

牛膝化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析

韩永光¹,谭雅兰¹,张超云²,卞华^{2*}

¹河南中医药大学药学院,郑州 450046;²南阳理工学院 河南张仲景方药与免疫调节重点实验室,南阳 473004

摘要:牛膝在《神农本草经》中被列为上品,近几年研究证实牛膝的化学成分主要包括甾体、三萜皂苷、多糖、挥发油等化合物,具有抗炎镇痛、调节免疫、抗骨质疏松、保护心血管等药效。本文从牛膝的植物亲缘性、牛膝特有性、有效性、可测性化学成分和炮制后化学成分等方面,对牛膝的质量标志物(quality marker, Q-Marker)进行预测分析,牛膝甾酮 A、25S-牛膝甾酮、25R-牛膝甾酮、齐墩果酸-3-O-β-D-(6'-丁酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷、齐墩果酸-3-O-β-D-(6'-甲酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷、β-蜕皮甾酮等可作为牛膝质量标志物,为建立牛膝质量评价体系和深入研究其药理作用提供依据。

关键词:牛膝;化学成分;药理作用;质量标志物

中图分类号:R961.1

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)8-1432-13

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.8.017

Research progress on chemical components and pharmacological effects of *Achyranthes bidentata* and prediction and analysis of its quality markers

HAN Yong-guang¹, TAN Yan-lan¹, ZHANG Chao-yun², BIAN Hua^{2*}

¹Colleges of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

²Henan Key Laboratory of Zhang Zhong-jing Formulae and Herbs for Immunoregulation, Nanyang Institute of Technology, Nanyang 473004, China

Abstract: *Achyranthes bidentata* is listed as the top grade in the *Shennong Herbal Classic*. In recent years, domestic and foreign studies have confirmed there are many types chemical in *A. bidentata*, including steroids, triterpenoid saponins, polysaccharides and essential oil, which have anti-inflammatory and analgesic effects, immune regulation, anti osteoporosis and cardiovascular protection. Based on the plant's phylogenetic relationship, the effectiveness of its chemical components, the detectability of its chemical composition and changes of chemical components after processing are made on the potential quality markers (Q-Marker) of *A. bidentata*. It was preliminarily predicted that achyranterone A, 25R-inokosterone, 25S-inokosterone, oleanolic acid-3-O-β-D-(6'-butyl ester)-glucuronopyranoside, oleanolic acid-3-O-β-D-(6'-methyl ester)-glucuronopyranoside and hydroxyecdysone etc. can be potential quality markers of *A. bidentata*. This review aims to provide the scientific evidence for establishing the quality control and further studying its pharmacological effects of *A. bidentata*.

Key words: *Achyranthes bidentata*; chemical composition; pharmacological effect; quality markers

牛膝为苋科牛膝属多年生草本植物(*Achyranthes bidentata* Bl.),原产于中国河南怀庆府(今河南

焦作),现在国内多个省份均有种植,其干燥根为人药部位,又称百倍、牛茎等,味苦、甘、酸、平,归肝、肾经,有逐瘀通经、补肝肾、强筋骨、利尿通淋、引血下行之效,多用于腰膝酸痛、筋骨无力、风湿痹痛、足痿筋挛、尿血血淋等症^[1],本草始载于《神农本草经》,被列为上品。

目前已从牛膝中分离鉴定得到 200 多个化学成分,药理研究证实其不仅具有补肝肾、强筋骨等传统

收稿日期:2024-01-23

接受日期:2024-05-27

基金项目:河南省高等学校青年骨干教师培养计划项目(2020GGJS111);河南省大学生创新创业计划(S202110471030);河南张仲景方药与免疫调节重点实验室开放课题(KFKT202002);河南中医药大学 2021 年度研究生科研创新能力提升计划(2021KYCX053)

*通信作者 Tel:86-371-65680058;E-mail:biancrown@163.com

功效,还具有抗肿瘤、调节免疫、保护神经等作用。随着牛膝化学成分和临床研究的不断深入,其有效成分和质量标准研究备受关注,亟待建立系统的质量评价标准。中药质量标志物是由特有的、有效的、可测的化学成分组成,是保证中药质量评价准确性和系统性的基础。本文对牛膝的化学成分、药理作用进行综合分析探讨,基于中药 Q-Marker 特有性、有效性、可测性、传递性和中医药理论关联性等“五原则”,从牛膝的植物亲缘性,牛膝特有性、有效性、可测性化学成分和炮制后化学成分等方面,对牛膝

的 Q-Marker 进行预测,以期为牛膝的质量控制提供依据,进一步提高其应用价值。

1 化学成分

牛膝含有多种化学成分,其中甾体类、三萜皂苷类、多糖类成分含量较高,此外,还含有多肽类、生物碱类、挥发油类、黄酮类等化学成分。

1.1 甾体类

牛膝中的甾体类成分主要包括甾酮和甾醇,均具有显著的抗炎镇痛、抗肿瘤、降血糖等作用。主要甾体类成分及分布见表 1,共 34 个(化合物 1~34)。

表 1 牛膝中甾体类成分
Table 1 Steroids from *A. bidentata*

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
1	罗汉松甾酮 C Podocarpusflavone C	根	2
2	β -蜕皮甾酮 Hydroxyecdysone	根	2,3
3	漏芦甾酮 B Rhapontisterone B	根	4
4	α -菠甾醇葡萄糖苷 α -Spinasterol glucoside	根	4
5	胡萝卜苷 Daucosterol	根	4
6	红苋甾酮 Rubrosteron	根	4
7	α -菠菜甾醇 α -Spinasterol	根	4
8	牛膝甾酮 A Achyranterone A	根	4,5
9	(20R,22R,24 ξ ,25 ξ)-20-O,22-O-(5'-Hydroxymethyl)-furfurylidene-2 β ,3 β ,14 α ,26-tetrahydroxycholest-7-en-6-one	根	6
10	Serfurosterone A	根	6
11	29 α -(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-20,22-O-methylidene-20-hydroxyecdysone	根	6
12	牛膝甾酮 B Achyranterone B	根	7
13	旌节花甾酮 A Stachysteron A	根	7
14	(20R,22R,24S)-20-O,22-O-(5'-Hydroxymethyl)-furfurylidene-2 β ,3 β ,14 α ,25-tetrahydroxy-5 β -ergost-7-en-6-one	根	8
15	(20R,22R)-20-O,22-O-(5'-Hydroxymethyl)-furfurylidene-2 β ,3 β ,25-trihydroxy-14 β -methyl-18-nor-5 β -cholesta-7,12-dien-6-one	根	8
16	(20R,22R,25R)-20-O,22-O-(5'-Hydroxymethyl)-furfurylidene-2 β ,3 β ,5 β ,14 α ,26-pentahydroxycholest-7-en-6-one	根	8
17	25R-牛膝甾酮 25R-Inokosterone	根	4,9
18	25S-牛膝甾酮 25S-Inokosterone	根	4,9
19	旌节花甾酮 D Stachysteron D	根	4,7,9
20	水龙骨甾酮 B Polypodine B	根	4,10
21	β -谷甾醇 β -Sitosterol	根	7,11
22	豆甾醇 Stigmasterol	根	11
23	蜕皮甾酮 Ecdysone	根	12
24	紫苋甾酮 A Amarasterone A	叶	13
25	麦角甾醇 Ergosterol	叶	13
26	11-脱氧皮甾醇 11-Deoxycortisol	叶	13
27	菜油甾醇 Campesterol	叶	13
28	7-脱氢胆甾醇 (3 β)-7-Dehydro cholesterol	叶	13

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
29	菜籽甾醇 Ergosta-5,22-dien-3 β -ol	叶	13
30	毒毛花苷 K Strophanthin	叶	13
31	洋地黄毒苷 Digitoxin	叶	13
32	雌二醇 β -Estradiol	叶	13
33	25,26-二去氢坡那甾酮 A 25,26-Didehydroponastone A	根	14
34	旌节花甾酮 C Stachysteron C	根	9,14,15

1.2 三萜皂苷类

牛膝中的三萜皂苷类成分结构多为齐墩果烷型,其 C-3 和 C-28 与葡萄糖、鼠李糖等结合成苷,经水解生成葡萄糖醛酸、齐墩果酸等,具有抗炎、抗肿

瘤、抗 HBV、活血化瘀、调节免疫等作用,主要三萜皂苷类成分及分布见表 2,共 50 个(化合物 35 ~ 84)。

表 2 牛膝中三萜皂苷类及其衍生物
Table 2 Triterpenoid saponins from *A. bidentata*

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
35	去葡萄糖竹节参皂苷 IVa Deglucosechikusetsusaponin IVa	根	4
36	齐墩果酸 Oleanolic acid	根	4
37	竹节参皂苷-1 Chikusetsusaponin-1	根	4
38	3-O-(β -D-吡喃葡萄糖)-齐墩果酸-28-O-(β -D-吡喃葡萄糖) 3-O-(β -D-Glucuronopyranosyl)-oleanolic acid-28-O-(β -D-glucopyranosyl)	根	12
39	人参皂苷 Rh ₁ Ginsenoside Rh ₁	叶	13
40	人参皂苷 Rh ₃ Ginsenoside Rh ₃	叶	13
41	人参皂苷 Rh ₄ Ginsenoside Rh ₄	叶	13
42	番麻皂素 Hecogenin	叶	13
43	菝葜皂苷 Sarsasapogenin	叶	13
44	麦冬皂苷 A Sprengerinin A	叶	13
45	地肤子皂苷 Ic Momordin Ic	叶	13
46	地榆皂苷 II Ziyuglycoside II	叶	13
47	薯蓣皂苷元 Diosgenin	叶	13
48	牛膝皂苷 II Achyranthoside II	根	16
49	牛膝皂苷 C Achyranthoside C	根	16,17
50	3-O- α -L-Rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 3)- β -D-glucuronopyranosyl-3 β -hydroxyolean-12-en-28-oic acid	根	18
51	大豆皂苷 I Soyasaponin I	茎、叶	18
52	太白町木皂苷 V Taibaienoside V	茎、叶	18
53	坡模酸-28-O- β -D 葡萄糖酯苷 Pomolic acid-28-O- β -D-glucopyranosyl ester	茎、叶	18
54	Zebirioside D	茎、叶	18
55	3 β -O-(6'-O-Methyl- β -D-glucuronopyranosyl) oleana-11,13(18)-dien-28-oic acid	茎、叶	18
56	牛膝皂苷 C 二甲酯 Achyranthoside C dimethyl ester	根	19
57	牛膝皂苷 C 丁基二甲酯 Achyranthoside C butyl dimethyl ester	根	19
58	牛膝皂苷 E 二甲酯 Achyranthoside E dimethyl ester	根	19

续表 2(Continued Tab. 2)

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
59	牛膝皂苷 E 丁基甲酯 Achyranthoside E butyl methyl ester	根	19
60	18-(β -D-Lucopyranosyloxy)-28-oxoolean-12-en-3 β -yl-3-O-(β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosiduronic acid methyl ester	根	19
61	竹节参苷 V Chikusetsusaponin V	根	20
62	竹节参苷 V 甲酯 Chikusetsusaponin V methyl ester	根	20
63	牛膝皂苷 E Achyranthoside E	根	20
64	竹节参苷 V 丁酯 Chikusetsusaponin V butyl ester	根	21
65	龙牙楸木皂苷 III 甲酯 Tarasaponin III methyl ester	根	22
66	阿里达宁 Aridanin	根	22
67	二齿皂苷 I Bidentoside I	根	23
68	竹节参皂苷 IVa Chikusetsusaponin IVa	根	4, 12, 18, 24
69	人参皂苷 Ro Ginsen-oside Ro	根	4, 24
70	姜状三七苷 R ₁ Zingibroside R ₁	根	4, 24
71	竹节参苷 IVa 甲酯 Chikusetsusaponin IVa methyl ester	根	10, 24
72	齐墩果酸-3-O- β -D-葡萄糖醛酸乙酯 3-O- β -D-Glucuronic acid glycosides ethylester-oleanolic acid	根	24
73	竹节参皂苷 IVa 乙酯 Chikusetsusaponin IVa ethyl ester	根	24
74	竹节参皂苷 IVa 丁酯 Chikusetsusaponin IVa butyl ester	根	24
75	二齿皂苷 II Bidentoside II	根	25
76	齐墩果酸-3-O- β -D-吡喃葡萄糖醛酸苷 3-O- β -D-Glucuronic acid glycosides-oleanolic acid	根	24, 26
77	齐墩果酸-3-O- β -D-(6'-甲酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷 Oleanolic acid-3-O- β -D-(6'-methyl ester)-glucuronopyranoside	根	24, 26
78	齐墩果酸-3-O- β -D-(6'-丁酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷 Oleanolic acid-3-O- β -D-(6'-butyl ester)-glucuronopyranoside	根	26
79	Hederagenin-28- β -D-glucopyranoside	根	27
80	Sulfachyranthoside B	根	27
81	Sulfachyranthoside D	根	27
82	牛膝皂苷 III Chyranthoside III	根	28
83	牛膝皂苷 IV Chyranthoside IV	根	28
84	3-O- α -L-吡喃鼠李糖(1 \rightarrow 3)- β -D-吡喃葡萄糖醛酸-齐墩果酸-28-O-(β -D-吡喃葡萄糖)3-O-[α -L-Rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- β -D-glucuronopyranosyl]-oleanolic acid-28-O-(β -D-glucopyranosyl)	根	29

1.3 多糖类和多肽类

牛膝多糖主要由葡萄糖、甘露糖、鼠李糖、半乳糖醛酸、阿拉伯糖等组成^[30],具有易吸收,毒性低,溶解性好等优点,其降血糖、抗肿瘤、调节免疫等作用尤为突出。

牛膝多肽是牛膝神经保护作用的主要活性分子, Meng 等^[4,31]在牛膝根中鉴定出两个环二肽:环(酪氨酸-亮氨酸)和环(亮氨酸-异亮氨酸)。Dong 等^[13]在牛膝叶中分离鉴定出苯丙氨酸、色氨酸、异亮氨酸等氨基酸分子。主要多肽类成分名称及分布

见表 3,共 7 个(化合物 85 ~ 91)。

1.4 生物碱类和挥发油类

牛膝中的生物碱和挥发油成分是“苦味”的主要来源,生物碱成分主要包括小檗碱、黄连碱、表小檗碱等,挥发油成分主要包括长链烷烃、醛、酯、醇、酮、长链饱和脂肪酸以及吡嗪类化合物。2,6-二甲基吡嗪、2-甲氧基-3-异丁基吡嗪、2-甲氧基-3-异丙基吡嗪是牛膝挥发油的特征性成分。主要生物碱类成分名称及分布见表 4,共 14 个(92 ~ 105);主要挥发油类成分及分布见表 5,共 85 个(106 ~ 190)。

表3 牛膝中多肽类成分

Table 3 Peptide components from *A. bidentata*

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
85	苯丙氨酸 Phenylalanine	茎、叶	13
86	色氨酸 <i>DL</i> -Tryptophan	茎、叶	13
87	异亮氨酸 <i>L</i> -Isoleucine	茎、叶	13
88	精氨酸 Argininic acid	茎、叶	13
89	酪氨酸 Tyrosine	茎、叶	13
90	环(酪氨酸-亮氨酸) Cyclo(Tyr-Leu)	根	4,31
91	环(亮氨酸-异亮氨酸) Cyclo(Leu-Ile)	根	4,31

表4 牛膝中生物碱成分

Table 4 Alkaloid components from *A. bidentata*

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
92	小檗碱 Berbine	根	4
93	巴马汀 Palmatine	根	4
94	黄连碱 Coptisine	根	4
95	表小檗碱 Epiberberine	根	4
96	<i>N</i> -顺式阿魏酰-3-甲氧基酪胺 <i>N</i> - <i>cis</i> -Feruloyl-3-methoxytyramine	根	10
97	<i>N</i> -反式阿魏酰基酪胺 <i>N</i> - <i>trans</i> -feruloyltyramine	根	10
98	<i>N</i> -反式阿魏酰-3-甲氧基酪胺 <i>N</i> - <i>trans</i> -feruloyl-3-methoxytyramine	根	10
99	<i>N</i> -顺式阿魏酰基酪胺 <i>N</i> - <i>cis</i> -feruloyltyramine	叶	13
100	(<i>S</i>)-2-吡咯烷酮-5-甲酸乙酯 (<i>S</i>)-2-Pyrrolidinone-5-ethyl-formate	根	22
101	3-Ethylidene-4-methyl-2,5-pyrrolidinedione	茎、叶	32
102	5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯 Methyl 5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate	茎、叶	32
103	2-乙基-3-甲基-马来酰亚胺- <i>N</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷 2-Ethyl-3-methyl-maleimide- <i>N</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	根	32
104	甜菜碱 Betaine	根	33
105	尿囊素 Allantoin	根	12,34

表5 牛膝中挥发油成分

Table 5 Volatile oil components from *A. bidentata*

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
106	(<i>9E</i>)-8,11,12-三羟基-十八碳烯酸 Tianshic acid	根	10
107	(<i>9E</i>)-8,11,12-三羟基-十八碳烯酸甲酯 (<i>9E</i>)-8,11,12-trihydroxyoctadecenoic acid methyl ester	根	10
108	亚油酸 Linoleic acid	叶	13
109	棕榈酸 Palmitic acid	叶	13
110	9,12,13-三羟基-10,15-十八碳二烯酸 9,12,13-Trihydroxy-10,15-octadecadienoic acid	根	22

续表5(Continued Tab. 5)

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
111	邻苯二酸二正丁基酯 Dibutyl phthalate	根	22
112	Teirahydro-5-oxo-2-furanaloxylie acid ethyl ester	根	22
113	(4-Hydroxy-3,5-limethoxyphenyl) [(3R,4S,5R)-tetrahydro-5-(4-hydroxy-3E,5-dimethoxyphenyl)-4-(hydroxymethyl)-3-furanyl]-methanone	根	22
114	杜鹃花酸 Azelaic acid	根	4,31
115	4-羟基苯丙酮 1-(4-Hydroxyphenyl) propan-1-one	茎、叶	32
116	4-羟基苯乙醇 4-Hydroxyphenyl ethanol	茎、叶	32
117	香草醇 Vanillyl alcohol	茎、叶	32
118	二氢芥子醇 4-(3-Hydroxypropyl)-2,6-dimethoxyphenol	茎、叶	32
119	原儿茶酸甲酯 Methyl 3,4-dihydroxybenzoate	茎、叶	32
120	3,4-二羟基苯乙酸甲酯 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid methylester	茎、叶	32
121	Methyl (E)-3-(4-hydroxyphenyl) acrylate	茎、叶	32
122	香草酸 Vanillic acid	茎、叶	32
123	反式阿魏酸 (E)-Ferulic acid	茎、叶	32
124	4-羟基苯甲酸 4-Hydroxybenzoic acid	茎、叶	32
125	3-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-1,2-propanediol	茎、叶	32
126	乙醛 Acetaldehyde	根	35
127	乙醇 Ethanol	根	35
128	甲酸乙酯 Ethyl formate	根	35
129	乙酸乙酯 Ethyl acetate	根	35
130	戊醛 Valeraldehyde	根	35
131	3E-戊烯-2-酮 3-Penten-2-one	根	35
132	1-戊醇 1-Pentanol	根	35
133	糠醛 Furfural	根	35
134	1-己醇 1-Hexanol	根	35
135	2-庚酮 2-Heptanone	根	35
136	2,6-二甲基吡嗪 2,6-Dimethyl pyrazine	根	35
137	1-(2-呋喃)乙酮 1-(2-Furanyl)-ethanone	根	35
138	1-庚醇 Heptan-1-ol	根	35
139	苯甲醛 Benzaldehyde	根	35
140	1-辛烯-3-醇 Oct-1-en-3-ol	根	35
141	癸烷 Decane	根	35
142	己酸 1-Hexanoic acid	根	35
143	3-辛烯-2-酮 3-Octen-2-one	根	35
144	1-辛醇 1-Octanol	根	35
145	2-甲氧基-3-异丁基吡嗪 2-Methoxy-3-isopropyl-pyrazine	根	35
146	十二烷 Dodecane	根	35
147	辛酸 Octanoic acid	根	35
148	6-十一酮 Amyl ketone	根	35
149	6-十二酮 6-Dodecanone	根	35

续表 5 (Continued Tab. 5)

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
150	2-丁基-2-辛烯醛 2-Butyloct-2-enal	根	35
151	十四烷 Tetradecane	根	35
152	十六烷 Hexadecane	根	35
153	十七烷 <i>N</i> -Heptadecane	根	35
154	2-甲氧基-3-异丙基吡嗪 Isopropyl methoxy pyrazine	根	35
155	十四酸 Myristic acid	根	35
156	十八烷 <i>n</i> -Octadecane	根	35
157	6,10,14-三甲基-2-十五酮 6,10,14-Trimethyl-2-pentadecanone	根	35
158	邻苯二甲酸二异丁酯 Diisobutyl phthalate	根	35
159	十九烷 Nonadecane	根	35
160	十六酸甲酯 Methyl palmitate	根	35
161	邻苯二甲酸二丁酯 1,2-Benzenedicarboxylic acid	根	35
162	十六酸 Palmitic acid	根	35
163	二十一烷 Heneicosane	根	35
164	十八酸 Octadecanoic acid	根	35
165	二十二烷 <i>N</i> -Docosane	根	35
166	二十三烷 Tricosane	根	35
167	二十四烷 Tetracosane	根	35
168	己醛 Hexanal	根	35,36
169	乙酸冰片酯 Bornyl acetate	根	36
170	甲苯 Toluene	根	36
171	左旋- α -蒎烯 1 <i>S</i> - α -Pinene	根	36
172	4-甲基-1-(1-甲基乙基)-二环[3.1.0]己烷 4-Methyl-1-(1-methylethyl)-bicyclo[3.1.0]hexane, didehydro deriv	根	36
173	4-甲基-1-(1-甲基乙基)-二环[3.1.0]-己-2-烯 4-Methyl-1-(1-methylethyl)-bicyclo[3.1.0]hex-2-ene	根	36
174	3-亚甲基-6-(1-甲基乙基)环己烯 3-Methylene-6-(1-methylethyl)-Cyclohexene	根	36
175	α -水芹烯 α -Phellandrene	根	36
176	间异丙基甲苯 1-Methyl-3-(1-methylethyl)-Benzene	根	36
177	萜品烯 Terpinene	根	36
178	反式桉烯水合物 <i>trans</i> -Sabinene hydrate	根	36
179	异松油烯 Terpinolene	根	36
180	崖柏酮 Thuja ketone	根	36
181	5,5-二甲基-2-乙基-1,3-环戊二烯 5,5-Dimethyl-2-ethyl-1,3-cyclopentadiene	根	36
182	樟脑 Camphor	根	36
183	(<i>E</i>)-5-十一烯-3-炔 (<i>E</i>)-5-Undecen-3-yne	根	36
184	冰片 Borneol	根	36
185	(-)-4-萜品醇 (-)-4-Terpineol	根	36
186	癸醛 Decanal	根	36
187	α -蒎烯 α -Copaene	根	36
188	α -萜澄茄油萜 α -Cubebene	根	36
189	α -石竹烯 α -Caryophyllene	根	36
190	1-石竹烯 Caryophyllene	根	36

1.5 黄酮类

牛膝中黄酮类成分的种类和含量较少,主要为

异槲皮素、山柰酚-3-*O*-葡萄糖苷等。主要黄酮类成分及分布见表 6,共 6 个(化合物 191 ~ 196)。

表 6 牛膝中黄酮成分

Table 6 Flavonoids from *A. bidentata*

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
191	黄芩苷 Baicalin	根	4
192	汉黄芩 Wogonin	根	4
193	白前苷 B Vincetoxicose B	叶	13
194	槲皮素-3- <i>O</i> -葡萄糖苷(异槲皮素) Isoquercitrin	根	13,37
195	槲皮素-3- <i>O</i> -芸香苷(芸香苷) Quercetin 3- <i>O</i> -rutinoside	根	37
196	山柰酚-3- <i>O</i> -葡萄糖苷 Kaempferol 3- <i>O</i> -glucoside	根	37

1.6 其他类

除上述成分外,牛膝中还含有有机酸、木质素、

环烯醚萜苷等成分,其他类化合物及分布见表 7,共 14 个(化合物 197 ~ 210)。

表 7 牛膝中其他化学成分

Table 7 Other chemical constituents from *Achyranthes bidentata*

编号 No.	化合物名称 Compound name	植物部位 Plant part	文献 Ref.
197	京尼平苷 Geniposide	根	4
198	5,5'-二甲氧基-7-氧代落叶松脂醇 5,5'-Dimethoxy-7-oxolycophenolate	茎、叶	18
199	天师酸 Tianshic acid	茎、叶	18
200	5,5'-Dibutoxy-2,2-bifuran	根	22
201	Arvensoside C	根	22
202	琥珀酸 Succinic acid	根	4,31
203	1'- <i>O</i> -苄基- α - <i>L</i> -吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 6)- β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷 1'- <i>O</i> -benzyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β - <i>D</i> -glucopyranoside	根	32
204	Haploperoside A	根	32
205	Pericampylinone A	茎、叶	32
206	咖啡酸 Caffeic acid	茎、叶	32
207	丁香脂素 Syringaresinol	茎、叶	32
208	表丁香脂素 Episyringaresinol	茎、叶	32
209	獐牙菜苷 Sweroside	茎、叶	32
210	正丁基- β - <i>D</i> -吡喃果糖苷 n-Butyl- β - <i>D</i> -fructopyranoside	根	37

2 药理作用

牛膝的传统功效主要为逐瘀通经,补肝肾,强筋骨,利尿通淋,引血下行,现代药理研究表明牛膝还具有抗炎镇痛、降血压、神经保护、调节免疫、抗肿瘤、降血糖等生物活性。

2.1 抗炎镇痛

牛膝适用于腰膝酸痛,风湿痹痛,足痿筋挛等症,抗炎镇痛效果良好。Ju 等^[38]证实牛膝能显著抑

制 MCF-7 细胞的活性,减少脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的巨噬细胞中 NO 和肿瘤坏死因子- α 的产生,从而触发抗炎作用。牛膝中的 β -蜕皮甾酮能抑制 NF- κ B 信号的传导,降低半胱氨酸蛋白酶-3 的活性,下调基质金属蛋白酶 3(matrix metalloproteinase, MMP3)、MMP9 和环氧合酶-2 的表达,实现抗炎和基质降解的作用^[39]。牛膝总皂苷、京尼平苷和总甾体作用于小鼠耳肿胀、大鼠足肿胀以及肉芽肿

炎症模型后炎症反应均有所减轻^[40-43]。目前牛膝的抗炎镇痛作用机制主要集中在提高机体免疫功能、激活巨噬细胞吞噬作用等方面。

2.2 保护心血管系统

牛膝具有引血下行,逐瘀通经的功效,其作用主要通过改善血液微循环实现。牛膝皂苷可调节急性血瘀模型大鼠的血栓长度及重量、全血黏度、血浆黏度、纤维蛋白原含量、血细胞比容等指标^[42],显著降低血清中甘油三酯水平,减轻脂质对血管壁内皮细胞的损伤^[44];牛膝多糖通过延长小鼠的凝血时间、大鼠血浆凝血酶原时间和部分凝血活酶时间发挥抗凝血作用^[45];牛膝多肽具有促进血流恢复,抑制继发性血栓形成等功效^[46]。另外,牛膝还可以抑制组胺释放和心脏血管扩张,起到降压作用^[47]。牛膝多肽还能有效降低心肌缺血/再灌注大鼠心肌肌酸激酶、乳酸脱氢酶的活性和心肌凋亡频率,从而降低心脏的氧化应激,以达到保护心脏的目的,其作用机制与抑制 PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) 的表达,促进 Akt 磷酸化有关^[48]。因此牛膝在治疗心血管疾病、高血压等方面具有重要作用。

2.3 抗骨质疏松

抗骨质疏松是牛膝的传统功效之一,主要通过增加骨质疏松大鼠血钙含量、增强碱性磷酸酶活性、提高血清骨钙素水平和降低尿中羟脯氨酸水平等实现^[49]。牛膝中的总甾体和总皂苷同时作用于股骨完全骨折大鼠模型时,发现二者在抗骨质疏松、治疗骨折方面发挥协同作用^[42]。Zhang 等^[50]基于 UPLC/Q-TOF-MS 代谢组学分析发现牛膝多糖可以提高戊二酰肉碱、溶血磷脂 (lysoPC, 18:1) 和 9-顺式维甲酸的含量,从而达到治疗骨质疏松的作用。

2.4 保护神经

牛膝多肽是牛膝神经保护作用的主要活性成分,具有多位靶向能力,有效促进神经肌肉接头的发育和成熟,显著加速运动神经元的轴突再生^[51]。牛膝多肽还能降低海马神经元的兴奋性毒性,降低造孢素诱导的神经元损伤和脑动脉阻塞引起的神经功能损伤^[52]。针对脑动脉阻塞引起的神经功能损伤,牛膝多肽能减少缺血半暗带的梗死体积,维持神经元的完整性,并减少脑卒中后继发性血栓的形成,从而改善脑卒中后 24 h 脑血流,对缺血性卒中具有保护作用^[46]。因此牛膝多肽具有强大的神经保护活

性。

2.5 调节机体免疫功能

牛膝多糖可显著提高小鼠单核巨噬细胞的吞噬功能,增加小鼠血清溶血素水平和形成抗体的细胞数量^[53],激活胸腔巨噬细胞^[54],增强免疫低下小鼠的自然杀伤细胞活性^[55],提高细胞表面 CD40、CD80 和 CD86 的表达^[56],刺激 T 淋巴细胞活化,从而增强机体的体液免疫和非特异性免疫。牛膝皂苷可以提高球虫免疫鸡的淋巴细胞转运水平以及 CD4⁺/CD8⁺ 比值,且促进 LPS 诱导的 B 淋巴细胞的增殖作用,表明牛膝皂苷具有免疫调节功能^[57]。牛膝可作为免疫调节剂应用于抗肿瘤、抗病毒、抗衰老等方面。

2.6 抗肿瘤

牛膝皂苷和牛膝多糖具有抗肿瘤活性^[7,58],牛膝多糖通过增强宿主的免疫功能从而发挥抗肿瘤作用,而牛膝皂苷能抑制肿瘤细胞的生长^[4,59],但其抗肿瘤机制尚不明确,仍需进一步研究。

2.7 降血糖

牛膝多糖是牛膝降糖效应作用的主要活性成分,仅对高血糖小鼠有明显降糖作用,而对正常小鼠的血糖无影响^[60]。牛膝蜕皮甾酮能抑制由于药物引起的血糖升高^[61,62]。Ma 等^[63]研究发现联合牛膝提取物可以显著改善空腹血糖、胰岛素、还原性烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、活性氧和超氧化物歧化酶等指标,改善大鼠 2 型糖尿病。

2.8 其他作用

牛膝中齐墩果酸、齐墩果酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖醛酸苷有显著的抗 HBV 活性^[64],蜕皮甾酮具有胆碱酯酶抑制作用^[65],牛膝总皂苷可以作用于蜕膜组织以达到抗着床、抗生育的效果^[66,67]。

3 牛膝 Q-Marker 的预测分析

中药 Q-Marker 理论是刘昌孝院士^[68]以健全国家药品标准体系,提升中药及产品质量标准为目的提出的新概念。牛膝的化学成分繁多,药用价值高,产地、炮制、品种都会影响牛膝的质量和有效化学成分含量,因此,对牛膝进行质量标志物预测分析,有利于进一步建立牛膝质量控制标准。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-Marker 预测分析

牛膝的常用品种有牛膝和川牛膝,入药部位为苋科牛膝属植物牛膝的干燥根,其补肝肾、强筋骨的

功效突出;川牛膝是苋科杯苋属植物川牛膝(*Cynathula officinalis* Kuan)的干燥根,具有通利关节、利尿通淋的功效。两者虽然功用相似,但各有偏重,且化学成分有所差异,不能混用。牛膝甾酮 A、25S-牛膝甾酮、25R-牛膝甾酮、漏芦甾酮 B、蜕皮甾酮等化合物、齐墩果酸-3-O- β -D-(6'-丁酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷、齐墩果酸-3-O- β -D-(6'-甲酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷^[4,26]是牛膝的特有性成分,基于化学成分特有性原则可将其作为牛膝的 Q-Marker。

3.2 基于化学成分有效性的 Q-Marker 预测分析

“有效”是评判 Q-Marker 的五要素之一,是中药质量控制的最终目的。“药效”和“药性”是中药有效性的表现和 Q-Marker 评判的标准之一。

3.2.1 药性相关性

牛膝味苦、甘、酸。根据中药药性理论,“苦味”具有其对应的味觉特征与归经药效,生物碱、挥发油、苦味素等具有“苦味”,目前已在牛膝中鉴定出小檗碱、巴马汀、表小檗碱、黄连碱等生物碱和乙酸乙酯、二十二烷等挥发油类成分;“甘味”主要来自于糖类化合物,牛膝多糖是牛膝的主要活性成分之一;“酸味”主要来自于有机酸、鞣质,牛膝中鉴定出天麻酸、琥珀酸、咖啡酸等多种有机酸,因此上述成分可作为牛膝 Q-Marker 的选择对象。

3.2.2 药效相关性

牛膝的传统功效为逐瘀通经、补肝肾、强筋骨、利尿通淋和引血下行,用于治疗经闭、痛经、腰膝酸痛、筋骨无力、淋证、水肿、头痛、眩晕、牙痛、口疮、吐血、衄血等症,其中经闭、痛经、水肿,头痛,眩晕,牙痛,口疮与抗炎镇痛、活血化瘀的功效相对应,腰膝酸痛、筋骨无力与抗骨质疏松的功效相对应。现代药理研究表明牛膝中皂苷和甾体类成分在抗炎镇痛和抗骨质疏松中发挥协同作用,皂苷类成分具有活血化瘀的作用^[42]。由此可知皂苷和甾酮类成分为牛膝传统药效的主要药效物质基础,为其 Q-Marker 的主要选择。

牛膝还具有降血糖、抗肿瘤、调节免疫、神经保护等药理作用。研究发现牛膝多糖针对高血糖小鼠具有明显降糖作用^[60],显著增强机体的体液免疫和非特异性免疫^[54];牛膝多肽可以降低海马神经元的兴奋性毒性,防止神经功能损伤,从而达到神经保护作用。因此,牛膝多糖与牛膝多肽成分可以作为牛膝 Q-Marker 的选择。

3.3 基于不同炮制方式的 Q-Marker 预测分析

中药炮制是根据临床应用需要在中医药理论的指导下进行的工艺技术。2020 年版《中国药典》收录的牛膝炮制品仅有酒牛膝,而盐牛膝的临床应用也比较广泛。研究发现与生牛膝相比,酒牛膝中的蛋白质含量升高,但蜕皮甾酮的含量变化不大^[2],盐牛膝中 β -蜕皮甾酮、人参皂苷 R₀、牛膝多糖的含量升高^[69],因此基于牛膝炮制前后化学成分的差异,上述成分可作为牛膝的 Q-Marker 参考。

3.4 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

化学成分可测性是确定 Q-Marker 的原则之一。目前主要通过高效液相色谱、气质联用等方法对牛膝的化学成分进行分析,研究不同产地、不同品种、不同炮制方法、不同栽培条件下牛膝化学成分的差异是牛膝质量控制的关键。Xu 等^[32]利用 HPLC、MS、¹H NMR 及¹³C NMR 从牛膝的地上部分分离鉴别 21 个化合物,主要为糖苷类,酰胺类,木脂素类,酚酸类等成分。Mu 等^[70]采用高效液相色谱分析了不同产地牛膝中 β -蜕皮甾酮、R-牛膝甾酮和 S-牛膝甾酮的差异。Zhang 等^[71]利用 HPLC 法测定了牛膝中 β -蜕皮甾酮、25R-牛膝甾酮、25S-牛膝甾酮、人参皂苷 R₀ 和竹节参皂苷 IV a 的含量。Meng 等^[4]从牛膝中分离了 39 个化合物并鉴定出 34 个,主要包括植物甾酮类、三萜及其苷类,牛膝多糖类等。Wang 等^[72]通过液相色谱等方法分离得到 β -蜕皮甾酮、25S-牛膝甾酮、25R-牛膝甾酮、旌节花甾酮 C、旌节花甾酮 D 等甾酮类化合物。综上可知基于化学成分可测性, β -蜕皮甾酮、25R-牛膝甾酮、25S-牛膝甾酮、人参皂苷 R₀ 和竹节参皂苷 IV a、牛膝多糖可以作为牛膝 Q-Marker 的参考。

4 总结与展望

本文在综合分析牛膝化学成分和药理研究作用的基础上,基于 Q-Marker “五原则”,从植物亲缘学、化学成分特有性、化学成分可测性、化学成分有效性等方面对牛膝 Q-Marker 的预测进行分析探讨,预测牛膝的质量标志物以三萜皂苷、甾体和牛膝多糖为主要成分大类,牛膝甾酮 A、25S-牛膝甾酮、25R-牛膝甾酮、齐墩果酸-3-O- β -D-(6'-丁酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷、齐墩果酸-3-O- β -D-(6'-甲酯)-吡喃葡萄糖醛酸苷、 β -蜕皮甾酮等作为单体备选成分(见图 1),为进一步研究牛膝功效和牛膝质量评价体系的建立提供参考和依据。

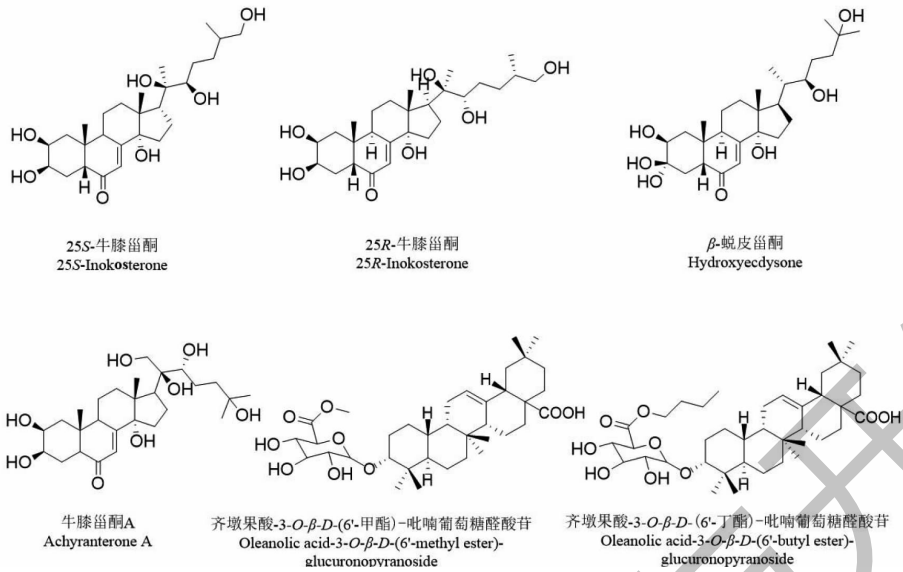


图1 预测的牛膝质量标志物

Fig. 1 Q-Markers in *A. bidentata* obtained by prediction

参考文献

- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China; Vol V (中华人民共和国药典; 第五部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 5.
- Deng YJ. Study on quality standard and chemical composition of polysaccharides of *Achyranthes bidentata* before and after wine roasting [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University (广东药科大学), 2021.
- Wang S, et al. Raw and salt-processed *Achyranthes bidentata* attenuate LPS-induced acute kidney injury by inhibiting ROS and apoptosis via an estrogen-like pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110403.
- Li CH, et al. Research progress on chemical constituents and analytical methods of *Achyranthes bidentata* [J]. J Jiaozuo Univ (焦作大学学报), 2022, 36: 88-91.
- Zhou J. Research Progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Achyranthes bidentata* [J]. Tianjin Pharm (天津药学), 2009, 21: 66-67.
- Yang L, et al. A new phytoecdysteroid from the roots of *Achyranthes bidentata* Bl [J]. Nat Prod Res, 2017, 31: 1073-1079.
- Zhao WT. Study on chemical constituents of *Achyranthes bidentata* [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学), 2007.
- Wang QH, et al. Three new phytoecdysteroids containing a furan ring from the roots of *Achyranthes bidentata* Bl [J]. Molecules, 2011, 16: 5989-5997.
- Wang QH, et al. Isolation and identification of chemical constituents of phytoecdysteroids from the root of *Achyranthes bidentata* Bl [J]. Acta Chin Med Pharm (中医学报), 2012, 40: 69-71.
- Tang X, et al. Chemical constituents from roots of *Achyranthes bidentata* [J]. J Trop Sub Bot (热带亚热带植物学报), 2013, 21: 57-62.
- Hu AM, et al. Studies on the chemical constituents of *Achyranthes bidentata* [J]. Jiangsu Pharm Clin Res (江苏药学与临床研究), 2004, 12: 18-19.
- Wang T, et al. Studies on water-soluble chemical constituents in root of *Achyranthes bidentata* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2004, 29: 43-46.
- Dong HY, et al. Analysis of chemical constituents of *Achyranthes bidentata* leaf [J]. J Xinxiang Med Univ (新乡医学院学报), 2020, 37: 12-14.
- Yang L, et al. Research progress on pharmacological effects of *Achyranthes bidentata* [J]. Biotech World (生物技术世界), 2012, 10: 28-38.
- Li MZ. Quality analysis research of *Gardeniae Fructus*, *Atractylodes macrocephala*, *Achyranthes bidentata* [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine (北京中医药大学), 2014.
- Wang GS, et al. Study on the acidic triterpenoid saponins of *Achyranthes bidentata* [J]. Chin J Med Chem (中国药物化学杂志), 2004, 14: 48-50.
- Kunert O, et al. Three saponins, a steroid, and a flavanol glycoside from *Achyranthes aspera* [J]. Monatshefte für Chemie, 2000, 131: 195-204.
- Zhang L, et al. Isolation and identification of the constituents

- from the aerial parts of *Achyranthes bidentata* [J]. J Chin Med Mater(中药材),2018,41:107-110.
- 19 Li JX, et al. Five new oleanolic acid glycosides from *Achyranthes bidentata* with inhibitory activity on osteoclast formation[J]. Planta Med,2005,71:673-679.
- 20 Jia SP, et al. Isolation and identification of triterpenoids from root of *Achyranthes bidentata* in Henan [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2006,31:1244-1247.
- 21 Fu J, et al. Rapid characterization of triterpenoid saponins in *Achyranthes bidentata* Blume by UPLC-Q-TOF/MS in MS^E mode combined with UNIFI screening platform[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2019,31:1054-1061.
- 22 Hu HL, et al. Isolation and identification of the chemical constituents from *Achyranthes bidentata* [J]. J Chin Med Mater(中药材),2019,42:96-99.
- 23 Mitaine-Offer AC, et al. Bidentoside I, a new triterpene saponin from *Achyranthes bidentata* [J]. J Nat Prod,2001,64:243-245.
- 24 Zhang L, et al. Chemical constituents from *Achyranthis bidentata* and their effects on cells proliferation [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药),2018,40:1320-1325.
- 25 Mitaine-Offer AC, et al. Two triterpene saponins from *Achyranthes bidentata* [J]. Chem Pharm Bull(Tokyo),2001,49:1492-1494.
- 26 Li J, et al. Studies on triterpenoid saponins from *Achyranthese bidentat* [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2007,42:178-180.
- 27 Yang L, et al. A new feruloyl tyramine glycoside from the roots of *Achyranthes bidentata* [J]. Chin J Nat Med,2012,10:16-19.
- 28 Shi Y, et al. Saponin extract from *Achyranthes bidentata* Bl alleviates disuse-induced muscle atrophy through PI3K/Akt signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol,2023,312:116458
- 29 Wang XJ. Studies on the saponin constituents of Niuqi (*Achyranthes bidentata*) [J]. J Fourth Milit Med Univ(第四军医大学学报),1996,17:32-35.
- 30 Wang XY, et al. Establishment of pre-column derivatization-HPLC finger print and content determination of monosaccharide composition from *Achyranthes bidentata* polysaccharides [J]. China Pharm(中国药房),2021,32:294-300.
- 31 Meng DL, et al. Isolation and identification of constituents from *Achyranthese bidentata* [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报),2008,25:360-363.
- 32 Xu ZP, et al. Isolation and identification of chemical constituents in the above-ground part of the plant *Achyranthes bidentata* Bl [J]. J Inter Pharm Res(国际药学研究杂志),2020,47:450-455.
- 33 Li JT, et al. Advances in studies on biology and chemical constituents in Radix *Achyranthis Bidentatae* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2006,37:952-956.
- 34 Zhang X, et al. Research progress on the processed products and chemical constituents of *Achyranthis Bidentatae Radix* [J]. J Pharm Res(药学研究),2023,42:251-254.
- 35 Zhao ZM, et al. Chemical constituents of essential oil from the root of *Achyranthes bidentata* [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),1999,11:41-44.
- 36 Meng JM, et al. HS-SPME-GC-MS analysis on volatile components in various processed products of *Achyranthes Bidentatae Radix* [J]. China Pharm(中国药师),2017,20:1745-1748.
- 37 Nicolov S, et al. Flavonoids from *Achyranthes bidentata* Bl [J]. Acta Horti,1996,426:75-78.
- 38 Ju Y, et al. Isolation of triterpenoids and phytosterones from *Achyranthes bidentata* Bl. to treat breast cancer based on network pharmacology [J]. Nat Prod Res,2021,35:5939-5942.
- 39 Zhang X, et al. beta-Ecdysterone suppresses interleukin-1beta-induced apoptosis and inflammation in rat chondrocytes via inhibition of NF-kappaB signaling pathway [J]. Drug Dev Res,2014,75:195-201.
- 40 Gao CK, et al. Research on analgesic and anti-inflammatory and invigorate circulation effects of total saponins of *Achyranthes* [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药),2003,7:248-249.
- 41 Zhan X, et al. Pharmacokinetics of *Achyranthes bidentata* on adjuvant arthritis rats by microdialysis and UHPLC-MS/MS [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2019,44:364-371.
- 42 Lu XQ. Split bushenzhuanggu effective parts of *Achyranthes* and study its pharmacological effects [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine(黑龙江中医药大学),2014.
- 43 Fu J, et al. Deciphering the metabolic profile and pharmacological mechanisms of *Achyranthes bidentata* Bl saponins using ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry coupled with network pharmacology-based investigation [J]. J Ethnopharmacol,2021,274:114067.
- 44 Si L, et al. Effects of total glucosides of *Achyranthes bidentata* on hemorheological indexes in rats with acute blood stasis [J]. Clin J Tradit Chin Med(中医药临床杂志),2007,19:356-358.
- 45 Lin ZH. Isolation, purification, structure identification and hypoglycemic activity of polysaccharides from *Achyranthes bidentata*, *Mori Fructus* and *Polygonatum odoratum* [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University(广东药科大学),2022.
- 46 Cheng Q, et al. *Achyranthes bidentata* polypeptide k improves long-term neurological outcomes through reducing down-

- stream microvascular thrombosis in experimental ischemic stroke[J]. *Brain Res*, 2019, 1706: 166-176.
- 47 Yuan XR, et al. Effect of *Achyranthes bidentata* medicated serum on proliferation of human embryonic lung diploid cells [J]. *Chin J Inform Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2000, 7: 22-23.
- 48 Tie R, et al. *Achyranthes bidentata* polypeptides reduces oxidative stress and exerts protective effects against myocardial ischemic/reperfusion injury in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14: 19792-19804.
- 49 Oh, K. K. Network pharmacology-based analysis of signaling pathways of an anti-osteoporotic triterpenoid from *Achyranthes bidentata* Bl root [J]. *3 Biotech*, 2022, 12: 312.
- 50 Zhang M, et al. UPLC/Q-TOF-MS-based metabolomics study of the anti-osteoporosis effects of *Achyranthes bidentata* polysaccharides in ovariectomized rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 433-441.
- 51 Cai E, et al. *Achyranthes bidentata* polypeptide k enhances the survival, growth and axonal regeneration of spinal cord motor neurons *in vitro* [J]. *Neuroreport*, 2021, 32: 518-524.
- 52 Pan RL, et al. *Achyranthes bidentata* polypeptides prevent apoptosis by inhibiting the glutamate current in cultured hippocampal neurons [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 1086-1093.
- 53 Si HY, et al. Characterization and comparison of polysaccharides from *Achyranthes bidentata*, *Cyathula officinalis* and *Achyranthes aspera* by saccharides mapping [J]. *J Pharm Biomed*, 2023, 227: 115272.
- 54 Fan S, et al. *Achyranthes bidentata* polysaccharide activates nuclear factor-kappa B and promotes cytokine production in J774A.1 cells through TLR4/MyD88 signaling pathway [J]. *Front. Pharmacol*, 2021, 12: 753599.
- 55 Shao SJ, et al. The effects of ABP on mice immunological function [J]. *Chin J Cancer Prev Treat* (肿瘤防治杂志), 2002, 11: 57-58.
- 56 Yang LS, et al. Regulation of *Achyranthes bidentata* polysaccharide on phagocytic activity, phenotype and cytokine expression of RAW 264.7 cells [J]. *J Changzhou Univ: Nat Sci* (常州大学学报: 自科版), 2020, 32: 55-62.
- 57 Wang LJ. Fingerprint of *Achyranthes bidentata* and extraction of *Achyranthes bidentata* saponins and their pharmacological effects [D]. Yangzhou: Yangzhou University (扬州大学), 2009.
- 58 Shang FQ. Comparative study on *Achyranthes bidentata* Bl and *Cyathula officinalis* Kuan [D]. Wuhan: Graduate School of the Chinese Academy of Sciences (Wuhan Botanical Garden) (中国科学院研究生院(武汉植物园)), 2016.
- 59 Fang JB, et al. Constituents from *Alternanthera philoxeroides* and their antitumor activity [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2009, 34: 2473-2476.
- 60 Li HQ. Research of *Achyranthes bidentata* polysaccharides on hypoglycemic effect in experimental diabetic mice [J]. *Anhui Med Pharm J* (安徽医药), 2004, 8: 326-327.
- 61 Chen Q, et al. Effect of ecdysterone on glucose consumption of HepG2 Cells [J]. *Chin Pharm Bull* (中国药理学通报), 2005, 21: 1358-1362.
- 62 Luo YF, et al. Research Progress of material basis and pharmacological effects of saponins and sterones in *Achyranthes* [J]. *Mod Chin Med* (中国现代中药), 2020, 22: 2122-2136.
- 63 Ma C, et al. Intervention and effect analysis of *Achyranthes bidentata* Blume combined with aerobic exercise to interfere with type 2 diabetes [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31: 1151-1156.
- 64 Fang JB, et al. Antivirus constituents from *Alternanthera philoxeroides* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2007, 38: 976-979.
- 65 Wang, L. Studies on the phytosterones from *Achyranthes bidentata* Bl.; extraction, purification and the AChE inhibition effect [D]. Chongqing: Chongqing university (重庆大学), 2005.
- 66 Wang SX, et al. Antifertility effect and mechanism of total saponins of *Cynanchum wilfordii* [J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 1997, 12: 209-211.
- 67 Guo SM, et al. Mechanism of excitant effect of *Achyranthes bidentata* saponin-A on isolated rat uteri [J]. *J Xi'an Med Univ* (西安医科大学学报), 1997, 18: 473-475.
- 68 Liu CX, et al. A new concept on quality marker of Chinese materia medica: quality control for Chinese medicinal products [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2016, 47: 1443-1457.
- 69 Li SY, et al. Historical evolution and modern research on processing methods of *Achyranthes bidentata* [J]. *J Tradit Chin Med* (中医药管理杂志), 2022, 30: 19-22.
- 70 Mu HF, et al. Simultaneous determination of three sterones in *Achyranthes bidentata* Radix by RP-HPLC [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2014, 45: 210-212.
- 71 Zhang LJ, et al. Simultaneous determination of five components in *Achyranthes bidentata* Radix by HPLC [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2018, 38: 623-629.
- 72 Wang QH, et al. Isolation and identification of chemical constituents of phytoecdysteroids from the root of *Achyranthes bidentata* Bl [J]. *Acta Chin Med Pharm* (中医药学报), 2012, 40: 69-71.