

· 专题 ·

天山雪莲化学成分、药理活性研究进展
及Q-marker预测[△]刘佩姿¹, 张贤睿^{2a}, 陈可怡¹, 张岩岩³, 苗莉娟⁴, 王新宇⁴, 蔡伟^{1*}

1. 湖南医药学院 药学院, 湖南 怀化 418000;

2. 中国药科大学, 江苏 南京 210009;

3. 新疆农业大学 食品科学与药学院, 新疆 乌鲁木齐 830000;

4. 新疆天山雪莲制药有限公司, 新疆 阜康 831500

【摘要】 天山雪莲是我国传统中药材之一, 主要分布于中国西部高原地区, 在我国少数民族地区广泛使用。通过高效液相色谱法、阴离子交换和凝胶渗透柱色谱等方法, 已从天山雪莲中分离出多种化合物, 包括黄酮、倍半萜内酯及其苷、苯丙素、多糖、木脂素等类。天山雪莲有抗炎镇痛、保护神经、抗肿瘤、抗辐射、抗肥胖、调节免疫力等药理作用。对近年来有关天山雪莲的研究进展进行综述, 并对其质量标志物进行预测, 为其深入研究和应用提供参考。

【关键词】 天山雪莲; 化学成分; 药理活性; 质量标志物

【中图分类号】 R284; R285 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-4890(2025)02-0228-14

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20240829005

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Activity of *Saussurea involucrata*
and Q-marker PredictionLIU Peizi¹, ZHANG Xianrui^{2a}, CHEN Keyi¹, ZHANG Yanyan³, MIAO Lijuan⁴, WANG Xinyu⁴, CAI Wei^{1*}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Hunan University of Medicine, Huaihua 418000, China;

2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

3. College of Food Science and Pharmacy, Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830000, China;

4. Xinjiang Tianshan Xuelian Pharmaceutical Co., Ltd., Fukang 831500, China

【Abstract】 *Saussurea involucrata* is one of the traditional Chinese medicines, mainly distributed in the western highland areas of China, and it is widely used in the ethnic minority areas of China. Through methods such as high-performance liquid chromatography, anion exchange, and gel permeation chromatography, various compounds have been isolated from *S. involucrata*, including flavonoids, sesquiterpenoid lactones and their glycosides, phenylpropanoids, polysaccharides, and lignans. *S. involucrata* has pharmacological effects such as anti-inflammation and analgesia, protection of nerves, anti-tumor, anti-radiation, anti-obesity, and immune regulation. The research progress of *S. involucrata* in recent years was reviewed, and its quality markers (Q-makers) were predicted to provide a reference for its further study and application.

【Keywords】 *Saussurea involucrata* (Kar. et Kir.) Sch. -Bip.; chemical constituent; pharmacological activity; quality marker

天山雪莲 *Saussurea involucrata* (Kar. et Kir.) Sch. -Bip. 属于菊科风毛菊属植物, 主要分布于中国新疆西部高寒地区, 其繁殖率低、生长周期长, 是

一种名贵药用植物^[1]。根据雪莲的植物形态、结构、生态、地理分布等特征, 植物学分类中将雪莲分为雪莲亚属和雪兔子亚属2类。天山雪莲属雪莲亚属,

[△] 【基金项目】 新疆维吾尔自治区“十四五”重大科技专项(2022A03003)

* 【通信作者】 蔡伟, 教授, 研究方向: 中药分析; E-mail: 20120941161@bucm.edu.cn

^a 并列第一作者

同属于雪莲亚属的还有毛背雪莲 *S. pubifolia* S. W. Liu、苞叶雪莲 *S. obvallata* (DC.) Edgew.、多鞘雪莲 *S. polycolea* Hand. -Mazz.。天山雪莲为多年生草本植物，常见于海拔4 500 m以上雪线的石滩上；高为15~35 cm；根茎粗壮，一般形成1束，不分枝，呈灰褐色，颈部多被褐色的叶残迹，直径2~3 cm；叶片密集，呈椭圆形或卵圆形，长达14 cm，宽2.5~3.0 cm，表面覆盖白色绒毛，具有防风保温、反射阳光辐射的作用，叶缘呈锯齿形，无柄；顶部有13~17个苞叶，具淡黄色的膜质，其最顶端较尖，包围花序；花序在茎的顶部呈球形，无梗，花瓣大，呈白色或者浅黄色；瘦果长圆，有2层白色冠毛，外层短呈糙毛状，内层长呈羽毛状，花期持续7~9个月^[2-5]。天山雪莲作为维吾尔族习用药材，具有补肾活血、强筋骨、营养神经、调节异常体液的功能，常用于风湿性关节炎、关节疼痛、肾与小腹冷痛、白带过多等症状^[6-8]。

现代研究表明，天山雪莲含多种化学物质，包括黄酮、木脂素、酚醛、苯丙素、倍半萜内酯及其苷、甾体、神经酰胺、多糖等类，部分物质如多糖、黄酮类已被证明具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等药理作用^[8-10]，因此，有必要对其进行深度研究和开发。

1 化学成分

1.1 黄酮类

黄酮类化合物在植物生长、发育及繁殖中起着重要的作用，是天山雪莲中的重要成分。黄酮类化合物主要可以分为黄酮及其苷类化合物。贾忠建等^[11]通过红外光谱 (IR)、紫外光谱 (UV)、质谱法 (MS) 和核磁共振氢谱 (¹H-NMR) 确定了天山雪莲全草粉末萃取物中高车前素 (4',5,7-三羟基-6-甲氧基黄酮, **1**) 及棕矢车菊素 (4',5,7-三羟基-3',6-二甲氧基黄酮, **2**) 的结构。Chu等^[12]采用电化学检测法与高效毛细管电泳法在天山雪莲中发现了黄酮类主要成分金合欢素 (**3**) 及洋芹素 (**4**)。李燕等^[13]在天山雪莲干燥全草95%乙醇提取物中发现了泽黄兰素 (**5**)。Jing等^[14]利用70%乙醇对干燥天山雪莲粗粉进行加热回流提取，从石油醚萃取部位中分离鉴定得到芥黄酮 (**6**)、苏芥黄酮 (**7**)、7-甲醚黄芩素 (**8**)。Yi等^[15]使用高效液相色谱-二极管阵列检测器-电喷雾离子源-质谱法 (HPLC-DAD-ESI-MS) 对天山雪莲中主要成分进行分析，鉴定出香叶木苷 (**9**)

和日本槲苷 (**10**)。李凯琳等^[16]采用超高效液相色谱-四级杆-静电场轨道阱质谱法 (UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS) 鉴定了天山雪莲口服液中的13个黄酮类化合物，主要为黄酮及黄酮醇类。另外，天山雪莲全草的95%乙醇^[17-18]和70%乙醇^[19]提取物中还分离得到了山柰酚 (**11**)、山柰酚-7-O-β-D-葡萄糖苷 (**12**)、芦丁 (**13**)、槲皮素 (**14**)、异槲皮苷 (**15**)、芹菜素 (**16**)、芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷 (**17**)、木犀草素 (**18**)、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷 (**19**) 等黄酮及黄酮醇类化合物。天山雪莲中分离鉴定的部分黄酮类化合物母核结构见图1，具体信息见表1。

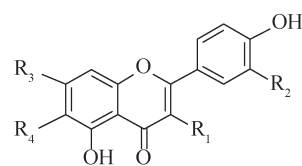


图1 天山雪莲中主要的黄酮类化合物母核

1.2 倍半萜内酯及其苷类

萜类是次生代谢产物最多的类群，其中倍半萜是萜类中含量较高且具有多种生物活性的化合物，天山雪莲地上部分含有多种倍半萜类内酯及其苷类，包括多种愈创木酚类倍半萜及葡萄糖苷、桉树油型倍半萜和日耳曼型倍半萜^[20-23]。申毅等^[23]运用NMR等波谱学技术鉴定出天山雪莲倍半萜内酯类化合物己二烷-4-内酯 (**20**)。王晓玲^[19]对天山雪莲干燥地上部分进行提取分离，通过IR、MS等方法鉴定了天山雪莲倍半萜类化合物6α-羟基云木香酸-6-O-吡喃葡萄糖苷 (**21**)。王惠康等^[24]在天山雪莲的全草中分离得到1种倍半萜内酯，根据IR、NMR、MS等方法确定了其结构，并命名为雪莲内酯 (**22**)。Wang等^[25]通过IR、NMR等方法在天山雪莲中分离鉴定了1个倍半萜内酯类化合物lanicepomine A (**23**)。Li等^[26]从天山雪莲中分离到不同愈创木内酯类化合物，并通过光谱法、化学转换法、X射线衍射法阐明其结构，其中有11βH-11,13-二氢去氢木香内酯-8-O-β-D-葡萄糖苷 (**24**)、3α-羟基-11βH-11,13-二氢去氢木香内酯-8-O-β-D-葡萄糖苷 (**25**)。Li等^[27]用95%乙醇对天山雪莲药材粗粉进行提取，依次用石油醚、三氯甲烷、乙酸乙酯和正丁醇萃取，三氯甲烷与正丁醇部位分别通过硅胶柱色谱、凝胶柱色谱分离，得到3个倍半萜内酯及其苷类化合物，其中11β,13-

表 1 天山雪莲中部分黄酮类化合物

编号	化合物名称	类型	分子式	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	参考文献
1	4',5,7-三羟基-6-甲氧基黄酮	黄酮类	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	H	H	OH	-OCH ₃	[11]
2	4',5,7-三羟基-3',6-二甲氧基黄酮	黄酮类	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	H	-OCH ₃	OH	-OCH ₃	[11]
11	山柰酚	黄酮醇类	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	OH	H	OH	H	[17-19]
12	山柰酚-7-O-β-D-葡萄糖苷	黄酮醇类	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	OH	H	Glc	H	[17-19]
13	芦丁	黄酮醇类	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	Glc-Rha	OH	OH	H	[17-19]
14	槲皮素	黄酮醇类	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	OH	OH	OH	H	[17-19]
15	异槲皮苷	黄酮醇类	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	Glc	OH	OH	H	[17-19]
16	芹菜素	黄酮类	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	H	H	OH	H	[17-19]
17	芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷	黄酮类	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	H	H	Glc	H	[17-19]
18	木犀草素	黄酮类	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	H	OH	OH	H	[17-19]
19	木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖苷	黄酮类	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	H	OH	Glc	H	[17-19]

dihydrodehydrocostuslactone-8-O- [6'-O-acetyl- β -D-glucoside] (26) 为新化合物。李凯琳等^[16]采用 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 鉴定了天山雪莲口服液中 12 个倍半萜类化合物, 主要为大苞雪莲碱 (27)。Ma 等^[28]通过核磁共振的方法鉴定了天山雪莲倍半萜类化合物 14-氧化莫科内酯 (28)。QI 等^[29]通过 NMR 确定天山雪莲中新发现的倍半萜结构 (1R, 5R, 6R, 7R, 8S, 11S)-11, 13-二氢去氢木香内酯-8-O-6'-2''(E)-丁烯酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (29)。简龙海等^[30]建立了液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法 (LC-Q-TOF-MS), 以去氢木香内酯和脯氨酸为参照物, 鉴定了药用雪莲花和复方雪莲胶囊中的大苞雪莲内酯 (30) 及其 β-D-葡萄糖苷 (31)。Wang 等^[31]用乙醇作为溶剂, 依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇提取, 提取物反复经硅胶柱色谱分离, 得到愈创烷型倍半萜葡萄糖苷 (32)。Li 等^[32]利用硅胶柱色谱, 使用 CHCl₃-MeOH (100 : 0→0 : 100) 梯度洗脱, 分离并纯化了天山雪莲中 25 个不同的倍半萜, 分别为二氢去氢木香内酯 (33)、4α, 11α-二甲基愈创木-10(14)-烯-12, 6α-桃醛 (34)、8α-羟基-11βH-11, 13-二氢去氢木香内酯 (35)、11β, 13-二氢-3-表氮杂烷 (36)、3-氧代-8α-hy-羟基-4α, 11α-二甲基愈创木脂-10(14)-烯-12, 6α-内酯 (37)、3-氧代-8-氧代-4βH, 10αH, 11βH-三甲基愈创木-6β, 12 内酯 (38)、凤毛菊内酯 (39)、3α, 10α-二羟基-11α-甲基-10β-羟基甲基愈创木脂-4(15)-烯-6α, 12-内酯 (40)、8α-羟基-4α, 11α-二甲基愈创木-10(14)-烯-6α, 12-内酯 (41)、去氢木香内酯 (42)、3α, 8α-二羟基-11βH-11, 13-二氢脱氢肋内酯 (43)、3α, 11β-二氢-4β, 11α-二甲基-愈创木-10(14)-烯-6α, 12-内酯 (44)、3α, 8α-二羟基-1αH,

5αH, 6βH, 7βH, 11βH-愈创木-4(15), 10(14)-二烯-6, 12-内酯-8-O-2-羟甲基丙烯酸酯 (45)、3α, 8α-二羟基-1αH, 5αH, 6αH, 7αH, 11βH-愈创木-4(15), 10(14)-二烯-6, 12-内酯-8-O-(2-甲基)-丙烯酸酯 (46)、菜蓟苦素 (47)、11β, 13-二氢脱氢屈羚内酯-8-O-β-D-葡萄糖苷 (48)、11β, 13-二氢脱酰蓝靛-8-O-β-D-葡萄糖苷 (49)、11β, 13-二羟基-珊塔玛内酯 (50)、诺木烯内酯 (51)、11β, 13-二氢诺木烯内酯 (52)、桉-4(15), 11(13)-二烯-3α, 7α, 12-三醇 (53)、8β-羟基-5αH, 6βH, 7αH-桉果-4(15)-烯-6α, 12-内酯 (54)、4(15)-桉木烯-13β, 6α-二醇 (55)、木香烯内酯 (56)、二氢木香烯内酯 (57)。天山雪莲中部分倍半萜内酯及其苷类化合物见图 2。

1.3 苯丙素类

天山雪莲中的苯丙素类化合物主要包括咖啡酰奎尼酸类、香豆酰奎尼酸 (69)、苹果酰奎尼酸 (73) 等, 其中咖啡酰奎尼酸类为主要成分。据文献报道, 通过使用沸水提取、70% 乙醇水回流提取、反复冻融法提取、减压回流法提取, 经石油醚、乙酸乙酯和正丁醇萃取后, 使用树脂色谱反复分离, 然后通过 LC-MS、NMR 等方法进行分析, 在天山雪莲中鉴定出了 23 个苯丙素类主要化合物^[28, 33-39]。天山雪莲中苯丙素类部分化合物见表 2、图 3。

1.4 多糖类

多糖是天然的大分子物质, 是所有生命有机体的重要组成部分之一, 并在维持生命所需的多种生理功能中有重要作用。多糖是天山雪莲的重要的生物活性成分之一^[40]。Liu 等^[41]通过聚甲基丙烯酸树脂 (DEAE-650-M) 阴离子交换和凝胶渗透柱色谱从雪

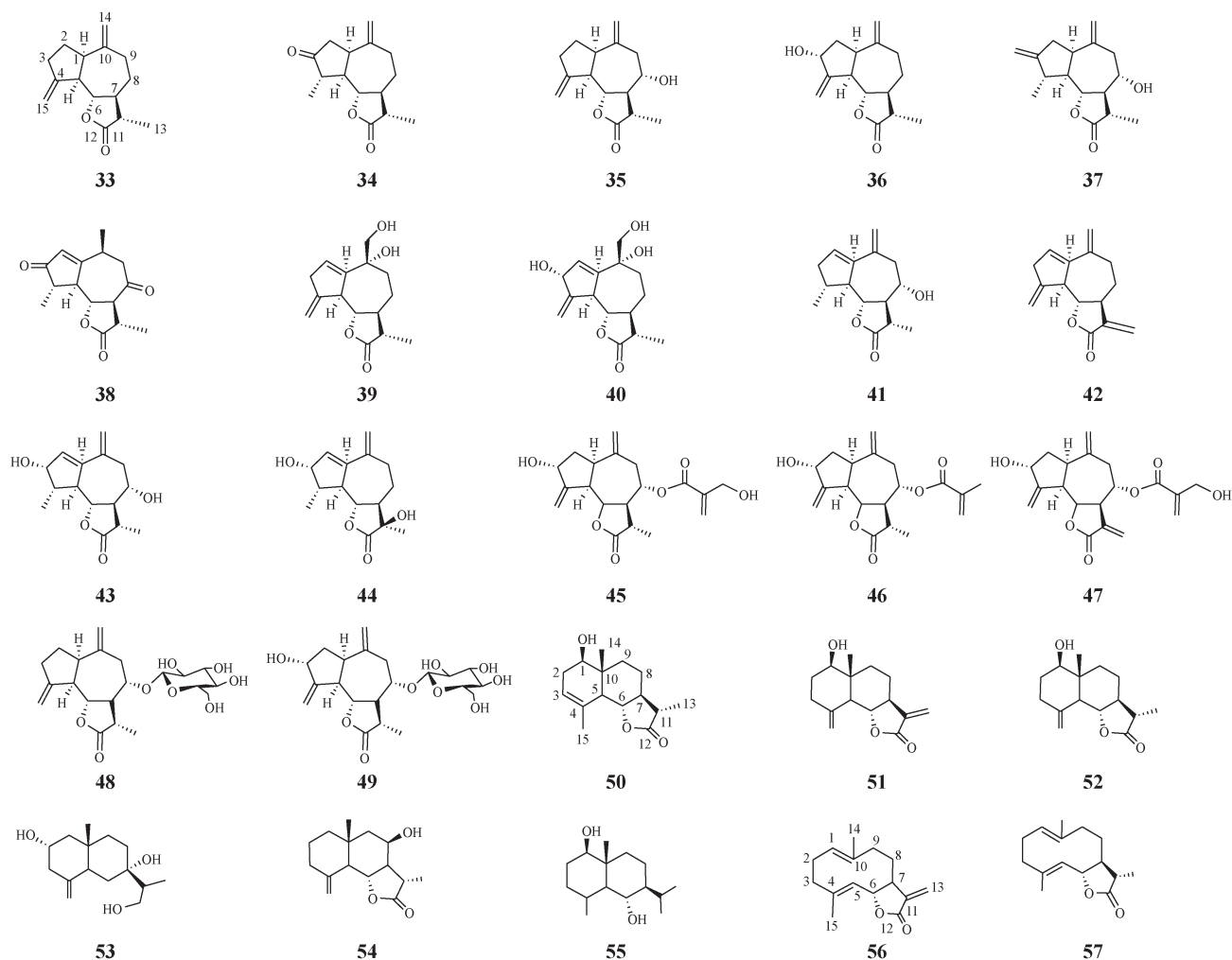


图2 天山雪莲部分倍半萜类化合物

莲中分离到3种多糖,分别命名为SIP-i (80)、SIP-ii (81)、SIP-iii (82),通过HPLC、气相色谱(GC)-MS法、离子色谱法、过氧化物氧化、史密斯降解、甲基化、NMR等方法发现,3种多糖主要成分是阿拉伯糖、鼠李糖、半乳糖、半乳糖醛酸、葡萄糖和甘露糖。刘发等^[42]通过热水浸提醇沉法从天山雪莲中提取水溶性粗多糖,经分离纯化后得到4种雪莲多糖,分别为XL₁ (83)、XL₂ (84)、XL₃ (85)和XL₃₁ (86),均是由葡萄糖、半乳糖、木糖、鼠李糖、阿拉伯糖和半乳糖醛酸6个单糖所组成的酸性杂多糖。

1.5 挥发油类

天山雪莲药用部分的挥发油成分主要类型有烷烃、烯烃、醇类、有机酸类、酯类、酮类、醛类、内酯类等。贾忠建等^[43]对天山雪莲全草中挥发油类成分进行研究,经GC-MS鉴定出其中24个成分,

包括烷烃类、烯烃类、酮类、酯类、芳香类及内酯类。卢光明等^[44]经CG-MS-计算机联用仪鉴定了天山雪莲挥发油中39个主要成分,除上述种类外还包括有机酸类、醇类及醛类。Kameoka等^[45]对天山雪莲地上干燥部分的挥发油进行了研究,并通过GC、NMR、IR、UV确定了45个化学成分,得出棕榈酸(21.29%, 87)、二氢去氢木香内酯(16.86%, 33)、乙酸正丙酯(10.96%, 88)、月桂酸(8.48%, 89)和去氢木香内酯(7.83%, 42)为主要成分。

1.6 生物碱

天山雪莲中还分离出生物碱类物质^[46]。李君山等^[47]对天山雪莲的地上部分进行研究,通过溶剂法和色谱法对其乙醇提取液的正丁醇、石油醚、乙酸乙酯等部分进行分离,得到的单体经IR、UV、¹H-NMR、¹³C-NMR、单晶X-衍射、化学分析法等确定了60个化合物及供药理筛选的粗提物,生物碱类包

表2 天山雪莲苯丙素类化合物

编号	化合物名称	分子式	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	参考文献
58	1- <i>O</i> -咖啡酰奎尼酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	caffeoyl	OH	OH	OH	[33]
59	3- <i>O</i> -咖啡酰奎尼酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	OH	caffeoyl	OH	OH	[33,35-36]
60	4- <i>O</i> -咖啡酰奎尼酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	OH	OH	caffeoyl	OH	[33,35-36]
61	5- <i>O</i> -咖啡酰奎尼酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	OH	OH	OH	caffeoyl	[33,35-36]
62	1,3- <i>O</i> -二咖啡酰奎尼酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	caffeoyl	caffeoyl	OH	OH	[33,35-36]
63	1,5- <i>O</i> -二咖啡酰奎尼酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	caffeoyl	OH	OH	caffeoyl	[33,34,38]
64	3,5- <i>O</i> -二咖啡酰奎尼酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	OH	caffeoyl	OH	caffeoyl	[33]
65	4,5- <i>O</i> -二咖啡酰奎尼酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	OH	OH	caffeoyl	caffeoyl	[33,35-36]
66	3,4- <i>O</i> -二咖啡酰奎尼酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	OH	caffeoyl	caffeoyl	OH	[33]
67	1,4- <i>O</i> -二咖啡酰奎尼酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	caffeoyl	OH	caffeoyl	OH	[33,35-36]
68	阿魏酰奎尼酸	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	OH	OH	OH	feruloyl	[33]
69	香豆酰奎尼酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	OH	OH	OH	coumaroyl	[33]
70	香豆酰-咖啡酰奎尼酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₁	coumaroyl	caffeoyl	OH	OH	[33]
71	阿魏酰-咖啡酰奎尼酸	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₂	OH	feruloyl	caffeoyl	OH	[33]
72	1,3,5-三咖啡酰奎尼酸	C ₃₄ H ₃₀ O ₁₅	caffeoyl	caffeoyl	OH	caffeoyl	[33]
73	苹果酰奎尼酸	C ₁₁ H ₁₆ O ₁₀	OH	OH	maloyl	OH	[33]
74	1,5- <i>O</i> -二咖啡酰-3- <i>O</i> -(4-苹果酰)-奎尼酸	C ₂₉ H ₂₈ O ₁₆	caffeoyl	maloyl	OH	caffeoyl	[29,33]
75	3,5- <i>O</i> -二咖啡酰-1- <i>O</i> -(4-(2- <i>O</i> -咖啡酰)-苹果酰)-奎尼酸	C ₃₈ H ₃₄ O ₁₉	caffeoyl - maloyl	caffeoyl	OH	caffeoyl	[29,33]
76	1,3- <i>O</i> -二咖啡酰-5- <i>O</i> -[4-(2- <i>O</i> -咖啡酰基)-苹果酸-1- <i>O</i> -甲酯基]-奎尼酸	C ₃₉ H ₃₆ O ₁₉	caffeoyl	caffeoyl	OH	caffeoyl - methyl malate	[33,38]
77	1,5-二咖啡酰-3-琥珀酰奎尼酸	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₆	caffeoyl	succinoyl	OH	caffeoyl	[35-36]
78	1,5-二咖啡酰-4-琥珀酰奎尼酸	C ₃₀ H ₃₀ O ₁₅	caffeoyl	OH	succinoyl	caffeoyl	[35-36]
79	1,5-二咖啡酰-3,4-二琥珀酰奎尼酸	C ₃₅ H ₃₈ O ₁₉	caffeoyl	succinoyl	succinoyl	caffeoyl	[35-36]

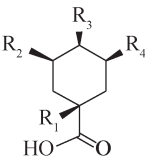


图3 天山雪莲苯丙素类化合物母核

括秋水仙碱 (90)、大苞雪莲碱 (13-脯氨酸取代的二氢去氢广木香内酯, 27) 及总生物碱粗提物。达娃卓玛^[48]采用溶剂提取、萃取和色谱法对雪莲花干燥全草进行分离纯化, 经 IR、UV、MS、¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 等波谱解析和化学对照, 鉴定出生物碱包括秋水仙碱 (90)、大苞雪莲碱 (27)、neoechinulin A (91)。

1.7 香豆素类

杨峻山等^[49]取天山雪莲的干燥全草分别用石油醚、乙酸乙酯及正丁醇进行萃取, 再用硅胶柱色谱洗脱, 采用 NMR 及 MS 分析鉴定出香豆素类化合物, 包含蛇床子内酯 (92)、佛手内酯 (93)、异茴芹内酯 (94)、爱得尔庭 (95)、叶鞘二醇二乙酸酯

(96)、别异因波拉托内酯 (97)、噢洛内酯 (98)、花椒香豆素 (99)。Chen 等^[50]用 UPLC-DAD-QTOF-MS 对天山雪莲进行表征, 鉴定天山雪莲香豆素类化合物主要包含茵芋苷 (100)、异东茛菪醇 (101)、伞形酮 (102)。

1.8 甾体类

达娃卓玛^[48]对雪莲干燥全草进行溶剂提取、萃取和色谱分离纯化, 采用 MS、NMR 等方法鉴定了天山雪莲中的甾体类化合物主要包含胡萝卜苷 (103)、β-谷甾醇 (104)、β-谷甾醇-3-β-D-葡萄糖苷-6'-亚油酸酯 (105) 等。Chik 等^[51]对天山雪莲甾体类化合物进行总结, 得到甾体中的类固醇包含蟾蜍他灵 (106)、telocinbufagin (107)、γ-蟾蜍他灵 (108)、3-*O*-(6'-*O*-棕榈酰-β-D-葡萄糖基)-β-谷甾醇 (109)、3-*O*-(6'-*O*-亚油酰-β-D-葡萄糖基)-β-谷甾醇 (110)。

1.9 其他类

天山雪莲的成分中还包括其他含量较少的不同种类化合物, 包括木脂素类、酚酸类、神经酰胺类、

鞘脂、氨基酸等。木脂素类包括紫丁香苷(111)、刺五加苷E(112)、无梗五加苷B(113)等^[18,33-36,52];酚酸类包括咖啡酸(114)、没食子酸乙酯(115)、原儿茶酸(116)等^[15,52];另外还有四氢呋喃环神经酰胺类似物(117)^[54]及8种鞘脂^[55]。此外,天山雪莲各个部位均被检测出18种氨基酸,包括亮氨酸、缬氨酸、赖氨酸等^[56]。

2 药理活性

2.1 抗炎镇痛

炎症是机体对外界物质或体内组织损伤的一种自然修复保护反应,可消除对机体产生刺激的有害物质并修复受损的组织。然而,过强的炎症调节作用导致的免疫系统失调会损害健康细胞,持续且强烈的炎症反应甚至会导致器官衰竭^[57]。Gong等^[58]通过揭示特定的生物标志物[核转录因子- κ B(NF- κ B)的易位活性,细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)、氨基末端激酶(JNK)和蛋白激酶B(Akt)的磷酸化],研究天山雪莲调节NF- κ B、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)这3种细胞信号通路触发抗炎作用的机制。研究表明,天山雪莲及其多糖提取物具抗炎能力^[59]。刘光荣等^[8]发现,高浓度天山雪莲多糖提取物可以有效降低小鼠皮肤中白细胞介素-6(IL-6)、IL-4、IL-13和免疫球蛋白E(IgE)的表达水平,从而降低特异性皮炎(AD)模型小鼠皮肤组织辅助性T细胞2(Th2)相关细胞因子的表达。Xu等^[60]对胶原Ⅱ诱导的关节炎大鼠灌胃天山雪莲口服液,经组织病理学研究,确定了天山雪莲通过减轻炎症细胞浸润和滑膜增生减轻由胶原Ⅱ诱导的关节炎症状,减缓关节的破坏。天山雪莲中的倍半萜内酯^[61]、黄酮^[62]、黄酮醇^[63]、总酚酸^[64]同样被证实具有改善炎症的作用。

2.2 神经保护

神经保护指采用干预措施保护大脑神经元免受损伤^[65]。天山雪莲在多个层面展现其神经保护作用。补娟等^[66]发现雪莲提取物能影响脑缺血再灌注损伤小鼠海马区星形胶质细胞和小胶质细胞的形态及功能,抑制细胞过度活化,从而发挥神经保护作用。马慧萍等^[67]发现天山雪莲的乙醇提取物可调节缺氧小鼠模型的能量代谢障碍和自由基代谢障碍,发挥对脑组织的保护作用。党辉等^[68]发现,天山雪莲提

取物可降低局灶性脑缺血小鼠脑组织的Toll样受体4(TLR4)和NF- κ B亚基表达,通过抑制缺血后炎症反应发挥神经保护作用。天山雪莲细胞培养物中含有大量的金合欢素(3)和芦丁(13),金合欢素(3)能够抑制海马神经末梢,去极化诱发谷氨酸的释放;芦丁(13)能够通过增加神经营养因子的产生和降低细胞凋亡率来调节神经变性并抑制中枢胆碱能功能、氧化应激诱导的损伤、炎症反应和神经元损伤来缓解模型大鼠永久性双侧颈总动脉闭塞^[69]。

2.3 免疫调节

免疫调节是指机体识别和排除抗原性异物、维持自身生理动态平衡与相对稳定的生理功能。贾景明等^[70]研究结果表明,天山雪莲培养物对2,4-二硝基氯苯丙酮溶液致小鼠迟发超敏反应有抑制作用,对绵羊红细胞所致小鼠特异性抗体生成有增强作用。紫丁香苷(111)具有免疫调节的作用,其通过抑制经典补体的C3转换酶,从而抑制豚鼠血清对抗体包被的绵羊红细胞的体外免疫溶血^[71-72]。

2.4 抗肿瘤

近年来,癌症已经成为导致人类死亡的主要疾病之一。天山雪莲中的神经酰胺类、黄酮类、香豆素类等化学成分均具有抗肿瘤的药理活性^[9,54,73]。由天山雪莲地上部分提取分离出的神经酰胺对人类早幼粒细胞白血病细胞HL-60、人黑色素瘤细胞A375-S2和人宫颈癌细胞HeLa有明显的细胞毒性^[54]。目前,对天山雪莲中黄酮类化合物的抗肿瘤能力研究较多^[73],主要机制是抑制细胞因子合成、阻断DNA合成、通过ERK1/2通路激活转化生长因子非留体类抗炎药(NSAID)活化基因-1(NAG-1)来诱导肿瘤细胞凋亡等^[9]。Zhang等^[74]构建了活性成分-靶标网络、靶标-疾病网络和靶标-通路网络,采用基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析对天山雪莲的抗肿瘤机制进行研究,结果表明天山雪莲黄酮类化合物中的槲皮素(14)、木犀草素(18)、山柰酚(11)能抑制PI3K-Akt通路,进而抑制肿瘤细胞增生。研究表明,部分香豆素衍生物能够选择性地作用于肿瘤细胞,且对正常细胞毒性低,其中天山雪莲中所含的蛇床子内脂(92)是被报道最多的具抗肿瘤作用的简单香豆素类化合物^[75-76]。

2.5 抗菌

天山雪莲内多种物质被证实具有抗菌活性,如咖啡酰奎尼酸类、类黄酮、内生菌、香豆素类化合物等。咖啡酰奎尼酸类化合物是天山雪莲中主要的苯丙素类化合物,对多种致病菌具有显著的抑制作用。其中3,4-*O*-二咖啡酰奎宁酸(66)对枯草芽孢杆菌的活性有明显的抑制作用,1,3,5-三咖啡酰奎宁酸(72)对金黄色葡萄球菌具有较强抑制活性^[77]。雪莲叶中提取的类黄酮对金黄色葡萄球菌209P株菌有明显的体外杀菌和抑菌效果^[78]。雪莲中已分离出的部分内生菌对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、新型隐球菌及烟曲霉有抑菌活性^[43,79-81]。研究报道,天山雪莲中有26个吡喃香豆素类衍生物具有广谱抗菌作用,3-羧基取代的吡喃酮衍生物具有明显的抗菌活性^[82]。

2.6 其他

除上述药理活性外,天山雪莲还具有抗辐射、抗氧化、抗过敏、抗骨质疏松、抗肥胖、抗疲劳等药理活性。天山雪莲多糖已被证明对紫外线照射后损伤的皮肤具有显著的抗氧化能力和抗光损伤作用^[83],对再生障碍性贫血有治疗和改善作用^[84]。酚酸类具有抗氧化能力^[85]。经体外实验和动物实验证明,天山雪莲中的倍半萜类化合物可减少卵清蛋白诱导的过敏小鼠的免疫细胞数量,具有抗过敏的潜在能力^[86]。天山雪莲细胞培养物可抑制破骨细胞的形成,且能破坏破骨细胞,从而降低骨的吸收活性,增加卵巢切除小鼠的骨密度^[87-88]。王鹏^[89]通过实验提取纯化咖啡酰奎尼酸类物质,发现其可降低高脂喂养大鼠脂肪代谢关键酶(脂肪酸合成酶、羧甲基戊二酰辅酶A还原酶)的表达水平,激活胆固醇7 α -羟化酶的表达,从而起到抗肥胖的作用。天山雪莲培养物能够延长小鼠负重游泳时间、降低血乳酸量、提高肝糖原含量,表明其具有抗疲劳作用^[90-91]。Yang等^[92]发现天山雪莲乙酸乙酯提取液能显著提高超氧化物歧化酶活性及谷胱甘肽过氧化物酶活性,并可降低丙二醛水平,说明其具有抗衰老作用,并证明其起效的主要成分为芦丁(13)。张冀等^[93]研究表明,雪莲提取液对小鼠卵巢早衰有预防作用。

3 天山雪莲潜在质量标志物(Q-marker)的预测

Q-marker概念的核心内容是基于特有性、可测

性、有效性、传递性和传统医药理论关联性的“五要素”^[94-95]。基于现有研究并结合Q-marker“五要素”,预测天山雪莲的Q-marker,为其质量控制提供参考。

3.1 基于特有性的Q-marker预测分析

我国的天山雪莲资源仅分布于新疆维吾尔自治区海拔约4 500 m雪线附近石滩石缝中,复杂的气候环境使天山雪莲积累了独特的次级代谢产物。大苞雪莲内酯(30)和大苞雪莲碱(27)^[30],以及在天山雪莲全草中分离得到的雪莲内酯(22)^[24],这些成分不同于芦丁(13)、绿原酸(3-*O*-咖啡酰奎尼酸,59)等常见的次级代谢物,是天山雪莲作为名贵药材的特有性成分,可能与其独特的药效相关,也可用于天山雪莲真伪的鉴别,有潜力作为控制天山雪莲质量的Q-marker。

3.2 基于可测性的Q-marker预测分析

应在具有可测性的化学成分中筛选Q-marker,常见的检测方法有LC、LC-MS、GC、GC-MS等。理想的Q-marker在满足可测性的基础上,还应满足易测性,即较为简便的样品前处理方式、较低的成本、较短的分析时间和较小的样品消耗量等。欧元等^[96]对天山雪莲HPLC指纹图谱进行研究,发现在270 nm下,绿原酸(59)、紫丁香苷(111)、芦丁(13)、木犀草素(18)、芹菜素(16)色谱峰面积均较大,具备易测性。秦红英等^[97]利用HPLC建立了天山雪莲中芦丁(13)、绿原酸(59)、紫丁香苷(111)和咖啡酸类成分的含量测定方法。咖啡酰奎尼酸类成分因其药理活性强,含量测定报道较多,同样具备可测性^[98-99]。因此,黄酮类成分芦丁(13)、木犀草素(18),苯丙素类成分紫丁香苷(111)、绿原酸(59),咖啡酸类成分具备较好的可测性,有潜力成为天山雪莲的Q-marker。

3.3 基于有效性的Q-marker预测分析

天山雪莲作为“九大仙草”之一,药用历史悠久,具有温肾助阳、祛风胜湿、通络活血等功效^[100]。现代研究报道,天山雪莲具有抗炎、神经保护、免疫调节、抗肿瘤、抗菌等多种药理活性。有效性是筛选Q-marker的重要因素之一,具有药理活性的化合物,更有可能是天山雪莲发挥功效的关键成分。

3.3.1 基于药理活性的Q-marker预测分析 据报道,天山雪莲倍半萜类化合物lanicepomine A(23)

能够显著抑制小鼠T细胞的体外增殖^[25], 苯丙素类化合物咖啡酸(114)具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种生物活性^[101-103]。咖啡酸衍生物类成分的含量与自由基清除活性呈正相关^[104], 其中绿原酸(59)的活性报道较多, 有心血管保护、抗菌、调脂、抗癌等广泛的药理作用^[105], 天山雪莲中除绿原酸(59)外, 还存在新绿原酸(5-*O*-咖啡酰奎尼酸, 61)、隐绿原酸(4-*O*-咖啡酰奎尼酸, 60)、新绿原酸(61)和隐绿原酸(60)的化学结构相较于绿原酸(59)仅是酯化位点不同, 同样具有较强的药理活性, 其中抗氧化活性与绿原酸(59)相同, 对 β -胡萝卜素酶抑制作用要强于绿原酸(59)^[106]; 二咖啡酰奎尼酸类化合物也有活性报道, 异绿原酸A(3,5-*O*-二咖啡酰奎尼酸, 64)具有抗氧化、抗炎、肝保护、抗菌、神经保护和心血管保护等活性报道^[107-109]; 洋蓟素(1,5-*O*-二咖啡酰奎尼酸, 63)可通过B16细胞中的MAPK和环磷腺苷(cAMP)/蛋白激酶A(PKA)信号通路刺激黑色素生成^[110], 部分咖啡酰奎尼酸类化合物还有抑菌活性^[77], 与天山雪莲的抗菌药理活性相符。天山雪莲中的芦丁(13)能够减轻氧化应激诱导的损伤、炎症反应和神经元损伤; 芹菜素(16)具有抗炎、抗肿瘤、保护心脑血管、改善认知功能的活性^[111-113]; 异槲皮素(15)、高车前素(1)、木犀草素(18)也具有抗肿瘤、降低冠脉血流阻力、抑菌等活性^[9,114-116]。因此, 基于药效活性预测咖啡酸及咖啡酰奎尼酸类化合物未来有可能作为天山雪莲的Q-marker。除了上述成分外, 简单香豆素类成分蛇床子内脂(92)^[75-76]、木脂素类成分紫丁香苷(111)有保肝活性^[117], 刺五加苷E(112)有保护心肌^[118]、降糖等活性^[119], 胡萝卜苷(103)有保护神经等活性^[120]。可见, 天山雪莲作为“九大仙草”之一, 其中所含活性成分较多, 报道较多, 应在与天山雪莲药效相关的化学成分中筛选Q-marker。

3.3.2 基于网络药理学的Q-marker预测分析 闫荷露等^[121]采用网络药理学的方法对天山雪莲进行研究, 结果表明槲皮素(14)、芹菜素(16)、木犀草素(18)3个成分所结合靶点较多, 可能是天山雪莲发挥作用的关键性成分。Zhang^[74]应用了GO分析和KEGG方法对天山雪莲的抗肿瘤机制进行研究, 结果表明了天山雪莲黄酮类化合物中的槲皮素(14)、木犀草素(18)、山柰酚(11)能抑制PI3K-

Akt通路, 进而抑制肿瘤细胞增生。石志群等^[122]基于网络药理学研究天山雪莲的药效活性成分及其抗缺氧的分子机制, 结合分子对接的方法, 发现天山雪莲中的 β -谷甾醇(104)、槲皮素(14)、7-甲醚黄芩素(8)与对应疾病靶点的结合能力较强。因此, 通过网络药理学的方法, 可初步认为槲皮素(14)、芹菜素(16)、木犀草素(18)、 β -谷甾醇(104)有成为天山雪莲Q-marker的潜力。

3.4 基于传递性的Q-marker预测分析

天山雪莲常用的使用方式为口服, 因此其中的各类成分在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程均会对天山雪莲的药效产生影响。因此, 需要对天山雪莲中活性成分在体内的过程进行讨论, 来筛选具有优良药物代谢动力学参数的、具有传递性的Q-marker。

目前, 对绿原酸(59)等单咖啡酰奎尼酸在体内的吸收代谢过程研究较全面, 1,5-*O*-二咖啡酰奎尼酸(63)、3,5-*O*-二咖啡酰奎尼酸(64)等双咖啡酰奎尼酸的代谢过程也有研究^[123]。绿原酸(59)的吸收机制以被动扩散为主, 经口服进入胃部后, 少量直接吸收入血, 大部分以原型进入小肠, 小部分在小肠处直接吸收入血, 约1/3的绿原酸(59)被酶解为咖啡酸和奎尼酸^[124], 新绿原酸(61)和隐绿原酸(60)的代谢过程与绿原酸(59)相似, 绿原酸(59)、新绿原酸(61)、隐绿原酸(60)经肠道菌群和肝脏的水解、异构化等代谢过程后, 分别会产生50、43、47种代谢物^[125]。1,5-*O*-二咖啡酰奎尼酸(63)部分经胃和小肠黏膜吸收, 进入大肠的部分则被肠道菌群代谢。3,5-*O*-二咖啡酰奎尼酸(64)、4,5-*O*-二咖啡酰奎尼酸(65)可能因较强的肝脏首过效应, 生物利用度较低^[126]。汤小斌等^[127]对黄酮类成分芹菜素(16)进行研究, 大鼠灌胃给药芹菜素后, 芹菜素体内代谢符合一室模型, 吸收迅速、消除半衰期($T_{1/2}$)较长。木犀草素(18)也能被吸收入血, 其在大鼠体内代谢符合二室动力学特征, 但体内滞留时间较短^[128]。葛亮^[129]对天山雪莲的药动学进行了较全面的研究, 发现天山雪莲中的紫丁香苷(111)和芦丁(13)透膜速度较绿原酸(59)更快, 在体内吸收迅速, 其中紫丁香苷(111)的消除速度最为缓慢。此外, 香豆素类成分茵芋苷(100)、木脂素类成分刺五加苷E(112)有较高的口服生物利用度^[130-131]。

3.5 基于传统医药理论关联性的 Q-marker 预测分析

天山雪莲是维吾尔族医和中医常用的中草药，药用历史悠久，维吾尔族医认为天山雪莲的性味是二级湿热，中医认为其性温、味微苦。杨文国等^[132]通过数据挖掘，将传统的中药寒、热、温、凉四气与物质基础相关联，发现挥发油类成分和中药的温性关联度较强。马文凤等^[133]使用分子对接技术将中药化学成分与构建的苦味受体 hTAS2R10 结合，发现生物碱类化合物对接效果好。提示挥发油和生物碱类成分可能是天山雪莲药性、药味的物质基础。中药并非某个成分单独发挥药效，而是各个成分协同增效，整体发挥作用。宋雨等^[134]发现加入不同配比的槲皮素（14）能够提高芦丁（13）在大鼠体内

的药动学参数，天山雪莲中同时含有芦丁（13）和槲皮素（14），符合天山雪莲各成分协同增效，整体发挥作用的理论。

综上，按照 Q-marker 的理论要求选择 18 个成分作为天山雪莲的潜在 Q-marker，见表 3。

4 结语与展望

目前，对于天山雪莲成分的药理作用研究较为广泛，但大部分研究仅停留于天山雪莲中黄酮、多糖等方面的药效研究，对于天山雪莲中含量较少的生物碱、神经酰胺等化学成分的生物活性研究较少，后续对此方面可进一步研究。天山雪莲多种潜在的药理作用已被发现，但目前的研究尚有不足，因此可对此部分进一步补充研究，扩大天山雪莲的应用范围。

表 3 天山雪莲中具有 Q-marker 潜力的 18 个化合物

序号	化合物名称	理由
1	芦丁	同时满足有效性、可测性、传递性和中医药理论关联性
2	槲皮素	满足有效性和中医药理论关联性
3	木犀草素	满足有效性、可测性和传递性
4	芹菜素	满足有效性、可测性和传递性
5	绿原酸	满足有效性、可测性和传递性
6	新绿原酸	满足有效性和传递性
7	隐绿原酸	满足有效性和传递性
8	洋茴素（1,5-O-二咖啡酰奎尼酸）	满足有效性和传递性
9	异绿原酸 A（3,5-O-二咖啡酰奎尼酸）	满足有效性和传递性
10	紫丁香苷	满足有效性、可测性和传递性
11	刺五加苷 E	满足有效性和传递性
12	蛇床子内脂	有抗肿瘤、保肝作用的报道，满足有效性
13	茵芋苷	有较高的口服生物利用度，满足传递性
14	咖啡酸	满足有效性、可测性和传递性
15	β -谷甾醇	与缺氧相关疾病靶点结合能较强，满足有效性
16	胡萝卜苷	具有保护神经等活性，满足有效性
17	雪莲内酯	天山雪莲的全草中分离得到并命名，满足特异性
18	lanicepomine A	显著抑制小鼠 T 细胞的体外增殖，满足有效性

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

[1] 刘燕,张莉,黄华. 具抗炎作用维药的研究进展[J]. 中国中药杂志,2014,39(9):1714-1720.

[2] 张淑钧,杨欣欣,罗建. 西藏色季拉山区风毛菊属植物花粉形态特征及其分类学意义[J]. 植物研究,2023,43(5):741-755.

[3] 谭敦炎. 封面植物简介:雪莲[J]. 西北植物学报,2008,28(3):587.

[4] 庄丽,李卫红,孟丽红. 新疆雪莲资源的利用、研发与保护[J]. 干旱区资源与环境,2006,20(2):195-202.

[5] 李佳政. 冰峰奇葩:雪莲[J]. 新疆农垦科技,1991,14(3):47-48.

[6] 贾丽华,郭雄飞,贾晓光,等. 天山雪莲的开发与应用[J]. 新疆中医药,2016,34(1):126-128.

[7] 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,2015:55.

[8] 刘光荣,耿小双,太美灵,等. 天山雪莲多糖外用对特异性皮炎小鼠的改善作用研究[J]. 日用化学工业,2022,

- 52(7):704-709.
- [9] 杨璐铭,陈虎彪,郭乔如,等. 雪莲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 药学报,2020,55(7):1466-1477.
- [10] 陈发菊,杨映根,赵德修,等. 我国雪莲植物的种类、生境分布及化学成分的研究进展[J]. 植物学通报,1999,16(5):561.
- [11] 贾忠建,李瑜,杜枚,等. 疆雪莲化学成分的研究(I)[J]. 高等学校化学学报,1983,4(5):581-584.
- [12] CHU Q C, FU L, CAO Y H, et al. Electrochemical profiles of *Herba Saussureae Involucratae* by capillary electrophoresis with electrochemical detection [J]. *Phytochem Anal*,2006,17(3):176-183.
- [13] 李燕,郭顺星,王春兰,等. 新疆雪莲黄酮类化学成分的研究[J]. 中国药学杂志,2007,42(8):575-577.
- [14] JING L L, FAN X F, FAN P C, et al. 5,6-Dihydroxy-7,8-dimethoxyflavone [J]. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*,2013,69(7):116.
- [15] YI T, CHEN H B, ZHAO Z Z, et al. Identification and determination of the major constituents in the traditional Uighur medicinal plant *Saussurea involucrata* by LC-DAD-MS[J]. *Chromatographia*,2009,69(5):537-542.
- [16] 李凯琳,刘玲,邹宇凤,等. 基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS技术的天山雪莲口服液化学成分快速表征[J/OL]. 中国现代中药,2023:1-9[2024-09-26] <https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20231101002>.
- [17] 波拉提·马卡比力,贾晓光,李宁,等. 天山雪莲花主要黄酮类成分初步研究[J]. 新疆中医药,2011,29(3):30-31.
- [18] 李燕. 天山雪莲全草及其细胞培养物化学成分的研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2006.
- [19] 王晓玲. 四种药用植物的化学成分及芍药苷的微生物转化研究[D]. 成都:中国科学院研究生院(成都生物研究所),2006.
- [20] 陈晓亚,于宗霞,洪高洁,等. 植物倍半萜生物合成调控[C]//中国植物学会. 中国植物学会第十五届会员代表大会暨八十周年学术年会论文集. 北京:中国植物学会,2013:1.
- [21] 赵爱华,魏均娴. 倍半萜类化合物生理活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发,1995,7(4):65-70.
- [22] 贾忠建,何康伟,杜枚,等. 新疆雪莲化学成分研究(IV)[J]. 高等学校化学学报,1988,9(2):198-200.
- [23] 申毅,邹建华,马英丽,等. 雪莲内酯类成分的研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(24):3221-3224.
- [24] 王惠康,林章代,何侃,等. 新疆雪莲化学成分的研究[J]. 药学报,1986,21(9):680-682.
- [25] WANG H B, ZUO J P, QIN G W. One new sesquiterpene from *Saussurea laniceps* [J]. *Fitoterapia*,2010,81(7):937-939.
- [26] LI Y, JIA Z J. Guaianolides from *Saussurea involucrata* [J]. *Phytochemistry*,1989,28(12):3395-3397.
- [27] LI Y, WANG C L, GUO S X, et al. Three guaianolides from *Saussurea involucrata* and their contents determination by HPLC [J]. *J Pharm Biomed Anal*,2007,44(1):288-292.
- [28] MA Q D, ZHANG K, LI G Y, et al. Novel steroid and sesquiterpenes isolated from *Saussurea involucrata* [J]. *Phytochem Lett*,2021,41:129-133.
- [29] QI S Z, YANG Y R, XIAN X Y, et al. A new sesquiterpenoid glycoside from *Saussurea involucrata* [J]. *Nat Prod Res*,2020,34(7):943-949.
- [30] 简龙海,闻宏亮,孙健,等. 复方雪莲胶囊中大苞雪莲内酯及其 β -D-葡萄糖苷和大苞雪莲碱的LC-Q-TOF MS法鉴别[J]. 中国医药工业杂志,2013,44(9):914-921.
- [31] WANG H B, ZHANG H P, YAO G M, et al. New sesquiterpene and phenolic glucosides from *Saussurea involucrata* [J]. *J Asian Nat Prod Res*,2007,9(6/7/8):603-607.
- [32] LI L B, CAO K X, TIAN P W, et al. Sesquiterpenoids from *Saussurea laniceps* and their chemotaxonomic significance[J]. *Biochem Syst Ecol*,2019,84:37-41.
- [33] 邹晓伟. 雪莲细胞培养物成分及新型循环色谱的研究[D]. 大连:大连理工大学,2014.
- [34] 范文霞,杨伟鹏,刘汉石. 天山雪莲细胞培养技术、化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(14):3522-3528.
- [35] CHEN R D, ZOU J H, JIA J M, et al. Chemical constituents from the cell cultures of *Saussurea involucrata* [J]. *J Asian Nat Prod Res*,2010,12(2):119-123.
- [36] CHEN R D, LIU X, ZOU J H, et al. Qualitative and quantitative analysis of phenylpropanoids in cell culture, regenerated plantlets and herbs of *Saussurea involucrata* [J]. *J Pharm Biomed Anal*,2013,74:39-46.
- [37] ZOU X W, LIU D, LIU Y P, et al. Isolation and characterization of two new phenolic acids from cultured cells of *Saussurea involucrata* [J]. *Phytochem Lett*,2014,7:133-136.
- [38] ZOU X W, LIU D, LIU Y P, et al. A new polyphenol, 1,3-di-O-caffeoyl-5-O-(1-methoxy-2-O-caffeoyl-4-maloyl)-quinic acid, isolated from cultured cells of *Saussurea involucrata* [J]. *Chin J Nat Med*,2015,13(4):295-298.
- [39] 陈日道. 天山雪莲培养物的化学成分及紫丁香苷含量

- 研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2009.
- [40] 刘春兰,邓义红,杜宁,等. 新疆雪莲水溶性多糖的分离纯化及生物活性研究[J]. 中药材,2008,31(1):101-104.
- [41] LIU G R, KAMILIJANG M, ABUDUWAILI A, et al. Isolation, structure elucidation, and biological activity of polysaccharides from *Saussurea involucrata* [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 222(Pt A):154-166.
- [42] 刘发,斯拉甫·艾白. 天山雪莲的研究与应用[M]. 北京:中国中医药出版社,2021:26.
- [43] 贾忠建,李瑜,杜枚,等. 大苞雪莲挥发油成分的研究[J]. 兰州大学学报,1986,22(3):100-105.
- [44] 卢光明,刘学志. 云南雪莲挥发油化学成分的GC-MS分析[J]. 国外分析仪器技术与应用,1989(3):25-26.
- [45] KAMEOKA H, MIZUTANI M, MIYAZAWA M, et al. Components of the essential oil of *Saussurea involucrata* (Kar. et Kir.) ex Maxim [J]. J Essent Oil Res, 1992, 4(4):325-327.
- [46] 陈丁膝,白玛央宗,王鸿伟,等. 藏药材雪莲化学成分及药理作用研究进展[J]. 西藏科技,2022(5):11-14,21.
- [47] 李君山,蔡少青. 雪莲花类药材的化学和药理研究进展[J]. 中国药学杂志,1998,33(8):449-452.
- [48] 达娃卓玛. 西藏产雪莲花的化学和药理研究进展[J]. 中国民族民间医药,2015,24(12):25-31.
- [49] 杨峻山,谢凤指,刘庆华,等. 新疆雪莲的香豆素类化学成分的研究[J]. 中国药学杂志,2006,41(23):1774-1776.
- [50] CHEN Q L, ZHU L, TANG Y N, et al. Comparative evaluation of chemical profiles of three representative 'snow lotus' herbs by UPLC-DAD-QTOF-MS combined with principal component and hierarchical cluster analyses [J]. Drug Test Anal, 2017, 9(8):1105-1115.
- [51] CHIK W I, ZHU L, FAN L L, et al. *Saussurea involucrata*: A review of the botany, phytochemistry and ethnopharmacology of a rare traditional herbal medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 172:44-60.
- [52] FU C X, XU Y J, ZHAO D X, et al. A comparison between hairy root cultures and wild plants of *Saussurea involucrata* in phenylpropanoids production [J]. Plant Cell Rep, 2006, 24(12):750-754.
- [53] 王晓玲,李启发,丁立生. 天山雪莲的化学成分研究[J]. 中草药,2007,38(12):1795-1797.
- [54] WU W, QU Y, GAO H Y, et al. Novel ceramides from aerial parts of *Saussurea involucrata* Kar. et. Kir [J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(9):1221-1225.
- [55] JIA Z X, WU C S, JIN H T, et al. Identification of the chemical components of *Saussurea involucrata* by high-resolution mass spectrometry and the mass spectral trees similarity filter technique [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2014, 28(21):2237-2251.
- [56] 张敏,乔坤云,郭辉. 新疆雪莲的氨基酸组成[J]. 特产研究,2002,24(3):42-43.
- [57] HEROLD K, MROWKA R. Inflammation-dysregulated inflammatory response and strategies for treatment [J]. Acta Physiol, 2019, 226(3):e13284.
- [58] GONG G W, XIE F, ZHENG Y Z, et al. The effect of methanol extract from *Saussurea involucrata* in the lipopolysaccharide-stimulated inflammation in cultured RAW264.7 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251:112532.
- [59] CHEN J H, WU X K, YU R T. Unraveling the therapeutic mechanism of *Saussurea involucrata* against rheumatoid arthritis: A network pharmacology and molecular modeling-based investigation [J]. Nutrients, 2023, 15(19):4294.
- [60] XU M H, GUO Q Y, WANG S J, et al. Anti-rheumatoid arthritic effects of *Saussurea involucrata* on type II collagen-induced arthritis in rats [J]. Food Funct, 2016, 7(2):763-770.
- [61] XIAO W, LI X, LI N, et al. Sesquiterpene lactones from *Saussurea involucrata* [J]. Fitoterapia, 2011, 82(7):983-987.
- [62] LIOU C J, WU S J, CHEN L C, et al. Acacetin from traditionally used *Saussurea involucrata* Kar. et Kir. suppressed adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and attenuated lipid accumulation in obese mice [J]. Front Pharmacol, 2017, 8:589.
- [63] PAN S, ZHU Z G. A new flavonol from *Saussurea involucrata* with anti-inflammatory activity [J]. Nat Prod Commun, 2021, 16(5):35-60.
- [64] 颜丽珊,邱新宇,康建英,等. 天山雪莲总酚酸对脂多糖刺激的RAW264.7细胞炎症因子释放的影响及其机制研究[J]. 中国现代中药,2023,25(10):2109-2118.
- [65] CALABRESI P, COSTA C, CENTONZE D, et al. The concept of "neuroprotection" in neurological diseases [J]. Curr Neuropharmacol, 2004, 2(3):261-263.
- [66] 补娟,卡力比努尔·吾买尔,史深,等. 雪莲提取物对脑缺血再灌注损伤小鼠海马区星形胶质细胞胶质纤维酸性蛋白和小胶质细胞离子钙接头蛋白的影响[J]. 临床神经病学杂志,2014,27(2):119-122.
- [67] 马慧萍,焦阳,高荣敏,等. 天山雪莲乙醇提取物对模拟高原缺氧小鼠生化指标的影响[J]. 中药材,2014,37

- (1):99-103.
- [68] 党辉,艾山江,补娟,等.雪莲提取物预处理对局灶性脑缺血再灌注小鼠Toll样受体4和核因子- κ B表达的影响[J].国际脑血管病杂志,2012,20(9):690-695.
- [69] 张密密,曹坦,黄利,等.天山雪莲细胞培养物的研究进展及应用[J].精细与专用化学品,2024,32(4):5-10.
- [70] 贾景明,吴春福.天山雪莲培养物对小鼠免疫功能的影响[J].中华中医药杂志,2007,22(4):238-240.
- [71] 翟科峰,王聪,高贵珍,等.天山雪莲的研究进展[J].湖北农业科学,2009,48(11):2869-2873.
- [72] CHO J Y, NAM K H, KIM A R, et al. *In-vitro* and *in-vivo* immunomodulatory effects of syringin[J]. J Pharm Pharmacol, 2001, 53(9):1287-1294.
- [73] 曹志秀,李厚华,李媛,等.转基因天山雪莲类黄酮成分及抗肿瘤活性分析[J].中国中药杂志,2018,43(22):4491-4497.
- [74] ZHANG Q, HE L Y, JIANG Q Q, et al. Systems pharmacology-based dissection of anti-cancer mechanism of traditional Chinese herb *Saussurea involucrata*[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:678203.
- [75] 李林虎,陈莉,夏玉凤.抗肿瘤香豆素类化合物的研究进展[J].中国药科大学学报,2013,44(4):374-379.
- [76] 杨倩,彭妍.天然香豆素类药物抗肿瘤作用研究进展[J].池州学院学报,2013,27(3):49-52.
- [77] 李胜男,曹坦,刘雅萍.药用植物中咖啡酰奎宁酸类化合物的研究进展[J].中国民族民间医药,2023,32(7):45-51.
- [78] KHLUSOV I, AVDEEVA E, SHUPLETSOVA V, et al. Comparative *in vitro* evaluation of antibacterial and osteogenic activity of polysaccharide and flavonoid fractions isolated from the leaves of *Saussurea controversa*[J]. Molecules, 2019, 24(20):3680.
- [79] HARRISON J G, BELTRAN L P, BUERKLE C A, et al. A suite of rare microbes interacts with a dominant, heritable, fungal endophyte to influence plant trait expression[J]. ISME J, 2021, 15(9):2763-2778.
- [80] PAPIK J, FOLKMANOVA M, POLIVKOVA-MAJEROVA M, et al. The invisible life inside plants: Deciphering the riddles of endophytic bacterial diversity [J]. Biotechnol Adv, 2020, 44:107614.
- [81] LV Y L, ZHANG F S, CHEN J, et al. Diversity and antimicrobial activity of endophytic fungi associated with the alpine plant *Saussurea involucrata* [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(8):1300-1306.
- [82] 孔令雷,胡金凤,陈乃宏.香豆素类化合物药理和毒理作用的研究进展[J].中国药理学通报,2012,28(2):165-168.
- [83] WANG L S, YANG K Y, JING R R, et al. Protective effect of *Saussurea involucrata* polysaccharide against skin dryness induced by ultraviolet radiation [J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1089537.
- [84] 袁绍鹏,陈日道,史记,等.天山雪莲细胞培养物多糖对免疫介导的再生障碍性贫血模型小鼠的治疗作用研究[J].医学研究杂志,2014,43(1):14-17.
- [85] ADNAN Q, AKHTAR N, KHAN B A. Phytoformulation of *Sassurea lappa* plant extract: A Single blind, noninvasive and split face study of cream on various skin parameters [J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30 (S5) : 1981-1986.
- [86] LEE B K, PARK S J, NAM S Y, et al. Anti-allergic effects of sesquiterpene lactones from *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch. determined using *in vivo* and *in vitro* experiments[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 213:256-261.
- [87] 王怡薇,刘雅萍,张献,等.雪莲细胞培养物对卵巢切除大鼠骨密度的影响[J].国际中医中药杂志,2014,36(9):824-826.
- [88] 王南,唐琴,姬芳玲,等.天山雪莲细胞培养物对RANKL诱导破骨细胞的影响[J].中成药,2016,38(1):1-6.
- [89] 王鹏.雪莲细胞培养物中咖啡酰奎宁酸类物质抗肥胖作用的研究[D].长春:吉林农业大学,2019.
- [90] 张柏青,周末涛.天山雪莲培养物对小鼠运动后血乳酸和肝糖原含量的影响[J].中国医药指南,2012,10(7):94-95.
- [91] 赵晓玫,张柏青,刘雅萍,等.天山雪莲培养物的抗辐射作用研究[J].中外医疗,2012,31(6):26.
- [92] YANG Y C, LIN H Y, SU K Y, et al. Rutin, a flavonoid that is a main component of *Saussurea involucrata*, attenuates the senescence effect in *D*-galactose aging mouse model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012:980276.
- [93] 张冀,张曼曼,王军,等.新疆雪莲提取液预防小鼠卵巢早衰的初步研究[J].安徽农业科学,2013,41(26):10622-10623.
- [94] 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.
- [95] 刘昌孝.中药质量标志物(Q-marker)研究发展的5年回顾[J].中草药,2021,52(9):2511-2518.
- [96] 欧元,袁晓凡,徐春明,等.天山雪莲HPLC指纹图谱研究[J].中草药,2008,39(1):105-108.
- [97] 秦红英,周光明,彭贵龙,等.离子液体超声辅助萃取HPLC法测定天山雪莲中的4个有效成分[J].药物分

- 析杂志, 2014, 34(5): 844-847.
- [98] 朱粉霞, 张亚丽, 汪晶, 等. 一测多评法测定金银花复方制剂中新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2666-2671.
- [99] 张倩, 张加余, 董鲁艳, 等. 一测多评法测定清开灵注射液中的绿原酸类成分[J]. 中成药, 2014, 36(4): 768-772.
- [100] 孙晓生. 《道藏》九大仙草及其现代研究[J]. 新中医, 2012, 44(9): 124-126.
- [101] CHEN J H, HO C T. Antioxidant activities of caffeic acid and its related hydroxycinnamic acid compounds [J]. J Agric Food Chem, 1997, 45 (7): 2374-2378.
- [102] CHAO P C, HSU C C, YIN M C. Anti-inflammatory and anti-coagulatory activities of caffeic acid and ellagic acid in cardiac tissue of diabetic mice[J]. Nutr Metab, 2009, 6: 33.
- [103] ESPÍNDOLA K M M, FERREIRA R G, NARVAEZ L E M, et al. Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma [J]. Front Oncol, 2019, 9: 541.
- [104] TAJNER-CZOPEK A, GERTCHEN M, RYTEL E, et al. Study of antioxidant activity of some medicinal plants having high content of caffeic acid derivatives[J]. Antioxidants, 2020, 9(5): 412.
- [105] 吴卫华, 康桢, 欧阳冬生, 等. 绿原酸的药理学研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(4): 691-694.
- [106] XU J G, HU Q P, LIU Y. Antioxidant and DNA-protective activities of chlorogenic acid isomers[J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(46): 11625-11630.
- [107] 吴吉, 喻叶楠, 张心怡, 等. 3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸的稳定性和抗氧化活性研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(10): 1397-1400.
- [108] WANG Q, XIAO L. Isochlorogenic acid A attenuates acute lung injury induced by LPS via NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(11): 7018-7026.
- [109] JHO E H, KANG K, ODOVSAMBUU S, et al. Gymnaster koraiensis and its major components, 3,5-di-O-caffeoylquinic acid and gymnasterkoreayne B, reduce oxidative damage induced by tert-butyl hydroperoxide or acetaminophen in HepG2 cells [J]. BMB Rep, 2013, 46(10): 513-518.
- [110] MAMAT N, LU X Y, KABAS M, et al. Potential anti-vitiligo properties of cynarine extracted from *Vernonia anthelmintica* (L.) Willd[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(5): 2665-2675.
- [111] 范红娟, 康凯宁, 安伟乔, 等. 芹菜素通过激活 Nrf2/HO-1 通路改善血管性痴呆大鼠的认知功能[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 383-390.
- [112] 郭慧珍. 芹菜素对缺氧缺糖诱导 PC12 细胞神经损伤的保护作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [113] 任环宇. 芹菜素对非小细胞肺癌抗增殖作用及抗肿瘤药物增敏作用的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [114] 汪丽燕, 王萍. 木犀草素对冠脉血流动力的实验研究[J]. 中国药理学通报, 1992, 8(5): 388-390.
- [115] 王倩, 谢明杰. 木犀草素对金黄色葡萄球菌的抑菌活性及其机制[J]. 微生物学报, 2010, 50(9): 1180-1184.
- [116] 张芳芳, 沈汉明, 朱心强. 木犀草素抗肿瘤作用的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2006, 35(5): 573-578.
- [117] 聂淑琴. 紫丁香苷对半乳糖胺致肝毒性的防护作用[J]. 国际中医中药杂志, 2000, 22(6): 346-347.
- [118] 张玉平. 刺五加苷 E 对垂体后叶素所致心肌梗塞的作用研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2006.
- [119] 崔伟亮, 林永强, 郭东晓, 等. 无梗五加苷 B 在制备降糖尿病血糖药物中的应用: CN114558025A[P]. 2022-05-31.
- [120] 于秀华. 胡萝卜苷棕榈酸酯改善阿尔茨海默病大鼠学习记忆障碍的神经保护作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(2): 800-805.
- [121] 闫荷露, 何兰玉, 应雪, 等. 基于系统药理学对天山雪莲活性成分的预测[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 166-171.
- [122] 石志群, 田贻婷, 张朋朋, 等. 基于网络药理学研究天山雪莲的药效活性成分及其抗缺氧的分子机制[J]. 山西中医药大学学报, 2022(2): 126-131.
- [123] 田海涛, 张喆, 赵盼, 等. 忍冬属植物中咖啡酰奎宁酸类成分及其吸收与代谢研究进展[J]. 药学研究, 2024, 43(1): 74-82.
- [124] 任静, 邓盛齐, 陶静, 等. 绿原酸大鼠胃肠吸收动力学研究[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(15): 1299-1302.
- [125] 李洁, 刘子菡, 董凡, 等. 新绿原酸的大鼠体内代谢产物的 UPLC-Q-TOF MS 鉴定[J]. 中国现代中药, 2020, 22(7): 1048-1055.
- [126] 黄丽花, 王桂香, 钟运鸣, 等. 基于大鼠原位单向肠-肝血管灌注模型研究异绿原酸 A 的代谢[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(4): 427-431.
- [127] 汤小斌, 龙恩武. 紫花地丁中芹菜素在大鼠体内的药动学研究[J]. 四川医学, 2014, 35(7): 785-787.
- [128] 邹晓华, 王双虎, 周云芳. 木犀草素和木犀草苷在大鼠体内的药动学研究[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3058-3061.
- [129] 葛亮. 天山雪莲及雪莲注射液药学与药动学研究[D]. 北

- 京:北京中医药大学,2014.
- [130] 张森. 圆锥绣球提取物总香豆素苷治疗急性肾损伤的药效和作用机制研究[D]. 北京:北京协和医学院,2017.
- [131] 朱英,韩雪梅,柯潇,等. HPLC-MS/MS测定大鼠血浆中刺五加、贯叶连翘提取物主要活性成分浓度及其药动学研究[J]. 中国药理学杂志,2021,56(1):46-53.
- [132] 杨文国,陈军,刘培,等. 基于数据挖掘方法研究挥发油透皮促渗作用与中药药性间的关联性[J]. 中国中药杂志,2015,40(23):4609-4615.
- [133] 马文凤,许浚,韩彦琪,等. 仿生技术在中药五味辨识研究中的进展与实践[J]. 中草药,2018,49(5):993-1001.
- [134] 宋雨,胡一晨,李维,等. 芦丁与槲皮素不同配比对大鼠体内芦丁药动学的影响[J]. 中国药房,2017,28(7):902-905.

(收稿日期:2024-08-29 编辑:田苗)