

# 龙胆化学成分、生物活性及临床应用研究进展

叶繁庆<sup>1</sup>, 孙雨颉<sup>2</sup>, 范春雨<sup>1</sup>, 刘冠科<sup>1</sup>, 张冰洋<sup>1</sup>, 姚铁<sup>3</sup>, 邱峰<sup>1</sup>, 李巍<sup>4\*</sup>

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

2. 天津中医药大学 天津市中药功效物质重点实验室, 天津 301617

3. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

4. 日本东邦大学药学部, 千叶 274-8510

**摘要:** 龙胆 *Gentianae Radix et Rhizoma* 具有清热燥湿、泻肝胆火的功效。龙胆主要含有环烯醚萜类、三萜类、皂苷类及黄酮类等化学成分, 具有抗炎镇痛、保肝、抗肿瘤、调节胃肠功能、调节神经系统等作用, 临幊上广泛应用于带状疱疹、高血压、突发性耳聋及各类炎症性疾病。通过对龙胆的化学成分、生物活性和临床应用进行综述, 为其进一步开发和应用提供理论参考和科学依据。

**关键词:** 龙胆; 环烯醚萜; 黄酮; 三萜; 保肝; 抗炎

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2023)19 - 6497 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.030

## Research progress on chemical constituents, biological activities and clinical applications of *Gentianae Radix et Rhizoma*

YE Fan-qing<sup>1</sup>, SUN Yu-jie<sup>2</sup>, FAN Chun-yu<sup>1</sup>, LIU Guan-ke<sup>1</sup>, ZHANG Bing-yang<sup>1</sup>, YAO Tie<sup>3</sup>, QIU Feng<sup>1</sup>, LI Wei<sup>4</sup>

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Key Laboratory of Therapeutic Substance of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Chiba 274-8510, Japan

**Abstract:** Longdan (*Gentianae Radix et Rhizoma*) has the effects of clearing heat and drying dampness, and purging fire in the liver and gallbladder. Chemical compounds isolated and identified from this plant included iridoids, triterpenes, xanthones and flavonoids, and possessed a wide range of biological activities, such as anti-inflammatory, analgesic, hepatoprotective, antitumor, regulating gastrointestinal function and regulating nervous system, etc. It is widely used for herpes zoster, hypertension, sudden deafness and various inflammatory diseases in clinic. The chemical constituents, biological activities and clinical applications of *Gentianae Radix et Rhizoma* were reviewed to provide theoretical reference and scientific basis for further development and utilization.

**Key words:** *Gentianae Radix et Rhizoma*; iridoids; flavonoids; triterpenes; hepatoprotective; anti-inflammatory

龙胆 *Gentianae Radix et Rhizoma* 在临幊中以根和根茎入药<sup>[1]</sup>。龙胆的药用始载于东汉时期《神农本草经》, 具有清热、益肝的功效。五代十国以后, 龙胆复方逐渐在临幊上用于治疗疮疖和热病。元明

时期以后, 龙胆复方在民间逐渐广泛使用, 主要用于咽喉痛、风热盗汗、黄目赤肿等<sup>[2]</sup>。《中国药典》2020年版记载<sup>[1]</sup>, 该药味苦, 性寒, 归肝、胆经。龙胆及其代表方龙胆泻肝丸等在现代临幊上广泛用

收稿日期: 2023-04-29

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (82030116)

作者简介: 叶繁庆, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药化学。E-mail: yesheng9254@163.com

\*通信作者: 李巍, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药化学及药理学研究。E-mail: liwei@phar.toho-u.ac.jp

于湿热黄疸、阴肿阴痒、带下、湿疹瘙痒、肝火目赤等。当前,已经从龙胆中分离鉴定化学成分100余种,并且具有广泛的药理活性。但现有文献缺乏对中药龙胆的全部基原进行归纳,且除环烯醚萜类化学成分及生物活性外,其他化学成分和生物活性尚需归纳补充。因此本文检索归纳了1970—2023年报道的国内外龙胆相关文献,从龙胆的化学成分、生物活性及临床应用的角度进行综述,为龙胆深入开发提供参考,以期扩大龙胆的应用范围。

## 1 化学成分

龙胆中含有环烯醚萜类、三萜类、酚酮类、黄酮类等化学成分<sup>[3]</sup>,其中环烯醚萜类是其主要活性

成分。

### 1.1 环烯醚萜类成分

龙胆中存在的大多数环烯醚萜类成分为裂环环烯醚萜,并通常在C-1位成苷。目前分离得到的环烯醚萜主要为普通环烯醚萜类、4-去甲环烯醚萜类、裂环环烯醚萜类<sup>[4]</sup>。其中,普通环烯醚萜类包括马钱子苷酸(1)、6'-O-β-D-glucopyranosyl loganic acid(2)、马钱子苷(4)等;4-去甲环烯醚萜类包括齿叶玄参苷A、地黄新苷B、地黄新苷C(16~18)等;裂环环烯醚萜类包括龙胆苦苷(19)、獐牙菜苷(29)、獐牙菜苦苷(44)等。龙胆中环烯醚萜类成分的具体信息见表1和图1。

表1 龙胆中环烯醚萜成分

Table 1 Iridoids in *Gentianae Radix et Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
1	马钱子苷酸	5	31	4'''-O-β-D-glucosyltrifloroside	8
2	6'-O-β-D-glucopyranosyl loganic acid	6	32	三花龙胆苷	18
3	大花木巴戟苷C	7	33	rindoside	19
4	马钱子苷	8	34	4'''-O-β-D-glucosylscabraside	20
5	loganic acid11-O-β-glucopyranosyl ester	6	35	6'-O-acetylsweroside	21
6	caryoptoside	8	36	6'-O-acetyl-3'-O-[3-(β-D-glucopyranosyloxy)-2-hydroxybenzoyl]sweroside	9
7	4''-O-β-D-glucopyranosyllinearoside	8	37	(1S,5R,9R)-deglycosyltrifloroside	22
8	gentianaside	8	38	(1S,5R,9R)-scabraside	22
9	4''-O-β-D-glucosyl-6'-O-(4-O-β-D-glucosyl-caffeoyle)linearoside	9	39	deglycoscabraside	22
10	天目地黄苷A	7	40	3'-O-β-D-glucopyranosyl sweroside	23
11	天目地黄苷E	7	41	6'-O-β-D-glucopyranosyl loganic acid	24
12	globuloside A	10	42	scabraside	24
13	6,9- <i>epi</i> -8-O-acetylshanziside methyl ester	10	43	3'-(2,3-二羟基苯甲酰)獐牙菜苷	16
14	6-酮基-8-乙酰钩果草苷	7	44	獐牙菜苦苷	18
15	6,7-去氢-8-乙酰钩果草苷	7	45	amaroswerin	23
16	齿叶玄参苷A	7	46	deglycoselidoside	22
17	地黄新苷B	7	47	swertiamarin tetraacetate	25
18	地黄新苷C	7	48	gentiascabraside A	17
19	龙胆苦苷	11	49	6β-hydroxyswertiajaposide A	14
20	6'-O-β-D-glucopyranosylgentiopicroside	11	50	2'-(2,3-二羟基苯甲酰)獐牙菜苦苷	16
21	4'-O-β-D-glucopyranosylgentiopicroside	11	51	swertiajaposide A	14
22	olivieroside C	12	52	金银花苷	6
23	苦龙胆酯苷	13	53	8- <i>epi</i> -kingaside	6
24	scabrans G <sub>3</sub>	14	54	1-O-β-D-glucosyl-4-epiamplexine	14
25	scabrans G <sub>4</sub>	14	55	1-O-β-D-glucopyranosylamplexine	11
26	scabrans G <sub>5</sub>	14	56	gentiorigenoside A	24
27	gentiotrifloroside	15	57	secologanoside	6
28	2'-(2,3-二羟基苯甲酰)龙胆苦苷	16	58	gentiolactone	22
29	獐牙菜苷	17	59	rigenolide A	16
30	2'-( <i>o,m</i> -dihydroxybenzyl)sweroside	17			

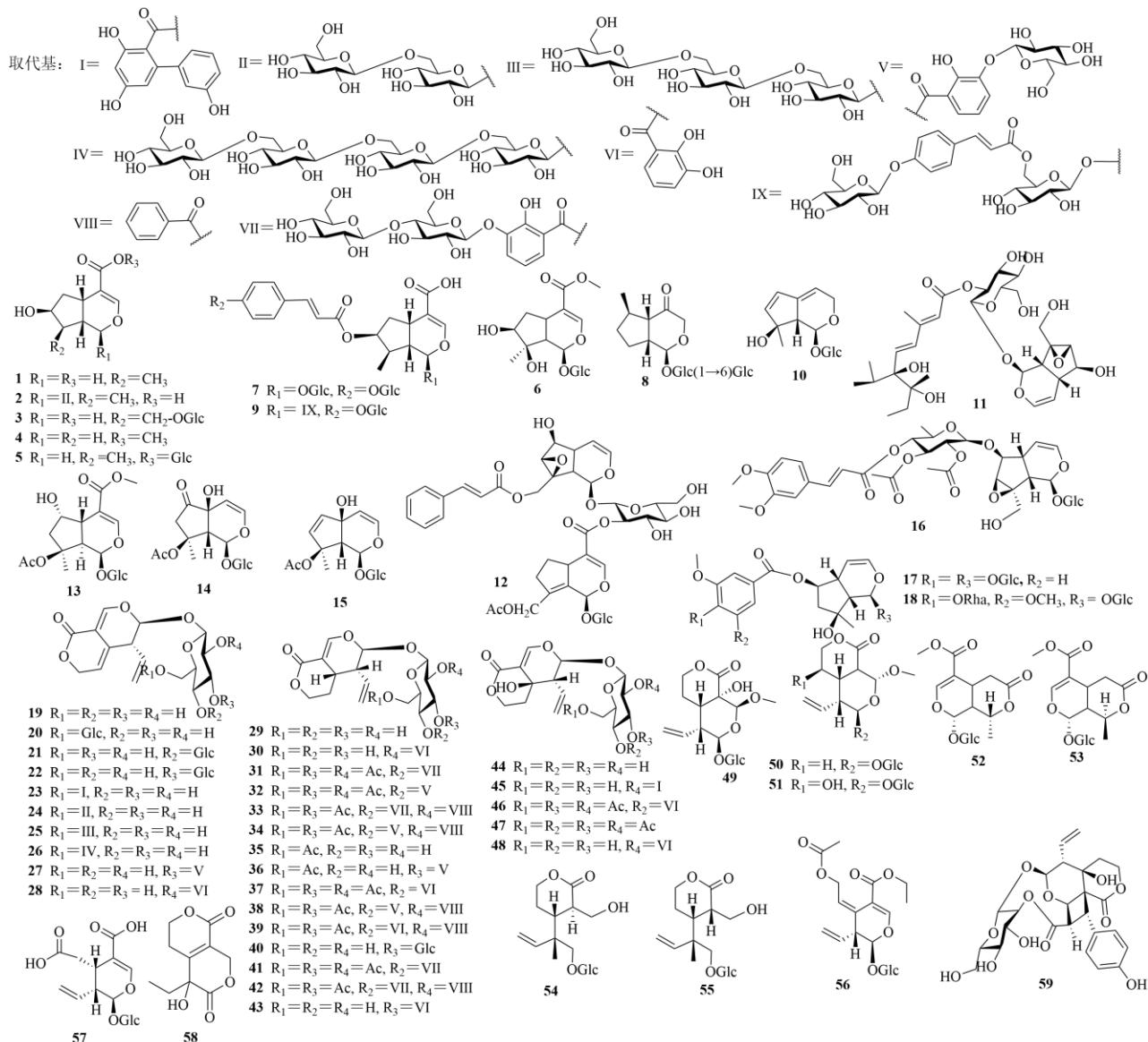


图 1 龙胆中环烯醚萜的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of iridoids in *Gentianae Radix et Rhizoma*

## 1.2 三萜类成分

从龙胆中分离鉴定的三萜类主要有达玛烷型，其结构特征为其 C-8 位有  $\beta$  构型的角甲基，如 gentirigenic acid (60)、gentirigeoside A (61)、gentirigeoside B (62) 等；乌苏烷型，其结构特征为 A/B、B/C 和 C/D 环为反式，D/E 多为顺式构型，如  $\alpha$ -香树脂醇 (68)、 $\alpha$ -香树脂醇棕榈酸酯 (69)、熊果酸 (70) 等；羽扇豆烷型，特征为 E 环为五元环并具有异丙基取代，如 17 $\beta$ ,21 $\beta$ -epoxyhopan-3-one (74)、hop-17(21)-en-3-one (75)、hop-17(21)-en-3 $\beta$ -ol (76) 等。龙胆中三萜类成分的具体信息见表 2 和图 2。

## 1.3 吲酮类化合物

吲酮类又称苯并色原酮类，其结构是 2 个苯环中间共含有酮羰基及氧原子组成的环状结构，从龙胆中分离到的化合物根据不同结构类型，其中一些是以 C-苷的形式存在、有些含有异戊烯基等。如 oliganthaxthanone A (86)、oliganthaxthanone B (87)、pinetoxanthone (94)、芒果苷 (95) 等。龙胆中吲酮类成分见表 3 和图 3。

## 1.4 黄酮类成分

龙胆中的黄酮类成分较少，且以黄酮苷为主。如山柰酚 (99)、肥皂草苷 (100)、异荭草素 (108) 和异牡荆黄素 (107) 及其衍生物等，见表 4 和图 4。

表2 龙胆中三萜类化学成分  
Table 2 Triterpenes in *Gentianae Radix et Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
60	gentirigenic acid	26	73	羽扇豆醇棕榈酸酯	29
61	gentirigeoside A	26	74	17 $\beta$ ,21 $\beta$ -epoxyhopan-3-one	27
62	gentirigeoside B	26	75	hop-17(21)-en-3-one	27
63	gentirigeoside C	26	76	hop-17(21)-en-3 $\beta$ -ol	27
64	gentirigeoside D	26	77	$\beta$ -香树脂醇乙酸酯	30
65	gentirigeoside E	26	78	uvaol 3-O-linoleate	31
66	(20S)-dammara-13(17),24-dien-3-one	27	79	erythrodiol 3-O-linoleate	31
67	(20R)-dammara-13(17),24-dien-3-one	27	80	uvaol 3-O-stearate	31
68	$\alpha$ -香树脂醇	28	81	erythrodiol 3-O-stearate	31
69	$\alpha$ -香树脂醇棕榈酸酯	28	82	chirat-16-en-3-one	27
70	熊果酸	9	83	chiratenol	9
71	羽扇烯酮	9	84	chirat-17(22)-en-3-one	27
72	羽扇豆醇	9	85	齐墩果酸	32

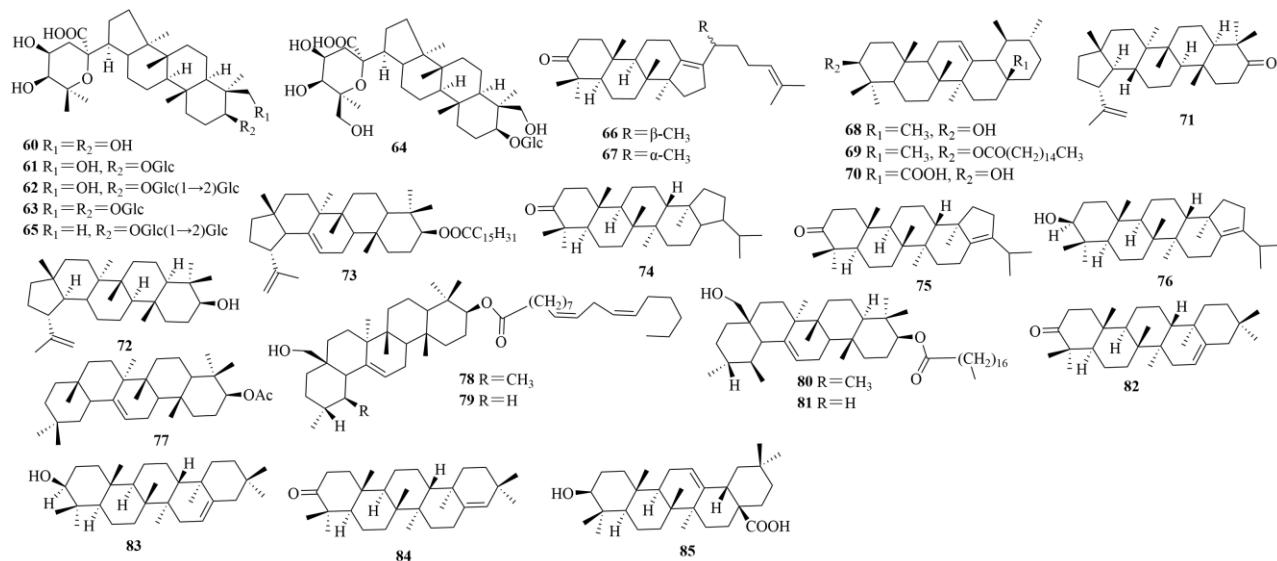


图2 龙胆中三萜的化学结构  
Fig. 2 Chemical structures of triterpenes in *Gentianae Radix et Rhizoma*

表3 龙胆中仙酮类成分  
Table 3 Xanthones in *Gentianae Radix et Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
86	oliganthaxthanone A	33	93	sporormielloside	33
87	oliganthaxthanone B	33	94	pinetoxanthone	33
88	1,5-dihydroxy-2,3,4-trimethoxyxanthone	33	95	芒果苷	34
89	bannaxanthone I	33	96	雏菊叶龙胆酮	34
90	artomandin	33	97	gentiakochianin	34
91	polyhongkongenosides A	33	98	龙胆仙酮酚	34
92	acremoxanthone D	33			

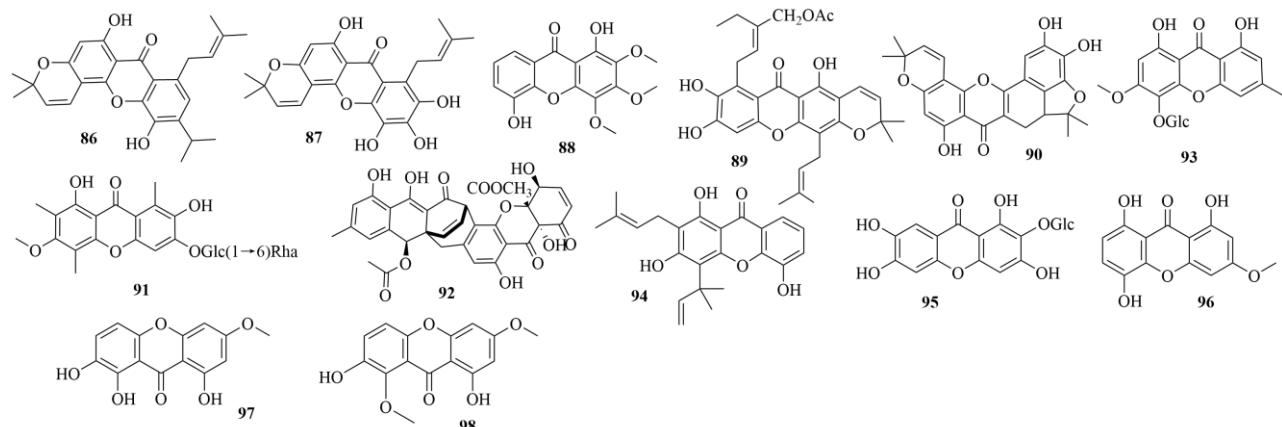


图3 龙胆中哂酮的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of xanthones in *Gentianae Radix et Rhizoma*

表4 龙胆中黄酮类成分

Table 4 Flavonoids in *Gentianae Radix et Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
99	山柰酚	32	108	异荭草素	34
100	肥皂草苷	35	109	isovitexin-7-O-glucoside	41
101	6-demethoxy-7-methylcapillarisin	35	110	异肥皂草苷	42
102	芦丁	36	111	金丝桃苷	43
103	木犀草素	37	112	忍冬苷	43
104	异鼠李素	38	113	异金雀花素	44
105	槲皮素	39	114	异荭草素-7-O-葡萄糖苷	44
106	三叶苷	40	115	木犀草苷	44
107	异牡荆黄素	34			

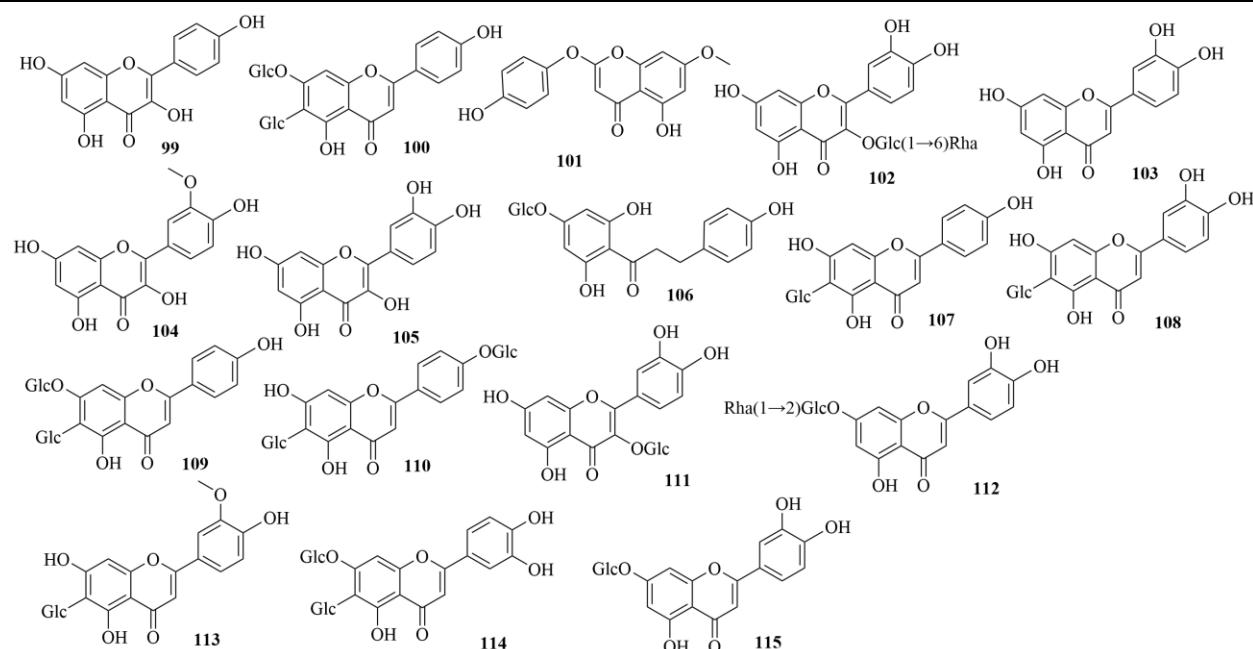


图4 龙胆中黄酮类的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of flavonoids in *Gentianae Radix et Rhizoma*

## 1.5 其他类成分

在龙胆<sup>[32]</sup>中分离到了L-芝麻脂素(116)、野栓翅芹素(119)、水杨酸(124)、阿魏酸(128)、等。研究还表明龙胆中的人体必需氨基酸(苏氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸等)、主要的矿质元素(Ca、Cu、Fe、Zn、Mn等)含量较高<sup>[45]</sup>。龙胆中其他类成分见表5和图5。

## 2 生物活性

龙胆具有清热燥湿、泻肝胆火的功效。现代药理研究表明其具有抗炎镇痛、保肝、抗肿瘤、调节胃肠功能及神经系统、抗氧化<sup>[52-54]</sup>等生物活性。

## 2.1 抗炎镇痛

龙胆苦寒,具有清热燥湿功效而尤善清下焦湿热,临床常用于治疗湿热下注为病机的多种炎症性疾病。现代药理研究表明<sup>[55]</sup>,龙胆可通过调控核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)及其相关信号通路调节类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、酒精性肝损伤(alcoholic liver disease, ALD)、溃疡性结肠炎等疾病中炎症因子水平,发挥抗炎作用。龙胆粗提物<sup>[56]</sup>与龙胆苦苷干预脂多糖诱导的RA模型小鼠,可有效改善足跖肿胀

表5 龙胆中其他化合物

Table 5 Other compounds in *Gentianae Radix et Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
116	L-芝麻脂素	32	129	benzyl 6-O-(a-L-rhamnopyranosyl)-β-D-glccopyranoside	11
117	(+)-丁香树脂酚	23	130	8,9-dihydro-4H-pyranopyran[4',3':3,4]naphtho[1,8-cd]pyran-4,11(6H)-dione	23
118	鹅掌楸苦素	46	131	gentioxepine	23
119	野栓翅芹素	32	132	gentisides A	49
120	tortoside B	46	133	gentisides B	49
121	β-谷甾醇	28	134	cornusoside A	10
122	胡萝卜苷	41	135	cornolactone A	10
123	胆固醇	47	136	牛膝甾酮	50
124	水杨酸	32	137	龙胆碱	51
125	2-methoxy-3-hydroxybenzoic acid methylester	48	138	龙胆次碱	51
126	2-hydroxy-3-β-glucosyloxybenzoic acid	48	139	龙胆醛碱	51
127	2-hydroxy-3-methoxybenzoic acid glucose ester	48	140	龙胆黄碱	51
128	阿魏酸	32			

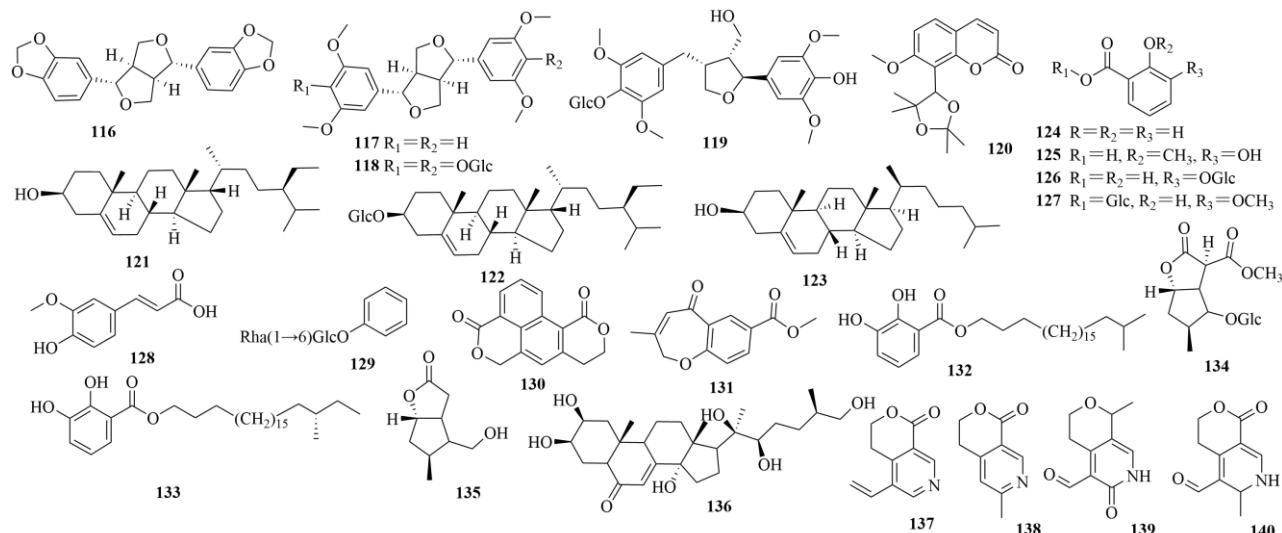


图5 龙胆中其他类的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of others in *Gentianae Radix et Rhizoma*

度、关节炎指数评分等<sup>[57]</sup>, Cao 等<sup>[58]</sup>研究发现龙胆苦苷亦可显著降低小鼠血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、类风湿因子及炎症组织中前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 和一氧化氮水平, 抑制滑膜组织中 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (I $\kappa$ B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ )、NF- $\kappa$ B、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的 mRNA 表达, 从而缓解 RA 症状。王丽娟等<sup>[59]</sup>采用游离脂肪酸诱导人肝癌 HepG2 细胞的构建 NAFLD 模型, 发现龙胆中环烯醚萜类成分可显著降低其炎症指标 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平, 并且抑制 NF- $\kappa$ B 蛋白磷酸化, 减轻 NAFLD 的炎症反应。Cui 等<sup>[60]</sup>发现龙胆粗提物通过抑制 JNK 和 p38 磷酸化并在体外抑制小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞炎症模型中的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的表达, 减轻 ALD 导致的炎症症状。龙胆苦苷处理硫酸葡聚糖诱导的溃疡性结肠炎小鼠, 可促使巨噬细胞由 M<sub>1</sub> 型向 M<sub>2</sub> 型极化, 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[61]</sup>, 调节促炎和抗炎因子水平, 缓解肠道炎症<sup>[62]</sup>。Jia 等<sup>[63]</sup>发现龙胆粗提物干预脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞, 通过抑制 NF- $\kappa$ B 的转录活性和 NF- $\kappa$ B 亚基 (p65 和 p50) 的核易位改善小鼠耳水肿、爪水肿的炎症反应。在镇痛方面, 龙胆苦苷可以下调前扣带皮层中 NR2B 受体的蛋白表达, 缓解弗氏完全佐剂诱导的持续性疼痛小鼠的症状<sup>[64]</sup>。

## 2.2 保肝

龙胆归肝、胆经, 具有泻肝胆火热、苦寒沉降之功效, 广泛应用于肝胆实热疾病的治疗。龙胆粗提物<sup>[65]</sup>、龙胆苦苷<sup>[66-70]</sup>、獐芽菜苦苷<sup>[71]</sup>等可通过调节肝脏中相关代谢酶表达及活性、调控 NF- $\kappa$ B 等相关信号通路、调节肾素-血管紧张素系统等发挥肝脏保护作用。龙胆粗提物<sup>[72]</sup>干预四氯化碳、硫代乙酰胺、脂多糖、D-氨基半乳糖诱导的急性肝损伤小鼠, 能够有效降低丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶水平, 提高谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活力, 下调丙二醛水平, 减少肝组织的片状坏死、肿胀并改善肝微循环及脂肪变性; 龙胆苦苷处理盲肠结扎穿孔<sup>[73]</sup>及脂多糖加卡介苗<sup>[74]</sup>诱导肝损伤大鼠模型, 降低肝组织一氧化氮和丙二醛含量, 激活一氧化氮合酶和髓过氧化物酶活性, 从而缓解大鼠肝损伤症状。獐芽菜苦苷通过增强细胞色素 P4503A4 酶和细胞色素

P4502E1 酶的活性、调节胆盐输出泵蛋白和多药耐药相关蛋白的表达, 减轻大鼠肝脏毒性, 从而有效缓解四氯化碳诱导的大鼠肝损伤<sup>[75]</sup>。Zhang 等<sup>[76]</sup>发现长时间使用血管紧张素 II (angiotensin II, AngII) 可激活肝星状细胞导致啮齿动物肝纤维化, 獐芽菜苦苷可抑制 AngII-诱导血管紧张素 1 型受体信号, 从而抑制细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和 c-Jun 磷酸化, 减轻 N-二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化<sup>[77]</sup>; 龙胆苦苷亦可预防早期慢性酒精性肝病导致的轻度肝纤维化<sup>[78]</sup>, 坚龙胆<sup>[79-81]</sup>通过调控转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)/Smad2/3 信号通路抑制肺上皮-间质转化, 下调 NF- $\kappa$ B 和结缔组织生长因子蛋白表达, 减轻组织炎症和胶原沉积, 从而治疗博莱霉素诱导的小鼠肝纤维化; 此外, 龙胆苦苷可通过调节 P2X7 受体介导的 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3, 降低乙醇诱导的 ALD 小鼠中氨基转移酶和三酰甘油的积累, 降低脂肪生成、促进脂质氧化, 改善酒精性脂肪肝变性<sup>[82]</sup>。

## 2.3 抗肿瘤

龙胆可通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移诱导肿瘤细胞凋亡等途径发挥抗肿瘤作用。研究表明, 龙胆苦苷可通过激活 p38/丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 上调凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白表达、下调抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白表达, 抑制人卵巢癌 HO8910 细胞增殖<sup>[83]</sup>; 同时降低 HepG2 细胞 S 期和 G<sub>2</sub>/M 期细胞, 导致 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞增多, 从而抑制 HepG2 细胞增殖<sup>[84]</sup>; 并且可抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞<sup>[85]</sup>及人肺癌 A549 细胞增殖<sup>[86]</sup>。龙胆粗取物<sup>[87]</sup>在体外可抑制多种肿瘤细胞增殖, 如 A549 细胞、人结肠癌 HCT-116 细胞、人前列腺癌 PC-3 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞等, 在小鼠体内可显著抑制小鼠肉瘤株 S<sub>180</sub> 实体瘤生长<sup>[47]</sup>, 与荷瘤对照组相比中、高剂量组肿瘤抑制率高于 30%。此外, 龙胆多糖也不同程度地升高化疗后荷瘤小鼠的胸腺指数和脾指数<sup>[88]</sup>。

从龙胆中分离得到的其他成分也表现出良好抗肿瘤活性, globuloside A、cornusoside A、cornolactone A、6,9-*epi*-8-O-acetylshanziside methyl ester、条叶龙胆粗提物 (石油醚、醋酸乙酯、水饱和正丁醇及水萃取物) 在体外可显著抑制 HepG2 细胞增殖<sup>[10,89]</sup>。gentiakochianin、gentiacaulein 阻滞 C6 大鼠胶质瘤细胞及人胶质瘤 U251 细胞 G<sub>2</sub>/M 和 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞周

期的生长，降低其线粒体膜电位，促进活性氧的释放，从而诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[90]</sup>。木犀草苷通过调控磷脂酰肌醇激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/mTOR/p70S6K信号通路诱导肺癌细胞自噬、抑制非小细胞肺癌细胞增殖<sup>[91]</sup>；chirat-16-en-3-one、chiratenol等在体外可抑制人宫颈癌HeLa细胞增殖<sup>[47]</sup>。目前关于龙胆抗肿瘤方面的研究大多集中在对体外抗肿瘤有效活性成分的筛选，对其体内药效实验验证及抗肿瘤机制的研究较少，还有待进一步开展。

#### 2.4 调节胃肠功能

龙胆有降胃气、坚胃质、清胃热、补胃汁的功效，在临幊上可用于治疗多种胃部疾病。龙胆苦苷等药效成分具有促进胃动力、保护胃黏膜损伤等作用。有研究表明，龙胆苦苷可通过调节血浆生长抑素和胃泌素水平、提高胃窦、十二指肠、回肠和空肠中血浆胃动素受体的表达、降低十二指肠中血管活性肠肽受体2的表达，从而加强莫沙必利诱导的应激性胃肠运动障碍大鼠的胃动力功能<sup>[92]</sup>；龙胆苦苷可上调乙醇诱导的胃黏膜损伤小鼠胃组织中热激蛋白-70水平，使表皮生长因子和血管内皮生长因子水平正常化<sup>[93]</sup>，从而发挥保护胃黏膜的作用。此外，龙胆与生姜和姜黄配伍还可治疗癌症后期的厌食症<sup>[94]</sup>。

#### 2.5 调节神经系统

龙胆具有调节神经系统的作用。早期研究报道，龙胆碱有促进小鼠中枢神经兴奋的作用<sup>[95]</sup>。bellidifolin<sup>[96]</sup>，gentisides A、B<sup>[49]</sup>，苦龙胆酯苷<sup>[97]</sup>，龙胆苦苷<sup>[98]</sup>，牛膝甾酮<sup>[50]</sup>通过调节靶向胰岛素受体和激活下游Ras/Raf/ERK、PI3K/Akt信号通路，提高大鼠嗜铬细胞瘤PC12细胞在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的氧化应激下的存活率，并增加SOD和SOD2的活性，降低PC12细胞的活性氧和丙二醛水平，从而起到神经损伤保护作用<sup>[99]</sup>。龙胆苦苷可下调小鼠基底外侧杏仁核脑组织中GluN2B的表达，缓解利血平诱导的小鼠痛-抑郁综合征<sup>[100]</sup>，并且能改善6-羟基多巴胺诱导的帕金森病模型大鼠运动障碍、不自主震颤等症状<sup>[101]</sup>，同时也能消除吗啡的成瘾效果<sup>[102]</sup>；坚龙胆提取物<sup>[103]</sup>可以抑制乙酰胆碱酯酶活性和氧化应激，调节胰岛素样生长因子1受体/ERK信号通路，改善记忆障碍症状。

#### 2.6 抗氧化

文献报道，龙胆中的黄酮类、环烯醚萜类等成

分具有抗氧化作用。李培源等<sup>[104]</sup>采用1,1-二苯基-2-三硝基苯肼（1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl，DPPH）自由基测定了龙胆提取物的抗氧化性能，发现不同溶剂提取的黄酮类化合物均能有效清除DPPH，且抗氧化性能与总黄酮含量呈正比。同时，从龙胆根茎中分离得到的GSP-IIb、GSP-IIa（蛋白聚糖）及环烯醚萜类化合物可以清除DPPH自由基，具有稳定的抗氧化活性<sup>[16]</sup>。Gentirigeoside B通过抑制雷帕霉素靶蛋白复合物1/Sch9/Rim15/Msn信号通路和增强自噬发挥抗氧化作用<sup>[105]</sup>。

#### 2.7 其他作用

龙胆提取物及龙胆苦苷还可通过降低丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶等肝酶活性，调节胆汁酸受体TGR5/β-arrestin2/NF-κB信号通路，延缓高脂肪饮食喂养的小鼠糖尿病肾纤维化<sup>[106-107]</sup>。龙胆苦苷可用于改善表皮屏障受损的皮肤疾病<sup>[108]</sup>；龙胆苦苷通过调节3T3-L1通路抑制脂肪生成<sup>[109]</sup>；龙胆具有抗腺病毒C亚型5、人鼻病毒B亚型14和呼吸道合胞病毒显著的活性<sup>[110]</sup>；龙胆地下部分具有利尿作用<sup>[111]</sup>。

### 3 临床应用

龙胆作为我国传统清热燥湿常用药之一，具有清热燥湿、泻肝胆火之功效，被广泛应用于临幊多种疾病的治疗。治疗带状疱疹方面，中医认为带状疱疹多因情志内伤、肝气郁结、久而化火、肝经火毒蕴积、湿热毒殖所致。龙胆泻肝汤<sup>[112-114]</sup>、龙胆解毒汤<sup>[115]</sup>均以龙胆为君药，具有清肝解毒、除湿清热之功效，可有效减轻疼痛程度，提高带状疱疹疾病患者免疫力<sup>[116]</sup>。加味龙胆泻肝汤联合刺络放血疗法，通过降低TNF-α、免疫球蛋白E水平，提高IL-12及T细胞亚群（CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>）水平，从而治疗带状疱疹<sup>[117]</sup>。龙胆参麦止痉汤<sup>[118]</sup>具有清热利湿、益气养阴、活血止痛的功效，在治疗带状疱疹后遗神经痛方面有很好的作用。另外，龙胆黛蝎消疹汤<sup>[119]</sup>能够治疗耳带状疱疹。治疗高血压方面，肝火上炎为现阶段高血压常见病因，龙胆泻肝汤<sup>[120-126]</sup>以龙胆为君，清肝火、利湿热，与氢氯噻嗪联合<sup>[127-128]</sup>可改善高血压患者治疗前后收缩压、舒张压，并调节血脂水平，稳定心率。抗炎症方面，龙胆走足厥阴肝经、泻肝经火、燥湿解毒。龙胆泻肝胶囊具有清泻肝胆实火、消利肝经湿热功效，再配合鼓膜穿刺+西医治疗<sup>[129]</sup>可降低中耳积液TNF-α、IL-8、TGF-β1和TGF-β2水平，从而减轻中耳炎症状；

龙胆泻肝汤<sup>[130-134]</sup>能够改善胆腑郁热型慢性鼻-鼻窦炎患者流涕、头痛等症状，也可治疗清热下注型宫颈炎伴人乳头瘤病毒感染<sup>[135]</sup>及清热下注型阴道炎<sup>[136-140]</sup>。复方熊胆乙肝胶囊<sup>[141]</sup>、加减龙胆泻肝汤<sup>[142-145]</sup>可改善肝功能、肝脏弹性测定值等指标，从而治疗肝胆湿热证慢性乙型肝炎。龙胆明目汤联合更昔洛韦滴眼液<sup>[146-147]</sup>与龙胆泻肝汤加减联合针灸治疗<sup>[148]</sup>能够治疗病毒性角膜炎。

#### 4 结语与展望

龙胆作为多基原中药，其植物资源丰富，且分布范围广。国内外研究者对龙胆进行了大量的研究，目前共分离得到140个化合物，表现出抗炎、保肝、抗肿瘤、抗氧化、调节胃肠道活性、神经保护活性等药理活性，尤其是环烯醚萜等主要活性成分通过结构修饰之后有望在治疗ALD或NAFLD及肝损伤等方面进一步发挥关键作用。龙胆是我国中药复方的重要组成部分，也是龙胆碱、龙胆苦苷的主要来源。值得注意的是，龙胆中三萜类、黄酮类、生物碱类成分在抗炎镇痛、保肝等均表现出优异的活性，并在高血压、肝纤维化、炎症等临床治疗方面取得显著疗效。但仍存在以下不足：（1）龙胆植物的研究部位多为根茎，叶、花部位研究较少。（2）目前对龙胆的抗炎、抗肿瘤作用的研究大多基于体外的细胞实验，缺乏体内实验和临床试验的数据；传统功效的研究如炎症（关节炎、结肠炎）、调节胃肠功能、调节神经系统等大多基于提取物或者龙胆苦苷，没有明确化学物质基础或单一的讨论其药效机制。（3）活性研究方面大多讨论的是目前常见的活性靶点，对其多靶向作用机制或更加深入的活性探讨的系统研究有所缺失。（4）在化学成分及药理研究方面：龙胆中环烯醚萜类成分研究及药理报道较多，而对龙胆中酚酸类、三萜类、生物碱及黄酮类等成分的研究及药理活性研究较少。（5）龙胆在古代民间较多使用，但剂型较为单一（仅有汤剂、丸剂等剂型），可运用现代技术在此剂型基础上大力发展。因此，需要发展创新思路来拓宽中药龙胆在临床的广度和深度。龙胆性寒，在诸多复方中龙胆与其配伍药物之间使用剂量的配比十分讲究，但与其相关研究甚少，后续可以围绕龙胆及其相配伍药物的量效关系展开研究。中药药物的研究可与临床实践结合起来，寻找针对特定疾病有治疗作用的先导化合物，为新药开发奠定基础，确保充分发挥龙胆的药用价值。

**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: 99.
- [2] 张林玉, 窦英, 莫丽燕, 等. 龙胆质量研究 [J]. 黑龙江中医药, 1995, 24(3): 43-45.
- [3] 宋万志. 中国龙胆科药用植物概况 [J]. 中药通报, 1986, 11(11): 3-7.
- [4] 董丽萍, 倪梁红, 赵志礼, 等. 龙胆属环烯醚萜类化学成分研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 2116-2128.
- [5] Garcia J, Chulia A. 4'-P-coumaroyl iridoid glucosides from *Gentiana pedicellata* [J]. *Planta Med*, 1987, 53(1): 101-103.
- [6] Xu M, Wang D, Zhang Y J, et al. Iridoidal glucosides from *Gentiana rhodantha* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(6): 491-498.
- [7] 周艳丽, 张艳, 李硕熙, 等. 条叶龙胆中环烯醚萜类化学成分及细胞毒活性研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(9): 1240-1244.
- [8] Li W, Zhou W, Kim S, et al. Three new secoiridoid glycosides from the rhizomes and roots of *Gentiana scabra* and their anti-inflammatory activities [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(20): 1920-1927.
- [9] Liu Q, Chou G X, Wang Z T. New iridoid and secoiridoid glucosides from the roots of *Gentiana manshurica* [J]. *Helv Chim Acta*, 2012, 95(7): 1094-1101.
- [10] 周艳丽, 王大利, 张艳, 等. 三花龙胆化学成分及抗肿瘤活性研究 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(1): 20-23.
- [11] Kakuda R, Iijima T, Yaoita Y, et al. Secoiridoid glycosides from *Gentiana scabra* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(12): 1574-1575.
- [12] Lv T, Xu M, Wang D, et al. The chemical constituents from the roots of *Gentiana crassicaulis* and their inhibitory effects on inflammatory mediators NO and TNF- $\alpha$  [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2012, 2(5): 217-221.
- [13] Kawahara N, Masuda K, Sekita S, et al. A new secoiridoid glucoside, amaronitidin, from the Peruvian folk medicine “hercampuri” (*Gentianella nitida*) [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(6): 771-772.
- [14] Kikuchi M, Kakuda R, Kikuchi M, et al. Secoiridoid glycosides from *Gentiana scabra* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(5): 751-753.
- [15] Dinda B, Debnath S, Harigaya Y. Naturally occurring secoiridoids and bioactivity of naturally occurring iridoids and secoiridoids. A review, part 2 [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(5): 689-728.
- [16] Suyama Y, Kurimoto S I, Kawazoe K, et al. Rigenolide A, a new secoiridoid glucoside with a cyclobutane skeleton, and three new acylated secoiridoid glucosides from

- Gentiana rigescens* Franch [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 166-172.
- [17] Jiang R W, Wong K L, Chan Y M, et al. Isolation of iridoid and secoiridoid glycosides and comparative study on *Radix Gentianae* and related adulterants by HPLC analysis [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(22): 2674-2680.
- [18] Chen B, Peng Y H, Wang X H, et al. Preparative separation and purification of four glycosides from *gentianae radix* by high-speed counter-current chromatography and comparison of their anti-NO production effects [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 2002.
- [19] Ikeshiro Y, Mase I, Tomita Y. A secoiridoid glucoside from *Gentiana scabra* var. *buergeri* [J]. *Planta Med*, 1990, 56(1): 101-103.
- [20] Kim J A, Son N S, Son J K, et al. Two new secoiridoid glycosides from the rhizomes of *Gentiana scabra* Bunge [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(6): 863-867.
- [21] Han H, Li L, Yi Y H, et al. Triterpene glycosides from sea cucumber *Holothuria scabra* with cytotoxic activity [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(3): 183-188.
- [22] Wang S F, Xu Y M, Jiang W, et al. Isolation and identification of constituents with activity of inhibiting nitric oxide production in RAW264.7 macrophages from *Gentiana triflora* [J]. *Planta Med*, 2013, 79(8): 680-686.
- [23] Kikuchi M, Kikuchi M. Studies on the constituents of *Swertia japonica* MAKINO I. on the structures of new secoiridoid diglycosides [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(10): 1210-1214.
- [24] 许敏, 王东, 张颖君, 等. 坚龙胆中的一个新裂环烯醚萜 [J]. 云南植物研究, 2006(6): 669-672.
- [25] Ikeshiro Y, Tomita Y. A new bitter secoiridoid glucoside from *Gentiana scabra* var. *buergeri* [J]. *Planta Med*, 1983, 48(7): 169-173.
- [26] Xu M, Wang D, Zhang Y J, et al. Dammarane triterpenoids from the roots of *Gentiana rigescens* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(5): 880-883.
- [27] Kakuda R, Iijima T, Yaoita Y, et al. Triterpenoids from *Gentiana scabra* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(8): 791-794.
- [28] 赵磊, 李智敏, 白艳婷, 等. 滇龙胆地上部分的化学成分研究 [J]. 云南中医学院学报, 2009, 32(2): 27-31.
- [29] 朱卫萍, 赵磊, 张国华, 等. 栽培滇龙胆的化学成分研究 [J]. 云南中医学院学报, 2010, 33(5): 8-12.
- [30] Li W, Li L Y, Zhou W, et al. Triterpenoids isolated from the rhizomes and roots of *Gentiana scabra* and their inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(12): 2124-2130.
- [31] Kakuda R, Ueno C, Kobayashi N, et al. Triterpenoids from *Gentianae Scabrae Radix* and *Gentianae Radix* [J]. *J Nat Med-Tokyo*, 2004, 58(1): 22-26
- [32] 刘明韬, 韩志超, 章漳, 等. 龙胆的化学成分研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(2): 103-104.
- [33] 周艳丽, 张艳, 李英琴, 等. 条叶龙胆根和根茎中山酮类化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(7): 960-964.
- [34] 王玉美. 粗糙龙胆地上部分黄酮类成分的富集工艺及质量控制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [35] Pan Y, Zhao Y L, Zhang J, et al. Phytochemistry and pharmacological activities of the genus *Gentiana* (Gentianaceae) [J]. *Chem Biodivers*, 2016, 13(2): 107-150.
- [36] 俞兆腾. 龙胆中黄酮化合物含量测定 [J]. 黑龙江医药, 2006, 19(6): 430-432.
- [37] Sezik E, Aslan M, Yesilada E, et al. Hypoglycaemic activity of *Gentiana olivieri* and isolation of the active constituent through bioassay-directed fractionation techniques [J]. *Life Sci*, 2005, 76(11): 1223-1238.
- [38] Kimura S, Nakatsuka T, Yamada E, et al. A flavonol synthase gene GtFLS defines anther-specific flavonol accumulation in gentian [J]. *Plant Biotechnol*, 2010, 28(2): 211-221.
- [39] Ko H J, Chen J H, Ng L T. Hepatoprotection of *Gentiana scabra* extract and polyphenols in liver of carbon tetrachloride-intoxicated mice [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2011, 30(3): 179-187.
- [40] Zhou D W, Lv D J, Zhang H, et al. Quantitative analysis of the profiles of twelve major compounds in *Gentiana straminea* Maxim. roots by LC-MS/MS in an extensive germplasm survey in the Qinghai-Tibetan Plateau [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114068.
- [41] 张敬莹, 王世盛, 宋其玲, 等. 糙龙胆地上部分化学成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 24-27.
- [42] Olennikov, Gadimli, Isaev, et al. Caucasian *Gentiana* species: Untargeted LC-MS metabolic profiling, antioxidant and digestive enzyme inhibiting activity of six plants [J]. *Metabolites*, 2019, 9(11): 271.
- [43] Olennikov D, Kashchenko N, Chirikova N, et al. Iridoids and flavonoids of four Siberian gentians: Chemical profile and gastric stimulatory effect [J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 19172-19188.
- [44] Zhang G L, Li Y, Wei W L, et al. Metabolomics combined with multivariate statistical analysis for screening of chemical markers between *Gentiana scabra* and *Gentiana rigescens* [J]. *Molecules*, 2020, 25(5): 1228.
- [45] 孙建之. 龙胆酒制前后化学成分和药效学差异研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.

- [46] Xu M, Yang C R, Zhang Y J. Minor antifungal aromatic glycosides from the roots of *Gentiana rigescens* (Gentianaceae) [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, 20(10): 1215-1217.
- [47] 郭海凤, 朴惠顺. 关龙胆抗肿瘤活性成分的研究 [J]. 华西药学杂志, 2011, 26(3): 204-207.
- [48] Inouye H, Ueda S, Nakamura Y, et al. Über die monoterpenoglucoside und verwandte naturstoffe—XXIV [J]. *Tetrahedron*, 1974, 30(4): 571-577.
- [49] Gao L J, Li J Y, Qi J H. Gentisides A and B, two new neuritogenic compounds from the traditional Chinese medicine *Gentiana rigescens* Franch [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(6): 2131-2134.
- [50] Liu Y N, Liu Q A, Chen D N, et al. Inokosterone from *Gentiana rigescens* franch extends the longevity of yeast and mammalian cells via antioxidative stress and mitophagy induction [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 214.
- [51] 孙南君, 夏春芳. 坚龙胆中化学成分的研究 [J]. 中药通报, 1984, 9(1): 33-34.
- [52] 李龙龙, 刘琪, 张光强, 等. 熊果酸对乳腺癌 MCF-7 细胞生长抑制作用机制探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(9): 692-697.
- [53] 贾素洁, 王珊, 李年生, 等. 吡酮对高胆固醇血症大鼠血脂的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(3): 317-319.
- [54] 李荣, 李俊. 黄酮类化合物药理活性及其构效关系研究进展 [J]. 安徽医药, 2005, 9(7): 481-483.
- [55] 陈雷, 王海波, 孙晓丽, 等. 龙胆苦苷镇痛抗炎药理作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(5): 903-906.
- [56] 余昕, 欧丽兰, 钟志容, 等. 坚龙胆抗炎活性部位筛选及抗炎机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 160-164.
- [57] 葛珊, 魏昀, 吴晨, 等. 秦艽、威灵仙主要成分龙胆苦苷、木兰花碱对 RA 模型大鼠抗炎作用机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 62-67.
- [58] Cao F H, Shao H, Li Q, et al. Anti-inflammatory activity of *Gentiana striata* Maxim. [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26(11): 1038-1044.
- [59] 王丽娟, 翁丽丽, 肖春萍, 等. 龙胆环烯醚萜类成分对 NAFLD 细胞模型脂质积累及炎症的改善作用及机制 [J]. 中国药房, 2022, 33(19): 2354-2358.
- [60] Cui Y L, Jiang L, Shao Y, et al. Anti-alcohol liver disease effect of *Gentianae macrophyllae* extract through MAPK/JNK/p38 pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(2): 240-250.
- [61] 李鑫波, 刘秀微, 吴昕怡, 等. 滇龙胆提取物对脂多糖诱导的 THP-1 巨噬细胞的抗炎作用 [J]. 昆明理工大学学报: 自然科学版, 2021, 46(6): 67-74.
- [62] 谢彦媛, 邵颖颖, 韩伟超, 等. 基于 JAK2/STAT3 的龙胆苦苷通路调控溃疡性结肠炎小鼠巨噬细胞极化机制研究 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(12): 2107-2114.
- [63] Jia N, Li Y W, Wu Y, et al. Comparison of the anti-inflammatory and analgesic effects of *Gentiana macrophylla* Pall. and *Gentiana straminea* Maxim., and identification of their active constituents [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 638-645.
- [64] Chen L, Liu J C, Zhang X N, et al. Down-regulation of NR2B receptors partially contributes to analgesic effects of gentiopicroside in persistent inflammatory pain [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(8): 1175-1181.
- [65] 崔长旭, 柳明洙, 李天洙, 等. 龙胆草水提取物对大鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 延边大学医学学报, 2005, 28(1): 20-22.
- [66] 李艳秋. 龙胆苦苷 (gentiopicroside) 的主要药效学研究 [D]. 西安: 西北大学, 2002.
- [67] 刘占文, 陈长勋, 金若敏, 等. 龙胆苦苷的保肝作用研究 [J]. 中草药, 2002, 33(1): 47-50.
- [68] 萨可佳. 龙胆苦苷有效部位对小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 海峡药学, 2014, 26(10): 23-25.
- [69] 王国英, 黄翠轩, 蒋家雄, 等. 龙胆苦甙对大鼠肝细胞实验性保护作用的病理观察 [J]. 云南医药, 1993, 14(4): 242-244.
- [70] Lian L H, Wu Y L, Wan Y, et al. Anti-apoptotic activity of gentiopicroside in D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 188(1): 127-133.
- [71] Jaishree V, Badami S. Antioxidant and hepatoprotective effect of swertiamarin from *Enicostemma axillare* against D-galactosamine induced acute liver damage in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(1): 103-106.
- [72] 江蔚新, 薛宝玉. 龙胆对小鼠急性肝损伤保护作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(14): 1105-1107.
- [73] 徐美丽, 陈露露, 蔡江辉, 等. 龙胆苦苷对脓毒症小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 激光杂志, 2013, 34(1): 96-97.
- [74] 佟丽, 陈育尧, 刘欢欢, 等. 龙胆粉针剂对实验性肝损伤的作用 [J]. 第一军医大学学报, 2001, 21(12): 906-907.
- [75] Wu T, Li J J, Li Y, et al. Antioxidant and hepatoprotective effect of swertiamarin on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity via the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2242-2254.
- [76] Zhang X P, Zhang F, Kong D S, et al. Tetramethylpyrazine inhibits angiotensin II-induced activation of hepatic stellate cells associated with interference of platelet-

- derived growth factor  $\beta$  receptor pathways [J]. *FEBS J*, 2014, 281(12): 2754-2768.
- [77] Li S, Wang Q L, Tao Y Y, et al. Swertiamarin attenuates experimental rat hepatic fibrosis by suppressing angiotensin II-angiotensin type 1 receptor-extracellular signal-regulated kinase signaling [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(2): 247-255.
- [78] Deliorman Orhan D, Aslan M, Aktay G, et al. Evaluation of hepatoprotective effect of *Gentiana olivieri* herbs on subacute administration and isolation of active principle [J]. *Life Sci*, 2003, 72(20): 2273-2283.
- [79] 皮娜, 何琴, 钟燕, 等. 滇龙胆草对肺纤维化小鼠肺组织 NF- $\kappa$ B 和 CTGF 表达的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(4): 8-12.
- [80] 皮娜, 何琴, 钟燕, 等. 滇龙胆草调控 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 信号通路抑制肺纤维化小鼠肺上皮间质转化 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 58-63.
- [81] 皮娜, 朱振东, 何琴, 等. 滇龙胆草对博莱霉素诱导小鼠肺纤维化的干预作用 [J]. 河北医药, 2022, 44(10): 1445-1449.
- [82] Li X, Zhang Y, Jin Q, et al. Liver kinase B1/AMP-activated protein kinase-mediated regulation by gentiopicroside ameliorates P2X7 receptor-dependent alcoholic hepatosteatosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(9): 1451-1470.
- [83] 高天勤, 李欣, 董圣军, 等. 龙胆苦苷对人上皮性卵巢癌细胞增殖、凋亡、迁移的影响及机制 [J]. 山东医药, 2019, 59(11): 22-25.
- [84] 赵忠伟, 韩鹏. 龙胆苦苷对人肝癌 HepG2 细胞的抑制作用 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6082-6083.
- [85] 黄馨慧, 罗明志, 齐浩, 等. 龙胆苦苷等 6 种中草药提取物对 SMMC-7721 人肝癌细胞增殖的影响 [J]. 西北药学杂志, 2004, 19(4): 166-168.
- [86] 陈雷. 龙胆苦苷衍生物合成及药理作用研究 [D]. 西安: 西北大学, 2008.
- [87] Jeelani S M, Singh J, Sharma A, et al. In-vitro cytotoxicity in relation to chemotypic diversity in diploid and tetraploid populations of *Gentiana kurroo* Royle [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 113966.
- [88] 江蔚新, 江培, 张晓燕, 等. 龙胆多糖的体内抗肿瘤作用研究 [J]. 中成药, 2008, 30(10): 1530-1532.
- [89] 程玉鹏, 王洪月, 马爱萍, 等. 条叶龙胆愈伤组织抗 HepG-2 活性研究 [J]. 中医药信息, 2018, 35(4): 27-29.
- [90] Isakovic A, Jankovic T, Harhaji L, et al. Antiglioma action of xanthones from *Gentiana kochiana*: Mechanistic and structure-activity requirements [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(10): 5683-5694.
- [91] Zhou M L, Shen S Y, Zhao X, et al. Luteoloside induces G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> arrest and pro-death autophagy through the ROS-mediated Akt/mTOR/p70S6K signalling pathway in human non-small cell lung cancer cell lines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1/2): 263-269.
- [92] Ruan M, Yu B, Xu L, et al. Attenuation of stress-induced gastrointestinal motility disorder by gentiopicroside, from *Gentiana macrophylla* Pall. [J]. *Fitoterapia*, 2015, 103: 265-276.
- [93] Yang Y, Wang Z Y, Zhang L, et al. Protective effect of gentiopicroside from *Gentiana macrophylla* Pall. in ethanol-induced gastric mucosal injury in mice [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(2): 259-266.
- [94] Sanatani M, Younus J, Stitt L, et al. Tolerability of the combination of ginger (*Zingiber officinalis*), gentian (*Gentiana lutea*) and turmeric (*Curcuma longa*) in patients with cancer-associated anorexia [J]. *J Complement Integr Med*, 2015, 12(1): 57-60.
- [95] 张勇, 蒋家雄, 李文明. 龙胆苦苷药理研究进展 [J]. 云南医药, 1991, 12(5): 304-306.
- [96] Zhao Z Y, Gao Y Y, Gao L, et al. Protective effects of bellidifolin in hypoxia-induced pheochromocytoma cells (PC12) and underlying mechanisms [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2017, 80(22): 1187-1192.
- [97] Cheng L H, Osada H, Xing T Y, et al. The insulin receptor: A potential target of amarogentin isolated from *Gentiana rigescens* Franch that induces neurogenesis in PC12 cells [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5): 581.
- [98] Liu Q A, Cheng L H, Matsuura A, et al. Gentiopicroside, a secoiridoid glycoside from *Gentiana rigescens* Franch, extends the lifespan of yeast via inducing mitophagy and antioxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1-12.
- [99] Philip M, Benatar M, Fisher M, et al. Methodological quality of animal studies of neuroprotective agents currently in phase II/III acute ischemic stroke trials [J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 577-581.
- [100] 邓雅婷. 龙胆苦苷镇痛与抗抑郁的中枢作用及机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2023.
- [101] 杨谦谦. 6-OHDA 诱导帕金森病大鼠模型行为学评价方法的探讨及龙胆苦苷对该模型神经保护作用的研究 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2014.
- [102] 马岚. I: BK<sub>Ca</sub> 通道参与尼古丁成瘾的实验研究; II: 龙胆苦苷下调伏隔核 GluN2B 受体抑制吗啡成瘾的实验研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [103] Li J, Gao L J, Sun K Y, et al. Benzoate fraction from *Gentiana rigescens* Franch alleviates scopolamine-induced impaired memory in mice model *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 107-116.

- [104] 李培源, 霍丽妮, 贾智若, 等. 龙胆草抗氧化活性和总黄酮含量测定研究 [J]. 安徽农业科学, 2018, 46(31): 182-183.
- [105] Xiang L, Disasa D, Liu Y N, et al. Gentirigeoside B from *Gentiana rigescens* Franch prolongs yeast lifespan via inhibition of TORC1/Sch9/Rim15/msn signaling pathway and modification of oxidative stress and autophagy [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2373.
- [106] Ghazanfar K, Mubashir K, Dar S, et al. *Gentiana kurroo* Royle attenuates the metabolic aberrations in diabetic rats; Swertiamarin, swertisin and lupeol being the possible bioactive principles [J]. *J Complement Integr Med*, 2017, 14(3): 20170002.
- [107] Xiao H M, Sun X H, Liu R B, et al. Gentiopicroside activates the bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) to repress NF-kappaB pathway and ameliorate diabetic nephropathy [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104559.
- [108] Wölflé U, Haarhaus B, Seiwert J, et al. The herbal bitter drug *Gentiana lutea* modulates lipid synthesis in human keratinocytes *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1814.
- [109] Choi R Y, Nam S J, Lee H I, et al. Gentiopicroside isolated from *Gentiana scabra* Bge. inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells and reduces body weight in diet-induced obese mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(14): 1699-1704.
- [110] Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity *in vitro* of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections [J]. *Phytomedicine*, 2011, 19(1): 1-7.
- [111] 江蔚新, 安胜利, 郭立萍, 等. 龙胆地上、地下部分药理作用的比较分析 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2003, 19(1): 14-16.
- [112] 曹益红. 龙胆泻肝汤联合西药治疗带状疱疹临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(17): 47-50.
- [113] 吴庆, 陈家平. 南少林整脊联合龙胆泻肝汤治疗带状疱疹案举隅 [J]. 中医临床研究, 2022, 14(25): 89-91.
- [114] 张战胜, 张晒. 龙胆泻肝汤对带状疱疹患者临床疗效及血清 CGRP、5-HT、ICAM-1 水平的影响 [J]. 实验与检验医学, 2018, 36(1): 85-87.
- [115] 孙继兰, 孙西英. 自拟龙胆解毒汤合红光治疗仪治疗带状疱疹 102 例 [J]. 现代中医药, 2007, 27(3): 36-37.
- [116] 唐伟京. 龙胆泻肝汤加味治疗带状疱疹的疗效及对后遗神经痛的影响 [J]. 医学信息, 2022, 35(1): 168-170.
- [117] 刘艳, 刘娟云, 张楠. 加味龙胆泻肝汤联合刺络放血疗法治疗带状疱疹临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(24): 27-30.
- [118] 邵静雯, 龚明杰, 叶昀旖. 清肝泻热针法联合通窍耳聋丸治疗肝胆火旺型突发性耳聋 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(10): 1219-1223.
- [119] 张勇. 龙胆泻肝汤治疗耳带状疱疹 50 例 [J]. 中国中医急症, 2009, 18(8): 1351.
- [120] 姜雪, 李国林. 龙胆泻肝汤治疗肝火上炎型高血压临床研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(10): 101-102.
- [121] 李鳌. 龙胆泻肝汤治疗高血压病的临床疗效分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(5): 163-164.
- [122] 李瑜. 龙胆泻肝汤对肝火上炎型高血压的干预效果 [J]. 中国城乡企业卫生, 2023, 38(3): 119-121.
- [123] 李玉春. 龙胆泻肝汤治疗高血压病 136 例 [J]. 湖南中医杂志, 1998, 14(3): 47.
- [124] 杨丽娟, 孔乐亭, 王培培. 龙胆泻肝汤加减联合耳穴压豆辅助常规西药治疗不寐合并原发性高血压病临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(23): 198-202.
- [125] 郑文辉, 阮少菁. 龙胆泻肝汤治疗老年患者肝阳上亢型高血压的疗效观察 [J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(12): 125-127.
- [126] 左玲, 王志业, 崔冬雯. 龙胆泻肝汤加减对肝火上炎型高血压患者血压、中医症候积分及生存质量的影响 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(13): 15-19.
- [127] 贾晶, 钟君华, 杨贤海. 研究龙胆泻肝汤联合氢氯噻嗪治疗高血压的临床疗效 [J]. 当代医学, 2019, 25(19): 133-134.
- [128] 赵鑫, 邹水红. 龙胆泻肝汤联合氢氯噻嗪治疗高血压的临床效果 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(1): 41-44.
- [129] 苏钰茗, 牟基伟. 龙胆泻肝胶囊辅助治疗分泌性中耳炎的效果及对中耳积液中 TNF-α、IL-8、TGF-β1 和 TGF-β2 水平的影响 [J]. 中国医学创新, 2022, 19(31): 105-108.
- [130] 戴桂林, 方晓颖, 肖光倩. 龙胆泻肝汤结合西药治疗对慢性鼻-鼻窦炎不伴鼻息肉患者的临床效果分析 [J]. 中国医学文摘: 耳鼻咽喉科学, 2023, 38(2): 53-55.
- [131] 江晓婷. 龙胆泻肝汤治疗慢性鼻窦炎胆腑郁热证的临床疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [132] 周立. 龙胆泻肝汤治疗胆腑郁热型慢性鼻-鼻窦炎的随机对照研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [133] 周立, 陶铮, 熊大经. 龙胆泻肝汤治疗胆腑郁热型慢性鼻-鼻窦炎的生存质量观察 [J]. 四川中医, 2013, 31(4): 75-77.
- [134] 周立, 陶铮, 熊大经. 龙胆泻肝汤治疗胆腑郁热型慢性鼻-鼻窦炎的临床研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(2): 39-41.
- [135] 李鲜风. 龙胆泻肝汤加减治疗宫颈炎伴人乳头状瘤病毒感染临床疗效及对血清炎症因子的影响 [J]. 中国性科学, 2020, 29(8): 111-114.
- [136] 范海燕, 罗培, 朱炜君. 龙胆泻肝汤联合克霉唑阴道片治疗霉菌性阴道炎临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(17):

- 56-60.
- [137] 韩爱芹. 龙胆泻肝汤加减联合替硝唑栓治疗阴道炎的临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(23): 192-194.
- [138] 潘玉梅, 郭占山. 龙胆泻肝汤治疗阴道炎 37 例临床观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(12): 51-52.
- [139] 吴彩霞. 中成药龙胆泻肝丸在湿热下注型阴道炎患者中的疗效观察 [J]. 中国农村卫生, 2020, 12(14): 17-18.
- [140] 朱丽清, 杨玉娜. 龙胆泻肝片合西药治疗阴道炎 100 例 [J]. 福建中医药, 1994, 25(3): 9-10.
- [141] 胡晓炜, 李亚芳. RP-HPLC 法测定复方熊胆乙肝胶囊中龙胆苦苷含量 [J]. 中国药业, 2002, 11(1): 72-73.
- [142] 刘付有兰, 林伟豪, 田黎, 等. 龙胆泻肝汤颗粒剂及其汤剂治疗慢性乙型肝炎疗效比较 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(6): 80-82.
- [143] 吕琼芬, 林松青. 龙胆泻肝汤加减联合小叶金花草治疗乙型肝炎的疗效观察 [J]. 吉林医学, 2018, 39(1): 15-17.
- [144] 王端端, 陈月桥, 吕建林, 等. 龙胆泻肝汤治疗慢性乙型肝炎肝胆湿热证的临床研究 [J]. 大众科技, 2017, 19(5): 93-95.
- [145] 章慧宏. 龙胆泻肝汤加减联合恩替卡韦治疗肝胆湿热型胁痛慢性乙型肝炎 [J]. 系统医学, 2019, 4(14): 135-137.
- [146] 霍润林, 杨淑焕, 郭卫民. 自拟龙胆明目汤治疗病毒性角膜炎 49 例 [J]. 陕西中医, 2000, 21(11): 485.
- [147] 屈林. 龙胆明目汤联合更昔洛韦滴眼液治疗病毒性角膜炎临床观察 [J]. 光明中医, 2022, 37(12): 2214-2216.
- [148] 鲁士友, 宿艳. 龙胆泻肝汤加减联合针灸治疗肝火炽盛证单纯疱疹病毒性角膜炎 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 216-221.

[责任编辑 赵慧亮]