

· 综述 ·

基于化学成分、药理作用及网络药理学的肿节风
质量标志物预测分析[△]伍振辉^{1,2}, 张大玲², 袁秋全², 刘凡², 张欢², 尚广彬³, 曾英坚^{1,2*}

1. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330004;

2. 江西中医药大学 附属医院, 江西 南昌 330006;

3. 江西中医药大学 中医基础理论分化发展研究中心/江西省中医病因生物学重点实验室, 江西 南昌 330004

[摘要] 肿节风为金粟兰科植物草珊瑚 *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai 的干燥全草, 其资源丰富, 应用广泛。肿节风传统功效为清热凉血、活血消斑、祛风通络, 具有抗炎、抗病毒、抗氧化、抗血小板减少症及抗肿瘤等药理作用。肿节风主要活性成分为有机酸、倍半萜和黄酮等类化合物。基于肿节风化学成分和药理作用研究现状, 从肿节风传统药性、药效、化学成分可测性等方面对肿节风质量标志物(Q-marker)进行初步预测, 并通过网络药理学进一步分析肿节风药效物质基础及潜在的 Q-marker。网络药理学分析筛选出 15 个肿节风有效成分, 并可能作用于丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、MAPK8、MAPK14、磷脂酰肌醇-3 激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、半胱天冬酶 3 (CASP3)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、磷脂酰肌醇激酶-3 催化亚单位 α (PIK3CA) 及类固醇受体共激活子 (SRC) 等蛋白, 调控于癌症、脂质与动脉粥样硬化与病毒感染等相关通路来发挥相应药理作用。基于 Q-marker 预测分析和网络药理学预测结果, 初步确定迷迭香酸、伊斯坦布尔马芹素 A、白术内酯 II、落新妇苷、异嗪皮啶等为其可能的 Q-marker 和肿节风药效物质基础成分, 为肿节风中药材质量控制和进一步药效作用机制研究提供理论参考依据。

[关键词] 肿节风; 化学成分; 药理作用; 质量标志物; 网络药理学

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)05-1113-12

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20220913002

Predictive Analysis on Quality Markers for Sarcandrae Herba Based on Chemical Constituents, Pharmacological Effects and Network Pharmacology

WU Zhen-hui^{1,2}, ZHANG Da-ling², YUAN Qiu-quan², LIU Fan², ZHANG Huan², SHANG Guang-bin³, ZENG Ying-jian^{1,2*}

1. College of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China;

3. Research Center for Differentiation and Development of Traditional Chinese Medicine Basic Theory, Jiangxi

University of Chinese Medicine, Jiangxi Provincial Key Laboratory of TCM Etiopathogenesis,

Nanchang 330004, China

[Abstract] Sarcandrae Herba is the dried whole grass of *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai in Chrysodiaceae, with rich resources and extensive use. The traditional effects of Sarcandrae Herba are clearing heat and cooling blood, promoting blood circulation and eliminating freckles, dispelling wind and dredging collaterals, owing to the anti-inflammatory, antiviral, antioxidant, anti-thrombocytopenia, anti-tumor efficacies. The main active components in Sarcandrae Herba are organic acids, sesquiterpenes and flavonoids. Based on current advances in the chemical constituents and pharmacological effects of Sarcandrae Herba, this study preliminarily predicted the quality markers (Q-markers) of Sarcandrae Herba from traditional medicinal properties, efficacies, and measurability of chemical components, and further analyzed the

[△] **[基金项目]** 国家自然科学基金项目 (81960743); 江西省自然科学基金项目 (20192BAB205108); 江西省中医药管理局临床研究基地建设项目 (赣中医药科教函〔2021〕3号); 江西省中医药管理局科技计划项目 (2021B651)

* **[通信作者]** 曾英坚, 主任中医师, 研究方向: 中医药防治血液系统疾病; E-mail: 13431762390@163.com

pharmacodynamic material basis and potential Q-markers of *Sarcandrae Herba* by network pharmacology. The network pharmacology analysis screened out 15 active constituents of *Sarcandrae Herba*, which may act on mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), epidermal growth factor receptor (EGFR), MAPK8, MAPK14, phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1 (PIK3R1), protein kinase B1 (Akt1), caspase 3 (CASP3), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), phosphatidylinositol kinase-3 catalytic subunit alpha (PIK3CA) and steroid receptor co-activator (SRC), thereby exerting pharmacological effects by regulating the pathways related to cancer, lipids, atherosclerosis and viral infection. Based on the Q-marker prediction analysis and network pharmacology results, this study preliminarily identified rosmarinic acid, istanbulin-A, atractylenolide II, astilbin, and isofraxidin as potential Q-markers and the pharmacodynamic material basis of *Sarcandrae Herba*. These results may provide theoretical references for quality control and further studies on the pharmacodynamic mechanism of *Sarcandrae Herba*.

[Keywords] *Sarcandrae Herba*; chemical constituents; pharmacological effects; quality marker; network pharmacology

肿节风来源于金粟兰科草珊瑚属植物草珊瑚 *Sarcandra glabra* (Thunb.) Naka 的干燥全草, 为《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2020年版(一部) 收录的药材^[1], 又名草珊瑚、接骨莲、九节风(江西)、九节茶(浙江)、满山香、九节兰(湖南)、节骨茶(广西)、竹节草、九节草、竹节茶等。其味苦、辛, 性平, 归心、肝经, 有清热凉血、活血消斑、祛风通络的功效^[1], 临床应用于风湿痹痛、血热紫斑、紫癜、跌打损伤等病症^[2]。国内外对肿节风的研究报道除了化学成分鉴定和药理活性研究之外, 还涉及肿节风构效关系^[3]、产品工艺^[4-5]、肿节风黑斑病拮抗真菌^[6]等。随着现代药物分析检测技术的日趋成熟, 对肿节风的研究取得了一定的进展^[7-8], 但仍不够系统, 尤其是对肿节风的药效基础及质量控制等方面研究相对薄弱。因此, 本文对肿节风化学成分与药理作用进行归纳总结, 基于肿节风传统药性、功效及化学成分可测性三方面对肿节风质量标志物(Q-marker) 进行预测分析, 并通过网络药理学方法进一步对肿节风有效成分及作用机制进行筛选, 为肿节风质量控制和药效物质基础研究提供参考依据。

1 化学成分

目前从肿节风中已分离得到200多个化合物, 按其结构类型分类, 包括萜、香豆素、黄酮、酚酸等类化合物, 还包括挥发油和一些微量金属元素等物质。

1.1 倍半萜类

倍半萜类化合物是肿节风中比较重要的一类活性成分, 普遍证实其具有抗肿瘤、抑制微生物、消炎解痉等功效, 也是研究较为深入的一类成分^[8-9]。

肿节风中分离得到的倍半萜类化合物主要有两大类: 单倍体倍半萜、二聚体倍半萜。其中单倍体倍半萜类占比较高, 包括金粟兰内酯、肿节风苷、白术内酯、银线草内酯等化合物; 二聚体倍半萜包括草珊瑚萜内酯、银线草醇等, 其结构中多具有酮、醇、多聚体等形式^[10-26]。肿节风中倍半萜类成分见表1。

1.2 香豆素类

香豆素类化合物是肿节风中常见的一类活性成分, 以异秦皮啶为主要代表化合物, 并在《中国药典》2020年版中作为肿节风质量控制成分。肿节风中香豆素类成分见表2。

1.3 黄酮类

根据文献报道, 肿节风中总黄酮含量较高, 主要以查耳酮、二氢查耳酮为主。其生物活性也较为丰富, 尤其抗血液疾病方面效果较为显著。肿节风中黄酮类成分见表3。

1.4 有机酸类

有机酸类化合物是肿节风中药效最为突出的一类成分, 多具有抗菌、抗炎、抗血小板聚集、抗病毒等生物活性, 包括延胡索酸^[36]、莽草酸^[29]、奎尼酸^[29]、阿魏酸^[33]、香草酸^[37]、原儿茶酸^[37]、绿原酸^[38]、咖啡酸^[39]、迷迭香酸^[39]等。

1.5 挥发油类

黄荣清等^[40]采用气相色谱-质谱法(GC-MS)对肿节风中挥发油类成分进行分析, 检测出80多个色谱峰, 经分析后鉴定了其中38个成分, 鉴定出的成分总质量分数占总挥发油的72.6%, 主要成分为榄香烯(14.41%)、1-对-孟烯-8-乙酸酯(13.71%)、雅桉蓝烯(8.55%)及 β -罗勒烯-X(6.88%)。杨荣

表 1 肿节风中倍半萜类成分

编号	类型	化合物名称	化学式	相对分子质量	参考文献
1	单倍体类	金粟兰内酯 A (chloranthalactone A)	$C_{15}H_{16}O_2$	228.3	[10]
2		金粟兰内酯 C (chloranthalactone C)	$C_{15}H_{18}O_3$	246.3	[11]
3		金粟兰内酯 B (chloranthalactone B)	$C_{15}H_{16}O_3$	244.3	[12-14]
4		金粟兰内酯 F (chloranthalactone F)	$C_{15}H_{16}O_3$	244.3	[12-14]
5		金粟兰内酯 G (chloranthalactone G)	$C_{15}H_{16}O_3$	244.3	[12-14]
6		金粟兰内酯 E (chloranthalactone E)	$C_{15}H_{18}O_4$	262.3	[13]
7		肿节风苷 A (sarcaglaboside A)	$C_{21}H_{30}O_8$	410.5	[12,15]
8		肿节风苷 C (sarcaglaboside C)	$C_{21}H_{30}O_8$	410.5	[12,15]
9		肿节风苷 B (sarcaglaboside B)	$C_{21}H_{28}O_8$	408.4	[15]
10		肿节风苷 D (sarcaglaboside D)	$C_{26}H_{38}O_{12}$	542.6	[15]
11		肿节风苷 E (sarcaglaboside E)	$C_{26}H_{38}O_{12}$	542.6	[15]
12		肿节风苷 F (sarcaglaboside F)	$C_{21}H_{28}O_{10}$	440.4	[15]
13		肿节风苷 G (sarcaglaboside G)	$C_{21}H_{30}O_9$	426.5	[15]
14		肿节风苷 H (sarcaglaboside H)	$C_{21}H_{32}O_9$	428.5	[12]
15		白术内酯 II (atractylenolide II)	$C_{15}H_{20}O_2$	232.3	[16]
16		白术内酯 III (atractylenolide III)	$C_{15}H_{20}O_3$	248.3	[13,17]
17		白术内酯 IV (atractylenolide IV)	$C_{17}H_{22}O_5$	306.4	[18]
18	二聚体类	伊斯坦布尔马芹素 A (istanbulin A)	$C_{15}H_{20}O_4$	264.3	[13,17]
19		草珊瑚醇 A (glabranol A)	$C_{15}H_{16}O_5$	276.3	[19]
20		草珊瑚醇 B (glabranol B)	$C_{15}H_{16}O_5$	276.3	[19]
21		银线草内酯 E (shizukanolide E)	$C_{15}H_{18}O_4$	262.3	[20]
22		银线草内酯 F (shizukanolide F)	$C_{15}H_{18}O_4$	262.3	[20]
23		草珊瑚内酯 A (sarcandralactone A)	$C_{15}H_{18}O_3$	246.3	[21-22]
24		草珊瑚内酯 B (sarcandralactone B)	$C_{15}H_{18}O_3$	246.3	[21-22]
25		草珊瑚内酯 E (sarcandralactone E)	$C_{15}H_{18}O_3$	246.3	[21-22]
26		草珊瑚内酯 C (sarcandralactone C)	$C_{16}H_{22}O_5$	294.3	[21]
27		草珊瑚内酯 D (sarcandralactone D)	$C_{15}H_{16}O_3$	244.3	[21]
28		草珊瑚萜内酯 A (sarcandrolide A)	$C_{36}H_{42}O_9$	618.7	[22,25]
29		草珊瑚萜内酯 B (sarcandrolide B)	$C_{36}H_{42}O_{11}$	673.3	[22]
30		草珊瑚萜内酯 C (sarcandrolide C)	$C_{42}H_{46}O_{15}$	790.8	[22]
31		草珊瑚萜内酯 D (sarcandrolide D)	$C_{37}H_{42}O_{12}$	678.7	[21-22]
32		草珊瑚萜内酯 E (sarcandrolide E)	$C_{38}H_{44}O_{12}$	692.7	[21-22]
33		草珊瑚萜内酯 F (sarcandrolide F)	$C_{40}H_{44}O_{16}$	780.8	[21]
34		草珊瑚萜内酯 G (sarcandrolide G)	$C_{40}H_{44}O_{16}$	780.8	[21]
35		草珊瑚萜内酯 H (sarcandrolide H)	$C_{42}H_{46}O_{16}$	806.8	[21]
36		草珊瑚萜内酯 I (sarcandrolide I)	$C_{41}H_{42}O_{16}$	790.8	[21]
37		草珊瑚萜内酯 J (sarcandrolide J)	$C_{31}H_{36}O_8$	536.6	[21]
38		银线草醇 A (shizukaol A)	$C_{31}H_{34}O_6$	502.6	[25]
39		银线草醇 B (shizukaol B)	$C_{40}H_{44}O_{13}$	732.8	[22]
40		银线草醇 C (shizukaol C)	$C_{36}H_{42}O_{10}$	634.7	[21-22]
41		银线草醇 D (shizukaol D)	$C_{33}H_{38}O_9$	578.6	[21,25]
42		银线草醇 E (shizukaol E)	$C_{33}H_{38}O_8$	562.6	[22,25]
43		银线草醇 G (shizukaol G)	$C_{40}H_{44}O_{14}$	748.8	[21-22]
44		银线草醇 H (shizukaol H)	$C_{40}H_{44}O_{14}$	748.8	[21-22]
45		金粟兰素 F (spicachlorantin F)	$C_{41}H_{44}O_{14}$	760.8	[21]
46		宽叶金粟兰醇 D (henriol D)	$C_{38}H_{44}O_{11}$	676.7	[21]

表2 肿节风中香豆素类成分

编号	化合物名称	化学式	相对分子质量	参考文献
47	香豆素 (coumarin)	C ₉ H ₆ O ₂	146.1	[10,26]
48	七叶内酯 (esculetin)	C ₉ H ₆ O ₄	178.1	[27]
49	秦皮素 (fraxetin)	C ₁₀ H ₈ O ₅	208.2	[27]
50	6,7-二甲氧基香豆素 (scoparone)	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	206.2	[17,28]
51	秦皮苷 (fraxin)	C ₁₆ H ₁₈ O ₁₀	370.3	[29]
52	嗟皮啉 (fraxidin)	C ₁₁ H ₁₀ O ₅	222.2	[30]
53	异嗟皮啉 (isofraxidin)	C ₁₁ H ₁₀ O ₅	222.2	[30-31]
54	3,3'-双异嗟皮啉 (3,3'-biisofraxidin)	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	442.4	[17]
55	4,4'-双异嗟皮啉 (4,4'-biisofraxidin)	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	442.4	[27]
56	东莨菪内酯 (scopoletin)	C ₁₀ H ₈ O ₄	192.2	[10]
57	东莨菪素苷 (scopolin)	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.3	[29]
58	刺木骨苷 B _I (eleutheroside B _I)	C ₁₇ H ₂₀ O ₁₀	384.3	[20]

表3 肿节风中黄酮类成分

编号	化合物名称	化学式	相对分子质量	参考文献
59	5,7,3,4-四羟基-二氢黄酮-3-鼠李糖苷 (5,7,3,4-tetrahydroxy-dihyflavanones-3-rhamnosyl)	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	450.4	[31]
60	草珊瑚苷 A (glabraoside A)	C ₃₀ H ₃₀ O ₁₃	598.5	[32]
61	草珊瑚苷 B (glabraoside B)	C ₃₀ H ₃₀ O ₁₃	598.5	[32]
62	草珊瑚苷 C (glabraoside C)	C ₃₀ H ₃₀ O ₁₃	598.5	[32]
63	草珊瑚苷 D (glabraoside D)	C ₃₁ H ₃₂ O ₁₄	628.6	[33]
64	3-O-α-L-吡喃鼠李糖苷 (3-O-α-L-rhamnopyranoside)	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	436.4	[33]
65	2,4,4-三羟基-查耳酮 (2,4,4-trihydroxy-chalcone)	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	256.3	[33]
66	5-羟基-7-甲氧基-二氢黄酮 (5-hydroxy-7-methoxy-dihyflavanones)	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	270.3	[10]
67	山柰酚 (kaempferol)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.2	[30]
68	山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖酸苷 (kaempferol-3-O-β-D-glucuronide)	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	462.4	[30]
69	槲皮素 (quercetin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.2	[34]
70	槲皮素-3-O-α-L-葡萄糖酸苷 (quercetin-3-O-α-L-glucuronide)	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₃	478.4	[35]
71	槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖醛苷甲酯 (quercetin-3-O-β-D-glucuronopyranoside methyl ester)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₃	480.4	[35]
72	5,7,4-三羟基-8-C-β-D-吡喃葡萄糖基二氢黄酮苷 (5,7,4-trihydroxy-8-C-β-D-glucopyranosyl flavanone)	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	434.4	[35]
73	新落新妇苷 (neocastilbin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	450.4	[35]

平等^[41]采取GC-MS分析了肿节风中挥发油成分,结合文献调研对相应质谱图进行分析,鉴定出64个成分,所鉴定成分总质量分数占总挥发油的87.98%,其主要成分为α-侧柏烯(20.71%)、大根香叶烯B(11.95%)、反式-橙花叔醇(5.15%)。李松林等^[42]运用GC-MS对4个不同产地肿节风中的挥发油成分进行了分析,鉴定出43个化合物,其中主要成分有十六烷酸(17.15%)、乙酸松油酯(10.19%)、β-桉油醇(5.81%)。采收时间及产地不同都可能导致肿节风药材中挥发油的主要成分含量存在差异。

1.6 其他类

肿节风中还存在其他多种化合物,包括己六醇、天门冬氨酸、亮氨酸、葡萄糖、多糖及蛋白质

等^[43-46]。此外,研究者通过紫外-可见分光光度法、原子吸收光谱法及X-射线荧光法等测定肿节风中金属微量元素的含量,检测到钙(Ca)、镁(Mg)、铁(Fe)、锌(Zn)、铜(Cu)等12种微量元素^[47-48]。

2 药理作用

研究表明,肿节风具有广泛的药理作用,包括抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化、抗血小板减少及抗肿瘤等。

2.1 抗菌

肿节风具有广谱抗菌作用,对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、肺炎链球菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌和绿脓杆菌生长均有抑制作用,特别是对

金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌生长显示出很强的抗菌活性^[49]。肿节风水提物($95\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)能显著促进幽门螺杆菌及相应耐药菌中葡萄糖和天门冬氨酸转移酶的外渗,表明其抗菌机制可能与对幽门螺杆菌外膜屏障功能的损伤有关^[50]。此外,从肿节风中分离的香豆素类、萜类和黄酮类等成分也显示出良好的抗菌活性。肿节风中香豆素类化学成分4',4-双异噁皮啉对转糖链球菌有较好的抗菌作用,其最小抑菌浓度(MIC)为 $0.125\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$;异噁皮啉对牙龈卟啉单胞菌的MIC为 $0.078\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[27]。肿节风正丁醇提取部位的化学成分山柰酚-3-O- β -D-葡萄糖酸苷、异噁皮啉-7-O- β -D-葡萄糖苷、山柰酚对金黄色葡萄球菌生长均表现出一定的抑制作用^[30]。而肿节风提取物中的倍半萜类成分肿节风苷A($25\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)对金黄色葡萄球菌生长抑制率为64.5%^[51]。然而,目前肿节风抗菌药理研究主要集中在体外模型上,缺乏对活性成分和抗菌作用机制的讨论。因此,有必要在体内模型上进一步评价肿节风的抗菌作用和具体机制。

2.2 抗病毒

近年来,关于肿节风抗病毒作用的研究越来越多。体内实验研究发现肿节风中的迷迭香酸-4-O- β -D-葡萄糖苷在20、 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量下可通过下调辅助性T细胞1(Th1)分泌 γ -干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),上调Th2分泌白细胞介素-4(IL-4)、IL-5,降低由流感病毒感染引起的肺炎小鼠死亡率^[52]。肿节风提取物($250\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可通过减少肺组织中的病毒量,降低促炎因子的分泌,调节易感基因的表达,从而降低H1N1流感病毒引起的应激小鼠的发病率和死亡率^[53]。赖艳妮等^[54]利用网络药理学和分子对接技术研究发现肿节风可通过调控Janus酪氨酸蛋白激酶(JAK)-信号传导及转录激活因子(STAT)信号通路,提高机体免疫反应,进而抑制病毒的复制,发挥抗流感病毒的作用。以上结果表明,肿节风对治疗病毒性感染疾病具有一定的优势,后续研究应考虑对肿节风活性成分和抗病毒活性机制进行深入研究。

2.3 抗炎

体内实验表明,肿节风配方颗粒溶液可通过调控肿瘤生长因子- β_1 (TGF- β_1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和MMP-9抑制放射性肺损伤^[55]。而体外

实验表明,肿节风多糖和乙酸乙酯提取物可抑制小鼠单核巨噬细胞白血病细胞RAW264.7增殖,下调一氧化氮(NO)的表达;同时,酚酸类成分、香豆素类成分、倍半萜类成分及黄酮类成分对脂多糖(LPS)诱导的RAW264.7细胞炎症模型、LPS诱导的急性肺损伤小鼠模型及骨关节炎模型显示出一定的抗炎作用,其相关机制与抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,下调NO、IL-6、TNF- α 、激活蛋白-1(AP-1)水平,抑制p38-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号与Toll样受体4(TLR4)-髓样分化蛋白2(MD-2)信号通路有关^[31,56-60]。此外,咖啡酰奎尼酸、香豆素和二咖啡酰衍生物被认为是肿节风中含量最高的3种生物活性成分,其对LPS诱导的RAW264.7细胞模型及小鼠急性肺损伤模型具有显著的保护作用,其抗炎的主要机制与靶向MAPK-NF- κ B信号通路,促进超氧化物歧化酶(SOD)、血红素氧合酶-1(HO-1)蛋白表达有关^[61]。因此,肿节风可能主要通过调节TLR4、NF- κ B信号通路及NO、IL-6、TNF- α 等炎症因子的表达来发挥其抗炎作用。

2.4 抗氧化

肿节风提取物也表现出很强的抗氧化能力。肿节风水提物在质量浓度为 $1.2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时可清除羟基自由基,清除率达到89.9%。肿节风多糖对羟基、超氧阴离子、1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)和2,2'-联氮双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐(ABTS)自由基也有明显的清除作用^[62]。同时,肿节风中酚酸类成分(槲皮素-3-O-鼠李糖苷、迷迭香酸-4-O- β -D-葡萄糖苷及丁香酸)具有较强的抗氧化活性^[63]。肿节风中的倍半萜类成分可通过抑制高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的激活、降低活性氧(ROS)水平、调节核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)/HO-1氧化信号通路发挥抗炎和抗氧化作用^[64]。此外,肿节风中黄酮类、迷迭香酸、落新妇苷可通过直接和间接清除ROS(如Fe²⁺螯合)发挥抗氧化作用,其清除ROS可能是基于氢原子转移或电子转移途径^[65]。上述研究提示,肿节风中多种成分均具有治疗氧化应激相关疾病的潜力。后续研究应建立多种体内模型以进一步评价其抗氧化活性,探索相关靶点和途径。

2.5 抗血小板减少

目前,关于血小板减少症的肿节风药理作用相关研究主要围绕总黄酮类开展,肿节风总黄酮类提取物已被制成中药制剂血康口服液,用于治疗多种血小板减少症,其对慢性原发性血小板减少性紫癜的总有效率接近80%^[66]。实验研究表明,在骨髓基质细胞-巨核细胞共培养系统中,肿节风总黄酮(1.95、3.90、7.80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)可促进共培养系统中巨核细胞的分化和成熟,这可能通过降低基质细胞凋亡率,调节促进巨核细胞分化的细胞因子包括血清血小板生成素(TPO)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、TGF- β 1和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的含量,从而影响基质细胞的状态和分泌功能^[67]。同时,肿节风也可显著改善因化疗药物引起的骨髓抑制从而导致血小板减少的不良反应。体内实验研究证实,在血小板减少症小鼠模型中,肿节风总黄酮(31.5、63.0、94.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)可改善阿糖胞苷所致的血小板减少症,其通过诱发促进骨髓微环境基质细胞分泌TPO及巨核细胞中相应受体促血小板生成素受体(C-mpl)的表达,进而调控TPO-C-mpl通路,促进巨核细胞释放成熟血小板^[68]。这些实验结果表明,肿节风总黄酮可以通过多途径、多靶点促进巨核细胞增殖,从而增加血小板数量,然而肿节风总黄酮如何促进骨髓微环境基质细胞分泌TPO或SDF-1并调节其相应的巨核细胞中的受体尚不清楚,还需进一步阐明。

2.6 免疫调节

研究发现肿节风多糖提取物可通过促进膜蛋白相关免疫分子的表达、调节RAW264.7细胞中促炎和抗炎细胞因子的分泌发挥免疫调节作用^[69]。Liu等^[70]发现,纯化的肿节风酸性多糖可增强各种癌症疫苗的抗肿瘤免疫力,且通过TLR4激活树突状细胞,增强机体的体液免疫及细胞免疫。此外,肿节风也可改善由压力引起的免疫抑制。在压力应激小鼠模型中,肿节风提取物不仅增加淋巴细胞及自然杀伤(NK)细胞等免疫细胞数量,维持T淋巴细胞亚群正常比例,而且显著降低脾细胞脂质过氧化水平,提高氧自由基活性^[71]。这提示肿节风也可通过提高抗氧化能力增强机体免疫力。

2.7 抗肿瘤

研究表明,肿节风能通过调节细胞周期和诱导

细胞凋亡起到抗肿瘤作用,具体作用机制见表4。

3 Q-marker的预测分析

产地、环境及炮制方式的不同都会导致肿节风有效成分含量出现差异。2016年刘昌孝院士提出了中药Q-marker新理念,可对中药安全性及有效性的标示性物质进行质量控制,极大提升了中药产品质量和质量评价与控制水平^[92-93]。基于Q-marker理念,通过对文献及数据库的检索及综合分析,对肿节风Q-marker进行预测,以期建立科学、严谨的肿节风药材质量控制标准提供参考。

3.1 基于化学成分特有性的Q-marker预测分析

《中国植物志》中记载草珊瑚属植物有3种,我国有2种,为草珊瑚和海南草珊瑚,其主产于我国西南部及东南部地区^[94]。肿节风药材中含有多种化学成分,包括倍半萜、香豆素、黄酮、有机酸、挥发油及皂苷等类成分,其中有机酸、香豆素和黄酮等类为肿节风的主要活性成分。不同产地来源的肿节风其有效成分含量也有所差异。林燕翔等^[95]对5个企业的肿节风颗粒中新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、异嗪皮啶、迷迭香酸含量进行分析,发现迷迭香酸成分含量最高。聂小英等^[96]对5个种源地肿节风的有效成分含量进行分析,相比异嗪皮啶,5个种源肿节风中迷迭香酸的含量均较高,其中广西昭平的最为显著。由此可推测,迷迭香酸成分可能是肿节风的Q-marker。

3.2 基于传统功效的Q-marker预测分析

中药传统功效是中医理论指导下中药临床治疗作用的概括和总结,也是临床辨证用药的依据。《中国药典》2020年版收录肿节风味辛、苦,具有清热凉血、活血消斑、祛风通络等功效,用于血热紫斑、紫癜、风湿痹痛、跌打损伤。现代药理实验表明,肿节风中有有机酸类成分(如迷迭香酸)具有抗病毒、抗肿瘤、抗血小板减少及调节免疫平衡的作用^[89,97-98],倍半萜类(白术内酯类、草珊瑚萜内酯类)及黄酮类(总黄酮及落新妇苷)成分具有抗血小板减少及抗白血病作用^[17,22,67-68,76,99-101]。肿节风中的有机酸类、倍半萜类及黄酮类成分抗病毒、抗血小板减少及抗白血病等药理作用与传统功效中清热凉血、活血消斑相互印证。本课题组曾英坚教授认为,病毒的中医病因多为疫病毒邪,核心病机是湿、毒、热、痰、

表 4 肿节风制剂及活性成分的抗肿瘤药理作用

作用	肿节风有效形式	细胞或动物	作用机制	参考文献
抑制胃癌	肿节风注射液	昆明小鼠、胃癌 SGC-7901 细胞	抑制 H_{22} 实体瘤和腹水瘤的生长；抑制胃癌细胞生长， G_2/M 期阻滞；诱导细胞凋亡	[72-73]
	肿节风注射液	MGC-803 细胞	抑制细胞增殖、黏附，促进凋亡	[74]
	肿节风挥发油	SGC-7901 细胞	G_0/G_1 期细胞增加，S 期细胞减少，诱导凋亡	[75]
抑制白血病	肿节风总黄酮	K562 细胞	下调 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 蛋白，上调 Cleaved Caspase-3 蛋白的表达，促进细胞凋亡	[76]
	肿节风水提物	CEM 细胞	下调 Bcl-2，上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、肿瘤蛋白 53 (p53) 的表达，诱导细胞凋亡	[77-78]
	肿节风注射液	U937 细胞	上调白细胞分化抗原 86 (CD86)、核内 NF- κ B，下调细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1)	[79]
	草珊瑚萜内酯	HL-60 细胞	抑制细胞增殖	[22]
	乙酸乙酯提取物	HL-60 细胞	干扰 DNA 复制，阻滞细胞周期，上调 Bax/Bcl-2 比例，诱导细胞凋亡	[80]
	3,4-二羟基咖啡酸苯乙酯	K562 细胞、MolT-4 细胞、HL-60 细胞	激活丝氨酸蛋白酶-3 β (GSK-3 β)，触发原癌基因 (c-Myc) 与泛素连接酶 Fbw7 相互作用，诱导细胞凋亡	[81]
	二氢查耳酮	HL-60 细胞、裸鼠	下调 Bcl-2，上调 Bax 和 caspase-3 表达，促进细胞色素 c 从线粒体释放，诱导凋亡	[82]
抑制肝癌	肿节风注射液	HepG2 细胞	下调 p53、Bcl-2/Bax 比值，促进凋亡	[83]
	肿节风注射液	Hep-A-22 模型小鼠	增加荷瘤鼠免疫器官指数及外周血白细胞数	[84]
	肿节风复方含药血清	HepG2 细胞	抑制细胞增殖、端粒酶活性，诱导凋亡	[85]
	二氢查耳酮	HepG2 细胞	诱导凋亡和自噬细胞死亡	[86]
	草珊瑚萜内酯	BEL-7402 细胞	抑制细胞增殖	[22]
抑制肺癌	肿节风多糖类	NCI-H460 细胞	抑制细胞增殖	[87]
	肿节风分散片	A549 细胞、H1299 细胞	诱导 p21 的表达，阻滞细胞 G_0/G_1 期，促进凋亡	[88]
	草珊瑚萜内酯	A549 细胞	抑制细胞增殖	[22]
抑制乳腺癌	迷迭香酸	MDA-MB-231 细胞	下调 Bcl-2，上调 Bax，抑制细胞增殖、迁移	[89]
抑制 T 细胞淋巴瘤	肿节风注射液	EL-4 细胞、C57BL/6 小鼠	体内外抑制细胞增殖	[90]
抑制骨肉瘤	酸性多糖 SGP-2	MG-63 细胞	抑制细胞增殖与迁移，降低克隆形成能力，下调晚期糖基化终产物 (RAGE) 和 NF- κ B 表达	[91]

瘀；血小板减少症的病机以火热、气虚、瘀血为主，夹杂痰湿，而白血病的病机则主要以痰瘀互结为主。肿节风通过清热凉血、祛风通络、活血消斑以达到治疗目的，故黄酮类及有机酸类成分与肿节风传统功效一致，可作为肿节风主要物质基础，也作为肿节风 Q-marker 筛选的参考依据。

3.3 基于化学成分可测性的 Q-marker 预测分析

化学成分的可测性是肿节风 Q-marker 分析必不可少的基本条件之一，是建立肿节风质量控制与评价的基础。目前有通过高效液相色谱法 (HPLC)、气相色谱法 (GC)、质谱法 (MS) 及核磁共振波谱法 (NMR) 等分析方法对肿节风进行定性与定量检测的报道。邵坚等^[102]利用超高效液相色谱-串联四极杆飞行时间高分辨率质谱法 (UPLC-Q-TOF-MS) 分析鉴定出肿节风中 19 个化学成分，分别为有机酸 8

个 (咖啡酸、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、迷迭香酸等)、黄酮 7 个 (2 个黄酮苷和 5 个黄酮醇苷)、香豆素 2 个 (秦皮乙素、异嗪皮啶)、倍半萜 2 个 [伊斯坦布尔马芹素 A、8 β ,9 α -二羟基林丹-4(5),7(11)-二烯-8 α ,12 内酯]。韦卓纯等^[103]利用 UPLC 指纹图谱结合化学计量学研究发现，异嗪皮啶为多种产地肿节风药材中的共有成分，且分离度良好，峰面积较大，同时也发现迷迭香酸、新绿原酸、隐绿原酸等化合物指纹图谱差异性较大。Liu 等^[104]通过 HPLC 分析发现，有机酸类中的酚酸类成分如新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸和迷迭香酸为肿节风注射液中的主要成分，并经体内外药理实验证实肿节风注射液具有抗炎作用。此外，Wang 等^[28]利用 UPLC-TOF-MS 对 26 批不同产地肿节风药材进行定量分析，发现有机酸类 (酚酸、脂肪酸类)、黄酮类 (山柰酚-3-O-

β -D-葡萄糖酸苷、新落新妇苷类)、香豆素类(秦皮苷、异嗟皮啶类)和萜类(肿节风苷A、肿节风苷C)等是其主要化学成分。这与上述研究均一致,因此,基于化学成分可测性可将肿节风中有机酸类(新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸和迷迭香酸)、黄酮类(黄酮苷类、新落新妇苷类)、香豆素类(异嗟皮啶类)及倍半萜类(肿节风苷)作为肿节风Q-marker的参考。

4 基于网络药理学的肿节风Q-marker进一步预测分析

4.1 肿节风Q-marker预测及对应靶点筛选

通过中医药百科全书数据库(ETCM, <http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/>)、SymMap数据库(<https://www.symmap.org/>)收集肿节风的活性成分并对化合物进行筛选,保存口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 的活性成分,得到15个化合物,包括酚酸类4个、倍半萜类4个、黄酮类3个、香豆素类2个、其他类2个,见表5。运用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获得活性成分化学结构式;运用SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/index.php>)获得中药活性成分作用靶点,species选择“Homo sapiens”,检索化合物作用靶点,经过去重筛选得到438个靶点。

表5 肿节风中有效成分

编号	名称	PubChem CID	OB/%	分类
MOL007132	迷迭香酸	5281792	109.38	酚酸类
MOL001807	丁香酸	10742	47.78	酚酸类
MOL000114	香草酸	8468	35.47	酚酸类
MOL000103	对羟基苯甲酸	135	30.15	酚酸类
MOL007742	伊斯坦布尔马芹素A	3082428	80.10	倍半萜类
MOL000045	白术内酯Ⅲ	155948	68.11	倍半萜类
MOL000044	白术内酯Ⅱ	14448070	47.50	倍半萜类
MOL007744	银线草内酯B	333361	41.72	倍半萜类
MOL005723	异嗟皮啶	5318565	52.32	香豆素类
MOL001999	滨蒿内酯	8417	74.76	香豆素类
MOL000098	槲皮素	5280343	46.43	黄酮类
MOL004373	淫羊藿素	5318980	45.41	黄酮类
MOL004568	黄杞苷	6453452	36.27	黄酮类
MOL000358	β -谷甾醇	222284	36.91	其他类
MOL005021	邻苯二甲酸二甲酯	8554	57.40	其他类

4.2 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

将筛选后的潜在靶点导入到STRING平台, Multiple proteins输入交集基因并将种属选择为“Homo sapiens”,获取PPI网络。去除与其他无相互作用的无效蛋白后,导出数据。将数据导入到Cytoscape 3.7.1,使用其中“网络分析(network analyzer)”功能,获得参与互作蛋白的节点度值(degree)和介数中心性(betweenness centrality),这2个参数是判断节点(靶点)是否为核心靶点的重要依据。以度值和介数中心性值的平均值为卡值,得到41个核心靶点(有1个靶点因不在网络中,故去除),包括类固醇受体共激活子(SRC)、MAPK3、MAPK1、90 kDa热休克蛋白 α A1(HSP90AA1)、STAT3、磷脂酰肌醇激酶-3调节亚基1(PIK3R1)、蛋白激酶B(Akt1)、V-Ha-Ras肉瘤病毒癌基因同源物(HRAS)及磷脂酰肌醇激酶-3催化亚单位 α (PIK3CA)。并构建PPI网络,见增强出版附加材料。

4.3 生物信息学注释基因本体(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析

为了进一步筛选肿节风有效成分潜在作用靶点及相关作用机制,将41个核心靶点导入到DAVID数据库进行GO和KEGG富集分析。根据其P值大小,选择排名前10的GO条目和KEGG信号通路进行分析并绘制柱状图及条形图,GO富集分析包含生物过程(BP)、细胞组成(CC)和分子功能(MF)3部分。其中,肿节风有效成分核心靶点参与BP中的脂质应答、对有机环合物响应及细胞对化学刺激应答等;CC包括细胞膜、微膜区、线粒体等;而MF包括了磷酸酶特异性结合、转录因子结合及转录因子活性等。此外,KEGG富集分析显示,癌症通路表现出最多的相关基因靶点(26个),且P值也最小;其次为脂质与动脉粥样硬化相关通路,其基因靶点数19个,而卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染相关通路也发现有18个靶基因,见增强出版附加材料。

4.4 肿节风药物-成分-作用靶点网络构建

运用Cytoscape 3.7.1软件对肿节风15个有效成分、41个核心靶点及10条KEGG信号通路制作药物-成分-作用靶点网络图,见增强出版附加材料,度值的大小决定节点大小,从而确定中药中重要的成分及相互作用力度。肿节风有效成分中迷迭香酸

度值最高,其次是伊斯坦布尔马芹素A、白术内酯Ⅱ、 β -谷甾醇、淫羊藿素等,而香草酸度值最低,这些成分中,酚酸类(迷迭香酸)和倍半萜类(伊斯坦布尔马芹素A和白术内酯Ⅱ)可能是肿节风发挥药效的主要活性成分。同时,肿节风有效成分作用靶点中,度值排名前10的依次为MAPK1、表皮生长因子受体(EGFR)、MAPK8、MAPK14、PIK3R1、Akt1、Caspase-3、MMP9、PIK3CA、SRC,这些靶点主要集中于MAPK蛋白家族和EGFR蛋白家族,通过与蛋白结合位点相结合而发挥治疗作用。此外,信号通路分析也发现,肿节风有效成分主要通过调控癌症通路、脂质和动脉粥样硬化通路及病毒感染相关通路,从而发挥抗病毒与抗肿瘤功效。

5 结语

本文主要以肿节风的化学成分、药理作用为基础,以Q-marker理论为指导,对肿节风传统药性功效与化学成分之间的联系进行总结分析,明确肿节风清热凉血、活血消斑、祛风通络的药效物质基础,即以有机酸类(新绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸和迷迭香酸)、黄酮类(黄酮苷类、新落新妇苷类)、香豆素类(异嗪皮啶类)及倍半萜类(肿节风苷、白术内酯Ⅱ、白术内酯Ⅲ)作为肿节风Q-marker参考。同时,本文基于网络药理学进行分析,发现肿节风有机酸类迷迭香酸与倍半萜类成分中伊斯坦布尔马芹素A和白术内酯Ⅱ等化合物可通过调控TNF信号通路来发挥药理作用。此外,笔者认为肿节风药理研究不够深入,大部分活性成分药理研究多为体外层面;且肿节风含有复杂的化学成分,随着网络药理学的发展,多种潜在化合物被预测,但缺少相关实验验证,其活性成分的体内药理研究等仍存在较大的研究空间。

本文结合Q-marker预测和网络药理学分析结果,建议将肿节风的中迷迭香酸、伊斯坦布尔马芹素A、白术内酯Ⅱ、落新妇苷、异嗪皮啶等有效成分作为肿节风Q-marker的药效物质基础,为肿节风质量控制指标性成分和现代药理作用途径提供了理论依据,也为肿节风的后续研究提供思路。

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,2020:233.

- [2] 温秀清. 肿节风的临床应用进展[J]. 医学信息,2005,18(5):538-541.
- [3] 张琬玥,刘玮,徐航,等. 肿节风多糖SGP-2的高级结构解析及构效关系研究[J]. 中国药科大学学报,2021,52(5):630-635.
- [4] 邓锐涵,彭健波,吴文健,等. 肿节风三清颗粒成型工艺与中试生产研究[J]. 中国畜牧兽医,2020,47(4):1233-1240.
- [5] 胡鹏翼,李菁,华杰,等. 基于QbD理念的肿节风分散片制备工艺的优化[J]. 中国医药工业杂志,2020,51(1):81-87.
- [6] 宋利沙,蒋妮. 肿节风黑斑病拮抗真菌zjts7的抑菌作用测定与鉴定[J]. 中国现代中药,2018,20(11):1392-1395.
- [7] 周斌,刘可越,常军,等. 中药肿节风的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学,2009,26(12):982-986.
- [8] 杨秀伟. 草珊瑚属药用植物的生物活性物质基础[J]. 中国现代中药,2017,19(2):155-164.
- [9] 黎雄,张玉峰,杨柳,等. 肿节风倍半萜类化学成分研究[J]. 药学学报,2011,46(11):1349-1351.
- [10] TSUI W Y, BROWN G D. Cycloodesmanolides from *Sarcandra glabra* [J]. Phytochemistry, 1996, 43 (4): 819-821.
- [11] 郑学芳,刘海洋,钟惠民. 草珊瑚化学成分的研究[J]. 天然产物研究与开发,2014,26(8):1221-1224.
- [12] HU X R, YANG J S, XU X D. Three novel sesquiterpene glycosides of *Sarcandra glabra* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2009, 57(4):418-420.
- [13] ZHU L P, LI Y, YANG J Z, et al. Two new sesquiterpene lactones from *Sarcandra glabra* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(6):541-545.
- [14] TAKEDA Y, YAMASHITA H, MATSUMOTO T, et al. Chloranthalactone F, a sesquiterpenoid from the leaves of *Chloranthus glaber* [J]. Phytochemistry, 1993, 33(3): 713-715.
- [15] LI Y, ZHANG D M, LI J B, et al. Hepatoprotective sesquiterpene glycosides from *Sarcandra glabra* [J]. J Nat Prod, 2006, 69(4):616-620.
- [16] OKAMURA H, NAKASHIMA N, IWAGAWA T, et al. The structures of two lindenane sesquiterpene glucosides from *Chloranthus glaber* [J]. Chem Lett, 1994, 23 (8): 1541-1542.
- [17] 王菲,袁胜涛,朱丹妮. 肿节风抗肿瘤活性部位的化学成分[J]. 中国天然药物,2007,5(3):174-178.
- [18] HU X R, WU H F, ZHANG X P, et al. A new sesquiterpene lactone from *Sarcandra glabra* [J]. Nat

- Prod Res, 2013, 27(13): 1197-1201.
- [19] OANH D T, KY P T, HANG N T B, et al. Two new sesquiterpenes from *Sarcandra glabra* [J]. Nat Prod Commun, 2010, 5(11): 1717-1720.
- [20] 罗永明, 刘爱华, 余邦伟, 等. 中药草珊瑚的化学成分研究[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(17): 1296-1298.
- [21] NI G, ZHANG H, LIU H C, et al. Cytotoxic sesquiterpenoids from *Sarcandra glabra* [J]. Tetrahedron, 2013, 69(2): 564-569.
- [22] HE X F, YIN S, JI Y C, et al. Sesquiterpenes and dimeric sesquiterpenoids from *Sarcandra glabra* [J]. J Nat Prod, 2010, 73(1): 45-50.
- [23] WANG C, LI Y, LI C J, et al. Three new compounds from *Sarcandra glabra* [J]. Chin Chemical Lett, 2012, 23(7): 823-826.
- [24] LI X, ZHANG Y F, ZENG X, et al. Two new-skeleton compounds from *Sarcandra glabra* [J]. Helvetica Chimica Acta, 2012, 95(6): 998-1002.
- [25] WEI S, CHI J, ZHOU M, et al. Anti-inflammatory lindenane sesquiterpenoids and dimers from *Sarcandra glabra* and its upregulating Akt/Nrf2/HO-1 signaling mechanism [J]. Ind Crops Prod, 2019, 137: 367-376.
- [26] FENG S X, XU L X, WU M, et al. A new coumarin from *Sarcandra glabra* [J]. Fitoterapia, 2010, 81(6): 472-474.
- [27] 许旭东, 胡晓茹, 袁经权, 等. 草珊瑚中香豆素化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 900-902.
- [28] WANG C Y, LU J G, CHEN D X, et al. Comprehensive chemical study on different organs of cultivated and wild *Sarcandra glabra* using ultra-high performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-TOF-MS) [J]. Chin J Nat Med, 2021, 19(5): 391-400.
- [29] 胡晓茹. 草珊瑚的化学成分研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2009.
- [30] 袁珂, 朱建鑫, 斯金平, 等. 草珊瑚正丁醇部位化学成分及抑菌活性研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(15): 1843-1846.
- [31] SHIMOMURA H, NUKAGA K, ADACHI C, et al. Constituents of *Chloranthus glaber* and its preparation [J]. Shoyakugaku Zasshi, 1981, 35(3): 217-220.
- [32] LI Y, ZHANG D M, YU S S, et al. A novel phenylpropanoid-substituted catechin glycoside and a new dihydrochalcone from *Sarcandra glabra* [J]. Chin Chem Lett, 2006, 17(2): 207-210.
- [33] 李媛. 草珊瑚, 紫荆和小叶石楠的化学成分及生物活性研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2006.
- [34] 邹小燕. 草珊瑚化学成分的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
- [35] 黄明菊, 曾光尧, 谭健兵, 等. 肿节风中黄酮苷类成分研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(14): 1700-1702.
- [36] 王爱琴. 草珊瑚中有机酸的研究[J]. 中草药通讯, 1979, 14: 37-38.
- [37] 黎雄, 张玉峰, 杨柳, 等. 肿节风酚酸类化学成分研究[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 295-298.
- [38] 李波, 黄明菊, 李妍岚, 等. 肿节风中咖啡酸衍生物及抗氧化活性[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(11): 900-903.
- [39] 黄明菊, 李妍岚, 曾光尧, 等. 肿节风化学成分研究[J]. 中南药学, 2007, 5(5): 459-461.
- [40] 黄荣清, 谢平, 史建栋, 等. 肿节风挥发油的气相色谱: 质谱分析[J]. 中成药, 1998, 20(1): 37-38, 53.
- [41] 杨荣平, 王宾豪, 励娜, 等. GC-MS法分析肿节风叶中挥发油化学成分[J]. 中成药, 2008, 30(11): 1703-1704.
- [42] 李松林, 乔传卓, 苏中武, 等. 草珊瑚3个化学型的挥发油成分及其抗真菌活性研究[J]. 中草药, 1991, 22(10): 435-437.
- [43] 王钢力, 陈道峰, 林瑞超. 肿节风的化学成分及其制剂质量控制研究进展[J]. 中草药, 2003, 34(8): U012-U014.
- [44] LI H, WANG Z, SUN X, et al. Chemical and rheological properties of proteoglycans from *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 132: 641-650.
- [45] LI H, GONG X, WANG Z, et al. Multiple fingerprint profiles and chemometrics analysis of polysaccharides from *Sarcandra glabra* [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 123: 957-967.
- [46] SUN X, ZHAO Q, SI Y, et al. Bioactive structural basis of proteoglycans from *Sarcandra glabra* based on spectrum-effect relationship [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 259: 112941.
- [47] 李先春, 王敦清. 测定草珊瑚中硒含量的方法研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 1998, 22(1): 53-56.
- [48] 杨波, 孙卫民, 薛大方, 等. ICP-MS测定肿节风中12种元素[J]. 光谱实验室, 2008, 25(3): 502-504.
- [49] 蒋伟哲, 孔晓龙, 黄仁彬, 等. 肿节风片的抗菌和抗炎作用研究[J]. 广西中医学院学报, 2000, 3(1): 50-52.
- [50] 郭蒙蒙. 草珊瑚浸膏在体外对幽门螺杆菌的抑菌作用及其与抗生素的协同作用[D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [51] WANG P, LI R J, LIU R H, et al. Sarglaperoxides A and B, sesquiterpene-normonoterpene conjugates with a peroxide bridge from the seeds of *Sarcandra glabra* [J]. Org Lett, 2016, 18(4): 832-835.

- [52] LIU J X, ZHANG Y, HU Q P, et al. Anti-inflammatory effects of rosmarinic acid-4-*O*- β -D-glucoside in reducing acute lung injury in mice infected with influenza virus [J]. *Antivir Res*, 2017, 144: 34-43.
- [53] CAO H J, TAN R R, HE R R, et al. *Sarcandra glabra* extract reduces the susceptibility and severity of influenza in restraint-stressed mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 236539.
- [54] 赖艳妮, 徐卫方, 刘小虹, 等. 运用网络药理学和分子对接探讨肿节风治疗流行性感冒的药理作用机制[J]. *中成药*, 2021, 43(5): 1350-1356.
- [55] 岳海英, 胡凯, 蒋健, 等. 肿节风在放射性肺损伤中的防护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(11): 121-126.
- [56] LIU L, MU Q, LI W, et al. Isofraxidin protects mice from LPS challenge by inhibiting pro-inflammatory cytokines and alleviating histopathological changes [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(3): 406-413.
- [57] NIU X, WANG Y, LI W, et al. Protective effects of Isofraxidin against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24(2): 432-439.
- [58] LIU C P, LIU J X, GU J Y, et al. Combination effect of three main constituents from *Sarcandra glabra* inhibits oxidative stress in the mice following acute lung injury: A role of MAPK-NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 580064.
- [59] LI X Q, SHEN J, JIANG Y Y, et al. Anti-inflammatory effects of chloranthalactone B in LPS-stimulated RAW264. 7 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): 1938.
- [60] TSAI Y C, CHEN S H, LIN L C, et al. Anti-inflammatory principles from *Sarcandra glabra* [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(31): 6497-6505.
- [61] SUN S B, YAN Z J, SHUI X L, et al. Astilbin prevents osteoarthritis development through the TLR4/MD-2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13104-13114.
- [62] JIN L, GUAN X, LIU W, et al. Characterization and antioxidant activity of a polysaccharide extracted from *Sarcandra glabra* [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(1): 524-532.
- [63] 李先霞, 黄明菊, 李妍岚, 等. 肿节风中抗氧化活性成分的研究[J]. *中国药物化学杂志*, 2010, 20(1): 57-60.
- [64] TANG P, LI Q, LIAO S, et al. Shizukaol A exerts anti-inflammatory effect by regulating HMGB1/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153472.
- [65] LIU J J, LI X C, LIN J, et al. *Sarcandra glabra* (Caoshanhu) protects mesenchymal stem cells from oxidative stress: A bioevaluation and mechanistic chemistry [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 423.
- [66] 董伟, 徐国良, 张启云, 等. 肿节风的药理作用及其在血小板减少性疾病中的应用[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(1): 176-178.
- [67] 卢晓南, 孙慧娟, 朱静, 等. 肿节风总黄酮对细胞共培养体系中巨核细胞分化、成熟的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(11): 1277-1283.
- [68] 卢晓南, 张洁, 彭文虎, 等. 肿节风总黄酮对阿糖胞苷所致血小板减少动物模型骨髓基质细胞和巨核细胞的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(1): 32-35, 174.
- [69] 江泽波, 陈泽玲, 黎雄, 等. 草珊瑚多糖对巨噬细胞 RAW264. 7 的免疫调节作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(12): 178-182.
- [70] LIU W, GONG X, LUO J, et al. A purified acidic polysaccharide from *Sarcandra glabra* as vaccine adjuvant to enhance anti-tumor effect of cancer vaccine [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 263: 117967.
- [71] HE R R, YAO X S, LI H Y, et al. The anti-stress effects of *Sarcandra glabra* extract on restraint-evoked immunocompromise [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(2): 247-252.
- [72] 赵益, 孙有智, 肖兵华, 等. 肿节风注射液抗肿瘤实验及对人胃癌 SGC-7901 细胞周期的影响 [J]. *中成药*, 2009, 31(7): 997-1000.
- [73] 赵益, 孙有智, 陈奇. 肿节风注射液对裸鼠人胃癌 SGC-7901 移植瘤的抑制及诱导细胞凋亡作用研究 [J]. *中国药房*, 2009, 20(6): 412-415.
- [74] 何志坚, 钟睿, 刘海云. 肿节风注射液联合 5-Fu 对人胃癌细胞 MGC-803 增殖和凋亡的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(10): 1205-1207.
- [75] 张园, 陈素红, 吕圭源, 等. 肿节风挥发油诱导人胃癌细胞凋亡作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(5): 63-64.
- [76] 孙慧娟, 卢晓南, 胡星遥, 等. 肿节风总黄酮促进白血病 K562 细胞凋亡的效应及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(6): 54-57.
- [77] 朱大诚, 温伟接, 王清. 肿节风水提物诱导白血病 CEM 细胞凋亡的机制 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(6): 1354-1357.
- [78] 朱大诚, 王清, 肖威. 肿节风对白血病 CEM 细胞的抑制作用 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(6): 87-90.
- [79] 陈小红, 高瑞兰, 沈一平, 等. 肿节风注射液对 U937 细胞共刺激分子表达的影响及其机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(6): 667-671.

- [80] LI W Y, CHIU L C M, LAM W S, et al. Ethyl acetate extract of Chinese medicinal herb *Sarcandra glabra* induces growth inhibition on human leukemic HL-60 cells, associated with cell cycle arrest and up-regulation of pro-apoptotic Bax/Bcl-2 ratio[J]. *Oncol Rep*, 2007, 17(2):425-431.
- [81] TANG M, XIE X, SHI M, et al. Antileukemic effect of caffeic acid 3, 4-dihydroxyphenetyl ester. Evidences for its mechanisms of action[J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153383.
- [82] ZHENG Z Z, QIAO Z H, GONG R, et al. Uvangoletin induces mitochondria-mediated apoptosis in HL-60 cells *in vitro* and *in vivo* without adverse reactions of myelosuppression, leucopenia and gastrointestinal tract disturbances[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(2): 1213-1221.
- [83] 罗艳红, 韦永福, 李婷, 等. 肿节风注射液对人肝癌细胞株HepG2凋亡的影响[J]. *广东医学*, 2015, 36(9): 1340-1342.
- [84] 孙文娟, 李晶, 兰凤英, 等. 肿节风注射液抗小鼠肝癌Hep-A-22的作用及毒性[J]. *中成药*, 2003, 25(4): 313-315.
- [85] 朱晓莹, 李韬, 李盛毅, 等. 肿节风复方含药血清对肝癌HepG2细胞增殖、端粒酶及凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(2): 109-112.
- [86] SHEN J, ZHU X, WU Z, et al. Uvangoletin, extracted from *Sarcandra glabra*, exerts anticancer activity by inducing autophagy and apoptosis and inhibiting invasion and migration on hepatocellular carcinoma cells[J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153793.
- [87] 金磊, 关欣, 张珍珍, 等. 响应面法优化肿节风多糖超声提取工艺的研究[J]. *药物生物技术*, 2012, 19(5): 414-418.
- [88] 陈宇燕, 谢强, 李宗禹, 等. 肿节风分散片对非小细胞肺癌增殖的影响及其分子机制的研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(22): 2626-2630.
- [89] 李宏, 庄海林, 林俊锦, 等. 肿节风中迷迭香酸成分对乳腺癌细胞增殖、迁移能力及凋亡相关基因表达影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(16): 3335-3340.
- [90] 冀艳花, 朱学军, 吴洁. 肿节风注射液对小鼠T细胞淋巴瘤EL-4细胞的体内外实验研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(4): 456-460.
- [91] ZHANG Z Z, LIU W, ZHENG Y, et al. SGP-2, an acidic polysaccharide from *Sarcandra glabra*, inhibits proliferation and migration of human osteosarcoma cells[J]. *Food Funct*, 2014, 5(1): 167-175.
- [92] 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.
- [93] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展[J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4517-4518.
- [94] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志: 第20卷第1分册[M]. 北京: 科学出版社, 1982: 77.
- [95] 林燕翔, 黄博, 罗轶, 等. 基于双标多测法辅助HPLC的肿节风配方颗粒的多组分分析[J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(3): 402-410.
- [96] 聂小英, 朱春晓, 郑东升, 等. 不同种源草珊瑚生长特性及有效成分含量比较分析[J]. *广东农业科学*, 2021, 48(4): 1-7.
- [97] 汤喜兰, 廖清花, 鲍天冬, 等. 肿节风总黄酮及迷迭香酸、落新妇苷对大鼠骨髓巨核细胞增殖的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 47-49.
- [98] 卢晓南, 张洁, 严小军, 等. 肿节风总黄酮对化疗所致血小板减少模型小鼠骨髓SDF-1和CXCR-4表达的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(4): 433-437.
- [99] 卢晓南, 彭文虎, 徐国良, 等. 肿节风总黄酮对免疫性血小板减少大鼠骨髓细胞微环境的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(6): 66-69.
- [100] 汤喜兰, 黄立新, 曾治君, 等. 肿节风总黄酮对巨核系细胞体外扩增的作用研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(1): 79-82.
- [101] 徐国良, 肖兵华, 陈奇, 等. 肿节风及其分离部位对免疫性血小板减少性紫癜小鼠血小板的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2005, 11(4): 33-36.
- [102] 邵坚, 熊艳霞, 谢斌, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS的肿节风化学成分分析[J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(6): 1054-1063.
- [103] 韦卓纯, 姚志红, 王其意, 等. UPLC结合化学计量学方法的肿节风指纹图谱研究[J]. *中草药*, 2015, 46(6): 895-900.
- [104] LIU T Y, CHEN S B. *Sarcandra glabra* combined with lycopene protect rats from lipopolysaccharide induced acute lung injury via reducing inflammatory response[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 34-41.

(收稿日期: 2022-09-13 编辑: 田苗)