

● 中药研究 ●

引用:杨婷,杨学军,邓芳,李顺祥.补骨脂化学成分研究及其质量标志物预测分析[J].湖南中医杂志,2023,39(8):141-149.

补骨脂化学成分研究及其质量标志物预测分析

杨婷^{1,2},杨学军¹,邓芳¹,李顺祥^{2,3}

(1. 衡阳市市场监督检验检测中心,湖南 衡阳,421001;

2. 湖南中医药大学,湖南 长沙,410208;

3. 湖南省中药活性物质筛选工程技术研究中心,湖南 长沙,410208)

[摘要] 本文对补骨脂化学成分进行了整理,并依据质量标志物(Q-Marker)理论,对补骨脂的有效性、安全性、植物亲缘性、配伍作用、化学成分可测性等方面的质量标志物进行了预测分析。建议将补骨脂总多糖、异补骨脂苷、补骨脂苷、补骨脂总黄酮、异补骨脂素、补骨脂酚、补骨脂素作为补骨脂的候选质量标志物,以期对补骨脂的深入研究、开发利用和质量控制标准提升提供参考。

[关键词] 补骨脂;质量标志物;香豆素类;单萜酚类;黄酮类

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.08.036

补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实^[1]。其性温,味苦、辛,归肾、脾经,具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻等功效,外用可消风祛斑。补骨脂为我国常用中药材,临床应用广泛,由其组成的中药复方制剂也常见,其中 2020 年版《中国药典》记载含补骨脂的复方制剂有 41 种,部颁中成药有一百余种,如肠胃宁片、龟龄集、国公酒等均均以补骨脂入药。本文对补骨脂化学成分进行整理,并依据其在化学成分、药效作用、毒理作用、药对配伍等方面的特征,基于中药质量标志物(Q-marker)理论^[2]对其化学活性物质进行筛选,并对其质量标志物进行预测。

1 补骨脂的化学成分研究

目前从补骨脂中已发现 130 多种化学成分,主要包括香豆素类、单萜酚类、黄酮类、脂肪类、微量元素类、糖苷类、脂肪酸类以及其他类化合物。

1.1 香豆素类化合物 补骨脂中的香豆素类化合物主要包括呋喃香豆素类、拟雌内酯类、吡喃香豆素类等,共计 20 种,具体信息见表 1^[3-7],结构见图 1。

1.2 单萜酚类化合物 单萜酚类化合物是植物挥发油的主要组成成分,目前在补骨脂中发现的单萜酚类化合物共有 26 种,具体信息见表 2^[6,8-9],结构见图 2。

1.3 黄酮类化合物 补骨脂中所含黄酮类化合物主要有黄酮类、二氢黄酮类、查尔酮类、异黄酮类等,共计 64 种,具体信息见表 3^[1,3,5-7,9-13],结构见图 3。

1.4 其他类化学成分 补骨脂还含有脂类化合物:三酰甘油(111)^[6]、脂脂(112)和极性类脂(113)^[6]、甘油单酯(114)^[6]、甘油二酯(115)^[6]、对羟基苯甲酸甲酯(116)^[6]、磷脂(136)^[6]、脂肪(137)^[6];微量元素:Mn、Ca、Mg、Fe、Zn^[14];生物碱类化合物:尿囊素(117)^[3];糖苷类化合物:β-谷甾

基金项目:“重大新药创制”国家科技重大专项项目(2020ZX09301038);湖南省长沙市自然科学基金项目(kq2202267);湖南中医药大学中药学一流学科项目(校行科字[2018]3号)

第一作者:杨婷,女,2018 级硕士研究生,研究方向:药品质量检测与监控

通信作者:李顺祥,男,医学博士,二级教授,博士研究生导师,研究方向:中药药效物质基础机制研究,E-mail:lishunxiang@hotmail.com

杨学军,男,主任药师,研究方向:药品质量分析,E-mail:yxj8893@sina.com

醇-D-葡萄糖甙(118)^[6]、胡萝卜苷(119)^[6]；脂肪
酸类化合物：游离脂肪酸(120)^[6]、硬脂酸
(121)^[3]、棕榈酸(122)^[3]、亚油酸(123)^[6]；苯酚衍
生物：对-羟基苯甲醛(124)^[6]、对羟基苯甲酸
(125)^[6]；类固醇化合物：B-sitosterol(126)^[9]、β-豆

甾醇(127)^[6]；糖类化合物：葡萄糖(128)^[6]、棉子
糖(129)^[6]；其他类化合物：树脂(130)^[6]、补骨脂
醛(131)^[6]、十三烷(132)^[6]、尿嘧啶(133)^[6]、松醇
(134)^[6]、亚麻酸(135)^[6]、亚油酸(138)^[6]、对羟基
苯甲醇(139)^[6]等。

表 1 补骨脂中香豆素类化合物成分信息表

序号	类型	化合物名称	分子式	文献	序号	类型	化合物名称	分子式	文献
1	呋喃香豆素类	异补骨脂素	C ₁₁ H ₆ O ₃	[3]	11		槐属香豆雌烷 A	C ₂₀ H ₁₄ O ₅	[7]
2		补骨脂呋喃香豆精	C ₁₁ H ₆ O ₃	[3]	12		补骨脂定-2',3'-环氧化物	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	[7]
3		5-甲氧基补骨脂素	C ₁₂ H ₈ O ₄	[4]	13		补骨脂定	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	[6]
4		8-甲氧基补骨脂素	C ₁₂ H ₈ O ₄	[5]	14		补骨脂香豆雌烷 A	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	[6]
5		补骨脂苷	C ₁₇ H ₁₈ O ₉	[5]	15		补骨脂香豆雌烷 B	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	[6]
6		异补骨脂苷	C ₁₇ H ₁₈ O ₉	[5]	16		双羟异补骨脂定	C ₂₀ H ₁₆ O ₇	[6]
7		8-羟基补骨脂素	C ₁₁ H ₆ O ₄	[5]	17		异补骨脂定	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	[3]
8		补骨脂素	C ₁₁ H ₆ O ₃	[5]	18	吡喃香豆素类	吡喃骈香豆精	C ₂₇ H ₂₈ O ₄	[6]
9	拟雌内酯类	4",5"-去氢异补骨脂定	C ₂₀ H ₁₄ O ₅	[5]	19	其他香豆素类	7,2,4'-三羟基-3-芳基香豆素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[3]
10		新补骨脂素	C ₁₇ H ₈ O ₅	[6]	20		2,3-dihydro-7h-furo[3,2-g]chromen-7-one	C ₁₁ H ₈ O ₃	[6]

表 2 补骨脂中单帖酚类化合物成分信息表

序号	化合物名称	分子式	文献	序号	化合物名称	分子式	文献
1	13-乙氧基异补骨脂酚)	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	[8]	17	(12S)-双补骨脂酚 C	C ₃₆ H ₄₈ O ₃	[6]
2	补骨脂甲素	C ₁₃ H ₁₆ O	[6]	18	双补骨脂酚 A	C ₃₆ H ₁₂ O ₄	[6]
3	Δ1-3-补骨脂酚	C ₁₈ H ₂₂ O	[8]	19	双补骨脂酚 B	C ₃₆ H ₁₂ O ₄	[6]
4	15-去甲基-12,13-二氢-13-酮基补骨脂酚	C ₁₇ H ₂₂ O ₂	[8]	20	4-[(S)-羟基[(2S,3S,6S)-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)-3-乙烯基四氢-2H-吡喃-2-基]甲基]苯酚	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	[6]
5	12,13-二氢-13-羟基补骨脂酚	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	[8]	21	4-[(1R,2S,5R,7R)-5-异丙醇-2-甲基-2-乙烯基-6,8-二氧杂[3.2.1]辛-7-基]苯酚	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	[6]
6	Δ10-12,13-二氢-12-(R)-甲氧基异补骨脂酚	C ₁₉ H ₂₆ O ₂	[8]	22	4-[(1S,2S,5S,7S)-5-异丙醇-2-甲基-2-烯基-6,8-二氧杂[3.2.1]辛-7-基]苯酚	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	[6]
7	Δ10-12,13-二氢-12-(S)-甲氧基异补骨脂酚	C ₁₉ H ₂₆ O ₂	[8]	23	(4-[(1S,2S,5R,7S)-2,8,8-三甲基-2-乙烯基-6-氧杂环[3.2.1]辛-7-基]苯酚)	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	[6]
8	13-甲氧基异补骨脂酚	C ₁₉ H ₂₆ O ₂	[8]	24	(4-[(1R,2S,5S,7R)-2,8,8-三甲基-2-乙烯基-6-氧杂环[3.2.1]辛-7-基]苯酚)	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	[6]
9	补骨脂酚	C ₁₈ H ₂₄ O	[6]	25	(4-[(1R,2R,3S)-2-羟基-3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)-3-乙烯基环己基]苯酚)	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	[6]
10	Δ1-3-羟基补骨脂酚	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	[8]	26	12,13-Dihydro-12,13-epoxybakuchio	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	[9]
11	Δ3-2-羟基补骨脂酚	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	[8]				
12	环补骨脂酚 A	C ₁₈ H ₂₄ O	[6]				
13	环补骨脂酚 B	C ₁₈ H ₂₄ O	[6]				
14	12,13-环氧补骨脂酚	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	[6]				
15	环补骨脂酚 C	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	[6]				
16	12,13-二羟基补骨脂酚	C ₁₈ H ₂₆ O ₃	[6]				

表 3 补骨脂中黄酮类化合物成分信息表

序号	类型	化合物名称	分子式	文献	序号	类型	化合物名称	分子式	文献
1	黄酮类	补骨脂色烯黄酮	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	[7]	8	二氢黄酮类	补骨脂二氢黄酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	[5]
2		黄芩苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[3]	9		异补骨脂二氢黄酮	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	[5]
3		(3,5,3',4'-四羟基-7-甲氧基黄酮-3'-O-α-L-吡喃木糖(1→3)-O-α-L-吡喃阿拉伯糖(1→4)-O-β-D-半乳糖苷)	C ₃₂ H ₃₈ O ₂₀	[6]	10		补骨脂二氢黄酮甲醚	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	[5]
4		紫云英苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[3]	11		呋喃(2'',3'',7,6)-4'-羟基二氢黄酮	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	[6]
5		7,3',4'-三羟基-8-异戊烯基黄酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	[10]	12		6-异戊烯柚皮素	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	[10]
6		4'-甲氧基黄酮	C ₁₆ H ₁₂ O ₃	[6]	13		(7,8-二氢-8-(4-羟基苯基)-2,2-二甲基-2H,6H-苯并[1,2-b:5,4-b']二吡喃-6-酮)	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[6]
7		5,7,4'-三羟基黄酮	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[11]	14	查尔酮类	异补骨脂查尔酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	[5]
					15		异新补骨脂查耳酮	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	[7]

续上表

序号	类型	化合物名称	分子式	文献	序号	类型	化合物名称	分子式	文献
16		补骨脂色酚酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	[7]	38		补骨脂异黄酮苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₃	[3]
17		异补骨脂色烯素	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[10]	39		刺桐素 A	C ₂₀ H ₁₆ O ₄	[3]
18		3,4,2'4'-四羟基-3'-异戊烯基查尔酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	[10]	40		补骨脂异黄酮醛	C ₁₆ H ₁₀ O ₅	[3]
19		补骨脂色烯素	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[10]	41		异新补骨脂异黄酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[3]
20		黄当归醇	C ₂₅ H ₂₈ O ₄	[10]	42		新补骨脂宁	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[3]
21		补骨脂呋喃查尔酮(补骨脂色烯查尔酮/巴库查尔酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	[10]	43		8-异戊烯基大豆苜元	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[3]
22		(2E)-1-[(2S,3S)-2,3-二氢-3,4-二羟基-2-(1-羟基-1-甲基乙基)-5-苯并呋喃]-3-(4-羟基苯)-2-丙烯-1-酮)	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	[6]	44		补骨脂异黄酮醇	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	[3]
23		4,2',4'-三羟基-3'-(3"-甲基-2"-羟基-3"-丁烯基)查尔酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	[6]	45		5,7,4'-三羟基-6-异戊烯基异黄酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	[10]
24		补骨脂查尔酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	[12]	46		3'-二甲基烯丙基染料木黄酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	[10]
25		新补骨脂查耳酮	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	[3]	47		7,2',4'-trihydroxy-3-aryl coumarin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[10]
26		4,2'-二羟基-2"-(1"-甲基乙基)-2",3"-二氢-(4",5",3',4')呋喃查尔酮	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	[6]	48		7-o-methylcorylifola	C ₂₆ H ₂₈ O ₄	[9]
27		(R,Z)-2-氧-3,4,5,6,7,10-六氢-2H-氧杂环癸烷-5-基十三烷	C ₂₂ H ₃₈ O ₄	[6]	49		7-o-isoprenylcorylifola	C ₃₀ H ₃₄ O ₄	[9]
28		4,2'-二羟基-4'-甲氧基-5'-(3',3'-二甲基烯丙基)-查尔酮	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	[1]	50		7-o-isoprenylneobavaisoflavone	C ₂₅ H ₂₆ O ₄	[9]
29		4-hydroxyisolonchocarpin	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[1]	51		5,7,4'-三羟基异黄酮	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[11]
30		kanzonol B	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[13]	52		corylifole	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	[6]
31	异黄酮类	补骨脂异黄酮	C ₂₀ H ₁₆ O ₄	[5]	53		Psoralenoldiacetate	C ₂₄ H ₂₂ O ₇	[6]
32		新补骨脂异黄酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[5]	54		3'-乙酰氧基-7-甲氧基补骨脂醇	C ₂₃ H ₂₂ O ₆	[6]
33		4',7'-二羟基-3'-槐牛儿基异黄酮	C ₂₅ H ₂₆ O ₄	[5]	55		鹰嘴豆芽素 A	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[6]
34		7-甲氧基补骨脂醇	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	[6]	56		补骨脂异黄酮 A	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	[6]
35		补骨脂异黄酮醛甲基醚	C ₁₇ H ₁₂ O ₅	[6]	57		7-羟基-(2"-异丙醇基-3',4'-二氢呋喃)异黄酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	[6]
36		corylinnin	C ₂₅ H ₂₆ O ₄	[3]	58		7-羟基-(1"-羟基-2"-异丙醇基-3',4'-二氢呋喃)异黄酮	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	[6]
37		大豆苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[3]	59		daidzein(大豆苷元)	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[6]
					60		补骨脂新异黄酮	C ₂₂ H ₂₂ O ₇	[6]
					61		seputhecarpanA	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	[1]
					62	苯并呋喃类	psoracoumestan	C ₂₀ H ₁₄ O ₅	[10]
					63		异补骨脂苯并呋喃酚	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	[6]
					64		补骨脂苯并呋喃酚	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	[6]

2 补骨脂的质量标志物分析

2.1 基于有效性及安全性证据的质量标志物分析 筛选中药质量标志物的根本目标是保障临床用药的有效性和安全性,“药性”和“药效”均是中药的基本属性,是反映中药有效性的本质特征。在实际的临床工作中安全有效的合理用药至关重要,兼顾药物的毒理作用,是安全用药的基本保障。

2.1.1 基于药性证据的质量标志物分析 药性即中药性能,是中药效用的基本性质和特征的高度概括,其中主要包括四气(寒、热、温、凉)、五味(酸、苦、甘、辛、咸)、升降沉浮、归经、毒性等特征。中药药性的呈现离不开其内在的物质基础,因此可将中药药性纳入补骨脂质量标志物分析中,密切关注其与化学物质之间的联系。

辛味属于中药五味之一,辛味药主要归肝、脾、肺、胃经,其性多温热,气芳香,能散、能行。补骨脂具有的温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻等功效主要是取其辛散温通之性,但辛散不抑易伤阴,温燥之性易助火,用之不当亦能为害^[15]。严永清等^[16]对辛味中药中的化学成分进行分析,得出辛味中药主要含有挥发油类、苷类、生物碱等化学成分。苦味中药主要归肝、脾、胃经,能泄、能燥、能坚。张静雅等^[17]研究发现,补骨脂中含有的主要化学成分为生物碱、挥发油、苷类、醌类、黄酮类及苦味素等,其中苦温药以挥发油为主要成分。

2.1.2 基于药理证据的质量标志物分析 补骨脂药理作用广泛,作用机制复杂,通过对补骨脂药理作用及其活性成分的分析,建立“功效-成分”对应关系,如表 4 所示。

表 4 补骨脂中化学成分的生物活性信息表

药理作用	活性成分	文献
治疗骨质疏松症	补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚、异补骨脂二氢黄酮、新补骨脂异黄酮、补骨脂甲素、补骨脂、补骨脂酚	[14]
抗炎、抗菌作用	补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂定、补骨脂二氢黄酮、补骨脂酚、补骨脂宁、丙烯基查尔酮类(异补骨脂查尔酮、补骨脂色烯素、kanzonol B)	[7][13]
心血管保护作用	补骨脂定、补骨脂查耳酮、补骨脂查耳酮	[18]
预防肥胖	补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂乙素、补骨脂乙素、补骨脂查耳酮、corylifolA	[19]
保护肝脏作用	补骨脂素、补骨脂酚	[20]
稳定血糖	补骨脂二氢黄酮甲醚、5-甲氧基补骨脂素、补骨脂总黄酮、异补骨脂色烯查尔酮	[7]
神经保护作用	补骨脂二氢黄酮、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂查耳酮、补骨脂乙素、异补骨脂查尔酮	[12]
抗忧郁作用	补骨脂素和异补骨脂素、补骨脂酚	[21][22]
抗氧化作用	补骨脂多糖、补骨脂二氢黄酮甲醚、异补骨脂二氢黄酮、补骨脂定、补骨脂酚、新补骨脂异黄酮、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂宁	[7][23]
抗癌细胞作用	异补骨脂素、异补骨脂查耳酮、补骨脂素、补骨脂乙素、补骨脂定、补骨脂酚	[24][14]
抗皮肤病	补骨脂素、补骨脂二氢黄酮甲醚和补骨脂异黄酮、补骨脂酚	[25]
治疗青光眼	补骨脂酚	[26]
增强免疫力	补骨脂多糖	[4]

2.1.3 基于毒理作用证据的质量标志物分析 近年来补骨脂毒性作用备受关注,通过对补骨脂毒理作用及其毒性成分的分析,建立“毒理-成分”对应关系,如表 5 所示。

表 5 补骨脂中化学成分的毒性作用信息表

毒性作用	毒性物质	文献
肝毒性	补骨脂素、补骨脂二氢黄酮、补骨脂定、补骨脂二氢黄酮甲醚、新补骨脂异黄酮、补骨脂酚、补骨脂甲素、corylifolA、补骨脂呋喃香豆素类	[14]
光毒性	8-甲氧基补骨脂、补骨脂水煎液、含补骨脂内服中药复方制剂	[27]
肾毒性	补骨脂酚、补骨脂水煎液	[27]
生殖毒性	补骨脂提取物、补骨脂水提物	[14]
细胞毒性	补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂定、补骨脂异黄酮 A	[27]
其他毒性	补骨脂素	[28]

综上所述,可考虑将黄酮类、单萜酚类、生物碱类、醌类等成分作为补骨脂的有效性安全性质量标志物的重要参考。

2.2 基于入血成分的质量标志物分析 中药的有效性和安全性与体内吸收、分布、代谢、排泄等规律有关,从质量传递与溯源的角度分析,入血成分及其体内代谢产物才是最终的“效应成分”。学者们采用液质联用方法结合血清药物化学方法对血中移行成分、组织分布特点、转运机制及其药动学规律进行研究,揭示了效应成分的重要性。宋殿荣等^[29]对补骨脂水煎液给予大鼠灌胃后的入血药物成分测定,发现异补骨脂苷、补骨脂苷、异补骨脂素和补骨脂素是补骨脂入血的主要活性物质。GAO Q 等^[30]、WANG PL 等^[31]对大鼠喂服补骨脂提取物,分析其血浆、尿液、粪便和胆汁,发现了补骨脂甲素、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂乙素、Corylifol A 和新补骨脂异黄酮等化学成分及 100 多个相关代谢产物,其中大部分代谢物与补骨脂酚、补骨脂素、补骨脂甲素、新补骨脂异黄酮、补骨脂定和补骨脂乙素有关,其原有成分和活性代谢产物共同发挥治疗作用。

基于上述分析,可考虑将补骨脂甲素、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂乙素、Corylifol A 和新补骨脂异黄酮等作为补骨脂的候选质量标志物。

2.3 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的质量标志物分析 补骨脂为豆科 Leguminosae 蝶形花亚科 Papilionoideae 补骨脂属 Psoralea 植物,全球豆科补骨脂属(Psoralea)植物约 120 种,主要产于非洲南部、南北美洲和澳大利亚,少数产于亚洲和温带欧洲,目前我国仅有补骨脂(Psoralea corylifolia)一种。该属植物包含黄酮类、香豆素类、酚类、醌类、甾醇、倍半萜类、三萜、挥发油、有机酸等多种类型的化合物。中药材各部位所含化学成分及含量分布均存在显著差异,各部位化学成分和含量也受采收时期的影响。王丹妮^[14]在补骨脂植株各部位中均检出香豆素和单萜酚类成分,果实中还检测到黄酮类成分;其中香豆素类成分在花和果实中含量较高,茎叶中较少;嫩果中黄酮和单萜酚含量明显高于成熟果实,(异)补骨脂苷、(异)补骨脂素在幼嫩果实和成熟果实中含量基本一致。因此,可将黄酮类、香豆素类及单萜酚类作为补骨脂质量标志物的重要参考。

2.4 基于不同贮藏时间和炮制方法的质量标志物分析 补骨脂中苷及苷元之间存在相互转化关

系,为使补骨脂质量符合《中华人民共和国药典·一部》^[1]中补骨脂素和异补骨脂素总含量不低于0.7%的要求,中药商多将补骨脂储藏一段时间后再销售,致使市面上对于补骨脂质量的辨别也出现了“越陈越好”“越瘪越好”的误判,这与补骨脂传统描述“药材以颗粒饱满、黑褐色者为佳”相悖。补骨脂素和异补骨脂素主要分布在皮内,补骨脂在长期放置过程中,在相关酶的催化作用下,补骨脂苷、异补骨脂苷不断转化成补骨脂素、异补骨脂素,期间并产生化学中间体,因此补骨脂放置时间越长,补骨脂素和异补骨脂素的含量越高,皮占总体质量的比重也越大,补骨脂形态就会越瘪^[32]。然而在补骨脂的药效学分析中发现补骨脂苷及异补骨脂苷也是补骨脂的主要药效成分。

炮制对补骨脂有增效减毒的作用,在《中华人民共和国药典·一部》^[1]中仅有补骨脂和盐补骨脂两种炮制品,但补骨脂的炮制方法有30多种。陈李东^[33]通过对15种代表性的补骨脂炮制方法进行研究,以补骨脂素、异补骨脂素和补骨脂酚为判定指标,发现烘炙品的作用效果最佳。

基于此,可考虑将香豆素类中的补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚纳入补骨脂的候选质量标志物。

2.5 基于配伍作用的质量标志物分析 配伍是中医临床用药的突出特点,中药经过适当配伍,在组方中相互协同、相互制约,达到用药性之偏以疗疾,又防其偏之有弊的用药目的^[34]。中药方剂中含有补骨脂的方剂共有1528首,主要与补虚药(肉苁蓉、杜仲等)、理气药(沉香、木香等)和温里药(肉桂、附子等)等药味进行配伍使用。杨阔^[28]对补骨脂配伍药研究发现,大枣、黄芪、白芍、丹参有利于补骨脂素、异补骨脂素的煎出,菟丝子仅有利于补骨脂素的煎出,当归有利于异补骨脂素煎出,何首乌不利于异补骨脂素的煎出。补骨脂-肉豆蔻是温补脾肾药对,在临床处方中常用,二神丸、四神丸便是其药对代表药。高家荣等^[35]通过对比补骨脂与肉豆蔻配伍前后的特征指纹图谱及指标成分含量发现,药对中补骨脂素、异补骨脂素和去氢二异丁香酚的含量较单味药材均有提高。

因此,基于补骨脂不同贮藏时间化学成分含量变化及配伍作用的分析,可考虑将补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素纳入补骨脂的候选质量标志物。

2.6 基于化学成分可测性证据的质量标志物分析

针对补骨脂化学成分的定性研究方法主要包括薄层色谱法、HPLC/UPLC 指纹图谱结合质谱法等。王丹妮等^[36]采用薄层色谱法从补骨脂药材中鉴别出了补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚等指标性成分。王娟等^[37]采用补骨脂 UPLC 指纹图谱,在21个共有峰中辨认出(异)补骨脂素、补骨脂定、4,5-去氢异补骨脂定、补骨脂甲(乙)素、欧前胡素等12种化学成分。

高效液相色谱以及高效液相色谱-质谱联用技术被广泛用于补骨脂的化学成分测定。王丹妮等^[36]采用 HPLC 同时测定了异补骨脂苷、补骨脂苷、异补骨脂素的含量。谭鹏等^[5]在 HPLC 测定法基础上建立了双标多测(TRSDMC)法同时测定补骨脂中补骨脂素、异补骨脂、补骨脂苷和异补骨脂苷素的成分含量;魏蒙蒙等^[11]利用 UPLC-MS/MS 同时测定了犬血浆中补骨脂的10个活性成分(补骨脂素、异补骨脂素、5,7,4'-三羟基黄酮、5,7,4'-三羟基异黄酮、补骨脂宁、新补骨脂异黄酮、补骨脂甲素、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂苷和异补骨脂苷)。

基于化学成分可测性可以将(异)补骨脂素、(异)补骨脂苷、补骨脂定、补骨脂酚、补骨脂甲素、补骨脂二氢黄酮甲醚、新补骨脂异黄酮、5,7,4'-三羟基黄酮等做为补骨脂的候选质量标志物。

3 结 论

本研究在对补骨脂化学成分研究进展综述的基础上,结合质量标志物(Q-marker)分析,从化学物质组、入血成分、有效性及安全性、植物亲缘学及化学成分特有性、不同贮藏时间化学成分含量的变化、配伍作用、化学成分可测性等方面对补骨脂 Q-marker 的选择进行了论述分析,可将黄酮类、香豆素类及单萜酚类化合物作为补骨脂质量标志物的重要参考,建议将补骨脂总多糖、异补骨脂苷、补骨脂苷、补骨脂总黄酮、异补骨脂素、补骨脂酚、补骨脂素等多个指标作为其质量标志物,参与补骨脂质量标准的控制。

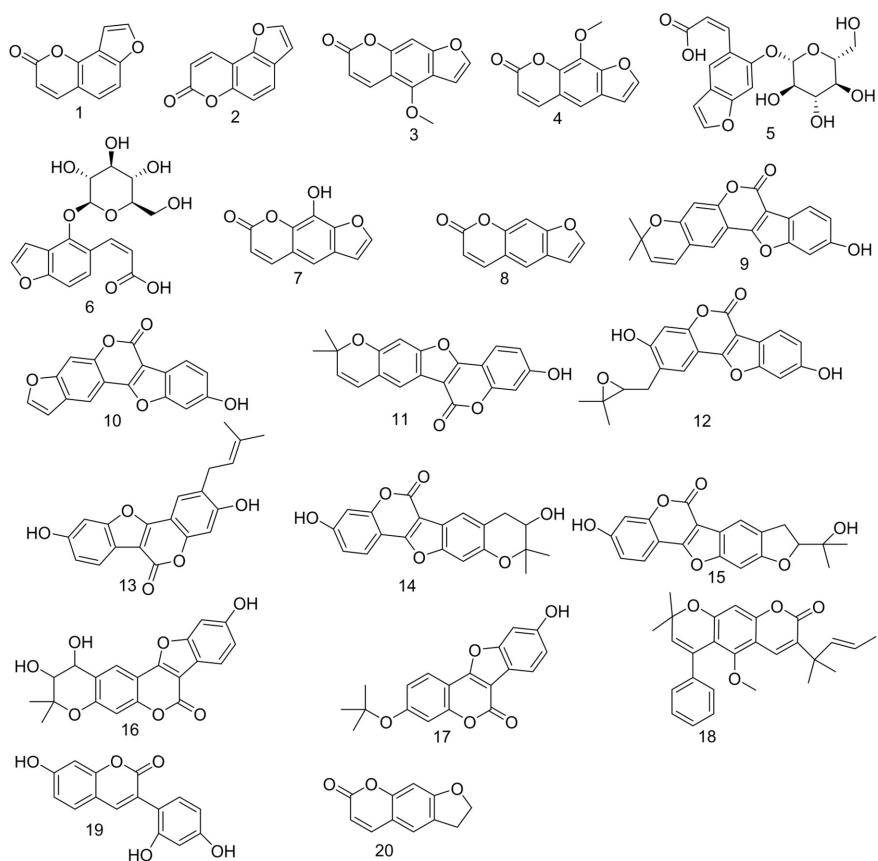


图 1 补骨脂中香豆素类化合物结构式图

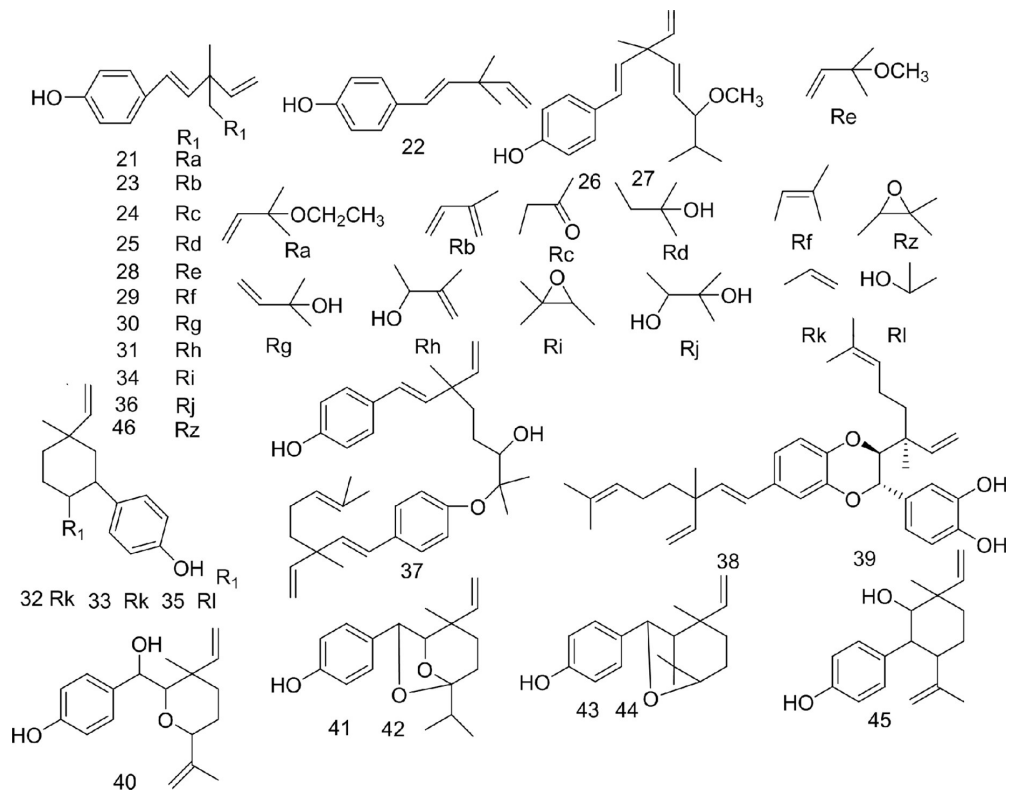
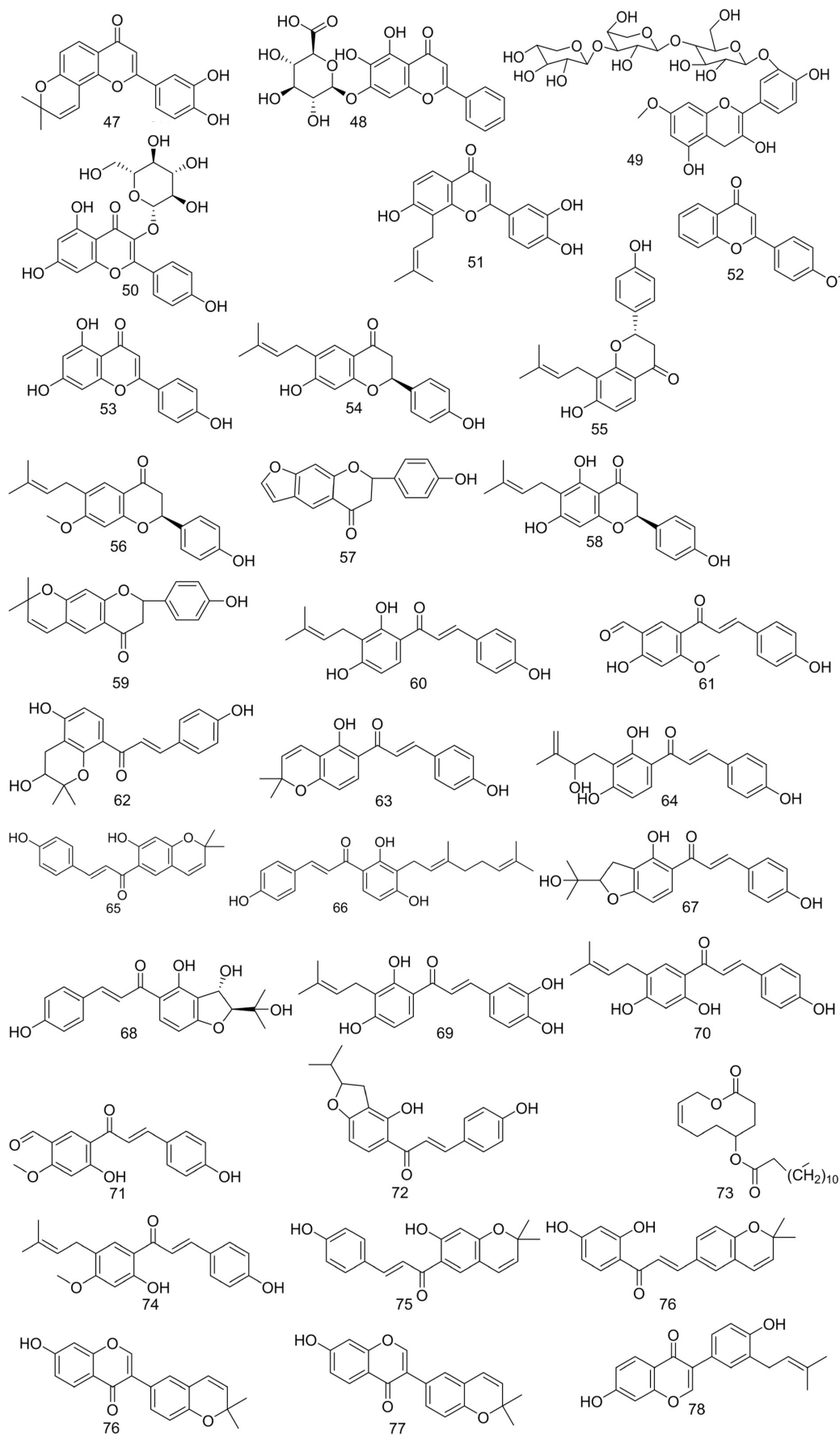


图 2 补骨脂中单帖酚类化合物结构式图



续上图

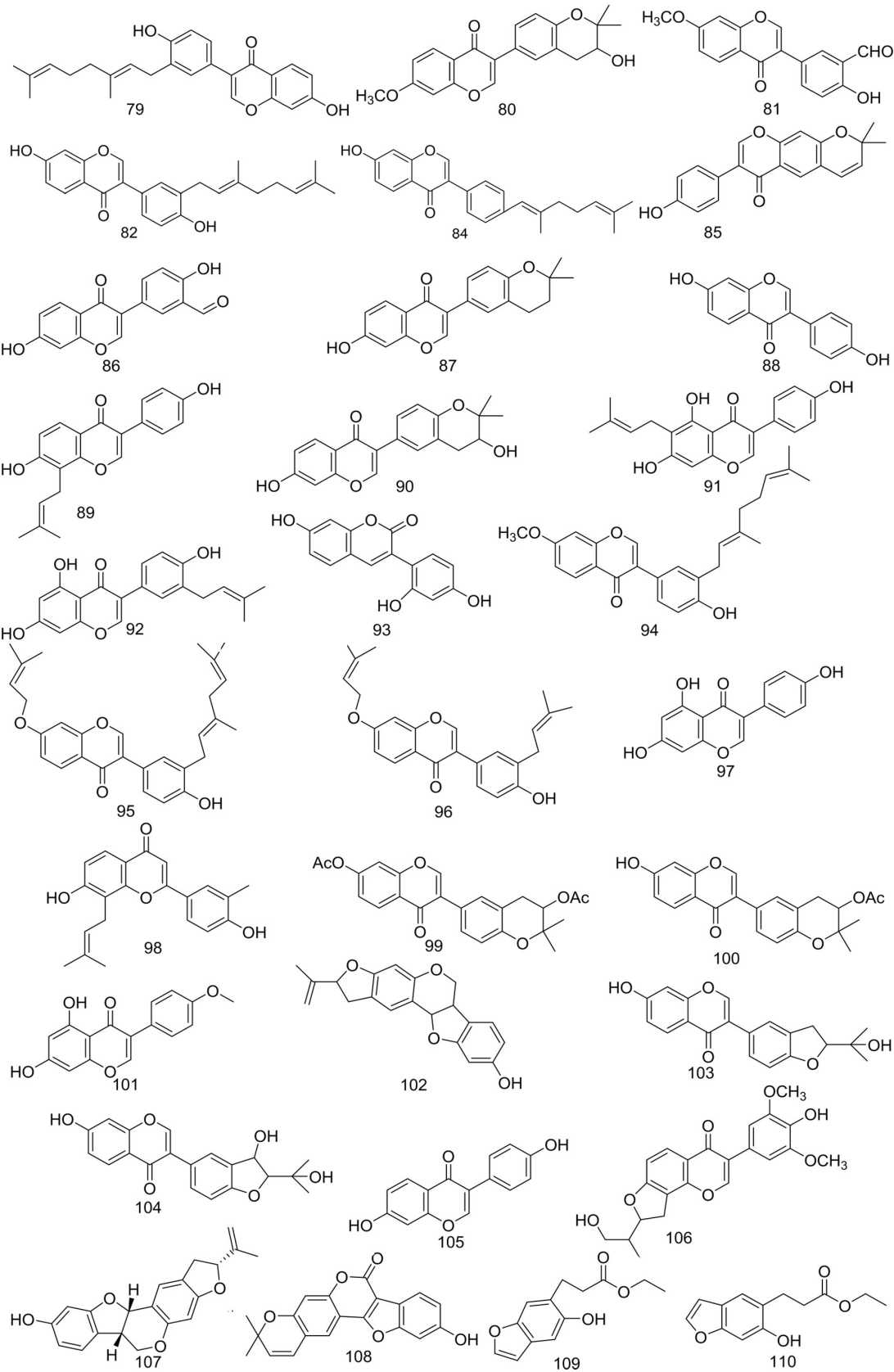


图 3 补骨脂中黄酮类化合物结构式图

参考文献

- [1] 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,2020:177-178.
- [2] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药,2016,47(9):1443-1457.
- [3] 谭伟. 补骨脂化学成分和药理作用研究[D]. 上海:东华大学,2017.
- [4] 林萍萍,陈明珠,张吟. 补骨脂及其主要化学成分降糖机制的研究进展[J]. 中国中药杂志,2022,47(9):2392-2399.
- [5] 谭鹏,许莉,牛明,等. 一测多评法同时测定补骨脂中16种化学成分的含量[J]. 中草药,2019,50(16):3937-3946.
- [6] 魏蒙蒙,王树瑶,杨维,等. 补骨脂的化学成分及主要毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(7):207-219.
- [7] 鲁亚奇,张晓,王金金,等. 补骨脂化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(3):180-189.
- [8] HUANG YW, LIU XY, WU YC, et al. Meroterpenes from *psoralea corylifolia* against *pyricularia oryzae* [J]. *Planta Med*, 2014, 80(15):1298-1303.
- [9] CHEN CH, HWANG TL, CHEN LC, et al. Isoflavones and anti-inflammatory constituents from the fruits of *Psoralea corylifolia* [J]. *Phytochemistry*, 2017, 143:186-193.
- [10] LIMPER C, WANG Y, RUHL S, et al. Compounds isolated from *Psoralea corylifolia* seeds inhibit protein kinase activity and induce apoptotic cell death in mammalian cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(9):1393-4408.
- [11] 魏蒙蒙,孙学燕,吴思琦,等. UPLC-MS/MS 快速同时测定犬血浆中补骨脂的10个活性成分及补骨脂犬药代动力学研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(2):444-453.
- [12] XU QX, HU Y, LI GY, et al. Multi-target anti-Alzheimer activities of four prenylated compounds from *Psoralea fructus* [J]. *Molecules*, 2018, 23(3):614.
- [13] DO K, HUA L, YEONG H, et al. Modulation of inducible nitric oxide synthase expression in LPS-stimulated BV-2 microglia by prenylated chalcones from *cullen corylifolium* (L.) medik. through inhibition of I- κ B α degradation [J]. *Molecules*, 2018, 23(1):109-118.
- [14] 王丹妮. 补骨脂药材质量特征研究及在欧洲药典标准研究中的应用[D]. 天津:天津中医药大学,2021.
- [15] 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[J]. 中草药,2015,46(6):785-790.
- [16] 严永清,吴建新. 药物的辛味与归经,作用及化学成分的关系[J]. 中医药通报,1987,12(1):53-56.
- [17] 张静雅,曹煌,许凌,等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药,2016,47(2):187-193.
- [18] LING S, NI RZ, YUAN Y, et al. Natural compound bavachalcone promotes the differentiation of endothelial progenitor cells and neovascularization through the ROR α -erythropoietin-AMPK axis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):86188-86205.
- [19] HOU XD, SONG LL, CAO YF, et al. Pancreatic lipase inhibitory constituents from *Fructus Psoraleae* [J]. *Chin J Nat Medicines*, 2020, 18(5):369-378.
- [20] 张艳,江振洲,张陆勇. 补骨脂素对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的改善作用[J]. 中国药科大学学报,2021,52(5):596-602.
- [21] KONG LD, TAN RX, WOO AYH, et al. Inhibition of rat brain monoamine oxidase activities by psoralen and isopsoralen: Implications for the treatment of affective disorders [J]. *Basic Clin Pharmacol*, 2010, 88(2):75-80.
- [22] MAO H, WANG H, MA S, et al. Bidirectional regulation of bakuchiol, an estrogenic-like compound, on catecholamine secretion [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2014, 274(2014):180-189.
- [23] 郭继倩,孙亦钊,付书娟,等. 补骨脂多糖提取工艺优化及其抗氧化活性研究[J]. 河南大学学报:医学版,2020,39(1):8-12.
- [24] 肖毅,李佩佩,周劲,等. 异补骨脂查耳酮对鼻咽癌 CNE1 细胞增殖和转移的影响及作用机制的研究 [J]. 中国药师, 2021, 24(9):1623-1629.
- [25] 王瑶,姚远,张宁,等. 补骨脂素抗增生性瘢痕作用机制研究[J]. 国际中医中药杂志,2020,42(3):236-241.
- [26] 黄莎华,黄梦媛,贾学顺,等. 补骨脂酚的化学与生物学研究进展[J]. 有机化学,2014,34(12):2412-2423.
- [27] 田文杨,兰姗,张力,等. 补骨脂的安全性评价与风险控制措施探讨[J]. 中国中药杂志,2017,42(21):4059-4066.
- [28] 杨阔. 补骨脂素和异补骨脂素诱导的性别差异性肝损伤和血清代谢组学研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2021.
- [29] 宋殿荣,宋红运,王跃飞,等. 补骨脂水煎液大鼠体内血清药物成分的初步研究[J]. 中华中医药杂志,2010,25(11):1863-1865.
- [30] GAO Q, XU Z, ZHAO G, et al. Simultaneous quantification of 5 main components of *Psoralea corylifolia* L. in rats' plasma by utilizing ultra high pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1011:128-135.
- [31] WANG PL, YAO ZH, ZHANG FX, et al. Identification of metabolites of *Psoraleae Fructus* in rats by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 112:23-35.
- [32] 张亚中,刘军玲,程世云,等. 补骨脂药材的质量变化规律和标准探讨[J]. 中国现代中药,2022,24(2):294-297.
- [33] 陈李东. 补骨脂炮制工艺优选的研究[D]. 济南:山东中医药大学,2017.
- [34] 赵琰,屈会化,王庆国. 性味理论在组方配伍中的意义[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(2):13-15.
- [35] 高家荣,杨晓旭,魏良兵,等. 补骨脂、肉豆蔻配伍前后特征指纹图谱及指标成分含量变化研究[J]. 中药材,2014,37(10):1873-1876.
- [36] 王丹妮,郭佳铭,柴欣,等. 基于一测多评法和薄层鉴别的补骨脂质量评价方法研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(15):4089-4097.
- [37] 王娟,周植星,杨莉,等. 补骨脂药材 UPLC 指纹图谱建立及12种主要成分含量测定[J]. 中草药,2021,52(2):552-557.

(收稿日期:2022-12-17)

[编辑:徐琦]