

## 熟地黄药效物质基础研究进展

葛楠, 闫广利, 孙晖, 王喜军\*

黑龙江中医药大学 教育部经典名方有效性评价及产业化开发工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘要:** 熟地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* 新鲜或干燥块根的炮制加工品, 具有补血滋阴、益精填髓等功效。熟地黄是中药“滋阴”作用最具代表的药味之一, 也被称之为“至阴之药”。熟地黄配伍相关经典方剂被广泛应用于治疗肝肾阴虚导致的各种临床疾病, 包括糖尿病相关疾病、神经系统疾病、骨关节炎相关疾病、妇科相关疾病等。基于近年来发表的文献, 对熟地黄化学成分、活性成分的药理作用、方剂配伍条件下的药效物质的基础研究进展进行综述, 以为熟地黄的深入研究提供参考。

**关键词:** 熟地黄; 环烯醚萜类; 紫罗兰酮类; 苯乙醇类; 糖类; 药效物质基础

**中图分类号:** R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)01-0292-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.01.031

## Research progress on effective constituents in *Radix Rehmanniae Praeparata*

GE Nan, YAN Guang-li, SUN Hui, WANG Xi-jun

Engineering Research Center for Effectiveness Evaluation and Industrialization Development of Classic Prescription, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract:** Shudihuang (*Radix Rehmanniae Praeparata*) is the processed product of the *Rehmannia glutinosa* of the genus Ginseng family. Its main functions are to nourish blood, nourish yin, and benefit the essence and fill the marrow. *Radix Rehmanniae Praeparata* is one of the most representative medicinal flavors of traditional Chinese medicine for “nourishing yin”, and it is also known as “medicine of supreme yin”. Classical prescriptions containing *Radix Rehmanniae Praeparata* widely used to treat various clinical diseases caused by liver and kidney Yin deficiency, including diabetes-related diseases, nervous system diseases, osteoarthritis-related diseases, gynecological-related diseases, etc. Based on the literature published in recent years, the studies on chemical constituents, pharmacological actions of effective constituents, and pharmacodynamic material basis under the condition of prescription compatibility were reviewed in this paper, to provide reference for the further research of *Radix Rehmanniae Praeparata*.

**Key words:** *Radix Rehmanniae Praeparata*; iridoids; ionones; phenylethanols; carbohydrates; pharmacodynamic material basis

熟地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch.新鲜或干燥块根的炮制加工品。性甘,微温,归肝、肾经,具有补血滋阴、益精填髓的功效,可用于治疗血虚萎黄、心悸怔忡、月经不调、崩漏下血、肝肾阴虚、腰膝酸软、骨蒸潮热、盗汗遗精、内热消渴、眩晕、耳鸣、须发早白<sup>[1]</sup>。熟地黄的炮制方法始载于南北朝雷敫《炮炙论》:“采生地黄,去白皮,瓷锅上柳木甑蒸之,摊令气歇,拌酒再蒸,又出令干,勿令犯铜铁器”。炮制方法发展至今,由最初的2次蒸晒发展到九蒸九晒,从单一辅料(酒)

的炮制演变至多种辅料(酒、砂仁、茯苓等)的反复蒸制,不同炮制方法也直接影响地黄中化学成分的改变及药理作用的差异<sup>[2]</sup>。

熟地黄是中药“滋阴”作用最具代表的药味之一,也被称之为“至阴之药”,熟地黄配伍相关方剂可应用于肝肾阴虚导致的各种临床疾病,包括糖尿病相关疾病(2型糖尿病<sup>[3]</sup>、糖尿病肾病<sup>[4]</sup>和胰岛素抵抗<sup>[5]</sup>)、神经系统疾病(阿尔茨海默病<sup>[6]</sup>、帕金森<sup>[7]</sup>和血管性痴呆<sup>[8]</sup>)、骨关节炎相关疾病(绝经后骨质疏松症<sup>[9]</sup>和类风湿性关节炎<sup>[10]</sup>)、妇科相关

收稿日期: 2022-08-10

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2022106061)

作者简介: 葛楠, 博士研究生, 主要从事中药药效物质基础与质量控制研究。E-mail: 976077771@qq.com

\*通信作者: 王喜军, 教授, 博士生导师, 主要从事中药血清药物化学及中医方证代谢组学研究。E-mail: xijunw@sina.com

疾病(绝经前后诸证<sup>[11]</sup>、肾阴虚型月经过少<sup>[12]</sup>、卵巢储备功能不足<sup>[13]</sup>、卵巢早衰继发性闭经<sup>[14]</sup>、肾阴虚型围绝经期综合征<sup>[15]</sup>、更年期综合征<sup>[16]</sup>)等。不同疾病状态下熟地黄在不同配伍环境下,其药效物质基础和疗效机制仍不明晰,仍需进一步的深入探究。药效物质基础是指中药或方剂中含有的能表达与其传统临床疗效相关的活性化学物质,包括直接起作用的物质也包括代谢后起作用的物质,有效成分及活性成分均属于药效物质基础研究的范畴<sup>[17]</sup>。药效物质基础研究是中药作用机制解析、新药开发以及广泛应用的基础和前提,是急需现代科学技术解决的科学问题。本文旨在从熟地黄化学成分、活性成分的药理作用、方剂配伍条件下的药效物质的基础研究进展进行综述,以期对熟地黄相关研究提供参考。

### 1 化学成分

研究表明,熟地黄中主要含有环烯醚萜类、紫罗兰酮类和苯乙醇类化合物,此外还包括糖类、核苷类、生物碱类、酚酸类、异黄酮苷类以及其他类化合物。

#### 1.1 环烯醚萜类

环烯醚萜类成分是地黄中数量最多、含量最大的一类化合物,该类化合物基本骨架以益母草苷为主,所含糖基配体以葡萄糖居多。熟地黄中已鉴定的环烯醚萜类化合物<sup>[18-20]</sup>包括梓醇(1)、桃叶珊瑚苷(2)、益母草苷(3)、8-表番木鳖酸(4)、京尼平苷(5)、地黄苷A(6)、地黄苷B(7)、地黄苷C

(8)、地黄苷D(9)、地黄素A(10)、地黄素C(11)、地黄素D(12)、焦地黄素A(13)、焦地黄素B(14)、焦地黄素C(15)、焦地黄呋喃(16)、焦地黄内酯(17)、氯化梓醇(18)、焦地黄苷A(19)、焦地黄苷B(20)、6-O-E-阿魏酰基筋骨草醇(21)、密力特苷(22)、单密力特苷(23)等,化学结构见图1。

#### 1.2 紫罗兰酮类

熟地黄中已发现的紫罗兰酮类化合物以单萜和倍半萜为主,以C<sub>1</sub>位二甲基取代,C<sub>5</sub>与C<sub>6</sub>位双键为特征,C<sub>5</sub>位可与糖成苷,偶有与环烯醚萜聚合。熟地黄中已鉴定的紫罗兰酮类<sup>[18,20-21]</sup>化合物包括地黄紫罗兰苷A(24)、地黄紫罗兰苷B(25)、野菰酸(26)、5-羟基野菰酸(27)、地黄苦苷(28)、二羟基-β-紫罗兰酮(29)、三羟基-β-紫罗兰酮(30)、地黄苦苷元(31)、frehmaglutin A(32)、sec-hydroxyaeginetic acid-2-O-β-D-glucopyranoside(33)等,化学结构见图2。

#### 1.3 苯乙醇类

熟地黄中的苯乙醇类化合物绝大多数以苷的形式存在,其结构特点是以β-葡萄糖为连接体,苯乙醇基和苯乙酰基为取代基,以糖苷键连接于糖的不同部位。熟地黄中已鉴定的苯乙醇类<sup>[18,20,22-23]</sup>化合物包括松果菊苷(34)、毛蕊花糖苷(35)、焦地黄苯乙醇苷A1(36)、焦地黄苯乙醇苷B1(37)、异毛蕊花糖苷(38)、肉苁蓉苷F(39)、地黄苷(40)、异地黄苷(41)、洋地黄叶苷C(42)、对羟基苯乙醇(43)等,化学结构见图3。

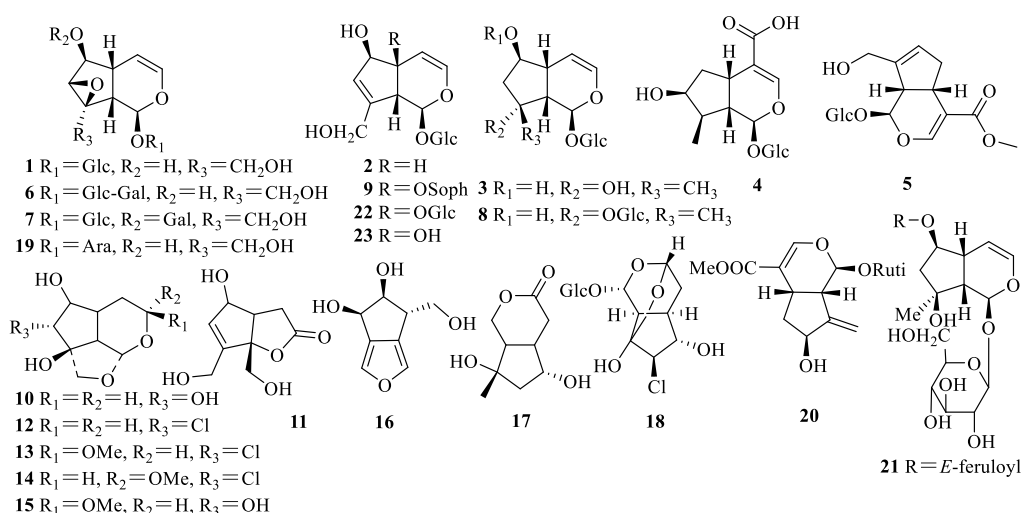


图1 熟地黄中环烯醚萜类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures information of iridoids in *Radix Rehmanniae Praeparata*

### 1.4 糖类、核苷类

熟地黄中已鉴定的糖类<sup>[24]</sup>成分包括半乳糖、葡萄糖、蔗糖、水苏糖、鼠李糖、蜜二糖、棉子糖、甘露三糖、果糖、毛蕊花糖等。核苷类<sup>[20,25]</sup>成分包括腺嘌呤、尿嘧啶、肌苷、胞苷、次黄嘌呤、鸟苷、尿苷、腺苷等。熟地黄中已鉴定的糖类、核苷类成分见表 1。

### 1.5 生物碱类、酚酸类、异黄酮苷类等其他类成分

熟地黄中已鉴定的生物碱类、酚酸类、异黄酮苷类化合物分别为 (62~67、68~78、79~82)，其

他类成分 (83~92)。其成分信息详见表 2，代表性成分化学结构见图 4。

## 2 药理作用

### 2.1 环烯醚萜类

研究表明，梓醇对神经系统具有改善认知、保护脑细胞、抗抑郁样作用等，同时具有降血糖、抗肿瘤、保护心血管系统的作用<sup>[27]</sup>；梓醇可以基于内质网应激介导的蛋白激酶 RNA 样内质网激酶-真核启动因子 2 $\alpha$  抗体信号通路改善非酒精性脂肪肝<sup>[28]</sup>；梓醇对糖尿病大鼠的肝脏损伤具有保护作用，其机

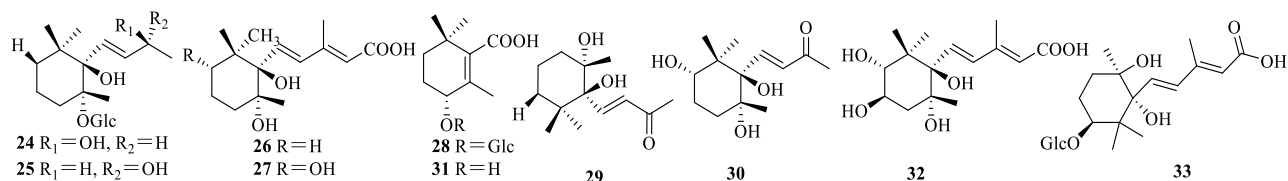


图 2 熟地黄中紫罗兰酮类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of ionones in *Radix Rehmanniae Praeparata*

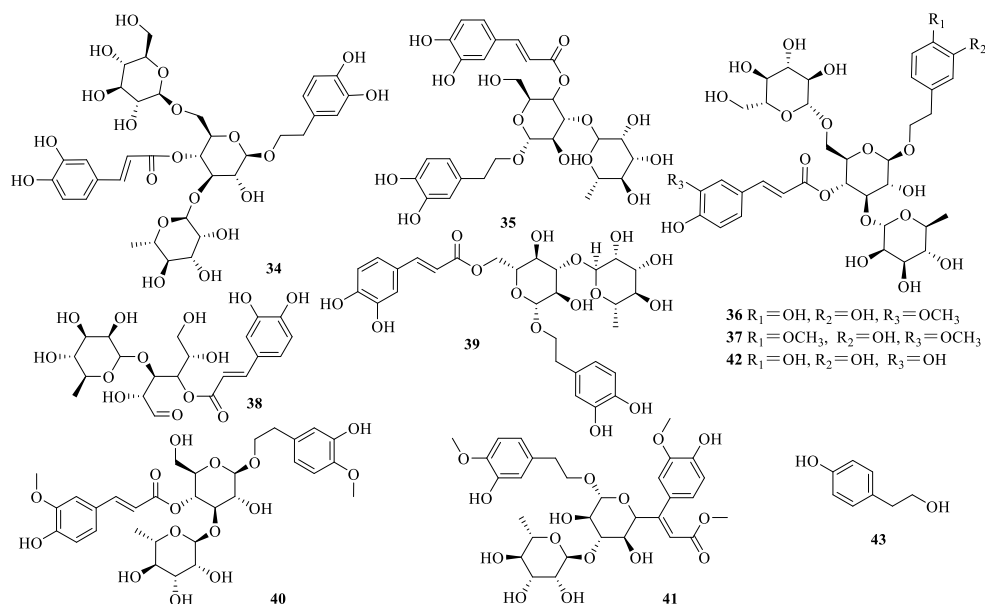


图 3 熟地黄中苯乙醇类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of phenylethanol compounds in *Radix Rehmanniae Praeparata*

表 1 熟地黄中已鉴定的糖类、核苷类成分

Table 1 Identified carbohydrates and nucleosides in *Radix Rehmanniae Praeparata*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
44	半乳糖	24	50	棉子糖	24	56	肌苷	25
45	葡萄糖	24	51	甘露三糖	24	57	胞苷	25
46	蔗糖	24	52	果糖	24	58	次黄嘌呤	25
47	水苏糖	24	53	毛蕊花糖	24	59	鸟苷	20
48	鼠李糖	24	54	腺嘌呤	25	60	尿苷	20
49	蜜二糖	24	55	尿嘧啶	25	61	腺苷	20

表 2 熟地黄中已鉴定的生物碱类、酚酸类、异黄酮苷类等其他类成分

Table 2 Identified alkaloids, phenolic acids, isoflavone glycosides and other components in *Radix Rehmanniae Praeparata*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
62	(2 <i>S</i> )-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate	26	78	5-羟甲基糠酸	22
63	1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl] pyrrolidin-2-one	26	79	染料木素-7,4'-二- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	22
64	地黄新碱 A	26	80	染料木素-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷-4'- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -鼠李糖基-(1→2)-β- <i>D</i> -葡萄糖苷]	22
65	baimantuoluamide B	26	81	染料木素-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	22
66	harman-3-carboxylic acid	26	82	山柰酚葡萄糖醛酸苷	22
67	capparisine C	26	83	落叶松醇-4'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	22
68	柠檬酸	20	84	秦皮乙素	22
69	香草酸	22	85	泡桐素	22
70	异香草酸	22	86	2-(3',4'-二羟苯基)-1,3-胡椒环-5-醛	22
71	对羟基苯甲酸	22	87	3,4-二羟基苯乙酮	22
72	对羟基苯乙酸	22	88	3-甲氧基-1 <i>H</i> -吡咯	22
73	反式肉桂酸	22	89	5-羟基苯酞	22
74	咖啡酸	22	90	5-羟甲基糠醛	22
75	1 <i>H</i> -吡咯-2,5-二羧酸	22	91	Isobonein	23
76	2-糠酸	22	92	苁蓉素	23
77	邻苯二酚	22			

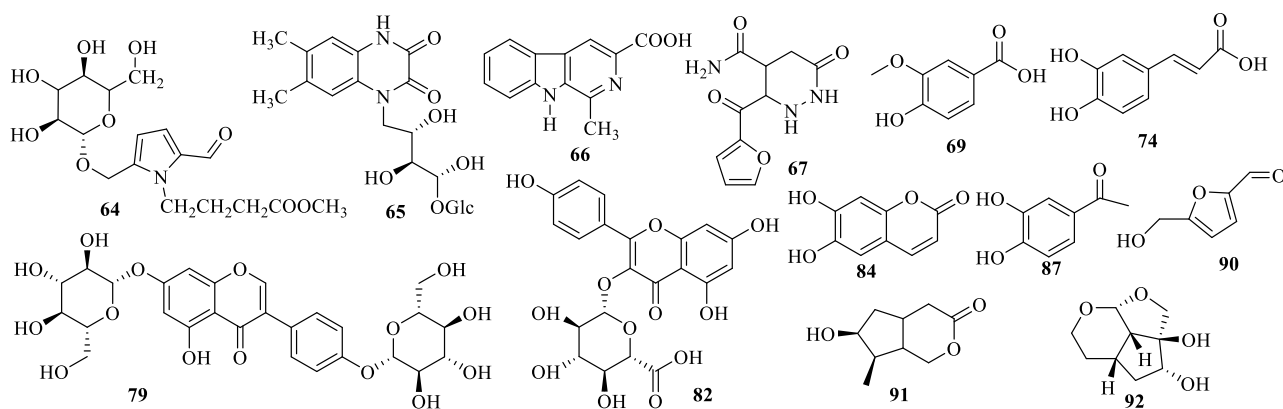


图 4 熟地黄中其他类代表性化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of other representative compounds in *Radix Rehmanniae Praeparata*

制可能是通过过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) / 核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路减轻其炎症反应<sup>[29]</sup>, 并可能通过激活 PPAR $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  信号通路降低糖尿病大鼠的血糖水平<sup>[30]</sup>。研究表明, 桃叶珊瑚苷具有广泛的药理作用, 包括抗氧化、抗炎、抗纤维化和抗肿瘤等, 对多种组织器官具有显著的保护作用, 对核因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、NF- $\kappa$ B、单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine

monophosphate activated protein kinase, AMPK)、一氧化氮、C-Jun 氨基末端激酶等多条信号通路具有调控作用<sup>[31]</sup>; 最新研究表明, 桃叶珊瑚苷可以通过上调 micro RNA-374 (miR-374) 表达抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤<sup>[32]</sup>。益母草苷可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 磷酸化, 促进转录因子 EB 介导的溶酶体的生物发生和自噬溶酶体的生成, 促进脂质自噬, 减少肝脏脂质蓄积, 从而改善肝脏脂肪变性<sup>[33]</sup>; 益母草苷可有效抑制人食管癌 TE-1、Eca-

109、KYSE-150 细胞的增殖，且细胞出现不同程度的凋亡并让癌细胞增殖周期被阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期<sup>[34]</sup>。研究表明，京尼平苷药理活性广泛，具有调控小鼠糖脂代谢<sup>[35]</sup>、抗糖尿病<sup>[36]</sup>、抗胆汁淤积型肝损伤<sup>[37]</sup>、抗肺纤维化<sup>[38]</sup>、改善骨骼肌功能<sup>[39]</sup>、神经保护<sup>[40]</sup>等作用；最新研究表明，前动力蛋白 2/前动力蛋白受体 1 信号参与京尼平苷对小鼠糖尿病肾病的保护作用<sup>[41]</sup>；京尼平苷通过 AMPK/mTOR 通路抑制帕金森模型氧化应激及细胞凋亡<sup>[42]</sup>；京尼平苷通过长链非编码 RNA HLA 复合物 P5/miR-27b-3p/间质表皮转化因子轴抑制弥漫大 B 细胞淋巴瘤生长<sup>[43]</sup>；京尼平苷能够调节 5-羟色胺代谢途径从而改善脑内氧化应激状态发挥神经保护作用<sup>[44]</sup>。研究表明，地黄苷 A 具有滋阴作用，并具有增强体液免疫和细胞免疫的功能<sup>[45]</sup>，对环磷酸腺苷诱导的小鼠白细胞减少症具有明显改善作用<sup>[46]</sup>。地黄苷 D 可能是通过调整炎症因子的释放，抑制小胶质细胞由 M2 向 M1 的转化来抑制小鼠小胶质 N9 细胞的激活，从而改善神经细胞炎症<sup>[47]</sup>。在鲜地黄血清药物化学研究中发现梓醇<sup>[48]</sup>、益母草苷<sup>[48]</sup>、地黄苷 A<sup>[49]</sup>、地黄苷 D<sup>[48]</sup>均以原型入血，结合体外药理活性研究提示以上化学成分可能为熟地黄的药效物质基础。同时也有研究证实，熟地黄在加工炮制过程中梓醇、益母草苷的含量会有所下降，地黄苷 D 含量相对稳定<sup>[50]</sup>。提示鲜地黄、生地黄、熟地黄不同药理作用的差异可能与炮制前后活性成分的含量变化有关。

## 2.2 紫罗兰酮类

研究表明，地黄苦苷元可减轻多囊卵巢综合症模型大鼠的胰岛素抵抗，恢复卵巢形态，其机制可能与调控磷脂酰肌醇 3-激酶/细胞外信号调节激酶通路有关<sup>[51]</sup>。研究表明，地黄苦苷元具有雌激素样活性，且通过雌激素受体  $\alpha$ 、G 蛋白偶联受体 30 共同介导<sup>[52]</sup>。郑晓珂等<sup>[53]</sup>研究发现地黄苦苷及地黄苦苷元具有免疫抑制活性。以上研究提示地黄苦苷及地黄苦苷元可能是熟地黄的药效物质基础。

## 2.3 苯乙醇类

研究表明，松果菊苷可能通过降低细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的堆积、抑制离子型谷氨酸受体 1 抗体蛋白的表达及抗氧化作用来改善谷氨酸诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞损伤<sup>[54]</sup>；松果菊苷可能通过抑制线粒体凋亡信号通路降低凋亡水平来改善皮质酮诱导的 PC-12 细胞损伤<sup>[55]</sup>，以上研究表明松果菊苷可能是地黄发挥抗抑郁作用的物质基础之一；松果菊

苷还可以改善帕金森模型大鼠中脑神经细胞凋亡的超微结构，这一结果可能与缓解神经细胞线粒体功能障碍有关<sup>[56]</sup>；松果菊苷可以通过激活 Nrf2 信号通路减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤<sup>[57]</sup>；松果菊苷通过抑制氧化应激损伤、炎症反应和细胞凋亡，减轻严重烧伤大鼠急性肾损伤，其分子机制与激活沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3) 信号通路相关<sup>[58]</sup>；松果菊苷是脓毒症相关肝损伤及糖代谢紊乱的潜在治疗剂，其机制可能通过肝组织中 SIRT1 介导激活肝脏中磷酸化信号转导和转录激活因子 3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3) 和磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, p-Akt) 而起作用<sup>[59]</sup>；松果菊苷对糖尿病心肌的保护作用可能与负反馈调节转化生长因子- $\beta$ 1/Smads 信号通路相关<sup>[60]</sup>。

研究表明，毛蕊花糖苷具有明显抗抑郁作用，其抗抑郁功效可能与单胺类神经递质增加、促炎因子减少以及通过增加  $\gamma$ -氨基丁酸恢复神经递质平衡有关，并主要通过神经活性配体-受体相互作用、 $\gamma$ -氨基丁酸能突触、突触小泡循环、环磷酸腺苷等信号通路起作用<sup>[61]</sup>；毛蕊花糖苷能够通过线粒体半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3/多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶凋亡通路保护缺氧缺糖/再灌注所致的神经细胞损伤<sup>[62]</sup>；毛蕊花糖苷可改善糖尿病肾病小鼠的肾脏病变，其机制可能与降低高迁移率族蛋白 1 和 NF- $\kappa$ B 的表达有关<sup>[63]</sup>；毛蕊花糖苷可能通过下调锌指转录因子的表达，抑制机体的过度免疫应激从而抑制肾小管上皮细胞-间质转化，起到延缓肾功能恶化的作用<sup>[64]</sup>；毛蕊花糖苷可通过改善心脏血流动力学和降低交感神经兴奋性对慢性心力衰竭起到治疗作用<sup>[65]</sup>；毛蕊花糖苷能通过上调酪氨酸磷酸酶 1 的表达抑制 STAT3 磷酸化进而产生抗胶质母细胞瘤的作用<sup>[66]</sup>，下调 CD44 的表达而抑制胶质瘤细胞的上皮间质转化<sup>[67]</sup>；毛蕊花糖苷对大鼠肝微粒体中细胞色素 P450 3A4 酶有中等强度的抑制作用，且亲和力与阳性抑制剂 ( $\alpha$ -萘黄酮、噻氯匹定、磺胺苯吡唑、毛果芸香碱、奎尼丁、酮康唑) 相当<sup>[68]</sup>。研究表明，异毛蕊花糖苷在体外和体内均可抑制人卵巢癌 OVCAR-3 细胞的生长，可以作为一种可能的抗癌剂<sup>[69]</sup>。毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷均可改善  $\beta$ -淀粉样蛋白 1~42 引起的认知功能障碍，通过阻止淀粉样蛋白寡聚化来阻断淀粉样蛋白沉积，抵消淀粉样蛋白的细胞毒性逆转中枢神经功能<sup>[70]</sup>。肉苁蓉

昔 F 可提高人肝 HL-7702 细胞的成活率, 具有明显的体外保肝活性<sup>[23]</sup>。以上研究提示松果菊苷、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷及肉苁蓉苷 F 可能是熟地黄的药效物质基础。

## 2.4 糖类

研究表明, 通过气相色谱和傅里叶变换红外光谱初步测定地黄多糖由鼠李糖、阿拉伯糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成, 物质的量比为 1.00 : 1.26 : 0.73 : 16.45 : 30.40, 平均相对分子质量为 63 500, 且地黄多糖可以有效改善链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的高血糖、高脂血症、血管炎症和氧化应激, 可能是 1 型糖尿病的潜在治疗选择<sup>[71]</sup>; 地黄多糖可能通过激活 Wnt 通路调节 2 型糖尿病大鼠骨代谢状态<sup>[72]</sup>; 地黄多糖可改善妊娠合并甲亢小鼠甲状腺功能, 减轻子代肾损伤, 其可能的机制是通过 Nrf2/血红素氧合酶-1/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 信号通路发挥作用<sup>[73]</sup>; 地黄多糖能够有效抑制缺氧复氧诱导的大鼠海马神经元凋亡和氧化损伤, 其机制可能与抑制环状 RNA 0010729/miR-326 通路有关<sup>[74]</sup>; 地黄多糖可减轻维生素 D<sub>3</sub> 和尼古丁诱导的大鼠主动脉血管钙化, 其作用机制可能与地黄多糖抑制血管细胞凋亡, 从而阻止血管细胞成骨样转化及钙化有关<sup>[75]</sup>; 地黄多糖可改善东莨菪碱诱导的小鼠学习记忆能力障碍, 该作用与调节胆碱能神经系统功能、抗氧化应激及抑制炎症反应有关<sup>[76]</sup>; 运动训练联合地黄多糖可修复脑缺血再灌注大鼠的神经功能, 提高大鼠的学习和记忆能力, 其作用机制可能与降低氧化应激反应、抑制 NF- $\kappa$ B 通路激活和减缓炎症的进展有关<sup>[77]</sup>。

## 2.5 生物碱、酚酸类与异黄酮苷类

研究表明, 熟地黄中生物碱类地黄新碱 A、baimantuoluamide B 和 capparisine C 对脂多糖诱导的大鼠肾小管上皮 NRK-52e 细胞损伤均具有保护作用<sup>[26]</sup>。香草酸可以通过诱导自噬, 从而缓解棕榈酸诱导的人肝癌 HepG2 细胞脂肪变性<sup>[78]</sup>, 说明其对于寻找防治非酒精性脂肪肝的潜在药物及靶点具有重要意义。研究表明, 咖啡酸可以通过抗氧化应激、降低线粒体膜电位、提高心肌细胞 H9c2 内活性氧水平, 并且通过调控 NF- $\kappa$ B 信号通路, 参与保护阿霉素诱导的心肌损伤过程<sup>[79]</sup>。山柰酚葡萄糖醛酸苷可能是发挥降糖作用的分子实体, 其通过作用在 Akt PH 区域直接激活 Akt, 通过 Akt-糖原合成酶激酶-3 $\beta$  通路发挥降糖作用<sup>[80]</sup>。在评估雌激素靶细胞

对 *Genista halacsyi* Heldr. 中一系列异黄酮糖苷和苷元的反应研究中, 发现与苷元相比, 染料木素-7-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷和染料木素-7,4'-二-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷具有更高的雌激素样和抗炎活性, 提示可以使用富含染料木素-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷的制剂替代治疗更年期症状中的低剂量雌激素类药物<sup>[81]</sup>。

## 2.6 其他活性成分

研究表明秦皮乙素对肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、肠癌、前列腺癌、乳腺癌、黑色素瘤、脑胶质瘤、骨髓瘤、白血病等均有治疗作用, 可以抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制肿瘤转移、抑制血管生成、增强免疫力和增敏减毒等<sup>[82]</sup>。最新研究表明, 秦皮乙素可能通过下调 *FLVCR1-AS1* 基因水平抑制人宫颈癌 SiHa 细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[83]</sup>; 秦皮乙素可以通过诱导凋亡及抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路激活, 抑制小鼠肺癌 Lewis 细胞肿瘤生长的作用<sup>[84]</sup>; 秦皮乙素具有抑制人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、细胞干性的作用, 同时可诱导 SKOV3 细胞凋亡<sup>[85]</sup>; 秦皮乙素通过下调 miR-486-5p 表达抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤<sup>[86]</sup>; 秦皮乙素通过上调细胞内抗氧化酶类活性或抗氧化蛋白的表达对氧化损伤的人视网膜色素上皮细胞系 ARPE-19 细胞起到保护作用<sup>[87]</sup>。研究表明, 3,4-二羟基苯乙酮具有抗炎、抗氧化作用, 有望成为治疗急性肺损伤的有效药物<sup>[88]</sup>; 3,4-二羟基苯乙酮可能通过 AMPK 途径降低肝细胞及肝脏组织中的三酰甘油水平<sup>[89]</sup>; 3,4-二羟基苯乙酮通过抑制 NF- $\kappa$ B 核转位, 有效抑制脂多糖诱导巨噬细胞 RAW264.7 的炎症反应<sup>[90]</sup>; 3,4-二羟基苯乙酮对心肌具有保护作用<sup>[91]</sup>; 3,4-二羟基苯乙酮可能通过开放钾通道而舒张肺内动脉平滑肌细胞, 这可能是其降低肺动脉高压的重要机制之一<sup>[92]</sup>; 3,4-二羟基苯乙酮抑制血小板聚集的机制可能与抑制花生四烯酸代谢途径中血栓素 B<sub>2</sub> 释放有关<sup>[93]</sup>。5-羟甲基糠醛有多种药理活性, 包括抗炎<sup>[94]</sup>、抗菌<sup>[95]</sup>、抗氧化应激<sup>[96]</sup>、抗缺氧<sup>[97]</sup>、免疫调节<sup>[98]</sup>等作用, 有助于治疗和改善慢性炎症性疾病、心血管疾病、急性肝损伤、镰状细胞病、阿尔茨海默病等疾病<sup>[99]</sup>。

## 3 方剂配伍条件下的药效物质基础研究

刘绍博等<sup>[100]</sup>基于超高压液相色谱飞行时间质谱 (ultra performance liquid chromatography- quadrupole-time of flight-mass spectrum, UPLC-Q-TOF-MS) 技术, 通过给予氢化可的松复制肾阴虚证大鼠模型,

研究发现知柏地黄丸可以有效缓解肾阴虚证,且给药组大鼠血清中归属于熟地黄的活性成分主要包括毛蕊花糖、水苏糖、棉子糖和小檗碱邻硫酸盐邻葡萄糖苷酸。刘开心等<sup>[101]</sup>基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术,通过给予重组人粒细胞刺激因子复制骨髓抑制大鼠模型,研究发现圣愈汤能够显著增加骨髓抑制大鼠的体质量、血红蛋白、红细胞计数、血小板计数;在显效状态下,共表征出圣愈汤入血原型成分 26 个,代谢产物成分 20 个,其中归属于熟地黄的入血成分包括梓醇、梓醇代谢产物、毛蕊花糖苷代谢产物和地黄苷 D 代谢产物。Duan 等<sup>[102]</sup>基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术,对 SD 大鼠 ig 桃红四物汤,在大鼠血液和脑组织中总共鉴定了 39 种活性成分和 90 种代谢物,其中原型成分来源于熟地黄的有焦地黄苯乙醇苷 B<sub>1</sub>、Astragaloside 和地黄苷 D。Wang 等<sup>[103]</sup>基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术,对 SD 大鼠 ig 左归丸,在大鼠血清样本中检测到来自熟地黄的原型成分分别为  $\beta$ -D-ribofuranuronic acid methyl ester triacetate、5-hydroxymethyl-2-furfural glucuronide、dihydro-5-hydroxymethyl-2-furfural glucuronide,代谢物为 3-hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexene-1-carboxylic acid。杨华杰<sup>[104]</sup>基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术,发现对 SD 大鼠 ig 六味地黄丸,共检测到大鼠血清中 32 个移行成分,其中来源于熟地黄的化学成分有 8-表番木鳖酸、梔子酮苷、乙酰梓醇、毛蕊花糖苷、地黄苷、异地黄苷、齐墩果酸、甘露醇、邻苯二甲酸二丁酯、原儿茶酸。以原型成分或代谢物的形式吸收进入人/动物体内的化合物,极大可能是对疾病发挥调控作用的药效物质基础,所以在有效状态下,通过高分辨的分离鉴定技术,在动物体内检测到的化合物更值得关注及进一步的药理活性研究。

#### 4 结语与展望

本研究从熟地黄化学成分、活性成分的药理作用、方剂配伍条件下的药效物质基础的研究进展进行综述,发现熟地黄中主要含有环烯醚萜类、紫罗兰酮类、苯乙醇类等多种类型化合物。熟地黄中地黄苷 D、梓醇、桃叶珊瑚苷、益母草苷、京尼平苷、地黄苦苷、松果菊苷、毛蕊花糖苷、地黄多糖、秦皮乙素、3,4-二羟基苯乙酮、5-羟甲基糠醛等药理活性成分可能是其发挥治疗作用的化学物质基础。药理作用主要体现在降血糖、抗肿瘤、改善肝脏脂肪、抗抑郁、改善认知障碍、具有雌激素样活性等方面。中药有效成分的不确定及作用机制的不明晰一直是

制约中药现代化发展的瓶颈,近年来血清药物化学和高分辨分离鉴定技术的不断发展加速了中药药效物质基础相关研究。血清药物化学实现了中药活性成分研究从体外向体内的跨越,使吸收进入血清,以血液为媒介发挥作用的化合物得以表征以及进一步的药动学及作用机制分析,使研究者对中药有效成分的认识得以更加深入,应进一步在相关研究中不断实践和探索。中药具有“整体性、多靶点、协同性”等特点,中药药效物质基础相关研究一定要符合中医基础理论,不能只关注单一的活性成分。系统生物学的多层次数据整合思想与中医“整体观”思想较接近,包括基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学和网络药理学等多个方面,在中药方剂疗效评价和作用机制等研究中不断取得了新的突破。所以进一步开发系统生物学研究方法,可能有助于中药药效物质基础研究,促进中医药走向世界舞台,更好的服务全人类健康事业。

**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: 130.
- [2] 杜珂,高晓霞,王锋,等. 基于药效物质基础的熟地黄质-效评价研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1477-1484.
- [3] 蒋慧玲. 六味地黄丸联合西药治疗 2 型糖尿病临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(18): 32-36.
- [4] 陶鹏宇. 六味地黄丸通过 PI3K/mTOR/Akt 通路防治糖尿病肾病的研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [5] 谭骥浩,李红梅,李辉,等. 不同剂量六味地黄丸对妊娠期糖尿病模型大鼠脂糖代谢、脂联素及胰岛素抵抗的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1686-1690.
- [6] 宋文涛. 六味地黄丸联合美金刚对阿尔茨海默症认知功能及 QOL-AD 评分的影响 [J]. 内蒙古医学杂志, 2021, 53(9): 1103-1105.
- [7] 张薇,王大明,赵瀛. 六味地黄丸加减中药膏方治疗肝肾阴虚型帕金森病效果观察 [J]. 中国乡村医药, 2016, 23(16): 51-53.
- [8] 周雨慧. 地黄饮子加减方对血管性痴呆模型大鼠的神经保护作用研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2020.
- [9] 于雪冰,马建强,汪栋,等. 六味地黄丸治疗绝经后骨质疏松症肾阴虚证对骨钙素、骨密度及 JAK/STAT 信号通路的影响 [J]. 中药材, 2020, 43(3): 734-737.
- [10] 阮荣国,阮德明. 加味桃红四物汤治疗瘀痹阻型类风湿性关节炎临床观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(12): 98-100.

- [11] 李小红. 大补阴丸加味治疗绝经前后诸证 (肾阴虚证) 的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [12] 邹晴燕, 罗纳新. 大补阴丸治疗肾阴虚型月经过少的临床疗效观察 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(34): 127.
- [13] 孙定乾, 陈爱兰, 陈晶晶. 左归丸加减治疗对高龄有生育要求妇女卵巢储备功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(3): 514-516.
- [14] 万陆淑. 加味左归丸联合雌激素替代疗法治疗卵巢早衰继发性闭经的临床观察 [J]. 甘肃医药, 2017, 36(11): 951-952.
- [15] 陈筠. 六味地黄丸加味治疗肾阴虚型围绝经期综合征的临床效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(33): 152-153.
- [16] 张文华. 知柏地黄汤合逍遥散加减治疗肾虚肝郁型更年期综合征 60 例分析 [J]. 中国实用医刊, 2022(1): 120-122.
- [17] Zhang A H, Sun H, Yan G L, *et al.* Chinmedomics: A powerful approach integrating metabolomics with serum pharmacochimistry to evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine [J]. *Engineering*, 2019, 5(1): 132-149.
- [18] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [19] 张晓亚, 徐金娣, 许军, 等. 整合糖组与代谢组学方法比较蒸制和酒炖熟地黄化学成分 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1591-1600.
- [20] 张波泳, 江振作, 王跃飞, 等. UPLC/ESI-Q-TOF MS 法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分 [J]. 中成药, 2016, 38(5): 1104-1108.
- [21] 张靖柯, 吕锦锦, 李孟, 等. 九蒸九晒熟地黄中的紫罗兰酮类化合物 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(5): 767-772.
- [22] 吕锦锦, 张靖柯, 李孟, 等. 熟地黄化学成分研究 [J]. 中药材, 2021, 44(7): 1645-1650.
- [23] 薛刚强, 靳茂礼, 李三妮, 等. 熟地黄化学成分及其体外生物活性 [J]. 中成药, 2018, 40(12): 2689-2692.
- [24] Liu Z R, Lou Z Y, Ding X, *et al.* Global characterization of neutral saccharides in crude and processed *Radix Rehmanniae* by hydrophilic interaction liquid chromatography tandem electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry [J]. *Food Chem*, 2013, 141(3): 2833-2840.
- [25] 张艳丽, 杨雁芸, 白志尧, 等. UPLC-MS/MS 同时测定熟地黄中 8 个核苷类成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(4): 608-614.
- [26] 吕锦锦, 张靖柯, 张贝贝, 等. 九蒸九晒熟地黄中的一个新生物碱 [J]. 药学学报, 2020, 55(2): 289-293.
- [27] 张江南, 刘克辛. 梓醇的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(8): 1680-1684.
- [28] 刘璐, 刘冲霄, 冷清阳, 等. 梓醇基于内质网应激介导的 PERK-eIF2 $\alpha$  信号通路改善非酒精性脂肪肝和降脂机制的研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(3): 231-238.
- [29] 王冉冉, 孙政勤, 刘江月. 梓醇通过 PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 信号通路减轻 2 型糖尿病大鼠肝脏损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(12): 2189-2196.
- [30] 黄孝学, 李霞, 王长玲, 等. 梓醇通过骨骼肌 PGC1 $\alpha$  在 1 型糖尿病大鼠中降血糖作用的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 199-203.
- [31] 朱志铭, 任朝兴, 马博. 桃叶珊瑚苷药理作用及分子机制研究进展 [J]. 生物加工过程, 2021, 19(5): 482-490.
- [32] 陈东, 蒋知新, 张洁, 等. 桃叶珊瑚苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制 [J]. 西部医学, 2022, 34(2): 173-177.
- [33] 张恒. 益母草苷通过促进脂质自噬缓解非酒精性脂肪肝的机制研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [34] 田平平, 潘颖, 施维, 等. 地黄中益母草苷对食管癌细胞增殖抑制作用的研究 [J]. 园艺与种苗, 2021, 41(10): 13-15.
- [35] 刘金鑫. 京尼平苷调控小鼠糖脂代谢的机理研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2021.
- [36] 白涛. 京尼平苷的抗糖尿病作用及机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [37] 陈云婷. 京尼平苷抗胆汁淤积型肝损伤作用机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [38] 尹健彬. 京尼平苷抗肺纤维化作用及机制研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [39] 潘海鸥. 京尼平苷对骨骼肌功能调控的研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2019.
- [40] 王立, 潘海鸥, 钱海峰, 等. 栀子中京尼平苷及藏红花的神经保护作用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2564-2571.
- [41] 代圣洁, 张巧云, 蓝青, 等. PK2/PKR1 信号参与京尼平苷对小鼠糖尿病肾病的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1611-1617.
- [42] 朱宁, 马晓珊, 陈春丽, 等. 京尼平苷通过 AMPK/mTOR 通路抑制帕金森模型氧化应激及细胞凋亡的机制研究 [J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(9):



- 1008-1015.
- [43] 胡林均. 京尼平苷通过 HCP5/miR-27b-3p/MET 轴抑制弥漫大B细胞淋巴瘤生长的机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [44] 郭雄健, 卢盛文, 闫广利, 等. 基于代谢组学考察京尼平苷对慢性酒精中毒大鼠的神经保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 155-163.
- [45] 王军, 于震, 李更生, 等. 地黄苷 A 对“阴虚”及免疫功能低下小鼠的药理作用 [J]. 中国药学杂志, 2002, 37(1): 20-22.
- [46] 于震, 王军, 李更生, 等. 地黄苷 A 对环磷酸腺苷小鼠白细胞减少症的影响 [J]. 中草药, 2001, 32(11): 1002-1004.
- [47] 王慧慧, 卢仁睿, 张莉, 等. 地黄中地黄苷 D 通过调控小胶质细胞 M1/M2 极化抑制神经炎症 [J]. 中药材, 2021, 44(11): 2683-2687.
- [48] 王慧森, 刘明, 李更生, 等. 鲜地黄提取物中 3 种原型入血成分的含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 66-70.
- [49] 邹俊驹, 王茜, 曾梅艳, 等. 月华丸 (胶囊) 及其入血成分中地黄苷 A、麦冬皂苷 D 和原百部碱的 HPLC 法测定 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1800-1802.
- [50] 岳超, 高杰, 石上梅, 等. HPLC 测定地黄炮制前后 3 种苷类物质的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 71-74.
- [51] 韩体微, 袁凤玲, 王艳鹏, 等. 地黄苦苷元对多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢功能的影响 [J]. 中国药业, 2021, 30(24): 50-54.
- [52] 赵莹莹, 陈燕, 韩杜苑, 等. 地黄苦苷元的雌激素样活性筛选研究 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 308-312.
- [53] 郑晓珂, 贾玉光, 冯志毅, 等. 生地黄免疫抑制活性部位 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中药材, 2013, 36(12): 1933-1936.
- [54] 卢仁睿, 王慧慧, 张莉, 等. 地黄中松果菊苷对谷氨酸诱导的 PC-12 细胞神经损伤模型的氧化应激和 NMDAR1 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 45-48.
- [55] 王慧慧, 卢仁睿, 张莉, 等. 地黄中松果菊苷对皮质酮诱导 PC-12 细胞凋亡的抑制作用及机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(18): 2447-2450.
- [56] 林瑶, 黄云梅, 钱长晖, 等. 松果菊苷对帕金森病模型大鼠中脑超微结构的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(5): 88-90.
- [57] 姜旭, 王圣佳, 杨波. 松果菊苷在肝脏缺血再灌注损伤中的保护作用及机制研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2021, 55(5): 474-477.
- [58] 李露, 刘晓茜, 王清艳, 等. 松果菊苷对严重烧伤大鼠急性肾损伤的保护作用及其机制 [J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(9): 1171-1179.
- [59] 周海银, 隆彩霞, 罗兰, 等. 松果菊苷调控 SIRT1/STAT3 信号通路改善 CLP 大鼠肝损伤及糖代谢紊乱的研究 [J]. 中国医师杂志, 2021(9): 1379-1385.
- [60] 廖敏, 杨洛, 王珍, 等. 松果菊苷对 db/db 糖尿病小鼠心脏的保护作用 [J]. 生物技术进展, 2022, 12(1): 129-134.
- [61] 薛晓燕, 潘瑾, 施会山, 等. 基于 RNA-Seq 探讨毛蕊花糖苷抗抑郁的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 148-157.
- [62] 张一驰, 张晓雯, 王丽超, 等. 毛蕊花糖苷抗缺氧缺糖/再灌注所致神经细胞损伤的保护作用及核心药效团发现 [J]. 药学学报, 2022, 57(4): 1017-1023.
- [63] 谢莹, 林鑫, 袁静, 等. 毛蕊花糖苷对糖尿病肾病小鼠肾组织中高迁移率族蛋白 1 及核因子- $\kappa$ B 表达的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(10): 817-823.
- [64] 郑帅, 杨敏, 白彝华, 等. 毛蕊花糖苷调控 Snail1 表达在糖尿病肾脏疾病中上皮细胞-间质转化中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4320-4324.
- [65] 郭锦华, 张驰, 王东, 等. 毛蕊花糖苷对慢性心力衰竭大鼠交感神经兴奋性的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5): 1155-1158.
- [66] 贾伟强, 王兆涛, 徐如祥. 毛蕊花糖苷上调 SHP1 表达抑制 STAT3 磷酸化治疗胶质母细胞瘤的分子机制研究 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志: 电子版, 2021, 11(5): 285-293.
- [67] 伍银月, 邓燕红, 殷锦锦, 等. 毛蕊花糖苷通过下调 CD44 表达抑制胶质瘤细胞上皮间质转化和侵袭 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(20): 2066-2070.
- [68] 王志, 张海波, 居博伟, 等. 毛蕊花糖苷对大鼠肝微粒体中 6 种 CYP 酶的体外抑制作用 [J]. 中国药房, 2022, 33(6): 685-692.
- [69] Yang X L, Guo F, Peng Q M, *et al.* Suppression of *in vitro* and *in vivo* human ovarian cancer growth by isoacteoside is mediated via sub-G<sub>1</sub> cell cycle arrest, ROS generation, and modulation of Akt/PI3K/mTOR signalling pathway [J]. *J Buon*, 2019, 24(1): 285-290.
- [70] Shiao Y J, Su M H, Lin H C, *et al.* Acteoside and isoacteoside protect amyloid  $\beta$  peptide induced cytotoxicity, cognitive deficit and neurochemical disturbances *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2017,

- 18(4): E895.
- [71] Zhou J, Xu G, Yan J Y, *et al.* *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) DC. polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 229-238.
- [72] 寇战利, 陈社论, 刘冰林. 地黄多糖通过 Wnt 通路对 2 型糖尿病大鼠骨代谢的调节作用及机制研究 [J]. *中医药导报*, 2021, 27(9): 20-24.
- [73] 李玉琴, 俄洛吉, 巩海凤, 等. 地黄多糖对妊娠合并甲状腺功能亢进小鼠子代肾损伤的影响及机制 [J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(11): 1061-1067.
- [74] 伍班名, 张涛, 王桂林, 等. 地黄多糖调控环状 RNA 0010729/miR-326 通路对海马神经元缺氧复氧损伤的影响 [J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(5): 499-505.
- [75] 高帅, 泮思林, 杜占慧, 等. 地黄多糖抑制大鼠主动脉血管钙化的实验研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(8): 1466-1469.
- [76] 马媛媛, 姚晓英, 谈卓臣, 等. 地黄多糖对东莨菪碱诱导小鼠学习记忆能力障碍的改善作用及其机制 [J]. *中成药*, 2021, 43(6): 1462-1466.
- [77] 郭现军, 李哲, 蔡西国. 运动训练联合地黄多糖对脑缺血再灌注大鼠神经功能的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(4): 289-294.
- [78] 陈倩, 伊力亚斯·艾萨, 雷秀英, 等. 香草酸通过诱导自噬缓解 HepG2 细胞脂肪变性 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(19): 2622-2626.
- [79] 唐炜, 叶鹏林, 刘坤, 等. 咖啡酸对阿霉素心肌细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(3): 402-407.
- [80] 杨胜楠. 山柰酚-3-O-葡萄糖醛酸苷、黄芩苷调节糖代谢的作用机制研究 [D]. 天津: 南开大学, 2019.
- [81] Fokialakis N, Alexi X, Aligiannis N, *et al.* Biological evaluation of isoflavonoids from *Genista halacysi* using estrogen-target cells: Activities of glucosides compared to aglycones [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0210247.
- [82] 李朝燕, 丁亚杰, 李佳, 等. 秦皮乙素抗肿瘤作用及机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(7): 1620-1623.
- [83] 罗祥力, 蔡芃夷, 唐文. 秦皮乙素对宫颈癌 SiHa 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及机制 [J]. *广西医学*, 2021, 43(20): 2430-2435.
- [84] 邢德君, 孙庆霞. 秦皮乙素对 Lewis 肺癌小鼠凋亡及 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(9): 1961-1964.
- [85] 王姣, 裴丽鹏, 徐斌, 等. 秦皮乙素对 SKOV3 细胞增殖、干样特性及凋亡的作用 [J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(3): 41-46.
- [86] 成涛, 王桂林, 张秀容, 等. 秦皮乙素调控 miR-486-5p 表达抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤的机制研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(19): 83-87.
- [87] 张英俊, 白鸽, 何向东, 等. 秦皮乙素对氧化损伤 ARPE-19 细胞的保护作用及其机制 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(12): 1025-1031.
- [88] Xu Y Y, Zhu M, Zhou K H, *et al.* 3,4-dihydroxyacetophenone alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury as a potential anti-inflammatory and anti-oxidative agent [J]. *J Chinese Pharm Sci*, 2021, 30(12): 956-968.
- [89] 张代娟, 刘江月, 王建英. 3,4-二羟基苯乙酮通过 AMPK 途径降低肝细胞及肝脏组织的甘油三酯含量 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(10): 1855-1860.
- [90] 张代娟, 刘江月, 王建英. 3,4-二羟基苯乙酮抑制 NF- $\kappa$ B 核转位减轻脂多糖诱导巨噬细胞炎症反应 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(7): 1092-1095.
- [91] 王莲芳, 周必强, 叶世铎. 3,4-二羟基苯乙酮对心肌保护作用的研究 [J]. *哈尔滨医药*, 2005, 25(3): 5-7.
- [92] 洪志刚, 王迪浔, 金肆, 等. 3,4-二羟基苯乙酮对大鼠肺内动脉平滑肌细胞钾电流的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2002, 18(4): 386-389.
- [93] 汪钟, 安岩, 刘忠, 等. 3,4-二羟基苯乙酮对家兔血小板释放血栓素 A<sub>2</sub> 的影响 [J]. *药学报*, 1987, 22(5): 330-334.
- [94] Kong F H, Lee B H, Wei K. 5-hydroxymethylfurfural mitigates lipopolysaccharide-stimulated inflammation via suppression of MAPK, NF- $\kappa$ B and mTOR activation in RAW264.7 cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 275.
- [95] Vijayakumar K, Ramanathan T. Antiquorum sensing and biofilm potential of 5-hydroxymethylfurfural against gram positive pathogens [J]. *Microb Pathog*, 2018, 125: 48-50.
- [96] Zhang J H, Di Y, Wu L Y, *et al.* 5-HMF prevents against oxidative injury via APE/Ref-1 [J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(1): 86-94.
- [97] Hansen S, Wood D K, Higgins J M. 5-(hydroxymethyl) furfural restores low-oxygen rheology of sickle trait blood *in vitro* [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(6): 985-993.
- [98] Lin N, Liu T T, Lin L, *et al.* Comparison of *in vivo* immunomodulatory effects of 5-hydroxymethylfurfural and 5,5'-oxydimethylenebis (2-furfural) [J]. *Regul Toxicol*

- Pharmacol*, 2016, 81: 500-511.
- [99] 姜哲轶, 吴婷月, 沈传斌, 等. 5-羟甲基糠醛的药理作用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(1): 92-95.
- [100] 刘绍博, 孙晖, 卢盛文, 等. 基于中医方证代谢组学策略研究知柏地黄丸质量标志物 [J]. 中医药学报, 2021, 49(10): 14-22.
- [101] 刘开心, 祁永华, 张喜武, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的圣愈汤干预骨髓抑制大鼠的体内显效成分分析 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 7-13.
- [102] Duan X C, Pan L Y, Peng D Y, *et al.* Analysis of the active components and metabolites of Taohong Siwu Decoction by using ultra high performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2020, 43(22): 4131-4147.
- [103] Wang Y L, Guo Y F, Xu K X, *et al.* Analysis of phytochemical constituents of Zuogui wan in rat serum and its effects on early embryonic development of mice [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2020, 6(3): 324.
- [104] 杨华杰. 六味地黄丸和金匱肾气丸药效物质基础和作用机理研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.

[责任编辑 崔艳丽]