

郁金及其近缘药材的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析

刘睿¹, 高丹丹¹, 崔涛², 许浚², 张红兵², 张铁军^{2,3*}, 刘昌孝^{2,3*}

1. 天津中医药大学中药制药工程学院, 天津 300193

2. 天津药物研究院 中药工程研究中心, 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 郁金为多基原药材, 与莪术、姜黄和片姜黄都来源于姜科姜黄属植物, 并且基原之间各有交叉, 但在入药部位、炮制方法上各有不同; 在传统功效上同为辛、苦味, 兼具活血和行气之功, 但又有各自的特点和功效倾向。因此, 对于这“一组”近缘中药, 建立能够反映共同特点和差异性特征的质量评价方法和质量控制体系具有重要意义。在梳理传统文献及总结现代研究报道的基础上, 根据中药质量标志物(Q-marker)的概念与核心理论, 提出以“基原-炮制-药用部位”为基点的成分特有性、以“药效-药性-新临床用途”为基点的有效性的Q-marker研究思路和方法, 对郁金类药材Q-marker进行预测分析。

关键词: 郁金; 近缘药材; 共同特点; 差异; 质量标志物; 思路方法

中图分类号: R282.71; R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)02-0273-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.02.002

Research progress on *Curcumae Radix* and its near-source species and predictive analysis on Q-marker

LIU Rui¹, GAO Dan-dan¹, CUI Tao², XU Jun², ZHANG Hong-bing², ZHANG Tie-jun^{2,3}, LIU Chang-xiao^{2,3}

1. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Key Laboratory of Quality Markers for Traditional Chinese Medicine, Tianjin Center for Engineering Research of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: *Curcuma Radix* is a kind of multi-base crude drug, which is originated from *Curcuma* genus same as *Curcuma longa*, *Curcumae Rhizoma*, and *Wenyujin Rhizoma Concisum*. There are original overlapping parts among them, but in the part of medicine and the processing method are different. In the traditional efficacy, the flavors of them are both spice and bitter, with the same effects of moving *qi* and activating blood flow, they also have their own characteristics and efficacy tendency. Therefore, it is of special significance to establish the quality evaluation method and quality control system which can reflect the common characteristics and the differences between *Curcumae Radix* and its near-source species. On the basis of combing the traditional literatures and summing up the modern research reports, according to the concept and core theory of quality marker of traditional Chinese medicine, this paper puts forward the research ideas and methods about characteristics of components based on “origin-processing-medicinal parts” and component validity based on “medicinal efficacy-medicinal property-new clinical use” to predict and analyze the quality marker of *Curcumae Radix*.

Key words: *Curcumae Radix*; near-source species; common characteristics; differences; quality marker (Q-marker); ideas and approaches

郁金 *Curcumae Radix* 最早收录于《唐本草》中, 其味苦、辛, 性寒, 归肝、肺和心经, 具有利胆退黄、行气解郁、活血止痛、清心凉血之功, 常用于

治疗妇女痛经、癫痫发狂、黄疸尿赤、胸胁刺痛、乳房胀痛等症。《中国药典》2015年版^[1]记载郁金为温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling、

收稿日期: 2018-12-10

作者简介: 刘睿, 副教授, 主要从事中药新型给药系统及中药质量标志物研究。Tel: (022)59596221 E-mail: liurui@tjutc.edu.cn

*通信作者 刘昌孝, 中国工程院院士。Tel: (022)23006860 E-mail: liuchangxiao@163.com

张铁军, 研究员。E-mail: zhangtj@tjipr.com

姜黄 *C. longa* L.、广西莪术 *C. kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或蓬莪术 *C. phaeocaulis* Val. 的干燥块根, 前两者分别习称为“温郁金”和“黄丝郁金”, 后两者按性状不同习称为“桂郁金”或“绿丝郁金”。以上 4 种植物同时又分别为中药材莪术、姜黄和片姜黄的基原植物, 但入药部位、炮制方法不同, 功效和临床应用亦存在差异 (表 1)。郁金长于行气解郁、活血止痛; 莪术善于消积止痛、行气破血; 姜黄和片姜黄倾向于通经止痛。因此, 建立能够反

映这组药物共同特点和之间差异性特征的质量评价方法和质量控制体系具有特殊的重要意义。本文在梳理传统文献及总结现代研究进展的基础上, 根据中药质量标志物 (Q-marker) 的概念与核心理论, 提出以“基原-炮制-药用部位”为基点的成分特异性、以“药效-药性-新临床用途”为基点的有效性的 Q-marker 研究思路和方法, 对郁金类药材 Q-marker 进行预测分析, 为确定郁金类药材 Q-marker 和建立全程质量控制体系奠定基础。

表 1 郁金及近缘药材基本情况

Table 1 Basic information between *Curcuma Radix* and its near-source species

| 药材 | 基原 | 性味归经 | 功效主治 | 炮制 | 含量测定 | 用量 |
|-----|----------------------|-----------------|--|-------------------------|-------------------------------|-------------|
| 郁金 | 温郁金、姜黄、广西莪术或蓬莪术的干燥块根 | 辛、苦, 寒, 归肝、心、肺经 | 活血止痛、行气解郁、清心凉血、利胆退黄; 用于胸肋刺痛、胸痹心痛、经闭痛经、乳房胀痛、热病神昏、癫痫发狂、血热吐衄、黄疸尿赤 | 蒸或煮至透心, 干燥 | 无规定 | 3~10g |
| 莪术 | 蓬莪术、广西莪术或温郁金的干燥根茎 | 辛、苦, 温, 归肝、脾经 | 行气破血、消积止痛; 用于癥瘕痞块、瘀血经闭、胸痹心痛、食积胀满 | 蒸或煮至透心, 晒干或低温干燥后除去须根和杂质 | 含挥发油不得少于 1.0% | 6~9g |
| 姜黄 | 姜黄的干燥根茎 | 辛、苦, 温, 归脾、肝经 | 破血行气、通经止痛; 用于胸肋刺痛、胸痹心痛、痛经经闭、癥瘕、风湿肩臂疼痛、跌扑肿痛 | 煮或蒸至透心, 晒干, 除去须根 | 含挥发油不得少于 5.0%; 含姜黄素不得少于 0.90% | 3~10g, 外用适量 |
| 片姜黄 | 温郁金的干燥根茎 | 辛、苦, 温, 归脾、肝经 | 破血行气、通经止痛; 用于胸肋刺痛、胸痹心痛、痛经经闭、癥瘕、风湿肩臂疼痛、跌扑肿痛 | 趁鲜纵切厚片, 晒干 | 含挥发油不得少于 1.0% | 3~9g |

1 化学成分

郁金中含有姜黄素、挥发油、多糖、微量元素、生物碱、木脂素、脂肪酸等多种化学成分, 其中姜黄素类和挥发油类为郁金主要活性成分。

1.1 姜黄素类

姜黄素类为姜黄属植物中重要的活性成分^[2]。Qin 等^[3]从姜黄中分离出 4 个新的姜黄素类化合物 curcumaromin A~C 和 longiferone B。研究发现, 姜黄属植物中姜黄素的含量因品种不同而存在差异。王晓华等^[4]研究发现姜黄的根茎中总姜黄素含量最高, 且高于须根, 远高于块根。翁金月等^[5]采用 HPLC 法测定郁金不同产地、不同部位姜黄素的含量, 四川黄丝郁金中姜黄素含量最高, 温郁金中含量最低; 茎叶中的姜黄素含量高于块根。

1.2 挥发油类

挥发油类是郁金中重要的活性成分, 其主要成分为倍半萜类化合物。在郁金及其近缘植物中, 挥发油的含量和组成成分不尽相同。

翁金月等^[6]通过 GC-MS 法分析发现, 不同产地的郁金挥发油中有 4 个共有成分, 分别是吉马酮、1-石竹烯、莪二酮、莪术烯, 但各成分含量差异较大; 四川黄丝郁金中的 α -姜黄烯、 β -倍半水芹烯的含量均高于其他地区, 莪术烯、吉马酮、莪二酮含量则相对较低, 同时还含有 2 种独有成分, 即反式角鲨烯、 1β -红没药烯; 广西产桂郁金中 δ -榄香烯含量较其他产地样品高很多, 而 1,1,7-三甲基-4-亚甲基十氢-1H-环丙烷[e]茂并芳庚、新莪术二醇为其独有成分。蔡定多等^[7]在比较温郁金主根茎与侧根茎

挥发油含量的实验中发现, 其主根茎挥发油含量比侧根茎高 23.20%。郁金及其近缘植物中主要挥发油类成分见表 2。

表 2 郁金及其近缘药材主要挥发油类成分
Table 2 Main components of volatile oil from *Curcuma Radix* and its near-source species

| 序号 | 化学成分 | 郁金 | 莪术 | 姜黄 | 片姜黄 | 参考文献 |
|----|---------|----|----|----|-----|---------------|
| 1 | β-榄香烯 | + | + | + | + | 8-11 |
| 2 | 莪术醇 | - | + | - | - | 8,12-13 |
| 3 | 异莪术醇 | - | + | - | + | 8,13 |
| 4 | 莪术二酮 | + | + | + | + | 8-10,12-15 |
| 5 | γ-榄香酮 | + | - | + | + | 9,16-17 |
| 6 | δ-榄香烯 | + | + | - | + | 9 |
| 7 | α-蒎烯 | + | + | + | + | 9,12 |
| 8 | 石竹素 | + | + | - | + | 9 |
| 9 | 新莪术二酮 | + | + | + | - | 9,10,12-13,18 |
| 10 | 姜黄新酮 | - | - | + | - | 9 |
| 11 | 吉马酮 | + | + | + | + | 4,8-10,12,19 |
| 12 | 石竹烯 | + | + | - | + | 9 |
| 13 | 姜黄酮 | - | - | + | - | 9,20 |
| 14 | 莪术烯 | + | + | - | + | 9,11-12,21-22 |
| 15 | α-姜黄烯 | - | - | + | + | 9,23 |
| 16 | β-榄香酮 | + | + | - | + | 9,12,23 |
| 17 | 桉叶油醇 | - | + | + | - | 9 |
| 18 | 月桂烯 | + | + | - | + | 9,12 |
| 19 | 茨烯 | - | + | + | + | 9,12 |
| 20 | β-蒎烯 | + | + | + | + | 10,12 |
| 21 | 伞花烃 | + | + | - | + | 12 |
| 22 | D-柠檬烯 | + | + | + | - | 9,10,12 |
| 23 | 1,8-桉叶素 | + | + | - | + | 12,24 |
| 24 | 2-壬酮 | - | + | - | + | 12 |
| 25 | 芳樟醇 | + | - | - | - | 12 |
| 26 | 龙脑 | + | - | + | + | 10,12, |
| 27 | 异龙脑 | + | - | - | + | 12 |
| 28 | α-蛇麻烯 | + | - | - | - | 12 |
| 29 | 吉马烯 | + | + | - | + | 12 |
| 30 | 榄香醇 | - | + | - | - | 12 |
| 31 | 莪术酮 | - | + | - | + | 12,19 |
| 32 | 异莪术烯醇 | + | + | - | + | 12,25 |
| 34 | 芳姜黄酮 | + | - | + | - | 12,26 |
| 35 | 郁金二酮 | + | - | - | - | 15,18 |
| 36 | 郁金烯酮 | + | - | - | - | 18 |
| 37 | 郁金二醇 | + | - | - | - | 27 |
| 38 | 异郁金二醇 | + | - | - | - | 27 |
| 39 | 1-石竹烯 | + | + | + | + | 9 |

“+”表示已有报道,“-”表示迄今未见报道
“+”represent have reported,“-”represent have not any report heretofore

1.3 多糖

郁金中多糖的含量相对较低, Gonda 等^[28]从姜黄的根茎中分离得到 4 种多糖成分 ukonan A~D。王晓华等^[29]采用水提醇沉法分析不同来源的郁金中多糖的含量, 结果表明绿丝郁金中多糖的含量最高, 桂郁金次之, 黄丝郁金最低。

1.4 微量元素

何飞龙等^[30]以桂郁金为原料, 采用 ICP-AES 法测定其含有 Na、B、Mg、Al、P、Ba、Mn、Fe、K、Ca、Ti、Zn; 采用 ICP-MS 法测定其含有 Li、Be、Tl、Mo、Cr、Cu、Ni、Pb、Cd、Sr、V、Co, 其中 Fe、Mn、Ti 含量最高, Mo、Tl、V、Be、Cd 含量最低。吴新新等^[31]采用 ICP-OES 法测定不同产地的郁金中 10 种微量元素的含量, Fe、Co、Zn 在各产地郁金中含量较高, 其中浙江瑞安产郁金中的 Co、Fe 含量最高。

1.5 生物碱

郁金类药材中还含有多种生物碱, Wang 等^[32]从姜黄中分离出一个喹啉类生物碱成分 2-(2'-methyl-1'-propenyl)-4,6-dimethyl-7-hydro-xyquinoline; 黄伟^[33]从温郁金中分离得到 curcuminol I; Ma 等^[34]从温郁金中分离得到 aurantiamide。

1.6 其他成分

Huang 等^[35]从郁金中分离得到 3 种新的具有抗氧化活性的联苯醚类木脂素 1-feruloyloxy-2-methoxycinnamic acid、1-feruloyloxy cinnamic acid、(1-p-hydroxycinnamoyl) cinnamic acid。韩婷等^[36]从郁金中分离得到豆甾醇、β-谷甾醇。易进海等^[37]从黄丝郁金中分离出 1 个新天然化合物 6-methyl-7-(3-oxobutyl)-bicyclo[4.1.0]heptan-3-one。

2 药理作用

2.1 心血管保护作用

郁金和莪术都是传统的活血化瘀药, 二者可降低血液黏稠度, 减少血小板聚集, 促进血液循环而发挥活血化瘀的作用。郁金中的莪术二酮有抗血小板聚集和抗凝血作用^[38], 其作用机制是通过增加环磷酸腺苷(cAMP)的浓度, 抑制细胞内 Ca²⁺的转运并增加血管舒张能力实现的。另外, 莪术二酮也可通过抑制血小板功能、改善血液流变学和内源性凝血途径起到抗血小板聚集和抗凝血的作用^[39]。

庞雪芬^[40]研究发现, 由心血管疾病如缺血性心脏病、高血压等导致的心肌纤维化中, 姜黄素能通过调节血管紧张素酶与血管紧张素 II 受体的双重作

用,抑制心肌纤维化,改善心功能;姜黄素的抗心肌纤维化机制是通过下调血管紧张素 1 型受体(AT1),上调 AT2 受体,进一步抑制 TGF β 1/Smad 信号通路,以及增强血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 表达实现的。

2.2 抗炎、镇痛作用

郁金具有抗炎作用,黄宣等^[41]研究发现核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路在幽门螺旋杆菌 (Hp) 所致慢性胃炎的发病机制中起核心作用,从温郁金中分离出的二萜类化合物 C 可阻断 NF- κ B 信号通路,从而有效减少 Hp 诱导的炎性细胞因子的分泌,并使抑炎因子的分泌增加。

莪术也有抗炎、镇痛的药理作用。孙秀燕等^[42]采用超临界流体 CO₂ 萃取法研究了温莪术中的 5 种提取物对人组织瘤变的单核细胞 (THP-1) 分泌的炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的抑制作用,结果表明,莪术烯和蓬莪术环二烯可抑制 THP-1 细胞分泌 TNF- α 炎症因子。

姜黄中的姜黄素具有抗炎作用,Zhao 等^[43]通过抑制脂多糖 (LPS) 诱导的 TNF- α 分泌来评估姜黄素的抗炎活性,发现姜黄素以剂量依赖性的方式抑制 TNF- α 的释放,这可能与姜黄素抑制细胞外信号调节激酶的磷酸化和 NF- κ B 的活化有关。

2.3 抗肿瘤作用

莪术中主要抗肿瘤活性成分有 β -榄香烯、莪术醇(姜黄环奥醇)、异莪术醇、吉马酮、莪术酮和莪术二酮等。其中, β -榄香烯对肿瘤的治疗机制研究较为广泛, β -榄香烯可抑制多种肿瘤细胞的增殖、阻滞细胞周期、诱导肿瘤细胞的凋亡与分化^[44]。张晔等^[45]研究表明, β -榄香烯可以时间和剂量依赖的方式,通过抑制胃癌细胞 SGC7901/Adr 中细胞外信号调节激酶 (ERK) 通路的激活,降低谷胱甘肽转移酶- π (GST- π) 蛋白的表达,有利于 β -榄香烯在体内发挥更好的作用,从而降低了细胞耐药性,提高了 β -榄香烯的治疗效果。刘俊松^[46]研究表明, β -榄香烯抗胃癌的作用机制可能与影响人胃癌细胞多种蛋白质的差异表达有关。王超等^[47]研究发现,吉马酮能有效抑制人肺癌 A549 细胞的增殖,且抑制作用与药物剂量呈正相关;另外,吉马酮还能有效抑制人肺鳞癌 LK2 细胞的增殖,诱导其凋亡^[48]。

温郁金醚提物中主要的抗肿瘤成分是二萜类化合物 C。金海峰等^[49]采用噻唑蓝 (MTT) 法研究发现,不同浓度的二萜类化合物 C 均能抑制结肠癌

SW620 细胞的增殖,流式细胞术检测发现化合物 C 能诱导 SW620 细胞凋亡,具有一定的剂量和时间依赖性;另外,二萜类化合物 C 也能抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖^[50],并诱导其凋亡。

2.4 利胆退黄作用

蒋浩等^[51]通过实验发现,桂郁金醇提取物(3.33 g/kg, ig) 能显著降低 α -萘异硫氰酸酯 (ANIT) 诱导的黄疸小鼠模型血清中总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 的含量,具有明显的利胆退黄作用。

2.5 护肝作用

张婉娴等^[52]通过实验研究发现,10.0 g/kg 的郁金的水煎剂对 CCl₄ 诱导的急性肝损伤小鼠模型有一定的拮抗作用,其机制可能与下调凋亡基因 p53 和 Caspase-3 蛋白的表达以及抑制肝细胞凋亡有关。

3 基于成分特有性的郁金 Q-marker 的研究思路 and 路径

2016 年,刘昌孝院士首次提出了中药 Q-marker 新概念^[53]。中药 Q-marker 是存在于中药材和中药产品(饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等)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^[54-61]。

通过对郁金及近缘药材的分析,目前郁金质量研究主要存在 5 个方面问题:(1) 基原复杂,不同药材之间、同一药材不同基原之间差异性不清;(2) 物质基础的种类、含量及和各类成分的比例关系不清;(3) 传统功效-生物效应表达方式-物质基础的关联关系不清;(4) 质量评价指标单一,质量控制方法不全面;(5) 欠缺针对中成药大品种的对对应性质量控制手段。郁金为多基原药材,并且与莪术、姜黄、片姜黄等药材之间存在来源、用药部位和加工炮制的交叉和不同,因而出现药性、归经、功能主治和用法用量等方面的差异。因此,用单一基原植物来源的品种开展 Q-marker 研究的方法和思路不适用于郁金类药材。针对郁金类药材 Q-marker 研究和预测应基于以下依据:(1) 同一类药材区别于其他药材的特征性成分;(2) 同一类、不同种药材之间差异成分;(3) 同一种药材不同基原之间的差异成分;(4) 成分的生源途径及亲缘学依据。在此基础上提出以“基原-炮制-药用部位”为基点的郁金成分特有性研究思路。如图 1 所示的 Q-marker 预测研

研究的途径可以基本反映基原的植物分类和亲缘学差异的标志物、药材不同入药部位（组织器官）的标志物和药材炮制的标志物三者的复杂关系。

4 郁金及其近缘药材 Q-marker 的预测分析

《中国药典》2015 年版^[1]仅规定了郁金的显微鉴别法和薄层色谱法的鉴别方法，尚未建立含量测定项目。国内研究者针对郁金质量研究所存在的问题做了大量研究和探索，如采用 HPLC 法测定双去

甲氧基姜黄素、去甲氧基姜黄素和姜黄素的含量；以吉马酮和莪术二酮、莪术醇等挥发油类成分含量为指标；采用 GC 色谱法建立指纹图谱，并发现 4 种基原的郁金所含化学成分和含量在品种间差异很大。因此，通过文献分析及上述分析，从化学成分的固有性、有效性对郁金 Q-marker 进行预测分析（图 2），以为郁金类药材质量控制方法的确定提供参考。



图 1 以“基原-炮制-药用部位”为基点的郁金及其近缘药材成分特异性 Q-marker 研究思路和路径

Fig. 1 Research ideas and pathway of unique ingredients of *Curcuma Radix* and its near-source species based on “origin-processing-medicinal parts”

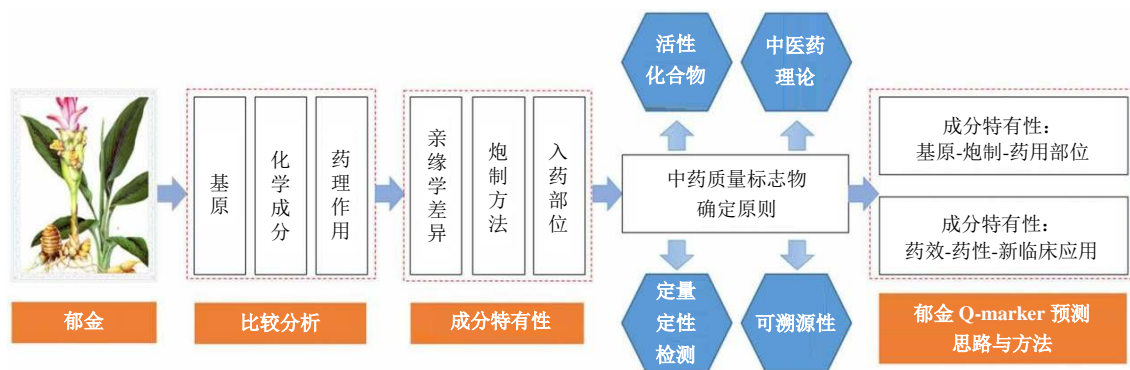


图 2 郁金及其近缘药材 Q-marker 的预测分析

Fig. 2 Predictive analysis on Q-marker of *Curcuma Radix* and its near-source species

4.1 基于成分特有性的郁金及其近缘药材 Q-marker 的预测分析

郁金中主要成分有挥发油类、姜黄素类、生物碱类、黄酮类、甾醇类等，其中挥发油类和姜黄素类成分为郁金及其近缘药材中主要的药效成分。王颖^[62]运用 HPLC 双波长法，同时测定不同产地的郁

金（浙江、广西、四川）、姜黄（四川）、莪术（浙江、广西、四川）中的次级代谢产物。结果表明，（1）姜黄中姜黄素类化合物的含量最高，郁金次之，莪术中的含量最低；（2）蓬莪术中莪术烯醇的含量高于温莪术；而温莪术中异莪术烯醇的含量高于蓬莪术，在广西莪术和蓬莪术中的呋喃二烯酮含量都

很高,而在温莪术中几乎没有;(3)郁金中吉马酮和呋喃二烯的含量较呋喃二烯酮和莪术醇高。另外,张军等^[9]对 4 种郁金挥发油的共有成分进行分析,发现共有成分不多,但大量交互存在的成分很多,吉马酮在温郁金、桂郁金和绿丝郁金中含量较高,但在黄丝郁金中几乎检测不到,故可认为吉马酮可作为前 3 种郁金的含量测定指标性成分,姜黄酮、芳姜黄酮在黄丝郁金含量较高,可作为黄丝郁金含量检测的指标性成分。

综上所述可得,挥发油类和姜黄素类成分如吉马酮、莪术烯醇、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素等都是姜黄属植物中标志性的次级代谢产物,根据姜黄素、挥发油成分的差异和特有性,可将二者作为郁金及其近缘药材 Q-marker 确定的重要证据和可行路径。

4.2 基于成分有效性的郁金及其近缘药材 Q-marker 的预测分析

Q-marker 是控制和评价中药有效性的一个重要指标,因此必须与中药的有效性密切相关。按照 Q-marker 的定义和要求,郁金 Q-marker 的预测应基于成分与药效、药性以及新临床功效等进行确定。

4.2.1 与传统功效的药效作用相关性分析 《中国药典》2015 年版^[1]记载的郁金具有行气解郁、清心凉血、活血止痛、利胆退黄的作用,用于治疗胸胁刺痛、经闭痛经、乳房胀痛、热病神昏、癫痫发狂、血热吐衄、黄疸尿赤等,现代研究表明,郁金、莪术、姜黄等药材还具有抗肿瘤等作用。现代药理学研究表明,郁金中挥发油具有抗肿瘤、抗炎、镇痛、抗血栓等作用,如莪术醇、莪术二酮可降低血液黏稠度,减少血小板聚集,增加血液循环,与传统功效“活血止痛”和“行气解郁”相一致;姜黄素具有抗肿瘤、抗氧化、降血糖、调血脂、抗炎、保护神经元等作用,其中姜黄素的抗炎作用可以预防心律失常^[63],保护肝脏和肾脏^[64],与传统功效“清心凉血”和“利胆退黄”相一致。以上 2 类成分都是郁金传统功效中主要的药效物质基础,也应是其 Q-marker 的主要选择。

4.2.2 与传统功效的药性特点相关性分析 性味与归经既是中药的基本属性,也是临证治法、遣药组方的必要依据。郁金及其近缘药材性味皆为辛、苦,归肝、脾经。根据中药药性理论,“辛”味的基本功效为能行、能散,从辛味药与归经的关系中可以得出,辛味药主要入肝、脾、肺、胃经,其化学成分大多包

括挥发油、生物碱和苷类等。“苦”味的基本功效为能坚、能燥、能温、能发,赖昌生等^[65]对 466 种苦味中药进行统计,苦味药主要入肝、肺、胃经,其化学成分大多为挥发油、生物碱及苦味素(苷类、醌类、黄酮类)等。另外,龙小琴等^[66]研究发现,姜黄属中药均具有辛、苦味,归肝经,有活血、行气和止痛功效,而且也都含有挥发油类成分。根据以上分析,郁金中的挥发油成分可作为其 Q-marker 的主要选择。

4.2.3 与现代新临床用途相关性分析 在临床中,郁金常用来治疗抑郁症、哮喘、中风失语、癫痫抽搐^[67],如以郁金为主药的复方郁金胶囊、舒郁颗粒^[68]有良好的抗抑郁、抗焦虑效果,开郁止咳颗粒^[69]对于咳嗽风痰郁肺证患者有明显的改善作用,郁金丹对于失心癫狂者有行气化痰、清心解郁、止抽止痛的功效。研究发现郁金挥发油中的 β -榄香烯、莪术醇等具有抗肿瘤作用,能抑制肿瘤细胞的增殖,是治疗肿瘤的药效物质基础;另外,随着对姜黄素不断地深入研究,发现姜黄素可作为防治一些眼部增殖性疾病的优良天然药物,姜黄素可有效恢复年龄相关性黄斑变性(AMD)患者视网膜色素上皮细胞(RPE)的神经功能^[70],改善患者视力。以上 2 种成分不仅与郁金的传统功效密切相关,在现代新临床应用中 also 至关重要,基于以上分析,姜黄素和挥发油成分应是郁金及其近缘药材 Q-marker 的首要选择。

郁金中的姜黄素和挥发油类成分与其有效性密切相关,是其主要药效物质基础,可作为 Q-marker 的选择。另外,宜进一步对其挥发油类成分化学物质组深入研究,建立专属性的测定方法,提高质量评价和质量控制的科学性。

5 结语

本文首先对郁金及其近缘药材莪术、姜黄、片姜黄的基原、性味归经、功效主治、化学成分和药理作用进行梳理,结合化学成分的特有性和有效性进行总结分析,对郁金类药材的 Q-marker 进行预测,可考虑将挥发油类和姜黄素类作为郁金类药材 Q-marker 的选择,提出基于成分特有性预测郁金 Q-marker 的研究思路及以“基原-炮制-药用部位”为基点的郁金成分特有性研究路径;再基于中药 Q-marker 的核心理念,提出以“药效-药性-新临床用途”为基点的有效性 Q-marker 的研究思路和方法,对郁金类药材 Q-marker 进行预测分析,为确定郁金类药材 Q-marker 和建立全程质量控制体系奠定基础。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 肖长坤. 姜黄属植物的化学成分研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 339-347.
- [3] Qin X D, Zhao Y, Gao Y, et al. Curcumaromins A, B, and C, three novel curcuminoids from *Curcuma aromatica* [J]. *Helv Chim Acta*, 2015, 98(9): 1325-1331.
- [4] 王晓华, 朱 华, 陈 旭, 等. 郁金化学成分及其质量控制研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(10): 5873-5875.
- [5] 翁金月, 张春椿, 林 君, 等. HPLC 分析比较不同产地郁金姜黄素的化学组分 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(6): 1393-1395.
- [6] 翁金月, 张春椿, 陈茜茜, 等. GC-MS 分析比较不同产地温郁金挥发油的化学组分 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 981-985.
- [7] 蔡定多, 苏孝共, 郑冰珊. 温郁金主根茎与侧根茎姜黄素及挥发油含量测定 [J]. 中药材, 2015, 38(7): 1447-1448.
- [8] 刘 晶, 王光函, 庞 敏, 等. 气相色谱法测定温郁金挥发油中 5 种成分含量 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(9): 2415-2418.
- [9] 张 军, 王 亮, 石典花, 等. 4 种不同药材来源郁金饮片中挥发油成分的 GC-MS 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 1-7.
- [10] 汤敏燕, 汪洪武, 孙凌峰. 中药姜黄挥发油化学成分研究 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版, 2000, 24(3): 274-276.
- [11] 刘喜华, 赵应学, 黄敏琪, 等. 不同形态桂郁金挥发性成分 GC-MS 分析 [J]. 中药材, 2014, 37(5): 819-822.
- [12] 张清哲, 杨 芳, 朱晶晶, 等. GC-MS 比较温郁金、温莪术、片姜黄中挥发油的化学组成 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19): 2590-2593.
- [13] Yang F Q, Wang Y T, Li S P. Simultaneous determination of 11 characteristic components in three species of *Curcuma* rhizomes using pressurized liquid extraction and high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1134(1): 226-231.
- [14] Lou Y, Zhao F, Wu Z H, et al. Germacrane-type sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* [J]. *Helv Chim Acta*, 2009, 92(8): 1665-1672.
- [15] 钮智刚, 陈豪华, 高成威, 等. 温莪术药渣化学成分的研究 [J]. 广东化工, 2014, 41(16): 22-23.
- [16] 刘红星, 陈福北, 黄初升, 等. 从姜黄及姜黄浸膏中提取的挥发油化学成分研究 [J]. 分析测试学报, 2007, 26(9): 146-148.
- [17] Xie C Y, Wei Y, Ming L, et al. Cell apoptosis induced by δ -elemene in colorectal adenocarcinoma cells via a mitochondrial-mediated pathway [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2010, 26(5): 646-652.
- [18] 王利霞, 邓志威, 黄可新, 等. 温郁金茎叶化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(7): 785-786.
- [19] 徐玉平, 钱海兵, 王祥培. 温郁金水煎剂中石油醚提取物的 GC-MS 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 139-141.
- [20] 赵秀玲. 姜黄的化学成分、药理作用及其资源开发的研究进展 [J]. 中国调味品, 2012, 37(5): 9-12.
- [21] 刘 娜, 余德顺, 代明权, 等. 蓬莪术挥发油提取技术的研究及其化学成分分析 [J]. 西南师范大学学报: 自然科学版, 2002, 27(3): 430-434.
- [22] Dang Y Y, Li X C, Zhang Q W, et al. Preparative isolation and purification of six volatile compounds from essential oil of *Curcuma wenyujin* using high performance centrifugal partition chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(11): 1658-1662.
- [23] 罗春兰, 吴爱琴. 不同品种莪术挥发油成分 GC-MS 分析 [J]. 广东药学, 2005, 15(2): 10-11.
- [24] 刘晓宇, 楼 燕, 胡 丹, 等. 温郁金挥发油的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(11): 682-684.
- [25] 陈佩东, 陆兔林. 莪术的化学成分研究 [J]. 中药材, 2006, 29(7): 675-678.
- [26] 周 欣, 李章万, 王道平, 等. 姜科姜黄属植物有效成分的研究 [J]. 分析测试学报, 2004, 23(6): 53-56.
- [27] Lou Y, Zhao F, He H, et al. Guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* and their inhibitory effects on nitric-oxide production [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(8): 737.
- [28] Gonda R, Tomoda M, Shimizu N, et al. Characterization of polysaccharides having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(2): 482-486.
- [29] 王晓华, 朱 华, 陈 旭, 等. 不同基原的郁金类药材中郁金多糖的含量测定 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(9): 5173-5174.
- [30] 何飞龙, 刘辉庭, 黄巧燕, 等. 电感耦合等离子体法测定桂郁金中的微量元素 [J]. 桂林理工大学学报, 2012, 32(2): 250-252.
- [31] 吴新新, 盛振华, 吴巧凤. 不同产地郁金中微量元素的测定及其主成分分析 [J]. 中成药, 2015, 37(2): 370-374.
- [32] Wang L Y, Zhang M, Zhan C F, et al. Alkaloid and sesquiterpenes from the root tuber of *Curcuma longa* [J]. *Acta Pharm Sin*, 2008, 43(7): 724-727.
- [33] 黄 伟. 温郁金活性成分的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [34] Ma Z J, Meng Z K, Zhang P. Chemical constituents from the radix of *Curcuma wenyujin* [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(6): 374-376.
- [35] Huang J, Wang X, Ogihara Y. Novel biphenyl ether lignans from the rhizomers of *Curcuma chuanyujin* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(8): 1228-1229.
- [36] 韩 婷, 宓鹤鸣. 姜黄的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 解放军药学学报, 2001, 17(2): 40-42.
- [37] 易进海, 陈 燕, 李伯刚, 等. 郁金化学成分的研究

- [J]. 天然产物研究与开发, 2003, 15(2): 98-100.
- [38] Xia Q, Wang X, Xu D J, *et al.* Inhibition of platelet aggregation by curdione from *Curcuma wenyujin* essential oil [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(3): 409-414.
- [39] 王秀. 莪术二酮抗血栓和抗血小板聚集作用研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012.
- [40] 庞雪芬. 姜黄素在血管紧张素 II 致大鼠心肌纤维化中的作用及机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [41] 黄宣, 吕宾, 赵敏, 等. 温郁金二萜类化合物 C 对幽门螺杆菌诱导人胃 GES-1 上皮细胞炎症的抑制作用及其对 NF- κ B 信号通道的影响 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(4): 562-567.
- [42] 孙秀燕, 郑艳萍, 刘志峰, 等. 温莪术环状含氧倍半萜类化学成分的研究 [J]. 分析测试学报, 2006, 25(6): 27-30.
- [43] Zhao C, He W, Wang Z, *et al.* Discovery and evaluation of asymmetrical monocarbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 373-382.
- [44] 汤秀红, 秦叔逵, 谢恬. 榄香烯注射液抗肿瘤作用基础研究的现状和进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(3): 266-273.
- [45] 张晔, 曲秀娟, 刘云鹏, 等. β -榄香烯对人胃癌 SGC7901/Adr 细胞 ERK 通路的活化和 GST- π 表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(13): 1394-1397.
- [46] 刘俊松. β -榄香烯对人胃癌细胞 SGC7901 作用的蛋白质组学研究 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2015, 36(6): 840-861.
- [47] 王超, 张毅, 何平. 吉马酮对人肺癌 A549 细胞系增殖、凋亡的影响 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4): 280-281.
- [48] 周勇, 张毅, 白雪, 等. 吉马酮对人肺鳞癌 LK2 细胞系增殖和凋亡的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(6): 508-510.
- [49] 金海峰, 吕宾, 陈喆, 等. 温郁金二萜类化合物 C 对人结肠癌细胞 SW620 增殖的影响 [J]. 医药导报, 2011, 30(2): 160-163.
- [50] 金海峰, 吕宾, 戴金锋, 等. 温郁金二萜类化合物 C 抗胃癌作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(2): 216-221.
- [51] 蒋浩, 宋军, 鄢良春, 等. 不同基原郁金的比较药理研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4491-4494.
- [52] 张婉嫔, 朱彤彤, 鲁育铭, 等. 郁金水煎剂对四氯化碳致急性肝损伤小鼠肝细胞 p53 和 caspase-3 表达的影响及其对肝损伤的保护作用 [J]. 吉林大学学报, 2014, 40(1): 82-86.
- [53] 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.
- [54] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [55] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [56] 熊亮, 彭成. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的基本条件研究益母草和赶黄草的 Q-Marker [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [57] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [58] 姜程曦, 张铁军, 陈常青, 等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 1-16.
- [59] Liu C X. Biopotency assays, a model with integration feature for quality control research of CMM [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(4): 255.
- [60] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, *et al.* A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [61] Guo D A. Quality marker concept inspires the quality research of traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 1-2.
- [62] 王颖. 中药郁金姜黄莪术的化学成分比较研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2014.
- [63] Phrommintikul A, Chattipakorn N. Roles of cardiac ryanodine receptor in heart failure and sudden cardiac death [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 112(2): 142-152.
- [64] Priyanka A, Anusree S S, Nisha V M, *et al.* Curcumin improves hypoxia induced dysfunctions in 3T3-L1 adipocytes by protecting mitochondria and down regulating inflammation [J]. *Biofactors*, 2014, 40(5): 513-523.
- [65] 赖昌生, 张蕙纓. 苦味中药性能及功效特点分析 [J]. 河南中医, 2015, 35(1): 166-170.
- [66] 龙小琴, 秦华珍, 黄燕琼, 等. 姜科五属中药药效与亲缘关系相关性研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3301-3304.
- [67] 安建军. 有关郁金应用的探讨 [J]. 实用医技杂志, 2010, 17(2): 170.
- [68] 马行, 库宝善, 徐英, 等. 复方郁金胶囊抗抑郁抗焦虑的作用 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(15): 56-58.
- [69] 冯学功, 张立山, 廉海红, 等. 开郁止咳颗粒治疗感冒后咳嗽临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5240-5242.
- [70] Chang Y C, Chang W C, Hung K H, *et al.* The generation of induced pluripotent stem cells for macular degeneration as a drug screening platform: Identification of curcumin as a protective agent for retinal pigment epithelial cells against oxidative stress [J]. *Frontiers Aging Neurosci*, 2014, 6: 191-202.