DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.05.028

地黄叶化学成分、药理作用与药性和功能主治的关联性研究

张壹明[1],闫洪建[2],李三原[3],康乐[1],曹彦刚[1],李凯[1],刘梦云[1],朱建光[1],冯卫生[1],李红伟[1]
(1.河南中医药大学药学院,河南 郑州 450046;2.仲景宛西制药股份有限公司,河南 西峡 474550;
3.河南中医药大学医学院,河南 郑州 450046)

摘要:基于地黄叶的药性和功能主治历史沿革不清、确立依据存疑,地黄叶和块根中化学成分的相似性和差异性不明,以及化学成分、药理作用与药性和功能主治的关联性亟待解决为主要科学问题,采用文献学研究,厘清地黄叶药性和功能主治的历史沿革,探讨确立的依据和科学性;系统研究地黄叶的化学成分和药理作用研究进展,比较并明确地黄叶中化学成分与块根中的相似性和差异性,阐明地黄叶化学成分、药理作用与药性和功能主治的关联性。

关键词:地黄叶;化学成分;药理作用;药性;功能主治
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)05-0148-06

Correlation Between Chemical Constituents, Pharmacological Actions and Medicine Property, Functions of Dihuangye (Rehmanniae Folium)

ZHANG Yiming[1], YAN Hongjian[2], LI Sanyuan[3], KANG Le[1], CAO Yangang[1], LI Kai[1], LIU Mengyun[1], Zhu Jianguang[1], FENG Weisheng[1], LI Hongwei[1]
(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China;
2. Zhongjing Wanxi Pharmaceutical Co. Ltd., Nanyang 474500, Henan, China;
3. Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China)

Abstract: This study was based on the scientific questions of Dihuangye (Rehmanniae Folium), including the unclear history of the medicine property and functions, the similarity and difference of chemical components in the folium and root of Dihuang (*Rehmannia glutinosa*), the correlation between chemical compositions, pharmacological actions and medicinal property, functions of Dihuangye (Rehmanniae Folium). Adopting literature analytic methods, the historical evolution of medicine property and functions of Dihuangye (Rehmanniae Folium) was clarified, and their basis and scientificity were discussed. The chemical compositions and pharmacological effects of Dihuangye (Rehmanniae Folium) were systematically studied, the similarities and differences of the chemical components between Dihuangye (Rehmanniae Folium) and Dihuang (Rehmanniae Radix) were compared, and the correlation between the chemical compositions, pharmacological effects and medicine property, functions of Dihuangye (Rehmanniae Folium) was clarified.

Keywords: Dihuangye (Rehmanniae Folium); chemical composition; pharmacological effect; medicine property; function

地黄叶为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch 的干燥叶,文献学研究表明其药用历史最早可追溯至唐代《备急千金要方》:“治恶疮十年不瘥似癞方:盐汤洗,捣地黄叶贴之。”然而直到1998版《北京市中药材标准》始见其药性和功能主治的明确记载:“甘、淡,寒。归心、肝、肾经。益气养阴,补肾,活血。用于少气乏力,面色无华,口干舌燥,气阴两虚证。外用于恶疮,手足癣”[1]。

地黄叶产量约为整株1/4,时至今日仍多丢弃,为实现资源有效利用,中医药学者对其进行研究,研发出中药新药——地黄叶总苷胶囊,其药性和功能主治:“气微,味微苦。具有滋阴补肾,凉血活血的功效。用于慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)轻症属气阴两虚证者”。虽然地黄叶研究取得了成果,但目前地黄叶的研究仍存在以下问题:首先是其文献综述研究鲜有报道,药性和功能主治历史沿革不明,《北京市中药材标准》制订依据不明;其次,文献记载叶与块根中所含化学成分相似,但相似性并没有明晰;再次,化学成分、药理作用与药性和功能主治的关联性亟待阐明。因此,本研究

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82474099);河南省科技攻关项目(232102311214,242102310542);河南省科技研发计划联合基金(优势学科培育类)项目(232301420073,242301420021);河南省杰出青年基金项目(252300421028);河南省高校科技创新团队项目(26IRTSTHN018)
作者简介:张壹明(2001-),男,安徽淮北人,硕士在读,研究方向:中药炮制机理及饮片标准化。
通讯作者:李红伟(1979-),男,河南长葛人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药炮制机理及饮片标准化。E-mail:lhw20091068@sina.com。
冯卫生(1960-),男,河南林州人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药药效物质基础及新药开发。E-mail:fwsh@hactcm.edu.cn。

采用文献研究,厘清地黄叶的药用历史脉络,阐明其药性和功能主治的历史沿革,探讨制订的科学性;明晰地黄叶和块根化学成分的差异;探讨化学成分和现代药理作用与药性和功能主治的关联性。

1 地黄叶药性、功能主治历史沿革

从表 1 可知,《北京市中药材标准》出台之前,文献并没有地黄叶药性和功能主治的明确记载。表 1 中地黄叶的功能主治主要包括:熟用,用于大风疮;煮极熟,养阴益血,填精补髓等;生用,活血行血;外用,疗疮生肌;以及止血除痛和辟风续筋骨,因此,《北京市中药材标准》中地黄叶的功能主治源于表 1 中的中医药典籍所载。

表 1 地黄叶药性、功能主治历史沿革

序号	药性、功能主治	文献
1	治恶疮十年不瘥似癞方:盐汤洗,捣地黄叶贴之	A,D,F,K,M,O,R,T
2	疗金疮方:若五月五日采地黄叶等,以疗疮生肌	B,E,H,K,M,O
3	兔头散方:地黄叶灰等。治月蚀疮	B,F,K
4	牛膝叶羹方:地黄叶等。治骨蒸劳,背膊烦疼,口干壮热。四肢无力	C,K
5	地黄叶猪肾羹方:生地黄叶等。治骨蒸劳,乍寒乍热,背膊烦痛,瘦弱无力	C,K
6	疗紧唇方:取地黄叶于坏瓦器中捣之使烂,待干,刮取末,涂验	D
7	治风瘘方:烧地黄叶,粘贴得瘥	D
8	地黄散(补肌散):地黄苗等。止血除痛,辟风续筋骨,生肌肉	G,P
9	带生食,不入油腻。能活血行血,产后及痈疽、疥疮、便血、吐衄、跌扑伤疼血在腹者宜之。煮极熟,加油腻或同猪、羊、牛、鸡、鸭肉煮,能养阴益血,填精补髓,胎前及诸虚百损、骨蒸劳热、虚劳,凡虚在血分者,无不宜之。	Q
10	八叶汤:地黄叶等,淋漓大风疮	I,J,K,L,N,S
11	雉被鹰伤,以地黄叶帖之	M,O
12	治恶疮,手、足癣,外用	Y

注:A:唐《备急千金要方》;B:唐《千金翼方》;C:宋《圣惠方》;D:宋《医心方》;E:宋《证类本草》;F:宋《圣济总录》;G:宋《普济本事方》;H:宋《幼幼新书》;I:宋《三因极一病证方论》;J:元《世医得效方》;K:明《普济方》;L:明《奇效良方》;M:明《食物本草》;N:明《解围元薮》;O:明《本草纲目》;P:清《正骨心法要旨》;Q:清《调疾饮食辩》;R:清《类经证治本草》;S:清《杂病广要》;T:清《本草纲目易知录》;Y:1975 版《中药大辞典》。

2 地黄叶化学成分

地黄叶化学成分包括环烯醚萜类(1 ~ 38)、苯乙醇类(51 ~ 65)、三萜类(78 ~ 86)、紫罗兰型萜(39 ~ 50)、酚酸类(72 ~ 74)、香豆素(75)、木质素(化合物 90)、黄酮类(66 ~ 71)等[2]。由表 2 可知,地黄叶中含有的化学成分种类与块根中相似,但所含单体成分存在种类或含量差异。

2.1 地黄叶和块根中的成分分析比较

环烯醚萜类和苯乙醇类成分是地黄叶和块根的主要共有活性成分,不同品种、不同产地地黄叶中环烯醚萜苷、梓醇的含量存在差异;相对于块根,地黄叶中总环烯醚萜苷、梓醇的含量高于或趋于相等[3-7],益母草苷 A、桃叶珊瑚苷、毛蕊花糖苷、地黄苷含量高于块根[5,8-9]。地黄叶中的黄酮类和酚酸类成分种类和含量均较块根中多[8]。

地黄叶中分离得到丁二酸、C_{17} ~ C_{30} 系列脂肪酸、9,12,13 - 三羟基 - 10 - 十八烯酸等脂肪酸[10-11];挥发油主要为烷烃类、脂肪酸类和酮类,其中叶绿醇相对含量最高,脂肪酸种类与块根相似,相对含量存在差异[12-13]。

叶和块根均含有鼠李糖、蔗糖、棉子糖、蜜二糖、果糖、水苏糖和毛蕊花糖,以及 γ - 氨基丁酸、L - 亮氨酸、L - 甲硫氨酸、L - 苯丙氨酸、L - 色氨酸、L - 苏氨酸、L - α - 丙氨酸、L - 瓜氨酸、L - 谷氨酸、L - 谷氨酰胺、L - 天冬酰胺、L - 缬氨酸、L - 脯氨酸、L - 赖氨酸、丝氨酸、甘氨酸、胱氨酸、异白氨酸、白氨酸、组氨酸、精氨酸、腺嘌呤、胞苷、鸟苷、胸苷、尿苷、肌苷[14-19]。其中,鼠李糖和果糖在叶中含量高,而蔗糖、蜜二糖、水苏糖和毛蕊花糖在块根中含量高,且水苏糖在块根中含量最高[14-16];叶中氨基酸和核苷类成分含量较块根中高[14,17-19]。此外,地黄叶中分离得到 3 种均一多糖和 D - 甘露醇[11,21]。

2.2 地黄叶化学成分药性、功能主治的关联性分析

文献报道地黄中苷类成分药性为寒性,包括环烯醚萜苷。环烯醚萜苷类成分受热容易水解,转化为具有温补作用的小分子化合物,这既是生地黄蒸制成熟地黄药性由寒转温的原因,也为《调疾饮食辩》载地黄叶煮极熟补益作用增强提供了科学依据[22];地黄叶中多糖含量仅为 4.52%,因生地黄多糖药性寒性,考虑地黄叶与块根成分的相似性,故地黄叶多糖可能具有寒性[23-24];此外,地黄叶中具有抗菌、抗癌作用的皂苷类、挥发油类和黄酮类成分药性偏寒;核苷类、氨基酸类成分和微量元素为温性,也是其甘味的物质基础[22]。但地黄叶的整体药性为寒性,这是所有成分共同作用的结果,与所含成分的含量密切相关。

3 药理作用

地黄叶具有改善肾功能、抗糖尿病、降血糖、抗氧化、抗菌、防治皮肤病、滋阴、降血压等作用。

3.1 改善肾功能

肾脏的生理功能主要是排泄代谢产物及调节水、电解质和酸碱平衡,维持机体内环境稳定。当肾功能异常,常导致原发性肾小球疾病、继发性肾病、急性肾损伤和慢性肾衰竭等肾脏疾病。

3.1.1 *原发性肾小球疾病* 地黄叶总苷明显降低模型大鼠尿蛋白(urine protein, Upro)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、胆固醇(total cholesterol, TC)和血肌酐(serum creatinine, Scr),升高外周血浆白蛋白(albumin, Alb)含量,使红细胞压积(hematocrit, HCT)、血浆纤维蛋白原和血浆黏度值正常化,明显改善肾小球增大、系膜增生、小球内细胞增多,减轻肾小球毛细血管基底膜增厚、纤维素样坏死、新月体形成及包氏囊粘连现象,以及曲管肿胀和间质细胞浸润及纤维化,减少肾小管腔内蛋白管型数量与免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)和 C3 补体在肾小球的沉积[31-32]。

毛蕊花糖苷显著降低 24 h Upro 和 Scr 浓度及二者比值($P < 0.05$),恢复足细胞损伤标志物 nephrin、synaptopodin 的蛋白表达($P < 0.05$),缓解足细胞足突融合,有效恢复足细胞活力($P < 0.05$);抑制白细胞黏附分子 CD18 表达水平,降低血清肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α, TNF - α)和白细胞

表2 地黄叶中次生代谢产物及其在块根中的分布比较

序号	化合物(叶)	块根		文献
		鲜	生	
1	地黄内鎓盐 A	-	-	[17]
2	地黄内鎓盐 B	-	-	[17]
3	地黄内鎓盐 C	-	-	[17]
4	地黄呋喃醛	-	-	[17]
5	地黄素 E	-	-	[17]
6	地黄素 F	-	-	[17]
7	地黄素 G	-	-	[17]
8	10 - deoxyeucommiol	-	+	[17,20]
9	地黄素 D	-	+	[2,17]
10	地黄素 A	-	+	[2,17]
11	地黄素 B	-	+	[2,17]
12	焦地黄素 A	-	-	[17]
13	地黄素 C	-	+	[2,17]
14	rehmachininB	-	-	[17]
15	焦地黄内酯	-	-	[17]
16	7 - hydroxyviteoidII	-	-	[17]
17	(1S,6R,7R,9S) - (-) - 7,9 - dihydroxy - 9 - methyl - 3 - oxabicyclo[4.3.0]nonan - 2 - on	-	-	[17]
18	1 - 甲氧基二氢梓醇苷元	-	-	[17]
19	piscrosin E	-	-	[17]
20	地黄呋喃	-	-	[17]
21	天目地黄素	-	-	[17]
22	二氢梓醇苷元	-	-	[17]
23	梓醇	+	+	[2,17]
24	二氢梓醇	+	-	[17,25]
25	益母草苷 A	+	+	[2,17]
26	桃叶珊瑚苷	+	-	[12,26]
27	7 - hydroxytomentoside	-	-	[17]
28	单蜜力特苷	+	+	[2,17]
29	地黄苷 D	+	+	[2,17,20]
30	蜜力特苷	+	+	[2,17]
31	地黄苷 A	+	+	[2,17]
32	栀子酸	+	-	[17,25]
33	6 - O - 香草酰基筋骨草醇	+	+	[10,20,25]
34	6 - O - E - 阿魏酰基筋骨草醇	+	+	[10,20,25]
35	8 - 表番木鳖酸	+	+	[10,20,25]
36	京尼平苷	+	-	[12,25]
37	linaride	-	-	[8]
38	6 - O - 羟基苯甲酰基益母草苷 A	-	+	[2,8]
39	4 - hydroxy - β - cyclogeraniol	-	-	[17]
40	6′ - acetylrehmapicroside	-	-	[17]
41	rehmapicrogenin	+	+	[17 - 18,20]
42	dihydroxy - β - ionone	+	+	[17,20,25]
43	吐叶醇	-	-	[17]
44	corchoionol C	-	-	[17]
45	grasshopper ketone	-	-	[17]
46	(+) - 去氢催吐萝芙木醇	-	-	[17]
47	黑蒴苷	+	-	[17,25]
48	oxyrehmaionoside B	+	+	[17,25]
49	rehmaionoside B	+	-	[17,25]
50	焦地黄苯乙醇苷 A1	-	+	[17,25]
51	3,4 - 二羟基苯乙醇	+	-	[10,27]
52	3 - 甲氧基 - 4 - 羟基苯乙醇	-	-	[17]
53	3,4 - dihydroxy - β - phenethyl - O - α - L - rhamnopyranosyl - (1→3) - O - β - D - glucopyranoside	-	-	[17]
54	deacyl - martynoside	-	-	[17]
55	肉苁蓉苷 F	+	+	[2,17,27]
56	毛蕊花糖苷	+	+	[17,20,25]
57	对羟基苯乙醇	+	-	[10,28]
58	焦地黄苯乙醇苷 B1	+	+	[10,18,20]
59	异毛蕊花糖苷	+	+	[10,18,20]
60	darendoside B	-	-	[10]
61	去咖啡酰基毛蕊花糖苷	+	+	[2,10,27]
62	β - hydroxyacteoside	-	-	[10]
63	松果菊苷/海胆苷	+	-	[10,18]
64	米团花苷 A	-	-	[8]
65	地黄苷	-	-	[8]
66	金圣草黄素	+	-	[14]
67	木犀草素	+	-	[10,14]
68	木犀草素 - 7 - O - β - D - 葡萄糖醛酸苷	-	-	[10]
69	香叶木素	-	-	[10]
70	芹菜素	-	-	[10]
71	3′,4′ - 二甲氧基 - 槲皮素 - 3 - O - β - D - 半乳糖吡喃苷	-	-	[12]
72	对羟基苯甲酸	+	-	[10,28]
73	龙胆酸	-	-	[10]
74	原儿茶酸	-	-	[10]
75	6,7 二羟基香豆素	-	-	[10]
76	β - 谷甾醇	+	+	[10,18,20]
77	胡萝卜苷	+	+	[10,20,26]
78	2β,3β,19α - 三羟基齐墩果 - 12 - 烯 - 13,28 - 二羧酸	-	-	[10]
79	glutinosalactone A	-	+	[10,20]
80	glutinosalactone B	-	-	[10]
81	glutinosalactone C	-	-	[10]
82	glutinolic acid	-	+	[10,29]
83	2α,3β - 二羟基齐墩果 - 12 烯 - 28 - 酸	-	-	[10]
84	齐墩果酸	-	+	[10,30]
85	齐墩果酮酸	-	-	[10]
86	熊果酸	-	-	[10]
87	地黄酰胺 A	-	-	[17]
88	地黄酰胺 B	-	-	[17]
89	地黄酰胺 C	-	-	[17]
90	guaiacylglycerol - β - ferulicacidether	-	-	[17]
91	白蘞苷 A	-	-	[17]
92	soscopoletin	-	-	[17]
93	乙基 α - D - 吡喃葡萄糖	-	-	[17]
94	1 - O - β - D - 乙基吡喃甘露糖	-	-	[17]
95	1,2,4 - 苯三酚	-	-	[10]

注：+表示分离或分析得到；-表示未分离或分析得到。

介素6(interleukin-6,IL-6)水平,显著降低血小板聚集率,抑制丝裂原刀豆蛋白A诱导的脾淋巴细胞增殖活性;抑制肾组织中转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)和纤维连接蛋白的表达。毛蕊花糖苷的作用机制是抑制细胞间或与细胞间质黏附,抑制炎症反应,调节免疫,改善肾脏组织血流动力学和血液流变学,减轻纤维化病变,回调内源性差异代谢物,调控氨基酸代谢相关通路[33-35]。

地黄叶总苷胶囊临床联合阿魏酸钠片、肾炎康复片和厄贝沙坦等治疗CGN疾病,与吗替麦考酚酯分散片、羟苯磺酸钙分散片和泼尼松等联合治疗肾病综合征,联合苯那普利治疗IgA肾病,可抑制体内炎症反应、改善患者血流变、清除循环免疫复合物、调控免疫功能的方式,发挥治疗肾病综合征、延缓肾衰竭进展作用[36-38]。

3.1.2 *糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)* 糖尿病肾病为继发性肾病,地黄叶总苷除显著调节肾脏疾病的病理指标外,还改善空腹血糖及血脂水平,减轻肾间质纤维化程度,降低Wnt/β-catenin信号通路与TGF-β1蛋白的表达水平,信号转导蛋白Smad 3和Smad 4与α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)表达显著下降($P<0.05$),回调糖尿病肾病的潜在生物标志物,并调节肠道菌群,乳酸杆菌属比例有所回升,从而发挥肾脏保护作用[39-42]。

所含成分毛蕊花糖苷上调突触孔蛋白和裂隙膜蛋白表达,抑制足细胞凋亡;上调B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)水平;活化半胱氨酸蛋白酶3,降低Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein,Bax)表达,抑制蛋白激酶B/糖原合成酶激酶-3β(protein kinase B/glycogen synthase kinase-3β,AKT/GSK-3β)信号通路,延缓糖尿病肾病进展[43]。

地黄叶总苷、毛蕊花糖苷和梓醇可促进高糖条件下肾小球系膜细胞(glomerular mesangial cells,GMCs)和人肾小管上皮细胞(human renal tubular epithelial cells,HK-2)的增殖,降低在高糖培养条件下的GMCs中Wnt4、β-catenin、TGF-β1蛋白表达,抑制GMCs纤维化和上皮—间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT),发挥其肾脏保护作用;对于高糖引起的肾小球足细胞损害有显著的保护作用[39-42]。其中,毛蕊花糖苷作用途径与信号转导、糖、脂质、氨基酸代谢有关,主要影响内分泌和免疫系统[44]。

地黄叶总苷胶囊分别与厄贝沙坦、替米沙坦和坎地沙坦酯等联合治疗早期DN,能显著降低患者蛋白尿,有效降低血清胱抑素-C(cystatin C,Cys-C)和尿白蛋白排泄率(urinary albumin ejection rate,UAER),升高血清Alb水平,改善肾脏微循环、肾脏血液流变学,改善血液黏度和高凝状态、有效抑制肾小球系膜区TGF-β1、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)、核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)蛋白的表达及活化等,有效逆转或延缓早期DN进展[45-46]。

3.1.3 *其他肾损伤* 地黄叶醇提物具有抗马兜铃酸A和甘油诱导的小鼠急性肾衰竭作用[47];地黄叶总苷胶囊可改善阿德福韦酯(adefovir dipivoxil,ADV)引起的肾功能损伤,下调肾脏组织线粒体自噬指标微管相关蛋白轻链3(microtubuleassociated protein light chain 3,LC3)、视神经蛋白(optineurin,OPTN)、PTEN诱导假定激酶1(PTEN-induced kinase 1,PINK1)、帕金RBR E3泛素蛋白连接酶(Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase,Parkin)水平表达。体外实验,毛蕊花糖苷促进ADV损害的HK-2细胞的增殖,且较单独ADV组的自噬指标表达下调[48]。

地黄叶总苷胶囊联合低剂量雷公藤多苷治疗肾移植术后蛋白尿的疗效要明显优于单用雷公藤多苷治疗[49]。

3.2 *降血糖*

地黄叶乙酸乙酯部位对葡萄糖致高血糖小鼠有明显的降糖作用[4];地黄叶对四氧嘧啶诱导的糖尿病模型小鼠体质量有不同程度的增加,饮水量、摄食量、血糖值有不同程度的降低[50]。

毛蕊花糖苷可改善2型糖尿病模型相关病理特征,作用机制是明显改善β_3-肾上腺素受体(β_3-adrenergic receptor,β_3-AR)特异性结合激活褐色脂肪(brown fat,BAT)组织损伤,升高葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4,GLUT4)和BAT特异性表达蛋白—解偶联蛋白-1(uncoupling protein,UCP-1)含量,上调去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)水平,发挥降糖作用。毛蕊花糖苷可抑制α-葡萄糖苷酶活性,有效缓解胰岛素抵抗,进而使血糖稳态得到有效改善[51];此外,对羟基苯乙醇、对羟基苯甲酸、尿苷、壬二酸二甲酯、(9E,12E)-亚油酸甲酯、十七烷酸甲酯、地黄苷D、尿嘧啶、梓醇均显示具有降糖活性[25,28,52]。

3.3 *抗氧化*

地黄叶甲醇提取物的抗氧化活性优于块根,这与叶中所含的黄酮类和酚类含量较块根高相关,黄酮和酚类是抗氧化的主要活性物质[53];可降低血浆脂质的自身氧化和H_2O_2或H_2O_2/Fe诱导的血浆脂质过氧化,显著降低脂质过氧化标志物硫代巴比妥酸反应产物(thiobarbituric acid reactive substances,TBARS)水平($P\leq0.05$),而地黄根对TBARS水平无显著性影响[54]。

毛蕊花糖苷强抗氧化作用,在调节基因转录中起重要作用,能调节各种细胞转录因子活性,如NF-κB和核转录因子激活蛋白-1(activator protein-1,AP-1);保护jurkat细胞株免受葡萄糖(glucose,G)/葡萄糖氧化酶(glucose oxidase,GO)介导的细胞毒性和细胞凋亡,能极显著提高细胞的存活率($P<0.01$)[55]。此外,地黄叶中多糖、焦地黄苯乙醇苷A1、海胆苷、异毛蕊花糖苷强抗氧化作用[56-57]。

3.4 *抗菌作用与防治皮肤病*

地黄叶、块根醇提液对金黄色葡萄球菌均有抑制作用,地黄叶抑菌作用最强[58]。鲜地黄叶敷贴化脓伤口,可使其很快痊愈;治疗呋喃丹中毒引起的皮肤肿胀,有助于中毒水肿部位出现的异物逐渐减少,最终消失。

毛蕊花糖苷增强正常人真皮成纤维细胞中膜型1基质金属蛋白酶(membrane-type 1 MMP,MT1-MMP)表达,通过磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)信号通路激活基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2,MMP-2)的非活性前酶原(proMMP-2/progelatinase A),从而重构细胞外基质(extra cellular matrix,ECM),促进皮肤伤口修复,该作用与其苷元咖啡酸和3,4-二羟基苯乙醇密切相关[59]。毛蕊花糖苷显著促进创面愈合和抗炎作用与抑制全血白细胞的活性氧释放和亚铁离子螯合能力有关,抑制促炎细胞

因子、TNF－α 和干扰素诱导的人角质形成细胞中趋化因子和生长因子的表达[60]。

梓醇能抑制表皮异常增生并降低有丝分裂指数，从而抑制银屑病表皮的增生；梓醇能够明显改善普萘洛尔诱发的豚鼠耳部皮损，促进病理组织的修复作用，抑制磷酸组胺引起的豚鼠皮肤瘙痒，显著提高机体致痒阈，对银屑病所致的瘙痒具有较好的止痒作用[4]。

3.5 其他作用

地黄叶改善小鼠阴虚症状：毛发稀疏、枯槁、大便干燥等，显著升高体质量，显著降低饮水量和肛温[61]；能抑制血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme，ACE）活性，且作用强于块根，毛蕊花糖苷、木犀草素和松果菊苷为其活性成分[8]；地黄叶总苷胶囊有效改善糖尿病女性性功能障碍患者幸福指数[62]。

地黄叶所含成分己二酸、壬二酸二甲酯、（9E，12E）－亚油酸甲酯可显著抑制 RPASMC 细胞活力（$P<0.01$），对肺动脉高压具有潜在的治疗作用[52]；毛蕊花糖苷对脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的小鼠巨噬细胞 TNF－α 水平升高具有明显抑制作用[26]；多糖成分 RGLPW 和 RGLPS2 存在明显促进伴刀豆球蛋白 A（concanavalin A，ConA）引起的 T 淋巴细胞增殖活性，RGLPS2 可以促进 LPS 引起的 B 淋巴细胞增殖活性[21]；Glutinosalactone C 对 MCF－7、MG63 和 HepG2 细胞具有中等强度的抗肿瘤活性，Glutinosalactone A 显示微弱的抗肿瘤活性[10]。

3.6 地黄叶药理作用：药性、功能主治的关联性分析

药物抗菌、抗癌作用属于寒性，地黄叶具有抗菌作用，所含三萜皂苷具有抗肿瘤作用，说明地黄叶药性为寒性，其抗菌作用与其治疗恶疮、手足癣密切相关；毛蕊花糖苷促进受损皮肤的愈合以及地黄叶促进化脓伤口痊愈，与地黄叶生肌作用密切相关；地黄叶药性淡味，即具有利水渗湿作用，地黄叶醇提物及其所含的总苷、毛蕊花糖苷和梓醇，对症属于气阴两虚型原发性肾小球肾炎、糖尿病肾病和其他肾脏损伤疾病导致的水液代谢紊乱，有显著的改善或治疗作用，故该类成分是淡味的药效物质基础，治疗肾脏疾病的药理作用与其益气养阴、补肾关系密切；地黄叶总苷和毛蕊花糖苷显著改善肾脏疾病患者的血液流变学、改善血液黏度，与其活血作用相关[22,38,45－46]。

4 结语

地黄叶的药用历史最早见于唐代《备急千金要方》，至清代仍未见药性的提出，但其功能主治已发展完备，除了涵盖《北京市中药材标准》的所有功能主治，还有止血、镇痛功效；地黄叶和块根中化学成分类型上一致，都包括环烯醚萜类、苯乙醇类、紫罗兰酮类等，但单体种类和含量存在差异性；地黄叶中环烯醚萜苷、挥发油、多糖、皂苷和黄酮药性寒性，而单糖、核苷类、氨基酸类成分和微量元素药性温性，且属甘味。地黄叶整体药性寒性，是所有成分共同作用的结果；地黄叶的淡味与其改善肾功能密切相关，总苷、毛蕊花糖苷和梓醇为其活性成分，也是其活血的活性成分。

参考文献

[1] 北京市卫生局. 北京市中药材标准［S］. 北京：首都师范大学出版社，1998：111.
[2] 陈金鹏，张克霞，刘毅，等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展［J］. 中草药，2021，52（6）：1772－1784.
[3] 刘文晓. 地黄总环烯醚萜苷的积累及相关酶基因研究［D］. 新乡：河南师范大学，2017.
[4] 匡岩巍. 鲜地黄叶中梓醇的积累动态及其抗银屑病作用的研究［D］. 北京：中国人民解放军军事医学科学院，2009.
[5] 庞静. 地黄叶活性成分及质量控制研究［D］. 太原：山西中医药大学，2019.
[6] 吉雪琪，孙鹏，祁建军，等. 地黄生长期根叶中梓醇及总环烯醚萜苷含量变化［J］. 中国中药杂志，2014，39（3）：466－470.
[7] 刘长河，张留记，李更生，等. 不同产地的地黄中梓醇含量比较［J］. 中国医院药学杂志，2002，22（5）：3－4.
[8] OHTA T，INOHA M，KAWAHARA C，et al. Angiotensin I－Converting Enzyme－Inhibitory Activity and Phytochemical Profile of Constituents of the Leaves of *Rehmannia glutinosa* f. hueichingensis［J］. Chem Pharm Bull（Tokyo），2023，71（7）：508－514.
[9] 王丰青，王丽娜，智惊宇，等. 不同品种地黄中毛蕊花糖苷的动态积累规律变化［J］. 中国实验方剂学杂志，2017，23（24）：78－83.
[10] 张艳丽. 地黄叶的化学成分研究［D］. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2013.
[11] 周燕生，倪慕云. 鲜地黄叶化学成分的研究［J］. 中国中药杂志，1994，19（3）：162－163.
[12] 翟彦峰. 地黄叶化学成分的研究［D］. 开封：河南大学，2010.
[13] 李孟，杨颖，邓晓颜，等. 怀中 1 号地黄不同炮制品中脂溶性成分比较及体外抗氧化活性研究［J］. 中国药房，2022，33（5）：563－568，574.
[14] 杨秀伟. 怀庆地黄叶和根的化学成分［J］. 中药材科技，1984，7（3）：46－47.
[15] XU Z，DAI X X，SU S L，et al. Investigation of dynamic accumulation and regularity of nine glycosides and saccharides in *Rehmannia glutinosa* by rapid quantitative analysis technology［J］. J Sep Sci，2019，42（8）：1489－1499.
[16] 王东辉，廖娜，孙鹏，等. 地黄不同器官运输型糖含量的变化［J］. 中国中药杂志，2018，43（8）：1563－1570.
[17] 史国茹. 地黄叶和蝴蝶花活性物质与功能研究［D］. 北京：北京协和医学院，2016.
[18] 崔微，郑琇梅，李虹霞，等. 鲜地黄的化学成分研究［J］. 中药材，2022，45（10）：2369－2375.
[19] 徐卓，戴新新，宿树兰，等. 基于 UPLC－TQ－MS 的地黄中核苷类和氨基酸类成分动态积累研究［J］. 中草药，2021，52（23）：7323－7330.
[20] 李孟. 生地黄化学成分研究［D］. 郑州：河南中医学院，2014.
[21] 曾敏，徐惠芳，余江琴. 地黄叶多糖的分离纯化、结构分析及免疫功能研究［J］. 现代中药研究与实践，2017，31（2）：27－30.
[22] 杜亚朋，王美，李璐遥，等. 基于化合物稳定性探讨炮制对含环烯醚萜类成分中药药性及功效影响的研究进展［J］. 中草药，2021，52（16）：5039－5051.
[23] 周正礼，李峰，李静文. 20 种中药糖含量与寒热药性关系的 Fisher 判别分析［J］. 世界科学技术（中医药现代化），2010，12（4）：558－561.
[24] 赵茂娇. 生、熟地黄寒、温药性转变与糖类物质相关性研究［D］. 太原：山西大学，2023.
[25] 刘彦飞. 地黄活性物质与功能研究［D］. 北京：北京协和医学院，2013.
[26] 王宏洁，刘婷，梁爱华，等. 鲜地黄化学成分的分离鉴定及活

性作用初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(1): 15 - 16.
[27] 高映, 彭财英, 陈祥云, 等. 鲜地黄中苯乙醇类化合物分离与鉴定[J]. 中药材, 2017, 40(9): 2073 - 2076.
[28] 陈旭, 曹彦刚, 张宇涵, 等. 鲜地黄酚酸类成分研究[J]. 中药材, 2023, 46(12): 3005 - 3009.
[29] LEE S Y, KIM J S, CHOI R J, et al. A new polyoxygenated triterpene and two new aeginetic acid quinovosides from the roots of *Rehmannia glutinosa*[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2011, 59(6): 742 - 746.
[30] 黄桢, 朱俏峭, 戚进, 等. 地黄的化学成分研究[J]. 海峡药学, 2016, 28(7): 34 - 36.
[31] 沈欣, 李德凤, 宗桂珍, 等. 地黄叶总苷对大鼠 C - BSA 肾炎的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 167 - 169.
[32] 沈欣, 李德凤, 宗桂珍, 等. 地黄叶总苷对兔 IgG 加速型大鼠肾毒血清肾炎的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 179 - 181.
[33] GAO W Y, ZHOU Y Y, LI C Y, et al. Studies on the metabolism and mechanism of acteoside in treating chronic glomerulonephritis [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 302(Pt A): 115866.
[34] 王梦晓, 罗珂珂, 高文雅, 等. 基于非靶向尿液代谢组学技术的毛蕊花糖苷治疗嘌呤霉素氨基核苷肾病幼龄大鼠相关生物标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5898 - 5907.
[35] 丁方睿,司南,边宝林,等. 毛蕊花糖苷对嘌呤霉素肾病及足细胞损伤模型的疗效研究[J]. 中华肾脏病杂志,2018,34(1): 30 - 35.
[36] QIU H Y, FAN W X, FU P, et al. General acteoside of Rehmanniae leaves in the treatment of primary chronic glomerulonephritis: a randomized controlled trial[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10(4): 109 - 115.
[37] QIU H Y, FU P, FAN W X, et al. Treatment of primary chronic glomerulonephritis with *Rehmannia glutinosa* acteosides in combination with the angiotensin receptor blocker irbesartan: a randomized controlled trial[J]. Phytother Res, 2014, 28(1): 132 - 136.
[38] 唐蓉蓉, 王冰. 地黄叶总苷胶囊联合羟苯磺酸钙分散片治疗肾病综合征的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2377 - 2381.
[39] 戴新新. 地黄叶资源化学评价及其总苷对糖尿病肾损伤的改善作用与机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
[40] DAI X X, SU S L, CAI H D, et al. Protective effects of total glycoside from *Rehmannia glutinosa* leaves on diabetic nephropathy rats *via* regulating the metabolic profiling and modulating the TGF - β1 and Wnt/β - catenin signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1012.
[41] DAI X X, SU S L, CAI H D, et al. Comparative pharmacokinetics of acteoside from total glycoside extracted from leaves of *Rehmannia* and Dihuangye total glycoside capsule in normal and diabetic nephropathy rats[J]. Biomed Chromatogr, 2017, 31(12). DOI:10.1002/bmc.4013.
[42] XU Z, DAI X X, ZHANG Q Y, et al. Protective effects and mechanisms of *Rehmannia glutinosa* leaves total glycoside on early kidney injury in db/db mice [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109926.
[43] LI X Y, LIU Z L, HE Z X, et al. Acteoside protects podocyte against apoptosis through regulating AKT/GSK - 3β signaling pathway in db/db mice[J]. BMC Endocr Disord, 2023, 23(1): 230.
[44] GAO W Y, GAO S R, ZHANG Y, et al. Altered metabolic profiles and targets relevant to the protective effect of acteoside on diabetic nephropathy in db/db mice based on metabolomics and network pharmacology studies [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318 (Pt B): 117073.
[45] 陈孟林, 文集, 谢林伸, 等. 地黄叶总苷治疗糖尿病肾病的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(11): 1293 - 1298.
[46] 龙海燕, 白灵, 王苹, 等. 地黄叶总苷胶囊联合胰激肽原酶片治疗糖尿病肾病 54 例[J]. 光明中医, 2013, 28(1): 54 - 56.
[47] 王会芳. 地黄叶醇提工艺及抗小鼠急性肾衰竭作用的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
[48] 钟凯. 地黄叶总苷通过抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对阿德福韦酯治疗慢乙肝所致肾损害的治疗作用[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023.
[49] 周亚男. 地黄叶总苷胶囊联合低剂量雷公藤多苷片治疗肾移植术后蛋白尿的临床效果[J]. 临床合理用药, 2024, 17(7): 78 - 81.
[50] 赵素霞, 王娟娟, 张振凌, 等. 地黄叶与桑叶降血糖作用研究[J]. 中医学报, 2015, 30(10): 1411 - 1413.
[51] 田梦飞. 地黄叶毛蕊花糖苷提取分离及降血糖活性研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2022.
[52] 陈旭, 曹彦刚, 张宇涵, 等. 太圣鲜地黄化学成分及生物活性研究[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4315 - 4320.
[53] PIĄTCZAK E, GRZEGORCZYK - KAROLAK I, WYSOKIŃSKA H. Micropropagation of *Rehmannia glutinosa* libosch.: production of phenolics and flavonoids and evaluation of antioxidant activity [J]. Acta Physiol Plant, 2014, 36(7): 1693 - 1702.
[54] PIĄTCZAK E, KUŹMA Ł, PORADA W, et al. Evaluation of antioxidant properties of methanolic extracts from leaves and roots of *Rehmannia glutinosa* libosch. in human blood [J]. Acta Pol Pharm, 2015, 72(4): 777 - 783.
[55] KIM S S, SON Y O, CHUN J C, et al. Antioxidant property of an active component purified from the leaves of paraquat - tolerant *Rehmannia glutinosa*[J]. Redox Rep, 2005, 10(6): 311 - 318.
[56] 黄姗, 时文六, 白天. 地黄叶多糖的超高压提取工艺优化及抗氧化活性研究[J]. 食品与发酵科技, 2023, 59(5): 28 - 32.
[57] 方江济, 谭静玲, 沈华旦, 等. 运用在线 HPLC - UV - DPPH 方法评价地黄药材的抗氧化成分及质量[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(12): 1256 - 1260, 1265.
[58] 李玉玺, 刘俊华, 马海玲. 药用植物地黄不同部位粗提液体外抑菌活性的比较研究[J]. 安徽农学通报, 2015, 21(20): 24 - 26.
[59] SI N, KANAZAWA H, OKUYAMA K, et al. Involvement of catechols in acteoside in the activation of promatrix metalloproteinase - 2 and membrane type - 1 - matrix metalloproteinase expression *via* a phosphatidylinositol - 3 - kinase pathway in human dermal fibroblasts[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 41(10): 1530 - 1536.
[60] KORKINA L G, MIKHAL'CHIK E, SUPRUN M V, et al. Molecular mechanisms underlying wound healing and anti - inflammatory properties of naturally occurring biotechnologically produced phenylpropanoid glycosides[J]. Cell Mol Biol (Noisy - le - grand), 2007, 53(5): 84 - 91.
[61] 王君明, 高家乐, 刘晨, 等. 地黄叶水提物和乙醇提取物滋阴作用探析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 1 - 4.
[62] 刘红星, 刘金凤, 白灵. 地黄叶总苷胶囊治疗糖尿病女性性功能障碍的临床研究[J]. 医学信息, 2018, 31(9): 87 - 90.