

# 乌药化学成分及药理作用研究进展

杨文翠<sup>1,2</sup>, 于金倩<sup>2</sup>, 刘 双<sup>2</sup>, 王 凯<sup>1,2</sup>, 王 晓<sup>2\*</sup>

[1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 齐鲁工业大学 (山东省科学院) 山东省分析测试中心, 山东 济南 250014]

**摘要:** 乌药是樟科山胡椒属植物, 以干燥的块根入药, 最早记载于《日华子本草》, 在我国有悠久的药用历史。国内外学者从乌药中分离倍半萜类、生物碱类、挥发油类、环戊烯二酮类、苯类、黄酮类等类型, 其中倍半萜类、生物碱类、挥发油类为其主要活性成分。现代药理研究表明, 乌药具有抗炎镇痛、保肝、降血脂、抗肿瘤、抗氧化、治疗慢性肾病等生物活性。本文通过检索近十年来相关文献, 对国内外有关乌药中化学成分和药理研究作用研究进展进行总结, 以期对乌药的进一步研究和开发利用提供参考。

**关键词:** 乌药; 化学成分; 药理作用

**中图分类号:** R284.1; R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2023)07-2300-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.07.033

乌药为樟科山胡椒属植物乌药 *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm 的干燥块根, 其性味辛、温, 归肺、脾、肾、膀胱经<sup>[1]</sup>。《日华子本草》记载其“治一切气, 除一切冷, 霍乱及反胃吐食泻痢, 痈疖疥癩, 并解冷热, 其功不可悉载”<sup>[2]</sup>。2020 年版《中国药典》记载, 乌药在临床上常用于治疗寒凝气滞、胸腹胀痛、气逆喘急、膀胱虚冷、遗尿尿频、疝气疼痛、经期腹痛<sup>[3]</sup>。基于乌药具有行气止痛、温肾散寒的传统功效<sup>[4]</sup>, 国内外学者对其物质基础研究, 发现乌药的化学成分主要包括倍半萜类、生物碱类、挥发油类、黄酮类、苯类等。现代药理研究表明, 乌药具有抗肿瘤、保肝、抗高血脂等药理作用。本文对国内外有关乌药化学成分和药理作用的研究进行总结, 以期为更好地开发利用这一宝贵资源提供基础支撑。

## 1 化学成分

国内外学者对乌药的叶、茎、根等部位的化学成分进行了较为广泛的研究<sup>[5]</sup>, 发现乌药中的化学成分主要包括倍半萜类、生物碱类、挥发油类、环戊烯二酮类、苯类等, 其中倍半萜类、生物碱类、挥发油类为其主要成分, 占比约 70%<sup>[6]</sup>, 并具有显著的生物活性。环戊烯二酮类、苯类成分相对水平较低。2020 年版《中国药典》中规定以倍半萜类成分乌药醚内酯和生物碱类成分去甲异波尔定作为乌药水平测定的指标性成分<sup>[3]</sup>。

**1.1 倍半萜类** 倍半萜类是乌药的主要活性成分, 具有抗炎、抗肿瘤、抗高血脂等活性。乌药分离得到的倍半萜类化合物的类型主要包括桉叶烷型、乌药烷型、吉马烷型、愈创木烷型<sup>[7]</sup>, 通过 C-C 和 C-O-C 连接形成倍半萜二聚体

和倍半萜三聚体。目前已从乌药中分离得到 90 多个倍半萜类化合物, 部分乌药倍半萜类化合物见表 1, 化合物结构见图 1。

**1.2 生物碱类** 生物碱是乌药的活性成分, 相对水平约 0.3%<sup>[15]</sup>, 主要含有异喹啉类, 尤其是苄基异喹啉类最为常见, 其具有良好的抗结肠炎、抗关节炎、抗肿瘤等活性。目前已从乌药中分离得到 43 个生物碱类化合物, 部分乌药生物碱类化合物见表 2, 化合物结构见图 2。

**1.3 挥发油类** 挥发油是乌药主要有效成分之一, 具有消炎杀菌、祛痛止痒、降血压等多种药理作用。挥发油存在于乌药的根、茎、叶以及种子中, 主要以单萜、倍半萜的形式常见, 各部位挥发油化学成分有较大差异, 其中直根中含有较多的该类成分。目前已从乌药中分离得到 58 个挥发油类化合物, 部分挥发油类化合物见表 3。

**1.4 环戊烯二酮类** 环戊烯二酮类化合物发现了 2 种新骨架, 包括 3,5-dioxocyclopent-1-enecarboxylate 骨架 (**120**)、oxepine-2,5-dione 衍生物骨架 (**121~122**), 都具有良好的抗菌活性。目前已从乌药中分离得到 16 个环戊烯二酮类化合物, 部分乌药环戊烯二酮类化合物见表 4, 化合物结构见图 3。

**1.5 苯类** 乌药中苯类化合物研究的比较少, 目前已从乌药中分离得到 6 个苯类化合物, 部分乌药苯类化合物见表 5, 化合物结构见图 4。

**1.6 其他** 除了上述类型化合物, 国内外学者还从乌药中分离得到了蒽醌类、 $\gamma$ -丁醇类、木脂素、黄酮类化合物。乌药部分其他化合物见表 6, 化合物结构见图 5。

**收稿日期:** 2022-08-16

**基金项目:** 山东省重大科技创新工程项目 (2021CXGC010508); 济南市“高校 20 条”项目 (2020GXRC007)

**作者简介:** 杨文翠 (1998—), 女, 硕士生, 从事中药质量控制研究。Tel: (0531) 82605348, E-mail: yangwencuiiii@163.com

**\*通信作者:** 王 晓 (1971—), 男, 博士, 研究员, 从事中药质量控制研究。Tel: (0531) 82605304, E-mail: wangx@sdas.org

表 1 乌药中部分倍半萜类化合物

编号	名称	分子式	文献
1	linderin A	C <sub>34</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	[ 8 ]
2	linderin B	C <sub>34</sub> H <sub>42</sub> O <sub>6</sub>	[ 8 ]
3	乌药醇	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	[ 8-9 ]
4	乌药醚内酯	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	[ 8-9 ]
5	lindenyl acetate	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	[ 8 ]
6	异乌药内酯	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	[ 8-9 ]
7	bis( 2-methylheptyl ) phthalate	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	[ 8 ]
8	乌药内酯	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	[ 8-9 ]
9	linderanoid A	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub>	[ 10 ]
10	linderanoid B	C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub>	[ 10 ]
11	linderanoid C	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	[ 10 ]
12	linderanoid D	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	[ 10 ]
13	linderanoid E	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	[ 10 ]
14	linderanoid F	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>	[ 10 ]
15	linderanoid G	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>	[ 10 ]
16	linderanoid H	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	[ 10 ]
17	linderanoid I	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	[ 10 ]
18	linderanoid J	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>	[ 10 ]
19	linderanoid K	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	[ 10 ]
20	linderanoid L	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	[ 10 ]
21	linderanoid M	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	[ 10 ]
22	linderanoid N	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> O <sub>7</sub>	[ 10 ]
23	linderanoid O	C <sub>34</sub> H <sub>38</sub> O <sub>8</sub>	[ 10 ]
24	lindenaneolide F	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>	[ 10 ]
25	aggreganoid A	C <sub>46</sub> H <sub>52</sub> O <sub>7</sub>	[ 11 ]
26	aggreganoid B	C <sub>46</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub>	[ 11 ]
27	aggreganoid C	C <sub>33</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>	[ 11 ]
28	aggreganoid D	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>	[ 11 ]
29	aggreganoid E	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>	[ 11 ]
30	aggreganoid F	C <sub>31</sub> H <sub>36</sub> O <sub>5</sub>	[ 11 ]
31	linderalide A	C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> O <sub>7</sub>	[ 12 ]
32	linderalide B	C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> O <sub>6</sub>	[ 12 ]
33	linderalide C	C <sub>48</sub> H <sub>54</sub> O <sub>6</sub>	[ 12 ]
34	linderalide D	C <sub>49</sub> H <sub>58</sub> O <sub>7</sub>	[ 12 ]
35	linderolide U	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	[ 9 ]
36	dehydrolindestrenolide	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	[ 9 ]
37	linderaggregdin A	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>2</sub>	[ 13 ]
38	linderaggregdin B	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	[ 13 ]
39	linderaggregdin C	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	[ 13 ]
40	linderaggregdin D	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	[ 13 ]
41	linderaggrenolide A	C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> O <sub>8</sub>	[ 14 ]
42	linderaggrenolide B	C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> O <sub>8</sub>	[ 14 ]
43	linderaggrenolide C	C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> O <sub>8</sub>	[ 14 ]
44	linderaggrenolide D	C <sub>35</sub> H <sub>42</sub> O <sub>9</sub>	[ 14 ]
45	linderaggrenolide E	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> O <sub>9</sub>	[ 14 ]
46	linderaggrenolide F	C <sub>35</sub> H <sub>42</sub> O <sub>9</sub>	[ 14 ]
47	linderaggrenolide G	C <sub>35</sub> H <sub>42</sub> O <sub>9</sub>	[ 14 ]
48	linderaggrenolide H	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> ClO <sub>7</sub>	[ 14 ]
49	linderaggrenolide I	C <sub>30</sub> H <sub>37</sub> ClO <sub>7</sub>	[ 14 ]
50	linderaggrenolide J	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> O <sub>8</sub>	[ 14 ]
51	linderaggrenolide K	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> O <sub>9</sub>	[ 14 ]
52	linderaggrenolide L	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> O <sub>9</sub>	[ 14 ]
53	linderaggrenolide M	C <sub>34</sub> H <sub>40</sub> O <sub>9</sub>	[ 14 ]
54	linderaggrenolide N	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub>	[ 14 ]

表 2 乌药中部分生物碱类化合物

编号	名称	分子式	文献
55	( 1'S )-12'-hydroxyl-linderegatine	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	[ 16 ]
56	( 1S )-5'-O- <i>p</i> -hydroxybenzoyl norreticuline	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub>	[ 16 ]
57	( 1 <i>R</i> ,1' <i>R</i> )-11,11'-biscoclaurine	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	[ 16 ]
58	costaricine	C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	[ 16 ]
59	波尔定碱 2-甲醚	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
60	laurotetanine	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
61	actinodaphnine	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
62	异波尔定碱	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
63	laurolitsine	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
64	去甲基波尔定	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
65	波尔定碱	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
66	norjuziphine	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	[ 16 ]
67	reticuline	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
68	reticuline <i>N</i> -oxide	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	[ 16 ]
69	boldine <i>N</i> -oxide	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	[ 16 ]
70	<i>N</i> -methyllaurotetanine <i>N</i> -oxide	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	[ 16 ]
71	salutaridine <i>N</i> -oxide	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	[ 16 ]
72	linderegatine	C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	[ 16 ]
73	lindoldhamine	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	[ 16 ]
74	secolaurolitsine	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
75	secoboldine	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	[ 16 ]
76	linderine A	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	[ 17 ]
77	argemexirine	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	[ 17 ]
78	pallidine	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	[ 18 ]
79	norboldine	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	[ 18 ]
80	pronuciferine	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	[ 18 ]
81	linderaggrine B	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub>	[ 13 ]

表 3 乌药中部分挥发油类化合物

编号	名称	分子式	文献
82	α-侧柏烯	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	[ 19 ]
83	2-蒎烯	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	[ 19 ]
84	β-水芹烯	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	[ 19 ]
85	β-蒎烯	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	[ 19 ]
86	α-水芹烯	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	[ 19 ]
87	γ-蒎品烯	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	[ 19 ]
88	樟脑	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O	[ 19 ]
89	4-蒎品烯	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	[ 19 ]
90	( + )-冰片	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	[ 19 ]
91	α-松油醇	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	[ 19 ]
92	β-乙酸乙烯酯	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	[ 19 ]
93	乙酸冰片酯	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	[ 19 ]
94	β-紫罗兰醇	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O	[ 19 ]
95	α-萜澄茄烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 19 ]
96	β-榄香烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 19 ]
97	α-愈创木烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 19 ]
98	α-依兰烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 19 ]
99	古巴烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 19 ]
100	β-杜松烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 19 ]
101	乙酸桃金娘烯酯	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> O	[ 20 ]
102	α-衣兰油烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 20 ]
103	β-愈创木烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 20 ]
104	异十二烷环氧化物	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	[ 20 ]
105	雌激素	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	[ 20 ]
106	羊角拗醇	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	[ 20 ]
107	吉马酮	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O	[ 20 ]
108	依他菲汀	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	[ 20 ]
109	( <i>Z</i> )-β-檀香醇乙酸酯	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	[ 20 ]
110	1,3-二异丙基萘	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub>	[ 20 ]
111	19-去甲基-4-雄烯二醇	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	[ 20 ]
112	异炔诺酮	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	[ 20 ]
113	对甲基异丙基苯-7-醇	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O	[ 20 ]
114	镰叶芹醇	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O	[ 20 ]
115	白菖烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 20 ]
116	γ-古芸烯环氧化物	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	[ 20 ]
117	8-甲基-2-苯基-4,7-壬二烯-2-醇	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O	[ 20 ]
118	β-古巴烯	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	[ 20 ]
119	( + )-莰醇	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	[ 20 ]

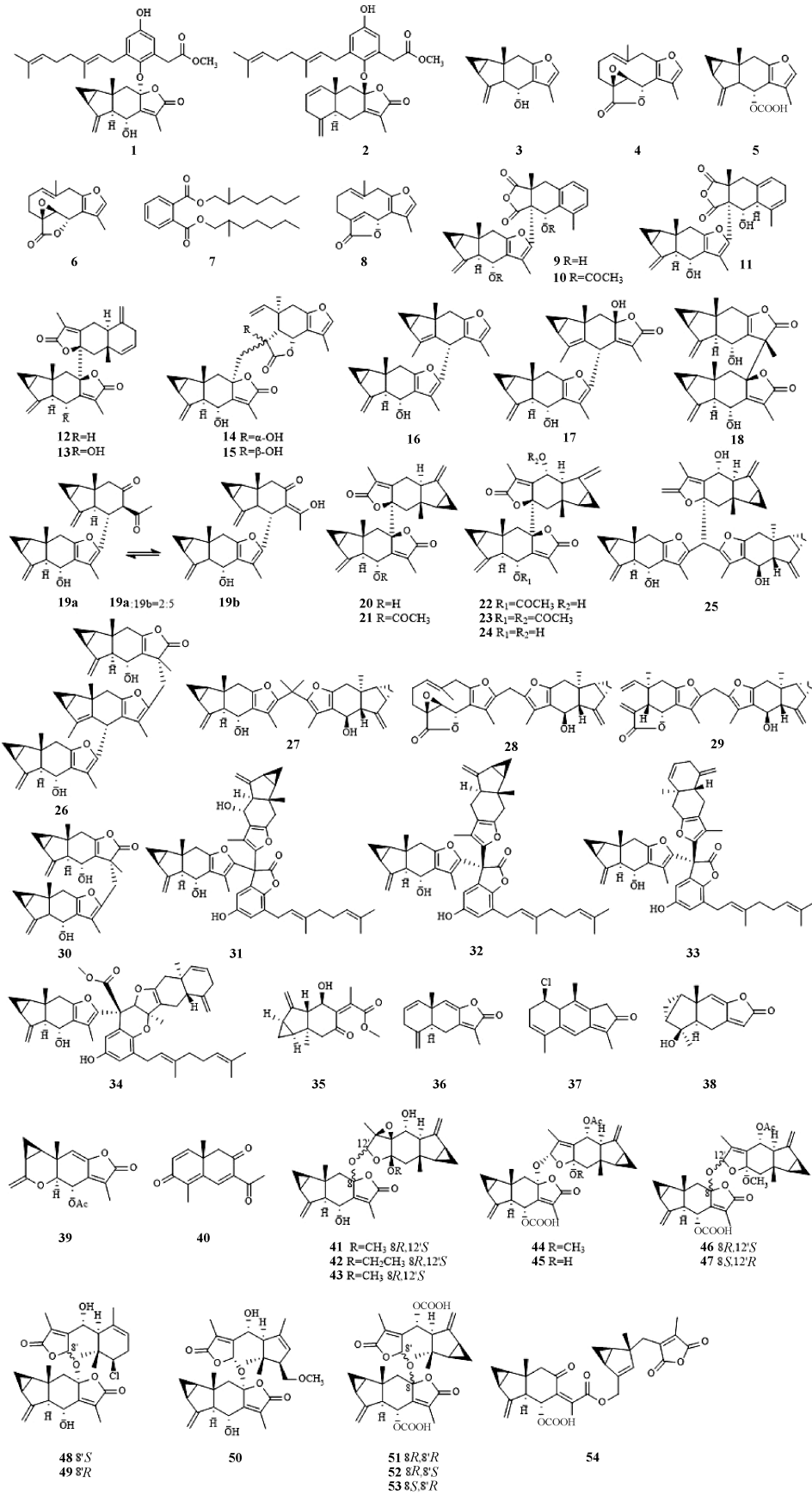


图 1 乌药中部分倍半萜类化合物结构式

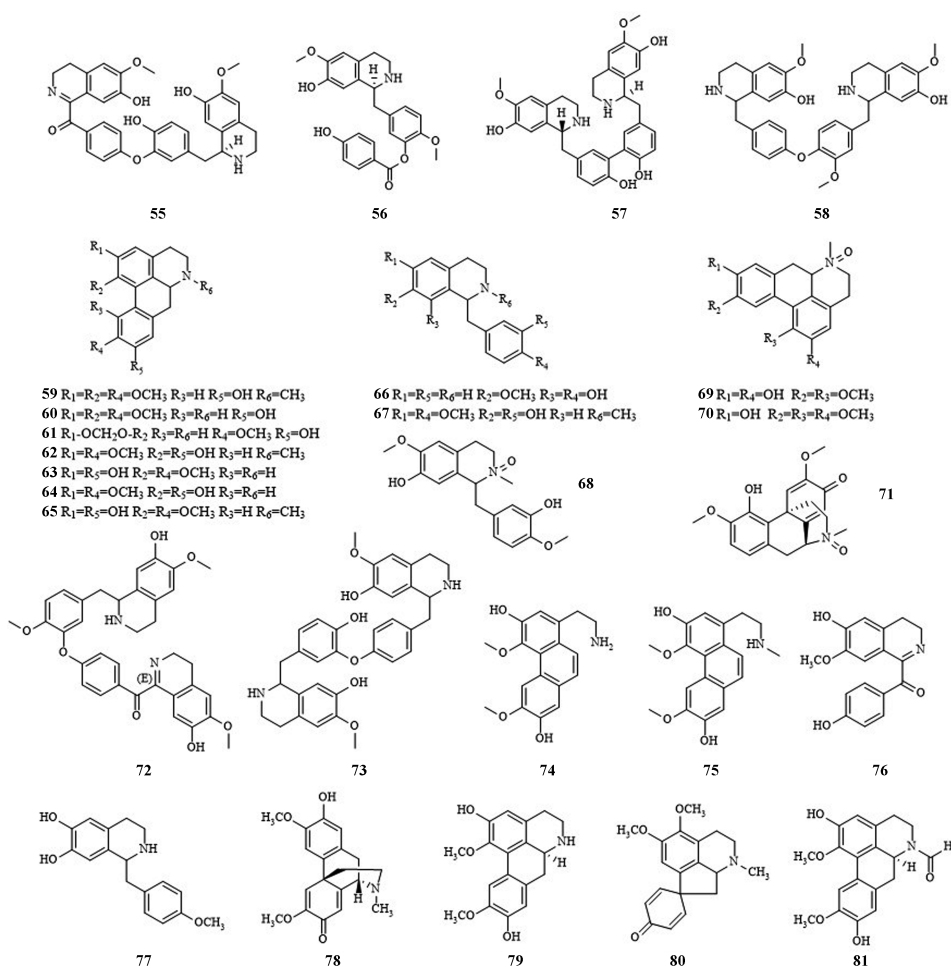


图 2 乌药中部分生物碱类化合物结构式

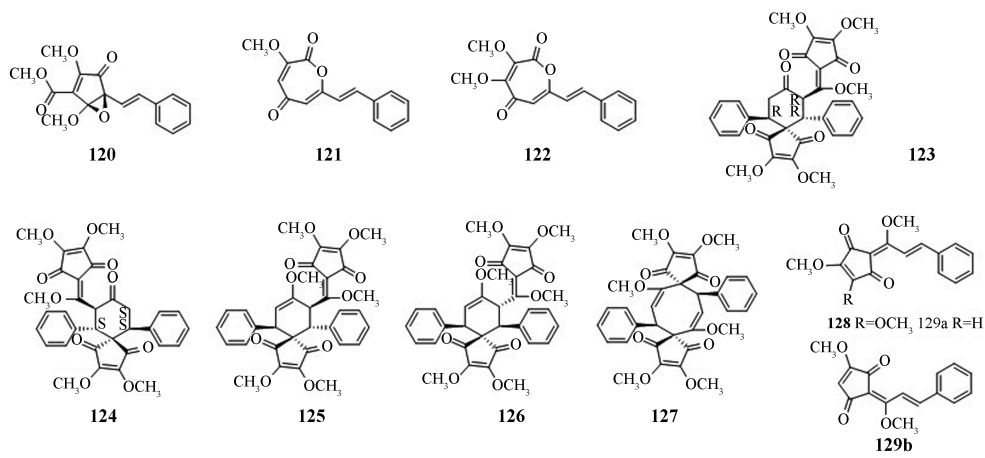


图 3 乌药中部分环戊烯二酮类化合物结构式

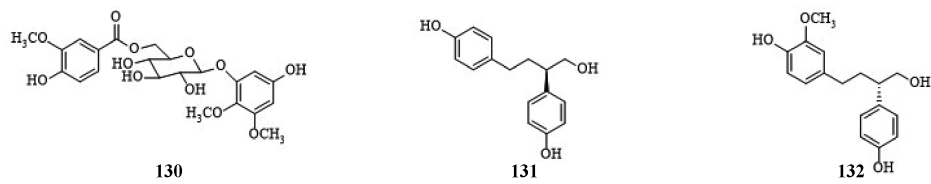


图 4 乌药中部分苯类化合物结构式

表 4 乌药中部分环戊烯二酮类化合物

编号	名称	分子式	文献
120	(±)-lindepentone A	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	[21]
121	lindoxepine A	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	[21]
122	lindoxepine B	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	[21]
123	(+)-demethoxy-epi-bi-linderone	C <sub>33</sub> H <sub>30</sub> O <sub>10</sub>	[21]
124	(-)-demethoxy-epi-bi-linderone	C <sub>33</sub> H <sub>30</sub> O <sub>10</sub>	[21]
125	epi-bi-linderone	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> O <sub>10</sub>	[21]
126	bi-linderone	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> O <sub>10</sub>	[21]
127	linderaspirone A	C <sub>34</sub> H <sub>32</sub> O <sub>10</sub>	[21]
128	methyllinderone	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	[21]
129	methyllucidone	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	[21]

表 5 乌药中部分苯类化合物

编号	名称	分子式	文献
130	6'-O-vanilloyl-5-hydroxy-2,3-dimethoxyphenol 1-O-β-D-glucopyranoside	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	[13]
131	linderagatin A	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	[22]
132	linderagatin B	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	[22]

表 6 乌药中部分其他化合物

编号	名称	分子式	文献
133	1,3,6-trihydroxy-7-methyl-9,10-anthracenedione	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	[23]
134	(+)-(2Z,3R,4S)-2-(dodec-11-ynylidene)-3-hydroxy-4-methylbutanolide	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub>	[23]
135	9,9'-dihydroxy-3,4-methylenedioxy-3'-methoxy[7-O-4',8-5']neolignan	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	[23]
136	槲皮素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	[24]
137	槲皮素-3-O-β-D-木糖苷	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	[24]
138	山柰酚	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	[24]

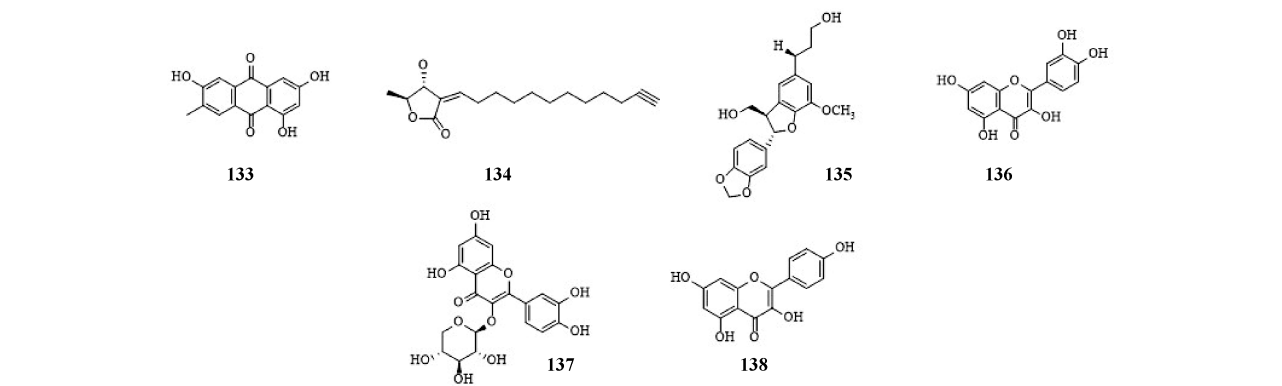


图 5 乌药中部分其他化合物结构式

2. 1 抗炎镇痛

2. 1. 1 抗结肠炎 Lai 等<sup>[31]</sup>发现,乌药水提取物可以降低 IL-17A、TNF-α、IL-6 和其他细胞因子水平,通过调节 IL-6/STAT3 信号转导,调节辅助性 Th 细胞和调节性 T 细胞,有效减轻溃疡性结肠炎。赖慧敏等<sup>[32]</sup>进一步研究发现,经天台乌药醇提取物治疗后的溃疡性结肠炎大鼠外周血中 Treg 占辅助性 T 细胞比例升高,血清 IL-6 水平降低,低、中剂量组大鼠血清 TNF-α 水平及结肠组织 MPO 活性降低,具有良好的抗溃疡性结肠炎活性。另外,Lv 等<sup>[33]</sup>证实炎症性肠炎与 NLRP3 炎症小体的过度激活之间的相关性,从乌药中提取得到的去甲异波尔多定通过调节 AhR/Nrf2/ROS 信号通路抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而改善 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎。

2 药理作用

乌药具有行气止痛、温肾散寒的传统功效,现代药理学研究表明,乌药不仅具有抗炎镇痛、抗肿瘤、抗氧化等活性,还在血糖和血脂等方面有调节作用,对肾脏、肝脏等具有保护作用。目前在临床应用的研究中,常用天台乌药散治疗慢性前列腺炎<sup>[25]</sup>、慢性附睾炎<sup>[26]</sup>、女性压力性尿失禁<sup>[27]</sup>等,百合乌药汤治疗慢性肝损伤<sup>[28]</sup>、浅表性胃炎<sup>[29]</sup>、胃溃疡<sup>[30]</sup>等。由此可知,乌药具有显著的临床功效,可用于慢性前列腺炎、慢性附睾炎、胃炎等炎症疾病的新药开发。

2. 1. 2 抗关节炎 Tong 等<sup>[34]</sup>建立小鼠胶原诱导的关节炎模型,研究从乌药中提取得到的去甲异波尔多定对关节炎大鼠的保护作用,结果显示,去甲异波尔多定能升高关节炎大鼠肠道和关节中 Foxp3 mRNA 表达,增加关节炎大鼠关节 α4β7-Foxp3<sup>+</sup>的数量,推测肠道可能是去甲异波尔多定的主要作用部位。去甲异波尔多定通过调节肠道淋巴细胞中 Th17 和 Treg 细胞之间的平衡,发挥抗关节炎的作用。Wei 等<sup>[35]</sup>发现,从乌药提取得到的去甲异波尔多定可以减少关节炎大鼠关节中破骨细胞的数量,改善骨侵蚀,同时升高 CYP1A1 表达和降低大鼠滑膜中 VEGF mRNA 表达,通过激活 AhR 通路和抑制 NF-κB 和 HIF 途径,减弱破骨细胞分化和骨侵蚀。Duan 等<sup>[36]</sup>发现,口服去甲异波尔多定能降低佐剂性关节炎大鼠的足肿胀和关节炎指数评分,其机制与佐剂性关节



炎大鼠 P-gp 表达降低有关。P-gp 表达受损可能导致去甲异波尔定暴露量增加,从而提高去甲异波尔定在佐剂性关节炎大鼠体内的生物利用度和治疗效果。

2.1.3 其他 Gao 等<sup>[37]</sup>进一步研究发现,与特异性皮炎小鼠比较,去甲异波尔定处理的小鼠耳中 *INF-γ*、*TNF-α*、*IL-4*、*IL-6* mRNA 表达分别降低了 78.4%、77.8%、72.3%、73.9%,去甲异波尔定能抑制 T 细胞中 NFAT 的激活,从而减轻特异性皮炎小鼠的炎症反应。

除此之外,乌药还有镇痛的作用。Peng 等<sup>[38]</sup>通过建立斑马鱼模型发现乌药块根、乌药主根、乌药叶均有镇痛作用,且随着浓度的增加,镇痛效果明显改善,各活性部位镇痛效果总体排名依次为乌药块根>乌药主根>乌药叶,发现乌药的镇痛作用与异喹啉类生物碱化合物有关。

2.2 保肝 Wang 等<sup>[39]</sup>发现,乌药叶水提物通过升高胆固醇-7-α 羟化酶 (CYP7A1) 和 ATP 结合盒转运体 AI (ABCA1) 表达,降低 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 活性,治疗调节正常和高胆固醇症小鼠的血脂和肝功能紊乱,降低肝脏血糖水平。Wang 等<sup>[40]</sup>报道,乌药提取物能够改善急性酒精性肝损伤大鼠的组织病理状态,降低血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 活性和胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、甲烷二羧酸醛 (MDA) 水平,以及肝组织 MDA 和炎症介质 (TNF-α、IL-1β) 水平,从而达到对肝的保护作用。

Lou 等<sup>[41]</sup>发现,乌药乙醇提取物能抑制 TLR4 的过度表达,促进肠组织中 claudin-1 蛋白表达,改善酒精性肝病大鼠的微生物群落失调,抑制炎症反应,减轻肝损伤。徐婵娣等<sup>[42]</sup>进一步研究发现,乌药可通过提高大鼠肠道菌群的物种多样性,增加细菌群落稳定性,对酒精性肝损伤大鼠肠道微生物具有一定的调节作用。

2.3 降血脂 刘慧芳等<sup>[43]</sup>发现乌药醇提物对高脂饮食诱导的高脂血症具有改善作用,能减轻肝脏脂质沉积,减少炎性细胞浸润,该作用可能与调节胆固醇逆转运,促进胆固醇向肝脏内转运及向胆汁酸的转化,以及胆固醇和胆汁酸的肠道排泄有关。Jiang 等<sup>[44]</sup>进一步通过 16s rDNA 测序和 Western Blot 检测发现,与模型对照组比较,乌药醇提物能有效降低血清 TC、TG、低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平,还可以通过降低 ALT、AST 活性减轻肝损伤。而且乌药醇提物通过促进法尼酯衍生物 X 受体 (FXR)、顶端钠依赖性胆汁酸转运体 (ASBT)、有机溶质转运体 α (OST-α)、CYP7A1 表达来增加胆汁酸重吸收并促进粪便排泄,从而恢复高血脂症引起的胆汁酸代谢异常。

另外,陈建国等<sup>[45]</sup>发现,与模型对照组比较,乌药叶水提物具有降低高脂饮食大鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平的作用,能拮抗高脂饮食大鼠 HDL-C/LDL-C、HDL-C/TC 比值降低,还能减轻肝细胞肿胀,变性等病变程度。韩月丹等<sup>[46]</sup>发现,乌药叶水提物治疗后的高脂血症模型大鼠肝细胞排列较为整齐,炎症细胞浸润减轻,肝细胞内小脂滴数量减少,细胞空泡化得到改善。

综上所述,乌药根醇提物和乌药叶水提物均有降血脂作用,乌药根醇提物的降脂作用更明显。

2.4 抗肿瘤 晏润纬等<sup>[47]</sup>发现,乌药挥发油对人食道癌细胞、人结肠癌细胞、人乳腺癌细胞、人前列腺癌细胞、人胃癌细胞、人胰腺癌细胞、人骨肉瘤的增殖均有抑制作用,与阳性对照药顺铂比较,乌药挥发油对人食道癌细胞和人胃癌细胞增殖的抑制作用尤为明显,IC<sub>50</sub> 值均为 24.8 μg/mL。Hwang 等<sup>[48]</sup>发现,乌药中提取得到的 isolinderalactone 能够抑制 B 细胞淋巴瘤 2、survivin、X-连锁凋亡抑制蛋白表达,增加对 PARP、DNA 损伤,并且在体内外均能增加 U-87 多形性胶质母细胞瘤的凋亡,从未抑制肿瘤的生长。Rajina 等<sup>[49]</sup>发现,乌药中提取得到的 isolinderalactone 能够诱导卵巢癌细胞的死亡和线粒体超氧化物的产生,降低活性氧的产生,并抑制转录激活因子 3 (STAT3) 的丝氨酸 727、酪氨酸 705 的磷酸化,同时还能降低 STAT3 调控基因和超氧化物歧化酶 2 的活性。

2.5 其他 乌药还具有抗氧化、治疗慢性肾病、降血糖等药理作用。Han 等<sup>[50]</sup>通过 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 在人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 建立氧化应激模型,结果显示,乌药提取得到的槲皮素-3-O-α-L-鼠李糖苷可保护这些细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱发的损伤,升高细胞培养液中抗氧化酶、SOD、谷胱甘肽 (GSH) 活性。Cai 等<sup>[51]</sup>发现,乌药提取物 (水提物、醇提物) 能够介导硫酸吡啶基诱导的 HK-2 细胞中 Smad2、Smad3、Smad7、TGF-β 表达,减轻腺嘌呤诱导的慢性肾病,并且发现乌药醇提物对慢性肾病的抑制效果强于乌药水提物。Yang 等<sup>[52]</sup>通过尿动力实验发现,乌药提取物治疗能够改善糖尿病膀胱功能障碍小鼠的尿动力排尿,降低最大膀胱容量、残余容量和膀胱顺应性,增加排尿效率和排尿量。此外,乌药提取物治疗后的糖尿病小鼠 M3 受体和 TRPV1 基因表达升高。

### 3 结语

乌药作为我国传统中药,有悠久的药用历史。国内外学者目前从乌药中分离得到倍半萜类、生物碱类、挥发油类、环戊烯二酮类、苯类等化学成分,具有抗炎镇痛、保肝、降血脂、抗肿瘤等药理作用。然而国内外对乌药的研究多集中于抗炎、抗肿瘤的生物活性,其他药理作用研究较少。例如乌药的传统作用为理气止痛,而镇痛作用尚未深入研究。化学成分和生物活性研究主要集中于乌药的根,对乌药的其他药用部位研究较少。目前对乌药的药理作用大部分着重于体外实验,体内实验研究欠缺,作用机制研究不深入。对单体成分而言,乌药的研究着重于倍半萜类、生物碱类成分的药理活性,对于环戊二烯类、挥发油类等其他成分研究相对较少。因此,对于乌药的药理作用应结合体内实验和体外实验,加深对作用机制的研究,加强对其他单体化合物的研究,为乌药的综合开发利用奠定基础。

### 参考文献:

[1] 李士敏,孙崇鲁,周根,等.不同形态乌药根的特征图

谱比较及多成分含量测定[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(20): 2548-2553.

[ 2 ] 袁代昌, 袁 玲, 袁盼盼, 等. 乌药的本草考证[J]. 山西中医, 2021, 37(7): 55-58.

[ 3 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 79-80.

[ 4 ] 杨建宇, 祝庆明, 李 杨, 等. 中国地道药材研究近况系列 (20) 地道药材台乌药的研究近况[J]. 光明中医, 2020, 35(16): 2596-2599.

[ 5 ] 杨旭峰. 乌药活性成分对 KK-ay 糖尿病小鼠膀胱病变作用的初步研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[ 6 ] 陈 惠. 乌药化学成分及抗肿瘤活性研究[D]. 成都: 西南交通大学, 2015.

[ 7 ] 邢梦雨, 田崇梅, 夏道宗. 乌药化学成分及药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29 ( 12 ): 2147-2151.

[ 8 ] Wen S S, Wang Y, Xu J P, *et al.* Two new sesquiterpenoid lactone derivatives from *Lindera aggregata*[J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(21): 5407-5415.

[ 9 ] Yang H J, Kwon E B, Li W. Linderolide U, a new sesquiterpene from *Lindera aggregata* root[J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(7): 1914-1918.

[10] Liu X, Fu J, Shen R S, *et al.* Linderanoids A-O, dimeric sesquiterpenoids from the roots of *Lindera aggregate* (Sims) Kosterm[J]. *Phytochemistry*, 2021, 191: 112924.

[11] Liu X, Yang J, Fu J, *et al.* Aggreganoids A-F, carbon-bridged sesquiterpenoid dimers and trimers from *Lindera aggregata*[J]. *Org Lett*, 2019, 21(14): 5753-5756.

[12] Liu X, Yang J, Yao X J, *et al.* Linderalides A-D, disesquiterpenoid-geranylbenzofuranone conjugates from *Lindera aggregata*[J]. *J Org Chem*, 2019, 84(12): 8242-8247.

[13] Kuo P C, Wu Y H, Hung H Y, *et al.* Anti-inflammatory principles from *Lindera aggregata*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(13): 127224.

[14] Liu X, Fu J, Yang J, *et al.* Linderaggrenolides A-N, oxygen-conjugated sesquiterpenoid dimers from the roots of *Lindera aggregata*[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(8): 5898-5909.

[15] 张 剑, 刘冰晶, 李 超, 等. 紫外分光光度法测定乌药中总生物碱含量[J]. 江苏农业科学, 2014, 42 ( 3 ): 266-267.

[16] Yang J J, Chen Y, Guo M L, *et al.* Chemical constituents from the roots of *Lindera aggregata* and their biological activities [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(2): 441-447.

[17] 段绪红, 张学文, 何 培, 等. 乌药中 1 个新的苜基异喹啉生物碱[J]. 中药材, 2021, 44(1): 76-78.

[18] 赵 琳. 乌药中挥发油及生物碱成分的分离分析方法研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2018.

[19] 江康丽, 康显杰, 吴 瑶, 等. 通过 GC-MS 比较不同产地加工方法对乌药中挥发油的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3760-3763.

[20] 赵金凯, 康显杰, 应泽茜, 等. 通过 GC-MS 比较乌药直根与块根中挥发油化学组成[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35 ( 1 ): 408-410.

[21] Chen L, Liu B, Deng J J, *et al.* *Lindera* cyclopentenenedione intermediates from the roots of *Lindera aggregata*[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(32): 17898-17904.

[22] Ma G H, Lin C W, Hung H Y, *et al.* New benzenoids from the roots of *Lindera aggregata*[J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(12): 2131-2133.

[23] Wei G Q, Chen H, Nie F Y, *et al.* 1, 3, 6-trihydroxy-7-methyl-9, 10-anthracenedione isolated from genus *Lindera* with anti-cancer activity[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(11): 1604-1607.

[24] 孙崇鲁, 俞松林, 李士敏, 等. 乌药叶化学成分的研究 [J]. 中成药, 2022, 44(2): 464-469.

[25] 梅雪峰, 陈 岚, 曾文彤, 等. 张蜀武教授治疗慢性前列腺炎用药经验及病案举隅[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(59): 296; 299.

[26] 孔德军. 天台乌药散联合针刺治疗寒湿凝滞型慢性附睾炎 38 例[J]. 现代中医药, 2019, 39(1): 68-69; 91.

[27] 张春梅. 天台乌药散加减治疗女性压力性尿失禁的临床研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(30): 131-133; 142.

[28] Chen Y J, Li R F, Hu N, *et al.* Baihe Wuyao decoction ameliorates CCl<sub>4</sub>-induced chronic liver injury and liver fibrosis in mice through blocking TGF-β1/Smad2/3 signaling, anti-inflammation and anti-oxidation effects[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 113227.

[29] 孙有松. 百合乌药汤合平胃散加减治疗浅表性胃炎的疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(69): 129.

[30] 马国庆. 百合乌药汤加减配合雷贝拉唑治疗幽门螺杆菌阴性胃溃疡临床价值体会[J]. 人人健康, 2019(20): 85.

[31] Lai H M, Yang Z B, Lou Z H, *et al.* Root extract of *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm. modulates the Th17/Treg balance to attenuate DSS-induced colitis in mice by IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 615506.

[32] 赖慧敏, 黄敏聪, 楼招欢, 等. 天台乌药对 TNBS 诱导的溃疡性结肠炎模型大鼠的抗炎作用研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 37-44.

[33] Lv Q, Wang K, Qiao S M, *et al.* Norisoboldine, a natural aryl hydrocarbon receptor agonist, alleviates TNBS-induced colitis in mice, by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(3): 161-174.

[34] Tong B, Dou Y N, Wang T, *et al.* Norisoboldine ameliorates collagen-induced arthritis through regulating the balance between Th17 and regulatory T cells in gut-associated lymphoid tissues [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 282(1): 90-99.

[35] Wei Z F, Lv Q, Xia Y, *et al.* Norisoboldine, an anti-arthritis alkaloid isolated from *Radix Linderae*, attenuates osteoclast differentiation and inflammatory bone erosion in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner[J]. *Int J Biol Sci*, 2015, 11(9): 1113-1126.

[36] Duan C, Guo J M, Dai Y, *et al.* The absorption enhancement of norisoboldine in the duodenum of adjuvant-induced arthritis rats involves the impairment of P-glycoprotein[J]. *Biopharm*

*Drug Dispos*, 2017, 38(1): 75-83.

[37] Gao S, Li W C, Lin G C, *et al*. Norisoboldine, an alkaloid from *Radix linderae*, inhibits NFAT activation and attenuates 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced dermatitis in mice [ J ]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(5): 327-333.

[38] Peng X, Luo Y Y, Wang J, *et al*. Integrated analysis of the transcriptome, metabolome and analgesic effect provide insight into potential applications of different parts of *Lindera aggregata* [ J ]. *Food Res Int*, 2020, 138(Pt B): 109799.

[39] Wang J, Wang F R, Yuan L X, *et al*. Aqueous extracts of *Lindera aggregate* ( Sims ) Kosterm leaves regulate serum/ hepatic lipid and liver function in normal and hypercholesterolemic mice [ J ]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 143 (1): 45-51.

[40] Wang J W, Chen X Y, Hu P Y, *et al*. Effects of *Linderae radix* extracts on a rat model of alcoholic liver injury [ J ]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6): 2185-2192.

[41] Lou Z H, Wang J W, Chen Y J, *et al*. *Linderae radix* ethanol extract attenuates alcoholic liver injury *via* attenuating inflammation and regulating gut microbiota in rats [ J ]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(6): e7628.

[42] 徐婵娣, 谭明明, 王军伟. 乌药对急性酒精性肝损伤模型大鼠肠道微生态的调节作用研究 [ J ]. 浙江中医杂志, 2020, 55(9): 685-686.

[43] 刘慧芳, 黄建波, 黄敏聪, 等. 乌药调节胆固醇逆转运抗高脂血症作用研究 [ J ]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1795-1802.

[44] Jiang T, Xu C Y, Liu H F, *et al*. *Linderae radix* ethanol extract alleviates diet-induced hyperlipidemia by regulating bile acid metabolism through gut microbiota [ J ]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627920.

[45] 陈建国, 骆华星, 刘冬英, 等. 乌药叶对高脂血症模型大鼠血脂指标及肝组织形态学的影响 [ J ]. 毒理学杂志, 2020, 34(4): 305-310.

[46] 韩月丹, 业 康, 黄晶晶, 等. 乌药叶提取物对高脂血症大鼠肝脏组织病理学及 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响 [ J ]. 新中医, 2020, 52(15): 15-18.

[47] 晏润伟, 花金红. 乌药根挥发油的体外抗肿瘤活性及其有效成分分析 [ J ]. 武汉大学学报 ( 理学版 ), 2014, 60(4): 345-348.

[48] Hwang J Y, Park J H, Kim M J, *et al*. Isolinderalactone regulates the BCL-2/caspase-3/PARP pathway and suppresses tumor growth in a human glioblastoma multiforme xenograft mouse model [ J ]. *Cancer Lett*, 2019, 443: 25-33.

[49] Rajina S, Kim W J, Shim J H, *et al*. Isolinderalactone induces cell death *via* mitochondrial superoxide- and STAT3-mediated pathways in human ovarian cancer cells [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7530.

[50] Han H T, Xu B, Amin A, *et al*. Quercetin-3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside derived from the leaves of *Lindera aggregata* ( Sims ) Kosterm. evokes the autophagyinduced nuclear factor erythroid 2-related factor 2 antioxidant pathway in human umbilical vein endothelial cells [ J ]. *Int J Mol Med*, 2019, 43 (1): 461-474.

[51] Cai H D, Wang J, Luo Y Y, *et al*. *Lindera aggregata* intervenes adenine-induced chronic kidney disease by mediating metabolism and TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway [ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111098.

[52] Yang X F, Lian D W, Fan P L, *et al*. Effects of *Radix Linderae* extracts on a mouse model of diabetic bladder dysfunction in later decompensated phase [ J ]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 41.