

· 综述 ·

红花化学成分 药理作用研究进展 及质量标志物预测分析[△]

李响¹, 俱蓉¹, 李硕^{1,2,3,4*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000;
2. 甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室, 甘肃 兰州 730000;
3. 甘肃省中药质量与标准研究重点实验室培育基地, 甘肃 兰州 730000;
4. 西北中藏药协同创新中心, 甘肃 兰州 730000

[摘要] 红花为常用活血化瘀药, 临床主要用于治疗高血压、冠心病、脑血栓等心脑血管疾病。红花含有黄酮、生物碱、聚炔、亚精胺、甾醇、木脂素、多糖等类化学成分, 具有抗心肌缺血、调节血流动力学、抗炎、镇痛、抗氧化、调节免疫力等药理作用。对红花主要化学成分及其药理作用研究进展进行综述, 在此基础上, 结合质量标志物的研究思路, 从化学成分、临床药效、药动学及网络药理学等方面进行红花质量标志物预测分析, 为其质量综合评价及临床应用研究提供参考。

[关键词] 红花; 黄酮类; 药理作用; 质量标志物

[中图分类号] R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)05-0928-12

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200321001

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Carthamus tinctorius* and Predictive Analysis on Quality Markers

LI Xiang¹, JU Rong¹, LI Shuo^{1,2,3,4*}

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;
2. Key Laboratory of Chemistry and Quality for Traditional Chinese Medicines of the College of Gansu Province, Lanzhou 730000, China;
3. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Quality and Standard, Lanzhou 730000, China;
4. Northwest Collaborative Innovation Center for Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

[Abstract] *Carthamus tinctorius* is a commonly used medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis. It is mainly used for the clinical treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases such as hypertension, coronary heart disease and cerebral thrombosis. In this paper, the main chemical composition of *C. tinctorius* such as flavonoids, alkaloids, polyalkynes, spermidines, sterols, lignans, polysaccharides and its pharmacological effects such as anti-myocardial ischemia, regulating hemodynamics, anti-inflammatory, anti-oxidation, regulating immunity were summarized. On this basis, combining with the concept of quality markers, the quality markers of safflower were predicted and analyzed from the aspects of chemical composition, clinical efficacy, pharmacokinetics and network pharmacology, which can establish scientific quality standards of *C. tinctorius*.

[Keywords] *Carthamus tinctorius* L.; flavonoids; pharmacological action; Q-marker

红花是菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥管状花, 始载于《开宝本草》。中医认为红花味辛、微苦, 性温, 归心、肝经, 是活血通络、去

瘀止痛的良药^[1]。红花原产于埃及的尼罗河上游等处, 扩种至波斯, 后传入西域, 自张骞出使西域后引入我国, 已有 2100 多年的历史, 入药使用也有

[△] [基金项目] 国家自然科学基金项目(81960713); 甘肃省中医药管理局项目(GZK-2017-7); 甘肃省自然科学基金项目(18JR3RA201); 甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室项目(zzy-2018-06)

* [通信作者] 李硕, 副教授, 研究方向: 中药品质评价及产品开发研究; E-mail: 290608323@qq.com

1800 多年。红花现主产于印度、美国、墨西哥、加拿大、中国、埃塞俄比亚及欧洲部分国家,我国在新疆、四川、云南等地有大规模种植^[2]。

药理研究表明,红花中的红花黄色素(SY)、羟基红花黄色素 A(HSYA)等主要成分具有改善心肌血液循环、降血压、扩血管、抗凝血、抑制血栓形成、镇痛和免疫抑制等作用。红花的化学成分主要包括黄酮、生物碱、聚炔、亚精胺、甾醇、木脂素、多糖等类^[3]。本文在对红花化学成分及药理作用研究进展进行综述的基础上,结合质量标志物(Q-marker)的研究思路,从化学成分、临床药效、药动学及网络药理学等方面对红花 Q-marker 进行预测分析,为红花的质量综合评价及临床应用研究提供参考。

1 化学成分

1.1 黄酮及黄酮苷类成分

黄酮及黄酮苷类物质是红花中的主要生物活性组分,与红花的药理作用密切相关。Hong 等^[4]基于基质固相分散、高效液相色谱法(HPLC)、二极管阵列及飞行时间质谱法(TOF-MS)等方法提取分离了红花中 HSYA 等 21 种主要成分,并用 TOF-MS 进行了结构鉴定,其中 12 种为黄酮类成分。Si 等^[5]利用单方法异质矩阵(MHM)对红花的生物标志物进行选择监测,实现对红花中的特异性成分 27 种喹诺酮类 C 糖苷(QCGs)化合物的鉴定,选定 HSYA(**37**)、脱水红花黄色素 B(anhydrosafflor yellow B, **38**)、safflomin C(**47**)、isosaffomin C(**48**)4 个黄酮类物质作为红花的特征性物质。Zhou 等^[6]采用核磁共振技术鉴定得到了 1 种新成分(2*R*)-4',5-二羟基-6,7-二-*O*- β -D-吡喃葡萄糖基黄烷酮(**31**)。目前从红花中分离得到黄酮及黄酮苷类化合物结构见图 1 和表 1^[4-13]。

1.2 生物碱类

生物碱类成分分子中含有吲哚环和对羟基桂皮酰胺基团,是吲哚类生物碱的衍生物。此类成分具有较小的极性,多存在于红花的种子中。Sato 等^[14]采用红外光谱、核磁共振碳谱(¹³C-NMR)和 X 射线晶体学分离鉴定了红花籽中的吲哚衍生物 serotobenine(**64**)。Roh 等^[15]采用 HPLC 分离得到红花籽中的 *N*-阿魏酰基-5-羟色胺(**51**)、*N*-(*p*-香豆酰基)-5-羟色胺(**54**)。Sakamura 等^[16]通过核磁共振波谱、质谱、柱色谱和薄层色谱联合分离、鉴定出 *N*-

(*p*-香豆酰)色胺-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(**55**)、4-[*N*-(*p*-香豆酰)色胺-4''-基]-*N*-阿魏酰色胺(**58**)等化合物。红花中生物碱类化合物见图 2、表 2^[12,14-16]。

1.3 聚炔类

红花中的聚炔类成分主要以十碳和十三碳为主。聚炔类化合物苷元多是油状物形态,置于空气中易发生聚变,不稳定,形成糖苷之后多以粉末状态存在,可增加稳定性^[7]。红花中聚炔类化合物结构见图 3、表 3^[12]。

1.4 亚精胺类

红花中的亚精胺类化合物大多为含 3 个香豆酰基的亚精胺衍生物。Yue 等^[17]通过核磁共振和质谱得到了 1 种新的神经酰胺相对-(3*S*, 4*S*, 5*S*)-3-[(2*S*)-2-羟基苯基二十烷基氨基]-4-羟基-5-[(4*Z*)-十四烷-4-烯]-2, 3, 4, 5-四氢呋喃 {*rel*-(3*S*, 4*S*, 5*S*)-3-[(2*S*)-2-hydroxyheicosanoylamino]-4-hydroxy-5-[(4*Z*)-tetradecan-4-ene]-2, 3, 4, 5-tetrahydrofuran, **103**}。目前红花中已分离得到的亚精胺类结构见图 4、表 4^[12,17]。

1.5 木脂素类

目前,红花中发现的木脂素类结构较少,包括二苄基丁内酯(dibenzylbutyrolactone, **104**)、马台树脂醇-4'-*O*- β -D-呋喃芹糖基-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 [matairesinol-4'-*O*- β -D-apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-*O*- β -D-glucopyranoside, **105**]、骈双四氢呋喃丁香脂素(double tetrahydrofuran syringaresinol, **106**)、鹅掌楸树脂醇(lirioresinol A, **107**),结构见图 5^[12,18]。

1.6 甾醇类

郑占虎等^[3]采用红外(IR)、NMR、MS 等波谱分析法确定了豆甾醇(stigmasterol, **108**)、油菜甾醇(campesterol, **109**)、 β -谷甾醇(sitosterol-3-*O*-glucoside, **110**)、胡萝卜苷(daucosterol, **111**)、孕甾醇(pregnasterol, **112**)的结构,见图 6。

1.7 多糖类

红花多糖多以混合物的形式存在,红花经提取、沉淀、干燥、除蛋白与脱色,再经分离纯化得到红花多糖,对其单糖组成及结构进行解析,发现经纯化分离后红花多糖包含 2 个主要组分。2 个组分皆为均一杂多糖,一种由鼠李糖、阿拉伯糖、甘露糖、葡萄糖、半乳糖、木糖 6 种单糖组成,另一种由鼠李糖、阿拉伯糖、葡萄糖、半乳糖 4 种单糖组成^[19]。

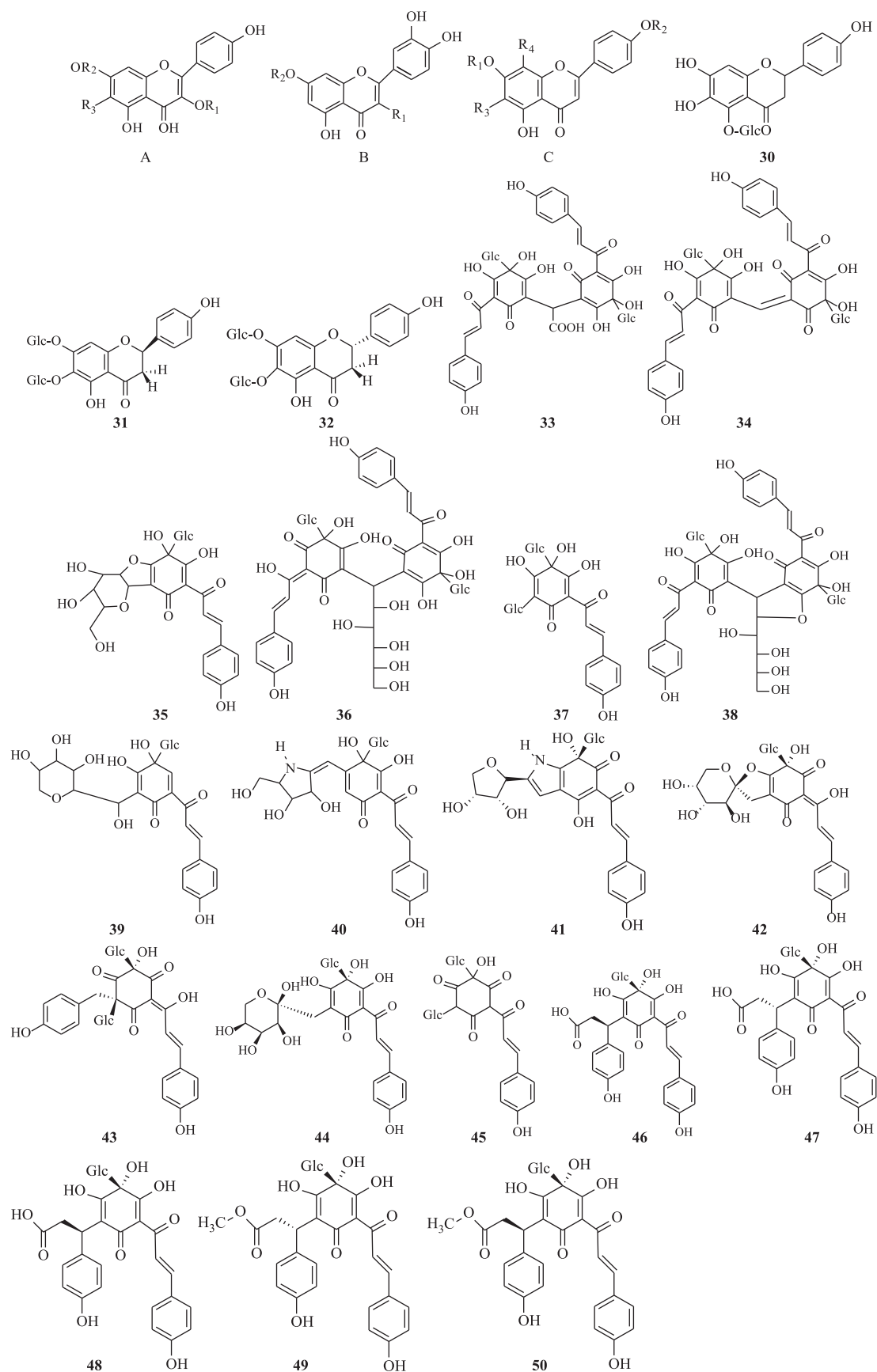


图 1 红花中黄酮类化合物结构

表 1 红花中黄酮类化合物

序号	化合物名称	取代基	母核
1	山柰酚(kaempferol)	$R_1 = R_2 = R_3 = H$	A
2	kaempferol-3- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = Glc, R_2 = R_3 = H$	A
3	kaempferol-3- <i>O</i> - β -rutinoside	$R_1 = ructose, R_2 = R_3 = H$	A
4	kaempferol-3- <i>O</i> - β -D-glucoside-7- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = Glc, R_2 = GluA, R_3 = H$	A
5	kaempferol-3- <i>O</i> - β -sophorose	$R_1 = sophorose, R_2 = R_3 = H$	A
6	6-羟基山柰酚(6-hydroxykaempferol)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = OH$	A
7	6-hydroxykaempferol-3- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = Glc, R_2 = H, R_3 = OH$	A
8	6-hydroxykaempferol-7- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = H, R_2 = Glc, R_3 = OH$	A
9	6-hydroxykaempferol-3, 6-di- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = Glc, R_2 = H, R_3 = O-Glc$	A
10	6-hydroxykaempferol-6, 7-di- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = H, R_2 = Glc, R_3 = O-Glc$	A
11	6-hydroxykaempferol-3, 6, 7-tri- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = Glc, R_2 = Glc, R_3 = O-Glc$	A
12	6-hydroxykaempferol-3, 6-di- <i>O</i> - β -D-glucoside-7- <i>O</i> - β -D-glucuronide	$R_1 = Glc, R_2 = GlcA, R_3 = O-Glc$	A
13	6-hydroxykaempferol-3- <i>O</i> - β -D-rutinoside-6- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = rutinoside, R_2 = H, R_3 = O-Glc$	A
14	槲皮素(quercetin)	$R_1 = OH, R_2 = H$	B
15	quercetin-3- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = O-Glc, R_2 = H$	B
16	quercetin-7- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = OH, R_2 = Glc$	B
17	quercetin-3, 7-di- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = O-Glc, R_2 = Glc$	B
18	quercetin-3- <i>O</i> - α -L-rhamnoside-7- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = O-Glc, R_2 = GluA$	B
19	芦丁(quercetin-3- <i>O</i> - β -rutinoside, rutin)	$R_1 = O-rutinoside, R_2 = H$	B
20	木犀草素(luteolin)	$R_1 = R_2 = H$	B
21	luteolin-7- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside	$R_1 = H, R_2 = Glc$	B
22	luteolin-7- <i>O</i> -(6"- <i>O</i> -acetyl)- β -D-glucopyranoside	$R_1 = H, R_2 = (6''-acetyl)-Glc$	B
23	quercetin-7- <i>O</i> -(6"- <i>O</i> -acetyl)- β -D-glucopyranoside	$R_1 = OH, R_2 = (6''-acetyl)-Glc$	B
24	芹菜素(apigenin)	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$	C
25	野黄芩素(scutellarein)	$R_1 = Glc, R_2 = R_4 = H, R_3 = OH$	C
26	5, 7-dihydroxy-4'-methoxyflavone-7- <i>O</i> - β -D-apiofuranosyl-(1-6)- <i>O</i> - β -D-glucoside	$R_1 = Apl-(1\rightarrow6)-Glc, R_2 = CH_3, R_3 = R_4 = H$	C
27	金合欢素(acacetin)	$R_1 = R_3 = R_4 = H, R_2 = CH_3$	C
28	acacetin-7- <i>O</i> - β -D-glucuronide	$R_1 = GluA, R_2 = CH_3, R_3 = R_4 = H$	C
29	apigenin-6, 8-di- <i>C</i> - β -D-glucopyranoside	$R_1 = R_2 = H, R_3 = R_4 = Glc$	C
30	新红花苷(5, 6, 7, 4'-rahydroxyflavanone-5- <i>O</i> - β -D-glucoside, neocarthamin)		
31	(2 <i>R</i>)-4', 5-dihydroxyl-6, 7-di- <i>O</i> - β -D-glucopyranosylflavanone		
32	(2 <i>S</i>)-4', 5-dihydroxyl-6, 7-di- <i>O</i> - β -D-glucopyranosylflavanone		
33	前红花苷(precarthamin)		
34	红花苷(carthamin)		
35	红花黄色素 A(safflor yellow A)		
36	红花黄色素 B(safflor yellow B)		
37	羟基红花黄色素 A(hydroxysafflor yellow A)		
38	脱水红花黄色素 B(anhydrosafflor yellow B)		
39	safflomin A		
40	tinctormine		
41	cartormine		
42	saffloquinoside A		
43	saffloquinoside B		
44	saffloquinoside C		
45	saffloquinoside D		
46	saffloquinoside E		
47	safflomin C		
48	isosafflomin C		
49	methylsafflomin C		
50	methylsafflomin C		

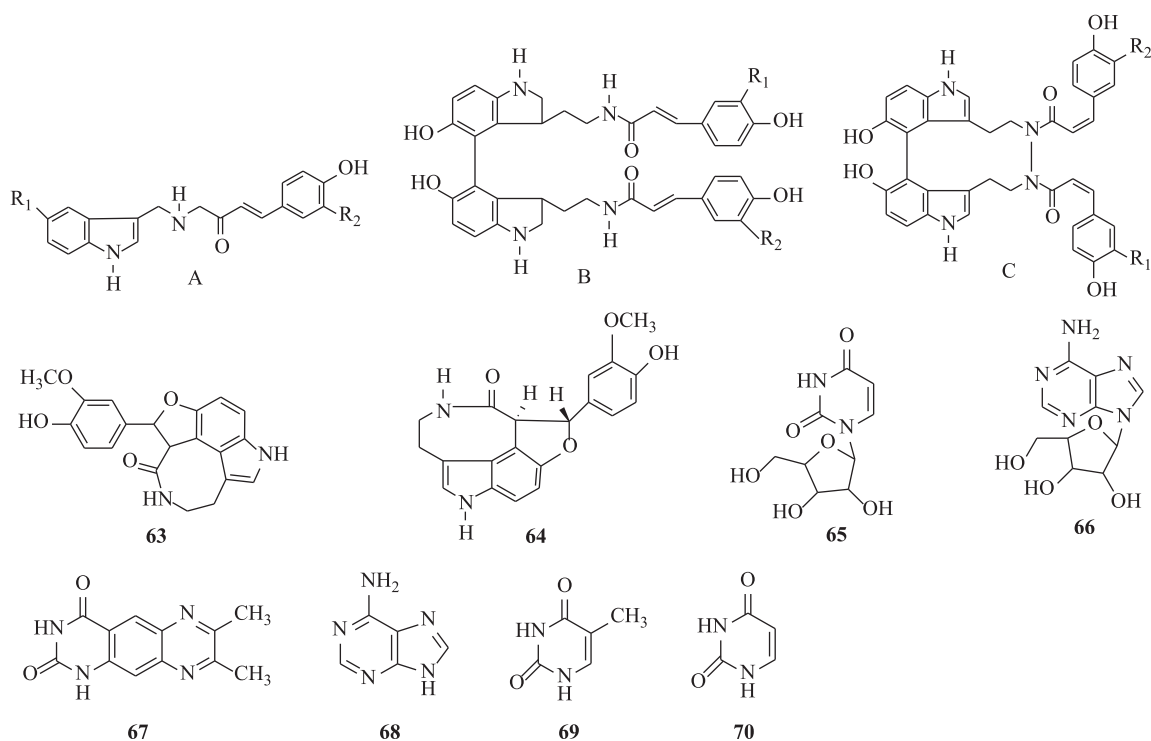


图 2 红花中生物碱类化合物结构

表 2 红花中生物碱类化合物

序号	化合物名称	取代基	母核
51	<i>N</i> -阿魏酰基-5-羟色胺 (<i>N</i> -feruloyl-serotonin)	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3$	A
52	<i>N</i> -(<i>p</i> -coumaroyl) serotonin- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	$R_1 = \text{O-Glc}, R_2 = \text{H}$	A
53	<i>N</i> -阿魏酰基色胺 (<i>N</i> -feruloyltryptamine)	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3$	A
54	<i>N</i> -(<i>p</i> -香豆酰基)-5-羟色胺 [<i>N</i> -(<i>p</i> -coumaroyl) serotonin]	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$	A
55	<i>N</i> -feruloylserotonin- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	$R_1 = \text{O-Glc}, R_2 = \text{OCH}_3$	A
56	<i>N</i> -(<i>p</i> -香豆酰基)色胺 [<i>N</i> -(<i>p</i> -coumaroyl) tryptamine]	$R_1 = R_2 = \text{H}$	A
57	4, 4''-二(<i>N</i> - <i>p</i> -香豆酰基)-5-羟色胺 [4, 4''-bis(<i>N</i> - <i>p</i> -coumaroyl) serotonin]	$R_1 = R_2 = \text{H}$	B
58	4-[<i>N</i> -(<i>p</i> -coumaroyl) serotonin-4''-yl]- <i>N</i> -feruloylserotonin	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3$	B
59	4, 4''-二(<i>N</i> - <i>p</i> -阿魏酰基)-5-羟色胺 [4, 4''-bis(<i>N</i> - <i>p</i> -feruloyl) serotonin]	$R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$	B
60	<i>N</i> , <i>N</i> '-[2, 2'-(5, 5'-dihydroxy-4, 4'-bi-1 <i>H</i> -indol-3, 3'-yl) diethyl]-diferulamide	$R_1 = R_2 = \text{H}$	C
61	<i>N</i> -[2-[5-(β - <i>D</i> -glucosyloxy)-1 <i>H</i> -indol-3-yl] ethyl]- <i>p</i> -coumaramide	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H}$	C
62	<i>N</i> -[2-[5-(β - <i>D</i> -glucosyloxy)-1 <i>H</i> -indol-3-yl] ethyl] ferulamide	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{OCH}_3$	C
63	moschamindole		
64	serotobenine		
65	尿苷 (uridine)		
66	腺苷 (adenosine)		
67	7, 8-dimethylpyrazino [2, 3- <i>g</i>] quinazolin-2, 4-(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i>) dione		
68	腺嘌呤 (adenine)		
69	胸腺嘧啶 (thymine)		
70	uracil		

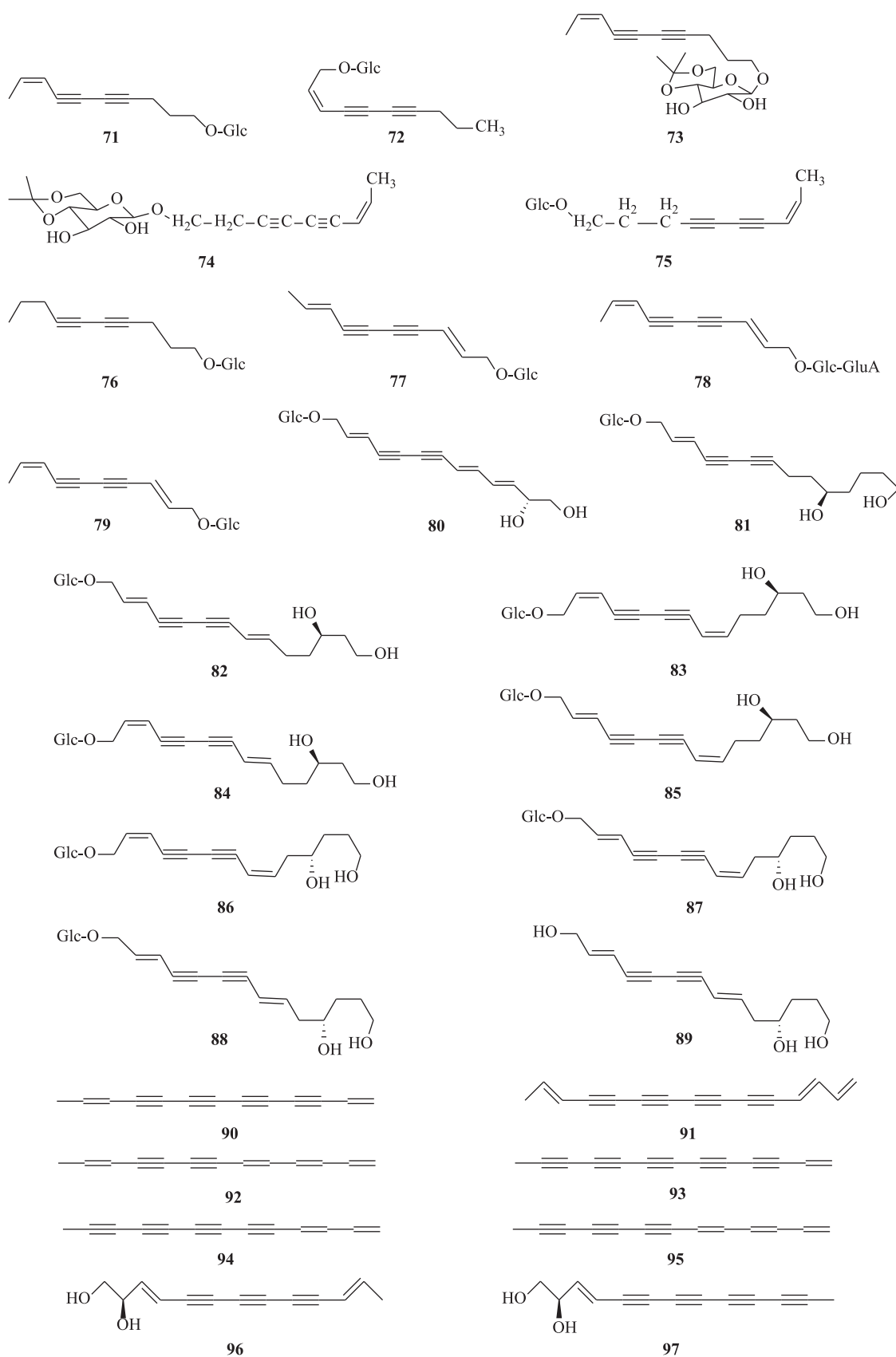


图 3 红花中聚炔类化合物结构

表 3 红花中聚炔类化合物

序号	化合物名称	序号	化合物名称
71	(8Z)-decaene-4, 6-diyne-1-O-β-D-glucopyranoside	85	(2E, 8Z)-tetradecadiene-4, 6-diyne-1, 12, 14-triol-1-β-D-glucopyranoside
72	(2Z)-decaene-4, 6-diyne-1-O-β-D-glucopyranoside	86	(2Z, 8Z)-11S-tetradecadiene-4, 6-diyne-1, 11, 14-triol-1-β-D-glucopyranoside
73	4', 6'-acetonide-8Z-decaene-4, 6-diyne-1-O-β-D-glucopyranoside	87	(2E, 8Z)-11S-tetradecadiene-4, 6-diyne-1, 11, 14-triol-1-β-D-glucopyranoside
74	carthmoside A ₁	88	(2E, 8E)-11S-tetradecadiene-4, 6-diyne-1, 11, 14-triol-1-β-D-glucopyranoside
75	carthmoside A ₂	89	(2E, 8E)-11S-tetradecadiene-4, 6-diyne-1, 11, 14-triol
76	4, 6-decadiyne-1-O-β-D-glucopyranoside	90	1, 11-tridecadiene-3, 5, 7, 9-tetrayne
77	(8E)-decaene-4, 6-diyne-1-O-β-D-glucopyranoside	91	1, 3, 11-tridecadiene-5, 7, 9-tetrayne
78	(8Z)-decaene-4, 6-diyne-1-ol-1-O-β-D-glucuronyl-(1'', 2')-β-D-glucopyranoside	92	1, 3, 5, 11-tridecadiene-7, 9-tetrayne
79	(2E, 8Z)-decaene-4, 6-diyne-1-ol-1-O-β-D-glucopyranoside	93	1-tridecadiene-5, 7, 9, 11-pentayne
80	(2E, 8E, 10E)-tridecatriene-4, 6-diyne-1, 12, 13-triol-1-β-D-glucopyranoside	94	1, 3-tridecadiene-5, 7, 9, 11-tetrayne
81	(2E)-tetradecaene-4, 6-diyne-1, 10, 14-triol-1-β-D-glucopyranoside	95	1, 3, 5-tetrayne-7, 9, 11-triayne
82	(2E, 8E)-tetradecadiene-4, 6-diyne-1, 12, 14-triol-1-β-D-glucopyranoside	96	trans-3-tridecene-5, 7, 9, 11-tetrayne-1, 2-diol
83	(2Z, 8Z)-tetradecadiene-4, 6-diyne-1, 12, 14-triol-1-β-D-glucopyranoside	97	trans, trans-3, 11-tridecene-5, 7, 9-triacetylene-1, 2-diol
84	(2Z, 8E)-tetradecadiene-4, 6-diyne-1, 12, 14-triol-1-β-D-glucopyranoside		

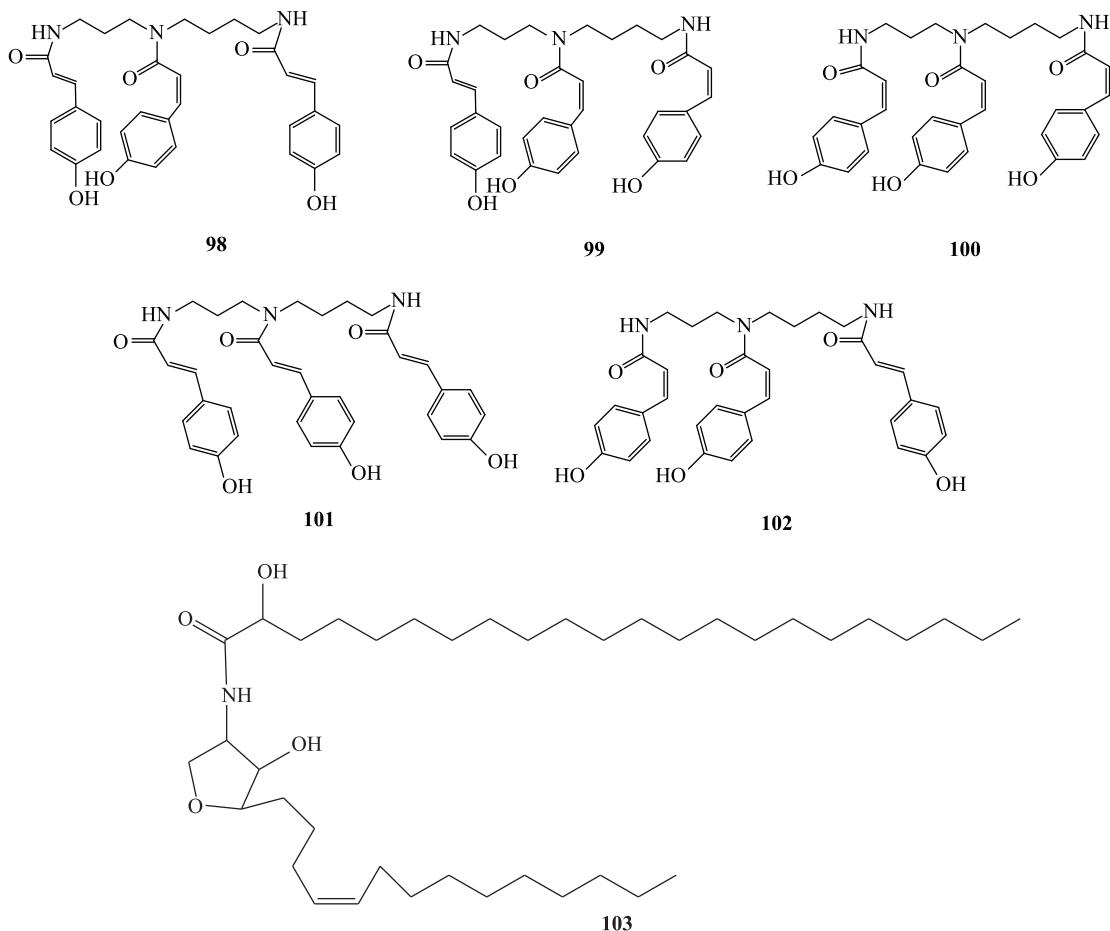


图 4 红花中亚精胺类化合物结构

表 4 红花中亚精胺类化合物

序号	化合物名称
98	N^1, N^5, N^{10} -(<i>Z</i>)-tri- <i>p</i> -coumaroylspermidine
99	N^1, N^5, N^{10} -(<i>E</i>)-tri- <i>p</i> -coumaroylspermidine
100	safflospermidine A
101	safflospermidine B
102	N^1, N^5 -(<i>Z</i>)- N^{10} -(<i>E</i>)-tri- <i>p</i> -coumaroylspermidine
103	<i>rel</i> -(3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-3-[(2 <i>S</i>)-2-hydroxyheneicosanoylamino]-4-hydroxy-5-[(4 <i>Z</i>)-tetradecan-4-ene]-2, 3, 4, 5-tetrahydrofuran

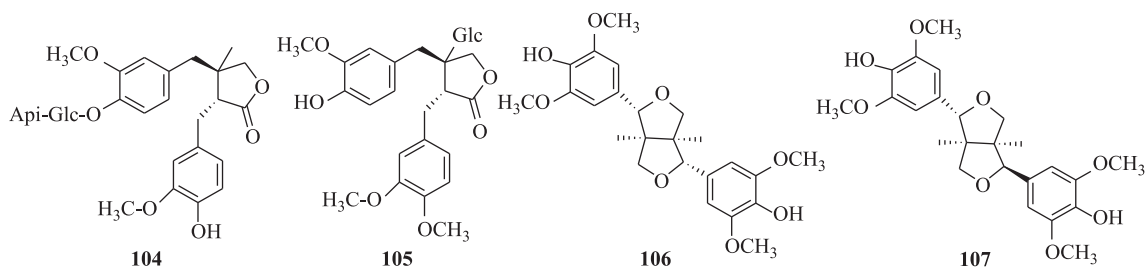


图 5 红花中木脂素类化合物结构

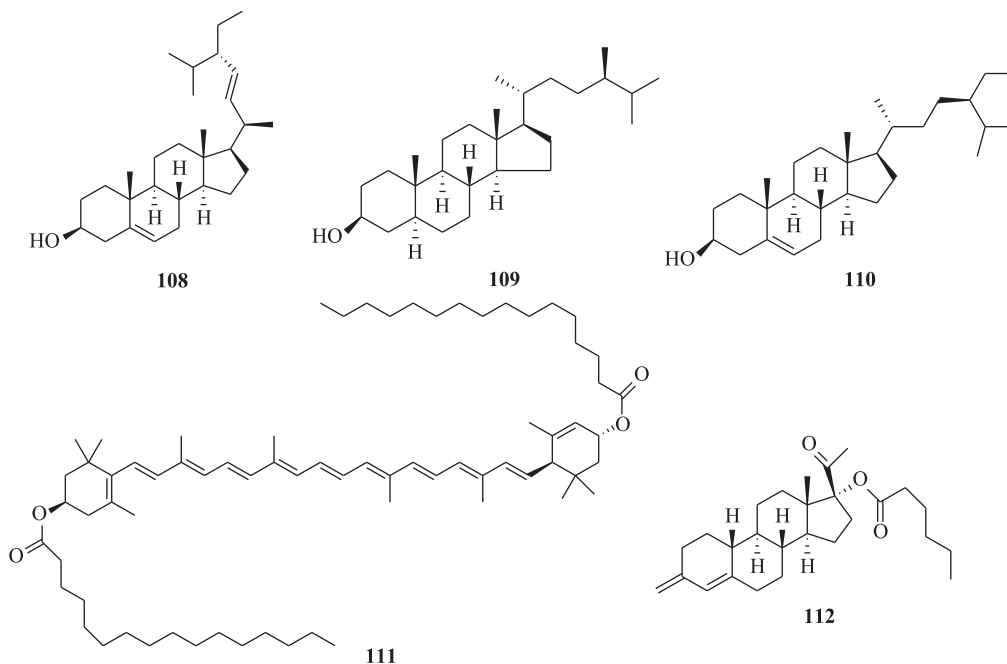


图 6 红花中甾醇类化合物结构

1.8 其他类

Zhou 等^[6]通过核磁共振谱又发现 3 个新的芳香糖苷 2, 3-二甲氧基-5-甲基苯基-1-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (2, 3-dimethoxy-5-methylphenyl-1-*O*- β -D-glucopyranoside, **113**)、2, 6-二甲氧基-4-甲基苯基-1-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (2, 6-dimethoxy-4-methylphenyl-1-*O*- β -D-glucopyranoside, **114**) 和 3-(4-*O*- β -D-吡喃葡萄糖基-3-甲氧基苯基) 丙酸乙酯

[ethyl-3-(4-*O*- β -D-glucopyranosyl-3-methoxyphenyl) propionate, **115**] 及 3 个已知的芳香糖苷 3-(4-*O*- β -D-吡喃葡萄糖基-3-甲氧基苯基) 丙酸甲酯 [methyl-3-(4-*O*- β -D-glucopyranosyl-3-methoxyphenyl) propionate, **116**]、乙基紫丁香苷 (ethylsyringin, **117**) 和甲基紫丁香苷 (methylsyringin, **118**)。另外, 还有红花籽中的主要成分亚油酸 (**119**)、油酸 (**120**) 和生育酚 (**121**)。红花中其他类化合物结构见图 7。

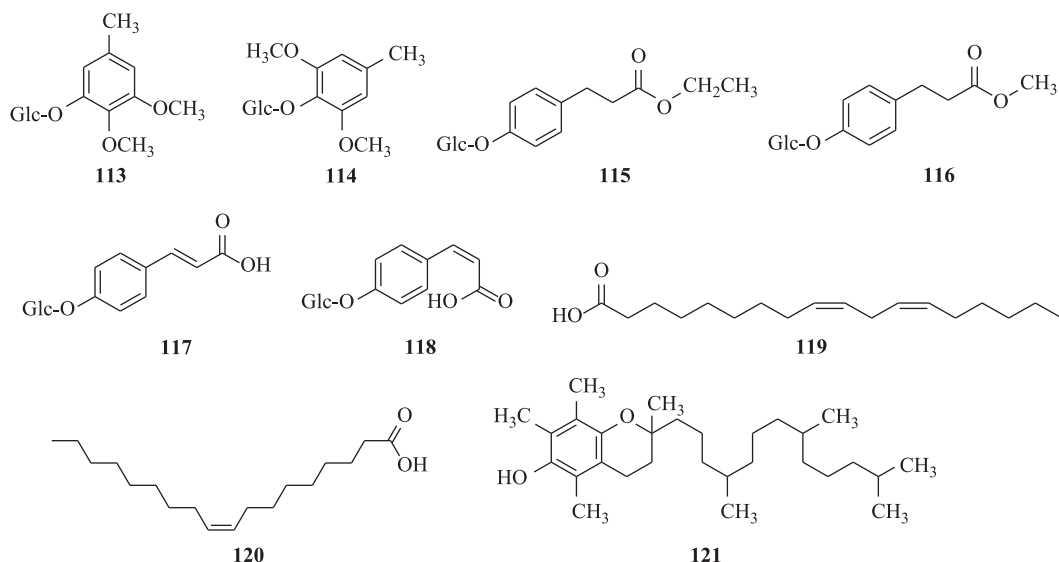


图7 红花中其他类成分结构

2 药理作用

2.1 抗心肌缺血、调节血流动力学作用

据研究,红花醇提物能够改善高血压大鼠的血流动力学,减轻主动脉重构,同时可明显降低收缩压、心肌内小块冠状动脉重构和心脏指数,减轻左室肥厚和纤维化程度,提高血浆一氧化氮代谢物(NO_x)水平,降低血浆转化生长因子1(TGF-1)水平,并下调心肌TGF-1和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达水平,减轻亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-NAME)诱导的高血压小鼠心脏重构^[20]。另外,红花提取物可减少氧化应激引起的损伤和细胞凋亡,通过清除部分活性氧(ROS),调节磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号通路,从而起到对心肌缺血的预防作用。红花注射液作为临床常用制剂,对异丙肾上腺素诱导的急性心肌缺血也有一定的预防作用,可能与下调Bax蛋白、上调心肌组织Bcl-2蛋白水平,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)介导的炎症反应有关^[21]。红花中的HYSA对大鼠脑缺血损伤有一定的治疗作用^[22]。

红花籽中的亚油酸、油酸属于不饱和脂肪酸,可以溶解胆固醇,具有调血脂、降血压、软化血管的作用,同时还可以促进微循环,预防“三高”^[23]。

2.2 抗炎、镇痛、抗氧化作用

HYSA可显著减少醋酸所致的小鼠扭体数,并可提高热板所致的小鼠疼痛阈值,其镇痛机制可能与抑制丝裂原活化蛋白激酶/p38/诱导型一氧化氮合酶(MAPK/p38/iNOS)通路,继而减少NO的合成和

释放有关^[24]。红花黄色素B(SYB)可通过抗氧化系统和Bcl-2/Bax途径保护氧化应激损伤的嗜铬细胞瘤细胞PC12^[25]。山柰酚-3-O-葡萄糖苷和山柰酚-3-O-芸香糖苷可以减轻 CCl_4 诱导的肝脏组织学改变,对其诱导的肝脏氧化损伤具有保护作用^[23]。红花水提物能清除超氧化物、羟基自由基、1,1-二苯基-2-苦基肼基自由基和单线体氧,保护成骨细胞免受氧化应激诱导的毒性^[26]。

另外,通过小鼠耳郭肿胀和足趾肿胀实验发现,红花籽油具有抗炎的作用。红花籽油中含有生育酚,能够显著降低D-半乳糖所致的衰老小鼠脑、肝组织中丙二醛(MDA)含量和单胺氧化酶(MAO)活性,显著提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,具有明显的抗衰老作用。在体内抗氧化实验中,红花籽油能显著提高血清和肝脏中SOD、GSH-Px水平,降低MDA含量,可保护由乙醇所致的机体过氧化性损伤。同样,红花籽中的N-阿魏酰基-5-羟色胺、N-(p-香豆酰基)-5-羟色胺具有清除氧自由基、抑制脂质过氧化的作用^[23,27]。

2.3 免疫调节作用

红花注射液能提高外周血内的T淋巴细胞百分率,说明红花注射液能促进细胞介导的免疫功能^[28]。同时,也发现SYB可抑制非特异性和特异性免疫功能,还具有促进淋巴细胞转化和对抗泼尼松龙的免疫抑制作用^[29]。另外,还发现红花多糖具有促进人外周血单个核细胞增殖的作用,使单核细胞中 γ -干扰素(IFN- γ)、IL-2水平升高,具有抗肿瘤、

免疫调节作用^[30]。

2.4 抗纤维化作用

HYSA 可下调胶原 α_1 型蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、组织金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 和 MMP-9 mRNA 的表达, 抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 和 Smad 4 蛋白磷酸化, 明显减轻大鼠肝纤维化程度^[31]。此外, SYB 也能抑制博来霉素 (BLM) 诱导的肺纤维化, 对纤维细胞向肌成纤维细胞分化过程中 α -SMA 和 TGF- β_1 的表达也有抑制作用, 具有抗肺纤维化的作用^[32]。

2.5 神经保护作用

SYB 可以通过调节 β -淀粉样蛋白 1-42 ($A\beta_{1-42}$) 相关代谢酶而减少 $A\beta_{1-42}$ 的含量, 从而保护人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 的损伤, 发挥抗阿尔茨海默病 (AD) 作用^[33]。红花黄色素通过调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 通路, 减轻 H_2O_2 诱导的星形胶质细胞损伤, 从而发挥神经保护作用^[34]。

2.6 肿瘤抑制作用

红花多糖可下调血管内皮生长因子 (VEGF)、Ki67 表达水平, 降低血清 IL-10、提高血清 IL-12 水平, 正向调节细胞免疫, 从而起到抑制肿瘤生长的作用^[35]。红花多糖通过调节 Bax/Bcl-2 mRNA 的表达, 从而对人肝癌细胞 SMMC-7721 起到抑制增殖与诱导凋亡作用^[36]; 通过抑制 VEGF 的表达抑制宫颈癌细胞 Hela 的增殖, 发挥抗肿瘤的作用^[37]; 还可抑制胃癌细胞 MGC-803 增殖和侵袭, 并诱导细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期, 其作用机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路有关^[38]。另外, 还有研究报道, 红花多糖对人乳腺癌、结直肠癌细胞增殖均具有抑制作用^[39-40]。

3 红花 Q-Marker 预测分析

Q-Marker 是刘昌孝院士等^[41-42]以《中华人民共和国药典》为核心, 基于有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五要素”, 探究中药材或中药产品中的固有或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质, 将其作为反映中药有效性和安全性的标示性物质进行质量控制。红花的 Q-Marker 主要体现在以下几个方面。

3.1 基于化学成分特有性的 Q-marker 预测分析

红花中存在很多的化学成分, 包括黄酮、生物

碱、多糖、木脂素、甾醇等类成分, 其中黄酮类和多糖类是其主要的药效成分。Fan 等^[43]采用高效液相色谱-二极管阵列检测器对红花药材中 10 个主要成分进行检测, 其中 HYSA、脱水红花黄色素 B 含量远高于其他成分含量, 且在不同产地采收的红花样品中含量均偏高。兰艺凤等^[44]采用 HPLC 同时测定红花中 5 个黄酮类成分, 同样发现 HYSA 和 SYB 含量高于其他成分。综上所述, 可选择 HYSA 和 SYB 作为红花药材 Q-marker 的指标。

3.2 基于临床药效的 Q-marker 预测分析

经过大量的研究发现, HYSA 可降低脑缺血引起的脑损伤^[22], 具有明显的镇痛作用^[24]。HYSA 和 SYB 均具有减轻肝纤维化的作用^[31-32], 同时 SYB 可以抗氧化、减轻神经损伤, 具有抗 AD 的作用^[33-34]。从红花籽中鉴定得到的 *N*-阿魏酰基-5-羟色胺、*N*-(*p*-香豆酰基)-5-羟色胺具有抑制黑色素生成、抗氧化等作用, 其他生物碱类成分如腺嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶等成分也具有一定生理活性, 且红花籽中的不饱和脂肪酸成分亚油酸、油酸和生育酚也具有调血脂、降血压、软化血管、促进微循环、抗氧化的功效^[23,27], 但其主要存在于红花的籽中, 不是红花药材的入药部位。因此, 选择 HYSA 和 SYB 作为红花药材 Q-marker 的指标较为适宜。

3.3 基于药动学的 Q-marker 预测分析

红花具有活血通经、散瘀止痛的作用, 主要有效成分为黄酮类化合物。王婧雯等^[45]通过 HPLC-UV 测定大鼠血浆中红花提取物和 HSYA 的血药浓度, 发现红花提取物对血液流变学的改善较 HSYA 明显, 而 HYSA 药效相当于红花提取物的 80%。孙燕雯等^[46]同样发现, 红花水提取物中 HYSA 和脱水红花黄色素 B 在大鼠体内的药动学类似, 两者在大鼠体内的吸收均较快, 代谢也较慢。因此, HYSA 和脱水 SYB 可作为红花药材 Q-marker 的指标。

3.4 基于不同产地成分含量的 Q-marker 预测分析

通过对新疆、河南、四川、云南、山西 5 个产地的红花药材进行含量分析, 发现不同批次、不同实验条件下红花中的 HYSA 质量分数较其他单一成分高, 均大于 1%, 故 HYSA 可作为红花药材 Q-marker 的指标^[47]。

3.5 基于网络药理学评价的 Q-marker 预测分析

网络药理学可将“药效-成分-靶点-疾病”进行

有效结合,可用于筛选或预测中药的Q-marker。韩盟帝等^[48]结合网络药理学探讨了红花的药效物质基础,经筛选最后确定了25个主要活性成分。

综合考虑红花中的主要成分、成分的稳定性及药理作用,可选择HYSA作为红花药材的Q-marker。

4 结语与展望

红花用药历史悠久,具有活血通经、散瘀止痛的功效,是临床常用的活血药材,有广泛的应用市场与前景。但市面上常有红花掺假的现象出现,是影响红花安全性和有效性的主要因素,故而确定红花Q-marker对于快速、准确地鉴别红花药材十分重要。目前,虽然红花的唯一来源为菊科植物红花*C. tinctorius* L.的干燥管状花,但红花的产地广泛分布于世界各地,国内的红花种植产区也相对分散,对于不同产地的红花是否存在种质变异、化学成分及药效是否存在差异、采收加工及储藏条件对其质量是否存在影响的研究较少;对于红花中各个类别化合物的含量研究也没有量化标准;对红花在体内代谢途径及成分转化过程的研究也不够深入。另外,红花除管状花外,其瘦果果实富含油酸、亚油酸等不饱和脂肪酸类物质,是食品、保健品及化妆品的常用原料,具有调节血脂、增强免疫等功效;其种子中的生育酚、不饱和脂肪酸、生物碱类成分也具有预防“三高”、抗氧化的作用;其嫩叶具有耐缺氧的功效,逐渐也被保健品市场所应用。由此可见,红花的资源利用具有广泛前景。因此,对于红花从产地、种植、采收、加工、贮藏,到红花不同部位入药的吸收、代谢、转化和发挥药效,整个产业链的发展有待研究与完善,这对指导红花资源科学、合理利用及红花产业发展具有深远的意义。

本文在对红花化学成分、药理作用研究进展进行综述的基础上,依据中药Q-marker的核心概念,对红花药材Q-marker的筛选和确定进行论证,发现其中黄酮及其苷类成分具有广泛的活性且具有明确的化学结构,HYSA、SYB均可考虑作为红花药材的Q-marker,为红花临床应用的安全性和有效性研究提供参考。红花作为常用的活血化瘀药常与其他中药配伍使用,其多成分、多靶点协同作用仍需深入探究。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:151.

- [2] 任超翔,吴沂芸,唐小慧,等. 红花的起源与产地变迁[J]. 中国中药杂志,2017,42(11):2219-2222.
- [3] 郑占虎,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用[M]. 北京:学苑出版社,1998:2057.
- [4] HONG B, WANG Z, XU T J, et al. Matrix solid-phase dispersion extraction followed by high performance liquid chromatography-diode array detection and ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight-mass spectrometer method for the determination of the main compounds from *Carthamus tinctorius* L. (Hong-Hua) [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 107: 464-472.
- [5] SI W, YANG W Z, GUO D A, et al. Selective ion monitoring of quinochalcone C-glycoside markers for the simultaneous identification of *Carthamus tinctorius* L. in eleven Chinese patent medicines by UHPLC/QTOF MS [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 117: 510-521.
- [6] ZHOU Y Z, CHEN H, QIAO L, et al. Two new compounds from *Carthamus tinctorius* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(5/6): 429-433.
- [7] 扈晓佳,殷莎,袁婷婷,等. 红花的化学成分及其药理活性研究进展[J]. 药学实践杂志, 2013, 31(3): 161-168.
- [8] 任瑞涛,李云涛,吴志军,等. 红花化学成分的分离与鉴定[J]. 生物技术世界, 2012, 10(9): 28.
- [9] 娜仁其其格. 红花的化学成分研究[D]. 呼和浩特:内蒙古大学, 2014.
- [10] 宗晓菲. 红花中黄酮类化合物的分离、提取及抗炎和抗氧化活性研究[D]. 长春:长春师范大学, 2013.
- [11] 崔猛. 红花成分及提取工艺研究[D]. 武汉:武汉工程大学, 2014.
- [12] ZHOU X D, TANG L Y, XU Y L, et al. Towards a better understanding of medicinal uses of *Carthamus tinctorius* L. in traditional Chinese medicine: A phytochemical and pharmacological review [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 27-43.
- [13] JIN Y, ZHANG X L, SHI H, et al. Characterization of C-glycosyl quinochalcones in *Carthamus tinctorius* L. by ultraperformance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2008, 22(8): 1275-1287.
- [14] SATO H, KAWAGISHI H, NISHIMURA T, et al. Serotobenine, a novel phenolic amide from safflower seeds (*Carthamus tinctorius* L.) [J]. Agric Biol Chem, 1985, 49(10): 2969-2974.
- [15] ROH J S, HAN J Y, KIM J H, et al. Inhibitory effects of active compounds isolated from safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seeds for melanogenesis [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(12): 1976-1978.
- [16] SAKAMURA S, TERAYAMA Y, KAWAKATSU S, et al. Conjugated serotoninins related to cathartic activity in safflower seeds (*Carthamus tinctorius* L.) [J]. Agric Biol Chem, 1978, 42(9): 1805-1806.

- [17] YUE S J, QU C, WU L, et al. A new ceramide from the florets of *Carthamus tinctorius* [J]. Chem Nat Compd, 2017, 53(2): 318-321.
- [18] NAGATSU A, ZHANG H L, WATANABE T, et al. ChemInform abstract: New steroid and matairesinol glycosides from safflower (*Carthamus tinctorius* L.) oil cake [J]. ChemInform, 2010, 29(47): 1044-1047.
- [19] 任爱农, 邹义芳, 陆颖, 等. 红花多糖的分离纯化及单糖组成分析[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(7): 1190-1196.
- [20] HAN S Y, LI H X, MA X, et al. Protective effects of purified safflower extract on myocardial ischemia *in vivo* and *in vitro* [J]. Phytomedicine, 2009, 16(8): 694-702.
- [21] WAN L H, CHEN J, LI L, et al. Protective effects of *Carthamus tinctorius* injection on isoprenaline-induced myocardial injury in rats [J]. Pharm Biol, 2011, 49(11): 1204-1209.
- [22] 谭燕萍, 周福宜, 梁慧超, 等. 羟基红花黄色素 A 对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中 PDGF 含量及 PI3K/Akt 蛋白表达的影响[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(3): 335-339.
- [23] 金青哲. 红花籽苯丙烯酸 5-羟色胺提取纯化及活性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2008.
- [24] 杨宇, 史昌乾, 佟杰. 羟基红花黄色素 A 镇痛作用及机制初步研究[J]. 中中药学, 2019, 17(1): 53-56.
- [25] FU P K, PAN T L, YANG C Y, et al. *Carthamus tinctorius* L. ameliorates brain injury followed by cerebral ischemia-reperfusion in rats by antioxidative and anti-inflammatory mechanisms [J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(12): 1368-1375.
- [26] WANG Y, TANG C Y, ZHANG H. Hepatoprotective effects of kaempferol 3-*O*-rutinoside and kaempferol 3-*O*-glucoside from *Carthamus tinctorius* L. on CCl₄-induced oxidative liver injury in mice [J]. J Food Drug Anal, 2015, 23(2): 310-317.
- [27] 姜黎. 红花籽油的功效及应用前景分析[J]. 农产品加工, 2017(12): 56-57.
- [28] 曹婷婷. 红花药材质量评价及其生产规范研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [29] 白云霞, 王刚. 红花黄色素的药理学研究进展[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(3): 83-85.
- [30] 石学魁, 阮殿清, 陶冀, 等. 红花多糖对人 PBMC 增殖活性及分泌细胞因子的影响[J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 337-339.
- [31] WANG C Y, LIU Q, HUANG Q X, et al. Activation of PPAR γ is required for hydroxysafflor yellow A of *Carthamus tinctorius* to attenuate hepatic fibrosis induced by oxidative stress [J]. Phytomedicine, 2013, 20(7): 592-599.
- [32] JIN M, SUN C Y, PEI C Q, et al. Effect of safflor yellow injection on inhibiting lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammatory injury in mice [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(11): 836-843.
- [33] 莫玉言, 侯加卫, 周张玖智, 等. 红花黄色素对 A β_{1-42} 诱导的 SH-SY₅Y 细胞损伤的保护作用研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 40-44.
- [34] 赵红领, 李磊, 杨慧, 等. 红花黄色素调控 p38MAPK 对 H₂O₂ 诱导的星形胶质细胞损伤的保护作用[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(1): 80-85.
- [35] 梁颖. 红花多糖对肿瘤转移相关基因表达影响的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [36] 梁颖, 张晓莉, 陶冀, 等. 红花多糖对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖的抑制作用[J]. 中医药学报, 2011, 39(5): 32-35.
- [37] 张静, 姚霞, 李晓苗, 等. 红花多糖对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖、凋亡及侵袭作用机制研究[J]. 长治医学院学报, 2017, 31(3): 175-180.
- [38] 刘超, 姬乐, 白铁成. 红花多糖对胃癌 MGC-803 细胞增殖和侵袭的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(4): 569-573.
- [39] 刘楠, 朱琳, 李纳, 等. 红花多糖通过阻断 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞凋亡的机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(18): 4374-4379.
- [40] 艾亮, 程俊, 李晓清, 等. 红花多糖可显著抑制 HT29 结肠癌细胞增殖[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(6): 2781-2786.
- [41] 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.
- [42] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [43] FAN L, ZHAO H Y, XU M, et al. Qualitative evaluation and quantitative determination of 10 major active components in *Carthamus tinctorius* L. by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detector [J]. J Chromatogr A, 2009, 1216(11): 2063-2070.
- [44] 兰艺凤, 周璐, 张立伟. HPLC 法同时测定红花中 5 种黄酮成分[J]. 食品科学, 2011, 32(12): 283-286.
- [45] 王婧雯, 彭洁, 乔逸, 等. 红花与羟基红花黄色素 A 大鼠体内药动学的研究[J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 34-37.
- [46] 孙燕雯, 何昱, 刘文洪, 等. 红花水提物中羟基红花黄色素 A 和脱水红花黄色素 B 在大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4287-4291.
- [47] 宋玉龙, 石明辉, 贾月梅, 等. 我国不同产地红花的质量分析[J]. 吉林中医药, 2014, 34(12): 1286-1288.
- [48] 韩盟帝, 马飞翔, 汪亚楠, 等. 基于网络药理学探讨红花活性成分及药理作用机制[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(2): 126-130.