨忠飞, 赵成刚. 微波提取金果榄总黄酮的工艺及其抗氧化性 [J]. 贵州农业科学, 2015, 43(4): 187-190.

- [8] 赵成刚, 潘海上, 付蓉, 等. 正交提取金果榄粗多糖的工艺研究 [J]. 科技信息, 2013(16): 48-49.
- [9] 杨忠飞. 金果榄皂甙提取工艺研究 [J]. 铜仁学院学报, 2015, 17(4): 7-10.
- [10] 杨忠飞. 超声辅助提取金果榄中总多酚的工艺研究 [J]. 安徽农业科学, 2015, 43(16): 63-64.
- [11] 叶方, 杨光义, 王刚. 金果榄药理作用及临床应用研究综述 [J]. 中国药师, 2011, 14(1): 132-134.
- [12] 蒋欢. 中华青牛胆化学成分及生物活性的研究 [D]. 桂林: 广西师范大学, 2017.
- [13] 袁崇均, 王筋, 杨红, 黄卫平. 大孔树脂—比色法测定金果榄中总内酯的含量 [J]. 卫生职业教育, 2002, 20(4): 94-95.
- [14] 杨慧杰, 糜志远, 张紫薇, 等. 小鼠体内金果榄提取物古伦宾的药动学研究 [J]. 化学试剂, 2020, 42(2): 159-164.
- [15] Shi Q R, Liang M J, Zhang W D, *et al.* Quantitative LC/MS/MS method and pharmacokinetic studies of columbin, an anti-inflammation furanoditerpen isolated from *Radix Tinosporae* [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(6): 642-648.
- [16] Huang C, Li W, Ma F H, *et al.* Tinospinosides D, E, and tinospin E, further clerodane diterpenoids from *Tinospora sagittata* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(10): 1324-1328.
- [17] Xiang Q Y, Hashi Y, Chen Z L. Simultaneous detection of eight active components in *Radix Tinosporae* by ultra high performance liquid chromatography coupled with electrospray tandem mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(11): 2036-2042.
- [18] Li G, Ding W, Wan F, *et al.* Two new clerodane diterpenes from *Tinospora sagittata* [J]. *Molecules*, 2016, 21(9): E1250.
- [19] Huang X Z, Cheng C M, Dai Y, *et al.* A novel 18-norclerodane diterpenoid from the roots of *Tinospora sagittata* var. *yunnanensis* [J]. *Molecules*, 2010, 15(11): 8360-8365.
- [20] 史琪荣, 沈云亨, 张川, 等. 中药金果榄两种基源植物的化学成分 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(3): 186-190.
- [21] Chi S S, She G M, Han D, *et al.* Genus *Tinospora*: Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9232593.
- [22] Zhang G, Ma H R, Hu S, *et al.* Clerodane-type diterpenoids from tuberous roots of *Tinospora sagittata* (Oliv.) Gagnep [J]. *Fitoterapia*, 2016, 110: 59-65.
- [23] 王彬. 罗汉松和金果榄的化学成分及生物活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [24] Li W, Huang C, Li S P, *et al.* Clerodane diterpenoids from *Tinospora sagittata* (Oliv.) Gagnep [J]. *Planta Med*, 2012, 78(1): 82-85.
- [25] Jiang Z Y, Li W J, Jiao L X, *et al.* New clerodane diterpenes from *Tinospora sagittata* var. *yunnanensis* [J]. *Planta Med*, 2014, 80(5): 419-425.
- [26] Li W, Huang C, Liu Q B, *et al.* Bistinospinosides A and B, dimeric clerodane diterpene glycosides from *Tinospora sagittata* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(9): 2478-2483.
- [27] Zhang Y F, Shi Q R, Shi P Y, *et al.* Characterization of isoquinoline alkaloids, diterpenoids and steroids in the Chinese herb Jin-Guo-Lan (*Tinospora sagittata* and *Tinospora capillipes*) by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization with multistage mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, 20(15): 2328-2342.
- [28] 喻瑛瑛, 邵佳, 魏金霞, 等. 北豆根中生物碱类成分及其药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2019, 42(10): 2453-2461.
- [29] 张玉峰. 基于液质联用技术的中药化学成分鉴定方法学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [30] Chang H M, El-Fishawy A M, Slatkin D J, *et al.* Quaternary alkaloids of *Tinospora capillipes* [J]. *Planta Med*, 1984, 50(1): 88-90.
- [31] 孙雅婷, 王傲莉, 李达翊, 等. 青牛胆含氮类成分研究 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1287-1291.
- [32] Liu Y K, Zhou W, Mao Z K, *et al.* Analysis of six active components in *Radix Tinosporae* by nonaqueous capillary electrophoresis with mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(23): 4628-4635.
- [33] 王世平, 吴艳俊, 李玲, 等. 青牛胆化学成分的研究 [J]. 贵阳医学院学报, 2011, 36(1): 9-10.
- [34] Yang Y, Yan S K, Lin Z Y, *et al.* Separation and determination of major bioactive components in *Radix Tinosporae* by gradient pressurized capillary electrochromatography [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2007, 30(18): 2669-2679.
- [35] 邹德平, 曹灵, 陈秋. 蜕皮素药理作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(5): 371-374.
- [36] Yan S K, Lin Z Y, Dai W X, *et al.* Chemometrics-based approach to modeling quantitative composition-activity relationships for *Radix Tinosporae* [J]. *Interdiscip Sci*, 2010, 2(3): 221-227.
- [37] 李泓波, 胡军, 陈剑超, 邱明华. 江西青牛胆的化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(2): 125-127.
- [38] 王世平, 吴艳俊, 李玲, 等. 金果榄化学成分的研究 [J]. 贵州医药, 2011, 35(1): 17-18.
- [39] 郭洪伟, 田云刚, 王建霞, 等. 金果榄中脂肪酸成分的 GC-MS 分析 [J]. 吉首大学学报: 自然科学版, 2019,

- 40(6): 44-46.
- [40] Huang X Z, Cheng C M, Dai Y, *et al.* A novel lignan glycoside with antioxidant activity from *Tinospora sagittata* var. *yunnanensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26(20): 1876-1880.
- [41] 史琪荣. 四种药用植物活性成分的系统研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2007.
- [42] 王刚, 涂自良, 陈黎, 等. 金果榄抗炎作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1232-1233.
- [43] 王柳卜, 贾宪生, 陈秀芬, 等. 金果榄二萜类成分色谱及相关药效学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 83-86.
- [44] 殷崎, 宋勤, 杨永东. 民族药地苦胆胶囊的药理学研究 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1998, 7(4): 30-34.
- [45] Liu X H, Hu Z L, Shi Q R, *et al.* Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of compounds from *Tinospora sagittata* (Oliv.) Gagnep [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(7): 981-987.
- [46] 龚苏晓. 块茎青牛胆中抑制 NO 生成成分的检测 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2003, 25(1): 44.
- [47] Ibrahim Abdelwahab S, Syaed Koko W, Mohamed Elhassan Taha M, *et al.* *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory activities of columbin through the inhibition of cyclooxygenase-2 and nitric oxide but not the suppression of NF- κ B translocation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 678(1/2/3): 61-70.
- [48] 华娟, 周明康, 周琼珍, 高锐红, 袁翠芬. 50 种传统清热解毒药的抑菌实验 [J]. 中药材, 1995, 18(5): 255-258.
- [49] 张煜, 王彦峰. 广西常用中草药、壮药抗幽门螺杆菌作用的筛选研究 [J]. 中国民族民间医药, 2008, 17(10): 19-20, 44.
- [50] Rong Q, Xu M, Dong Q, *et al.* *In vitro* and *in vivo* bactericidal activity of *Tinospora sagittata* (Oliv.) Gagnep. var. *craveniana* (S. Y. Hu) Lo and its main effective component, palmatine, against porcine *Helicobacter pylori* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 331.
- [51] Yu Y, Yi Z B, Liang Y Z. Main antimicrobial components of *Tinospora capillipes*, and their mode of action against *Staphylococcus aureus* [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(22): 4179-4183.
- [52] 张明. 中药植物金果榄抗菌活性及活性物质研究 [D]. 桂林: 广西师范大学, 2010.
- [53] 谢宝忠, 孙学惠, 张洪礼. 地苦胆的药理研究 [J]. 中药药理与临床, 1985, 1: 192.
- [54] 孙学惠, 谢宝忠, 张礼礼. 地苦胆抗肿瘤作用实验研究初步小结 [J]. 中药药理与临床, 1985, 1: 188-189.
- [55] 黄明星, 王克勤, 黄蕾蕾. 金果榄类药材药理作用比较研究 [J]. 时珍国医国药, 1999, 10(9): 643.
- [56] 杨丽艳. 青牛胆抗肿瘤作用及对小鼠免疫功能的影响研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2011.
- [57] 顾关云, 蒋昱. 十大功劳属植物化学成分与生物活性 [J]. 现代药物与临床, 2005, 20(5): 185-190.
- [58] 王天晓, 李克, 王世广, 等. 药根碱诱导白血病 K562 细胞凋亡的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(23): 1822-1826.
- [59] 杨光义. 武当山金果榄药材资源开发利用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
- [60] 王刚, 涂自良, 陈黎, 等. 金果榄防治消化性溃疡的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 676-677.
- [61] 王刚, 涂自良, 陈黎, 等. 金果榄对实验性应激性胃溃疡的保护作用及其机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(23): 2009-2012.
- [62] 王永慧, 杨光义, 冉培红, 等. 两种植物来源金果榄药材降血糖作用比较 [J]. 医药导报, 2010, 29(8): 1005-1007.
- [63] Zhao Y, Kongstad K T, Liu Y Q, *et al.* Unraveling the complexity of complex mixtures by combining high-resolution pharmacological, analytical and spectroscopic techniques: Antidiabetic constituents in Chinese medicinal plants [J]. *Faraday Discuss*, 2019, 218: 202-218.
- [64] 付燕, 胡本容, 汤强, 等. 药根碱、小檗碱、黄连煎剂及模拟方对小鼠血糖的影响 [J]. 中草药, 2005, 36(4): 548-551.
- [65] 刘欣, 孙洋, 窦利民, 等. 阿朴菲生物碱抗糖尿病生物活性研究进展 [J]. 药学进展, 2017, 41(9): 704-709.
- [66] 夏迪. 咖伦宾对 2 型糖尿病大鼠 TNF- α 、TGF- β 1、GLUT-4 和 PPAR- γ 表达的影响及其机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- [67] 文小平. 咖伦宾对实验性 2 型糖尿病大鼠降糖作用及其机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- [68] 白红丽, 焦立响, 李文娟, 等. HPLC 法测定云南青牛胆清除 DPPH 自由基活性能力 [J]. 食品科技, 2015, 40(7): 314-317.
- [69] 蒋德旗, 柴善怀, 张兰熙, 等. 响应面法优化金果榄多糖提取工艺及抗氧化活性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(4): 85-90.
- [70] 邓晓梅. 金果榄总皂苷抗氧化活性研究 [J]. 湖南文理学院学报: 自然科学版, 2017, 29(2): 32-35.
- [71] 宁娜. 巴马汀降脂活性及作用机理研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2015.
- [72] 杨柳萌, 王睿睿, 李晶晶, 等. 四个小檗碱类化合物的体外抗 HIV-1 活性 [J]. 中国天然药物, 2007, 5(3): 225-228.
- [73] 吴昊. 药根碱对 HepG2 细胞和金黄地鼠的降血脂活性及机制研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2014.
- [74] 陈超, 韩虹, 方达超. 药根碱对实验动物心肌缺血和复

- 灌性损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 1989, 5(6): 373-376.
- [75] 林才志, 谢海源, 黄振青, 等. 壮药汗衣台有效成分古伦宾、非洲防己碱对 HBV 启动子的影响 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 72-77.
- [76] 严才平, 陈路, 邓长弓, 等. β -蜕皮甾酮促进小鼠前成骨细胞体外增殖及诱导成骨分化 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29): 4605-4612.
- [77] Dai W W, Wang L B, Jin G Q, *et al.* Beta-ecdysone protects mouse osteoblasts from glucocorticoid-induced apoptosis *in vitro* [J]. *Planta Med*, 2017, 83(11): 888-894.
- [78] 张耕, 马威, 徐宏峰. 常用中药毒性研究进展及应用 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2013: 463-464.
- [79] Haque M A, Jantan I, Abbas Bukhari S N. *Tinospora* species: An overview of their modulating effects on the immune system [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 207: 67-85.
- [80] 殷崎, 杨永东. 地苦胆胶囊的急性毒性试验研究 [J]. 中国民族民间医药杂志, 1999, 8(3): 169-170.
- [81] 朱亚峰. 中药中成解毒手册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1991: 133.
- [82] Pei J P, Xiao W, Zhu D Y, *et al.* Cytochrome P450 enzyme-mediated bioactivation as an underlying mechanism of columbin-induced hepatotoxicity [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(4): 940-947.
- [83] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-Marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [84] 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.
- [85] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [86] Fujii N, Inui T, Iwasa K, *et al.* Knockdown of berberine bridge enzyme by RNAi accumulates (S)-reticuline and activates a silent pathway in cultured California poppy cells [J]. *Transgenic Res*, 2007, 16(3): 363-375.
- [87] Liscombe D K, Facchini P J. Molecular cloning and characterization of tetrahydroprotoberberine *cis-N*-methyltransferase, an enzyme involved in alkaloid biosynthesis in opium poppy [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(20): 14741-14751.
- [88] Takemura T, Ikezawa N, Iwasa K, *et al.* Molecular cloning and characterization of a cytochrome P450 in sanguinarine biosynthesis from *Eschscholzia californica* cells [J]. *Phytochemistry*, 2013, 91: 100-108.
- [89] Winkler A, Lyskowski A, Riedl S, *et al.* A concerted mechanism for berberine bridge enzyme [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(12): 739-741.
- [90] Galanie S, Thodey K, Trenchard I J, *et al.* Complete biosynthesis of opioids in yeast [J]. *Science*, 2015, 349(6252): 1095-1100.
- [91] Winzer T, Kern M, King A J, *et al.* Plant science. Morphinan biosynthesis in opium poppy requires a P450-oxidoreductase fusion protein [J]. *Science*, 2015, 349(6245): 309-312.
- [92] Farrow S C, Hagel J M, Beaudoin G A W, *et al.* Stereochemical inversion of (S)-reticuline by a cytochrome P450 fusion in opium poppy [J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(9): 728-732.
- [93] Hagel J M, Facchini P J. Dioxygenases catalyze the O-demethylation steps of morphine biosynthesis in opium poppy [J]. *Nat Chem Biol*, 2010, 6(4): 273-275.
- [94] 林芝, 胡致伟, 瞿旭东, 等. 苜蓿基异喹啉类生物碱的微生物合成研究进展及挑战 [J]. 合成生物学, 2021, 2(5): 716-733.
- [95] 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.
- [96] 杨雨婷, 曾瑾, 陈平, 等. 西黄丸抗肿瘤临床应用及药理作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 250-258.
- [97] 和焕香, 郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4808-4820.
- [98] 中国药典 [S]. 一部. 2000: 174-175.
- [99] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 202.
- [100] 严赞, 张赞. HPLC-ESI-MS/MS 同时测定金果榄中 5 种成分含量 [J]. 中药材, 2017, 40(2): 395-398.

[责任编辑 崔艳丽]