

• 化学成分 •

广藿香油中 1 个新的愈创木烷型倍半萜

黄 露^{1,2}, 马 川^{1,2}, 熊 亮^{1,2}, 彭 成^{1,2}, 郭 力^{1,2*}, 周勤梅^{1,2,3*}

1. 成都中医药大学药学院 教育部中药材标准化重点实验室, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学 西南特色药材创新药物成分研究所, 四川 成都 611137

3. 成都中医药大学 中医药创新研究院, 四川 成都 611137

摘 要: 目的 研究广藿香油中化学成分的结构及神经细胞保护活性。方法 利用硅胶柱、Sephadex LH-20 柱、C₁₈ 反相硅胶制备薄层色谱及半制备 HPLC 等方法进行分离纯化, 根据化合物的理化性质、MS、1D 和 2D NMR 等波谱数据鉴定化合物的结构; 进一步采用 X 单晶衍射法和计算 ECD 确定结构。运用 MTT 法测定化合物的神经保护活性。结果 从广藿香挥发油中分离得到 2 个愈创木烷型倍半萜化合物, 分别是 (+)-(1S,4S,5S,7R,10R)-愈创木烷-5,15-环氧-11-烯-10-醇 (1)、patchouliguaiol C (2)。结论 化合物 1 是新化合物, 命名为环氧愈创木醇。其 C-5 与 C-15 通过醚键相连形成五元环氧结构。神经细胞保护活性筛选结果显示, 化合物 2 在 50 μmol/L 浓度下对 β 淀粉样蛋白 1-42 (amyloid β-protein, Aβ₁₋₄₂) 损伤人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 和 H₂O₂ 损伤 PC12 神经细胞具有显著的保护作用, 存活率分别是 (79.57±4.33)% 和 (69.14±2.55)%。

关键词: 广藿香油; 愈创木烷倍半萜; 神经保护作用; 环氧愈创木醇; patchouliguaiol C

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)05-1234-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.05.002

A novel guaiane sesquiterpenoid from patchouli oil

HUANG Lu^{1,2}, MA Chuan^{1,2}, XIONG Liang^{1,2}, PENG Cheng^{1,2}, GUO Li^{1,2}, ZHOU Qin-mei^{1,2,3}

1. Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, School of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China

2. Institute of Innovative Medicine Ingredients of Southwest Specialty Medicinal Materials, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

3. Innovation Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To investigate the chemical constituents from and their neuroprotective effects from patchouli oil. **Methods** The compounds were isolated and purified by column chromatographies over silica gel, Sephadex LH-20, ODS, preparative TLC, and semi-preparative RP-HPLC. Their structures were elucidated by physicochemical properties, MS, 1D and 2D NMR spectra data. The absolute configuration of compound 1 was determined by X-single crystal diffraction method and ECD data. *In vivo* efficacy of neuroprotection was evaluated by the MTT method. **Results** Two guaiane sesquiterpenoids were obtained from the patchouli oil and their structures were identified as (+)-(1S,4S,5S,7R,10R)-guaiacane-5,15-epoxy-11-ene-10-ol (1) and patchouliguaiol C (2). **Conclusion** Compound 1 is a new compound named epoxy guaiol, whose C-5 and C-15 are connected by ether bond to form a five-membered epoxy structure. In addition, the compound 2 shows significant neuroprotective effects on H₂O₂ induced PC12 cell and Aβ₁₋₄₂ injured SH-SY5Y cell at 50 μmol/L with maximal protection of (79.57±4.33)% and (69.14±2.55)%.

Key words: patchouli oil; guaiane sesquiterpenoids; neuroprotective effects; epoxy guaiol; patchouliguaiol C

收稿日期: 2020-11-25

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81903779); 国家重大新药创制科技重大专项 (2017ZX09201001-008-001); “杏林学者”学科人才科研提升计划 (QNXZ2019003); “杏林学者”学科人才科研提升计划 (CXTD2018012)

作者简介: 黄 露 (1999—), 女, 四川大邑, 在读硕士, 研究方向为中药药效物质基础研究。Tel: 18428191886 E-mail: 1615640132@qq.com

*通信作者: 郭 力, 博士, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础研究。Tel: (028)61800237 E-mail: gli64@sina.com

周勤梅, 博士, 高级实验师, 研究方向为中药药效物质基础研究。Tel: 13541241483 E-mail: zhqmyx@sina.cn

神经退行性疾病的发病率与年龄密切相关,随着世界人口老龄化的加速,其发病率呈现明显上升趋势^[1]。在《世界老年痴呆症报告》中指出,未来 15 年阿尔兹海默病患者人数会增长 50%~110%^[2]。患者发病后病情呈现进行性加重,逐渐丧失独立生活能力,最终因并发症而死亡^[3]。中药挥发油类物质具有上行于窍,开窍的作用,中医上也认为“芳香药行散走窜、芳香上达”^[4-5],现代研究证实芳香类药物针对神经性疾病具有较好的疗效^[6-11]。

广藿香是芳香中药的代表,为唇形科(Lamiaceae)刺蕊草属 *Pogostemon* Desf. 植物广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 的干燥地上部分^[12]。国内外研究者已从广藿香中分离得到 90 余个单体化合物,其主要的结构类型包括黄酮类、苯丙素类、萜类、甾体类、生物碱类以及脂肪酸类等^[13-17]。而广藿香油作为广藿香的主要活性组分,具有抗菌^[18]、抗病毒^[19]、神经保护^[20]等多种药理活性。Perry 等^[21]在芳香疗法中发现广藿香精油具有安神、保护神经的作用,对于防治神经性疾病有着独特的优势。前期研究发现,广藿香油中分离得到的愈创木烷型倍半萜对具有较好的神经细胞保护活性^[20]。因此,本实验继续深入分离广藿香中倍半萜化合物,得到 2 个愈创木烷型倍半萜,分别鉴定为 (+)-(1S,4S,5S,7R,10R)-愈创木烷-5,15-环氧-11-烯-10-醇 [(+)-(1S,4S,5S,7R,10R)-guaiacane-5,15-epoxy-11-ene-10-ol, **1**]、patchouliguaiol C (**2**)。其中化合物 **1** 为新化合物,命名为环氧愈创木醇。并对获得的化合物进行神经保护作用筛选,结果发现化合物 **2** 具有显著的神经保护活性。

1 仪器与材料

Bruker D8 QUEST X 单晶衍射仪(德国 Bruker 公司); Waters Synapt G2 高分辨质谱仪(Waters 公司); 安东帕 MCP 200 旋光仪(美国安东帕有限公司); Agilent Cary 600 FTIR 显微镜和成像系统(美国 Agilent 公司); Bruker-600 核磁共振仪(德国 Bruker 公司); 圆二色谱仪(Chirascan CD 光谱仪); Büchi Gradient Former B-687 中压液相色谱仪(Rp C₁₈, 43~60 μ m)、Büchi Rotavapor R-205 旋转蒸发器(瑞士 BUCHI 公司); Shimadzu UV-260 型紫外光谱仪(日本岛津公司); 色谱柱: Agilent C₁₈ (250 mm×9.4 mm, 5 μ m, 安捷伦公司); Sephadex LH-20 (Amersham Pharmacia 公司); GF₂₅₄ 薄层色谱硅胶(青岛海洋化工厂); 醋酸乙酯均购自成都科龙试剂

厂; 色谱甲醇购自天地试剂公司。

DMEM 高糖培养基(Gibco 公司); 胎牛血清(Gibco 公司); 细胞培养板(Costar 公司)。Water Jacket CO₂ 孵箱(Thermo Scientific 公司); Series II Allegra X-12R 离心机(Beckman Coulter 公司); AE 2000 电子显微镜(Motic 公司); Sunrise 酶标仪(TECAN 公司); 甲基噻唑蓝(MTT, Sigma 公司)。SH-SY5Y、PC12 神经细胞株购自江苏凯基生物细胞库。

广藿香药材于 2017 年 12 月采自广东省阳春县广藿香种植基地,经成都中医药大学中药鉴定教研室高继海副教授鉴定为唇形科刺蕊草属植物广藿香 *P. cablin* (Blanco) Benth. 的全草。标本(SGHX-20171205)现存于成都中医药大学。

2 提取与分离

取干燥的广藿香药材地上部分 80 kg, 采用水蒸气蒸馏装置进行提取, 收集得到挥发油, 然后用无水硫酸钠干燥除水, 最终得到广藿香挥发油 405 g。采用硅胶柱色谱(100~200 目)对挥发油进行薄层色谱分离, 以石油醚-醋酸乙酯(100:0~0:100)为流动相进行梯度洗脱, 洗脱液经薄层色谱检测, 合并组成相似的流分, 回收溶剂得到 21 个洗脱部分(F₁~F₂₁)。F₁₈(15.5 g)部分通过反相中压液相色谱以 40%~100%甲醇溶液进行梯度洗脱, 洗脱液经薄层色谱检测, 合并组成相似的流分, 得到 14 份洗脱部分 F_{18-a}~F_{18-n}。F_{18-f}部分采用 Sephadex LH-20 柱色谱进行分离, 以石油醚-氯仿-甲醇(5:5:1)为流动相, 分离得到 3 个亚组分 F_{18-f-1}~F_{18-f-3}。对 F_{18-f-1}采用 Sephadex HW-40F 柱色谱进行分离, 以 80%甲醇水为洗脱剂进行洗脱, 最后经制备薄层色谱, 石油醚-醋酸乙酯(7:1)展开, 得到含化合物 **1** 的混合物, 再经过反相半制备高效液相色谱, 以 69%的甲醇溶液为流动相进行分离纯化, 最终得到化合物 **1** (6.5 mg, t_R =73 min, 体积流量 1 mL/min)。F_{18-h}部分采用硅胶柱色谱进行分离, 以石油醚-醋酸乙酯(100:1~1:1)梯度洗脱, 得到 12 个亚组分(F_{18-h-1}~F_{18-h-12}), F_{18-h-10}通过采用反相半制备高效液相色谱法(78%甲醇水溶液)处理组分 F_{18-h-11}得到化合物 **2** (10.3 mg, t_R =54 min, 体积流量 1 mL/min)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 无色块状结晶(甲醇), $[\alpha]_D^{25}+24.5^\circ$ (c 0.04, MeOH); IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3354, 2934, 2870,

1642, 1449, 1375, 1265, 1271, 1121, 1048, 937, 887, 791, 628, 519; HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 259.168 1 $[M+Na]^+$, 提示分子式为 $C_{15}H_{24}O_2$ (计算值 259.167 4, $C_{15}H_{24}O_2Na$), 不饱和度为 4。化合物 **1** 的 1H -NMR 谱显示 1 个双峰甲基信号 δ_H 0.92 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1 个单峰甲基信号 δ_H 1.68 (3H, s)、1 个双取代的末端双键信号 δ_H 4.69 (1H, m) 和 δ_H 4.61 (1H, m), 以及多个脂肪族亚甲基和次甲基信号 (δ_H 1.28~2.40)。化合物 **1** 的 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱显示 15 个碳信号 (表 1), 包括 2 个甲基、7 个亚甲基 (包括 1 个末端双键亚甲基)、3 个次甲基以及 3 个季碳 (包括 1 个双键季碳和 2 个连氧季碳), 以上信号可以看出化合物 **1** 为 1 个典型的愈创木烷倍半萜, 通过 2D NMR 数据分析, 确定取代基的位置, 且 C-5 与 C-15 位通过醚键连接形成 1 个五元环氧结构。

化合物 **1** 的 1H - 1H COSY 谱显示 H_2 -6/ H -7/ H_2 -8/ H_2 -9、 H -4/ H_3 -14/ H -1/ H_2 -2/ H_2 -3 的相关信号, 揭示出 1 个连续的质子偶合体系 (图 1)。HMBC 谱中, Me-14 与 C-3、C-4、C-5 相关; H -1 与 C-2、C-3、C-10 相关; H -15 与 C-1、C-5、C-9、C-10 相关; H -7 与 C-6 和 C-8 相关; H -12 与 C-7 和 C-11

相关, 表明含氧季碳取代于 C-10 位, 且 C-15 与 C-5 之间形成 1 个五元环醚。

化合物 **1** 的相对构型通过 NOESY 谱确定, 其中 H -1 与 H -6a 和 H -9a 相关; H -15 与 H -3a、 H -6b 和 H -9b 相关; H_2 -12 与 H -9b 相关, H -3a 与 H_3 -14 相关 (图 1), 说明 H -6a、 H -1、OH-10、 H -4 和 H -7 位于环系的同侧; H_3 -14 与 H -15 和 isopropenyl-7 位于另外一侧。同时对该化合物进行了单晶测定, 见图 2。进一步通过计算 ECD 确定化合物 **1** 的绝对构型。在乙腈中使用等电聚焦连续极化 (IEF-PCM) 溶剂化模型针对 **1a** (1*S*,4*S*,5*S*,7*R*,10*R*) 和 **1b** (1*R*,4*R*,5*R*,7*S*,10*S*) 在 CAM-B3LYP/DGDZVP 级计算得到的 ECD 光谱。通过 ECD 光谱比较, 计算得出的 **1a** (1*S*,4*S*,5*S*,7*R*,10*R*) ECD 谱与实验 ECD 谱非常吻合。因此, 将化合物 **1** 的绝对构型确定为 1*S*,4*S*,5*S*,7*R*,10*R*。最终化合物鉴定为 (+)-(1*S*,4*S*,5*S*,7*R*,10*R*)-愈创木烷-5,15-环氧-11-烯-10-醇。

化合物 **1** 的 X-ray 单晶衍射数据: $C_{15}H_{24}O_2$, $M=236.34$ g/mol, 单斜晶系 (monoclinic), 手性非心空间群 (P2₁); $a=7.048(4)\times 10^{-7}$ mm, $b=10.887(4)\times 10^{-7}$ mm, $c=9.457(5)\times 10^{-7}$ mm, $\alpha=90^\circ$, $\beta=102.96(3)^\circ$,

表 1 化合物 **1** 的碳、氢核磁共振波谱数据

Table 1 1H -NMR (600 MHz, acetone- d_6) and ^{13}C -NMR (150 MHz, acetone- d_6) data of compound **1**

碳位	δ_H	δ_C	碳位	δ_H	δ_C
1	2.36 (1H, dd, $J=10.8, 2.4$ Hz)	54.3, CH	9	1.95 (1H, ddd, $J=13.2, 4.8, 3.0$ Hz), 1.69 (1H, m)	44.1, CH ₂
2	2.13 (1H, m), 1.55 (1H, m)	24.0, CH ₂	10		80.0, C
3	1.64 (1H, m), 1.28 (1H, m)	34.3, CH ₂	11		152.2, C
4	1.74 (1H, m)	49.0, CH	12	4.69 (1H, m), 4.61 (1H, m)	109.0, CH ₂
5		94.4, C	13	1.68 (3H, s)	19.9, CH ₃
6	1.62 (1H, m), 1.56 (1H, m)	41.5, CH ₂	14	0.92 (3H, d, $J=6.6$ Hz)	12.5, CH ₃
7	2.32 (1H, m)	46.2, CH	15	3.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 3.41 (1H, dd, $J=7.8, 2.4$ Hz)	75.9, CH ₂
8	1.81 (1H, m), 1.53 (1H, m)	28.5, CH ₂	OH	3.76, (1H, s)	

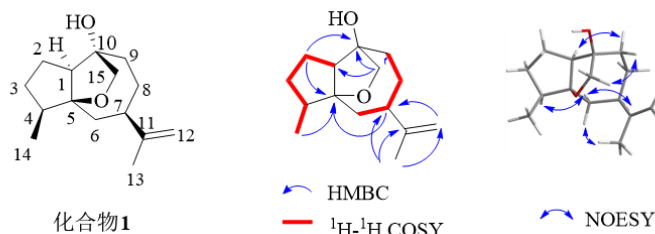


图 1 化合物 **1** 的结构及主要的 1H - 1H COSY、HMBC 和 NOESY 信号

Fig. 1 Structure and key correlations of 1H - 1H COSY, HMBC and NOESY of compound **1**

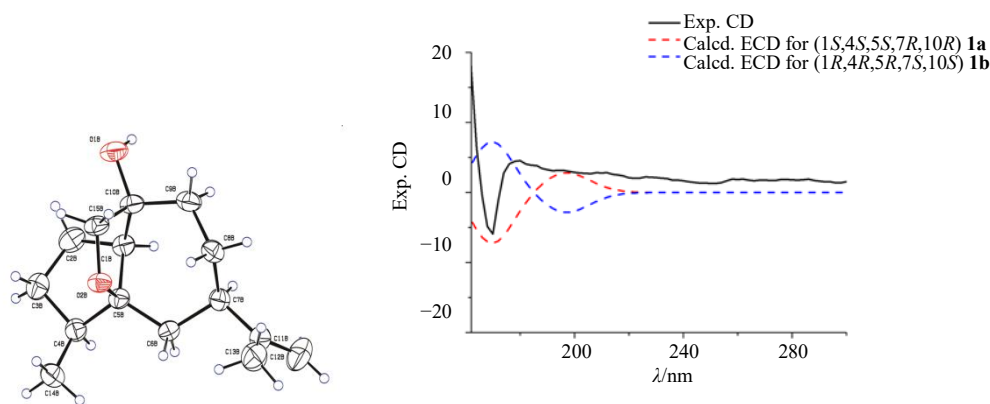


图 2 化合物 1 的 X-ray 单晶衍射结构 (左) 和 ECD 图 (右)
Fig. 2 X-ray crystal structure (left) and ECD (right) of compound 1

$\gamma=90^\circ$, $V=707.2(6) \times 10^{-7} \text{ mm}^3$, $T=298(2) \text{ K}$, $Z=2$, $\mu(\text{Cu K}\alpha)=0.558 \text{ mm}^{-1}$, 12 502 次单晶反射收集的数据 (reflections measured), 其中收集到的 2285 个数据为较完整的可用数据 (independent reflections); $R_{\text{int}}=0.0377$, $R_1=0.0364$ ($I>2\sigma(I)$), $wR(F_2)=0.0926$ ($I>2\sigma(I)$), $R_1=0.0416$ (all data), $wR(F_2)=0.0971$ (all data), $F^2=1.084$, Flack parameter $=-0.20(15)$ 。

化合物 2: 白色粉末, 10%硫酸乙醇显紫色; HR-ESI-MS m/z : 259.1685 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (计算值 259.1674, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Na}$); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, Acetone- d_6) δ : 5.17 (1H, brs, H-15a), 4.91 (1H, brs, H-15b), 4.65 (1H, brs, H-12a), 4.59 (1H, brs, H-12b), 4.46 (1H, q, $J=6.6 \text{ Hz}$, H-2a), 2.49 (1H, m, H-4), 2.47 (1H, m, H-9a), 2.22 (1H, ddd, $J=13.2, 6.0, 4.2 \text{ Hz}$, H-9b), 2.09 (1H, m, H-7), 2.05 (1H, m, H-5), 1.87 (1H, m, H-8a), 1.80 (1H, ddd, $J=12.6, 7.8, 6.6 \text{ Hz}$, H-3a), 1.68 (3H, brs, H₃-13), 1.67 (1H, ddd, $J=12.6, 7.8, 6.6 \text{ Hz}$, H-3b), 1.50 (1H, brd, $J=13.8 \text{ Hz}$, H-6a), 1.36 (1H, m, H-8b), 1.12 (1H, ddd, $J=13.8, 12.0, 10.8 \text{ Hz}$, H-6b), 0.87 (3H, d, $J=7.2 \text{ Hz}$, CH₃-14); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, Acetone- d_6) δ : 154.7 (C-10), 152.5 (C-11), 111.9 (C-15), 108.6 (C-12), 84.4 (C-1), 74.0 (C-2), 54.6 (C-5), 49.7 (C-7), 41.4 (C-3), 38.0 (C-8), 32.9 (C-9), 32.8 (C-4), 31.9 (C-6), 20.5 (C-13), 16.8 (C-14)。以上数据与文献报道基本一致^[20], 故鉴定化合物 2 为 patchouligaiol C。

4 神经保护作用筛选

采用 MTT 法测定化合物 1 和 2 对 β 淀粉样蛋白 1-42 (amyloid β -protein, A β_{1-42}) 损伤人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 和 H_2O_2 损伤 PC12 细胞的作用^[22-23]。

SH-SY5Y 细胞接种于 DMEM 培养液中, 37°C 、

5% CO_2 培养至对数生长期, 取出离心。接种 SH-SY5Y 细胞于 96 孔板中, 每孔 1×10^5 个细胞, 其中 DMEM 含有 10%胎牛血清 (100 μL)。将 SH-SY5Y 细胞与样品一起预孵育 24 h, 最终浓度为 3.125、6.25、12.5、25 和 50 $\mu\text{mol/L}$, 然后分别用 25 $\mu\text{mol/L}$ A β_{1-42} 处理 4 h。培养期后, 向各孔中加入 20 μL MTT (5 mg/mL), 培养 4 h。以 0.1%DMSO 为对照, 50 $\mu\text{mol/L}$ 维生素 E 用作阳性对照, 使用酶标仪在 490 nm 处测量吸光度 (A)。每个测定重复 3 次, 计算细胞存活率。

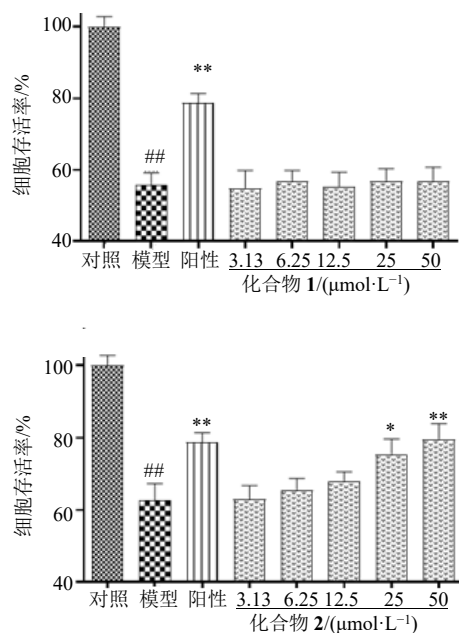
当 PC12 细胞处于对数生长期进行收集, PC12 细胞接种于 DMEM 培养液中, 37°C 、5% CO_2 培养至对数生长期, 取出离心。接种 PC12 细胞于 96 孔板中, 每孔 1×10^5 个细胞, 其中 DMEM 含有 10%胎牛血清 (100 μL)。将 PC12 细胞与样品一起预孵育 24 h, 最终浓度为 3.125、6.25、12.5、25 和 50 $\mu\text{mol/L}$, 然后分别用 400 $\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 处理 4 h。培养期后, 向各孔中加入 20 μL MTT (5 mg/mL), 培养 4 h。以 0.1%DMSO 为对照, 50 $\mu\text{mol/L}$ 维生素 E 用作阳性对照, 以使用酶标仪在 490 nm 处测定 A , 每个测定重复 3 次, 按照以下公式计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = A_{\text{给药}} / A_{\text{对照}}$$

由图 3、4 可知, 化合物 2 在 50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下, 对 A β_{1-42} 损伤 SH-SY5Y 细胞和 H_2O_2 损伤 PC12 神经细胞具有显著的保护作用, 存活率分别为 (79.57 $\pm$ 4.33)% 和 (69.14 $\pm$ 2.55)%。而化合物 1 在 3.13~50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度内, 对 A β_{1-42} 损伤 SH-SY5Y 细胞和 H_2O_2 损伤 PC12 神经细胞未表现出明显作用。

5 讨论

神经退行性疾病是由神经元和 (或) 其髓鞘的丧失所致, 随着时间的推移而恶化, 出现功能障碍



与对照组比较: ##*P* < 0.01; 与模型组比较: **P* < 0.05 ***P* < 0.01, 下同

##*P* < 0.01 vs control group; **P* < 0.05 ***P* < 0.01 vs model group, same as below

图3 化合物1和2对Aβ₁₋₄₂损伤SH-SY5Y神经细胞的影响
Fig. 3 Effect of compounds 1 and 2 against Aβ₁₋₄₂-damage in SH-SY5Y cells

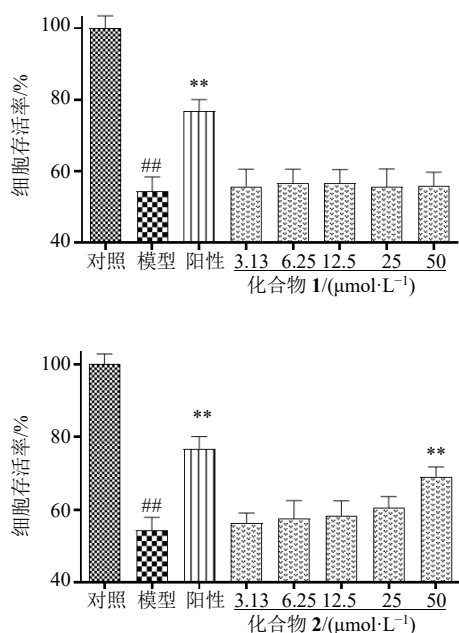


图4 化合物1和2对H₂O₂损伤PC12神经细胞的影响
Fig. 4 Effect of compounds 1 and 2 against H₂O₂-damage in PC12 cells

的一种老年人常发疾病^[24], 作为当今研究的重点, 科学家尚未发现疗效很好的药物。结合中医药“芳

香药行散走窜、芳香上达”的理论, 选择芳香中药的代表广藿香为研究对象, 从中探索对神经性疾病具有较好作用的物质。通过对广藿香的挥发性成分进行分离纯化以及活性筛选, 发现化合物2对Aβ₁₋₄₂损伤SH-SY5Y和H₂O₂损伤PC12神经细胞均表现出显著的保护作用, 为现代药物的研究与开发提供参考。

广藿香油中含有丰富的愈创木烷型倍半萜, 同时该类型化合物也是自然界中存在的重要天然产物类型, 受到广大医药研究者的密切关注^[25]。愈创木烷型倍半萜含有多个手性中心, 其绝对构型的确定成为该类型成分结构鉴定的难点。本研究联合HR-ESI-MS、NMR、ECD以及X单晶衍射等多种技术手段对新化合物1进行结构鉴定。不仅丰富了广藿香油的化学组成, 同时也为愈创木烷型倍半萜的结构鉴定提供可靠的数据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 季申慧, 冯美江. MicroRNAs与神经退行性疾病研究进展 [J]. 实用老年医学, 2020, 34(6): 530-533.
- [2] Jung Y J, Kim Y H, Bhalla M, *et al.* Genomics: New light on Alzheimer's disease research [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi: 10.3390/ijms19123771.
- [3] 杜衡, 袁晓东. 阿尔茨海默病病因及发病机制研究进展 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2017, 55(10): 21-27.
- [4] 李玉坤, 刘大胜, 任聪, 等. 中医芳香疗法的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 178-181.
- [5] 逢冰, 刘文科, 周强, 等. 芳香药物效用探析 [J]. 中医杂志, 2013, 54(18): 1616-1618.
- [6] Ito N, Yabe T, Gamo Y, *et al.* Rosmarinic acid from *Perillae Herba* produces an antidepressant-like effect in mice through cell proliferation in the Hippocampus [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(7): 1376-1380.
- [7] 李猷, 李玉珠, 曾常茜. 石菖蒲与神经退行性疾病的研究进展 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(10): 193-194.
- [8] 万丽娟, 卢金清, 许俊洁, 等. 基于芳香性药物镇定安神的物质基础研究进展 [J]. 中国药业, 2015, 24(15): 1-3.
- [9] 罗坤焱, 马晓红, 姚雷, 等. 2种玫瑰精油的镇静催眠作用 [J]. 上海交通大学学报: 农业科学版, 2018, 36(6): 26-31.
- [10] 凌婧, 邓文龙, 张杰, 等. 川芎油对脑缺血再灌注损伤大鼠的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(1): 39-41.
- [11] 马俊俏. 益智仁挥发油对学习记忆障碍小鼠的改善作

- 用及机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 45.
- [13] Liu X C, Liu Q, Chen H, *et al.* Evaluation of contact toxicity and repellency of the essential oil of *Pogostemon cablin* leaves and its constituents against *Blattella germanica* (Blattodeae: Blattellidae) [J]. *J Med Entomol*, 2015, 52(1): 86-92.
- [14] Zhou L, Xu M, Yang C R, *et al.* New patchoulol-type sesquiterpenoids from *Pogostemon cablin* [J]. *Helv Chim Acta*, 2011, 94(2): 218-223.
- [15] 周勤梅, 彭成, 李小红, 等. 广藿香地上部分化学成分研究 [J]. 中药材, 2013, 36(6): 915-918.
- [16] 马川, 彭成, 李馨蕊, 等. 广藿香化学成分及其药理活性研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2020, 43(1): 72-80.
- [17] 李春龚, 吴友根, 林允奋, 等. 广藿香化学成分的研究进展 [J]. 江苏农业科学, 2011, 39(6): 498-500.
- [18] 刘晓蓉, 邓毛程, 张媛媛. 广藿香挥发油的提取及抑菌活性成分稳定性的研究 [J]. 中国酿造, 2009, 28(8): 87-90.
- [19] 高相雷, 熊盛, 王一飞, 等. 广藿香三种有效部位体外抗柯萨奇病毒 B3 作用的初步研究 [J]. 中药材, 2009, 32(5): 761-764.
- [20] Zhou Q M, Chen M H, Li X H, *et al.* Absolute configurations and bioactivities of guaiane-type sesquiterpenoids isolated from *Pogostemon cablin* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(9): 1919-1927.
- [21] Perry N, Perry E. Aromatherapy in the management of psychiatric disorders: Clinical and neuropharmacological perspectives [J]. *CNS Drugs*, 2006, 20(4): 257-280.
- [22] 崔勇, 王艳杰, 赵丹玉, 等. 藏花素对 H_2O_2 诱导 PC12 细胞 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(3): 411-415.
- [23] 姚莹, 包玉婷, 吴阳升, 等. 葛根素对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的 SH-SY5Y 细胞中 Tau 蛋白磷酸化水平及 $A\beta_{40/42}$ 蛋白表达的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(11): 1258-1262.
- [24] 吴卉, 靳翠红. 神经退行性疾病发病机制的研究进展 [J]. 毒理学杂志, 2018, 32(6): 484-488.
- [25] 卢勇平, 祁伟鹏, 翁国栋, 等. 愈创木烷型倍半萜类天然产物及其类似物的全合成研究进展 [J]. 有机化学, 2015, 35(7): 1407-1413.

[责任编辑 王文倩]