

· 综述 ·

## 岩黄连化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析

曾勇珠<sup>1</sup>, 钟华帅<sup>1</sup>, 苏晓丹<sup>1</sup>, 陆建媚<sup>1</sup>, 麦琬婷<sup>1</sup>, 黄秋洁<sup>2</sup>, 叶 勇<sup>1,3</sup>

(1 广西医科大学药学院, 南宁 530021; 2 广西中医药大学药学院, 南宁 530001; 3 广西生物活性分子研究与评价重点实验室, 南宁 530021)

**[摘要]** 岩黄连(*Corydalis saxicola* Bunting) 主要分布于广西、贵州、云南等地, 为广西民间道地药材。岩黄连主要含有生物碱、黄酮、甾体类等化学成分, 具有护肝、抗肿瘤、抗氧化等药理作用, 常用于治疗疮疖肿毒、肝炎、肝硬化、肝癌等疾病。本文对岩黄连的化学成分和药理作用进行归纳总结, 并基于质量标志物(Q-Marker)的核心理念, 对岩黄连 Q-Marker 进行预测分析, 为岩黄连质量评价体系的建立提供科学依据及其药用价值开发提供参考。

**[关键词]** 岩黄连; 化学成分; 药理作用; 临床应用; 质量标志物

**[中图分类号]** R961 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)13-1325-11

## Chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of *Corydalis saxicola* Bunting and predictive analysis on quality marker

ZENG Yong-zhu<sup>1</sup>, ZHONG Hua-shuai<sup>1</sup>, SU Xiao-dan<sup>1</sup>, LU Jian-mei<sup>1</sup>, MAI Wan-ting<sup>1</sup>, HUANG Qiu-jie<sup>2</sup>, YE Yong<sup>1,3</sup>

(1 College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2 College of Pharmacy, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 3 Guangxi Key Laboratory of Biological Activity Analysis, Research and Evaluation, Nanning 530021, China)

**[Abstract]** *Corydalis saxicola* Bunting mainly distributes in Guangxi, Guizhou and Yunnan, etc., and it is a genuine folk medicine in Guangxi Province. The chemical composition of *Corydalis saxicola* Bunting mainly contains alkaloids, flavonoids, steroids and so on. It has activities of liver protection, anti-tumor, and anti-oxidation, thus often used in the treatment of sore boils, hepatitis, liver cirrhosis, and liver cancer. The chemical constituents and pharmacological effects of *Corydalis saxicola* Bunting are summarized in this article, and the quality markers (Q-Marker) of *Corydalis saxicola* Bunting were predicted and analyzed based on the concept of quality marker, providing scientific basis for the establishment of quality evaluation system of *Corydalis saxicola* Bunting and reference for the development of its medicinal value.

**[Key words]** *Corydalis saxicola*; chemical compositions; pharmacological effects; clinical application; quality markers

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(81960756;81360689); 广西自然科学基金资助项目(2022GXNSFDA035063;2018GXNSFAA050078;2015GXNSFAA139173); 广西高校中青年教师科研基础能力提升基金资助项目(2019KY0148;2019KY0315)

**[作者简介]** 曾勇珠, 女, 硕士研究生, 主要从事药剂学研究。E-mail: zyz2021136@163.com。

**[通讯作者]** 黄秋洁, 女, 硕士, 副教授, 主要从事民族药新制剂开发研究。联系电话: (0771)2399840, E-mail: hqj8@163.com。

岩黄连系罂粟科紫堇属多年生草本植物 *Corydalis Saxicola* Bunting 的干燥全草,主要分布于我国广西、贵州、云南等地,而广西多见于东兰、巴马、都安、靖西<sup>[1]</sup>,为广西壮族、瑶族民间常用壮药。现代药理学研究表明,岩黄连含有岩黄连碱、小檗碱、巴马汀等多种活性成分,具有护肝、抗菌、抗肿瘤等药理作用。根据《广西壮族自治区壮药质量标准》(2008年版)第一卷<sup>[2]</sup>记载,岩黄连具有清利湿热、散瘀消肿的功效,常用于治疗疮疖肿毒、肝炎、肝癌等。通过“药智网”搜索查询发现,岩黄连质量控制标准仅有3个,且尚未被《中华人民共和国药典》(2020年版)收录。当前岩黄连药材仅以测定其主要成分岩黄连碱的含量作为质量控制指标,与中药材中功效相关物质的关联性不强,无法满足当前中药质量控制及评价要求<sup>[3]</sup>。基于此,本文在对岩黄连化学成分、药理作用、临床应用研究进展综述的基础上,结合质量标志物(quality marker, Q-Marker)概念,从植物亲缘性和化学成分特有性、化学成分可测性等方面对岩黄连 Q-Marker 进行预测分析,为岩黄连的质量评价和相关产品研发提供科学依据。

## 1 化学成分

### 1.1 生物碱

生物碱是目前认为的岩黄连中主要的生物活性成分,目前提取分离得到77个生物碱,相关化合物信息见表1~表6,化学结构见图1~图6。

表1 岩黄连中的小檗碱类生物碱

| 编号 | 化合物名称                            | 文献   |
|----|----------------------------------|------|
| 1  | 黄连碱(coptisine)                   | [4]  |
| 2  | 去氢碎叶紫堇碱(dehydrocheilanthifoline) | [5]  |
| 3  | 四去氢金黄紫堇碱(tetradehydroscoulerine) | [6]  |
| 4  | 去氢分离木瓣树胺(dehydrodiscretamine)    | [5]  |
| 5  | 脱氢异阿朴卡维丁(dehydroisoapocavidine)  | [7]  |
| 6  | 小檗碱(berberine)                   | [8]  |
| 7  | 非洲防己碱(columbamine)               | [6]  |
| 8  | 岩黄连碱(dehydrocavidine)            | [7]  |
| 9  | 巴马汀(palmatine)                   | [4]  |
| 10 | 刻叶紫堇明碱(corysamine)               | [6]  |
| 11 | 表小檗碱(epiberberine)               | [6]  |
| 12 | 药根碱(jatrorrhizine)               | [6]  |
| 13 | 脱氢阿朴卡维丁(dehydroapocavidine)      | [5]  |
| 14 | 文殊兰碱(crinumaquine)               | [9]  |
| 15 | 甲基小檗碱(worenine)                  | [9]  |
| 16 | 小檗因(berbinium)                   | [10] |
| 17 | 小檗红碱(berberrubine)               | [10] |
| 18 | 去氢黄连碱(dehydrocoptisine)          | [11] |

表2 岩黄连中的原小檗碱类生物碱

| 编号 | 化合物名称   | 文献   |
|----|---|------|
| 19 | 刺罂粟碱(stylophine)  | [4]  |
| 20 | 碎叶紫堇碱(cheilanthifoline)                                   | [6]  |
| 21 | 斯氏紫堇碱(scoulerine)   | [5]  |
| 22 | $\beta$ -羟基刺罂粟碱( $\beta$ -hydroxystylophine)              | [12] |
| 23 | 氢化小檗碱(canadine)   | [6]  |
| 24 | 四氢非洲防己胺(tetrahydrocolumbamine)                            | [6]  |
| 25 | 卡维丁(cavidine)   | [8]  |
| 26 | 白蓬叶碱[(+)-thalictrifoline]                                 | [8]  |
| 27 | 四氢巴马汀(tetrahydropalmatine)                                | [4]  |
| 28 | 延胡索碱(corydaline)  | [4]  |
| 29 | 紫堇西定碱[(-) corynoxidine]                                   | [8]  |
| 30 | (-)-2,9-二羟基-3,11-二甲氧基-1,10-二硝基-四氢原小檗碱                     | [8]  |
| 31 | (+)-4-硝基异阿朴卡维丁[(+)-4-nitroisoapocavidine]                 | [8]  |
| 32 | (+)-1-硝基阿朴卡维丁[(+)-1-nitroapocavidine]                     | [8]  |
| 33 | (+)-唐松草叶碱[(+)-thalictrifoline]                            | [8]  |
| 34 | 四氢巴马亭红碱(tetrahydropalmatrubine)                           | [11] |
| 35 | (-)-13 $\beta$ -羟基刺罂粟碱[(-)-13 $\beta$ -hydroxystylophine] | [13] |
| 36 | 唐松草卡文碱(thalictricavine)                                   | [11] |
| 37 | 7-羟基异喹啉(7-isoquinolinol)                                  | [11] |

表3 岩黄连中的苯并菲啶类生物碱

| 编号 | 化合物名称  | 文献   |
|----|--|------|
| 38 | 血根碱(sanguinarine)                                  | [8]  |
| 39 | 二氢血根碱(dihydrosanguinarine)                         | [4]  |
| 40 | 二氢白屈菜红碱(dihydrochelerythrine)                      | [4]  |
| 41 | 白屈菜红碱(chelerythrine)                               | [6]  |
| 42 | 6-乙酰甲基-5,6-二氢血根碱(6-acetyl-5,6-dihydrosanguinarine) | [4]  |
| 43 | 8-乙酰甲基-二氢白屈菜红碱(8-acetyldihydrochelerythrine)       | [8]  |
| 44 | 6-甲氧基二氢血根碱(6-methoxydihydrosanguinarine)           | [11] |
| 45 | 11-甲氧基白屈菜红碱(11-methoxychelerythrine)               | [11] |
| 46 | 岩黄连灵碱(cavidiline)                                  | [10] |

表4 岩黄连中的阿朴菲类生物碱

| 编号 | 化合物名称  | 文献   |
|----|--|------|
| 47 | 异紫堇定碱(isocorydin)  | [5]  |
| 48 | 木兰花碱(magnoflorine)   | [4]  |
| 49 | 石生黄堇碱A(saxicolaline A)   | [4]  |
| 50 | 8-羟基-9-甲氧基-11-硝基-利瑞尼碱(8-hydroxy-9-methoxy-11-nitro-lirimidine) | [11] |
| 51 | 异波尔定碱(isoboldine)  | [11] |
| 52 | 紫堇块茎碱(corytuberine)  | [11] |
| 53 | 苞叶灵(bracteoline)   | [11] |
| 54 | 北美鹅掌楸碱(liriotulipiferine)                                      | [11] |
| 55 | 小鹰爪花碱(suaveoline)  | [11] |
| 56 | 甲基那碎米辛(methylnarceimicine)                                     | [4]  |

表 5 岩黄连中的木脂酰胺类生物碱

| 编号 | 化合物名称  | 文献   |
|----|--|------|
| 57 | 岩黄连素 A (corydalisin A)   | [14] |
| 58 | 岩黄连素 B (corydalisin B)   | [14] |
| 59 | 岩黄连素 C (corydalisin C)   | [14] |
| 60 | 大麻素 D (cannabisin D)   | [14] |
| 61 | 大麻素 E (cannabisin E)   | [14] |
| 62 | 大麻素 F (cannabisin F)   | [14] |
| 63 | 1,2-二氢-6,8-二甲氧基-7-羟基-1-(3,5-二甲氧基-4-羟基苯基)-1,2-二[2-(4-羟基苯基)乙基]-2,3-萘二乙酰胺(1, 2-dihydro-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,3-naphthalene dicarboxamide) | [14] |
| 64 | 莱椒酰胺 (grossamide)  | [14] |

表 6 岩黄连中其他类生物碱

| 编号 | 化合物名称   | 生物碱类别    | 文献   |
|----|---|----------|------|
| 65 | 原阿片碱 (protopine)  | 普罗托品类    | [6]  |
| 66 | 别隐品碱 (alloycryptopine)  |          | [6]  |
| 67 | 山缘草定碱 (adlumidine)  | 苜基四氢异喹啉类 | [4]  |
| 68 | 刺檞碱 (oxyacanthine)  |          | [6]  |
| 69 | 深山黄堇碱 (pallidine)   | 吗啡烷类     | [6]  |
| 70 | 沙罗泰里啉 [(-)-salutaridine]  |          | [4]  |
| 71 | 2,3-二氢-5-甲氧基-6-甲基-1H-吲哚 (2,3-dihydro-5-methoxy-6-methyl-1H-indole)                | 简单吲哚类    | [7]  |
| 72 | 2,3-二氢-2-羟基-5-甲氧基-6-甲基-1H-吲哚 (2,3-dihydro-2-hydroxy-5-methoxy-6-methyl-1H-indole) |          | [7]  |
| 73 | 十四-氨基-二十七烷  | 有机胺类     | [6]  |
| 74 | 十四-氨基-二十八烷  |          | [6]  |
| 75 | N-甲基那碎米辛 (N-Methylnarceimicine)   |          | [4]  |
| 76 | 黄堇碱 (corypalline)   | 简单异喹啉类   | [15] |
| 77 | 阿魏酰雌精胺 (feruloylagmatine)   | 胍盐类      | [15] |

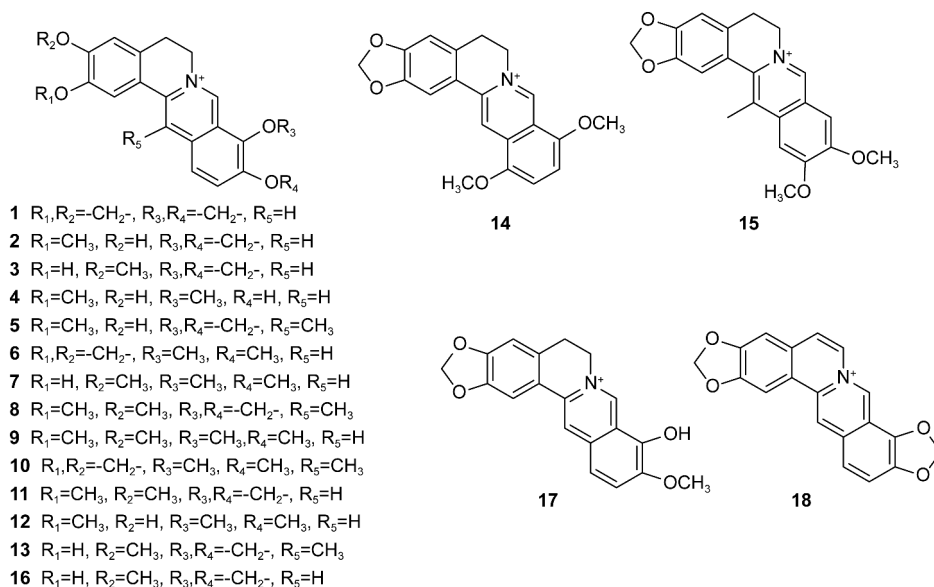


图 1 岩黄连中小檗碱类生物碱的化学结构

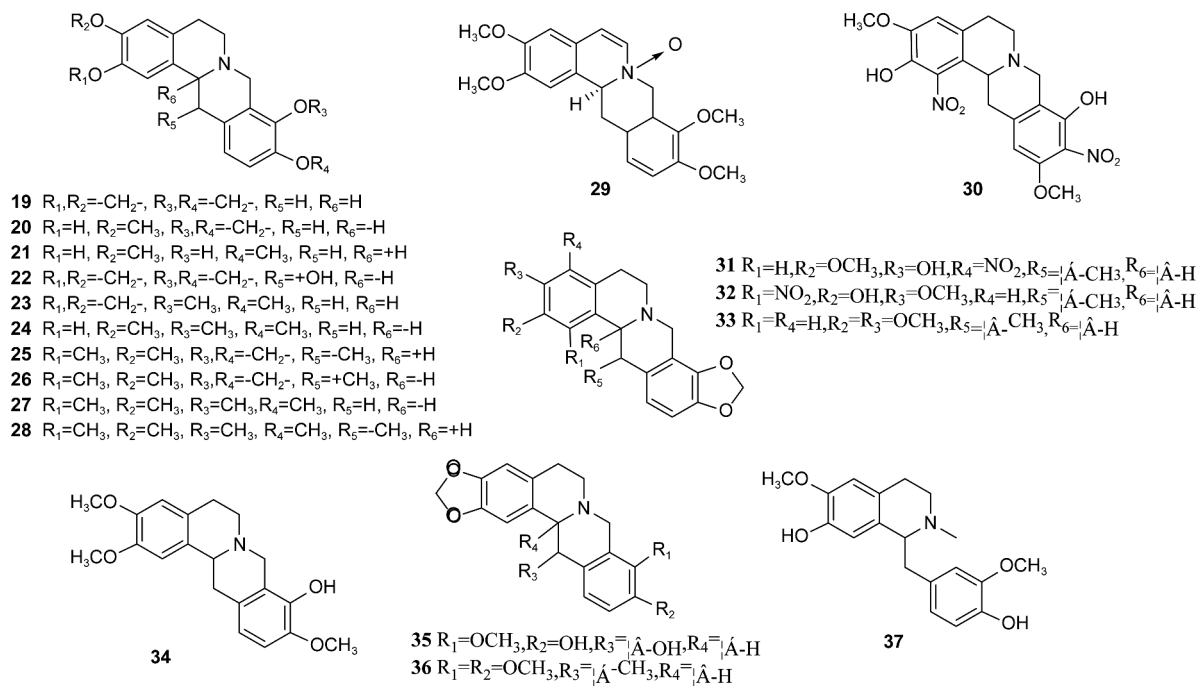


图2 岩黄连中原小檗碱类生物碱的化学结构

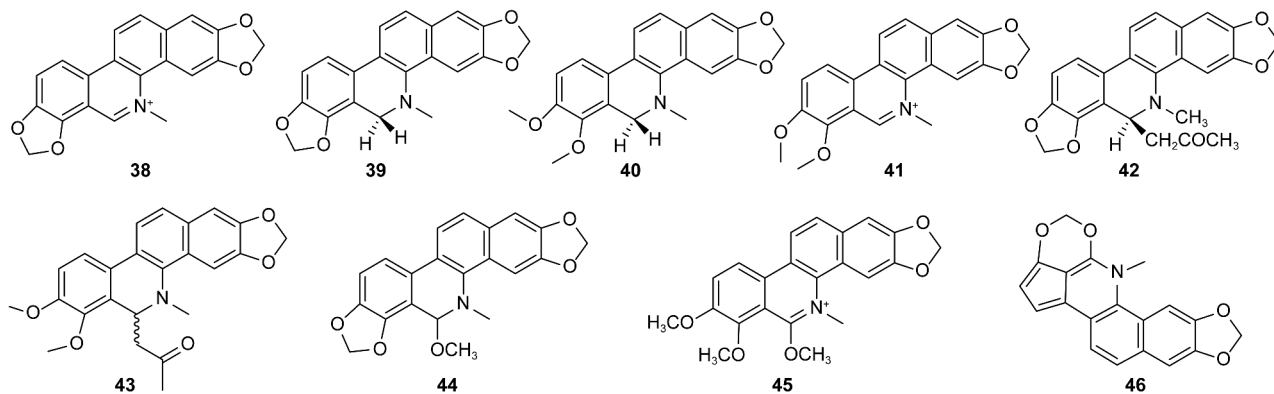


图3 岩黄连中苯并菲啶类生物碱的化学结构

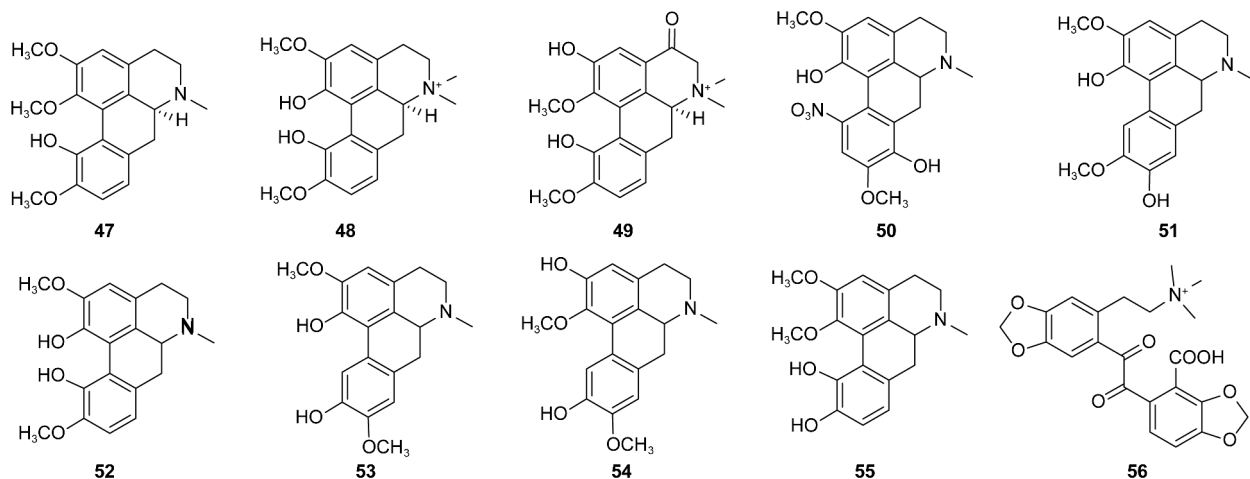


图4 岩黄连中阿朴菲类生物碱的化学结构

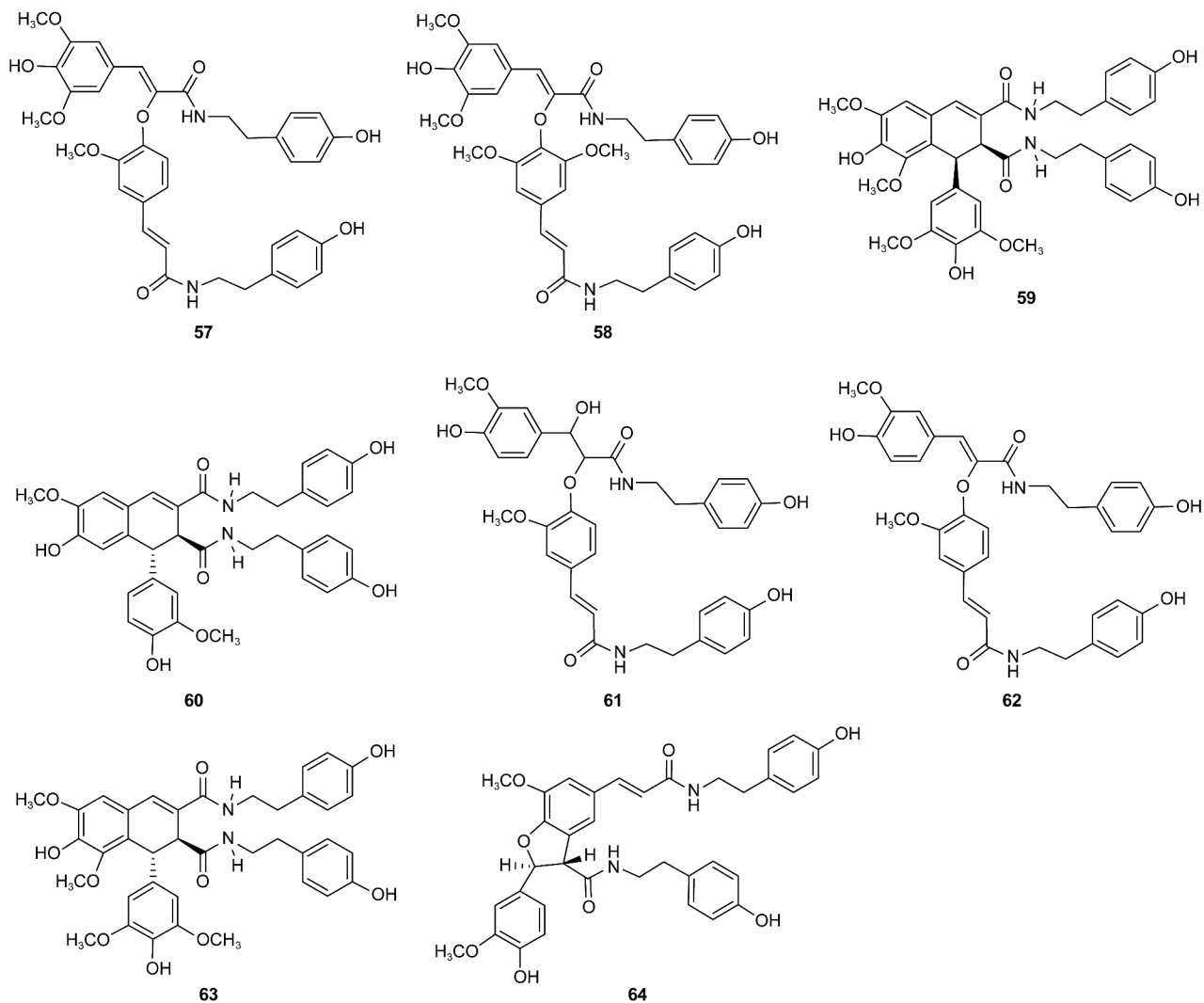
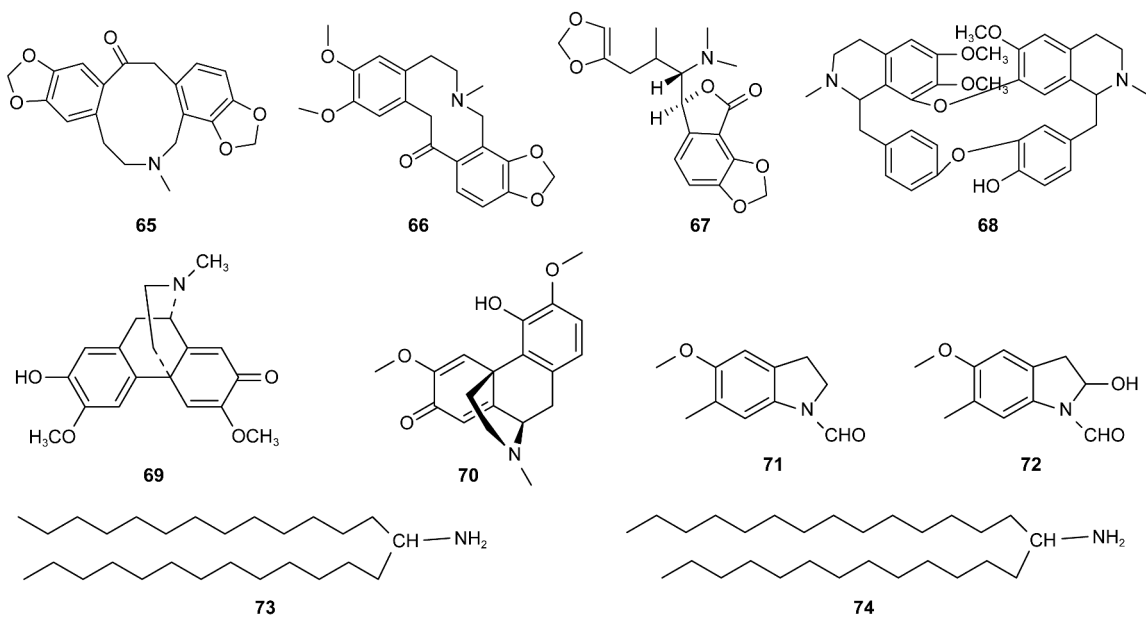


图5 岩黄连中木脂酰胺类生物碱的化学结构



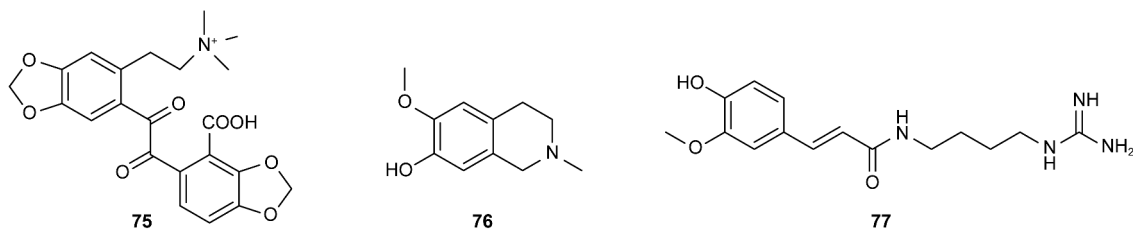


图6 岩黄连中其他类生物碱的化学结构

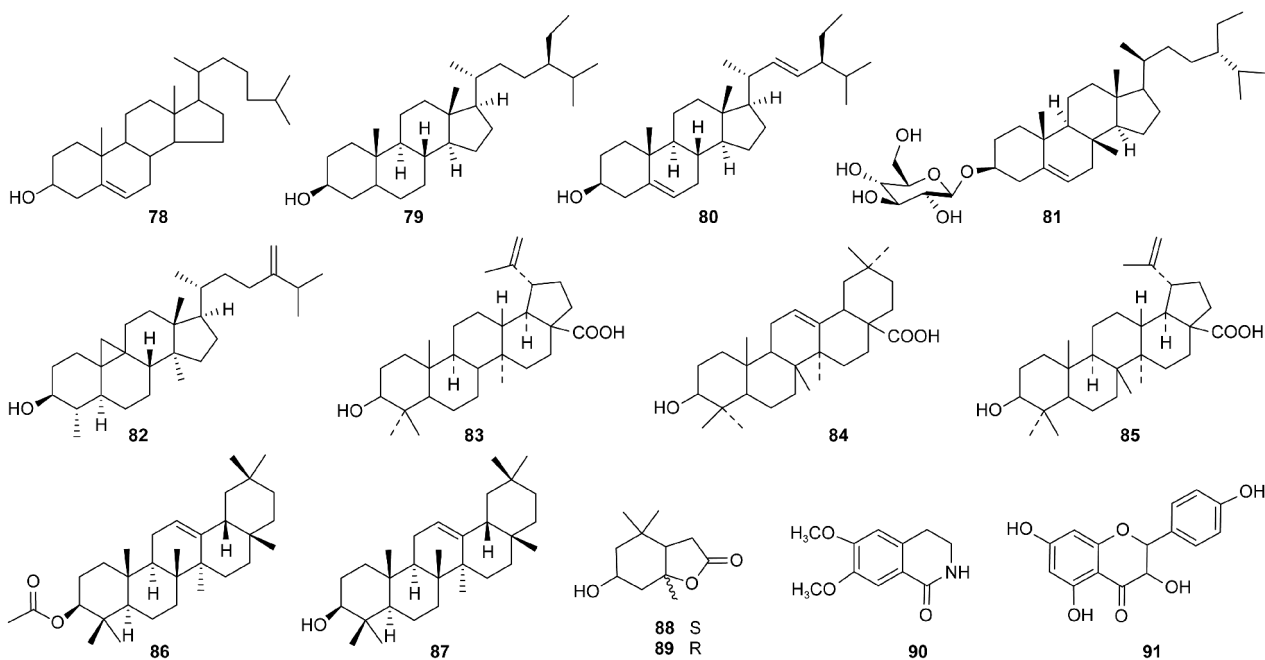
1.2 非生物碱类化合物

个,相关化合物信息见表7,化学结构见图7。

目前从岩黄连中分离得到的非生物碱类有 18

表7 岩黄连中非生物碱类化合物

| 编号 | 化合物名称   | 类型   | 文献   |
|----|---|------|------|
| 78 | 胆固醇 (cholesterol)   | 甾体类  | [16] |
| 79 | β-谷甾醇 (β-sitosterol)  |      | [17] |
| 80 | 豆甾醇 (stigmasterol)  |      | [11] |
| 81 | 胡萝卜苷 (daucosterol)  |      | [17] |
| 82 | 环桉烯醇 (cycloeucalenol)   | 三萜类  | [17] |
| 83 | 白桦脂酸 (betulinic acid)   |      | [17] |
| 84 | 齐墩果酸 (oleanolic acid)   |      | [17] |
| 85 | 白桦脂醇 (betulin)  |      | [17] |
| 86 | β-香树脂醇乙酸酯 (β-amyrin acetate)                                    |      | [10] |
| 87 | β-香树脂醇 (β-amyrin)   |      | [10] |
| 88 | 异地芫普内酯 (isololiolide)   | 木脂素类 | [9]  |
| 89 | 地芫普内酯 (loliolide)   |      | [9]  |
| 90 | 紫堇定 (corydaldine)   | 异喹啉酮 | [9]  |
| 91 | 山柰酚 (kaempferol)  | 黄酮   | [9]  |
| 92 | 槲皮素-3-β-半乳糖苷 (quercetin-3-β-galactoside)                        |      | [10] |
| 93 | 5-羟基-3',4',6,7-四甲氧基黄酮 (5-hydroxy-3',4',6,7-tetramethoxyflavone) |      | [10] |
| 94 | 反式阿魏酸酐对羟基苯乙胺 (N-trans-feruloyl tyramine)                        | 其他   | [9]  |
| 95 | 对苯二甲酸二丁酯 (dibutylterephthalate)                                 | 其他   | [9]  |



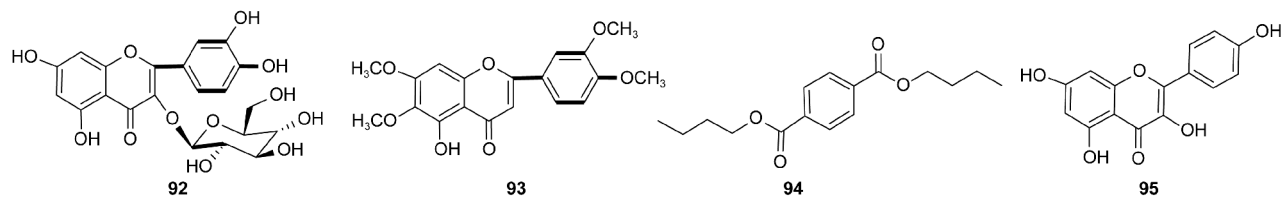


图7 岩黄连中非生物碱类化合物的化学结构

## 2 药理作用

### 2.1 护肝

黄兴振等<sup>[18]</sup>研究表明,岩黄连提取物对四氯化碳( $\text{CCl}_4$ )和对乙酰氨基酚所致急性肝损伤均具有一定的保护作用。基于代谢组学方法研究发现<sup>[19]</sup>,岩黄连总碱可能通过参与调节三羧酸循环、肠道菌群微生物代谢和氨基酸代谢的紊乱,从而对 $\text{CCl}_4$ 诱导慢性肝损伤大鼠起到保护作用。毕明刚等<sup>[20]</sup>研究表明岩黄连总碱提取物能够减轻卡介苗和脂多糖所致免疫性肝损伤引起的肝细胞变性、坏死及炎症细胞浸润,提示岩黄连总碱对免疫性肝损伤具有一定的改善作用。

### 2.2 抗乙型肝炎病毒(HBV)

王健等<sup>[21]</sup>通过腹腔注射鸭乙型肝炎病毒(DHBV)-DNA阳性病毒血清造模,对岩黄连提取物的体内抗DHBV作用进行研究,表明岩黄连呈时间-浓度关系抑制鸭血清中的谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平升高,表明岩黄连提取物对DHBV所致肝损伤具有明显的保护作用。吴颖瑞等<sup>[22]</sup>研究岩黄连具有抗HBV活性的成分,发现二氢白屈菜红碱对乙肝表面抗原(HBsAg)的最大半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )值 $<0.02 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,对HBV具有较强的抑制作用,表明二氢白屈菜红碱可能是岩黄连抗HBV的活性成分。

### 2.3 抗肿瘤

**2.3.1 肺癌** 李金花等<sup>[23]</sup>研究发现,岩黄连总碱对人肺腺癌A549细胞增殖有抑制作用,且随着时间和浓度的增长抑制效果越强。另外,岩黄连总碱抑制A549细胞迁移可能与其上调E-cadherin mRNA的表达和下调snail mRNA的表达<sup>[24]</sup>,以及下调Cdc42/基质金属蛋白酶(MMP)-9和MMP-2信号通路有关<sup>[25]</sup>。桑垚<sup>[26]</sup>发现岩黄连总碱可以抑制裸鼠A549细胞移植瘤的生长,降低肿瘤骨转移溶骨性破坏骨特异性碱性磷酸酶的病理性升高,减缓裸鼠的骨质破坏,其机制可能是通过减少Survivin的表达,

进而促进细胞凋亡,阻止肿瘤生长。

**2.3.2 人舌鳞癌** 李晋芳等<sup>[27]</sup>发现,岩黄连总碱可以呈作用时间和浓度依赖性抑制Tca8113细胞增殖及其端粒酶活性,其作用机制可能是通过抑制Bel-2表达活性,直接促进Tca8113细胞凋亡,并间接抑制核因子 $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )活化,抑制舌鳞癌细胞增殖,从而阻止舌鳞癌的发生、发展<sup>[28-29]</sup>。

**2.3.3 肝癌** 赵一等<sup>[30]</sup>研究发现,岩黄连总碱对小白鼠肉瘤180(S180)、大白鼠肉瘤256(W256)、小白鼠艾氏腹水癌(EAC)及小白鼠肝癌腹水癌(HAC)均有一定的抑制作用,且岩黄连对瘤细胞代谢的抑制作用与其所含活性成分有关而非制剂本身pH所致<sup>[31]</sup>。鞠佳霓等<sup>[32]</sup>研究证实岩黄连水提物具有抑制原发性肝癌HepG2细胞增殖和迁移能力的同时,也能上调NF- $\kappa\text{B}$  p65蛋白和mRNA的表达。

### 2.4 镇静止痛

黄燮南等<sup>[33]</sup>研究表明,100  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的岩黄连总碱对小鼠的扭体反应具有明显的抑制作用,其镇痛效果与安替比林相当,但远比盐酸哌替啶弱。诸葛明丽等<sup>[34]</sup>发现岩黄连栓剂高、中剂量组对乙酸致小鼠腹痛扭体反应具有一定的抑制作用,表明岩黄连具有良好的镇痛作用。薛楚等<sup>[35]</sup>研究报道,岩黄连总碱可通过抑制炎症反应所致的神经元受损和表皮内神经纤维缺失以及抑制相关炎症因子引起的p38磷酸化及其下游辣椒素受体(TRPV1)的激活,从而有效缓解顺铂所致的周围神经疼痛。

### 2.5 利胆

刘馨烛等<sup>[36]</sup>发现岩黄连水煎液对 $\alpha$ -奈基异硫氰酸酯(ANIT)诱导的大鼠急性肝内胆汁淤积有防治作用,其机制可能与增加肝脏胆汁酸转运体胆盐输出泵(BSEP)、钠-牛磺胆酸共转运多肽(NTCP)蛋白表达有关。雷瑞瑞等<sup>[37]</sup>研究发现,岩黄连可减少新生儿高胆红素血症(neonatal hyperbilirubinemia, NH)导致的大鼠烦躁、翻滚及俯伏等异常神经行为活动,降低大鼠血清及脑组织胆红素沉积,减轻耳蜗核组织神经细胞损伤,通过激活PLC/IP3通路,促

进胞内  $\text{Ca}^{+}$  释放,减轻胞内钙超载引起的神经毒性。

## 2.6 其他作用

丘倩倩等<sup>[38]</sup>报道,岩黄连总碱对常见的9种革兰阳性菌和革兰阴性菌生长均有抑制作用,其中对福志贺菌和肠炎沙门菌的生长抑制活性最高,最小抑菌浓度为  $16.8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。黄兴振等<sup>[18]</sup>研究表明,岩黄连总碱能明显提高机体对特异性抗原的应答能力,提高机体T细胞分泌  $\gamma$  干扰素 ( $\text{IFN-}\gamma$ ) 的水平,增强机体的细胞和体液免疫。岩黄连总碱不仅能抑制顺铂诱导的机械性痛觉亢奋、热性痛觉过敏和冷性痛觉过敏<sup>[39]</sup>,还能有效改善紫杉醇引起的大鼠明显机械、冷、热痛觉过敏,减轻紫杉醇诱导的周围神经病变<sup>[40]</sup>。

## 3 毒性研究

黄兴振等<sup>[18]</sup>研究表明,小鼠皮下给予岩黄连总碱的半数致死量 ( $\text{LD}_{50}$ ) 为  $223 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,小鼠灌胃岩黄连提取物的  $\text{LD}_{50}$  为  $298.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,未见不良反应发生。岩黄连总生物碱虽然抑制破骨细胞的生成,但对 RAW264.7 细胞没有细胞毒性<sup>[41]</sup>。在 Zhu 等<sup>[42]</sup>的研究中,岩黄连碱在体内外均无遗传毒性。Long 等<sup>[43]</sup>研究表明,巴马汀对 HepG2 细胞、3T3-L1 细胞、人宫颈癌细胞系等多种细胞具有细胞毒性,以及通过多种机制损害 DNA,影响肝脏代谢酶。

## 4 临床应用

临床使用岩黄连注射液主要治疗急慢性肝炎、肝硬化、肝癌等。李世祥<sup>[44]</sup>研究表明,岩黄连注射液可降低病毒性肝炎患者血清中 ALT、血清总胆红素 (SB) 水平,起到了疏通毛细胆管,促进胆汁排泄的作用,也能通过修复受损的肝细胞,稳定肝细胞

膜,恢复肝细胞功能。王阳<sup>[45]</sup>发现岩黄连注射液治疗介入治疗后的原发性肝癌患者,可明显降低患者肝功能指标,改善患者恶心、黄疸、乏力、腹胀等不适症状,提高患者的生存质量。岩黄连注射液连同生脉注射液在缓解症状、保肝、利胆方面均有良好疗效<sup>[46]</sup>。研究表明,岩黄连注射液联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌,能够通过下调 Toll 样受体 4 (TLR4) 的表达降低血清炎症因子 C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、降钙素原 (PCT) 水平,同时降低肿瘤活性和复发相关指标血管内皮生长因子 (VEGF)、MMP-9、高尔基糖蛋白-73 (GP73)、磷脂酰肌醇蛋白多糖-3 (GPC-3)、甲胎蛋白 L3 (AFP-L3)、谷氨酰转氨酶 (GGT) 水平,从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭转移过程,促进肝功能恢复,降低复发率<sup>[47]</sup>。

## 5 Q-Marker 预测分析

目前,在岩黄连注射液质量标准中,原料岩黄连提取物及成品制剂均是以测定岩黄连碱的含量作为质量控制及质量评价指标。然而岩黄连所含化学成分复杂,除有效成分岩黄连碱、小檗碱、巴马汀等生物碱外,还含有三萜、黄酮、甾体等类成分,仅以岩黄连碱作为质量控制指标是不合理的。在当前中药质量控制体系存在的问题基础上,刘昌孝院士等<sup>[48-49]</sup>提出中药 Q-Marker 这一新概念。本文基于中药 Q-Marker 的概念,从植物亲缘性与化学成分特异性、化学成分有效性、化学成分可测性、中药药性等几个方面预测分析岩黄连 Q-Marker,为岩黄连药材质量控制方法提供参考,见图 8。

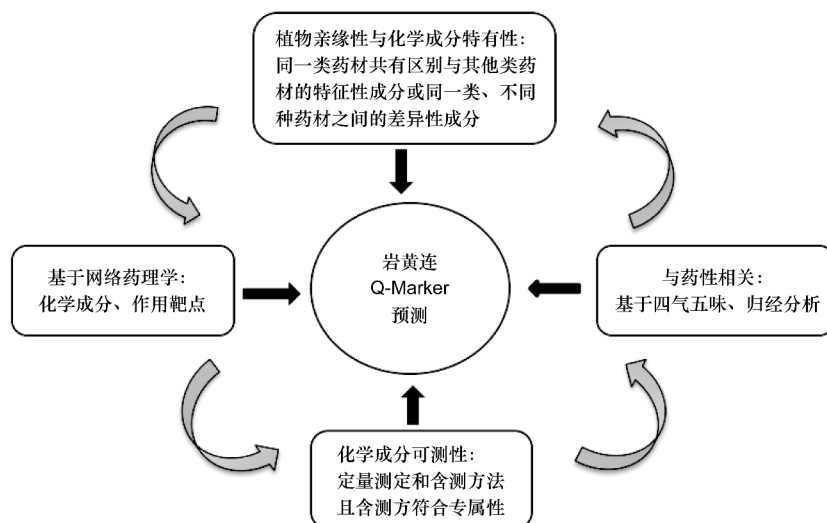


图 8 岩黄连 Q-Marker 预测分析

### 5.1 基于植物亲缘性与化学成分特有性的 Q-Marker 预测分析

紫堇属 (*Corydalis*) 是罂粟科 (Papaveraceae) 26 个属中最大的一个属,全球紫堇属植物约 428 种,我国有 298 种<sup>[50]</sup>。该属中有中医和壮医常用药材,如岩黄连 (*C. yanhuanglian*)、延胡索 (*C. yanhusuo*)、苦地丁 (*C. bungeana*) 等。紫堇属含有的生物碱绝大多数为异喹啉类生物碱<sup>[51]</sup>,具有抗血小板聚集、抗心律失常、抗肿瘤等药理活性。现已从该属植物中分离出原阿片碱、原小檗碱、苯酚异喹啉等 9 种结构类型的生物碱。从延胡索、苦地丁、岩黄连分离得到的化合物多为生物碱,其镇痛、镇静、催眠作用活性成分属于生物碱<sup>[17,52-53]</sup>。生长环境、生长方式的不同会造成岩黄连成分差异。因此从岩黄连的亲缘性来分析其化学成分,对探知特有的岩黄连质量控制 Q-Marker 具有实际意义。

研究显示不同产地的岩黄连所含生物总碱和岩黄连碱含量差异较大,其中以广西产的岩黄连总碱及岩黄连碱含量最高<sup>[54-55]</sup>。另外,同株岩黄连不同部位岩黄连碱的含量也有所不同,其中根的岩黄连碱含量最高,其次是叶和全草,茎的岩黄连碱含量最低<sup>[56]</sup>。目前,从岩黄连分离得到的化学成分以生物碱为主,且岩黄连的主要有效成分是生物碱类化合物。综上分析,生物碱类化合物可考虑作为紫堇属岩黄连的 Q-Marker。

### 5.2 基于网络药理学预测的 Q-Marker 预测分析

刘旭文<sup>[57]</sup>通过网络药理学和分子对接技术探讨岩黄连抗肝纤维化的作用机制及潜在活性成分,发现岩黄连化学成分中白屈菜红碱、血根碱、白桦脂酸、 $\beta$ -香树脂醇乙酸酯与深山黄堇碱可能通过调节 ALT, FXR, COX-2, MMP-1 靶点起到抗肝纤维化作用。分子对接结果表明,白屈菜红碱、血根碱、卡维丁、岩黄连碱和阿魏酰胺与肝纤维化疾病相关靶点的结合能力强,提示这些化学成分可能是岩黄连抗肝纤维化的潜在活性成分。综上所述,白屈菜红碱、血根碱、白桦脂酸、 $\beta$ -香树脂醇乙酸酯、深山黄堇碱、卡维丁、岩黄连碱和阿魏酰胺可考虑作为岩黄连的 Q-Marker。

### 5.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

化学成分的可测性是中药 Q-Marker 分析的基本条件之一。目前对岩黄连化学成分进行定性鉴别、定量测定的方法主要有分光光度法、高效液相色谱法及指纹图谱等。通过分光光度法测定岩黄连总

生物碱含量方便可靠,该方法也可用于岩黄连质量控制<sup>[58]</sup>。通过硅胶柱色谱和快速硅胶柱色谱法,结合红外吸收光谱、核磁共振对岩黄连化学成分进行分离鉴定得到黄连碱、小檗碱等生物碱及甾体类化合物胆甾醇<sup>[16]</sup>。唐超玲等<sup>[59]</sup>对 10 批岩黄连建立了 HPLC 指纹图谱,从岩黄连中分离鉴定出黄连碱、岩黄连碱、巴马汀、小檗碱 4 种化合物。综上所述,黄连碱、岩黄连碱、巴马汀、小檗碱、甾体化合物胆甾醇等化学成分可作为岩黄连 Q-Marker 的参考。

### 5.4 基于与药性相关的 Q-Marker 预测分析

四性、五味、归经之间相互关联形成的复杂理论就是中药药性理论<sup>[60]</sup>。四气五味是传统中医药性理论的重要组成部分,四气是指寒、热、温、凉 4 种药性,五味是指药物有酸、苦、甘、辛、咸 5 种不同的药味。每味中药因其药性不同而有不同的治疗作用。岩黄连味苦,性寒,主要化学成分有生物碱、甾体类化合物。苦味药的功效主要为利尿通淋、清化热痰等,其主要化学成分为生物碱、苷类及苦味质三大类。抗病毒的功效与寒性药物呈正相关,与平性药呈负相关<sup>[61]</sup>。研究发现岩黄连中的二氢白屈菜红碱对 HBV 具有较强的抑制作用,岩黄连碱含量为 7.8% 的岩黄连提取物,具有抗鸭乙型肝炎病毒的作用<sup>[22]</sup>。基于此,可认为岩黄连中二氢白屈菜红碱、岩黄连碱等生物碱是其性味归经的主要物质基础,可作为选择岩黄连 Q-Marker 的参考依据。

## 6 结语

岩黄连为岩溶石地区特有的多年生草本植物药材,主要分布于我国西南高山地区,具有多种功效,为广西壮族民间常用壮药。目前,国内外学者已在岩黄连的化学成分、药理作用及临床应用等方面取得了一些研究进展。本文在对岩黄连化学成分、药理作用及临床应用进行分类归纳总结的基础上,以 Q-Marker 概念为指导,从植物亲缘性与化学成分特有性、化学成分可测性、药性等方面对其 Q-Marker 进行了预测分析,筛选岩黄连的质量评价指标为白屈菜红碱、血根碱、深山黄堇碱等生物碱,胆甾醇、桦木酸、 $\beta$ -香树脂醇乙酸酯等甾体类化合物。但其 Q-Marker 及其作用机制还有待深入研究挖掘。岩黄连 Q-Marker 的预测为健全其质量控制体系奠定了基础,对指导岩黄连的合理利用和相关产品研发提供科学依据。

## [参 考 文 献]

- [1] 蒋水元,胡兴华,赵瑞峰.岩黄连引种栽培研究[J].广西植

- 物, 2002, 22(5): 469-473.
- [2] 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(2014年版)注释[M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2017.
  - [3] 尚明越, 王嘉乐, 代国娜, 等. 草果化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(10): 3251-3268.
  - [4] WU YR, MA YB, ZHAO YX, et al. Two new quaternary alkaloids and anti-hepatitis B virus active constituents from *Corydalis saxicola*[J]. *Planta Med*, 2007, 73(8): 787-791.
  - [5] CHENG XX, WANG DM, JIANG L, et al. Simultaneous determination of eight bioactive alkaloids in *Corydalis saxicola* by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection[J]. *Phytochem Anal*, 2008, 19(5): 420-428.
  - [6] 唐超玲, 刘平, 郑华, 等. 岩黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(1): 104-109.
  - [7] LI HL, HAN T, LIU RH, et al. Alkaloids from *Corydalis saxicola* and their anti-hepatitis B virus activity [J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(5): 777-783.
  - [8] HUANG QQ, BI JL, SUN QY, et al. Bioactive isoquinoline alkaloids from *Corydalis saxicola*[J]. *Planta Med*, 2012, 78(1): 65-70.
  - [9] 欧阳志伟, 李伶, 覃锋, 等. 岩黄连乙酸乙酯部位化学成分及其抗炎活性研究[J/OL]. 广西植物; 1-9[2022-07-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/45.1134.Q.20220321.1609.002.html>.
  - [10] 王奇志, 梁敬钰, 冯煦. 岩黄连中的一个新生物碱[J]. 中国天然药物, 2009, 7(6): 414-416.
  - [11] 李慧梁. 岩黄连活性成分系统研究及藜芦毒性成分研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2006.
  - [12] 柯珉珉, 张宪德, 吴练中, 等. 岩黄连有效成分的研究[J]. 植物学报英文版, 1982, 24(3): 289-291.
  - [13] 柯珉珉, 张宪德, 吴练中, 等. 岩黄连有效成分的研究[J]. 中国药理学杂志, 1980, 15(6): 41.
  - [14] ZHANG B, HUANG RZ, HUA J, et al. Antitumor lignanamide from the aerial parts of *Corydalis saxicola*[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(13): 1599-1609.
  - [15] CHENG XX, WANG DM, JIANG L, et al. DNA topoisomerase I inhibitory alkaloids from *Corydalis saxicola*[J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(7): 1335-1344.
  - [16] 毛宇昂. 岩黄连化学成分和活性的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2006.
  - [17] 王奇志, 梁敬钰, 原悦. 岩黄连化学成分[J]. 中国天然药物, 2007, 5(1): 31-34.
  - [18] 黄兴振, 刘雪萍, 黄敏, 等. 岩黄连提取物主要药效学及急性毒性试验[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(2): 146-148.
  - [19] WU F, ZHENG H, YANG ZT, et al. Urinary metabonomics study of the hepatoprotective effects of total alkaloids from *Corydalis saxicola* Bunting on carbon tetrachloride-induced chronic hepatotoxicity in rats using <sup>1</sup>H NMR analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 140: 199-209.
  - [20] 毕明刚, 周娟, 许扬, 等. 岩黄连总碱提取物对小鼠免疫性肝损伤的改善作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2009, 23(1): 39-44.
  - [21] 王健, 张士军, 巫世红, 等. 岩黄连提取物体内抗乙型肝炎病毒作用研究[J]. 中国药业, 2009, 18(11): 7-9.
  - [22] 吴颖瑞, 马云宝, 赵友兴, 等. 岩黄连的抗乙肝病活性成分研究[J]. 中草药, 2012, 43(1): 32-37.
  - [23] 李金花, 王绩英, 曾锦荣, 等. 岩黄连总碱对人肺癌 A549 细胞增殖, 凋亡及 Caspase, Survivin 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 165-169.
  - [24] 李金花. 岩黄连总碱对人肺癌细胞的作用及其可能的作用机制[D]. 桂林: 桂林医学院, 2015.
  - [25] 杜寅俊. 岩黄连提取物抑制 A549 细胞 F-actin 形成及其可能机制[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017.
  - [26] 桑垚. 岩黄连提取物对肺癌 A549 细胞裸鼠皮下移植瘤的生长及骨转移模型影响的研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2017.
  - [27] 李晋芳, 廖建兴, 李慧梁, 等. 岩黄连总碱抑制 Tca8113 细胞及其端粒酶活性的实验研究[J]. 口腔颌面外科杂志, 2007, 17(1): 32-35.
  - [28] 徐睿, 廖建兴. 岩黄连总碱和脱氢阿司卡维丁对 Tca8113 中 NF-kappa B 表达活性的影响[J]. 口腔颌面外科杂志, 2010, 20(4): 241-244.
  - [29] 朱颐, 廖建兴. 岩黄连总碱对 Tca8113 中 Bcl-2 表达活性的影响[J]. 口腔颌面外科杂志, 2011, 21(2): 96-98.
  - [30] 赵一, 李爱媛, 周芳, 等. 岩黄连抗肿瘤的实验研究[J]. 广西中医药, 1979, 2(3): 27-31.
  - [31] 陆桂祥. 岩黄连对瘤细胞呼吸影响的实验报告[J]. 广西中医药, 1979, 2(3): 35-39.
  - [32] 鞠佳霓, 明志勇, 代全楷, 等. 岩黄连水提取物对肝癌 HepG2 细胞增殖和迁移能力的影响及其可能机制[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(6): 434-438.
  - [33] 黄燮南, 刘国雄, 张宪德. 岩黄连总生物碱镇痛、抗炎及利胆作用的初步观察[J]. 遵义医学院学报, 1981, 4(2): 22-25.
  - [34] 诸葛明丽, 蒋伟哲, 肖萍, 等. 岩黄连直肠栓抗炎镇痛作用实验研究[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(9): 11-13.
  - [35] 薛楚, 刘思雪, 黄芳. 罂粟科植物罂粟、延胡索和岩黄连镇痛作用的研究进展[J]. 药学研究, 2019, 38(5): 290-294.
  - [36] 刘馨烛, 邱剑楠, 戚莉, 等. 岩黄连对急性肝内胆胆汁淤积大鼠的干预作用及胆汁酸转运体表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1700-1703.
  - [37] 雷瑞瑞, 周栩平, 王新华, 等. 基于 PLC/IP3 通路探讨岩黄连对新生儿高胆红素血症大鼠听觉系统损伤的影响[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3649-3655.
  - [38] 丘倩倩, 韦志鹏, 吴丽敏, 等. 中药岩黄连总碱的体外抗菌实验研究[J]. 科技与创新, 2020, 1(9): 43-44.
  - [39] ZHU CH, LIU N, TIAN MM, et al. Effects of alkaloids on peripheral neuropathic pain: a review[J]. *Chin Med*, 2020, 15: 106.
  - [40] XUE C, LIU SX, HU J, et al. *Corydalis saxicola* Bunting total alkaloids attenuate mapitaxel-induced peripheral neuropathy through PKC $\epsilon$ /p38 MAPK/TRPV1 signaling pathway[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 58.
  - [41] JU LJ, HU PP, CHEN P, et al. *Corydalis saxicola* bunting total alkaloids attenuate walker 256-induced bone pain and osteoclastogenesis by suppressing RANKL-induced NF- $\kappa$ B and c-fos/NFATc1 pathways in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 609119.
  - [42] ZHU JB, WAN XY, ZHU YP, et al. Evaluation of genotoxicity of Yanhuanglian dehydrocavidine (YHL-DC) *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(1): 103-110.
  - [43] LONG JY, SONG JW, ZHONG L, et al. Palmatine: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics[J]. *Biochimie*, 2019, 162: 176-184.
  - [44] 李世祥. 岩黄连治疗病毒性肝炎临床观察[J]. 中外医疗, 2010, 29(1): 104.
  - [45] 王阳. 岩黄连注射液配合介入疗法治疗伴有肝细胞黄疸的晚期肝癌临床观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(13): 1737-1738.
  - [46] 王丹, 王英凯. 生脉与岩黄连治疗肝硬化的疗效比较[J]. 人参研究, 2002, 14(3): 28-29.
  - [47] 张芝华, 李淑荣, 马桂勇, 等. 岩黄连注射液联合 TACE 对中晚期肝癌患者炎症反应、氧化应激的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(7): 1054-1057.
  - [48] 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.

- [49] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [50] 李惠敏, 李凤超, 张艺, 等. 紫堇属药用植物品种及标准整理研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2257-2265.
- [51] 於佳佳, 崔秀月, 毛美娜, 等. 紫堇属植物中异喹啉类生物碱的综述[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(3): 407-409.
- [52] 胡甜甜. 延胡索(*Corydalis yanhusuo* W. T. Wang)的化学成分和生物活性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [53] 郑建芳, 秦民坚, 郑昱, 等. 苦地丁生物碱的化学成分[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(2): 112-114.
- [54] 李林, 王巧晗, 毛春芹, 等. 不同产地岩黄连中总生物碱和脱氢卡维丁的比较研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(10): 2436-2437.
- [55] 黄其春, 涂文升, 龙俊青, 等. 广西各地岩黄连药材中脱氢卡维丁含量考察[J]. 中国药业, 2009, 18(23): 9-10.
- [56] 叶勇, 黄秋洁, 刘华钢. 高效液相色谱法测定不同来源岩黄连中不同部位脱氢卡维丁含量[J]. 医药导报, 2015, 34(1): 99-101.
- [57] 刘旭文. 基于肝脏代谢组学和网络药理学的岩黄连抗肝纤维化作用机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [58] 程华, 余龙江, 胡琼月, 等. 分光光度法测定岩黄连不同部位总生物碱的含量[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(3): 364-365.
- [59] 唐超玲, 杨蕙华, 黄湘媚, 等. 岩黄连 HPLC 指纹图谱研究及多成分定量分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 100-104.
- [60] 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.
- [61] 金李, 谷帮杰, 李传芝, 等. 中药寒热药性与其现代药理作用关联研究[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(6): 161-163.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-06-04