· 研究进展 ·

乌药化学成分研究、质量标志物预测分析及其药理作用的研究进展

赵淑睿[1],李力恒[1,2*],张宇飞[1],李怡诺[1],袁有才[1],王仁帅[1],高杰[1]
(1. 黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2. 黑龙江省中医药信息学重点实验室,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 乌药作为一种樟科山胡椒植物,其干燥块根自古以来便是药材,最早记载可追溯至《本草拾遗》,药用历史悠久。化学成分主要包括倍半萜、挥发油、黄酮、异喹啉生物碱等。本文通过对近 10 年相关文献资料进行广泛搜集与整理,从质量传递追溯、传统药性理论、化学成分的可检测性及药理作用等维度,对乌药的质量标志物进行科学的预测与分析,将乌药中波尔定碱、植物甾醇、五羟黄酮、去甲异波尔定、异乌药内酯、乌药醚内酯等纳入乌药质量标志物的考虑范畴。在深入剖析乌药化学成分、质量标志物的基础上,可知乌药具有抗炎镇痛、抗肿瘤、抗氧化、调节心血管系统、防治糖尿病及肾病、保肝等广泛作用,为全面了解乌药的开发现状及二次开发提供参考。

关键词 乌药;化学成分;质量标志物;药理作用;研究进展
中图分类号:R285 **文献标识码**:A **文章编号**:1002 - 2392(2025)03 - 0103 - 09
DOI:10.19664/j.cnki.1002 - 2392.250062

乌药(*Lindera aggregate* Sims Kosterm)属于樟科,其干燥根块即为乌药,别称为矮樟、香桂樟、铜钱柴等,广泛分布在浙江省、江西省、福建省等中国东南部地区。乌药最早载于唐代《本草拾遗》,其性温,味辛、苦,入肺、脾、肾、膀胱经,具有行气止痛、温肾散寒的作用,临床主要用于治疗寒凝气滞引起的胸腹胀痛、膀胱虚冷、遗尿、尿频等[1]。多年来,国内外学者对乌药的物质基础进行研究,发现乌药的化学成分复杂,主要包括倍半萜类、生物碱类、挥发油类、黄酮类、苯类等[2]。现代药理研究显示[3],乌药具有抗炎镇痛、抗肿瘤、防治糖尿病及肾病、保肝、调节心脑血管等作用。本文整理近年来相关文献,系统综述乌药的化学成分、质量标志物预测分析及其药理作用概况,为乌药的临床应用及质量评价体系的构建提供理论参考与依据。

收稿日期:2024 - 09 - 15 **修回日期**:2024 - 12 - 27
基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81202638);黑龙江省博士后科研启动基金(LBH - Q18115);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2024 - 012);黑龙江省“双一流”学科协同创新项目(LJGXCG2024 - P35)
作者简介:赵淑睿(1998 -),女,硕士研究生,研究方向:方剂配伍规律研究。
*通信作者:李力恒(1977 -),男,博士,教授,硕士研究生导师,主要研究方向为方剂配伍规律、数据挖掘、社会计算。

1 化学成分

现已成功从乌药中提取超过 128 种化合物[4],其中包括倍半萜类、生物碱类、挥发油类、环戊烯二酮类、黄酮类、苯类等,占比较大的是倍半萜类、生物碱类与挥发油类,三者含量占总量的 70%,并且具有较强的抗菌作用[5]。

1.1 倍半萜类

乌药的核心成分主要为倍半萜类,具有抗炎、抗肿瘤、调节血脂等多重生物活性[6]。其中,呋喃倍半萜及其内酯类成分尤为显著,包括桉叶烷型、钓樟烷型、吉马烷型、愈创木烷型等。李业生等[7]采用羟丙基葡聚糖凝胶制备液相技术进行分离纯化,从乌药 90% 乙醇提取物乌药中分离得到 4 个倍半萜,首次在樟科植物中分离得到化合物氯亚钯酸盐(chlorahupetolide K)。杨文翠等[8]从乌药醇提液的水部位中分离并鉴定出 13 种化合物。部分乌药倍半萜类化合物名称及分子式,见表 1,相应化合物结构式,见图 1。

1.2 生物碱类

生物碱作为一类在自然界中广泛存在的有机化合物,其具有独特的化学结构和显著的生物活性。最新发现的乌药化学物质中,最常见的是异喹啉型生物碱元素,包括去甲酰胆碱、新木姜子碱、波尔定碱、牛心

果碱、阿朴菲类生物碱等。Li 等[9]研究表明，去甲酰胆碱具有抗破骨细胞分化和抗关节炎的特性。段绪红等[10]研究发现，乌药根块中能够分离得到苄基异喹啉类生物碱元素：1 -（4′ - 对羟基苯甲酰基）- 6 - 羟基 - 7 - 甲氧基 - 3,4 - 二氢异喹啉。佘波等[11]通过超高效液相色谱 - 四极杆 - 飞行时间质谱（UPLC - QTOF - MS/MS）技术对乌药中阿朴菲类生物碱进行鉴别和表征，共鉴别出 36 种阿朴菲类生物碱。部分乌药生物碱类化合物名称及分子式，见表 2，相应化合物结构式，见图 2。

1.3　挥发油类

乌药中挥发油类化合物可从根、叶、果皮及种子进行提取，主要成分多为冰片、冰片乙酸酯等成分，且各部位挥发油含量及化学成分有较大差别，具有抗炎杀菌、祛痛止痒、降血压等作用。赵金凯等[12]采用水蒸气蒸馏法从乌药直根和块根中提取挥发油成分，结果显示，乌药直根中挥发油鉴定出 50 种成分，乌药块根中挥发油鉴定出 46 种成分，两种挥发油共鉴定出 58种成分。其中的乌药内酯可作为特有成分。部分乌药挥发油类化合物名称及分子式，见表 3，相应化合物结构式，见图 3。

表 1　乌药中部分倍半萜类化合物名称及分子式

编号	化合物名称	分子式	文献
1	linderaggredin B1	$C_{14}H_{14}N_2O_4$	[7]
2	乌药酮酸 A	$C_{17}H_{19}NO_3$	[7]
3	乌药酮酸 B	$C_{17}H_{16}O_5$	[7]
4	chlorahupetolide K	$C_{16}H_{14}O_5$	[7]
5	linderin A	$C_{34}H_{42}O_7$	[8]
6	linderin B	$C_{34}H_{42}O_6$	[8]
7	lindenenyl acetate	$C_{17}H_{20}O_3$	[8]
8	乌药醇	$C_{15}H_{18}O_2$	[8]
9	乌药醚内酯	$C_{15}H_{16}O_4$	[8]
10	异乌药内酯	$C_{15}H_{16}O_3$	[8]
11	aggreganoid A	$C_{46}H_{52}O_7$	[8]
12	aggreganoid B	$C_{46}H_{52}O_6$	[8]
13	aggreganoid C	$C_{33}H_{40}O_4$	[8]
14	aggreganoid D	$C_{31}H_{34}O_6$	[8]
15	aggreganoid E	$C_{31}H_{34}O_5$	[8]
16	aggreganoid F	$C_{46}H_{52}O_7$	[8]
17	lindenanolide H	$C_{31}H_{36}O_5$	[8]

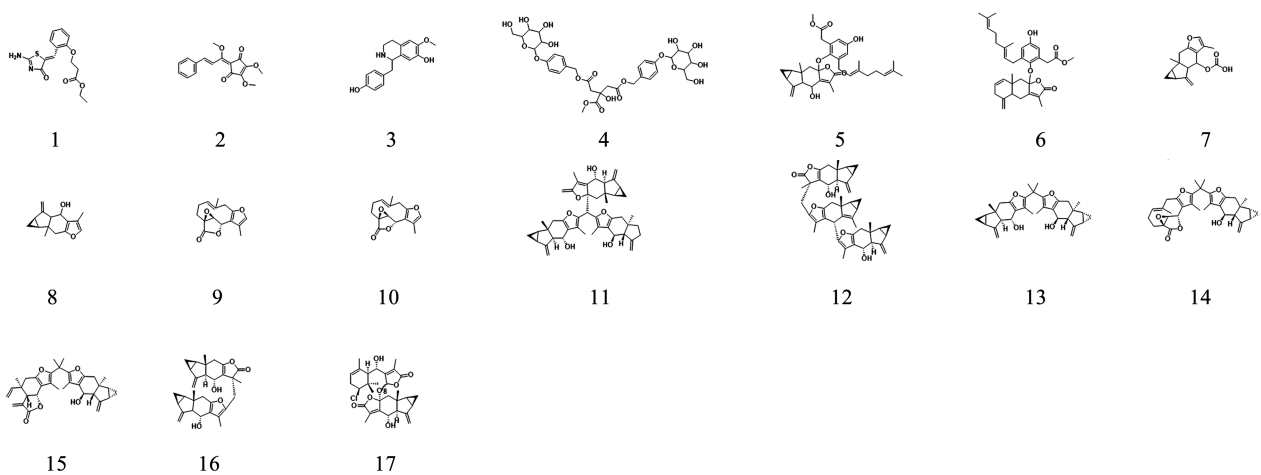


图 1　乌药中部分倍半萜类化合物结构式

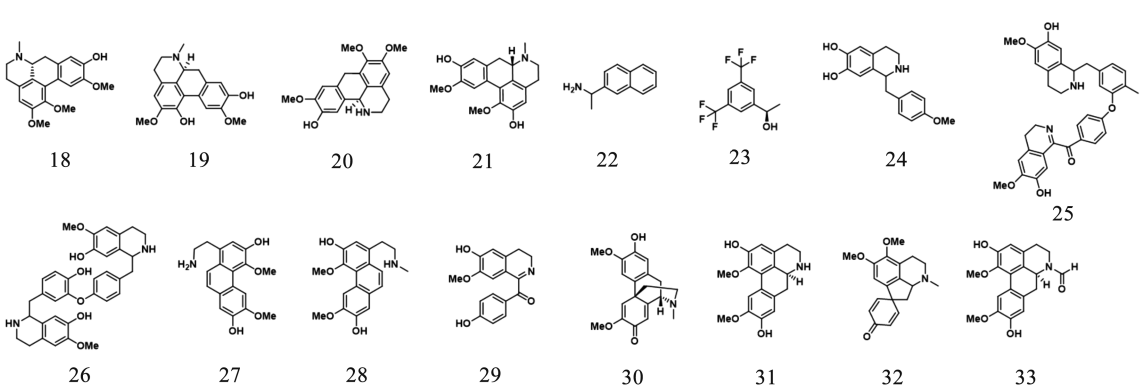


图 2　乌药中部分生物碱类化合物结构式

表 2 乌药中部分生物碱类化合物名称及分子式

编号	化合物名称	分子式	文献
18	波尔定碱 2 – 甲醚	$C_{20}H_{23}NO_4$	[9]
19	异波尔定碱	$C_{19}H_{21}NO_4$	[9]
20	去甲异波尔定	$C_{18}H_{19}NO_4$	[9]
21	波尔定碱	$C_{19}H_{21}NO4$	[9]
22	(1′S) – 12′ – hydroxyl – linderegatine	$C_{34}H_{32}N_2O_7$	[10]
23	(1R,1′R) – 11,11′ – biscoclaurine	$C_{34}H_{36}N_2O_6$	[10]
24	argemexirine	$C_{34}H_{32}N_2O_7$	[10]
25	linderegatine	$C_{35}H_{34}N_2O_7$	[11]
26	lindoldhamine	$C_{34}H_{36}N_2O_6$	[11]
27	secolaurolitsine	$C_{18}H_{19}NO_4$	[11]
28	secoboldine	$C_{19}H_{21}NO_4$	[11]
29	linderine A	$C_{17}H_{15}NO_4$	[11]
30	pallidine	$C_{19}H_{21}NO_4$	[11]
31	norboldine	$C_{18}H_{19}NO_4$	[11]
32	pronuciferine	$C_{19}H_{21}NO_3$	[11]
33	linderaggrine B	$C_{19}H_{19}NO_5$	[11]

表 3 乌药中部分挥发油类化合物名称及分子式

编号	化合物名称	分子式	文献
34	α – 侧柏烯	$C_{10}H_{16}$	[12]
35	α – 蒎烯	$C_{10}H_{16}$	[12]
36	β – 水芹烯	$C_{10}H_{16}$	[12]
37	β – 蒎烯	$C_{10}H_{16}$	[12]
38	α – 水芹烯	$C_{10}H_{16}$	[12]
39	γ – 萜品烯	$C_{10}H_{16}$	[12]
40	4 – 萜品烯	$C_{10}H_{18}O$	[12]
41	β – 乙酸乙烯酯	$C_{12}H_{18}O_2$	[12]
42	α – 荜澄茄烯	$C_{15}H_{24}$	[12]
43	乙酸桃金娘烯酯	$C_{12}H_{18}O$	[12]
44	异十二烷环氧化物	$C_{15}H_{24}O$	[12]
45	1,3 – 二异丙基萘	$C_{16}H_{20}$	[12]
46	19 – 去甲基 – 4 – 雄烯二醇	$C_{18}H_{28}O_2$	[12]
47	白菖烯	$C_{15}H_{24}$	[12]
48	γ – 古芸烯环氧化合物	$C_{15}H_{24}O$	[12]
49	β – 古巴烯	$C_{15}H_{24}$	[12]
50	(+) – 荚醇	$C_{10}H_{18}O$	[12]

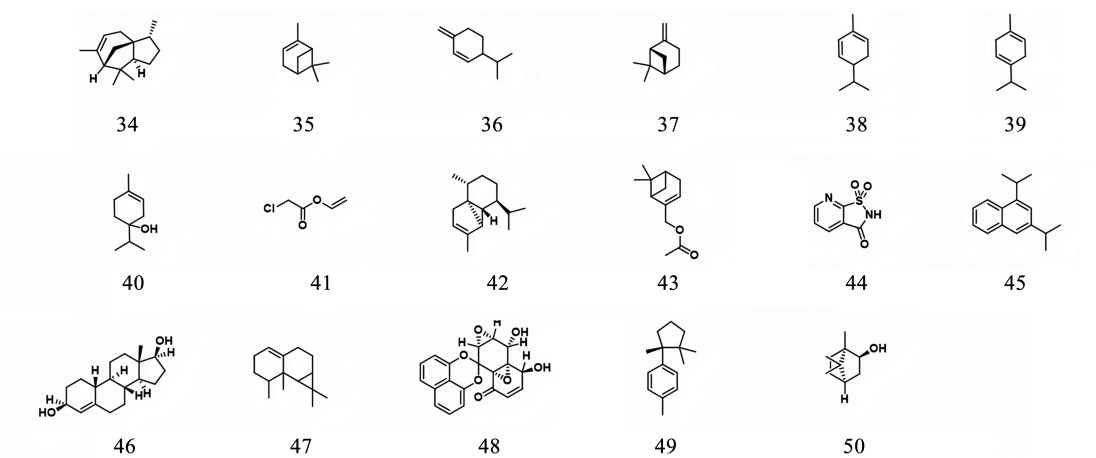


图 3 乌药中部分挥发油类化合物结构式

1.4 环戊烯二酮类

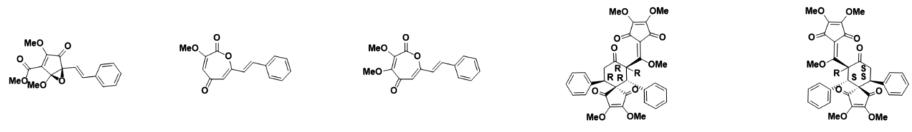
环戊烯二酮类化合物具有较好的抗菌活性。Chen 等[13]从乌药中分离得到 16 个环戊烯二酮类化合物。部分乌药环戊烯二酮类化合物名称及分子式，见表 4，相应化合物结构式，见图 4。

表 4 乌药中部分环戊烯二酮类化合物名称及分子式

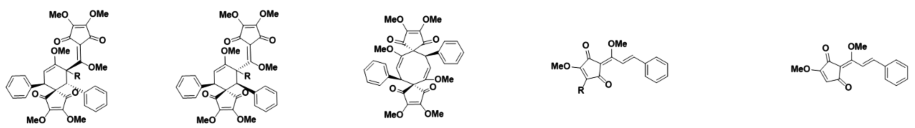
编号	化合物名称	分子式	文献
51	(±) – lindepentone A	$C_{17}H_{16}O_6$	[13]
52	lindoxepine A	$C_{15}H_{12}O_4$	[13]
53	lindoxepine B	$C_{16}H_{14}O_5$	[13]
54	(+) – demethoxy – epi – bi – linderone	$C_{33}H_{30}O_{10}$	[13]
55	(–) – demethoxy – epi – bi – linderone	$C_{33}H_{30}O_{10}$	[13]
56	epi – bi – linderone	$C_{34}H_{32}O_{10}$	[13]
57	bi – linderone	$C_{34}H_{32}O_{10}$	[13]
58	linderaspirone A	$C_{34}H_{32}O_{10}$	[13]
59	methyllinderone	$C_{17}H_{16}O_5$	[13]
60	methyllucidone	$C_{16}H_{14}O_4$	[13]

1.5 黄酮类

乌药叶中的总黄酮类物质具有显著的抗氧化活性，能有效清除机体内产生的氧自由基[14-15]。张煜炯等[16]采用 UPLC – QTOF – MS/MS 技术测量出乌药叶中 6 个黄酮类化学成分的浓度值。部分乌药黄酮类化合物名称及分子式，见表 5，相应化合物结构式，见图 5。



51　52　53　54　55

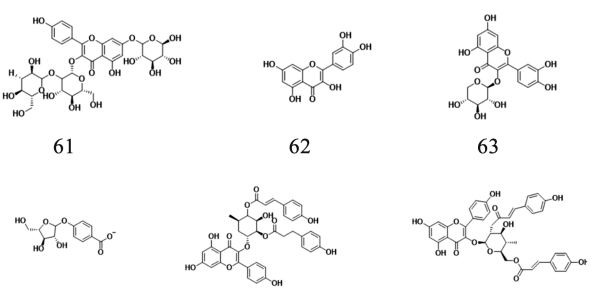


56　57　58　59　60

图 4　乌药中部分环戊烯二酮类化合物结构式

表 5　乌药中部分黄酮类化合物名称及分子式

编号	化合物名称	分子式	文献
61	山柰酚 - 3 - O - α - L - 鼠李糖苷	$C_{33}H_{40}O_{20}$	[16]
62	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	[16]
63	槲皮素 - 3 - O - β - D - 木糖苷	$C_{20}H_{18}O_{11}$	[16]
64	槲皮素 - 3 - O - α - L - 阿拉伯呋喃糖苷	$C_{11}H_{13}NO_7$	[16]
65	山柰酚 - 3 - O - (2″ - 反式 - 对 - 香豆酰基) - α - L - 鼠李糖苷	$C_{30}H_{26}O_{12}$	[16]
66	山柰酚 - 3 - O - (2″,4″ - 二 - 反式 - 对 - 香豆酰基) - α - L - 鼠李糖苷	$C_{39}H_{32}O_{14}$	[16]



61　62　63

64　65　66

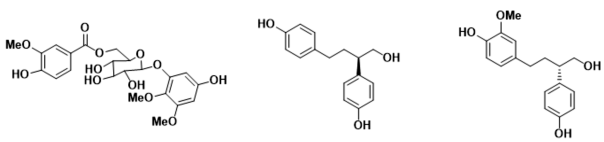
图 5　乌药中部分黄酮类化合物结构式

1.6　苯类

相较于乌药中其他成分，对乌药中苯类化合物的研究有所欠缺。Ma 等[17]已成功从乌药中分离出 6 种苯类化合物。部分乌药苯类化合物名称及分子式，见表 6，相应化合物结构式，见图 6。

表 6　乌药中部分苯类化合物名称及分子式

编号	化合物名称	分子式	文献
67	6′ - O - vanilloyl - 5 - hydroxy - 2,3 - dimethoxyphenol 1 - O - β - D - glucopyranoside	$C_{22}H_{26}O_{12}$	[17]
68	linderagatin A	$C_{16}H_{18}O_3$	[17]
69	linderagatin B	$C_{17}H_{20}O_4$	[17]



67　68　69

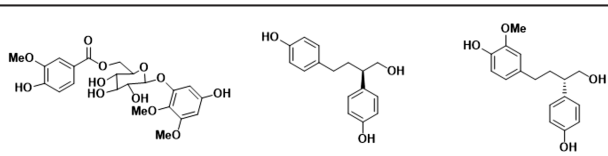
图 6　乌药中部分苯类化合物结构式

1.7　其他

乌药中化学成分除倍半萜类、生物碱类、挥发油类、环戊烯二酮类、黄酮类、苯类外，还有蒽醌类、γ - 丁醇类、木脂素等化合物[18-19]。乌药中部分其他化合物名称及分子式，见表 7，相应化合物结构式，见图 7。

表 7　乌药中部分其他化合物名称及分子式

编号	化合物名称	分子式	文献
70	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_2$	[18]
71	槲皮素 - 3 - O - β - D - 木糖苷	$C_{20}H_{18}O_{11}$	[19]
72	山柰酚	$C_{15}H_{10}O_6$	[19]



70　71　72

图 7　乌药中部分其他化合物结构式

2 质量标志物预测

质量标志物(Q-Marker)旨在提升我国中药材产品质量和质量控制水平,推进复方的广泛使用。本文通过综述总结文献,从乌药质量传递追溯、传统药性、化学成分可测性和药理作用方面对其 Q-Marker 进行预测分析,以期为建立乌药科学的质量评价体系提供参考。

2.1 基于质量传递追溯及成分特有性的 Q-Marker 的预测

化学成分是中药的药效物质基础。在中药系统药理学分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database And Analysis Platform, TCMSP)数据库中,以“乌药”为关键词进行检索,并设定筛选标准为口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18,共检索出 9 个乌药成分,分别是 6,7-二甲氧基-2-(2-苯基乙基)色酮、去甲异波尔定、波尔定碱、植物甾醇、谷甾醇、五羟黄酮、槲皮素、DMPEC、C09495。中药入血成分或作用靶器官局部的化学成分往往是发挥作用的物质基础及质量标志物。聂子文等[20]检测出乌药挥发油成分中的乌药内酯为乌药的主要入血成分。研究发现[21],倍半萜类、挥发油类为乌药主要活性成分,乌药内酯可作为乌药的特有成分。

2.2 基于传统药性与化学成分相关性的 Q-Marker 的预测

2020 版《中国药典》记载乌药性温,味辛、苦,归肺、脾、肾、膀胱经。辛能行、能散,具有发散、行气、行血的作用,乌药具有行气止痛、温肾散寒的功效。张淼等[22]研究发现,辛味药的化学成分大多包括挥发油、生物碱、苷类等。吕佳桦等[23]研究发现,苦味药的化学成分大多包括生物碱、黄酮、挥发油等。因此,生物碱类和挥发油类化学成分可考虑作为乌药的 Q-Marker。

2.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 的预测

李士敏等[24]对不同形态乌药根指纹图谱进行分析,并同时对去甲异波尔定、乌药醚内酯、波尔定碱、异乌药内酯、钓樟内酯、山柰酚进行含量测定,结果显示以上成分可用于鉴别乌药的基源。章源等[25]对不同形态乌药根建立了高效液相指纹图谱,实验数据显示,乌药内酯、乌药醚内酯、乌药醇相似度在0.806~0.993内,为乌药的质量控制提供了参考。谢灿等[26]采用化学计量学方法和高效液相指纹图谱测定乌药中去甲异波尔定、异乌药内酯、乌药醚内酯 3 种化学成分的含量,用于乌药的质量评价。以上成分可考虑作为乌药的 Q-Marker。

2.4 基于药理作用与化学成分相关特性的 Q-Marker的预测

乌药具有行气止痛、温肾散寒的作用。《药品化义》载:“乌药,气雄性温,故快气宣通,疏散凝滞,甚于香附。外解表而理肌,内宽中而顺气。以之散寒气,则客寒冷气自除;驱邪气则天行疫瘴即却;开郁气,中恶腹痛,胸膈胀痛,顿然可减;疏经气,中风四肢不遂,初产血气凝滞,渐次能通,皆借其气雄之功也。”乌药的现代临床药理作用主要体现在抗炎镇痛、抗肿瘤、抗氧化、调节心血管、防治糖尿病及肾病、降血脂、保肝等方面。刘慧芳等[27]对炎症细胞模型进行研究,结果表明,乌药中异乌药醚内酯、乌药醚内酯及乌药醇均能显著降低炎症细胞上清液中血清白细胞介素-6(IL-6)和单核细胞趋化蛋白-1 的浓度,进而改善炎症。陈方亮等[28]对乌药醚内酯高、中、低剂量大鼠肝损伤模型进行实验,发现乌药醚内酯可通过增强机体抗氧化能力,有效抑制四氯化碳引起的大鼠肝损伤,发挥保肝作用,同时,实验结果表明乌药醚内酯是乌药起到抗炎、保肝等药理作用的有效成分。

3 药理作用

国内外研究者对乌药的药理作用进行了一系列研究,发现乌药主要有抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗氧化、调节心血管、防治糖尿病及肾病、降血脂、保肝等作用[29]。

3.1 抗炎镇痛

3.1.1 抗炎

乌药临床常用于治疗溃疡性结肠炎(UC)和膝骨关节炎(KOA)。赖慧敏等[30]研究发现,乌药可缓解 2,4,6-三硝基苯磺酸所致的 UC 模型小鼠反复发作性腹泻、黏液脓血便的症状,起到较好的抗炎作用。国内外研究者构建 UC 模型小鼠,实验发现乌药的乙醇提取物可降低小鼠白细胞介素-17A(IL-17A)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、IL-6、白细胞介素-10(IL-10)等炎症因子的含量,并调节与遮光蛋白、黏液蛋白 2、NOD 样受体热蛋白结构域蛋白等之间的炎症小体的关系,调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路与辅助性 T 细胞、抑制性 T 细胞、调节性 T 细胞之间的关系,证明乌药可通过调节炎症小体起到抗炎作用,进而改善 UC[31-34]。李建春等[35]比较 KOA 患者口服乌药制剂及非甾体类抗炎药前后患者血清白细胞介素-33(IL-33)、基质金属蛋白酶-13 的浓度及视觉模拟评分法的评分,结果显示治疗组治疗后 1L-33 含量、基质金属蛋白酶-13、视觉模拟评分有一定程度降低($P<0.05$),表明口服乌药制剂能明显降低 KOA 患

者血清中炎症因子的浓度,改善患者的视觉模拟评分,从而改善 KOA。乌药中起到抗 KOA 作用的主要成分为去甲异波尔定,研究发现,去甲异波尔定可促使 KOA 中辅助性 T 细胞 17、调节性 T 细胞及破骨细胞重组酶蛋白表达,同时增加大鼠滑膜组织中血管内皮生长因子蛋白的水平,上述指标均呈正相关关系,从而起到抗 KOA 的作用[36-37]。

3.1.2 镇痛

乌药具有良好的镇痛作用。Peng 等[38]研究发现,乌药的镇痛作用与异喹啉类生物碱化合物有关,乌药各部位镇痛效果随浓度的增加各有不同,镇痛效果依次为乌药块根 > 乌药主根 > 乌药叶。

3.2 抗肿瘤

乌药具有一定的抗肿瘤作用,可能与乌药的主要活性成分和潜在的作用机制有关。乌药根部提取的挥发油性成分对食管癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、胰腺癌及骨肉瘤的癌细胞增殖具有明显的抑制作用,研究表明,发挥抗癌作用的是“吉马酮”这一新型化合物[39]。梁霄等[40]通过网络药理学、分子对接技术和体外细胞实验,结果显示吉马酮可明显抑制胃癌细胞增殖,并通过调控人体抑癌基因、水溶性蛋白 Bax、水溶性蛋白 Bcl-2 等关键蛋白的表达来诱导人胃癌细胞系凋亡,表明乌药可通过多成分、多靶点、多通路起到抗胃癌的作用。Rajina 等[41]研究指出,转录激活因子 3 蛋白中的丝氨酸 727 与络氨酸 705 被磷酸化,是异乌药内酯能引发卵巢癌细胞凋亡并生成过量线粒体超氧化物,从而抑制卵巢癌的原因之一。

3.3 保肝

乌药能够防治(酒精性、化学性、免疫性)肝损伤、脂肪肝、肝癌等疾病。乌药发挥保肝的药理作用主要是通过抑制炎症相关因子,调节氧化能力、肠道菌群、肝脏脂质沉积水平及相关信号通路实现。Zhao 等[42]实验发现,乌药乙醇提取物可通过增强沉寂信息调节因子和核因子-E2 相关因子的表达水平,抑制环氧化酶-2 和核转录因子-κB(NF-κB)的活性,来缓解酒精性肝损伤大鼠的肝脏受损程度、肠道菌群的氧化应激状态及炎症反应。徐婵娣等[43]对酒精性肝损伤大鼠模型进行实验,发现乌药能通过促进有益菌群的增殖,抑制有害细菌的滋生,进而提升肠道菌群的多样性,并通过增强细菌群落结构的稳固性,实现对酒精性肝损伤大鼠肠道微生物的调节。刘精武等[44]研究发现,乌药醇提取物抗大鼠非酒精性脂肪肝损伤作用机制可能是通过改善大鼠肝脏脂代谢、氧化应激和炎症反应来实现。

3.4 降血脂

研究发现[45-46],乌药乙醇提取物通过平衡谷氨转氨酶、血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇与丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶之间的关系,纠正胆汁失衡现象,缓解肝脏受损程度,使高脂血症大鼠机体代偿机制恢复至正常水平,从而起到降血脂的作用。韩月丹等[47]通过实验研究乌药叶提取物对高脂血症模型大鼠肝组织病理学及 TOLL 样受体 4(TLR-4)/NF-κB信号通路的影响,结果表明,乌药叶提取物可能通过抑制 TNF-α、白细胞介素-2(IL-2)等蛋白表达,调控 TLR-4/NF-κB 信号通路,从而降血脂。

3.5 调节心血管系统

乌药对心血管疾病如心律失常、高血压等具有一定的疗效。Han 等[48]构建自发性高血压大鼠(SHR)模型,研究发现乌药提取物可有效减低血液中的压力值,其通过调节总超氧化物歧化酶和谷胱甘肽在心血管组织的活跃程度,提高大鼠大脑的健康状况,起到治疗 SHR 的作用。郭晓秋等[49]实验结果表明,乌药水提取物对三氯甲烷诱导的小鼠室性纤颤具有明显的治疗作用,乌药水提取物可能是通过抑制 Na^+ 内流及阻断 β-肾上腺素受体,起到抗心律失常的作用。

3.6 防治糖尿病及肾病

Cai 等[50]实验发现,乌药提取物能减轻慢性肾病模型大鼠肾小管扩张、间质纤维化和间质炎症反应,使慢性肾病代谢物接近正常水平,为开发乌药治疗慢性肾病提供重要支持。尹德辉等[51]建立糖尿病肾病(DN)小鼠模型,并以细胞外基质(ECM)为视角探究益智仁-乌药药对治 DN 的疗效,实验结果显示,该药对组合可显著减缓 DN 小鼠肾脏基底膜的加厚进程,并有效减少 ECM 的积累,此外,还发现该药对组合能在一定程度上降低 DN 小鼠体内层粘连蛋白、纤连蛋白、I 型胶原蛋白、体外转录信使 RNA 等蛋白质的水平。姚宇剑等[52]基于网络药理学证实益智仁-乌药药对潜在活性成分靶点与 DN 相关基因共有 36 个交集基因,益智仁-乌药通过多成分、多靶点及多环节的协同作用治疗 DN。Wang 等[53]研究发现,乌药根乙醇提取物可通过调节 NF-κB 受体激活因子配体及骨保护素系统来降低破骨细胞骨吸收,通过调节分泌型磷蛋白 1、基质金属肽酶 2、相关转录因子 2 重组蛋白、碱性磷酸酶等相关基因蛋白表达来增加骨形成,发挥乌药温补肾阳之功,达到治疗骨质疏松症的作用。乌药发挥药理作用的成分靶点及疾病,见表 8。

表 8 乌药发挥药理作用的成分靶点及疾病

药理作用	成分靶点	疾病	文献
抗炎	2,4,6 - 三硝基苯磺酸	UC	[30]
	IL - 17A、TNF - α、IL - 6、IL - 10、辅助性 T 细胞、抑制性 T 细胞、调节性 T 细胞	UC	[31]
	TNF - α、IL - 6、IL - 10 遮光蛋白、黏液蛋白 2	UC	[32]
	AhR/Nrf2/ROS 信号通路、NOD 样受体热蛋白结构域蛋白	UC	[33]
	IL - 6 、TNF - α、MAPK 信号通路	UC	[34]
	IL - 33、基质金属蛋白酶 - 13	KOA	[35]
	辅助性 T 细胞 17、调节性 T 细胞	KOA	[36]
	重组酶 CYP1A1 蛋白、血管内皮生长因子	KOA	[37]
镇痛	异喹啉类生物碱化合物	疼痛	[38]
抗肿瘤	人体抑癌基因、水溶性蛋白 Bax、水溶性蛋白 Bcl - 2	胃癌	[40]
	丝氨酸 727 及络氨酸 705 被磷酸化	卵巢癌	[41]
保肝	沉寂信息调节因子、核因子 - E2 相关因子、环氧化酶 - 2、NF - κB	酒精性肝损伤	[42]
	有益菌群、有害细菌	酒精性肝损伤	[43]
	肝脏脂代谢、氧化应激、炎症反应	非酒精性脂肪肝损伤	[44]
降血脂	谷氨转氨酶、血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇	高脂血症	[45]
	谷氨转氨酶、血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶	高脂血症	[46]
	TNF - α、IL - 2、 TLR - 4/NF - κB 信号通路	高脂血症	[47]
调节心血管	总超氧化物歧化酶、谷胱甘肽	自发性高血压	[48]
	Na^+ 内流、β - 肾上腺素受体	心律失常	[49]
防治糖尿病及肾病	肾小管扩张、间质纤维化	慢性肾病	[50]
	体内层粘连蛋白、纤连蛋白、I 型胶原蛋白、体外转录信使 RNA	DN	[51]
	分泌型磷蛋白 1、基质金属肽酶 2、相关转录因子 2 重组蛋白、碱性磷酸酶	骨质疏松	[53]

4 结语与展望

乌药来源于樟科植物乌药的干燥根块,化合物种类繁多,目前对乌药的化学成分研究主要集中在倍半萜、生物碱、挥发油、环戊烯二酮、苯类等。中药质量对临床疗效的影响较重,乌药作为临床常用中药,其质量要求须严加把控。本文从质量传递追溯、传统药性理论、化学成分的可检测性以及药理作用等维度,对乌药的 Q - Marker 进行了科学的预测与分析,可将乌药中波尔定碱、植物甾醇、五羟黄酮、去甲异波尔定、异乌药内酯、乌药醚内酯等纳入乌药 Q - Marker 的考虑范畴。质量标准是药品安全和质量管理的重要依据,也是确保药品质量的重要手段,本文对乌药 Q - Marker 进行预测分析,为乌药多元化质量控制指标的选择和确定提供理论依据,也为进一步完善乌药质量标准提供参考。在深入剖析乌药化学成分、Q - Marker 的基础上,国内外对乌药的研究多集中于抗炎、抗肿瘤、调节心血管功能、防治糖尿病及肾病、降血脂以及保肝,乌药的功效为理气止痛,而镇痛作用近年尚未深入研究。目前对乌药的药理作用大部分为体外实验,体内实验研究欠缺,作用机制的研究不够深入,以后可结合网络药理学、代谢组学、分子对接技术等进一步研究。未来可以深入研究乌药的其他化学成分,推动其药效研究进展,促进科研成果的转化,为临床应用提供科学支撑。

参考文献:

[1] 周敬凯,梁威,傅榕冰,等. 2020 年版《中华人民共和国药典》(一部)收载的根及根茎类中药功能及应用分析[J]. 亚太传统医药,2024,20(8):191 - 195.

[2] 海萍,高原,李蓉涛,等. 乌药的化学成分研究[J]. 中草药,2016,47(6):872 - 875.

[3] 杨文翠,于金倩,刘双,等. 乌药化学成分及药理作用研究进展[J]. 中成药,2023,45(7):2300 - 2307.

[4] 陈芳有,刘洋,谢丹,等. 乌药化学成分及生物活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2023,48(21):5719 - 5726.

[5] 罗益远,陈宏降,杨颖欣,等. 基于 QTRAP UPLC - MS/MS 的乌药不同部位中生物碱、内酯类和黄酮类成分分析[J]. 中国药学杂志,2021,56(11):891 - 896.

[6] LV Y B, ZOU Y F, ZHANG X D, et al. A review on the chemical constituents and pharmacological efficacies of Lindera aggregata (Sims)

Kosterm[J]. Front Nutr, 2023, 9: 1071276.
[7] 李业生,白旭岚,许红涛,等. 乌药中 3 个新的倍半萜[J]. 天然产物研究与开发,2024,36(4):555 - 561.
[8] 杨文翠,于金倩,王珍强,等. 乌药中 1 个新的倍半萜类化合物[J]. 中国中药杂志,2024,49(4):961 - 967.
[9] LI S M, YAN W L, SUN K N, et al. Norisoboldine, a natural alkaloid from *Lindera aggregata* (Sims) kosterm, promotes osteogenic differentiation via S6K1 signaling pathway and prevents bone loss in OVX mice[J]. Mol Nutr Food Res, 2024, 68(12): e2400193.
[10] 段绪红,张学文,何培,等. 乌药中 1 个新的苄基异喹啉生物碱[J]. 中药材,2021,44(1):76 - 78.
[11] 佘波,向星亮,时庆欣,等. UPLC - QTOF - MS/MS 对乌药中阿朴菲类生物碱炮制前后差异的研究[J]. 中国医药导报,2021,18(13):8 - 12,197.
[12] 赵金凯,康显杰,应泽茜,等. 通过 GC - MS 比较乌药直根与块根中挥发油化学组成[J]. 中华中医药杂志,2020,35(1):408 - 410.
[13] CHEN L, LIU B, DENG J J, et al. Lindera cyclopentenedione intermediates from the roots of *Lindera aggregata*[J]. RSC Adv, 2018, 8(32): 17898 - 17904.
[14] 肖梅,曹宁,樊晶晶,等. 乌药叶黄酮类化学成分研究[J]. 中药材,2011,34(1):62 - 64.
[15] 孙嫣,业康,毛培江,等. 乌药叶中总黄酮的含量测定及提取工艺优选[J]. 浙江中医杂志,2020,55(10):774 - 775.
[16] 张煜炯,杨颖欣,刘京骅,等. 超高效液相色谱串联质谱法同时测定乌药叶中 6 个黄酮类成分的含量[J]. 天然产物研究与开发,2023,35(5):798 - 806.
[17] MA G H, LIN C W, HUNG H Y, et al. New benzenoids from the roots of *Lindera aggregata*[J]. Nat Prod Commun, 2015, 10(12): 2131 - 2133.
[18] WEI G Q, CHEN H, NIE F Y, et al. 1,3,6 - trihydroxy - 7 - methyl - 9, 10 - anthracenedione isolated from genus lindera with anti - cancer activity[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017, 17(11): 1604 - 1607.
[19] 孙崇鲁,俞松林,李士敏,等. 乌药叶化学成分的研究[J]. 中成药,2022,44(2):464 - 469.
[20] 聂子文,郭建生,王小娟,等. 乌药挥发油的血清药物化学及对兔在体肠运动的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2013,34(2):240 - 243.
[21] 李翱翔,岳颀宇,阮翔天,等. 基于指纹图谱和网络药理学的乌药质量标志物预测分析[J]. 中国现代应用药学,2023,40(11):1499 - 1505.
[22] 张淼,霍海如,王朋倩,等. 辛味药性理论溯源与现代研究评述[J]. 中草药,2018,49(3):505 - 511.
[23] 吕佳桦,朱婵,唐宗湘. 中药药性中“苦味”形成机制及生物学意义[J]. 广西师范大学学报(自然科学版),2022,40(5):324 - 331.
[24] 李士敏,孙崇鲁,周根,等. 不同形态乌药根的特征图谱比较及多成分含量测定[J]. 中国现代应用药学,2021,38(20):2548 - 2553.
[25] 章源,杜伟锋,罗云云,等. 不同形态乌药根 HPLC 指纹图谱建立[J]. 中成药,2020,42(8):2201 - 2204.
[26] 谢灿,惠博平,左亚杰,等. 基于化学计量学方法和指纹图谱技术研究乌药不同炮制品的质量控制[J]. 湖南中医杂志,2023,39(11):152 - 158.
[27] 刘慧芳,黄敏聪,杜伟锋,等. 不同产地乌药中异乌药醚内酯、乌药醚内酯、乌药醇含量及体外抗炎作用比较研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(8):171 - 174,277.
[28] 陈方亮,黄瑞平,陈青华,等. 乌药醚内酯对肝损伤模型大鼠的保护作用[J]. 中国现代应用药学,2016,33(12):1512 - 1515.
[29] TAO Y, DENG Y L, WANG P. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, processing methods and quality control of *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm: a critical review[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318 (Pt A): 116954.
[30] 赖慧敏,黄敏聪,楼招欢,等. 天台乌药对 TNBS 诱导的溃疡性结肠炎模型大鼠的抗炎作用研究[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(2):37 - 44.
[31] LAI H M, YANG Z B, LOU Z H, et al. Root extract of *Lindera aggregata* (Sims) kosterm. modulates the Th17/treg balance to attenuate DSS - induced colitis in mice by IL - 6/STAT3 signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 615506.
[32] WANG Y Y, LAI W Z, ZHENG X J, et al. Linderae *Radix* extract attenuates ulcerative colitis by inhibiting the JAK/STAT signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155868.
[33] LV Q, WANG K, QIAO S M, et al. Norisoboldine, a natural aryl hydrocarbon receptor agonist, alleviates TNBS - induced colitis in mice, by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome[J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(3): 161 - 174.
[34] LAN M Y, LIN C L, ZENG L L, et al. Linderanine C regulates macrophage polarization by inhibiting the MAPK signaling pathway against ulcerative colitis[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117239.
[35] 李建春,庄汝杰. 乌药制剂干预膝骨关节炎 IL - 33 及 MMP - 13 炎症因子含量的研究[J]. 浙江临床医学,2019,21(4):485 - 486,489.
[36] TONG B, DOU Y N, WANG T, et al. Norisoboldine ameliorates collagen - induced arthritis through regulating the balance between Th17 and regulatory T cells in gut - associated lymphoid tissues[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 282(1): 90 - 99.
[37] WEI Z F, LV Q, XIA Y, et al. Norisoboldine, an anti - arthritis alkaloid isolated from *Radix Linderae*, attenuates osteoclast differentiation and inflammatory bone erosion in an aryl hydrocarbon receptor - dependent manner[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(9): 1113 - 1126.
[38] PENG X, LUO Y Y, WANG J, et al. Integrated analysis of the transcriptome, metabolome and analgesic effect provide insight into potential applications of different parts of *Lindera aggregata*[J]. Food Res Int, 2020, 138(Pt B): 109799.
[39] 李泽宇,郝二伟,杜正彩,等. 吉马酮的药理作用及其作用机制的研究进展[J]. 现代药物与临床,2022,37(3):644 - 652.
[40] 梁霄,张筠昊,白皓天,等. 基于网络药理学及体外实验验证探讨乌药抗胃癌的作用机制[J]. 中国中药杂志,2022,47(18):5008 - 5021.
[41] RAJINA S, KIM W J, SHIM J H, et al. Isolinderalactone induces cell death via mitochondrial superoxide - and STAT3 - mediated pathways in human ovarian cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7530.

[42] ZHAO X, TAN M M, HE Y C, et al. The ethanolic extract of *Lindera aggregata modulates gut microbiota dysbiosis and alleviates ethanol* - induced acute liver inflammation and oxidative stress SIRT1/Nrf2/NF - κB pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 6256450.

[43] 徐婵娣,谭明明,王军伟. 乌药对急性酒精性肝损伤模型大鼠肠道微生态的调节作用研究[J]. 浙江中医杂志,2020,55(9):685 - 686.

[44] 刘精武,乔虎军,杨晶伟. 乌药醇提取物联合耐力训练对非酒精性脂肪肝大鼠 SIRT1 介导的线粒体功能的影响[J]. 分子植物育种,2024,22(23):7904 - 7911.

[45] 陈建国,骆华星,刘冬英,等. 乌药叶对高脂血症模型大鼠血脂指标及肝组织形态学的影响[J]. 毒理学杂志,2020,34(4):305 - 310.

[46] JIANG T, XU C Y, LIU H F, et al. Linderae Radix ethanol extract alleviates diet - induced hyperlipidemia by regulating bile acid metabolism through gut microbiota[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 627920.

[47] 韩月丹,业康,黄晶晶,等. 乌药叶提取物对高脂血症大鼠肝脏组织病理学及 TLR - 4/NF - κB 信号通路的影响[J]. 新中医,2020,52(15):15 - 18.

[48] HAN H T, XU B, AMIN A, et al. Quercetin - 3 - O - α - L - rhamnopyranoside derived from the leaves of Lindera aggregata (Sims) Kosterm. evokes the autophagyinduced nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 antioxidant pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(1): 461 - 474.

[49] 郭晓秋,李武,王莉萍,等. 乌药水提取物抗心律失常作用的研究[J]. 中国当代医药,2014,21(10):16 - 18.

[50] CAI H D, WANG J, LUO Y Y, et al. *Lindera aggregata* intervents adenine - induced chronic kidney disease by mediating metabolism and TGF - β/Smad signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111098.

[51] 尹德辉,蔡飘,吴珠,等. 益智仁 - 乌药配伍对糖尿病肾病小鼠肾小球细胞外基质的影响及作用机制[J]. 中国老年学杂志,2024,44(9):2127 - 2133.

[52] 姚宇剑,倪雅丽,武素,等. 基于网络药理学探讨益智仁 - 乌药治疗糖尿病肾病的有效成分及作用机制[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(3):59 - 63.

[53] WANG F R, RONG P Z, WANG J, et al. Anti - osteoporosis effects and regulatory mechanism of Lindera aggregata based on network pharmacology and experimental validation[J]. Food Funct, 2022, 13(11): 6419 - 6432.

Research Progress on the Chemical Constituents, Quality Marker Prediction, and Pharmacological Effects of Linderae Radix

ZHAO Shurui[1], LI Liheng[1,2], ZHANG Yufei[1], LI Yinuo[1], YUAN Youcai[1], WANG Renshuai[1], GAO Jie[1]

(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*; 2. *Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Informatics*, *Harbin* 150040, *China*)

Abstract Linderae Radix, derived from the dried rhizome of Lindera angustifolia, a member of the Lauraceae family, has a long history of medicinal use, with its earliest record in the Supplement to the Materia Medica (Bencao Shiyi). The main chemical constituents of Linderae Radix include furan sesquiterpenoids and their lactones, essential oils, flavonoids, and isoquinoline alkaloids. This article collects and organizes relevant literature from the past 10 years to predict and analyze quality markers for Linderae Radix from multiple dimensions, including quality traceability, traditional medicinal theories, chemical detectability, and pharmacological actions. Based on scientific predictions, alkaloids like boldine, plant sterols, pentahydroxyflavone, dehydroiso - boldine, iso - lindera lactones, and lignan lactones have been identified as potential quality markers for Linderae Radix. Through a deep analysis of Linderae Radix's chemical constituents and quality markers, the herb is shown to possess a wide range of pharmacological effects, including anti - inflammatory and analgesic actions, anticancer, antioxidant properties, cardiovascular system regulation, prevention and treatment of diabetic nephropathy, and hepatoprotection. These findings provide a reference for understanding the current development and potential secondary development of Linderae Radix.

Key words Linderae Radix; Chemical constituents; Quality markers; Pharmacological effects; Research progress