

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230811

综 述

积雪草化学成分和药理作用研究进展 及其质量标志物预测分析

林琛¹, 王斌^{2,3}, 刘巨钊¹, 崔琦¹✉

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;
3. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

【摘要】 积雪草为伞形科植物积雪草的干燥全草, 应用历史悠久、药理作用广泛。本文通过查询相关文献对积雪草的化学成分、药理作用进行综述分析, 并结合中药 Q-Marker 概念, 从传统药性、传统药效、化学成分可测性、不同复方配伍中表达组分等角度对积雪草 Q-Marker 进行预测, 发现积雪草具有促进创伤愈合及抑制瘢痕增生、抗阿尔茨海默病、改善肾脏损伤及关节炎等活性, 主要含有三萜皂苷类、黄酮类、挥发油类及多烯炔烃类等成分, 主要活性物质为三萜皂苷类成分, 建议将积雪草苷、积雪草酸、羟基积雪草苷、羟基积雪草酸和积雪草苷 B 等三萜皂苷类, 芦丁、槲皮素、山柰酚、黄芩素、木犀草素等黄酮类化合物及挥发油类成分作为积雪草 Q-Marker 的主要选择, 有利于完善积雪草质量评价标准并建立科学全面的专属质量控制体系, 为积雪草临床用药及其资源的开发利用提供理论依据。

【关键词】 积雪草; 化学成分; 积雪草苷; 药理活性; 质量标志物

【引用格式】

林琛, 王斌, 刘巨钊, 等. 积雪草化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中医药信息, 2023, 40(8): 70-77.

LIN C, WANG B, LIU J Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Centella asiatica* and prediction and analysis of its quality marker[J]. Information on TCM, 2023, 40(8): 70-77.

积雪草(*Centella asiatica* L. Urb.) 又名马蹄草、铜钱草、老鸦碗, 为伞形科多年生草本植物, 喜生于阴湿的草地或水沟边, 分布于中国陕西、江苏、安徽、浙江等省, 且在印度、斯里兰卡、马来西亚、印度尼西亚也有分布。积雪草性寒, 味苦、辛, 归肝、脾、肾经, 具有清热利湿、解毒消肿的功效, 主要用于治疗湿热黄疸、中暑腹泻、石淋血淋、痈肿疮毒、跌扑损伤等^[1]。目前针对积雪草的化学成分、药理作用等方面研究取得很大进展, 发现积雪草含有三萜皂苷类、黄酮类、挥发油类等多种化学成分, 对皮肤病、神经系统、消化系统、呼吸系统等方面疾病具有较好药效。但目前仅将积雪草苷和羟基

积雪草苷的总量作为积雪草质量评价指标, 无法全面反映积雪草的有效物质与药材质量的关联性, 具有一定局限性。刘昌孝院士提出的中药质量标志物(quality marker, Q-Marker)概念, 既能体现该关联性, 又能显示中药化学成分的专属性、差异性特征^[2]。因此本文将对积雪草的化学成分、药理作用进行综述, 预测分析其 Q-Marker, 促进积雪草药用价值、临床应用的发掘利用, 为积雪草质量控制及其标准化体系的建立提供科学依据。

1 化学成分

积雪草的化学成分丰富, 主要包括三萜皂苷类、

基金项目: 国家自然科学基金项目(82204552, 82274280); 中国博士后科学基金项目(2021M692893, 2021M702927); 浙江省自然科学基金项目(LQ22H280007); 浙江省中医药科技计划项目(2023ZR087, 2023ZR079); 浙江中医药大学科研项目(2022JKZKTS10); 浙江省大学生新苗人才计划项目(2022R410A026); 2022年大学生创新创业训练计划项目(S202210344093)

第一作者简介: 林琛(2002-), 女, 浙江中医药大学学生, 主要研究方向: 中药学。

✉**通信作者简介:** 崔琦(1990-), 女, 助理研究员, 主要研究方向: 中药学。

黄酮类、挥发油类和多炔烯烃类,目前国内外研究者对积雪草的三萜皂苷类成分及其药理活性进行了深入而广泛的研究,其次为挥发油类,而对多炔烯烃类、黄酮类和其他化学成分及其生物活性的相关报道较少。

1.1 三萜皂苷类

三萜皂苷是由三萜皂苷元和一个或多个糖基和/或其他化学基团缩合而成的一系列结构多样的天然化合物。根据皂苷元的结构,积雪草三萜皂苷类成分大多为五环三萜皂苷,其中五环三萜皂苷常见结构类型为

齐墩果烷型、乌苏烷型、羽扇豆烷型等,而积雪草三萜皂苷结构类型主要为前两种。三萜皂苷类是积雪草的主要活性成分,其中积雪草苷和羟基积雪草苷为2020版《中华人民共和国药典》中衡量积雪草质量的标志物,且要求其总量不少于0.7%^[1]。有学者对29批不同产地的积雪草的质量进行综合评价,发现积雪草苷含量为0.383%~1.019%,羟基积雪草苷含量为0.541%~1.915%,且其中江西省吉安市峡江县产积雪草质量较佳^[3]。积雪草中三萜皂苷类化合物信息见表1,各化合物结构式见图1。

表1 积雪草中三萜皂苷类成分

编号	类别	名称	化学式	文献	编号	类别	名称	化学式	文献
1	乌苏	积雪草酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[4]	25		Centelloside G	C ₄₈ H ₇₆ O ₂₀	[7]
2	烷型	积雪草苷	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[4-7]	26		2α,3β,23-trihydroxyurs-20-en-28-oic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[15]
3		羟基积雪草苷	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₀	[4-8]	27		Isomadecassoside	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₀	[6]
4		波热模苷	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[9]	28		Asiaticoside I	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₀	[14]
5		波热米苷	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[9]	29		11-oxo-madecassoside	C ₄₈ H ₇₆ O ₂₁	[7]
6		Isiothankuniside	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	[4-5]	30		11(β)-methoxy madecassoside	C ₄₉ H ₈₀ O ₂₁	[7]
7		Isiothankunic acid	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₆	[5,10-11]	31	齐墩果	Terminolic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	[17]
8		羟基积雪草酸	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[5]	32	烷型	积雪草皂苷D	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[5]
9		波热米酸	C ₅₄ H ₈₈ O ₂₅	[8]	33		积雪草皂苷H	C ₅₄ H ₈₈ O ₂₅	[8]
10		积雪草皂苷B	C ₃₁ H ₅₀ O ₅	[5]	34		Scheffoleoside A	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[5,7-8,11]
11		Madasiatic acid	C ₅₀ H ₈₀ O ₁₉	[4]	35		积雪草苷B	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₀	[5-8]
12		Asiaticoside C	C ₄₉ H ₈₀ O ₁₈	[12]	36		23-O-acetylasiatricoside B	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₁	[4]
13		Asiaticoside D	C ₄₂ H ₇₀ O ₁₅	[11-12]	37		Centelloside D	C ₄₃ H ₇₂ O ₁₆	[10-11]
14		Asiaticoside E	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	[4,11]			(2α,3β,6β)-2,3,6-trihydroxyolean-12-en-28-oic acid 28-[O-α-1-rhamnopyranosyl-(1→4)-O-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranosyl] ester	C ₄₉ H ₇₈ O ₁₉	[11]
15		Asiaticoside F	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₁	[4]	38		积雪草皂苷A	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[5,7-8]
16		23-O-acetylmadecassoside	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₀	[8]	40		积雪草皂苷E	C ₄₈ H ₇₆ O ₂₀	[10]
17		积雪草皂苷F	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[11]	41		积雪草皂苷I	C ₄₈ H ₇₆ O ₁₉	[10]
18		Scheffursoside F	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₀	[13]	42		3β,6β,23-trihydroxyolean-12-en-28-oic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[5]
19		Asiaticoside G	C ₅₄ H ₈₈ O ₂₄	[14]	43		Centelloside F	C ₄₈ H ₇₆ O ₂₀	[7]
20		Asiaticoside H	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[10]	44		11-oxo-asiatricoside B	C ₄₈ H ₇₆ O ₂₁	[7]
21		积雪草皂苷J	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	[7,10-11,15]	45		11(β)-methoxy asiaticoside B	C ₄₉ H ₈₀ O ₂₁	[7]
22		Isoasiaticoside	C ₄₈ H ₇₆ O ₁₉	[7,11]	46	达玛	Centelloside A	C ₄₇ H ₇₈ O ₁₆	[18]
23		Centelloside E	C ₄₈ H ₇₆ O ₁₉	[12]	47	烷型	Centelloside B	C ₄₇ H ₇₈ O ₁₆	[18]
24		Scheffursoside B	C ₃₀ H ₅₀ O ₆	[16]					
		2α,3β,20,23-tetrahydroxyurs-28-oic acid							

1.2 黄酮类

李娇珍等^[19]从积雪草中检测出了12种黄酮类化合物,并对其在积雪草根、茎和叶三个部位的相对含量进行比较。结果表明,山柰酚、牡荆素和木犀草素在积雪草叶片中的相对含量极显著高于根部和茎部,其中以山柰酚的相对含量最高,牡荆素次之。积雪草中黄酮类化学结构见图2,化合物见表2。

1.3 挥发油类

目前从积雪草中分离鉴定出较多挥发油类成分,主要为萜类,其可细分为单萜、倍半萜及其含氧衍生物等。

秦路平等^[22]运用GC-MS从积雪草中分离鉴定出45个挥发油成分,其中含量较高的成分有石竹烯(19.35%, caryophyllene)、法呢醇(17.66%, farnesol)、3-二十烷炔(8.06%, 3-eicosyne)、榄香烯(4.41%, β-elemene)、长叶烯(4.20%, longifolene)等,并证实了积雪草挥发油的抗抑郁作用。梁金月等^[23]从积雪草挥发油中鉴定出52个化合物,其中主要成分有五十四烷(18.18%, tetrapentacontane)、棕榈酸乙酯(6.28%, ethyl palmitate)、棕榈酸甲酯(4.29%, methyl palmitate)、二十四烷(4.15%, tetracosane)、油酸甲酯(2.67%, methyl oleate)等。

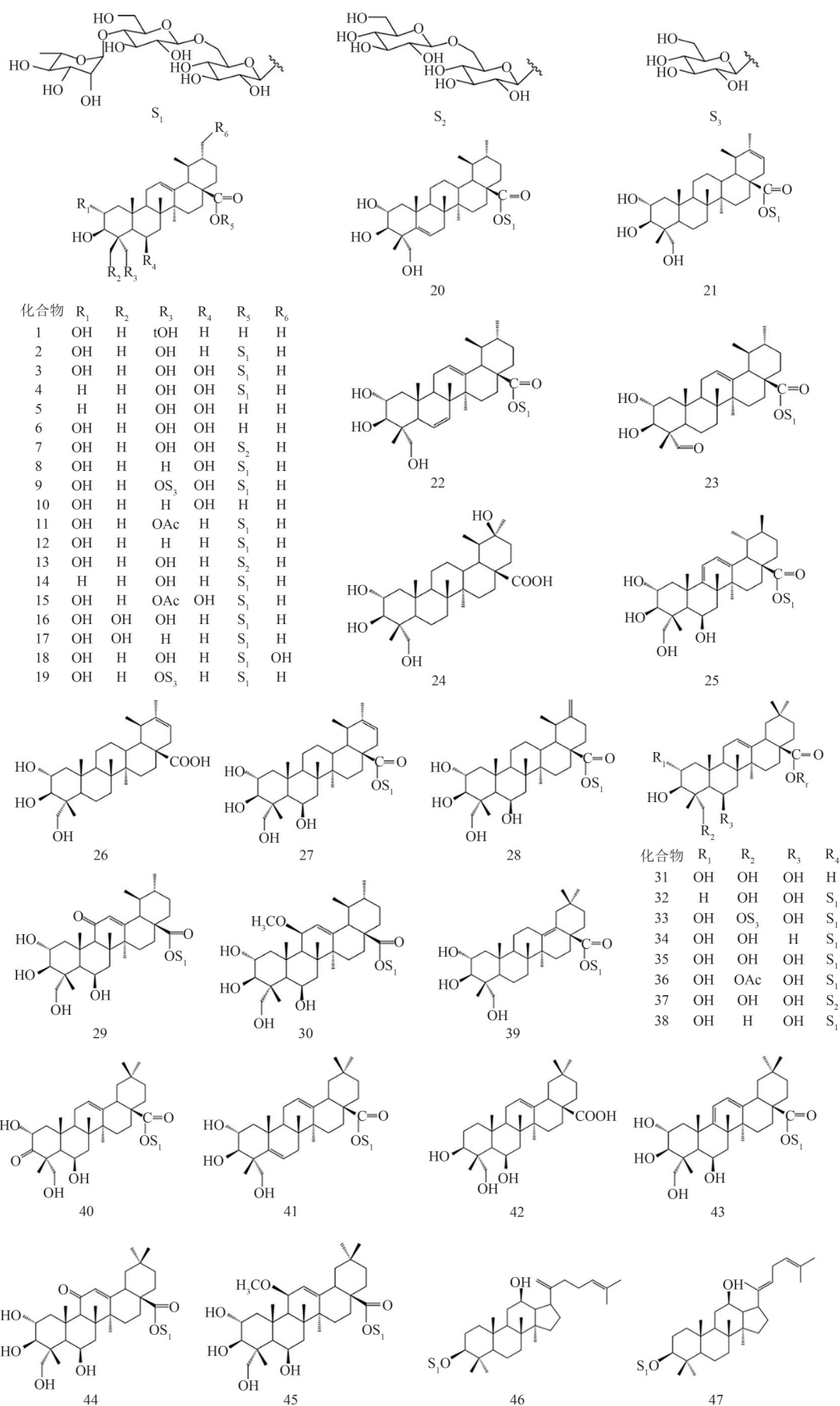


图1 积雪草中三萜皂苷类化合物结构

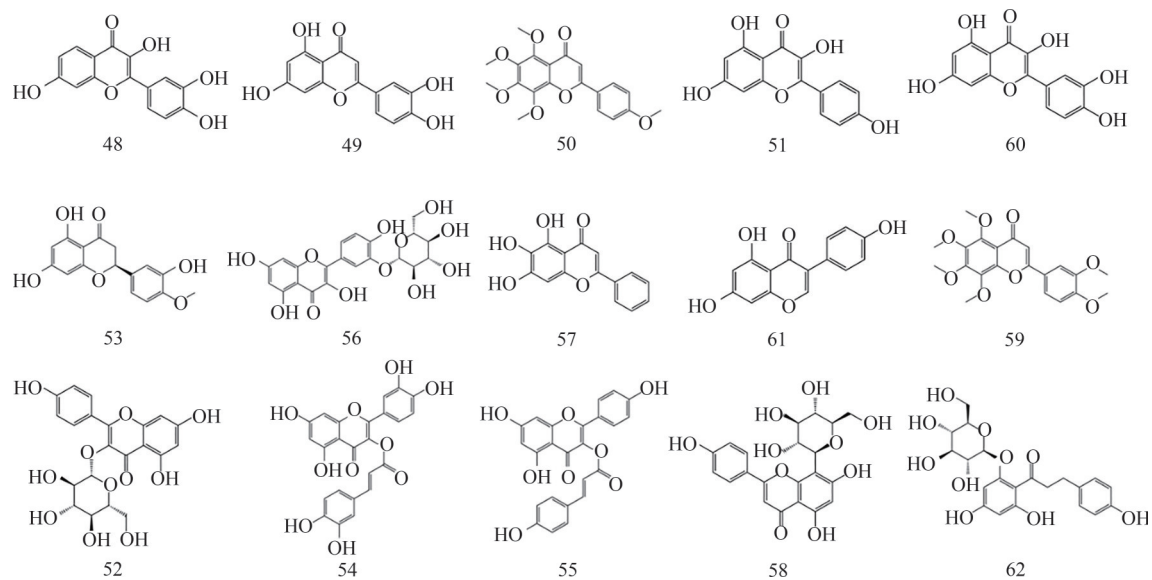


图2 积雪草中黄酮类化合物结构

表2 积雪草中黄酮类成分

编号	类别	名称	化学式	文献
48	黄酮	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_6$	[19]
49		黄芩素	$C_{15}H_{10}O_5$	[19]
50		漆黄素	$C_{15}H_{10}O_6$	[19]
51		牡荆素	$C_{21}H_{20}O_{10}$	[19]
52		橘皮素	$C_{20}H_{20}O_7$	[19]
53		川陈皮素	$C_{21}H_{22}O_8$	[19]
54		Castillicetin	$C_{24}H_{16}O_{10}$	[20]
55		Castilliferol	$C_{24}H_{16}O_{10}$	[20]
56	黄酮醇	山柰酚	$C_{15}H_{10}O_6$	[19]
57		槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	[19]
58		槲皮素-3-葡萄糖苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	[19]
59		黄芪苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	[19, 21]
60	异黄酮	染料木素	$C_{15}H_{10}O_5$	[19]
61	二氢黄酮	橙皮素	$C_{16}H_{14}O_6$	[19]
62	二氢查尔酮	根皮苷	$C_{21}H_{24}O_{10}$	[19]

1.4 多炔烯烃类

积雪草中还含有一些多炔烯烃类成分,但对该成分的研究报道较少,其药理活性的相关文献也相对空白。SCHULTE 等^[24]对其中 5 个积雪草中分离得到的多炔烯烃类化合物进行了结构鉴定,分别是 $C_{16}H_{21}O_2$ 、 $C_{19}H_{27}O_4$ 、 $C_{19}H_{27}O_4$ 、 $C_{17}H_{21}O_3$ 和 $C_{15}H_{20}O_2$ 。SIDDIQUI 等^[25]对积雪草地上部分进行分离提取,得到 centellin, asiaticin 及 centellicin 三个新化合物,其结构已通过光谱分析得以确定。GOVINDAN 等^[26]从积雪草甲醇提取物中分离出 cadiyenol。又有研究者^[9]从积雪草中分离出两个新的多炔烯烃类化合物 $C_{19}H_{28}O_3$ 和 $C_{17}H_{24}O_3$ 。

1.5 其他化学成分

除以上化合物外,积雪草中还含有 β -谷甾醇(β -sitosterol)、胡萝卜苷(daucosterol)、菜油甾醇

(campesterol)、卡司他酮(castasterone)、豆甾-4-烯-3-酮(sitostenone)等甾体类化合物,绿原酸(chlorogenic acid)等苯丙素类化合物,香草酸(vanillic acid)等芳香酸类化合物以及 Mn、Fe、Cu、Zn、Sr、Co 及 Cr 等人体必需的微量元素^[21, 23, 27]。此外积雪草中还含有多糖和少量的维生素、木脂素、香豆素等物质。

2 药理作用

现代研究证明,积雪草具有促进创伤愈合及抑制瘢痕增生,抗阿尔茨海默病,对肾、肺损伤及关节炎的改善作用等药理作用,特别是在治疗炎症、皮肤病等方面疗效较好。积雪草不仅药用价值高,还可作为野生蔬菜食用,《本草图经》中曾提及“彼人常充生菜食之”。

2.1 促进创伤愈合及抑制瘢痕增生

研究显示,积雪草三萜类成分具有促进创面愈合的功效,羟基积雪草酸作为积雪草中治疗烧烫伤的主要活性成分之一,其作用机制可能与抑制脂质过氧化、促进胶原合成和抑制凋亡有关^[28];而积雪草苷可通过提高细胞周期蛋白 B I (cyclinB I)、增殖细胞核抗原 PCNA 的表达促进创面的愈合以及抑制 NF- κ B 主要亚基 p65 蛋白的核转运来抑制炎症反应的过度表达^[29]。欧阳丹薇等^[30]通过探究积雪草总苷中抑制瘢痕增生的药效物质基础,发现羟基积雪草酸、积雪草酸、羟基积雪草苷和 centellasaponin B 均可抑制瘢痕成纤维细胞的增殖且作用强于积雪草总苷。此外积雪草及其活性成分的提取物制备的水凝胶愈合效果好、无明显皮肤毒性^[31]。

2.2 抗阿尔茨海默病

积雪草具有神经保护作用,可缓解多种神经退行性疾病,其中研究较为广泛的是抗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)。FUJIMORI 等^[32]研究认为

积雪草中多种化合物如羟基积雪草酸、积雪草苷、芦丁、山柰酚和槲皮素及其成分 araliadiol 具有抗氧化应激和内质网应激的神经保护作用,可预防认知功能障碍。目前对于积雪草抗AD的机制研究大多集中于其三萜类成分,积雪草苷可能通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路以减轻 $A\beta_{1-42}$ 诱导的细胞凋亡从而改善AD症状^[33];积雪草酸可能通过激活Akt/GSK3 β 通路减弱认知障碍、胆碱能缺陷等AD的病理特征,起到神经保护作用^[34]。

2.3 对肾、肺损伤及关节炎的改善

积雪草对肾脏疾病,尤其是慢性肾病具有较好的改善作用。积雪草苷可激活SIRT1/FOXO3/PINK1/Parkin信号通路,改善大鼠线粒体自噬情况,或激活Nrf2/HO-1信号通路,调节下游抗氧化酶超氧化物歧化酶来对抗细胞氧化应激损伤,以发挥对肾缺血再灌注损伤的保护作用^[35-36]。积雪草在早期糖尿病肾病防治中通过增加抗氧化酶或调节TGF- β 1/Smad信号通路来改善肾组织损伤^[37-38]。

积雪草在改善肺功能方面亦取得较好疗效,该功效与其抗肺纤维化及抗炎等作用密切相关。积雪草苷可以通过调节NLRP3/IL-1 β /IL-18/TGF- β 1信号通路减轻肺部炎性细胞浸润和肺泡结构的损伤,从而改善矽肺纤维化^[39]。而羟基积雪草苷对LPS诱导的急性肺损伤具有保护作用,其机制可能与通过抑制TLR4/NF- κ B通路的激活降低肺泡上皮通透性和炎症反应有关^[40]。

积雪草因其抗炎、免疫调节等活性在关节炎治疗中发挥着重要作用。研究证明羟基积雪草苷在体外可通过调节NF- κ B信号抑制软骨细胞相关性炎症,在体内可减轻软骨退变,具有治疗骨关节炎的潜力^[41]。而积雪草酸可以调节p53相关通路诱导类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡,并通过Nrf2/HO-1对NF- κ B的调控抑制RA-FLS增殖迁移,从而起到抗类风湿性关节炎的作用^[42]。

2.4 抗肿瘤

积雪草具有广泛的抗肿瘤作用,可以抑制肝癌、乳腺癌、肾癌等肿瘤的生长。刘晨旭等^[43]研究发现,积雪草苷能够促进乳腺癌MCF-7细胞凋亡,可能抑制乳腺癌血管新生。积雪草苷对人肝癌细胞株QGY-7703和Bel-7402的增殖有明显的抑制作用,且显著拮抗P-gp介导的肝癌细胞多药耐药^[44]。

积雪草酸能通过PI3K/Akt/mTOR/p70S6K通路来调节Pdcd4的表达从而抑制结肠癌SW480/HCT116细胞的增殖活性和迁移能力^[45]。井玥^[46]研究表明积雪草酸的衍生物AA-PMc能有效抑制胃癌细胞增殖、诱导凋亡、迁移和侵袭,且对正常细胞几乎无毒性,在胃癌的预防和治疗中有很大潜力。积雪草酸通过抑制p-

ERK/p-p38MAPK轴,抑制肾癌细胞的转移,可作为一种潜在的抗肾癌转移剂^[47]。

2.5 抗抑郁、抗焦虑

研究证明积雪草标准提取物ECa233的抗焦虑活性可能是通过AMPA受体激活兴奋性突触传入GABA能ITC而导致杏仁中央核神经元抑制而实现的^[48]。WANG等^[49]采用蔗糖偏好测试,强制游泳测试和尾部悬挂测试等对慢性不可预测轻度应激小鼠进行行为测试,积雪草苷可能通过激活cAMP/PKA信号通路在抗抑郁活性中发挥重要作用;此外积雪草苷还可以激活该信号通路以抑制NF- κ B和NLRP3相关炎症,具有一定抗炎活性。

3 Q-Marker预测分析

积雪草化学成分丰富,分布区域广泛,且90%的供应来源于野生植物^[50],受生态环境、加工方法等多种因素影响,其化学成分种类及含量有所不同,导致药材质量也存在差异。因此笔者通过文献查询与分析,对积雪草的Q-Marker进行预测分析,对进一步建立科学完备的积雪草质量控制体系十分重要。由于积雪草属全球约20种,而我国仅产积雪草1种,且目前对该属的研究主要集中于积雪草,故不从植物亲缘学角度对积雪草Q-Marker进行预测分析。

3.1 基于传统药性的Q-Marker预测分析

中药药性理论是中医药理论的重要组成部分,集中概括了中药的作用规律及特征,与中药药效密切相关,可作为预测Q-Marker的依据之一。苦味药“能泻、能燥、能坚”,具有“泄火、降气、燥湿和坚阴”等作用,其主要成分可大致分为生物碱、苷类和苦味质三大类^[51];辛味药“能行能散”,具有发汗、散寒、化痰、行气等功效,以挥发油、苷类、生物碱等为主要有效成分^[52]。积雪草性寒,味苦、辛,根据其主要化学成分,应将三萜皂苷类及挥发油类成分作为Q-Marker的参考。积雪草归肝经,研究证明归肝经中药有抗炎、抗菌、解热镇痛等药理作用多以黄酮类、有机酸类及萜类成分为主^[53]。因此可将积雪草中三萜皂苷类、挥发油类及黄酮类成分作为传统药性的主要物质基础及Q-Marker的参考依据。

3.2 基于传统药效的Q-Marker预测分析

积雪草最早见于《神农本草经》,其中记载“积雪草味苦寒。主大热,恶创痈疽,浸淫,赤缥,皮肤赤,身热”;《本草衍义》云:“捣烂,贴一切热毒痈疽等”;《闽东本草》记载积雪草“治暑热痧气,腹痛腹胀”;2020版《中华人民共和国药典》记载积雪草具有清热利湿、解毒消肿的功效,主治湿热黄疸、中暑腹泻、石淋血淋、痈肿疮毒及跌扑损伤等症^[1];可见积雪草多用于治疗火热湿毒所致疾病,主治发热、疮痈肿毒、腹胀腹痛

等。现代研究证明积雪草三萜类化合物具有抗炎,促进伤口愈合,减少皮肤炎症性疾病,改善肝脏、结肠及胃相关的消化系统疾病等药理作用,其中主要有效成分是积雪草苷、积雪草酸、羟基积雪草苷和羟基积雪草酸^[54],此类药理活性与积雪草传统功效相符合,因此应为Q-Marker筛选的主要选择。

3.3 基于化学成分可测性的Q-Marker预测分析

“可测性”作为Q-Marker五要素之一,是建立质量评价方法和质量标准的必要条件,要求中药化学成分可进行定性或定量。闫凯等^[55]通过UPLC-MS/MS同时测定积雪草中7种有效成分(积雪草苷B、羟基积雪草苷、积雪草苷、羟基积雪草酸、积雪草酸、槲皮素和山柰酚)的含量;ALQAHTANI等^[56]采用HPLC-DAD法定量测定了积雪草中积雪草苷、羟基积雪草苷、积雪草酸、羟基积雪草酸、芦丁、槲皮素、山柰酚和绿原酸八种成分。基于化学成分可测性可将以上预测Q-Marker列入参考,为建立具有专属性的质量控制体系提供理论依据。

3.4 基于不同复方配伍中表达组分的Q-Marker预测分析

积雪草于临床上多以复方形式运用,在不同配伍中发挥着特定的作用起到相关疗效。复方积雪草消补兼施,共奏益气、祛风湿、消癥积之效,多年来常用于治疗IgA肾病、慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病等慢性肾病,其中积雪草为君药,具有清热利湿、解毒消肿、补肾化痰的功效^[57-58]。研究发现积雪草苷、积雪草酸对急性肾损伤起保护作用^[59-60]。虽然针对积雪草中黄酮类成分药理活性的报道仍较少,但已有研究证明槲皮素、黄芩素、木犀草素、山柰酚等黄酮类化合物可缓解糖尿病肾病^[61]。因此以积雪草苷、积雪草酸为主的三萜皂苷类和槲皮素、黄芩素、木犀草素、山柰酚等黄酮类成分的药理活性与在不同复方配伍环境中“补肾化痰”的特定功效相一致,建议作为积雪草复方的Q-Marker参考。

4 结语

积雪草化学成分复杂,药理活性广泛,在医药、化妆品行业及保健品等领域应用前景巨大。国内外学者对其进行了深入的探究,但仍存在一些问题,目前积雪草三萜皂苷类成分报道较多,但其药理作用方面主要集中于积雪草苷、羟基积雪草苷、积雪草酸和羟基积雪草酸,对其他三萜皂苷类及主要类别单体的活性研究较少;积雪草的需求量不断增长且其来源主要依赖于野生,导致在部分地区供不应求,因而亟须筛选优良种质并发展人工栽培技术以确保收获可持续;此外积雪草因分布地域广泛、化学成分复杂、收获来源不一等因素影响,其质量良莠不齐,限制了积雪草临床应用和相关产业的发展,因此建立科学有效、具特有性、系统的

质量评价方法迫在眉睫。本文较为系统地综述了积雪草的化学成分、药理活性,并在中医基础理论、中药质量标志物理论和现代药理学理论的指导下,从传统药性、传统药效、化学成分可测性、不同复方配伍中表达组分等角度对积雪草Q-Marker进行预测分析,建议将以积雪草苷、积雪草酸、羟基积雪草苷、羟基积雪草酸及积雪草苷B为主的三萜皂苷类,挥发油类及芦丁、槲皮素、黄芩素、木犀草素和山柰酚等黄酮类化合物作为积雪草Q-Marker的参考,但其他相关Q-Marker仍有待进一步研究,期望为建立专属性强、科学完善的积雪草质量控制体系提供文献基础,加强对积雪草资源的合理开发利用。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:296.
- [2] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药,2016,47(9):1443-1457.
- [3] 刘付松,李尧尧,聂绪强,等. 基于感官特征结合灰色关联度法评价积雪草质量[J]. 中国新药杂志,2021,30(20):1881-1889.
- [4] RUMALLA C S, ALI Z, WEERASOORIYA A D, et al. Two new triterpene glycosides from *Centella asiatica*[J]. *Planta Medica*, 2010, 76(10):1018-1021.
- [5] MATSUDA H, MORIKAWA T, UEDA H, et al. Medicinal foodstuffs. XXVII. Saponin constituents of gotu kola (2): structures of new ursane- and oleanane-type triterpene oligoglycosides, centellasaponins B, C, and D, from *Centella asiatica* cultivated in Sri Lanka [J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2001, 49(10):1368-1371.
- [6] CHIANESE G, MASI F, CICIA D, et al. Isomadecassoside, a new ursane-type triterpene glycoside from *Centella asiatica* leaves, reduces nitrite levels in LPS-stimulated macrophages [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4):494.
- [7] WU Z W, LI W B, ZHOU J, et al. Oleanane- and ursane-type triterpene saponins from *Centella asiatica* exhibit neuroprotective effects [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(26):6977-6986.
- [8] SHAO Y, OUYANG D W, CHENG L, et al. New pentacyclic triterpenoids from *Centella asiatica* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2015, 98(5):683-690.
- [9] 王阳阳. 积雪草中活性成分的提取分离[D]. 杭州:浙江大学, 2011:3-10.
- [10] SHAO Y, OUYANG D W, GAO W, et al. Three new pentacyclic triterpenoids from *Centella asiatica* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2014, 97(7):992-998.
- [11] WENG X X, ZHANG J, GAO W, et al. Two new pentacyclic triterpenoids from *Centella asiatica* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2012, 95(2):255-260.
- [12] JIANG Z Y, ZHANG X M, ZHOU J, et al. New triterpenoid glycosides from *Centella asiatica* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2005, 88(2):297-303.
- [13] NHIEM N X, TAI B H, QUANG T H, et al. A new ursane-type triterpenoid glycoside from *Centella asiatica* leaves modulates the

- production of nitric oxide and secretion of TNF- α in activated RAW 264.7 cells [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21(6): 1777-1781.
- [14] REN B, LUO W, XIE M, et al. Two new triterpenoid saponins from *Centella asiatica* [J]. Phytochemistry Letters, 2021, 44: 102-105.
- [15] YU Q L, DUAN H Q, GAO W Y, et al. A new triterpene and a saponin from *Centella asiatica* [J]. Chinese Chemical Letters, 2007, 18(1): 62-64.
- [16] YU Q L, DUAN H Q, TAKAISHI Y, et al. A novel triterpene from *Centella asiatica* [J]. Molecules, 2006, 11(9): 661-665.
- [17] JIAN P A N, GUIQING K A I, CHUANXUN Y, et al. Separation and determination of madecassic acid in extracts of *Centella asiatica* using high performance liquid chromatography with β -cyclodextrin as mobile phase additive [J]. Chinese Journal of Chromatography, 2007, 25(3): 316-318.
- [18] WENG X X, SHAO Y, CHEN Y Y, et al. Two new dammarane monodesmosides from *Centella asiatica* [J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2011, 13(8): 749-755.
- [19] 李娇珍, 孙正海, 蔡起航, 等. 基于LC-MS积雪草不同部位中化学成分分析[J]. 西部林业科学, 2022, 51(4): 75-79, 86.
- [20] SUBBAN R, VEERAKUMAR A, MANIMARAN R, et al. Two new flavonoids from *Centella asiatica* (Linn.) [J]. Journal of Natural Medicines, 2008, 62(3): 369-373.
- [21] 段晓彦, 李宏树, 王丽红, 等. 积雪草及其活性成分的国内外研究进展[J]. 武警医学院学报, 2009, 18(3): 252-255.
- [22] 秦路平, 丁如贤, 张卫东, 等. 积雪草挥发油成分分析及其抗抑郁作用研究[J]. 第二军医大学学报, 1998, 19(2): 186-187.
- [23] 梁金月, 李亚娟, 刘亚月, 等. 积雪草挥发油的神经保护作用及其化学成分的研究[J]. 华西药学杂志, 2022, 37(1): 53-57.
- [24] SCHULTE K E, RUECKER G, Bary E A. Polyacetylenes from *Hydrocotyle asiatica* L. [J]. Archiv der Pharmazie, 1973, 306(3): 197-209.
- [25] SIDDQUI B S, ASLAM H, ALI S T, et al. Chemical constituents of *Centella asiatica* [J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2007, 9(4): 407-414.
- [26] GOVINDAN G, SAMBANDAN T G, GOXINDAN M, et al. A bioactive polyacetylene compound isolated from *Centella asiatica* [J]. Planta Medica, 2007, 73(6): 597-599.
- [27] SONDHI N, BHARDWAJ R, KAUR S, et al. Inhibition of H₂O₂-induced DNA damage in single cell gel electrophoresis assay (comet assay) by castasterone isolated from leaves of *Centella asiatica* [J]. Health, 2010, 2(6): 595.
- [28] 欧阳山丹, 牛春阳. 羟基积雪草酸对烧伤创面愈合及内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中药材, 2014, 37(4): 645-648.
- [29] 吴燕文. 积雪草苷治疗烧伤创面的作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019: 3-10.
- [30] 欧阳丹薇, 邵燕, 孔德云, 等. 积雪草总苷及其化学成分对瘢痕成纤维细胞增殖的抑制作用[J]. 世界临床药物, 2014, 35(4): 215-220.
- [31] LIU Y, ZHANG D, DENG J, et al. Preparation and safety evaluation of *Centella asiatica* total glycosides nitric oxide gel and its therapeutic effect on diabetic cutaneous ulcers [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2022, 2022: 1419146.
- [32] FUJIMORI H, OHBA T, MIKAMI M, et al. The protective effect of *Centella asiatica* and its constituent, araliadiol on neuronal cell damage and cognitive impairment [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2022, 148(1): 162-171.
- [33] SONG D Q, JIANG X, LIU Y L, et al. Asiaticoside attenuates cell growth inhibition and apoptosis induced by A β_{1-42} via inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway in human brain microvascular endothelial cells [J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 28.
- [34] RATHER M A, JUSTIN-THENMOZHI A, MANIVASAGAM T, et al. Asiatic acid attenuated aluminum chloride-induced Tau pathology, oxidative stress and apoptosis via AKT/GSK-3 β signaling pathway in Wistar rats [J]. Neurotoxicity Research, 2019, 35(4): 955-968.
- [35] 胡彦, 王锁刚, 翟琼瑶, 等. 积雪草苷调控SIRT1-FOXO3-PINK1-Parkin通路介导的线粒体自噬保护肾缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 天津医药, 2021, 49(11): 1148-1153.
- [36] 朱时玉, 胡彦, 王锁刚, 等. 积雪草苷对肾缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(23): 3609-3614.
- [37] 马继伟, 王宏天, 刘浩飞, 等. 积雪草对早期糖尿病肾病大鼠TGF- β 1表达及相关下游信号的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(1): 69-73.
- [38] SETYANINGSIH W A W, ARFIAN N, FITRIAWAN A S, et al. Ethanolic extract of *Centella asiatica* treatment in the early stage of hyperglycemia condition inhibits glomerular injury and vascular remodeling in diabetic rat model [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021: 6671130.
- [39] 邢晨, 杨治峰, 厉铭, 等. 积雪草苷对矽肺大鼠NLRP3/IL-1 β /IL-18/TGF- β 1信号通路的干预作用[J]. 中国工业医学杂志, 2022, 35(2): 115-118, 188, 193.
- [40] PENG L Y, SHI H T, YUAN M, et al. Madecassoside protects against LPS-induced acute lung injury via inhibiting TLR4/NF- κ B activation and blood-air barrier permeability [J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 807.
- [41] MOQBEL S A A, HE Y, XU L, et al. Rat chondrocyte inflammation and osteoarthritis are ameliorated by madecassoside [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 7540197.
- [42] 张力. 积雪草酸对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞生长迁移作用及机制研究[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2020: 3-10.
- [43] 刘晨旭, 秦思达, 徐涛, 等. 积雪草甙对乳腺癌MCF-7细胞凋亡及VEGF、bFGF蛋白表达水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1314-1317.
- [44] MA Y, WEN J, WANG J, et al. Asiaticoside antagonizes proliferation and chemotherapeutic drug resistance in hepatocellular carcinoma (HCC) cells [J]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2020, 26: e924435.
- [45] 郝亚娟. 积雪草酸通过PI3K/Akt/mTOR/p70S6K信号通路调控Pdc4诱导结肠癌SW480/HCT116细胞凋亡的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2016: 4-20.
- [46] 井玥. 积雪草酸衍生物的合成、抗肿瘤活性及机制研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2015: 4-20.
- [47] HUANG C F, HUNG T W, YANG S F, et al. Asiatic acid from *Centella asiatica* exert anti-invasive ability in human renal cancer cells by modulation of ERK/p38MAPK-mediated MMP15 expression [J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154036.
- [48] WANASUNTRONWONG A, WANAKHACHORNKRAI O, PHONGPHANPHANEE P, et al. Modulation of neuronal activity on

- intercalated neurons of amygdala might underlie anxiolytic activity of a standardized extract of *Centella asiatica* ECa233 [J]. Evidence – based Complementary and Alternative Medicine, 2018, 2018: 3853147.
- [49] WANG L, GUO T, GUO Y, et al. Asiaticoside produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice, involving reversion of inflammation and the PKA/pCREB/BDNF signaling pathway [J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 22(3): 2364 – 2372.
- [50] IDRIS F N, NADZIR M M. Comparative studies on different extraction methods of *Centella asiatica* and extracts bioactive compounds effects on antimicrobial activities [J]. Antibiotics – Basel, 2021, 10(4): 457.
- [51] 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 – 331.
- [52] 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 – 511.
- [53] 王小雪, 卢杉, 郑思悦, 等. 归经中药化学成分、药理作用及临床应用的实证分析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5193 – 5197.
- [54] SUN B, WU L, WU Y, et al. Therapeutic potential of *Centella asiatica* and its triterpenes: a review [J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 568032.
- [55] 闫凯, 徐艳梅, 徐敬朴, 等. UPLC-MS/MS法测定积雪草中7种有效成分的含量[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(19): 1949 – 1953.
- [56] ALQAHTANI A, TONGKAO-ON W, LI K M, et al. Seasonal variation of triterpenes and phenolic compounds in Australian *Centella asiatica* (L.) Urb [J]. Phytochemical Analysis, 2015, 26(6): 436 – 443.
- [57] 陈肖, 陈洪宇. 复方积雪草合剂的组方配伍及其在IgA肾病中的应用[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(4): 118 – 121.
- [58] 朱梦洁, 包自阳, 俞立强, 等. 加减复方积雪草汤治疗慢性肾小球肾炎慢性肾脏病3期临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(11): 128 – 131.
- [59] TANG S J, XIE X C, WANG M, et al. Protective effects of asiaticoside on renal ischemia reperfusion injury *in vivo* and *in vitro* [J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 10235 – 10243.
- [60] QIU W, ZHANG X, PANG X, et al. Asiatic acid alleviates LPS – induced acute kidney injury in broilers by inhibiting oxidative stress and ferroptosis via activation of the Nrf2 pathway [J]. Food and Chemical Toxicology, 2022, 170: 113468.
- [61] HU Q, QU C, XIAO X, et al. Flavonoids on diabetic nephropathy: advances and therapeutic opportunities [J]. Chinese Medicine, 2021, 16(1): 1 – 17.

(收稿日期: 2023 – 02 – 27)

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Centella asiatica* and Prediction and Analysis of Its Quality Marker

LIN Chen¹, WANG Bin^{2,3}, LIU Juzhao¹, CUI Qi^{1✉}

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 3. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] *Centella asiatica* is the dried whole plant of *Centella asiatica* L. Urb, which has a long history of application and a wide range of pharmacological effects. This study reviewed and analyzed the chemical constituents and pharmacological effects of *Centella asiatica* by retrieving the relevant literature. Combined with the concept of Chinese medicinal Q – Marker, the Q – Marker of *Centella asiatica* was predicted from the point of view of property of traditional medicinal, efficacy of traditional medicinal, measurability of chemical components and expressed components in different compound formulations. It is found that *Centella asiatica* has the activities of promoting wound healing, inhibiting scar proliferation, resisting Alzheimer’s disease, improving injuries of kidney and lung and alleviating arthritis. The main chemical constituents include triterpenoid saponins, flavonoids, volatile oils and polyalkenes, and the main active substances are triterpenoid saponins. It is suggested that triterpenoid saponins including asiaticoside, asiatic acid, madecassoside, madecassic acid and asiaticoside B, flavonoids including rutin, quercetin, kaempferol, baicalein, luteolin, as well as volatile oil are used as the main options of Q – Marker. It is helpful to improve the quality evaluation standard of *Centella asiatica* and establish a scientific and comprehensive exclusive quality control system, and provide a theoretical basis for the clinical use of *Centella asiatica* and the development and utilization of its resources.

[Key words] *Centella asiatica*; Chemical constituents; Asiaticoside; Pharmacological effect; Quality marker