

三棱活性成分研究概况及质量标志物的预测分析^Δ

刘军标^{1*},熊英¹,杨堃²,邓可众^{1#}(1.江西中医药大学药学院,南昌 330004;2.重庆市食品药品检验检测研究院,重庆 401121)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)06-0763-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.06.20

摘要 目的:归纳其化学成分及其药理活性,预测其质量标志物(Q-marker),为其药材、饮片及相应制剂的质量控制提供科学依据。方法:以“三棱”“活性成分”“苯丙素”“黄酮”“有机酸”“环二肽”“*Sparganium stoloniferum*”“*Sparganii Rhizoma*”“Active ingredient”“Phenylpropanine”“Flavonoids”“Organic acid”“Cyclic dipeptide”为关键词,在中国知网、维普网、万方数据、SciFinder等数据库中组合查询1996年1月—2020年6月发表的相关文献,归纳三棱所含化学成分及其药理活性;同时,结合加工炮制、配伍代谢、质量评价等研究概况,基于中药Q-marker的“五原则”从成分有效性、特有性、可测性、传递与溯源(加工与炮制、入血)以及临床配伍等方面进行分析,推测三棱的Q-marker。结果与结论:三棱中主要含有苯丙素类、黄酮类、有机酸类、环二肽类、生物碱及挥发油等多种成分,其中阿魏酸、*p*-香豆酸和香草酸能抗血小板聚集,总黄酮具有镇痛作用,环(苯丙氨酸-酪氨酸)具有抗凝活性,铝络合黑三棱碱三糖苷具有抗肿瘤作用。上述活性成分类型均可作为三棱Q-marker筛选的来源,其中苯丙素类、黄酮类、有机酸类为必定之选;此外,需要加强对三棱特征性成分阿魏酸蔗糖酯或甘油酯衍生物、异香豆素类及生物碱类成分等的定量分析及药理作用研究。

关键词 三棱;质量标志物;活性成分;苯丙素;黄酮;有机酸;环二肽

三棱始载于唐代《本草拾遗》,为黑三棱科植物黑三棱 *Sparganium stoloniferum* Buch.-Hma. 的干燥块茎^[1]。该药主产于我国浙江磐安、东阳等地,味辛、苦,性平,归肝、脾经,具有破血行气、消积止痛的功效,临床上常与莪术配伍用于治疗癥瘕痞块、痛经、瘀血经闭、胸痹心

痛、食积胀痛等症^[1]。研究发现,三棱中含有挥发油类、有机酸类、黄酮类、苯丙素类、皂苷类、甾醇类、糖类、生物碱类及微量元素等成分^[2],然而目前2020年版《中国药典》(一部)三棱药材项下尚无明确的成分定性、定量检测标准^[1]。因此,故为完善三棱的质量控制方法,笔者

lines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(5): 472-500.

[15] 中国临床肿瘤学会.恶性肿瘤患者营养治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2019:1-83.

[16] 中华医学会肠外肠内营养学分会药理学协作组.规范肠外营养液配制标准与规范[J].中华临床营养杂志,2018,26(3):72-84.

[17] 王桂凤,刘锐锋,李雪芹,等.基于加权TOPSIS法的注射用替加环素药物利用评价[J].中国医院药学杂志,2019,39(4):381-389.

[18] 宋林,田维金,季欢欢,等.基于加权逼近理想解排序法的万古霉素新生儿药物利用评价[J].中国新药与临床杂志,2016,35(5):369-373.

[19] 广东省药学会.肠内营养临床药学共识:第2版[J].今日

药,2017,27(6):361-371.

[20] 广东省药学会.肠外营养临床药学共识:第2版[J].今日药学,2017,27(5):289-303.

[21] ZHAO XF, WU N, ZHAO GQ, et al. Enteral nutrition versus parenteral nutrition after major abdominal surgery in patients with gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. J Investig Med, 2016, 64(5): 1061-1074.

[22] PENG J, CAI J, NIU ZX, et al. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis[J]. Dis Esophagus, 2016, 29(4): 333-341.

[23] RIBEIRO DO, PINTO DC, LIMA LM, et al. Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use[J]. Nutr J, 2011, 10(1): 47.

[24] 任夏洋,丛明华.食物与药物的相互作用[J/OL].肿瘤代谢与营养电子杂志,2019,6(1):7-12.[2020-04-01]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail.aspx?abcode=CJFD&filename=ZLDX201901002>.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81860699);江西省中药学一流学科专项科研基金项目(No.JXSYLXK-ZHYAO025);重庆市科研机构绩效激励引导专项项目(No.cstc2019jxj130039)

* 硕士研究生。研究方向:中药活性成分。E-mail: 2364258802@qq.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药成分分析及品质评价。E-mail: dengkezhong@126.com

(收稿日期:2020-04-23 修回日期:2021-02-19)
(编辑:孙冰)

以“三棱”“活性成分”“苯丙素”“黄酮”“有机酸”“环二肽”“*Sparganium stoloniferum*”“*Sparganii Rhizoma*”“Active ingredient”“Phenylpropanine”“Flavonoids”“Organic acid”“Cyclic dipeptide”等为关键词,在中国知网、维普网、万方数据、SciFinder等数据库中组合查询1996年1月—2020年6月发表的相关文献,归纳三棱所含化学成分及其药理活性;同时,结合该药加工炮制、配伍代谢、质量评价等研究概况,基于中药质量标志物(Q-marker)的“五原则”从成分有效性、特有性、可测性、传递与溯源(加工与炮制、入血)以及临床配伍等方面进行分析,推测三棱的Q-marker,以期为其药材、饮片及相应制剂的质量控制提供科学依据。

1 化学成分及活性

近年来,三棱药材已报道的活性成分主要包括苯丙素类、黄酮类、芳香酚酸及酯类、有机脂肪酸及其酯类、环肽类、三萜和甾体类及挥发油类等,且药理活性多样。

1.1 苯丙素类

三棱以阿魏酸、*p*-香豆酸以及二者蔗糖酯、甘油酯的衍生物为主要成分,目前共发现21个阿魏酸蔗糖酯衍生物和5个阿魏酸及*p*-香豆酸甘油酯衍生物^[3-12],其具体化合物名称见表1,部分成分化学结构式见图1。由图1可见,阿魏酰基常连在果糖的3、6位上,糖基上有不同程度的乙酰化基团(0~4个乙酰基)取代;C₆-C₃部位的双键既有反式又有顺式结构,其中反式双键较稳定且更为常见。此外,还有学者分离鉴定出了4个异香豆类化合物,包括8,5'-dihydroxy-6'-methoxy-4-phenyl-5,2'-oxidoisocoumarin、Decarboxycitrinone、三棱内酯B、三棱双苯内酯;2个木脂素类化合物,即(+)-5,5'-dimethoxysecoisolariciresinol-3-*α*-*O*-*β*-*D*-glucopyranoside、(+)-lyoniresinol-3-*α*-*O*-*β*-*D*-glucopyranoside;以及1个简单苯丙酸类化合物,即咖啡酸^[13-17]。

阿魏酸具有显著的抗氧化、抗炎、抗辐射和抗肿瘤等生理活性^[18]。王新胜等^[2]认为,三棱中的*p*-香豆酸和阿魏酸具有抗血小板、抗血栓作用,与三棱活血化瘀功效相符。此外,有文献指出,三棱内酯B具有较强的抗炎、抗肿瘤、抗血小板聚集、抑制动脉平滑肌细胞迁移、抑制巨噬细胞介导的低密度脂蛋白氧化等多种活性^[19]。

1.2 黄酮类

从三棱中分离鉴定出3个黄酮醇及其苷类(异鼠李素-3-*O*-芸香糖苷^[8]、山柰酚^[20]、芦丁^[21])、2个异黄酮(芒柄花素和鸡豆黄素A^[22])、1个二氢黄酮(5,7,3',5'-四羟基双氢黄酮醇-3-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷^[20])和3个双苯吡酮(2,7-dihydroxy xanthone^[12]、1,7-dihydroxy-6-methyl-xanthone、1,3,6-trihydroxy-8-methylxanthone^[13])类化合物。

陆梅林等^[23]采用血小板聚集功能测定法、小鼠体内血栓形成法进行研究,发现三棱总黄酮具较强的抗血小板聚集和抗血栓作用。胡旭光等^[24]采用小鼠体内凝血

表1 三棱中的阿魏酸蔗糖酯和甘油酯成分

类型	编号	英文名	文献
蔗糖酯	1	β -D-(1-O-acetyl-6-O-feruloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 4', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[3,10]
	2	β -D-(1-O-acetyl-3, 6-O-diferuloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 6'-O-diacetylglucopyranoside	[3,10]
	3	β -D-(1-O-acetyl-3, 6-O-diferuloyl) fructofuranosyl- α -D-3', 4', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[4]
	4	β -D-(1-O-acetyl-3, 6-O-diferuloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 4', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[4,8]
	5	β -D-(1-O-acetyl-3, 6-O-diferuloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 3', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[4]
	6	β -D-(1-O-acetyl-3-O-trans-feruloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 4', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[5,9]
	7	β -D-(1-O-acetyl-3-O-trans-feruloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 3', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[5]
	8	β -D-(1-O-acetyl-3-O-cis-feruloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 3', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[6]
	9	β -D-(1-O-acetyl-3-O-cis-feruloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 4', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[7]
	10	β -D-(6-O-trans-feruloyl)-fructofuranosyl- α -D-O-glucopyranoside	[8]
	11	β -D-(1-O-acetyl-3, 6-O-trans-diferuloyl) fructofuranosyl- α -D-2'-O-acetylglucopyranoside	[9]
	12	β -D-(1-O-acetyl-3-O-cis-feruloyl-6-O-trans-feruloyl) fructofuranosyl- α -D-2', 4', 6'-O-triacetylglucopyranoside	[9]
	13	β -D-(1-O-acetyl-3, 6-O-diferuloyl) fructofuranosyl- α -D-6'-O-acetylglucopyranoside	[9]
	14	2',6'-diacetyl-3,6-diferuloylsucrose	[9]
	15	Smilaside A	[9]
	16	Helonioside A	[9]
	17	Sibiricoside A ₃	[10]
	18	Helonioside B	[10]
	19	Smiglaside C	[10]
	20	Tomenside D	[10]
	21	Sparganiaside A	[10-11]
甘油酯	22	1,3-O-dipcoumaroylglycerol	[4]
	23	1,3-O-diferuloylglycerol	[4]
	24	1-O-feruloyl-3-O- <i>p</i> -coumaroylglycerol	[4,7]
	25	1-O-cis-feruloyl-3-O- <i>p</i> -trans-coumaroylglycerol	[6]
	26	Glycerol ferulate	[12]

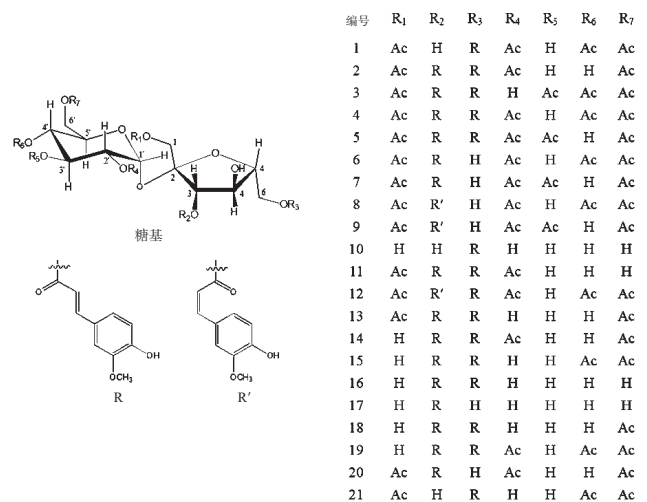


图1 三棱中部分阿魏酸蔗糖酯类成分的化学结构式

实验、体内血栓形成实验以及热板法、醋酸扭体法两种疼痛模型,评价不同三棱提取物的药理作用,认为三棱总黄酮具有显著的抗凝、抗血栓和镇痛作用。芦丁早已

被证实具有降低毛细血管的脆性和通透性、抑制氧化修饰低密度脂蛋白生成的活性,对心脑血管具有一定的保护作用^[25]。

1.3 芳香酚酸及酯类

从三棱中分离鉴定出的芳香酚酸及酯类包括对羟基苯甲醛、香草酸^[9]、3,5-二羟基-4-甲氧基苯甲酸、三棱二苯乙炔^[12]、对羟基苯甲酸、对甲氧基苯甲醛、原儿茶酸、香兰素、Methyl-3,6-dihydroxy-2-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethynyl]benzoate^[26]等。

体内研究发现,香草酸(10、30、100 mg/kg)对二磷酸腺苷和花生四烯酸诱导的大鼠血小板聚集具有明显的抑制作用,血小板最大聚集率可降至18.5%和10.1%;此外,香草酸(100 mg/kg)能显著降低大鼠纤维蛋白原水平、延长凝血酶原时间,但对活化部分凝血活酶时间和血浆凝血酶时间无明显影响,与阿司匹林(100 mg/kg)对凝血功能的影响一致^[27]。此外,香草酸可以通过激活磷酸腺苷激酶、增加核转录E2相关因子、血红素加氧酶1、沉默信息调节因子1、过氧化物酶体增殖物激活受体的表达,从而增加细胞的抗氧化酶活性、保护线粒体功能;香草酸还可以减轻高脂诱导的内皮细胞氧化损伤,为保护心血管奠定了一定的基础^[28]。

1.4 脂肪酸及其酯类

从三棱中分离出的脂肪酸及其酯类包括6,7,10-三羟基-8-十八烯酸、壬二酸、二十二烷酸^[12]、丁二酸^[29]、三棱酸^[30]、正十六烷酸、三棱酸甲酯^[22]、(8*E*,10*E*)-7,12-二氧-8,10-十八碳二烯酸、 α -二十一烷酸单甘油酯、正丁酸、反丁烯二酸^[31]、6,7,10-三羟基-8-十八烯酸、棕榈酸、棕榈酸单甘油酯^[32-33]、(9*S*,12*S*,13*S*)-trihydroxy-10(*E*)-octadecenoic acid、富马酸^[34]等。其中,饱和脂肪酸(如反丁烯二酸)具有抗菌、抗氧化等多种生理活性,已被广泛应用于食品行业;饱和脂肪酸(如棕榈酸)通常认为可增加心脑血管、动脉粥样硬化的风险,还可被用于诱导建立大鼠肝BRL3A细胞脂肪变性模型^[35]。

1.5 环肽类

有研究者从三棱醇提液中分离得到环(-酪氨酸-亮氨酸)、环(-苯丙氨酸-苯丙氨酸)和环(-苯丙氨酸-酪氨酸)共3种环二肽类成分,且发现其均具有很好的抗凝活性,以环(-苯丙氨酸-酪氨酸)的抗凝效果最为显著^[36]。

1.6 三萜及甾体类

从三棱中分离出的三萜及甾体类化合物包括 Δ^5 -胆酸甲酯-3-*O*- β -*D*-葡萄糖醛酸-(1 \rightarrow 4)- α -*L*-鼠李糖苷、 Δ^5 -胆酸甲酯-3-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、 $\Delta^{5,6}$ -胆酸甲酯-3-*O*- α -*L*-鼠李糖-(1 \rightarrow 4)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷^[37-38]、 β -谷甾醇-3- β -*D*-吡喃葡萄糖醛酸苷^[27]、 β -谷甾醇棕榈酸酯^[12]、胡萝卜苷棕榈酸酯^[15]、桦木酸^[32]、24-亚甲基环阿尔廷醇、过氧化麦角甾醇^[31]、 β -谷甾醇、胡萝卜苷^[12]和豆甾醇^[32]等。三棱总皂苷有明显的减少血小板聚集、延缓血栓形成等作用^[39];

其中,豆甾醇可降低高胆固醇血症患者血清中胆固醇水平,可用于冠心病和动脉粥样硬化的治疗^[40]。

1.7 挥发油类

三棱中挥发油的提取多采用水蒸气蒸馏法,得油率为0.04%~0.05%^[41];也有文献采用乙醚冷浸或同时蒸馏萃取法(SDE),其中SDE得油率较高,可达3.19%^[42-43]。经气质联用技术(GC-MS)鉴定,三棱挥发油中主要含有芳香族含氧衍生物和脂肪酸类成分,其中3,5,6,7,8,8 α -六氢-4,8 α -二甲基-6-(11-甲基乙炔基)-2(1*H*)萘酮、2,4,6,7,8,8 α -六氢-5(1*H*)-黄酮、棕榈酸、亚油酸等含量较高,与大多数植物挥发油通常以单萜类化合物为主有所区别^[43]。Xu等^[44]报道三棱和莪术配伍药对挥发油的抗氧化和抗肿瘤活性明显强于三棱和莪术单药挥发油,并且三棱挥发油含量较高的亚油酸和2-羟基十六烷酸在上述药对中未检出。

1.8 其他

三棱中还含有生物碱类、萜醌类、二苯类乙烯以及糖类等化合物。目前已报道的5种生物碱包括5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyridine、Phenethyl pyrrole-2-carboxylate^[34]、(2*S*)-1,4-dimethyl-2-(1*H*-pyrrole-2'-carbonyloxy)-malate^[16]、3-isobutyl-tetrahydro-imidazo(1,2-*a*)pyridine-2,5-dione,以及从抗宫颈癌HeLa细胞活性最佳部位分离得到的一个铝络合黑三棱碱三糖苷 Grail-sine-Al-glycoside^[45-46]。3个萜醌类即大黄酚、大黄素甲醚、大黄素,游离型大黄萜醌对多种细菌具有很好的抑制作用,其中大黄素甲醚被开发成新型植物源杀虫剂^[13,31]。2个二苯乙烯类即Methyl-5-hydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)benzofuran-4-carboxylate和7,3'-dihydroxy-4'-methoxybenzaldehyde^[13]。此外,三棱中已报道的化合物还包括5-羟甲基糠醛、腺苷、羟基酪醇醋酸酯、羟基酪醇、正丁基- β -*D*-吡喃果糖苷、正丁基- α -*D*-果糖苷和正丁基- β -*D*-吡喃果糖苷、 α -*D*-吡喃葡萄糖、甘露醇、赤藓醇^[8,11,22,26,31,47]。其中,甘露醇具有镇痛和抑制脑血栓形成的作用,被认为是三棱的活性成分之一^[47]。特定状态的微量元素是维持健康和防治疾病的必要条件之一,汪洪武等^[48]采用火焰原子吸收光谱法和石墨炉法检测,发现三棱中钙、钾、镁、钠、锌、铁、锰和镍含量丰富,其中钾元素的平均质量分数最高。

2 Q-marker预测分析

中药Q-marker是刘昌孝院士于2016年提出的新概念,引起中药行业的广泛关注,现已成为目前中药质量控制的前沿领域^[49]。三棱所含活性成分种类繁多,然而,2020年版《中国药典》(一部)三棱药材项下仅有性状、显微观察和薄层鉴定,尚无明确的成分定性、定量检测标准^[1]。为完善三棱的质量控制方法,本研究在归纳三棱活性成分及活性的基础上,结合三棱加工、炮制、配

伍、代谢、质量评价等研究文献,基于“五原则”分析、预测其Q-marker。

2.1 成分有效性分析

现代药理研究表明,三棱具有显著的抗凝、抗血栓、抗炎、镇痛、影响血液流变学、保护心脑血管、抗肿瘤、抗纤维化等作用,这些药理作用均与其活血化瘀、消积止痛的功效相关联^[34]。发挥相应作用的活性部位有苯丙素类、总黄酮类、总皂苷类、有机酸类、环肽类、挥发油类,具体活性成分,包括阿魏酸、*p*-香豆酸、三棱内酯B、芦丁、香草酸、环(-酪氨酸-亮氨酸)、环(-苯丙氨酸-苯丙氨酸)和环(-苯丙氨酸-酪氨酸)、Grailsine-Al-glycoside、甘露醇、豆甾醇;此外,利用中药整合药理学平台(TCM-IP)的数据信息挖掘和分析功能,预测三棱活性成分主要包括黄酮类、酚酸类成分(如山柰酚、三棱酸等)^[50]。以上活性部位和活性成分可作为三棱Q-marker筛选的来源。

2.2 成分特有性分析

三棱中含有较多首次发现的阿魏酸蔗糖酯和甘油酯的衍生物,此外还有自然界少见的异香豆素类成分如Grailsine-Al-glycoside^[45],在三棱众多活性成分中可体现出一定的专属性,加之这些特征性成分分别具有抗凝、抗炎和抗肿瘤活性^[44],可作为三棱Q-marker筛选的重要参考指标。

2.3 成分可测性分析

近年来,有关三棱成分分析的研究正处于蓬勃发展的阶段,部分学者利用比色法测定总黄酮、总皂苷、总酚和总多糖的含量^[51-53],采用滴定法测定甘露醇的含量^[47],采用对照药材探索薄层色谱条件的优化^[54],采用高效液相色谱法(HPLC)和紫外分光光度法分别测定游离阿魏酸和总黄酮含量^[55],采用气质联用法(GC-MS)分析三棱挥发油和脂肪酸类成分^[56],利用HPLC进行三棱指纹图谱研究^[57]等。目前,已采用HPLC法进行含量测定的三棱指标性成分包括*p*-香豆酸、阿魏酸、对羟基苯甲酸、香兰素、对羟基苯甲醛、香草酸、芦丁、山柰酚、芒柄花素、5-羟甲基糠醛、原儿茶酸、异阿魏酸、环(-酪氨酸-亮氨酸)、环(-苯丙氨酸-苯丙氨酸)^[57-61],这些成分除5-羟甲基糠醛外均具有苯环结构,紫外检测波长通常为254~320 nm。但现有研究尚且存在如下问题:(1)从文献报道的含量测定结果来看,以上指标性成分在三棱中的含量总体偏低,除*p*-香豆酸、阿魏酸、对羟基苯甲酸、5-羟甲基糠醛外,其余成分在绝大多数药材中的含量低于0.01%,建议对含量较低活性成分的检测采用灵敏度更高方法比如液质联用法;(2)缺乏对三棱中特征性成分(如苯丙酸蔗糖酯、甘油酯类成分以及生物碱Grailsine-Al-glycoside)的定量分析研究;(3)对于三棱挥发性成分主要集

于GC-MS定性检测,需加强对其主要成分定量分析方面的研究。

2.4 中药配伍环境分析

临床上三棱与莪术两者常相须合用^[44]。采用网络药理学方法分析三棱-莪术相须配伍的功效物质发现,三棱中的芒柄花素、 β -谷甾醇、豆甾醇为活性成分^[62];李洋等^[59]建立了同时测定三棱-莪术药对中*p*-香豆酸、阿魏酸含量的HPLC法,且当三棱-莪术质量比为2:1时,*p*-香豆酸、阿魏酸含量最高;徐冠玲等^[63]用石油醚提取药对“莪术-三棱”和两单味药的脂溶性成分,经甲酯衍生化处理后进行GC-MS分析,发现药对脂溶性成分与单味药存在明显差异,除在三棱与药对中共存的亚油酸甲酯、棕榈酸甲酯外,三棱中其余的主要脂肪酸成分如(*Z*)-9-油酸甲酯(12.82%)药对中未检测到,而且药对中共有23个新脂溶性成分产生,包括 β -榄烯酮等(4.725%)等。说明三棱与莪术配伍后并不是成分和药效的简单相加,需要深入探讨与配伍前后药效变化相关的活性成分,为三棱Q-marker提供有益的参考。

2.5 不同加工炮制方法分析

加工炮制直接影响着药材的成分及药效^[64-65]。三棱的历代加工炮制方法包括去皮须、去毛、去芦、切片、捣碎、火炮、纸煨、炒炭、醋炙、醋煮、米煮、酒煮、酒炒、乌头炒、干漆炒、面裹煨等^[66],现代临床上三棱一般经净制、切制或醋炙后入药^[64]。文献报道,与麸炒比较,醋炒三棱对家兔血小板体外聚集抑制率最高^[64]。毛淑杰等^[65]采用比色法测定不同炮制品中黄酮的含量,结果醋炒三棱的含量最高,比生品增加约40%;麸炒三棱的含量最低,比生品减少约50%;寿洲芳^[39]采用紫外分光光度法测定了三棱不同炮制品中总皂苷的含量,发现减压冷浸后切制和醋炒样品中总皂苷的含量与清蒸、麸炒相比更高;陆兔林等^[67]采用GC-MS法分析发现,三棱经醋炙、醋蒸后的挥发油含量较生品均有不同程度下降,具体成分种类也有所差异,产生了2个新组分即1,7,7-三甲基-[2,2,1]-2-庚醇乙酸酯和亚油酸乙酯。由此可见,炮制前后含量变化较大的是黄酮类、皂苷类和挥发油类成分,因此可考虑为Q-marker的候选。

2.6 可入血化学成分分析

李进等^[68]采用HPLC法建立了同时测定灌胃三棱后大鼠血清中对羟基苯甲酸、香草酸、阿魏酸和芦丁含量的方法,认为该检测方法能够同时、快速、准确测定三棱4种有效成分在血清中的含量。对羟基苯甲酸、香草酸、阿魏酸和芦丁即是三棱药材中原有的主要成分,也是血中移行成分^[63,57,61],口服药物通常要经过胃肠吸收入血再经血液循环到达相应组织器官后方可发挥药效,故而在血液中检测的对羟基苯甲酸、香草酸、阿魏酸和芦丁应当作为Q-marker的首选。

3 结语

三棱中含有苯丙素类、黄酮类、有机酸类、环二肽类、甾体类、生物碱类及挥发油等多种类型的活性成分,具有抗血小板聚集、抗血栓、抗凝、抗炎、抗肿瘤、镇痛以及抗氧化等作用。目前,有关三棱的研究文献中已报道作为含量测定指标的成分包括部分苯丙素类(如 p -香豆酸、阿魏酸、异阿魏酸)、黄酮类(如芦丁、山柰酚、芒柄花素)、有机酸类(如对羟基苯甲酸、香兰素、对羟基苯甲醛、香草酸、原儿茶酸)、环二肽类[如环-(酪氨酸-亮氨酸)、环-(苯丙氨酸-苯丙氨酸)]。从有效性、可测性、配伍、传递与溯源(加工与炮制、入血)分析,苯丙素类、黄酮类、有机酸类成分为三棱Q-marker的必定之选;从特有性来看,阿魏酸、芦丁和香草酸的专属性不强,比如阿魏酸、芦丁分别在药材当归^[69]、槐米^[70]中亦有较高的含量;然而,在三棱中首次发现的阿魏酸蔗糖酯和甘油酯类、异香豆素类以及生物碱类成分尚无相关定量分析,故后续有待着重对三棱上述特征性成分进行定量分析及药理作用研究。由于三棱木化程度较高,所含成分含量通常较低^[2],应注意结合其各种活性成分的性质特点,优选可靠且灵敏高的分析方法,从而建立起更为全面科学的三棱质量标准。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:13-14.

[2] 王新胜,吴启南,陈广云,等.三棱化学成分与质量评价的研究进展[J].中国药房,2013,24(15):1417-1420.

[3] SHIROTA O,SEKITA S,SATAKE M. Two phenylpropanoid glycosides from *Sparganium stoloniferum*[J]. Phytochemistry, 1997, 44(4):695-698.

[4] SHIROTA O,SEKITA S,SATAKE M, et al. Chemical constituents of Chinese folk medicine "San Leng" *Sparganium stoloniferum*[J]. J Nat Prod, 1996, 59(3):242-245.

[5] XIONG Y, DENG KZ, GUO YQ, et al. Two new sucrose esters from *Sparganium stoloniferum*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(5):425-428.

[6] XIONG Y, DENG KZ, GUO YQ, et al. New chemical constituents from the rhizomes of *Sparganium stoloniferum*[J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(5):717-720.

[7] 邓可众,熊英.三棱中一个新的蔗糖酯类化合物[J].林产化学与工业,2014,34(3):82-84.

[8] LEE SY, CHOI SU, LEE JH, et al. A new phenylpropane glycoside from the rhizome of *Sparganium stoloniferum*[J]. Arch of Pharm Res, 2010, 33(4):515-521.

[9] ZONG Q, XIONG Y, DENG KZ. Two new sucrose esters from the rhizome of *Sparganium stoloniferum* Buch.-Ham[J]. Nat Prod Res, 2018, 32(14):1632-1638.

[10] 熊英,宗琪,祝及宝,等.三棱苯丙素蔗糖酯类成分研究[J].中药材,2018,41(4):885-888.

[11] WU H, FENG RH, GUAN SG. Rapid preparative isola-

tion of a new phenylpropanoid glycoside and four minor compounds from *Sparganium stoloniferum* using high-speed counter-current chromatography as a fractionation tool[J]. J Sep Sci, 2012, 35(9):1160-1166.

[12] 孔丽娟,梁侨丽,吴启南,等.黑三棱的化学成分研究[J].中草药,2011,42(3):440-442.

[13] WU DW, LIANG QL, ZHANG XL, et al. New isocoumarin and stilbenoid derivatives from the tubers of *Sparganium stoloniferum* (Buch.-Ham.)[J]. Nat Prod Res, 2017, 31(2):131-137.

[14] KUMAR A, FAN D, DIPETTE D J, et al. Sparstolonin B, a novel plant derived compound, arrests cell cycle and induces apoptosis in N-myc amplified and N-mycnonamplified neuroblastoma cells[J]. PLoS One, 2014, 9(5):e96343.

[15] 董学,王国荣,姚庆强.三棱化学成分的研究[J].药学学报,2008,43(1):63-66.

[16] LEE SY, CHOI SU, LEE DU, et al. Two new chemical constituents from the rhizome of *Sparganium stoloniferum*[J]. B Korean Chem Soc, 2011, 32(12):4447-4449.

[17] 吴昊.三棱的活性成分和指纹图谱研究[D].长春:吉林农业大学,2012.

[18] 梁盈,裘晓娟,刘巧丽,等.阿魏酸及其衍生物的生理活性及应用研究进展[J].食品与生物技术学报,2018,37(5):449-454.

[19] 刘天龙,柳敏娜,张煜,等.三棱内酯B调控人冠状动脉内皮细胞基因表达谱的生物信息学分析[J].现代生物医学进展,2017,17(31):6033-6037.

[20] 张卫东,王永红,秦路平.中药三棱黄酮类成分的研究[J].中国中药杂志,1996,21(9):550-551.

[21] 李可意,刘红梅.高效液相色谱法测定三棱超临界萃取物中芦丁的含量[J].时珍国医国药,2008,19(3):684-685.

[22] 董学,姚庆强,王国荣.三棱化学成分的研究[J].中草药,2006,37(增刊):206-208.

[23] 陆兔林,叶定江,毛春芹,等.三棱总黄酮抗血小板聚集及抗血栓作用研究[J].中草药,1999,30(6):439-440.

[24] 胡旭光,邓小慧,李淑贤,等.不同三棱提取物药理活性的比较研究[J].陕西中医,2009,30(8):1091-1093.

[25] 兰真,曾凡骏,曾里,等.生物类黄酮对心血管系统的调节及作用机理[J].现代预防医学,2005,32(6):613-615.

[26] 徐男,李明臣,李元媛,等.基于斑马鱼模型三棱抗血栓活性部位筛选及其化学成分研究[J].中国医院药学杂志,2019,39(14):1439-1443.

[27] 孔令雷,王海港,刘成娣,等.香草酸抗血小板聚集作用的体内外研究[J].中国药物警戒,2020,17(6):342-347.

[28] 马文芳.香草酸抑制血管内皮细胞氧化应激的作用机制研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2019.

[29] 张淑运.三棱化学成分的研究[J].中国中药杂志,1995,20(8):486-487.

[30] 张卫东,肖凯,杨根全,等.中药三棱中的新化合物三棱酸[J].中草药,1995,26(3):125-126.

- [31] 梁侨丽,孔丽娟,吴启南,等.三棱的化学成分研究[J].中草药,2012,43(6):1061-1064.
- [32] 安士影,钱士辉,蒋建勤.三棱的化学成分研究[J].中国野生植物资源,2009,28(4):57-59.
- [33] 袁涛,华会明,裴月湖.三棱的化学成分研究: I [J].中草药,2005,36(11):1607-1610.
- [34] 冯娅茹,张文婷,李二文,等.三棱化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2017,48(22):4804-4818.
- [35] 王玲,赵健亚,宋瑞龙,等.棕榈酸致BRL3A细胞脂肪变性过程中对自噬和凋亡的影响[J].中国兽医科学,2020,50(8):1058-1065.
- [36] 刘贝,王淑美,王佰灵,等.三棱的环二肽类成分抗凝活性[J].中成药,2015,37(1):34-39.
- [37] 张卫东,王永红,秦路平,等.中药三棱中新的甾体皂苷[J].第二军医大学学报,1996,17(2):174-176.
- [38] 张卫东,王永红,秦路平,等.中药三棱水溶性成分的研究[J].中草药,1996,27(11):643-644.
- [39] 寿洲芳.三棱不同炮制品中总皂苷含量比较[J].中国中药杂志,2002,27(7):547-549.
- [40] HEINEMANN T, LEISS O, BERGMANN K. Effect of low-dose sitostanol on serum cholesterol in patients with hypercholesterolemia[J]. *Atherosclerosis*, 1986, 61 (3) : 219-223.
- [41] 崔炳权,郭晓玲,林元藻.细叶黑三棱挥发油化学成分分析[J].时珍国医国药,2008,19(8):1985-1986.
- [42] 袁久荣,姜店春.黑三棱挥发油化学成分的研究[J].山东中医杂志,1989,8(6):28-29,58.
- [43] 朱凤妹,杜彬,李军,等.利用GC-MS技术分析三棱挥发油化学成分[J].天然产物研究与开发,2010,22(2):253-256.
- [44] XU GL, GENG D, XIE M, et al. Chemical composition, antioxidative and anticancer activities of the essential oil: *Curcuma Rhizoma-Sparganii Rhizoma*, a traditional herb-pair[J]. *Molecules*, 2015,20(9):15781-15796.
- [45] SUN J, WEI YH. A new alkaloid-aluminum glycoside isolated from *Rhizoma Sparganii* (*Sparganium stoloniferum* Buch. - Ham.) [J]. *J Med Plants Res*, 2011, 5(14) : 3128-3131.
- [46] LI SX, WANG F, DENG XH, et al. A new alkaloid from the stem of *Sparganium stoloniferum* Buch.-Ham[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010,12(4) :331-333.
- [47] 张群智,毛淑杰,张淑运.三棱不同炮制品中甘露醇含量的测定[J].中国中药杂志,2002,27(6):430-431.
- [48] 汪洪武,刘艳清,王谷,等.原子吸收法测定不同产地三棱中16种微量元素的质量浓度[J].精细化工,2009,26(6):542-545.
- [49] 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[J].药学学报,2019,54(2):187-196.
- [50] 徐男,王亮,孙蓉,等.基于整合药理学平台探究三棱抗血栓形成及抗血小板聚集的分子机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(5):192-200.
- [51] 连薇薇,王建科,李玮,等.醋润蜜麸炒三棱质量标准[J].科学技术与工程,2019,19(31):78-86.
- [52] 张媛,吕友根,周晓龙.不同采收期金华产三棱中总皂苷含量的测定[J].海峡药学,2012,24(1):56-57.
- [53] 贺潇潇,吴启南,王新胜,等.基于多指标质量评价技术研究不同干燥方法对三棱品质的影响[J].中药材,2014,37(1):29-34.
- [54] 王恒,李伟东.三棱薄层色谱鉴别及总黄酮的含量测定[J].成都中医药大学学报,2016,39(1):10-14.
- [55] 陈广云,吴启南,王新胜,等.生物效价测定法用于活血化瘀中药三棱品质评价的研究[J].中国中药杂志,2012,37(19):2913-2916.
- [56] 马银宇,卢金清,周意,等.三棱及其醋炙品挥发性成分分析[J].中国药师,2020,23(4):648-650.
- [57] 徐男,曹铭晨,黄欣,等.三棱乙酸乙酯部位HPLC指纹图谱及4种酚类成分含量测定[J].中国医院药学杂志,2017,37(18):1783-1786.
- [58] 冀苏龙,康家珍,赵唯君,等.三棱中三棱素成分的高效液相含量测定方法研究[J].广东化工,2018,45(7):26-27.
- [59] 李洋,季方茹,潘洪秀,等. HPLC法同时测定不同配伍比例三棱-莪术药对中p-香豆酸、阿魏酸的含量[J].中国药房,2017,28(27):3859-3861.
- [60] 张海波,高羽,梁侨丽,等. HPLC测定中药三棱中游离阿魏酸和总阿魏酸含量[J].南京中医药大学学报,2011,27(2):169-171.
- [61] 徐男,孙蓉,李元媛,等.基于HPLC指纹图谱、多成分定量结合化学计量学方法评价不同产地三棱药材的质量[J].中草药,2019,50(7):1682-1689.
- [62] 严谨,王芙蓉,贺丰杰,等.基于网络药理学的祛膜止崩胎膏中“三棱-莪术”药对作用机制分析[J].时珍国医国药,2018,29(2):489-491.
- [63] 徐冠玲,白少娟,滕恺悦,等. GC-MS分析药对“莪术-三棱”中的脂溶性成分[J].中药材,2017,40(3):616-620.
- [64] 毛淑杰,王素芬,李文,等.不同三棱炮制品抗血小板聚集及对凝血时间的影响[J].中国中药杂志,1998,23(10):604-605.
- [65] 毛淑杰,沈鸿,解静萍,等.三棱不同炮制品黄酮成分含量测定[J].中国中药杂志,1999,24(1):29-31.
- [66] 蔡小玲.三棱的炮制历史沿革[J].中国民族民间医药,2010,19(9):41,55.
- [67] 陆兔林,陶学勤,邵霞琴,等.气质联用法分析炮制对三棱挥发油的影响[J].中成药,1999,21(1):22-23.
- [68] 李进,陈佳丽,马月光,等. HPLC测定三棱入血成分含量[J].中国现代应用药学,2019,36(13):1665-1668.
- [69] 巢蕾,曹雨诞,严辉,等.不同产地当归身与当归尾阿魏酸含量比较研究[J].中国医药导报,2020,17(27):120-122.
- [70] 韦源林,史艳财,邹蓉,等.不同来源金槐槐米的红外光谱及芦丁含量的比较[J].广西植物,2019,39(11):1541-1549.

(收稿日期:2020-08-04 修回日期:2021-02-07)
(编辑:罗 瑞)