

黑姜的化学成分、药理作用及毒理学研究进展

王佳佳^{1,2}, 胡继敏³, 陈娟^{1*}, 夏念和^{1,4*}

(1. 中国科学院华南植物园, 中国科学院植物资源保护与可持续利用重点实验室/广东省数字植物园重点实验室, 广州 510650; 2. 仲恺农业工程学院园艺园林学院, 广州 510225; 3. 农药国家工程研究中心, 南开大学化学学院, 天津 300071; 4. 中国科学院核心植物园保护生物学中心)

摘要: 黑姜(*Kaempferia parviflora*)是东南亚地区广泛栽培的民间药用植物, 被用于制造食品、化妆品和医药品。黑姜在我国西双版纳傣族自治州亦有较长的民间药用栽培历史。根茎是黑姜重要的药用部位, 主要含有黄酮类物质。许多药理作用研究表明黑姜具有抗肿瘤、增强男性能力、抗炎、抗氧化、抗真菌、抗病毒、神经保护、血管舒张和心脏保护活性、经皮促渗等作用。对黑姜的化学成分、药理作用及毒理学研究进行综述, 以期为进一步深入研究和开发利用黑姜资源提供帮助。

关键词: 黑姜; 化学成分; 药理作用; 毒理学

doi: 10.11926/jtsb.4186

Research Progress on Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Toxicology of *Kaempferia parviflora*

WANG Jia-jia^{1,2}, HU Ji-min³, CHEN Juan^{1*}, XIA Nian-he^{1,4*}

(1. Key Laboratory of Plant Resources Conservation and Sustainable Utilization/Guangdong Provincial Key Laboratory of Digital Botanical Garden, South China Botanical Garden, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650, China; 2. College of Horticulture and Landscape Architecture, Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510225, China; 3. National Pesticide Engineering Research Center, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China; 4. Center of Conservation Biology, Core Botanical Gardens, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650, China)

Abstract: *Kaempferia parviflora* is widely cultivated in Southeast Asia as food, cosmetics and medicine. It has also been cultivated as a medicinal plant for a long time in Xishuangbanna Dai Autonomous Prefecture, China. Rhizome is an important medicinal part of *K. parviflora*, mainly containing flavonoids. Pharmacological studies showed that black ginger had anti-cancer, aphrodisiac, anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-fungal, anti-viral, neuroprotective, vascular relaxant and cardioprotective, and transdermal permeable activities, etc. The advances in chemical constituents, pharmacological activities and toxicology of black ginger were reviewed, which would provide help for further research, development and utilization of *K. parviflora* resource.

Key words: Black ginger; Chemical constituent; Pharmacological activity; Toxicology

黑姜是姜科(Zingiberaceae)山柰属(*Kaempferia*)多年生草本植物, 最早记录于缅甸^[1]。1827年 Wallich 首次在缅甸的 Ataran River 采集到黑姜的标本, 并命名为 *K. parviflora*, 直到 1890 年 Baker^[11]才将该

名称合格发表。现今该种在泰国^[2]、老挝^[3]、孟加拉国^[4]、印度^[5]、柬埔寨^[6]、越南^[7]、中国^[8-9]等地都有分布或栽培的记录。中国栽培的黑姜来源于缅甸^[8], 又被称为红缘土田七^[8]、黑心姜^[8]或小花山柰^[9]。

收稿日期: 2019-12-18 接受日期: 2020-03-22

基金项目: 广东省自然科学基金项目(2018A0303130237); 中国科学院战略生物资源计划项目(KFJ-BRP-017-19); 国家自然科学基金项目(31200161, 31170185); 中国科学院中非联合研究中心项目(SAJC201614)资助

This work was supported by the Natural Science Foundation in Guangdong (Grant No. 2018A0303130237), the Planning Projects for Strategic Biological Resources, Chinese Academy of Sciences (Grant No. KFJ-BRP-017-19), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 31200161, 31170185), and the Projects for Sino-Africa Joint Research Center, Chinese Academy of Sciences (Grant No. SAJC201614).

作者简介: 王佳佳(1994~), 女, 在读硕士研究生。E-mail: 1334623420@qq.com

* 通信作者 Corresponding author. E-mail: nhxia@scib.ac.cn, chenjuan101@scib.ac.cn

黑姜在东南亚地区广泛种植。在泰国,黑姜被称为“Krachaidum”,也被称为“Thai ginseng 泰国人参”,民间用其作药物长达几个世纪^[10-11],现已成为该国收入冠军的草药之一,主要用于治疗过敏、胃肠道疾病和抗菌,其根茎的酒精浸泡液是治疗阳痿的滋补饮品^[12]。Yenjai 等^[13]较早报道黑姜根茎含有多种黄酮类物质,这些化合物具有抗疟原虫和抗真菌的活性。此后,黑姜的多种药理作用逐渐受到关注,如抗肿瘤^[14-15]、抗炎^[16]、抗氧化^[17]、血管扩张和心血管保护^[18-21]、抗骨关节炎^[3]作用等。另外黑姜用于增强男性性能力,近年受到较大关注^[22-28],市场上出现许多利用黑姜制成的相关功能产品。

虽然黑姜在东南亚地区被广泛种植^[3],被用于制造食品、化妆品和医药品^[29],但国内鲜有黑姜应用的报道。因此,本文就近年来黑姜化学成分、药理作用、毒理学研究等方面进行综述,旨在为该植物资源的进一步开发利用提供科学依据。

1 化学成分

1.1 黄酮类化合物

黑姜根茎中含有丰富的黄酮类化合物,目前报道的有 32 种(表 1),主要活性物质是 5,7-二甲氧基黄酮及多甲氧基黄酮(PMFs)^[30]。黑姜根茎的黄酮类化合物含量因测量方法不同而有所不同,不同产地亦存在差异^[30]。Sutthanut 等^[31]建立了测定黑姜黄酮类化合物含量的气相色谱法;同时对泰国不同产地黑姜黄酮类化合物的含量进行了分析,结果表明,不同产地的含量差异较大,最低为 23.86 mg/g,最高为 60.98 mg/g。此外,黑姜根茎提取物作为保健食品,其 5,7-二甲氧基黄酮的标准化含量应不低于 2.5%,总 PMFs 含量不低于 10%^[10,30]。

1.2 其他化合物

除黄酮类化合物外,从黑姜根茎中还分离得到多种其他化合物,包括糖苷、酚苷、甘油、酯、蒽醌、甾醇等(表 2),其中糖苷含量为 0.016 83%^[35],酚苷约为 0.004 8%^[38]。其中糖苷分析报道的有 3 个,酚苷 6 个(图 1),甘油有 3 个,其他还有 1-*O*- β -吡喃葡萄糖基-8Z-2-(2'-羟基二十四碳酰氨基)-8-十八烷-1,3,4-三醇、 β -谷甾醇肉豆蔻酸酯、9Z,12Z-亚油酸甲酯、(1*E*,6*E*)-1,7-二苯基-1,6-庚二烯-3,5-二酮、腺苷、L-苯丙氨酸、2-甲氧基蒽醌、2-羟基-9,10-蒽醌、 β -

谷甾醇和胡萝卜苷等化合物。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用

黑姜历来被用作治疗各种疾病包括癌症^[10]。早期有研究报道黑姜提取物对不同白血病细胞^[39]和癌细胞具有细胞毒性^[14-15],但其分子作用机制仍不清楚^[15]。黑姜乙醇提取物对人宫颈癌细胞(HeLa)的细胞活力、细胞迁移、细胞侵袭、细胞凋亡、细胞成活和生长相关的信号通路有抑制作用,揭示其抗肿瘤活性^[14-15]。Bhardwaj 等^[40]用超临界二氧化碳流体萃取黑姜根茎得到的 5-羟基-7-甲氧基黄酮可通过活性氧(ROS)调节线粒体介导的细胞凋亡信号通路在人结肠癌 HCT-116 细胞中的表达来诱导细胞凋亡,表明黑姜可用于结肠癌的靶向治疗。Wong-srikaew 等^[41]报道黑姜根茎的超临界二氧化碳萃取物比乙醇提取物对人宫颈癌细胞和腺癌细胞显示出更强的抗增殖作用,通过主成分分析认为 5,7-二甲氧基黄酮是有效的抗癌成分。Hossain 等^[42]用超临界二氧化碳萃取法分析黑姜根茎化合物,结果表明其根茎含有的 3,5,7,4'-四甲氧基黄酮、5,7,4'-三甲氧基黄酮和 5-羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮可通过细胞凋亡途径诱导人结肠癌 HCT-15 细胞死亡,其或可用作新型抗癌药物。Paramee 等^[43]对卵巢癌细胞株 SKOV3 的研究表明,黑姜提取物处理的细胞表现出 DNA 片段化和畸形,蛋白激酶 B (AKT)和细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 的磷酸化减少,其可能通过 PI3K/AKT 和 MAPK 信号转导途径诱导细胞凋亡来表现抗肿瘤活性。

2.2 增强男性性能力

黑姜长期以来用于增强男性性能力^[22,27-28]。Sudwan 等^[23]报道口服 240 mg/kg 黑姜提取物可以在前 10 min 内缩短小鼠求偶行为时间。Chaturapanich 等^[24]报道黑姜己烷和水提取物对男性性行为无任何影响,而乙醇提取物可以显著增加睾丸血流量起到催情效果。Temkitthawon 等^[25]报道黑姜根茎的乙醇提取物中有较高含量抑制 PDE5 和 PDE6 的活性成分,可被用来治疗男性勃起功能障碍,这为黑姜增强男性能力提供了更有利的证据。Wannanon 等^[26]研究表明,虽然黑姜提取物对老年健康男性的性激素水平没有显著影响,但对阴茎勃起长度和性

表1 黑姜根茎中的黄酮类化合物

Table 1 Flavonoids in rhizomes of *Kaempferia parviflora*

序号 No.	化合物 Chemical constituent	参考文献 Reference
1	3,5,7-三甲氧基黄酮 3,5,7-Trimethoxyflavone	[12-13,16-17,31-34]
2	5-羟基-7-甲氧基黄酮 5-Hydroxy-7-methoxyflavone	[13,16-17,30-31,34]
3	5-羟基-3,7-二甲氧基黄酮 5-Hydroxy-3,7-dimethoxyflavone	[12-13,16-17,30-34]
4	5-羟基-3,7,4'-三甲氧基黄酮 5-Hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone	[12-13,16-17,30-32]
5	5-羟基-7,4'-二甲氧基黄酮 5-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone	[12-13,16-17,31-32]
6	5-羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮 5-Hydroxy-3,7,3',4'-tetramethoxyflavone	[12-13,16-17,30-32,34]
7	5,7,4'-三甲氧基黄酮 5,7,4'-Trimethoxyflavone	[10,12-13,30-32,34]
8	3,5,7,4'-四甲氧基黄酮 3,5,7,4'-Tetramethoxyflavone	[12-13,16-17,30-32,34]
9	5,7,3',4'-四甲氧基黄酮 5,7,3',4'-Tetramethoxyflavone	[13,31-34]
10	5,7-二甲氧基黄酮 5,7-Dimethoxyflavone	[10,12,30-34]
11	3,5,7,3',4'-五甲氧基黄酮 3,5,7,3',4'-Pentamethoxyflavone	[12,30-32,34]
12	5-羟基-7,3',4'-三甲氧基黄酮 5-Hydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone	[12,32,35]
13	5,4'-二羟基-7-甲氧基黄酮 5,4'-Dihydroxy-7-methoxyflavone	[35]
14	5,3'-二羟基-3,7,4'-三甲氧基黄酮 5,3'-Dihydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone	[12,32,35]
15	(2S)-5-羟基-7-甲氧基黄酮 (2S)-5-Hydroxy-7-methoxyflavanone	[32]
16	(2S)-5,7-二甲氧基黄酮 (2S)-5,7-Dimethoxyflavanone	[32]
17	(E)-2'-羟基-4',6'-二甲氧基查耳酮 (E)-2'-Hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone	[32]
18	4'-羟基-5,7-二甲氧基黄酮 4'-Hydroxy-5,7-dimethoxyflavone	[17,32,36]
19	4',5'-二羟基-3,7,4'-三甲氧基黄酮 4',5'-Dihydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone	[17]
20	杨茅黄素 Techtochrysin	[12]
21	7,4'-二甲基芹菜素 7,4'-Dimethylapigenin	[33]
22	三甲基芹菜素 Trimethylapigenin	[33]
23	3,7,4'-三甲基山柰酚 3,7,4'-Trimethylkaempferol	[33]
24	四甲基山柰酚 Tetramethylkaempferol	[33]
25	缙木素 Ayanin	[33]
26	五甲基槲皮素 Pentamethylquercetin	[33]
27	槲柳素-3-O-葡萄糖苷 Tamarixetin 3-O-rutinoside	[35]
28	丁香亭-3-O-芸香糖苷 Syringetin 3-O-rutinoside	[35]
29	(2R,3R)-(-)-香橙素三甲基醚 (2R,3R)-(-)-Aromadendrin trimethyl ether	[35]
30	椴树素 Tilianine	[35]
31	3,5-二羟基-7,3',4'-三甲氧基黄酮 3,5-Dihydroxy-7,3',4'-trimethoxyflavone	[36]
32	6-羟基-7,4'-二甲氧基黄酮 6-Hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone	[37]

欲刺激反应潜伏期表现出显著变化,认为黑姜可用于治疗老年男性勃起功能障碍。Lert-Amornpat 等^[22]报道黑姜粉末悬浮液对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠体重、血糖及食物的摄入虽无显著影响,但其性行为 and 血清睾酮水平显著恢复,说明黑姜具有改善糖尿病大鼠精子密度、睾酮水平和性功能的作用。这些都为黑姜提取物可增强男性性能力提供了一定的佐证。

2.3 抗炎作用

Tewtrakul 等^[16]从黑姜根茎乙醇提取物的乙酸乙酯萃取层中分离得到的 5-羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮具有显著的抗炎活性。Sae-Wong 等^[44]报道 5-

羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮是黑姜乙醇提取物中主要的抗炎活性化合物,其可通过抑制诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)信使核糖核酸(mRNA)的表达来实现抗炎作用。Sae-Wong 等^[33,45]还报道黑姜根茎三氯甲烷提取物中的 5,7-二甲氧基黄酮、三甲基芹菜素和 3',4',5,7-四甲氧基黄酮对 iNOS mRNA 和 iNOS 蛋白表达起到很强的抑制作用。Horigome 等^[46]报道黑姜正己烷提取物中的 5,7-二甲氧基黄酮和 5-羟基-3,7,3',4'-四甲氧基黄酮可以明显抑制肥大细胞脱颗粒、炎症介质的产生和 mRNA 的表达。Rujjanawate 等^[47]报道口服黑姜乙醇提取物可以抑制胃溃疡的形成,从而具有保护胃的作用。Jin 等^[48]报道黑姜根茎乙醇提取物可抑制 iNOS、环氧化酶-2 (COX-2)

表 2 黑姜根茎中的其他化合物

Table 2 Other compounds in rhizomes of *Kaempferia parviflora*

序号 No.	化合物 Compound	类别 Type	参考文献 Reference
33	2,4,6-三羟基苯乙酮-2,4-二-O-β-D-呋喃葡萄糖苷 2,4,6-Trihydroxyacetophenone 2,4-di-O-β-D-glucopyranoside	糖苷 Glycoside	[35]
34	相对-(5a <i>S</i> ,10 <i>bS</i>)-5a,10 <i>b</i> -二氢-1,3,5a,9-四羟基-8-甲氧基-6 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吲哚[1,2- <i>d</i>]呋喃-6-酮-5a- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -吡喃鼠李糖基-(1→6)-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷] <i>rel</i> -(5a <i>S</i> ,10 <i>bS</i>)-5a,10 <i>b</i> -Dihydro-1,3,5a,9-tetrahydroxy-8-methoxy-6 <i>H</i> -benz[<i>b</i>]indeno[1,2- <i>d</i>]furan-6-one 5a- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1→6)-β- <i>D</i> -glucopyranoside]	糖苷 Glycoside	[32]
35	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -吡喃鼠李糖基-(1→6)-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖基]-3'- <i>O</i> -甲基-对映-表儿茶-(2 <i>α</i> → <i>O</i> →3,4 <i>α</i> →4)-(5a <i>S</i> ,10 <i>bS</i>)-5a,10 <i>b</i> -二氢-1,3,5a,9-四羟基-8-甲氧基-6 <i>H</i> -苯并[<i>b</i>]吲哚[1,2- <i>d</i>]呋喃-6-酮 5a- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -吡喃鼠李糖基-(1→6)-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷] (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -Rhamnopyranosyl-(1→6)-β- <i>D</i> -glucopyranosyl]-3'- <i>O</i> -methyl- <i>ent</i> -epicatechin-(2 <i>α</i> → <i>O</i> →3,4 <i>α</i> →4)-(5a <i>S</i> ,10 <i>bS</i>)-5a,10 <i>b</i> -dihydro-1,3,5a,9-tetrahydroxy-8-methoxy-6 <i>H</i> -benz[<i>b</i>]indeno[1,2- <i>d</i>]furan-6-one 5a- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1→6)-β- <i>D</i> -glucopyranoside]	糖苷 Glycoside	[32]
36	Kaempferiaosides A	酚苷 Phenolic glycosides	[35]
37	Kaempferiaosides B	酚苷 Phenolic glycosides	[35]
38	Kaempferiaosides C	酚苷 Phenolic glycosides	[38]
39	Kaempferiaosides D	酚苷 Phenolic glycosides	[38]
40	Kaempferiaosides E	酚苷 Phenolic glycosides	[38]
41	Kaempferiaosides F	酚苷 Phenolic glycosides	[38]
42	1- <i>O</i> -(9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -十八碳二烯酰基)-3- <i>O</i> -[α-吡喃半乳糖基-(1→6)-β-吡喃半乳糖基]甘油 1- <i>O</i> -(9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -Octadecadienoyl)-3- <i>O</i> -[α-galactopyranosyl-(1→6)-β-galactopyranosyl]glycerol	甘油 Glycerol	[32]
43	1- <i>O</i> -十六烷基-3- <i>O</i> -[α-吡喃半乳糖基-(1→6)-β-吡喃半乳糖基]甘油 1- <i>O</i> -Hexadecanoyl-3- <i>O</i> -[α-galactopyranosyl-(1→6)-β-galactopyranosyl]glycerol	甘油 Glycerol	[32]
44	1- <i>O</i> -十六烷基-2- <i>O</i> -(9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -十八碳二烯酰基)-3- <i>O</i> -[α-吡喃半乳糖基-(1→6)-β-1-吡喃半乳糖基]甘油 1- <i>O</i> -Hexadecanoyl-2- <i>O</i> -(9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -octadecadienoyl)-3- <i>O</i> -[α-galactopyranosyl-(1→6)-β-1-galactopyranosyl]glycerol	甘油 Glycerol	[32]
45	1- <i>O</i> -β-吡喃葡萄糖基-8 <i>Z</i> -2-(2'-羟基二十四碳酰氨基)-8-十八烷-1,3,4-三醇 1- <i>O</i> -β-Glucopyranosyl-(8 <i>Z</i>)-2-(2'-hydroxytetra-cosanoylamino)-8-octadecene-1,3,4-triol	脑苷脂 Cerebroside	[32]
46	β-谷甾醇肉豆蔻酯 β-Sitosteryl myristate	酯 Ester	[32]
47	9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -亚油酸甲酯 Methyl 9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> -octadecadienoate	酯 Ester	[32]
48	(1 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-二苯基-1,6-庚二烯-3,5-二酮 (1 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-Diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione	二苯基庚烷 Diarylheptanoid	[32]
49	腺苷 Adenosine	核苷 Nucleosides	[35]
50	L-苯丙氨酸 L-Phenylalanine	氨基酸 Amino acid	[35]
51	2-甲氧基蒽醌 2-Methoxyanthraquinone	蒽醌 Anthraquinone	[17]
52	2-羟基-9,10-蒽醌 2-Hydroxy-9,10-anthraquinone	蒽醌 Anthraquinone	[17]
53	β-谷甾醇 β-Sitosterol	甾醇 Sterol	[17]
54	胡萝卜苷 Daucosterol	甾醇 Sterol	[17]

和肿瘤坏死因子(TNF)-α 的表达,且显著降低了单核巨噬细胞 RAW264.7 中核因子 κB 抑制蛋白 α(IκBα)和核因子 κB(NF-κB)的磷酸化以及 p65 的核转运能力。Lee 等^[49]报道紫外线增加了 COX-2 的表达,而黑姜根茎乙醇提取物可以降低小鼠皮肤组织 COX-2 的表达,表明黑姜提取物具有抗炎作用。

2.4 改善运动能力

NO 对增强运动参与者的身体素质起着重要作用,因此促进 NO 生成的运动补剂在运动营养领域受到普遍关注。Fitnox 是黑姜甲氧基黄酮、石榴皮多

酚和辣木叶总皂苷的混合物,试验表明口服 250 mg Fitnox 胶囊的健康成年男性血清及唾液中的硝酸根 NO₃⁻和亚硝酸根 NO₂⁻水平显著高于服用安慰剂组,而 NO₃⁻和 NO₂⁻可以通过不同途径转化成 NO,因此 Fitnox 可以改善运动参与者的整体性能和提高身体耐力^[50]。Kim 等^[51]报道黑姜根茎乙醇提取物可以通过调控线粒体合成的转录因子表达和激活去乙酰化酶 1 等信号传导通路来提高运动能力。Wattana-thorn 等^[52]报道每日服用 25 或 90 mg 黑姜提取物 1 次,持续 8 周,健康老年志愿者表现出 30 s 椅子坐起和 6 min 步行的运动能力提高,因此其可作为老

年人的健康补充剂。但 Wasuntarawat 等^[53]报道摄入含有黑姜成分的胶囊未能改善运动能力和耐力。因

此黑姜提高运动能力的传导通路及作用机制尚不清楚。

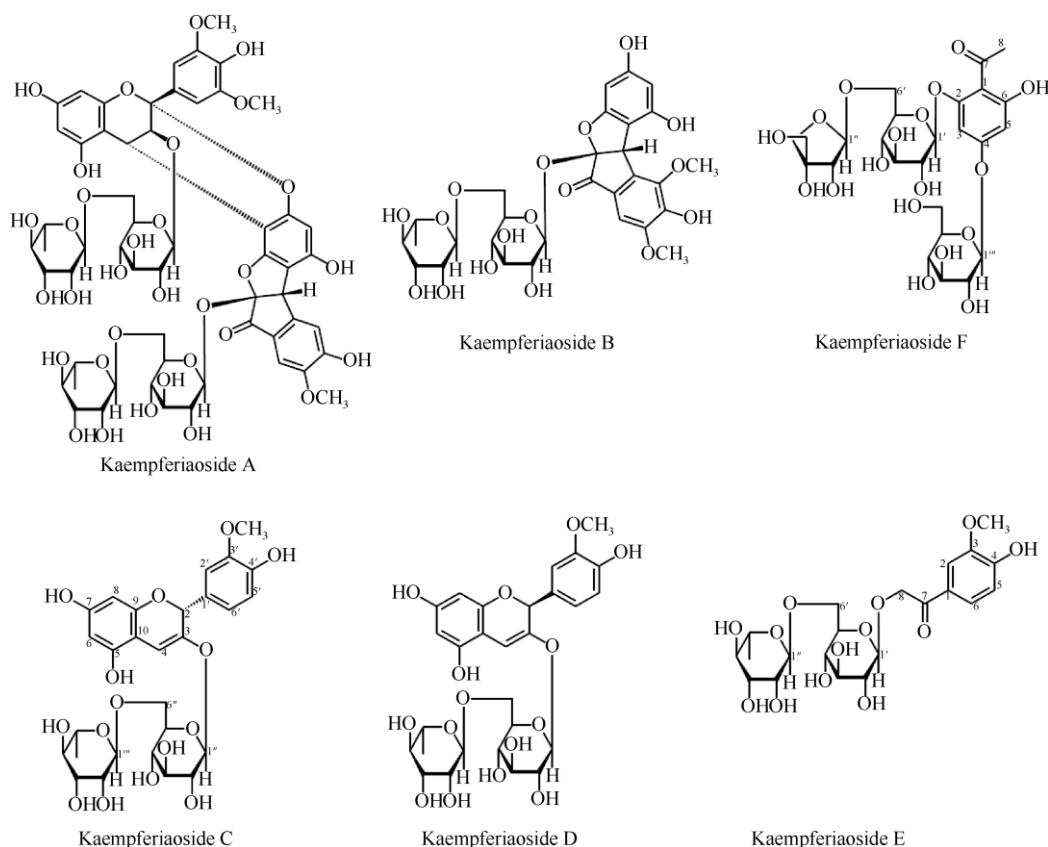


图1 黑姜中的6个酚苷类化合物结构

Fig. 1 Structures of six phenolic glycosides from *Kaempferia parviflora*

2.5 抗氧化作用

黑姜根茎中含有的黄酮类和萜类物质具有良好的抗氧化活性^[20]。Wungsintaweekul 等^[54]研究表明黑姜甲醇提取物的最大半数抑制浓度(IC₅₀)为 61.5 mg/mL 时,显示很强的抗氧化活性。另外,黑姜提取物中的黄酮类物质 3,5,7,3',4'-五甲氧基黄酮和 5,7,4'-三羟基三甲氧基黄酮具有较强的抗糖基化活性,可用于抗糖尿病和减轻氧化应激带来的危害^[55-56]。

2.6 抗真菌作用

当黑姜乙醇粗提物浓度为 1% 时,可以有效抑制 55% 的赤星病菌孢子萌发^[57]。黑姜根茎乙醇提取物中的 3,5,7-三甲氧基黄酮亦显示出抗红色毛癣菌、须毛癣菌和石膏样毛癣菌的较高活性,最小抑菌浓度(MIC)为 250 μg/mL^[58]。黑姜中的 5,7,3',4'-四甲氧基黄酮、5,7,4'-三甲氧基黄酮具有抗白色念珠菌活

性^[13], IC₅₀ 分别为 39.71 和 17.63 mg/mL。

2.7 抗病毒作用

Sornpet 等^[59]报道黑姜根茎的乙醇及水提取物具有显著的抗 H5N1 流感病毒活性。Sookkongwaree 等^[60]报道黑姜根茎甲醇提取物中的 5-羟基-7-甲氧基黄酮和 5,7-二甲氧基黄酮可以抑制人类免疫缺陷病毒 HIV-1 蛋白酶活性, IC₅₀ 为 19 mmol/L; 5-羟基-3,7-二甲氧基黄酮可以抑制丙型肝炎病毒 HCV 蛋白酶和 人巨细胞病毒 HCMV 蛋白酶活性, IC₅₀ 分别为 190 和 250 mmol/L。

2.8 神经保护作用

Wattanathorn 等^[61]报道黑姜根茎乙醇提取物具有保护神经、缓解压力的作用。Welbat 等^[62]给雄性小鼠口服黑姜乙醇提取物 21 d,结果表明黑姜提取物可以防止丙戊酸引起的小鼠大脑认知障碍

和减少海马神经形成,显示其具有抗抑郁作用。此外,在黑姜根茎提取物中的主要黄酮类物质(5,7-二甲氧基黄酮,5,7,4'-三甲氧基黄酮和3,5,7,3',4'-五甲氧基黄酮)对 β -分泌酶 BACE1 的抑制作用具有特异性和选择性,而对 α -分泌酶或其他丝氨酸蛋白酶活性没有抑制作用,因此黑姜提取物可用做 β -分泌酶的天然抑制剂,或可作为预防老年痴呆症的新疗法^[63]。

2.9 血管扩张和心血管保护作用

黑姜提取物具有治疗心血管疾病^[18-20]和抗高血压^[21]的功能。Yorsin 等^[64]报道黑姜的二氯甲烷提取物可促进内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)的表达和 NO 的产生。Wattanpitayakul 等^[65]报道黑姜的乙醇提取物可促进苯肾上腺素和乙酰胆碱诱导的大鼠主动脉环和回肠舒张。Malakul 等^[66]研究表明黑姜的乙醇提取物通过激活 cGMP-NO 通路,减弱钙离子流入和大鼠主动脉环中的 ROS 来减少缺血再灌注损伤 I/R,从而达到保护心脏的作用。

2.10 经皮促渗作用

黑姜提取物中的大多数甲氧基黄酮成分具有低分子量、低油水分配系数 logP 和低熔点的特性,具有很好的经皮促渗作用^[36]。另外,黑姜的二氯甲烷提取物可以被制成固体脂质纳米粒,从而提高了透皮渗透性^[67]。15%的黑姜提取物、3%油酸和 3%薄荷醇配比可以增强甲氧基黄酮在小鼠体内的渗透活性^[68]。

2.11 其他作用

在利用诱变剂 Trp-P-2 对鼠伤寒沙门菌 TA98 菌株进行的致突变研究中,发现黑姜根茎提取物中的 5,7-二甲氧基黄酮、5,3-二羟基-3,7,4'-三甲氧基黄酮、3,5,7-三甲氧基黄酮和 5-羟基-7-甲氧基黄酮具有抗突变活性,IC₅₀ 分别为 0.40、0.42、0.47 和 0.40 nmol/板^[57]。黑姜提取物还具有抗过敏^[69]、抗肥胖^[70]、抗骨关节炎^[3,36]的作用。

3 毒理学

黑姜是著名的民间药用植物,具有开发成多种健康产品的潜力,因此确定其化学成分是否安全,对于黑姜药用资源的开发利用具有重要意义。目前

对黑姜的化学成分和药理作用有一定的研究,但其毒理学研究仍然不够。

Yenjai 等^[13]报道黑姜根茎中的 9 个黄酮类化合物,对人口腔表皮样癌、乳腺癌和人类小细胞肺癌无细胞毒性,认为黑姜作为传统药物是安全的。另一项急性毒理学研究表明,给大鼠口服 LD₅₀ 大于 13.33 g/kg 的黑姜粉末时,其各脏器未发现异常病理变化^[71]。

对 6 组 Wistar 大鼠进行长期毒性研究表明口服黑姜组与水对照组的体重和健康均无显著差异;而口服 2000 mg/kg 的大鼠肝脏有一定程度的改变,即肝脏相对质量较高,可能是由于体重较低所致;血清钠含量高于对照组,但仍在正常范围内;接受最高剂量的雌性大鼠胆固醇水平高于对照组;另外,脏器组织病理学检查未发现任何异常^[71]。对 3 组小鼠口服黑姜乙醇提取物(60、120、240 mg/kg)进行血液学、血液化学检查和组织病理学研究,表明小鼠的血红蛋白、白细胞总数无显著性差异,各剂量对正常肾、肝功能、血尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)均无影响,但组织病理学研究表明肝脏有形态学改变;因此不建议人类长期服用高剂量的黑姜提取物^[23]。而在另一项黑姜乙醇提取物对 Wistar 大鼠的安全性试验中,将大鼠随机分为 5 组,每组 24 只(雄性 12 只,雌性 12 只),3 个治疗组分别口服提取物 5、50 和 500 mg/(kg·d),2 对照组分别给予蒸馏水和 1%西黄蓍胶口服液,结果表明雄性大鼠口服黑姜提取物 500 mg/kg,体重比对照组显著降低,各剂量组血液学指标的变化均在正常范围内;雄性大鼠口服最高剂量时,甘油三酯水平比对照组显著降低,而接受相同剂量的雌性大鼠比对照组的血糖和胆固醇水平明显增高;另外,内脏器官的组织病理学研究显示无明显病变^[72]。Yoshino 等^[73]评估了黑姜根茎乙醇提取物的致突变性及亚慢性毒性,认为黑姜提取物不会导致基因突变,同时口服试验剂量 90 d 亦没有出现中毒现象。

4 展望

黑姜在云南西双版纳勐仑镇村寨中较为常见,当地少数民族(主要是哈尼族)将其种植于庭院或橡胶林下,作为外用药,用于伤口处理、骨折和消炎;内服水煮,用来治疗感冒、喉咙痛。但黑姜仅作为

当地民间药用,《中华人民共和国药典》^[74]及地方药物志^[75]均未见记载,目前只有少数植物园,如中国科学院华南植物园、中国科学院西双版纳热带植物园和广西药用植物园有引种栽培。而黑姜在东南亚地区被广泛栽培应用,在泰国有长达几个世纪的民间药用历史。另外,泰国和日本已开发了很多黑姜保健品,如黑姜提取物被制成胶囊用于提高男性能力^[29],或被制成各种功能性饮料^[13]等。虽然黑姜具有广阔的开发应用前景,但其化学成分、药理活性和临床应用的研究不够系统深入。此外,有关其遗传多样性、药材栽培技术、植物生理生化等基础性研究很少,限制了对其进行深度开发和应用。近年有部分学者对山柰属不同种间亲缘关系和遗传多样性进行了研究,如 Techaprasan 等^[76]利用两个叶绿体片段(*psbA-trnH* 和 *petA-psbJ*)研究了山柰属的遗传多样性及亲缘关系。但不同产地的黑姜,由于海拔、气温和土壤等复杂多变,其遗传多样性和化学成分含量有所不同,质量亦存在一定差异^[31],其原因不明,因此明晰黑姜的资源状况、遗传学背景,保证其化学成分稳定、可靠及有效,对今后黑姜的开发利用、育种和产业化发展等都十分必要。同时制定黑姜规范化种植技术,推动其临床药理应用研究,将有助于实现黑姜产业的可持续性发展。

致谢 在标本查阅过程中得到中国科学院华南植物园标本馆、中国科学院昆明植物所标本馆以及中国科学院西双版纳热带植物园标本馆的帮助,在此一并致谢。

参考文献

- BAKER J G. Scitamineae [M]// HOOKER J D. The Flora of British India, Vol. 6. London: L. Reeve & Co., 1890: 198–264. doi: 10.5962/bhl.title.678.
- SIRIRUGSA P. The genus *Kaempferia* (Zingiberaceae) in Thailand [J]. Nord J Bot, 1989, 9(3): 257–260. doi: 10.1111/j.1756-1051.1989.tb00999.x.
- KOBAYASHI H, SUZUKI R, SATO K, et al. Effect of *Kaempferia parviflora* extract on knee osteoarthritis [J]. J Nat Med, 2018, 72(1): 136–144. doi: 10.1007/s11418-017-1121-6.
- YUSUF M, BEGUM J. *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker (Zingiberaceae), a new record for Bangladesh [J]. Bangl J Plant Taxon, 2003, 10(2): 89–92.
- CHATURVEDI S K, DEY S. *Kaempferia parviflora* Wallich ex Baker (Zingiberaceae), a new record for Nagaland, India [J]. Pleione, 2012, 6(2): 453–456.
- LEONG-ŠKORNIČOVÁ J, NEWMAN M. Gingers of Cambodia, Laos and Vietnam [M]. Singapore: Singapore Botanic Gardens; Edinburgh: Royal Botanic Garden Edinburgh; Luang Prabang: Pha Tad Ke Botanical Garden, 2015: 1–227.
- TUAN N H, CUONG B H. *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker, a new record of medicinal plant species for Vietnam [J]. J Med Mat, 2016, 21(5): 293–297.
- TONG S Q. A new species of *Stahlianthus* [J]. Acta Phytotaxon Sin, 1995, 33(5): 499–501.
童绍全. 土田七属植物一新种 [J]. 植物分类学报, 1995, 33(5): 499–501.
- WU T L, CHEN Z Y. A new synonym of *Kaempferia* L. [J]. Acta Phytotaxon Sin, 1996, 34(2): 204.
吴德邻, 陈忠毅. 山柰属一新异名 [J]. 植物分类学报, 1996, 34(2): 204.
- SAOKAEW S, WILAIRAT P, RAKTANYAKAN P, et al. Clinical effects of Krachaidum (*Kaempferia parviflora*): A systematic review [J]. J Evid-Based Compl Alt Med, 2017, 22(3): 413–428. doi: 10.1177/2156587216669628.
- PICHEANSOONTHON C, KOONTER S. Notes on the genus *Kaempferia* L. (Zingiberaceae) in Thailand [J]. J Thai Trad Altern Med, 2008, 6(1): 73–93.
- SAWASDEE P, SABPHON C, SITHIHWONGWANIT D, et al. Anti-cholinesterase activity of 7-methoxyflavones isolated from *Kaempferia parviflora* [J]. Phytoter Res, 2009, 23(12): 1792–1794. doi: 10.1002/ptr.2858.
- YENJAI C, PRASANPHEN K, DAODEE S, et al. Bioactive flavonoids from *Kaempferia parviflora* [J]. Fitoterapia, 2004, 75(1): 89–92. doi: 10.1016/j.fitote.2003.08.017.
- BANJERDPONGCHAI R, SUWANNACHOT K, RATTANAPAN ONE V, et al. Ethanolic rhizome extract from *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker induces apoptosis in HL-60 cells [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2008, 9(4): 595–600.
- POTIKANOND S, SOOKKHEE S, TAKUATHUNG M N, et al. *Kaempferia parviflora* extract exhibits anti-cancer activity against HeLa cervical cancer cells [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 630. doi: 10.3389/fphar.2017.00630.
- TEWTRAKUL S, SUBHADHIRASAKUL S, KARALAI C, et al. Anti-inflammatory effects of compounds from *Kaempferia parviflora* and *Boesenbergia pandurata* [J]. Food Chem, 2009, 115(2): 534–538. doi: 10.1016/j.foodchem.2008.12.057.
- THAO N P, LUYEN B T T, LEE S H, et al. Anti-osteoporotic and

- antioxidant activities by rhizomes of *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker [J]. Nat Prod Sci, 2016, 22(1): 13–19. doi: 10.20307/nps.2016.22.1.13.
- [18] TEP-ARRENAN P, SAWASDEE P, RANDALL M. Possible mechanisms of vasorelaxation for 5,7-dimethoxyflavone from *Kaempferia parviflora* in the rat aorta [J]. Phytother Res, 2010, 24(10): 1520–1525. doi: 10.1002/ptr.3164.
- [19] MURATA K, DEGUCHI T, FUJITA T, et al. Improvement in blood fluidity by *Kaempferia parviflora* rhizome [J]. J Nat Med, 2013, 67(4): 719–724.
- [20] WATTANAPITAYAKUL S K, SUWATRONNAKORN M, CHULAR OJMONTRI L, et al. *Kaempferia parviflora* ethanolic extract promoted nitric oxide production in human umbilical vein endothelial cells [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 110(3): 559–562. doi: 10.1016/j.jep.2006.09.037.
- [21] TEP-AREENAN P, INGGANINAN K, RANDALL M D, Mechanisms of *Kaempferia parviflora* extract (KPE): Induced vasorelaxation in the rat aorta [J]. Asian Biomed, 2010, 4(1): 103–111. doi: 10.2478/abm-2010-0012.
- [22] LERT-AMORNPAT T, MAKETON C, FUNGFUANG W. Effect of *Kaempferia parviflora* on sexual performance in streptozotocin-induced diabetic male rats [J]. Andrologia, 2017, 49(10): e12770. doi: 10.1111/and.12770.
- [23] SUDWAN P, SAENPHET K, SAENPHET S, et al. Effect of *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker on sexual activity of male rats and its toxicity [J]. SE Asian J Trop Med Public Health, 2006, 37(S3): 210–215.
- [24] CHATURAPANICH G, CHAIYAKUL S, VERAWATNAPAKUL V, et al. Effects of *Kaempferia parviflora* extracts on reproductive parameters and spermatic blood flow in male rats [J]. Reproduction, 2008, 136(4): 515–522. doi: 10.1530/REP-08-0069.
- [25] TEMKITTHAWON P, HINDA T R, BEAVO J A, et al. *Kaempferia parviflora*, a plant used in traditional medicine to enhance sexual performance contains large amounts of low affinity PDE5 inhibitors [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3): 1437–1441. doi: 10.1016/j.jep.2011.08.025.
- [26] WANNANON P, WATTANATHORN J, TONG-UN T, et al. Efficacy assessment of *Kaempferia parviflora* for the management of erectile dysfunction [J]. OnLine J Biol Sci, 2012, 12(4): 149–155. doi: 10.3844/ojbssp.2012.149.155.
- [27] LI H, JIANG H Y, LIU J H. Traditional Chinese medical therapy for erectile dysfunction [J]. Transl Androl Urol, 2017, 6(2): 192–198. doi: 10.21037/tau.2017.03.02.
- [28] STEIN R A, SCHMID K, BOLIVAR J, et al. *Kaempferia parviflora* ethanol extract improves self-assessed sexual health in men: A pilot study [J]. J Integr Med, 2018, 16(4): 249–254. doi: 10.1016/j.joim.2018.05.005.
- [29] LIANG Y Y. Hydroponics of *Kaempferia parviflora* in a plant factory with artificial light [D]. Nanning: Guangxi University, 2017: 1–72. 梁雅仪. 小花山奈在人工光利用型植物工厂内的水耕栽培 [D]. 南宁: 广西大学, 2017: 1–72.
- [30] TODA K, HITOE S, TAKEDA S, et al. Black ginger extract increases physical fitness performance and muscular endurance by improving inflammation and energy metabolism [J]. Heliyon, 2016, 2(5): e00115. doi: 10.1016/j.heliyon.2016.e00115.
- [31] SUTTHANUT K, SRIPANIDKULCHAI B, YENJAI C, et al. Simultaneous identification and quantitation of 11 flavonoid constituents in *Kaempferia parviflora* by gas chromatography [J]. J Chromatogr A, 2007, 1143(1/2): 227–233. doi: 10.1016/j.chroma.2007.01.033.
- [32] AZUMA T, TANAKA Y, KIKUZAKI H. Phenolic glycosides from *Kaempferia parviflora* [J]. Phytochemistry, 2008, 69(15): 2743–2748. doi: 10.1016/j.phytochem.2008.09.001.
- [33] SAE-WONG C. Anti-inflammatory activity of *Kaempferia parviflora* rhizomes [D]. Hat Yai: Prince of Songkla University, 2011: 1–147.
- [34] WONGSRIKAEW N, WOO H C, VICHITPHAN K, et al. Supercritical CO₂ for efficient extraction of polymethoxyflavones in *Kaempferia parviflora* [J]. J Korean Soc Appl Biol Chem, 2011, 54(6): 1008–1011. doi: 10.1007/BF03253194.
- [35] CHAIPECH S, MORIKAWA T, NINOMIYA K, et al. Structures of two new phenolic glycosides, kaempferiaosides A and B, and hepatoprotective constituents from the rhizomes of *Kaempferia parviflora* [J]. Chem Pharm Bull, 2012, 60(1): 62–69. doi: 10.1248/cpb.60.62.
- [36] CHEN D L, LI H L, LI W, et al. *Kaempferia parviflora* and its methoxyflavones: Chemistry and biological activities [J]. Evid Based Compl Alternat Med, 2018, 2018: 4057456. doi: 10.1155/2018/4057456.
- [37] ASAMENEW G, KIM H W, LEE M K, et al. Characterization of phenolic compounds from normal ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and black ginger (*Kaempferia parviflora* Wall.) using UPLC-DAD-QToF-MS [J]. Eur Food Res Technol, 2019, 245(3): 653–665. doi: 10.1007/s00217-018-3188-z.
- [38] CHAIPECH S, MORIKAWA T, NINOMIYA K, et al. New flav-3-en-3-ol glycosides, kaempferiaosides C and D, and acetophenone glycosides, kaempferiaosides E and F, from the rhizomes of *Kaempferia parviflora* [J]. J Nat Med, 2012, 66(3): 486–492. doi: 10.1007/s11418-011-0611-1.

- [39] BANJERDPONGCHAI R, CHANWIKRUY Y, RATTANAPANONE V, et al. Induction of apoptosis in the human Leukemic U937 cell line by *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker extract and effects of paclitaxel and camptothecin [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2009, 10(6): 1137–1140.
- [40] BHARDWAJ M, KIM N H, PAUL S, et al. 5-Hydroxy-7-methoxyflavone triggers mitochondrial-associated cell death via reactive oxygen species signaling in human colon carcinoma cells [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154525. doi: 10.1371/journal.pone.0154525.
- [41] WONGSRIKAEW N, KIM H, VICHITPHAN K, et al. Antiproliferative activity and polymethoxyflavone composition analysis of *Kaempferia parviflora* extracts [J]. J Korean Soc Appl Biol Chem, 2012, 55(6): 813–817. doi: 10.1007/s13765-012-2175-5.
- [42] HOSSAIN M A, WONGSRIKAEW N, YOO G W, et al. Cytotoxic effects of polymethoxyflavones isolated from *Kaempferia parviflora* [J]. J Korean Soc Appl Biol Chem, 2012, 55(4): 471–476. doi: 10.1007/s13765-012-2026-4.
- [43] PARAMEE S, SOOKKHEE S, SAKONWASUN C, et al. Anti-cancer effects of *Kaempferia parviflora* on ovarian cancer SKOV3 cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 178–191. doi: 10.1186/s12906-018-2241-6.
- [44] SAE-WONG C, TANSAKUL P, TEWTRAKUL S. Anti-inflammatory mechanism of *Kaempferia parviflora* in murine macrophage cells (RAW 264.7) and in experimental animals [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 124(3): 576–580. doi: 10.1016/j.jep.2009.04.059.
- [45] SAE-WONG C, MATSUDA H, TEWTRAKUL S, et al. Suppressive effects of methoxyflavonoids isolated from *Kaempferia parviflora* on inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in RAW 264. 7 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(3): 488–495. doi: 10.1016/j.jep.2011.01.013.
- [46] HORIGOME S, YOSHIDA I, TSUDA A, et al. Identification and evaluation of anti-inflammatory compounds from *Kaempferia parviflora* [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2014, 78(5): 851–860. doi: 10.1080/09168451.2014.905177.
- [47] RUJJANAWATE C, KANJANAPOTHI D, AMORNLERDPISON D, et al. Anti-gastric ulcer effect of *Kaempferia parviflora* [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 102(1): 120–122. doi: 10.1016/j.jep.2005.03.035.
- [48] JIN S, LEE M Y. *Kaempferia parviflora* extract as a potential anti-acne agent with anti-inflammatory, sebostatic and anti-propionibacterium acnes activity [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3457. doi: 10.3390/ijms19113457.
- [49] LEE M H, HAN A R, JANG M, et al. Antiskin inflammatory activity of black ginger (*Kaempferia parviflora*) through antioxidative activity [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 5967150. doi: 10.1155/2018/5967150.
- [50] JACOB J, GOPI S, DIVYA C. A randomized single dose parallel study on enhancement of nitric oxide in serum and saliva with the use of natural sports supplement in healthy adults [J]. J Diet Suppl, 2018, 15(2): 161–172. doi: 10.1080/19390211.2017.1331944.
- [51] KIM M B, KIM T, KIM C, et al. Standardized *Kaempferia parviflora* extract enhances exercise performance through activation of mitochondrial biogenesis [J]. J Med Food, 2018, 21(1): 30–38. doi: 10.1089/jmf.2017.3989.
- [52] WATTANATHORN J, MUCHIMAPURA S, TONG-UN T, et al. Positive modulation effect of 8-week consumption of *Kaempferia parviflora* on health-related physical fitness and oxidative status in healthy elderly volunteers [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 732816. doi: 10.1155/2012/732816.
- [53] WASUNTARAWAT C, PENGNET S, WALAIKAVINAN N, et al. No effect of acute ingestion of Thai ginseng (*Kaempferia parviflora*) on sprint and endurance exercise performance in humans [J]. J Sport Sci, 2010, 28(11): 1243–1250. doi: 10.1080/02640414.2010.506221.
- [54] WUNGSINTAWEEKUL J, SITHITHAWORN W, PUTALUN W, et al. Antimicrobial, antioxidant activities and chemical composition of selected Thai spices [J]. Songklanakarin J Sci Technol, 2010, 32(6): 589–598.
- [55] NAKATA A, KOIKE Y, MATSUI H, et al. Potent SIRT1 enzyme-stimulating and anti-glycation activities of polymethoxyflavonoids from *Kaempferia parviflora* [J]. Nat Prod Commun, 2014, 9(9): 1291–1294.
- [56] AZUMA T, KAYANO S I, MATSUMURA Y, et al. Antimutagenic and α -glucosidase inhibitory effects of constituents from *Kaempferia parviflora* [J]. Food Chem, 2011, 125(2): 471–475. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.09.033.
- [57] SANIT S. Antifungal activity of selected medicinal plants against *Alternaria* species: The pathogen of dirty panicle disease in rice [J]. J Med Plants Res, 2016, 10(15): 195–201. doi: 10.5897/JMPR2013.5117.
- [58] KUMMEE S, TEWTRAKUL S, SUBHADHIRASAKUL S. Antimicrobial activity of the ethanol extract and compounds from the rhizomes of *Kaempferia parviflora* [J]. Songklanakarin J Sci Technol, 2008, 30(4): 463–466.
- [59] SORNPET B, POTHA T, TRAGOOLPUA Y, et al. Antiviral activity of five Asian medicinal plant crude extracts against highly pathogenic H5N1 avian influenza virus [J]. Asian Pac J Trop Med, 2017, 10(9): 871–876. doi: 10.1016/j.apjtm.2017.08.010.
- [60] SOOKKONGWAREE K, GEITMANN M, ROENGSUMRAN S, et al.

- Inhibition of viral proteases by Zingiberaceae extracts and flavones isolated from *Kaempferia parviflora* [J]. *Pharmazie*, 2006, 61(8): 717–721.
- [61] WATTANATHORN J, TONG-UN T, MUCHIMAPURA S, et al. Anti-stress effects of *Kaempferia parviflora* in immobilization subjected rats [J]. *Amer J Pharmacol Toxicol*, 2013, 8(1): 31–38. doi: 10.3844/ajptsp.2013.31.38.
- [62] WELBAT J U, CHAISAWANG P, CHAJARONKHANARAK W, et al. *Kaempferia parviflora* extract ameliorates the cognitive impairments and the reduction in cell proliferation induced by valproic acid treatment in rats [J]. *Ann Anat*, 2016, 206: 7–13. doi: 10.1016/j.aanat.2016.04.029.
- [63] YOUNG K, LEE J, HO C T, et al. Discovery of polymethoxyflavones from black ginger (*Kaempferia parviflora*) as potential β -secretase (BACE1) inhibitors [J]. *J Funct Foods*, 2016, 20: 567–574. doi: 10.1016/j.jff.2015.10.036.
- [64] YORSIN S, KANOKWIROON K, RADENAHMAD N, et al. Effects of *Kaempferia parviflora* rhizomes dichloromethane extract on vascular functions in middle-aged male rat [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 156: 162–174. doi: 10.1016/j.jep.2014.08.020.
- [65] WATTANAPITAYAKUL S K, CHULAROJMONTRI L, HERUNSALEE A, et al. Vasorelaxation and antispasmodic effects of *Kaempferia parviflora* ethanolic extract in isolated rat organ studies [J]. *Fitoterapia*, 2008, 79(3): 214–216. doi: 10.1016/j.fitote.2007.11.017.
- [66] MALAKUL W, INGGANINAN K, SAWASDEE P, et al. The ethanolic extract of *Kaempferia parviflora* reduces ischaemic injury in rat isolated hearts [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 184–191. doi: 10.1016/j.jep.2011.05.004.
- [67] SUTTHANUT K, LU X L, JAY M, et al. Solid lipid nanoparticles for topical administration of *Kaempferia parviflora* extracts [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2009, 5(2): 224–232. doi: 10.1166/jbn.2009.1026.
- [68] TUNTIYASAWASDIKUL S, LIMONGSA E, JAIPAKDEE N, et al. A monolithic drug-in-adhesive patch of methoxyflavones from *Kaempferia parviflora*: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharmaceut*, 2015, 478(2): 486–495. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.11.073.
- [69] TEWTRAKUL S, SUBHADHIRASAKUL S, KUMMEE S. Anti-allergic activity of compounds from *Kaempferia parviflora* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 116(1): 191–193. doi: 10.1016/j.jep.2007.10.042.
- [70] AKASE T, SHIMADA T, TERABAYASHI S, et al. Antiobesity effects of *Kaempferia parviflora* in spontaneously obese type II diabetic mice [J]. *J Nat Med*, 2011, 65(1): 73–80. doi: 10.1007/s11418-010-0461-2.
- [71] CHIVAPAT S, CHAVALITTUMROG P, PHADUNGPAT S, et al. Acute and chronic toxicity study of *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker powder [J]. *J Thai Trad Altern Med*, 2004, 2(2): 3–16.
- [72] CHIVAPAT S, CHAVALITTUMROG P, ATTAWISH A, et al. Chronic toxicity study of *Kaempferia parviflora* Wall. ex extract [J]. *Thai Vet Med*, 2010, 40(4): 377–383.
- [73] YOSHINO S, AWA R, OHTO N, et al. Toxicological evaluation of standardized *Kaempferia parviflora* extract: Sub-chronic and mutagenicity studies [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 544–549. doi: 10.1016/j.toxrep.2019.06.003.
- [74] Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese Pharmacopoeia, Vol. 1 [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 29.
国家药典委员会. 中华人民共和国药典, 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 29.
- [75] Yunnan Institute of Materia Medica. Checklist of Medicinal Plants in Yunnan [M]. Kunming: Yunnan Institute of Materia Medica, 1975: 1–412.
云南省药物研究所. 云南药用植物名录 [M]. 昆明: 云南省药物研究所, 1975: 1–412.
- [76] TECHAPRASAN J, KLINBUNGA S, NGAMRIABSAKUL C, et al. Genetic variation of *Kaempferia* (Zingiberaceae) in Thailand based on chloroplast DNA (*psbA-trnH* and *petA-psbJ*) sequences [J]. *Genet Mol Res*, 2010, 9(4): 1957–1973. doi: 10.4238/vol9-4gmr873.