·综述·

# 石菖蒲的研究进展及质量标志物预测分析

杨鹤年,吴宿慧,李寒冰,李根林
(河南中医药大学,河南省仲景方药健康衰老产业工程研究中心,郑州 450046)

[摘要] 石菖蒲始载于《神农本草经》,为开窍药类中药,被广泛应用于治疗闭证神昏类的方剂中。鉴于石菖蒲的确切临床疗效以及新的药理活性和有效成分的不断发现,近年来被国内外广泛关注,成为热点研究的中药品种之一。然而,《中华人民共和国药典》2020 年版对石菖蒲的传统理化鉴别、挥发油总含量测定等做出规定,尚难以体现和直接关联石菖蒲的多重临床疗效和多重复杂成分的特点。当前中药质量标志物(Q-marker)的提出为符合中药特色的质量标准建立指明了发展方向与研究思路,本文通过查阅文献对石菖蒲的化学成分、药理作用进行总结分析,并根据 Q-marker 的定义:从基于有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的"五要素"对石菖蒲的 Q-marker 进行预测分析。文献综述结果发现,石菖蒲的挥发性成分尤以细辛醚类成分为代表可作为石菖蒲的 Q-marker,为其完整的质量控制提供科学依据。

[关键词] 石菖蒲;化学成分;药理作用;质量评价;质量标志物
[中图分类号] R917 [文献标志码] A [文章编号] 1003 - 3734(2021)13 - 1213 - 07

# Research progress of calamus and prediction analysis of quality markers

YANG He-nian, WU Su-hui, LI Han-bing, LI Gen-lin
(*Henan University of Chinese Medicine*, *Henan Zhongjing Medicine Health-Aging Engineering Research Center*, *Zhengzhou* 450046, *China*)

[**Abstract**] *Acorus calamus* was first published in "Shen Nong's Materia Medica". It is a traditional Chinese medicine for resuscitation and is widely used in prescriptions for the treatment of closed syndrome. In view of the exact clinical efficacy of calamus and the continuous discovery of new pharmacological activities and effective ingredients, in recent years, it has attracted wide attention in China and abroad and has become one of the hot research Chinese medicine varieties. However, the current edition of "Chinese Pharmacopoeia" stipulates the traditional physical and chemical identification of calamus and the determination of the total content of volatile oil. It is still difficult to reflect and directly relate the characteristics of calamus's multiple clinical functions with multiple complex components. The current quality markers of traditional Chinese medicine have pointed out the development direction and research ideas for the establishment of quality standards in line with the characteristics of traditional Chinese medicine. This article summarizes and analyzes the chemical components and pharmacological effects of calamus by consulting literature, and based on the definition of quality markers: The "five elements" of validity, uniqueness, transmission and traceability, measurability and prescription compatibility are used to predict and analyze the quality markers of calamus. The literature review found that the volatile components of Acorus calamus, especially the asarone components, can be used as the quality markers of this drug, providing a scientific basis for its complete quality control.

[**Key words**] calamus; chemical constituents; pharmacological effects; quality evaluation; quality markers

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81503363);河南省科技厅科技研发专项资助项目(192102310173)
[作者简介] 杨鹤年,男,硕士研究生,研究方向:中药药理学技术。E-mail:2818558073@qq.com。
[通讯作者] 吴宿慧,女,副教授,研究方向:中药学。联系电话:(0371)65962746,E-mail:wusuhui@hactcm.edu.cn。

石菖蒲为天南星科植物石菖蒲(*Acotus tatarinowii* Schott.)的根茎,多分布于长江流域以南各省。其性辛、温,味苦,归心、胃经,具有开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃的功效。现代研究表明石菖蒲具有很好的中枢神经治疗作用[1-2],逐渐成为国内外医学领域研究的热点药物之一,然而目前《中华人民共和国药典》2020 版对石菖蒲的质量控制除了性状、鉴别、水分、总灰分、浸出物、挥发油总含量测定以外,只对化学成分做了挥发油含量不得少于 1.0%(mL·g$^{-1}$)的规定,但具体是石菖蒲中哪种挥发性成分发挥的治疗作用,我们不得而知。此外其还含有生物碱、氨基酸、有机酸、多糖等成分,因此,当前的质量控制方法尚不能完全体现石菖蒲的临床功效,难以体现中药整体性的特点。中药石菖蒲广泛的神经系统药理作用与其药效成分细辛醚类成分密切相关,而中药质量标志物(Q-marker)的提出能更好反映中药治疗疾病的本质特征,有利于建立专属性、针对性的质量评价方法和质量标准、有利于建立可传递和溯源的全程质量控制体系,可能为石菖蒲的质量标准提供依据[3]。本文将对石菖蒲的化学成分、药理作用的研究进展进行综述,在此基础上对其 Q-marker 进行预测分析,为石菖蒲的合理运用以及质量控制提供参考。

## 1 化学成分

目前对石菖蒲的挥发性成分研究较多,主要结构类型为苯丙素类(简单苯丙素、木脂素及香豆素类)和萜类(单萜、倍半萜、二萜及三萜类)化合物[4],非挥发性成分主要生物碱类、醛和酸类、醌和酮类、甾醇类、氨基酸类及糖类等[5]。

### 1.1 挥发性成分

目前对石菖蒲的化学成分研究多集中在挥发性成分上,成分已近百种,研究者大多采用色谱法、GC-MS 等分析测试技术对不同产地、不同批次、不同提取方式及不同部位的石菖蒲化学成分进行分析,共测得 56 种挥发性成分,包括水中特有成分 41 种、油中特有成分 4 种和油水共有成分 11 种[6]。其中,从不同批次的石菖蒲植物体内分出 41 种挥发性成分和 16 种化合物,包括 2-糠醛、α-派烯、β-派烯、4-松油醇、α-松油醇、α-细辛醚、β-细辛醚、γ-细辛醚、龙脑、樟脑、甲基丁香酚、十九烷、白菖烯等,且均有苯丙素类、单萜类等成分[7-8],其中 5 种成分:草蒿脑、甲基丁香酚、顺式-甲基丁香酚、γ-细辛醚、β-细辛醚含量较高,被定为特征性成分[9]。从根茎部位分离鉴定了 12 种化合物,包括 4 种木脂素类化合物、1 种苯丙烷类化合物、1 种 β-谷甾醇、6 种倍半萜类化合物及其衍生物[10]。从水提液中分析得到主要成分为 2,3-二氢-3,5-二羟基-6-甲基-4*H*-吡喃-4-酮、β-细辛醚、5-羟甲基糠醛、α-细辛醚以及细辛酮,2 次提取石菖蒲水煎液中含量较高的为 β-细辛醚,含量较低的为细辛酮[11]。α-与 β-细辛醚二者互为对应异构体,分子式为 $C_{12}H_{16}O$,其结构见图 1。

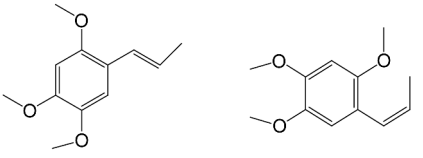



**图 1** α-细辛醚与 β-细辛醚结构式

### 1.2 非挥发性成分

石菖蒲的非挥发性成分研究大多数在石菖蒲的水提液及有机溶剂提取部位中,其中石菖蒲乙醇提取物的正丁醇部位分离纯化得到 21 种化合物,对 19 种化合物进行结构鉴定,包括 8 种生物碱、4 种苯丙素类衍生物、3 种呋喃类化合物、2 种吡喃酮化合物、1 种有机酸化合物以及 1 种二萜糖苷化合物[12]。水提液中所含物质为原儿茶酸、咖啡酸、阿魏酸、2,5-二甲氧基苯醌、香草酸、4-羟基-3-甲氧基苯甲酸、2,4,5-三甲氧基苯甲醛、丁二酸、甘露醇等 8 种单体化合物[13],以及 17 种游离氨基酸,游离氨基酸总含量为 0.654 5%,其中以精氨酸含量最高(0.256 8%),其次为天门冬氨酸(0.122 4%)、γ-氨基丁酸(0.051 6%)、丙氨酸(0.035 2%)、谷氨酸(0.033 6%)、甘氨酸(0.023 1%)和丝氨酸(0.020 6%)。在游离氨基酸中,含有 8 种人体必需氨基酸、2 种人体半必需氨基酸 2 种[14]、葡萄糖[15]及微量元素[16]。还含有 5 种生物碱成分,分别为菖蒲碱甲、*N*-反式阿魏酰酪胺、*N*-月桂基二乙醇胺、4-羟双氢鞘氨醇和 5-丁基尿苷[17]。

## 2 药理作用

### 2.1 中枢神经系统

现代研究表明石菖蒲及其活性成分 β-细辛醚、α-细辛醚对中枢神经系统有抗抑郁、抗阿尔茨海默病(AD)、抗癫痫、镇静的作用。

β-细辛醚可改善抑郁症的行为障碍,促进海马

区环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)和 mRNA 的活性和表达,进而减少神经细胞凋亡[18];保护海马神经突触结构和突触功能可塑性[19];其挥发性成分 β-细辛醚可能抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性,激活烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)介导的多巴胺传输与表达,改善小鼠抑郁症状[20];其挥发油和水煎液有增加小鼠明暗穿箱次数,表现地西泮类似抗焦虑作用[21];可通过对脊髓的选择性兴奋作用[22],达到抗惊厥、抗抑郁的目的。

抗 AD 主要是细辛醚类成分,可以调控 ERK 蛋白激酶的级联反应,直接促进神经干细胞增殖和神经发生[23],能够通过有效抑制自噬表达[24]、与丁香酸组合有效保护 Aβ25-35 淀粉样蛋白毒性损伤而保护 PC12 细胞[25];其挥发性成分 β-细辛醚与丁香酚在 3∶1 和 5∶1 比例配伍时可抗 AD 提高学习能力[26],可提高 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠脑组织 *LRP-1* 的表达[27]。可阻止突触相关蛋白 SYN1 与 PSD95 丢失、抑制 ROCK2 和 LIMK1 蛋白的表达[28];其挥发油联合人参总皂苷可提高 ChAT 活性及 SOD 和 BCL-2 含量[29]。

挥发性成分 α-细辛醚显著降低癫痫引起的 *c-fos* 和 *Bax* 基因表达,提升 *bcl-2* 的表达,从而改善癫痫症状[30-31]。其挥发油通过抑制脑内海马组织中丙二醛和超氧化物歧化酶含量[32]、诱导一氧化氮合酶(nNOS)合成一氧化氮(NO)[33]、下调模型大鼠海马与皮层中 P-糖蛋白(P-gp)与 Mdr1a mRNA 的表达,扭转 P-gp 介导的癫痫耐药性[33]、减少核因子-κB 激活和减少小胶质细胞神经炎[34]从而起发挥抗癫痫作用;能明显抑制或降低中枢神经系统 NMDA 受体和谷氨酸(Glu)引起的兴奋性神经毒性,或可通过影响 γ-氨基丁酸(GABA)受体活性,激活 GABA 受体和钠离子门控通道从而保护神经[35];其挥发油微乳可抗慢性应激,而研究表明抗慢性应激可改善海马学习功能[36],其挥发油微乳可降低血清糖皮质激素水平[37]并可以改善学习功能。

研究表明石菖蒲的“助阳舒心方”中,单味药巴戟天、石菖蒲、肉桂均有抗抑郁作用[38];而与远志配伍时可诱导小鼠睡眠[39];其水提液和醇提液有协同戊巴比妥钠睡眠作用[40];能明显缩短谷氨酸钠所致小鼠惊厥持续时间,降低惊厥发生率,表现出中枢镇静和抗惊厥作用[41]。

### 2.2 心脑血管系统

**2.2.1** 抗脑缺血作用 研究表明石菖蒲与白芷配伍可通过抗炎和抗氧化发挥抗脑缺血作用,并可增强白芷的抗脑缺血作用[42];β-细辛醚可能通过减少氧化应激损伤、调节脑内氨基酸水平,降低兴奋性氨基酸毒性,抑制脑细胞凋亡,不同程度改善缺血再灌注大鼠的脑水肿程度[43];能增加 Glu,Asp 和 GABA 表达水平,提高脑缺血耐受[44],从而减轻上述物质在脑缺血-再灌注时对神经元的损害,进而起到脑保护的作用。

**2.2.2** 抗心肌缺血 研究发现石菖蒲挥发油及 β-细辛醚具有抗心肌缺血作用,能降低心肌缺血大鼠 ET、降钙素基因相关肽(CGRP)、去甲肾上腺素(NE)水平,提高 NO 的含量,增加血清中超氧化物歧化酶(SOD)含量,减少丙二醛(MDA)和肌酸激酶(CK)水平[45-46],显著提高缺血/再灌注心肌细胞的细胞存活率、基质金属蛋白酶(MMP),明显降低培养液中乳酸脱氢酶(LDH)、CK 含量[47],对缺血/再灌注损伤心肌细胞具有显著的保护作用。而杨婧等[48]也发现含有石菖蒲的益心冲剂可扩张冠脉血管,增加管脉血流量,使心肌供养改善。

**2.2.3** 抗心律失常作用 石菖蒲具有一定的抗心律失常作用,其 β-细辛醚能对抗乌头碱诱发的大白鼠心律失常[49]。由石菖蒲组成的安神补心胶囊,能对氯仿诱发的心室纤颤、氯化钡所致的心律失常也有明显的对抗作用[50]。一定浓度的石菖蒲挥发油有降低心肌细胞搏动频率、提高心肌细胞活力的作用,从而达到抗心律失常的目的[51]。

### 2.4 消化系统

胡锦官等[52]研究发现石菖蒲能直接抑制家兔离体肠肌自发性和致痉剂引起的痉挛性收缩,兴奋大鼠在体肠管,使肠管节律性蠕动增强;促进小鼠肠管内容物的推进及促进大鼠胆汁分泌。能通过抑制肠段 P-gp 功能,提高 3,4,5-三甲氧基肉桂酸(TMCA)肠道吸收[53]和人参皂苷类成分的吸收[54],抑制远志皂苷 a 的肠道吸收[55]。

### 2.5 呼吸系统

《重庆堂随笔》中记载:“清解药用之,赖以祛瘀秽之浊而卫宫城”;《神农本草经》中记载石菖蒲“主风寒湿痹,咳逆上气”。而现代研究表明石菖蒲确实具有呼吸系统疾病的治疗作用,如徐建民[56]研究表明石菖蒲挥发油 β-细辛醚有一定的止咳、祛痰、提高免疫力的作用;李翎等[57]研究发现 β-细辛醚喷雾给药和灌胃给药都有一定的拮抗模型豚鼠哮喘发作的作用。在随桂荣等[58]收治的哮喘患儿中,

在常规治疗的基础上加用细辛脑注射液静脉滴注，能够提高治愈率，增强疗效。

### 2.6 抗肿瘤作用

α-细辛醚可通过下调 *bcl-2* 表达和上调 *bax* 表达而诱导人肺癌 A549 细胞发生凋亡[59]，还可以通过上调 GADD153 及 Smac mRNA 的表达，抑制人食管癌 Eca-109 细胞增殖达到抗肿瘤的目的[60]。

### 2.7 抗菌、抗氧化作用

石菖蒲挥发油对表皮葡萄球菌、A 群链球菌以及福氏志贺菌抑菌具有很好的抑制作用[61]；邱腾颖等[62]发现石菖蒲微波水提液具有有效的抗菌成分；此外 α-细辛醚具有调节基质金属蛋白酶的活性以及抗氧化活性的作用[63]。

### 2.8 其他作用

Sutariya 等[64]研究发现 α-细辛醚通过改善肾脏中 NF-κB，TNF-α，IL-6 和足突蛋白（podocin）和 mRNA 表达，抑制蛋白尿恢复抗氧化酶活性，达到改善肾脏功能目的。β-细辛醚在体外能够对多房棘球蚴具有较强的杀伤作用[65]。石菖蒲煎剂对噪音诱导小鼠流产具有一定保胎作用[66]，可提高免疫抑制小鼠的胸腺指数和脾脏指数，对环磷酰胺引起的胸腺和脾脏萎缩具有抵抗作用，而提高机体的免疫能力[67]。在中药毒理实验中发现石菖蒲远志散和远志水提取液染毒剂量≥1 750 mg·kg$^{-1}$时可能出现轻微毒性反应[68]。α-细辛醚致畸性和致突变研究中发现，在剂量增至 185.2 mg·kg$^{-1}$时对母鼠和孕鼠有一定的毒性和胚胎效应，且 α-细辛醚对鼠伤寒沙门菌 TA98 有致突变作用[69-70]。

## 3 石菖蒲 Q-marker 预测

中药 Q-marker 由刘昌孝院士提出，是存在于中药材和中药产品（如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂）中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质，作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制[71]。《中华人民共和国药典》2020 版常以 1 种或几种化学成分的含量为指标，来控制中药质量，对于部分中药而言难以评价中药的整体疗效。而中药 Q-marker 的内容是基于有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五要素”[3]对中药进行综合性全方面评价，从而提高中药质量。本文将以中药 Q-marker 的定义及基本原则对石菖蒲的 Q-marker 进行预测分析。

### 3.1 基于化学成分有效性的石菖蒲 Q-marker 预测分析

《本草纲目》、《本草从新》、《神农本草经》等著作中均记载石菖蒲具有开九窍、明目、开心孔、祛湿等类似功效。临床上用于痰湿蒙蔽、高热引起的神昏、癫痫、痴呆、耳鸣耳聋等症；胸腹胀闷及噤口痢等症。现代药理学研究表明石菖蒲具有镇静、抗癫痫、抗抑郁、改善学习功能、抗心脑缺血、调节肠胃运动、平喘等作用。而现代药理学药效物质基础研究多集中在石菖蒲的挥发性成分研究上，如石菖蒲的神经系统研究多集中在 α-细辛醚、β-细辛醚方面；其具有抗癫痫、抗抑郁、镇静、促进学习等作用。由文献总结分析得出石菖蒲的挥发性成分尤其是 α-细辛醚和 β-细辛醚可作为石菖蒲 Q-marker 选择的主要依据，详见表 1。

**表 1** 石菖蒲功效、药理、成分和 Q-marker 预测

| 功效 | 药理作用 | 成分 | 机制 | Q-marker 预测 |
|---|---|---|---|---|
| 醒神益智 | 抗 AD 促进学习 | β-细辛醚 | ① 降低 HIF-1α 神经细胞损伤[73]<br>② 抑制自噬表达[24]<br>③ 保护 PC12 细胞损伤[25]<br>④ 减少 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠海马淀粉样斑块，上调 APPswe/PS1dE9 双转基因小鼠脑组织 LRP-1 的表达[27]<br>⑤ 阻止突触相关蛋白 SYN1 与 PSD95 丢失，抑制 ROCK2 和 LIMK1 蛋白的表达[28] | β-细辛醚 |
| | | α-细辛醚 | 提高脑组织匀浆 ChAT 活性、SOD 和 BCL-2 含量，降低 AChE 活性、MDA 和 APh2 含量[29] | α-细辛醚 |
| | 抗抑郁 | β-细辛醚 | ① 促进海马区 CREB 蛋白和 mRNA 的活性和表达[18]<br>② 保护海马神经突触[19]<br>③ 抑制 AChE 的活性激活 nAChRs 介导的多巴胺传输与表达[20] | β-细辛醚 |

续表 1

| 功效 | 药理作用 | 成分 | 机制 | Q-marker 预测 |
|---|---|---|---|---|
| 开窍豁痰 | 抗癫痫 | α-细辛醚 | ① 提高 P-gp/Mdlra 表达[72]<br>② 显抑中枢神经系统 NMDA 受体和谷氨酸(Glu)引起的兴奋性神经毒性,通过影响 GABA 受体活性,激活 GABA(A)受体和钠离子门控通道[35]<br>③ 降低癫痫引起的 c-fos 基因表达[30]<br>④ 减少核因子-κB 激活和减少小胶质细胞神经炎[34] | α-细辛醚 |
| | | α-细辛醚、β-细辛醚 | 抑制脑内海马组织中丙二醛和超氧化物歧化酶含量[32] | α-细辛醚<br>β-细辛醚 |
| 化湿开胃 | 促进肠道运动 | α-细辛醚<br>β-细辛醚 | 机制不明[52] | α-细辛醚<br>β-细辛醚 |

### 3.2 基于化学成分特有性的石菖蒲 Q-marker 预测分析

石菖蒲化学成分的特有性取决于原植物本身质量,石菖蒲为天南星科植物,本科植物含生物碱、挥发油、黄酮、氰苷等化学成分。而石菖蒲主要成分含挥发油成分,尚含有少量的生物碱、黄酮、糖类等化学成分,基本与天南星科植物化学成分组成相吻合。唐怡等[74]用 GC-MS 分析石菖蒲挥发性成分,结果鉴定出其中的 25 种成分,占总挥发油含量的 93.27%,其中 α-细辛醚(32.18%)、β-细辛醚(54.73%)含量最高。可见挥发油中 α-细辛醚和 β-细辛醚为石菖蒲特有,且含量最高,可作为石菖蒲的 Q-marker。

### 3.3 基于传递与溯源性的原植物亲缘学石菖蒲 Q-marker 预测分析

与石菖蒲亲缘相近的植物主要有九节菖蒲和水菖蒲,历史上曾有混用现象,通过查阅《中华人民共和国药典》2020 版及文献得出其主要区分特征如表 2 所示。

**表 2** 石菖蒲与水菖蒲、九节菖蒲的主要特征区分

| 项目 | 石菖蒲 | 水菖蒲 | 九节菖蒲 |
|---|---|---|---|
| 来源 | 天南星科石菖蒲 | 天南星科水菖蒲 | 毛茛科阿尔泰银莲花 |
| 产地 | 浙江、江苏、安徽、四川等 | 湖北、湖南、辽宁、四川等 | 陕西、河南、山西、甘肃等 |
| 药用部位 | 根茎 | 根茎 | 根茎 |
| 性味归经 | 性温,味辛、苦。归心、胃经 | 性温,味辛、苦。归心、肝、胃经 | 辛、温。归心、肝、脾经 |
| 气味 | 气芳香、味苦、微辛 | 气较浓烈而特异,味苦、辛 | 气微,味微酸而麻舌 |
| 化学成分 | α-细辛醚 32.18%、β-细辛醚 54.73%[74] | α-细辛醚 12.75%,β-细辛醚 37.12%[75] | 不含 α-细辛醚和 β-细辛醚 |
| 功效主治 | 化湿开胃,开窍豁痰,醒神益智,用于脘痞不饥,噤口下痢,神昏癫痫,健忘耳聋等 | 化痰开窍、除湿健胃、杀虫止痒。主治痰厥昏迷、中风、癫痫、惊悸健忘、耳鸣耳聋、食积腹痛、痢疾泄泻、风湿疼痛、湿疹、疥疮 | 化痰开窍、安神、宣湿醒脾、解毒、主治热病神昏、癫痫、气闭耳聋、多梦健忘、胸闷腹胀、食欲不振、风湿痹痛、痈疽、疥癣、有毒 |

石琛[76]采用 GC-MS 法测定正常家兔静脉注射 β-细辛醚后药动学,结果显示石菖蒲有效单体 β-细辛醚在家兔体内部分转化为 α-细辛醚,主要由尿排出,排泄较快。吴宏斌等[77]研究发现 β-细辛醚在大鼠血清和各器官(脑、心、肺、肾、肝)中 β-细辛醚的体内吸收、分布、代谢较迅速。且极易透过血脑屏障,大脑是重要的分布器官。因此 α-/β-细辛醚可作为石菖蒲 Q-marker 参考。

### 3.4 基于可测和处方配伍性的石菖蒲 Q-marker 预测分析

现代研究通常采用 GC-MS 和 UPLC 等技术对石菖蒲挥发油成分进行测定。中药在中医临床使用中常常配伍使用,从而发挥中药多靶点的治疗作用。基于石菖蒲的功效如《千金方》中的开心散记载:“治好忘:远志、人参各四分,茯苓二两,菖蒲一两。上四味治下筛,饮服方寸匕,日三”。现代研究表明开心散用于抑郁症[78]、老年痴呆[79]等病的治疗。此时石菖蒲在此方中发挥的作用是抗抑郁与保护神经[80]。而有报道表明发挥抗抑郁的药效物质基础主要是挥发油,其主要成分是细辛醚类,所以细辛醚类成分可作为石菖蒲 Q-marker 的参考。

综上所述石菖蒲中 α-/β-细辛醚类成分具有多

种药理活性，并通过中药 Q-marker 的“五要素”分析发现：α-/β-细辛醚类成分是发挥其药理作用的药效物质基础，更是发挥传统功效的药效物质基础，所以推测石菖蒲中挥发性成分尤以细辛醚类成分可作为 Q-marker，可为石菖蒲更完善的质量控制提供参考，详见图 2。

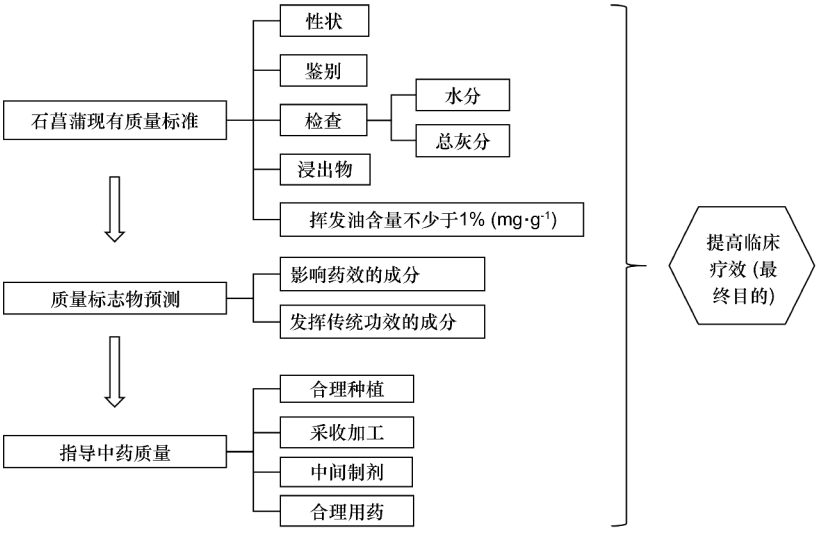



**图 2** 石菖蒲质量控制及 Q-marker 控制路线图

## 4 结语

目前对石菖蒲的研究主要集中在挥发性成分上，传统中药是将中药进行煎煮，其挥发性成分会有所散失。石菖蒲及相关制剂在制备过程中挥发性成分的散失对药物的质量是否有影响及多大影响。有研究报道其挥发性成分同时存在于油水 2 种介质中，这 2 种介质在发挥药效时是否相同又有何异同，还值得我们深入研究。此外，《中华人民共和国药典》2020 版并没有对石菖蒲的化学成分及种类做出要求，本文主要从石菖蒲的化学成分、药理作用、Q-marker 预测进行综述分析，通过中药 Q-marker 预测分析，推测 α-/β-细辛醚可能是发挥传统功效的物质基础，故可作为 Q-marker，为石菖蒲质量标准的建立提供新的思路与参考依据。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] MAO J, HUANG S, LIU S, *et al*. A herbal medicine for Alzheimer's disease and its active constituents promote neural progenitor proliferation[J]. *Aging Cell*, 2015, 14(5): 784 - 796.

[2] 陈嘉，顾丰华，刘翔，等. 石菖蒲水提取物 SIPI-SCPd 改善 D-半乳糖诱导的痴呆模型小鼠学习记忆[J]. 世界临床药物，2013,34(1):21 - 25,40.

[3] 张铁军，白钢，刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学学报，2019,54(2): 187 - 196，186.

[4] 董小萍，邓放. 石菖蒲质量标准研究进展[J]. 成都中医药大学学报，2001，24(1): 60 - 63.

[5] 赖先银，梁鸿，赵玉英. 菖蒲属植物的化学成分和药理活性研究概况[J]. 中国中药杂志，2002，27(3): 161 - 165,198.

[6] 郜佳，邹俊波，史亚军，等. GC-MS 分析水蒸气蒸馏法提取石菖蒲挥发油过程中油水分配规律[J]. 中草药，2020,51(1): 59 - 66.

[7] 王月亮，陈凯，李慧，等. 石菖蒲无溶剂微波提取工艺的优化研究及其挥发性成分的 GC-MS 分析[J]. 中草药，2016，47(3): 414 - 419.

[8] 韩建卫，李晶，王知斌，等. GC-MS 联用法分析石菖蒲挥发油的化学成分[J]. 化学工程师，2019,33(4): 33 - 36.

[9] 章晓娟，石书婷，易伦朝. 四川产石菖蒲的挥发性成分色谱指纹图谱研究[J]. 中华中医药杂志，2016,31(2): 459 - 462.

[10] 赵松峰，张晓，师秀琴，等. 石菖蒲的化学成分研究[J]. 中国药学杂志，2018,53(8): 585 - 588.

[11] 宋强. 石菖蒲水煎液和浓缩液的药物成分研究[J]. 临床合理用药杂志，2017,10(17): 85 - 86.

[12] 陈凤. 石菖蒲正丁醇部位化学成分研究[D]. 武汉：中南民族大学，2016.

[13] 董玉，石任兵，刘斌. 石菖蒲非挥发性部位化学成分研究[J]. 中国药业，2008(20): 18 - 20.

[14] 董玉，石任兵，孙玉博. 石菖蒲的氨基酸成分分析[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版)，2007(3): 296 - 298.

[15] 洪永福，郭学敏，孙连娜，等. 石菖蒲中多糖成分的分析[J]. 药学实践杂志，1998,16(3): 149 - 151.

[16] CHEN L, YUAN D, ZHANG X, *et al*. Elemental Analysis of *Acori tatarinowii* Rhizomaby inductively coupled plasma emission and mass spectrometry with chemometrics[J]. *Anal Lett*, 2015, 48(18):2882 - 2893.

[17] 胡小玲，唐怡，袁金斌. 石菖蒲中生物碱成分的分离与鉴定[J]. 中国药房，2019,30(5): 642 - 645.

[18] 高志影，张春，董海影，等. 石菖蒲有效成分对抑郁模型大鼠海马神经元的保护作用[J]. 中国老年学杂志，2014,34(4): 1000 - 1002.

[19] 荣华. β-细辛醚对抑郁模型大鼠海马神经突触可塑性功能因子的保护研究[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2015.

[20] 周红伟，张惠实，朱宏飞，等. β-细辛醚对抑郁模型小鼠背侧纹状体中乙酰胆碱能受体介导多巴胺传输的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版)，2017,46(4): 420 - 425.

[21] 冯波，靖慧军，郭敏娟，等. 石菖蒲挥发油和水煎液的抗焦虑作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2014,20(9): 207 - 210.

[22] 唐洪梅，席萍. 石菖蒲不同部位镇静抗致惊厥作用实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2004,10(4): 45 - 47.

[23] MAO JX, HUANG SC, LIU SF, *et al*. A herbal medicine for Alzheimer's disease and its active constituents promote neural progenitor proliferation[J]. *Aging Cell*, 2015, 14(5): 784 - 796.

[24] CHEN YB, WEI G, NIE H, *et al*. B-asarone prevents autophagy and synaptic loss by reducing ROCK expression in asenescence-

accelerated prone 8 mice[J]. *Brain Res*, 2014, 1552: 41 - 54.
[25] 江湧, 方永奇, 何玉萍. 石菖蒲有效成分配伍对 Aβ 损伤 PC12 细胞的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2006,17(5): 335 - 338.
[26] 郭俊和, 陈云波, 魏刚, 等. 石菖蒲活性成分及其不同比例配伍对痴呆小鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012,23(2): 144 - 147.
[27] 聂慧. 石菖蒲活性成分对 APP/PS 转基因小鼠学习记忆及 Clusterin 神经保护途径的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
[28] 李菲. β-细辛醚靶向 ROCK 通路抗阿尔茨海默病神经突触损伤的分子机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
[29] 邓敏贞, 黄丽平, 方永奇. 石菖蒲挥发油联合人参总皂苷对 D-半乳糖联合氯化铝致阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及脑组织细胞凋亡的影响[J]. 中药材, 2015,38(5): 1018 - 1023.
[30] 孙颖. 石菖蒲活性分子 α-细辛醇的分离、抗癫痫活性与机制研究[D]. 西安: 西北大学, 2019.
[31] 刘秋弟. 基于细胞凋亡调节因子 *Bax*、*bcl-2* 的 a-细辛醚对癫痫神经元保护机制的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013.
[32] 龚磊, 许洁, 龚其海, 等. 石菖蒲挥发油改善氯化锂-匹鲁卡品致痫大鼠行为学的抗氧化机制探讨[J]. 现代医药卫生, 2014,30(14): 2081 - 2082, 2085.
[33] 苏静. 大鼠戊四氮癫痫模型中一氧化氮的作用及其与 α 细辛抗癫痫作用的相关性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
[34] LIU HJ, LAI X, XU Y, *et al*. A-asarone attenuates cognitive deficit in a pilocarpine-induced status epilepticus rat model *via* a decrease in the nuclear factor-κB activation and reduction in microglia neuroinflammation[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 661.
[35] HUANG C, LI WG, ZHANG XB, *et al*. A-asarone from *Acorus gramineus* alleviates epilepsy by modulating A-type GABA receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 65(complete): 1 - 11.
[36] DOREY R, PIÉRARD C, CHAUVEAU F, *et al*. Stress-induced memory retrieval impairments: different time-course involvement of corticosterone and glucocorticoid receptors in dorsal and ventral *Hippocampus*[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(13): 2870 - 2880.
[37] 王光明, 李绍林, 蔡琳, 等. 石菖蒲挥发油微乳对慢性应激小鼠记忆的影响及其机理研究[J]. 新中医, 2017,49(12): 4 - 7.
[38] 谭安娜, 周威, 包主晓. "助阳舒心方"及其拆方抗抑郁作用[J]. 中国医院药学杂志, 2011,31(15): 1317 - 1318, 1320.
[39] 孙健. 远志石菖蒲对小鼠镇静催眠作用的配伍研究[D]. 2012.
[40] 方永奇, 吴启端, 王丽新, 等. 石菖蒲对中枢神经系统兴奋-镇静作用研究[J]. 广西中医药, 2001,24(1): 49 - 50.
[41] 唐洪梅. 石菖蒲对中枢神经系统的作用及机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2001.
[42] 刘江红, 王世祥, 黄开远, 等. 白芷和石菖蒲配伍对大鼠脑缺血损伤的保护作用[J]. 西北药学杂志, 2020,35(3): 368 - 372.
[43] 黄丽. β-细辛醚、冰片、麝香酮、苏合香挥发油醒神护脑共性作用的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
[44] 柯雪红,方永奇. 石菖蒲挥发油对脑缺血-再灌注脑中氨基酸的影响[J]. 中国老年学杂志,2003,23(5):302 - 303.
[45] 吴启端. 石菖蒲挥发油及 β-细辛醚防治急性心肌梗死的药效学研究及机理探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
[46] 钟芮娜, 汪小涵, 万露, 等. 石菖蒲挥发油自纳米乳滴丸的制备及其对急性心肌缺血损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7):1357 - 1362.
[47] 王绮雯. β-细辛醚对体外培养心肌细胞缺血/再灌注损伤的保护作用[D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.
[48] 杨婧, 郑平, 王晓璐. 益心冲剂对大鼠实验性急性心肌缺血的防护作用[J]. 吉林中医药, 1998,18(6): 58.
[49] 申军, 肖柳英, 张丹. 石菖蒲挥发油抗心律失常的实验研究[J]. 广州医药, 1993,24(3): 44 - 45.
[50] 李贵海, 邵陆. 安神补心胶囊药效学实验观察[J]. 中成药, 1997(6):31 - 32.
[51] 吴启端, 袁德俊, 王绮雯, 等. 石菖蒲挥发油对心肌细胞形态学及细胞活力的影响[J]. 中药材, 2009,32(2): 242 - 245.
[52] 胡锦官,顾健,王志旺. 石菖蒲及其有效成分对消化系统的作用[J]. 中药药理与临床,1999,15(2):17 - 19.
[53] 孟雪, 贾璞, 张毅, 等. P-gp 调控的石菖蒲对远志成分肠吸收特性的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2019,33(5), 33: 19 - 23.
[54] 汪鼎, 刘晓闯, 纪娟, 等. 使药石菖蒲对定志小丸中人参皂苷类成分肠吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(8): 7 - 13.
[55] 杨芳芳, 王泽, 李昌洪, 等. 石菖蒲挥发油对柴胡皂苷在 Caco-2 细胞模型中吸收转运的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2018,2(4): 152 - 154.
[56] 徐建民. 石菖蒲对支气管哮喘治疗作用的实验研究[J]. 湖北中医杂志, 2007,29(9): 7 - 8.
[57] 李翎, 邹衍衍, 石琛, 等. β-细辛醚灌胃和喷雾给药对哮喘模型豚鼠的平喘作用研究[J]. 中医药学刊, 2006,24(12): 2244 - 2245.
[58] 随桂荣, 岳彩连. 细辛脑注射液佐治毛细支气管炎疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2005,5(4): 50 - 51.
[59] 王白燕, 韩倩倩, 朱艳琴. α-细辛醚通过 *Bcl-2* 途径诱导人肺癌 A549 细胞凋亡研究[J]. 中药药理与临床, 2016,32(2): 20 - 23.
[60] 张妍, 何航, 王丽, 等. α-细辛醚调控 GADD153 和 Smac mRNA 表达诱导人食管癌细胞株 Eca-109 凋亡研究[J]. 医学研究生学报, 2016,29(10): 1046 - 1049.
[61] 郑韵芳, 余阿妹, 许诗仪, 等. 石菖蒲挥发油体外抗菌活性及抗炎作用研究[J]. 海峡药学, 2015,27(10): 260 - 263.
[62] 邱腾颖, 郑韵芳, 杨宏芳, 等. 石菖蒲微波水提液体外抗菌作用研究[J]. 海峡药学, 2013,25(7): 50 - 51.
[63] PARK HJ, KIM MM. A-asarone modulates activity of matrix metalloproteinase as well as antioxidant activity[J]. *J Life Sci*, 2015, 25(9): 1000 - 1006.
[64] SUTARIYA B, SARAF M. A-asarone reduce proteinuria by restoring antioxidant enzymes activities and regulating necrosis factor κB signaling pathway in doxorubicin-induced nephrotic syndrome[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 318 - 324.
[65] 郑佳, 李占强, 杨全余, 等. β-细辛醚对多房棘球蚴的体外杀伤作用[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2019,40(4): 256 - 259.
[66] 郝苏平. 中药对动物噪音应激诱导流产的安胎作用及机理[D]. 保定: 河北农业大学, 2012.
[67] 牛小飞, 王宏艳, 张晶晶. 石菖蒲对免疫抑制小鼠免疫功能的调节作用[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2014,7(13): 163 - 165.
[68] 赵冰. 石菖蒲远志散急性毒性实验研究[D]. 延吉: 延边大学, 2011.
[69] 杨永年, 李庆天, 唐玲芳, 等. 石菖蒲主要成分 α-细辛醚致畸性研究[J]. 南京医学院学报, 1986(4):19 - 21,75 - 76.
[70] 杨永年, 殷昌硕, 肖杭, 等. 石菖蒲主要成分 α-细辛醚致突变研究[J]. 南京医学院学报, 1986(1): 11 - 14, 85 - 86.
[71] 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.
[72] 袁斯远, 孙金, 刘金民. α 细辛醚对大鼠脑微血管内皮细胞 P 糖蛋白表达与功能的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2020,42(1): 1 - 6.
[73] 王博林, 宣玲, 戴世杰, 等. β-细辛醚对 Aβ1-42 联合 2-VO 致 AD 大鼠的保护作用及机制初探[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4847 - 4854.
[74] 唐怡, 任刚, 黄群, 等. 石菖蒲挥发油化学成分的 GC-MS 分析[J]. 江西中医药, 2014,45(12): 60 - 62.
[75] 任仁安. 中药鉴定学[M]. 上海: 上海科技出版社, 1986.
[76] 石琛. 石菖蒲有效单体 β-细辛醚在家兔体内的药代动力学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
[77] 吴宏斌, 方永奇. β-细辛醚在大鼠体内的药代动力学[J]. 药学学报, 2004,39(10): 836 - 838.
[78] 汪进良, 刘屏, 陈孟莉, 等. 开心散对强迫游泳小鼠中枢神经递质及血浆皮质醇的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2005,28(2): 36 - 39.
[79] 高冰冰, 徐淑萍, 刘新民, 等. 开心散与去茯苓开心散改善拟 AD 动物学习记忆作用比较[J]. 中国比较医学杂志, 2010,20(7): 57 - 62.
[80] 徐飞. 开心散对 AD 大鼠海马神经元凋亡相关蛋白及 P38MAPK 影响的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 02 - 18