

黑种草化学成分提取工艺和药理作用研究进展

韩阳阳^{1,2}, 廖成松^{1,2*} (1.锡林郭勒生物工程研究院, 内蒙古 锡林浩特 026000; 2.锡林郭勒职业学院, 内蒙古 锡林浩特 026000)

摘要: 黑种草是毛茛科黑种草属一年生植物, 是众多民族药的重要组成成分, 具有重要的药用价值。本文对黑种草油脂及挥发油、黄酮、皂苷、生物碱、生物多糖等化学组分的提取工艺及其抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗药物毒素、抗神经疾病等药理作用进行了综述并提出了展望, 以期对黑种草的进一步研究和开发利用提供理论参考。

关键词: 黑种草; 化学成分; 提取工艺; 药理作用

中图分类号: R284.2, R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)15-1914-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.15.022

引用本文: 韩阳阳, 廖成松. 黑种草化学成分提取工艺和药理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1914-1920.

Advances in Extraction Technology and Pharmacological Action of Chemical Components from *Nigella*

HAN Yangyang^{1,2}, LIAO Chengsong^{1,2*} (1.Xilingol Bioengineering Research Institute, Xilinhot 026000, China; 2.Xilingol Vocational College, Xilinhot 026000, China)

ABSTRACT: *Nigella* is an annual plant of *Ranunculaceae*, which is an important component of many folk medicines and has important medicinal value. In this paper, the extraction technology of oil and volatile oil, flavonoids, saponins, alkaloids, biopolysaccharides and their pharmacological effects such as anti-inflammation, anti-bacterial, anti-cancer, anti-drug toxins and anti-neurological diseases are reviewed. It is hoped to provide a theoretical reference for the further research, development and utilization of *Nigella*.

KEYWORDS: *Nigella*; chemical components; extraction process; pharmacological action

黑种草是毛茛科黑种草属一年生植物, 在地中海地区、印度、摩洛哥及中国新疆、西藏、云南等地区均有种植, 且有悠久的药用历史。伊斯兰国家广泛将其作为传统食品和民族药物, 而在中国黑种草也是维药和蒙药制剂的一味良方^[1-4]。近年来, 国内外学者致力于研究采用不同的工艺手段提取黑种草籽中的化学成分, 包括索氏提取法、冷凝回流法、溶剂萃取法、超声提取法等, 提取的化学成分包括挥发油、黄酮、皂苷、生物碱、多糖等。同时对其药理作用进行了全面而深入的研究, 包括抗肿瘤、抗“三高”、抗菌、抗炎、抗神经疾病、抗毒素等作用, 见图 1。本文对近年来黑种草中不同化学成分的提取工艺及相关药理作用进行了梳理和总结, 以期为后续各组分的药代动力学及作用机制的进一步研究提供理论参考。

1 提取工艺

黑种草多以籽实入药, 化学成分的研究报道主要以黑种草籽为主, 但黑种草植株中同样含有相应的化学成分, 例如皂苷类、生物碱类物质等,

见表 1。

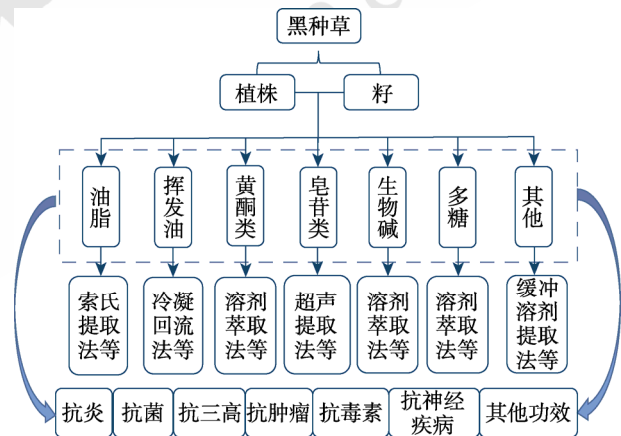


图 1 黑种草化学成分提取工艺及药理作用示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the extraction process and pharmacological action of the chemical components of *Nigella*

1.1 油脂及挥发油类

黑种草草籽中富含油脂, 不饱和脂肪酸含量>80%, 其中亚油酸含量最高^[5]。不同的提取工艺, 提取物中脂肪酸种类和含量有所差异, 目前

基金项目: 内蒙古自治区锡林郭勒盟科技计划项目(201806)

作者简介: 韩阳阳, 女, 硕士 Tel: (0479)8112640 E-mail: 782103944@qq.com *通信作者: 廖成松, 男, 博士, 副教授 Tel: (0479)8112640 E-mail: lchsong1983@163.com

表 1 黑种草化学成分及其主要部位

Tab. 1 Chemical constituents of *Nigella* and its main parts

化合物种类	化合物举例	黑种草来源部位	参考文献
油脂类	亚油酸、棕榈酸等	籽	[2]、[5-8]
挥发油类	百里醌、间伞花烃等	籽	[7]、[9-11]
黄酮类	槲皮素、山奈酚等	籽	[3]、[12-14]
皂苷类	常春藤皂苷元、皂苷 A 等	籽、植株	[3]、[14-17]
生物碱类	黑种草碱、nigellidine 等	籽、植株	[3]、[18]
生物多糖类	半乳糖糠醛、葡萄糖醛酸等	籽	[19]
其他类	金属硫蛋白等	植株	[20]
	甘油磷酸胆碱、甘油等	籽	[21]

通常采用索氏提取法、热水浸提法和冷压榨法，3种方法提取的黑种草中脂肪酸种类和含量差异见表 2。由表 2 可知，索氏提取法提取到脂肪酸只有 4 种，种类最少且亚油酸的含量也较低，而热水浸提法和冷压榨法提取脂肪酸种类无差异，冷压榨法提取到的亚油酸高于热水浸提法。随后，相关学者对上述方法进行了优化，其中，张谦等^[6]在传统 SFE-CO₂ 法基础上通过优化萃取压力及萃取温度，提取油脂后通过减压离心方法得到纯化的油脂，其出油率为 28.3%；而用石油醚做溶剂经过索氏提取法抽提后油脂的得率可提高至 32.9%^[7-8]。

表 2 不同提取方法对黑种草籽提取物中脂肪酸种类和含量的影响

Tab. 2 Effects of different extraction methods on species and content of fatty acids in *Nigella* seeds extracts

脂肪酸种类	含量/%		
	索氏提取法 ^[8]	热水浸提法 ^[2]	冷压榨法 ^[2]
肉豆蔻酸(C14:0)	-	0.2±0.1	1.0±0.1
棕榈酸(C16:0)	15.5	11.9±0.2	13.1±0.2
棕榈油酸(C16:1)	-	0.2±0.1	0.2±0.1
硬脂酸(C18:0)	13.0	3.2±0.1	2.3±0.1
油酸(C18:1)	24.6	24.9±0.5	23.8±0.1
亚油酸(C18:2)	54.3	56.5±0.7	58.5±0.1
亚麻酸(C18:3)	-	0.2±0.1	0.4±0.1

注：“-”表示未检测到。

Note:“-”represents undetected.

耿东升等^[7,9]用冷凝回流蒸馏、乙醚萃取的方法提取黑种草籽中的挥发油，得到其含量为 0.39%。李正洪等^[10]将黑种草籽先加水浸泡预处理，再经过超声提取和水蒸气蒸馏后进行无水硫酸钠干燥，挥发油得率为 0.54%。由此可见，浸泡后超声提取能使组织细胞破碎浸出更多的挥发成分。另外，Piras 等^[11]用超临界 CO₂ 萃取法提取黑

种草籽得到挥发油，其得率为 0.1%~0.3%。进一步研究表明挥发油中含百里香醌、 β -蒎烯、长叶烯、侧柏烯、柠檬烯等多种活性成分，而不同的提取工艺条件下挥发油化学组成和含量均不同^[9-11]，结果见表 3。

表 3 不同提取工艺条件下黑种草籽挥发油主要化学组成和含量

Tab. 3 Main chemical composition and content of volatile oil from *Nigella* seeds under different extraction technologies

化学组分	含量/%		
	超临界萃取法 ^[11]	超声提取法 ^[10]	冷凝回流法 ^[9]
β -蒎烯	-	0.458	1.12
百里醌	79.5	35.593	3.80
间-伞花烃	-	-	33.75
邻-伞花烃	11.0	-	-
柠檬烯	0.7	22.847	1.13
香芹酮	-	0.083	-
长叶烯	1.9	-	3.11
侧柏烯	-	0.904	3.27
百里酚	-	-	26.78
β -榄香烯	-	-	5.47
β -愈创木烯	-	0.236	-
α -崖柏烯	0.4	-	-

注：“-”表示未检测到。

Note:“-”represents undetected.

1.2 黄酮类

黄酮类物质是植物次级代谢产物，其提取工艺主要有响应面优化法和传统溶剂提取法。曹莹黎等^[12]用响应面法优化黑种草总黄酮的提取工艺，将黑种草籽经干燥脱脂前处理后用 63% 甲醇水在 62 °C 下超声辅助提取 50 min，总黄酮得率为 15.48%，与其理论预设值相接近。章丹丹等^[13]将粉碎的黑种草籽，用 75% 乙醇在 80 °C 提取 3 次再经石油醚脱脂，溶于水中的醇提物经乙酸乙酯萃取再用 D-101 树脂富集，浓缩干燥收集 70% 乙醇洗脱液，得到总黄酮质量分数为 60.19%。

1.3 皂苷类

皂苷是黑种草中另一种活性物质，不同的提取条件下总皂苷得率有明显差异，见表 4。用 8 倍量的 30% 乙醇在 70 °C 水浴中提取 3 次，每次 1 h，得到总皂苷平均含量为 8.41%^[15]。而采用 12 倍量 50% 乙醇 60 °C 条件下回流提取 2 次黑种草籽，每次 90 min，总皂苷得率为 8.29%，接近实验设计预测值^[14]。于航等^[16]加入酶辅助超声法提取，将粉碎脱脂的黑种草加入 54% 乙醇，料液比为 1 : 37，

同时加入 0.98%酶, 在 60 °C下酶解并同时超声 60 Hz 辅助提取 30 min, 总皂苷得率为 14.09%。可见, 随着萃取乙醇浓度和物料比的升高, 皂苷得率也逐渐增加, 同时, 酶解法的特异性和高效性有助于提高皂苷得率。

表 4 黑种草中总皂苷在不同提取条件下的得率
Tab. 4 Total saponins yield of *Nigella* under different extraction conditions

提取方法	乙醇浓度/%	温度/°C	时间 <i>t</i> /min	料液比	超声辅助	酶添加量/%	得率/%
I ^[14]	30	70	60×3	1:8	-	-	8.41
II ^[15]	50	60	90×2	1:12	-	-	8.29
III ^[16]	54	60	30	1:37	60 Hz	0.98	14.09

注: “-”表示未使用。

Note: “-”represents unused.

此外, 黑种草总皂苷中单一组分皂苷 A 是黑种草中含量最高的水溶性成分, 阿米热·艾则孜等^[17]用响应面法优化其双水相法提取工艺。将黑种草籽粉碎后加入乙醇(47%)——硫酸铵(0.35 g·mL⁻¹)双水相试剂, 料液比为 1:40, 静置 1 h 后超声提取, 得到皂苷 A 含量为 3.15%。

1.4 生物碱类

黑种草中生物碱提取工艺相关报道较少, 许晶晶等^[18]用 Box-Behnke 中心组合设计为原理, 优化生物碱的提取工艺。瘤果黑种草经过 60%乙醇 83 °C提取 160 min, 再进行减压浓缩、酸解、碱化、氯仿萃取及浓缩干燥, 得到生物碱含量为 3.69 mg·g⁻¹。

1.5 生物多糖类

将黑种草籽粉用 95%乙醇室温下预提, 除去小分子及杂质, 将残留物用去离子水 90 °C下提取 2 次, 之后用 95%乙醇在 4 °C下沉淀滤液, 沉淀经 4 °C离心后用水复溶除去蛋白, 4 °C下用去离子水透析 3 d 除去无机盐, 最后冻干得到生物多糖, 其中主要成分是半乳糖醛酸(30.20%)和葡萄糖醛酸(17.66%)^[19]。

1.6 其他成分的提取

金属硫蛋白在机体的基本金属元素的调节中起重要作用, 并且对非基本的金属元素有抑制和解毒作用。黑种草植株自然晾干后磨粉过筛, 用 Tris-HCl 缓冲液提取后, 经过离心、加热、冷却乙醇过夜沉淀等工艺流程, 再用 Tris-HCl 缓冲液复溶沉淀, 离心后得到的上清液即为金属硫蛋白无

细胞提取液。经过镉-血红蛋白饱和法测定类金属硫蛋白含量为 0.14 mg·g⁻¹^[20]。另外, 通过 70%乙醇提取经 AB-8 大孔树脂吸附洗脱后, 得黑种草活性中间产物 HE-III, 其含量≥45%^[22]。黑种草子饼榨油后经 95%乙醇提取, 去脂, 经 MPLC 硅胶柱色谱分离纯化, 根据理化性质和波谱分析鉴定出 5 个磷脂化合物, 分别为异株五加甲苷、甘油、1-油酰-甘油-3-磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱、*O*-(1-丙三醇基)-*O*-(2-胆碱基)二硫代磷酸酯^[21]。

2 药理研究进展

2.1 抗炎作用

Balaha 等^[23]通过致敏模型小鼠口服黑种草油后比对照组, 发现气道高反应性显著降低, 其对 T1、T2 免疫途径的生物因子检测数据表明口服黑种草油的小鼠 T1/T2 免疫维持平衡。Ikhsan 等^[24]研究表明黑种草乙醇提取物对大鼠的腹腔黏膜组胺释放有抑制作用, 同时对肥大细胞有抗炎作用且无毒。Khalidi 等^[25]研究发现无烟烟草致敏的小鼠口服黑种草油后丙二醛、羰基、谷胱甘肽和非蛋白质硫基含量显著增加, 炎症细胞浸润和细胞增殖减少, 细胞形态趋于正常, 其抗炎和抗氧化效果明显, 进一步研究表明黑种草油通过降低 IL-4 和 NO 来实现抗炎和抗氧化作用^[26]。另外, 通过给不同程度的过敏性鼻炎患者口服黑种草提取物, 观察记录患者的病征体现, 从临床角度证明黑种草提取物有改善缓解过敏性鼻炎的功效^[27-28]。

2.2 抗菌作用

黑种草提取物具有广泛的抑菌作用, 范围包括革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、真菌等^[29]。根据不同的目标菌属, 黑种草籽油和百里醌的有效性不同。Singh 等^[30]研究发现黑种草挥发油抑制念珠菌和绿脓杆菌的生长, 其抑菌圈为 90%; 对曲霉菌和赤霉菌的生长抑菌圈分别为 50%和 60%。Ashraf 等^[31]的研究表明, 当黑种草甲醇提取物平均 MIC 值≥(562.5±384.1)μg·mL⁻¹时, 沙门氏菌的抑菌圈范围为(35±1.00)mm~(17±1.00)mm; 黑种草油平均 MIC 值≥(1 000.0±322.7)μg·mL⁻¹时, 沙门氏菌的抑菌圈范围为(20±1.00)mm~(14±1.00)mm; 可见黑种草提取物对沙门氏菌体外活性有抑制作用, 可用于药物治疗。此外, 黑种草籽油还对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等有抑制作用^[32]。

2.3 抗“三高”疾病作用

Yuan 等^[33]从黑种草籽油中分离出 2 种新型

吡啶生物碱，与二甲双胍相比，其中 17-*O*-(-D-glucopyranosyl)-4-*O*-methylnigellidine 通过激活 AMPK 酶来调节葡萄糖消耗的作用更强；此种新型吡啶生物碱可以用作合成结构类似物的主要支架，使合成物具有更强的抗高血糖活性。Kaur 等^[34]在评估肉桂和黑种草提取物对糖尿病治疗作用时发现，在给药 28 d 后，服用肉桂和黑种草混合提取物的动物和对照组相比，血糖水平、血脂水平、肾功能参数均有良性改善，胰腺细胞损伤也有明显逆转。此外，黑种草提取物有胰岛素增敏作用，给糖尿病患者口服含有黑种草提取物胶囊 3 个月后，其空腹血糖和糖化血红蛋白值均显著降低，且对肾功能和肝功能没有不良反应^[35]。

黑种草提取物具有降低血脂和改善非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)病症的作用。Darand 等^[36]和 Khonche 等^[37]均采用双盲-随机安慰剂实验研究黑种草提取物对 NAFLD 的临床作用。Darand 等^[36]给患者用含黑种草提取物药物 12 周之后，患者的 hs-CRP 水平和 NF- κ B 的水平显著降低，血清中 TNF- α 水平降低程度更明显；根据纤维扫描检查，服药患者肝性脂肪变性程度有所降低。Khonche 等^[37]研究发现，接受黑种草籽油 3 个月之后，患者的脂肪肝变性程度、甘油三酯、谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平明显降低，同时提升了高密度脂蛋白胆固醇水平，且患者无不良反应。由此可见，黑种草油可以改善 NAFLD 患者肝脏脂肪的变性和损伤以及血液中甘油三酯和 HDL-C 水平。

此外，黑种草提取物具有抗高血压作用。Alu'datt 等^[38]从黑种草中分离的蛋白质组球蛋白和谷蛋白-2 中提取游离酚类化合物，在 25 °C 或 60 °C 下用甲醇处理然后进行酸碱水解，得到结合型酚类化合物。通过测定蛋白质组分的游离酚类和结合酚类对血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的抑制作用得出，此种酚类提取物对 ACE 活性的抑制作用最大。

2.4 抗肿瘤作用

黑种草中提取物中的百里醌有抑制肿瘤细胞增殖、迁移等作用。三四脯氨酸(triprolidine, TTP)是肿瘤抑制因子，黑种草中提取的百里醌能够增加胃癌和乳腺癌细胞中 TTP mRNA 和蛋白质的表达水平，使百里醌诱导生成的 TTP 抑制肿瘤细

胞的增殖、迁移和侵袭过程，并降低 TTP 的靶基因——上皮间充质(epithelial mesenchymal, EMT)相关基因的表达^[39]。Liou 等^[40]和 Dera 等^[41]通过细胞增殖、伤口愈合和侵袭试验，发现黑种草中的百里醌明显抑制人体肾脏癌细胞 786-O-Si3 的迁移和入侵；酶谱、免疫印迹分析和激酶级联分析表明百里醌下调基质金属蛋白酶-2 和尿激酶型纤溶酶原激活剂(U-PA)的活性和表达，并减弱 786-O-Si3 对 I 型和 IV 型胶原的黏附，抑制磷脂酰肌醇 3-激酶、Akt、Src 和 Paxillin 的磷酸化；肿瘤异种移植模型显示百里醌经过以上作用，抑制体内肿瘤细胞 786-O-Si3 向肺的转移。Khan 等^[42]研究表明黑种草中百里醌可以不依赖 FANS 介导的信号传导而改变细胞周期进程，诱导细胞死亡。同时，临床结果还表明百里醌可以增强环磷酰胺在乳腺癌中的作用，不仅局限于 Her-2⁺或 Her-2 阴性乳腺癌细胞。此外，在 Aljibre 等^[43]的综述论文中，黑种草对皮肤癌还有一定的抑制作用。

2.5 抗药物毒素作用

黑种草提取物对常见药品及其添加剂、水质中化合物的毒性引起的肌体损伤有一定的保护作用。柠檬黄是常用的药品添加剂，最近 1 项试验显示服用柠檬黄的大鼠不仅体内总蛋白、抗氧化剂和高密度脂蛋白含量降低，还引起肝脏、肾脏、睾丸和胃的疾病，而黑种草油治疗加柠檬黄的大鼠 8 周后，所有生化参数均有所改善，肾、胃、睾丸组织和肝脏功能恢复正常水平^[44]。Edizer 等^[45]研究表明，在未注射庆大霉素的豚鼠和注射黑种草油组的豚鼠耳蜗神经、血管纹和皮质器官外观均正常的前提下，注射庆大霉素组有严重的组织学病变，包括水肿、空泡变性、毛细胞损伤和基底膜变形，相应的经黑种草油治疗后的庆大霉素组豚鼠组织学病变损伤显著降低。可见，黑种草油能有效减轻氨基糖苷类抗菌药物(庆大霉素)引起的听力伤害。Kotb 等^[46]实验表明，黑种草能降低 4-壬基酚引发的肾毒性，被 4-壬基酚损伤肾功能的非洲鲶鱼经黑种草治疗后，其生化指标如肾小球血管扩张，肾小球细胞含量减少、肾小球蛋白表达减少、自噬水平增加等均有明显改善。另外，黑种草油能够降低化疗药物卡铂引起的肝脏损伤。Erising 等^[47]的实验中，卡铂组小鼠肝细胞变性，中心静脉和门静脉周围的纤维分布明显增加；而黑种草油-卡铂组小鼠肝细胞索保持完整，

肝细胞部分变性, 中央静脉周围胶原纤维分布明显减少。此外, 通过肝功能和肾功能指标丙氨酸转氨酶、谷草转氨酶、载脂蛋白、尿素和肌酐的对比研究, 黑种草还可以降低甲亢药物卡比唑引起的肾脏和肝脏毒性^[48]。

2.6 抗神经性疾病作用

黑种草油对治疗毒死蜱诱导的认知缺陷、癫痫等神经性疾病有潜在的药用价值。Imam 等^[49]研究显示, 接受毒死蜱的小鼠经黑种草油治疗后海马体中 ROS/NO 水平降低, 相反的神经源性蛋白、乙酰胆碱脂酶活性和神经认知标记物消耗有所提高。Momen 等^[50]的临床研究表明, 黑种草和百里香的提取物可能对少数高选择性的难治性癫痫儿童有治疗效果。另外, Khazdair^[51]的综述文章中总结黑种草还有对神经退行、阿尔茨海默、帕金森等神经性疾病均有治疗作用。

2.7 其他

除以上作用之外, 黑种草还具有抗氧化、抗缺血症、抗辐射、促进伤口愈合、促进生长等作用。经过冷压榨, 含有黑种草油的混合油氧化稳定性强, 对 DPPH 自由基有 70% 的抑制作用^[52]。黑种草的活性成分通过抑制生物生长因子的活性以及调节相关基因表达, 实现抑制脑、肾、心、肝等不同器官的缺血活性^[53]。黑种草还可以减弱辐射引起的小鼠空肠黏膜形态学改变, 降低被辐射小鼠肠组织样品中组织丙二醛水平, 并提高谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性^[54]。黑种草的水提物具有较低的自由基清除活性, 可以诱导牙龈纤维细胞增殖, 促进伤口闭合^[55]。在用野羔羊为模型进行的研究中, 证实饲料添加黑种草籽都显著提高野羔羊的生长速度^[56]。

3 讨论

黑种草被地中海国家称为“神奇的草药”, 对黑种草的研究一直较为火热。不仅体现在对其化学组分的纵向挖掘上, 其横向研究领域也在不断拓展, 比如逐渐兴起的含有黑种草的功能性食品和保健品的开发和应用^[57]。本文对化学组分的提取工艺和药理作用进行了广泛的综述后发现, 在提取工艺方面, 虽然传统提取方法和工艺日趋完善, 但是组分得率有待提升, 且就单一组分的分离提纯工艺报道较少。在药理学作用研究方面, 深入研究治病机制的报道较少, 尤其是分子生物学、代谢组学和蛋白组学方向。因此, 黑种草的

后续研究空间巨大, 开发利用潜在价值明显。

REFERENCES

- [1] MAOJUDAI Y. Research values and the development and utilization prospects of *Nigella damascene* L [J]. J Xinjiang Norm Univ Nat Sci Ed(新疆师范大学学报: 自然科学版), 2011, 30(1): 37-41.
- [2] GHARBY S, HARHAR H, GUILLAUME D, et al. Chemical investigation of *Nigella sativa* L. seed oil produced in Morocco [J]. J Saudi Soc Agric Sci, 2015, 14(2): 172-177.
- [3] LI Y L, WANG Z S, LIU B, et al. Advance in research on chemical constituents and pharmacological effects of *Nigella* seeds [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2016, 51(14): 1157-1161.
- [4] SULTANBAWA Y. Essential oils in food applications [M]. Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety. Amsterdam: Elsevier, 2016: 155-160.
- [5] 信学雷, 薛慧清, 阿吉艾克拜尔·艾萨, 等. 黑种草属植物研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1514-1517.
- [6] ZHANG Q, GUO L M, ZHAO X M. Preliminary study on Xinjiang black cumin seeds and oil quality characteristics and SFE extraction process [J]. Farm Prod Proc (Inn Edit)(农产品加工 创新版), 2009(4): 37-39, 42.
- [7] 耿东升, 张淑锋, 兰建国. 维药瘤果黑种草子挥发油、脂肪油含量及相对密度测定[J]. 新疆中医药, 2009, 27(3): 33-34.
- [8] PAN L, JIA X G, LI X J, et al. Preliminary analysis on the chemical composition of *Nigella glandulifera* Freyn et Sint(I) [J]. Xinjiang Agric Sci(新疆农业科学), 2009, 46(4): 873-876.
- [9] GENG D S, ZHANG S F, LAN J G. Analysis on chemical components of volatile oil and determination of thymoquinone from seed of *Nigella glandulifera* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(22): 2887-2890.
- [10] 李正洪, 彭霞, 黄敏. 傣药黑种草籽挥发油的 GC-MS 分析 [J]. 中国民族医药杂志, 2009, 15(4): 53-54.
- [11] PIRAS A, ROSA A, MARONGIU B, et al. Chemical composition and *in vitro* bioactivity of the volatile and fixed oils of *Nigella sativa* L. extracted by supercritical carbon dioxide [J]. Ind Crop Prod, 2013, 46: 317-323.
- [12] CAO Y C, LIU X, SUN P D. Optimization of extraction process of total flavonoids from *Nigella sativa* seed [J]. Appl Chem Ind(应用化工), 2017, 46(1): 136-140.
- [13] ZHANG D D, LING S, ZHANG H P, et al. The inhibitory effect of different fractions from *Nigella* Semen *in vitro* on nitrite accumulation, platelet aggregation and vasoconstriction [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2013, 35(7): 1376-1380.
- [14] 史荣梅, 李新霞, 耿东升. 星点设计-效应面法优化瘤果黑种草子中总皂苷提取工艺[J]. 新疆中医药, 2013, 31(6): 51-54.
- [15] JIN L M, ZHAO J, XU F, et al. Extraction techniques of total Saponins from *Nigella glandulifera* Freyn et Sint [J]. J Xinjiang Med Univ(新疆医科大学学报), 2011, 34(10): 1075-1078.
- [16] YU H, LI Q, XU F, et al. Optimization of extraction techniques of total saponins from *Nigella glandulifera* freyn et

- Sint by enzymatic assisted ultrasonic method [J]. *Sci Technol Food Ind*(食品工业科技), 2018, 39(22): 138-143.
- [17] AMIRE A, LI C Y, HU X, et al. Optimization of aqueous two-phase extraction of nige-glanoside A by response surface methodology [J]. *J Xinjiang Med Univ*(新疆医科大学学报), 2019, 42(1): 47-50, 54.
- [18] XU J J, PAN L, JIA X G, et al. Optimization of extracting alcohol from *Nigella glandulifera* Freyn. by EtOH with box-behnken central composition design [J]. *Xinjiang Agric Sci*(新疆农业科学), 2011, 48(1): 182-186.
- [19] TRIGUI I, YAICH H, SILA A, et al. Physicochemical properties of water-soluble polysaccharides from black cumin seeds [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 117: 937-946.
- [20] WANG L, YU L B, LIU J W. The determination of the plant metallothione in part of plants in Xinjiang [J]. *J Xinjiang Med Univ*(新疆医科大学学报), 2012, 35(11): 1486-1489.
- [21] LI J, LIU Y M, LIU Q H, et al. Phosphatidic constituents in seeds of *Nigella glandulifera* [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2015, 37(1): 128-131.
- [22] LUAN M, LI L J, GAO S, et al. Purification process of the active ingredient HE-III from *Nigella glandulifera* Freyn et Sint by macroporous resin [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2014, 49(12): 1014-1017.
- [23] BALAHA M F, TANAKA H, YAMASHITA H, et al. Oral *Nigella sativa* oil ameliorates ovalbumin-induced bronchial asthma in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(2): 224-231.
- [24] IKHSAN M, HIEDAYATI N, MAEYAMA K, et al. *Nigella sativa* as an anti-inflammatory agent in asthma [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11: 744.
- [25] KHALDI T, MESSARAH M, BOUMENDJEL A. *Nigella sativa* oil effects on the non-enzymatic defense statute and the histopathological changes induced by smokeless tobacco in a model of allergic asthma in wistar rats [J]. *ISANH*, 2017, 5(1): 13-17.
- [26] KHALDI T, CHEKCHAKI N, BOUMENDJEL M, et al. Ameliorating effects of *Nigella sativa* oil on aggravation of inflammation, oxidative stress and cytotoxicity induced by smokeless tobacco extract in an allergic asthma model in Wistar rats [J]. *Allergol et Immunopathol*, 2018, 46(5): 472-481.
- [27] ALSAMARAI A M, ABDULSATAR M, AHMED ALOBAIDI A H. Evaluation of topical black seed oil in the treatment of allergic rhinitis [J]. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem*, 2014, 13(1): 75-82.
- [28] NIKAKHLAGH S, RAHIM F, ARYANI F H N, et al. Herbal treatment of allergic rhinitis: The use of *Nigella sativa* [J]. *Am J Otolaryngol*, 2011, 32(5): 402-407.
- [29] FOROUZANFAR F, BAZZAZ B S F, HOSSEINZADEH H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): A review on antimicrobial effects [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, 17(12): 929-938.
- [30] SINGH S, DAS S S, SINGH G, et al. Composition, *in vitro* antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and oleoresins obtained from black cumin seeds (*Nigella sativa* L.) [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 1-10.
- [31] ASHRAF S, ANJUM A A, AHMAD A, et al. *In vitro* activity of *Nigella sativa* against antibiotic resistant *Salmonella enterica* [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018, 58: 54-58.
- [32] KOOTI W, HASANZADEH-NOOHI Z, SHARAFI-AHVAZI N, et al. Phytochemistry, pharmacology, and therapeutic uses of black seed (*Nigella sativa*) [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(10): 732-745.
- [33] YUAN T, NAHAR P, SHARMA M, et al. Indazole-type alkaloids from *Nigella sativa* seeds exhibit antihyperglycemic effects via AMPK activation *in vitro* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(10): 2316-2320.
- [34] KAUR G, INVALLY M, KHAN M K, et al. A nutraceutical combination of *Cinnamomum cassia* & *Nigella sativa* for type 1 diabetes mellitus [J]. *J Ayurveda Integr Med*, 2018, 9(1): 27-37.
- [35] AISA H A, XIN X L, TANG D. Bioactive food as dietary Interventions for diabetes [M]. 2nd. USA: Academic Press, 2019.
- [36] DARAND M, DARABI Z, YARI Z, et al. *Nigella sativa* and inflammatory biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Complementary Ther Med*, 2019, 44: 204-209.
- [37] KHONCHE A, HUSEINI H F, GHOLAMIAN M, et al. Standardized *Nigella sativa* seed oil ameliorates hepatic steatosis, aminotransferase and lipid levels in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 234: 106-111.
- [38] ALU'DATT M H, RABABAH T, ALHAMAD M N, et al. Antioxidant and antihypertensive properties of phenolic-protein complexes in extracted protein fractions from *Nigella damascena* and *Nigella arvensis* [J]. *Food Hydrocoll*, 2016, 56: 84-92.
- [39] LEE S R, MUN J Y, JEONG M S, et al. Thymoquinone-induced tristetraprolin inhibits tumor growth and metastasis through destabilization of MUC₄ mRNA [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2614.
- [40] LIOU Y F, HSIEH Y S, HUNG T W, et al. Thymoquinone inhibits metastasis of renal cell carcinoma cell 786-O-SI₃ associating with downregulation of MMP-2 and u-PA and suppression of PI₃K/Src signaling [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(5): 686-695.
- [41] DERA A, RAJAGOPALAN P. Thymoquinone attenuates phosphorylation of AKT to inhibit kidney cancer cell proliferation [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(4): e12793.
- [42] KHAN A, ALDEBASY Y H, ALSUHAIBANI S A, et al. Thymoquinone augments cyclophosphamide-mediated inhibition of cell proliferation in breast cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(4): 1153-1160.
- [43] ALJABRE S H M, ALAKLOBY O M, RANDHAWA M A. Dermatological effects of *Nigella sativa* [J]. *J Dermatol*

- Dermatol Surg, 2015, 19(2): 92-98.
- [44] AL-SEENI M N, EL RABEY H A, AL-HAMED A M, et al. *Nigella sativa* oil protects against tartrazine toxicity in male rats [J]. Toxicol Rep, 2018, 5: 146-155.
- [45] EDIZER D T, YIGIT O, CINAR Z, et al. Protective role of intratympanic *Nigella sativa* oil against gentamicin induced hearing loss [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 97: 83-88.
- [46] KOTB A M, ABD-ELKAREEM M, ABOU KHALIL N S, et al. Protective effect of *Nigella sativa* on 4-nonylphenol-induced nephrotoxicity in *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822) [J]. Sci Total Environ, 2018, 619/620: 692-699.
- [47] ERISGIN Z, ATASEVER M, CETINKAYA K, et al. Protective effects of *Nigella sativa* oil against carboplatin-induced liver damage in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 110: 742-747.
- [48] KADHIM S H, MUSA A U, AL-KAREEM Z A, et al. The analysis of the protective feature of *Nigella sativa* in reducing Carbimazole toxicity including liver and kidney parameters on Albino male rats [J]. Sci J Med Res, 2018, 2(5): 14-18.
- [49] IMAM A, LAWAL A, OYEWOLE L A, et al. *Nigella sativa* conserved hippocampal oxidative and neurogenic activities to salvage neuro-cognitive integrities in chlorpyrifos insult [J]. Sci Afr, 2018, 1: e00008.
- [50] MOMEN A A, HEMATI A A, HOUSHMAND G, et al. The effect of a mixture of *Nigella sativa* and *Thymus vulgaris* extracts in children with refractory epilepsies: A randomized trial [J]. J Herb Med, 2019, 15: 100242.
- [51] KHAZDAIR M R. The protective effects of *Nigella sativa* and its constituents on induced neurotoxicity [J]. J Toxicol, 2015, 2015: 841823.
- [52] RAMADAN M F. Healthy blends of high linoleic sunflower oil with selected cold pressed oils: Functionality, stability and antioxidative characteristics [J]. Ind Crop Prod, 2013, 43: 65-72.
- [53] IQBAL M S, JAFRI A, ARSHAD M, et al. Stress response due to sodium azide treatment inside *Nigella sativa* L. plant and its effect on antioxidative property [J]. Biocatal Agric Biotechnol, 2019(19): 101171.
- [54] ORHON Z N, UZAL C, KANTER M, et al. Protective effects of *Nigella sativa* on *Gamma radiation*-induced jejunal mucosal damage in rats [J]. Pathol-Res Pract, 2016, 212(5): 437-443.
- [55] OSKOUEI Z, AKABERI M, HOSSEINZADEH H. A glance at black cumin (*Nigella sativa*) and its active constituent, thymoquinone, in ischemia: A review [J]. Iran J Basic Med Sci, 2018, 21(12): 1200-1209.
- [56] CHERIF M, BEN SALEM H, ABIDI S. Effect of the addition of *Nigella sativa* seeds to low or high concentrate diets on intake, digestion, blood metabolites, growth and carcass traits of Barbarine lamb [J]. Small Rumin Res, 2018(158): 1-8.
- [57] MUKHTAR H, QURESHI A S, ANWAR F, et al. *Nigella sativa* L. seed and seed oil: Potential sources of high-value components for development of functional foods and nutraceuticals/pharmaceuticals [J]. J Essent Oil Res, 2019, 31(3): 171-183.

收稿日期: 2019-08-28
(本文责编: 李艳芳)