

四叶参化学成分和药理作用最新研究进展*

程华春¹, 王皓南^{1,2}, 刘义梅¹, 刘大会¹, 杜鸿志^{1,3**}, 肖凌^{2**}

(1. 湖北中医药大学药学院 武汉 430065; 2. 湖北省药品监督管理局国家药品监督管理局中药质量控制重点实验室 武汉 430075; 3. 中国中医科学院中药资源中心道地药材国家重点实验室培育基地 北京 100700)

摘要:四叶参是一种常见的药食两用中药,具有很高的药用价值,以其根入药,具有补虚通乳、养阴润肺、排脓解毒之功效。目前从四叶参中分离鉴定出的化学成分可分为三萜类、甾醇类、苯丙素类、生物碱类、黄酮类、挥发油类等,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗疲劳、增强免疫、改善记忆、降血压降血脂等多种药理作用。本研究通过查阅相关文献,对四叶参的化学成分进行总结,并对其药理作用进行综述,以期对四叶参的深入研究、开发和临床应用提供参考。

关键词:四叶参 化学成分 药理作用 进展

doi: 10.11842/wst.20211101002 中图分类号: R285 文献标识码: A

四叶参为桔梗科植物羊乳 *Codonopsis lanceolata* (Sieb. et Zucc.) Trautv. 的干燥根,气微、味甜、微苦^[1],具有补虚通乳、养阴润肺、排脓解毒等功效^[2]。四叶参有山海螺、羊乳、奶参、轮叶党参等诸多别名,最早以羊乳之名记载于陶弘景的《名医别录》中^[3],其云:“味甘,温,无毒。主治头眩痛,益气,长肌肉。一名地黄。三月采,立夏后母死。”四叶参是一种药食两用的中药,具有丰富的药效成分,在中国、韩国、朝鲜作为山野菜广为食用,其还有“泰山四大名药”之称。现代研究表明,四叶参含有三萜类、甾醇类、苯丙素类等多种化学成分,具有抗氧化、抗肿瘤、抗疲劳、抗炎、神经保护等药理作用,临床上被用于咳嗽、产后缺乳、糖尿病和肝病的辅助治疗等,在保健品的开发上也有一定的涉及,开发前景广阔。查阅资料发现目前对于四叶参并没有制定相应的质量标准,虽然早期已有学者对其化学成分和药理作用进行过综述,但是近年来对四叶参的现代研究又有了新的进展。为了更好地开发利用其药用价值,本研究就四叶参最新的化学成分、药理作用等方面的研究进展进行综述,为四叶参的质量标

准研制以及进一步开发研究提供科学依据。

1 化学成分

目前从四叶参化学中分离出来的化合物主要包括三萜类、甾醇类、苯丙素类、生物碱类、黄酮类、挥发油类等,同时其还含有丰富的矿质元素。

1.1 三萜类化合物

三萜类化合物类型众多且结构复杂,其基本母核由6个异戊二烯单元(C_5H_8)聚合而成,极少数种类含碳数小于30个,主要分布于陆地高等植物中,或以游离形式存在,或与糖结合成苷。目前从四叶参中分离鉴定出25种三萜类化合物,其结构类型多为齐墩果烷型的五环三萜,详见表1、图1。

1.2 甾醇类化合物

甾类化合物是一类具有环戊烷骈多氢菲结构的化合物的总称,目前从四叶参中分离出的均为植物甾醇,其基本结构 C_3 位上含有 β -羟基, C_{17} 位侧链则是由10个碳原子组成的链状烃。四叶参的甾醇类成分见

收稿日期:2021-11-01

修回日期:2022-04-28

* 湖北省科学技术厅重点研发计划项目(2020ACA007-01):湖北中药质控标准物质研制及技术平台建设-湖北省中药材标准和饮片炮制规范中中药对照药材的研制,负责人:肖凌。

** 通讯作者:杜鸿志,副教授,硕士生导师,主要研究方向:中药药效物质基础及作用机理研究;肖凌,副主任药师,主要研究方向:中药资源与质量评价。

表1 三萜类化合物

序号	化合物名称	英文名	分子式	参考文献
1	齐墩果酸	oleanolic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[4]
2	刺囊酸	echinocystic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	[4]
3	刺囊酸-β-D-吡喃葡萄糖醛酸甲酯	echinocystic acid-3-O-(6-O-methyl)-β-D-glucuronopyranoside	C ₃₇ H ₅₈ O ₁₀	[4]
4	木栓酮	friedelin	C ₃₀ H ₅₀ O	[5]
5	羊乳皂苷A	codonoside A	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₆	[6]
6	羊乳皂苷B	codonoside B	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₁	[6]
7	-	codonoposide	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₆	[7]
8	-	codonolaside	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₆	[8]
9	-	codonolaside I	C ₅₈ H ₉₂ O ₂₆	[8]
10	-	codonolaside II	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₀	[8]
11	-	codonolaside III	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₆	[8]
12	-	codonolaside IV	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₆	[9]
13	-	codonolaside V	C ₆₁ H ₉₈ O ₂₆	[10]
14	-	lancemaside A	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₆	[11]
15	-	lancemaside B	C ₆₃ H ₁₀₀ O ₃₁	[11]
16	-	lancemaside C	C ₅₈ H ₉₂ O ₂₇	[12]
17	-	lancemaside D	C ₅₃ H ₈₄ O ₂₃	[12]
18	-	lancemaside E	C ₆₃ H ₁₀₀ O ₃₁	[12]
19	-	lancemaside F	C ₆₉ H ₁₁₀ O ₃₆	[12]
20	-	lancemaside G	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₇	[12]
21	-	foetidissimoside A	C ₅₂ H ₈₂ O ₂₂	[11]
22	-	astersaponin Hb	C ₄₇ H ₇₄ O ₁₈	[11]
23	阔叶合欢萜酸	albigenic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	[13]
24	蒲公英萜酮	taraxerone	C ₃₀ H ₄₈ O	[14]
25	蒲公英萜醇	taraxerol	C ₃₀ H ₅₀ O	[14]

表2 甾醇类化合物

序号	化合物名称	英文名	分子式	参考文献
26	α-菠甾醇	α-spinasterol	C ₂₉ H ₄₈ O	[5]
27	豆甾醇	stigmasterol	C ₂₉ H ₄₈ O	[5]
28	Δ7-豆甾烯醇	delta7-Stigmastenol	C ₂₉ H ₅₀ O	[5]
29	α-菠甾醇-β-D-葡萄糖苷	α-Spinasterol-3-O-β-D-glucoside	C ₃₅ H ₅₈ O ₆	[14]
30	豆甾醇-β-D-葡萄糖苷	Stigmasterol-β-D-glucoside	C ₃₅ H ₅₈ O ₆	[14]
31	Δ7-豆甾烯醇-β-D-葡萄糖苷	delta7-Stigmastenol-3-O-β-D-glucoside	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	[14]

表2、图2。

1.3 苯丙素类化合物

苯丙素类化合物是以苯环与三碳链(C6-C3)为基本单元构成的一类化合物,这类成分既可以独立形成化合物,也可以两个、三个甚至多个单元聚合存在,四叶参中的苯丙素类成分详见表3、图3。

1.4 生物碱类化合物

生物碱是一类含氮的有机化合物,多具有显著而特殊的生物活性,在临床上起着十分重要的作用,四

叶参的生物碱类成分见表4、图4。

1.5 黄酮类化合物

王德才等^[20]采用紫外分光光度法测得四叶参中总黄酮的平均含量为0.235%,毛士龙等^[15]从四叶参中分离鉴定出鸢尾苷(47),四叶参中还含有芹菜素(48)和木犀草素^[21](49),结构信息见图5。

1.6 挥发油类

挥发油是一种成分复杂的混合物,大多具有芳香气味。尹建元等^[22]从四叶参中鉴定出47种成分,其中

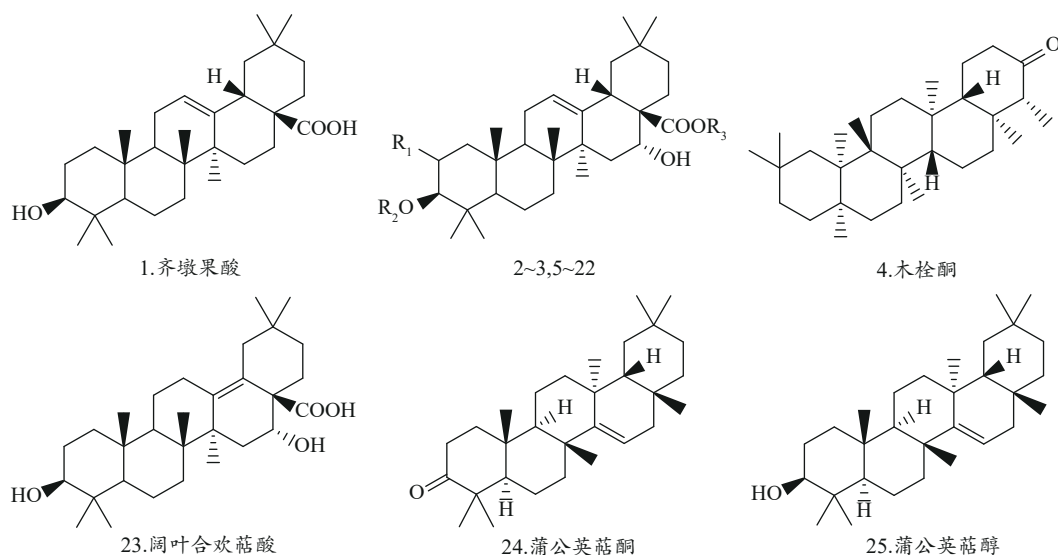


图1 三萜类化合物

注: 2: 刺囊酸: $R_1=R_2=R_3=H$; 3: 刺囊酸- β -D-吡喃葡萄糖醛酸甲酯: $R_1=H, R_2=glcA, R_3=H$ 5: 羊乳皂苷 A: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ara-; 6: 羊乳皂苷 B: $R_1=H, R_2=OH, R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glc-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ara-; 7: codonoposide: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ara-; 8: codonolaside: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ara-; 9: codonolaside I: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)-(6-O-methyl)- β -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ara-; 10: codonolaside II: $R_1=H, R_2=OH, R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ara-; 11: codonolaside III: $R_1=H, R_2=xyl(1\rightarrow3)$ -glcA, $R_3=xyl(1\rightarrow4)$ -rha(1 $\rightarrow$ 2)-[glc(1 $\rightarrow$ 4)]-ara-; 12: codonolaside IV: $R_1=H, R_2=glcA(1\rightarrow3)$ -xyl, $R_3=xyl(1\rightarrow4)$ -rha(1 $\rightarrow$ 2)-ara-; 13: codonolaside V: $R_1=H, R_2=glcA(1\rightarrow3)$ (6-O-butyl)-xyl, $R_3=xyl(1\rightarrow4)$ -rha(1 $\rightarrow$ 2)-ara-; 14: lancemaside A: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xyl(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-ara-; 15: lancemaside B: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xyl(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-glc-(1 $\rightarrow$ 3)]- α -L-ara-; 16: lancemaside C: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha(1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-glc-(1 $\rightarrow$ 3)]- α -L-ara-; 17: lancemaside D: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glcA, $R_3=\alpha$ -L-rha(1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-glc-(1 $\rightarrow$ 3)]- α -L-ara-; 18: lancemaside E: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glc-(1 $\rightarrow$ 3)-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-rha-; 19: lancemaside F: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glc-(1 $\rightarrow$ 3)-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-glc-(1 $\rightarrow$ 3)]- α -L-rha-; 20: lancemaside G: $R_1=OH, R_2=\beta$ -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-rha-; 21: foetidissimoside A: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glcA, $R_3=\beta$ -D-xyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D- α -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-rha-; 22: astersaponin Hb: $R_1=H, R_2=\beta$ -D-glcA, $R_3=\alpha$ -L-rha-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-rha-。

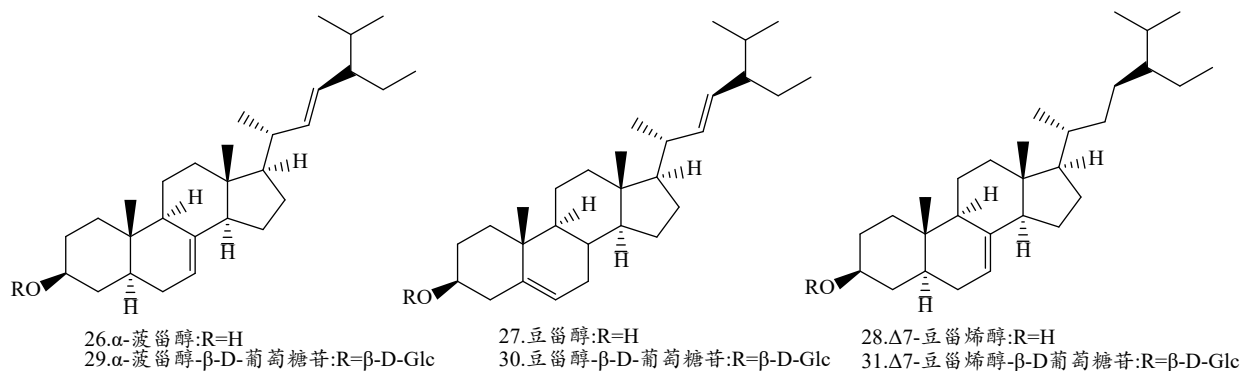


图2 甾醇类化合物

甲基硫杂丙环、苯甲醇、十四烷酸甲酯以及二十烷的含量居高。余雄英等^[23]也对四叶参中的挥发油进行了定性和定量分析,共鉴定出26个化合物,主要为脂肪

族化合物及少量的芳香族和萜类成分。高艳霞等^[24]利用超临界 CO_2 流体萃取技术提取四叶参中的挥发油并用GC-MS联用技术分离鉴定出46种成分,其中组分

表3 苯丙素类化合物

序号	化合物名称	英文名	分子式	参考文献
32	甲基丁香苷	methyl syringin	$C_{18}H_{26}O_9$	[4]
33	丁香脂素	syringarsinol	$C_{22}H_{24}O_8$	[15]
34	—	tangshenoside I	$C_{29}H_{42}O_{18}$	[11]
35	—	tangshenoside II	$C_{18}H_{26}O_9$	[11]
36	—	tangshenoside III	$C_{34}H_{46}O_{17}$	[16]
37	—	tangshenoside IV	$C_{46}H_{64}O_{26}$	[16]
38	—	tangshenoside VIII	$C_{46}H_{64}O_{26}$	[16]
39	绿原酸	chlorogenic acid	$C_{16}H_{18}O_9$	[17]
40	丁香苷	syringin	$C_{17}H_{24}O_9$	[4]

含量最高的A-菠菜甾醇占15.71%。

1.7 其他类

四叶参中的其他类成分还包括:莽草酸(50)、顺丁烯二酸^[15](51)、党参炔苷(52)、lobetyolinin(53)、(E)-2-hexenyl- α -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranoside(54)、(E)-2-hexenyl- α -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside^[11](55)、5-羟甲基-2-呋喃甲醛(56)、codonopilodiyoside A(57)、lobetylol(58)、(+)-isolariciresinol^[25](59),结构信息见图6。有研究发现,党参炔苷对黄嘌呤氧化酶(XO)

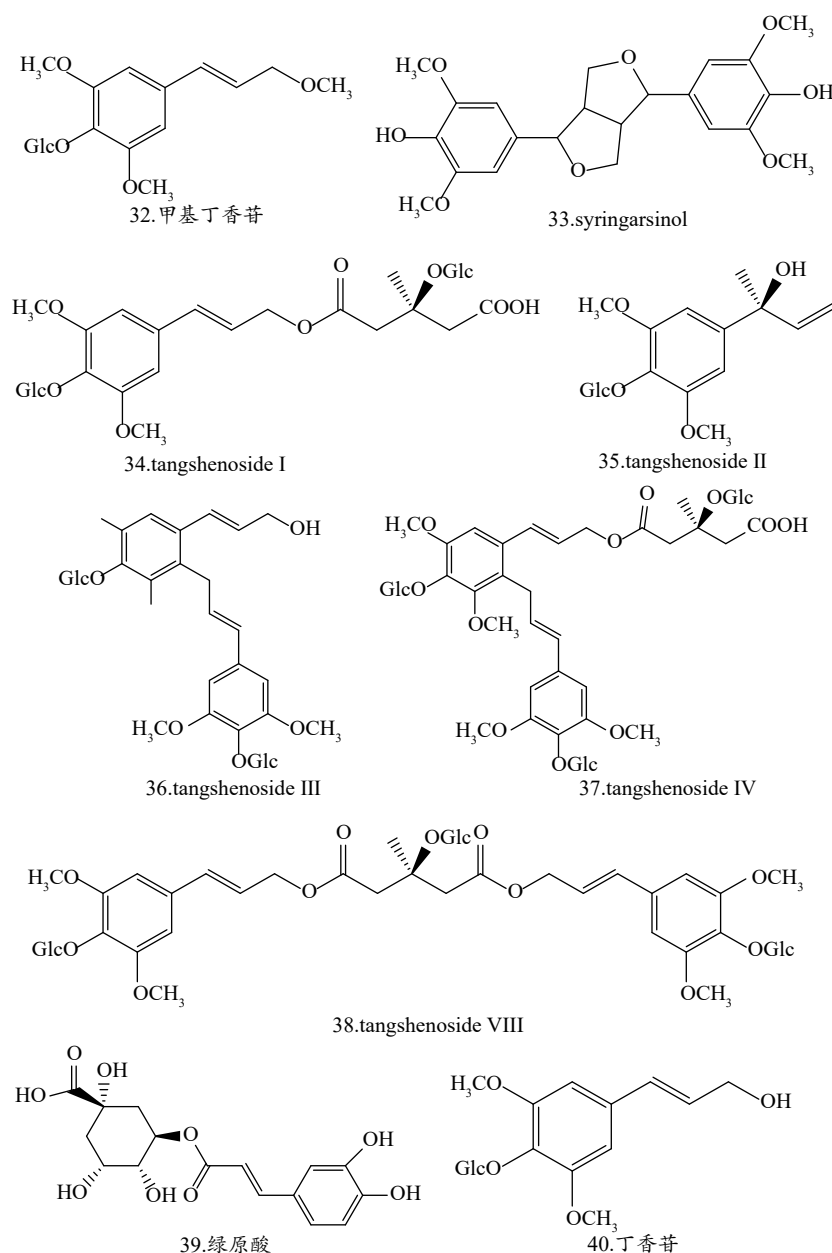


图3 苯丙素类化合物

表4 四叶参的生物碱类成分

序号	化合物名称	英文名	分子式	参考文献
41	1-甲酰基-β-咔啉	1-carbomethoxy-β-carboline	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	[18]
42	黑麦草碱	Perlolyrine	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	[18]
43	去甲氧基哈尔满	Norharman	C ₁₁ H ₈ N ₂	[18]
44	N-9-甲酰基哈尔满	N-9-Formyl harman	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	[18]
45	1,2,3,4-四氢化咔啉-3-羧酸	1,2,3,4-tetrahydro-carboline-3-carboxylic acid	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	[19]
46	色氨酸	Tryptophan	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	[12]

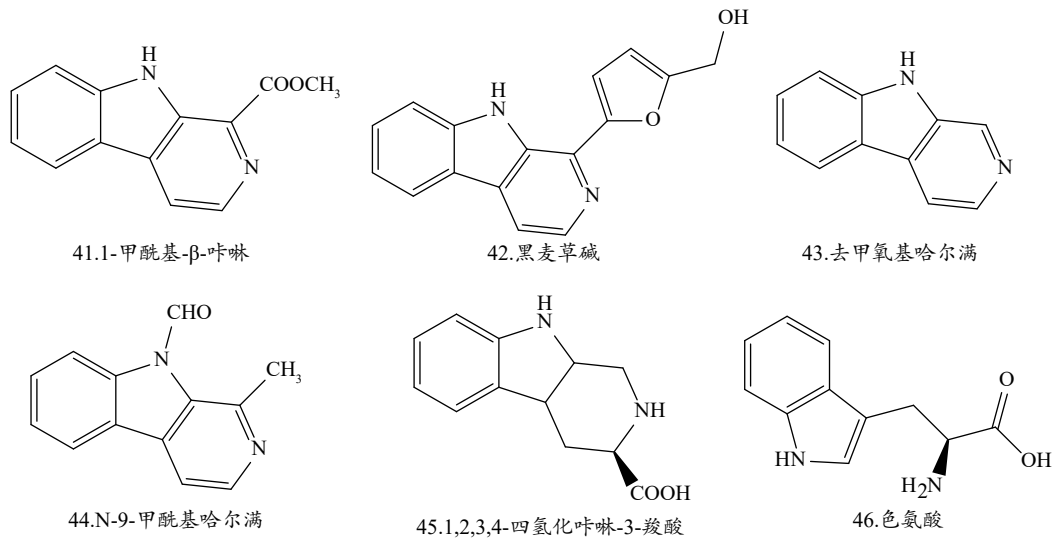


图4 生物碱类化合物

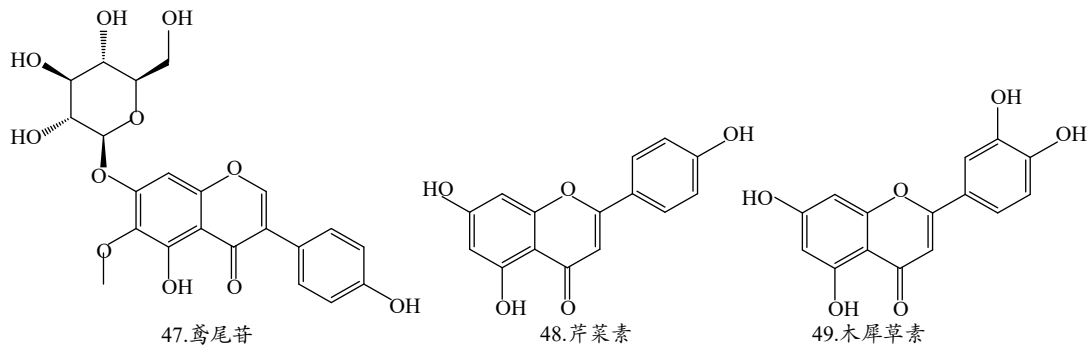


图5 黄酮类化合物

的活性有抑制作用,能够减少高尿酸血症和痛风的发生^[26],党参属另一植物党参也将党参炔苷作为质量控制的指标^[27],推断党参炔苷的含量在一定程度上可以反映四叶参药材的品质。

1.8 矿质元素

矿质元素虽然在机体中的含量不高,但是对于构成机体组织和维持机体正常生理功能却是必不可少的。刘利娥等^[28]采用原子吸收分光光度法和可见分光

光度法测得微量元素 Cu、Zn、Fe、Mn、Se 和常量元素 Ca、Mg、P 的含量,其中 Mn 的含量最高,其次是 Se,有研究表明 Se 对多种因素导致的肝损伤具有一定的保护作用^[29],四叶参的肝保护作用可能与此有关。

2 药理作用

2.1 抗氧化

四叶参的抗氧化活性可能与其含有的黄酮类和

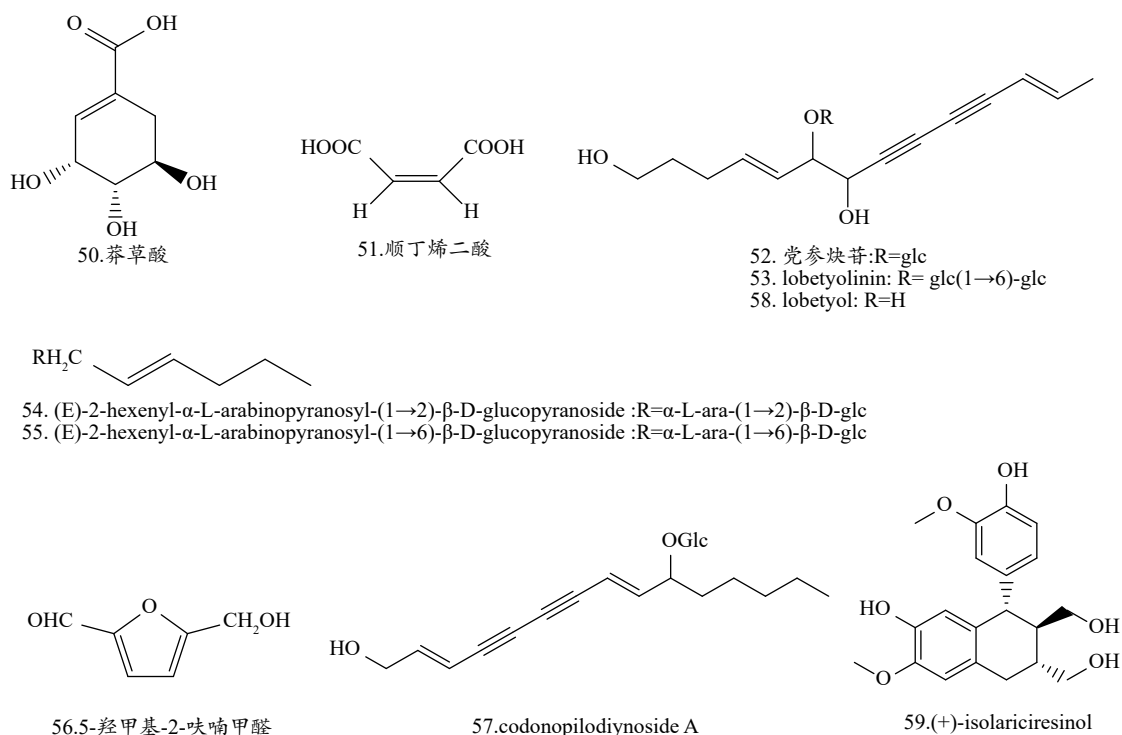


图6 其他类化合物

表5 四叶参的抗炎作用

序号	药效作用	药效物质基础	参考文献
1	抑制 NF-κB 激活来改善 TNBS 诱导的小鼠结肠炎的恶化	Lancemaside A	[43]
2	抑制 COX-2 和 iNOS 的蛋白表达,以调节促炎症介质 TNF-α、IL-1β 的产生	lancemaside A	[44]
3	抑制 TNBS 诱导的小鼠结肠炎	刺囊酸	[45]
4	改善小鼠肺部和肺泡巨噬细胞的炎症	刺囊酸	[46]
5	抑制过敏性哮喘的产生	四叶参乙醇提取物	[47]
6	抑制二甲苯诱导的小鼠耳部水肿	四叶参皂苷	[8]

酚类成分有关^[30-31]。四叶参提取物能提高小鼠体内 SOD、GSH-Px 活力及 GSH 水平,并抑制 MDA 的生成,水提物比醇提物效果更好^[32],此外,其对络氨酸酶的活性也有一定的抑制作用^[17]。四叶参多糖也有较强的抗氧化活性,能清除羟自由基(·OH)和超氧阴离子(O₂⁻),并可抑制小鼠肝匀浆脂质过氧化反应和 H₂O₂ 诱导的红细胞溶血^[33],还能清除 DPPH、ABTS+等自由基^[34],其抗氧化能力呈一定的量效关系,当四叶参多糖浓度达到 800 μg·mL⁻¹时,DPPH 自由基清除能力接近抗坏血酸^[35]。可见四叶参既能抑制体内氧化反应的发生,又能增强对自由基的清除,从多方面发挥抗氧化作用。

2.2 抗肿瘤

四叶参具有较强的抗肿瘤活性,能预防和治疗多种癌症。四叶参提取物对 HeLa、Calu-6、MCF-7 等癌

细胞系具有不同程度的细胞毒性作用^[30],还能明显抑制 H₂₂ 荷瘤小鼠肿瘤的生长,延长 H₂₂ 荷瘤小鼠的生存时间,而对免疫系统没有明显的副作用,其作用机制可能与四叶参提取物改善小鼠免疫功能、抑制 H₂₂ 移植瘤的血管生成和诱导肿瘤细胞凋亡有关^[36-37]。四叶党参总皂苷能够通过上调 Caspase8、9 蛋白表达、激活 Caspase-3 从而诱导细胞凋亡,对人肝癌 HepG-2 细胞生长产生抑制作用^[38]。四叶参提取物能够延长乌拉坦诱导的肺癌小鼠的存活时间,提高肺癌小鼠的胸腺指数、脾脏指数及腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞活性,激活小鼠体内 SOD 活性,从而预防和抑制小鼠肺癌的发生^[39]。此外,四叶参提取物对人口腔癌 HSC-2 细胞和人结肠癌细胞 HT-29 具有抑制作用,能够增加促凋亡蛋白 Bak 的表达,抑制人口腔癌细胞 HSC-2 细胞生

长^[40],可通过增加人结肠癌细胞 HT-29 细胞中 Bax/Bcl-2 比值和激活 Caspase-3 诱导细胞凋亡^[41]。从四叶参中分离出来的 lancemaside A 能够通过激活 ROS 介导的 p38 MAPK 通路抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达,显著抑制卵巢癌细胞的转移能力^[42]。

2.3 抗炎

研究表明四叶参中的 Lancemaside A、刺囊酸有良好的抗炎作用,能够抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、等多种炎症因子的产生,还可以通过调节巨噬细胞上的 LPS 与 TLR4 的结合来减少炎症的发生,四叶参的抗炎作用详见表 5。

2.4 对神经系统的作用

四叶参对神经系统的作用主要表现在对记忆功能的改善方面,它能够通过抑制乙酰胆碱酯酶活性,诱导脑源性神经营养因子和环 AMP 反应结合蛋白的表达改善东莨菪碱和淀粉样蛋白- β 处理造成的小鼠记忆功能障碍,抑制乙酰胆碱酯酶活性与多奈哌齐相当,将来极有可能应用于治疗阿尔茨海默病药物的研究中,而且经蒸制和发酵处理后,其作用效果明显增强^[48-51]。此外,四叶参提取物还具有一定的镇静、镇痛和抗惊厥作用^[52],详见表 6。

2.5 增强免疫

四叶参多糖是四叶参发挥免疫作用的重要物质基础。免疫能力下降的糖尿病大鼠经四叶参多糖给药后,其胸腺指数显著提高,脾淋巴细胞转化率增加,细胞免疫功能得到改善^[53]。四叶参多糖对由环磷酰胺和丝裂霉素引起的动物免疫功能低下也能产生一定的拮抗作用^[54-55],能提高小鼠的胸腺指数和脾脏指数,

提高血清抗绵羊红细胞(SRBC)抗体水平以及巨噬细胞的吞噬活性,还能促进淋巴细胞的增殖。四叶参粗多糖能促进脾淋巴细胞分泌 IL-2 和 IFN- γ ,与 ConA 协同增加 T 细胞的免疫活性,不同浓度的四叶参粗多糖作用于巨噬细胞(RAW264.7)后,能明显促进 RAW264.7 增殖,TNF- α 、IL-6 分泌量极显著增加^[56],说明四参粗多糖可活化并增强巨噬细胞活性从而增强非特异性免疫。综上所述,四叶参对机体特异性免疫与非特异性免疫均能产生正向调节作用,增强机体的免疫能力。

2.6 抗疲劳

研究发现四叶参多糖具有增强小鼠耐缺氧和抗疲劳能力的作用,能够降低缺氧条件下小鼠的耗氧量,延长小鼠的存活时间,小鼠负重游泳时间也明显延长^[57-58]。四叶参提取物可以提高运动训练小鼠肝糖原的储备,增强小鼠运动能力,延长小鼠力竭时间,灌服四叶参提取物同时结合运动训练能提高肝脏糖有氧代谢相关酶琥珀酸脱氢酶(SDH)和苹果酸脱氢酶(MDH)活性,加快体内三羧酸循环,保证机体能量供应,延缓疲劳的发生,提高运动能力^[59]。四叶参水提物还能促进运动性疲劳大鼠能量代谢产物 BUN(尿素氮)、BLA(内酰胺酶)、MDA(丙二醛)及时从体内排出,并提高抗氧化酶 SOD 的活性,从而缓解骨骼肌疲劳,其抗运动性疲劳的机制可能与促进大鼠骨骼肌 AMPK、PGC-1 α 蛋白的表达有关^[60]。

2.7 降血压、降血脂、抗肥胖

四叶参可以维持心血管的正常功能从而预防高血压的发生,能够降低谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平

表 6 四叶参对神经系统的作用

序号	药效作用	药效物质基础	参考文献
1	改善东莨菪碱所致的小鼠记忆和学习障碍	Lancemaside A, 刺囊酸	[48]
2	改善东莨菪碱所致的小鼠记忆损伤,减轻谷氨酸诱导的小鼠海马神经元细胞 HT22 死亡	蒸煮和发酵的四叶参 70% 乙醇提取物	[49-50]
3	改善淀粉样蛋白- β 诱导的小鼠学习记忆障碍	蒸煮和发酵的四叶参乙醇提取物	[51]
4	镇静、镇痛、抗惊厥、改善记忆功能	四叶参提取物	[52]

表 7 四叶参的降血压、降血脂、抗肥胖作用

序号	药效作用	药效物质基础	参考文献
1	维持细胞内钙离子浓度的稳态来保护血管功能,从而预防高血压	lancemaside A	[61]
2	降低大鼠收缩压,抑制血管氧化应激反应导致的高血压	lancemaside A	[62]
3	预防内皮功能障碍、炎症和血脂异常,提高高血压前期受试者预防高血压的能力	四叶参乙醇提取物	[63]
4	抑制 C57BL/6 小鼠饮食性肥胖和高脂血症的发生	四叶参水提物	[64]
5	控制与脂质合成相关的基因表达水平,从而减轻肥胖	乳酸发酵四叶参	[65]
6	降低大鼠血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、胆固醇的水平	四叶参水提物	[66]

表8 四叶参的其他作用

序号	药效作用	药效物质基础	参考文献
1	提高催乳素含量,促进乳腺细胞增殖分化	四叶参总多糖	[67]
2	提高血清催乳素水平,扩张乳腺导管,畅通泌乳通道,促进乳汁排出	四叶参水提物	[68]
3	降低大鼠血浆溶血磷脂酸和磷脂酸水平,预防血栓的形成	四叶参乙醇提取物	[69]
4	恢复TPA处理导致的细胞间隙连接通讯(GJIC)功能异常	四叶参正丁醇提取物	[70]
5	降低心肌组织炎症因子的表达水平,提高心肌组织抗氧化水平,防止心肌细胞受损	四叶参总皂苷	[71]
6	降低转氨酶水平,减轻酒精性肝损伤	蒸制四叶参甲醇提取物	[72]
7	预防肝细胞DNA氧化损伤	四叶参皂苷	[73]
8	减轻炎症反应,降低肾毒性	蒸制四叶参	[74]

的升高,减少肥胖小鼠的肝脏脂肪堆积,还能控制与脂质合成相关基因的表达水平,预防血脂的提高,对于高热量饮食导致的肥胖也有一定的抵抗作用,详见表7。

2.8 其他作用

高脂饮食会导致小鼠乳腺发育受限,最终造成产后泌乳量不足,乳汁质量下降,四叶参能提高这种肥胖大鼠的产后泌乳量,增加母乳喂养的成功率,对于溴隐亭致的产后缺乳也有一定的改善作用。四叶参还能降低大鼠脑血栓的形成,促进细胞间的信息传递,对高糖高脂饮食所致的糖尿病大鼠的心肌损伤以及急性酒精性肝损伤和顺铂引起的肾损伤也有一定的保护作用,见表8。

3 结语

随着中医药的发展进步,学者们越来越注重对中药价值的研究。本文通过整理并分析有关四叶参植物的相关文献,对其化学成分以及药理作用进行了归纳阐述,目前学者们对其的研究多集中在成熟的地下部分,而忽视了其地上部分的利用价值,在未来的研究中,可以对其分部位、分采收期进行比较,为合理利

用药用资源提供依据。通过对四叶参原料进行不同的前处理,如蒸熟、发酵等,可使四叶参的作用效果增强,在这过程中,是因为产生了新的化合物起到协同增效的作用或者是不同的前处理方式提高了有效成分的提取率,有待我们进一步探索。四叶参具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、神经保护,增强免疫等多种生物活性,但针对其药理作用的研究大多基于其水提物、醇提物、粗多糖等成分上,对单体化合物提取分离及其生物活性的研究还有所欠缺,如四叶参具有较好的抗肿瘤作用,虽已有研究表明从中分离出来的 lancemaside A 具有一定活性,但更多的研究主要集中在提取物上,若能明确活性单体成分及其药理作用机制,对于临床抗肿瘤药物的研发将会有很大的帮助。此外,目前针对四叶参化学成分的研究集中在挥发油类及皂苷类成分,对可能存在抗氧化、抗炎活性的黄酮类和生物碱成分的研究报道相对较少,一直以来,四叶参作为民间用药使用较多,尽管对四叶参的研究取得了一定的进展,但是对其质量标准的研究尚有不足,因此,将其化学成分与药理作用研究相结合,寻找一种稳定的活性成分,作为四叶参质量控制的指标性成分,也是今后的研究方向之一。

参考文献

1 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部). 北京: 人民卫生出版社, 1977:159.

2 李经纬, 邓铁涛. 中医大辞典. 北京: 人民卫生出版社, 1995:109.

3 梁·陶弘景. 名医别录. 北京: 人民卫生出版社, 1986:162.

4 梁志敏, 林喆, 原忠. 轮叶党参化学成分研究. 中国中药杂志, 2007, 32(13):1363-1364.

5 王文永, 赵仕丞, 刘东新. 山海螺化学成分研究. 中药材, 2011, 34(4):553-555.

6 冯佩佩, 李忠祥, 原忠. 党参属药用植物化学成分和药理研究进展.

沈阳药科大学学报, 2012, 29(4):307-311.

7 Lee K T, Choi J, Jung W T, et al. Structure of a new echinocystic acid bisdesmoside isolated from *Codonopsis lanceolata* roots and the cytotoxic activity of prosapogenins. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(15): 4190-4193.

8 Xu L P, Wang H, Yuan Z. Triterpenoid saponins with anti-inflammatory activity from *Codonopsis lanceolata*. *Planta Med*, 2008, 74(11):1412-1415.

9 Zhong Y, Liang Z M. A new triterpenoid saponin from *Codonopsis*

[Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology] 4185

- lanceolata*. *hin Chem Lett*, 2006, 17(11):1460–1462.
- 10 Zhang L P, Ma Y P, Yuan Z. A new triterpenoid saponin from the roots of *Codonopsis lanceolata*. *Asian J Tradit Med*, 2009, 4(5):210–213.
 - 11 Xia Y Y, Liu F, Feng F, *et al.* Characterization, quantitation and similarity evaluation of *Codonopsis lanceolata* from different regions in China by HPLC–Q–TQF–MS and chemometrics. *J Food Compos Anal*, 2017, 62:134–142.
 - 12 Ushijima M, Komoto N, Sugizono Y, *et al.* Triterpene glycosides from the roots of *Codonopsis lanceolata*. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(3):308–314.
 - 13 Han B H, Kang S S, Woo W S. Triterpenoids from *Codonopsis lanceolata*. *Soul Taehakkyo Saengyak Yonguso Opjukjio*, 1976, 15:79–82.
 - 14 任启生, 余雄英, 宋新荣, 等. 山海螺化学成分研究. *中草药*, 2005, 36(12):1773–1775.
 - 15 毛士龙, 桑圣民, 劳爱娜, 等. 山海螺的化学成分研究. *天然产物研究与开发*, 2000, 12(1):1–3.
 - 16 Ren J, Lin Z, Yuan Z. Tangshenosides from *Codonopsis lanceolata* roots. *Phytochem Lett*, 2013, 6(4):567–569.
 - 17 Kim J Y, Hwang I, Lee M K, *et al.* Antioxidant activity and tyrosinase inhibitory activities of *Codonopsis lanceolata* extract and solvent fraction. *Korean J Food Nutri*, 2019, 32:611–619.
 - 18 Chang Y K, Kim S Y, Han B H. Chemical studies on the alkaloidal constituents of *Codonopsis lanceolata*. *Yakhak Hoeji*, 1986, 30(1):1–7.
 - 19 Yoo H H, Baek S H, Park Y K, *et al.* Quality control of dried roots of *Codonopsis lanceolata*. *Korean J Pharm*, 2002, 33(2):85–87.
 - 20 王德才, 冯蕾, 吴从平. 泰山四叶参中总黄酮和多糖的含量测定. *医学研究杂志*, 2009, 38(3):86–87.
 - 21 邓立东, 蒋学华, 徐勤, 等. 四叶参的研究进展. *中国药房*, 2006, 17(23):1824–1825.
 - 22 尹建元, 李静, 杨宗辉, 等. 四叶参挥发油的GC–MS分析. *吉林中医药*, 1999, 19(3):52.
 - 23 余雄英, 任启生, 宋新荣. 山海螺挥发油的GC–MS分析. *中国中药杂志*, 2003, 28(5):467–468.
 - 24 高艳霞, 苏延友, 贾凤娟, 等. 超临界CO₂流体萃取及GC–MS联用技术优化提取和分析四叶参挥发油成分. *中国新药杂志*, 2015, 24(14):1665–1669.
 - 25 马秉智, 王景雁, 赫军, 等. 山海螺的化学成分初步研究. *中日友好医院学报*, 2017, 31(5):318.
 - 26 Yoon I S, Cho S S. Effects of lobetyolin on xanthine oxidase activity *in vitro* and *in vivo*: Weak and mixed inhibition. *Nat Prod Res*, 2021, 35(10):1667–1670.
 - 27 国家药典委员会. 中华人民共和国药典—一部2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:293–294.
 - 28 刘利娥, 徐卫河, 于斐, 等. 大别山野生四叶参营养成分分析. *河南工业大学学报(自然科学版)*, 2007, 28(4):60–62.
 - 29 张琳, 堵雅芳, 陈玉中, 等. 硒与肝损伤的研究进展. *现代预防医学*, 2020, 47(22):4218–4220.
 - 30 Boo H O, Park J H, Kim H H, *et al.* Cytotoxic effect on human cancer cells and antioxidant activity of extracts of *Codonopsis lanceolata* root using different solvent fractions. *J Crop Scie Biotechnol*, 2018, 21(5):507–514.
 - 31 Boo H O, Park J H, Kim H H, *et al.* Effect of extraction solvent on *in vitro* anti-inflammatory, antioxidant activity, total phenol and flavonoid contents in *Codonopsis lanceolata*. *J Crop Scie Biotechnol*, 2021, 24(2):127–136.
 - 32 王德才, 李同德, 徐晓燕, 等. 泰山四叶参提取物对小鼠抗氧化能力的影响. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(1):37–38.
 - 33 王德才, 高丽君, 高艳霞. 泰山四叶参多糖体外抗氧化活性的研究. *中国生化药物杂志*, 2008, 28(2):104–106.
 - 34 张梁, 杨学秋, 刘秀杰, 等. 超声波提取轮叶党参多糖工艺优化及抗氧化活性. *北华大学学报(自然科学版)*, 2018, 19(3):312–318.
 - 35 张翠, 卫成峰. 泰山四叶参多糖的提取、含量测定及抗氧化活性研究. *泰山学院学报*, 2010, 32(3):114–118.
 - 36 褚慧楠, 韩春姬, 依婷婷, 等. 发酵轮叶党参乙醇提取物对荷瘤小鼠瘤体生长及机体免疫功能的影响. *延边大学医学学报*, 2012, 35(1):19–21.
 - 37 Li W, Xu Q, He Y F, *et al.* Anti-tumor effect of steamed *Codonopsis lanceolata* in H22 tumor-bearing mice and its possible mechanism. *Nutrients*, 2015, 7(10):8294–8307.
 - 38 俞星, 李林, 韩春姬, 等. 轮叶党参总皂苷对HepG-2细胞凋亡的作用. *吉林大学学报(医学版)*, 2011, 37(6):1090–1093.
 - 39 张翠, 贾法玲. 泰山四叶参对小鼠肺癌的作用及机制初探. *泰山学院学报*, 2011, 33(3):98–101.
 - 40 Shin J A, Kim J S, Hong I S, *et al.* Bak is a key molecule in apoptosis induced by methanol extracts of *Codonopsis lanceolata* and *Tricholoma matsutake* in HSC-2 human oral cancer cells. *Oncol Lett*, 2012, 4(6):1379–1383.
 - 41 Wang L, Xu M L, Hu J H, *et al.* *Codonopsis lanceolata* extract induces G0/G1 arrest and apoptosis in human colon tumor HT-29 cells—involved of ROS generation and polyamine depletion. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(1):149–154.
 - 42 Ahn J H, Jang D S, Choi J H. Lancemaside A isolated from the root of *Codonopsis lanceolata* inhibits ovarian cancer cell invasion via the reactive oxygen species (ROS)-mediated p38 pathway. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4):1021–1034.
 - 43 Joh E H, Lee I A, Han S J, *et al.* Lancemaside A ameliorates colitis by inhibiting NF- κ B activation in TNBS-induced colitis mice. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(5):545–551.
 - 44 Joh E H, Kim D H. Lancemaside A inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by targeting LPS/TLR4 complex. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 111(4):865–871.
 - 45 Hyam S R, Jang S E, Jeong J J, *et al.* Echinocystic acid, a metabolite of lancemaside A, inhibits TNBS-induced colitis in mice. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(2):433–441.
 - 46 Joh E H, Gu W, Kim D H. Echinocystic acid ameliorates lung inflammation in mice and alveolar macrophages by inhibiting the binding of LPS to TLR4 in NF- κ B and MAPK pathways. *Biochem*

- Pharmacol*, 2012, 84(3):331–340.
- 47 Seo Y S, Kim H S, Lee A Y, *et al.* *Codonopsis lanceolata* attenuates allergic lung inflammation by inhibiting Th2 cell activation and augmenting mitochondrial ROS dismutase (SOD2) expression. *Sci Rep*, 2019, 9:2312.
 - 48 Jung I H, Jang S E, Joh E H, *et al.* Lancemaside A isolated from *Codonopsis lanceolata* and its metabolite echinocystic acid ameliorate scopolamine-induced memory and learning deficits in mice. *Phytomedicine*, 2012, 20(1):84–88.
 - 49 Weon J B, Yun B R, Lee J, *et al.* The ameliorating effect of steamed and fermented *Codonopsis lanceolata* on scopolamine-induced memory impairment in mice. *Evid-Based Compl Alt*, 2013, 2013:464576.
 - 50 Weon J B, Yun B R, Lee J, *et al.* Cognitive-enhancing effect of steamed and fermented *Codonopsis lanceolata*: A behavioral and biochemical study. *Evid-Based Compl Alt*, 2014, 2014:319436.
 - 51 Weon J B, Eom M R, Jung Y S, *et al.* Steamed and fermented ethanolic extract from *Codonopsis lanceolata* attenuates amyloid- β -induced memory impairment in mice. *Evid-Based Compl Alt*, 2016, 2016:1473801.
 - 52 徐惠波, 孙晓波, 周重楚, 等. 轮叶党参提取物对中枢神经系统的影响. 特产研究, 1991, 13(1):49–51.
 - 53 张峰, 高永峰, 张继国. 四叶参多糖对糖尿病大鼠血糖及免疫功能的影响. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2):184–186.
 - 54 王德才, 邱玉玉, 张显忠, 等. 泰山四叶参多糖对幼年小鼠和免疫抑制小鼠的免疫调节作用. 时珍国医国药, 2009, 20(11):2886–2888.
 - 55 张兆强, 韩春姬, 李莲姬, 陈廷. 轮叶党参醇提取物对淋巴细胞增殖的影响. 中国公共卫生, 2005, 21(4):467.
 - 56 张妍, 林昌岫, 邵玉健, 等. 轮叶党参粗多糖对体外培养小鼠脾淋巴细胞及 RAW 264.7 细胞的免疫活性. 食品工业科技, 2018, 39(12):311–315.
 - 57 赵燕燕, 苏美英, 王莉, 等. 泰山四叶参精制多糖对小鼠耐缺氧及抗疲劳能力的影响. 中国医院药学杂志, 2011, 31(8):679–680.
 - 58 张志远, 王悦, 宋歌, 等. 泰山四叶参多糖保健颗粒剂的制备及抗疲劳功效评价. 泰山医学院学报, 2019, 40(7):530–532.
 - 59 位华伟. 泰山四叶参提取物对运动小鼠肝脏糖代谢影响的研究. 曲阜: 曲阜师范大学硕士学位论文, 2011:6–10.
 - 60 王小飞. 四叶参水提物对运动性疲劳大鼠骨骼肌 AMPK/PGC-1 α 通路表达的影响. 恩施: 湖北民族学院硕士学位论文, 2018:19–30.
 - 61 Kim M K, Han A Y, Shin Y K, *et al.* *Codonopsis lanceolata* contributes to Ca²⁺ homeostasis by mediating SOCE and PLC/IP₃ pathways in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Planta Med*, 2020, 86(18):1345–1352.
 - 62 Shin Y K, Han A Y, Hsieh Y S, *et al.* Lancemaside A from *Codonopsis lanceolata* prevents hypertension by inhibiting NADPH oxidase 2-mediated MAPK signalling and improving NO bioavailability in rats. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(9):1458–1468.
 - 63 Shin Y K, Hsieh Y S, Han A Y, *et al.* Beneficial effects of *Codonopsis lanceolata* extract on systolic blood pressure levels in prehypertensive adults: A double-blind, randomized controlled trial. *Phytother Res*, 2020, 34(2):340–348.
 - 64 Lee J S, Kim K J, Kim Y H, *et al.* *Codonopsis lanceolata* extract prevents diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Nutrients*, 2014, 6(11):4663–4677.
 - 65 Choi W Y, Kim J S, Park S J, *et al.* Microarray-based gene expression profiling to elucidate effectiveness of fermented *Codonopsis lanceolata* in mice. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):5907–5915.
 - 66 Choi H K, Won E K, Jang Y P, *et al.* Antiobesity effect of *Codonopsis lanceolata* in high-calorie/high-fat-diet-induced obese rats. *Evid-Based Compl Alt*, 2013, 2013:210297.
 - 67 龙森. 四叶参总多糖干预高脂饮食诱导小鼠产后缺乳的调控机制. 合肥: 合肥工业大学硕士学位论文, 2019:25–51.
 - 68 钱学艳, 彭晓娉, 周三, 等. 不同产地四叶参对产后缺乳大鼠的催乳作用研究. 食品与药品, 2015, 17(5):309–313.
 - 69 吕立勋, 韩刚, 董月, 等. 轮叶党参提取物对脑血栓栓塞大鼠溶血磷脂酸和磷脂酸水平的影响. 中国老年学杂志, 2010, 30(14):2015–2016.
 - 70 俞星, 郑春姬, 李美子, 等. 发酵轮叶党参正丁醇萃取物对细胞间隙连接通讯的影响. 延边大学医学学报, 2014, 37(4):257–259.
 - 71 张艳英, 王晓刚, 支晓慧. 轮叶党参总皂苷对糖尿病大鼠心肌组织 MDA、TNF- α 、sICAM-1 及 sVCAM-1 表达的影响. 中国现代医药杂志, 2021, 23(7):19–21.
 - 72 王梓, 徐硕, 李新殿, 等. 蒸制轮叶党参对乙醇暴露致小鼠急性肝损伤的保护作用. 上海中医药杂志, 2017, 51(3):88–91.
 - 73 俞星, 郑春姬, 韩春姬, 等. 发酵轮叶党参皂苷对二乙基亚硝胺致小鼠肝细胞 DNA 氧化损伤的保护作用机制. 食品科学, 2013, 34(17):268–272.
 - 74 徐硕, 高鸽, 李伟, 等. 蒸制轮叶党参对顺铂致小鼠肾损伤的保护作用及机制. 毒理学杂志, 2016, 30(4):260–264.

Latest Research Progress of Chemical Constituents and Pharmacological Activities of *Codonopsis Lanceolata*

Cheng Huachun¹, Wang Haonan^{1,2}, Liu Yimei¹, Liu Dahui¹, Du Hongzhi^{1,3}, Xiao Ling²

(1. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 2. Key Laboratory of Quality Control of Traditional Chinese Medicine, National Medical Products Administration, Hubei Institute for Drug

Control, Wuhan 430075, China ; 3. State Key Laboratory of Dao-di Herbs Breeding Base, National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

Abstract: *Codonopsis lanceolata* is a common traditional Chinese medicine with both medicinal and food uses, and has high medicinal value. Using its root as medicine, it has the effects of tonifying deficiency and invigorating milk, nourishing Yin and moistening lung, discharging pus and detoxification. Now, the chemical constituents identified from *Codonopsis lanceolata* can be divided into triterpenoids, sterols, phenylpropanoids, alkaloids, flavonoids, volatile oil, etc. It has a variety of pharmacological effects such as anti-oxidation, anti-tumor, anti-inflammation, anti-fatigue, enhancing immunity, improving memory, lowering blood pressure and blood lipid, etc. In this study, the chemical constituents and pharmacological effects of *Codonopsis lanceolata* were summarized by referring to relevant literatures, in order to provide reference for the further research, development and clinical application of *Codonopsis lanceolata*.

Keywords: *Codonopsis lanceolata*, Chemical constituents, Pharmacological action, Progress

(责任编辑: 李青, 审稿人: 王瑀、张志华)