

细辛的化学成分及药理作用研究进展

吴昊¹, 温晓茵¹, 颜鹏¹, 沈水容², 刘晓东^{1,3*}, 赖克方^{1*}

(1. 广州医科大学附属第一医院, 广州呼吸健康研究院, 呼吸疾病国家重点实验室, 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心, 广州 510182; 2. 广东省南山医药创新研究院, 广州 510530; 3. 杜克大学杜克医学中心, 杜克全球健康研究所, 北卡罗来纳州 27708)

[摘要] 细辛是一味传统的解表药,其根和根茎中含有丰富的化学成分,包括木脂素类、黄酮类、甾体类、多糖类和挥发油(萜类、芳香族类、脂肪族类)等。因其具有发表散寒之功,传统上常用于痰饮咳喘、风寒感冒、风湿痹痛等病证的治疗。现代药理研究表明,细辛除具有基于传统功效的镇痛、抗炎、止咳、平喘等药理活性外,还具有抗病毒、抗菌、镇静、抗氧化、抗抑郁、降血压、抑制癌细胞等作用。目前,有关细辛的化学成分研究主要集中在挥发性成分,而关于其非挥发性成分的研究相对较少,同时,化学成分类别划分比较笼统,化学成分在不同细辛药用部位及基原中的分布情况也不太清楚,且毒性相对较小的细辛非挥发性成分药理研究较少。因此,笔者系统检索了细辛国内外的相关文献,对其不同结构类型的化学成分及药理作用进行了提炼与分析,以期对细辛的进一步研发与利用提供参考。

[关键词] 细辛; 挥发油; 非挥发性组分; 药理作用; 药效物质基础; 抗炎; 止咳

[中图分类号] R22;G353.11;R28;R9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)04-0186-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202353

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200921.1714.001.html>

[网络出版日期] 2020-9-22 7:06

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of Asari Radix et Rhizoma

WU Hao¹, WEN Xiao-yin¹, YAN Peng¹, SHEN Shui-rong², LIU Xiao-dong^{1,3*}, LAI Ke-fang^{1*}

(1. National Clinical Research Center for Respiratory Disease, State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510182, China; 2. Guangdong Institute of Nanshan Pharmaceutical Innovation, Guangzhou 510530, China; 3. Duke Global Health Institute, Duke Medical Center, Duke University, North Carolina 27708, United States)

[Abstract] Asari Radix et Rhizoma (ARR) is a traditional Chinese medicine for relieving exterior syndrome, and its roots and stems contain rich chemical components, including volatile oils (terpenoids, aromatics and aliphatics), lignans, flavonoids, etc. Clinically, it has been traditionally used for the treatment of diseases such as phlegm and cough, anemofrigid cold, rheumatic arthralgia due to its ability to spread cold. Modern pharmacological studies have shown that ARR played beneficial roles in analgesic, anti-inflammatory,

[收稿日期] 20200615(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81503235);广东省自然科学基金项目(2019A1515011930,2015A030310309);广东省高校青年创新人才项目(2015KQNCX129);广东省中医药局面上项目(20171183);广州市科技计划项目(201607010355);广州医科大学学术骨干培育计划及慢性咳嗽创新团队项目(2017-210,2017-159)

[第一作者] 吴昊,在读硕士,从事慢性咳嗽发病机制及相关治疗中药的药效物质与作用机制研究,E-mail:1627894321@qq.com

[通信作者] * 刘晓东,助理研究员,硕士生导师,从事慢性咳嗽治疗中药的活性物质、作用机制以及新药开发研究,Tel:020-83205195, E-mail:liuxd1013@126.com;

* 赖克方,博士生导师,教授,主任医师,从事慢性咳嗽与哮喘的临床与基础研究,Tel:020-83062893, E-mail:klai@163.com

antitussive, antiasthmatic, antiviral, antibacterial, sedative, antioxidative, and antidepressant responses, antihypertension, as well as tumor suppression. The current studies on the chemical composition of ARR mainly focused on volatile components, and little information is available for the occurrence and pharmacological effects of non-volatile components. In addition, there is a lack of clear classification of chemical components and the distribution of chemical components in medicinal parts and the origin of species. Therefore, in this study, the authors reviewed a large number of literature on the chemical compositions and pharmacological effects of ARR, and hoping to provide a reference for further pharmacological research and the new drug development of ARR.

[Key words] Asari Radix et Rhizoma; volatile oil; non-volatile components; pharmacological effects; pharmacodynamic material basis; anti-inflammatory; antitussive

细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum*, 汉城细辛 *A. sieboldii* var. *seoulense* 或华细辛 *A. sieboldii* 的干燥根和根茎;前二种习称“辽细辛”^[1]。细辛在我国分布较广,目前市场上的细辛药材主流品种为北细辛,且绝大多数是人工栽培品^[2]。细辛根与根茎中的化学成分结构类型丰富,包括挥发油、木脂素类、黄酮类、甾体类以及多糖类等。细辛性温,味辛,归心、肺、肾经,具有解表散寒、祛风止痛、温肺化饮的功效,常用于痰饮喘咳、风寒感冒、风湿痹痛等病证^[3]。现代药理研究表明,细辛除具有基于传统功效的镇痛、抗炎、止咳、平喘等药理活性外,还具有抗病毒、抗菌、镇静、抗氧化、抗抑郁、降血压、抑制癌细胞等活性。

目前,细辛的开发价值受到越来越多的重视,近些年有不少学者在细辛的化学成分与药理作

用^[2,4-7]、安全性^[8-13]等方面进行了总结与分析,尤其是在安全性方面,包括使用历史沿革、用法用量变化、现代毒理学研究等,总结得较为完善和系统;而在细辛的化学成分与药理作用方面,大多只是简单列举了部分挥发性与非挥发性成分及其药理作用,特别是对细辛非挥发性成分总结不够全面,化学成分分类划分比较笼统,化学成分对应的药用部位及基原也尚不是太清楚,且毒性相对较小的细辛非挥发性成分药理作用总结也较少。因此,本文着重在细辛化学成分及药理作用方面进行详细的综述,以期为该药材后期研究与开发提供参考。

1 细辛的化学成分

1.1 挥发油 目前,绝大多数研究认为挥发油是细辛的主要活性成分及其特异香气的来源,主要包括萜类、芳香族和脂肪族化合物,已检出的化学成分近100种,其中主要成分按结构类型总结见表1~3。

表1 细辛挥发油中的主要萜类化合物

Table 1 Terpenoids in volatile oil of Asari Radix et Rhizoma

化合物	名称	药用部位	基原	参考文献
1	(-)-4-萜品醇(-)-terpinen-4-ol	全草	①	[14-15]
2	β -倍半水芹烯 β -sesquiphellandrene	全草	①	[14]
3	石竹烯 caryophyllene	全草	①	[14-15]
4	16-十八烯醛 16-octadecenal	全草	①	[14]
5	7-十四烯 7-tetradecene	全草	①	[14]
6	β -红没药烯 β -bisabolene	全草	①	[14-15]
7	8 β ,13 β -贝壳杉-16-烯 8 β ,13 β -ent-kaur-16-ene	全草	①	[14]
8	橙花叔醇 nerolidol	全草	①	[14-15]
9	3,3,6-三甲基-1,5-庚二烯-4-酮(蒿酮) isoartemisina ketone	全草	①	[14]
10	α -松油烯 α -terpinene	全草	①或②	[14,16]
11	葛缕醇 carveol	根、根茎	①或②	[17]
12	α -水芹烯-8-醇 p -mentha-1,5-dien-8-ol	根、根茎	①或②	[17]
13	茨烯 camphene	全草	①②③	[15-20]
14	α -蒎烯 α -pinene	全草	①②③	[15-21]

续表 1

化合物	名称	药用部位	基原	参考文献
15	β -蒎烯 β -pinene	根、根茎	①②③	[16-17, 19, 21]
16	香叶烯 myrcene	根、根茎	①或②	[17]
17	水芹烯 phellandrene	全草	①或②	[16-17, 19]
18	3-蒎烯 3-carene	全草	①或②	[15, 17, 20]
19	4-蒎烯 4-carene	根、根茎	①或②	[17]
20	柠檬烯 <i>dl</i> -limonene	根、根茎	①或②	[17]
21	罗勒烯 ocimene	根、根茎	①或②	[17]
22	2-侧柏烯 2-methyl-5-(1-methylethyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene	根、根茎	①或②	[17]
23	氧化柠檬烯 limonene oxide	根、根茎	①或②	[17]
24	侧柏酮 thujone	根、根茎	①或②	[17]
25	芳樟醇 linalool	根、根茎	①或②	[17]
26	桉叶素 cineole	根、根茎	①或②	[17]
27	4-松油醇 4-terpinenol	根、根茎	①或②	[17]
28	长叶烯 longifolene	全草	①或②	[15, 17]
29	喇叭烯 ledene	根、根茎	①或②	[17]
30	石竹烯氧化物 caryophyllene oxide	根、根茎	①或②	[17]
31	库贝醇 cubenol	根、根茎	①或②	[17]
32	百秋李醇 patchouli alcohol	全草	①或②	[16-17]
33	贝壳杉烯 kaurene	根、根茎	①或②	[17]
34	异松油烯 terpinolene	根、根茎	①或②	[17]
35	2,4-癸二烯醛 2,4-decadienal	根、根茎	①或②	[17]
36	马鞭草烯醇 verbenol	根、根茎	①或②	[17]
37	樟脑 camphor	全草	①或②	[17, 19]
38	胡椒酮 piperitone	全草	①或②	[17, 20]
39	榄香烯(-)- β -elemene	根、根茎	①或②	[17]
40	斧柏烯 thujopsene	根、根茎	①或②	[17]
41	马兜铃烯 aristolene	根、根茎	①或②	[17]
42	匙叶桉油烯醇 spathulenol	根、根茎	①或②	[17]
43	白菖烯 calarene	全草	①或②	[15, 17, 20]
44	表蓝桉醇 epiglobulol	根、根茎	①或②	[17]
45	红没药醇 bisabolol	根、根茎	①或②	[17]
46	杜松醇 cadinol	根、根茎	①或②	[17]
47	环苜蓿烯 cyclosativene	根、根茎	①	[23]
48	龙脑 borneol	全草	①或②③	[17, 19-20, 22]
49	16-贝壳杉烯 16-kaurene	根、根茎	①或②③	[17, 22]
50	广藿香醇 patchouli alcohol	根、根茎	③	[22]
51	asarincin A	根、根茎	①	[23]
52	asaricin B	根、根茎	①	[23]
53	2-exo-O- β -D-glucosyl-5-hydroxy-borneol	根、根茎	①	[23]
54	aisasarinol	根、根茎	①	[23]
55	asiarinol A	根、根茎	①	[23]
56	3-蒎烯-2,5-二酮 car-3-ene-2,5-dione	根、根茎	①	[23]

注:①.北细辛;②.汉城细辛;③.华细辛;④.未明确(表2~6同)。

表2 细辛挥发油中的芳香族化合物

Table 2 Aromatic compounds in volatile oil of Asari Radix et Rhizoma

化合物	名称	药用部位	基原	参考文献
57	3,5-二甲氧基甲苯 3,5-dimethoxytoluene	全草	①②③	[14-15, 17, 20, 22]
58	4-烯丙基苯甲醚 estragole	全草	①或②	[14, 19]
59	黄樟醚 safrole	全草	①②③	[14-15, 17, 19-22, 24]
60	甲基丁香酚 methyleugenol	全草	①②③	[14-15, 17, 19-22, 25]
61	1,4-苯二甲酸 terephthalic acid	全草	①	[14]
62	肉豆蔻醚 myristicin	全草	①②③	[14, 17, 20-22, 24]
63	双(2-乙基己基)邻苯二甲酸 bis(2-ethylhexyl)phthalic acid	全草	①	[14]
64	苏合香烯 styrene	根、根茎	①或②	[17]
65	愈创奥 guaiazulene	根、根茎	①或②	[17]
66	榄香素 elemicin	全草	①②③	[15, 17, 19-22]
67	细辛醚 asarone	根、根茎	①或②③	[17, 22]
68	邻苯二甲酸二异丁酯 diisobutyl phthalate	根、根茎	①或②	[17]
69	去氢白菖烯 cadinatriene	根、根茎	①或②	[17]
70	3-甲基-异丙苯 3-methyl-cumene	根、根茎	①或②	[17]
71	2-羟基-5-甲基苯乙酮 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)ethanone	根、根茎	①或②	[17]
72	百里酚 thymol	根、根茎	①或②	[15, 17]
73	对聚伞花素 p-cymene	根、根茎	①或②	[17]
74	2-异丙基-5-甲基苯甲醚 2-isopropyl-5-methylanisole	根、根茎	①或②	[17]
75	2-甲氧基-5-(1-丙烯基)苯酚 2-methoxy-5-prop-1-enylphenol	根、根茎	①或②	[17]
76	草蒿脑 4-allylanisole	根、根茎	①或②③	[17, 22]
77	3,4-(亚甲基二氧)苯丙酮 3,4-(methylenedioxy)propiofenone	根、根茎	①或②③	[17, 22]
78	2-羟基-4,5-(亚甲基二氧)苯丙酮 2-hydroxy-4,5-methylenedioxy propiofenone	根、根茎	①或②③	[17, 22]
79	2-异丙基-5-甲基茴香醚 2-isopropyl-5-methylanisole	根、根茎	①	[22]
80	2,4-二甲氧基-3-甲基苯丙酮 2,4-dimethoxy-3-methylpropiofenone	根、根茎	②	[22]
81	去甲乌药碱 higenamine	根、根茎	④	[25]
82	2-甲氧基-4,5-亚甲二氧基苯丙酮 2-methoxy-4,5-methylenedioxypropiofenone	根、根茎	①或②	[27]
83	卡枯醇 kakuol	根、根茎	①②③	[15, 19, 21-22, 24-28]

1.2 木脂素类 细辛中含大量的木脂素类化合物,以细辛根与根茎中所含种类最多,且大多数为非挥发性或者弱挥发性成分,其中,细辛脂素、芝麻脂素是细辛总木脂素中的2个主要成分,细辛脂素还是历版《中国药典》中细辛鉴别和含量测定的指标性成分。迄今已从细辛属植物中分离得到了24个木脂素类成分,见表4。

1.3 脂肪酸类 细辛中含较多的脂肪酸,以细辛根所含种类最多,包括十六酸、十七酸、十八酸、肉豆蔻酸等,尤以十八酸含量最高,见表5。

1.4 黄酮类 细辛的根与根茎中还富含一些黄酮类化合物,主要有黄酮类、黄酮醇及其苷类,并以黄酮苷类结构类型为主,见表6。

1.5 多糖类化合物 细辛中还含有一些多糖类化

合物,朱梅^[34]从细辛中分离得到细辛粗多糖并对其进行了单糖组成分析,发现其粗多糖主要是由葡萄糖、半乳糖醛酸和阿拉伯糖组成。李晶晶等^[35]对水溶性细辛多糖进行分离纯化,利用高效液相色谱法(HPLC)测定其单糖组成为半乳糖醛酸(74.7%),阿拉伯糖(9.7%)和木糖(7.1%),除此之外还有痕量的半乳糖、葡萄糖醛酸存在。

1.6 其他 细辛根中还分离出少部分甾体类化合物如 β -谷甾醇^[28,32]、酰胺类化合物如N-异丁基十二碳四烯酰胺^[22,25],以及部分研究人员提取出少量人体必需氨基酸如异亮氨酸^[17]。具有肾毒性的马兜铃酸含量在不同分布部位存在差异,目前大部分研究表明地上部分含有极少量的马兜铃酸I(AAI)^[36]。

表3 细辛挥发油中的脂肪族化合物

Table 3 Aliphatic compounds in volatile oil of Asari Radix et Rhizoma

化合物	名称	药用部位	基原	参考文献
84	十五烷 pentadecane	全草	①②③	[14-15, 17, 22]
85	3-甲基-十二烷 3-methyldodecane	全草	①	[14]
86	十七烷 heptadecane	全草	①或③	[14, 22]
87	十八烷 octadecane	全草	①	[14]
88	十四烷 tetradecane	全草	①	[14]
89	十六烷 hexadecane	全草	①	[14]
90	3,4-二甲基环己醇 3,4-dimethylcyclohexanol	全草	①	[14]
91	甲酸冰片酯 bornyl formate	全草	①	[14]
92	正壬醛 nonanal	根、根茎	①或②	[17]
93	马鞭烯酮 verbenone	根、根茎	①或②	[17]
94	优香芹酮 2,6,6-trimethyl-2,4-cycloheptadien-1-one	全草	①或②	[15, 17, 19]
95	环三癸酮 cyclotridecanone	根、根茎	①或②	[17]
96	longiverbenone	根、根茎	①或②	[17]
97	亚油酸乙酯 ethyl linoleate	根、根茎	①或②	[17]
98	优葛缕酮 eucarvone	根、根茎	①	[17, 20]

2 细辛的药理作用

2.1 抗病毒、抗菌活性 有研究发现,细辛可以干扰猪流感病毒的复制,从而起到抗病毒作用^[37]。此外,细辛对新城疫病毒(NDV)还具有直接的灭活作用,且治疗指数为64^[38]。基于网络药理学及分子对接技术预测清肺排毒汤对新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的作用时发现,细辛中的细辛脂素能直接作用于人体细胞、提高机体免疫力、阻挡病毒侵袭^[39]。目前,细辛抗菌活性研究主要集中在挥发性成分。早在1981年就发现了细辛挥发油为广谱抗真菌药物,并确定了黄樟醚为细辛挥发油中抗真菌主要有效成分^[40]。北细辛挥发油对5种镰刀菌菌丝生长均具有较强的抑制作用,且抑菌活性与挥发油浓度呈明显的剂量依赖性^[15]。此外,不同工艺条件下获得的细辛挥发油对人体产生气味的5种细菌(*Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Micrococcus luteus*, *Corynebacterium jeikeium*, *C. xerosis*)均具有较好的抑制活性,特别是对*M. luteus*菌抑制活性最强,其中挥发油中甲基丁香酚的最低抑菌浓度(MIC)达0.3 mg·L⁻¹,是抑菌活性的主要有效成分^[41]。除了上述提到的细辛挥发性成分外,另有研究发现细辛非挥发性成分L-细辛脂素,L-芝麻脂素和卡枯醇对白色念珠菌有较强的抗菌活性,对大肠埃希氏菌、肺炎克雷伯杆菌和金黄色葡萄球菌也具有一定的抗菌活性^[42]。

2.2 止咳、平喘作用 挥发油为细辛镇咳、平喘的活性部位^[43]。除挥发油外,细辛非挥发性成分——细辛多糖在香烟烟雾暴露的慢性咳嗽豚鼠模型中具有显著的镇咳活性,其机制可能与抗炎和抗氧化活性有关^[44]。此外,通过分析细辛提取物止咳、平喘试验效应指标与指纹图谱中色谱峰面积的相关性,初步确定12个色谱峰所代表的化学成分为细辛止咳、平喘的药效物质基础,并确定甲基丁香酚为其中一个产生止咳平喘的活性化合物^[45]。

2.3 抗炎、镇痛作用 华细辛甲醇提取物对小鼠甩尾法和醋酸扭体法引起的疼痛具有抑制作用,且镇痛作用强于阿司匹林。在角叉菜胶引起的足肿胀试验中,其抗炎镇痛机制为部分阻止缓激肽和组胺受体^[46]。用乙酸、甲醛的水溶液(福尔马林)和热板法测试发现北细辛挥发油具有较强的外周镇痛作用^[47]。除了上述提到的细辛总提物具有抗炎镇痛作用外,细辛中的部分单体成分如甲基丁香酚、细辛脂素、芝麻脂素等亦具有类似作用。其中,甲基丁香酚有明显镇痛抗炎作用,其镇痛作用机制与激动γ-氨基丁酸A型受体(GABA_A受体)及抑制一氧化氮(NO)水平相关^[48];芝麻脂素能抑制脂多糖(LPS)诱导的BV-2小胶质细胞产生NO,同时可通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核转录因子-κB(NF-κB)的激活来抑制LPS诱导的BV-2小胶质细胞中白细胞介素(IL)-6的产生,从而预防或

表4 细辛中的木脂素类化合物

Table 4 Lignans of Asari Radix et Rhizoma

化合物	名称	药用部位	基原	参考文献
99	<i>L</i> -芝麻脂素 <i>L</i> -sesamin	根、根茎、叶	①或②	[14, 22-23, 26-27]
100	<i>L</i> -细辛脂素 <i>L</i> -asarinin	根、根茎、叶	①或②	[23-24, 26-28]
101	neoasarininoside A	根、根茎	①	[23]
102	neoasarininoside B	根、根茎	①	[23]
103	neoasarinin A	根、根茎	①	[23]
104	neoasarinin B	根、根茎	①	[23]
105	neoasarinin C	根、根茎	①	[23]
106	asarinin B	根、根茎	①	[23]
107	pluviatilol	根、根茎	①	[29]
108	4-[(1 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)hexahydrofuro[3,4- <i>c</i>]furan-1-yl]benzene-1,2-diol	根、根茎	①	[29]
109	sesaminone	根、根茎	①	[29]
110	asarinin A	根、根茎	①	[23]
111	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5'- <i>O</i> -methylpluviatilol	根、根茎	①	[23, 29-30]
112	xanthoxylol	根、根茎	①	[23]
113	clemaphenol A	根、根茎	①	[23]
114	表松脂酚 epipinoresinol	根、根茎	①	[23, 29]
115	neo-olivil	根、根茎	①	[23]
116	episesaminone	根、根茎	①	[23, 29]
117	(-)-piperitol	根、根茎	①	[23, 29]
118	(7' <i>R</i>)-7'-hydroxylariciresinol	根、根茎	①	[23]
119	tanegool	根、根茎	①	[23]
120	(-)-tanegol	根、根茎	①	[23]
121	morinols G	根、根茎	①	[23]
122	sarisan	根、根茎	①	[31]

表5 细辛中的脂肪酸类化合物

Table 5 Aliphatic acids of Asari Radix et Rhizoma

化合物	名称	药用部位	基原	参考文献
123	癸酸 decanoic acid	根、根茎、叶	①	[14]
124	肉豆蔻酸 myristic acid	根、根茎、叶	①	[14]
125	十八酸 stearic acid	根、根茎、叶	①或③	[14, 22]
126	十六酸 palmitic acid	根、根茎、叶	①	[14]
127	十七酸 margaric acid	根、根茎、叶	①	[14]
128	十五烷酸 pentadecanoic acid	根、根茎	①或②	[17]
129	6-十八烯酸 6-octadecenoic acid	根、根茎	①	[22]
130	升麻酸 cimicifugic acid	根、根茎	①	[32]

者治疗炎症^[49-50];人关节软骨细胞(HAC)体外实验发现芝麻脂素可以抑制IL-1 β 信号转导通路p38 MAPK和c-Jun氨基末端激酶(JNK)^[51];体内木瓜蛋白酶注射诱导的骨关节炎(OA)Wistar大鼠实验发

现其可逆转OA软骨的病理变化,包括减少软骨中的软骨细胞紊乱、增加软骨厚度、减少II型胶原蛋白和蛋白聚糖(PG)的损失^[51]。对119种细辛成分进行网络药理学分析的结果表明细辛抗炎作用可能与环氧化酶(COX)-2, COX-1, 诱导型一氧化氮合酶(iNOS), MAPK14, *L*-型氨基酸转运蛋白(LAT)4H, 核受体亚家族3C组成员1(NR3C1), 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)和肿瘤坏死因子(TNF)等8个靶点相关,其中COX-2最为关键,与5种特征成分细辛脂素、芝麻脂素、细辛素、甲基丁香酚和黄樟醚均存在相互作用^[52]。

2.4 对心血管疾病作用 剂量为25 mL·kg⁻¹的细辛挥发油静脉注射可以减弱兔脑垂体后叶素所致的急性心肌缺血程度,并能增加小鼠减压缺氧的耐受力^[4]。细辛水溶性物质可使去甲肾上腺素作用的家兔血压升高,而细辛挥发油可使其血压下降^[53]。

表6 细辛中的黄酮及其苷类化合物

Table 6 Flavonoids and their glycosides of Asari Radix et Rhizoma

化合物	名称	药用部位	基原	参考文献
131	4,2',4',6'-四羟基查耳酮-2',4'-二-O-β-D-吡喃葡萄糖 4,2',4',6'-tetrahydroxy-chalcone-2',4'-di-O-β-D-glucopyranoside	根、根茎	①或②	[24]
132	柚皮素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 naringenin-7-O-β-D- glucopyranoside	根、根茎	①或②	[24]
133	5,7-二-O-β-D-吡喃葡萄糖基柚皮素 5,7-di-O-β-D-glucopyranosyl-2(S)-naringenin	根、根茎	①或②	[24]
134	柚皮素(2S)-naringenin	根、根茎	①	[23]
135	(2S)-naringenin-5-O-β-D-glucopyranoside	根、根茎	①	[23]
136	(2S)-liquiritigenin-7-O-β-D-glucopyranoside	根、根茎	①	[23]
137	naringenin-5,4'-di-O-β-D-glucopyranoside	根、根茎	①	[23]
138	山柰酚-3-O-葡萄糖苷 kaempferol-3-O-glucoside	全草	②	[33]

细辛挥发油和非挥发性成分均对心肌细胞具有增强激活的作用,但前者作用不持续^[54]。芝麻脂素通过激活丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外调节蛋白激酶(MEK/ERK),磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/内皮型一氧化氮合酶(PI3K/Akt/eNOS), p125 粘着斑激酶(p125 FAK)和 p38 MAPK 依赖性通路促进裸鼠血管的生成,而不会增加血管炎症,可用于治疗缺血性疾病和组织再生^[55]。同时,芝麻脂素可能通过抑制 TNF-α 转化酶(TACE)表达来有效抑制丙二醇甲醚乙酸酯(PMA), TNF-α, IL-1β 和盲肠结扎穿孔(CLP)诱导的内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)脱落,因此,芝麻脂素可被视为通过抑制 EPCR 脱落来治疗各种严重血管炎性疾病的候选治疗药物^[56]。此外,芝麻素(芝麻脂素)还可通过激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1)-钙信号传导从而刺激 eNOS 活性和 NO 的产生,其中包括蛋白激酶 A (PKA), 钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II), CaMKKβ, 丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的磷酸化,来治疗或预防与心血管疾病有关的内皮功能障碍^[57]。

2.5 对神经系统作用 细辛挥发油与戊巴比妥钠、水合氯醛混合使用能使清醒动物进入深度睡眠状态,可有效对抗电刺激和戊四氮所致的惊厥,并显著延长电刺激及戊四氮产生的惊厥潜伏期及死亡时间^[58]。剂量为 1.0 g·kg⁻¹ 的细辛挥发油可显著降低小鼠室旁核中促肾上腺皮质激素释放因子蓝斑中酪氨酸羟化酶阳性神经元的表达,从而起到抗抑郁作用^[59]。细辛挥发油中的单体成分甲基丁香酚对戊四氮(PTZ)癫痫模型和匹罗卡品(PiLo)癫痫模型 SD 大鼠癫痫发作具有抑制作用,该成分能够延长痫样放电密集群峰的潜伏期^[60]。

2.6 抗氧化、抗衰老作用 细辛具有较好的抗氧化

活性,能减少氢化可的松模型小鼠组织中的过氧化脂质(LPO)含量,减轻氧自由基对细胞脂质的破坏程度,同时还能提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,增强机体对自由基的清除能力,减少自由基对机体的损伤^[61]。有研究以羟基酪醇为阳性对照,通过检测细胞上清液总抗氧化能力(T-AOC)及细胞内 SOD 活力对比不同物质抗氧化活性时发现,细辛脂素分别将 T-AOC, SOD 指标含量提高了 292.6% 和 307.3%,将丙二醛(MDA)含量降低了 58.9%;芝麻脂素则分别将这 3 个指标升高或者降低了 305.2%, 339.4% 和 59.0%,展现出了良好的抗氧化活性^[62]。细辛多糖预处理可明显减轻依托泊苷诱导所致的细胞衰老形态变化、提高细胞活力、下调衰老 β-半乳糖苷酶活性水平^[63]。细辛还能显著提高老龄小鼠心、肝组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及 NOS 的活性,抑制自由基反应,推测机制可能与提高机体 iNOS 活性、增加 NO 含量、降低 MDA 含量、清除氧自由基等有关。因此,细辛具有良好的抗氧化活性作用,从而起到抗衰老作用^[64-65]。

2.7 抗过敏作用 细辛挥发油能有效缓解过敏性鼻炎的局部症状,降低血液中组胺的含量,改善鼻黏膜炎症的局部浸润。有研究揭示 3,5-二甲氧基甲苯、黄樟脑、甲基丁香酚等 12 个成分可能通过调控 COX-2, 毒蕈碱型乙酰胆碱 M3 受体, α1 肾上腺素能受体和 NOS 等靶点发挥抗过敏性鼻炎的作用^[66-68]。

2.8 免疫调节作用 细辛中非挥发性成分细辛脂素在一定程度上可抑制黏附分子的表达,并可部分取代环孢霉素 A 的抗排斥反应作用,从而提高器官移植存活率并减轻病理形态的损伤^[69]。一定剂量的细辛多糖在未加刺激剂时有促进小鼠脾 T, B 淋巴细胞体外增殖的效应,表明细辛多糖具有丝裂原

样作用。细辛多糖对小鼠具有促进小鼠特异性免疫应答的作用,为细辛多糖可作为免疫增强剂应用提供了理论依据^[35]。

2.9 体外抗癌活性 近年来有不少研究发现,细辛提取物及其单体化合物具有明显的抗癌活性。短尾细辛 *A. caudigerellum*, 杜衡 *A. forbesii*, 灯笼细辛 *A. inflatum* 及大叶马蹄香 *A. maximum* 这几个细辛属植物的95%乙醇提取物对人白血病细胞系 HL-60, 人胃细胞系 BGC-823, 人口腔癌细胞系 KB 及人肝癌细胞系 Bel-7402 展现出显著的抑制活性(抑制率 >50%)^[70]。细辛非挥发性成分左旋细辛脂素单体化合物对2种人卵巢癌细胞 A2780, SKOV3 具有非常显著的抑制活性,主要是通过激活半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3, Caspase-8 和 Caspase-9 从而诱导人卵巢癌细胞的凋亡来实现,同时又不影响正常人卵巢上皮细胞 IOSE80PC 的细胞活力^[71]。

3 结语与展望

细辛是一味传统的解表药,2020年版《中国药典》规定细辛的正品基原为北细辛、汉城细辛或者华细辛。近年来,国内外研究人员在细辛的化学成分及药理作用等方面已开展了部分研究工作。从目前的研究情况来看,细辛的不同药用部位及基原在化学成分的种类及含量上存在一定的差异性,如挥发油、木脂素类、黄酮苷类等成分主要存在于细辛的根与根茎中。2005年版以前的《中国药典》收录的细辛药用部位是全草,因马兜铃酸主要在地上部分^[36],经科研人员考证后更改为根及根茎,去除了细辛的地上部分,细辛不再以全草入药。目前细辛化学成分的研究主要集中在挥发油及甲基丁香酚等挥发性成分的制备、分析及活性评价等方面,而对细辛非挥发性成分研究报道不是太多,仅在细辛非挥发性成分细辛木脂素类的分离、纯化、结构鉴定及抗炎活性评价等方面开展了部分研究工作,关于细辛中黄酮类及多糖类等非挥发性成分的报道相对较少,这些非挥发性成分的研究仍有待发掘。

目前文献报道了细辛的多种药理活性,包括止咳平喘、消炎镇痛、抗菌抗病毒、抗癌细胞、抗氧化抗衰老、免疫调节(免疫活化或免疫抑制)以及对心血管和神经系统的影响等,这些药理活性的研究主要是一些初步的活性筛选或者活性评价,作用机制研究不够深入,有待于进一步的验证与阐释。细辛是一味传统的解表药,建议后续研究应集中在与其传统功效相关的止咳、平喘、抗病毒、镇痛、抗炎等

方面。

综上所述,本文着重对细辛化学成分和药理作用等方面的研究资料和信息进行了归纳、总结与分析,尤其是化学成分的分类、化学成分在不同药用部位与基原中的分布情况,可为细辛的化学成分、质量控制、药理作用及其机制探讨提供参考。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:240-241.
- [2] 韩俊艳,孙川力,纪明山. 中药细辛的研究进展[J]. 中国农学通报,2011,27(9):46-50.
- [3] 戎玲勤. 细辛的药理作用及临床应用[J]. 海峡药学,2011,23(2):94-95.
- [4] 梁学清,李丹丹. 细辛药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版,2011,29(4):318-320.
- [5] 王晓丽,金礼吉,续繁星,等. 中草药细辛研究进展[J]. 亚太传统医药,2013,9(7):68-71.
- [6] 贾超,刘风云,赵怀清. 细辛的研究进展[J]. 中南药学,2009,7(5):366-368.
- [7] 孙录,胡文忠,刘程惠,等. 辽细辛功能成分的研究进展[J]. 食品工业科技,2016,37(4):391-394.
- [8] 秦子楠,王梦昕,史楠楠,等. 基于文献分析的细辛在清肺排毒汤中合理应用[J]. 中国中药杂志,2020,45(7):1515-1520.
- [9] 聂安政,赵雪睿,朱春胜,等. 细辛用药沿革与合理用药思考[J]. 中草药,2018,49(23):5719-5723.
- [10] 李明,周强,杨丽娜,等. 基于历代中医文献的细辛证治规律与常用剂量探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(8):23-28.
- [11] 李作强,孙素平. 细辛毒性研究进展[J]. 社区医学杂志,2013,11(1):31-34.
- [12] 徐建兵,文竹,杨国正. 细辛毒性研究进展[J]. 西部医学,2011,23(12):2473-2475.
- [13] 魏朝法,杜佳,翟煦,等. 细辛在防治新型冠状病毒肺炎方剂中的应用安全性思考[J]. 医学争鸣,2020,11(3):15-19.
- [14] 曾虹燕,金永钟,包罗涛,等. 不同方法提取的辽细辛挥发油指纹图谱分析[J]. 测试技术学报,2004,18(3):232-236.
- [15] 于婷婷,李强,王茂青,等. 北细辛挥发油对5种镰刀菌的抑菌活性及其成分分析[J]. 天然产物研究与开发,2015,27(7):1225-1231,1236.
- [16] 宋庆武,范开田,林静,等. 分子蒸馏技术拆分细辛油及GC-MS分析[J]. 安徽农业大学学报,2015,42(4):586-590.
- [17] 刘东吉,刘春生. 不同产地栽培辽细辛的挥发油研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):79-82.

- [18] 于游, 马海英, 牛思佳, 等. 华细辛气相色谱指纹图谱及药材含量测定研究[J]. 中南药学, 2015, 13(2): 116-118.
- [19] 赵静, 倪美萍, 景绍君, 等. 离子液体顶空微萃取-气相色谱/质谱法研究细辛挥发油中的化学成分[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 296-298.
- [20] 王波, 蒋斌, 沈夕坤, 等. 细辛挥发性成分的气相色谱/质谱分析[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2726-2729.
- [21] 王懿, 黄伟, 孙蓉. 基于功效和毒性的细辛化学成分研究进展[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 36-38.
- [22] 潘红亮, 欧阳天贽. 水蒸气蒸馏法和超声辅助提取法提取华细辛挥发油的比较[J]. 食品科学, 2011, 32(10): 190-193.
- [23] JING Y, ZHANG Y F, SHANG M Y, et al. Chemical constituents from the roots and rhizomes of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* and the *in vitro* anti-inflammatory activity [J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 125.
- [24] 齐文, 王莉莉, 温浩, 等. 辽细辛根及根茎化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(9): 681-686, 691.
- [25] KOSUGE T, YOKOTA M, NUKAYA H, et al. Studies on antitussive principles of *Asiasari Radix* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1978, 26(7): 2284-2285.
- [26] 蔡少青, 王禾, 陈世忠. 北细辛非挥发性化学成分的研究[J]. 北京医科大学学报, 1996, 28(3): 228-230.
- [27] 吕帅, 许磊, 黄健, 等. 辽细辛地下部分化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 27(9): 702-704.
- [28] 胡志祥, 彭崇胜, 刘忠. 华细辛根中非挥发性成分研究[C]//中国化学会第八届天然有机化学学术研讨会论文集. 济南: 出版社不详, 2010: 1.
- [29] HUANG J, WANG H Q, ZHANG C, et al. A new tetrahydrofuran-type lignan with anti-inflammatory activity from *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(4): 387-392.
- [30] QUANG T H, NGAN N T T, MINH C V, et al. Anti-inflammatory and PPAR transactivational effects of secondary metabolites from the roots of *Asarum sieboldii* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(7): 2527-2533.
- [31] CAO C, WANG J Z, WANG L, et al. Simultaneous determination of seven principal constituents in *Asari Radix et Rhizoma* by HPLC [J]. *J Pharm Sci-US*, 2015, 24(8): 530-537.
- [32] 董玉启, 于华, 王春华, 等. 北细辛根化学成分研究[J]. 天津中医药, 2017, 34(12): 845-848.
- [33] 魏青春, 吕惠子. 汉城细辛化学成分分离与鉴定[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(3): 676-677.
- [34] 朱梅. 细辛多糖的分离提取及性质研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2007.
- [35] 李晶晶, 倪秀珍. 细辛多糖的分离纯化与免疫活性研究[J]. 长春师范学院学报: 自然科学版, 2008, 27(1): 54-58.
- [36] 胡志祥, 王永红, 彭崇胜, 等. 近5年细辛及其制剂中马兜铃酸的研究进展[J]. 中草药, 2010, 41(2): 318-320.
- [37] 杨溢. 抗猪流感病毒单味中药的体外筛选[D]. 泰安: 山东农业大学, 2013.
- [38] 豆艳丽. 抗新城疫病毒中药筛选及其复方的动物试验[D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2012.
- [39] 吴昊, 王佳琪, 杨雨薇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索“清肺排毒汤”抗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 药学报, 2020, 55(3): 374-383.
- [40] 周勇, 姚三桃, 吴琦, 等. 细辛挥发油抗真菌作用及其有效成分黄樟醚的研究[J]. 中医杂志, 1981, 62(12): 62-64.
- [41] HAQUE A S M T, MOON J N, SARAVANA P S, et al. Composition of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* radix oil from different extraction methods and activities against human body odor-producing bacteria [J]. *J Food Drug Anal*, 2016, 24(4): 813-821.
- [42] 张磊. 辽细辛非挥发性化学成分、质量控制和抗菌活性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [43] 吴建兵, 褚襄萍, 张永煜, 等. 五味子-细辛药对抗哮喘活性部位筛选[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 121-123.
- [44] LIU X D, LAI K F. Antitussive, anti-inflammatory and antioxidant activity of polysaccharides from *Asarum heterotropoides* in a Guinea pig model for chronic cough induced by cigarette smoke exposure [J]. *Chest*, 2016, 149(4): A537.
- [45] 刘晶, 孟莉, 袁子民, 等. 细辛止咳平喘药效物质基础初步研究[J]. 医药导报, 2012, 31(11): 1412-1415.
- [46] KIM S J, ZHANG C G, LIM J T. Mechanism of antinociceptive effects of *Asarum sieboldii* Miq. radix: potential role of bradykinin, histamine and opioid receptor-mediated pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 88(1): 5-9.
- [47] WANG B B, QI W, WANG L L, et al. Comparative study of chemical composition, antinociceptive effect and acute toxicity of the essential oils of three *Asarum* drugs [J]. *J Pharm Sci-US*, 2014, 23(7): 480-489.

- [48] 杨华,徐风,万丹,等. 甲基丁香酚镇痛抗炎作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(3): 292-297.
- [49] HAN A R, KIM H J, SHIN M, et al. Constituents of *Asarum sieboldii* with inhibitory activity on lipopolysaccharide (LPS)-induced NO production in BV-2 microglial cells [J]. Chem Biodivers, 2008, 5(2):346-351.
- [50] JENG K C, HOU R C, WANG J C, et al. Sesamin inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine production by suppression of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB[J]. Immunol Lett, 2005, 97(1):101-106.
- [51] PHITAK T, POTHACHAROEN P, SETTAKORN J, et al. Chondroprotective and anti-inflammatory effects of sesamin[J]. Phytochemistry, 2012, 80:77-78.
- [52] 刘杰,刘广学,尚明英,等. 华细辛和北细辛 HPLC 特征图谱识别与抗炎靶点及抗炎成分分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6):1374-1383.
- [53] 马晓红,官汝淳,潘晓鹏. 细辛提取物对家兔血压的影响[J]. 人参研究, 2003, 20(3):42-44.
- [54] 石含秀,贾波,韩林,等. 细辛含药血清对大鼠心肌细胞钠通道的影响[J]. 福建中医药, 2009, 40(4): 42-45.
- [55] CHUNG B H, LEE J J, KIM J D, et al. Angiogenic activity of sesamin through the activation of multiple signal pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1):254-260.
- [56] KU S K, LEE W, YOO H, et al. Inhibitory effects of epi-sesamin on endothelial protein C receptor shedding *in vitro* and *in vivo* [J]. Inflamm Res, 2013, 62(10): 895-902.
- [57] PHAM T H, JIN S W, LEE G H, et al. Sesamin induces endothelial nitric oxide synthase activation via transient receptor potential vanilloid type 1[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(11):3474-3484.
- [58] 孙建宁,徐秋苹,王凤仁,等. 三种细辛属植物挥发油对中枢神经系统的作用[J]. 中国药学杂志, 1991, 26(8):470-472, 505.
- [59] PARK H J, LIM E J, ZHAO R J, et al. Effect of the fragrance inhalation of essential oil from *Asarum heterotropoides* on depression-like behaviors in mice [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15:43.
- [60] 王文轩. 细辛有效成分甲基丁香酚对大鼠癫痫模型及海马神经元放电的影响[D]. 济南:山东中医药大学, 2017.
- [61] 樊景坡. 苍耳子、细辛、枸杞子、白术对小鼠组织自由基代谢的影响[J]. 中医药信息, 1994, 11(2):48.
- [62] 刘帅. 芝麻素转化为细辛素条件的研究及其抗衰老应用[D]. 郑州:河南工业大学, 2016.
- [63] 任婷,宋天一,牟莹莹,等. 细辛多糖的提取工艺优化及细胞衰老保护作用[J]. 食品工业科技, 2019, 40(11):33-39, 45.
- [64] 费可,胡瑕瑜,邹璐,等. 细辛临床应用与药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(6): 87-90.
- [65] 栗坤,刘明远,魏晓东,等. 细辛、杜仲及其合剂对 D-半乳糖所致衰老小鼠模型抗氧化系统影响的实验研究[J]. 中药材, 2000, 23(3):161-163.
- [66] 梁少瑜,谭晓梅,曾永长,等. 细辛挥发油对过敏性鼻炎豚鼠鼻黏膜和组胺影响的初步研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2):149-151.
- [67] 唐锋,梁少瑜,田元新,等. 细辛挥发油抗过敏性鼻炎有效成分及靶点预测的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24):126-131.
- [68] 高皓,贾党生,郝俊霞,等. 基于网络分析细辛毒理学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10):180-187.
- [69] 张丽丽,李述峰,张烁,等. 细辛脂素抗心脏移植急性排斥反应的作用及对黏附分子表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(6):494-497.
- [70] CAI S Q, YU J, WANG X, et al. Cytotoxic activity of some *Asarum* plants [J]. Fitoterapia, 2008, 79(4): 293-297.
- [71] JEONG M, KIM H M, LEE J S, et al. (-)-Asarinin from the roots of *Asarum sieboldii* induces apoptotic cell death via Caspase activation in human ovarian cancer cells[J]. Molecules, 2018, 23(8):1849.

[责任编辑 刘德文]