

• 中药质量标志物研究专题 •

温郁金化学成分、药理作用、临床应用的研究进展 及其质量标志物的预测分析

李星辰^{1 2 3 4 5}, 尹丽燕^{1 2 3 4 5}, 蔡红^{2 3 4 5}, 李心怡^{2 3 4 5}, 姬笑颖^{2 3 4 5},
曾义英^{2 3 4 5}, 曾昭武^{2 3 4 5*}, 谢恬^{1 2 3 4 5*}

- (1. 广东药科大学 中药学院, 广东 广州 510006; 2. 杭州师范大学 药学院, 浙江 杭州 311121;
3. 浙江省榄香烯类抗癌中药研究重点实验室, 浙江 杭州 311121;
4. 浙产中药材资源开发与应用浙江省工程实验室, 浙江 杭州 311121;
5. 浙八味等浙产中药材综合利用开发浙江省 2011 协同创新中心, 浙江 杭州 311121)

[摘要] 温郁金作为传统中药材“浙八味”之一,为浙江省道地药材,应用广泛,具有消瘀散结、行气活血和清心解郁等功效。现代研究表明其具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗血栓和保肝等药理作用,主要含有倍半萜类、单萜类、二萜类和姜黄素类等多种化学成分。该文对温郁金近十年来化学成分和药理作用的研究进展进行综述,结合传统功效探讨现代临床应用,并以质量标志物(quality marker, Q-marker)概念为理论依据,从植物亲缘、药性、药效、炮制和化学成分可测性等方面对其质量标志物进行预测分析,为未来建立更科学的质量评价体系及其进一步研究应用提供参考。

[关键词] 温郁金; 化学成分; 药理作用; 临床应用; 质量标志物; 质量控制

Research progress in chemical constituents , pharmacological effects , and clinical application of *Curcuma wenyujin* and prediction of its quality markers

LI Xing-chen^{1 2 3 4 5}, YIN Li-yan^{1 2 3 4 5}, CAI Hong^{2 3 4 5}, LI Xin-yi^{2 3 4 5}, JI Xiao-ying^{2 3 4 5}, ZENG Yi-ying^{2 3 4 5},
ZENG Zhao-wu^{2 3 4 5*}, XIE Tian^{1 2 3 4 5*}

- (1. School of Traditional Chinese Medicine , Guangdong Pharmaceutical University , Guangzhou 510006 , China;
2. School of Pharmacy , Hangzhou Normal University , Hangzhou 311121 , China; 3. Key Laboratory of Elemene
Class Anti-cancer Chinese Medicine of Zhejiang Province , Hangzhou 311121 , China; 4. Engineering Laboratory
of Development and Application of Traditional Chinese Medicinal from Zhejiang Province , Hangzhou 311121 , China;
5. 2011 Collaborative Innovation Center of Chinese Medicines from Zhejiang Province , Hangzhou 311121 , China)

[Abstract] *Curcuma wenyujin* , as one of the eight Daodi-herbs in Zhejiang province , is widely used. It has the effects of eliminating stasis and dissipating mass , moving Qi and activating blood , and clearing heart and relieving depression. Modern studies have shown that it has anti-tumor , anti-inflammatory , anti-oxidation , anti-thrombus and liver-protecting effects and mainly contains sesquiterpenoids , monoterpenoids , diterpenoids , and curcumins. This paper reviews the research progress in the chemical constituents and pharmacological effects of *C. wenyujin* in the last decade , discusses the modern clinical applications combined with the traditional efficacy , and predicts its quality markers (Q-markers) from plant consanguinity , medicinal properties , efficacy , processing and measurability of chemical components based on the theory of Q-markers , so as to provide a reference for the establishment of a scientific

[收稿日期] 2023-04-01

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81973635)

[通信作者] * 曾昭武, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药制剂与开发, E-mail: zengzhaowu@hznu.edu.cn; * 谢恬, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药学与中西医结合医学, E-mail: tianxie@hznu.edu.cn

[作者简介] 李星辰, 硕士研究生, E-mail: 854804140@qq.com

quality evaluation system and the research and application of this herb in the future.

[Key words] *Curcuma wenyujin*; chemical constituents; pharmacological effects; clinical application; quality markers; quality control

DOI: 10. 19540/j.cnki.cjcm.20230714. 201

温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 为姜科姜黄属多年生草本植物,主产于浙江省瑞安市,是著名的道地药材,被列为“浙八味”之一^[1]。其根茎或块根经过不同炮制方法可分别加工成 3 种中药:新鲜根茎切片称“片姜黄”,煮熟晒干的根茎称“温莪术”,煮熟晒干的块根称“温郁金”,均收录于 2020 年版《中国药典》^[2]。根据北宋《本草图经》和近代《中国植物志》的记载,该药材具有清心解郁、行气活血和消淤止痛的功效,临床常用于治疗肝淤气滞之痛证^[3-4]。

本课题组一直致力于温郁金的资源开发与研究利用。当前,虽已有国内外学者对温郁金的化学成分和生物活性等进行了综述^[5-7],但尚缺乏全面系统的总结,限制了对温郁金的系统认识和开发利用。而且温郁金质量标准仅以挥发油含量为质控标准,与中药的功效属性关联不强,无法满足当前中药质量控制及评价要求。鉴于此,本文在综述温郁金化学成分和药理作用的基础上,并以质量标志物(quality marker, Q-marker)为理论依据^[8],从植物亲缘及化学成分相关性、传统药性、药效、炮制和化学成分可测性等方面对其质量标志物进行预测分析,为未来建立更科学的质量评价体系及其进一步研究应用提供

参考。

1 化学成分

温郁金富含挥发油,化学成分多样。迄今为止,从温郁金中分离鉴定出 196 种化学成分,按结构类型可分为倍半萜类、单萜类、二萜类、姜黄素类、多糖类、生物碱类、有机酸类和各种营养元素等。其中以倍半萜类占大部分,是主要的活性成分。

1.1 倍半萜类

倍半萜类是温郁金挥发油中主要的化学成分,其基本母核由 3 个异戊二烯单元和 15 个碳原子组成。迄今为止,已从温郁金中分离鉴定了 142 个倍半萜类化合物,根据结构骨架类型,可分为以下几类:吉玛烷型(germacrene, 1~25)、愈创木烷型(guaiane, 26~84)、裂环愈创木烷型(secoguaiane, 85~91)、苍耳烷型(xanthane, 92~93)、桉烷型(eudesmane, 94~107)、卡拉布烷型(carabrane, 108~118)、榄烷型(eltamane, 119~130)、杜松烷型(cadinene, 131~133)、没药烷型(bisabolane, 134~136)、其他类型(137~142)。各化合物信息及结构见表 1、图 1。

表 1 温郁金中倍半萜类化合物

Table 1 Sesquiterpenoides in *Curcuma wenyujin*

No.	化合物名称	结构类型	来源	分子式	文献
1	莪术二酮(curdione)	I	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	[9-13]
2	新莪术二酮(neocurdione)	I	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	[10-11]
3	反,反吉马酮(trans-trans-germacrone)	I	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₂ O	[9]
4	顺,反吉马酮(cis-trans-germacrone)	I	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₂ O	[11]
5	二氢莪术二酮 [(1R,10R)-(-)-1,10-dihydrocurdione]	I	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[11]
6	欧亚活丹内酯(glechomanolide)	I	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	[11]
7	(4S,5S)-germacrone-4,5-epoxide	I	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[10]
8	(1R,10R)-epoxy-(-)-1,10-dihydrocurdione	I	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[14-15]
9	germacrone-1,10-epoxide	I	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[10]
10	curcuminol G	I	块根	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	[16]
11	curdionolide A	I	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	[17-18]
12	curdionolide B	I	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[18-19]
13	curdionolide C	I	根茎	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	[18]
14	wenjine	I	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₅	[20]
15	wenyujinin J	I	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[21]
16	wenyujinin K	I	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	[21]
17	(1S,10S), (4S,5S)-germacrone-1(10)-4-diepoide	I	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[21]
18	aeruginolactone	I	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[22]

续表 I

No.	化合物名称	结构类型	来源	分子式	文献
19	(1E,4Z)-8-hydroxy-6-oxogerma-1(10),4,7(11)-trieno-12,8-lactone	I	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	[22]
20	13-hydroxygermacrone	I	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[23]
21	germacrene D	I	根茎	C ₁₅ H ₂₄	[24]
22	germacrone-1(10),4,7(11)-triopoxide	I	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[20]
23	呋喃二烯(furanodiene)	I	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O	[25]
24	curcuminol G	I	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	[26]
25	curcuminol H	I	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	[26]
26	环氧泽泻烯(alismoxide)	II	根茎	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	[22]
27	莪术醇(curcumol)	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	[10,13]
28	原莪术醇(procurcumenol)	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[19,22]
29	郁金二醇(zedoarondiol)	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[13,27]
30	异原郁金醇(isoprocucumenol)	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[11]
31	异郁金二醇(isozedoarondiol)	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[13,27]
32	aerugidiol	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[13,27]
33	curcumenol	II	根茎、块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[19]
34	curcumadiol	II	根茎、块根	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	[28]
35	4- <i>epi</i> -curcumenol	II	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[28]
36	epiprocucumenol	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[29]
37	procucumadiol	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[30]
38	gweicurculactone	II	块根	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	[28]
39	isocurcumol	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	[31]
40	isocurcumenol	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[32]
41	neocurcumenol	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[33]
42	phaeocaulisin A	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	[34]
43	phaeocaulisin B	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[34]
44	phaeocaulisin C	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[34]
45	phaeocaulisin D	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[34]
46	phaeocaulisin E	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[34]
47	phaeocaulisin F	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[34]
48	phaeocaulisin G	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	[34]
49	phaeocaulisin H	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	[34]
50	phaeocaulisin I	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	[34]
51	phaeocaulisin J	II	根茎	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	[34]
52	wenyujinin A	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[35]
53	wenyujinin B	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[35]
54	wenyujinin F	II	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	[35]
55	wenyujinin G	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	[35]
56	wenyujinin H	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[35]
57	wenyujinin I	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[35]
58	wenyujinin Q	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[35]
59	wenyujinin R	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[35]
60	zedoalactone A	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[27]
61	zedoalactone C	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[27]
62	zedoarolide B	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₅	[27]

续表 I

No.	化合物名称	结构类型	来源	分子式	文献
63	zedoalactone B	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₅	[27]
64	zedoalactone D	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₅	[19]
65	1-epihydroxy-zedoalactone D	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₅	[36]
66	zedoalactone E	II	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[19]
67	zedoalactone F	II	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₃	[19]
68	zedoalactone H	II	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[37]
69	(1S,4S,5S,10R)-isozedoarondiol	II	块根	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[37]
70	(1S,4S,5S,10R)-zedoarondiol	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[19]
71	(+)-zedoalactone A	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₄	[38]
72	(4S)-4-hydroxy-gweicurculactone	II	根茎	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	[38]
73	phasalvione	II	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[28]
74	8,9-seco-4β-hydroxy-1α,5βH-7(11)-guaen-8,10-olide	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[30]
75	1α,8α-epidioxo-4α-hydroxy-5αH-guai-7(11)-9-dien-12,8-olide	II	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₅	[30]
76	8α-hydroxy-1α,4β,7βH-guai-10(15)-en-5β,8β-endoxide	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	[31]
77	7β,8α-dihydroxy-1α,4αH-guai-10(15)-en-5β,8β-endoxide	II	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[31]
78	(1R,4R,5S,7S)-curwenyujinone	II	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[37]
79	12-hydroxycurcumenol	II	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[39]
80	(1R,4R,5S,10S)-zedoalactone B	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	[38]
81	1β,4β,10β-trihydroxy-5βH-guai-7(11)-8-dien-12,8-olide	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	[40]
82	4α,10α-dihydroxy-1,5,8βH-guai-7(11)-en-12,8-olide	II	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	[40]
83	4β-hydroxy-5βH-guai-1(10),7(11)-8-trien-12,8-olide	II	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₅	[40]
84	1α,8α-epidioxo-4α-hydroxy-5αH-guai-7(11)-9-dien-12,8-olide	II	块根	C ₁₆ H ₂₀ O ₅	[40]
85	curcupalactone	III	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[41]
86	curcuzedoalide	III	块根	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[39]
87	curcumanolide A	III	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[39]
88	curcumanolide B	III	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[39]
89	gajutsulactone A	III	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[39]
90	gajutsulactone B	III	块根	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[39]
91	7-epicurcupalactone	III	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	[32]
92	郁金二酮(curcumadione)	IV	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[14]
93	curcumadionol	IV	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[42]
94	butenolide III	V	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[32]
95	curcodione	V	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	[42]
96	curcolide	V	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₅	[42]
97	curcolonol	V	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[42]
98	codonolactone	V	茎叶	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[43]
99	cyperusol C	V	块根	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	[39]
100	neolitamone A	V	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	[44]
101	voleneol	V	茎叶	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	[43]
102	wenyujinlactone A	V	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₅	[13]
103	(Z)-1β,4α-dihydroxy-5α,8β(H)-eudesm-7(11)-en-12,8-olide	V	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[52]
104	1β,4α,8β-trihydroxy-5αH,10β-eudesm-7(11)-en-8,12-olide	V	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[22]

续表 I

No.	化合物名称	结构类型	来源	分子式	文献
105	4 α -hydroxy-8,12-epoxy-5 β H,10 β -eudesma-7,11-dien-1 β -dione	V	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	[42]
106	1 β ,4 α -dihydroxy-5 α ,8 β (H)-eudesm-7(11)-en-12 β -olide	V	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O	[42]
107	7-hydroxy-5(10) β ,8-cadinatriene-4-one	V	根茎	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	[42]
108	郁金烯酮(curcumenone)	VI	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[42]
109	curcarabranol A	VI	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[45]
110	curcarabranol B	VI	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[45]
111	(4S)-dihydrocurcumenone	VI	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	[42]
112	7 α ,11-epoxy-6 α -methoxycarabrane-4 β -dione	VI	根茎	C ₁₆ H ₂₄ O ₄	[31]
113	4 β -dioxo-6 β -hydroxyl-7 α ,11-epoxycarabrane	VI	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[46-47]
114	4 β -dioxo-6 β -methoxy-7 α ,11-epoxycarabrane	VI	根茎	C ₁₆ H ₂₄ O ₄	[46-47]
115	4 β -dioxo-6 β -hydroxyl-7 β ,11-epoxycarabrane	VI	根茎	C ₁₆ H ₂₄ O ₄	[46-47]
116	4 β -dioxo-6 β -methoxy-7 β ,11-epoxycarabrane	VI	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[46-47]
117	7 α ,11-epoxy-6 α -hydroxy-carabrane-4 β -dion	VI	根茎	C ₁₆ H ₂₄ O ₄	[32]
118	8,11-epidioxo-8-hydroxy-4-oxo-6-carabren	VI	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[31]
119	β -榄香烯(β -elemene)	VII	根茎	C ₁₅ H ₂₄	[48]
120	γ -榄香烯(γ -elemene)	VII	根茎	C ₁₅ H ₂₄	[48]
121	δ -榄香烯(δ -elemene)	VII	根茎	C ₁₅ H ₂₄	[48]
122	莪术烯(curzerene)	VII	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O	[48]
123	莪术酮(curzerenone)	VII	块根	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	[39]
124	hydroxyisogermafurenolide	VII	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[42]
125	5-isopropenyl-3 β -dimethyl-6-vinyl-5 β ,7,7 α -tetrahydro-4H-benzofuran-2-one	VII	根茎	C ₁₄ H ₁₈ O ₂	[42]
126	5 β H-elem-1,3,7,8-tetraen-8,12-olide	VII	根茎	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	[31]
127	elema-1,3,7(11) β ,8-tetraen-8,12-lactam	VII	根茎	C ₁₅ H ₁₉ NO	[33]
128	(5R,6R,7 α R)-5-isopropenyl-3,6-dimethyl-6-vinyl-5,6,7,7 α -tetrahydro-4H-benzofuran-2-one	VII	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	[49]
129	(5R,6R,7 α S)-5-isopropenyl-3,6-dimethyl-6-vinyl-5,6,7,7 α -tetrahydro-4H-benzofuran-2-one	VII	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	[49]
130	8 β -hydroxy-isogermafureolide	VII	根茎、茎叶	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[32]
131	curcujinone A	VIII	块根	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	[39]
132	curcujinone B	VIII	块根	C ₁₄ H ₁₆ O ₃	[39]
133	7-hydroxy-5(10) β ,8-cadinatriene-4-one	VIII	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	[30]
134	$\alpha\gamma$ -turmerone	IX	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O	[50]
135	α -turmerone	IX	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O	[50]
136	β -turmerone	IX	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O	[50]
137	α -curcumene	X	根茎	C ₁₅ H ₂₂	[50]
138	姜黄内酯(curcumolide)	X	根茎	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[51]
139	(6R)-dehydroxysipanolinolide	X	根茎	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	[42]
140	wenyujinin C	X	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[21]
141	wenyujinin D	X	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[21]
142	wenyujinin E	X	根茎	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[21]

注: I. 吉玛烷型; II. 愈创木烷型; III. 裂环愈创木烷型; IV. 苍耳烷型; V. 桉烷型; VI. 卡拉布烷型; VII. 榄烷型; VIII. 杜松烷型; IX. 没药烷型; X. 其他类型。

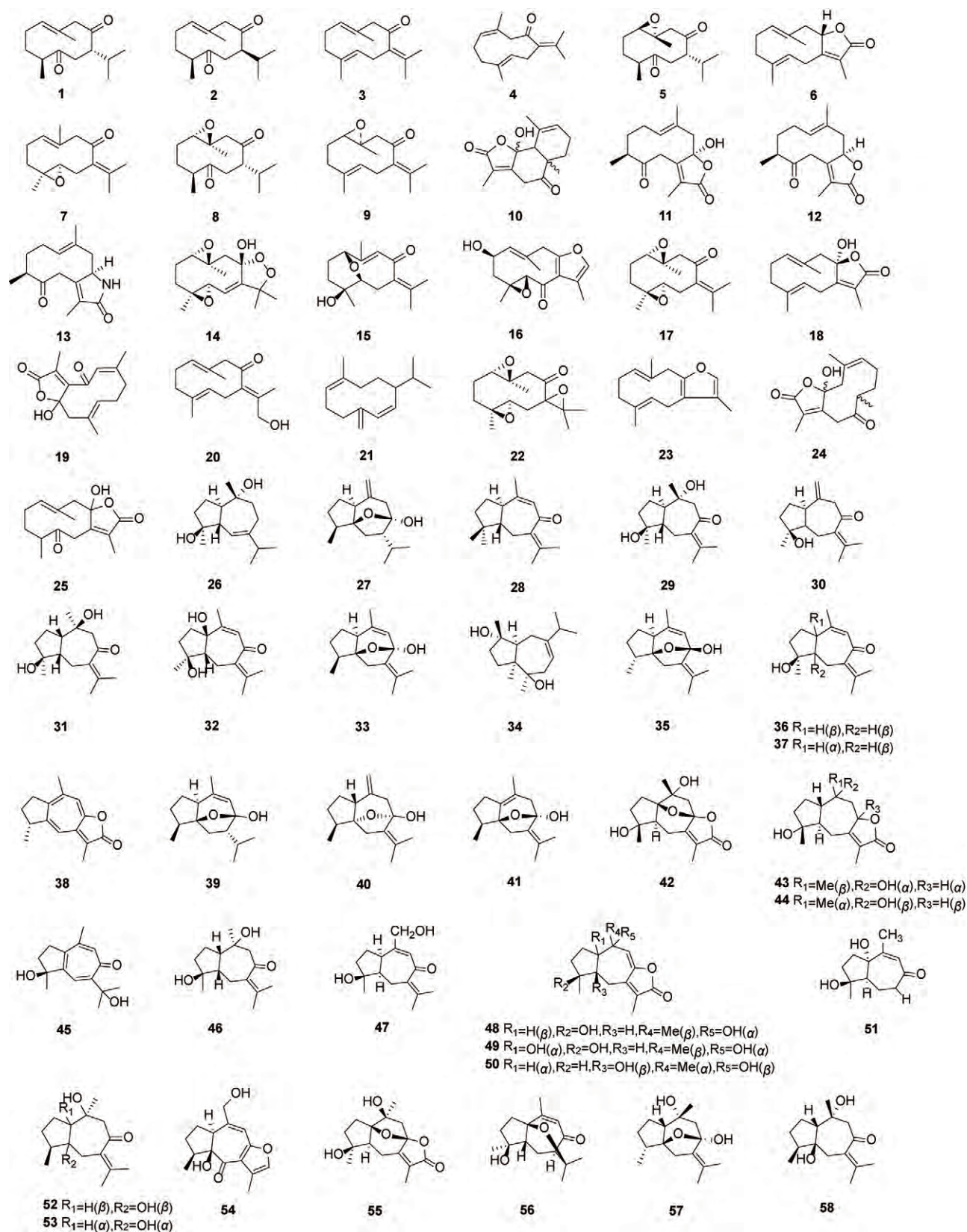
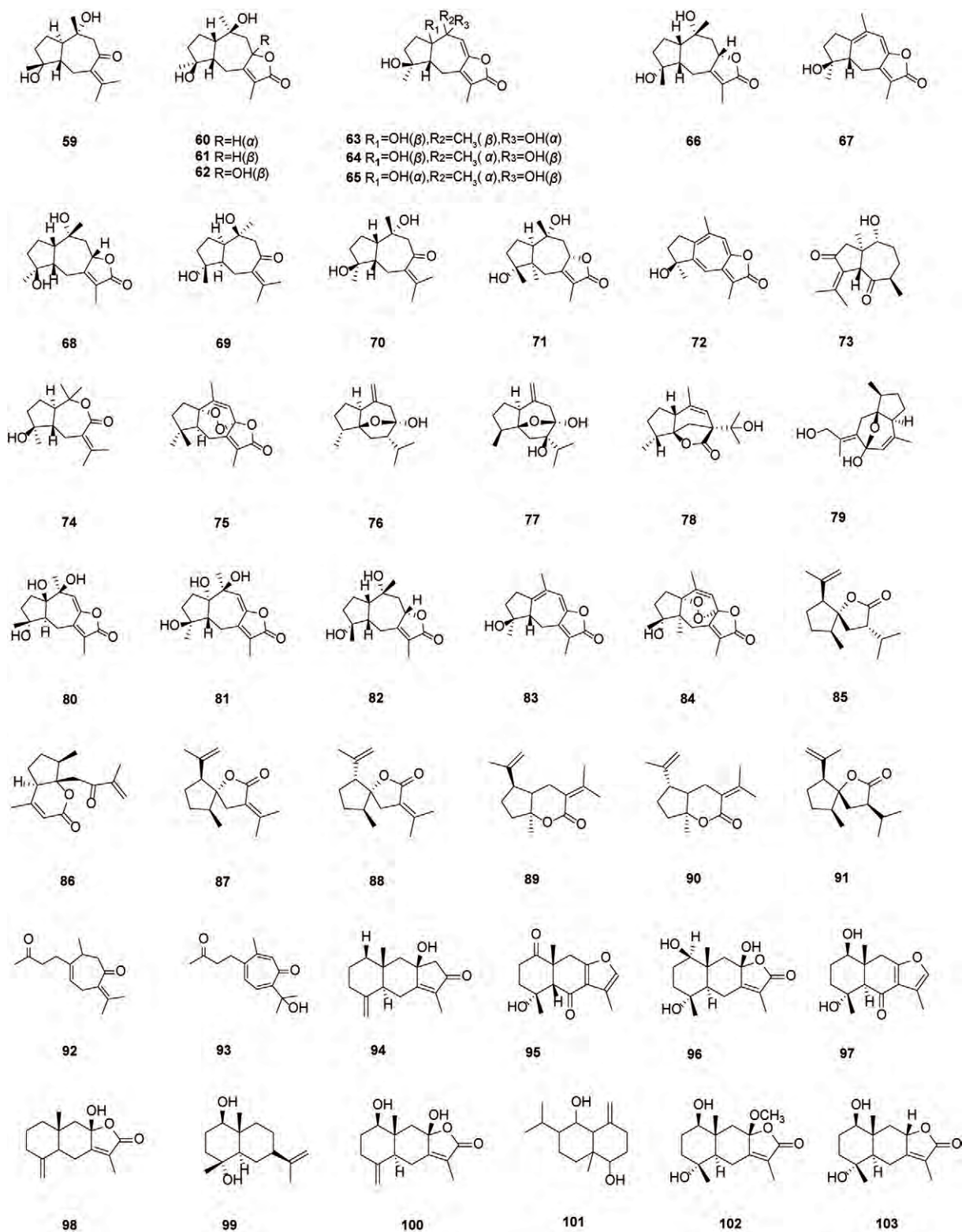


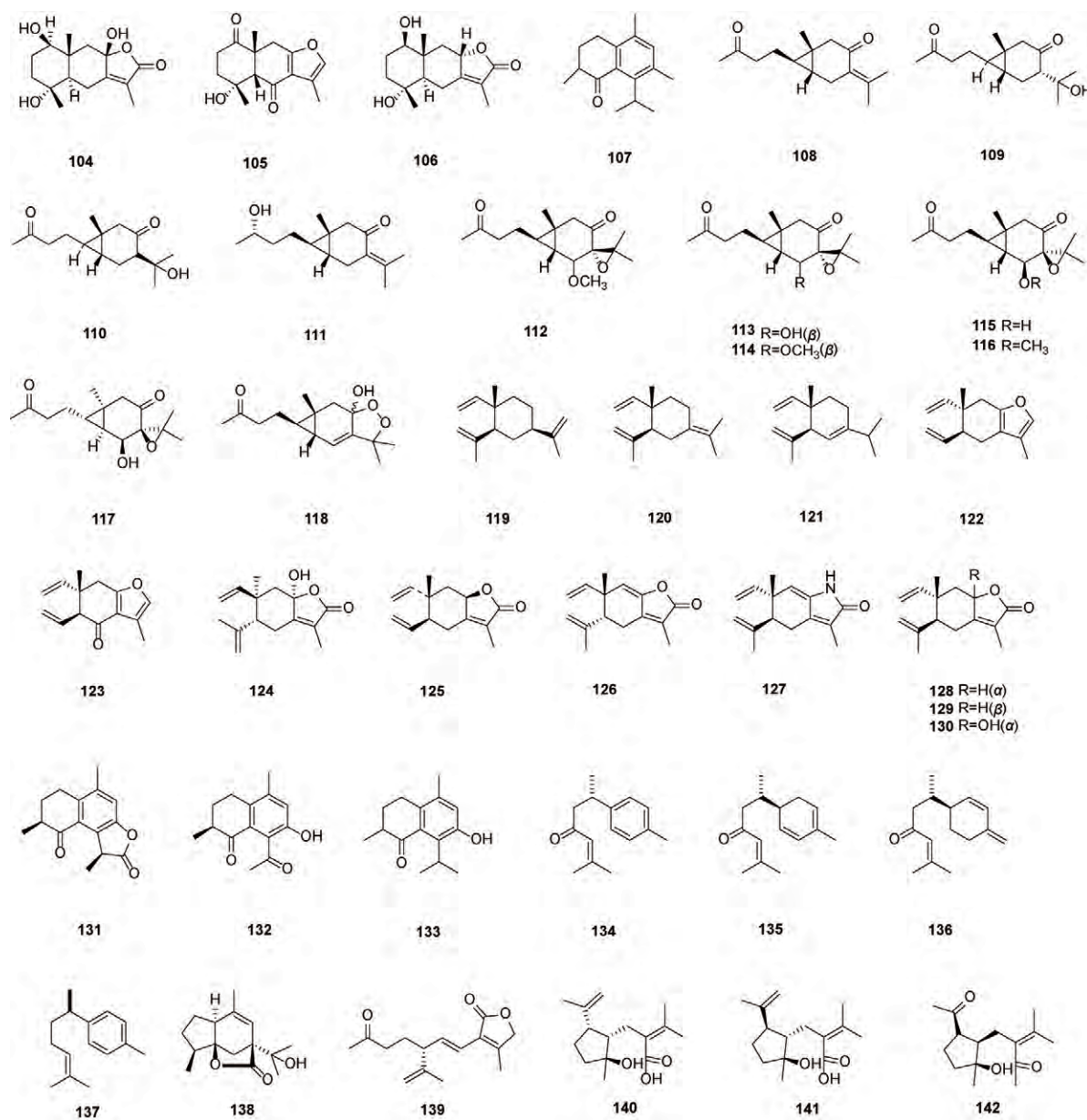
图 1 温郁金中倍半萜类化合物的结构

Fig.1 Structures of sesquiterpenoids in *Curcuma wenyujin*

续图 1



续图 1



1.2 单萜类

单萜是含有 10 个碳原子的 2 个异戊二烯单元的萜类化合物, 大部分是温郁金挥发油中的低沸点成分。迄今为止, 仅从温郁金中分离和鉴定了 7 个单萜类化合物。各化合物信息及结构见表 2、图 2。

1.3 二萜类

二萜类是由 4 个异戊二烯单元组装而成的具有 20 个碳原子的萜类化合物。到目前为止, 从温郁金的根中分离出 9 个二萜类化合物。各化合物信息及结构见表 3、图 3。

1.4 姜黄素类

姜黄素类化合物是具有芳基骨架的二苯基庚烷化合物, 以及少部分戊烷类化合物。根据苯环上羟基的有无可分为

表 2 温郁金中单萜类化合物

Table 2 Monoterpenoids in *Curcuma wenyujin*

No.	化合物名称	来源	分子式	文献
143	樟脑(bornan-2-one)	根茎	C ₁₀ H ₁₆ O	[51]
144	龙脑(borneol)	茎叶	C ₁₀ H ₁₈ O	[51]
145	脱氢-1,8-桉叶素(de-hydro-1,8-cineole)	根茎	C ₁₀ H ₁₆ O	[10]
146	异龙脑(isoborneol)	根茎	C ₁₀ H ₁₈ O	[51]
147	p-menth-2-ene-1,8-diol	根茎	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	[10]
148	桉叶素(1,8-cineole)	茎叶	C ₁₀ H ₁₈ O	[12]
149	wenyujinin L	根茎	C ₁₁ H ₁₆ O ₂	[21]

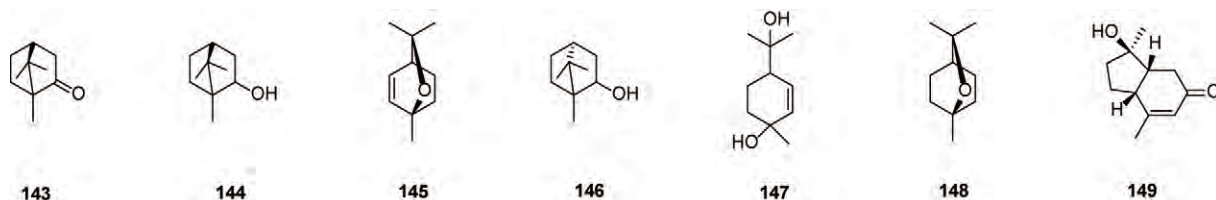


图2 温郁金中单萜类化合物的结构

Fig.2 Structures of monoterpenolids in *Curcuma wenyujin*

表3 温郁金中二萜类化合物

Table 3 Diterpenoids in *Curcuma wenyujin*

No.	化合物名称	来源	分子式	文献
150	curcuminol A	块根	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	[5]
151	curcuminol B	块根	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	[5]
152	curcuminol C	块根	C ₂₂ H ₃₆ O ₅	[5]
153	curcuminol D	块根	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	[5]
154	curcuminol E	块根	C ₁₉ H ₃₀ O ₂	[5]
155	curcuminol F	块根	C ₂₀ H ₂₂ O ₉	[5]
156	curcuminol A	块根	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	[52]
157	curcuminol B	块根	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	[52]
158	amoxanthin A	块根	C ₁₈ H ₂₈ O	[52]

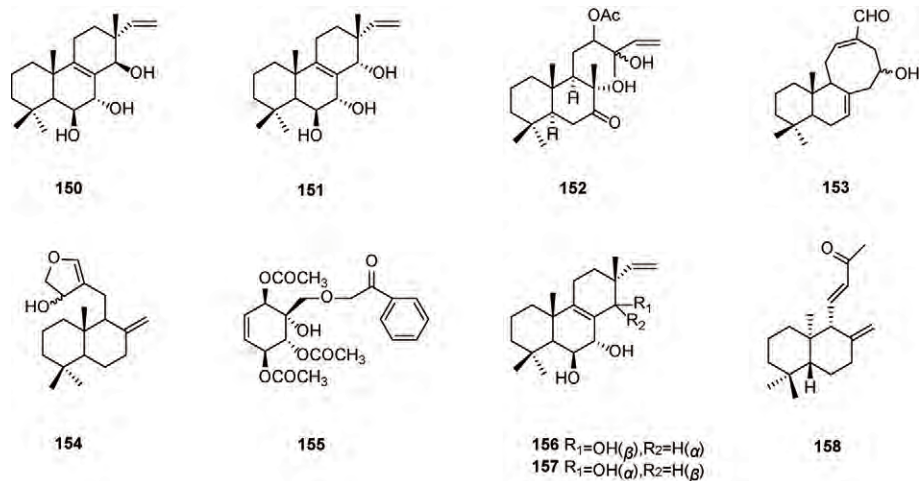


图3 温郁金中二萜类化合物的结构

Fig.3 Structures of diterpenoids in *Curcuma wenyujin*

国家二类非细胞毒性抗肿瘤药物,临床已经被开发为榄香烯注射液及榄香烯口服乳剂,在抗肿瘤方面具有广谱、安全、有效和廉价的突出优点^[55]。相关药理活性及作用机制见表6。

2.2 抗炎作用

研究发现,温郁金提取物可抑制炎性水肿及毛细血管通透性改变,降低血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介

酚类和非酚类2类。到目前为止,已从温郁金中分离鉴定出21种姜黄素类化合物。各化合物信息及结构见表4、图4。

1.5 其他化合物

从温郁金中分离的其他成分主要包括生物碱、多糖、木脂素、脂肪酸和微量元素铁、铜、锌、钙、镁、锰、钾、砷、硒、镍等。相关化合物信息及结构见表5、图5。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用

温郁金在临床上广泛用于肿瘤治疗,已从挥发油中分离鉴定多种抗肿瘤有效成分,主要包括 β -榄香烯、呋喃二烯、吉马酮、莪术醇和姜黄素类等有效成分,通过诱导细胞凋亡、抑制细胞有丝分裂、逆转多药耐药、增强放疗敏感性和增强机体免疫功能等途径发挥抗肿瘤作用^[54]。其中榄香烯作为

素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-6 (IL-6) 的含量^[77-78],具有缓解炎症作用。姜黄素可改善肺组织中炎症细胞的浸润和黏液栓塞,减少BAL液中白细胞和嗜酸性粒细胞的数量,其机制为通过抑制NF- κ B信号通路减轻气道炎症反应^[79]。 β -榄香烯通过降低血清中TNF- α 、核因子- κ B (NF- κ B)、IL-6、一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧合酶 (COX-2) 表达水平抑制炎症反应^[80]。采用多糖提取物处理脂多糖 (LPS) 刺激的小鼠脾细

表 4 温郁金中姜黄素类化合物

Table 4 Curcuminoids in *Curcuma wenyujin*

No.	化合物名称	来源	分子式	文献
159	姜黄素(curcumin)	根茎、茎叶	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	[52-53]
160	去甲氧基姜黄素(demethoxycurcumin)	根茎	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	[52-53]
161	双去氧基姜黄素(bisdemethoxycurcumin)	根茎	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	[52-53]
162	1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -7-(3,4-dihydroxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione	根茎	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	[52-53]
163	1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl) -7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -(1E,6E) -1,6-heptadiene-3,5-dione	根茎	C ₂₂ H ₂₂ O ₅	[52-53]
164	dihydrocurcumin	根茎	C ₂₁ H ₂₂ O ₅	[52-53]
165	1-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -6-heptene-3,5-dione	根茎	C ₂₁ H ₂₂ O ₆	[52-53]
166	1,7-bis(4-hydroxyphenyl) -1-heptene-3,5-dione	根茎	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	[52-53]
167	octahydrocurcumin	根茎	C ₂₁ H ₂₈ O ₆	[52-53]
168	1,7-bis(4-hydroxyphenyl) -1,4,6-heptatrien-3-one	根茎	C ₂₀ H ₁₈ O ₃	[52-53]
169	1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,4,6-heptatrien-3-one	根茎	C ₂₁ H ₂₀ O ₄	[52-53]
170	桉木酮(alnustone)	根茎	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	[52-53]
171	trans-1,7-diphenyl-1-hepten-5-ol	根茎	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	[52-53]
172	5-hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl) -1-phenyl-(1E) -1-heptene	根茎	C ₂₀ H ₂₆ O ₅	[52-53]
173	7-(3,4-dihydroxyphenyl) -5-hydroxy-1-phenyl-(1E) -1-heptene	根茎	C ₂₂ H ₂₈ O ₃	[52-53]
174	1,7-diphenyl-3-acetoxy-6(E) -heptene	根茎	C ₂₁ H ₂₆ O ₃	[52-53]
175	1,7-diphenyl-6(E) -hepten-3-one	根茎	C ₂₀ H ₂₀ O	[52-53]
176	trans-trans-1,7-diphenyl-1,3-heptadiene-5-ol	根茎	C ₁₉ H ₂₀ O	[52-53]
177	cyclocurcumin	根茎	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	[52-53]
178	1,5-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,4-pentadien-3-one	根茎	C ₂₁ H ₂₄ O ₅	[52-53]
179	tetrahydrocurcumin	根茎	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	[52-53]

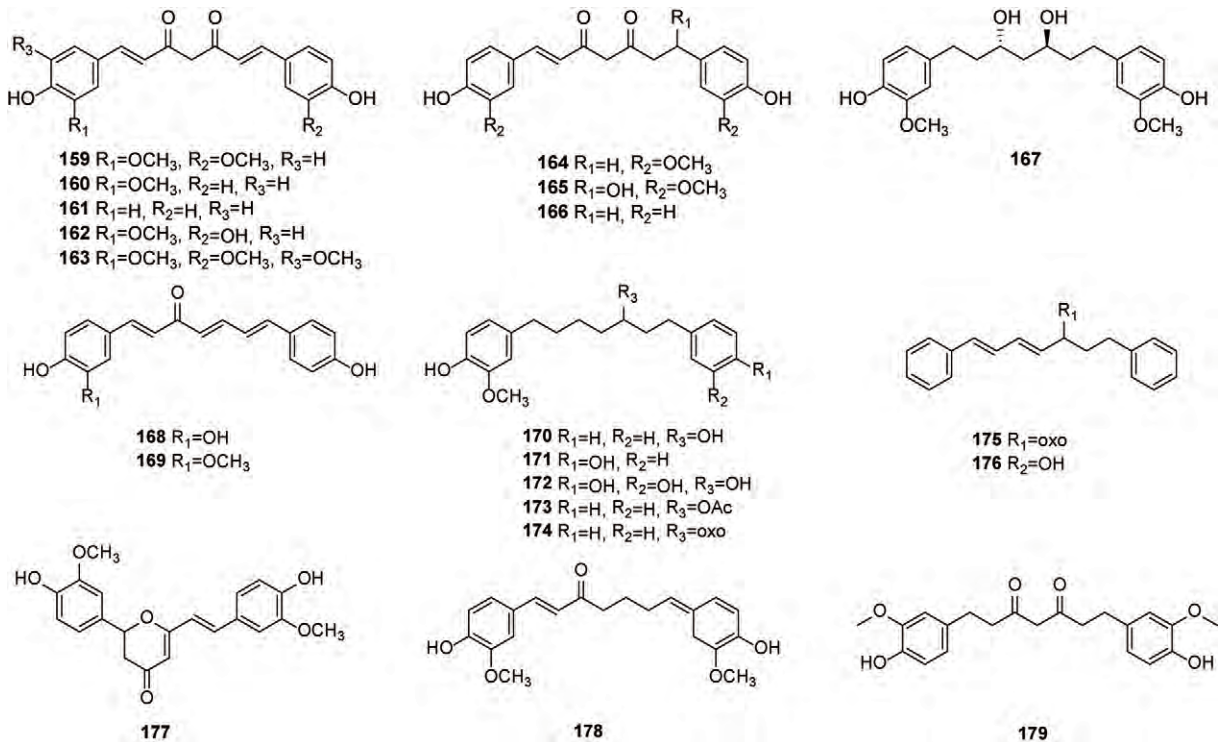


图 4 温郁金中姜黄素类化合物的结构

Fig.4 Structures of curcuminoids in *Curcuma wenyujin*

表 5 温郁金中其他化合物

Table 5 Other constituents in *Curcuma wenyujin*

No.	化合物名称	来源	分子式	文献
180	β -谷甾醇(β -sitosterol)	根茎	$C_{29}H_{50}O$	[52]
181	β -胡萝卜苷(β -daucosterol)	根茎	$C_{35}H_{60}O_6$	[52]
182	阿魏酸(ferulic acid)	根茎	$C_{10}H_{10}O_4$	[52]
183	对羟基肉桂酸(p -hydroxy cinnamic acid)	根茎	$C_9H_8O_3$	[52]
184	四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine)	根茎	$C_8H_{12}N_2$	[52]
185	5,7,4'-trihydroxy flavanone	根茎	$C_{15}H_{12}O_5$	[52]
186	curcuminol I	块根	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	[52]
187	crotopoxide	块根	$C_{19}H_{20}O_7$	[52]
188	wenyujinoside	块根	$C_{22}H_{24}O_9$	[52]
189	aurantiamide	块根	$C_{25}H_{26}N_2O_3$	[52]
190	curcuminol F	块根	$C_{20}H_{24}O_9$	[52]
191	二十八烷酸(octacosanoic acid)	茎叶	$C_{28}H_{56}O_2$	[52]
192	mangdesisterol	茎叶	$C_{29}H_{48}O_2$	[52]
193	R -(+)-1,2-hexadecanediol	根茎	$C_{16}H_{34}O_2$	[52]
194	十七烷酸	根茎	$C_{17}H_{34}O_2$	[53]
195	软脂酸	根茎	$C_{16}H_{32}O_2$	[53]
196	亚油酸	根茎	$C_{18}H_{32}O_2$	[53]

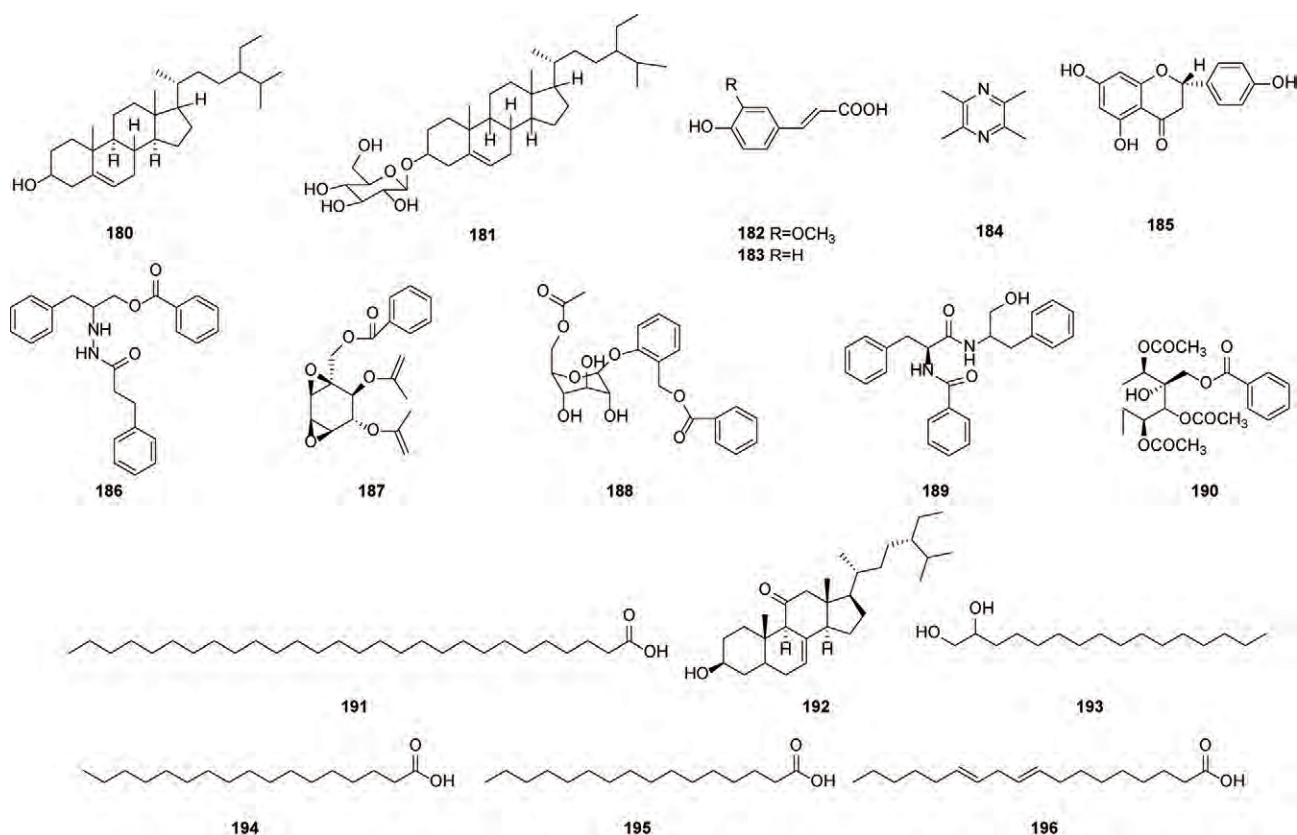


图 5 温郁金中其他化合物的结构

Fig.5 Structures of other constituents in *Curcuma wenyujin*

表 6 温郁金抗肿瘤作用机制
Table 6 Anticancer effects and mechanisms of *Curcuma wenyujin*

肿瘤类别	肿瘤细胞类型	活性成分	药效及作用机制	文献
胶质瘤	SHG-44、U87 细胞	β -榄香烯	抑制 STAT3 信号通路 ,促进活性氧(ROS) 产生 ,诱导细胞凋亡	[56]
	C6、U87MG 细胞	β -榄香烯	抑制 YAP-CDK6 信号通路 ,诱导细胞凋亡	[57]
	U373、SHG-44 细胞	β -榄香烯	下调 Notch 蛋白表达 ,抑制细胞增殖	[58]
	U251 细胞	β -榄香烯	上调 p38 MAPK 蛋白表达 ,阻滞 G_0/G_1 期	[59]
	U87 细胞	β -榄香烯	上调 p-MKK3 和 p-MKK6 蛋白表达 ,阻滞 G_0/G_1 期	[60]
	RG2 细胞	β -榄香烯	下调 P-gp 蛋白表达 ,减少药物外排	[61]
乳腺癌	MDA-MB-231、MCF-7 细胞	呋喃二烯	下调 Cyclin D1、CDK2、pRb 和 Bcl2 家族蛋白表达 ,激活 caspase 和 PARP ,抑制细胞增殖	[62-63]
	MDA-MB-468 细胞	β -榄香烯	下调磷酸化 p70S6K1 和 4EBP1 蛋白表达 ,诱导细胞自噬	[64]
	MDA-MB231 细胞	莪术醇	上调 p73、PUMA 和 Bak 蛋白的表达 ,诱导细胞凋亡	[47]
	MCF-7/ADR 细胞	温郁金醇提取物	下调 P-gp 蛋白表达 ,减少药物外排	[65]
	胃癌	SGC-7901/ADR 细胞	β -榄香烯	抑制 miR-1323/Cbl-b/EGFR 信号轴 ,抑制肿瘤转移
胃癌	SGC-7901 细胞	curcuminol C	抑制 p38 MAPK 信号通路 ,上调 caspase-3 蛋白的表达 ,诱导细胞凋亡	[67]
	SGC-7901/VCR 皮下移植瘤模型	温郁金醇提取物	下调 P-gp 耐药蛋白的表达	[68]
	肺癌	A549 细胞	β -榄香烯	激活 PERK/IRE1 α /ATF6 通路 ,诱导细胞凋亡
A549 细胞		四氢姜黄素	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 ,诱导细胞自噬	[70]
白血病	HL-60 细胞	呋喃二烯	激活 TNFR 1 信号通路 ,诱导细胞凋亡	[71]
	HL-60 细胞	δ -榄香烯	上调 caspase-3 蛋白的表达 ,干扰 G_2/M 期	[72]
肝癌	K562 细胞	curcuminol D	细胞毒性	[73]
	HepG2 细胞	呋喃二烯	抑制 MAPK 信号通路 ,上调 p38 MAPK 蛋白表达 ,诱导细胞凋亡	[74]
	HepG2、Bel-7402 细胞	β -榄香烯	下调 LncRNA HOTAIR、SP1 和 PDK1 的表达 ,抑制细胞增殖	[75]
	Hep3B 细胞	莪术醇	抑制 HIF-1 α 与 STAT3 信号通路 ,抑制细胞增殖	[76]

胞 24 h 后 ,可明显降低前列腺素 E2(PGE2) 和白细胞介素-12(IL-12) 释放^[81]。LPS 诱导的巨噬细胞经 1~10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的挥发油处理后 ,NO 水平降低^[28] ,提示温郁金具有抗炎作用。姜黄内酯可抑制脂多糖(LPS) 诱导的 RAW264.7 细胞中的 NF- κ B 活化 ,并减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NO 和活性氧(ROS) 的产生^[51]。温郁金二萜类化合物 C(diterpenoid C) 可阻断幽门螺杆菌诱导的胃上皮 GES-1 细胞的 NF- κ B 信号通路 ,减少促炎症细胞因子白细胞介素-8(IL-8) 和 IL-6 的分泌 ,增加抗炎细胞因子白细胞介素-4(IL-4) 的分泌^[82]。链脲佐菌素(STZ) 诱导的糖尿病大鼠经姜黄内酯处理后 ,减轻了 TNF- α 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1) 的过表达 ,并抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路以及相关炎症介质的释放 ,视网膜血管通透性和白细胞淤滞得到改善^[83]。

2.3 抗氧化作用

温郁金提取物具有明显的抗氧化和清除自由基的作用 ,采用 DPPH 自由基分析、芬顿反应、亚铁离子整合和 Fe^{3+} 还原等方法 ,发现其 95%乙醇和乙酸乙酯提取物在低浓度下表现出较高的自由基清除活性^[84]。蔡吉祥等^[85] 研究发现莪术油质量浓度为 200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时 ,对 DPPH 自由基清除率可达到 70% ,与对照品维生素 C 接近。在小鼠肝毒性模型中 ,温

郁金提取物减少肝中 ROS 积累 ,谷胱甘肽(GSH) 含量提高 ,缓解氧化还原失衡诱导的内质网应激反应^[86]。姜黄素可缓解乙醇诱导的小鼠氧化应激反应 ,显著降低脑组织提取物中丙二醛和氧化应激磷脂酰胆碱过氧化物(PCOOH) 的水平^[87]。按照每千克体质量注射 30 mg Fe^{2+} 的大鼠被喂食姜黄根粉后 ,肝脏匀浆中的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性增强(分别提高了 19%、19%、20%)^[88]。在 DMBA/TPA 诱导的动物模型中 ,口服 β -榄香烯恢复其脂质过氧化和抗氧化剂水平 ,有效清除自由基 ,提高非酶类抗氧化剂 GSH、维生素 E、维生素 C 以及酶类抗氧化剂超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的水平^[80]。采用薄层色谱-生物自显影法对挥发油中倍半萜类化合物的抗氧化活性进行了测定和比较 ,确定莪术烯、呋喃二烯、 α -姜黄酮、 β -姜黄酮和 β -倍半水芹烯为主要的抗氧化活性成分^[89]。

2.4 抗菌和抗病毒活性

温郁金提取物具有良好的抗菌活性 ,对多种细菌和真菌均具有抑制作用。挥发油中倍半萜类化合物吉马酮对铜绿假单胞菌和去氢莪术二酮对枯草芽孢杆菌表现出较高的抗菌活性 ,MIC 分别为 15.6、31.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,MBC 均为 31.2 $\mu\text{g}\cdot$

mL^{-1} ^[90]。温郁金挥发油对白色念珠菌和酿酒酵母菌也表现出较佳的抗菌活性, MIC 分别为 208.61、193.27 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[91]。使用琼脂扩散法和肉汤稀释法测试温郁金的新鲜根茎切片——片姜黄挥发油对 2 种细菌(痤疮丙酸杆菌和金黄色葡萄球菌) 和 1 种真菌菌株(糠秕马拉色菌) 的抗菌活性, 发现单萜类化合物桉叶油素和异龙脑的 MIC 为 62.5~500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 具有抑菌作用^[92]。SONG S 等^[93] 建立温郁金挥发油的二元指纹图谱, 采用液体稀释法测定其对大肠杆菌的抗菌活性, 在指纹图谱中检测到吉马酮、莪术二酮和呋喃二烯化合物, 表明它们可能是主要的抗菌成分。另一项研究表明, 温郁金中的倍半萜类化合物 $1\alpha, 8\alpha$ -epidioxy- 4α -hydroxy- 5α H-guai-7(11)-9-dien-12- β -olide 对甲型 H1N1 流感病毒具有明显的体外抗病毒活性^[30]。大量研究表明姜黄素是一种有效的蛋白酶抑制剂, 体外抑制 HIV-1 (IC_{50} 为 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 HIV-2 复制 (IC_{50} 为 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[94]。秦宇雯等^[95] 通过总结温郁金抗病毒的作用机制, 得出温郁金中的莪术油成分治疗 COVID-19 机制可能是通过抑制病毒 NP 蛋白, 调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 直接灭活病毒。

2.5 对心血管的影响

郁金提取物可提高红细胞的变形能力, 减弱红细胞的聚集, 抑制血小板的聚集, 降低全血黏度, 达到活血化瘀的功效^[96]。在角叉菜胶致小鼠尾血栓模型中, 发现莪术二酮具有显著抗凝血和抗血栓形成作用, 其作用机制可能与抑制血小板聚集及升高 NO 含量有关^[97]。蒋浩等^[98] 发现温郁金醇提物能缩短红细胞的电泳时间, 对大鼠体内血栓形成有非常显著的抑制作用。莪术醇能使血瘀模型大鼠全血黏度高、中切变速率显著降低, 明显延长小鼠血凝时间^[99]。姜黄素还可以减少高脂肪饮食喂养的载脂蛋白 E 基因敲除 ($\text{ApoE}^{-/-}$) 小鼠的肠道胆固醇吸收, 并预防动脉粥样硬化的发展, 血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平降低^[100]。莪术中的吉马酮等活性成分可以有效抑制 MAPK 和 PI3K-Akt 信号通路相关蛋白的表达, 降低细胞外信号调节激酶 (ERK)、应激活化蛋白激酶 (JNK)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)、蛋白激酶 B (PKB) 和趋化因子受体 (CCR5) 的表达水平, 从而抑制血小板聚集^[101]。霍伟敏等^[102] 采用新西兰兔体外抗凝血法、血浆复钙时间实验和体外血栓法考察 β -榄香烯抗凝血溶血栓作用, 发现 β -榄香烯延长寒凝血瘀大鼠的凝血酶时间, 且对花生四烯酸 (AA) 和二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的血小板最大聚集率有显著的抑制作用。LIN W 等^[103] 发现姜黄素通过调节血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 介导的内皮细胞下游信号级联的激活而发挥抗血管生成作用。

2.6 保肝能力

温郁金挥发油降低 S-GDT 活性, 肝炎时能纠正 A/G 比例倒置, 具有去脂和抑制肝细胞纤维化作用^[104]。在肝星状细胞-T6 (HSC-T6) 中, 温郁金根提取物通过抑制组织金属蛋

白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 和 α 1-collagen 胶原蛋白的表达, 提高基质金属蛋白酶-13 (MMPs-13) 的表达, 加速细胞外基质 (ECM) 的分解^[105]; 进一步的药理研究表明, 温郁金根提取物可以抑制 T β -R I mRNA 的表达, 阻止下游信号的传递, 阻断 TGF- β ₁ 的作用, 从而显著减轻肝纤维化的发展^[106]。生醋加工的温郁金可阻断 TGF- β /Smad 信号通路和上调 MMP-2/TIMP-1 比值, 减少细胞外基质的产生并促进其降解, 从而抑制肝星状细胞的激活和增殖, 调节肝纤维化^[107]。兰凤英^[108] 通过建立急性肝损伤模型小鼠, 发现郁金治疗组肝组织中 IL-2、IL-4 及 IL-18 蛋白表达减少, NF- κ B 表达明显降低, caspase-3 蛋白表达明显减少, 对急性肝损伤具有明显的保护作用。WU P 等^[109] 使用 CCl_4 诱导的 BALB/c 小鼠肝损伤和大鼠肝星状细胞系 HSC-T6 作为实验模型, 通过 MeDIP 芯片分析基因组 DNA 甲基化, 验证姜黄素可能通过下调 DNA 甲基转移酶 (DNMT1)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 和小鼠 I 型胶原 α 1 (Col1 α 1) 以及关键基因的去甲基化来逆转体内和体外肝损伤。倍半萜化合物呋喃二烯、吉马酮和姜黄酮也显示出对 D-GaLN/TNF- α 诱导的肝损伤的保护作用^[110]。

2.7 其他重要的药理活性

tau 蛋白的过度磷酸化是阿尔茨海默病 (AD) 的主要病理特征之一, 温郁金挥发油可以通过激活 PI3K-Akt 信号通路来抑制 tau 蛋白激酶的活性, 从而抑制 tau 蛋白的过度磷酸化^[111]。王雅彬等^[112] 发现温郁金提取物可以显著改善 AD 小鼠的工作记忆、空间学习和记忆。姜黄素可能激活 Nrf2 途径, 增加抗氧化酶活性, 发挥神经保护作用^[113]。另有研究发现, 姜黄内酯在 HUVEC 和缺血诱导的视网膜新生血管的小鼠 OIR 模型中具有抗血管生成活性, 可能是治疗增殖性糖尿病视网膜病变的潜在候选药物^[103]。

3 临床应用

温郁金在临床上具有活血化瘀、清心解郁和通经止痛等功效, 其挥发油被制成一种中成药保妇康栓, 主要用于治疗霉菌性阴道炎、老年性阴道炎和宫颈糜烂^[46]。研究发现肝脂消颗粒具有降血脂和护肝的功效, 临床主要用于治疗脂肪肝, 其中郁金作为佐药, 行气活血^[114]。本课题组结合分子配伍理论, 历经二十多年成功研发具有我国自主知识产权的抗癌新药榄香烯脂质体, 循证医学评价证实榄香烯脂质体对肺癌、肝癌、脑胶质瘤、乳腺癌、胰腺癌及消化系统肿瘤等安全有效^[115-116]。出自于清《温病全书》, 以郁金为君药的名方“菖蒲郁金汤”, 临床主要用于治疗抑郁症、睡眠障碍、病毒性脑炎、多发性抽动症等, 可显著缓解症状^[117-120]。顾薇等^[121] 研究发现片姜黄、莪术和醋莪术均能主治中医癥瘕相关病症, 且活血化瘀功效随着加工炮制过程的推进呈现依次增强的趋势。国家卫生健康委员会公布了《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版) 》, 提到重症患者可以在中药汤剂的基础上, 送服安宫牛黄丸, 按照中药配伍原则, 臣药郁金

起到加强君药开窍醒神、清热解毒的功能^[122]。郁金以复方形式入药的抗病毒口服液,源自东汉名医张仲景所著《伤寒论》,依中医泻火验方中的“白虎汤”和“清瘟败毒饮”为基础改进而成,具有清热祛湿、凉血解毒功效,临床用于治疗新冠肺炎早期湿热郁症^[123]。

4 温郁金质量标志物预测分析

4.1 基于植物亲缘学及化学成分相关特性的质量标志物预测分析

温郁金属于姜科姜黄属植物,姜黄属植物在全世界有50余种,喜温暖湿润环境,主要分布于东南亚和澳大利亚北部等地区,我国有4种3变种,主产于江苏、浙江、福建、广东、广西、四川和云南等省区^[124]。温郁金中含有多种化学成分,其中以倍半萜为主的挥发油是其主要活性成分。研究表明,倍半萜类化合物的生物合成主要通过甲羟戊酸途径(mevalonate pathway, MVA)实现,以异戊烯基焦磷酸(isopentenyl diphosphate, IPP)和二甲基烯丙基焦磷酸(dimethylallyl diphosphate, DMAPP)为原料,在酶的作用下,头尾缩合生成香叶基焦磷酸(geranyl diphosphate, GPP)。GPP再与1分子IPP缩合生成倍半萜化合物生物合成的前体物质——法尼基焦磷酸(farnesyl diphosphate, FPP)。FPP在相应的倍半萜类合成酶催化作用下生成结构多种多样的倍半萜类化合物^[125]。温郁金与其他同属植物相比,吉马酮、莪术醇、莪术二酮和蓬莪二醇等含量差异较大^[126-127],且不同温郁金族群^[128]、基原^[129-130]、产地^[131]挥发油有较大差异。因此,基于温郁金挥发油成分类型及含量,受种质和产地的影响,其挥发油成分如吉马酮、莪术醇、莪术二酮和蓬莪二醇等可作为其质量标志物的参考。

4.2 基于化学成分与药效药性相关性的质量标志物预测分析

4.2.1 与传统功效的相关性分析 传统功效对临床用药具有重要的指导作用,确定与功效相关联的化学成分是筛选质量标志物的关键。温郁金最早始载于《药性论》“入心经。治血郁于目,能凉能破心下气,开郁,列为中品”^[132]。《新修本草》载“郁金,味辛、苦、寒,无毒。主血积,下气,生肌,止血,破恶血,血淋,尿血,金疮”^[133]。《本草衍义补遗》“治郁遏不能散”^[134]。《本草备要》“行气,解郁;泄血,破瘀;凉心热,散肝郁;治妇人经脉逆行”^[135]。《本草述》“治发热郁,狂病头痛,眩晕咳嗽,齿衄咳血,滞下淋,并目鼻舌喉等证”^[136]。《本草正》“治吐血、衄血、唾血,及经事逆行”^[137]。《中国药典》“郁金,活血止痛,行气解郁,清心凉血,利胆退黄。用于胸胁刺痛,胸痹心痛,经闭痛经,乳房胀痛,热病神昏,癫痫发狂,血热吐衄,黄疸尿赤”^[2]。

可见历代本草记载温郁金具有活血化瘀、通经散郁之功,主要用于脘腹胀痛、气逆、癫狂忧郁等病症。温郁金中的莪术二酮、莪术醇、吉马酮、 β -榄香烯成分以及水提取物的抗血栓作用与温郁金的传统功效“主血积、破恶血”一致;温郁

金中的莪术醇、莪术二酮、莪术酮、 β -榄香烯、吉马酮、姜黄素等的抗肿瘤作用,与温郁金传统功效的“消瘀散结”一致。温郁金中挥发油及其萜类成分的抗炎镇痛作用与温郁金传统功效的“止痛”一致。以上几类成分及物质作为温郁金的主要药效物质,与温郁金传统功效基本一致,可作为质量标志物的主要选择。

4.2.2 与现代药效的相关性分析 现代药理研究表明,温郁金提取物具有抗肿瘤、抗炎、镇痛、抗病毒、抗抑郁等多种药理活性,其中,以倍半萜为主成分的挥发油和姜黄素类成分含量较高,为主要的药效物质基础。挥发油成分可以抗肿瘤^[138]、抗血栓^[99]、保肝^[104]。其中姜黄内酯能抑制相关炎症介质的释放^[86]。不同类型的倍半萜,如吉马酮、去氢莪术二酮、莪术二酮和呋喃二烯等均有抗菌的活性。因此,挥发油及姜黄素类成分作为温郁金的主要药效物质基础,可作为其质量标志物的选择参考。

4.2.3 与药性的相关性分析 中药的药性归经是中药的基本属性,是中药对症治法、配伍应用的重要依据,因此也是质量标志物的一个依据。温郁金味苦、辛,入心经,能破心下气,开郁。传统中医理论认为,苦味能泄、能燥、能坚,辛味能散、能行。温郁金的行气化痰、清心解郁、利胆退黄的传统功效符合“苦、辛”之性。现代研究表明,中药苦味的物质基础为生物碱类、挥发油类、黄酮类^[139]。辛味药主要以挥发油类、苷类、生物碱类、萜类等为主要有效成分^[140]。温郁金行气化痰之功可能得益于辛味成分萜类的促进血管新生活性等^[141],含有的挥发油类、萜类、生物碱类等成分,可构成其“苦、辛”的味觉感受。综上,温郁金中含有的挥发油类、萜类、生物碱类等成分是其“苦、辛”的主要物质基础,可以作为温郁金质量标志物的选择参考。

4.3 基于炮制与化学成分相关特性的质量标志物预测分析

中药炮制的发展历史悠久,它是世代医学家总结出来的知识宝库。中药经过炮制后,原性味、升降沉浮、归经、毒性都会发生一定的改变。中药炮制与质量评价研究是保证中医临床用药安全、有效的关键,是实现中药现代化、产业化及国际化的基础。2020年版《中国药典》对温郁金其他临床常用饮片如炒制品、醋制品和酒制品等均未收载,无法对温郁金的炮制质量可控建立标准。陈志敏等^[142]讨论郁金炮制沿革及质量评价方法研究现状,建议将郁金各品种黄丝郁金、温郁金、广郁金单列,尽快建立相应的质控标准,为温郁金的质量标准提供参考。袁玮等^[143]详细论述温郁金、温莪术和片姜黄的传统炮制方法,总结三者的化学成分研究主要以莪术油、莪术二酮、榄香烯类和姜黄素类等物质为主,主要活性成分为挥发油类和姜黄素类。石典花等^[144]采用高效液相色谱法测定生品、醋制温郁金、清炒温郁金、清炒拌醋温郁金以及生拌醋温郁金中的姜黄素和吉马酮的含量,发现醋制可使温郁金中姜黄素和吉马酮含量降低。郝敏等^[145]采用UPLC测定温郁金根茎3种炮制品中倍半萜类化合物含量,

分别建立指纹图谱,结果表明莪术二酮、莪术醇、吉马酮、呋喃二烯、 β -榄香烯成分含量发生明显变化。顾薇等^[121]发现加工炮制可增强温莪术活血化瘀功效,这可能与莪术二酮可以减少体内血栓的形成,产生抗凝血作用有关^[97]。马银宇等^[146]对比分析温郁金生品、醋制品和酒制品中的挥发性成分,发现醋制品和酒制品新增吉马酮等 29 种成分。综上,可将温郁金中莪术二酮、莪术醇、吉马酮、呋喃二烯和 β -榄香烯作为质量标志物的筛选参考。

4.4 基于化学成分可测性的质量标志物预测分析

化学成分可测性既是建立其质量评价体系的必要前提,又是中药质量评价标准的核心。应用 GC-MS 建立温郁金挥发油化学成分的指纹图谱,指出不同品种不同产地的茎叶挥发油成分吉马酮、莪术烯、莪术二酮、 β -榄香烯存在含量差异^[147-149]。采用 UPLC^[129,145]和网络药理学方法^[150],评价姜黄酮、莪术二酮、莪术醇和去甲氧基姜黄素等成分可作为潜在的质量标志物。运用 HPLC 构建温郁金、片姜黄、温莪术 3 种不同加工药材的指纹图谱,发现温郁金中所含的呋喃二烯、莪术二酮、吉马酮、 β -榄香烯含量远远小于温莪术和片姜黄^[151]。综上,可将温郁金中莪术二酮、莪术醇、吉马酮、呋喃二烯、 β -榄香烯作为质量标志物的筛选参考。

5 结语

温郁金作为传统中药,临床应用广泛,药理作用多样,目前,国内外学者已在温郁金的化学成分、药理作用、临床应用和质量评价等方面取得了一些进展,但由于郁金基原复杂^[152],其研究仍存在诸多问题,如温郁金与莪术、姜黄和片姜黄都来源于姜科姜黄属植物,药材名与植物名又有所重叠,因此很难考证^[153]。其次温郁金化学成分复杂,采用不同的炮制方法后化学成分和药效会发生变化^[144]。此外,目前市场上温郁金的质量良莠不齐,尚未建立质控指标^[152],不同品种的温郁金挥发油成分差异较大,限制了温郁金的进一步开发^[154]。本文在对温郁金化学成分、药理作用、临床应用研究现状进行系统综述的基础上,从植物亲缘、药性、药效、炮制和化学成分可测性等方面,对其质量标志物进行预测分析,建议将挥发油成分如吉马酮、去氢莪术二酮、莪术二酮、呋喃二烯、莪术醇、 β -榄香烯、姜黄素和姜黄醇作为质量标志物的指标,为系统建立质量控制方法奠定了基础,对促进未来的可持续产业化发展具有重要意义。

【参考文献】

[1] 梅全喜,宋叶,金艳,等.国医大师金世元教授谈“浙八味”[J].时珍国医国药,2019,30(3):704.
[2] 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.
[3] 苏颂.本草图经[M].合肥:安徽科学技术出版社,1994.
[4] 中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志[M].北京:科学出版社,1981:60.
[5] 尹国平,张清哲,安月伟,等.温郁金化学成分及药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(22):3354.

[6] 刘梅,郭小红,孙全,等.温郁金的化学成分和药理作用研究进展[J].现代药物与临床,2021,36(1):204.
[7] 曾欣,练美林,毛碧增.温郁金化学成分、药理作用及病害研究进展[J].药物生物技术,2017,24(6):554.
[8] 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.
[9] 陈钢.结香和温郁金化学成分的研究[D].杭州:浙江工业大学,2005.
[10] 刘晓宇,楼燕,胡丹,等.温郁金挥发油的化学成分[J].沈阳药科大学学报,2007,142(11):682.
[11] 王利霞,邓志威,黄可新,等.温郁金茎叶化学成分研究[J].中国中药杂志,2008,33(7):785.
[12] 汤淙淙,秦坤良,黄可新.温郁金茎叶化学成分及抗肿瘤活性[J].温州医学院学报,2007,119(2):110.
[13] 王世盛,张金梅,郭修晗,等.温郁金中的新枝叶烷型倍半萜内酯[J].药学学报,2007,1(10):1062.
[14] 钮智刚,陈豪华,高成威,等.温莪术药渣化学成分的研究[J].广东化工,2014,41(16):22.
[15] HARIMAYA K, GAO J F, OHKURA T, et al. A series of sesquiterpenes with a 7 α -isopropyl side chain and related compounds isolated from *Curcuma wenyujin* [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39(4): 843.
[16] MA Z J, MENG Z K, ZHANG P. Chemical constituents from the radix of *Curcuma wenyujin* [J]. Fitoterapia, 2009, 80(6): 374.
[17] 李小翠,陈金凤,熊亮,等.蓬莪术吉玛烷型倍半萜化学成分研究[J].中草药,2021,52(1):28.
[18] LOU Y, ZHAO F, WU Z Y, et al. Germacrane-type sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* [J]. Helv Chim Acta, 2009, 92(8): 1665.
[19] LOU Y, ZHAO F, HE H, et al. Guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. J Asian Nat Prod Res, 2009, 11(8): 737.
[20] GAO J F, XIE J H, HARIMAYA K, et al. The absolute structure and synthesis of wenyujine isolated from *Curcuma wenyujin* [J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39(8): 854.
[21] YIN G P, LI L C, ZHANG Q Z, et al. iNOS inhibitory activity of sesquiterpenoids and a monoterpenoid from the rhizomes of *Curcuma wenyujin* [J]. J Nat Prod, 2014, 77(10): 2161.
[22] 楼燕,何昊,魏星川,等.温郁金中倍半萜类成分的分离与鉴定[J].沈阳药科大学学报,2010,27(3):195.
[23] SHIOBARA Y, ASAKAWA Y, KODAMA M, et al. Zedoarol, 13-hydroxygermacrone and curzone, three sesquiterpenoids from *Curcuma zedoaria* [J]. Phytochemistry, 1986, 25(6): 1351.
[24] YANG F Q, LI S P, CHEN Y, et al. Identification and quantitation of eleven sesquiterpenes in three species of *Curcuma* rhizomes by pressurized liquid extraction and gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 39(3/4): 552.
[25] SUN X Y, ZHENG Y P, LIN D H, et al. Potential anti-cancer activities of furanodiene, a sesquiterpene from *Curcuma wenyujin*

- [J]. Am J Chin Med , 2009 , 37(3) : 589.
- [26] AO M , LI X , LIAO Y , et al. Curcuma Radix: a review of its botany , traditional uses , phytochemistry , pharmacology and toxicology [J]. J Pharm Pharmacol , 2022 , 74(6) : 779.
- [27] 胡丹 , 马宁 , 楼燕 , 等. 温莪术中的愈创木烷型倍半萜 [J]. 沈阳药科大学学报 , 2008 , 146(3) : 188.
- [28] WANG D , HUANG W , SHI Q , et al. Isolation and cytotoxic activity of compounds from the root tuber of *Curcuma wenyujin* [J]. Nat Prod Commun , 2008 , 3(6) : 861.
- [29] JANG M K , SOHN D H , RYU J H. A curcuminoid and sesquiterpenes as inhibitors of macrophage TNF- α release from *Curcuma zedoaria* [J]. Planta Med , 2001 , 67(6) : 550.
- [30] DONG J Y , MA X Y , CAI X Q , et al. Sesquiterpenoids from *Curcuma wenyujin* with anti-influenza viral activities [J]. Phytochemistry , 2013 , 85(1) : 122.
- [31] XIA G , ZHOU L , MA J , et al. Sesquiterpenes from the essential oil of *Curcuma wenyujin* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. Fitoterapia , 2015 , 103(5) : 143.
- [32] GAO S , XIA G , WANG L , et al. Sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* with their inhibitory activities on nitric oxide production in RAW264. 7 cells [J]. Nat Prod Res , 2017 , 31(5) : 548.
- [33] QIU G , YAN P , SHAO W , et al. Two new sesquiterpenoids including a sesquiterpenoid lactam from *Curcuma wenyujin* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo) , 2013 , 61(9) : 983.
- [34] LIU Y , MA J , ZHAO Q , et al. Guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma phaeocaulis* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. J Nat Prod , 2013 , 76(6) : 1150.
- [35] HU D , GAO J , YANG X , et al. A comprehensive mini-review of Curcuma Radix: ethnopharmacology , phytochemistry , and pharmacology [J]. Nat Prod Commun , 2021 , 16 (5) : 1934578X2110206.
- [36] 胡丹. 温郁金的化学成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学 , 2007.
- [37] WU H H , ZHENG H H , XU Y T , et al. Two new sesquiterpenes from a kind of TCM pieces , Curcuma Radix [J]. Rec Nat Prod , 2014 , 8(4) : 334.
- [38] YIN G P , AN Y W , HU G , et al. Three new guaiane sesquiterpene lactones from rhizomes of *Curcuma wenyujin* [J]. J Asian Nat Prod Res , 2013 , 15(7) : 723.
- [39] ZHOU C X , ZHANG L S , CHEN F F , et al. Terpenoids from *Curcuma wenyujin* increased glucose consumption on HepG2 cells [J]. Fitoterapia , 2017 , 121(5) : 141.
- [40] CHEN Y , ZHU Z , CHEN J , et al. Terpenoids from Curcuma Rhizoma: their anticancer effects and clinical uses on combination and versus drug therapies [J]. Biomed Pharmacother , 2021 , 138 (4) : 111350.
- [41] INAYAMA S , GAO J F , HARIMAYA K , et al. The absolute configuration of curdione and the stereostructure of curcumalactone from *Curcuma wenyujin* [J]. Chem Pharm Bull , 1985 , 33(8) : 2179.
- [42] YAN L , FENG Z , HAO H , et al. Four new sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* and their inhibitory effects on nitric-oxide production [J]. Chem Biodivers , 2010 , 7(5) : 1245.
- [43] 陶正明 , 李颖玉 , 季萍 , 等. 温郁金地上部分的化学成分 [J]. 中国中药杂志 , 2007 , 32(24) : 2604.
- [44] 张金梅. 温郁金化学成分的研究 [D]. 大连: 大连理工大学 , 2006.
- [45] YOSHIKAWA M , MURAKAMI T , MORIKAWA T , et al. Absolute stereostructures of carabran-type sesquiterpenes , curcumenone , 4S-dihydrocurcumenone , and curcubranols A and B: vasorelaxant activity of zedoary sesquiterpenes [J]. Chem Pharm Bull , 1998 , 46(7) : 1186.
- [46] HUANG H F , ZHENG C J , MO Z R , et al. Antibacterial sesquiterpenoids from the petroleum ether extract of *Curcuma wenyujin* Dreg [J]. Chem Nat Compd , 2016 , 52(3) : 527.
- [47] HUANG L , LI A , LIAO G , et al. Curcumol triggers apoptosis of p53 mutant triple-negative human breast cancer MDA-MB 231 cells via activation of p73 and PUMA [J]. Oncol Lett , 2017 , 14 (1) : 1080.
- [48] DANG Y Y , LI X C , ZHANG Q W , et al. Preparative isolation and purification of six volatile compounds from essential oil of *Curcuma wenyujin* using high-performance centrifugal partition chromatography [J]. J Sep Sci , 2010 , 33(11) : 1658.
- [49] MA G H , CHEN K X , ZHANG L Q , et al. Advance in biological activities of natural guaiane-type sesquiterpenes [J]. Med Chem Res , 2019 , 28(9) : 1339.
- [50] DOSOKY N S , SETZER W N. Chemical composition and biological activities of essential oils of *Curcuma* species [J]. Nutrients , 2018 , 10(9) : 1196.
- [51] DONG J , SHAO W , YAN P , et al. Curcumlolide , a unique sesquiterpenoid with anti-inflammatory properties from *Curcuma wenyujin* [J]. Bioorg Med Chem Lett , 2015 , 25(2) : 198.
- [52] LI Y H , WU Y C , LI Y M , et al. Review of the traditional uses , phytochemistry , and pharmacology of *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling [J]. J Ethnopharmacol , 2021 , 269 (3) : 113689.
- [53] 胡润淮 , 邵青松. 温郁金化学成分研究进展 [J]. 时珍国医国药 , 2007 , 142(7) : 1773.
- [54] 刘俊宏 , 方慧 , 杨文通 , 等. 温郁金抗肿瘤有效成分及相关机制进展 [J]. 中华中医药学刊 , 2023 , 41(7) : 33.
- [55] 麻杰 , 陈娟 , 赵冰洁 , 等. 抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展 [J]. 中草药 , 2018 , 49(5) : 1184.
- [56] CAI S Z , XIONG Q W , ZHAO L N , et al. β -Elemene triggers ROS-dependent apoptosis in glioblastoma cells through suppressing STAT3 signaling pathway [J]. Pathol Oncol Res , 2021 , 27(5) : 594299.
- [57] YANG D , XU X , WANG X , et al. β -Elemene promotes the senescence of glioma cells through regulating YAP-CDK6 signaling [J]. Am J Cancer Res , 2021 , 11(2) : 370.
- [58] FENG H B , WANG J , JIANG H R , et al. β -Elemene selectively inhibits the proliferation of glioma stem-like cells through the

- downregulation of notch1 [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3): 830.
- [59] YAO Y Q, DING X, JIA Y C, et al. Anti-tumor effect of beta-elemene in glioblastoma cells depends on p38 MAPK activation [J]. *Cancer Lett*, 2008, 264(1): 127.
- [60] ZHU T, ZHAO Y, ZHANG J, et al. β -Elemene inhibits proliferation of human glioblastoma cells and causes cell-cycle G_0/G_1 arrest via mutually compensatory activation of MKK3 and MKK6 [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2): 419.
- [61] LI J, ZENG H, YOU Y, et al. Active targeting of orthotopic glioma using biomimetic liposomes co-loaded elemene and cabazitaxel modified by transferritin [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 289.
- [62] ZHONG Z F, TAN W, QIANG W W, et al. Furanodiene alters mitochondrial function in doxorubicin-resistant MCF-7 human breast cancer cells in an AMPK-dependent manner [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(5): 1626.
- [63] ZHONG Z F, TAN W, TIAN K, et al. Combined effects of furanodiene and doxorubicin on the migration and invasion of MDA-MB-231 breast cancer cells *in vitro* [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4): 2016.
- [64] DING X F, SHEN M, XU L Y, et al. 13,14-bis(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl) β -elemene, a novel β -elemene derivative, shows potent antitumor activities via inhibition of mTOR in human breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1554.
- [65] YANG L, WEI D D, CHEN Z, et al. Reversal of multidrug resistance in human breast cancer cells by *Curcuma wenyujin* and *Chrysanthemum indicum* [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8/9): 710.
- [66] DENG M, LIU B, SONG H, et al. β -Elemene inhibits the metastasis of multidrug-resistant gastric cancer cells through miR-1323/Cbl-b/EGFR pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 69(8): 153184.
- [67] 金海峰, 吕宾, 戴金锋, 等. 温郁金二萜类化合物 C 抗胃癌作用的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(2): 216.
- [68] 蔡利军, 宋淑萍, 吕宾, 等. 温郁金醇提物对人耐长春新碱胃癌细胞 SGC-7901 皮下移植瘤的逆转作用及对 P 糖蛋白表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(11): 1347.
- [69] LIU Y, JIANG Z Y, ZHOU Y L, et al. β -Elemene regulates endoplasmic reticulum stress to induce the apoptosis of NSCLC cells through PERK/IRE1 α /ATF6 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93(4): 490.
- [70] SONG G, LU H, CHEN F, et al. Tetrahydrocurcumin-induced autophagy via suppression of PI3K/Akt/mTOR in non-small cell lung carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5964.
- [71] MA E, WANG X, LI Y, et al. Induction of apoptosis by furanodiene in HL60 leukemia cells through activation of TNFR1 signaling pathway [J]. *Cancer Lett*, 2008, 271(1): 158.
- [72] YING J, YANG W, XIE C Y, et al. Induction of caspase-3-dependent apoptosis in human leukemia HL-60 cells by δ -elemene [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2011, 131(9): 1383.
- [73] ZHANG P, HUANG W, SONG Z, et al. Cytotoxic diterpenes from the radix of *Curcuma wenyujin* [J]. *Phytochem Lett*, 2008, 1(2): 103.
- [74] XIAO Y, YANG F Q, LI S P, et al. Furanodiene induces G_2/M cell cycle arrest and apoptosis through MAPK signaling and mitochondria-caspase pathway in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(7): 1044.
- [75] WU J, TANG X, SHI Y, et al. Crosstalk of lncRNA HOTAIR and SP1-mediated repression of PDK1 contributes to β -elemene-inhibited proliferation of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283(5): 114456.
- [76] ZUO H X, JIN Y, WANG Z, et al. Curcuminol inhibits the expression of programmed cell death-ligand 1 through crosstalk between hypoxia-inducible factor-1 α and STAT3 (T705) signaling pathways in hepatic cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257(3): 112835.
- [77] 裴关关, 蔡渊, 方亮莲, 等. 温郁金乙酸乙酯提取物的抗炎镇痛作用[J]. *温州医科大学学报*, 2014, 44(9): 660.
- [78] ZHOU J, QU F, ZHANG H J, et al. Comparison of anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of *Curcuma wenyujin* Y.H. Chen et C. Ling and *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2010, 7(4): 339.
- [79] OH S W, CHA J Y, JUNG J E, et al. Curcumin attenuates allergic airway inflammation and hyper-responsiveness in mice through NF- κ B inhibition [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(3): 414.
- [80] HU X. β -Elemene inhibits 7,12-dimethylbenz(a)anthracene/12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced skin tumorigenesis through suppression of NF- κ B-associated signaling events in the mouse skin model [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(10): e22550.
- [81] CHANDRASEKARAN C V, SUNDARAJAN K, EDWIN J R, et al. Immune-stimulatory and anti-inflammatory activities of *Curcuma longa* extract and its polysaccharide fraction [J]. *Pharmacognosy Res*, 2013, 5(2): 71.
- [82] HUANG X, LV B, ZHANG S, et al. Effects of Radix Curcuma-derived diterpenoid C on *Helicobacter pylori*-induced inflammation and nuclear factor kappa B signal pathways [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(31): 5085.
- [83] CAI Y, LI W, TU H, et al. Curcuminolide reduces diabetic retinal vascular leukostasis and leakage partly via inhibition of the p38 MAPK/NF- κ B signaling [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(8): 1835.
- [84] 姜依依, 向铮, 陈瑞峰, 等. 温莪术不同溶剂提取物体外抗氧化活性评价[J]. *食品科学*, 2012, 33(3): 39.
- [85] 蔡吉祥, 黄利月, 严其伟, 等. 蓬莪术油微波提取工艺优化及抗氧化活性研究[J]. *中国食品添加剂*, 2022, 33(4): 136.
- [86] LEE H Y, KIM S W, LEE G H, et al. Curcumin and *Curcuma longa* L. extract ameliorate lipid accumulation through the

- regulation of the endoplasmic reticulum redox and ER stress [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6513.
- [87] PYUN C W, KIM J H, HAN K H, et al. *In vivo* protective effects of dietary curcumin and capsaicin against alcohol-induced oxidative stress [J]. Biofactors, 2014, 40(5): 494.
- [88] REDDY A C, LOKESH B R. Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver [J]. Food Chem Toxicol, 1994, 32(3): 279.
- [89] ZHAO J, ZHANG J S, YANG B, et al. Free radical scavenging activity and characterization of sesquiterpenoids in four species of *Curcuma* using a TLC bioautography assay and GC-MS analysis [J]. Molecules, 2010, 15(11): 7547.
- [90] DI H, SYAH Y M, JU L D, et al. Antibacterial activity of germacrane type sesquiterpenes from *Curcuma heyneana* rhizomes [J]. Indones J Chem, 2014, 14(1): 32.
- [91] ZHANG L, YANG Z, CHEN D, et al. Variation on composition and bioactivity of essential oils of four common curcuma herbs [J]. Chem Biodiversity, 2017, 14(11): 1.
- [92] ZHU J, LOWER-NEDZA A D, HONG M, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of three essential oils from *Curcuma wenyujin* [J]. Nat Prod Commun, 2013, 8(4): 523.
- [93] SONG S, YAO W, CUI X, et al. Spectrum-effect relationship analysis by binary chromatographic fingerprint to identify components responsible for the antibacterial activity of the essential oil from *Curcuma wenyujin* [J]. Int J Food Prop, 2018, 21(2): 546.
- [94] PRASAD S, TYAGI A K. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS [J]. Food Funct, 2015, 6(11): 3412.
- [95] 秦宇雯, 赵祺, 赵宇烁, 等. 温郁金抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的机制探索 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 1977.
- [96] 吴东雪, 候宁, 李晶, 等. 基于药性组合的姜黄、郁金、莪术的性效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(2): 229.
- [97] 王秀, 夏泉, 许杜娟, 等. 莪术中莪术二酮抗凝血和抗血栓作用的实验研究 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 550.
- [98] 蒋浩, 宋军, 郝良春, 等. 不同基源郁金的比较药理研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4491.
- [99] 唐泽耀, 宗成国, 林原. 莪术醇的活血化痰活性实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2003, 1(5): 15.
- [100] ZOU J, ZHANG S, LI P, et al. Supplementation with curcumin inhibits intestinal cholesterol absorption and prevents atherosclerosis in high-fat diet-fed apolipoprotein E knockout mice [J]. Nutr Res Rev, 2018, 56(3): 32.
- [101] TONG H, YU M, FEI C, et al. Bioactive constituents and the molecular mechanism of *Curcuma* Rhizoma in the treatment of primary dysmenorrhea based on network pharmacology and molecular docking [J]. Phytomedicine, 2021, 86(7): 153558.
- [102] 霍伟敏, 段文丽, 柳军, 等. β -榄香烯抗凝血溶血栓活性研究 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(8): 30.
- [103] LIN W, TU H, ZHU Y, et al. Curcumolide, a unique sesquiterpenoid from *Curcuma wenyujin* displays anti-angiogenic activity and attenuates ischemia-induced retinal neovascularization [J]. Phytomedicine, 2019, 64(4): 152923.
- [104] 俞彩珍, 王德敏, 李宗梅. 中药温郁金对病毒性肝炎治疗作用的研究 [J]. 黑龙江中医药, 1992, 1(5): 44.
- [105] SHI B, SHI J, QIN H. Effect of medicated serum of *Curcuma* Radix extract on mRNA expression of TIMP-1, MMPs-13 and α -collagen of HSC-T6 cell [J]. Saudi Pharm J, 2017, 25(4): 509.
- [106] SHI B, LI X, SHI J, Effect of medicated serum of *Curcuma* Radix extract on TGF- β 1 secretion and receptor T β -RI, T β -RII mRNA expression in HSC-T6 cells [J]. Acta Medica Mediterr, 2018, 34(9): 113.
- [107] XIE H, SU D, ZHANG J, et al. Raw and vinegar processed *Curcuma wenyujin* regulates hepatic fibrosis via blocking TGF- β /Smad signaling pathways and up-regulation of MMP-2/TIMP-1 ratio [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 246(6): 111768.
- [108] 兰凤英. 郁金抗四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的作用及其机制的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2007.
- [109] WU P, HUANG R, XIONG Y L, et al. Protective effects of curcumin against liver fibrosis through modulating DNA methylation [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(4): 255.
- [110] MORIKAWA T, MATSUDA H, NINOMIYA K, et al. Medicinal foodstuffs. XXIX. Potent protective effects of sesquiterpenes and curcumin from *Zedoariae* Rhizoma on liver injury induced by D-galactosamine/lipopolysaccharide or tumor necrosis factor- α [J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(5): 627.
- [111] 齐越, 秦文艳, 康凯, 等. 温郁金挥发油通过 PI3K/Akt 信号途径对阿尔茨海默模型小鼠 tau 蛋白磷酸化表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(1): 45.
- [112] 王雅彬, 康凯, 齐越, 等. 温郁金提取物对 A β ₂₅₋₃₅ 所致阿尔兹海默病小鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2905.
- [113] RAMAHOIMIHASO T, BOUAZZAOUI F, KALADJIAN A. Curcumin in depression: potential mechanisms of action and current evidence: a narrative review [J]. Front Psychiatry, 2020, 11(2): 572533.
- [114] 温远珍. 基于标准汤剂指纹图谱评价的肝脂消颗粒剂药理学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [115] 谢恬, 李铨璐, 王淑玲, 等. 榄香烯脂质体靶向抗癌天然药物临床研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(1): 105.
- [116] 王淑玲, 谢恬, 李铨璐, 等. 分子配伍理论科学内涵及在现代中药研发中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 338.
- [117] 王体凌. 分析加味菖蒲郁金汤治疗睡眠障碍的临床效果 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(4): 609.
- [118] 王淑萍, 陈福忠. 菖蒲郁金汤治疗抑郁症 [J]. 中国民间疗法, 2012, 20(10): 45.
- [119] 李华. 菖蒲郁金汤加减辅治小儿多发性抽动症疗效分析 [J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(2): 244.

- [120] 冯刚, 葛蒲郁金汤辅助治疗重症病毒性脑炎对神经功能、S100B、NSE 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1744.
- [121] 顾薇, 毛春芹, 张季, 等. 加工炮制过程对温莪术活血化瘀功效的影响[J]. 中成药, 2018, 40(7): 1576.
- [122] 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版) [J]. 中国医药, 2020, 15(6): 801.
- [123] 林琳, 陈远彬, 谈馨媛, 等. 广东省新型冠状病毒肺炎中医药治疗方案(试行第二版) [J]. 中医杂志, 2020, 61(14): 1197.
- [124] 夏振岱. 《中国植物志》: 全世界最大的一部植物志[J]. 中国科学院院刊, 1992, 1(1): 83.
- [125] 刘雨恒, 湛容, 谢恬. 抗癌药物榄香烯的生物合成及关键酶吉马烯 A 合酶的优化[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(10): 1322.
- [126] 李华露, 贾昌平, 闵春艳, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 的不同基原郁金中化学成分分析[J]. 中药材, 2022, 45(11): 2648.
- [127] 张宽永. 不同基源郁金药材快速鉴别及质量研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.
- [128] 来银芳, 赵永钦, 杜伟峰, 等. 不同产区温郁金须根中 4 种挥发油成分的比较[J]. 华西药理学杂志, 2021, 36(4): 423.
- [129] 王梦, 于梦婷, 彭梅梅, 等. 基于 UPLC 特征图谱、多成分含量测定结合化学计量学的不同基原郁金质量评价研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 2964.
- [130] 刘睿, 高丹丹, 崔涛, 等. 郁金及其近缘药材的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2019, 50(2): 273.
- [131] 袁玮, 李言言, 张金华, 等. HPLC 测定不同产地温郁金中吉马酮和莪术二酮的含量[J]. 生物产业技术, 2018, 63(1): 107.
- [132] 甄权. 药性论[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2006.
- [133] 苏敬. 新修本草[M]. 上海: 上海古籍出版社, 1985.
- [134] 朱彦修. 本草衍义补遗[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [135] 汪昂. 本草备要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [136] 杨时泰. 本草述钩元[M]. 上海: 上海科技卫生出版社, 1958.
- [137] 张山雷. 本草正义[M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2006.
- [138] 黄伟. 温郁金活性成分的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [139] 吕佳桦, 朱婵, 唐宗湘. 中药药性中“苦味”形成机制及生物学意义[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2022, 40(5): 324.
- [140] 张森, 霍海如, 王朋倩, 等. 辛味药性理论溯源与现代研究评述[J]. 中草药, 2018, 49(3): 505.
- [141] 刘洋, 王佳慧, 彭岳, 等. 莪术醇对小鼠肝窦内皮细胞结构的影响及其对肝内血管新生的抑制作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(5): 1124.
- [142] 陈志敏, 权亮, 周海婷, 等. 郁金炮制沿革及质量评价方法研究现状[J]. 中草药, 2018, 49(16): 3969.
- [143] 袁玮, 秦宇雯, 陆兔林, 等. 温郁金、温莪术、片姜黄饮片的炮制工艺沿革及现代研究[J]. 中草药, 2018, 49(5): 1192.
- [144] 石典花, 孙立立, 张军, 等. 不同炮制因素对温郁金中姜黄素和吉马酮含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 112.
- [145] 郝敏, 陆兔林, 毛春芹, 等. 3 种温郁金根茎炮制品的 UPLC 指纹图谱与多成分含量测定研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2288.
- [146] 马银宇, 卢金清, 彭博. HS-SPME-GC-MS 分析温郁金不同炮制品的挥发性成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 136.
- [147] 王聪, 谢磊, 董雪瑞, 等. 应用超临界流体萃取分离-气相色谱-质谱分析法建立中药温郁金的指纹图谱及其系统聚类分析[J]. 理化检验(化学分册), 2020, 56(4): 389.
- [148] 陆树萍, 翁金月, 陈茜茜, 等. 不同产地郁金茎叶挥发油化学成分及指纹图谱对比研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1340.
- [149] 吴杭莎, 吕悦, 韦飞扬, 等. GC-MS 法分析温郁金主根茎与侧根茎中的挥发油[J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(6): 644.
- [150] 张宽永, 沈焱, 张璐, 等. 基于 UPLC-Triple-TOF-MS 和网络药理学快速建立郁金潜在中药质量标志物成分库[J]. 中草药, 2022, 53(9): 2612.
- [151] 赵金凯, 应泽茜, 杨柳, 等. 基于聚类分析的温郁金一株三药 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 187.
- [152] 苏本正, 石典花, 张军, 等. 基于共有药效的四种基源郁金质控标准提升研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(2): 272.
- [153] 王艺涵, 金艳, 张卫, 等. 经典名方中莪术、郁金、姜黄、片姜黄的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1214.
- [154] 郑勃勋. 瑞安市温郁金产业发展存在的问题及对策[J]. 现代农业科技, 2019, 752(18): 68.

[责任编辑 张宁宁]