

[综述]

飞龙掌血化学成分及药理作用研究进展及其 Q-Marker 预测分析

何文星¹, 徐灿丽^{1#}, 罗淑娟¹, 何佳禧¹, 何丽莹², 段雪琳³, 郑洋^{1*}, 赵铁建^{1,2*}

(1. 广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 广西南宁 530222; 2. 广西中医药大学基础医学院, 广西南宁 530200; 3. 广西中医药大学壮医药学院, 广西南宁 530200)

摘要: 飞龙掌血是我国传统民族药材, 在我国境内主要分布于广西、贵州、云南等地。飞龙掌血的化学成分类型丰富, 主要包括香豆素类、生物碱类、三萜类等成分。现代药理研究表明, 飞龙掌血具有抗疟疾、降血脂、保护心血管等作用。近年来, 飞龙掌血在药品中应用越来越广泛, 品质评价问题急需解决。基于飞龙掌血化学成分与药理作用的研究进展, 结合质量标志物(Q-Marker)新概念, 本文从化学成分特有性、可测性等方面对飞龙掌血的Q-Marker进行预测分析。初步确定了飞龙掌血中的香豆素类、生物碱类、黄酮类成分是飞龙掌血Q-Marker, 以期为飞龙掌血的质量评价研究提供科学依据, 助推飞龙掌血的进一步研究和开发。

关键词: 飞龙掌血; 化学成分; 药理作用; 质量控制; 质量标志物(Q-Marker)

中图分类号: R284.1; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)02-0507-11

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.025

飞龙掌血 *Toddalia asiatica* (L.) Lam. 为芸香科飞龙掌血属植物的根皮或茎皮, 别名见血飞、三百棒、大救驾等^[1]。《植物名实图考》有飞龙掌血的初次记录, 其归肾、肝、膀胱经, 味辛、苦或者微苦, 性温或微温, 有小毒, 具有抗炎止痛、止血、抑菌、抗氧化、抗肿瘤等功效^[2]。目前, 临床上有龙掌口含液(国药准字 Z20025005)^[3]、关通舒胶囊(国药准字 Z20025302)^[4]、八味龙钻颗粒^[5]等, 主要用于治疗口腔溃疡、牙龈炎、膝骨关节炎、外伤性腰腿痛、类风湿关节炎等疾病, 临床应用价值高。其长期依赖野生资源, 市场供应量少, 且主要集中在西南地区。虽然飞龙掌血未被2020年版《中国药典》收录, 无完整的质量标准提供参考, 但其质量标准研究仍取得了一定成果。本文在综合分析飞龙掌血化学成分的基础上, 对其传统功效及其现代拓展的药理作用进行综述, 根据其化学成分、功效、药性等方面开展Q-Marker的预测分析, 以期为其质量评价提供科学的参考。

1 鉴别与检查

1.1 鉴别 中药材鉴别可快速判断其真伪与优劣, 保证中药饮片和中成药的质量, 有利于中药材的质量控制^[6]。赵美雪等^[7]对飞龙掌血根的性状和显微特征进行研究, 发现(1)性状, 根为圆柱形, 表面粗糙, 可有多数疣状突起, 有细纵纹与花斑纹, 表面颜色为灰棕色至灰黄色, 性微温, 味苦、辛。(2)显微特征, ①木栓层由数十列木栓细胞组

成; ②皮层外侧可见由胞腔明显、壁厚、圆形、椭圆形或不规则长圆形的石细胞构成的石细胞群和晶鞘纤维; ③韧皮部可见晶鞘纤维束与小油室散在分布; ④木质部有单列断续放射状类圆形导管, 导管外有发达木纤维围绕, 木射线宽1~4个细胞, 薄壁细胞中可见散在的草酸钙棱晶或方晶; ⑤根皮皮部粉末可见壁薄、多角形或扁平形、黄棕色的木栓细胞与壁厚、长圆形、长多角形、纹孔和层纹明显的石细胞, 以及网纹导管、大量草酸钙方晶、筛管端壁薄和斜置、多有复筛板、筛域为网状排列、筛孔明显、颓废的薄壁组织; ⑥根心木部粉末可见不规则矩形的木薄壁细胞与壁厚、长圆形、长多角形、可有网纹导管、纹孔和层纹明显的石细胞, 以及木纤维细长且末端常尖锐、细胞壁薄且木化、一边呈波状弯曲。除上述2种鉴别方法外, 还有来源鉴别、理化鉴别等。

1.2 检查 中药材检查可以有效控制药材内源性有毒成分与外源污染物, 是中药材质量控制的重要方法^[6]。温玲玲等^[8]采用2010年版《中国药典》一部的检查方法测定了19批飞龙掌血根(10批来源于广东, 9批来源于广西)的总灰分与水分, 结果表明19批样品的总灰分含量在12.4~33.6 mg/g之间(即1.24%~3.36%), 水分含量在75.8~98.9 mg/g之间(即7.58%~9.89%)。2014年版《广西瑶药材质量标准》一卷^[9]中规定, 按照2010年版《中国药典》一部附录IX H第一法测定水分, 不得过13.0%; 按照

收稿日期: 2023-01-25

基金项目: 国家自然科学基金(81960751); 广西中青年骨干教师科研基础能力提升项目(2022KY1667); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院国家级大学生创新创业训练项目(202113643009, 202113643007)

作者简介: 何文星(2000—), 男, 研究方向为民族药防治慢性肝病。E-mail: 1044008508@qq.com

#共同第一作者: 徐灿丽(1999—), 女, 研究方向为民族药防治慢性肝病。E-mail: 3024469047@qq.com

*通信作者: 郑洋(1991—), 男, 硕士, 助教, 研究方向为民族药防治慢性肝病。E-mail: zhengy@gxtcmu.edu.cn

赵铁建(1957—), 男, 教授, 研究方向为民族药防治慢性肝病。E-mail: ztj-nanning@163.com

2010年版《中国药典》一部附录IX K 测定总灰分，不得过4.5%。在水分与总灰分检查上，19批根药材都没超过标准的上限，质量可靠，符合标准。但标准中并没有酸不溶性灰分、杂质等其他检查，且目前关于飞龙掌血药材检查的研究较少，亟需进一步的研究和完善。

2 化学成分

表1 飞龙掌血中香豆素类化合物

类型	编号	名称	分子式	CAS号	茎及茎皮	根及根皮	枝叶	文献
简单香豆素	1	5,7-二甲氧基-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃-2-酮(5,7-二甲氧基香豆素)	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	487-06-9	-	+	-	[11]
	2	细指蟾酮	C ₁₁ H ₁₀ O ₅	61899-44-3	-	+	+	[12-13]
	3	8-甲酰基柠檬油素	C ₁₂ H ₁₀ O ₅	88140-30-1	-	+	-	[12]
	4	5,7,8-三甲氧基香豆素	C ₁₂ H ₁₂ O ₅	60796-65-8	-	+	+	[12-13]
	5	顺式去氧月桔香豆素	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	—	-	+	+	[11,13]
	6	飞龙掌血内酯烯酮	C ₁₅ H ₁₄ O ₅	88142-59-0	-	+	+	[1,13]
	7	gleinadiene	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	106940-77-6	-	+	-	[11]
	8	月桔香豆素	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	17245-25-9	-	+	+	[11,13]
	9	月桔香豆素烯醇	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	—	-	+	-	[11]
	10	5,7-dimethoxy-8-(3'-hydroxy-3'-methyl-1'-butene)-coumarin	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	—	-	+	-	[12]
	11	迈万里香素	C ₁₆ H ₂₀ O ₆	18196-00-4	-	+	-	[11]
	12	artanin	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	96917-26-9	-	+	+	[1,13]
	13	6-甲酰基柠檬油素	C ₁₂ H ₁₀ O ₅	—	-	+	-	[11]
	14	8-香叶草氧基-5,7-二甲氧基香豆素	C ₂₁ H ₂₆ O ₅	—	-	+	-	[11]
	15	5-甲氧基苏北任酮	C ₁₅ H ₁₄ O ₅	85011-58-1	-	+	-	[11]
	16	飞龙掌血内酯烯醇	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	137182-36-6	-	+	-	[1]
	17	飞龙掌血内酯酮	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	77636-08-9	-	+	-	[1]
	18	(+)-飞龙掌血内酯醇	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	—	-	+	-	[12]
	19	飞龙掌血素	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	4335-12-0	+	+	-	[1,14]
	20	环氧飞龙掌血内酯	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	523-51-3	-	+	-	[12]
	21	飞龙掌血内酯醇	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	77715-99-2	-	+	-	[12]
	22	飞龙掌血内酯(毛两面针素)	C ₁₆ H ₂₀ O ₆	483-90-9	+	+	-	[11,14]
	23	飞龙掌血内酯甲酯	C ₁₇ H ₂₂ O ₆	137182-35-5	-	+	-	[12]
	24	(-)-toddalolactone 3'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₁	1176645-57-0	-	+	-	[12]
	25	7-甲氧基香豆素	C ₁₀ H ₈ O ₃	531-59-9	-	+	-	[12]
	26	(+)-白花前胡醇甲酯	C ₁₄ H ₁₆ O ₅	—	-	+	-	[12]
	27	6-(3-氯-2-羟基-3-甲丁基)-5,7-二甲氧基香豆素	C ₁₆ H ₁₉ ClO ₅	15575-50-5	+	+	-	[1,14]
	28	6-(2-羟基-3-甲氧基-3-甲丁基)-5,7-二甲氧基香豆素	C ₁₇ H ₂₂ O ₆	—	-	+	-	[15]
	29	软木花椒素	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	581-31-7	-	+	-	[11]
	30	8-羟基-6-甲氧基香豆素	C ₁₀ H ₈ O ₄	—	-	+	-	[11]
	31	omphalocarpin	C ₁₇ H ₂₂ O ₆	120693-45-0	-	+	-	[11]
	32	8-异戊烯基-6,7-二甲氧基香豆素	C ₁₆ H ₂₀ O ₄	—	-	+	-	[1]
	33	7-香叶草氧基-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃-2-酮	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	—	-	+	-	[12]
	34	7-香叶草氧基-5-甲氧基-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃-2-酮	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	—	-	+	-	[12]
吡喃香豆素	35	arottianin	C ₁₅ H ₁₆ O ₅	37831-29-1	-	+	-	[11]
	36	去甲布拉易林	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	60796-64-7	-	+	-	[11]
	37	(±)toddanin	C ₁₅ H ₁₆ O	—	-	+	-	[11]
	38	鲁望桔内酯	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	483-92-1	-	+	-	[11]
	39	布拉易林	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	6054-10-0	-	+	+	[13,16]
	40	5-甲氧基邪蒿内酯	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	31525-76-5	-	+	-	[12]
	41	lomatin	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	5325-40-6	-	+	-	[13]
呋喃香豆素	42	佛手柑内酯(佛手内酯)	C ₁₂ H ₈ O ₄	484-20-8	-	+	+	[11,13]
	43	5-甲氧基-8-香叶草氧基补骨脂素	C ₂₂ H ₂₄ O ₅	17182-52-4	-	+	-	[11]
	44	5-甲氧基-8-羟基补骨脂素	C ₁₂ H ₈ O ₅	1603-47-0	-	+	-	[11]
	45	茵芹内酯(茵芹香豆素)	C ₁₃ H ₁₀ O ₅	131-12-4	-	+	-	[16]
	46	异茵芹内酯(异茵芹香豆素)	C ₁₃ H ₁₀ O ₅	482-27-9	-	+	+	[13,16]
	47	珊瑚菜内酯(珊瑚菜素)	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	2543-94-4	-	+	-	[11]
	48	别欧前胡素	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	642-05-7	-	+	-	[16]

2.1 香豆素类 香豆素类是飞龙掌血的主要成分。朱明娟^[10]采用 HPLC-DAD 法测定 18 批飞龙掌血根茎中绿原酸、白屈菜红碱、氯化两面针、橙皮苷、新橙皮苷、毛两面针素、茵芹香豆素的含量，结果显示毛两面针素为 0.25~12.74 mg/g、茵芹香豆素为 0.01~20.79 mg/g。香豆素类化合物详见表 1^[1,11-16]，结构式见图 1~2。

续表 1

类型	编号	名称	分子式	CAS号	茎及茎皮	根及根皮	枝叶	文献
双香豆素	49	走马芹内酯	$C_{26}H_{20}O_{10}$	105099-87-4	-	+	-	[16]
	50	飞龙掌血双香豆精	$C_{32}H_{32}O_8$	—	+	+	-	[11,14]
	51	飞龙掌血香豆亭	$C_{30}H_{26}O_8$	—	-	+	-	[11]
其他香豆素	52	飞龙掌血新香豆精	$C_{32}H_{34}O_9$	137182-37-7	+	+	-	[11,14]
	53	3''-O-去甲基飞龙掌血香豆素 A	$C_{32}H_{36}O_{14}$	1538606-89-1	-	+	-	[12]
	54	飞龙掌血香豆素 A	$C_{33}H_{38}O_{14}$	1538606-87-9	-	+	-	[11]
	55	飞龙掌血香豆素 B	$C_{32}H_{38}O_{10}$	1538606-91-5	-	+	-	[11]
	56	飞龙掌血香豆素 C	$C_{32}H_{40}O_{12}$	1570063-36-3	-	+	-	[11]
	57	飞龙掌血香豆素 D	$C_{32}H_{38}O_{11}$	1538606-93-7	-	+	-	[11]
	58	飞龙掌血香豆醌	$C_{23}H_{18}O_7$	142878-03-3	-	+	-	[16]
	59	飞龙掌血香豆喹啉酮	$C_{31}H_{31}NO_6$	139750-79-1	-	+	-	[12]
	60	九里香内酯	$C_{17}H_{18}O_6$	95360-22-8	-	+	-	[16]

注：+表示已有报道，-表示至今未见报道。

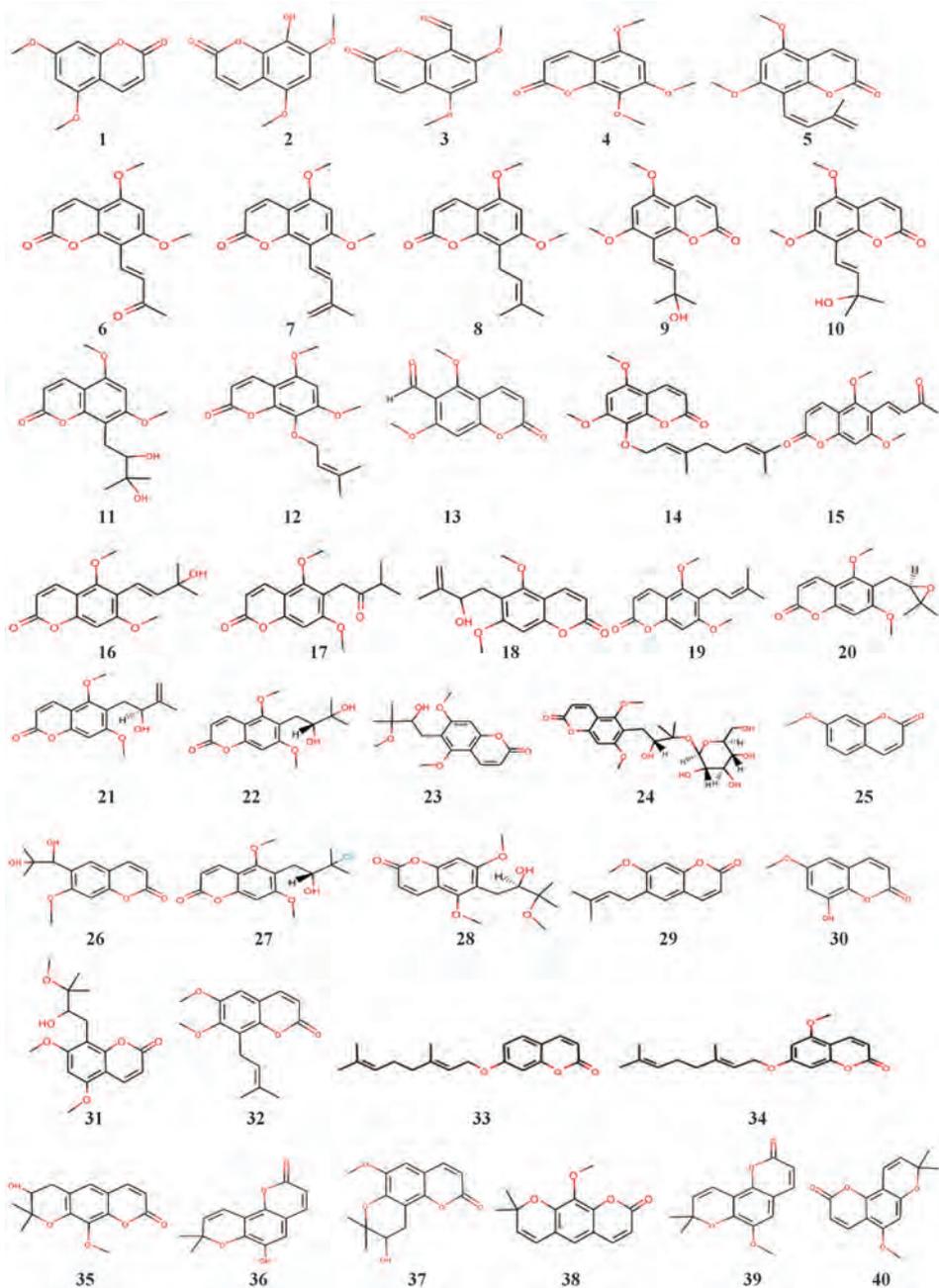


图 1 飞龙掌血中香豆素类化合物结构式 (I)

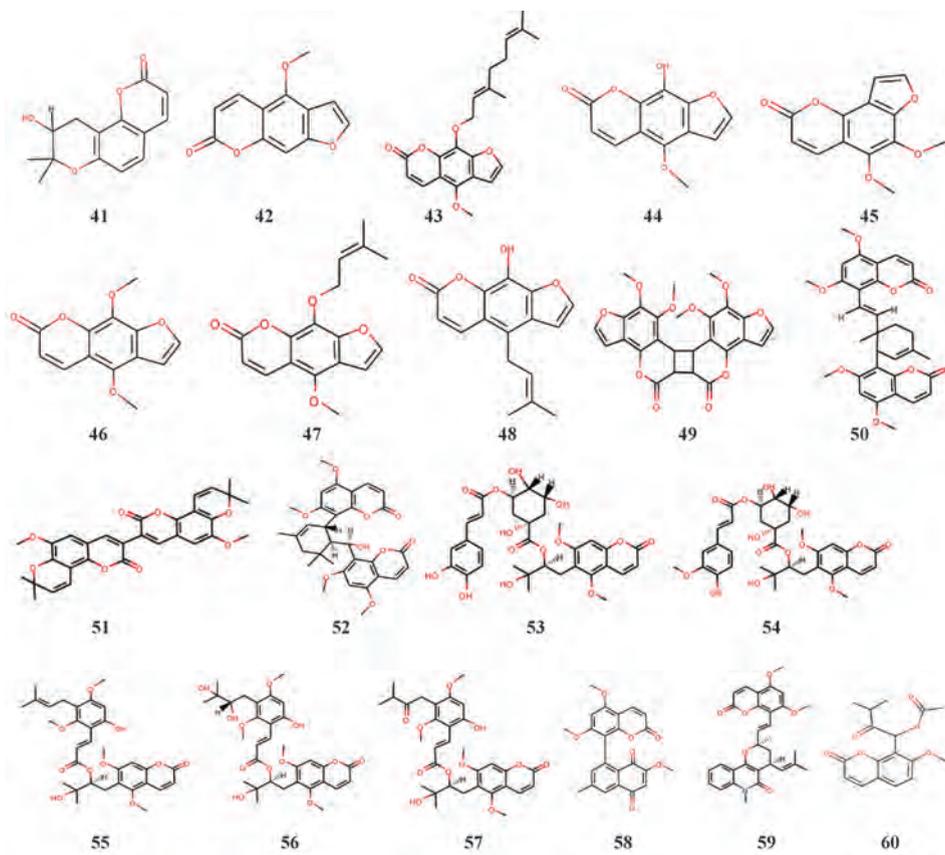


图2 飞龙掌血中香豆素类化合物结构式(II)

2.2 生物碱类 生物碱为含氮化合物。朱明娟^[10]发现 18批药材中氯化两面针碱、白屈菜红碱的含量分别为0.47~2.97、0.22~1.31 mg/g。此外,张森等^[17]采用HPLC

法测定广西产飞龙掌血根中白屈菜红碱含量,结果为(0.085 6±0.001 6)%。生物碱类化合物详见表2^[11-14,18],结构式见图3。

表2 飞龙掌血中生物碱类化合物

类型	编号	名称	分子式	CAS号	茎及茎皮	根及根皮	枝叶	文献
喹啉生物碱	61	3-(2,3-dihydroxy-3-methylbutyl)-4,7-dimethoxy-1-methyl-1 <i>H</i> -quinolin-2-one	C ₁₇ H ₂₃ NO ₅	—	-	+	-	[12]
	62	<i>n</i> -methyl-4-hydroxy-7-methoxy-3-(2,3-epoxy-3-methylbutyl)-1 <i>H</i> -quinolin-2-one	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	—	-	+	-	[12]
	63	4-甲氧基-1-甲基-2-喹诺酮	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	32262-18-3	-	+	-	[11]
	64	花椒喹诺酮(全缘喹诺酮)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	—	-	+	-	[12]
	65	弗林德碱	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	523-64-8	-	+	+	[12,18]
	66	白藜碱	C ₁₂ H ₉ NO ₂	484-29-7	-	+	+	[11,13]
	67	<i>N</i> -甲基弗林德碱(<i>N</i> -甲基芸香碱)	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	50333-13-6	-	+	-	[12]
	68	茵芋碱	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄	83-95-4	-	+	-	[11]
	69	大叶桉亭	C ₁₂ H ₉ NO ₃	2255-50-7	-	+	+	[11,13]
	70	5-甲氧基白藜碱	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃	—	-	+	-	[12]
	71	飞龙掌血喹啉(塔坦奎宁)	C ₁₄ H ₉ NO ₃	152406-73-0	-	+	-	[12]
	72	γ-崖椒碱(γ-花椒碱)	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃	524-15-2	-	+	-	[12]
	73	单叶芸香品碱	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	5876-17-5	-	+	-	[11]
异喹啉生物碱	74	8-羟基二氢白屈菜红碱	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅	4070-42-2	-	+	-	[11]
	75	白屈菜红碱ψ-氧化物	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄	—	-	+	-	[11]
	76	二氢白屈菜红碱	C ₂₁ H ₁₉ NO ₄	6880-91-7	-	+	-	[12]
	77	zanthocadinanine A	C ₃₇ H ₄₅ NO ₅	—	-	+	-	[12]
	78	氧化血根碱	C ₂₀ H ₁₃ NO ₅	548-30-1	-	+	-	[11]
	79	oxyterihamine	C ₂₀ H ₁₅ NO ₅	—	-	+	-	[12]
	80	白屈菜红碱	C ₂₁ H ₁₈ NO ₄ ⁺	34316-15-9	+	+	+	[13-14]
	81	光叶花椒碱(两面针碱)	C ₂₁ H ₁₈ NO ₄ ⁺	6872-57-7	-	+	-	[11]
	82	勒槐碱	C ₂₀ H ₁₄ NO ₄ ⁺	24939-31-9	-	+	-	[11]
	83	氯化两面针碱	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₄	13063-04-2	-	+	-	[12]

续表2

类型	编号	名称	分子式	CAS号	茎及茎皮	根及根皮	枝叶	文献
	84	8-丙酮基二氢白屈菜红碱	C ₂₄ H ₂₃ NO ₅	—	-	+	-	[12]
	85	光叶花椒碱氯仿加合物(两面针碱氯仿加合物)	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₃ NO ₄	—	-	+	-	[11]
	86	二氢光花椒碱	C ₂₁ H ₁₉ NO ₄	13063-06-4	-	+	-	[12]
	87	氧化勒木党碱	C ₂₀ H ₁₃ NO ₅	7097-06-5	-	+	-	[11]
	88	氧化白屈菜红碱	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅	28342-33-8	-	+	-	[11]
	89	氧化光叶花椒酮碱	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅	548-31-2	-	+	-	[11]
	90	8-甲氧基白屈菜红碱	C ₂₂ H ₂₀ NO ₅ ⁺	—	-	+	-	[11]
	91	8-甲氧基光叶花椒碱(8-甲氧基两面针碱)	C ₂₂ H ₂₀ NO ₅ ⁺	—	-	+	-	[11]
	92	氯化白屈菜红碱	C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₄	3895-92-9	-	+	-	[11]
	93	11-去甲基野漆树碱	C ₂₀ H ₁₅ NO ₅	—	-	+	-	[12]
	94	去甲白屈菜红碱	C ₂₀ H ₁₅ NO ₄	6900-99-8	-	+	-	[11]
	95	8,9,10,12-四甲氧基去甲白屈菜红碱	C ₂₂ H ₁₉ NO ₆	—	-	+	-	[11]
	96	8-甲氧基二氢白屈菜红碱	C ₂₂ H ₂₁ NO ₅	21080-31-9	-	+	-	[12]
	97	pancorine	C ₂₀ H ₁₃ NO ₅	125013-23-2	-	+	-	[11]
	98	全缘叶花椒酰胺	C ₂₀ H ₁₅ NO ₆	72459-16-6	-	+	-	[11]
	99	飞龙掌血默碱	C ₄₄ H ₃₈ N ₂ O ₉	—	-	+	-	[12]
	100	荷包牡丹酮碱	C ₁₉ H ₁₃ NO ₅	16408-78-9	-	+	-	[12]
	101	11-去甲基野漆树碱 B	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅	—	-	+	-	[12]
	102	8-甲氧基去甲白屈菜红碱	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅	—	-	+	-	[12]
	103	8-乙酰去甲白屈菜红碱	C ₂₂ H ₁₇ NO ₅	—	-	+	-	[11]
	104	阿尔诺花椒酰胺(山椒酰胺)	C ₂₁ H ₁₉ NO ₆	60394-88-9	-	+	-	[11]
	105	异全缘叶花椒酰胺	C ₂₀ H ₁₅ NO ₆	—	-	+	-	[11]
	106	木兰花碱	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄ ⁺	2141-09-5	-	+	-	[12]
	107	1-去甲荷包牡丹酮碱	C ₁₈ H ₁₃ NO ₅	—	-	+	-	[12]
	108	异种荷包牡丹碱	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	14140-19-3	-	+	-	[12]
	109	(2,3,10,11)-二亚甲基二氧四氢原小檗碱	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄	—	-	+	-	[11]
	110	11-羟基-10-甲氧基(-2,3)-亚甲基二氧四氢原小檗碱	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅	—	-	+	-	[11]
	111	原阿片碱	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅	130-86-9	-	+	-	[12]
	112	小檗碱(黄连素)	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ ⁺	2086-83-1	-	+	-	[13]
吡咯烷类生物碱	113	4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-羟酸	C ₆ H ₁₁ NO ₃	67463-44-9	-	+	-	[11]
氨基酸及其含氮的有机化合物	114	N,N'-二环己基草酰胺	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	3299-64-7	-	+	-	[12]
	115	toddaliamide	C ₂₂ H ₃₃ NO ₆	—	-	+	-	[12]
	116	环己胺	C ₆ H ₁₃ N	108-91-8	-	+	-	[11]
	117	4-羟基-N-甲基脯氨酸	C ₆ H ₁₁ NO ₃	—	-	+	-	[12]
	118	N,N'-二环己基脒	C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O	2387-23-7	-	+	-	[11]
	119	methyltoddaliamide	C ₂₃ H ₃₅ NO ₆	—	-	+	-	[12]
	120	N-反式-阿魏酰酰胺	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	66648-43-9	-	+	-	[12]

注: +表示已有报道, -表示至今未见报道。

2.3 三萜类 三萜类化合物主要存在于茎及茎皮, 包括 2 α , 3 α , 19 α -trihydroxy-11-oxo-urs-12-en-28-oic acid (121)、2 α , 3 α -dihydroxy-19-oxo-18, 19-seco-urs-11, 13 (18) -diene-28-oic acid (122)、2 α , 3 α , 11 α , 19 α -tetrahydroxy-urs-12-en-28-oic acid (123)、2 α , 3 β , 19 α -trihydroxy-olean-11, 13 (18) -dien-28-oic acid (124)、野鸭春酸(125)、阿江榄仁酸(126)、 β -香树素(127)、山楂酸(128)、乌苏酸(129)、2 α -羟基乌苏酸(130)、1 β -羟基蔷薇酸(131)^[11-12]。

2.4 黄酮类 黄酮类化合物主要存在于根和茎中, 包括橙皮苷(132)、新橙皮苷(133)、橙皮素(134)、橙皮素-7-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(135)、香叶木苷(136)^[11,14]。朱明娟^[10]研究发现, 18批药材中橙皮苷、新橙皮苷的含量分别为6.88~35.10、0~2.53 mg/g。

2.5 酚酸类 酚酸类化合物存在于根及根皮, 包括4-氧香草草基松柏醛(137)、nelumol A(138)、1, 2-seco-dihydromethylumbelliferone methyl ester(139)、绿原酸(140)、苯甲酸(141)^[11]。朱明娟^[10]研究表明18批药材中绿原酸的含量为1.55~5.99 mg/g。

2.6 其他 目前从飞龙掌血中还分离鉴定出木脂素类化合物、醌类化合物、甾类化合物、有机酸、糖类化合物、挥发油、酯类、脂溶性成分^[11,19]。

3 药理作用

3.1 抗炎 抗炎作用是飞龙掌血的主要药理活性。王先坤等^[20]在佐剂性关节炎(adjutant arthritis, AA)大鼠模型中发现飞龙掌血根皮乙醇提取物能改善大鼠的关节肿胀, 减轻大鼠的炎症, 其作用机制可能与升高大鼠关节滑膜组织和血清中白细胞介素(IL)-10水平, 降低IL-1 β 、IL-6、

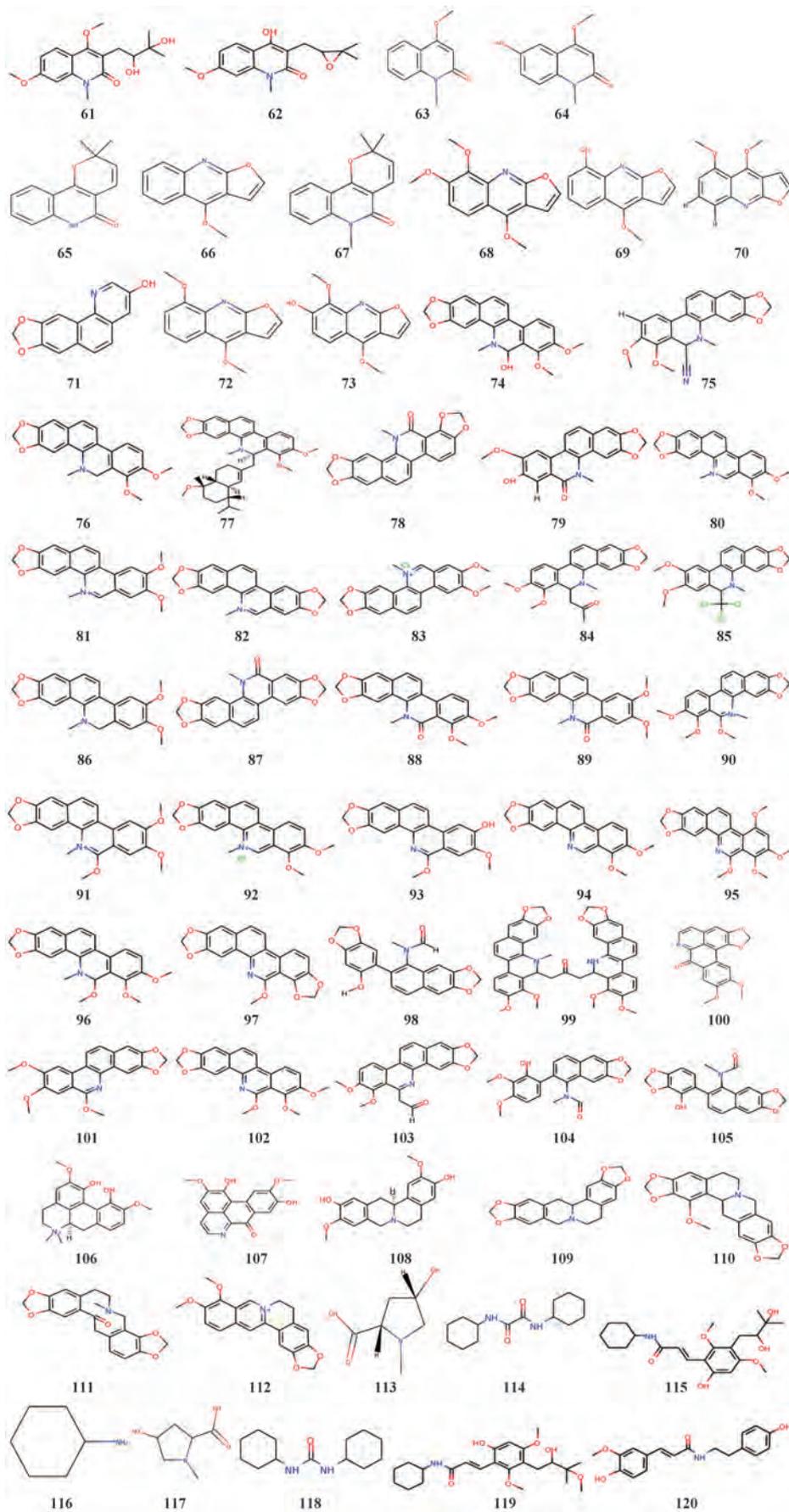


图3 飞龙掌血中生物碱类化合物结构式

肿瘤坏死因子(TNF)- α 、前列腺素E₂水平有关,从而重构成抗炎与促炎细胞因子的平衡,发挥抗炎作用。飞龙掌血抗AA的机制还可能为(1)AA大鼠滑膜中基质金属蛋白酶-3与血管内皮生长因子的表达受到抑制^[21]; (2)调节T细胞与辅助性T细胞(Th17)之间的平衡^[22],从而改善炎症反应。

研究表明,飞龙掌血内酯可以通过抑制p65、p38、JNK表达和ERK磷酸化来抑制NF- κ B与MAPK信号通路,从而抑制软骨细胞的炎症和破骨细胞的形成,防治骨关节炎^[23]。飞龙掌血生物总碱制剂、乙酸乙酯部位浸膏也有抗炎活性。乙酸乙酯部位的抗炎活性成分为omphalocarpin^[24]。飞龙掌血生物碱部位的抗炎活性成分可能为茵芋碱、N-反式-阿魏酰酪胺、5-甲氧基白藜碱、两面针碱、飞龙掌血喹啉、木兰花碱、白屈菜红碱、 γ -崖椒碱、弗林德碱、花椒喹诺酮^[25]。此外三萜类化合物也具有抗炎活性^[26]。

3.2 抑菌 飞龙掌血可以抑制白念珠菌、枯草杆菌、表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌。许颖等^[27]采用微量肉汤稀释法发现飞龙掌血乙醇提取物有抑制白念珠菌的活性,且随着药物浓度的升高,PDE2与SNF2这2个毒力因子的PCR产物电泳图谱亮度逐渐变暗,并且菌丝经过药物作用后,表面出现裂痕、凹陷和折光性增强的现象,表明飞龙掌血可以干扰或抑制PDE2与SNF2转录过程中的表达,抑制菌丝形成和破坏细胞壁。飞龙掌血叶挥发油对金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、新生沙门氏菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌的抗菌活性较强^[28]。飞龙掌血中的白屈菜红碱可以部分破坏细菌结构,致其受损或死亡^[29]。弗林德碱和佛手柑内酯也具有较强抗菌活性^[13]。

3.3 抗肿瘤 李勋^[30]用流式细胞术等方法研究飞龙掌血二氯甲烷提取物对结肠癌HT-29细胞的影响,发现其能抑制CDK1-cyclin B1复合物酶活性,阻滞细胞周期,抑制HT-29的增殖,还能诱发HT-29凋亡。其机制可能为(1)内部途径,飞龙掌血二氯甲烷提取物诱导细胞内部环境发生变化,导致线粒体中的细胞色素C释放到细胞质中,与凋亡激活因子Apaf-1结合,Apaf-1结构发生改变,形成凋亡小体,激活caspase-9,继而激活caspase-3;(2)外部途径,肿瘤坏死因子受体相关死亡结合域、caspase-8、Fas分子相关蛋白三者结合,形成死亡诱导信号复合物,激活caspase-8,继而激活caspase-3,提示内外部途径最终都会启动caspases级联反应,诱发HT-29细胞凋亡,发挥抗HT-29细胞的作用。飞龙掌血根提取物可以通过激活p53来抑制人结肠癌细胞增殖,并诱导其凋亡^[31];促进非小细胞肺癌A549细胞自噬,诱导其凋亡,抑制其增殖^[32];Twist1介导的粘附途径来抑制宫颈癌细胞HeLa的侵袭与增殖能力,并促进其凋亡^[15]。飞龙掌血中的二氢光花椒碱可以诱导A549细胞特异性凋亡^[12];白屈菜红碱能改变人肝癌Hep3B细胞的骨架结构,并抑制其侵袭及迁移^[33]。这表明飞龙掌血在抗癌方面拥有广阔前景。

3.4 降血脂 环氧飞龙掌血内酯、乙酸乙酯提取物与弗林德碱是飞龙掌血发挥降血脂作用的重要活性成分。环氧飞龙掌血内酯通过增强过氧化物酶体增殖物,激活受体- γ 靶基因(Pparg、Ap2、Cd36、Glut4、Adipoq)表达,促进3T3-L1细胞分化,增强脂肪分解,提示其降血脂的活性与受体- γ 靶基因有关^[34]。飞龙掌血叶乙酸乙酯提取物能降低高脂血症模型大鼠血清中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,并改善肝脏和血浆的脂质水平^[35]。飞龙掌血叶中提取的弗林德碱可以增强糖尿病模型大鼠骨骼肌与脂肪组织中AMPK磷酸化、GLUT4转位和PPAR γ 激动作用,从而改善胰岛素敏感性,发挥降血脂、抗糖尿病作用^[18],表明飞龙掌血在脂肪肝、动脉粥样硬化、糖尿病防治方面具有较大潜能。

3.5 止血 飞龙掌血具有止血活性。孙文博^[36]研究证实,5-甲氧基-8-羟基补骨脂素、lomatina、异茵芋内酯、茵芋内酯是发挥止血的重要活性成分,其通过增强纤溶系统敏感性,激活内外源凝血途径实现止血。另有研究发现,飞龙掌血的止血机制可能是增加血小板和纤维蛋白原含量,改变血小板形态,诱导血小板聚集,促进内源性凝血途径,发挥凝血作用^[19]。

3.6 其他 此外,飞龙掌血还有抗病毒^[28]、止痛^[37]、抗疟^[38]、保护心血管^[8]、抗氧化^[39]、维持骨稳态^[40]、免疫抑制^[41-42]、抗阿尔茨海默病^[43]、降血压^[44]等作用。飞龙掌血主要药理作用的机制归纳见图4。

4 药效物质基础

本文归纳了大量药理作用及其相关活性成分,详见表3,并选取了在以下药理作用中发挥作用频数较高的前9种成分,见图5;统计了在前8种药效中发挥作用的活性成分数量,见图6,以期临床药物开发和临床使用提供借鉴。

5 Q-Marker 预测分析

中药Q-Marker是一类存在于中药材与中药产品中固有的或者加工处理过程中形成的与中药功效密切相关的化学物质,可作为反映中药有效性与安全性的标志性物质进行质量控制^[45]。Q-Marker的五大核心原则为溯源与传递、特有性、可测性、有效性、处方配伍^[46-47]。随着市场经济的发展,飞龙掌血质量控制指标专属性有待提高。本文主要从溯源、特有性、有效性、可测性来分析和预测飞龙掌血的Q-Marker,为今后的药用研究和临床使用提供参考。

5.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的Q-Marker预测分析 飞龙掌血为芸香科飞龙掌血属仅有的植物,分布于非洲、亚洲等地,在我国主要见于东南和西南地区。香豆素类和生物碱类是飞龙掌血属的主要有效成分。香豆素类成分是一种具有苯并 α -吡喃酮母核的白色结晶体,目前分离得到香豆素大概有六十余种,如飞龙掌血素、毛两面针素等,其中毛两面针素为飞龙掌血根部标志性成分^[8]。现代研究发现,香豆素类成分有抗炎镇痛、抗肿瘤、抑菌等作用。生物碱类主要为白屈菜红碱、两面针碱等,具有抗炎镇痛、止血、抗疟疾等作用。香豆素母环上取代基的

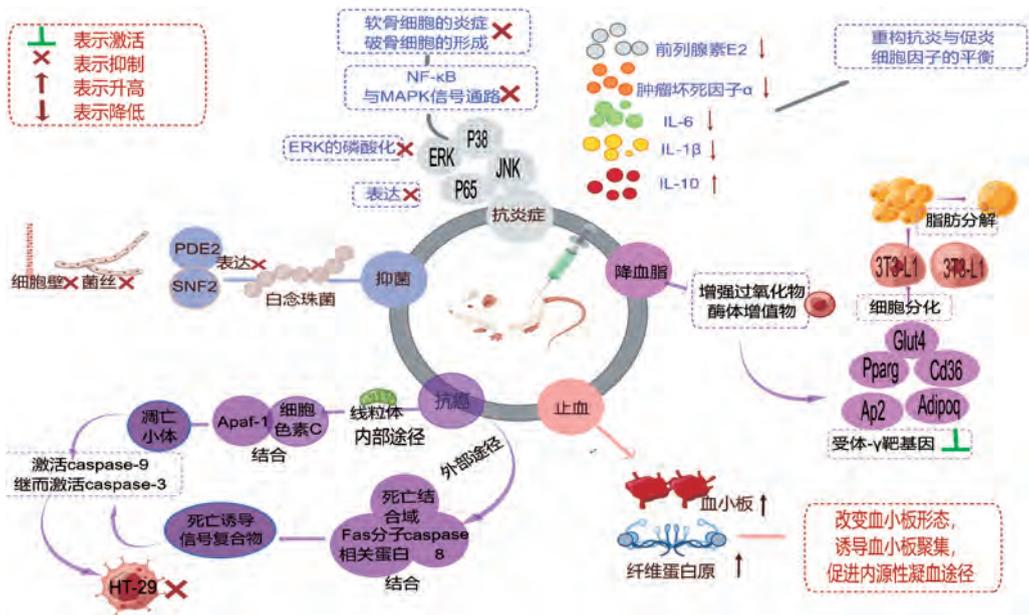


图4 飞龙掌血主要药理作用机制 (本图通过 Figdraw 绘制)

表3 飞龙掌血药效物质基础

药理作用	可能发挥药效的活性成分	文献
抗炎镇痛	毛两面针素, omphalocarpin、橙皮素、橙皮苷、氯化两面针碱、白屈菜红碱、二氢白屈菜红碱、两面针碱、茵芋碱、飞龙掌血喹啉、木兰花碱、N,N'-二环己基草酰胺、γ-崖椒碱、花椒啉诺酮、小檗碱、N-反式-阿魏酰酪胺、5-甲氧基白藜碱、飞龙掌血内酯、部分三萜类	[17,23-26,39,44]
抗肿瘤	毛两面针素、飞龙掌血素、氯化两面针碱、白屈菜红碱、二氢白屈菜红碱、二氢光花椒碱、两面针碱、茵芋内酯、异茵芋内酯、珊瑚菜内酯	[12,13,17,19,33,44]
抑菌	毛两面针素、氯化两面针碱、白屈菜红碱、弗林德碱、橙皮素、橙皮苷、佛手柑内酯、部分挥发油	[13,17,28,29,39,44]
止血	lomatin、香叶木苷、茵芋内酯、异茵芋内酯、5-甲氧基-8-羟基补骨脂素、白屈菜红碱、二氢白屈菜红碱、两面针碱、茵芋碱、γ-崖椒碱	[17,19,36,39]
抗病毒	氯化两面针碱、两面针碱	[8,28]
抗疟疾	两面针碱、5,7-dimethoxy-8-(3'-hydroxy-3'-methyl-1'-butene)-coumarin	[30,38]
降血脂	环氧飞龙掌血内酯、弗林德碱	[18,34]
保护心血管	异茵芋内酯、氯化两面针碱	[8,10]
抗氧化	橙皮素、橙皮苷	[39]
抗糖尿病	弗林德碱	[18]
维持骨稳态	飞龙掌血素	[40]
免疫抑制	毛两面针素、氯化两面针碱	[41-42]
抗阿尔茨海默病	珊瑚菜内酯	[43]
降血压	毛两面针素、氯化两面针碱	[44]
保护神经系统	橙皮素、橙皮苷	[39]



图5 飞龙掌血中发挥作用频数较高的活性成分

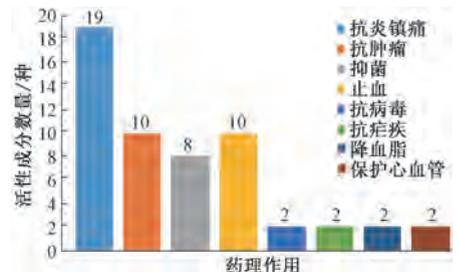


图6 飞龙掌血中发挥作用的活性成分数量

多样性和生物碱上复杂的环状结构是飞龙掌血属化合物结构丰富的主要原因之一，这2类化合物可为其亲缘关系的研究提供线索。因此香豆素类和生物碱类成分可作为飞龙掌血属植物 Q-Marker 筛选的依据。

5.2 基于传统药性的 Q-Marker 预测分析 中药的性味归经作为中药的固有属性，是筛选质量标志物的重要参考依据。飞龙掌血味辛、苦或者微苦，性温或微温，归肾、肝、膀胱经。基于中药药性理论进行分析，辛味中药应具备辛味应有的味觉特征与功能属性，其特有的外在特征是刺激性和辛辣味。研究发现，挥发油、萜类、生物碱类等成分是辛味药的主要物质基础，而苦味药的物质基础主要是生物碱类、挥发油等。因此，挥发油、生物碱类、萜类应是飞龙掌血辛味、苦味的物质基础，可作为筛选飞龙掌血 Q-Marker 的参考^[48-49]。

5.3 基于传统功效的 Q-Marker 预测分析 飞龙掌血药用历史悠久，是西南地区民间常用药物，具有消肿止痛、祛风通络、散瘀止血的功效，用于风湿疼痛、跌打损伤、吐血、崩漏等。据报道，飞龙掌血中的毛两面针素、橙皮素、橙皮苷、氯化两面针碱、白屈菜红碱、二氢白屈菜红碱、两面针碱、茵芋碱、 γ -崖椒碱等成分具有抗炎、止痛的作用，与其传统功效“消肿”“止痛”一致；飞龙掌血中的白屈菜红碱、二氢白屈菜红碱、两面针碱、lomatin、茵芋内酯、异茵芋内酯、5-甲氧基-8-羟基补骨脂素、茵芋碱、 γ -崖椒碱等成分具有止血的作用，与传统功效“止血”一致。以上化学成分是飞龙掌血的发挥药效的物质基础，与飞龙掌血传统功效相对应，是筛选飞龙掌血 Q-Marker 的依据。

5.4 基于现代药效用途的 Q-Marker 预测分析 现代药理研究结果显示，飞龙掌血中的毛两面针素具有抑菌、抗肿瘤、降血压等作用；橙皮素和橙皮苷具有抗氧化、抑菌、保护中枢神经系统等作用；氯化两面针碱具有抗肿瘤、抑菌、抗病毒、保护心血管等作用；两面针碱具有抗肿瘤、抗病毒、抗疟疾等作用；白屈菜红碱具有抗肿瘤、抑菌等作用；二氢白屈菜红碱具有抗肿瘤等作用。因此飞龙掌血中的毛两面针素、橙皮苷、橙皮素、氯化两面针碱、两面针碱、白屈菜红碱、二氢白屈菜红碱可作为飞龙掌血 Q-Marker 筛选的参考。

5.5 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析 中药 Q-Marker 是实现中药有效性和安全性的决定性因素，能够提高中药质量，健全国家中药及其饮片管理体系^[45]。其中，化学成分的可测性是分析确定中药 Q-Marker 的关键。目前，飞龙掌血化学成分的分离鉴定及其含量测量主要运用 HPLC 法。HPLC 法是一种在分离速率、灵敏度、自动化与适用性上都具有优势的方法^[50]。飞龙掌血化学成分通过 HPLC 法进行定性鉴定和定量测量，有利于完善质量评析体系。

综上所述，香豆素类、生物碱类、黄酮类化合物是飞龙掌血 Q-Marker 的重要参考。这些化合物可以采用 HPLC 法进行分离纯化、结构鉴定和含量测定。如张森等^[17]采用 HPLC 法测定了生物碱类中白屈菜红碱的含量。朱明娟^[10]

采用 HPLC 法来检测黄酮类中橙皮苷的含量。温玲玲等^[8]也采用 HPLC 法测定香豆素类中毛两面针素与生物碱类中氯化两面针碱的含量。对于飞龙掌血中含量低，结构复杂的化学成分，还需研发新的检测方式和制备技术。

5.6 基于可入血成分的 Q-Marker 预测分析 飞龙掌血中含有大量结构复杂的化学成分。通过给药后这些化学成分被吸收入血，在人体达到一定的血药浓度后，才能够发挥其药理作用（对于直接作用于肠道的除外）。通过研究给药后原型成分以及其代谢产物，基于“化合物-靶点-通路”对其显效方式开展分析，将入血成分组织分布、疾病部位与药物干预方式相结合，筛选出飞龙掌血的药效成分，作为筛选飞龙掌血 Q-Marker 的重要依据。孙文博^[36]对出血模型大鼠的血浆进行分析，发现给予大鼠飞龙掌血根皮乙酸乙酯部位和正丁醇部位提取物后，血浆中出现 6 种来自飞龙掌血的化学成分，分别为 lomatin、茵芋内酯、异茵芋内酯、5-甲氧基-8-羟基补骨脂素、茵芋碱、 γ -崖椒碱。这些可入血成分可作为飞龙掌血 Q-Marker 筛选的重要依据。

综上所述，可选取飞龙掌血中香豆素类成分的毛两面针素、茵芋内酯和异茵芋内酯，生物碱类成分的白屈菜红碱、氯化两面针碱、二氢白屈菜红碱、两面针碱、茵芋碱和 γ -崖椒碱，黄酮类成分的橙皮素、橙皮苷作为飞龙掌血 Q-Marker 的主要参考。

6 结语

飞龙掌血药用价值高，前景广阔。目前野生飞龙掌血正面临过度砍伐的问题，部分飞龙掌血药材已来源于人工种植。因此，建立科学与安全的质量评价标准，具有促进飞龙掌血产业发展的意义。本文在对飞龙掌血化学成分和药理作用进行综述的基础上，以 Q-Marker 理论为指导，根据飞龙掌血化学成分和性味、功效对应关系等对飞龙掌血的 Q-Marker 进行初步筛选和确定。下一阶段应多重视对以下几个方面的探讨研究，（1）加强对香豆素类和生物碱类等主要成分的研究，可将其作为飞龙掌血 Q-Marker 的重要筛查对象。其次，黄酮类成分也可以作为 Q-Marker 的重要选择，应重视对这几类化合物的研究。（2）癌症在我国属于第一大杀手。癌症晚期的病灶易出现出血、溃烂、感染等现象。目前市面上抗癌药价格昂贵，且疗效有限，副作用多，因此急需寻找一种新的天然高效抗癌药。飞龙掌血具有抗炎止痛、抑菌、止血、抗癌的作用，在抗癌方面有很大潜能。若能从飞龙掌血提取物中深入研究具体的抗癌成分及其抗癌机制，将产生巨大的临床应用价值。（3）飞龙掌血是西南地区地道药材，临床应用多局限于当地，临床用药数据较少，应聚焦在临床实际应用的研究，探索其功能发挥的模式，为确定其质量标志物提供临床数据与参考依据。

参考文献：

[1] 张璐, 杨常泉, 诸燕飞, 等. 飞龙掌血根的香豆素类成分研究[J]. 中药材, 2017, 40(10): 2335-2338.

- [2] 牛建均, 马四补, 刘春艳, 等. 苗族药飞龙掌血不同药用部位化学成分差异对比研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2019, 21(12): 2547-2554.
- [3] 齐兴菊, 吴昌学. 康复新液治疗儿童急性淋巴细胞白血病化疗性口腔溃疡的临床疗效[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(10): 1176-1178; 1195.
- [4] 周全, 李海霞, 王丽, 等. 关通舒胶囊联合运动疗法对膝关节关节炎患者临床疗效及对滑液脂肪因子的影响[J]. 中成药, 2019, 41(4): 954-956.
- [5] 陆敏灵, 覃洁萍, 罗宇东, 等. 八味龙钻颗粒 HPLC 指纹图谱建立及 7 种成分测定[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1232-1236.
- [6] 符传武, 刘永逸, 丘琴, 等. 小槐花的化学成分及质量控制方法研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(6): 1233-1237.
- [7] 赵美雪, 张晓燕, 刘绍欢, 等. 飞龙掌血根皮的生药学鉴别与止血活性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 32-36.
- [8] 温羚玲, 郑润生, 许雅萍, 等. 飞龙掌血根的质量研究[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(1): 136-140; 146; 183.
- [9] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区瑶药材质量标准(第一卷)[S]. 南宁: 广西壮族自治区食品药品监督管理局, 2013: 69-70.
- [10] 朱明娟. 飞龙掌血质量控制方法及其主要活性成分药动学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [11] 房士明, 方刚, 刘睿, 等. 飞龙掌血化学成分的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(2): 239-248.
- [12] 周威, 孙文博, 曾庆芳, 等. 飞龙掌血的药学研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3515-3522.
- [13] 庄红丹. 飞龙掌血的化学成分研究[D]. 昆明: 云南师范大学, 2021.
- [14] 陈小雪, 热合曼·司马义, 龙盛京. 飞龙掌血茎的化学成分研究[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(4): 337-339.
- [15] 夏梦. 壮药飞龙掌血及其单体橙油素对宫颈癌细胞的免疫逃逸与干性的抑制作用及机制研究[D]. 北京: 中央民族大学, 2021.
- [16] 朱勤凤, 聂莉, 陈倩, 等. 飞龙掌血根的化学成分研究[J]. 中南药学, 2021, 19(9): 1800-1805.
- [17] 张森, 冯锦明, 陈龙, 等. 炮制方法对飞龙掌血中白屈菜红碱含量变化的影响[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(8): 640-644.
- [18] Irudayaraj S S, Jincy J, Sunil C, et al. Antidiabetic with antilipidemic and antioxidant effects of flindersine by enhanced glucose uptake through GLUT4 translocation and PPAR γ agonism in type 2 diabetic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 285: 114883.
- [19] 刘志刚. 民族药飞龙掌血止血活性成分与质量控制方法研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.
- [20] 王先坤, 李溥, 任一, 等. 飞龙掌血醇提取物对佐剂性关节炎模型大鼠炎症相关因子的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3524-3527.
- [21] 吴朝伟, 向珊, 向敏, 等. 三百棒对 RA 大鼠关节滑膜中 VEGF、MMP-3 表达的影响[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(12): 1079-1080.
- [22] 刘明, 刘杨, 邓颖, 等. 飞龙掌血提取物对风寒湿佐剂性关节炎大鼠 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 108-111.
- [23] Xu Y M, Xue S, Zhang T, et al. Toddalolactone protects against osteoarthritis by ameliorating chondrocyte inflammation and suppressing osteoclastogenesis[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 18.
- [24] 童玲. 飞龙掌血镇痛抗炎活性成分及其作用机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [25] 罗才荣, 刘杰, 梁妍, 等. 基于分子对接技术的飞龙掌血抗炎活性生物碱筛选及其作用机制[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(6): 639-646; 654.
- [26] 梅雪伟, 王佳, 陈途, 等. 飞龙掌血的三萜类成分研究[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(8): 838-840; 847.
- [27] 许颖, 郭婧玉, 刘学, 等. 飞龙掌血乙醇提取物对白色念珠菌抑菌作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10): 270-274.
- [28] 梅雪伟. 两种鄂西药用植物的化学成分研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [29] 王培卿. 飞龙掌血抑菌成分作用机制研究[D]. 开封: 河南大学, 2014.
- [30] 李勋. 飞龙掌血根二氯甲烷提取物影响人结肠癌 HT-29 细胞生长、增殖的分子机制研究[D]. 武汉: 中国科学院大学(中国科学院武汉植物园), 2018.
- [31] Zhou J W, Li Z Q, Zhang J J, et al. 8-Acetyldihydroneitidine inhibits the proliferation of human colorectal cancer cells via activation of p53[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854: 256-264.
- [32] 洪岚, 吴昊, 田瑞, 等. 基于自噬途径观察飞龙掌血醇提取物对 NSCLCA549 细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(20): 78-85.
- [33] Zhu Y Z, Pan Y Y, Zhang G B, et al. Chelerythrine inhibits human hepatocellular carcinoma metastasis *in vitro* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(1): 36-46.
- [34] Watanabe A, Kato T, Ito Y, et al. Aculeatin, a coumarin derived from *Toddalia asiatica* (L.) Lam., enhances differentiation and lipolysis of 3T3-L1 adipocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 453(4): 787-792.
- [35] Irudayaraj S S, Sunil C, Duraipandian V, et al. *In vitro* antioxidant and antihyperlipidemic activities of *Toddalia asiatica* (L.) Lam. leaves in Triton WR-1339 and high fat diet induced hyperlipidemic rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 135-140.
- [36] 孙文博. 飞龙掌血根皮止血活性成分及作用机制的研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2018.
- [37] 陆怡, 朱元章, 郭晨旭, 等. 飞龙掌血醇提取物的抗炎镇痛作用[J]. 中成药, 2018, 40(1): 26-32.
- [38] Ntie-Kang F, Onguéné P A, Lifongo L L, et al. The potential of anti-malarial compounds derived from African medicinal plants, part II: a pharmacological evaluation of non-alkaloids and non-terpenoids[J]. *Malar J*, 2014, 13: 81.
- [39] 石磊, 姬志强, 于秋影, 等. 飞龙掌血甲醇部位化学成分

- 研究[J]. 中国药师, 2014, 17(4): 534-537.
- [40] Watanabe A, Kumagai M, Mishima T, et al. Toddaculin, isolated from *Toddalia asiatica* (L.) Lam., inhibited osteoclastogenesis in RAW 264 cells and enhanced osteoblastogenesis in MC3T3-E1 cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127158.
- [41] Ni J Y, Zhao Y X, Su J, et al. Toddalolactone protects lipopolysaccharide-induced sepsis and attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response by modulating HMGB1-NF- κ B translocation[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 109.
- [42] Reinhardt J K, Zimmermann-Klemd A M, Danton O, et al. Compounds from *Toddalia asiatica*: immunosuppressant activity and absolute configurations[J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(10): 3012-3020.
- [43] Takomthong P, Waiwut P, Yenjai C, et al. Structure-activity analysis and molecular docking studies of coumarins from *Toddalia asiatica* as multifunctional agents for Alzheimer's disease[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(5): 107.
- [44] 涂星, 周昌园, 文德鉴, 等. 六味参花颗粒剂的制备及质量标准研究[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2016, 33(1): 56-59.
- [45] 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.
- [46] 彭任, 陆兔林, 胡立宏, 等. 中药饮片质量标志物(Q-marker)研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2603-2610.
- [47] 黄敏, 叶先文, 张金莲, 等. 江西特产中药茶茛研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 世界中医药, 2023, 18(12): 1657-1666.
- [48] 傅睿. 中药药性理论辛味功效及物质基础研究思路初探[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 55-56.
- [49] 赖昌生, 张蕙纓. 苦味中药性能及功效特点分析[J]. 河南中医, 2015, 35(1): 166-170.
- [50] 彭敏, 符映均, 童晓东, 等. 高压液相色谱法同时测定泌感合剂中6种黄酮类成分研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(10): 1368-1370; 1376.

基于 Keap1/Nrf2/ARE 通路的中医药干预骨关节炎研究进展

段航^{1,2}, 曾凡^{1,2}, 卢敏^{2*}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007; 2. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208)

摘要: 骨关节炎是临床上常见的一种慢性筋骨疾病, 其病程缠绵, 反复发作, 发病机制复杂, 与氧化应激反应相关。Keap1/Nrf2/ARE 信号通路是细胞氧化应激反应中的关键通路, 其调控的下游抗氧化蛋白/酶在细胞防御保护中发挥重要作用。骨关节炎的病程中 Nrf2、NQO1、HO-1 等关键蛋白表达受到抑制, 组织抗氧化及抗炎能力减弱, 软骨细胞损伤, 软骨结构破坏。目前西医的治疗侧重于缓解症状, 但不能逆转骨关节炎的进展, 急需有效的非手术策略来延缓骨关节炎的病理过程。近年来, 大量基础及临床试验表明 Keap1/Nrf2/ARE 通路是中医药治疗骨关节炎的潜在靶点之一。基于骨关节炎本虚标实的病机, 中医药以补虚、化瘀、解毒等法调控 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路, 在发挥抗氧化及抗炎作用同时, 还能调节软骨细胞外基质的稳态, 发挥对骨关节炎的治疗作用。本文总结了中医药靶向干预 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路防治骨关节炎的作用机制, 旨在为中医药更合理的运用临床防治骨关节炎提供理论基础。

关键词: 中医药; 骨关节炎; Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1/核转录因子 E2 相关因子/血红素加氧-1 (Keap1/Nrf2/ARE) 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)02-0517-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.026

骨关节炎是由关节不稳定引起的一种常见的老年性疾病^[1], 常表现出关节疼痛、肿胀等典型临床特征, 随着病情进展, 最终可以导致关节功能障碍, 降低生活质量^[2]。其主要病理变化是关节软骨退变和继发的骨质增生^[3], 与

之相关的危险因素包括性别、年龄、机械压力、遗传、创伤、肥胖等^[4-7]。然而, 骨关节炎的生理机制尚未完全阐明, 临床治疗上多以阿片类药物口服和透明质酸关节腔注射为主, 侧重于缓解症状, 但不能逆转骨关节炎的病程进

收稿日期: 2023-06-05

基金项目: 国家自然科学基金(81874476, 82274543); 第六批名老中医药专家学术经验继承指导项目(rsk-011-14); 湖南省研究生创新课题(CX20220804, CX20220814); 湖南省中医药管理局“十四五”第一批中医药领军人才培养项目(rsk-023-01)

作者简介: 段航(1994—), 男, 博士生, 研究方向为中医药防治骨与关节损伤。Tel: 15111232126, E-mail: 1067989312@qq.com

*通信作者: 卢敏(1962—), 男, 硕士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为中医药防治骨与关节损伤。Tel: 13808450222, E-mail: lumin6563@163.com