

三叶青化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析

戴村桢， 邢巧月， 马灵静， 郑奕欣， 黄灿婵， 沈 琼*， 白 岩*
(浙江农林大学食品与健康学院, 浙江省中药资源保护与创新重点实验室, 浙江 杭州 311300)

摘要：三叶青为葡萄科崖爬藤属植物三叶崖爬藤 *Tetrastigma hemsleyanum* Diels & Gilg 的块根，是一种药用价值较高的中药材。其化学成分复杂，包括黄酮类、萜类、甾体、多糖、酚酸、挥发油、脂肪酸等，具有抗肿瘤、解热、抗炎、免疫调节等作用。本文系统总结了其化学成分和药理作用，应用网络药理学方法预测有效成分，并构建“成分-靶点-通路”网络，得出异鼠李素、山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇、原花青素 B1、蒲公英萜醇等化合物具有较高连接度，可能是三叶青的活性成分，可作为三叶青质量标志物参考。基于质量标志物理论，结合三叶青的化学成分特性、传统药效以及现代药理学研究，结合网络药理学所得结果，深入预测了质量标志物，结果显示异鼠李素、山柰酚、槲皮素、原花青素 B1 为三叶青的潜在质量标志物，为进一步探索其化学成分和药理作用、建立质量评价体系提供参考。

关键词：三叶青；化学成分；药理作用；网络药理学；质量标志物

中图分类号：R284.1；R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2025)08-2657-09

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.08.027

三叶青为葡萄科崖爬藤属植物三叶崖爬藤 *Tetrastigma hemsleyanum* Diels & Gilg 的块根^[1-2]，近年来研究表明其地上部分亦有一定药理作用^[3]。其味微苦，性凉，不良反应少，有清热解毒、消肿止痛、祛风化痰等功效。其化学成分包括黄酮类、酚酸类、多糖类等，与抗肿瘤、解热、抗炎、调节免疫等作用相关。本文总结了三叶青化学成分与药理作用，利用网络药理学方法预测分析三叶青有效成分，构建三叶青“成分-靶点-通路”网络图，并依据中药质量标志物理论，结合化学成分研究、传统药性与药效的关联性探讨以及现代药理学的相关性分析，以期对三叶青的质

量标志物进行了初步筛选与预测。

1 化学成分

三叶青中的化学成分主要包括黄酮类、萜类及甾体类、多糖类、酚酸类、挥发油、脂肪酸类等，与其药理作用有重要关联，常作为关键评估指标开展研究。

1.1 黄酮类 三叶青中黄酮含量较高，最高可达到 74.64 mg/g^[4]，是其重要活性成分之一，除具有抗肿瘤作用外，还有降血糖、降血脂、抗氧化等药理作用^[5]，是三叶青的研究热点。目前，从三叶青中分离得到 37 种黄酮类成分，详见表 1^[6-12]，结构式见图 1。

表 1 三叶青中的黄酮类化合物

编号	化合物	分子式	CAS 号	文献
1	山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	520-18-3	[6]
2	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	117-39-5	[6]
3	山柰酚-3-O-新橙皮糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	32602-81-6	[6]
4	芹菜素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	520-36-5	[6]
5	槲皮苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	522-12-3	[7]
6	山柰苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	482-38-2	[7]
7	异牡荆苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	29702-25-8	[7]
8	牡荆素鼠李糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	64820-99-1	[7]
9	牡荆苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	3681-93-4	[7]
10	牡荆素-4''-O-葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	178468-00-3	[7]
11	荭草素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	28608-75-5	[7]
12	异荭草素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	4261-42-1	[7]
13	儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	18829-70-4	[8]
14	表儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	490-46-0	[8]

收稿日期：2025-02-05

基金项目：浙江省尖兵领雁研发攻关计划项目（2023C02054）；浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划资助项目（2024R412A028）；浙江农林大学科研发展基金（L20230488）

作者简介：戴村桢，女，硕士生，研究方向为中药药理学。E-mail: daicunrui@stu.zafu.edu.cn

*** 通信作者：**沈 琼，男，博士，讲师，研究方向为中药药理学。E-mail: shenqiong@zafu.edu.cn

白 岩，男，教授，研究方向为药用植物品质调控和中药资源挖掘整理。E-mail: hzbaiyan@zafu.edu.cn

续表 1

编号	化合物	分子式	CAS 号	文献
15	原花青素 B2	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	29106-49-8	[8]
16	原花青素 B1	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	20315-25-7	[8]
17	异鼠李素	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	480-19-3	[9]
18	异槲皮苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	21637-25-2	[9]
19	紫云英苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	480-10-4	[9]
20	槲皮素-3- <i>O</i> -木糖基葡萄糖-7- <i>O</i> -鼠李糖苷	C ₃₂ H ₃₈ O ₂₀	—	[9]
21	槲皮素-3- <i>O</i> -木糖基葡萄糖苷	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₆	—	[9]
22	山柰酚-7- <i>O</i> -鼠李糖-3- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	—	[9]
23	异鼠李素-7- <i>O</i> -鼠李糖-3- <i>O</i> -葡萄糖	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	—	[9]
24	丁香亭-3- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₃	40039-49-4	[9]
25	山柰酚-3- <i>O</i> -鼠李糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	482-39-3	[9]
26	香橙素	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	480-20-6	[10]
27	刺槐素	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	301-19-9	[10]
28	山柰酚-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	145134-61-8	[10]
29	根皮苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	60-81-1	[10]
30	异荭草素-2''- <i>O</i> -鼠李糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	—	[11]
31	荭草苷-2''- <i>O</i> -鼠李糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	—	[11]
32	异牡荆素-2''- <i>O</i> -鼠李糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	—	[11]
33	鼠李柠檬素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	569-92-6	[12]
34	大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	518-82-1	[12]
35	大黄素-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	23313-21-5	[12]
36	大黄素甲醚-8- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	23451-01-6	[12]
37	山柰酚-7- <i>O</i> -鼠李糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	20196-89-8	[12]

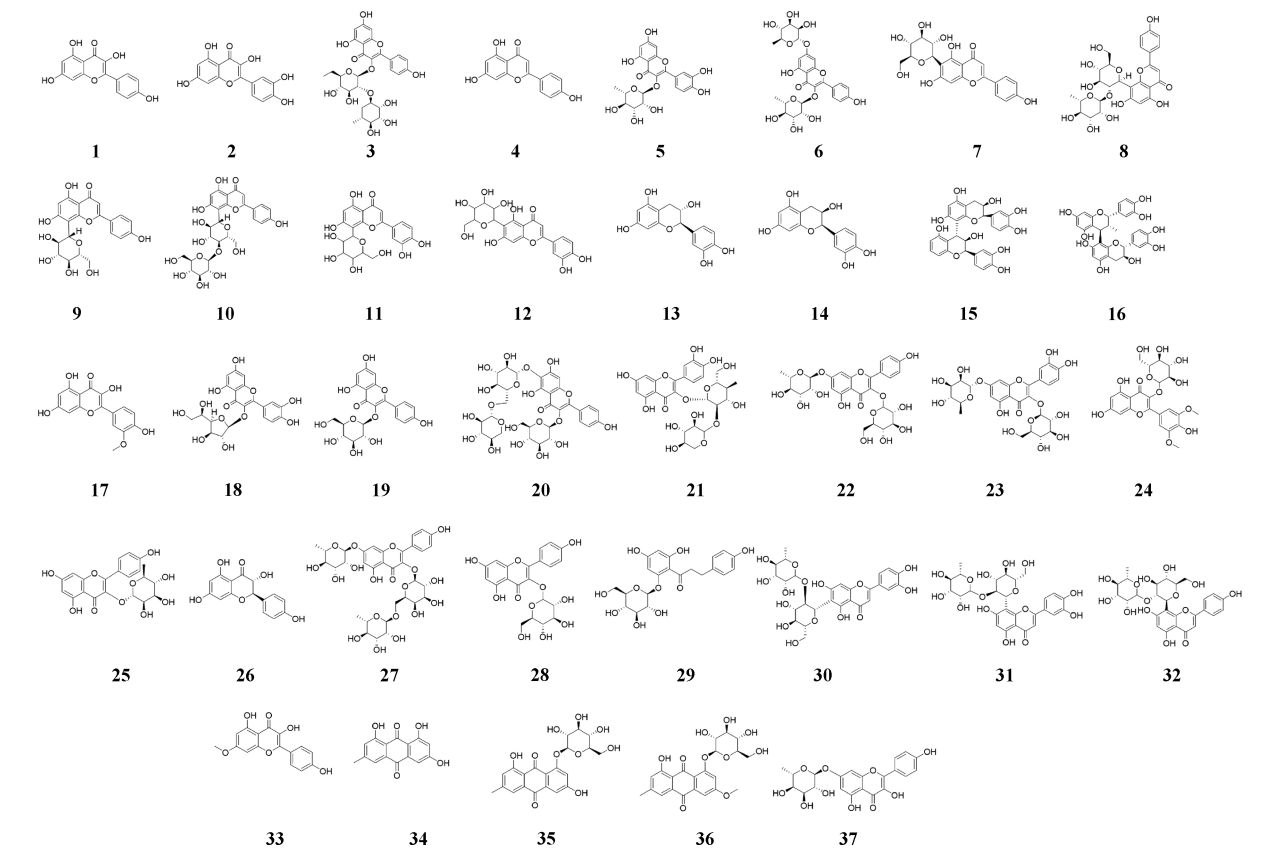


图 1 三叶青中的黄酮类化合物结构式

1.2 酚酸类 酚类化合物具有抗氧化作用^[13]，是三叶青中的重要成分之一。目前，从三叶青中分离得到 12 种有机

酸及酚类成分，具体见表 2^[8,11,14-16]，结构式见图 2。

1.3 萜类及甾体类 萜类与甾体类化合物是植物中的重要次

生代谢产物，在三叶青的地上部分与块根中均有分布，但由于分离提纯较为困难等原因，目前三叶青中的萜类和甾体化合物相关的研究仍然不多。据文献报道，从三叶青中分离得到 6 种萜类及甾体类成分，具体见表 3^[6,15]，结构式见图 3。

表 2 三叶青中的酚酸类化合物

编号	化合物	分子式	CAS 号	文献
38	氧化白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	29700-22-9	[8]
39	表没食子儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	970-74-1	[8]
40	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	153-18-4	[8]
41	原儿茶醛	C ₇ H ₆ O ₃	139-85-5	[8]
42	原儿茶酸	C ₇ H ₆ O ₄	99-50-3	[8]
43	水杨酸	C ₇ H ₆ O ₃	69-72-7	[8]
44	1-咖啡酰奎宁酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	1241-87-8	[11]
45	对香豆酰奎尼酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	1899-30-5	[11]
46	2,6-二叔丁基对甲酚	C ₁₅ H ₂₄ O	128-37-0	[14]
47	肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₂	140-10-3	[15]
48	4-羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₃	99-96-7	[16]
49	对羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	178468-00-3	[16]

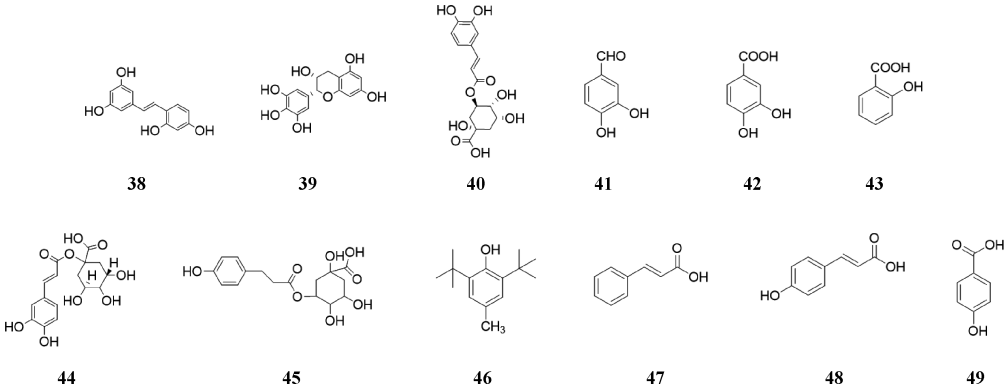


图 2 三叶青中的酚酸类化合物结构式

表 3 三叶青中萜类及甾体类成分

编号	化合物	分子式	CAS 号	文献
50	β-谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	83-46-5	[6]
51	蒲公英萜酮	C ₃₀ H ₄₈ O	514-07-8	[6]
52	蒲公英萜醇	C ₃₀ H ₅₀ O	127-22-0	[6]
53	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-羟基-5-异丙基-2-甲基环己-2-烯酮	C ₁₀ H ₁₆ O ₂	—	[15]
54	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-羟基-5-异丙基-2-甲基环己-2-烯酮	C ₁₀ H ₁₆ O ₂	—	[15]
55	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,6-二羟基-1-薄荷烯	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	—	[15]

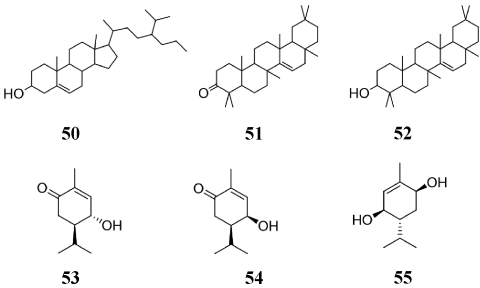


图 3 三叶青中的萜类及甾体类成分结构式

1.4 挥发油和脂肪酸类 张煜炯等^[16]用水蒸气蒸馏法提取三叶青的块根和藤叶中的挥发油，用 GC-MS 分析鉴定了多种挥发性成分；霍昕等^[17]通过乙醚萃取三叶青块根，并鉴定得到 18 种成分。其中，亚油酸、棕榈酸、油酸、二苯

胺、亚麻酸甲酯、硬脂酸等成分的相对百分含量均大于 1%。目前，从三叶青中分离得到 24 种挥发油和脂肪酸类成分，详见表 4^[9,11,17]，结构式见图 4。

1.5 生物碱类 Wang 等^[18]从三叶青地上部分分离得到 10 种生物碱，同时发现了其具有抗炎作用，详见表 5^[18]，结构式见图 5。

1.6 多糖类 三叶青块根中多糖含量约为 45.9 mg/g^[19]。Sun 等^[20]采用超声酶法提取三叶青多糖，通过单因素试验和响应面法优化提取三叶青多糖的最佳条件，并明确了三叶青多糖种的单糖组成，包括甘露糖、葡萄糖醛酸、鼠李糖、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖等，其中葡萄糖含量为 (26.749±0.634)%，占主导地位。

1.7 其他 除了以上化合物之外，三叶青中还含有香豆素类、补骨脂素^[17]等化合物。

表 4 三叶青中挥发油和脂肪酸类化合物

编号	化合物	分子式	CAS 号	文献
56	亚麻酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	463-40-1	[9]
57	亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	60-33-3	[11]
58	油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	112-80-1	[11]
59	2-甲基-3-(4-异丙苯基)丙醛	C ₁₃ H ₁₈ O	103-95-7	[16]
60	2-烯丙基-6-甲基苯酚	C ₁₀ H ₁₂ O	3354-58-3	[16]
61	2-乙基对二甲苯	C ₁₀ H ₁₄	1758-88-9	[16]
62	α-衣兰烯	C ₁₅ H ₂₄	14912-44-8	[16]
63	2-癸烯	C ₁₀ H ₂₀	20348-51-0	[16]
64	2,4,6-三甲氧基苯乙酮	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	832-58-6	[16]
65	松油烯	C ₁₀ H ₁₆	99-86-5	[16]
66	3-氨基-9-乙基吡唑	C ₁₄ H ₁₄ N ₂	132-32-1	[16]
67	γ-萜品烯	C ₁₀ H ₁₆	99-85-4	[16]
68	芳樟醇	C ₁₀ H ₁₈ O	78-70-6	[16]
69	2-甲基-1-苯丙醇	C ₁₀ H ₁₄ O	611-69-8	[16]
70	二乙二醇单硬脂酸酯	C ₂₂ H ₄₄ O ₄	106-11-6	[16]
71	蓖麻油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₃	141-22-0	[16]
72	肉豆蔻酸	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	544-63-8	[17]
73	樟脑	C ₁₀ H ₁₆ O	76-22-2	[17]
74	二苯胺	C ₁₂ H ₁₁ N	122-39-4	[17]
75	十五酸	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	1002-84-2	[17]
76	棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	57-10-3	[17]
77	十七酸	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	506-12-7	[17]
78	硬脂酸	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	57-11-4	[17]
79	亚麻酸甲酯	C ₁₉ H ₃₂ O ₂	301-00-8	[17]

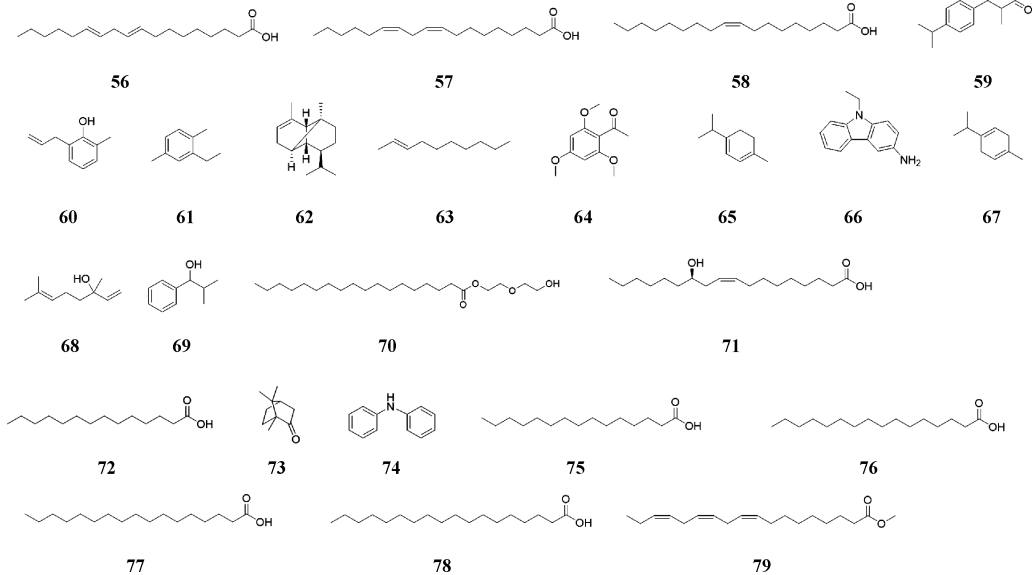


图 4 三叶青中的挥发油和脂肪酸类化合物结构式

表 5 三叶青中生物碱类化合物

编号	化合物	分子式	CAS 号	文献
80	吡啶	C ₈ H ₇ N	120-72-9	[18]
81	吡啶-3-羧酸	C ₉ H ₈ NO ₂	771-50-6	[18]
82	吡啶-3-丙酸	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	830-96-6	[18]
83	5-羟基吡啶-3-甲醛	C ₉ H ₈ NO ₂	3414-19-5	[18]
84	5-羟基吡啶-3-羧酸	C ₉ H ₈ NO ₃	3705-21-3	[18]
85	6-羟基-3,4-二氢-1-氧代-β-吡啶	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂	—	[18]
86	海马酰胺	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	—	[18]
87	4-羟基肉桂酸	C ₉ H ₉ NO ₂	194940-15-3	[18]
88	吡咯-3-丙酸	C ₈ H ₉ NO ₄	—	[18]
89	S-(-)-金莲花碱	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	1021950-79-7	[18]

2 药理作用

2.1 抗肿瘤 目前，三叶青抗肿瘤研究多集中在肝癌、肺癌、直肠癌、卵巢癌、乳腺癌等。研究表明，三叶青通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞血管迁移、逆转肿瘤细胞耐药性等途径发挥抗肿瘤作用。

Chen 等^[21]研究表明，三叶青乙酸乙酯提取物在肝癌细胞 HepG2 和 SMMC-7721 中通过调节 Caspase-3 表达，实现抗增殖和促凋亡的作用，同时在 PANC-1 细胞中，它能抑制细胞生长，逆转细胞失去上皮特征的生物过程，还能提高细胞间粘附性，降低细胞运动性^[22]。此外，三叶青总黄酮可能通过升高 PTEN 蛋白表达，降低 p-PI3K、p-Akt 等蛋白表达，增强吉非替尼诱导的细胞凋亡，从而逆转肺腺癌耐药性^[23]。三叶青中的异槲皮素通过抑制肝细胞生长因子/分散因子（HGF/SF）诱导的细胞散射活性来抑制 HGF/SF-Met 信号通路，抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[24]。原花青素 B1 和儿茶素则通过抑制 VEGF、Akt、ERK1/2 蛋白的磷酸化过程，调节 MAPK/ERK、PI3K/Akt 信号通路，从而抑制肿瘤血管生成^[25]。

三叶青多糖可能通过 3 种途径抗肿瘤。一是抑制 miR-151 表达来促进 p21、Bax、E-cadherin 表达及抑制 cyclin D1、Bcl-2、MMP-2 表达，从而抑制肝癌细胞增殖、迁移及侵袭，并促进细胞凋亡^[26]；二是通过 PPARγ 信号通路激

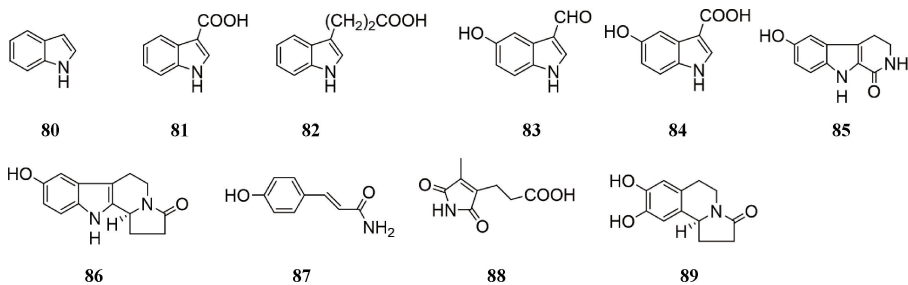


图 5 三叶青中的生物碱化学结构式

活 β -连环蛋白介导的巨噬细胞极化来抑制乳腺癌^[27]；三是通过升高 TNF- α 、IL-2、IL-6、IFN- γ 等细胞因子水平来激活免疫应答，有效抑制肿瘤远端转移并保护免疫细胞^[28]。

2.2 解热 三叶青具有解热的作用，起效成分为地上部分多糖，其解热机制是抑制热性细胞因子的释放。黄真等^[29]证实，三叶青提取物在动物模型中有解热作用，效果类似阿司匹林。杨雄志等^[30]进一步发现，三叶青提取物的解热作用是通过降低体温调节中枢发热介质 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺水平，使体温调定点下移。Zhu 等^[31]发现，三叶青地上部分多糖可以提高小鼠在酵母致死剂量下的存活率，给药后小鼠血清 PGE2 水平降低，表明其退烧作用的机制是抑制热原性细胞因子的释放。龚来颢等^[32]在研究三叶青地上部分水溶性多糖时也证实了这一点，同时发现三叶青地上部分多糖可能通过与 TLR4 竞争、相互作用来调节 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等血清细胞因子的产生。

2.3 抗炎与调节免疫 三叶青中的黄酮类、多糖、生物碱等成分具有多种抗炎作用机制，包括调节炎症因子的合成与表达，抑制 NF- κ B、TLR4、COX-2 等信号通路的激活，以及增强免疫细胞的活性，在抗炎过程中发挥重要作用。

三叶青黄酮主要通过抑制肺组织 TLR4、MD-2 表达来削弱 LPS 的跨膜信号转导；同时还能抑制肺组织内 NF- κ B、JNK、p38 MAPK 的磷酸化，从而阻止 LPS 炎症信号向细胞核的转移，减少促炎因子基因的激活。此外，三叶青黄酮还能通过抑制巨噬细胞中 CD14、TLR4、MD-2、MyD88 表达以及 TLR4/MD-2 受体复合物的形成，来抑制 NF- κ B、JNK 的磷酸化激活，升高抗炎因子水平，从细胞外、细胞膜到细胞核连续降低 LPS 炎症信号的级联转导，充分展现了三叶青黄酮在抗炎方面的全面作用^[33]。郑静茹^[34]发现，三叶青水提物可降低血清 IL-6、TNF- α 、IL- β 水平，升高 IL-10 水平，并改善肠道损伤，从而减轻脓毒症的炎症反应，最终阻止肠道损伤。三叶青多糖通过抑制 TLR4/COX-2/NF- κ B 信号通路来减轻炎症和氧化应激，从而改善 LPS 诱导的急性肺损伤^[35]。Wang 等^[18]发现，以 S-(-)-金莲花碱为代表的三叶青地上部分生物碱，在 LPS 处理的 RAW264.7 细胞中通过抑制各种与 NF- κ B 信号通路的调节密切相关的炎症细胞因子或介质，如 NO、PGE2、IL-1 β 、iNOS、COX-2，显示出强大的抗炎活性。

这些成分还具有免疫调节作用，如三叶青多糖通过激活 TLR4/NF- κ B/MAPK 信号通路增强巨噬细胞的免疫反

应^[36]，三叶青总黄酮能调节 Treg/Th17 比值平衡，降低促炎细胞因子水平并升高抗炎细胞因子水平来保护肝脏^[37]。

2.4 其他 三叶青还具有抗病毒与调节肠道菌群的作用。它通过抑制 HIV-1 病毒至细胞和 HIV-1 逆转录酶活性来抗击 HIV^[38]，对呼吸道合胞病毒也有抗性，特别是乙醇提取物的正丁醇和乙酸乙酯部分^[39]。针对新型冠状病毒，利用分子对接技术发现三叶青中的黄酮、酚酸、二苯乙烯苷等 3 种类型的 14 个化合物能同时作用于病毒的多个靶蛋白，抵御 SARS-CoV-2 感染^[40]。此外，三叶青多糖通过增加有益菌和产丁酸菌的相对丰度，有助于恢复肠道菌群平衡，升高短链脂肪酸水平^[41]。

3 三叶青网络药理学研究

本文在整理三叶青化学成分与药理作用的基础上利用网络药理学方法筛选可能的有效成分及其作用靶点，并预测相关信号通路，为预测质量标志物提供有效参考^[42]。

3.1 候选化合物筛选 将前文整理的化合物建立三叶青化学成分数据库，以口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和类药性 ≥ 0.18 为筛选条件^[43]，从 TCMSP 数据库搜索。结果得到 8 种有效成分，见表 6。从 PubChem 数据库分别搜索得到 8 种成分的 SMILES，再利用 SwissTargetPrediction 数据库预测相关靶点，去重后得到 341 个靶点。

化合物	口服生物利用度/%	类药性
山柰酚	41.88	0.24
槲皮素	46.43	0.28
异牡荆苷	31.29	0.72
儿茶素	49.68	0.24
异鼠李素	49.60	0.31
原花青素 B1	67.87	0.66
蒲公英萜醇	38.40	0.77
β -谷甾醇	36.91	0.75

3.2 PPI 网络构建 在 STRING 数据库当中输入得到的靶点，将蛋白质种类设定成“*Homo sapiens*”，进行蛋白互作 PPI 网络分析，将数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行拓扑研究，以度值中位数进行筛选，保留大于等于中位数的靶点，共获得 61 个关键靶点，并构建 PPI 网络图，见图 6。结合度较高的蛋白主要有 Akt1、IL-6、IL-1 β 、TNF、TP53、EGFR、MAPK3、MMP-9、ESR1、JUN、CASP3、HIF1A、PPARG。

3.3 GO 和 KEGG 通路分析 将靶点导入 DAVID 数据库，

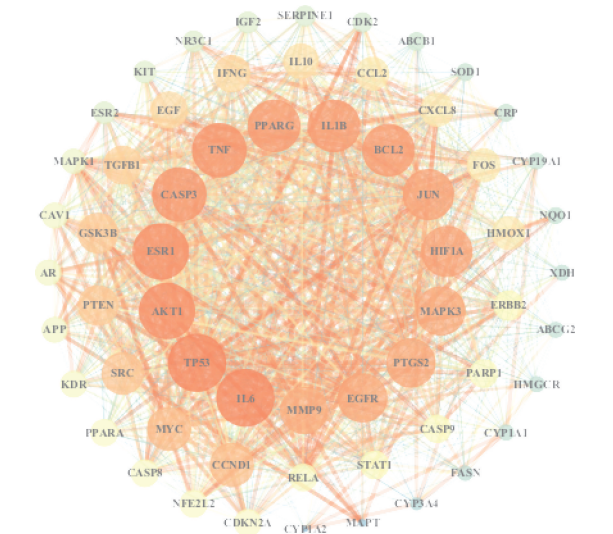


图 6 三叶青关键靶点的 PPI 网络图

设定筛选条件为 $P<0.05$ ，对关键靶点进行 GO 功能和 KEGG 富集分析，并将结果进行可视化处理，结果见图 7~8。KEGG 富集分析得到 179 条通路，主要与前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、肝癌等肿瘤通路有关，同时也与 TNF、IL-17 等炎症通路相关。GO 分析得到 1 015 个条目，其中与生物过程（biological process, BP）相关 722 条，细胞组成（cell composition, CC）相关 95 条，分子功能（molecular function, MF）相关 198 条。在 BP 条目中主要与细胞凋亡、炎症反应、MAPK 级联的正向调控有关；在 CC 条目中主要与细胞溶质、细胞膜等有关；在 MF 条目中主要与酶结合及多种不同酶活性有关。

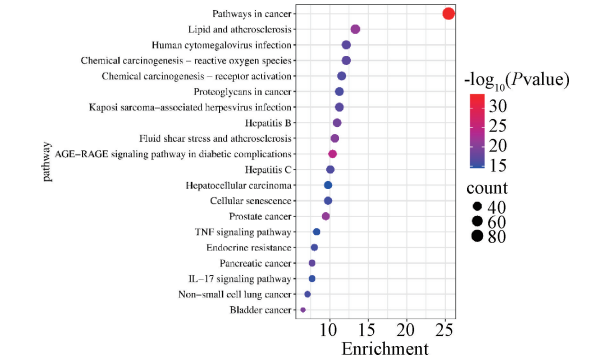


图 7 KEGG 通路分析气泡图

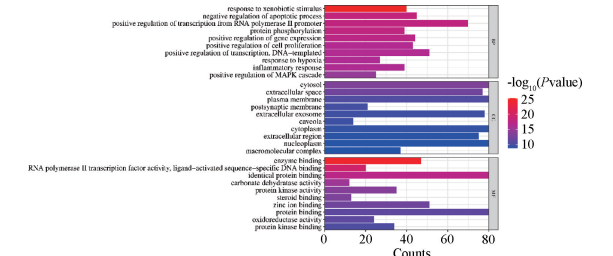


图 8 GO 富集分析

3.4 三叶青“成分-靶点-通路”网络构建 将成分、成分

相关的关键靶点、关键通路导入到 Cytoscape 3.9.1 软件中，构建“成分-靶点-通路”网络图并根据度值对相关有效成分进行排序，见图 9。结果显示，异鼠李素、山柰酚、槲皮素、β-谷甾醇、原花青素 B1、蒲公英萜醇等化合物具有较高连接度，可能是三叶青的活性成分，可作为三叶青质量标志物参考。但由于网络药理学主要依赖于文献和数据库在理论层面的分析预测，对成分的有效性缺乏验证，仍需通过结合其他方面的预测方式进行补充。

4 三叶青质量标志物预测分析

基于质量标志物的提出依据^[44]，对三叶青的质量标志物进行预测分析，为建立行之有效的中药质量标准提供参考依据。

4.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的预测分析 《中国植物志》记载，三叶青所在的葡萄科崖爬藤属约有一百余种植物，其中中国约有 45 种，主要分布在长江流域以南各区。该属植物作为民间用药有悠久的历史，根据文献报道，该属植物化学成分主要有黄酮类、酚酸类、三萜类等^[45]，三叶青中也含有这 3 类成分。现代研究显示，黄酮类成分可以抗肿瘤^[46]、抗炎^[33]，酚酸类成分具有抗氧化作用，但目前关于三叶青中三萜类成分的药理研究较少。此外，三叶青中还含有大量多糖，多糖类成分具有解热^[32]、抗肿瘤^[47]、降血脂^[48]、抗菌^[49]作用。因此，黄酮类、酚酸类和多糖类成分可以作为其质量标志物的选择参考。

4.2 基于传统药性、药效相关性的相关性预测分析 传统药效研究对现代临床用药具有指导作用。《江西草药》载：“味微苦辛，性凉”；《植物名实图考》载：“取浆冲服，治小儿腹痛，退热”；《浙江民间常用草药》载：“清凉解毒，祛风化痰”；表明三叶青具有清热解毒、活血祛风的功效，主治高热惊厥、跌打损伤等症，这与解热、抗炎等现代药理作用相符合。本文分析认为三叶青中的凉性来源于黄酮类和生物碱类成分^[50]，辛味来源于挥发油类与萜类成分，苦味来源于黄酮类，生物碱类与萜类成分^[51]。因此黄酮类、生物碱类、萜类成分可作为其质量标志物的参考依据。

4.3 基于不同产地的质量标志物预测分析 中药材的品质深受其产地影响。Bai 等^[52]分析了类黄酮生物合成基因表达与类黄酮含量的相关性，发现光合天线蛋白在很大程度上导致了黄酮含量的差异，因此不同产地的三叶青在黄酮类含量上差异明显。Yin 等^[53]对 2 个品种三叶青的转录组和代谢组进行综合分析，发现苯丙酸和类黄酮的生物合成中存在差异表达的代谢物和转录物的调控网络。蓝艳等^[54]测定不同产地三叶青不同部位中 7 种黄酮类活性成分含量，发现各成分含量均有一定差异。李鹤等^[55]采用 HPLC 法建立浙江、福建等产地共 22 批三叶青的指纹图谱，共确定 14 个共有峰，指认了白藜芦醇、槲皮素。以上研究表明，槲皮素等黄酮类化合物、白藜芦醇等酚酸类化合物可作为质量标志物参考依据。

4.4 基于化学可测性的质量标志物预测分析 化学成分可测性对于分析测定中药质量标志物至关重要。目前中药

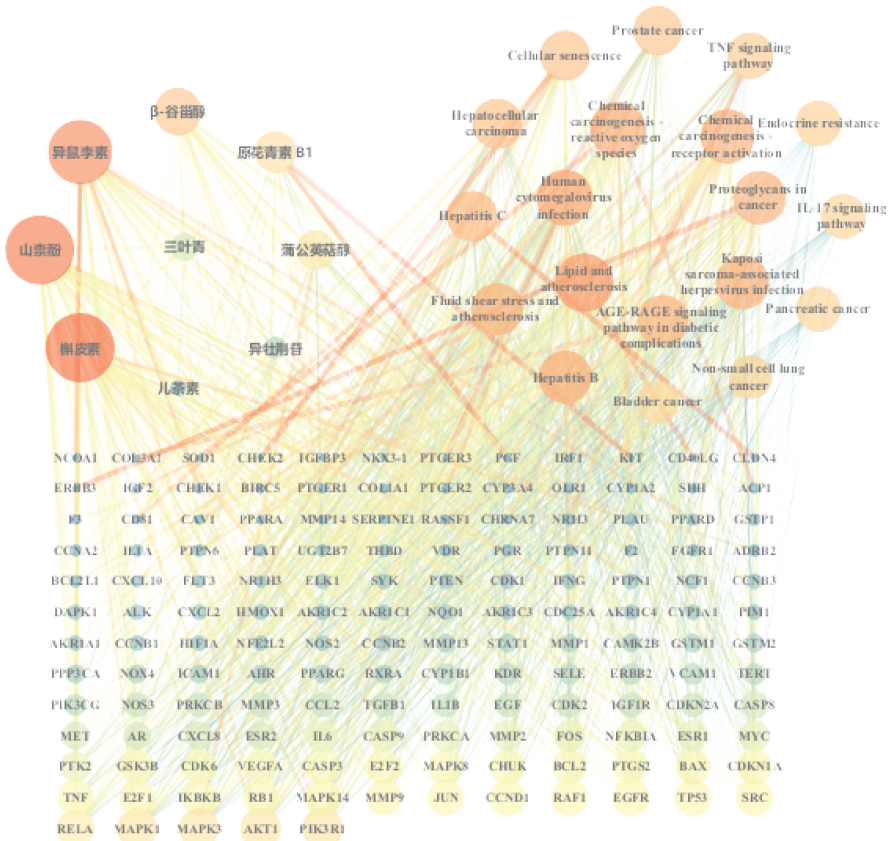


图 9 三叶青的“成分-靶点-通路”网络图

有效成分的分析主要采用色谱法，这种方法同样适用于三叶青质量标志物的定性定量分析，以制定更为科学可行的质量标准。

黄酮类、酚酸类、多糖类、生物碱类及多糖类是三叶青质量标志物的重要参考。Chen 等^[56]建立 UFLC-QTRAP-MS/MS 法同时测定 2 个产地 47 份三叶青样品中 25 种黄酮类、9 种酚酸、15 种氨基酸、11 种核苷等 60 种成分的方法，阐明不同生长环境会影响三叶青中生物活性成分的积累和质量，其中，原花青素 B2、儿茶素、赖氨酸等成分差异明显。许文等^[57]建立 UPLC-QQQ-MS 法成功同时测定三叶青中 4 种成分（芦丁、异槲皮苷、山柰酚芸香糖苷、紫云英苷）的含量，为三叶青药效物质基础的评价和质量控制提供了重要参考。李春华等^[58]利用 UPLC-MS/MS 法同时测定三叶青中原花青素 B1、原花青素 B2、儿茶素、异槲皮苷等 13 种黄酮类成分的含量，为三叶青的药效研究和质量控制提供了更为全面和精确的数据支持。以上定性定量鉴别的成分可以作为三叶青质量标志物的参考依据，但由于三叶青中成分复杂，仍需继续研究新检测方法。

5 结语

本文发现三叶青的主要成分包括 37 种黄酮、14 种酚酸、6 种萜类及甙体、24 种挥发油和脂肪酸、7 种多糖、10 种生物碱类，药理活性包括抗肿瘤、解热、抗炎、调节免疫等。通过网络药理学方法筛选得到 8 种有效成分，结合网络药理学预测分析结果表明，三叶青有效成分可能通过

Akt1、IL-6、IL-1 β 、TNF、TP53、EGFR、MAPK3、MMP-9、ESR1、JUN、CASP3、HIF1A、PPARG 等靶点作用于多条癌症通路和炎症通路，其中异鼠李素、山柰酚、槲皮素、 β -谷甾醇、原花青素 B1、蒲公英萜醇是主要发挥作用的成分。但网络药理学方法仅在理论层面进行预测分析，成分的有效性仍待试验验证。

从植物亲缘与化学成分特性、传统药效以及现代药理学研究、产地与化学可测性角度深入预测分析，推测原花青素、儿茶素、异槲皮苷、芦丁、山柰酚-3-O-芸香糖苷、紫云英苷、槲皮苷、槲皮素、山柰酚、异鼠李素等黄酮类和多糖类化合物可作为三叶青质量标志物的预选化合物。

结合网络药理学所得结果与基于质量标志物的各要素分析预测所得结果，本文初步预测了三叶青的潜在质量标志物为异鼠李素、山柰酚、槲皮素、原花青素 B1，它们在三叶青中可能发挥重要作用。但中药的药效是多类成分共同作用的结果，当前成分相关研究主要关注于黄酮类、萜类、酚酸类等成分研究较少；而药理作用方面的研究则集中于抗肿瘤、抗炎，对抗病毒、抗氧化等作用的研究不足。

三叶青具有极高的药用价值，应用前景广阔，但缺少成熟的质量评价体系。本文为三叶青质量评价和产业发展提供新视角，未来研究需深入探索其他化学成分作为质量标志物，并研究其毒理学、安全性、药理机制及代谢过程，以推动三叶青中药制剂的研发与产业进步。

参考文献:

[1] 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, 1998: 122.

[2] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中药炮制规范: 2015 年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 5.

[3] 洪森荣, 刘雯莉, 宋冰雁, 等. 怀玉山产三叶青叶绿体基因组特征及其系统进化关系[J]. 中草药, 2023, 54(16): 5358-5371.

[4] 程薪宇, 郭梦桥, 王靖茹, 等. 三叶青地上部分显微结构多样性与总黄酮含量相关性[J]. 西北农业学报, 2023, 32(11): 1754-1766.

[5] 徐 帆, 梁宗锁, 韩蕊莲. 三叶青中黄酮类化合物及其药理活性研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(Z4): 3704-3716.

[6] 王翰华, 蒋如涛, 蓝魏芳, 等. 三叶青化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(3): 192-196.

[7] 林 婧, 纪明妹, 黄泽豪, 等. 三叶青的化学成分及其体外抗肿瘤活性研究[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(8): 658-663.

[8] 傅志勤, 黄泽豪, 林 婧, 等. 蛇附子化学成分及抗氧化活性研究[J]. 中草药, 2015, 46(11): 1583-1588.

[9] 曾美玲, 沈耐涛, 吴赛伟, 等. 基于 UPLC-Triple-TOF/MS 方法的三叶青化学成分分析[J]. 中草药, 2017, 48(5): 874-883.

[10] 郭晓江. 两种药用植物的化学成分及生物活性研究[D]. 济南: 山东大学, 2013.

[11] 孙 永. 三叶青化学成分及其抗氧化和抗癌活性的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2018.

[12] 曾 婷. 石猴子化学成分的研究[D]. 赣州: 赣南师范学院, 2013.

[13] 夏敬青, 刘海荣, 顾依雯, 等. 中波紫外线对三叶青酚类物质质量分数、抗氧化能力及基因表达的影响[J]. 浙江农林大学学报, 2024, 41(2): 223-233.

[14] 潘锦海. 三叶青乙醚提取物化学成分及其活性研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2023.

[15] 徐 硕, 金鹏飞, 惠 慧, 等. 三叶青石油醚萃取部位的化学成分研究[J]. 西北药学杂志, 2017, 32(3): 270-272.

[16] 张煜炯, 乌 晓, 罗益远, 等. GC-MS 分析三叶青块根和藤茎叶挥发性成分[J]. 人参研究, 2020, 32(4): 22-26.

[17] 霍 昕, 杨迺嘉, 刘文伟, 等. 三叶青块根乙醚提取物成分研究[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(10): 1651-1653.

[18] Wang C Y, Jang H J, Han Y K, et al. Alkaloids from *Tetrastigma hemsleyanum* and their anti-inflammatory effects on LPS-induced RAW264.7 cells[J]. *Molecules*, 2018, 23(6): 1445.

[19] 阮明颖. 不同产地三叶青总黄酮及多糖含量的测定[J]. 当代化工研究, 2021(22): 19-23.

[20] Sun L, Lu J J, Wang B X, et al. Polysaccharides from *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg: optimum extraction, monosaccharide compositions, and antioxidant activity[J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2022, 52(4): 383-393.

[21] Chen S P, Luo M X, Ma L, et al. Ethylacetate extract from *Tetrastigma hemsleyanum* inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 and SMMC-7721 cells[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 21(10): 3793-3799.

[22] Sun Y F, Qin H Y, Zhang C C, et al. *Tetrastigma hemsleyanum* (Sanyeqing) root extracts evoke S phase arrest while inhibiting the migration and invasion of human pancreatic cancer PANC-1 cells[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 133.

[23] 何佳奇, 李娟娟, 吕晓皓, 等. 三叶青总黄酮逆转吉非替尼耐药肺腺癌细胞的耐药性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(4): 368-375.

[24] Xia G S, Li S H, Zhou W. Isoquercitrin, ingredients in *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg, inhibits hepatocyte growth factor/scatter factor-induced tumor cell migration and invasion[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(5): 464-471.

[25] 孙 磊. 三叶青中血管靶向活性成分的定向筛选及其抗肿瘤血管生成作用研究[D]. 杭州: 浙江农林大学, 2018.

[26] 王 斌, 成亚飞, 武 杰, 等. 三叶青根多糖对 HepG2 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. 暨南大学学报 (自然科学与医学版), 2020, 41(5): 444-454.

[27] Liu X, Liu X L, Mao W Y, et al. *Tetrastigma* polysaccharide reprogramming of tumor-associated macrophages via PPAR γ signaling pathway to play antitumor activity in breast cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116645.

[28] 王碧旭, 卢静静, 孙 棱, 等. 三叶青地上部分提取物对 H22 荷瘤小鼠的抗转移作用[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3671-3676.

[29] 黄 真, 毛庆秋, 魏佳平. 三叶青提取物抗炎、镇痛及解热作用的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(7): 861-864.

[30] 杨雄志, 王翰华. 三叶青提取物解热作用及对大白鼠下丘脑 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺含量的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(5): 774-775; 785.

[31] Zhu B Q, Qian C D, Zhou F M, et al. Antipyretic and antitumor effects of a purified polysaccharide from aerial parts of *Tetrastigma hemsleyanum* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112663.

[32] 龚来颢, 刘遂飞, 杨 琴. 三叶青地上部分水溶性多糖的解热作用研究[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3): 514-520.

[33] 刘丹丹. 三叶青黄酮的抗炎作用及 TLR4 介导的信号转导途径研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.

[34] 郑静茹. 三叶青对脓毒症致肠黏膜损伤的保护作用及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2022.

[35] Wang B X, Lin Y, Zhou M Y, et al. Polysaccharides from *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg attenuate LPS-induced acute lung injury by modulating TLR4/COX-2/NF- κ B signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113755.

[36] Wu J Y, Mo J F, Xiang W, et al. Immunoregulatory effects of *Tetrastigma hemsleyanum* polysaccharide via TLR4-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways in Raw264.7 macrophages[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114471.

[37] Ji W W, Peng X, Lou T L, *et al.* Total flavonoids from *Tetrastigma hemsleyanum* ameliorates inflammatory stress in concanavalin A-induced autoimmune hepatitis mice by regulating Treg/Th17 immune homeostasis[J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(6): 1297-1307.

[38] 董宜旋, 李 静. 三叶青提取物抗人类免疫缺陷病毒活性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2173-2175.

[39] 王丹丹, 高 荣, 闫 滨. 三叶青对呼吸道合胞病毒作用实验研究[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(6): 1070-1074; 1100.

[40] 王芙蓉, 王 娟, 陈泽南, 等. 基于分子对接技术的抗新型冠状病毒三叶青化合物虚拟筛选[J]. 生命的化学, 2021, 41(5): 1068-1081.

[41] Lin Y, Lv Y S, Mao Z A, *et al.* Polysaccharides from *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg ameliorated inflammatory bowel disease by rebuilding the intestinal mucosal barrier and inhibiting inflammation through the SCFA-GPR41/43 signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 250: 126167.

[42] Chen Z Q, Lin T, Liao X Z, *et al.* Network pharmacology based research into the effect and mechanism of Yinchenhao Decoction against cholangiocarcinoma[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 13.

[43] 郑静茹, 季春莲, 占靓卉, 等. 基于网络药理学与实验验证探讨三叶青治疗脓毒症的作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(17): 4744-4754.

[44] 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.

[45] 张 强, 卢汝梅, 陈圣斌, 等. 扁担藤及其同属植物研究进展[J]. 中医药导报, 2019, 25(19): 121-126.

[46] 林钰久, 柴树人, 龙坤兰, 等. 三叶青黄酮对荷 Lewis 肺癌小鼠免疫功能及肿瘤组织凋亡相关蛋白的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1): 8-15.

[47] 龚来颀, 李 鹤. 三叶青地上部分水溶性多糖的抗肿瘤作用研究[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(2): 321-326.

[48] Ru Y, Chen X, Wang J *et al.* Polysaccharides from *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg: Extraction optimization, structural characterizations, antioxidant and antihyperlipidemic activities in hyperlipidemic mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 1033-1041.

[49] Chen X, Tao L, Ru Y, *et al.* Antibacterial mechanism of *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg's polysaccharides by metabolomics based on HPLC/MS[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 140: 206-215.

[50] 魏珍珍, 苗艳艳, 苗明三. 药性凉的现代研究及相互关系[J]. 中医学报, 2013, 28(7): 999-1002.

[51] 纪玉佳. 中药药性与其基原属性相关性研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.

[52] Bai Y, Jiang L T, Li Z, *et al.* Flavonoid metabolism in *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg based on metabolome analysis and transcriptome sequencing[J]. *Molecules*, 2023, 28(1): 83.

[53] Yin S Y, Cui H R, Zhang L, *et al.* Transcriptome and metabolome integrated analysis of two ecotypes of *Tetrastigma hemsleyanum* reveals candidate genes involved in chlorogenic acid accumulation[J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(7): 1288.

[54] 蓝 艳, 朱建丽, 张晓芹, 等. UPLC 同时测定不同产地三叶青不同部位中的 7 种活性成分[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 628-632.

[55] 李 鹤, 陈伟东. 不同产地三叶青 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中药材, 2021, 44(12): 2896-2898.

[56] Chen H J, Zhou Y Y, Xue J, *et al.* Quality evaluation of *Tetrastigmae Radix* from two different habitats based on simultaneous determination of multiple bioactive constituents combined with multivariate statistical analysis[J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4813.

[57] 许 文, 傅志勤, 林 婧, 等. HPLC-Q-TOF-MS 和 UPLC-QqQ-MS 的三叶青主要成分定性定量研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22): 4365-4372.

[58] 李春华, 袁桂平, 王诚远, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定三叶青中 13 种黄酮类成分的含量[J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(6): 73-77.