

铁皮石斛保肝活性成分与作用机制研究进展

左佳昕¹, 戴鑫^{1,2}, 何伟², 郑舒怡^{1,2}, 高淑娟^{1,2}, 卢旭^{1,2*}

1. 福建农林大学食品科学学院, 中国-爱尔兰国际合作食品物质学与结构设计研究中心, 农业农村部亚热带特色果蔬菌加工重点实验室(部省共建), 福建 福州 350002
2. 中国农技协福建省科协连城铁皮石斛科技小院, 福建 龙岩 366200

摘要: 铁皮石斛 *Dendrobii Officinalis Caulis* 是我国传统的名贵中药, 具有益胃生津、滋阴清热等功效, 其活性成分能够缓解、治疗及调节多种疾病, 具有很高的开发价值。铁皮石斛主要活性成分包括多糖、生物碱、黄酮类化合物、酚类和氨基酸类等, 目前铁皮石斛的相关研究已明确了其活性化合物的结构及传统记载功效。通过对铁皮石斛中不同活性成分种类对肝脏的保护与作用机制进行总结, 初步分析了铁皮石斛多糖和其他活性成分保肝功能的构效关系。为铁皮石斛在植物医学和现代药物的应用提供依据, 为铁皮石斛的进一步开发利用提供参考。

关键词: 铁皮石斛; 肝脏; 非酒精性脂肪性肝病; 多糖; 丁香酸; 阿魏酸

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)04-1365-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.04.029

Research progress on liver-protective active components and mechanism of action of *Dendrobii Officinalis Caulis*

ZUO Jiixin¹, DAI Xin^{1,2}, HE Wei², ZHENG Shuyi^{1,2}, GAO Shujuan^{1,2}, LU Xu^{1,2}

1. College of Food Science, Fujian Agricultural and Forestry University, Key Laboratory of Subtropical Characteristic Fruits, Vegetables and Edible Fungi Processing (Co-construction by Ministry and Province), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, China-Ireland International Cooperation Centre for Food Material Science and Structure Design, Fuzhou 350002, China
2. *Dendrobium candidum* Science and Technology Institute of Liancheng County, Longyan 366200, China

Abstract: Tiepishihu (*Dendrobii Officinalis Caulis*) is a precious traditional Chinese medicine in China, which has the effects of benefiting stomach, promoting fluid production, nourishing yin and clearing heat. The active ingredients of *Dendrobii Officinalis Caulis* could alleviate, treat and regulate various diseases, which have high development value. The main active components of *Dendrobii Officinalis Caulis* include polysaccharides, alkaloids, flavonoids, phenols and amino acids. Current studies on *Dendrobii Officinalis Caulis* have clarified the structure of its active compounds as well as pharmacological activities, in addition to the development of specific chemical components and traditionally documented efficacy. By summarizing the hepatoprotection and mechanism of action of different active ingredient species in *Dendrobii Officinalis Caulis*, the structure-activity relationship between the hepatoprotective functions of *Dendrobii Officinalis Caulis* polysaccharides and other active ingredients was preliminarily analyzed. It provides a basis for the application of *Dendrobii Officinalis Caulis* in phytomedicine and modern medicine, and provides a reference for the further development and utilization of *Dendrobii Officinalis Caulis*.

Key words: *Dendrobii Officinalis Caulis*; liver; non-alcoholic fatty liver disease; polysaccharides; syringic acid; ferulic acid

近年来肝脏疾病成为威胁人类健康的重要疾病 (fatty liver disease, FLD)、自身免疫性肝病 (autoimmune liver diseases, AILD)、药物性肝损伤

收稿日期: 2023-06-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (32172151); 福建省对外合作项目 (2021H0007); “中爱国际合作食品物质学与结构设计研究中心”项目 (KXGH17001); 福建农林大学杰出青年科研人才计划项目 (xjq201811); 福建农林大学科技创新专项基金项目 (CXZX2018069, CXZX2019095G, CXZX2020120A)

作者简介: 左佳昕 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品加工与营养。E-mail: danchenj@yeah.net

***通信作者:** 卢旭 (1986—), 男, 博士生导师, 副教授, 从事食品营养与化学研究。E-mail: lxvst@yeah.net

(drug induced liver injury, DILI)、肝硬化、肝癌等。病毒性肝炎主要是由嗜肝病毒引起的肝脏感染性疾病,或通过受感染的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)间接浸润作用于肝组织引起肝损害。FLD 是以肝细胞脂肪过度贮积和脂肪变性为特征的临床病理综合征,根据饮酒史可分为酒精性脂肪肝(alcoholic liver diseases, ALD)和非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)2 类。目前各种与代谢综合征和胰岛素抵抗相关的病理机制参与了 NAFLD 的发病和进展^[1];而 ALD 是一类从无症状肝细胞经长期大量饮酒,变性发展为肝纤维化、肝硬化、甚至癌变的疾病^[2]。AILD 是指机体的免疫系统以肝脏作为攻击对象而导致的疾病^[3]。DILI 指由各类处方或非处方的化学药、生物制剂、传统中药、保健品及代谢产物等诱发的肝损伤,其中分为药物固有和特异质肝损伤^[4]。随着新药品不断面市,药物导致肝损伤疾病的发病率不断增加,导致肝损伤的药物种类主要有非甾体类抗炎药、抗感染药物(含抗结核药物)、抗肿瘤药物、中枢神经系统用药、心血管系统用药、代谢性疾病用药和激素类药物等。目前多项研究表明,铁皮石斛可有效减轻在治疗基础疾病时,药物所引起的结肠炎和高血糖等诱导的肝损伤疾病^[5]。

利用食源性天然产物治疗预防肝类疾病的研究较多,因天然活性物质表现出多种生理功能,且具有低不良反应、多途径、多靶点等优势而备受关注。已发现多种食源性天然活性物质都具有保肝作用,如黄芩苷、黄芪黄酮、水飞蓟素、人参皂苷、三七皂苷等^[6]。铁皮石斛是具有药用和观赏价值的兰科石斛属多年生植物,适宜在阴凉、湿润的环境生长,分布于广东、广西、云南、安徽等地^[7]。作为我国传统名贵药食同源中药,铁皮石斛具有益胃生津、润肺止咳、清热滋阴等功效^[8]。《本草纲目》记载:“补肾益力,壮筋骨,暖水脏”^[9],《名医别录》记载:“益精补内绝不足,健阳,补肾积精”等^[10]。其主要活性成分有多糖、生物碱、黄酮、酚类和氨基酸类等,而多糖作为铁皮石斛中含量最高的成分,被认为是铁皮石斛最主要的活性物质,具有良好的抗氧化、抗肿瘤、调节胃肠道功能、降血糖及提高机体免疫力等作用^[11]。其中铁皮石斛多糖(*Dendrobium officinale* polysaccharides, DOP, 以干基计)质量分数为 $(37.38 \pm 0.51)\%$,多酚及黄酮质量分数分别为 $(0.65 \pm 0.01)\%$ 和 $(0.18 \pm 0.01)\%$,游离氨基酸质

量分数为 $(0.53 \pm 0.01)\%$ ^[7],生物碱质量分数为 $0.019\% \sim 0.043\%$ ^[12],此外,铁皮石斛中还含有机酸、联苯基、苯丙素类化合物、酯、酰胺等化学成分^[13-14]。

随着生活品质的提升,人们对健康养生越来越关注,铁皮石斛由于其独特的药用价值与保健作用,市场需求量日益扩大。铁皮石斛的主要功效为生津、降血糖、增强免疫力、保肝利胆等,对其功能性的深入探索对铁皮石斛保健食品的开发至关重要。然而,近年来铁皮石斛的研究主要集中于石斛多糖、生物碱的结构、分离纯化和应用方面,对于铁皮石斛保肝活性成分的作用机制与构效关系研究缺乏系统性综述。因此本文对铁皮石斛的保肝成分、作用机制、构效关系及临床应用进行综述,为铁皮石斛保肝作用的进一步研究和利用提供参考。

1 保肝活性成分

1.1 多糖

DOP 是一种杂多糖,主要由葡萄糖、甘露糖、半乳糖、木糖、阿拉伯糖和鼠李糖组成^[15],是铁皮石斛中主要的保肝活性成分,在众多种石斛中铁皮石斛的多糖含量最高^[16],是铁皮石斛与其他石斛相比的优势之处。DOP 活性大小主要与其多糖的构型、相对分子质量相关,对肝脏的保护能力与抗氧化、抗炎作用密切相关。从新鲜铁皮石斛中分离得到一种均一多糖,均相对分子质量为 1.66×10^6 ,由甘露糖和葡萄糖组成,并推测是以 1,4-链接为主,存在少量 1,2,4-、1,3,4-、1,4,6-分支结构和端基结构的 O-乙酰化葡甘露聚糖^[17]。在这些多糖中,重复单元的骨架通常包含 1,3-、1,4-或 1,6-连接糖基残基^[18]。此外,从铁皮石斛内生真菌镰刀菌中提取出 1 种新多糖(DG2),由半乳糖-鼠李糖-葡萄糖-阿拉伯糖 4.3:1.9:2.8:1.0 组成,主要连接类型有(1 $\rightarrow$)- β -D-葡萄糖、(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-葡萄糖、(1 $\rightarrow$ 3、6)- β -D-半乳糖和(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-半乳糖^[17]。DOP 的含量会因不同部位及生长地域而受到影响,不同的 DOP 结构多样,可导致不同的生物活性^[19]。其中铁皮石斛根部的多糖含量最少,茎部水溶性多糖最为丰富,叶中次之,仅为茎中的 1/2,花中多糖含量较低,因此铁皮石斛茎部的研究利用最为常见^[20-21]。根据《中国药典》2020 年版 DOP 的含量不可低于 25%,达 30%以上品质为优^[22],因此,目前大部分 DOP 的提取来自于铁皮石斛的茎中^[23-24]。

1.2 生物碱

生物碱是铁皮石斛活性成分中的重要物质之

一,也是最早从石斛属植物中分离得到的次生代谢物。石斛中生物碱结构复杂,包含吡咯、吲哚、萜类、有机胺类等^[25],这些化合物除具有治疗细胞损伤、抗氧化、保肝、抗炎、抗神经变形等作用^[26-27],还具有镇痛、促进胃液分泌、助消化等功能^[28]。从石斛中分离得到的石斛碱是一种碱性含氮有机化合物,相比于其他抗肿瘤药具有低毒性、低成本的优点^[29]。而不同部位不同生长龄的铁皮石斛总生物碱含量差异较大,铁皮石斛叶中的总生物碱含量高于茎,因为与生物碱生物合成相关的关键酶编码基因主要集中于叶^[30]。此外生长龄为 1 年的铁皮石斛茎、叶总生物碱含量最高,并且随生长龄的增加而逐渐减少^[31]。虽然石斛碱含量最丰富的是金钗石斛,但有研究表明铁皮石斛具有的生物碱保肝效果比金钗石斛更好^[16]。图 1 为铁皮石斛中具有保肝功能的部分生物碱化合物^[32-33]。肝脂质的过度积累是导致肝脏代谢功能障碍的原因,石斛生物碱具有调节胆汁酸、维持肝脂质稳态的重要功能;此外尿苷、腺苷可与其他核苷、碱基等用于肝脏及心脑血管疾病治疗。

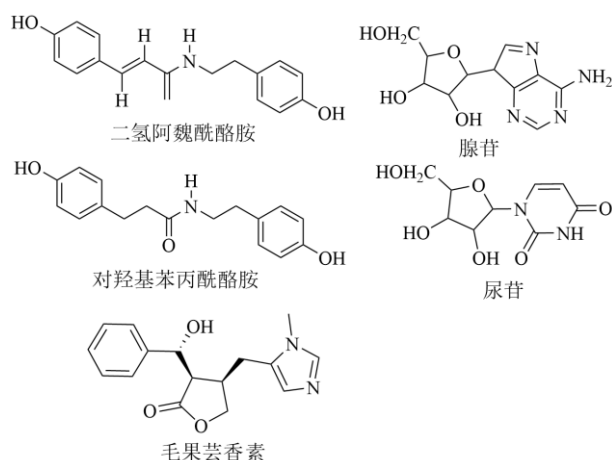


图 1 部分已分离并表征的铁皮石斛生物碱结构
Fig. 1 Structures of some of *Dendrobium officinale* flavonoids that have been isolated and characterized

1.3 黄酮类

黄酮类化合物属于铁皮石斛中的次生代谢产物,铁皮石斛中含有多种黄酮类化合物,目前发现的有 23 种,其中最为主要的是黄酮 C-糖苷,也是石斛叶特征化学成分^[24]。铁皮石斛花中的黄酮类物质最多,叶中次之,茎、根中的黄酮含量较低^[34],其中石斛花中包含的黄酮类主要为槲皮素、卡恩普菲罗尔及其衍生物^[35]。铁皮石斛叶片中存在多种化

合物,其中黄酮类化合物含量较高,高效液相色谱电喷雾电离串联质谱数据显示,除槲皮素型黄酮醇芦丁外,其余黄酮几乎为芹菜素型黄酮^[36]。其中主要的 2 种具有抗氧化性的二氢黄酮为 4',5,7-三羟基二氢黄酮和 3',5,5',7-四羟基二氢黄酮。黄酮类化合物是一类天然抗氧化剂,能维持体内自由基的平衡,其主要作用为抗氧化、清除自由基、保护心血管、抗病毒等,而铁皮石斛清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基的能力与黄酮类成分的总量呈正相关^[36],说明黄酮类化合物是铁皮石斛的主要抗氧化成分之一。从铁皮石斛中提取的黄酮类物质显示出对 DPPH、2,2'-联氮-双-3(乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二胺盐和 Fe^{2+} 的清除活性,其半抑制浓度值分别为 0.11、0.78 和 0.64 mg/mL,并且叶中类黄酮的 DPPH 自由基清除能力高于茎^[24]。其中 3',5,5',7-四羟基二氢黄酮表现出较强的抗氧化性,因此苯环上羟基的取代位置及个数可影响该类化合物的抗氧化活性^[33]。

1.4 酚类

酚类物质是天然的抗氧化剂,能保持自由基的生成与清除,有效清除人体内过量的自由基,具有抗衰老、抗氧化等功效,可间接影响保肝功能。铁皮石斛中含有多种酚类物质,包含联苄类、菲类等。联苄类物质具有抗肿瘤、抗糖尿病并发症及抗氧化抗炎等的作用,并且可以缓解 2 型糖尿病的症状,抑制多糖的分解、葡萄糖的摄取和促进胰岛素降低血糖作用^[37]。铁皮石斛茎、叶、花中的酚类物质含量大小排序为花>叶>茎。铁皮石斛茎部主要酚类物质为阿魏酸、对羟基苯甲酸、芦丁和香草酸,花中主要含有阿魏酸、芦丁、咖啡酸和对羟基苯甲酸,而铁皮石斛叶和花中阿魏酸和芦丁的含量均高于茎,其中芦丁具有抗炎和抗过敏等功效^[38]。已发现铁皮石斛的多种酚类化合物中,只有苯环上的羟基邻位有 1 个甲氧基取代并且苯环不直接连接羰基或羧基时才能表现出抗氧化性;苯环上羟基 2 个邻位甲氧基取代且苯环上有羧基连接时,抗氧化性较强,但有醛基连接时则没有抗氧化性。联苄类化合物中羟基邻位被取代时,显示出的抗氧化性较强,取代物为甲氧基时显示出的活性最强。图 2 为部分已分离表征的铁皮石斛酚类化合物^[33]。

1.5 氨基酸与微量元素

铁皮石斛中含有 17 种氨基酸,其中包含 7 种必需氨基酸与 5 种非必需氨基酸。利用氨基酸评分、

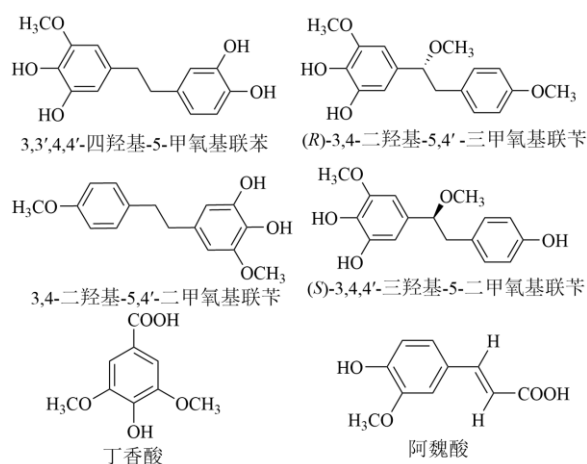


图 2 部分已分离并表征的铁皮石斛酚类结构

Fig. 2 Structures of some *Dendrobium officinale* phenolic that have been isolated and characterized

化学评分和氨基酸比值系数分综合分析得出,在金钗石斛、鼓槌石斛和铁皮石斛中,铁皮石斛氨基酸的营养价值最高,金钗石斛其次,铁皮石斛的蛋白质价值及利用价值较高于其他种类的石斛^[39]。此外代谢组学分析表明,铁皮石斛中的氨基酸含量会影响石斛生长过程中的生物碱的合成^[40]。铁皮石斛中也含有 Cu、Zn 等 18 种微量元素,在 11 种必需元素中,Mo 的浓度最小,而 Fe 的浓度最大^[41]。铁皮石斛中含有许多游离的氨基酸与微量元素,与其他珍贵药食植物相比,可被机体更高效地利用,在保健品的开发中具有应用潜力^[42]。

2 保肝作用机制

2.1 DOP

肝脏是人体最大的消化腺,是物质代谢的场所,也是维持体内稳态的重要解毒器官,一些药物或化学物质会导致肝损伤,并引发肝炎、酒精性肝损伤、肝纤维化、肝癌等各种疾病^[43]。而 DOP 作为铁皮石斛保肝活性成分,可以保护肝脏、改善肝功能,对抗不同形式的肝损伤,如结肠炎引起的肝损伤、急性酒精性肝损伤 (acute alcohol-induced liver injury, AALI) 和 NAFLD 等。

2.1.1 抗结肠炎肝损伤作用 炎症性肠病是肝损伤最常见的并发症之一^[44],结肠炎发病引起的炎症和抗氧化性改变可能为主要诱因。在炎症条件下肝脏中的巨噬细胞被激活,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等促炎因子增加,从而促进肝脏炎症加剧,加重肝损伤。此外在结肠炎小鼠中,

肠源性脂多糖在肝组织中的过度积累也会诱导肝脏中巨噬细胞的变异,激活炎症信号通路和加重组织损伤。而核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 作为一种重要的细胞保护转录因子,可以抑制氧化应激和炎症反应,有效保护肝脏。因此, TNF- α 和 Nrf2 可能是结肠炎诱导肝损伤的重要治疗靶点。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1) 是细胞氧化应激反应中的重要调控因子,在正常状态下, Nrf2 与 Keap1 稳定结合形成复合物,而在氧化应激过程中, Nrf2 从复合物中释放,激活的 Nrf2 信号通路可以调节抗氧化酶基因血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸醌氧化还原酶 1 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate quinone oxidoreductase 1, NQO1) 的表达,发挥抗氧化作用。因此 DOP 可通过调节 TNF- α /Nrf2 信号通路,即激活 Nrf2 信号通路,抑制结肠炎模型中 TNF- α 和 IL-1 β 等基因表达,抑制肠源性脂多糖的产生,显著减少肝组织中巨噬细胞的数量,保护肝组织免受结肠炎引起的过度氧化应激和炎症反应,从而防止肝损伤^[45]。

2.1.2 抗 AALI 作用 酒精性肝损伤的发病机制主要包括氧化应激、炎症介质对肝脏的损伤及酒精代谢产物对肝脏的损害等。在正常的生物系统中,机体存在完整的抗氧化系统如谷胱甘肽、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等,能够清除自由基或将其转为无毒代谢产物,维持氧化与抗氧化体系处于动态平衡。一旦这种平衡遭到破坏,过量的活性氧等自由基就会对细胞造成氧化损伤,而氧化应激会加重 AALI^[6]。同时过量饮酒后中间产物乙醛与共价蛋白质结合形成乙醛蛋白加合物,导致部分蛋白酶失活,造成肝脏中的谷胱甘肽等抗氧化物被大量消耗,机体抗氧化能力下降导致肝细胞膜脂质过氧化,从而引发肝细胞坏死或凋亡^[46]。

在氧化应激过程中,激活的 Nrf2 能够调节细胞内解毒和抗氧化基因的表达,如谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基 (recombinant glutamate cysteine ligase, catalytic, GCLC)、谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节亚基 (glutamate cysteine ligase modifier subunit, GCLM) 和 HO-1 等;其中谷氨酸-半胱氨酸连接酶是由 GCLC 和 GCLM 组成,可以促进谷胱甘肽的合成;HO-1 可以促进血红素的裂解,从而促进胆绿

素的形成,并减少细胞内活性氧的产生。通过近红外荧光成像技术对 AALI 的生物标志物(谷胱甘肽)在体内和组织中进行动态成像,证明 DOP 可以通过提高 *Nrf2* 的基因表达,上调 GCLC、GCLM 和 HO-1 的表达,维持肝脏中具有潜在抗氧化活性谷胱甘肽、SOD 等的水平,使小鼠体内活性氧和抗氧化剂的相对平衡,从而保护肝脏免受损伤^[47-48]。

此外,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)是 IL-1 β 家族的细胞因子激活蛋白复合物,是乙醇诱导肝损伤的另 1 个关键蛋白。NLRP3 可激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1),使 IL-1 β 的前体裂解,诱导炎症反应和细胞凋亡。而 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)参与由酒精、寄生虫和毒素等病原体引起的肝损伤炎症反应,TLR4 通过一系列级联反应激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B),促进炎症因子 IL-1 β 、IL-6 等的生成。丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平是最敏感的肝损伤的指标,间接反映肝脏损伤的程度,ALT 和 AST 的升高代表肝细胞损伤或坏死。AALI 的另一个重要表现是脂质代谢紊乱,主要表现为肝中三酰甘油和总胆固醇水平的升高。运用雄性 SD 大鼠 ig 酒精建立肝损伤的模型,通过 ig DOP 30 d,进行 DOP 对肝损伤的影响分析。发现 DOP 可以通过 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路发挥肝损伤保护作用,即抑制 TLR4、NF- κ B、NLRP3 和 Caspase-1 的表达,降低肝组织中 AST 及炎症因子 IL-6、IL-1 β 等的表达,在抗炎过程中发挥重要作用,并且降低肝内异常的脂质水平,有效降低酒精引起的脂质积累,从而改善肝损伤^[49-50]。

2.1.3 抗 NAFLD 作用 NAFLD 通常是除酒精和其他明确的损肝因素所致的肝脏内过度的脂质积累或脂肪变性。脂肪酸的代谢紊乱与 NAFLD 的发生发展高度相关,脂肪酸代谢涉及其合成、吸收、去饱和、氧化及相关代谢酶和蛋白质如脂肪酸转运蛋白 2 (fatty acid transport protein 2, FATP2)、脂肪酸合成酶 (fatty acid synthetase, FAS)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶-1 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1)、肉碱棕榈酰基转移酶 1- α (carnitine palmitoyl transferase 1- α , CPT1- α) 等。其中 FAS 是脂肪酸合成的关键酶,患有 NAFLD 的小鼠肝脏中 FAS 增加。

FATP2 是脂肪酸摄取介质 FATP 家族的成员,当其增加时,会促进 NAFLD 的发展。SCD-1 是游离脂肪酸去饱和的关键限速酶,在高脂肪饮食的肥胖小鼠肝脏中显著升高,是肥胖、糖尿病及 NAFLD 在内的其他代谢性疾病的潜在治疗靶点。肝脏中饱和脂肪酸 (saturated fatty acid, SFA) 与不饱和脂肪酸是 NAFLD 的潜在生物标志物,SFA 可增强活性氧和促炎因子的产生,激活线粒体去极化,导致细胞凋亡。而超细铁皮石斛粉可通过降低患有 NAFLD 小鼠肝脏中 FAS、FATP2 及 SCD-1 的表达,调节脂肪酸代谢,逆转肝脏中脂质的积累,并调节 SFA 的组成,从而改善肝脏受损^[51]。

肝细胞线粒体可通过 β -氧化分解游离脂肪酸,这一过程中的限速酶主要包括 CPT1- α 和酰基辅酶氧化酶-1 (acyl coenzyme oxidase-1, ACOX-1)。ACOX-1 是一种与脂肪细胞中脂肪酸氧化相关的酶,是具有过氧化物酶的 β -氧化系统的起始酶,缺少 ACOX-1 的小鼠可发展为严重的 NAFLD。CPT1 是脂肪酸 β -氧化的限速酶,位于线粒体外膜,在患有 NAFLD 的小鼠体内,ACOX-1 的表达降低导致脂肪酸沉积在细胞质中,而不进入肝脏中的线粒体。已有研究表明超细铁皮石斛粉可上调肝脏中 CPT1- α 和 ACOX-1 的表达,加速脂肪酸的氧化分解与代谢,使肝脏中总脂肪酸含量下降,逆转线粒体损伤,从而调节 NAFLD 的肝脏损伤。DOP 是超细铁皮石斛粉的主要活性成分,因此 DOP 可能是治疗 NAFLD 小鼠的主要活性成分^[51-52]。

肝脏容易受到来自肠腔的抗原刺激^[53],因此肠道微生物群也是参与 NAFLD 发病机制的重要因素,肠道微生物群紊乱和受损的肠道屏障可导致肠道脂多糖进入门静脉系统,激活肝脏枯否细胞,释放一系列炎症因子并导致肝脏免疫损伤和炎症反应。微生物脂多糖是肠道菌群产生的关键分子,脂多糖是 TLR4 的配体,可以激活 TLR4/NF- κ B 信号通路介导的下游炎症反应,加速肝损伤。肠上皮细胞间的紧密连接蛋白是肠黏膜屏障的重要组成部分,也是对抗脂多糖易位的第 1 道防线,但肠细胞间紧密连接的损伤会导致肠通透性增加,可能触发大量细菌脂多糖易位进入血液循环。肠道菌群中脱硫弧菌是一种革兰阴性菌,其组成成分脂多糖也可诱导肝脏和肠道的炎症反应。DOP 可通过调节肠道微生物群、微生物脂多糖和肠-肝轴异常,减少肠道微生物功能障碍,并上调肠上皮细胞间紧密连接蛋

白的表达,改善肠道超微结构和肠道完整性,显著降低脱硫弧菌的比例,保护肠道黏膜屏障,从而减少微生物脂多糖进入体内并显著降低肝脏 TLR4,延缓 NAFLD 的发生^[54]。

2.1.4 抗高血糖诱导的肝损伤作用 肝脏也是血糖代谢的重要场所,当葡萄糖代谢异常或肝糖原输出异常时也会影响肝脏健康。其中内源性胰高血糖素在糖尿病的发病机制中具有重要作用,胰高血糖素水平可能会扰乱葡萄糖稳态。蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 作为糖原磷酸化酶的上游,可以促进肝脏中的糖原分解,磷酸化糖原合成酶并抑制其活性,从而抑制糖原的合成。而 DOP 可以通过降低肝脏胰高血糖素水平,减少与胰高血糖素受体的结合,使腺苷酸环化酶失活,降低 PKA 的表达,进一步抑制细胞腺苷-3'-5'-环磷酸/PKA 信号通路,从而促进 DOP 对糖尿病小鼠的降血糖活性,维持肝脏糖原的正常代谢^[55]。

磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 可将草酰乙酸脱羧

和磷酸化为磷酸烯醇式丙酮酸,这是糖异生中最早的限速步骤之一;同时葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 催化糖异生和糖原分解途径的最后一步是 G6Pase 水解为葡萄糖和无机磷酸盐。叉头框蛋白 O1 (forkhead boxing protein O1, FoxO1) 被蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 直接磷酸化,而 Akt 诱导的 FoxO1 在 Ser256 位点磷酸化将 FoxO1 排除在细胞核外,从而抑制肝脏糖异生。在糖尿病中,升高的胰高血糖素水平通过去磷酸化使 Akt 失活,并阻止激活的 Akt 与 FoxO1 的结合,从而释放 FoxO1 来调节编码糖异生的基因。DOP 可以降低 G6Pase 和 PEPCK 的表达,通过胰高血糖素介导的 Akt/FoxO1 信号通路,对抗肝脏胰高血糖素反应,减少过量的肝脏葡萄糖输出,抑制糖尿病小鼠肝脏糖异生。因此,DOP 可以通过改善肝脏葡萄糖代谢,抑制肝脏糖异生,同时促进肝糖原的合成,抑制其降解从而起到肝保护的作用,并且有助于缓解 2 型糖尿病小鼠的高血糖症^[55]。图 3 为 DOP 的肝脏保护作用途径。

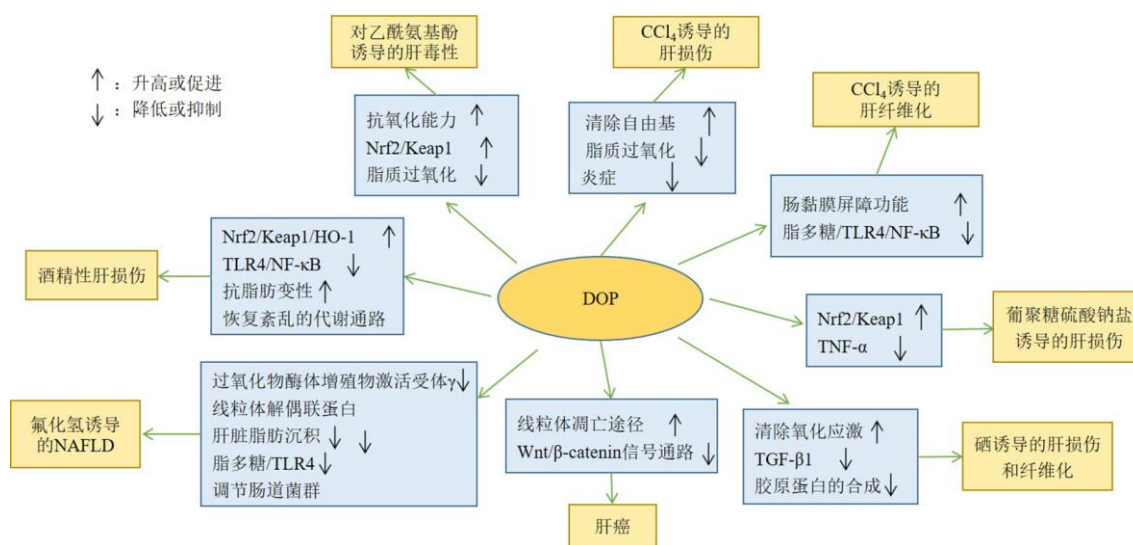


图 3 石斛多糖的肝脏保护机制

Fig. 3 Overview of hepatoprotective mechanisms of *Dendrobium officinale* polysaccharides

2.2 生物碱

从石斛属植物中分离出的生物碱具有神经保护、抗炎、保肝等多种活性^[56]。肝脏可以调节全身脂质,维持脂质稳态。当肝脏脂质稳态被破坏时,过量的肝脏脂质积累,促进全身代谢功能障碍,导致脂肪肝。胆汁酸可以调节葡萄糖、脂质和能量代谢,胆汁酸的调控是干预肝脂质稳态的研究重点。石胆酸是最疏水性的胆汁酸,高浓度的石胆酸可导

致 DNA 损伤、炎症,甚至肝细胞死亡。金钗石斛生物碱 (*Dendrobium nobile* alkaloid, DNLA) 可显著降低肝脏中胆酸、鹅去氧胆酸、石胆酸等疏水胆汁酸,并增加肝脏中最重要的牛磺酸结合型胆汁酸的水平,如牛磺鹅去氧胆酸、牛磺酸脱氧胆酸等。DNLA 可能通过增强牛磺酸结合型胆汁酸改善高脂饮食喂养的小鼠肝脏异常血脂,且 DNLA 具有高度亲水性,有助于胆固醇的排泄,抑制小鼠肝脂质的

积累^[25]。同时,胆酸/鹅去氧胆酸的值在脂质吸收过程中具有重要作用,当比值较高时,会增强胆固醇和脂肪酸的吸收。结果显示 DNLA 可降低肝脏中胆酸和鹅去氧胆酸水平,但胆酸的水平降低更明显,致使胆酸/鹅去氧胆酸的值显著降低。因此, DNLA 通过降低胆酸/鹅去氧胆酸的值,限制胆固醇的吸收,从而改善肝脂质异常。金钗石斛的总生物碱提取物可通过改善葡萄糖和脂质的代谢,并表现出保肝作用^[57-58]。

肝脏是各种药物和异种生物的代谢和解毒的主要器官, DILI 是重要的临床问题之一。CCl₄ 通过触发自由基 CCl₃ 的形成,导致细胞和细胞器中的脂质过氧化,从而诱导肝损伤。靶向肝脏中的 Nrf2 信号通路是预防和治疗各种肝病的重要方法之一, Nrf2 可诱导细胞防御中各种抗氧化基因的表达,如 GCLC、HO-1、NQO1 等。这些蛋白质保护身体和细胞免受自由基和某些有毒物质(如致癌物和一些反应性代谢物)的攻击,从而减少氧化应激损伤。实验发现 DNLA 可逆转 CCl₄ 诱导的 Nrf2 蛋白表达的下降,激活 Nrf2 及其下游基因 *GCLC*、*NQO1* 和 *HO-1* 等,进而保护肝损伤^[58]。铁皮石斛中的生物碱也可通过清除氧化物质以抑制氧化应激^[59],对 AALI 的发生和发展具有重要影响。但目前对于铁皮石斛生物碱的保肝作用机制研究较少,虽然 2 种石斛的生物碱数量和含量差别较大,但仍可以借鉴金钗石斛的生物碱活性功能来进一步探寻铁皮石斛生物碱的作用。

2.3 黄酮类

铁皮石斛中含有 5 个花色素类黄酮,以芹菜素、柚皮素和槲皮素为苷元而形成的糖苷,是铁皮石斛中主要的黄酮类成分^[60]。其中铁皮石斛的柚皮素含量较高,且柚皮素的功效较为广泛,具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、预防和治疗肝病、抑制血小板凝结等作用^[61]。通过建立长期运动后再力竭的大鼠运动模型,观察铁皮石斛黄酮对力竭性运动大鼠肝脏组织氧化应激及自噬水平的影响,ig 铁皮石斛黄酮后,大鼠血清 ALT 及 AST 活性均降低,过氧化氢酶、SOD 及 GSH-Px 等抗氧化酶活性显著升高,表明铁皮石斛黄酮可清除自由基、调节氧化代谢,防止力竭运动引起的肝脏组织损伤。此外,自噬是溶酶体降解的过程,可诱导、吞噬、降解细胞内病原体 and 受损的细胞器,达到保护、更新机体细胞内细胞器作用。肝脏发生氧化应激时,细胞自噬也参

与了肝脏组织的自噬反应,适当的细胞自噬反应对防止肝脏组织进一步损伤起重要作用。自噬参与控制肝脏中脂滴生长的机制,有规律的自噬能够调节肝脏中脂质的稳态作用。Beclin1 是酵母自噬相关蛋白 6 的同系物,对调控、参与执行机体内细胞自噬和凋亡的调控具有重要作用。自噬相关蛋白 7 (recombinant autophagy related protein 7, Atg7) 属于泛素 E1 样连接酶,是细胞降解和循环的重要蛋白,参与机体自噬扩张和调控。LC3 磷脂酰乙醇胺结合物 (microtubule associated protein light chain 3-II, LC3-II) 是自噬泡形成过程中一种关键分子蛋白,也是自噬的标志性蛋白,可诱导自噬体靶向至线粒体自噬的发生,反映自噬体数量和程度。铁皮石斛黄酮通过下调肝细胞 *Beclin1*、*Atg7*、*LC3-II* mRNA 及蛋白的表达,保证肝组织的功能稳定。铁皮石斛黄酮能够调节肝脏氧化代谢、清除自由基及促进肝细胞自噬,从而达到保护肝损伤的作用^[62]。含有芦丁、槲皮素、异鼠李素等黄酮成分的铁皮石斛花水提取物可通过防止脂质积累、酒精性肝损伤和肝纤维化来保护肝脏,其主要通过 TLR-4 抑制 NF- κ B 信号通路炎症因子 (IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α) 的产生、下调细胞色素 P450 2E1 表达并激活 Nrf2/HO-1 通路以减少氧化应激反应^[63]。

2.4 酚类

铁皮石斛酚类具有抗氧化、抑制肠炎等功能^[64],能清除活性氧自由基,抑制小鼠肝组织脂质过氧化。联苳类化合物的抗氧化作用较强,石斛类植物的氧化活性与其联苳类化合物的含量成正比^[65],并且有些种类的联苳物质对自由基的清除能力比维生素 C 更强^[66],双苳酯对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用甚至比 α -葡萄糖苷酶抑制剂氨基糖更强^[67]。同时菲类化合物在铁皮石斛的活性作用中也十分重要,其主要在抗癌、抗炎方面发挥作用^[68]。肝纤维化作为伤口愈合和组织重塑机制的一部分,可以应对从病毒感染到各种毒素的慢性肝脏损伤。在肝纤维化过程中,过量的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 产生并积累,导致肝功能障碍和不可逆的肝硬化。经过膨化后的铁皮石斛提取物内的多酚含量相比黄酮和多糖含量显著提高,此提取物可有效抑制糖原的消耗、抑制相关氧化酶活性和促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α 的激活,使肝脏肌纤维从 II 型向更能抵抗疲劳的 I 型进行转化,进而提高肝脏的抗纤维化和机体抗疲劳作用,起到肝保护

的效果^[69]。

2.5 氨基酸与微量元素

氨基酸对人体的生长发育中具有重要作用，且氨基酸组成均衡，有益于人体健康。铁皮石斛中含有全部人体必需的氨基酸^[70]，游离氨基酸是铁皮石斛中的主要活性成分之一，如精氨酸对于幼儿发育、治疗肝脏类疾病具有重要作用。通过对铁皮石斛原球茎氨基酸进行检测分析，发现铁皮石斛原球茎中精氨酸含量高达 10.23 mg/g，在必需氨基酸中占比超过一半^[71]。肝脏是人体重要的代谢器官，亦是多种微量元素吸收、贮存和代谢的重要场所。微量元素是构成组织和细胞的特殊成分，在人体中发挥着特有的生理功能，当微量元素缺乏或过量时，会导致特征性疾病或加重疾病的进展，而当肝脏发生病变时，由于会引起能量物质及激素、维生素及微量元素的代谢障碍，因此会导致机体的多种功能受到影响^[72]。Se 是一种重要的微量元素，具有自由基清除、阻止和破坏脂质过氧化物形成、调节免疫等生理功能。对于肝病患者，Se 也是 GSH-Px 活性中心成分，在保护肝细胞膜的完整性、稳定性及维持细胞的正常生理功能等方面发挥作用^[73-75]。铁皮石斛花中微量元素 Zn、Se 含量较丰富^[76]，因此在保肝方面也具有一定的辅助作用。

3 铁皮石斛活性成分保肝作用的构效关系

3.1 多糖保肝作用的构效关系

在铁皮石斛的众多保肝活性成分中多糖为其中含量较高、保肝功效较强的一种，近年来受到众多研究者的关注。因此在研究铁皮石斛保肝活性成分的过程中，不同种类的 DOP 的构效关系成为一个重要的研究方向。

多糖的生物活性与其结构性质密切相关，包括单糖组成、相对分子质量、链构象和糖苷键类型^[77]，DOP 具有不同的生物活性，这与不同多糖结构具有重要关系。在一级结构上，单糖的基本单位决定了多糖的独特结构和性质，其中单糖组成越复杂，生物活性越好^[78]。DOP 单糖成分受到地理来源、遗传变异、生长条件、收获时间、提取和纯化方法等因素的影响^[18]，决定 DOP 生物活性的核心结构是葡萄糖和甘露糖及其他含量较少的单糖成分，其中高含量的甘露糖具有温和的免疫刺激活性和抗氧化活性^[79]。目前 DOP 组成成分通过高效液相色谱法或者气相色谱-质谱法检测出来的主要是葡甘露聚糖和甘露聚糖，其中结构的差异主要体现在 (1→4) 连接的葡

萄糖及甘露糖以 β -构型被乙酰化的程度、位置和无分枝^[80]，还含有其他的成分比如半乳糖、木糖、阿拉伯糖等^[18]。其中 β -(1→4)-甘露糖糖苷键是石斛属植物的一种生物活性结构，且具有多个 *O*-乙酰基的石斛葡甘露聚糖的生物活性远高于去乙酰化的石斛多糖。此外，糖醛酸作为多糖的基本成分，其含量与自由基的清除能力和抗氧化活性直接相关^[51]，糖醛酸的含量是决定多糖生物活性的主要原因。采用铁皮石斛茎中制备出的 3 种多糖 (DOP、p-DOP 和 c-DOP) 并以环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠为模型，对小鼠血清、胸腺和肝脏中抗氧化酶 (SOD、过氧化氢酶、GSH-Px) 的活性、总抗氧化能力和丙二醛含量进行分析，发现 3 种多糖都能提升抗氧化酶的活性，并降低丙二醛的含量。铁皮石斛 *O*-乙酰葡甘露聚糖被鉴定为葡甘露聚糖，由 1,4- β -D-甘露聚糖和 1,4- β -葡甘露聚糖甘露聚糖残基组成，*O*-乙酰基附着在一些甘露糖残基的 *O*-2 或 *O*-3 位置，其主要含有中性糖，只含有 2.0% 的糖醛酸，但在体内也表现出氧化应激保护作用，由此可得其抗氧化活性可能是因为含有 β -(1→4)-甘露糖和 *O*-乙酰基^[81]。

相对分子质量也是影响 DOP 活性的一个因素。许多研究者发现多糖的相对分子质量与活性呈正相关，相对分子质量大于 1×10^5 的多糖表现出更好的活性^[78,82]。巨噬细胞是宿主通过上皮屏障后的防御反应的第 1 道防线，活化的巨噬细胞可以杀死病原微生物，抑制肿瘤生长，并通过吞噬和分泌细胞因子、一氧化氮等炎症介质清除凋亡和突变细胞。过氧化氢是活性氧家族的重要成员，其可分解为羟基自由基和氧自由基，引起氧化损伤，是氧化应激细胞模型中常见的诱导剂，而巨噬细胞是促氧化剂作用的主要靶点。从铁皮石斛中分离出 2 种多糖 (DOPA-1、DOPA-2)，其相对分子质量分别为 3.94×10^5 和 3.62×10^5 。实验表明铁皮石斛中 DOPA-1、DOPA-2 这 2 种多糖都具有温和的免疫刺激活性，可促进过氧化氢诱导的巨噬细胞的活力，降低过氧化氢诱导的细胞凋亡，有效保护细胞形态和结构免受过氧化氢诱导的氧化损伤^[79]。此外在多糖构象特征上，具有三螺旋构象的石斛多糖往往也有更好的生物活性。但一般来说，关于 DOP 构效关系的研究大多是单一的，而不是系统的。目前，对 DOP 的构效关系还需要进行系统的研究。

3.2 其他保肝作用的构效关系

在铁皮石斛的次级代谢产物中，目前已发现有

2 种黄酮类化合物, 分别是 vicenin 3、apigenin-7-rutinoside^[83]。这 2 种化合物作用的靶点与 AALI 靶点有较多重合并且涉及多种与肝脏健康密切相关的生理活动, 包含氧化应激、免疫调节、细胞代谢等。表明铁皮石斛生物碱对 AALI 的潜在目标与 AALI 有关, 继发代谢物可能是铁皮石斛干预 AALI 的重要化学成分。但目前尚未有其不同结构的区别的具体研究, 铁皮石斛的类黄酮类化合物可以类比研究。其余生物活性物质的化合物种类较少, 及由药物或毒性成分引起的肝细胞损伤或肝毒性, 具体作用和分子调节机制仍较为模糊, 结构特性与作用机制尚需要进一步的研究。

4 铁皮石斛的应用

4.1 临床应用

铁皮石斛的临床应用主要是协助药物进行疾病治疗, 目前主要用于治疗高血压疾病、血脂代谢、冠心病等。在高血压疾病的治疗过程中, 通过让患者在临床试验中服用水煎铁皮石斛汁并结合厄贝沙坦。12 周后观察治疗结果, 证明铁皮石斛结合厄贝沙坦治疗降压效率显著^[84], 并且在临床应用中利用铁皮石斛治疗无明显不良反应。铁皮石斛还具有明显的调节血脂代谢的功能, 其水提物能够改善链脲佐菌素诱导的小鼠的肝脏脂质沉积, 降低小鼠的总胆固醇及三酰甘油, 使其肝指数降低^[85]。铁皮石斛在治疗冠心病的临床研究中, 铁皮石斛联合化学药与比单纯的化学药治疗相比可以显著改善临床效果, 因为铁皮石斛中的多种活性成分如多糖、生物碱、黄酮等, 可以保护血管并对抗炎症细胞等^[86]。在利用铁皮石斛治疗消化道肿瘤恶性患者的过程中发现, 铁皮石斛在治疗由于消化道肿瘤引起的肝损伤的有效率高于单用化学药治疗的对照组^[87]。根据研究显示, 铁皮石斛可以显著抑制炎症、增强人体免疫力, 其中铁皮石斛的生物碱可以降低血清环磷酸鸟苷水平, 促进胃酸分泌、提高消化酶活性, 进而调节肠道菌群达到改善胃肠道功能的目的。

在上述的临床应用中, 铁皮石斛的生物活性对保肝效果具有一定的辅助作用, 其对于肝损伤的保护一方面通过清除体内自由基, 抑制脂质氧化, 从而抑制炎症反应; 另一方面是抑制线粒体的凋亡来降低肝细胞凋亡和抑制炎症因子表达。铁皮石斛对于 2 型糖尿病患者临床试验中证明, 铁皮石斛粉治疗可以有效降低患者低血糖指标, 改善临床症状, 修复 β 细胞, 促进胰岛功能改善。并且在治疗过程

中加入铁皮石斛粉, 可以缓解化学药治疗过程中药物对于患者肝肾功能的损伤, 起到肝肾保护的作用^[88]。目前对于铁皮石斛的临床研究还较少, 大部分还处在实验室生物模型的研究阶段, 并且肝病没有有效的临床治疗及特效药物^[89]。因此由于铁皮石斛的多目标功能性, 中医治疗手段在治疗复杂疾病方面具有一定的优势, 所以在今后的研究中可以向铁皮石斛的临床应用及在人体内的药理作用和机制方向发展。

4.2 食用用途

铁皮石斛的花、茎、叶不同部位所包含的活性成分含量有很大的差异^[12], 通常所食用的部位是其茎部经粗加工或深加工制成的石斛鲜条、枫斗、粉末等。铁皮石斛的食用方法会选择泡茶、磨粉冲泡、煲汤或鲜榨汁; 现代食品工业也开发出许多以铁皮石斛为原料的食品, 如铁皮石斛药酒、饮料、茶包等^[90]。此外铁皮石斛相关的保健产品也是目前热门的消费产品, 目前对于铁皮石斛的消费目的主要集中于增强身体免疫力、降低不科学饮食导致的潜在疾病风险、预防慢性疾病发展等^[91]。药食同源并以食当药是中国传统饮食文化和中药文化的特色, 也是如今人们所追求的健康饮食方式。

5 结语与展望

近年来铁皮石斛成为养生消费的主流产品, 对于其各方面的研究也逐渐增多。由于不良的生活方式造成各类肝损伤疾病的发生, 人们对肝的保护也更加重视。而铁皮石斛是我国常用的中药和潜在的新食品资源, 无毒无害, 可作为普通食品使用; 其含有的活性成分较为安全, 已被广泛用于预防和治疗多种疾病。铁皮石斛可被认为是治疗疾病的重要辅助剂。然而, 铁皮石斛中活性成分多样, 但目前研究主要集中于多糖成分的开发, 今后还需对其他成分及多成分的联合作用开展研究。虽然铁皮石斛在民间应用已久, 但仍需要详细和大规模的临床研究探明其在人体中的药理作用和机制。目前对于各类肝损伤疾病尚无针对性的特效药, 对于铁皮石斛保肝成分的研究可成为肝损伤疾病的一种新型治疗方式, 也为保肝食品的研发提供了新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高风, 郭丽君, 黄萍萍, 等. 清热利湿类中成药治疗非酒精性脂肪性肝病的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2023, 54(22): 7511-7525.

- [2] 李国华, 李鹤龄, 陈智岗, 等. 酒精性肝病与肠道微生物群落研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(3): 423-427.
- [3] 姚定康, 彭宇. 常见自身免疫性肝病的诊治现状与展望 [J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(1): 26-28.
- [4] 李纪丰, 王瑞婕, 张宇欣, 等. 大黄素甲醚通过 HMGB1-NLRP3 信号通路缓解药物性肝损伤的作用研究 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2095-2102.
- [5] Holt M P, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury [J]. *AAPS J*, 2006, 8(1): 6.
- [6] 曲航, 高鑫, 伊娟娟, 等. 食源性天然产物对酒精性肝损伤的防护作用研究进展 [J]. 食品科学, 2020, 41(17): 283-290.
- [7] 邹荣灿, 王乾, 孙俊, 等. 国内近 10 年铁皮石斛多糖研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2018, 39(12): 209-214.
- [8] 王景瑄, 陈文华, 李思琦, 等. 不同栽培模式铁皮石斛可培养内生真菌菌群结构、多样性及分布规律 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2917-2924.
- [9] 李时珍. 本草纲目: 金陵初刻版 [M]. 曹洪欣, 武国忠主编. 北京: 线装书局, 2016: 937-938.
- [10] 陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 29.
- [11] 缪园欣, 廖明星, 孙爱红, 等. 铁皮石斛花多糖提取工艺及体外抗氧化性研究 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(2): 52-56.
- [12] 严静, 蔡易熹, 陈燕兰, 等. 铁皮石斛茎、叶、花的活性成分及综合利用研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(17): 299-306.
- [13] Tang H X, Zhao T W, Sheng Y J, et al. *Dendrobium officinale* Kimura et Migo: A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and industrialization [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 7436259.
- [14] Chen W H, Lu J M, Zhang J H, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and quality control of *Dendrobium officinale* Kimura et. Migo [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 726528.
- [15] Yue H, Zeng H, Ding K. A review of isolation methods, structure features and bioactivities of polysaccharides from *Dendrobium* species [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(1): 1-27.
- [16] 徐德林, 储士润, 肖世基, 等. 不同产地的铁皮石斛和金钗石斛多糖、石斛碱、氨基酸含量的比较 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2738-2740.
- [17] 郭磊, 肖坤敏, 徐阳, 等. 铁皮石斛指纹图谱及生物活性成分研究进展 [J]. 湖北农业科学, 2020, 59(5): 5-9.
- [18] Chen W H, Wu J J, Li X F, et al. Isolation, structural properties, bioactivities of polysaccharides from *Dendrobium officinale* Kimura et. Migo: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 184: 1000-1013.
- [19] 于小芳. 不同产地、不同年限铁皮石斛多糖中单糖组成的 HPLC 分析 [J]. 临床研究, 2022, 30(5): 36-39.
- [20] 聂少平, 蔡海兰. 铁皮石斛活性成分及其功能研究进展 [J]. 食品科学, 2012, 33(23): 356-361.
- [21] 唐文文, 夏俊丽, 陈垣. 铁皮石斛茎、叶、花功能性成分、抗氧化活性及其相关性 [J]. 食品与机械, 2021, 37(7): 45-50.
- [22] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 295.
- [23] 范家坤, 刘倩亭, 罗慧, 等. 铁皮石斛花营养成分分析 [J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(21): 8334-8341.
- [24] Wang Y H. Traditional uses, chemical constituents, pharmacological activities, and toxicological effects of *Dendrobium leaves*: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113851.
- [25] Mou Z, Zhao Y, Ye F, et al. Identification, biological activities and biosynthetic pathway of *Dendrobium* Alkaloids [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 605994.
- [26] Liu J, Zhu T, Niu Q Q, et al. *Dendrobium nobile* alkaloids protects against H₂O₂-induced neuronal injury by suppressing JAK-STATs pathway activation in N2A cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(4): 716-724.
- [27] Chen Y, Wang Y Z, Lyu P, et al. Comparative transcriptomic analysis reveal the regulation mechanism underlying MeJA-induced accumulation of alkaloids in *Dendrobium officinale* [J]. *J Plant Res*, 2019, 132(3): 419-429.
- [28] 王亚芸, 任建武. 石斛碱的研究进展 [J]. 山东农业大学学报: 自然科学版, 2015, 46(1): 152-158.
- [29] 梁艳田, 刘佳萌, 鲁为, 等. 石斛生物碱类成分药理活性及其作用机制研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2023, 29(4): 40-47.
- [30] Xu X Y, Zhang C, Wang N, et al. Bioactivities and mechanism of actions of *Dendrobium officinale*: A comprehensive review [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6293355.
- [31] 唐丽, 李菁, 龙华, 等. 不同生长龄铁皮石斛茎与叶中总多糖、总生物碱及总黄酮含量的差异 [J]. 广东农业科学, 2015, 42(8): 17-21.
- [32] Chen H P, Li X W, Xu Y L, et al. Study on the polar extracts of *Dendrobium nobile*, *D. officinale*, *D. loddigesii*, and *Flickingeria fimbriata*: Metabolite identification, content evaluation, and bioactivity assay [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1185.
- [33] 李燕. 铁皮石斛化学成分的研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2009.
- [34] 周桂芬, 吕圭源. 铁皮石斛不同部位黄酮碳苷类成分及清除 DPPH 自由基能力比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1536-1540.
- [35] Zhao M, Fan J K, Liu Q T, et al. Phytochemical profiles of edible flowers of medicinal plants of *Dendrobium officinale* and *Dendrobium devonianum* [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9(12): 6575-6586.

- [36] Zhang Y, Zhang L H, Liu J J, *et al.* *Dendrobium officinale* leaves as a new antioxidant source [J]. *J Funct Foods*, 2017, 37: 400-415.
- [37] He L, Su Q, Bai L, *et al.* Recent research progress on natural small molecule bibenzyls and its derivatives in *Dendrobium* species [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 204: 112530.
- [38] 黄彪, 何伟, 吴建鸿, 等. UPLC-MS/MS 同时测定铁皮石斛茎、叶、花中酚类组分的含量 [J]. *食品科学*, 2021, 42(10): 262-268.
- [39] 曲继旭, 贺雨馨, 陈龙, 等. 3 种石斛氨基酸组成及营养评价 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(2): 60-62.
- [40] Song C, Jiao C Y, Jin Q, *et al.* Metabolomics analysis of nitrogen-containing metabolites between two *Dendrobium* plants [J]. *Physiol Mol Biol Plants*, 2020, 26(7): 1425-1435.
- [41] Ni Z L, Chen Z C, Bai R L, *et al.* Determination of trace elements in *Dendrobium officinale* cultivated in various conditions [J]. *Anal Lett*, 2018, 51(5): 648-658.
- [42] 张爱莲, 魏涛, 斯金平, 等. 铁皮石斛中基本氨基酸含量变异规律 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(19): 2632-2635.
- [43] Lin L Y, Yang S T, Xiao Z B, *et al.* The inhibition effect of the seaweed polyphenol, 7-phloro-eckol from *Ecklonia cava* on alcohol-induced oxidative stress in HepG2/CYP2E1 cells [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(3): 158.
- [44] Mendes F D, Levy C, Enders F B, *et al.* Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(2): 344-350.
- [45] Liang J, Chen S X, Hu Y D, *et al.* Protective roles and mechanisms of *Dendrobium officinale* polysaccharides on secondary liver injury in acute colitis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107: 2201-2210.
- [46] 刘伟帆, 朱珍, 苏敏璇, 等. 多糖对酒精性肝损伤干预作用的研究进展 [J]. *现代食品科技*, 2020, 36(8): 379-393.
- [47] Nie G, Zhang Y, Zhou Z H, *et al.* Dynamic evaluation of the protective effect of *Dendrobium officinale* polysaccharide on acute alcoholic liver injury mice *in vitro* and *in vivo* by NIR fluorescence imaging [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(23): 5715-5724.
- [48] Lin G S, Luo D D, Liu J J, *et al.* Hepatoprotective effect of polysaccharides isolated from *Dendrobium officinale* against acetaminophen-induced liver injury in mice via regulation of the Nrf2-Keap1 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6962439.
- [49] Yang J, Chen H, Nie Q, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates the liver metabolism disorders of type II diabetic rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 1939-1948.
- [50] Yang K, Zhan L H, Lu T T, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharides protected against ethanol-induced acute liver injury *in vivo* and *in vitro* via the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Cytokine*, 2020, 130: 155058.
- [51] Lei S S, Zhang N Y, Zhou F C, *et al.* *Dendrobium officinale* regulates fatty acid metabolism to ameliorate liver lipid accumulation in NAFLD mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6689727.
- [52] Qu J L, Huang P, Zhang L, *et al.* Hepatoprotective effect of plant polysaccharides from natural resources: A review of the mechanisms and structure-activity relationship [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 161: 24-34.
- [53] Doherty D G. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2016, 66: 60-75.
- [54] Lei S S, Li B, Chen Y H, *et al.* *Dendrobium officinale*, a traditional Chinese edible and officinal plant, accelerates liver recovery by regulating the gut-liver axis in NAFLD mice [J]. *J Funct Foods*, 2019, 61: 103458.
- [55] Liu Y G, Yang L L, Zhang Y, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112308.
- [56] 周忠瑜, 蒲婷婷, 张蕾, 等. 石斛属植物抗糖尿病本草学、物质基础及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(18): 5934-5944.
- [57] Huang S, Wu Q, Liu H, *et al.* Alkaloids of *Dendrobium nobile* Lindl. Altered hepatic lipid homeostasis via regulation of bile acids [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111976.
- [58] Li S Y, Zhou J X, Xu S F, *et al.* Induction of Nrf2 pathway by *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloids protects against carbon tetrachloride induced acute liver injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109073.
- [59] 陈存武, 陈乃东, 孟云飞, 等. 沉淀敲出法快速发现霍山产铁皮石斛生物碱及其组分抗氧化活性在线测定 [J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(7): 1000-1003.
- [60] 林江波, 王伟英, 邹晖, 等. 基于转录组测序的铁皮石斛黄酮代谢途径及相关基因解析 [J]. *福建农业学报*, 2019, 34(9): 1019-1025.
- [61] 张小凤, 周春花, 张龙开, 等. 丹霞种、云南广南种铁皮石斛中主要黄酮苷的分离鉴定 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(1): 29-34.
- [62] 王思涵, 陈俊吉, 莫伟彬. 铁皮石斛黄酮干预力竭运动模型大鼠肝脏氧化应激及自噬水平的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(20): 3212-3219.
- [63] Wu Y L, Huang S H, He C M, *et al.* *Dendrobium officinale* flower extraction mitigates alcohol-induced liver injury in mice: role of antisteatosis, antioxidative, and anti-inflammatory [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 1421853.

- [64] Gong X X, Jiang S M, Tian H Y, *et al.* Polyphenols in the fermentation liquid of *Dendrobium candidum* relieve intestinal inflammation in zebrafish through the intestinal microbiome-mediated immune response [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1542.
- [65] Choonong R, Sermpradit W, Kitisripanya T, *et al.* The contents of bibenzyl derivatives, flavonoids and a phenanthrene in selected *Dendrobium* spp. and the correlation with their antioxidant activity [J]. *ScienceAsia*, 2019, 45(3): 245.
- [66] Li Y, Wang C L, Wang Y J, *et al.* Four new bibenzyl derivatives from *Dendrobium candidum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57(9): 997-999.
- [67] Sarakulwattana C, Mekboonsonglar W, Likhitwitayawud K, *et al.* New bisbibenzyl and phenanthrene derivatives from *Dendrobium scabrilingue* and their α -glucosidase inhibitory activity [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(12): 1694-1701.
- [68] 张雪琴, 赵庭梅, 刘静, 等. 石斛化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(13): 3174-3182.
- [69] Kim S, Jo K, Byun B S, *et al.* Chemical and biological properties of puffed *Dendrobium officinale* extracts: Evaluation of antioxidant and anti-fatigue activities[J]. *J Funct Foods*, 2020, 73: 104144.
- [70] 罗镭, 祝明, 陈立钻, 等. 铁皮石斛化学成分的研究 [J]. *中国药学杂志*, 2013, 48(19): 1681-1683.
- [71] 张杰, 许凤国. 高产和高生物活性的铁皮石斛液体培养体系研究 [J]. *江苏农业科学*, 2019, 47(6): 43-47.
- [72] 李惠敏, 陈刚, 李铁汉, 等. 不明原因肝损害的 32 例肝组织活检标本的 29 种微量元素测定 [J]. *昆明医科大学学报*, 2022, 43(4): 125-131.
- [73] 孔明, 徐曼曼, 陈煜. 终末期肝病患者外周血微量元素和维生素水平及其与病因和疾病严重程度的关系研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(12): 1455-1459.
- [74] 王洁, 蔡东联. 肝硬化疾病与支链氨基酸应用研究进展 [J]. *氨基酸和生物资源*, 2010, 32(3): 63-67.
- [75] Tang C H, Li S, Zhang K, *et al.* Selenium deficiency-induced redox imbalance leads to metabolic reprogramming and inflammation in the liver [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101519.
- [76] 罗红, 孙根钦, 王琪, 等. 铁皮石斛花中 5 种微量元素分析 [J]. *贵州林业科技*, 2021, 49(3): 11-15.
- [77] Ji X L, Peng Q, Yuan Y P, *et al.* Isolation, structures and bioactivities of the polysaccharides from jujube fruit (*Ziziphus jujuba* Mill.): A review [J]. *Food Chem*, 2017, 227: 349-357.
- [78] Guo L H, Qi J X, Du D, *et al.* Current advances of *Dendrobium officinale* polysaccharides in dermatology: A literature review [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 664-673.
- [79] Huang K W, Li Y R, Tao S C, *et al.* Purification, characterization and biological activity of polysaccharides from *Dendrobium officinale* [J]. *Molecules*, 2016, 21(6): 701.
- [80] 张霞, 白月明, 谢雪勤, 等. 铁皮石斛多糖分离纯化及其药理活性研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(24): 412-422.
- [81] Huang X J, Nie S P, Cai H L, *et al.* Study on *Dendrobium officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan®): Part VI. Protective effects against oxidative stress in immunosuppressed mice [J]. *Food Res Int*, 2015, 72: 168-173.
- [82] Li X, Wang X H, Wang Y, *et al.* A systematic review on polysaccharides from *Dendrobium* genus: Recent advances in the preparation, structural characterization, bioactive molecular mechanisms, and applications [J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(2): 471-509.
- [83] Yang M T, Zhang Q R, Lu A J, *et al.* The preventive effect of secondary metabolites of *Dendrobium officinale* on acute alcoholic liver injury in mice [J]. *Arab J Chem*, 2023, 16(10): 105138.
- [84] 吴俊, 庄煌辉, 毛志田, 等. 龙虎山铁皮石斛治疗高血压病临床观察 [J]. *中医药临床杂志*, 2018, 30(2): 297-300.
- [85] Wang K P, Wang H X, Liu Y G, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide attenuates type 2 diabetes mellitus via the regulation of PI3K/Akt-mediated glycogen synthesis and glucose metabolism [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 261-271.
- [86] 王勉. 铁皮石斛联合西药治疗冠心病心绞痛的临床应用 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2020.
- [87] 杨桂华, 游善喜. 铁皮石斛颗粒治疗对减轻中老年消化道恶性肿瘤患者化疗不良反应的作用临床观察 [J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2020, 7(17): 166-167.
- [88] 王璟, 董志春, 楼丽颖, 等. 铁皮石斛粉对 2 型糖尿病患者胰岛功能改善的临床研究 [J]. *新中医*, 2021, 53(12): 90-93.
- [89] Fu X L, Chen S, Xian S T, *et al.* *Dendrobium* and its active ingredients: Emerging role in liver protection [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114043.
- [90] 江耘, 卢馨怡. 浙江磐安: 科特派成为山区百姓致富领路人 [N]. *科技日报*, 2023-07-26.
- [91] 何伯伟, 杨兵勋, 王松琳, 等. 浙江发展铁皮石斛等食药物质产业的对策建议 [J]. *浙江农业科学*, 2021, 62(10): 1903-1905.

[责任编辑 赵慧亮]