

· 综述 ·

滇龙胆化学成分和药理作用研究进展

褚博文^{1,2}, 张霁², 李智敏², 王元忠^{2*}

(1. 云南中医学院, 昆明 650500; 2. 云南省农业科学院药用植物研究所, 昆明 650000)

[摘要] 滇龙胆 *Gentiana rigescens* 为传统中草药, 主产于中国云南、四川等地, 具有悠久的药用历史, 作为民间重要药物使用并记载。滇龙胆为龙胆科 Gentianaceae 多年生草本植物, 主要化学成分为环烯醚萜苷类、三萜类、木脂素类、黄酮类、生物碱类、苯甲酸酯类和其他类化学成分, 其主要药理作用包括保肝、利胆、镇痛、抗炎、抗氧化、促神经活化等。该文对滇龙胆中化学成分及其药理活性进行归纳总结, 为滇龙胆的进一步开发和利用提供参考。

[关键词] 滇龙胆; 化学成分; 药理活性; 研究进展

[中图分类号] R284.1, R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0213-0010

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130213

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160512.1620.026.html>

[网络出版时间] 2016-05-12 16:20

Research Advances in Chemical Constituents and Pharmacological Activity from *Gentiana rigescens*

CHU Bo-wen^{1,2}, ZHANG Qi², LI Zhi-min², WANG Yuan-zhong^{2*}

(1. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Institute of Medicinal Plants, Yunnan Academy of Agricultural Sciences, Kunming 650000, China)

[Abstract] **Objective:** *Gentiana rigescens*, mainly distributed in Yunnan and Sichuan province of China, is widely known as traditional Chinese herbs in folk with long medicinal history. *G. rigescens* (Gentianaceae), is a kind of perennial herb, whose chemical constituents mainly include iridoids, triterpenes, lignans, flavanoids, alkaloids, gentisides and others. Their main pharmacological effects include liver protection, choleric effect, analgesia, anti-inflammatory, anti-oxidant, promoting neural activation and so on. This paper would summarize the chemical constituents and pharmacological activity of *G. rigescens*, and provide reference for further development and utilization of *G. rigescens*.

[Key words] *Gentiana rigescens*; chemical constituent; pharmacological activity; research advances

滇龙胆 *Gentiana rigescens*, 又名“坚龙胆”, “龙胆草”, “胆草”, “苦草”, “青鱼胆”, “小秦艽”, 为龙胆科 Gentianaceae 多年生草本植物^[1]。主产云南、四川和贵州等地, 多生于海拔 1 100 ~ 3 000 米的山坡草地、灌丛中、林下及山谷中^[2]。

滇龙胆是传统中药龙胆品种之一, 性寒, 味苦, 归肝、胆经, 清热燥湿、泻肝胆火, 用于湿热黄疸、阴

肿阴痒、带下、湿疹瘙痒、肝火目赤、耳鸣耳聋、胁痛口苦、强中、惊风抽搐^[3]。龙胆史载于《神农本草经》, 列为上品, 并载: “龙胆味苦寒。主骨间寒热, 惊痫邪气, 续绝伤, 定五脏, 杀蛊毒。久服益智不忘, 轻身耐老。”《图经本草》载: “宿根黄白色, 下抽根十余条, 类牛膝而短。直上生苗, 高尺余。四月生叶似柳而细, 茎如小竹枝, 七月开花如牵牛花, 作铃铎形,

[收稿日期] 20150502(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260608); 云南省自然科学基金项目(2013FZ150); 云南省自然科学基金项目(2013FZ151)

[第一作者] 褚博文, 硕士, 从事中药评价与鉴定工作, Tel: 13095359790, E-mail: chubowen2008@163.com

[通讯作者] * 王元忠, 助理研究员, 从事天然药物资源评价工作, Tel: 13888829994, E-mail: boletus@126.com

青碧色;冬后结子,苗便枯,俗呼为草龙胆。”《证类本草》载“大寒无毒。除胃中伏热,时气温热,热洩下痢,去肠中小虫,益肝胆气,止惊。”《滇南本草》载:“龙胆草味苦,性寒。泻肝经实火,止喉痛。”《植物名实图考》载^[1]:“滇龙胆生云南山中,丛根簇茎,叶似柳微宽,又似橘叶而小。”滇龙胆在云南地区具有悠久的民间药用历史,在云南保山、思茅、红河、寻甸和文山等地,民间叫法丰富多样,如“酒药草”,“蓝花草”,“苦笙”,“苦胆草”及“黄苦笙”等。

滇龙胆化学成分的研究始于 20 世纪 80 年代。龙胆苦苷、獐牙菜苦苷等环烯醚萜苷类化合物被认为是滇龙胆中的主要成分^[4-5]。近年来,随着分离技术的进步和仪器设备的更新^[6],从滇龙胆中不断分离出其他化学成分,并探究其药理活性,提高了中药滇龙胆的药用价值,为临床治疗提供了理论依据,如三萜类、苯甲酸酯类等^[7-9]。本文旨在对国内外学者对滇龙胆化学成分的研究成果及有效成分的药理作用进行归纳和总结,为滇龙胆的进一步开发利用提供依据和线索。

1 化学成分

1.1 环烯醚萜苷类 龙胆苦苷、獐牙菜苦苷和当药苷为滇龙胆中主要有效成分。1982 年,陆蕴如^[10]首次在滇龙胆中分离出龙胆苦苷(1)。2000 年,Liu^[11]首次使用胶束电动色谱分离并测定了滇龙胆中龙胆苦苷和獐牙菜苦苷(2)的质量分数分别为 5.54% 和 0.16%。胶束电动色谱分离法相较于分光光度法,TLC 和 HPLC 具有快速、简便、用量少等优点^[11]。2004 年,Zhao 等^[12]再次使用胶束电动色谱,在分离和测定实验的基础上还测定出龙胆苦苷、獐牙菜苦苷的解离常数为 7.71 和 6.25,探究了缓冲系统中十二烷基硫酸钠、浓度硼砂和电解质酸碱度等条件的影响和最优值。2005 年,Xu 等^[13]分别从滇龙胆的根中分离得到 1 个新的裂环烯醚萜类化合物,并命名为坚(滇)龙胆苷 A(4),和其他已知成分,如獐牙菜苦苷(3),6'-O-β-D-葡萄糖基龙胆苦苷(5),2'-(邻,间-二羟基苯甲基)獐牙菜苦苷(6),马钱苷酸(7),以及 2007 年分离得到的 6'-O-β-D-葡萄糖基马钱苷酸(8)。2005 年,Jiang 等^[14]首次在滇龙胆中分离出酰化的列环烯醚萜苷类化合物 gentiotrifloroside(9),该成分此前仅在三花龙胆中发现。Jiang 等^[14]还测定了滇龙胆中龙胆苦苷和当药苷(獐牙菜苦苷)的质量分数分别为 6.28% 和 0.06%,龙胆苦苷的测定结果与 2000 年 Liu 的测定结果接近。2013 年,Suyama 等^[15]从滇龙胆中分离出 1 个

新的具有环丁烷构链的环烯醚萜类化合物 rigenolide A(10)和 3 个新的酰化环烯醚萜苷类 2'-(2,3-二羟基苯甲酰)-龙胆苦苷(11),2'-(2,3-二羟基苯甲酰)-獐牙菜苦苷(12),3'-(2,3-二羟基苯甲酰)-獐牙菜苦苷(13)。近年来,多位学者针对滇龙胆中主要有效成分进行了不同方法的分离和含量测定,如薄层色谱法,高效液相色谱法,紫外分光光度法对环烯醚萜苷含量的测定。龙胆苦苷为滇龙胆特征性成分中含量最高的化学成分,在植物根中含量最高,约 6.30%,根茎中约 3.90%,地上部分中约 2.00%^[16-19]。环烯醚萜苷的含量受温度、季节、气候、经度、纬度和海拔因素共同影响,总体含量变化浮动较大,龙胆苦苷质量分数变化范围在 6.30% ~ 7.35%,獐牙菜苦苷 0.07% ~ 1.24%,当药苷 0.05% ~ 0.36%。研究表明 9—11 月为滇龙胆药材的适宜采收季节,低纬度与高海拔有利于马钱苷酸的积累,獐牙菜苦苷的情况与马钱苷酸相反,高海拔有利于当药苷构成比例的增加,龙胆苦苷则受到地理环境因素影响不显著^[20-21]。通过对滇龙胆各部位的环烯醚萜苷含量进行定量分析,结果显示滇龙胆各部位环烯醚萜苷含量均高于 2010 年版《中国药典》中龙胆标准^[3],滇龙胆全草均有药用价值^[22];通过对不同产地滇龙胆中环烯醚萜苷定量分析,昆明、红河、文山、楚雄、玉溪、临沧等地的滇龙胆中龙胆苦苷质量分数(2.75% ~ 4.87%)明显高于 2010 年版《中国药典》标准(不少于 1.5%),并高于其他地区滇龙胆^[3, 23-24]。见表 1。

1.2 三萜类 据报道,在滇龙胆中分离出 14 个三萜类成分,包括 α-香树素(14),α-棕榈酰香树(15),β-香树素(16),β-棕榈酰香树酯(17),熊果酸(18),齐墩果酸(19),羽扇豆醇(20),羽扇豆醇棕榈酸酯(21)^[18-19, 25]。以及 2007 年 Xu 等^[7]在滇龙胆根部分离出 6 个达玛烷型三萜皂苷 gentirigenic acid(22), gentirigeoside A ~ E(23 ~ 27),其中 gentirigeoside A, gentirigeoside C, gentirigeoside E 具有抗菌活性。见表 1。

1.3 木脂素类 据报道,在滇龙胆根部分离得到 7 种木脂素类成分(-)-7R, 8S-dehydrodiconiferyl alcohol-4, 9'-di-O-β-D-glucopyranoside(28),(-)-7R, 8S-dehydro-diconiferyl alcohol-4-O-β-D-glucopyranoside(29),(-)-丁香脂素-O-β-D-葡萄糖苷(30),(-)-松脂醇-O-β-D-葡萄糖苷(31),鹅掌楸碱(32),落叶松树脂醇-4'-O-β-D-葡萄糖苷(33), tortoside B(34)^[26]。见表 1。

表 1 滇龙胆中的化学成分

Table 1 Compounds isolated from *Gentiana rigescens*

类别	化合物	部位	文献	类别	化合物	部位	文献
环烯醚萜类	1 龙胆苦苷	根	[18]		30 (-)-丁香脂素- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
		地上部分	[18]		31 (-)-松脂醇- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
	2 獐芽菜苦苷	根	[19-20]		32 鹅掌楸碱	根	[26]
	3 獐芽菜苷	根	[21]		33 落叶松树脂醇-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
	4 坚(滇)龙胆苷 A	根	[21]		34 tortoside B	根	[26]
	5 6'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖基龙胆苦苷	根	[21]	黄酮类	35 皂草苷	地上部分	[26]
	6 2'-(邻,间-二羟基苯甲基)-獐芽菜苷	根	[21]		36 异皂草苷	地上部分	[26]
	7 马钱苷酸	根	[21]		37 异荭草苷	地上部分	[26]
		地上部分	[21]		38 异荭草苷-3'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
	8 6'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖基马钱苷酸	地上部分	[21]	生物碱类	39 龙胆碱(秦艽甲素)	地上部分	[27]
	9 gentiоtrifloroside	根	[22]		40 秦艽乙素	地上部分	[27]
	10 rigenolide A	地上部分	[23]		41 秦艽丙素	地上部分	[27]
	11 2'-(2,3-二羟基苯甲酰)-龙胆苦苷	地上部分	[23]		42 β -谷甾醇	地上部分	[27]
12 2'-(2,3-二羟基苯甲酰)-獐芽菜苦苷	地上部分	[23]	苯甲酸酯类	43 苯甲酸酯 A	根	[16]	
13 3'-(2,3-二羟基苯甲酰)-獐芽菜苷	地上部分	[23]		44 苯甲酸酯 B	根	[16]	
三萜类	14 α -香树素	根	[27]		45 苯甲酸酯 C	根	[17]
		地上部分	[26]		46 苯甲酸酯 D	根	[17]
	15 α -棕榈酰香树酯	根	[27]		47 苯甲酸酯 E	根	[17]
		地上部分	[26]		48 苯甲酸酯 F	根	[17]
	16 β -香树素	根	[27]		49 苯甲酸酯 G	根	[17]
		地上部分	[26]		50 苯甲酸酯 H	根	[17]
	17 β -棕榈酰香树酯	根	[27]		51 苯甲酸酯 I	根	[17]
		地上部分	[26]		52 苯甲酸酯 J	根	[17]
	18 熊果酸	根	[27]		53 苯甲酸酯 K	根	[17]
		地上部分	[26]	其他类	54 2,3-二羟基苯甲酸酯 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖基-(1 \rightarrow 6)- β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
	19 齐墩果酸	根	[27]		55 2,5-二羟基苯并 5- <i>O</i> - β - <i>D</i> -木糖基-(1 \rightarrow 6)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
		地上部分	[26]		56 2-羟基-3-甲氧基苯甲酸葡萄糖酯	根	[26]
	20 羽扇豆醇	根	[27]		57 3,5-二甲氧基-4-对羟基甲醇 4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
	21 羽扇豆醇棕榈酸酯	根	[27]		58 香草基乙醇- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
	22 gentirigenic acid	根	[15]		59 4-羟基-3-甲氧基苯基- <i>O</i> - β - <i>D</i> -木糖基-(1 \rightarrow 6)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	根	[26]
	23 gentirigeoside A	根	[15]		60 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -咖啡酸苷	根	[26]
	24 gentirigeoside B	根	[15]		61 4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖基-丁香酸	根	[27]
25 gentirigeoside C	根	[15]		62 胡萝卜苷	根	[27]	
26 gentirigeoside D	根	[15]			地上部分	[26]	
27 gentirigeoside E	根	[15]		63 β -龙胆二糖	根	[26]	
木脂素类	28 (-)-7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> -dehydro-diconiferyl alcohol-4,9'-di- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	根	[26]				
	29 (-)-7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> -dehydro-diconiferyl alcohol-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	根	[26]				

1.4 黄酮类 黄酮类成分在滇龙胆中发现较少,据报道仅分离出 4 个黄酮类成分皂草苷(35),异皂草苷(36),异荭草苷(37),异荭草苷-3'-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(38)^[18, 26]。见表 1。

1.5 生物碱类 滇龙胆中生物碱成分在 20 世纪 80 年代开始被发现,孙南君等^[27]从滇龙胆中分离出龙胆碱(秦艽甲素)(39),秦艽乙素(40),秦艽丙素(41), β -谷甾醇(42)。但有关生物碱的后续研究略显匮乏。见表 1。

1.6 苯甲酸酯类 该类化合物主要在 2011 年从滇龙胆根部分离得到的^[8-9, 28],共 11 种,将其分别命名为苯甲酸酯 A~K(43~53),苯甲酸酯 A,苯甲酸酯 B,苯甲酸酯 J 和苯甲酸酯 K 的质量分数分别为 0.028 4%,0.065 4%,0.035 8% 和 0.026 7%,苯甲酸酯类成分是近几年在滇龙胆中发现的一类新型化合物,也是滇龙胆中一类特有成分。苯甲酸酯类化合物分布于滇龙胆根部,茎中仅检测到 gentiside J,叶中仅检测出 gentiside K,种子中未检测出^[29]。见表 1。

1.7 其他类 除上述化学成分,滇龙胆中其他类成分大多为寡糖或者多糖类化合物。2009 年, Xu 等^[26]在滇龙胆根部分离得到 2,3-二羟基苯甲酸酯 3-*O*- β -*D*-葡萄糖基-(1 \rightarrow 6)- β -*D*-葡萄糖苷(54),2,5-二羟基苯并 5-*O*- β -*D*-木糖基-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(55),2-羟基-3-甲氧基苯甲酸葡萄糖酯(56),3,5-二甲氧基-4-对羟基甲醇 4-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(57),香草基乙醇-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(58),4-羟基-3-甲氧基苯基-*O*- β -*D*-木糖基-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(59),3-*O*- β -*D*-咖啡酸苷(60)。Xu,朱卫萍等^[18-19, 26]在滇龙胆根和地上部分分离得到 4-*O*- β -*D*-葡萄糖基-丁香酸(61),胡萝卜苷(62), β -龙胆二糖(63)。见表 1。

2 药理活性

2.1 环烯醚萜苷

2.1.1 龙胆苦苷 滇龙胆中主要的环烯醚萜类化学成分之一,龙胆苦苷的药理活性已从各方面深入研究,其效果主要表现在对肝脏的治疗,如 Chang-Liao 等^[30]通过对缺血/再灌注损伤型小鼠肝脏的新陈代谢途径研究发现龙胆苦苷可治疗肝脏缺血。Kondo 等^[31]通过建立 CCl₄ 诱导和脂多糖(LPS)/芽孢杆菌(BCG)诱导的 2 种大鼠肝损伤模型,连续 5 个工作日喂养龙胆苦苷(每日剂量 30~60 mg·kg⁻¹)的大鼠模型肿瘤坏死因子(TNF)的增长被显著抑制,结果表明龙胆苦苷可治疗肝损伤型肝炎。

Liu 等^[32]通过对 CCl₄ 诱导小鼠肝损伤模型中胆汁分泌率和胆汁浓度的研究发现龙胆苦苷具有保肝作用。文献中^[33-35]建立了 *D*-半乳糖胺/脂多糖诱导的大鼠肝损伤模型,灌注 25~50 mg·kg⁻¹(*ip*)龙胆苦苷的模型表现出保肝和抗毒活性,表明龙胆苦苷具有抗肝毒的作用。在调解神经系统方面龙胆苦苷可用作止痛剂,Chen 等^[36]根据 NR2B 受体下降规则,发现龙胆苦苷可显著降低前扣带皮层(ACC)中 NR2B 受体释放突触后电流,起到抗抑郁、抗惊厥、镇痛作用。有研究发现龙胆苦苷可以通过影响钙离子流来舒张平滑肌,对人体内脏的正常工作有影响^[37]。已发现的其他方面药理活性有抗菌,抗氧化^[38-39],抗炎,利胆^[33-35],延缓细胞凋亡^[40]等。

2.1.2 獐芽菜苷与獐牙菜苦苷 滇龙胆重要的环烯醚萜苷类成分之一,与龙胆苦苷可进行生物学转化^[41]。Luo 等^[42]通过微量透析技术对给药小鼠血浆的研究发现獐芽菜苷与獐牙菜苦苷小分子特性,口服后能够被人体吸收,拥有较好的体内积累与代谢条件,常被作为高效的保肝药使用。Oztürk 将家养小鸡的胚胎成纤维细胞作为实验对象,与右泛醇作对比,该类成分可通过刺激细胞有丝分裂,促进伤口愈合,协同龙胆苦苷对细胞起到保护的功效^[35]。此外獐芽菜苦苷具有保肝、抗氧化、抗水肿^[43-44],抗菌^[38-39],镇痛^[45],降血脂,抑制血脂异常^[46-48]等作用。近些年,有新研究发现獐牙菜苦苷通过抑制多巴胺 D₂ 受体对 5-羟色胺(5-HT)受体的影响来刺激肠胃运动,从而促进消化^[49]。也有研究发现獐牙菜苦苷通过转化为活性代谢产物龙胆碱,来调整脂肪细胞中过氧化物酶体增植物活化受体- γ (PPAR- γ)的基因表达,来预防糖尿病^[50-51]。Takeda 等^[52-53]从化学结构特征结合小鼠十二指肠内给药(1 g·kg⁻¹)实验阐明包括獐芽菜苷在内的几种环烯醚萜苷类成分可以促进胆汁分泌,具有利胆作用,对治疗肝炎有一定疗效。近几年,有新研究表明獐芽菜苷具有促进细胞增殖分化的功能,Sun^[54]通过人体 MG-63 细胞及小鼠造骨细胞的增殖能力发现獐芽菜苷可以增加人体的骨肉瘤细胞增殖分化,增强碱性磷酸酶活性,延缓和抑制细胞凋亡,从而可以对骨质酥松起到预防和治疗的作用。

2.1.3 其他环烯醚萜苷类 Wang 等^[55-56]以 LPS 诱导斑马鱼胚胎巨噬细胞(RAW264.7)和 TPA 诱导的环氧酶(COXs-2/1)为试验模型研究发现马钱苷酸,Gentiofloroside 具有抗炎活性。Tan 等^[57]发现马钱苷酸中乙基-*N*-docosanoylanthranilate 结构可

抑制人体病原菌白色念珠菌 (*Candida albicans*) 和黄曲霉 (*Aspergillus flavus*) 的繁殖, 具有抗菌作用。滇龙胆中其他类环烯醚萜的作用有待进一步开发与研究。

2.2 三萜类

2.2.1 α -香树素, β -香树素

香树素是滇龙胆中重要的三萜类成分之一。Oliveira 等^[58]建立了解热镇痛药醋氨酚 ($500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *po*) 诱导的急性小鼠肝损伤模型, 通过建模前不同时间 (48, 24, 2 h) 给药 ($50, 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *ip*) 发现 α -香树素与 β -香树素可降低血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 活性, 恢复缺失的肝脏谷胱甘肽 (GSH), 起到保护肝脏的作用。Pinto 等^[59]用绷带缠绕大鼠上颌骨右侧第二颗臼齿建立实验模型, 建模前 2 h 给药 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *po*), 大鼠 24 h 死亡后, 对其牙龈组织肿瘤坏死因子 (TNF- α) 的血药浓度进行分析, 发现 α -香树素, β -香树素与抗炎药地塞米松明显抑制肿瘤坏死因子导致的牙周炎。在神经调节方面, Oliveira 等^[60-63]通过小鼠受热应激实验, 发现给药剂量 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *sc*) 小鼠辣椒素受体受到抑制, 表明 α -香树素和 β -香树素具有镇痛作用, Aragão 等^[64]通过旷场行动、高架十字迷宫和强迫游泳等一系列行为学实验对给药 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *ip*) 小鼠反应做出判断, 结果表明 α -香树素和 β -香树素有抗焦虑、抗抑郁的功效。炎症治疗方面, Medeiros^[65-68]建立了 12-*O*-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯 (TPA) 诱导的小鼠皮肤炎模型, 核因子 NF- κ B 途径显示 α -香树素的局部治疗可保护 I κ B α 降解, p65/RelA 磷酸化作用和 NF- κ B 活化, 降低前列腺素 E₂ (PGE₂), 用于治疗皮肤炎。Kweifio-Okai^[65]发现 α -香树素对大鼠骨肉瘤细胞生长起到抑制作用, 可预防关节炎。 β -棕榈酰香树酯作为 β -香树素的派生物, 被归至此类, 同样具有抗抑郁的功效^[69]。

2.2.2 齐墩果酸

熊果酸齐墩果酸与熊果酸二者具有相似的化学结构和药理活性, 且广泛共存于植物中, 其最主要功效在于抗肿瘤, Li 等^[70]对不同药物侵染 (四唑染色法评价药物毒性) 的有毒 HCT15 细胞加入齐墩果酸和熊果酸 ($60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 结果两组细胞死亡数目均低于空白组, 结合实验数据 T 检验表明熊果酸在抗肿瘤活性方面稍强于齐墩果酸。二者在药理方面所表现出的活性十分多样, 除抗肿瘤外, 在保肝、抗炎、抗癌、抗菌、降血脂、解毒、预防龋齿 (蛀牙)^[71]、调解神经系统与心血管系统、预防人体免疫缺陷类疾病 (HIV), 如艾滋病

(AIDS)^[72-73], 抑制高血压、抗氧化^[74]和恢复造血机能^[75]都有影响。

2.3 木脂素类

木脂素类成分因含有不同类型的配糖体基团而普遍具有抗氧化性^[76-77], Quang 等^[78-79]通过对 TNF- α 引导的 HepG₂ 细胞 NF- κ B 型转录活性剂量依赖度 ($\text{IC}_{50} 6.2 \sim 9.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 的研究发现部分木脂素具有抗炎活性。Jung 等^[80]通过翻滚实验和电热板实验, 发现鹅掌楸碱明显抑制乙酸诱导的小鼠血管渗透性和角叉菜胶诱导的大鼠爪部急性水肿, 表明鹅掌楸碱具有抗炎、镇痛作用。Feng 等^[81]研究发现鹅掌楸碱 ($5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 与冠状动脉扩张药维拉帕米 ($1.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对 CaCl_2 诱导的小鼠心律失常有延滞作用, 减少小鼠心室纤维性颤动的几率, 表明该类木质素有抗心律失常的功效。Kaur 等^[82]从黄细心 (*Boerhaavia diffusa*) 根部提取分离得到的鹅掌楸碱 (三氯甲烷组分, $10, 20, 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *ip*) 对戊四氮 (PTZ) 诱导的小鼠抽搐有抑制作用, 呈现剂量依赖性, 表明鹅掌楸碱具有抗惊厥的作用。Sohn 等^[83]通过保护因子 PGE₂ 数量的测量来评价药物对大鼠胃部的保护能力, 结果发现鹅掌楸碱可以抑制胃酸分泌过多, 起到养胃作用, 效果优于消化系统药物瑞把派特 ($500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。

2.4 黄酮类

滇龙胆中黄酮类成分主要分两大类: 皂草苷类和荭草苷类。Ohkawa 等^[84-85]通过自由基清除试验 (DPPH) 发现皂草苷与异皂草苷具有抗氧化作用。Vitcheva 等^[86-87]发现皂草苷和异皂草苷 ($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *po*) 通过增加谷胱甘肽 (GSH) 量降低可卡因 ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, *ip*) 诱导的小鼠肝损伤模型的肝毒, 增加抗氧化酶活性, 起到保肝作用。Sengupta 等^[88]发现皂草苷对麦芽糖饲养的大鼠血液中 α -葡萄糖苷酶和蔗糖酶起到竞争性抑制作用, 可降低血糖浓度。Nagai 等^[89]发现异皂草苷通过影响 β -转化生长因子 (TGF- β) II 型蛋白和转录 RNA 促进人体纤维母细胞胶原蛋白合成, 已被应用到很多抗皱纹产品中。经 DPPH 自由基清除试验发现, 滇龙胆中荭草苷的同分异构体异荭草苷同样具有抗氧化作用^[90-91], Küpeli 等^[92-93]发现异荭草苷 ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对角叉菜胶诱导的小鼠后爪水肿有一定疗效。

2.5 生物碱类

经毒性实验研究表明, 滇龙胆中已知生物碱类化合物基本属于无毒无害物质^[94]。龙胆碱, 也有称其为秦艽甲碱, Bibi 等^[95]通过一系列菌落实验发现龙胆碱对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 和酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 有明显灭菌作用, 对大肠埃希菌

(*Escherichia coli*), 普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*), 伤寒杆菌(*Salmonellatyphi*) 和克雷伯氏肺炎杆菌(*Klebsiella pneumonia*) 具有较低抑菌活性。最新研究发现龙胆碱可有效控制血糖量, 对糖尿病的预防和治疗有一定作用^[96]。Lim 等^[97-99]发现秦艽乙素、秦艽丙素(每只耳部 5 ~ 20 μL) 对 TPA (1 $\mu\text{L}/20 \mu\text{L}$) 诱导的 ICR 大鼠耳部外表皮和内表皮皮肤炎(皮肤水肿、表皮增生及渗透等)有治疗作用。

2.6 苯甲酸酯类 据报道, 滇龙胆中该类成分的药理活性不同于以往发现的任何化合物, 因此单独归为一类。苯甲酸酯具有促进神经元再生功能。从苯甲酸酯的分子特性考虑, 可以代替分子量过大而无法实现口服用药的神经生长因子(NGF), 苯甲酸酯 C 表现出显著的促神经生长活性, 甚至超过了 NGF。研究发现, 苯甲酸酯表现的生物活性受烷基链长度、个数以及羟基基团在苯环中的位置影响, 而与烷基末端基团的种类无关^[8-9, 100-101]。该类成分作为新的神经性活化成分, 对部分神经退行性疾病, 如阿尔茨海默症等的治疗起到了积极作用, 具有开发与利用价值。

3 结语

滇龙胆作为中国特有的药用植物, 在我国云南及西南少数民族地区拥有悠久的用药历史, 其人工栽培模式的研究得到不断深入^[102-103], 野生和栽培药物资源丰富, 滇龙胆极具开发空间。但目前国外学者对滇龙胆缺乏系统认识, 仅视为一类中国特有植物, 若实现我国“道地药材”产业国际化, 还需更多高水平研究的支撑。

如上述所言, 滇龙胆中主要成分龙胆苦苷、獐牙菜苦苷等, 在分离、提取、测定、药理作用等方面进行了深入研究, 相关理论和技术较成熟, 应用较广泛。滇龙胆中其他物质的开发和利用略显不足, 如黄酮类成分仅分离出 4 种, 其抗炎活性可能与滇龙胆作为肝炎治疗药物有关, 其作用机制目前尚不清楚。因中药成分的复杂性^[104-105], 现有的药理实验仅停留在针对单一化合物或一类成分作用的水平, 滇龙胆中各成分的协同、抑制等交互作用尚不清楚。滇龙胆中大部分有效成分具有抗炎、保肝作用, 药理药效相同的成分是否可以同时作用于实验模型, 并对产生的具体问题进行分析有待学者进一步探索。

苯甲酸酯类成分是近年来提取分离得到的新化合物, 其主要作用是促进神经营养因子活化, 抗老年痴呆症。但目前该类成分的研究仍处于起步阶段,

如毒理实验尚未有报道, 如何应用于临床治疗、如何实现有效成分纯化和工艺量产等问题, 作为滇龙胆的特有成分, 有必要进一步开发与研究。

[参考文献]

- [1] 朱兆云. 云南重要天然药物[M]. 云南: 云南科学技术出版社, 2006: 343-344.
- [2] 中科院《中国植物志》编委会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 100.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 89.
- [4] Wang Y M, Xu M, Wang D, et al. Review on 'Long-Dan', one of the traditional Chinese medicinal herbs recorded in *Chinese Pharmacopoeia* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2012, 2(1): 1-10.
- [5] 沈涛, 金航, 王元忠. 中药龙胆化学成分研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2010, 38(30): 16868-16870.
- [6] Nie S P, Xie M Y. A review on the isolation and structure of tea polysaccharides and their bioactivities [J]. *Food Hydrocolloids*, 2011, 25(2): 144-149.
- [7] Xu M, Wang D, Zhang Y J, et al. Dammarane triterpenoids from the roots of *Gentiana rigescens* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(5): 880-883.
- [8] Gao L, Xiang L, Luo Y, et al. Gentsides C-K: nine new neuritogenic compounds from the traditional Chinese medicine *Gentiana rigescens* Franch [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(19): 6995-7000.
- [9] Gao L, Li J, Qi J. Gentsides A and B, two new neuritogenic compounds from the traditional Chinese medicine *Gentiana rigescens* Franch [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(6): 2131-2134.
- [10] 陆蕴如. 龙胆属三种龙胆中龙胆苦甙和獐芽菜甙的分离和鉴定(简报)[J]. *中国中药杂志*, 1982, 7(6): 14.
- [11] Liu H, Wang K, Zhao Y, et al. Identification and determination of active components in *Gentiana rigescens* Franch by micellar electrokinetic chromatography [J]. *J High Res Chrom*, 2000, 23(12): 697-698.
- [12] Zhao S, Liu Q, Chen X, et al. Separation and determination of gentiopicroside and swertiamarin in Tibetan medicines by micellar electrokinetic electrophoresis [J]. *Biomed Chromatogr*, 2004, 18(1): 10-15.
- [13] Xu M, Wang D, Zhang Y, et al. A new secoiridoidal glucoside from *Gentiana rigescens* (Gentianaceae) [J]. *Acta Botanica Yunnanica*, 2005, 28(6): 669-672.

- [14] Jiang R W, Wong K L, Chan Y M, et al. Isolation of iridoid and secoiridoid glycosides and comparative study on Radix Gentianae and related adulterants by HPLC analysis [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(22): 2674-2680.
- [15] Suyama Y, Kurimoto S, Kawazoe K, et al. Rigenolide A, a new secoiridoid glucoside with a cyclobutane skeleton, and three new acylated secoiridoid glucosides from *Gentiana rigescens* Franch [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91(10): 166-172.
- [16] 饶高雄,李倩然.薄层色谱扫描法测定龙胆和苦胆草片中龙胆苦甙的含量[J].*云南中医学院学报*, 2001,24(4):1-2.
- [17] 赵磊,李智敏,杨俊,等.不同产地滇龙胆地上部分龙胆苦苷的含量测定[J].*云南中医学院学报*, 2008,31(5):23-25.
- [18] 赵磊,李智敏,白艳婷,等.滇龙胆地上部分的化学成分研究[J].*云南中医学院学报*, 2009,32(2): 27-31.
- [19] 朱卫萍,赵磊,张国华,等.栽培滇龙胆的化学成分研究[J].*云南中医学院学报*, 2010(5):8-12.
- [20] 沈涛,杨美权,赵振玲,等.滇龙胆中萜类物质积累的动态变化[J].*植物学报*, 2012,46(6):652-657.
- [21] 沈涛,黄衡宇,张霁,等.滇龙胆与青叶胆环烯醚萜类物质计量特征分析[J].*植物分类与资源学报*, 2015,37(1):105-112.
- [22] 李娇,王晓芳,车安兵,等.竖龙胆不同部位中龙胆苦苷的含量比较[J].*大理学院学报:综合版*, 2009, 8(10):18-20.
- [23] 李智敏,赵磊,白艳婷,等.不同产地滇龙胆中龙胆苦苷的含量测定[J].*云南中医学院学报*, 2008,31(6):10-11.
- [24] 来国防,程宾,罗士德,等.云南不同产地滇龙胆中龙胆苦苷的含量测定[J].*时珍国医国药*, 2010,21(8):1867-1868.
- [25] 江蔚新,任雪峰,陈风雨,等.三花龙胆地上、地下器官成分积累规律研究[J].*哈尔滨商业大学学报:自然科学版*, 2004,20(1):22-23.
- [26] Xu M, Yang C R, Zhang Y J. Minor antifungal aromatic glycosides from the roots of *Gentiana rigescens* (Gentianaceae) [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, 20(10): 1215-1217.
- [27] 孙南君,夏春芳.竖龙胆中化学成分的研究[J].*中药通报*, 1984,9(1):33-33.
- [28] 潘俊,潘聿,肖丹,等. LC-MS/MS 法同时测定滇龙胆中 4 种苯甲酸酯类成分[J].*中成药*, 2014,36(12): 2550-2553.
- [29] Pan Y, Shen T, Pan J, et al. Development and validation of a UPLC-MS/MS method for the simultaneous determination and detection of four neuritogenic compounds in different parts of *Gentiana rigescens* Franch using multiple reaction monitoring and precursor ion scanning [J]. *Anal Met*, 2014, 6(6): 1782-1787.
- [30] Chang-Liao W L, Chien C F, Lin L C, et al. Isolation of gentiopicroside from *Gentianae Radix* and its pharmacokinetics on liver ischemia/reperfusion rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2): 668-673.
- [31] Kondo Y, Takano F, Hojo H. Suppression of chemically and immunologically induced hepatic injuries by gentiopicroside in mice [J]. *Planta Med*, 1994, 60(5): 414-416.
- [32] Liu Z, Chen C, Jin R, et al. Studies on liver-protection and promoting bile secretion of gentiopicroside [J]. *Chin Traditional Herbal Drug*, 2001, 33(1): 47-50.
- [33] Hase K, Li J, Basnet P, et al. Hepatoprotective principles of *Swertia japonica* MAKINO on *D*-galactosamine/lipopolysaccharide-induced liver injury in mice [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45(11): 1823-1827.
- [34] Öztürk N, Can Başer K H, Aydın S, et al. Effects of *Gentiana lutea* ssp. *symphyandra* on the central nervous system in mice [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(7): 627-631.
- [35] Oztürk N, Korkmaz S, Oztürk Y, et al. Effects of gentiopicroside, sweroside and swertiamarine, secoiridoids from gentian (*Gentiana lutea* ssp. *symphyandra*), on cultured chicken embryonic fibroblasts [J]. *Planta Med*, 2006, 72(4): 289-294.
- [36] Chen L, Liu J, Zhang X, et al. Down-regulation of NR2B receptors partially contributes to analgesic effects of gentiopicroside in persistent inflammatory pain [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54(8): 1175-1181.
- [37] Rojas A, Bah M, Rojas J I, et al. Smooth muscle relaxing activity of gentiopicroside isolated from *Gentiana spathacea* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(8): 765-767.
- [38] Van der Sluis W G, Labadie R P. Fungitoxic activity of the secoiridoid glucoside gentiopicrosin (gentiopicroside) [J]. *Planta Med*, 1981, 42(6): 139-140.
- [39] Kumarasamy Y, Nahar L, Sarker S D. Bioactivity of gentiopicroside from the aerial parts of *Centaurium erythraea* [J]. *Fitoterapia*, 2003, 74(1): 151-154.
- [40] Lian L H, Wu Y L, Wan Y, et al. Anti-apoptotic

- activity of gentiopicroside in d-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure [J]. *Chem-biol Interact*, 2010, 188 (1): 127-133.
- [41] Inouye H, Ueda S, Takeda Y. The biological conversion of sweroside into gentiopicroside and vindoline and a biogenetic aspect of some indole alkaloids [J]. *Tetrahedron Lett*, 1968, 9 (30): 3453-3458.
- [42] Luo Y D, Chen J, Cao J, et al. Determination of sweroside in rat plasma and bile for oral bioavailability and hepatobiliary excretion [J]. *Chem Pharmaceu Bull*, 2009, 57(1): 79-83.
- [43] Jaishree V, Badami S. Antioxidant and hepatoprotective effect of swertiamarin from *Enicostemma axillare* against D-galactosamine induced acute liver damage in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(1): 103-106.
- [44] Vajjanathappa J, Badami S. Antiedematogenic and free radical scavenging activity of swertiamarin isolated from *Enicostemma axillare* [J]. *Planta Med*, 2009, 75 (1): 12-17.
- [45] Jaishree V, Badami S, Kumar M R, et al. Antinociceptive activity of swertiamarin isolated from *Enicostemma axillare* [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16 (2): 227-232.
- [46] Vaidya H, Rajani M, Sudarsanam V, et al. Antihyperlipidaemic activity of swertiamarin, a secoiridoid glycoside in poloxamer-407-induced hyperlipidaemic rats [J]. *J Nat Med*, 2009, 63(4): 437-442.
- [47] Vaidya H, Rajani M, Sudarsanam V, et al. Swertiamarin; a lead from *Enicostemma littorale* Blume. for anti-hyperlipidaemic effect [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 617(1): 108-112.
- [48] Vaidya H, Prajapati A, Rajani M, et al. Beneficial effects of swertiamarin on dyslipidaemia in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(8): 1259-1261.
- [49] Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of *Swertia japonica* extract and its main compound swertiamarin on gastric emptying and gastrointestinal motility in mice [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(6): 827-833.
- [50] Yang H J, Jang D J, Hwang J T. Anti-diabetic effects of korean red pepper via AMPK and PPAR- γ activation in C2C12 myotubes [J]. *J Funct Food*, 2012, 4(2): 552-558.
- [51] Vaidya H, Goyal R K, Cheema S K. Anti-diabetic activity of swertiamarin is due to an active metabolite, gentianine, that upregulates PPAR- γ gene expression in 3T3-L1 cells [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(4): 624-627.
- [52] Takeda S, K Yuasa, T Endo, et al. Pharmacological studies on iridoid compounds. II. Relationship between structures and choleric actions of iridoid compounds [J]. *J Pharmacobio-dynamics*, 1980, 3 (10): 485-492.
- [53] Zhou J. Bioactive glycosides from Chinese medicines [J]. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1991, 86 (S2): 231-234.
- [54] Sun H, Li L, Zhang A, et al. Protective effects of sweroside on human MG-63 cells and rat osteoblasts [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84(3): 174-179.
- [55] Wang Y M, Xu M, Wang D, et al. Anti-inflammatory compounds of 'Qin-Jiao', the roots of *Gentiana dahurica* (Gentianaceae) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 341-348.
- [56] Huang Y, Lu H, Yu X, et al. Anti-inflammatory secoiridoid glycosides from *Gentianella azurea* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(22): 5260-5264.
- [57] Tan R X, Kong L D, Wei H X. Secoiridoid glycosides and an antifungal anthranilate derivative from *Gentiana tibetica* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 47 (7): 1223-1226.
- [58] Oliveira F A, Chaves M H, Almeida F R C, et al. Protective effect of α - and β -amyrin, a triterpene mixture from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. trunk wood resin, against acetaminophen-induced liver injury in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 98(1): 103-108.
- [59] Pinto S A H, Pinto L M S, Cunha G M A, et al. Anti-inflammatory effect of α , β -amyrin, a pentacyclic triterpene from *Protium heptaphyllum* in rat model of acute periodontitis [J]. *Inflamm Pharmacol*, 2008, 16 (1): 48-52.
- [60] Oliveira F A, Costa C L S, Chaves M H, et al. Attenuation of capsaicin-induced acute and visceral nociceptive pain by α - and β -amyrin, a triterpene mixture isolated from *Protium heptaphyllum* resin in mice [J]. *Life Sci*, 2005, 77(23): 2942-2952.
- [61] Otuki M F, Ferreira J, Lima F V, et al. Antinociceptive properties of mixture of α -amyrin and β -amyrin triterpenes: evidence for participation of protein kinase C and protein kinase A pathways [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313(1): 310-318.
- [62] Lima-Júnior R C, Oliveira F A, Gurgel L A, et al.

- Attenuation of visceral nociception by alpha-and beta-amyrin, a triterpenoid mixture isolated from the resin of *Protium heptaphyllum*, in mice [J]. *Planta Med*, 2006, 72(1): 34-39.
- [63] Pinto S A H, Pinto L M S, Guedes M A, et al. Antinociceptive effect of triterpenoid α , β -amyrin in rats on orofacial pain induced by formalin and capsaicin [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(8): 630-634.
- [64] Aragão G F, Carneiro L M V, Junior A P F, et al. A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha-and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, 85(4): 827-834.
- [65] Kweifio-Okai G, De Munk F, Rumble B A, et al. Antiarthritic mechanisms of amyrin triterpenes [J]. *Res Commun Mol Path*, 1994, 85(1): 45-55.
- [66] Hasmeda M, Kweifio-Okai G, Macrides T, et al. Selective inhibition of eukaryote protein kinases by anti-inflammatory triterpenoids [J]. *Planta Med*, 1999, 65(1): 14-18.
- [67] Otuki M F, Vieira-Lima F, Malheiros A, et al. Topical antiinflammatory effects of the ether extract from *Protium kleinii* and α -amyrin pentacyclic triterpene [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 507(1): 253-259.
- [68] Medeiros R, Otuki M F, Avellar M C W, et al. Mechanisms underlying the inhibitory actions of the pentacyclic triterpene α -amyrin in the mouse skin inflammation induced by phorbol ester 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 559(2): 227-235.
- [69] Subarnas A, Tadano T, Nakahata N, et al. A possible mechanism of antidepressant activity of beta-amyrin palmitate isolated from lobelia inflata leaves in the forced swimming test [J]. *Life Sci*, 1993, 52(3): 289-296.
- [70] Li J, Guo W J, Yang Q Y. Effects of ursolic acid and oleanolic acid on human colon carcinoma cell line HCT15 [J]. *World J Gastroentero*, 2002, 8(3): 493-495.
- [71] Liu J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid [J]. *J Ethnopharmacol*, 1995, 49(2): 57-68.
- [72] Liu J. Oleanolic acid and ursolic acid: research perspectives [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 100(1): 92-94.
- [73] Kashiwada Y, Wang H K, Nagao T, et al. Anti-AIDS agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids 1 [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(9): 1090-1095.
- [74] Somova L O, Nadar A, Rammanan P, et al. Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(2): 115-121.
- [75] Hsu H Y, Yang J J, Lin C C. Effects of oleanolic acid and ursolic acid on inhibiting tumor growth and enhancing the recovery of hematopoietic system postirradiation in mice [J]. *Cancer Lett*, 1997, 111(1): 7-13.
- [76] Kayano S I, Kikuzaki H, Yamada N F, et al. Antioxidant properties of prunes (*Prunus domestica* L.) and their constituents [J]. *Bio Factors*, 2004, 21(1/4): 309-313.
- [77] She G M, Zhang Y J, Yang C R. Phenolic Constituents from *Balanophora laxiflora* with DPPH Radical - Scavenging Activity [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(6): 875-880.
- [78] Quang T H, Ngan N T T, Van Minh C, et al. Anti-inflammatory and PPAR subtypes transactivational activities of phenolics and lignans from the stem bark of *kalopanax pictus* [J]. *Korean Chem Soc*, 2011, 32(11): 4049-4054.
- [79] Ngan N T T, Quang T H, Tai B H, et al. Anti-inflammatory and PPAR transactivational effects of components from the stem bark of *Ginkgo biloba* [J]. *J Agr Food Chem*, 2012, 60(11): 2815-2824.
- [80] Jung H J, Park H J, Kim R G, et al. In vivo anti-inflammatory and antinociceptive effects of lirioidendrin isolated from the stem bark of *Acanthopanax senticosus* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(7): 610-616.
- [81] Feng C, Li B G, Gao X P, et al. A new triterpene and an antiarrhythmic lirioidendrin from *Pittosporum brevicalyx* [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(12): 1927-1932.
- [82] Kaur M, Goel R K. Anti-convulsant activity of *Boerhaavia diffusa*: plausible role of calcium channel antagonism [J]. *Evidence-b Complem Altern Med*, 2011, doi: 10.1093/ecam/nep192.
- [83] Sohn Y A, Hwang S A, Lee S Y, et al. Protective effect of lirioidendrin isolated from *kalopanax pictus* against gastric injury [J]. *Bio Mol Ther*, 2015, 23(1): 53-59.
- [84] Ohkawa M, Kinjo J, Hagiwar Y, et al. Three new anti-oxidative saponarin analogs from young green barley leaves [J]. *Chem Pharmaceut Bull*, 1998, 46(12): 1887-1890.

- [85] Van Kiem P, Cuong N X, Nhiem N X, et al. Antioxidant activity of a new C-glycosylflavone from the leaves of *Ficus microcarpa* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(2): 633-637.
- [86] Vitcheva V, Simeonova R, Krasteva I, et al. Hepatoprotective effects of saponarin, isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend. on cocaine-induced oxidative stress in rats [J]. Redox Report, 2011, 16(2): 56-61.
- [87] Simeonova R, Vitcheva V, Kondeva-Burdina M, et al. Hepatoprotective and antioxidant effects of saponarin, isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend. on paracetamol-induced liver damage in rats [J]. Bio Med Res Int, 2013 (5):757126-757126.
- [88] Sengupta S, Mukherjee A, Goswami R, et al. Hypoglycemic activity of the antioxidant saponarin, characterized as α -glucosidase inhibitor present in *Tinospora cordifolia* [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2009, 24(3): 684-690.
- [89] Nagai M, Akita K, Yamada K, et al. The effect of isosaponarin isolated from wasabi leaf on collagen synthesis in human fibroblasts and its underlying mechanism [J]. J Nat Medi, 2010, 64(3): 305-312.
- [90] Ko F N, Chu C C, Lin C N, et al. Isoorientin-6''-O-glucoside, a water-soluble antioxidant isolated from *Gentiana arisanensis* [J]. BBA-L L Metab, 1998, 1389(2): 81-90.
- [91] Lim J H, Park H S, Choi J K, et al. Isoorientin induces Nrf2 pathway-driven antioxidant response through phosphatidylinositol 3-kinase signaling [J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(12): 1590-1598.
- [92] K peli E, Aslan M, G rb z I, et al. Evaluation of in vivo biological activity profile of isoorientin [J]. Z Naturforsch C, 2004, 59(11/12): 787-790.
- [93] Odontuya G, Hoult J R S, Houghton P J. Structure-activity relationship for antiinflammatory effect of luteolin and its derived glycosides [J]. Phytother Res, 2005, 19(9): 782-786.
- [94] Mansoor A, Zaidi M I, Malghani M A K. Isolation of bioactive alkaloids from *Gentiana olivieri* and its non-toxic effect [J]. Pakistan J Bot, 2000, 32(1): 105-110.
- [95] Bibi H, Ali I, Sadozai S K, et al. Phytochemical studies and antibacterial activity of *Centaureum pulchellum* Druce [J]. Nat Prod Res, 2006, 20(10): 896-901.
- [96] Neelakantan N, Narayanan M, de Souza R J, et al. Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials [J]. Nutr J, 2014, 13(1): 1-11.
- [97] Lim H, Son K H, Chang H W, et al. Inhibition of chronic skin inflammation by topical anti-inflammatory flavonoid preparation, ato formula? [J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(6): 503-507.
- [98] Cho H C, Jung H J, Lee J G, et al. Anti-inflammaory effects of the MeOH extract of *Gentianae Macrophyllae Radix in vivo* [J]. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol, 2009, 22(3): 63-70.
- [99] 董建勇,李广远,李长天. 大叶秦艽抗炎,调节免疫有效部位的初步研究 [J]. 甘肃中医学院学报, 2006,23(1) 17-19.
- [100] Luo Y, Sun K, Li L, et al. Structure-activity relationships of neuritogenic gentiside derivatives [J]. Chem Med Chem, 2011, 6(11): 1986-1989.
- [101] Qi J, Luo Y, Gao L. Structural diversity of neuritogenic substances and their application perspective [J]. Mini Rev Med Chem, 2011, 11(8): 658-677.
- [102] 李远菊,沈涛,张霁,等. 不同种植模式对滇龙胆草总裂环烯醚萜苷含量的影响 [J]. 植物资源与环境学报, 2014,23(3):111-113.
- [103] 沈涛,李远菊,张霁,等. 林药复合栽培滇龙胆 HPLC 指纹图谱计量特征与质量评价 [J]. 中国药学杂志, 2015,50(7): 579-585.
- [104] 王睿,梁鑫淼. 中药复方的复杂性特征与方法学探讨 [J]. 现代中药研究与实践, 2004,18(12):98-100.
- [105] 王耘,史新元,乔延江. 中药复杂性研究的内容与方法 [J]. 中国天然药物, 2005,3(5):262-265.

[责任编辑 顾雪竹]