

仙鹤草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

张慧兰, 郭文晖, 王旭, 殷启航, 万林鹭, 唐德才*

南京中医药大学 中医学院·中西医结合学院, 江苏 南京 210023

摘要: 仙鹤草主要含有黄酮类、酚类、三萜类、糖苷类和鞣质等多种活性成分, 其在血液、呼吸、循环、内分泌等系统疾病显示出良好的临床疗效。通过对仙鹤草的化学成分及药理作用进行整合归纳, 并结合中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)新理念, 从植物亲缘学、中药药性、有效性证据、化学成分可测性等方面对仙鹤草的Q-Marker进行预测分析。初步预测木犀草素、齐墩果酸、仙鹤草内酯、仙鹤草酚、鹤草酚等成分可作为仙鹤草的主要Q-Marker, 为仙鹤草药效物质基础及质量标准提升提供依据。

关键词: 仙鹤草; 质量标志物; 木犀草素; 齐墩果酸; 仙鹤草内酯; 仙鹤草酚; 鹤草酚

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)16-5399-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.029

Research progress on chemical constituents and pharmacological action of *Agrimoniae Herba* and predictive analysis on quality marker

ZHANG Hui-lan, GUO Wen-hui, WANG Xu, YIN Qi-hang, WAN Lin-lu, TANG De-cai

School of Traditional Chinese Medicine, School of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: *Xianhecao (Agrimoniae Herba)* mainly contains a variety of active ingredients such as flavonoids, phenols, triterpenoids, glycosides and tannins, and it shows good clinical effects in hematologic, respiratory, circulatory and endocrine system diseases. By integrating and summarizing the chemical composition and pharmacological effects of *Agrimoniae Herba* and combining with the new concept of quality marker (Q-Marker) of traditional Chinese medicine, the Q-Marker of *Agrimoniae Herba* was predicted and analyzed in terms of plant affinities, medicinal properties of traditional Chinese medicines, evidence of effectiveness, and measurability of the chemical compositions. It was initially predicted that lignans, oleanolic acid, agrimonolide, agrimol, and agrimophol could be used as the main Q-Marker of *Agrimoniae Herba*, which would provide a basis for the material basis of the medicinal effect and the quality standard enhancement of *Agrimoniae Herba*.

Key words: *Agrimoniae Herba*; quality marker; luteolin; oleanolic acid; agrimonolide; agrimol; agrimophol

仙鹤草 *Agrimoniae Herba* 为蔷薇科植物龙牙草 *Agrimonia pilosa* Ledeb. 的干燥地上部分, 又名马鞭草、脱力草等, 常在夏、秋 2 季采收, 中国南北各地均有分布。仙鹤草有较高的药用价值, 常以干燥地上部分入药, 其味苦、涩, 微寒, 归心、肝经, 药性平^[1]。

仙鹤草用于临床历史悠久、疗效显著, 最早记载于《本草图经》, 地上部分用于治疗白痢^[2]; 在《滇

南本草》中阐述了仙鹤草治疗月经前后、面寒腹痛及红白血痢等用途^[3]; 在《伪药条辨》中, 描述为用于治疗疥疮等^[4], 综合古书记载: 仙鹤草具收敛止血、截疟止痢、解毒、补虚之功, 常用于咯血、吐血、崩漏下血、疟疾、血痢、痈肿疮毒、阴痒带下、脱力劳伤。现代医学研究显示仙鹤草可作为心脏的强收敛止血剂, 治疗肺病咯血、肠出血、胃溃疡出血、子宫出血、牙齿出血、痔疮出血和肝脓肿

收稿日期: 2023-02-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274116); 江苏省中医药科技发展专项(2020ZX01); 江苏省研究生科研创新计划项目(KYCX22_1879)

作者简介: 张慧兰, 硕士研究生, 研究方向为临床中药学。E-mail: zhl88881998@163.com

*通信作者: 唐德才, 教授, 博士生导师, 从事中药药效、配伍机制及应用研究。E-mail: 290022@njucm.edu.cn

等疾病，同时具有抗氧化、镇痛、抗炎、抗肿瘤和保护胃肠道等作用^[5]。

随着对仙鹤草的药理作用及药效物质基础研究的深入，被证实其有良好的医用价值^[5]。然而，《中国药典》2020 年版并未对仙鹤草的指标性成分进行明确说明，限制了对仙鹤草整体质量的全面综合评价，因此建立更加全面、完善的仙鹤草质量控制标准尤为重要。本文根据仙鹤草近年来相关研究报告，对仙鹤草化学成分及药理作用进行归纳，并基于中药质量标志物（quality marker, Q-marker）理念，从植物亲缘学、中药药性、有效性证据、化学成分可测性等方面对仙鹤草的 Q-marker 进行预

测分析^[6-10]，为仙鹤草药效物质基础及质量标准提升提供理论依据。

1 化学成分

现代研究表明，仙鹤草中含有多种化学成分，目前已经从其生品、炮制品及原植物中检测到 200 多种化学成分，包括黄酮类、三萜类、酚类、糖苷类、鞣质和其他类化学成分。

1.1 黄酮类

黄酮类成分为仙鹤草主要有效成分，根据国内外研究相关报道，目前已从仙鹤草中分离出 30 多种黄酮类天然产物（表 1 和图 1），包括黄酮类、黄酮醇类及二氢黄酮醇类成分^[5]。

表 1 仙鹤草中分离的黄酮类化学成分

Table 1 Flavonoids isolated from *Agrimoniae Herba*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
1	槲皮素	11	16	芹菜素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸丁酯	16
2	异槲皮苷	12	17	木犀草素-7-O-槐糖苷	17
3	槲皮苷	12	18	木犀草素-7-O-(6-O-乙酰基)-D-吡喃葡萄糖苷	17
4	芦丁	11	19	木犀草素	13
5	金丝桃苷	12	20	木犀草素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	17
6	山柰酚	13	21	汉黄芩素	16
7	山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	14	22	(+)-catechin	18
8	山柰酚-3-O-α-L-吡喃鼠李糖苷	14	23	pilosanol A	19
9	tiliroside kaempferol 3-O-(6-p-coumaryl)-β-D-glucopyranoside	14	24	pilosanol B	19
10	山柰素	15	25	pilosanol C	19
11	山柰素-3-O-α-L-吡喃鼠李糖苷	15	26	(2R,3R)-(+)-花旗松素	12
12	山柰酚-3-O-芸香糖苷	15	27	(2R,3R)-(+)-花旗松素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	20
13	芹菜素	16	28	(2S,3S)-(-)-花旗松素	18
14	芹菜素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	17	29	(2S,3S)-(-)-花旗松素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	20
15	芹菜素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸甲酯	16	30	(-)-香橙素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	14
			31	去氢双儿茶素 A	18

1.2 五环三萜类

除黄酮类成分外，仙鹤草中还分离出许多五环三萜类成分，见表 2 和图 2，以乌苏烷型为主。

1.3 间苯三酚类

间苯三酚类衍生物是一种极性小、生物活性高的成分，也是仙鹤草发挥药效的主要成分，目前已从仙鹤草中分离出仙鹤草酚 A~G（43~49）、鹤草酚（50）和伪绵马素（51）等 14 种成分，间苯三酚类化合物见表 3 和图 3。

1.4 异香豆素类

目前已从仙鹤草中分离鉴别出 10 种异香豆素

类，见表 4 和图 4。

1.5 鞣质与有机酸类

仙鹤草中分离出的鞣质类化合物有 6 种，包括 potentillin、pedunculagin、casuarinin、仙鹤草素、仙鹤草酚酸 A、仙鹤草酚酸 B（67~72）；有机酸类有没食子酸（73）、原儿茶酸（75）等，见表 5 和图 5。

1.6 木脂素类

木脂素类成分为仙鹤草中具有生物活性的小分子化合物，研究者对仙鹤草乙醇提取物进行化学成分分析，利用各种色谱方法分离出木脂素成分，并进行鉴别，见表 6 和图 6。

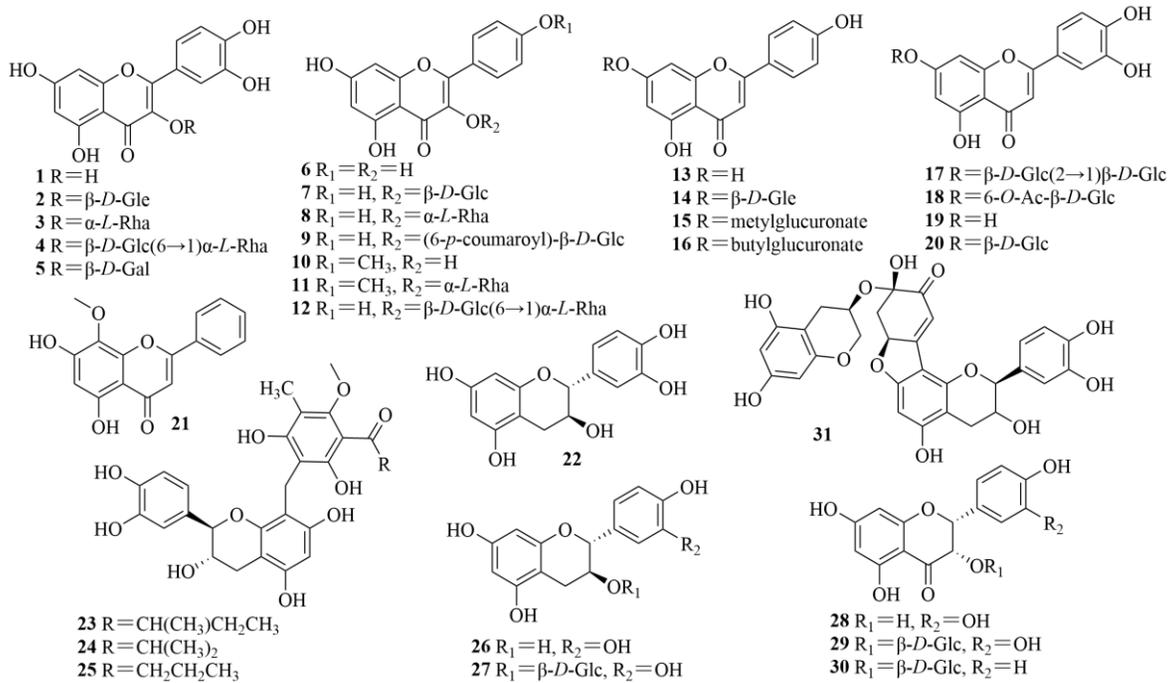


图1 仙鹤草中分离的黄酮类化学结构

Fig. 1 Chemical structures of flavonoids isolated in *Agrimoniae Herba*

表2 仙鹤草中分离的五环三萜类化学成分

Table 2 Pentacyclic triterpenes isolated from *Agrimoniae Herba*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
32	科罗索	21	37	3-O-乙酰坡模酸	21
33	蔷薇酸	22	38	野蔷薇苷	23
34	乌苏酸	22	39	委陵菜酸	23
35	坡模酸	23	40	1β,2α,3β,19α-tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid	21
36	地榆皂苷II	21	41	1β,2β,3β,19α-tetrahydroxyurs-12-en-28-oic acid	21
37	3-O-乙酰坡模酸	21	42	27-羟基-α-香树脂醇	21

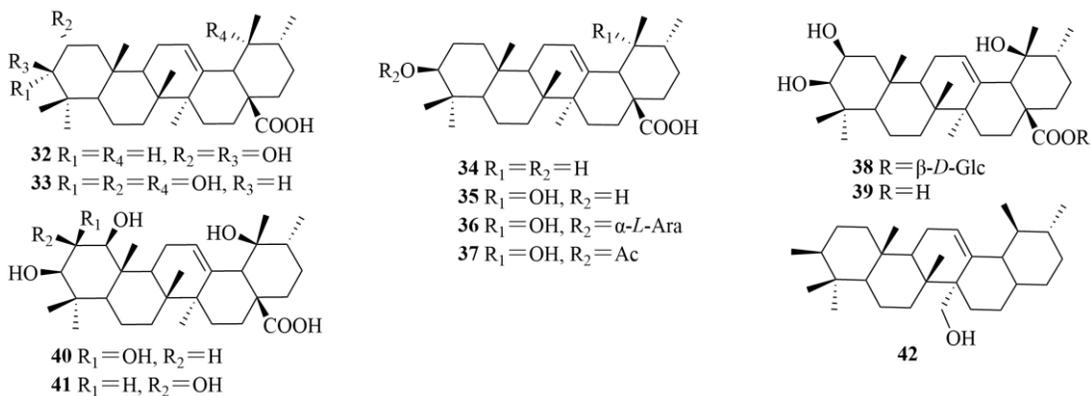


图2 仙鹤草中分离的五环三萜类化学结构

Fig. 2 Chemical structures of pentacyclic triterpenes isolated from *Agrimoniae Herba*

1.7 其他化合物

除以上成分外,研究者还从仙鹤草中提取分离出挥发油类、甾体类、脂肪族类成分等。赵莹等^[34]

对仙鹤草中提取出的挥发油进行收集、鉴别,最终确定了21种挥发油成分;谢显珍等^[35]使用质谱结合保留指数定性鉴定出48种挥发油类成分;姚惠

表 3 仙鹤草中分离的间苯三酚类化学成分

Table 3 Phloroglucinols isolated from *Agrimoniae Herba*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
43	仙鹤草酚 A	24	48	仙鹤草酚 F	25	53	aripinol B	27
44	仙鹤草酚 B	24	49	仙鹤草酚 G	25	54	aripinol C	27
45	仙鹤草酚 C	24	50	鹤草酚	26	55	pseudo-aspidin	27
46	仙鹤草酚 D	24	51	伪绵马素	26	56	α -kosin	27
47	仙鹤草酚 E	24	52	aripinol A	27			

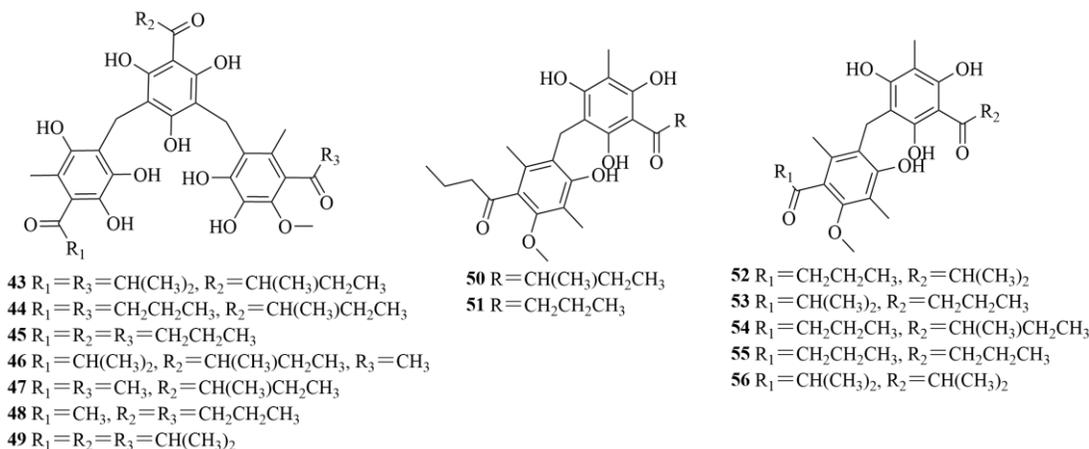


图 3 仙鹤草中分离的间苯三酚类化学结构

Fig. 3 Chemical structures of phloroglucinols isolated from *Agrimoniae Herba*

表 4 仙鹤草中分离的异香豆素类化学成分

Table 4 Isocoumarins isolated from *Agrimoniae Herba*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
57	agrimonolide	28	62	(3 <i>S</i>)-agrimonolide-6- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinofuranose-(1 \rightarrow 6)- β - <i>D</i> -glucoside	28
58	dmethylagrimonolide	28	63	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hydroxyagrimonolide-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	28
59	(3 <i>S</i>)-agrimonolide-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	28	64	penylethylisocoumarin glycoside	29
60	(3 <i>S</i>)-desmethylagrimonolide-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	28	65	agrimonolide-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	29
61	(3 <i>S</i>)-desmethylagrimonolide-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	28	66	(3 <i>S</i>)-esmethytagrimonolide-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	30

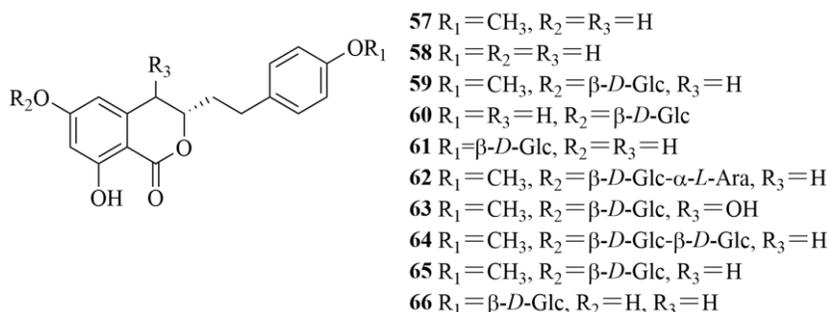


图 4 仙鹤草中分离的异香豆素类化学结构

Fig. 4 Chemical structures of isocoumarins isolated from *Agrimoniae Herba*

表5 仙鹤草中分离的鞣质类与有机酸类化学成分

Table 5 Tannins and organic acids isolated from *Agrimoniae Herba*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
67	potentillin	31	71	仙鹤草酚酸 A	5	75	原儿茶酸	18
68	pedunculagin	31	72	仙鹤草酚酸 B	5	76	原儿茶醛	18
69	casuarinin	31	73	没食子酸	12			
70	仙鹤草素	5	74	异香草酸	18			

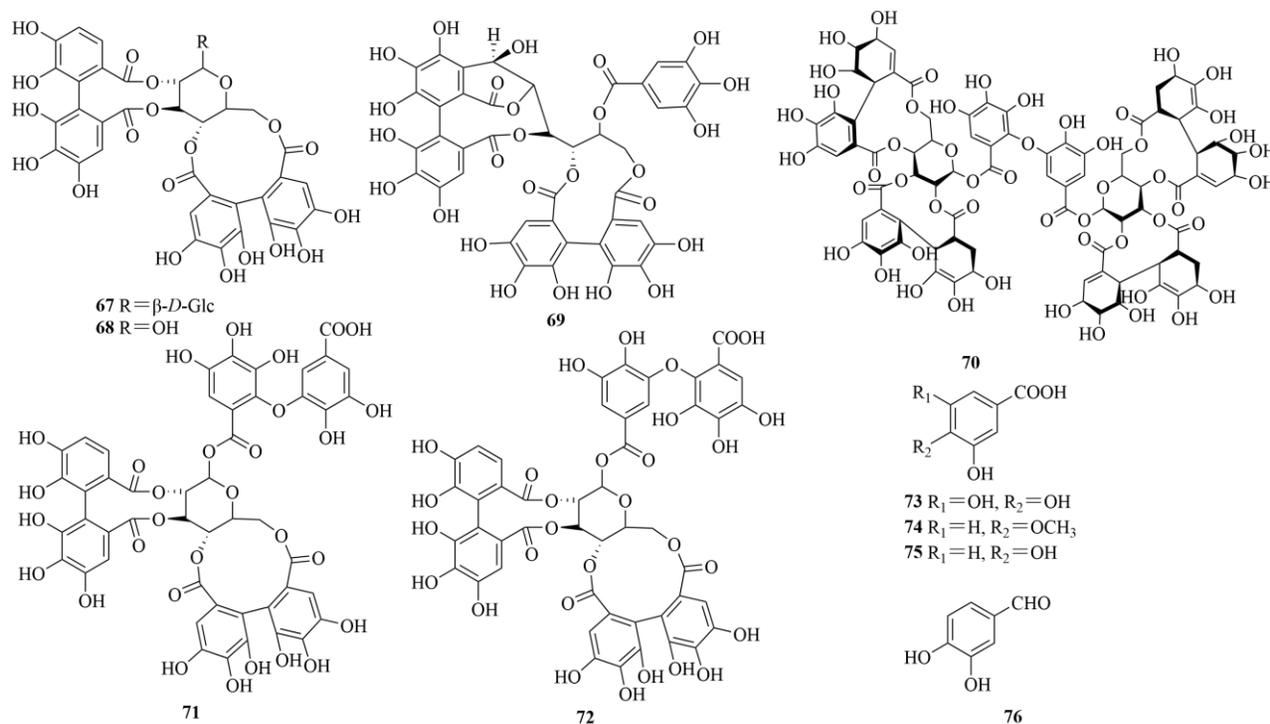


图5 仙鹤草中分离的鞣质类和有机酸类化学结构

Fig. 5 Chemical structures of tannins and organic acids isolated from *Agrimoniae Herba*

平等^[36]比较了湘产与浙产仙鹤草的挥发油种类，共有 51 种挥发油。此外，仙鹤草中还含有少量甾体类成分，如胡萝卜苷、 β -谷甾醇等。

2 药理作用

2.1 镇痛

仙鹤草在镇痛方面疗效显著。Park 等^[37]通过小鼠甩尾和热板实验，表明仙鹤草提取物 200 mg/kg 可减少累积伤害性反应时间、乙酸诱导扭转实验中的扭转次数，并初步揭示了仙鹤草可能通过调控 α 2-肾上腺素能受体发挥镇痛作用。孟庆婷等^[38]使用乙酸诱导小鼠扭转实验，利用二甲苯和磷酸组胺使鼠耳肿胀、增加毛细血管通透性，以研究仙鹤草不同提取部位的抗炎作用，结果表明仙鹤草的正丁醇提取物可通过抑制急性炎症达到镇痛效果。

2.2 抗炎

仙鹤草具有抗炎活性，Kim 等^[39]评估了仙鹤草对脂多糖诱导的人肝癌 HepG2 细胞氧化应激和炎症的抑制作用，发现在脂多糖诱导的 HepG2 细胞中，炎症与氧化应激互相诱发，炎症增加活性氧的产生，而活性氧又加剧炎症，最终导致肝功能损伤，仙鹤草可显著降低细胞内活性氧水平，在消除编码谷胱甘肽过氧化物酶的同时，显著下调基因和蛋白表达，表明仙鹤草具有抗氧化和抗炎活性，有助于保护肝细胞免受脂多糖的诱导侵袭。Jung 等^[40]通过研究仙鹤草的抗炎效果，使用体外实验进一步检测一氧化氮释放的活性氧，结果表明仙鹤草正丁醇提取物可以通过抑制诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase, iNOS）表达，进而减少一氧化

表 6 仙鹤草中分离的木脂素类化学成分

Table 6 Lignans isolated from *Agrimoniae Herba*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
77	仙鹤草酸酯 a	32	89	(+)-4,9,9'-三羟基-3-甲氧基-3',7-环氧-8,4'-	33
78	仙鹤草酸酯 b	32		氧新木脂素	
79	仙鹤草苷 A	32	90	二羟基去氢二松柏醇	33
80	苦树苷 C	32	91	4,9,9'-三羟基-3,3',5'-三甲氧基-4',7-环氧-8,	33
81	长花马先蒿苷 B	32		5'-新木脂素	
82	(7R,8S)-4,7,9,9'-四羟基-3,3'-二甲氧基-8-O-4'-新木	32	92	(-)-开环异落叶松树脂酚	33
	脂素-7-O-β-D-葡萄糖苷		93	4,7,9,9'-四羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-4'-新	33
83	(7S,8S)-3-甲氧基-8,4'-氧代新木脂素-3',4,7,9,9'-	32		木脂素	
	五醇		94	4,7,9,9'-四羟基-3,3'-二甲氧基-8-O-4'-新木	33
84	红叶藤苷	32		脂素	
85	(7S,8R)-1-[4-O-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-甲氧基苯基]-	32	95	(+)-异落叶松脂醇	33
	2-[4-(3-羟丙基)-2,6-二甲氧基苯氧基]-1,3-丙二醇		96	(-)-楝叶吴萸素 B	
86	密穗马先蒿苷	32	97	刺五加酮	33
87	淫羊藿 A ₂	32	98	(+)-4'',4'''-dihydroxy-3,3',3''',3''',5,5'-hexam-	33
88	(7S,8S)-苏式-4,7,9,9'-四羟基-3,3',5'-三甲氧基-8-O-	33		ethoxy-7,9';7',9'-diepoxy-4,8'';4',8'''-	
	4'-新木脂素			bisoxy-8,8'-dineolignan-7'',7''',9'',9'''-tetraol	

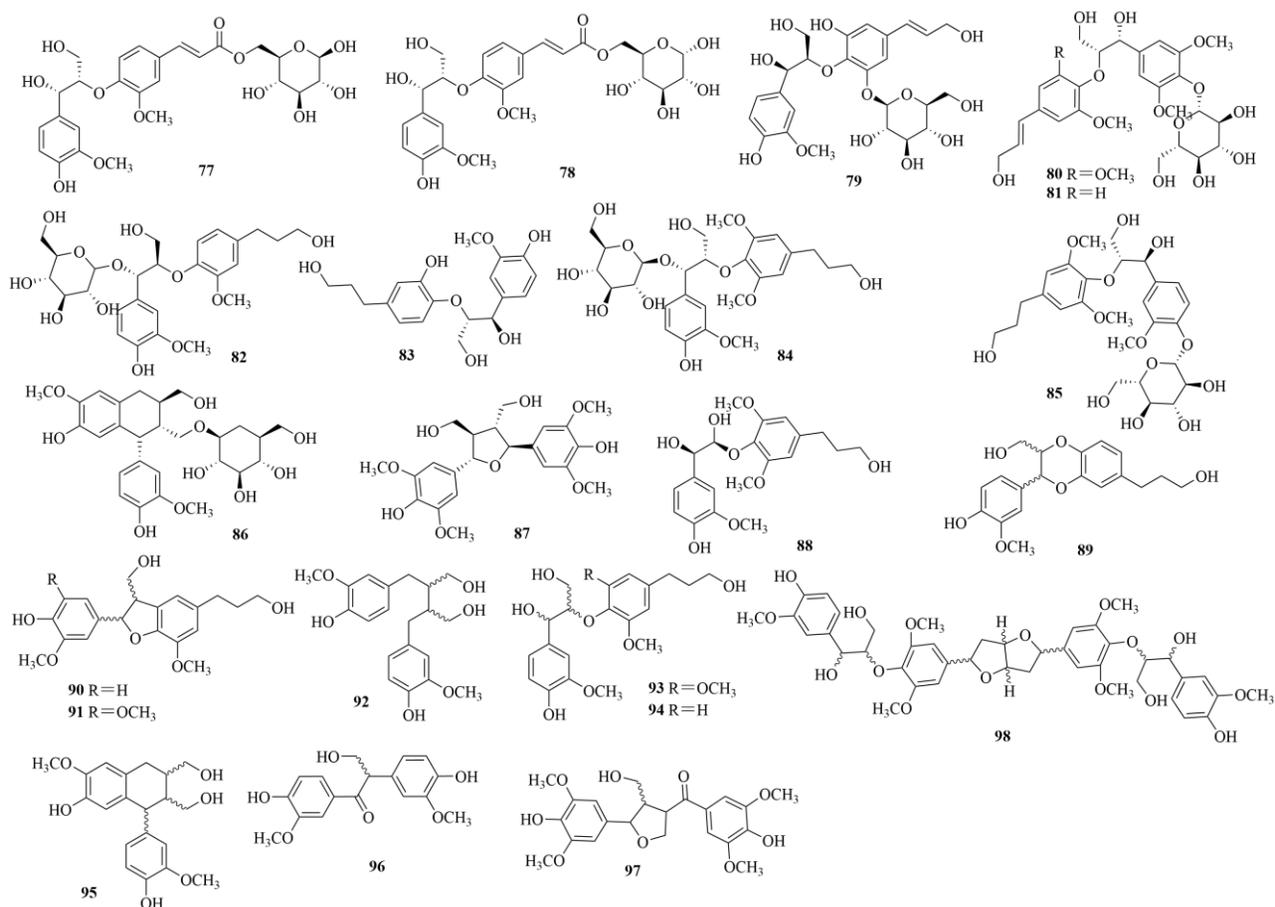


图 6 仙鹤草中分离的木脂素类化学结构

Fig. 6 Chemical structures of lignans isolated from *Agrimoniae Herba*

氮的产生，80%的仙鹤草提取物可显著抑制一氧化氮释放和活性氧产生。Kim等^[41]通过研究仙鹤草提取物对牙龈卟啉单胞菌脂多糖诱导的小鼠单核巨噬白血病 RAW264.7 细胞的抗炎作用，发现其提取物可抑制牙龈卟啉单胞菌脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞中促炎因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 的表达，并降低了亚硝酸盐浓度。此外，仙鹤草提取物可呈剂量相关性抑制环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和 iNOS 的蛋白表达。

仙鹤草中成分鹤草酚具有杀死血吸虫和抑制分枝杆菌活性的作用^[5]，并可以通过抑制过度破骨细胞活性和减弱脂多糖诱导的骨破坏，在脂多糖诱导的骨质流失的体内小鼠模型中表现出保护作用，因此鹤草酚被认为是治疗骨溶解疾病的潜在治疗剂^[42]。

2.3 抗肿瘤

中医认为，仙鹤草具收敛止血、止痢解毒之功，在临床中广泛用于肠癌、胃癌、肺癌等各种实体瘤。研究表明仙鹤草中鞣酸类成分仙鹤草素可显著抑制肿瘤生长，并有效延长接种乳腺癌 MM2 细胞的荷瘤小鼠存活期^[43]；仙鹤草总黄酮可促进 HepG2 细胞凋亡和坏死，对细胞周期 G₂/M 有显著阻断作用，有效抑制细胞迁移和侵袭^[44]。此外，仙鹤草总黄酮可呈剂量相关性抑制人胃癌 MKN-45 细胞、HepG2 细胞、人多发性骨髓瘤 U266 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞、人肺癌 A549 细胞和人宫颈癌 HeLa 细胞的增殖。也有研究表明仙鹤草中鹤草酚可以诱导肿瘤细胞周期阻滞、凋亡，同时增强对肿瘤细胞的免疫力^[45-47]。

2.4 抗氧化

机体氧自由基过量可能会诱发氧化应激反应，诱导机体形成炎症因子，上调炎症反应，造成微循环障碍；另一方面还会产生直接细胞毒性导致细胞不可逆损伤。相关研究表明仙鹤草中众多提取物具有抗氧化活性，其中黄酮类和三萜类化合物具有抗氧化活性，黄酮类成分槲皮素和金丝桃苷可表现出对 α -葡萄糖苷酶的竞争性抑制作用，减缓糖尿病患者氧化应激，进而改善糖尿病患者糖代谢，表明仙鹤草可能是天然抗氧化剂和 α -葡萄糖苷酶抑制剂的良好来源^[48-50]。

2.5 降血糖

仙鹤草在降血糖方面活性较强，临床常用于治

疗糖尿病，疗效显著。黄双双等^[55]通过研究仙鹤草对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠血糖影响，发现仙鹤草 24 g/kg 可显著降低糖尿病小鼠的血糖浓度。王磊等^[56]对仙鹤草降血糖作用进行研究及机制探讨，发现其黄酮类和三萜类成分均有降血糖活性，通过降低机体内胰高血糖素水平，缓解患者的胰岛素抵抗，使机体血糖降低；也有研究表明，仙鹤草素作为仙鹤草中抗糖尿病的主要活性成分，在其抗血糖中起主导作用，可作为糖尿病患者膳食辅助剂和新口服降血糖药进行深入研究^[57]。Teng等^[58]发现仙鹤草中的酚类具有一定的降糖作用。

2.6 其他药理作用

除上述药理作用外，研究还表明仙鹤草有胃黏膜保护作用，其可通过增加紧密连接蛋白 (claudin-1、occludin、ZO-1)、黏连蛋白 (E-cadherin、 α -catenin) 和性别决定区 Y 框蛋白 2 的表达，减少胃黏膜损伤面积，维持胃黏膜完整性^[57]。仙鹤草还具有促进凝血作用，具有很强的降低小鼠血浆凝血酶原水平的能力^[58]。

综上，仙鹤草的主要有效成分黄酮类、三萜类、酚类、糖苷类、鞣质类、挥发油类及异香豆素类化合物均具有抗肿瘤、镇痛抗炎、抗氧化、降血糖等药理活性，起到收敛止血、截疟止痢和解毒补虚的功效 (图 7)。

3 安全性评价

仙鹤草临床运用广泛，对其药效深入研究的同时，不良反应也不容忽视。然而，目前仙鹤草尚未进行系统全面的安全性评估和毒理学研究，有研究表明仙鹤草中毒性成分主要为鹤草酚，主要表现为胃肠道毒性和神经毒性，较大剂量会导致犬双目失

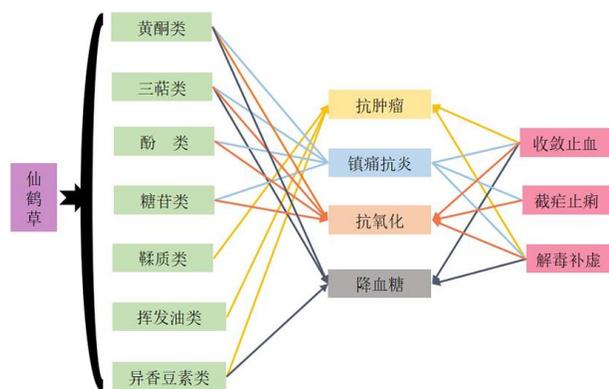


图 7 仙鹤草主要成分-药理作用-功效网络图

Fig. 7 Main ingredient-pharmacological action-efficacy network diagram of *Agrimoniae Herba*

明^[61-63]。此外,仙鹤草过量的使用会导致肾衰竭,临床常见不良反应还有皮疹、面色潮红、恶心呕吐,严重者可能导致过敏性休克。虽然目前对仙鹤草毒性研究相对较少,但仍不可忽略鹤草酚等毒性成分,对于毒性成分的控制也应有相关要求,为仙鹤草的临床应用提供参考。

4 Q-Marker 预测分析

中药质量是保证药效稳定性及应用安全性的基础,其规范化、标准化、现代化是推动中药走向国际化的重要前提。《中国药典》2020年版中仅规定了仙鹤草中有效成分仙鹤草酚 B 的鉴别方法,但中药成分繁多复杂,易受产地、采收加工、贮存条件等因素的影响,产地、炮制工艺不同导致仙鹤草的化学成分种类与含量相差较大,仅以仙鹤草酚 B 的鉴别结果难以反映仙鹤草的总体质量。Q-Marker 既反映了与有效性、安全性的关联,又体现了中药成分的专属性、差异性特征,为建立仙鹤草药材的科学质量控制方法提供依据。

4.1 植物亲属关系和专属性

仙鹤草是蔷薇科龙牙草属多年生草本植物,蔷薇科植物约有 124 属 3300 种植物,分布于全球各地,以北温带为主;我国约有 51 属 1000 余种,分布于全国各地,具有较高的观赏、药用、食用价值^[64]。钱斐等^[65]应用高效液相色谱法测定仙鹤草与其近缘植物委陵菜中 4 种黄酮类成分的含量,发现二者均能检测出木犀草素与芹菜素 2 种黄酮类成分;丛慧源等^[66]在仙鹤草与其近缘植物翻白草的降糖活性的研究中发现二者共有成分齐墩果酸可以显著降低四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠血糖。基于植物亲缘学认为木犀草素等黄酮类和齐墩果酸等三萜类成分为仙鹤草与其近缘植物共有成分,可作为该药材的 Q-Marker;此外,在仙鹤草成分分析中,发现仙鹤草酚、鹤草酚为其特有成分^[5],基于化学成分特有性认为仙鹤草酚和鹤草酚等间苯三酚类成分也应被定为其 Q-Marker,为仙鹤草 Q-Marker 的研究提供一定的基础。

4.2 中药药性

明·贾所学《药品化义》指出:中药药性为“医人格物推测之义理”,大意为中药药性是根据机体用药反应对药物作用进行的概括和抽象,药性可作为确定中药 Q-Marker 的依据之一^[67]。《神农本草经》中首次提出中药有四气五味之别,四气即寒、热、温、凉 4 种药性,反映中药对于机体变化的作用倾向^[68];五味是指药物具有 5 种不同的味道,且有阴

阳属性之分。中医理论认为:苦为阴,苦寒药趋向沉降,有能泄、能燥之功。有研究表明味苦者,其化学成分大多包括生物碱、挥发油、苷类、醌类、黄酮类及苦味素等,仙鹤草中大量黄酮类与三萜类化合物是其苦味来源^[69]。

仙鹤草味苦、涩,微寒,归心、肝经,对于中药毒性研究统计显示,归肝经中药所占有毒中药比例最多,此类中药中黄酮类与苷类化合物可产生镇痛抗炎、抗肿瘤、抗氧化等药理作用^[70],因此可将仙鹤草中木犀草素等黄酮类、齐墩果酸等三萜类、仙鹤草酚和鹤草酚等间苯三酚类等化学成分作为其归属性味归经的物质基础和后续 Q-Marker 选择的重要参考。

4.3 有效性证据

仙鹤草临床疗效广泛,常用于镇痛抗炎、抗肿瘤、抗氧化、降血糖等。仙鹤草中不同成分提取物具有不同的药理作用:其中鞣酸类成分仙鹤草素和间苯三酚类成分鹤草酚可呈剂量相关性抑制多种肿瘤细胞生长,用于癌症前期病变、中期发展和晚期癌症姑息性等各个时期的治疗,通过多通路多靶点共同发挥抗肿瘤作用,为仙鹤草抗肿瘤的物质基础^[71];仙鹤草中异香豆素类仙鹤草内酯是仙鹤草特有的成分,具有抗炎、保肝、抗肿瘤作用,研究表明其可抑制人胃癌 AGS 细胞的增殖与侵袭,对肿瘤细胞恶化转移^[43,72]。田露露等^[73]通过研究仙鹤草挥发性成分物质组成及其体外抗肝肿瘤活性,发现仙鹤草中挥发油成分可抑制 HepG2 细胞增殖,促进 HepG2 细胞凋亡。Hoffmann 等^[74]发现仙鹤草中间苯三酚类成分仙鹤草素具有较好的抗炎活性,COX-2 可催化花生四烯酸代谢成前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂),实验表明仙鹤草素可显著降低 COX-2 的表达,同时减少 PGE₂ 含量,且在体内外炎症模型均有抗炎作用。仙鹤草中黄酮类和三萜类成分可清除巨噬细胞中一氧化氮,酚类成分在抗氧化应激和抗炎反应方面表现出有益作用^[35]。仙鹤草中间苯三酚类成分仙鹤草素可能为其降血糖主要活性成分^[74];仙鹤草中黄酮类和三萜类成分也可能通过抑制 α -葡萄糖苷酶,发挥降血糖药效;异香豆素类仙鹤草内酯通过激活胰岛素促进因子-1 发挥降血糖作用^[53]。仙鹤草中不同成分具有不同药理作用,其中鞣酸类成分仙鹤草素和间苯三酚类成分鹤草酚显示出多种药理活性,因此建议将这 2 种化学成分及其特有成分仙鹤草内酯作为仙鹤草

Q-Marker 选择的基础。

4.4 化学成分可测性

中药中的活性成分具有专属性的定性定量测定方法是 Q-Marker 的基本条件之一,仙鹤草中成分复杂繁多,《中国药典》2020 年版中仅规定了仙鹤草酚 B 的鉴别方法,具有一定的局限性。高意等^[76]运用超声辅助萃取-高效液相色谱法提取出仙鹤草中芦丁、花旗松素、香豆素、木犀草素、山柰酚和芹菜素 6 种黄酮类成分,且此方法简单省时、测定快速且重复性好。刘红霞等^[18]用 70%乙醇提取法对仙鹤草中黄酮类成分进行提取,并波谱数据鉴定法鉴别其成分。叶春林等^[77]使用响应面法得出从仙鹤草中提取总黄酮化合物的最佳时间、温度、料液比等条件,提高提取效率。刘红霞等^[18]用系统溶剂萃取法及各种色谱手段从仙鹤草中提取分离出三萜类成分。姜晓妹等^[78]通过从中药仙鹤草中提取鹤草酚,并对其初步分离纯化进行研究,得到了纯化鹤草酚的新工艺路线。姜涛等^[79]通过对影响仙鹤草浸提效果的多个因素进行深入分析,得到了从仙鹤草提取间苯三酚类物质的浸提工艺最优条件与纯化工艺,使其提取分离效率增高。宿婧等^[80]通过响应面法-微波辅助法结合对萃取仙鹤草多糖类物质的工艺进行优化提升,最终获得最佳提取工艺。孙希等^[81]采用超声提取-溶剂分离法对仙鹤草根中鞣质成分的提取分离、含量测定及抗氧化活性的研究,为中药鞣质成分的药理研究奠定基础,同时对于寻求天然无毒性的抗氧化剂及充分开发仙鹤草资源起到拓展思路的作用。综上,聚焦于专属、有效且可操作性强的木犀草素等黄酮类、齐墩果酸等三萜类、仙鹤草酚和鹤草酚等间苯三酚类成分可作为仙鹤草 Q-Marker 的重要参考依据。

5 结语与展望

仙鹤草含有多种活性成分,其临床应用历史悠久,疗效显著,具有广阔的研究前景。目前,对于仙鹤草的研究主要集中于黄酮类成分,其中抗肿瘤、镇痛抗炎、抗氧化等药效得到了广泛研究,然而多数研究仅限于指标检测,缺乏深入探讨其作用机制。仙鹤草所含的三萜类、间苯三酚类、糖苷类等其他化学成分的提取分离及其药效学研究尚未得到深入研究报道。随着仙鹤草在临床上的广泛应用,其胃肠道毒性、肾毒性等不良反应也引起了关注,然而目前仅有一部分毒性成分被挖掘,对其毒理学研究不够深入,毒理学成分及安全性评价有待进一步探

索。此外,仙鹤草不同化学成分在机体内的代谢过程、代谢产物及差异性相关研究也较少,无法为临床提供代谢相关支持。

中药 Q-Marker 是近年来提出的质控概念,其核心为有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍,现已成为中药材、中药饮片、中药制剂质量控制研究的准则^[6-9],本文根据对仙鹤草的活性成分及药理作用归纳,以 Q-Marker 理论为指导,对植物亲缘学、中药药性、临床疗效和化学成分可测性等方面进行分析。表明木犀草素、齐墩果酸、仙鹤草内酯、仙鹤草酚和鹤草酚可以作为评价仙鹤草 Q-Marker 的候选物质,建议对这些成分进行深入研究,将其与仙鹤草的药理作用及功效进行关联,为建立全面、科学的仙鹤草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: 271.
- [2] 苏颂. 本草图经 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 学苑出版社, 2017: 1-20.
- [3] 兰茂. 滇南本草 [M]. 陆拯, 包来发, 陈明显校点. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 1-2.
- [4] 曹炳章. 增订伪药条辨 [M]. 刘德荣点校. 福州: 福建科学技术出版社, 2004: 81.
- [5] 陈文鹏, 卢健棋, 庞延, 等. 仙鹤草化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 118-122.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [9] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, et al. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [10] 肖焱焱, 朱菁, 刘心雨, 等. 芍药甘草汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7960-7969.
- [11] 张健泓, 陈优生. 仙鹤草降糖活性成分研究 [J]. 中药材, 2009, 32(10): 1537-1539.
- [12] Kim S, Hwang S, Suh H W, et al. Phytochemical analysis of *Agrimonia pilosa* Ledeb, its antioxidant activity and aldose reductase inhibitory potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 379.

- [13] 潘娅, 刘红霞, 庄玉磊, 等. 仙鹤草中黄酮类化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(24): 2925-2928.
- [14] Kato H, Li W, Koike M, *et al.* Phenolic glycosides from *Agrimonia pilosa* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(16): 1925-1929.
- [15] Bilia A R, Palme E, Marsili A, *et al.* A flavonol glycoside from *Agrimonia eupatoria* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(4): 1078-1079.
- [16] Zhu L C, Chen J Q, Tan J, *et al.* Flavonoids from *Agrimonia pilosa* Ledeb: Free radical scavenging and DNA oxidative damage protection activities and analysis of bioactivity-structure relationship based on molecular and electronic structures [J]. *Molecules*, 2017, 22(3): 195.
- [17] Shabana M, Węglarz Z, Geszprych A, *et al.* Phenolic constituents of agrimony [*Agrimonia eupatoria* L.] herb [J]. *Herba Pol*, 2003, 49: 24-28.
- [18] 刘红霞, 刘召喜, 姜清华, 等. 仙鹤草的酚类化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(4): 286-289.
- [19] Kasai S Z, Watanabe S, Kawabata J, *et al.* Antimicrobial catechin derivatives of *Agrimonia pilosa* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(3): 787-789.
- [20] 李霞, 叶敏, 余修祥, 等. 仙鹤草化学成分的研究 [J]. 北京医科大学学报, 1995, 27(1): 60-61.
- [21] 刘红霞. 仙鹤草降血糖活性部位化学成分的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [22] Van Linh N, Thuc N C, Thanh H D, *et al.* Chemical composition of *Agrimonia nepalensis* D. Don (Rosaceae) [J]. *Tap Chi Duoc Hoc*, 2007, 47(1):10-14, 21.
- [23] An R B, Kim H, Jeong G, *et al.* Constituents of the aerial parts of *Agrimonia pilosa* [J]. *Nat Prod Sci*, 2005, 11: 196-198.
- [24] 陈仲良, 朱大元, 王洪诚, 等. 仙鹤草有效成分的研究: II. 仙鹤草酚 A, B, D 和 E 的结构 [J]. 化学学报, 1978, 36(1): 35-41.
- [25] Yamaki M, Kashihara M, Ishiguro K, *et al.* Antimicrobial principles of Xianhecao (*Agrimonia pilosa*) [J]. *Planta Med*, 1989, 55(2): 169-170.
- [26] 裴月湖, 李铎, 朱廷儒. 仙鹤草根芽中化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1989, 24(6): 431-437.
- [27] Tang L, Fu L L, Lu C H, *et al.* New cytotoxic phloroglucinol derivatives from *Agrimonia pilosa* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 118: 69-72.
- [28] Wen S H, Zhang X F, Wu Y N, *et al.* *Agrimonia pilosa* Ledeb.: A review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Heliyon*, 2022, 8(8): e09972.
- [29] Li H R, Li Y K, Xiao J A, *et al.* Secondary metabolites isolated from *Agrimonia pilosa* Ledeb [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(1): 263-270.
- [30] Park E J, Oh H, Kang T H, *et al.* An isocoumarin with hepatoprotective activity in HepG2 and primary hepatocytes from *Agrimonia pilosa* [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(9): 944-946.
- [31] Okuda T, Yoshida T, Kuwahara M, *et al.* Tannins of rosaceous medicinal plants. I. Structures of potentillin, agrimonic acids A and B, and agrimoniin, a dimeric ellagitannin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(6): 2165-2173.
- [32] 张佳, 杨桢楠, 姜建双, 等. 仙鹤草中木脂素类化学成分的研究 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5176-5184.
- [33] 贾自立, 田文静, 杨任靖, 等. 仙鹤草中木脂素类成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 2982-2988.
- [34] 赵莹, 李平亚, 刘金平. 仙鹤草挥发油化学成分的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(10): 672.
- [35] 谢显珍, 王玉林, 朱丹晖, 等. 气相色谱-质谱联用结合保留指数分析仙鹤草挥发性成分 [J]. 分析科学学报, 2013, 29(5): 651-654.
- [36] 姚惠平, 贺云彪. 气相色谱/质谱和多维分辨法分析仙鹤草挥发性成分 [J]. 中南药学, 2015, 13(10): 1096-1099.
- [37] Park S H, Sim Y B, Kang Y J, *et al.* Effect of *Agrimonia pilosa* Ledeb extract on the antinociception and mechanisms in mouse [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2012, 16(2): 119-123.
- [38] 孟庆婷, 朱自仙, 杨艳, 等. 仙鹤草不同提取部位的抗炎作用研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(1): 64-66.
- [39] Kim C Y, Yu Q M, Kong H J, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Agrimonia pilosa* Ledeb. extract [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 8571207.
- [40] Jung C H, Kim J H, Park S, *et al.* Inhibitory effect of *Agrimonia pilosa* Ledeb. on inflammation by suppression of iNOS and ROS production [J]. *Immunol Investig*, 2010, 39(2): 159-170.
- [41] Kim D S, Park K E, Kwak Y J, *et al.* *Agrimonia pilosa* Ledeb root extract: Anti-inflammatory activities of the medicinal herb in LPS-induced inflammation [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(8): 1875-1893.
- [42] Cao J J, Wang S M, Wei C M, *et al.* Agrimophol suppresses RANKL-mediated osteoclastogenesis through Blimp1-Bcl6 axis and prevents inflammatory bone loss in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107137.
- [43] Miyamoto K, Kishi N, Koshiura R. Antitumor effect of agrimoniin, a tannin of *Agrimonia pilosa* Ledeb., on transplantable rodent tumors [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1987, 43(2): 187-195.
- [44] 程艳刚, 谭金燕, 叶文冲, 等. 基于 Plackett-Burman 设计和 Box-Behnken 响应面法优化仙鹤草总黄酮超声提取工艺及其抗氧化抗肿瘤活性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2414-2419.
- [45] 田露露. 基于微流控芯片技术的仙鹤草抗肝肿瘤药效物质及初步作用机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [46] 孟琦, 孟祥乐, 杜钢军. 仙鹤草对小鼠 H₂₂ 肝癌的抑制

- 作用及机制 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2019, 38(2): 85-90.
- [47] 周亮, 余琴, 刘伟华, 等. 鹤草酚介导 Caspase 3 相关凋亡抑制前列腺癌细胞在体内外的增殖 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(4): 337-341.
- [48] Liu X, Zhu L C, Tan J, et al. Glucosidase inhibitory activity and antioxidant activity of flavonoid compound and triterpenoid compound from *Agrimonia pilosa* Ledeb [J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2014, 14: 12-12.
- [49] Bae H, Kim H J, Shin M, et al. Inhibitory effect of *Agrimoniae Herba* on lipopolysaccharide-induced nitric oxide and proinflammatory cytokine production in BV2 microglial cells [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(Sup1): 53-57.
- [50] Taira J, Ohmine W, Ogi T, et al. Suppression of nitric oxide production on LPS/IFN- γ -stimulated RAW264.7 macrophages by a novel catechin, pilosanol N, from *Agrimonia pilosa* Ledeb [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(4): 1766-1769.
- [51] Kim J J, Jiang J, Shim D W, et al. Anti-inflammatory and anti-allergic effects of *Agrimonia pilosa* Ledeb extract on murine cell lines and OVA-induced airway inflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(2): 213-221.
- [52] 周晓蓉, 宋洁云, 任秋景. 仙鹤草降糖作用及对大鼠抗氧化能力影响 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27(12): 1595-1596.
- [53] Hah D S, Kim C H, Kim E, et al. Evaluation of antioxidative activity of *Agrimonia pilosa*-Ledeb leaves on non-lipid oxidative damage [J]. *Toxicol Res*, 2009, 25(4): 243-251.
- [54] 祝连彩, 王伯初, 谭君, 等. 仙鹤草醇提物及其不同极性部位的抗氧化活性研究 [J]. 中药材, 2009, 32(8): 1272-1275.
- [55] 黄双双, 冉孟婷, 吕艳春. 仙鹤草对糖尿病小鼠血糖的影响研究 [J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(4): 378-382.
- [56] 王磊, 秦玲玲, 李娟娥, 等. 仙鹤草提取物对 db/db 小鼠血糖和血清胰岛素的影响 [A] // 5TH 全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会糖尿病分会, 2012: 204-208.
- [57] Kashchenko N, Chirikova N, Olenikov D. Agrimoniin, an active ellagitannin from *Comarum palustre* herb with anti- α -glucosidase and antidiabetic potential in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 73.
- [58] Teng H, Chen L, Song H B. The potential beneficial effects of phenolic compounds isolated from *A. pilosa* Ledeb on insulin-resistant hepatic HepG2 cells [J]. *Food Funct*, 2016, 7(10): 4400-4409.
- [59] 曾信平. 五指毛桃和仙鹤草防治胃黏膜损伤的实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [60] 田露露, 包永睿, 王帅, 等. 中药仙鹤草不同药用部位的体外药效学研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(3): 408-412.
- [61] 范尚坦, 李金兰, 左晖. 仙鹤草的不良反应 [J]. 福建中医药, 2002, 33(1): 47-48.
- [62] 赖中福, 卢壬丹. 过量服用木通、仙鹤草致肾功能衰竭各 1 例 [J]. 中国药业, 2003, 12(7): 59.
- [63] 陆英, 张洁. 仙鹤草水提物急性毒性和遗传毒性实验研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(5): 709-711.
- [64] 马莉, 田青, 王艳莉, 等. 甘肃省蔷薇科草本植物种质资源调查与分析 [J]. 园林, 2022, 39(10): 134-141.
- [65] 钱斐, 徐加兵, 邱硕. HPLC 法同时测定仙鹤草及委陵菜提取物中 4 种黄酮类成分的含量 [J]. 中国药师, 2019, 22(4): 674-677.
- [66] 丛慧源, 王颖, 邓雁如. 2 种近缘中药翻白草和仙鹤草的化学成分和降血糖活性比较 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2484-2491.
- [67] 张鸣钟. 中医名著书名选释: 《药品化义》 [J]. 中医研究, 2015, 28(4): 25.
- [68] 顾观光重. 神农本草经: 四卷 [M]. 影印本. 北京: 人民卫生出版社, 1955.
- [69] 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.
- [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] 胡俊峰, 陈涛. 仙鹤草活性成分的提取及其抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 巴楚医学, 2022, 5(2): 118-121.
- [72] 彭丽蓉, 彭海燕. 仙鹤草抗癌作用的临床与实验研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 3992-3994.
- [73] 田露露, 包永睿, 王帅, 等. 基于人肝癌细胞 HepG2 的仙鹤草挥发性成分体外抗肝肿瘤活性评价研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(1): 15-19.
- [74] Hoffmann J, Casetti F, Bullerkotte U, et al. Anti-inflammatory effects of agrimoniin-enriched fractions of *Potentilla erecta* [J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 792.
- [75] 黄育辉. 仙鹤草化学成分及其降糖活性研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2020.
- [76] 高意, 周光明, 陈军华, 等. 高效液相色谱法同时测定仙鹤草中 6 种黄酮 [J]. 食品科学, 2015, 36(18): 93-96.
- [77] 叶春林, Munyonho F T, 黄盼盼, 等. 响应面分析法优化仙鹤草总黄酮提取工艺 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(18): 52-57.
- [78] 姜晓姝, 金宏波, 白淑芝, 等. 仙鹤草中鹤草酚的提取及分离纯化研究 [J]. 安徽医药, 2015, 19(4): 643-646.
- [79] 姜涛, 夏婷. 仙鹤草药用成分浸提工艺研究 [J]. 生物技术世界, 2012, 10(11): 8.
- [80] 宿婧, 赵志刚, 梁彬. 响应面法-微波辅助萃取仙鹤草多糖工艺优化 [J]. 海南师范大学学报: 自然科学版, 2016, 29(2): 160-165.
- [81] 孙希. 仙鹤草根中鞣质成分及其抗氧化作用的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2016.