

桃儿七化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析*

雷 艳¹, 李玉卓², 王婉莹³, 孙 璐⁴, 孔 娇⁵, 李 丁⁶,
贾红燕^{1**}, 刘传鑫^{3**}

(1. 山西医科大学第一医院 太原 030001; 2. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所 北京 100193;
3. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室 洛阳 471003; 4. 山西中医药大学中药与食品工程学院 晋中 030619; 5. 浙江大学药学院药物代谢和药物分析研究所 杭州 310058; 6. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院) 郑州 450008)

摘 要:桃儿七为我国传统中药,多分布于甘肃、陕西、四川、青海、云南、西藏等地。近年来,随着桃儿七化学成分和药理毒理研究的逐渐深入,其抗肿瘤、抗病毒的药效学评价也日益成为行业的研究热点。本文基于桃儿七的化学结构、药理特性和质量标志物(Q-marker)的理论基础,对桃儿七的化学成分组成、药理活性和质量标志物进行全面的文献整合与分析,系统探讨并预测桃儿七的Q-marker,提出鬼臼毒素、苦鬼臼毒素、鬼臼毒酮、槲皮素、山柰酚和槲皮素-3-O- β -吡喃葡萄糖苷这6个化合物可作为桃儿七的Q-marker,后期可选择这些指标成分对桃儿七进行全程质量控制,同时为桃儿七质量评价提供一定的数据支持和理论参考。

关键词:桃儿七 鬼臼毒素 鬼臼毒酮 药理作用 质量标志物 体质毒理学

DOI: 10.11842/wst.20241009005 CSTR: 32150.14.wst.20241009005 中图分类号: R285 文献标识码: A

桃儿七(*Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) T. S. Ying) 归属于小檗科桃儿七属,其根部及根茎常作药用。性温,味苦、微辛,有一定毒性;具有驱散风邪、消弥湿阻、活血化瘀、消肿止痛、化痰平喘的功效;现代临床中被广泛用于痛经、月经不调、风湿关节炎、慢性支气管炎、跌打损伤等疾病的治疗。桃儿七广泛分布于陕西、甘肃、四川、云南、西藏等地^[1]。近些年不少学者对桃儿七的化学成分进行研究,阐明其主要成分包括木脂素类、黄酮类、酚类、甾醇类、挥发油类以及其他类化合物。现代药理学研究也发现,桃儿七具有抗肿瘤、抗病毒、杀虫、抗炎、兴奋肠平滑肌、止咳祛痰、

提高免疫力、抗氧化抗辐射等作用,但是,由于其包含鬼臼树脂等成分,故具有一定的毒副作用^[2],临床上若应用不当易产生不良反应。另外,2020年版《中华人民共和国药典》并未对桃儿七的质量控制做出明确标注,因此建立桃儿七药材的质量评价体系具有重要的现实意义。刘昌孝院士团队于2016年针对中药质量评价全环节中存在的不足,创新性地定义了中药质量标志物(Q-marker),同时明确了筛选中药质量标志物的基本要求,基于以上研究现状,本文通过既往文献调研,系统梳理了桃儿七的化学成分、药理、毒理作用,并紧扣中药质量标志物的核心思想,初步探索和

收稿日期:2024-10-09

修回日期:2024-11-24

* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82204938):基于“毒理证据链”解析八角莲致肝损伤的“证-量-毒”关系与体内毒性传递路径,负责人:刘传鑫;河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20240427):基于功能代谢组学的LysoPC(18:0)协同鬼臼毒素诱导肝损伤的毒理证据链构建,负责人:刘传鑫。

** 通讯作者:贾红燕(ORCID:0000-0001-8352-3322),教授,主任医师,博士生导师,主要研究方向:乳腺疾病的诊断与治疗;刘传鑫(ORCID:0000-0002-4492-6150),博士,主管药师,硕士生导师,主要研究方向:体质毒理学与个体化药学监护。

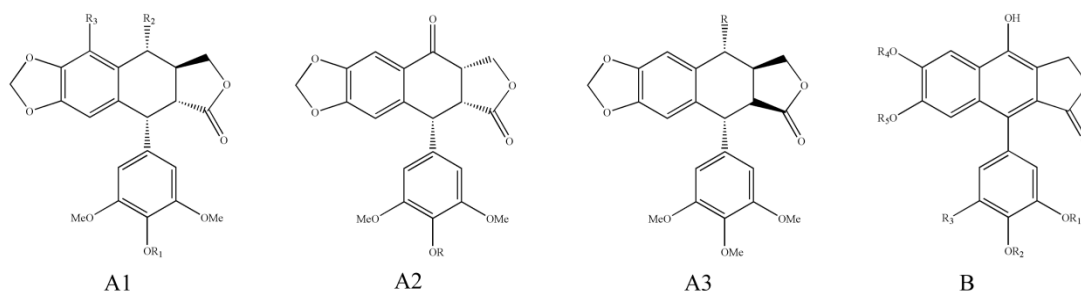


图1 鬼臼类木脂素的两种结构类型

注:A1-A3:1-苯基四氢萘丁内酯类B:1-苯基萘丁内酯类。

筛选桃儿七中潜在 Q-marker,旨在为完善桃儿七的质量标准提供依据并为鬼臼属其他中草药的质量评价提供参考。

1 化学成分

基于现有文献基础^[5-34],整合发现桃儿七中包含木脂素类化合物30个、黄酮类36个、挥发油类28个、酚类9个、甾醇类4个,其他化学成分共5个。

1.1 木脂素类化合物

木脂素属于天然化合物,是由两分子苯丙素衍生物(C_6-C_3 结构单体)经缩合反应形成的聚合物。整合现有文献发现,从桃儿七中已成功分离出以鬼臼毒素类木脂素为主的30个木脂素类化合物。近年来,其抗肿瘤、抗病毒、抗菌、改善心血管和中枢神经系统的药理活性愈发显著,受到了国内外相关学者的广泛关注^[3]。鬼臼类木脂素的结构类型有两种(见图1)^[4]:1-苯基四氢萘丁内酯类(A1-A3)和1-苯基萘丁内酯类(B),其中主要类型为1-苯基四氢萘丁内酯类。以下是目前报道过的化合物(见表1)。

1.2 黄酮类化合物

黄酮类化合物(Flavonoids)以2-苯基色原酮(Flavone)为核心结构,普遍分布于自然界植物中,常与糖类结合形成苷类物质。槲皮素、山柰酚及其苷类等是桃儿七黄酮类化合物的主要成分,具有显著的止咳祛痰之效^[24],同时Sun等^[25]从桃儿七中分离出一个具有较大细胞毒性的新黄酮类化合物。以下为迄今已知的36个黄酮类化合物(见表2)。

1.3 挥发油类化合物

刘世巍^[26]等采用超声-索氏抽提组合法提取桃儿七中挥发油类化合物,结合 GC-MS 分析鉴定出 28 个挥发油化学成分(见表 3)。

1.4 酚类

桃儿七中含有9个酚类化合物(见表4),均来自桃儿七的根及根茎,包括对羟基苯乙醇、3,4-二羟基苯乙醇等。

1.5 甾醇类

甾醇(Sterol)是甾族化合物的一种,含有羟基,属于类固醇,其核心化学结构大多为环戊烷多氢菲。孙彦君等^[31]从桃儿七中分离出4个甾醇类化合物(见表5)。

1.6 其他类化合物

桃儿七除含有以上化合物外,铁、锰、锌、铜等众多微量元素^[32]以及香豆素、多糖^[33]、鞣质、内酯、酸性树脂、有机酸等多样化成分也存在于桃儿七中。从已知文献中找到的其他类化合物见表6。

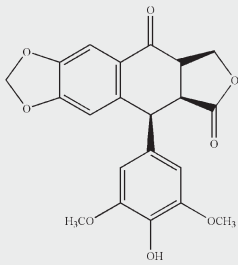
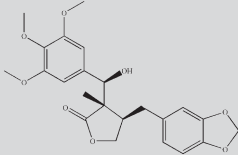
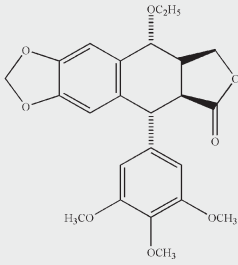
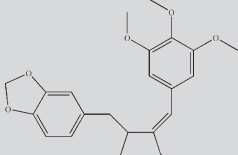
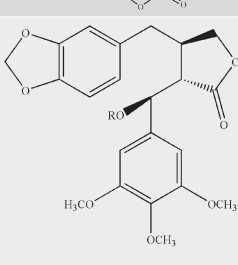
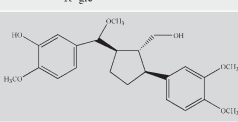
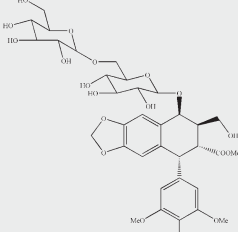
2 药理活性

目前的药理学研究已经证实桃儿七在抗肿瘤、抗病毒、杀虫、抗炎、兴奋肠平滑肌、止咳祛痰、提高免疫力、抗氧化及辐射等方面具有一定的生物活性,但同时也具有一定的毒性。

2.1 抗肿瘤

近年来,桃儿七抗肿瘤作用引起了国内外学者的广泛关注,其中木脂素类化合物抗肿瘤生物活性较高。曾有学者用醇或水对桃儿七的根、根茎和果实进行提取,研究其和去氧鬼臼毒素、鬼臼毒素以及4'-去甲去氧鬼臼毒素是否对小鼠艾氏腹水癌EAT,人乳腺癌MDA46以及移植性肝癌HepA8和MCF-7等肿瘤细胞株有效,结果均显示出具有一定的抑制作用^[35-36];Yong等^[37]通过研究发现去氧鬼臼毒素可以拮抗Hela人宫颈癌细胞并阻断G2/M期细胞周期;Zhang等^[38]从桃儿七中分离出4-去甲基鬼臼苦素-7'-O-β-D-葡萄糖吡喃糖苷并发现对人宫颈癌细胞HeLa和人神经细胞

表1 桃儿七中木脂素类化合物

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
1	1β,2β,3β,4'-去甲苦鬼白毒酮(1β,2β,3β, 4'-Demethylpicropodophyllone)	C ₂₁ H ₁₈ O ₈	398.1		[5]
2	普多脂素(Podorhizol)	C ₂₂ H ₂₄ O ₈	416.4		[6]
3	4-乙氧基苦鬼白毒醚(Picropodophyllin4-ethyl ether)	C ₂₄ H ₂₆ O ₈	442.2		[6]
4	Anhydropodorhizol	C ₂₂ H ₂₂ O ₇	398.4		[6]
5	普多脂素苷(Podorhizol 4'-O-beta-D-glucopyranoside)	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	594.6	 R=glc	[7]
6	(-)-Tanegool-7'-methylether	C ₂₃ H ₂₉ O ₆	401.5		[8]
7	Methylepipodophyllate-4-O-beta-D-glucopyranosyl-(1-6)-beta-D-glucopyranoside	C ₃₄ H ₄₂ O ₁₉	754.7		[9]

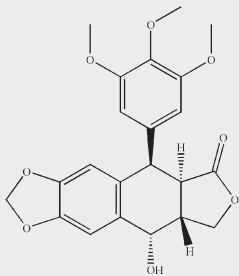
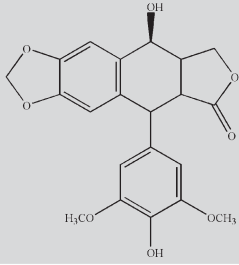
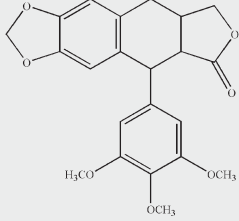
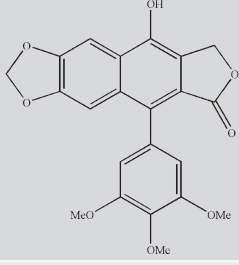
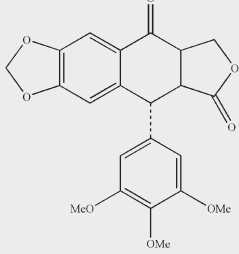
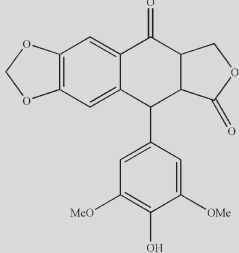
下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
8	异鬼臼毒素-4-O-β-D-吡喃葡萄糖基-(1-6)-β-D-吡喃葡萄糖苷(Isopodophyllotoxin-4-O-β-D-glucopyranosyl-(1-6)-β-D-glucopyranoside)	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₈	726.7		[10]
9	Lanicepside A	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₂	538.5		[8]
10	去甲基鬼臼毒素(4'-Demethylepipodophyllotoxin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₈	400.4		[11]
11	盾叶鬼臼素(Peltatin)	C ₂₂ H ₂₂ O ₈	414.4		[12]
12	苦鬼臼毒素(Picropodophyllotoxin)	C ₂₂ H ₂₂ O ₈	414.4		[13]
13	异苦鬼臼毒酮(Isopicropodophyllone)	C ₂₂ H ₂₀ O ₈	412.4		[13]
14	鬼臼毒素(Podophyllotoxin)	C ₂₂ H ₂₂ O ₈	414.4		[13]

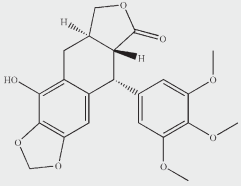
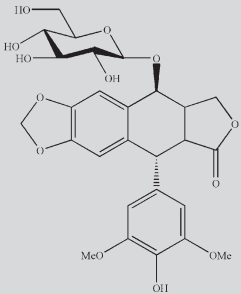
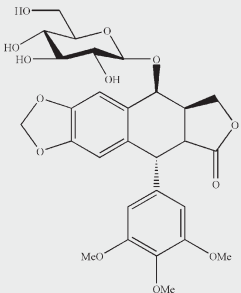
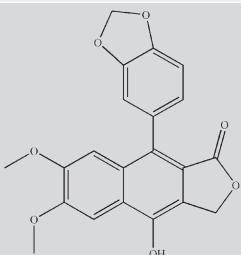
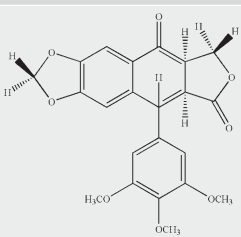
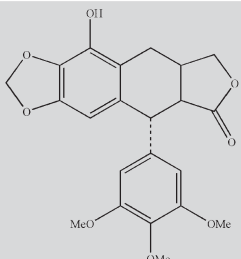
下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
15	表鬼臼毒素(Epipodophyllotoxin)	$C_{22}H_{22}O_8$	414.4		[14]
16	去甲基表鬼臼毒素(Demethylepipodophyllotoxin)	$C_{20}H_{20}O_8$	388.4		[15]
17	去氧鬼臼毒素(Deoxypodophyllotoxin)	$C_{22}H_{22}O_7$	398.4		[16][13]
18	去氢鬼臼毒素(Dehydropodophyllotoxin)	$C_{22}H_{18}O_8$	410.4		[17]
19	鬼臼毒酮(Podophyllotoxone)	$C_{22}H_{20}O_8$	412.4		[18][11][13]
20	4'-去甲基鬼臼毒酮(4'-Demethylpodophyllotoxone)	$C_{21}H_{20}O_7$	384.4		[19][17]

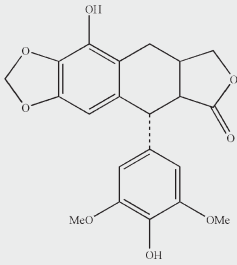
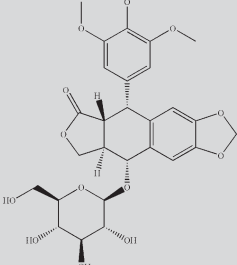
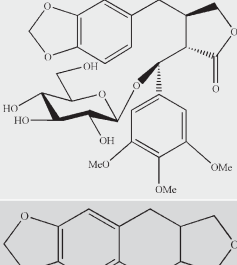
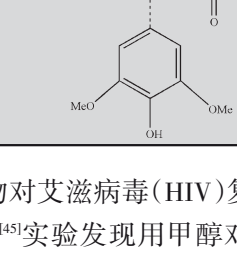
下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
21	β -盾叶鬼臼素(β -Peltatin)	$C_{22}H_{22}O_8$	414.4		[20]
22	4'-去甲基鬼臼苦素-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(4'-Demethylpicropodophyllotoxin-4-O- β -D-glucopyranoside)	$C_{27}H_{30}O_{13}$	562.5		[21]
23	L-鬼臼苦素-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(L-Picropodophyllotoxin-4-O- β -D-glucopyranoside)	$C_{28}H_{32}O_{13}$	576.5		[22]
24	山荷叶素(Diphyllin)	$C_{21}H_{16}O_7$	380.4		[23] [17]
25	苦鬼臼毒酮(Picropodophyllone)	$C_{22}H_{20}O_8$	412.4		[13]
26	β -足叶草素	$C_{22}H_{22}O_8$	414.4		[17]

下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
27	α-足叶草素	C ₂₁ H ₂₀ O ₈	400.4		[17]
28	鬼臼毒素-4-O-葡萄糖苷(Podophyllotoxin-4-O-glucoside)	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₃	576.5		[17]
29	鬼臼内酯(Podorhizol-1-O-β-D-glucopyranoside)	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₃	578.6		[11]
30	4'-去甲去氧鬼臼毒素(4'-Demethyldeoxypodophyllotoxin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₇	384.4		[4]

瘤细胞SH-SY5Y呈现出剂量和时间依赖性的细胞毒性作用,HeLa比SH-SY5Y更为敏感;同时,Liu等^[39]实验研究表明4-去甲基鬼臼苦素-7'-O-β-D-葡萄糖吡喃糖对人类肝癌(HepG2)细胞也有呈剂量和时间依赖性的细胞毒性作用。通过对鬼臼毒素进行修饰改性,可以合成数十种新的抗肿瘤药物,例如依托泊苷即VP-16(Etoposide)、替尼泊苷即VM-26(Teniposide)等。该类药物在睾丸癌、淋巴瘤、白血病、小细胞肺癌等癌症的治疗中取得了一定的市场销售业绩,并具有显著临床效果^[40-41]。除此之外,VP-16的活性在其他恶性肿瘤得到进一步解释,如非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、乳腺癌和非小细胞肺癌^[42]。目前,依托泊苷和替尼泊苷均已获美国FDA批准上市,市场潜力巨大。

2.2 抗病毒

桃儿七具有抗病毒作用。桃儿七及鬼臼属植物

中的鬼臼毒素类衍生物对艾滋病毒(HIV)复制的抑制作用明显^[43-44]。张敏等^[45]实验发现用甲醇对桃儿七进行提取,提取物可以较好地抑制单纯疱疹病毒,而二氯甲烷提取物毒性太大无法抑制疱疹病毒病变。桃儿七中的槲皮素-3-O-β-呋喃葡萄糖苷具有抑制单纯疱疹病毒I型(HSV-1)的作用,有效抑制浓度(CPEI-50)为0.02μg·mL⁻¹;苦鬼臼毒素和山柰酚对HSV-1和柯萨奇B组病毒(CBA)均有抑制作用,对HSV-1的CPEI-50分别为0.03μg·mL⁻¹和5.00·10⁻⁴μg·mL⁻¹^[46]。

2.3 杀虫

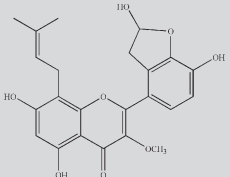
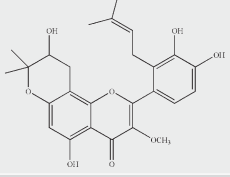
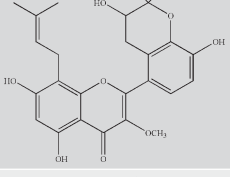
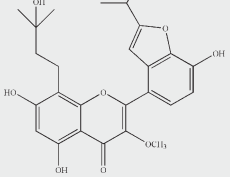
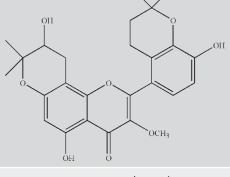
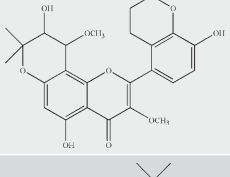
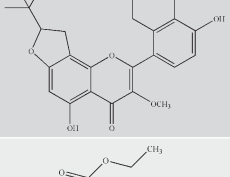
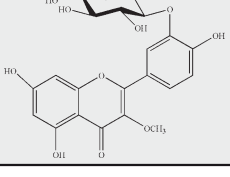
此外,桃儿七还有一定的杀虫能力。Inamori等^[47]的研究发现鬼臼毒素对德国小蠊成虫、淡色库蚊幼虫等多种昆虫表现出杀虫活性;张倩倩等^[48]研究发现被喂食桃儿七提取物的果蝇的化蛹和羽化时间明显延迟,蛹期大小和羽化率也有所降低。Maleck等^[49]将桃

表2 桃儿七中黄酮类化合物

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
1	槲皮素-3,4-二甲醚(Myricetin-3',4'-dimethylether)	C ₁₇ H ₁₄ O ₈	346.3		[26]
2	3-O-甲基槲皮素(3-O-methyl-quercetin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316.3		[26]
3	山柰酚-3-O-D-吡喃葡萄糖苷(Kaempferol-3-O-β-D-glucopyranoside)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	448.4		[26]
4	槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(Quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	464.4		[26]
5	5,6-(2,2-Dimethyldihydropyrano)-2-(3-methyl-2-butenyl)-7,3',4-trihydroxy-3-methoxy flavone	C ₂₆ H ₂₈ O ₇	452.5		[25]
6	6,7-(2,2-Dimethyldihydropyrano)-2-(3-methyl-2-butenyl)-5,3',4-trihydroxy-3-methoxy flavone	C ₂₆ H ₂₈ O ₇	452.5		[25]
7	5,6-(2,2-Dimethyldihydropyrano)-7,3',4'-trihydroxy-3-methoxyflavone	C ₂₁ H ₂₀ O ₇	384.4		[25]
8	6,7-[2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)dihydrofurano]-5,3',4'-trihydroxy-3-methoxyflavone	C ₂₁ H ₂₀ O ₈	400.4		[25]
9	2',3'-Furano-5,3',4'-trihydroxy-3-methoxyflavone	C ₂₃ H ₂₀ O ₇	408.4		[25]

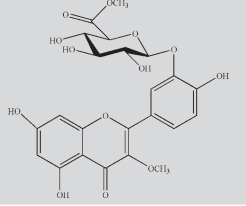
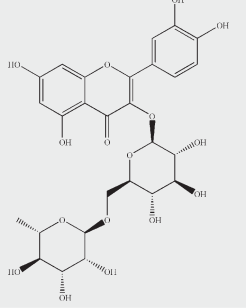
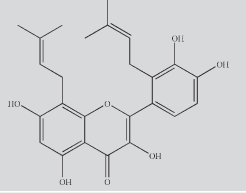
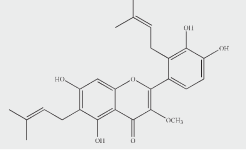
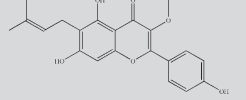
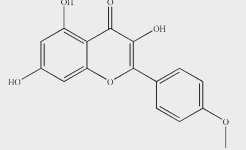
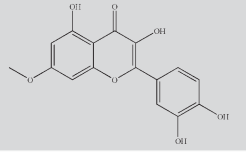
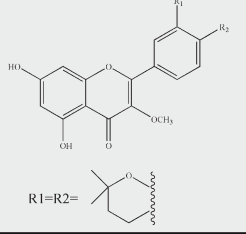
下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
10	8-(3-Methyl-2-butenyl)-2',3'-(2-hydroxydihydrofurano)-5,7,4-trihydroxy-3-methoxyflavone	$C_{23}H_{22}O_8$	426.4		[25]
11	7,8-(2,2-Dimethyldihydropyrano)-2-(3-methyl-2-butenyl)-5,3',4-trihydroxy-3-methoxyflavone	$C_{26}H_{28}O_8$	468.5		[25]
12	8-(3-Methyl-2-butenyl)-2',3-(2,2-dimethyldihydropyrano)-5,7,4-trihydroxy-3-methoxyflavone	$C_{26}H_{28}O_8$	468.5		[25]
13	8-(3-Hydroxy-3-methylbutyl)-2',3'-(2-isopropenylfurano)-5,7,4'-trihydroxy-3-methoxyflavone	$C_{26}H_{26}O_8$	466.5		[25]
14	7,8-bis-2',3'-(2,2-Dimethyldihydropyrano)-5,4',2''-trihydroxy-3-methoxyflavone	$C_{26}H_{28}O_8$	468.8		[25]
15	7,8-bis-2',3'-(2,2-Dimethyldihydropyrano)-5,4',2''-trihydroxy-3,1''-dimethoxyflavone	$C_{27}H_{30}O_9$	498.5		[25]
16	7,8-[2-(1-Hydroxy-1-methylethyl)dihydrofurano]-2',3'-(2,2-dimethyldihydropyrano)-5,4'-dihydroxy-3-methoxyflavone	$C_{26}H_{28}O_8$	468.5		[25]
17	5,7,4'-Trihydroxy-3-methoxyflavone 3'-O-β-D-glucuronide-6''-ethylester	$C_{24}H_{24}O_{13}$	520.4		[27]

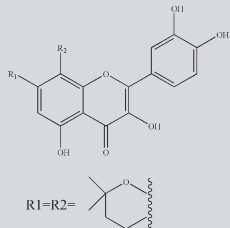
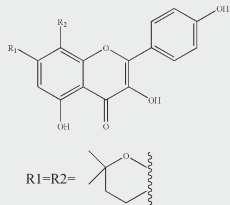
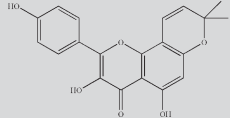
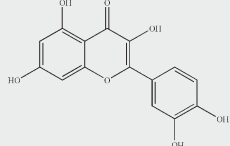
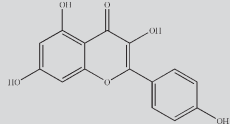
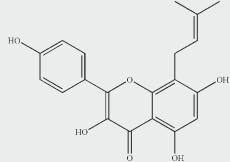
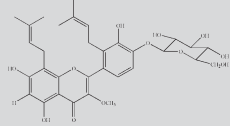
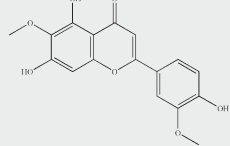
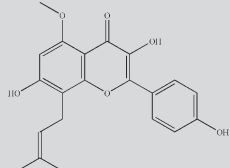
下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
18	5,7,4'-Trihydroxy-3-methoxyflavone3'-O-β-D-glucuronide-6''-methylester	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₃	506.4		[27]
19	芦丁 (Rutin)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	610.5		[27]
20	8,2'-di(3-Methyl-2-butenyl)-5,7,3',4'-tetrahydroxyflavone	C ₂₅ H ₂₆ O ₇	438.5		[25]
21	6,2'-di(3-Methyl-2-butenyl)-5,7,3',4'-tetrahydroxy-3-methoxyflavone	C ₂₆ H ₂₈ O ₇	452.5		[25]
22	黄宝石羽扇豆素 (Topazolin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	368.4		[25]
23	4'-甲基山柰酚 (4'-Methyl kaempferol)	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	300.3		[25]
24	鼠李素 (Rhamnetin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	316.3		[25]
25	3',4'-(2,2-Dimethyldihydropyrano)-5,7-dihydroxy-3-methoxyflavone	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	368.4		[25]

下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
26	7,8-(2,2-Dimethyldihydropyrano)-5,3,3',4'-tetrahydroxyflavone	$C_{20}H_{18}O_7$	370.4		[25]
27	β -去甲去水淫羊藿黄素(nor- β -Anhydroicaritin)	$C_{20}H_{18}O_6$	354.4		[25]
28	柠檬酚(Citrusinol)	$C_{20}H_{16}O_6$	352.3		[25]
29	槲皮素(Quercetin)	$C_{15}H_{10}O_7$	302.2		[17][11]
30	山柰酚(Kaempferol)	$C_{15}H_{10}O_6$	286.2		[17][11]
31	8-异戊烯基山柰酚(8-Prenylkaempferol)	$C_{20}H_{18}O_6$	352.3		[17]
32	8,2'-二异戊烯基槲皮素-3-甲醚-4'-O- β -D-葡萄糖苷	$C_{32}H_{38}O_{12}$	354.4		[1]
33	金合欢素(Acacetin)	$C_{17}H_{14}O_7$	614.6		[1]
34	槐苦参醇(Sophoflavescenol)	$C_{21}H_{20}O_6$	330.3		[1]

下转续表

续表

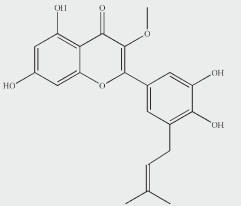
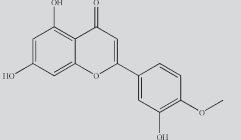
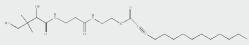
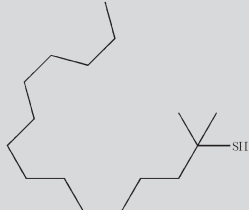
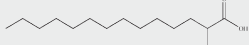
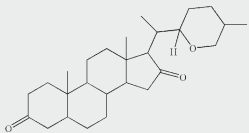
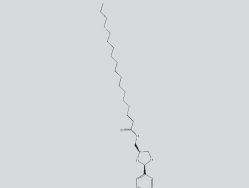
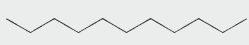
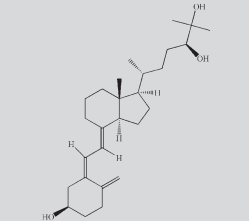
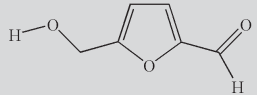
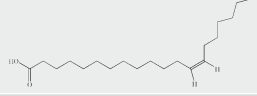
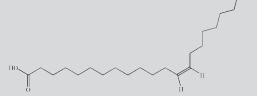
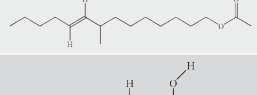
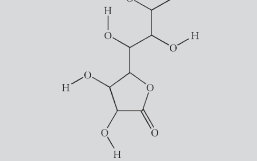
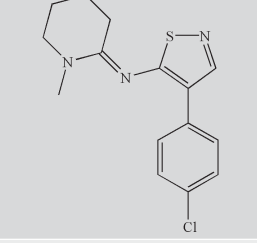
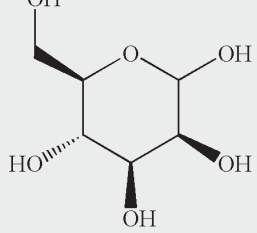
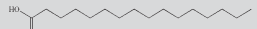
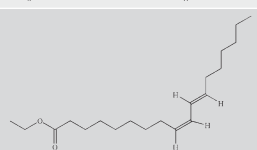
序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
35	Podoverine A	C ₂₁ H ₂₀ O ₇	368.4		[1]
36	香叶木素 (Diosmetin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	384.4		[1]

表3 桃儿七中挥发油类化合物

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
1	2-Myristynoyl pantetheine	C ₂₅ H ₄₄ N ₂ O ₅ S	484.7		[28]
2	tert-Hexadecanethiol	C ₁₆ H ₃₄ S	258.5		[28]
3	Tetradecanoic acid, 2-hydroxy-	C ₁₄ H ₂₈ O ₃	244.4		[28]
4	十七烷醇 (1-Heptatriacotanol)	C ₃₇ H ₇₆ O	537.0		[28]
5	Cholestan-22 (26) -epoxy-3, 16-dione	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	414.6		[28]
6	Octadecanoic acid, (2-phenyl-1, 3-dioxolan-4-yl) methyl ester, cis-	C ₂₈ H ₄₆ O ₄	446.7		[28]
7	十一烷 (Undecane)	C ₁₁ H ₂₄	156.3		[28]
8	9, 10-Secocholesta-5, 7, 10 (19) -triene-3, 24, 25-triol, (3á, 5Z, 7E) -	C ₂₇ H ₄₄ O ₃	416.6		[28]
9	Octadecanoic acid, 4-hydroxy-, methyl ester	C ₁₉ H ₃₈ O ₃	314.5		[28]

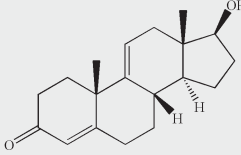
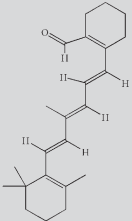
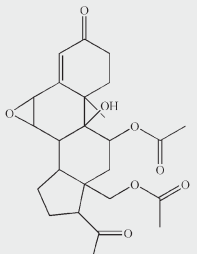
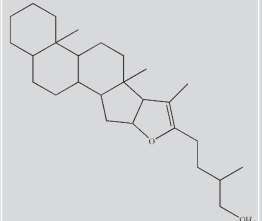
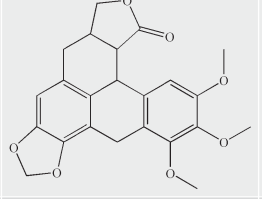
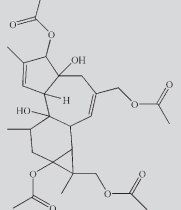
下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
10	2-Furancarboxaldehyde, 5- (hydroxymethyl) -	$C_6H_6O_3$	126.1		[28]
11	顺-13-二十碳烯酸 (cis-13-Eicosenoic acid)	$C_{20}H_{38}O_2$	310.5		[28]
12	芥酸 (Erucic acid)	$C_{22}H_{42}O_2$	338.6		[28]
13	E-8-Methyl-9-tetradecen-1-ol acetate	$C_{17}H_{32}O_2$	268.4		[28]
14	1-Gala-1-ido-octonic lactone	$C_8H_{14}O_8$	238.2		[28]
15	1-Hexadecanol, 2-methyl-	$C_{17}H_{36}O$	256.5		[28]
16	N-[4- (4-Chlorophenyl) isothiazol-5-yl] -1-methylpiperidin-2-imine	$C_{15}H_{16}ClN_3S$	305.8		[28]
17	D-甘露糖 (D-Mannose)	$C_6H_{12}O_6$	180.2		[28]
18	棕榈酸 (n-Hexadecanoic acid)	$C_{16}H_{32}O_2$	256.4		[28]
19	12-Methyl-E, E-2, 13-octadecadien-1-ol	$C_{19}H_{36}O$	280.5		[28]
20	17-十八炔酸 (17-Octadecynoic acid)	$C_{19}H_{36}O$	280.4		[28]
21	反式 13-十八碳烯酸 (trans-13-Octadecenoic acid)	$C_{18}H_{34}O_2$	282.5		[28]
22	9-顺-11-反-十八碳二烯酸甲酯 (Ethyl 9.cis., 11.trans.-octadecadienoate)	$C_{20}H_{36}O_2$	308.5		[28]

下转续表

续表

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
23	9(11)-去氢睾酮(9(11)-Dehydrotestosterone)	$C_{19}H_{26}O_2$	286.4		[28]
24	2-[4-Methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hexa-1,3,5-trienyl]cyclohex-1-en-1-carboxaldehyde	$C_{23}H_{32}O$	324.5		[28]
25	6,7-Epoxy pregn-4-ene-9,11,18-triol-3,20-dione,11,18-diacetate	$C_{25}H_{32}O_8$	460.5		[28]
26	5α-Furost-20(22)-en-26-ol, (25R)-	$C_{29}H_{46}O_3$	442.7		[28]
27	Furo[3',4':6,7]naphtho[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-one,5,8,8a,9-tetrahydro-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-,[5R-(5α,5aα,8aα)]-	$C_{22}H_{22}O_7$	398.4		[28]
28	3-Desoxo-3,16-dihydroxy-12-desoxyphorbol 3,13,16,20-tetraacetate	$C_{28}H_{38}O_{10}$	534.6		[28]

儿七根茎和根部乙醇提取物、鬼臼毒素和脱氧鬼臼毒素分别溶解于不同浓度的丙酮和二甲基亚砷混合物中,并添加到埃及伊蚊幼虫饲养培养基中,论证鬼臼毒素和脱氧鬼臼毒素对埃及伊蚊幼虫具有显著的杀灭作用。

2.4 抗炎

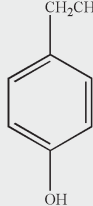
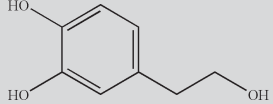
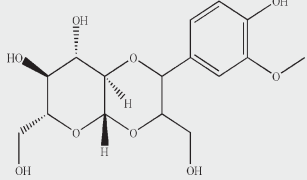
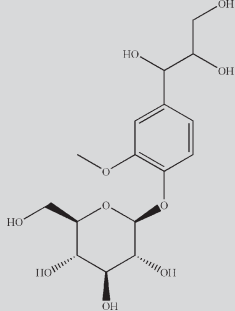
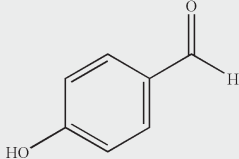
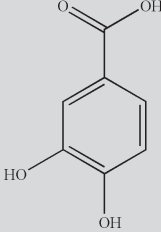
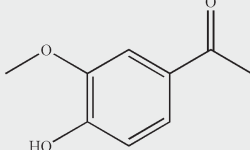
研究表明从桃儿七中分离得到的槲皮素和山柰酚可治疗气管炎^[50]。Sharma等^[51]采用毒性更低的聚酰胺型胺(PAMAM)树状大分子缀合的鬼臼毒素(DPODO)进行实验,发现该成分可显著减轻肝脏组织

的组织病理学变化,且经其化学诱导的肝细胞癌(HCC)小鼠的炎性标志物IL-6和NF-κB的水平在血清和组织中显著降低。

2.5 兴奋肠平滑肌

栗晓黎等^[52]研究发现桃儿七属树脂类泻药,可兴奋肠平滑肌引起腹泻。《植物药有效成分手册》内记

表4 桃儿七中酚类化学成分

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
1	对羟基苯乙醇(p-Hydroxyphenethylalcohol)	C ₈ H ₁₀ O ₂	138.2		[29]
2	3,4-二羟基苯乙醇(3,4-Dihydroxyphenylethanol)	C ₈ H ₁₀ O ₃	154.2		[30]
3	Junipetriolide A	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	358.3		[30]
4	Junipetriolide B	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	376.4		[30]
5	对羟基苯甲醛(p-Hydroxybenzaldehyde)	C ₇ H ₆ O ₂	122.1		[29]
6	原儿茶酸(Protocatechuic acid)	C ₇ H ₆ O ₄	154.1		[29]
7	4-羟基-3-甲氧基苯乙酮(Apocynin)	C ₉ H ₁₀ O ₃	166.2		[29]

下转续表

续表

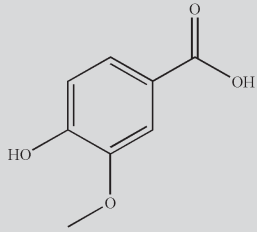
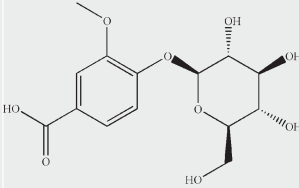
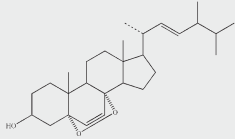
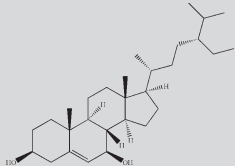
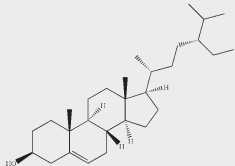
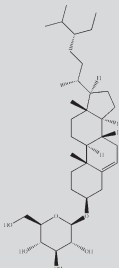
序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
8	香草酸 (Vanillic acid)	$C_8H_8O_4$	168.2		[29]
9	香草酸-4-O-β-D-葡萄糖苷 (4-(β-D-Glucopyranosyloxy)-3-methoxybenzoic acid)	$C_{14}H_{18}O_9$	330.3		[29]

表 5 桃儿七中甾醇类化合物

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
1	5α,8α-过氧-(22E,24R)-麦角甾-6,22-二烯-3β-醇	$C_{28}H_{44}O_3$	428.7		[31]
2	7β-羟基-谷甾醇 (7β-Hydroxyl-sitosterol)	$C_{29}H_{50}O_2$	430.7		[31]
3	β-谷甾醇 (β-Sitosterol)	$C_{29}H_{50}O$	414.7		[31] [17]
4	胡萝卜苷 (Daucosterol)	$C_{35}H_{60}O_6$	576.8		[31]

载,内服鬼臼毒素或鬼臼树脂会刺激小肠继而引发腹泻、腹痛甚至血便,也有可能引发严重衰竭性虚脱^[53]。桃儿七提取物也可兴奋兔及豚鼠的离体子宫。临床上 475 例使用桃儿七治疗慢性气管炎的案例中,有 61 名患者出现腹部不适的症状^[2]。

2.6 止咳祛痰

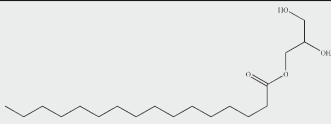
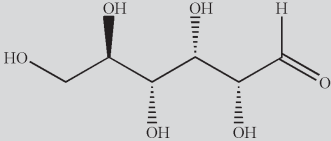
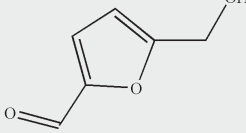
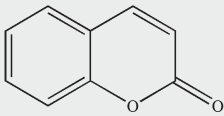
根据《中药志(第一册)》,鬼臼类植物中槲皮素和

山柰酚成分有止咳祛痰的作用^[54]。Zhu 等^[55]通过喷洒氨水诱导小鼠咳嗽模型,用以评估槲皮素和山柰酚的止咳活性:结果显示给予槲皮素与山柰酚的小鼠咳嗽潜伏期延长,咳嗽频率大幅降低,镇咳效果显著。

2.7 提高免疫力

帅学宏等^[56]研究发现鬼臼多糖(PEP)作为桃儿七中的活性成分之一,可显著促进小鼠淋巴细胞体外增

表6 桃儿七中其他类化合物

序号	名称	分子式	分子量	结构式	文献
1	α-棕榈酸甘油酯(α-Tripalmitin)	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	330.5		[31]
2	α-D-葡萄糖(α-D-Glucose)	C ₆ H ₁₂ O ₆	180.2		[31]
3	5-羟甲基糠醛(5-Hydroxymethylfurfural)	C ₆ H ₆ O ₃	126.1		[31]
4	二十六酸(Hexacosanoic acid)	C ₂₆ H ₅₂ O ₂	396.7		[17]
5	香豆素(Coumarin)	C ₉ H ₆ O ₂	146.1		[34]

殖。此外,PEP在提高小鼠脾脏指数以及缓解地塞米松诱发的超氧化物歧化酶活性抑制中,均展现出明显效果。PEP还能大幅降低脾脏丙二醛水平,说明其影响机体免疫能力的机制是调节机体内脂质过氧化程度;能明显提升正常组血浆中总抗氧化能力,进一步印证PEP可因此正面影响机体免疫功能。

2.8 抗氧化及辐射

Ganie 等^[57]使用桃儿七根状茎 70% 乙醇提取物对以四氯化碳(CCl₄)诱导大鼠肾、肺损伤模型进行抗氧化活性实验,结果显示其抗氧化活性显著。Kumar 等^[58]研究表明,桃儿七 γ 射线的防护作用的机理可能是调节凋亡相关蛋白的表达。Verma 等^[59]使用鬼臼毒素、鬼臼毒素-β-D 葡萄糖苷和芦丁的组合制剂(G-002M)对辐射前小鼠进行预处理,发现小鼠骨髓和脾脏的染色体畸变减少,论证 G-002M 可能通过清除自由基、保护 DNA、调节凋亡蛋白来发挥抗辐射活性。

2.9 其他作用

2.9.1 治疗女性生殖器疼痛

Saarela 等^[60]的专利报道有效量的鬼臼毒素可以作

2.9.2 治疗尖锐湿疣

有报道将桃儿七外涂+免疫疗法与激光碳化+免疫疗法治疗尖锐湿疣(CA)进行比较,结果显示治愈率分别为 89.88% 和 74.46%^[61],这一定程度上说明桃儿七在治疗尖锐湿疣方面效果显著(P<0.01)。

2.9.3 治疗其他多种疾病

现代药理研究表明鬼臼毒素类化合物对慢性支气管炎、类风湿关节炎、重症肌无力、心胃痛、系统性红斑狼疮、银屑病、多发性硬化等疾病也有一定的治疗效果^[62]。

3 毒性

3.1 临床不良反应

1999 年成都中医药大学附属医院发生了一例中毒性脑病、周围神经炎的案例,原因为服用了伪龙胆草(桃儿七)^[63]。苗全会等^[64]报道,河北省个别医疗单位曾在 90 年代初误用桃儿七导致中毒,后来在河北、江西、山西等地又有 40 余人因误服桃儿七而发生中毒,症状为呕吐腹泻、四肢无力、手脚麻木甚至瘫痪,经 2 周治疗后才能逐渐恢复。苗崇占等^[65]报道了一患者误服桃儿七药酒后出现一系列精神、消化、神经、呼吸等系统的临床表现以及四肢瘫痪的案例,后诊断为

桃儿七中毒引起的吉兰巴雷综合征。

3.2 动物实验

叶耀辉等^[66]采用急性毒性实验,将桃儿七在0.50–0.01 g·mL⁻¹选取7个剂量组对每组10只KM小鼠(雌雄各半)给药,另设空白对照,纯水灌胃。连续观察14天,记录死亡数,采用Bliss法计算得到桃儿七半数致死量LD₅₀为0.0887 g·mL⁻¹。中毒小鼠伴有大小便失常、神志不清、活力下降、体温降低、肌张力减弱、无法站立等现象,这说明桃儿七安全范围窄,毒性较强,临床用药时应注重对于剂量的把握。

3.3 化合物单体毒性

桃儿七中鬼臼毒素具有很强的毒性,《中华本草藏药卷》中记载,小鼠皮下注射、腹腔注射和灌胃鬼臼毒素的LD₅₀分别为(24.6±0.42)mg·kg⁻¹,30–50 mg·kg⁻¹和(90±2.2)mg·kg⁻¹。动物中毒后表现为腹泻、流涎、呕吐,其中猫的中毒现象最明显^[67]。临床中应该注意鬼臼物质的使用,若大剂量使用鬼臼物质有可能产生严重的吸收毒性,具体表现为头晕、腹痛、呕吐、腹泻、恶心、共济失调、白细胞降低、肝功能异常、血小板减少及外周神经麻痹等^[68]。鲁澄宇等^[69]使用Bliss法对鬼臼树脂的急性毒性反应进行评定,评估灌胃途径给药小鼠的表观残余药物动力学参数,方便更准确地划定鬼臼树脂的安全有效剂量范围,有助于临床的合理用药。除此之外,Sun等^[25]在桃儿七中成功提取并鉴定了一种在针对MCF-7乳腺癌细胞系和HepG2肝癌细胞系的细胞毒性评估中表现出显著抑制效果的全新黄酮类化合物。

4 质量标志物的预测分析

桃儿七化学成分种类丰富,但化学成分含量与品种、产区等因素有关,因此存在差异,这给完善桃儿七的质量控制标准带来困难。桃儿七根茎暂未被《中华人民共和国药典》收录,暂无明确的含量测定方法,因此对桃儿七质量标志物的预测分析显得极为重要。Q-marker这一概念涉及中药及其制剂中特定化学物质的辨识,不仅与中药的传统功效紧密相关,同时也对中药的安全性评估至关重要。Q-marker的形成,可能是在药材的自然生长过程中,或是在中药制备的各个环节中,是中药质量控制的关键指标^[70]。因此,确定桃儿七合适的Q-marker有利于建立可溯源的全过程质量控制体系和具有专属性与针对性的质量标准和

评价方法,方便对桃儿七质量进行控制和评价^[71]。

4.1 依托药用植物亲缘学及化学特征预测质量标志物

桃儿七又称鬼臼,是偏好阴凉湿润环境的多年生草本植物,在国内主要分布在甘肃、陕西、云南、四川及西藏等地,国外分布在印度、巴基斯坦、阿富汗、不丹及尼泊尔等地^[72]。桃儿七属于小檗科桃儿七属(*Sinopodophyllum Ying*),与八角莲属(*Dysosma Woodson*)、足叶草(鬼臼)属(*Podophyllum L.*)亲缘关系相近,八角莲属和桃儿七属分别为Woodson于1928年和应俊生于1979年从足叶草属中单列出来的,均为鬼臼类植物^[73–74]。近年来,国内外学者对鬼臼类植物的生物活性成分进行了广泛研究,发现木脂素类、黄酮类、香豆素类以及醌类化合物为其主要活性成分组成。特别是1-苯基四氢萘丁内酯类木脂素,在桃儿七及其近缘鬼臼类植物中广泛存在且含量丰富,值得关注的是,药理学研究已经证实1-苯基四氢萘丁内酯类木脂素具有多方面的生物活性,包括抗肿瘤、抗病毒和杀虫作用,同时表现出显著的细胞毒性^[75]。1-苯基四氢萘丁内酯类木脂素类化合物分布范围较狭窄且特异性较强,可考虑作为Q-marker的理想候选物质。

4.2 依托传统功效预测质量标志物

药效是反映中药有效性的核心指标,而中药材的品质优劣在很大程度上决定了中药疗效。因此,药物疗效可作为筛选Q-marker的重要依据^[71]。《神农本草经》中“杀大毒,疗咳嗽喉疾,风邪烦感,失魄妄见”的记载便是形容桃儿七的。其传统功效为祛风除湿、活血止痛、祛痰止咳,常用于缓解心胃痛、风湿关节炎、跌打损伤、月经不规律、风寒咳嗽、藏药铁棒锤中毒等症^[76–77]。现代药理研究表明,香豆素有止痛抗炎作用^[78];鬼臼毒素在有效量时可以治疗女性生殖器的疼痛,有止痛作用^[67];槲皮素和山柰酚等黄酮类成分可止咳祛痰^[54]。以上四种化学成分与其传统功效基本对应,故可作为选择Q-marker的重要参考依据。

4.3 依托传统药性预测质量标志物

“药性”是中药特有的属性,这种特性决定了中药在治疗过程中的作用趋势和效果,可作为临床用药的指导依据,因此药性是预测中药Q-marker时需考虑的关键因素^[71]。桃儿七根辛温味苦,有毒。根据药性理论,药物的性味与其内含的化学成分密切相关,呈对应关系^[79],辛味药味辛的原因是其富含挥发油、氨基

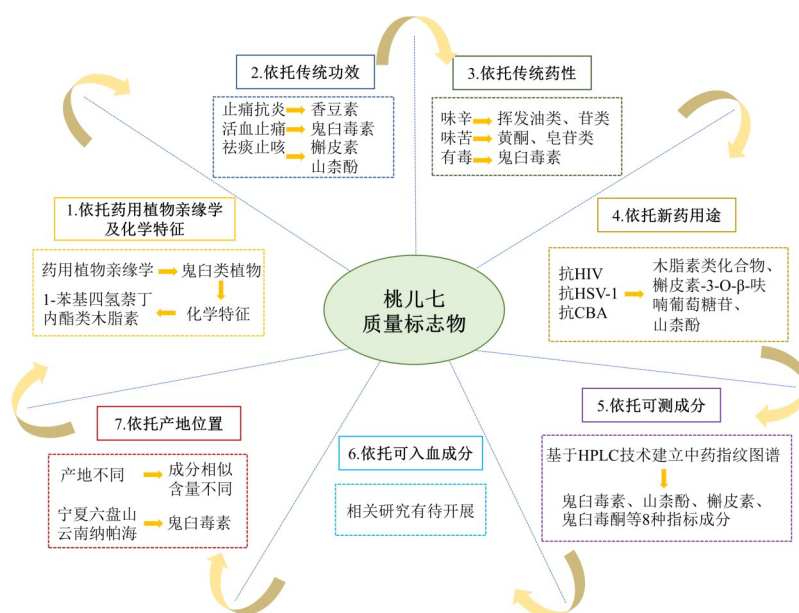


图2 桃儿七 Q-Marker的研究路径

酸、有机酸以及苷类、生物碱等成分,其中挥发油和苷类^[80]是构成辛味的重要物质基础。除此之外,萜类化合物也是辛味的重要来源^[81-82]。有研究表明苦味药的苦味多来源于生物碱、黄酮、皂苷类成分^[83];现代药理研究表明,桃儿七的毒性主要与鬼臼毒素类成分有关。由此可见,挥发油类、苷类、黄酮、鬼臼毒素与桃儿七的传统药性密切相关,可作为评估桃儿七 Q-marker的关键依据。

4.4 依托新药用途预测质量标志物

桃儿七在现代临床实践中主要用于抗肿瘤和抗病毒。现代药理研究证明,桃儿七中的木脂素类化合物具有显著抗肿瘤活性,是一种比较成熟的抗肿瘤药物^[84]。桃儿七的抗病毒作用是由多种化合物共同决定的,其中鬼臼毒素类衍生物^[43-44]可以破坏HIV的复制;槲皮素-3-O-β-呋喃葡萄糖苷可有效抑制HSV-1,而山柰酚、苦鬼臼毒素可以抑制HSV-1和CBA^[46]。根据以上分析,桃儿七新药用途的物质基础主要与木脂素类化合物、槲皮素-3-O-β-呋喃葡萄糖苷以及山柰酚有关,因此可将其作为预测桃儿七 Q-marker的重要参考。

4.5 依托可测成分预测质量标志物

中药成分的可测性也是确定Q-marker的重要依据。目前可以测定中药化学成分的方法有很多,其中色谱法最常用,桃儿七的Q-marker应能通过色谱方法实现定性鉴别和定量测定,这有助于构建科学、专属、

可行的桃儿七质量评价方法和质量标准。张丽等^[85]联合应用薄层色谱法(TLC)与高效液相色谱(HPLC)定性鉴别鬼臼毒素、4'-去甲鬼臼毒素和山柰酚并测定其含量;邹妍琳等^[86]的研究利用HPLC技术建立中药指纹图谱,具有操作简便、重复性高、结果稳定的优点,不仅为评估桃儿七药材质量提供了有力手段,还通过分析不同批次样品测得桃儿七鬼臼毒素的含量13.5-36.9 mg·g⁻¹。熊文勇等^[87-88]同样采用HPLC指纹图谱法测定桃儿七中鬼臼毒素的含量并建立了一种适用于不同产地桃儿七测定鬼臼毒素含量的方法,可用于桃儿七的真伪鉴别和质量控制。张丽等^[89]建立了一种可同时测定桃儿七药材中槲皮素、鬼臼毒素、鬼臼毒酮、山柰酚等8种成分含量的HPLC方法并得到含量范围。由此可见,桃儿七中鬼臼毒素、山柰酚等化合物便于进行含量测定,因此可作为桃儿七 Q-marker确定的参考依据。

4.6 依托可入血成分预测质量标志物

中药有效成分数量庞大且结构类型众多,除外直接作用于肠道的,其余需要进入血液循环,达到一定的血药浓度才能发挥其药理作用。因此给药后,基于血液中药物的原型成分和代谢产物分析,不仅可揭示中药治疗的物质基础,有助于阐明中药作用机制,同时极大地推动了桃儿七 Q-marker的筛查进程^[90]。

目前没有关于桃儿七入血成分的研究报道,暂无法预测基于可入血成分的Q-marker。后期,我们课题

组也将在该方面继续开展研究。

4.7 依托产地位置预测桃儿七质量标志物

中药的临床疗效与中药化学成分的种类及含量联系紧密,而化学成分含量随产地不同有所改变,来自不同产地的同一药材有效成分含量会发生很大差异^[91]。

叶耀辉等^[92]建立了桃儿七的 HPLC 指纹图谱,发现每批不同来源的药物组成成分相似,但含量存在一定差异,这说明海拔高度以及气候条件影响有效成分含量。熊文勇等^[87]通过实验比较不同产地桃儿七中鬼臼毒素的含量,发现宁夏回族自治区六盘山的桃儿七样品根中鬼臼毒素含量最高,云南纳帕海的含量最低,这说明鬼臼毒素的含量受产地影响,能够反映不同产地桃儿七的质量变化,可将其作为预测桃儿七 Q-marker 的参考。

5 结语

桃儿七为中国传统中药,历史悠久,药效明确,用途广泛。近年来,除传统功效外,桃儿七抗肿瘤、抗病毒、杀虫、抗炎、兴奋肠平滑肌、止咳祛痰、提高免疫力、抗氧化及辐射等方面的活性不断被发现,拥有良

好的应用前景。但桃儿七具有一定毒性,临床上用药不当易产生不良反应。针对当前中药安全性评价体系的不足和中药不良事件引发的关注,本研究团队前期在现有中药毒性研究体系下引入“体质”因素,提出“体质毒理学”新理论,这也为中药安全性评价体系的构建、毒性中药减毒增效的实现提供了思路^[93]。且现未有对桃儿七根茎质量控制的明确要求,亟需开展对桃儿七药材质量的全面评价,建立科学可行的评价体系,从而实现桃儿七的质量监控,保证临床用药的合理性和安全性。

中药质量稳定是确保临床疗效的关键基石,中药 Q-marker 的提出为完善中药的质量控制体系提供了新的视角,本文通过回顾分析现有文献资料,在综合整理桃儿七化学成分及药理活性的基础上,结合 Q-marker 理论体系^[94],从桃儿七的亲缘关系、传统功效、传统药性、新药用途、可测成分、入血成分、产地共 7 个方面对桃儿七的 Q-marker 进行了分析预测,建议考虑将桃儿七中的鬼臼毒素、鬼臼毒酮、苦鬼臼毒素、槲皮素、山柰酚、槲皮素-3-O- β -呋喃葡萄糖苷作为桃儿七药材的 Q-marker(见图 2),为推动后续桃儿七的质量监测与药效评价提供参考。

参考文献

- 徐云玲,贺蛟龙,江石平,等.桃儿七中 1 个新的异戊烯基黄酮苷类化合物.中草药,2020,51(17):4388-4392.
- 袁菊丽.太白七药桃儿七研究进展.辽宁中医药大学学报,2011,13(5):95-97.
- 安娜.木脂素类化合物药理作用的研究进展.科学技术创新,2019,4:28-29.
- 肖昌钱.桃儿七化学成分和鬼臼毒素类成分的资源初步研究.杭州:浙江大学硕士学位论文,2007.
- 谢小敏,罗厚蔚,丹羽正武.4'-去甲苦鬼臼毒酮的化学结构研究.中国药科大学学报,2000,31(3):174.
- 严淑婷,樊浩,李若岚,等.桃儿七化学成分及药理作用研究进展.中国野生植物资源,2020,39(7):43-50.
- Zhao C, Nagatsu A, Hatano K, et al. New lignan glycosides from Chinese medicinal plant, *Sinopodophyllum emodi*. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(3):255-261.
- Sun Y J, Li Z L, Chen H, et al. Four new cytotoxic tetrahydrofuranoid lignans from *Sinopodophyllum emodi*. *Planta Med*, 2012, 78(5):480-484.
- 尹述凡,庄武,马维勇,等.4-S-(5-酰氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-脱氧-4'-去甲基表鬼臼毒素衍生物的合成与抗肿瘤活性.药理学,1993,28(10):762-765.
- 王志光,马维勇,黄营火,等.鬼臼毒素类的化学与抗肿瘤活性研究——IX.4-(芳甲亚胺基)及4-烷胺基-4-脱氧-4'-去甲基表鬼臼毒素衍生物的合成和抗肿瘤活性.中国药物化学杂志,1993,3(1):17-22.
- 秦杨.桃儿七化学成分的研究.长春:吉林大学硕士学位论文,2009.
- 廖克培.鬼臼毒素精品纯化的新工艺.安徽化工,2012,38(6):25-26.
- 陈有根,张丽芳,刘育辰,等.桃儿七化学成分和细胞毒性研究.中草药,2010,41(10):1619-1622.
- 国家中医药管理局中华本草编委会.中华本草.藏药卷.上海:上海科学技术出版社,2002:329.
- Issell B F. The podophyllotoxin derivatives VP16-213 and VM26. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1982, 7(2/3):73-80.
- Giri A, Lakshmi Narasu M. Production of podophyllotoxin from *Podophyllum hexandrum*: a potential natural product for clinically useful anticancer drugs. *Cytotechnology*, 2000, 34(1/2):17-26.
- 熊文勇.濒危植物桃儿七化学成分及其资源研究.西安:西北大学硕士学位论文,2010.
- Zhao C, Huang J, Nagatsu A, et al. Two new podophyllotoxin glucosides from *Sinopodophyllum emodi* (Wall.) Ying. *Chem Pharm*

- Bull*, 2001, 49(6):773-775.
- 19 张丽芳, 陈有根, 韩立伟, 等. 高效液相色谱法测定桃儿七与八角莲中5种木脂素类成分含量. 中华中医药学会中药制剂分会. 2009全国中药创新与研究论坛学术论文文集. 北京中医药大学中药学院; 北京市药品检验所中药室; 2009:5.
 - 20 Ayres D C, Lim C K. Lignans and related phenols. *Part XV*. Remote substituent effects on the rates and products of some reactions of aryltetrahydronaphthalenes. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1976, 8:832.
 - 21 尹述凡, 王志光, 马维勇, 等. 4-取代氨基甲酰胺基-4'-脱氧-4'-去甲基表鬼臼毒素衍生物的合成及其抗肿瘤活性. 中国药科大学学报, 1993, 24(3):134-138.
 - 22 陈再新, 马维勇, 王金娣, 等. 4- β -酯取代-4'-脱氧-4'-去甲基表鬼臼毒素衍生物的合成及其抗肿瘤活性. 药学学报, 2000, 35(5):353-357.
 - 23 陈再新, 马维勇, 陈秀华. 4- β -硫酸酯-4'-脱氧-4'-去甲基表鬼臼毒素衍生物的合成及其抗肿瘤活性. 中国药物化学杂志, 2000, 10(2):84.
 - 24 何建清, 陈芝兰. 桃儿七的经济价值及栽培技术. 中国野生植物资源, 2003, 22(3):55, 58.
 - 25 Sun Y, Chen H, Wang J, *et al*. Sixteen new prenylated flavonoids from the fruit of *Sinopodophyllum hexandrum*. *Molecules*, 2019, 24(17):3196.
 - 26 孙彦君, 周巍, 陈虹, 等. 桃儿七中黄酮类成分的分离与鉴定. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(3):185-189.
 - 27 Sun Y J, Chen H J, Xue G M, *et al*. Two new flavonoid glucosides from the fruits of *Sinopodophyllum hexandrum*. *Nat Prod Res*, 2021, 35(13):2164-2169.
 - 28 刘世巍, 黄述州. 桃儿七挥发油成分的GC-MS质谱分析. 安徽农业科学, 2012, 40(35):17075-17076, 17112.
 - 29 孙彦君, 周巍, 陈虹, 等. 桃儿七中酚类成分研究. 中草药, 2012, 43(2):226-229.
 - 30 Zhao C, Cao W, Nagatsu A, *et al*. Three new glycosides from *Sinopodophyllum emodi* (wall.) Ying. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(11):1474-1476.
 - 31 孙彦君, 李占林, 陈虹, 等. 桃儿七化学成分研究. 中药材, 2012, 35(10):1607-1609.
 - 32 李小娟. 藏药材桃儿七中镁锌铁锰含量分析. 农业与技术, 2018, 38(19):8-10.
 - 33 李志孝, 刘方明, 孟延发, 等. 鬼臼葡聚糖的化学结构. 化学学报, 1996, 10:1037-1040.
 - 34 刘艳杰, 王健, 刘丽歌. 桃儿七化学成分和药理作用研究进展. 北方药学, 2016, 13(4):105-106.
 - 35 Goel H C, Prasad J, Sharma A, *et al*. Antitumour and radioprotective action of *Podophyllum hexandrum*. *Indian J Exp Biol*, 1998, 36(6):583-587.
 - 36 Chattopadhyay S, Bisaria V S, Panda A K, *et al*. Cytotoxicity of *in vitro* produced podophyllotoxin from *Podophyllum hexandrum* on human cancer cell line. *Nat Prod Res*, 2004, 18(1):51-57.
 - 37 Yong Y, Shin S Y, Lee Y H, *et al*. Antitumor activity of deoxypodophyllotoxin isolated from *Anthriscus sylvestris*: Induction of G2/M cell cycle arrest and caspase-dependent apoptosis. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(15):4367-4371.
 - 38 Zhang Q Y, Jiang M, Zhao C Q, *et al*. Apoptosis induced by one new podophyllotoxin glucoside in human carcinoma cells. *Toxicology*, 2005, 212(1):46-53.
 - 39 Liu Y, Zhao C, Li H, *et al*. Cytotoxicity and apoptosis induced by a new podophyllotoxin glucoside in human hepatoma (HepG2) cells. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(4):472-479.
 - 40 徐铮奎. 国外抗癌植化产品研究开发新进展. 中国制药信息, 2005, 21(8):23-25.
 - 41 Gupta R S, Chenchiah P C. Synthesis and biological activities of the C-4 esters of 4'-demethylepipodophyllotoxin. *Anticancer Drug Des*, 1987, 2(1):13-23.
 - 42 Phillips N, Comis R L. The epipodophyllotoxins: VP-16 and VM-26. *Cancer Chemotherapy by Infusion. Dordrecht: Springer Netherlands*, 1987:211-220.
 - 43 Lee C T, Lin V C, Zhang S X, *et al*. Anti-AIDS agents. 291. Anti-HIV activity of modified podophyllotoxin derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, 7(22):2897-2902.
 - 44 Zhu X K, Guan J, Xiao Z, *et al*. Anti-AIDS agents. part 61: anti-HIV activity of new podophyllotoxin derivatives. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(15):4267-4273.
 - 45 张敏, 施大文. 八角莲类中药抗单纯疱疹病毒作用的初步研究. 中药材, 1995, 18(6):306-307.
 - 46 姚莉韵, 王丽平. 八角莲水溶性有效成分的分离与抗病毒活性的测定. 上海第二医科大学学报, 1999, 19(3):234-237.
 - 47 Inamori Y, Kubo M, Tsujibo H, *et al*. The biological activities of podophyllotoxin compounds. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34(9):3928-3932.
 - 48 张倩倩, 张宏, 王超, 等. 西藏桃儿七提取物对果蝇的杀虫作用. 黑龙江畜牧兽医, 2017(4):155-157, 276.
 - 49 Maleck M, Hollanda P O, Serdeiro M T, *et al*. Toxicity and larvicidal activity of *Podophyllum*-based lignans against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol*, 2017, 54(1):159-166.
 - 50 红八角莲治疗慢性气管炎有效成分的分离. 中草药通讯, 1977, 7:8-9.
 - 51 Sharma S, Mehak, Chhimwal J, *et al*. Dendrimer-conjugated podophyllotoxin suppresses DENA-induced HCC progression by modulation of inflammatory and fibrogenic factors. *Toxicol Res (Camb)*, 2019, 8(4):560-567.
 - 52 栗晓黎, 林瑞超, 王兆基, 等. 毒性中药鬼臼质量标准研究. 中成药, 2006, 28(3):342-346.
 - 53 国家医药管理局中草药情报中心站. 植物药有效成分手册. 北京: 人民卫生出版社, 1986:849.
 - 54 中国医学科学院药物研究所. 中药志-第一册. 北京: 人民卫生出版社, 1979:246-249.
 - 55 Zhu J X, Wen L, Zhong W J, *et al*. Quercetin, kaempferol and isorhamnetin in *Elaeagnus pungens* thunb. leaf: pharmacological activities and quantitative determination studies. *Chem Biodivers*, 2018, 15(8):e1800129.

- 56 帅学宏, 胡庭俊, 陈灵然, 等. 鬼臼多糖对小鼠免疫功能和抗氧化能力的影响. 畜牧兽医学报, 2008, 39(7):1000-1004.
- 57 Ganie S A, Haq E, Masood A, *et al.* Amelioration of carbon tetrachloride induced oxidative stress in kidney and lung tissues by ethanolic rhizome extract of *Podophyllum hexandrum* in Wistar rats. *J Med Plants Res*, 2010, 4(16):1673-1677.
- 58 Kumar R, Singh P K, Sharma A, *et al.* *Podophyllum hexandrum* (Himalayan mayapple) extract provides radioprotection by modulating the expression of proteins associated with apoptosis. *Biotechnol Appl Biochem*, 2005, 42(Pt 1):81-92.
- 59 Verma S, Gupta M L. Radiation-induced hematopoietic myelosuppression and genotoxicity get significantly countered by active principles of *Podophyllum hexandrum*: a study in strain 'a' mice. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91(9):757-770.
- 60 Eero S. Analgesic use of podophyllotoxin for treating pain conditions in female genital organs. European Patent Office Publ. of Application with search report EP19990934776. 16 Jul 1999.
- 61 卢素萍, 蔺小平. 中药桃儿七、激光及免疫疗法治疗尖锐湿疣 89 例. 陕西中医, 2003, 24(5):426-427.
- 62 Gordaliza M, García P A, Miguel Del Corral J M, *et al.* Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives. *Toxicon*, 2004, 44(4):441-459.
- 63 张汾生, 杨爱平. 伪龙胆草桃儿七致中毒性脑病、中毒性周围神经炎 1 例. 四川中医, 1999, 17(1):29.
- 64 苗全会, 王荣吉. 龙胆与其伪品桃儿七的鉴别. 河北医药, 1998, 20(5):318.
- 65 苗崇占, 杨林. 桃儿七中毒继发吉兰巴雷综合征 1 例报告. 母婴世界, 2017, 5:81.
- 66 叶耀辉, 马越兴, 张恩慧, 等. 藏药桃儿七与小叶莲 HPLC 分析及其毒性差异研究. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18):80-84.
- 67 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草. 藏药卷. 上海: 上海科学技术出版社, 2002:265-267.
- 68 马越兴, 张文雪, 贺瑾, 等. 藏药桃儿七鬼臼成分提取分离及抗癌作用研究进展. 赣南医学院学报, 2012, 32(6):959-962.
- 69 鲁澄宇, 王海燕, 吴铁. 小鼠灌胃鬼臼树脂表观体内残留量动力学. 中国药理学与毒理学杂志, 2006, 20(5):410-413.
- 70 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. 中草药, 2016, 47(9):1443-1457.
- 71 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法. 药学报, 2019, 54(2):187-196, 186.
- 72 孙彦君, 李占林, 陈虹, 等. 桃儿七中芳基萜类木脂素. 中国化学会, 国家自然科学基金委员会. 中国化学会第八届天然有机化学学术研讨会论文集. 沈阳药科大学中药学院; 中国人民武装警察部队医学院; 2010:1.
- 73 廖矛川. 鬼臼类植物化学系统学和资源利用研究. 北京: 中国协和医科大学博士学位论文, 1995.
- 74 陈毓亨. 我国鬼臼类植物资源的研究. 药学报, 1979, 14(2):101-107.
- 75 孙彦君, 李占林, 陈虹, 等. 鬼臼类植物化学成分和生物活性研究进展. 中草药, 2012, 43(8):1626-1634.
- 76 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编. 上册. 北京: 人民卫生出版社, 1978:662.
- 77 江苏新医学院. 中药大辞典-下册. 上海: 上海人民出版社, 1977:1791.
- 78 齐麟, 于长安, 李福海. 香豆素类化合物的药理研究进展. 齐鲁药事, 2012, 31(12):726-727.
- 79 孙大定. 辛味药的药性理论及其配伍作用初探. 中国中药杂志, 1992, 17(8):502-504.
- 80 成都中医学院. 中药学. 上海: 上海科学技术出版社, 1978:30.
- 81 傅睿. 中药药性理论辛味功效及物质基础研究思路初探. 亚太传统医药, 2014, 10(9):55-56.
- 82 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用. 中草药, 2015, 46(6):785-790.
- 83 臧梓因. 中药化学成分与其药性关系浅析. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(11):75.
- 84 黄坤, 蒋伟, 赵纪峰, 等. 桃儿七中木脂素类化学成分及其活性研究进展. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2):232-238.
- 85 张丽, 张娇, 白玮, 等. 桃儿七质量标准研究. 中南药学, 2017, 15(7):951-955.
- 86 邹妍琳, 王佩龙, 刘爽, 等. 桃儿七根茎 HPLC 指纹图谱研究. 药物分析杂志, 2014, 34(5):912-917.
- 87 熊文勇, 魏朔南, 岳明. HPLC 分析桃儿七中鬼臼毒素的含量. 中成药, 2010, 32(5):875-878.
- 88 熊文勇, 魏朔南, 岳明. 桃儿七 HPLC 指纹图谱研究. 中成药, 2010, 32(11):1850-1854.
- 89 张丽, 王薇, 李玉泽, 等. HPLC 法同时测定桃儿七中 8 个成分的含量. 药物分析杂志, 2017, 37(8):1461-1468.
- 90 李冲冲, 龚苏晓, 许浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析. 中草药, 2018, 49(6):1233-1246.
- 91 林婧, 梁洁, 陈晓思, 等. 枇杷叶质量控制现状及质量标志物预测分析. 中国药房, 2019, 30(22):3160-3164.
- 92 叶耀辉, 马越兴, 应亚宾, 等. 藏药桃儿七 HPLC 指纹图谱产地识别及质量评价. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24):97-101.
- 93 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(12):3776-3784.
- 94 唐于平, 尚尔鑫, 陈艳琰, 等. 中药质量标志物分级辨识与传递变化规律研究思路与方法. 中国中药杂志, 2019, 44(14):3116-3122.

Research Progress on Chemical Composition and Pharmacological Effects of *Sinopodophyllum hexandrum* and Predictive Analysis on Q-marker

LEI Yan¹, LI Yuzhuo², WANG Wanying³, SU Lu⁴, KONG Jiao⁵, LI Ding⁶, JIA Hongyan¹, LIU Chuanxin³

(1. First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Institute of Medicinal Plant Development, Beijing 100193, China; 3. Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, The First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China; 4. College of Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China; 5. Laboratory of Drug Metabolism and Pharmaceutical Analysis, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 6. The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: *Sinopodophyllum hexandrum* is a traditional Chinese medicine in China, which is mostly distributed in Gansu, Shaanxi, Sichuan, Qinghai, Yunnan and Xizang, etc. In recent years, with the gradual deepening of the research on the chemical composition and pharmacology-toxicology of *Sinopodophyllum hexandrum*, its antitumour and antiviral pharmacodynamic evaluation has increasingly become a research hotspot in the industry. Based on the chemical structure, pharmacological properties and the theoretical basis of quality markers (Q-markers), this paper presents an in-depth literature review and analysis of the chemical composition, pharmacological activities and Q-markers of *Sinopodophyllum hexandrum*, and systematically explores and predicts the Q-markers of *Sinopodophyllum hexandrum*. It is proposed that Podophyllotoxin, picropodophyllotoxin, podophyllotoxinone, quercetin, kaempferol, quercetin-3-O- β -glucoside can be used as the Q-marker of *Sinopodophyllum hexandrum*. In the later stage, these index components can be selected to control the whole quality of *Sinopodophyllum hexandrum*, and provide some data support and theoretical reference for the quality evaluation of *Sinopodophyllum hexandrum*.

Keywords: *Sinopodophyllum hexandrum* (Royle) T.S.Ying, Podophyllotoxin, Podophyllotoxone, Pharmacological action, Quality marker (Q-marker); Constitution-based toxicology

(责任编辑: 刘玥辰)