

肉苁蓉功效物质与质量标志物研究进展

宋月林¹, 张珂¹, 姜勇^{2*}, 屠鹏飞^{2*}

1. 北京中医药大学 北京中医药研究院, 北京 102401

2. 北京大学药学院, 北京 100191

摘要: 肉苁蓉 *Cistanches Herba* 为著名补益中药, 具有补肾阳、益精血、润肠通便的功效, 用于肾阳不足、精血亏虚、腰膝酸软、筋骨无力、肠燥便秘等病证, 被誉为“沙漠人参”。现代研究表明, 肉苁蓉中主要含有苯乙醇苷类、环烯醚萜及其苷类、木脂素类、糖醇类、寡糖类、多糖类等化学成分。其中, 松果菊苷和毛蕊花糖苷在《中国药典》2005~2025 年版中均被列为肉苁蓉药材的质量控制指标成分。然而, 仅以 2 种苯乙醇苷类成分作为评价指标, 难以全面控制其功效相关物质并保障药材质量。因此, 有必要建立一套更系统的功效关联质量评价体系。在本团队 30 多年来专注于肉苁蓉相关研究的基础上, 进一步通过系统全面梳理肉苁蓉的化学成分与药理作用研究进展, 并基于中药功效物质的“三要素”与质量标志物的“五原则”, 确定松果菊苷、毛蕊花糖苷、8-表马钱子酸、甜菜碱、甘露醇等成分可作为肉苁蓉质量评价的核心功效成分群, 形成更科学、全面的肉苁蓉质量控制指标。

关键词: 肉苁蓉; 质量标志物; 松果菊苷; 甜菜碱; 甘露醇; 毛蕊花糖苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)20-8045-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.010

Research progress on efficacious substances and quality markers of *Cistanches Herba*

SONG Yuejin¹, ZHANG Ke¹, JIANG Yong², TU Pengfei²

1. Beijing Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102401, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: Roucongrong (*Cistanches Herba*), a widely utilized tonic herbal medicine, is traditionally known for replenishing kidney yang, benefiting essence and blood, and moistening the intestines to relieve constipation. It has been used to treat kidney yang deficiency, depletion of essence and blood, soreness and weakness of the waist and knees, weakness of the bones and muscles, and constipation due to intestinal dryness, earning it the reputation of “desert ginseng.” Modern phytochemical investigations have revealed that *Cistanches Herba* contains a diverse array of constituents, primarily including phenylethanoid glycosides, iridoids and glycosides, lignans, alditols, oligosaccharides, and polysaccharides. Among these, echinacoside and acteoside are designated as quality control markers for *Cistanches Herba* in the *Chinese Pharmacopoeia* (2005—2025 Edition). However, relying predominantly on these two phenylethanoid glycosides as evaluation criteria is insufficient to comprehensively control the efficacious substances and ensure the quality of the medicinal materials of *Cistanches Herba*. Therefore, the development of a more comprehensive and efficacy-oriented quality evaluation system is warranted. In this review, on the basis of our sustainable efforts on *Cistanches Herba* for more than thirty years, advances in the chemical constituents and pharmacological activities of *Cistanches Herba* were systematically summarized. Furthermore, based on the “three elements” of efficacious substances and the “five principles” for identifying quality markers (Q-Marker) of traditional Chinese medicines, echinacoside, acteoside, 8-epiloganic acid, betaine, and mannitol and other components can be used as the core functional component group for the quality evaluation of *Cistanches Herba*, forming a more scientific and

收稿日期: 2026-08-10

基金项目: 内蒙古自治区科技重大专项 (2026ZD0009); 新疆维吾尔自治区重点研发任务专项 (2025A03008-1); 国家自然科学基金资助项目 (82574705)

作者简介: 宋月林, 研究员, 从事中药分析新技术、新方法研究。E-mail: syltwc2005@163.com

*通信作者: 屠鹏飞, 教授, 从事中药化学生物学和中药新药研究。E-mail: pengfeitu@bjmu.edu.cn

姜勇, 教授, 从事中药药效物质及中药质量评价研究。E-mail: yongjiang@bjmu.edu.cn

comprehensive quality control index for *Cistanches Herba*.

Key words: *Cistanches Herba*; quality markers; echinacoside; betaine; mannitol; acteoside

肉苁蓉为传统补益中药，始载于《神农本草经》，具有补肾阳、益精血、润肠通便之功效，用于肾阳不足、精血亏虚、阳痿不孕、腰膝酸软、筋骨无力及肠燥便秘等病证，素有“沙漠人参”之誉。《中国药典》2025 年版收载的肉苁蓉为列当科植物肉苁蓉（荒漠肉苁蓉）*Cistanche deserticola* Y. C. Ma 或管花肉苁蓉 *C. tubulosa* (Schenk) Wight 的干燥带鳞叶的肉质茎^[1]。此外，盐生肉苁蓉 *C. salsa* (C. A. Mey.) G. Beck 在我国西北部分地区亦有作为肉苁蓉使用^[2-3]。近年来，随着荒漠肉苁蓉被纳入按照传统既是食品又是中药材的物质目录，并且管花肉苁蓉提取物作为新食品原料的申请也于 2026 年 7 月获国家卫健委受理，肉苁蓉的应用已由传统中药拓展至食品和健康产品等领域，对药材质量稳定性和科学评价提出了更高要求。

现代研究表明，肉苁蓉化学成分组成复杂，主要包括苯乙醇苷类、环烯醚萜及其苷类、木脂素类、寡糖类、多糖类及甘露醇和甜菜碱等，并表现出改善生殖功能、神经保护、抗衰老、抗骨质疏松、免疫调节及润肠通便等药理作用。不同类型成分在肉苁蓉不同功效中所发挥的作用并不完全相同，其中苯乙醇苷类是目前研究最为深入的活性成分群，而糖醇、寡糖、甜菜碱等与润肠通便作用关系密切，提示肉苁蓉的功效谱是多种类型物质共同作用的结果。《中国药典》2005~2025 年版以松果菊苷和毛蕊花糖苷 2 种苯乙醇苷类成分作为中药肉苁蓉的含量测定指标，虽然二者具有较高的含量及较好的代表性和可测性，但属于同一类型成分，而环烯醚萜苷类、糖醇类、寡糖类、甜菜碱等其他功效相关成分未被纳入质控指标，难以全面控制肉苁蓉不同传统功效所对应的物质基础。此外，荒漠肉苁蓉和管花肉苁蓉在苯乙醇苷类、环烯醚萜苷类、甜菜碱及糖类等成分的组成和含量方面存在明显差异，同时，药材的质量普遍又受到寄主、产地、生长年限、采收时期及加工炮制等多种因素影响，因此，中药肉苁蓉的质量控制显示出较高的复杂性。

近年来，中药质量评价的模式由单纯的丰量化学成分含量测定逐渐转变为测定与安全性、有效性及整体功效相关联的物质。质量标志物（quality marker, Q-Marker）理论强调质量控制指标的有效

性、特有性、传递与溯源、配伍环境和可测性，为建立体现中药整体功效的质量评价体系提供了新的理论框架。尽管已有研究基于化学成分、生源途径及传统功效等对肉苁蓉 Q-Marker 进行了预测^[4-7]，但候选成分数量较多，与肉苁蓉功效之间的关联仍有待进一步凝练。因此，以本团队 30 多年来专注于肉苁蓉相关研究为基础，本文进一步系统总结肉苁蓉化学成分及药理作用研究进展，重点梳理与其主要传统功效相关的功效物质，并结合中药功效物质“三要素”^[8]和 Q-Marker “五原则”^[9-10]，从有效性、特有性、传递与溯源及可测性等方面对候选成分进行综合评价，筛选能够较全面表征肉苁蓉整体功效与化学成分组成特征的 Q-Marker，完善肉苁蓉质量标准，并建立功效关联的多维质量评价体系。

1 化学成分

肉苁蓉的化学成分相关研究始于 20 世纪 80 年代初，日本养命酒制造株式会社的 Kobayashi 等^[11]作了大量开创性工作。国内学者从 20 世纪 60 年代开始关注国产肉苁蓉。马毓泉教授通过系统的资源调查，确定了历代本草中肉苁蓉的基原植物，并将其命名为荒漠肉苁蓉 *C. deserticola* Y. C. Ma^[12]。相关的化学成分研究工作主要起始于 20 世纪 80 年代中期^[13]。本团队从 20 世纪 90 年代开始对中国分布的肉苁蓉属植物开展了系统研究^[14-15]，通过深入分离鉴定和全面分析，阐明了荒漠肉苁蓉、管花肉苁蓉等国产肉苁蓉属植物的化学成分组成^[2]。目前，国内外学者的研究表明肉苁蓉属植物主要含有苯乙醇苷类、环烯醚萜苷类、木脂素类、寡糖酯类、多糖类、单萜及其苷类、甘露醇、甜菜碱等成分。

1.1 苯乙醇苷类和苯甲醇苷类成分

苯乙醇苷类化合物为肉苁蓉属植物的主要成分，目前共分离鉴定了 70 个该类化合物^[16]。从该属植物中分离得到的苯乙醇苷类化合物的糖取代基主要包括葡萄糖、鼠李糖和木糖等。其中，与苷元直接相连的糖取代基（中心糖）均为葡萄糖，该中心糖 C-2 位常连有乙酰基，C-3 位连有鼠李糖，C-4 位或 C-6 位常与咖啡酰基、阿魏酰基或香豆酰基等苯丙烯酰基成酯。当化合物为三糖苷时，与苷元直接相连的葡萄糖 C-6 位还连有葡萄糖、鼠李糖或木糖。常见的苯乙醇苷类化合物包括松果菊苷、

毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、2'-乙酰毛蕊花糖苷、金石蝉苷、红景天苷、管花苷 A、管花苷 B、肉苁蓉苷 A、肉苁蓉苷 C~E 等。其中,松果菊苷和毛蕊花糖苷为多种肉苁蓉属植物中最主要的 2 个苯乙醇苷类化合物,也是《中国药典》2005~2025 年版肉苁蓉药材项下规定的含量测定指标。

此外,本团队从盐生肉苁蓉和荒漠肉苁蓉中分离得到 6 个苯甲醇苷类化合物,分别为盐生苷 A、B 和 Ca/Cb、3,4-dimethoxybenzyl- β -D-glucoside、benzyl-glucopyranoside、4-hydroxybenzyl- β -D-glucoside^[16-17]。这类化合物的苷元均为苯甲醇,而与之相连的中心糖 C-3 位常连有鼠李糖, C-4 位或 C-6 位常与咖啡酰基或香豆酰基成酯。

1.2 环烯醚萜类成分

环烯醚萜及其苷类成分也是肉苁蓉含有的主要化学成分类型之一。目前,已从肉苁蓉属植物中分离鉴定了 26 个环烯醚萜及其苷类成分,其中 4 个为环烯醚萜类,22 个为环烯醚萜苷类^[2]。对于环烯醚萜苷类成分,环烯醚萜母核的 C-1 位常连有葡萄糖, C-4 位常连有甲基或是羧基, C-5 位和 C-9 位的 H 为 β 构型。C-6~8 或 C-10 位常连有羟基、形成双键或形成三元氧环。常见的环烯醚萜及其苷类主要包括 8-表马钱子酸、6-去氧梓醇、京尼平苷、京尼平苷酸、格鲁苷等。

1.3 木脂素类化合物

木脂素类化合物在肉苁蓉的肉质茎中含量较低。然而,随着肉质茎的木质化,木脂素的含量显著升高,成为主要化学类型之一^[18]。因此,木脂素类化合物的含量可作为判定肉苁蓉药材是否显著木质化的指标。目前,从肉苁蓉属植物中分离得到 2 个木脂素和 14 个木脂素苷,其中 2 个为新木脂素苷、1 个为四氢萜类木脂素苷,其余均为双四氢呋喃型木脂素^[2]。主要的木脂素类化合物包括 (+)-pinoresinol、(+)-pinoresinol-O- β -D-glucopyranoside、liriodendrin、eucommin A、(+)-syringaresinol-O- β -D-glucopyranoside 和 isoeucommin A 等。

1.4 寡糖酯类及其他小分子成分

肉苁蓉属植物中还含有糖醇类化合物及少量的糖酯类化合物。目前,从肉苁蓉中共分离得到 5 个糖酯类化合物及 6 个糖醇类化学成分^[2]。其中,5 个寡糖酯类成分分别为肉苁蓉苷 F、肉苁蓉苷 I、管花肉苁蓉糖酯 A1、管花肉苁蓉糖酯 A2、kankanose。从结构上判断,这些寡糖酯类成分均为

苯乙醇苷类化合物失去羟基酯醇结构单元形成。

从肉苁蓉中分离得到的糖类和多元醇类化合物主要包括葡萄糖、果糖、蔗糖、甘露醇和 (2S,3S,4S)-trihydroxypentanoic acid。作为荒漠肉苁蓉中含量较高的成分之一,甘露醇曾被错误鉴定为半乳糖醇,后来本团队通过核磁共振谱及在线能量分辨质谱法,确认其应为甘露醇,而肉苁蓉并不含有半乳糖醇^[19]。此外,甜菜碱也是荒漠肉苁蓉等的主要化学成分^[2]。以上水溶性化学成分在荒漠肉苁蓉中的含量显著高于管花肉苁蓉,被认为是荒漠肉苁蓉能够耐受低温和具有较好通便作用的主要因素。

1.5 单萜及其苷类化合物

当前,从肉苁蓉属植物中分离得到 7 个单萜及其苷类化合物,其中 2 个为单萜类,5 个为单萜苷类化合物^[2],分别为 8-hydroxygeraniol-1- β -D-glucopyranoside、kankanoside E、(2E,6Z)-8- β -D-glucopyranosyloxy-2,6-dimethyl-2,6-octadienoic acid、8-hydroxygeraniol-8-O- β -D-glucopyranoside、(2E,6R)-8-hydroxy-2,6-dimethyl-2-octenoic acid、betulalbuside A 和 8-hydroxygeraniol。

1.6 多糖类

多糖也是肉苁蓉主要活性成分类型之一,主要由葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖、果糖等单糖组成。截至目前,从肉苁蓉属植物中共分离鉴定了 13 个多糖类成分^[2],分别为 pectic polysaccharides P1~P3^[20]、cistan A^[21]、mannoglucan^[22]、arabinogalactan (ACDP-2)^[23]、linear glucan (CDP-4)^[24]、glucans 1~3^[25]、SPA^[26]、CDA-1A^[27]和 RG-I polysaccharide (CDA-3B)^[27]。

1.7 其他类

从肉苁蓉属植物中分离得到的化合物还包括酚苷、甾醇、生物碱等成分^[2]。此外,国内外许多学者对肉苁蓉中的挥发性成分也进行了广泛研究。卢克刚等^[28]使用 GC-MS 技术分析荒漠肉苁蓉石油醚提取物,共鉴定出 25 个化合物,其中酯类和烷烃类化合物为主要成分。回瑞华等^[29]采用蒸馏-萃取装置提取了荒漠肉苁蓉挥发油,并利用 GC-MS 鉴定了其中 24 种成分,其中丁香酚占总挥发油的 83.60%。马熙中等^[30]采用 CO₂ 超临界流体萃取提取肉苁蓉挥发性成分,并利用 GC 分离出 30 多个主要组分,主要包括 C-16~18 的正构烷烃、酯类化合物(其中邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯和邻苯二甲酸二异辛酯占总酯类质量分数的 90%以上)、

相对分子质量低的含氧含氮化合物,其中丁香酚为主要成分。张勇等^[31]使用 GC-MS-DS 技术对管花肉苁蓉精油进行测定,共鉴定出 21 个化合物,主要为脂肪酸、酯、醇和脂肪烃。因此,肉苁蓉属植物的挥发性成分主要含脂肪酸(醇、酯)、甾醇、烃类化合物及其他含氧含氮化合物,其中丁香酚是主要挥发性酚类化合物。

2 功效相关物质及其作用机制

20 世纪 90 年代以前,肉苁蓉的药理作用研究主要围绕着补肾阳、通便、抗氧化等方面,采用简单体外实验展开。随着肉苁蓉人工种植获得成功及相关研究技术的快速发展,国内外学者对肉苁蓉的药效物质及其作用机制研究不断深入。其中,本团队在深入挖掘历代本草著作记载的肉苁蓉功能主治基础上,围绕“补肾、益髓、强筋骨、养五脏、延年、通便”等方面,开展了系统深入的药效物质、作用靶点和分子机制等研究,全面揭示了肉苁蓉的功效相关物质及其作用机制,并将“补肾益髓”有效部位苯乙醇总苷和主要活性成分松果菊苷分别开发成为治疗血管性痴呆(vascular dementia, VD)新药,将润肠通便有效部位总糖醇开发成为治疗便秘新药(正在开展 III 期临床试验),促进名贵中药肉苁蓉实现了“从濒危植物到中药大品种”的蜕变。

2.1 传统功效挖掘

为了深入挖掘肉苁蓉的临床价值,并为其功效物质研究和开发利用提供指引,本团队对历代本草及《中国药典》《中华本草》等现代著作记载的肉苁蓉功能主治进行了全面考证和总结^[32-33],肉苁蓉的功能主治包括:①补肾益精,用于男子肾虚,精血不足,精弱不育,阳痿,早泄,尿血,遗精,阴茎寒热疼痛。女子肾阴不足,癥瘕,血崩,赤白带下,阴冷不孕,精败面黑。男女疝气,腰膝酸软,筋骨无力,身心倦怠。②补髓益智,用于髓海亏空,神经衰弱,失眠健忘,老年痴呆,震颤麻痹[帕金森病(Parkinson's disease, PD)]。③润肠通便,用于肠燥便秘,尤其是老年、体弱、孕妇便秘。④悦颜驻色。用于皮肤衰老、干枯、肤色不佳,⑤滋养五脏,抗衰老,延年益寿。

2.2 “补肾益精”的功效物质及作用机制

中医学“肾”的概念与现代医学“肾”的概念存在明显差异。中医认为肾主藏精、主水、主纳气。肾藏先天之精,主生殖,为人体生命之本原,故称肾为“先天之本”。肾精化肾气,肾气含阴阳,肾阴

与肾阳能资助、协调一身脏腑之阴阳,故肾又被称为“五脏阴阳之本”。肾的功能与骨骼、骨髓、脊髓、脑髓、思维、记忆、牙齿、头发、听觉、生殖、排泄、情志等均有直接关系,“肾虚”将影响上述各器官和组织的生理功能。

肉苁蓉为著名的补益中药,在补肾方面尤为突出。《日华子本草》曰:“肉苁蓉,治男子绝阳不兴,女子绝阴不产,润五脏,长肌肉,暖腰膝,男子泄精、尿血、遗精,女子带下阴痛。”李时珍在《本草纲目》中提到“此物补而不峻,故有从容之号”,道出了肉苁蓉温补肾的特点。20 世纪,多个研究团队通过构建肾阳虚动物模型,充分证明了肉苁蓉具有温补肾阳、补肾益精的功效^[34-35]。为了阐明相关的功效成分,本团队建立了氢化可的松诱导大鼠生殖损伤肾阳虚模型,通过测定捕捉潜伏期、捕捉次数、射精潜伏期、射精次数及精子活力等大鼠生殖能力相关指标,发现肉苁蓉低分子水溶性成分(主要包括甘露醇、甜菜碱、寡糖类成分)、多糖及苯乙醇苷类成分均有改善大鼠勃起功能及交配能力的作用,并能改善肾阳虚大鼠“饮食量明显减少,体质量增长减缓,体毛稀疏凌乱,精神萎靡不振,畏寒喜暖聚团”等典型症状,其中以苯乙醇苷类的药效最强^[36]。

下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG)负责维持内分泌系统的稳定,HPG 异常会导致动物生殖功能缺陷。肾阳虚证病理基础之一即 HPG 的功能障碍和功能低下,造成睾酮分泌不足,最终导致性功能衰退。临床研究表明肉苁蓉能够通过调节 HPG 功能,促进体内相关递质和激素的释放,提高肾阳虚患者的性能力^[37]。本团队研究发现肉苁蓉总寡糖、多糖、苯乙醇苷类均能显著调节氢化可的松致大鼠各种激素水平紊乱,提高生殖损伤大鼠的性能力^[36]。并且,苯乙醇苷类可以改善睾丸、附睾、精囊腺和阴茎的萎缩,保护睾丸形态,适度提高睾酮水平^[38]。另外,本团队近期还发现荒漠肉苁蓉总苷提取物(total glycosides of *C. deserticola*, TGCD)可通过剂量相关性调节 HPG,进而逆转酒精所致精子质量下降,修复睾丸及小肠组织病理损伤,提升睾酮水平,缓解氧化应激与炎症反应。主要作用机制为重塑肠道菌群,其中罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*, LR)为关键菌株。TGCD 可作为 LR 的益生元,提升其丰度,提高菌源代谢物亚精胺的浓度,激活 Leydig 细胞中核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2

related factor 2, Nrf2) 通路, 减轻氧化应激并恢复类固醇生成酶表达, 增强睾酮生物合成。另外, 本团队同时发现临床患者粪便中 LR 数量显著降低, 而人类睾丸单细胞转录组分析也显示不育患者中亚精胺生物合成和 Nrf2 通路相关基因表达均明显下调, 这些现象为基于肠道菌群调控的 TGCD 临床治疗少弱精提供了依据^[39]。

综上所述, 肉苁蓉具有明确的补肾壮阳功效, 苯乙醇苷类、水溶性小分子成分(主要为甘露醇、甜菜碱、寡糖类等)及多糖类均具有不同程度的“补肾益精”功效, 其中苯乙醇苷类的功效最为显著。

2.3 “补髓益智”的功效物质及作用机制

随着中国老龄化社会的到来, 神经退行性疾病受到了广泛关注。现代药理学研究表明, 肉苁蓉能够显著改善阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、VD、PD 等神经退行性疾病的相关症状, 近年来已经成为了相关的研究热点。

2.3.1 提高学习记忆能力功效物质及作用机制
国内外学者采用东莨菪碱致小鼠学习记忆获得障碍、亚硝酸钠致小鼠学习记忆功能障碍、缺血再灌注损伤致 VD 大鼠的记忆功能障碍、乙醇致小鼠学习记忆再现缺失、氢化可的松致肾阳虚小鼠学习记忆功能障碍等病理模型, 通过测定肉苁蓉提取物或单体化合物对上述模型小鼠行为学指标的影响, 发现肉苁蓉总苷可减少水迷宫实验错误次数、延长跳台实验潜伏期、提高正确反应百分率、缩短到达终点时间等^[40-44], 呈现出显著的提高学习记忆能力作用。

本团队发现管花肉苁蓉总苷(total glycosides of *C. tubulosa*, TGCT)可以减少大脑中动脉闭塞/再灌注模型大鼠脑梗死面积、增加缺血侧脑血流, 改善血脑屏障完整性, 促进血管新生和神经血管单元重塑, 并增强谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化酶活性, 降低丙二醛含量及脑细胞凋亡率, 抑制乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性及调节兴奋性氨基酸代谢等^[45]。作为代表性成分, 松果菊苷亦具有显著的脑缺血保护作用, 可减少海马区神经细胞凋亡^[46], 并调节缺血后纹状体单胺类神经递质及其代谢物水平, 提示其作用还可能与抗神经细胞凋亡及维持神经递质稳态有关。

2.3.2 抗 AD 功效物质及作用机制 AD 又称老年

痴呆, 主要病变部位在大脑皮层, 是一种以进行性认知功能障碍和记忆力损伤为主要临床表现的中枢神经系统退行性病变。

国内外学者采用脑室内注射微量喹啉酸造成 AD 小鼠模型^[47]、脑室内微量注射 β -淀粉样肽 25-35 (β -amyloid peptide 25-35, β -AP₂₅₋₃₅) 诱发 β -AP 在脑内的沉积造成 AD 小鼠模型^[48]、采用氯化铝 sc 建立 AD 小鼠模型^[49]、D-半乳糖(D-galactose, D-Gal)诱导的脑老化模型小鼠^[50]等动物模型评价了肉苁蓉总苷抗 AD 的药效。结果表明 TGCT 可以提高 AD 小鼠的学习记忆水平, 降低脑组织丙二醛含量, 降低 GSH-Px、SOD 活性, 降低 AChE 活性、脑细胞凋亡率和减少脑组织中的钙积聚, 使 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达增强而 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达减弱。因此, TGCT 抗 AD 的机制可能与其增强自由基清除酶活性、防止脂质过氧化作用、抑制 β -AP 在脑内的沉积及抑制脑细胞凋亡有关。并且, 已有研究利用细胞模型进一步阐明了相关的作用机制。齐晓岚等^[51]采用人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞研究发现管花肉苁蓉能提高中枢胆碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 3$ 及 $\alpha 7$ 受体亚单位蛋白质表达水平, 对抗 β -AP₂₅₋₃₅ 引起 $\alpha 3$ 及 $\alpha 7$ 受体亚单位水平的降低, 同时能减弱 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)引起的细胞损伤和脂质过氧化水平升高。Choi 等^[52]研究发现荒漠肉苁蓉能促进大鼠嗜铬细胞瘤细胞轴突生长, 增加大鼠神经胶质瘤 Gliomas 细胞中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的水平, 还能促进小鼠海马轴突生长、神经分化、突触形成并能刺激小鼠皮层和海马中 NGF 的分泌, 显著提高小鼠学习记忆能力。

苯乙醇苷类成分是肉苁蓉抗 AD 的主要药效物质。田枫等^[53]发现松果菊苷能显著提高脑组织总蛋白含量和总抗氧化能力, 降低 AChE 活性及血清中白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)含量, 提高 SAMP/8 小鼠学习记忆能力。Wang 等^[54]研究发现毛蕊花糖苷对 A β ₂₅₋₃₅ 导致的 SH-SY5Y 细胞毒性具有保护作用, 能显著提高细胞存活率, 降低细胞凋亡和活性氧的生成, 抑制细胞色素 C 的释放、线粒体膜电位的降低及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)的清除。本团队通过研究发现管花苷 B 和松果菊苷对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的 SH-

SY5Y 神经细胞凋亡显示出保护作用^[55-56]。

在前期发现肉苁蓉苯乙醇苷类成分具有显著的抗 AD 等神经退行性疾病新作用的基础上,本团队创制治疗 VD 新药苁蓉总苷胶囊,2005 年批准上市。相关临床研究通过对 124 例 AD 患者进行临床观察,发现苁蓉总苷胶囊对 AD 患者具有治疗作用,能延缓痴呆的进展,效果与安理申相仿,但不良反应显著低于安理申^[57]。此后,本团队进一步将松果菊苷研制成为一类新药,2017 年获得临床批件,目前已完成 I 期临床试验。为了深入揭示苯乙醇苷类成分防治 VD 的作用靶点和分子机制,本团队利用代表性药效成分松果菊苷作为分子探针进行靶点“钩钩”,成功鉴定松果菊苷发挥脑缺血神经损伤保护作用的直接靶点蛋白为酪氨酸激酶 α' 催化亚基^[58],并进一步阐明了相关的分子机制,该研究成果入选了“2022 年度中医药十大学术进展”^[59]。

2.3.3 抗 PD 功效物质及作用机制 PD 是一种中枢神经系统锥体外系功能障碍的慢性进行性疾病,常见于中老年人群,主要病理表现是黑质内多巴胺神经元变性导致中枢神经递质多巴胺含量减少,同时还伴有乙酰胆碱、去甲肾上腺素、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ 氨基丁酸及神经肽等神经递质的异常和平衡失调,从而引起一系列的临床症状如肌肉僵直、运动困难、姿势障碍等^[60]。

目前,用于评价抗 PD 作用的动物模型主要为 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的 PD 模型小鼠。大量研究结果表明肉苁蓉中主要活性成分松果菊苷^[61-62]、毛蕊花糖苷^[63-64]、campneoside II^[65]均能显著改善模型小鼠行为学缺陷,抑制小鼠黑质中多巴胺能神经元及多巴胺转运体的减少,增加纹状体内多巴胺的代谢产物 3,4-二羟基苯乙酸(3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC)及高香草酸的含量,显著抑制因 Caspase-3、Caspase-8 活化而导致的小脑颗粒神经元的凋亡,增强神经营养因子的活性及蛋白质的表达,抑制模型小鼠中异常升高的凋亡细胞数目及 Bax/Bcl-2 的 mRNA 和蛋白表达,增加多巴胺递质含量和多巴胺能神经元的数量及黑质纹状体 α -突触蛋白表达。进一步利用细胞模型研究作用机制,结果表明管花苷 B 对神经毒素 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺)诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞凋亡有很好的抑制及抗氧化应激作用^[66];毛蕊花糖苷可能通过减少 PD 相关蛋白降解及抑制 α -突触核蛋

白二聚体发挥对鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用^[67];毛蕊花糖苷通过降低细胞内活性氧的水平、增高 Bcl-2 的表达、抑制 Caspase-3 的活性、维持线粒体膜电位的高能状态等途径,发挥对 MPP⁺诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用^[68]。

2.3.4 抗抑郁症功效物质及作用机制 抑郁症是一种以情绪障碍为特征的疾病,主要表现包括悲伤、食欲不振、内疚、自我价值感低、睡眠障碍等,严重者甚至出现自杀倾向。抑郁症的发病机制复杂,目前受到广泛认可的理论主要包括单胺类神经递质及其受体障碍、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)功能亢进、神经可塑性失调、细胞因子分泌异常和肠道菌群紊乱等学说。临床上治疗抑郁症主要以药物治疗为主,辅以心理干预。而中医则认为抑郁症属于“郁症”的范畴。《神农本草经》中曾记载肉苁蓉“主五劳七伤”,此“五劳七伤”就包括情志所伤导致的抑郁症。《本草概要》中也有肉苁蓉治疗神经衰弱的相关描述。

目前,用于评价抗抑郁作用的动物模型主要包括获得性无助模型、慢性不可预知温和应激模型、嗅球损伤模型、糖皮质激素/皮质酮诱导模型等。现代药理研究表明,肉苁蓉可改善小鼠悬尾实验中的累计不动时间^[69],连续服用肉苁蓉提取物还可以改善抑郁模型大鼠在强迫游泳、蔗糖偏好、旷场实验及新环境进食等抑郁行为^[70],显示出良好的抗抑郁药效。Fan 等^[71]研究发现管花肉苁蓉能够显著改善绝望环境模型小鼠的抑郁行为。作为肉苁蓉的主要化学成分类型,苯乙醇苷类成分能显著上调血清中雌二醇和睾酮水平,提高脑内 5-HT 和多巴胺等单胺类神经递质水平,改善小鼠围绝经期综合征中的抑郁样行为,发挥抗抑郁作用。此外,肉苁蓉的环烯醚萜苷提取物(主要含有 8-表马钱子酸和京尼平苷酸)也具有改善抑郁的作用。该团队进一步对相关的作用机制进行研究^[72],结果表明管花肉苁蓉可显著提高抑郁症模型大鼠海马体中各种神经信号分子的表达,并能显著改善海马神经元萎缩,具有神经保护作用。因此,肉苁蓉中的环烯醚萜苷类成分可通过恢复 HPA 机能而改善抑郁症。此外,大量研究还证实肠道菌群可能也是肉苁蓉抗抑郁的调控靶点,肉苁蓉可通过“肠-脑轴”影响中枢神经系统的生理机能、情绪及行为学特征,发挥抗抑郁症的作用^[73-74]。

综上,肉苁蓉中的苯乙醇苷类化合物为其“补髓益智”的主要功效物质,而环烯醚萜苷类成分也具有一定的改善退行性疾病药效。

2.4 “强筋骨”功效物质及其作用机制

依据中医理论,肾的功能与骨骼、骨髓、脊髓等密切相关,传统的补肾中药肉苁蓉也表现出较好的强筋骨、抗疲劳功效。

Li 等^[75]研究发现荒漠肉苁蓉提取物能增加骨质疏松模型大鼠的碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、骨桥蛋白 mRNA 及骨盐沉淀,对骨质疏松症呈现出很好的治疗作用。曾建春等^[76]发现骨髓间充质干细胞在肉苁蓉含药血清作用下可向成骨细胞分化,提示肉苁蓉治疗骨质疏松、骨折不愈合有良好的前景。本团队对比了荒漠肉苁蓉不同组分对 SAMP6 小鼠骨质疏松的影响,发现 TGCD 和肉苁蓉多糖能够显著改善 SAMP6 小鼠股骨病理形态损伤,增加骨小梁数量,促进骨的形成,减小骨吸收,而肉苁蓉糖醇未能表现出活性^[77]。相关的作用机制研究表明 TGCD 和肉苁蓉多糖均可显著上调 BMP-2、骨钙素和骨保护素的表达,下调核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 蛋白表达,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路的相关蛋白。此外,作为关键的药效成分,松果菊苷能显著增强卵巢摘除骨质疏松大鼠的骨质量,对因雌激素缺乏导致的骨质疏松有很好的抑制作用^[78]。在细胞模型中,松果菊苷能显著促进小鼠胚胎成骨细胞前体 MC3T3-E1 细胞增殖,增加 ALP 的活性及胶原蛋白的含量,提高骨钙蛋白及骨细胞的矿化水平,增加骨保护素和 RANKL 比例,显示出良好的促进骨质再生作用^[79]。

杨宏新等^[80]发现荒漠肉苁蓉水煎液可有效的保护负重游泳小鼠肝脏肝细胞和内皮细胞受损,上调 NOS3 的表达,促进肝糖原合成。Cai 等^[81]研究发现荒漠肉苁蓉提取物能够显著降低小鼠血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶和乳酸含量,提高血红蛋白和葡萄糖的含量。荒漠肉苁蓉能使衰老模型小鼠游泳时间延长、耐缺氧能力提高及御寒能力增强^[34],还能降低负荷运动后血清肌酸激酶的升高幅度,保持运动后小鼠骨骼肌超微结构正常^[82]。徐文豪等^[83]发现荒漠肉苁蓉能显著增加小鼠体质量,提高耐缺氧能力、延长持续游泳时间等。

综上,肉苁蓉具有明确的强筋骨、抗疲劳功效,而松果菊苷等成分为主要功效物质。

2.5 “滋养五脏”功效物质及其作用机制

酒精损伤原代肝细胞后,其存活率降低,出现明显凋亡和坏死改变,凋亡抑制基因 Bcl-2 减弱,而促凋亡原癌基因 c-fos 表达增强。赵锡安等^[84]发现荒漠肉苁蓉提取物可以修复负荷运动小鼠肝组织结构、增加肝糖原含量、降低乳酸脱氢酶同工酶活性,发挥肝脏保护作用。本团队比较了荒漠肉苁蓉不同组分对急性酒精性肝损伤小鼠的影响,发现 TGCD 为有效部位,能够降低酒精性肝损伤小鼠的肝脏脂质沉积及丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和丙二醛含量,显著升高 SOD、过氧化氢酶和 GSH-Px 活性,改善肝脏组织形态结构及肠壁通透性,降低血清中脂多糖、二胺氧化酶和 D-乳酸含量,抑制细菌次级代谢产物向肝脏转移。同时,能够显著促进 Nrf2 入核,抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 蛋白及肠壁上质膜囊泡相关蛋白 1 的表达^[85]。本团队进一步采用国际公认的慢性酒精性肝损伤模型结合多组学对 TGCD 的肝保护作用及相关机制进行了研究,发现 TGCD 对慢性肝损伤的病理改变具有显著改善作用。相关机制研究揭示 TGCD 通过抑制胆盐水解酶活性,重塑胆汁酸稳态,缓解胆汁淤积,调节硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1/腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,调控脂质代谢平衡,降低炎症反应,发挥肝保护作用^[86]。罗慧英等^[87]研究也发现肉苁蓉总苷可剂量相关性改善凋亡和坏死情况、提高细胞存活率、增强抑制基因的表达、抑制促凋亡基因表达,实现对原代培养肝细胞的保护作用。

作为肉苁蓉的高含量成分,Houghton 等^[88]首次报道了松果菊苷对肝脏具有保护作用。Wu 等^[89]研究发现松果菊苷可以有效降低 CCl₄ 诱导的急性肝损伤大鼠血清中 ALT、AST 水平和组织中丙二醛的浓度,降低 Caspase-3 活性和 TNF- α 水平,升高 SOD 活性,使大鼠肝组织损伤程度大为改善。本团队近期研究发现,松果菊苷一方面可作为益生元,通过促进益生菌——罗伊氏黏液乳杆菌的生长,另一方面还能激活肝脏法尼醇 X 受体的表达,降低肝脏中有害胆汁酸的水平,通过双重途径,协同改善慢性酒精性肝病小鼠的肝损伤^[90]。此外,毛蕊花糖苷^[91]、异毛蕊花糖苷^[92]、2'-乙酰基毛蕊花糖苷^[92]、管花苷

B^[92]、kankanoside K1^[93]、kankanoside K2^[93] 及 isocampneoside I^[93] 也具有显著的肝脏保护活性, 其作用机制可能与对超氧化物自由基的清除作用, 抑制肝细胞微粒体的脂质过氧化, 抑制细胞中 AST 的释放等有关。

因此, 肉苁蓉具有明确的肝保护作用, 主要功效物质为松果菊苷、毛蕊花糖苷等苯乙醇苷类成分。

2.6 “润肠通便”功效物质及其作用机制

中医认为, 肉苁蓉入肾和大肠经, 补肾助阳以润燥通便。肉苁蓉的通便作用最早以其用药禁忌出现。《本草衍义补遗》载“骤用反致动大便滑”。《神农本草经疏》曰“泄泻禁用”。《医宗必读·本草征要》首次将肉苁蓉的通便作用作为其功用提出, 曰: “补伤润大肠”。明代《景岳全书·本草正》指出: “肉苁蓉, 若虚不可攻而大便闭结不通者, 洗淡, 暂用三四钱, 一剂即通, 神效。”此后, 治疗便秘是肉苁蓉的一个独特功效。

张百舜等^[94]研究发现荒漠肉苁蓉可以显著提高小肠推进速度, 缩短通便时间, 有效对抗阿托品抑制排便作用, 抑制大肠对水分的吸收, 并初步确定其缓泻成分为无机盐和亲水性胶质多糖。张勇等^[95]比较了荒漠肉苁蓉、管花肉苁蓉、盐生肉苁蓉、沙苁蓉 *C. sinensis* G. Beck 及其炮制品的通便作用, 发现 4 种肉苁蓉药材均能显著提高小鼠小肠推进功能, 缩短通便时间, 其中以荒漠肉苁蓉作用最强, 但炮制后通便作用减弱。本团队开展了大量关于肉苁蓉润肠通便的药效研究, 发现荒漠肉苁蓉、管花肉苁蓉和盐生肉苁蓉均可明显地抑制小鼠大肠对水分的吸收, 促进大肠蠕动, 缩短排便时间^[96], 并发现总糖醇、甘露醇和去甘露醇总糖醇均能明显缩短便秘小鼠排便时间, 显著提高小鼠小肠推进功能, 增加粪便含水量。因此, 肉苁蓉润肠通便的主要药效成分为总糖醇, 其机制可能与提高肠内渗透压、抑制水分吸收和促进肠蠕动有关。本团队进一步将有效部位总糖醇开发成为治疗便秘新药, 目前正在开展 III 期临床试验。

2.7 其他功效的药效物质及其作用机制

肉苁蓉具有较强改善免疫的功效。张洪泉等^[97-98]发现肉苁蓉多糖或毛蕊花糖苷能够明显降低 *D*-Gal 导致亚急性衰老模型小鼠的脑、心和肝中丙二醛含量, 而能显著升高心和脑组织端粒酶活性、腹腔巨噬细胞吞噬功能、淋巴细胞增殖反应及外周血 IL-2 含量, 显示增强机体免疫的功效。王翔岩等^[99]使用

环磷酸胺构建免疫功能低下的动物模型, 观察发现肉苁蓉多糖促进淋巴细胞 IL-2 的分泌, 且对活化淋巴细胞及未活化正常细胞均有明显促增殖作用, 腹腔给药显示能提高正常及免疫低下小鼠的脾指数, 对因环磷酸胺所致胸腺指数的降低也有显著对抗作用。曾群力等^[100]研究发现荒漠肉苁蓉多糖能对抗地塞米松、异丙肾上腺素及高浓度 TNF- β 对淋巴细胞增殖的抑制作用, 协同低浓度 TNF- β 对淋巴细胞的增殖促进作用, 显示肉苁蓉多糖对小鼠胸腺淋巴细胞增殖有促进作用, 其机制可能与其促进小鼠胸腺淋巴细胞内钙释放有关。商小英等^[101]发现肉苁蓉总苷对 ⁶⁰Co γ 射线损伤辐射损伤小鼠的免疫功能具有较强防护作用。

肉苁蓉具有一定的抗氧化作用。荒漠肉苁蓉多糖对衰老小鼠红细胞和肺组织中 SOD、GSH-Px 活力有不同程度的提高, 降低肺及血浆中丙二醛和胶原蛋白含量, 增加弹性蛋白含量, 证实荒漠肉苁蓉多糖具有抗氧化损伤和抗肺衰老的作用^[102]。滕立平等^[103]研究发现管花肉苁蓉粗多糖对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基有很好的清除作用。Sui 等^[104]从肉苁蓉中分离得到一个水溶性多糖, 发现其具有较强的抗氧化能力和抗皮肤衰老药效。Xiong 等^[105]研究发现荒漠肉苁蓉苯乙醇苷类成分都具有显著的清除自由基活性和抗脂质过氧化作用, 并发现分子中酚羟基越多活性越强。杨建华等^[106]比较了 6 个苯乙醇苷类化合物的清除自由基能力, 并探讨了构效关系, 发现苯乙醇苷类化合物的抗氧化活性与苷元及苯丙烯酰基上的酚羟基数目及位置、化合物空间位阻的大小、中心葡萄糖 C-2 位上乙酰基的取代均存在一定关系, 与苯乙烯酰基上的 α,β -不饱和酮结构可能也有一定关联。

肉苁蓉中的苯乙醇苷类、多糖类和甘露醇具有一定的抗衰老功效。薛德钧等^[107]首次发现荒漠肉苁蓉多糖和甘露醇在延缓皮肤衰老、激活 SOD 和降低体内脂褐质堆积方面均具有显著作用, 且后者同时具有使老龄动物的脂质过氧化物与 SOD 比例向成年动物逆转的趋势。玄国东等^[108]研究肉苁蓉苯乙醇苷对 *D*-Gal 致衰老模型小鼠的抗衰老作用, 以维生素 E 为阳性对照, 结果发现苯乙醇苷组小鼠的学习和记忆的错误次数降低, 学习反应期缩短, 记忆潜伏期延长, 且小鼠血清和脑的 SOD 活力显著提高、肝脏和血清丙二醛活力下降、脾脏系数显著升高。

此外, Lin 等^[109]发现荒漠肉苁蓉具有良好的抗炎活性。Jia 等^[110]发现管花肉苁蓉提取物对葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠有很好的改善作用。Xiong 等^[111]发现苯乙醇苷类化合物都具有清除一氧化氮自由基的能力, 呈现出一定的抗炎作用。

3 肉苁蓉 Q-Marker 的确定与标准体系建立

肉苁蓉属于补益类中药, 被誉为“沙漠人参”, 临床被广泛用于补肾壮阳。《中国药典》2025 年版中规定松果菊苷和毛蕊花糖苷为质量控制的指标性成分, 但肉苁蓉的化学组成复杂, 除了以松果菊苷和毛蕊花糖苷为代表的苯乙醇苷类成分外, 还包括环烯醚萜苷类、糖醇和多糖类成分等。仅仅检测松果菊苷和毛蕊花糖苷 2 个指标不利于肉苁蓉质量的全面控制。因此, 基于肖伟院士^[8]提出的中药功效物质的“三要素”和刘昌孝院士^[9]提出的 Q-Marker 核心概念, 本团队在对肉苁蓉化学成分、药理作用系统研究的基础上, 对肉苁蓉的功效物质和 Q-Marker 进行分析, 并对肉苁蓉药材开展了系统的质量评价, 有效提高了肉苁蓉药材质量的稳定性、一致性、可控性和溯源性。

3.1 Q-Marker 的确定

3.1.1 植物亲缘学和化学成分特有性 中药主要为植物药, 有效成分通常为植物次生代谢产物。不同植物的遗传特性和生物合成途径往往存在差异, 能够合成各自特有的次生代谢产物。不同药材的特有成分差异显著, 构成了药材性味归经和功效的物质基础, 也是评价药材质量的重要依据。化学分类学认为亲缘关系相近的植物种类化学成分类型往往相似, 因此, 通过研究同一科属植物的化学特征, 可以预测 Q-Marker, 从而为药材质量评价提供科学依据。

肉苁蓉属植物均为多年生寄生草本, 是列当科植物中研究较多的属。该属植物全世界约 22 种, 广泛分布于北半球温暖的沙漠、荒漠等干旱和半干旱地带, 在中国、伊朗、印度、巴基斯坦、蒙古等国家都有分布^[112]。《中国高等植物科属检索表》记载我国有 6 种^[113], 后根据国内学者进一步调查确定主要为 4 种, 分别为荒漠肉苁蓉、管花肉苁蓉、盐生肉苁蓉和沙苁蓉, 分布于内蒙古、新疆、青海、甘肃、宁夏等地, 多具有益肾强筋之功效^[15]。《中国药典》2025 年版规定肉苁蓉为荒漠肉苁蓉和管花肉苁蓉的干燥带鳞片肉质茎。

列当科植物均为寄生植物, 特征性成分为各种

苷类化合物, 如苯丙醇苷类和苯乙醇苷类成分, 还有少量植物含有苯甲醇苷类成分。列当科草苁蓉属植物中常含有大量的苯丙醇苷类成分(如草苁蓉苷 B 等)^[114], 而肉苁蓉属植物主要含有松果菊苷等苯乙醇苷类成分, 几乎不含苯丙醇苷类成分。列当属植物中几乎不含松果菊苷^[115]。至今有过含量测定研究的肉苁蓉属植物中, 以管花肉苁蓉苯乙醇苷类成分的含量最高, 且主要为松果菊苷和毛蕊花糖苷, 而沙苁蓉几乎不含松果菊苷。本团队研究表明苯乙醇苷类成分的生物合成途径类似^[116], 而作为结构最复杂的松果菊苷为多种苯乙醇苷类成分通过多步糖苷化反应得到。肉苁蓉口服后, 这些苯乙醇苷类成分的体内代谢路径也类似, 均可以水解为 DOPAC、高香草酸等小分子酚酸类成分, 与多巴胺的相关代谢产物结构一致, 具有神经递质样作用^[45,117-119]。因此, 专属性较强的苯乙醇苷类成分, 特别是其中含量最高的松果菊苷和毛蕊花糖苷可以作为肉苁蓉的 Q-Marker。

3.1.2 肉苁蓉质量相关功效物质预测分析 通过系统综述肉苁蓉的药理作用及功效物质, 发现肉苁蓉多糖、糖醇类(主要为甘露醇等)、甜菜碱、苯乙醇苷类均具有较强的补肾阳药效。松果菊苷、毛蕊花糖苷等苯乙醇苷类成分还是提高学习记忆能力、抗 AD、抗 PD、抗抑郁症等的主要功效物质, 而 8-表马钱子酸、京尼平苷酸等环烯醚萜苷类成分也具有一定的抗抑郁作用; 润肠通便的主要功效成分为甘露醇、甜菜碱、果糖等; 肉苁蓉中的多糖类成分、甜菜碱、甘露醇、苯乙醇苷类成分具有较好的抗衰老功效; 松果菊苷、毛蕊花糖苷等具有较强的保肝药效。此外, 肉苁蓉中的多糖类成分具有免疫调节活性, 能够促进淋巴细胞的增殖与分化、促进免疫功能的恢复, 改善机体免疫功能, 而抗氧化活性主要来自于苯乙醇苷类和多糖的贡献。而作为肉苁蓉肉质茎木质化后含量显著升高的化合物群, 木脂素类成分与肉苁蓉功效的相关性研究较少。

因此, 结合传统药性和药效, 松果菊苷、毛蕊花糖苷等苯乙醇苷类成分, 8-表马钱子酸、京尼平苷酸等环烯醚萜苷类成分, 甜菜碱、甘露醇和多糖类成分共同构成了肉苁蓉发挥临床疗效的关键物质基础, 可作为肉苁蓉的候选 Q-Marker。

3.1.3 化学成分可测性 化学成分可测性是 Q-Marker 预测分析的主要依据之一。本团队在化学成分研究的基础上, 采用多维色谱-质谱联用技术对荒

漠肉苁蓉和管花肉苁蓉进行系统分析, 鉴定了 513 个化合物, 实现了苯乙醇苷类、环烯醚萜苷类、木脂素类、糖醇类、甜菜碱等成分的全面测定, 不仅揭示了肉苁蓉的物质基础, 且解决了肉苁蓉化学成分可测性难题^[120]。对于多糖类成分, 《中国药典》规定可以采用苯酚-硫酸比色法测定多糖含量, 但受限于分析方法的专属性和准确性, 因此, 暂不考虑将多糖作为肉苁蓉的 Q-Marker, 有待于后续研究方法的提升。综上, 基于化学成分可测性, 肉苁蓉中的松果菊苷、毛蕊花糖苷等苯乙醇苷类成分, 8-表马钱子酸、京尼平苷酸等环烯醚萜类, 及甜菜碱、甘露醇等成分可作为肉苁蓉的候选 Q-Marker。

3.1.4 复方配伍环境 中药以复方形式临床运用, 其核心在于配伍理论。在此背景下, Q-Marker 的研究不能孤立地进行, 需要置于“配伍环境”这一关键维度下考量。中医临床中, 肉苁蓉也以复方用药为主。《本草新编》指出: “肉苁蓉, 然虽补肾, 而不可专用, 佐人参、白术、熟地、山茱萸诸补阴阳之药, 实有利益”。《本草经解要》曰: “肉苁蓉同白胶、杜仲、地黄、当归、麦冬, 治妇人不孕。同人参、鹿茸、牡狗茎、白胶、杜仲、补骨脂, 治阳痿及老人阳衰, 一切肾虚腰痛, 兼令人有子。同黄耆, 治肾气虚。同北味丸, 治水泛成痰。同鹿茸、山药、白茯苓, 治肾虚白浊。同沉香、脂麻丸, 治汗多便闭。同山萸、北味丸, 治消中易饥, 同山药、杞子、山萸、北味、黄芪、归身, 治肾燥泄泻。同白芍、甘草、黄芩、红曲, 治痢”。现代中医临床涉及到中药肉苁蓉的主要为补肾壮阳(如地黄饮子、肉苁蓉丸、龟龄集等)、润肠通便(如济川煎等)和益智健脑(如复方苁蓉益智胶囊等)的复方, 配伍的中药大多为补肾药, 如菟丝子、巴戟天、熟地黄、山茱萸、锁阳、淫羊藿等。李庆云^[121]将地黄饮子拆方为补肾组(包含肉苁蓉)与化痰组, 结果发现 2 个拆方组在促进再灌注模型大鼠神经功能损伤、减少梗死面积, 抑制神经元细胞凋亡, 促进神经抗细胞增殖分化等方面均具有协同作用。Chang 等^[122]发现地黄饮子通过促进 Miro1 泛素化以增强线粒体自噬并且抑制核因子- κ B 介导的神经炎症改善中风后抑郁症状, 其中活性成分松果菊苷与该靶点具有最强的亲和力, 提示松果菊苷为关键药效成分。肉苁蓉为济川煎的君药, 苏志伟^[123]通过济川煎拆方分析, 发现温肾润肠组中药(肉苁蓉、牛膝和当归)能够显著增加肠道含水量, 与降浊组和升清组通过不同机

制发挥润肠通便功效。韦红杏等^[124]和高祖等^[125]采用“五原则”从济川煎中筛选出代表性成分松果菊苷、毛蕊花糖苷作为潜在 Q-Marker, 提示苯乙醇苷类成分的重要价值。在作为佐药使用的调理补虚方中, 松果菊苷、毛蕊花糖苷和多糖类均被列为潜在 Q-Marker^[126]。综上, 肉苁蓉在复方中主要发挥补肾益精、补髓益智、润肠通便的功效, 相关的功效物质主要包括苯乙醇苷类、糖醇类(如甘露醇)、甜菜碱等, 均可作为肉苁蓉基于配伍环境的 Q-Marker。

3.1.5 质量传递与溯源 中药原料来源于生物有机体, 从加工、炮制和制剂制备, 到复方配伍, 再到吸收入血体内代谢等过程, 化学成分在各环节间不断发生转移、转化、富集或消减, 识别其中能够稳定传递、可溯源的成分, 为 Q-Marker 预测分析提供依据^[127]。目前较多研究关注肉苁蓉炮制过程及其吸收、代谢, 较少有肉苁蓉配伍前后成分组成转移、变化横向对比的相关研究, 因此, 本部分主要从炮制和体内代谢因素考量肉苁蓉 Q-Marker。

炮制是一个复杂而精细的过程, 对中药有效成分会产生一定影响, 如有效成分的含量及种类。因此, 在对 Q-Marker 进行预测分析时, 考虑炮制因素的影响, 对 Q-Marker 的预测分析具有重要意义。肉苁蓉的炮制最早记载于《雷公炮论》曰: “凡使, 先须用清酒浸一宿”, 指出使用肉苁蓉必须先用清酒浸泡一夜, 然后再蒸。此后的本草多数沿用了此方法, 只是在后续的炙法上有所差别。如《药性要略大全》“须用酒蒸酥, 炙用”等。而关于肉苁蓉的盐制与咸味, 《本草正义》指出“苁蓉为极润之品, 市肆皆以盐渍, 乃能久藏, 古书皆称其微温, 而今则为咸味久渍, 温性已化除净绝, 纵使漂洗极淡, 而本性亦将消灭无余”。因此, 肉苁蓉不应该盐制, 如果盐制再漂洗, 其功效基本丧失。

现代中医临床中, 肉苁蓉生品最为常用, 少数情况下会采用酒苁蓉、盐苁蓉、黑豆制肉苁蓉等。其中以酒苁蓉最为常见, 《地黄饮子》所采用的正是酒制肉苁蓉。酒制不仅会对肉苁蓉的成分产生影响, 其药效也会受到影响。马志国等^[128]发现在酒制过程中, 苯乙醇苷类化合物可以发生水解和异构化反应, 而葡萄糖等寡糖只会发生氧化反应生成 5-羟基麦芽酚和 5-羟甲基糠醛等降解产物。张淑运等^[129]发现肉苁蓉酒制后, 甜菜碱含量明显提高。王旭星等^[130]比较研究肉苁蓉及酒肉苁蓉提取物的药效差异, 在整体趋势上酒肉苁蓉的作用效果较好, 说明

松果菊苷、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷和管花苷 B 可能为肉苁蓉炮制后增强补肾助阳作用的有效成分。因此,松果菊苷、毛蕊花糖苷等苯乙醇苷类、甜菜碱、甘露醇等成分可作为肉苁蓉基于炮制影响的 Q-Marker。

颜昱^[131]采用液质联用系统采集肉苁蓉灌胃大鼠后入血成分,发现松果菊苷、毛蕊花糖苷、肉苁蓉苷 A 等苯乙醇苷类成分、8-表马钱子酸、京尼平苷酸均能以原型形式吸收入血。王淑凡^[132]发现管花肉苁蓉生品、清蒸品、酒制品给药后,大鼠血清中均能检出松果菊苷和京尼平苷酸原型形式。因此,松果菊苷等苯乙醇苷类成分及京尼平苷酸可以作为肉苁蓉基于移行入血影响的 Q-Marker。

综合考虑,松果菊苷、毛蕊花糖苷等苯乙醇苷类成分,8-表马钱子酸、京尼平苷酸等环烯醚萜苷类成分,及甜菜碱、甘露醇等亲水性成分均可作为荒漠肉苁蓉潜在 Q-Marker。考虑到另一基原植物管花肉苁蓉中甘露醇含量较低,并且不含甜菜碱,因此其候选 Q-Marker 应将甜菜碱、甘露醇剔除。此外,虽然多糖类成分具有补肾阳、抗衰老、免疫调节、抗氧化等活性,但受限于目前分析方法不足,因此,暂未将其列入候选 Q-Marker。

3.2 基于 Q-Marker 的肉苁蓉标准体系建立

由于含量高、易于检测、活性明确,苯乙醇苷类成分一直以来都被作为肉苁蓉的质量控制指标。国内外多个研究团队针对苯乙醇苷类成分,分别采用 HPLC-UV^[133]、LC-MS^[130,134]、¹H-NMR^[135-136]等技术建立了多个成分含量同步测定的方法,对不同产地^[134-135]、不同炮制品^[137]、不同采收季节^[133]、不同部位^[136,138]、不同寄主^[134,138-139]的荒漠肉苁蓉和管花肉苁蓉,乃至盐生肉苁蓉^[140]和沙苁蓉^[141]进行质量分析,结果表明苯乙醇苷类在不同种,乃至不同批次样品中的含量存在显著差异。然而,中药肉苁蓉的质量尚与糖醇类、多糖类、环烯醚萜苷类成分的含量关系密切,现有的指标成分和评价手段难以实现肉苁蓉质量的全面评价。

30 余年来,本团队一直专注于肉苁蓉的科学研究和产业化推广,在系统的化学成分、药效研究基础上,构建了肉苁蓉药材和饮片完善的质量标准。本团队以松果菊苷和毛蕊花糖苷为指标成分,起草和修订了《中国药典》2005、2010 年版中肉苁蓉质量标准。采用 LC-MS、定量核磁共振技术,对荒漠肉苁蓉和管花肉苁蓉进行全成分分析,结果表明荒

漠肉苁蓉寡糖类、甘露醇和甜菜碱含量较高;管花肉苁蓉苯乙醇苷类成分含量较高,寡糖类成分含量相对较低,且不含甜菜碱;二者中木脂素苷类成分的含量均较低^[120]。利用 LC-UV 建立肉苁蓉的指纹图谱,发现荒漠肉苁蓉、管花肉苁蓉和盐生肉苁蓉的主要特征峰均为松果菊苷、毛蕊花糖苷,而沙苁蓉基本上不含有松果菊苷^[142]。此外,还建立了同步测定肉苁蓉中松果菊苷、管花苷 A、类叶升麻苷(毛蕊花糖苷)、异类叶升麻苷和 2'-乙酰毛蕊花糖苷等 5 种苯乙醇苷类成分含量的一标多测方法,为肉苁蓉药材的质量控制提供了经济有效的方法^[143]。并且,为了实现补肾益精、补髓益智、润肠通便功效成分的全面分析,利用高效液相色谱-蒸发光散射技术^[144-145]、HPLC-UV 等技术,对 5 种苯乙醇苷类及甜菜碱、甘露醇、果糖、葡萄糖、蔗糖等成分含量进行同步测定,为基于 Q-Marker 的肉苁蓉质量评价提供了有效分析工具和理论依据。针对近年来荒漠肉苁蓉出现的新寄主四翅滨藜,本团队也系统比较了不同寄主荒漠肉苁蓉中主要活性成分的含量差异^[145]。目前,本课题组正承担着《美国药典》和《欧洲药典》肉苁蓉质量标准的制定任务,为肉苁蓉走向世界提供法定标准。以上研究成果作为“沙漠濒危寄生中药肉苁蓉全产业链开发关键技术及其推广应用”成果的一部分,获得 2025 年度国家科学技术进步奖二等奖,相关研究还获得了 2016 年度高等学校科学研究优秀成果奖科学技术进步奖(推广类)一等奖等奖项。

4 结语与展望

肉苁蓉药用价值高,临床应用广泛。本文基于本团队系列工作并综合大量国内外文献,系统综述了肉苁蓉的化学成分及药理作用研究进展,结合中药功效物质的“三要素”及 Q-Marker“五原则”等,预测分析肉苁蓉与质量相关的功效物质,得出松果菊苷、毛蕊花糖苷、8-表马钱子酸、甜菜碱、甘露醇可作为肉苁蓉与质量相关的 Q-Marker,实现肉苁蓉质量的全面、准确分析。对于建立肉苁蓉功效关联的质量评价体系具有重要意义,也有利于推动肉苁蓉资源的合理利用及产业的高质量发展。但目前肉苁蓉相关研究仍存在明显缺口:(1)虽然环烯醚萜苷类成分也为肉苁蓉中主要化学成分类型,但其与功效、质量的关系尚不明确;(2)多糖类成分的功效和作用机制尚未被系统揭示,导致对于整体质量的贡献难以明确;(3)炮制和配伍规律相关的成

分和功效研究不足。未来可借助代谢组学、多糖组学等现代组学技术,在建立完善的化学成分谱基础上,深入开展多组分、多靶点的协同作用机制研究,绘制“物质-靶点-功效”关联网络,并结合炮制与配伍规律,建立与临床效用关联的质量评价新模式,从而系统提升肉苁蓉的质量控制水平,促进临床应用。

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. 2025: 319-320.
- [2] Song Y L, Zeng K W, Jiang Y, *et al.* *Cistanches Herba*, from an endangered species to a big brand of Chinese medicine [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1539-1577.
- [3] 米海溢, 张新可, 张国帅, 等. 基于标本-形态-分子特征的肉苁蓉与盐生肉苁蓉分类修订研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2026(1): 119-133.
- [4] 曹兆元, 刘建庭, 韩彦琪, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 与网络药理学的肉苁蓉质量标志物研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(7): 1790-1801.
- [5] 支雅婧, 甄亚钦, 田伟, 等. 肉苁蓉化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2758-2767.
- [6] 随家宁, 李芳婵, 郭勇秀, 等. 肉苁蓉化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(1): 191-196.
- [7] 李莹曼, 宋紫腾, 侯淇允, 等. 基于抗氧化谱效关系的肉苁蓉质量标志物研究 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(2): 265-275.
- [8] 肖伟. 解码中成药 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022.
- [9] 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.
- [10] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2249-2252.
- [11] Kobayashi H, Komatsu J. Studies on the constituents of *Cistanchis Herba*. I [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1983, 103(5): 508-511.
- [12] 马毓泉. 内蒙古肉苁蓉属 (*Cistanche*) 植物的初步研究 [J]. 内蒙古大学学报: 自然科学版, 1960(1): 61-69.
- [13] 郭济贤. 肉苁蓉的成分研究 (第 I 报) [J]. 中药通报, 1984, 9(3): 44.
- [14] 屠鹏飞, 何燕萍, 楼之岑. 肉苁蓉鲜花序的化学成分研究 [J]. 中草药, 1994, 25(9): 451-452.
- [15] 屠鹏飞, 何燕萍, 楼之岑. 肉苁蓉类药源调查与资源保护 [J]. 中草药, 1994, 25(4): 205-208.
- [16] Lei L, Jiang Y, Liu X M, *et al.* New glycosides from *Cistanche salsa* [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90(1): 79-85.
- [17] 南泽东. 塔中栽培荒漠肉苁蓉化学成分及生物活性研究 [D]. 北京: 北京大学, 2013.
- [18] 刘文静, 曹妍, 宋青青, 等. 荒漠肉苁蓉花及木质化茎的化学成分定性分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(18): 3708-3714.
- [19] Liu W J, Song Q Q, Yan Y, *et al.* Integrated approach for confidence-enhanced quantitative analysis of herbal medicines, *Cistanche salsa* as a case [J]. *J Chromatogr A*, 2018, 1561: 56-66.
- [20] Ebringerova A, Hromadkova Z, Machova E, *et al.* Isolation and characterization of mitogenic pectic polysaccharides from *Cistanche deserticola* Y. C. Ma [J]. *Chem Pap*, 1997, 51(5): 289-294.
- [21] Ebringerova A, Hromadkova Z, Hribalova V, *et al.* An immunomodulating pectic arabinogalactan from roots of *Cistanche deserticola* [J]. *Chem Pap*, 2002, 56(5): 320-325.
- [22] Wu X M, Tu P F. Chemical properties of a mannoglucan from *Cistanche deserticola* [J]. *Pharmazie*, 2004, 59(10): 815-816.
- [23] Wu X M, Gao X M, Tsim K W K, *et al.* An Arabinogalactan isolated from the stems of *Cistanche deserticola* induces the proliferation of cultured lymphocytes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2005, 37(5): 278-282.
- [24] 吴向美, 屠鹏飞. 肉苁蓉多糖 CDP-4 的化学结构研究 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2004, 36(1): 24-26.
- [25] Wu X M, Tu P F. Isolation and characterization of alpha-(1->6)-glucans from *Cistanche deserticola* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(6): 823-828.
- [26] 赵伟, 颜宏, 梁忠岩, 等. 肉苁蓉茎水溶性多糖 SPA 的结构分析 [J]. 高等学校化学学报, 2005, 26(3): 461-463.
- [27] Dong Q, Yao J, Fang J N, *et al.* Structural characterization and immunological activity of two cold-water extractable polysaccharides from *Cistanche deserticola* Y. C. Ma [J]. *Carbohydr Res*, 2007, 342(10): 1343-1349.
- [28] 卢克刚, 刘红兵, 顾谦群. 荒漠肉苁蓉石油醚提取物化学成分及其细胞周期抑制活性 [J]. 中草药, 2005, 36(4): 506-508.
- [29] 回瑞华, 侯冬岩, 李铁纯, 等. 黄柏挥发性化学成分分析 [J]. 分析化学, 2001, 29(3): 361-364.
- [30] 马熙中, 于小兵, 郑振华, 等. 分析型超临界流体萃取技术在测定中药肉苁蓉化学成分中的应用 [J]. 高等学校化学学报, 1991, 12(11): 1443-1446.
- [31] 张勇, 吴焕. 管花肉苁蓉精油化学成分的研究 [J]. 中成药, 1993, 15(2): 28.

- [32] 屠鹏飞, 何燕萍, 楼之岑. 肉苁蓉的本草考证 [J]. 中国中药杂志, 1994, 19(1): 3-5.
- [33] 屠鹏飞, 姜勇. 中药肉苁蓉的本草再考证 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(20): 5670-5679.
- [34] 屠鹏飞, 楼之岑, 李顺成, 等. 三种肉苁蓉补肾阳药效比较 [J]. 中药材, 1996, 19(8): 420-421.
- [35] 陈昌懋, 尕藏扎西, 王劫, 等. 肉苁蓉活性成分及药理作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(12): 4464-4477.
- [36] 王启新, 陈则华, 罗璇捷, 等. 肉苁蓉不同提取部位改善肾阳虚大鼠性能力的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 95-101.
- [37] 李炳如, 余运初. 补肾药对下丘脑-垂体-性腺轴功能影响 [J]. 中医杂志, 1984, 25(7): 63-65.
- [38] Wang Q X, Dong J T, Lu W J, *et al.* Phenylethanol glycosides from *Cistanche tubulosa* improved reproductive dysfunction by regulating testicular steroids through CYP450-3 β -HSD pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 251: 112500.
- [39] Yuan S, Hong J X, Zhang H N, *et al.* Total glycosides of *Cistanche deserticola* ameliorate alcohol-induced oligoasthenozoospermia via the modulation of gut microbiota-mediated spermidine metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2026, 159: 158483.
- [40] 胡余明, 胡怡秀, 刘秀英, 等. 苁蓉总苷对正常小鼠学习记忆功能的影响研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2007, 8(4): 370-373.
- [41] 皋聪, 王传社, 巫冠中, 等. 苁蓉总苷对小鼠学习记忆障碍的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(3): 162-164.
- [42] 皋聪, 王传社, 巫冠中, 等. 苁蓉总苷对血管性痴呆大鼠学习记忆的影响及机制研究 [J]. 中草药, 2005, 36(12): 1852-1855.
- [43] 王传社, 李寅增, 宋志宏, 等. 苁蓉总苷对乙醇诱导小鼠学习记忆再现缺失的影响 [J]. 中国科技信息, 2005(17): 240-243.
- [44] 皋聪, 王传社, 巫冠中, 等. 苁蓉总苷对氢化可的松致肾阳虚小鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(5): 330-332.
- [45] Wang F J, Li R Y, Tu P F, *et al.* Total glycosides of *Cistanche deserticola* promote neurological function recovery by inducing neurovascular regeneration via Nrf-2/Keap-1 pathway in MCAO/R rats [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 236.
- [46] Wei L L, Chen H, Jiang Y, *et al.* Effects of echinacoside on histio-central levels of active mass in middle cerebral artery occlusion rats [J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(2): 238-244.
- [47] 刘凤霞, 王晓雯, 王雪飞. 肉苁蓉总苷对喹啉酸所致 Alzheimer 病小鼠学习记忆的影响及其作用机制 [J]. 新疆医科大学学报, 2005, 28(12): 1131-1134.
- [48] 刘凤霞, 王晓雯, 罗兰, 等. 肉苁蓉总苷对 β -淀粉样肽所致阿尔采末病小鼠模型学习记忆的影响及其机制 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(5): 595-599.
- [49] 罗兰, 王晓雯, 刘凤霞, 等. 肉苁蓉总苷对三氯化铝致小鼠学习记忆障碍的保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(1): 33-36.
- [50] 王新源, 王晓雯, 王雪飞, 等. 肉苁蓉总苷对 D-半乳糖脑老化模型小鼠海马超微结构的影响 [J]. 中国行为医学科学, 2005(11): 966-967.
- [51] 齐晓岚, 顾然, 郝小燕, 等. 肉苁蓉对抗 β -淀粉样肽神经细胞的毒性作用研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(6): 440-442.
- [52] Choi J G, Moon M, Jeong H U, *et al.* *Cistanches Herba* enhances learning and memory by inducing nerve growth factor [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 216(2): 652-658.
- [53] 田枫, 张阔, 康爱君, 等. 松果菊苷改善 SAM-P/8 小鼠学习记忆能力作用机制初探 [J]. 实验动物科学与管理, 2006(2): 14-15.
- [54] Wang H Q, Xu Y X, Yan J, *et al.* Acteoside protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against β -amyloid-induced cell injury [J]. *Brain Res*, 2009, 1283: 139-147.
- [55] Deng M, Zhao J Y, Ju X D, *et al.* Protective effect of tubuloside B on TNF α -induced apoptosis in neuronal cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(10): 1276-1284.
- [56] Deng M, Zhao J Y, Tu P F, *et al.* Echinacoside rescues the SHSY5Y neuronal cells from TNF α -induced apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 505(1/2/3): 11-18.
- [57] 王晴. 肉苁蓉总苷胶囊治疗阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 海峡药学, 2009, 21(3): 103-104.
- [58] Zeng K W, Wang J K, Wang L C, *et al.* Small molecule induces mitochondrial fusion for neuroprotection via targeting CK2 without affecting its conventional kinase activity [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 71.
- [59] 2022 年度中医药十大学术进展 [J]. 江苏中医药, 2023, 55(4): 9-10.
- [60] 苏胜, 王亚楼. 抗帕金森病药物的研究进展 [J]. 中国药物应用与监测, 2005, 2(4): 26-30.
- [61] Geng X C, Tian X F, Tu P F, *et al.* Neuroprotective effects of echinacoside in the mouse MPTP model of Parkinson's disease [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 564(1/2/3): 66-74.
- [62] Zhao Q, Gao J P, Li W W, *et al.* Neurotrophic and neurorescue effects of echinacoside in the subacute MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2010, 1346: 224-236.
- [63] 赵磊, 蒲小平. 类叶升麻苷对 MPTP 所致帕金森病小

- 鼠模型的神经保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(1): 42-46.
- [64] Pu X P, Song Z H, Li Y Y, *et al.* Acteoside from *Cistanche salsa* inhibits apoptosis by 1-methyl-4-phenylpyridinium ion in cerebellar granule neurons [J]. *Planta Med*, 2003, 69(1): 65-66.
- [65] 蒲小平, 李晓蓉, 李慧浓, 等. 肉苁蓉成分 campneoside II 对神经毒素 MPP⁺诱发细胞凋亡的保护作用 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2001, 33(3): 217-220.
- [66] Sheng G Q, Pu X P, Lei L, *et al.* Tubuloside B from *Cistanche salsa* rescues the PC12 neuronal cells from 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced apoptosis and oxidative stress [J]. *Planta Med*, 2002, 68(11): 966-970.
- [67] 高燕, 蒲小平. 类叶升麻苷抗鱼藤酮致 SH-SY5Y 细胞损伤机制的研究 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(2): 161-165.
- [68] 邓敏, 鞠晓东, 樊东升, 等. 毛蕊花苷对 MPP⁺诱导的 SHSY5Y 细胞凋亡的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(10): 1297-1302.
- [69] 魏珍珍. 肉苁蓉苯乙醇苷对大、小鼠围绝经期模型的影响 [D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [70] Wang D F, Wang H Z, Gu L. The antidepressant and cognitive improvement activities of the traditional Chinese herb *Cistanche* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 3925903.
- [71] Fan L, Peng Y, Wang J W, *et al.* Total glycosides from stems of *Cistanche tubulosa* alleviate depression-like behaviors: Bidirectional interaction of the phytochemicals and gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153471.
- [72] Cai L, Li R, Tang W J, *et al.* Antidepressant-like effect of geniposide on chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats by regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(8): 1332-1341.
- [73] 李瑒. 基于胃肠道代谢和“肠-脑”轴管花肉苁蓉抗抑郁物质基础及机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [74] Li Y, Peng Y, Ma P, *et al.* Antidepressant-like effects of *Cistanche tubulosa* extract on chronic unpredictable stress rats through restoration of gut microbiota homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 967.
- [75] Li T M, Huang H C, Su C M, *et al.* *Cistanche deserticola* extract increases bone formation in osteoblasts [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(6): 897-907.
- [76] 曾建春, 樊粤光, 刘建仁, 等. 肉苁蓉含药血清诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的实验研究 [J]. 中国骨伤, 2010, 23(8): 606-608.
- [77] Wang F J, Tu P F, Zeng K W, *et al.* Total glycosides and polysaccharides of *Cistanche deserticola* prevent osteoporosis by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway in SAMP6 mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113899.
- [78] Li F, Yang X L, Yang Y N, *et al.* Antiosteoporotic activity of echinacoside in ovariectomized rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(6): 549-557.
- [79] Li F, Yang Y N, Zhu P P, *et al.* Echinacoside promotes bone regeneration by increasing OPG/RANKL ratio in MC3T3-E1 cells [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1443-1450.
- [80] 杨宏新, 侯金凤, 杨勇, 等. 肉苁蓉对负荷运动小鼠肝脏 NOS3 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2008, 15(5): 344-346.
- [81] Cai R L, Yang M H, Shi Y, *et al.* Antifatigue activity of phenylethanoid-rich extract from *Cistanche deserticola* [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(2): 313-315.
- [82] 韩丽春, 侯金凤, 纪志华. 肉苁蓉对小鼠血清肌酸激酶和骨骼肌超微结构的影响 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(12): 743-745.
- [83] 徐文豪, 邱声祥, 沈连忠, 等. 肉苁蓉和盐生肉苁蓉化学成分和药理作用的比较 [J]. 中草药, 1995, 26(3): 143-146.
- [84] 赵锡安, 阎晓红, 侯金凤, 等. 肉苁蓉对负荷运动小鼠肝脏保护作用的探讨 [J]. 内蒙古大学学报: 自然科学版, 2007, 38(3): 311-315.
- [85] 王富江, 屠鹏飞, 曾克武, 等. 荒漠肉苁蓉总苷对酒精性肝损伤小鼠的保护作用研究 [J]. 药学学报, 2021, 56(9): 2528-2535.
- [86] Yuan S, Gao P, Lei J, *et al.* Multi-omics analysis reveals the mechanism of *Cistanche deserticola* against alcoholic liver disease via bile salt hydrolase and SCD1 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 355: 120626.
- [87] 罗慧英, 刘渊, 杨焕. 肉苁蓉总苷对原代培养小鼠肝细胞酒精损伤保护作用研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(8): 856-861.
- [88] Houghton P J, Hikino H. Anti-hepatotoxic activity of extracts and constituents of *Buddleja* species [J]. *Planta Med*, 1989, 55(2): 123-126.
- [89] Wu Y, Li L, Wen T, *et al.* Protective effects of echinacoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Toxicology*, 2007, 232(1/2): 50-56.
- [90] Yuan S, Liu Y H, Gao P, *et al.* *Lactobacillus reuteri* targets farnesoid X receptor-dependent bile acid homeostasis to ameliorate alcoholic liver disease [J]. *ISME J*, 2026, 20(1): wrag153.
- [91] Zhao J, Liu T, Ma L, *et al.* Protective effect of acteoside on immunological liver injury induced by *Bacillus Calmette-Guerin* plus lipopolysaccharide [J]. *Planta Med*, 2009,

- 75(14): 1463-1469.
- [92] Xiong Q, Hase K, Tezuka Y, *et al.* Hepatoprotective activity of phenylethanoids from *Cistanche deserticola* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(2): 120-125.
- [93] Pan Y N, Morikawa T, Ninomiya K, *et al.* Bioactive constituents from Chinese natural medicines. XXXVI. Four new acylated phenylethanoid oligoglycosides, kankanosides J1, J2, K1, and K2, from stems of *Cistanche tubulosa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(4): 575-578.
- [94] 张百舜, 鲁学书, 张润珍, 等. 肉苁蓉的通便作用 [J]. 中药材, 1992, 15(7): 33-35.
- [95] 张勇, 吴焕, 王顺年, 等. 肉苁蓉类药材及其炮制品通便作用的比较研究 [J]. 中成药, 1993, 15(5): 20-21.
- [96] 屠鹏飞, 楼之岑, 李顺成, 等. 肉苁蓉类润肠通便药效比较 [J]. 天然产物研究与开发, 1999, 11(1): 48-51.
- [97] 张洪泉, 李媛, 宋媛媛. 肉苁蓉多糖对衰老小鼠免疫细胞和端粒酶活性的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(14): 1081-1083.
- [98] 张洪泉, 翁晓静, 陈莉莉, 等. 管花肉苁蓉麦角甾苷对衰老小鼠端粒酶活性和免疫功能的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2008, 22(4): 270-273.
- [99] 王翔岩, 齐云, 蔡润兰, 等. 肉苁蓉多糖的促淋巴细胞增殖作用 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(6): 424-427.
- [100] 曾群力, 郑一凡, 吕志良. 肉苁蓉多糖的免疫活性作用及机制 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2002, 31(4): 284-287.
- [101] 商小英, 王晓雯, 王雪飞, 等. 肉苁蓉总苷对 ^{60}Co γ 射线损伤小鼠免疫功能的防护作用 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 139-142.
- [102] 孙云, 王德俊, 祝瑾, 等. 肉苁蓉多糖对衰老小鼠肺蛋白含量与抗氧化功能关系的影响 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(1): 101-103.
- [103] 滕立平, 慕龙, 罗锋, 等. 管花肉苁蓉粗多糖提取方法及其清除二苯代苦味酰基自由基的效果 [J]. 贵州农业科学, 2011, 39(1): 66-68.
- [104] Sui Z F, Gu T M, Liu B, *et al.* Water-soluble carbohydrate compound from the bodies of *Herba Cistanches*: Isolation and its scavenging effect on free radical in skin [J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 85(1): 75-79.
- [105] Xiong Q, Kadota S, Tani T, *et al.* Antioxidative effects of phenylethanoids from *Cistanche deserticola* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(12): 1580-1585.
- [106] 杨建华, 胡君萍, 热娜·卡斯木, 等. 肉苁蓉属植物中六种苯乙醇苷类化合物抗氧化活性的构效关系研究 [J]. 中药材, 2009, 32(7): 1067-1069.
- [107] 薛德钧, 章明, 吴小红, 等. 肉苁蓉抗衰老活性成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(11): 687-688.
- [108] 玄国东, 刘春泉. 肉苁蓉苯乙醇苷对 *D*-半乳糖致衰老模型小鼠的抗衰老作用研究 [J]. 中药材, 2008, 31(9): 1385-1388.
- [109] Lin L W, Hsieh M T, Tsai F H, *et al.* Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity caused by *Cistanche deserticola* in rodents [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 83(3): 177-182.
- [110] Jia Y M, Guan Q N, Jiang Y, *et al.* Amelioration of dextran sulphate sodium-induced colitis in mice by echinacoside-enriched extract of *Cistanche tubulosa* [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(1): 110-119.
- [111] Xiong Q B, Tezuka Y, Kaneko T, *et al.* Inhibition of nitric oxide by phenylethanoids in activated macrophages [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 400(1): 137-144.
- [112] 谭德远, 郭泉水, 王春玲. 我国肉苁蓉资源状况及开发利用研究 [J]. 林业资源管理, 2004(2): 29-32.
- [113] 中国科学院植物研究所. 中国高等植物科属检索表 [M]. 北京: 科学出版社, 1979: 401-402.
- [114] 李婷, 许霞, 常安琪, 等. 利用在线加压溶剂提取-超高效液相色谱-离子阱-飞行时间-质谱法直接分析中药草苁蓉的化学成分组 [J]. 色谱, 2020, 38(5): 554-563.
- [115] 张珂, 龚兴成, 曹丽波, 等. 3 种列当属药用植物化学成分比较分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3175-3182.
- [116] Huang W Q, Yan Y R, Tian W S, *et al.* Complete pathway elucidation of echinacoside in *Cistanche tubulosa* and *de novo* biosynthesis of phenylethanoid glycosides [J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 882.
- [117] Song Q Q, Li J, Huo H X, *et al.* Retention time and optimal collision energy advance structural annotation relied on LC-MS/MS: An application in metabolite identification of an antidementia agent namely echinacoside [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(23): 15040-15048.
- [118] Jia C Q, Shi H M, Jin W, *et al.* Metabolism of echinacoside, a good antioxidant, in rats: Isolation and identification of its biliary metabolites [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37(2): 431-438.
- [119] Zhang K, Li T, Gong X C, *et al.* Online energy-resolved MS boosts the potential of LC-MS towards metabolite characterization of salidroside and tyrosol [J]. *Anal Methods*, 2020, 12(42): 5120-5127.
- [120] Song Y L, Song Q Q, Li J, *et al.* An integrated strategy to quantitatively differentiate chemome between *Cistanche deserticola* and *C. tubulosa* using high performance liquid chromatography-hybrid triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1429: 238-247.
- [121] 李庆云. 地黄饮子及其拆方配伍对脑缺血再灌注损伤

- 脑保护作用机理的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2007.
- [122] Chang H, Ji Z P, Sun Q Y, *et al.* Dihuang Yinzi ameliorates post-stroke depression through Miro1 ubiquitination-dependent mitophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 364: 121538.
- [123] 苏志伟. 济川煎及拆方对小鼠肠蠕动影响的实验研究 [J]. 海峡药学, 2015, 27(9): 25-27.
- [124] 韦红杏, 丘琴, 覃芳芳, 等. 济川煎化学成分、药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(8): 137-144.
- [125] 高祖, 傅丽雯, 王嘉昀, 等. 经典名方济川煎化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(11): 100-105.
- [126] 陈海燕, 随家宁, 李芳婵, 等. 壮药调理补虚方质量标志物初步预测: 基于质量标志物“五原则” [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(11): 216-225.
- [127] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-Marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [128] 马志国, 谭咏欣. 酒蒸不同时间肉苁蓉中 6 种苯乙醇苷类成分的变化 [J]. 中成药, 2011, 33(11): 1951-1954.
- [129] 张淑运, 巢志茂, 陈妙华. 肉苁蓉炮制前后甜菜碱的含量测定 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(7): 409-410.
- [130] 王旭星, 文佳, 张英, 等. 肉苁蓉酒炖前后成分及药效比较研究 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 5905-5914.
- [131] 颜昱. 中药肉苁蓉化学成分及体内成分分析 [D]. 北京: 中央民族大学, 2018.
- [132] 王淑凡. 基于谱效技术探讨管花肉苁蓉炮制品补肾阳作用机制研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2025.
- [133] 钱浩, 喻芳君, 耿宗成, 等. 不同季节采收的肉苁蓉中 4 种苯乙醇苷的含量比较研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(11): 1971-1976.
- [134] 赵法法, 郭晔红, 高培文, 等. 基于 UPLC-QQQ-MS/MS 测定不同产地 2 种寄主肉苁蓉 10 种苯乙醇苷成分 [J]. 亚热带植物科学, 2024, 53(5): 399-407.
- [135] 裴媛媛, 焦慧平, 高晨阳, 等. 基于 $^1\text{H-NMR}$ 技术结合多元统计学方法的不同产地荒漠肉苁蓉差异化学成分分析 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(7): 3760-3766.
- [136] Zou P P, Song Y L, Lei W, *et al.* Application of $^1\text{H NMR}$ -based metabolomics for discrimination of different parts and development of a new processing workflow for *Cistanche deserticola* [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(6): 647-656.
- [137] 马锦程, 王旭星, 李千, 等. 基于 UPLC 比较 2 种基原肉苁蓉生品及酒炖品 8 个化学成分含量变化 [J]. 中国现代中药, 2025, 27(6): 1040-1048.
- [138] 陈君然, 朱星宇, 崔瀚元, 等. 新疆肉苁蓉不同品种与部位间活性成分差异及抗氧化活性分析 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(21): 227-233.
- [139] 吕霞, 郭晔红, 高培文, 等. 基于 UPLC-QQQ-MS 和 PLS-DA 分析 2 种寄主鲜品肉苁蓉苯乙醇苷成分差异 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(9): 1463-1470.
- [140] 杨雯, 石妍. 采用 HPLC 法测定盐生肉苁蓉中苯乙醇苷类含量 [J]. 北方药学, 2022, 19(12): 4-8.
- [141] 梁渐崧, 薛翠丽, 吴孟华, 等. 肉苁蓉与沙苁蓉中 6 种苯乙醇苷类成分的 UPLC 含量测定及化学计量学评价 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(2): 226-235.
- [142] Jiang Y, Li S P, Wang Y T, *et al.* Differentiation of *Herba Cistanches* by fingerprint with high-performance liquid chromatography-diode array detection-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 2156-2162.
- [143] Li R Y, Zhao M B, Tu P F, *et al.* Simultaneous determination of five phenylethanoid glycosides in *Cistanches Herba* using quantitative analysis of multi-components by single marker [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2019, 28(8): 537-546.
- [144] 石子仪, 吴云, 朱月美, 等. HPLC-ELSD 测定肉苁蓉中甜菜碱 甘露醇 果糖 葡萄糖和蔗糖的含量 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(12): 1641-1646.
- [145] 赵津津, 石子仪, 王帅, 等. 四翅滨藜寄生的荒漠肉苁蓉质量分析 [J]. 中药材, 2023, 46(10): 2512-2518.

[责任编辑 赵慧亮]