

广藿香 UPLC 指纹图谱研究及基于网络药理学的广藿香潜在质量标志物预测

李 媚^{1,2,3,4}, 陈盛君^{1,2,3,4*}, 王协和^{2,3,4}, 李玲玲^{1,2,3,4}, 徐以亮^{2,3,4}, 狄留庆^{1,5}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210000

2. 江阴天江药业有限公司, 江苏 江阴 214434

3. 江苏省中药配方颗粒制备与质量控制关键技术重点实验室, 江苏 江阴 214434

4. 江苏省中药配方颗粒工程技术研究中心, 江苏 江阴 214434

5. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210000

摘要: 目的 基于 UPLC 指纹图谱、质量标志物“五原则”和网络药理学, 研究道地产区不同产地广藿香药材, 预测广藿香治疗病毒感和胃溃疡的潜在质量标志物。方法 建立广藿香 UPLC 指纹图谱, 利用 SIMCA-P 14.1 分析软件对 14 批药材共有峰进行聚类分析, 利用偏最小二乘法-判别分析 (partial least squares-discrimination analysis, PLS-DA) 筛选共有峰组间主要差异成分。基于质量标志物“五原则”, 对差异成分进行初步分析, 进一步采用网络药理学, 通过相应数据库检索差异成分、病毒感和胃溃疡疾病靶点。采用 David 6.8 数据库对共有靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析, 同时构建“成分-靶点-疾病-通路”网络, 分析广藿香主要活性成分和关键靶点。结果 UPLC 指纹图谱研究结合聚类分析结果显示, 广东省 2 个产地广藿香药材存在一定差异。经 PLS-DA 分析, 筛选出 4 个差异成分, 依次为毛蕊花糖苷、广藿香酮、紫葳新苷和列当苷。根据质量标志物“五原则”结合网络药理学分析结果, 预测广藿香主要活性成分为广藿香酮和毛蕊花糖苷, 两者主要通过作用于 ERBB2、EGFR、TLR4、AKT1、TNF 靶点, 调控 TLR、ErbB、MAPK 等信号通路, 发挥抗病毒、调节肠胃功能等作用。结论 建立的 UPLC 指纹图谱方法简便, 筛选的 2 个活性成分毛蕊花糖苷和广藿香酮可作为广藿香潜在的质量标志物, 为广藿香药材质量的控制和药效相关机制的研究提供参考。

关键词: 广藿香; 指纹图谱; 聚类分析; 质量标志物“五原则”; 网络药理学; 毛蕊花糖苷; 广藿香酮; 紫葳新苷; 列当苷; UPLC; PLS-DA

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)09-2665-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.017

UPLC fingerprint of *Pogostemonis Herba* and prediction of its potential quality markers based on network pharmacology

LI Mei^{1,2,3,4}, CHEN Sheng-jun^{1,2,3,4}, WANG Xie-he^{2,3,4}, LI Ling-ling^{1,2,3,4}, XU Yi-liang^{2,3,4}, DI Liu-qing^{1,5}

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

2. Jiangyin Tianjiang Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangyin 214434, China

3. Jiangsu Key Technology Laboratory for Preparation and Quality Control of Traditional Chinese Medicine Granules, Jiangyin 214434, China

4. Jiangsu Traditional Chinese Medicine Formula Granule Engineering Research Center, Jiangyin 214434, China

5. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of TCM, Nanjing 210000, China

Abstract: Objective To research Guanghuoxiang (*Pogostemonis Herba*, PH) in different producing areas and predict the main active ingredients of PH in the treatment of viral infection and gastric ulcer based on UPLC fingerprint, “five principles” of quality

收稿日期: 2021-02-04

基金项目: 国家科技重大专项项目 (2019ZX09201005-002-006)

作者简介: 李 媚 (1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方与经典名方研究开发。Tel: 19852880756 E-mail: 202918054@qq.com

*通信作者: 陈盛君 (1979—), 女, 博士, 副主任药师, 硕士生导师, 从事中药配方颗粒与经典名方研究开发工作。

Tel: 15370230291 E-mail: chensj@tianjiang.com

markers and network pharmacology. **Methods** The UPLC fingerprint of PH was established, and the common peaks of 14 batches were analyzed by SIMCA-P 14.1 analysis software, and the main difference components were selected by partial least squares-discrimination analysis (PLS-DA). Based on quality markers “five principles”, the differential components were preliminarily analyzed; The differential compositions, virus infection and gastric ulcer disease related targets were retrieved through the related database by network pharmacology. David 6.8 database was used for gene ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of common targets, and a “component-target-disease-pathway” network was constructed to analyze the main active components and key targets of PH. **Results** The results of UPLC fingerprint and cluster analysis showed that there were some differences in PH between the two producing areas in Guangdong Province. Four different components were selected by PLS-DA, which were verbascoside, pogostone, campneoside I and crenatoside in order. According to the “five principles” of quality markers combined with the network pharmacological analysis results, the main active ingredients of PH were pogostone and verbascoside. Both of them could regulate TLR signaling pathway, ErbB, MAPK and other signaling pathways by ERBB2, EGFR, TLR4, AKT1 and TNF targets, and played antiviral and gastrointestinal regulation roles. **Conclusion** The UPLC fingerprint method established in this study was simple, the two active ingredients could be used as potential quality markers of PH, which provided reference for the research on quality control of PH and the mechanism related to drug efficacy.

Key words: *Pogostemonis Herba*; fingerprint; cluster analysis; “five principles” of quality markers; network pharmacology; verbascoside; pogostone; campneoside I; crenatoside; UPLC; PLS-DA

广藿香药材为唇形科植物广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 的干燥地上部分, 具有芳香化浊、和中止呕、发表解暑的功效^[1]。现代药理研究表明, 广藿香具有抗细菌、真菌、疟原虫^[2-7]及调节胃肠功能、促进消化液分泌、保护胃肠屏障^[8-11]、免疫调节^[12-13]、止吐^[14]、抗炎^[12,15]、抗氧化^[16-18]、抗癌、抗肿瘤^[19-20]、抗病毒^[21-22]、杀虫^[23-26]、抗锥虫^[27]等药理活性。

刘孝昌院士^[28]提出的中药质量标志物 (quality markers, Q-Marker) 概念, 是基于药物成分的质量传递与溯源、特有性、有效性、处方配伍的环境和成分可测性“五原则”进行的研究, 体现了以 Q-Marker 为基础的中药材、饮片、单方或复方制剂全程质量管理体系, 在中药的质量控制研究中发挥着重要作用^[29]。网络药理学作为一种建立在系统生物学和网络生物学基础上的新兴研究方法, 具有系统性和整体性的特点, 广泛用于单味药及复方药治疗疾病多靶点作用机制的预测与研究^[30-31], 同时作为一种辅助分析方法, 对于挖掘中药材、饮片和复方 Q-Marker 发挥着重要的作用^[32-36]。

广藿香化学成分包括黄酮类、萜类、苯乙醇苷类和甾体等。其中, 广藿香酮和广藿香醇属于萜类, 毛蕊花糖苷、列当苷等属于苯丙乙醇苷类^[37-40]。目前, 有关广藿香发挥药理作用的活性成分研究最多的是广藿香醇, 对其他潜在的活性成分尚不清楚。道地药材具有品种优良、疗效突出的特点, 本研究以道地产区广东产广藿香为例, 建立广藿香药材指

纹图谱, 通过偏最小二乘法-判别分析 (partial least squares-discrimination analysis, PLS-DA) 分析对共有峰进行初步筛选, 选择主要差异成分, 根据 Q-Marker “五原则”结合网络药理学, 基于广藿香功能主治, 预测广藿香治疗病毒感染和胃溃疡的主要活性成分和关键靶点及作用机制, 为广藿香质量控制和临床发挥疗效的机制研究提供参考。

1 材料

1.1 仪器与试剂

赛默飞 Vanquish Core 超高效液相色谱仪, 赛默飞公司; 安捷伦 1290 型超高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司; 安捷伦 6530 四级杆串联飞行时间质谱仪, 电喷雾离子源 (ESI); MassHunter Data Acquisition 采集工作站, MassHunter Qualitative Analysis 分析工作站, 美国安捷伦公司; Mettler Toledo ME204 型万分之一电子分析天平, 上海梅特勒-托利多仪器有限公司; KQ-250DE 型超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; QWJ-125D 型往复式切药机, 江阴香山中药机械有限公司; 控温水浴锅, 南通华泰实验仪器有限公司; SHZ-DIII 循环水真空泵, 巩义市予华仪器有限责任公司; BPG-9156A 精密鼓风干燥箱, 上海恒科学仪器有限公司。

乙腈为色谱纯, Thermo Fisher 公司; 水为超纯水; 甲酸、磷酸、冰醋酸, 色谱纯, Aladdin 公司; 其他试剂均为分析纯。

对照品广藿香酮 (质量分数为 100.00%, 批号 111822-201102)、毛蕊花糖苷 (质量分数为 92.50%,

批号 111530-201713), 以上对照品均购自中国食品药品检定研究院; 对照品异毛蕊花糖苷 (质量分数为 98.00%, 批号 ST00490120MG)、芹菜素-7-*O*- β -D-葡萄糖醛酸苷 (质量分数为 98.00%, 批号 ST08920120), 以上对照品均购自诗丹德生物技术有限公司。

1.2 药材

14 批广藿香药材经江阴天江药业有限公司药材鉴定高级工程师唐波鉴定均为唇形科植物广藿香 *Pogostemon cablin* (Blancome) Benth. 的干燥地上部分。14 批广藿香药材具体产地信息见表 1。

2 方法与结果

2.1 UPLC-Q-TOF/MS 检测

2.1.1 质谱条件 电喷雾离子源 (ESI); 干燥气温度 300 °C, 体积流量 8 mL/min, 雾化压力 241.316 kPa (35 psi); 负离子模式下毛细管电压 3500 V, 正离子模式下毛细管电压 4000 V; 高分辨模式数据

表 1 广藿香药材信息

Table 1 Original information of PH

编号	批号	产地
S1	2001018	广东省阳江市阳春市
S2	2001019	广东省阳江市阳春市
S3	2001020	广东省阳江市阳春市
S4	2001021	广东省阳江市阳春市
S5	2001022	广东省阳江市阳春市
S6	2001034	广东省湛江市雷州市
S7	2001035	广东省湛江市雷州市
S8	2001036	广东省湛江市雷州市
S9	2001037	广东省湛江市雷州市
S10	2001038	广东省湛江市雷州市
S11	H2004083	广东省阳江市阳春市
S12	H2004084	广东省阳江市阳春市
S13	H2004085	广东省阳江市阳春市
S14	H2004086	广东省阳江市阳春市

采集, 采集范围 m/z 100~2000。

2.1.2 色谱条件 Acquity UPLC® BEH (100 mm×2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相为甲醇-0.1%甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~2 min, 10%~22%甲醇; 2~15 min, 22%~49%甲醇; 15~25 min, 49%~75%甲醇; 检测波长为 310 nm; 柱温为 30 °C; 体积流量为 0.3 mL/min。

2.1.3 供试品溶液制备 取广藿香样品粉末 (编号 S1) 约 0.5 g, 精密称定, 分别加入 50%甲醇溶液 25 mL, 回流提取 30 min, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.1.4 广藿香药材正离子基峰离子色谱图 取供试品溶液, 按照“2.1.1”和“2.1.2”项的色谱和质谱条件, 分析出广藿香药材 UPLC-Q-TOF/MS 的正离子基峰离子色谱图, 见图 1。

根据质谱数据结合参考文献和化学数据库对其物质基础进行快速鉴定, 推测广藿香中化合物分子式, 共鉴定了其中 16 个峰可能代表的化学成分, 鉴定结果见表 2。

利用对照品对质谱初步鉴定结果进行了指认, 指认了毛蕊花糖苷 (峰 7)、异毛蕊花糖苷 (峰 9)、芹菜素葡萄糖醛酸苷 (峰 10) 和广藿香酮 (峰 13), 指认结果见图 2。

2.2 指纹图谱分析

2.2.1 精密度试验 取广藿香样品粉末 (S1) 约 0.5 g, 按照“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.1.2”项下色谱条件连续进样 6 针, 将所得图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”软件 (2012 版), 计算各样品 UPLC 图谱的相似度。结果各特征峰相对保留时间的 RSD 均<0.06%, 相对峰面积的 RSD 均<0.5%, 指纹图谱的相似度均>0.995。表明仪器精密度良好。

2.2.2 重复性试验 取广藿香样品粉末 (S1) 约 0.5 g, 按照“2.1.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶

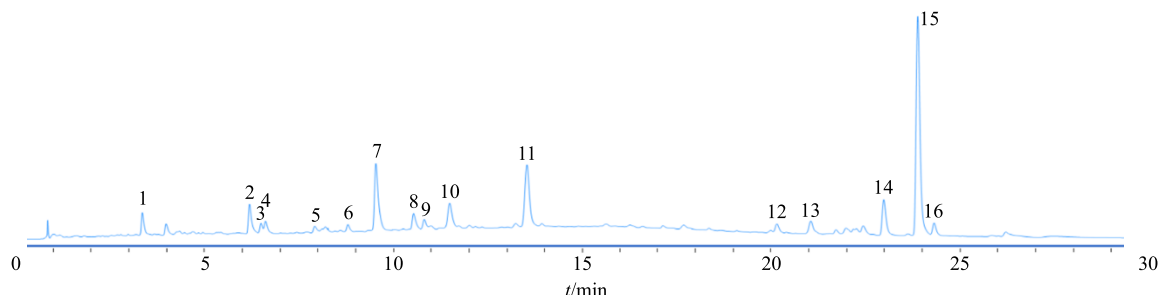


图 1 广藿香药材 UPLC-Q-TOF/MS 正离子基峰离子色谱图

Fig. 1 UPLC-Q-TOF/MS base peak chromatogram of PH in positive ion mode

表 2 广藿香 UPLC-Q-TOF/MS 鉴定结果

Table 2 UPLC-Q-TOF/MS results of PH

编号	t_R/min	化合物	分子式	正离子 (m/z)	负离子 (m/z)	参考文献
1	3.494	肉苁蓉苷 F	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_{13}$	489.159 07 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 506.189 02 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 487.144 89 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 511.144 22 $[\text{M}+\text{Na}]^+$		41
2	6.274	新西兰牡荆苷	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{15}$	595.166 26 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 617.147 68 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	593.150 62 $[\text{M}-\text{H}]^-$	38
3	6.592	紫葳新苷 II	$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{16}$	658.234 01 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 663.190 49 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	639.191 79 $[\text{M}-\text{H}]^-$	40
4	6.725	紫葳新苷 II 同分异构体	$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{16}$	658.233 95 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 663.187 37 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	639.192 20 $[\text{M}-\text{H}]^-$	40
5	8.245	欧蕨苷 A	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$	415.160 93 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 432.186 68 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 413.144 65 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 437.141 66 $[\text{M}+\text{Na}]^+$		41
6	8.895	紫葳新苷	$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_{16}$	672.249 51 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 677.205 45 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	653.207 16 $[\text{M}-\text{H}]^-$	40
7	9.603	毛蕊花糖苷	$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$	642.239 07 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 647.195 17 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	623.197 40 $[\text{M}-\text{H}]^-$	38
8	10.634	列当苷	$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$	623.195 30 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 640.222 62 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 621.180 89 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 645.178 70 $[\text{M}+\text{Na}]^+$		40
9	10.895	异毛蕊花糖苷	$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$	625.211 00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 642.238 69 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 623.196 70 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 647.195 50 $[\text{M}+\text{Na}]^+$		38
10	11.562	芹菜素葡萄糖醛酸苷	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$	447.092 37 $[\text{M}+\text{H}]^+$	445.077 06 $[\text{M}-\text{H}]^-$	41
11	13.314	丁香酮	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$	253.107 36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 275.089 78 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	251.092 25 $[\text{M}-\text{H}]^-$	41
12	20.275	尼泊尔黄酮	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_7$	317.102 39 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 329.006 15 $[\text{M}+\text{Na}]^+$	315.050 29 $[\text{M}-\text{H}]^-$	37
13	21.153	4 α ,5 α -环氧-11-桉叶烯-3 α -醇	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$	237.185 61 $[\text{M}+\text{H}]^+$	—	41
14	23.058	藿香黄酮醇	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$	345.097 69 $[\text{M}+\text{H}]^+$	—	38
15	23.982	广藿香酮	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$	225.112 49 $[\text{M}+\text{H}]^+$	223.097 18 $[\text{M}-\text{H}]^-$	38
16	24.417	5-羟基-6,7,3',4'-四甲氧基黄酮	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$	359.113 36 $[\text{M}+\text{H}]^+$	—	41

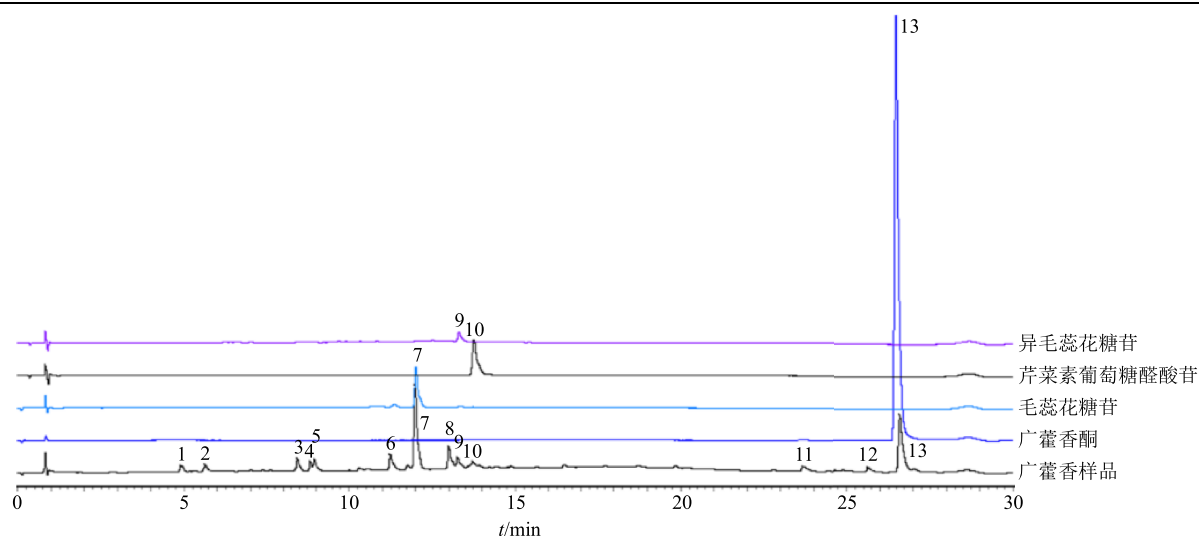


图 2 对照品指认结果

Fig. 2 Identification result of reference substance

液,按照“2.1.2”项下色谱条件测定,将所得图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”软件(2012版),计算各样品 UPLC 图谱的相似度。结果各特征峰相对保留时间的 RSD 均 $<0.15\%$,相对峰面积的 RSD 均 $<2.0\%$,指纹图谱的相似度均 $\geq$

0.995。表明该方法重复性良好。

2.2.3 稳定性试验 取广藿香供试品溶液(S1),按照“2.1.2”项下色谱条件分别在制备后 0、1、2、4、6、8、10、12 h 进样测定,将所得图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”软件(2012版),

计算各样品 UPLC 图谱的相似度。结果各特征峰相对保留时间的 RSD 均 $<0.2\%$ ，相对峰面积的 RSD 均 $<0.7\%$ ，指纹图谱的相似度均 ≥ 0.995 。表明该供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.2.4 指纹图谱建立 按“2.1.3”项下方法分别制备 14 批广藿香药材供试品溶液，按照“2.1.2”项下色谱条件测定，记录 UPLC 图。将色谱图导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”软件（2012 版），

得到 13 个共有峰，以 S1 为参照图谱，采用中位数法，时间窗为 0.1 s，进行多点校正和全谱峰匹配，生成对照指纹图谱（R），见图 3。以对照指纹图谱为参照，计算共有峰相似度，结果显示，S1~S5、S11~S14 相似度均在 0.941~0.993，相似度较高，S6~S10 相似度在 0.760~0.850，相似度较低。结果见表 3。

2.2.5 聚类分析 将 14 批广藿香的 13 个共有峰相

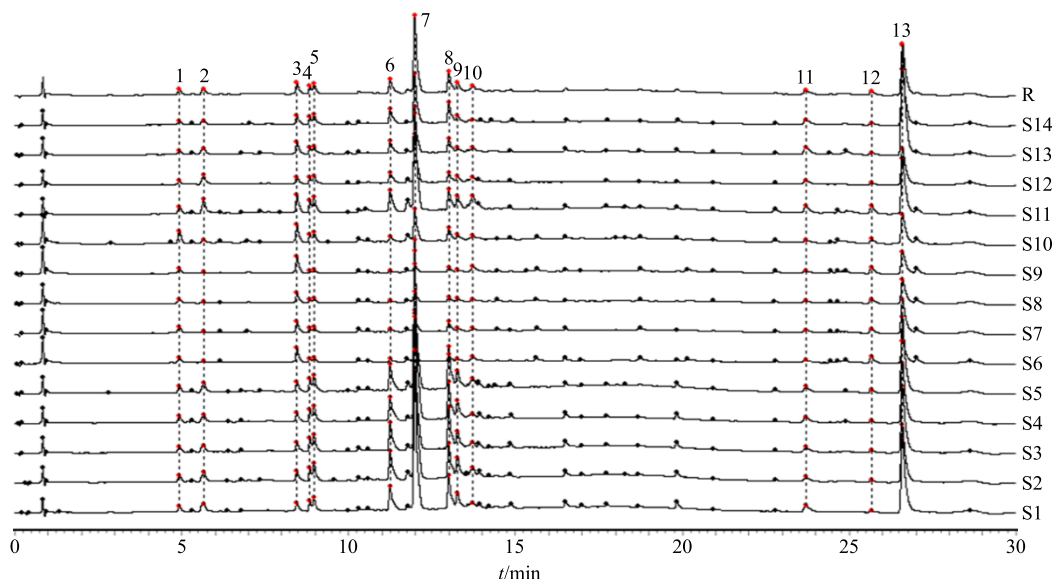


图 3 广藿香药材指纹图谱

Fig. 3 UPLC fingerprint of PH

表 3 广藿香药材相似度结果

Table 3 Similarity results of PH

编号	相似度	编号	相似度	编号	相似度
S1	0.993	S6	0.827	S11	0.991
S2	0.955	S7	0.850	S12	0.992
S3	0.982	S8	0.842	S13	0.941
S4	0.948	S9	0.760	S14	0.974
S5	0.992	S10	0.847		

对峰面积导入 SIMCA-P 14.1 分析软件，对样本进行聚类分析，分析结果见图 4。结果显示，广藿香药材 S1~S5、S11~S14 聚为 1 类，S6~S10 聚为 1 类，说明广东省 2 个产地广藿香药材之间存在一定差异。

2.2.6 PLS-DA 分析 采用 PLS-DA 分析方法对 13 个共有峰分别进行分析，得分图、S-plot 分析结果和变量重要性投影预测结果分别见图 5~7。得分图结果显示，广东省 2 个产地广藿香各自聚为一类，2 个产地药材之间存在差异。S-plot 图中距离原点由

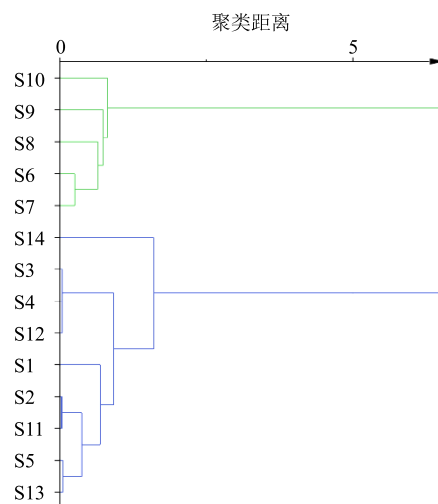


图 4 广藿香药材聚类分析

Fig. 4 Cluster analysis of PH

远到近的 4 个变量依次为峰 7、13、6、8，变量距离原点中心越远，对样品的区分能力越强。VIP 图中，一般 VIP 值 >1 的变量为组间样本的主要差异变量，且 VIP 值越大，表明该成分对组间差异的贡

献越大。综合图 6、7，得出各色谱峰影响程度前 4 位依次为峰 7>峰 13>峰 6>峰 8，根据质谱鉴定及对照品指认结果，峰 7 为毛蕊花糖苷，峰 13 为广藿香酮，峰 6 可能为紫葳新苷，峰 8 可能为列当苷。即广藿香主要差异成分为毛蕊花糖苷、广藿香酮、紫葳新苷和列当苷。

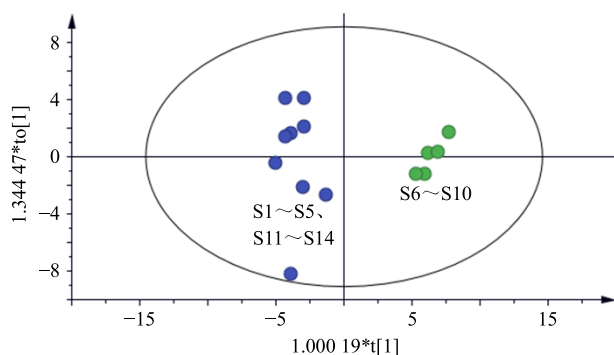


图 5 广藿香 PLS-DA 得分图

Fig. 5 PLS-DA score of PH

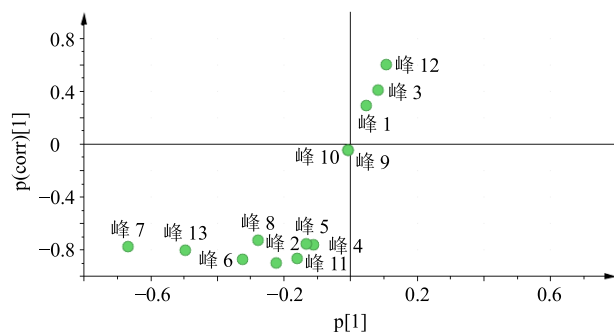


图 6 广藿香 PLS-DA S-plot 图

Fig. 6 PLS-DA S-plot of PH

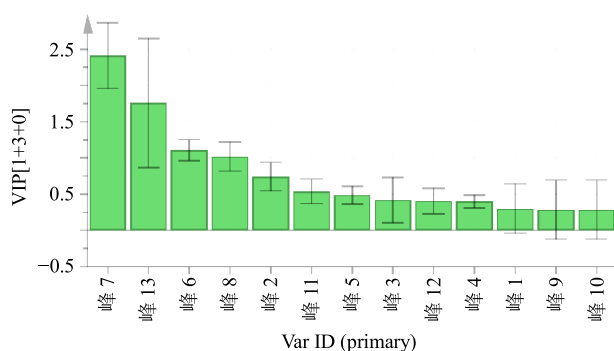


图 7 广藿香 PLS-DA VIP 值图

Fig. 7 PLS-DA VIP of PH

3 基于“五原则”的广藿香 Q-Marker 探讨

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性探讨广藿香 Q-Marker

广藿香始载于《异物志》，根据产地不同，石牌、宝岗等地产广藿香又称“牌香”；肇庆地区高要等地产广藿香又称“高要藿香”“肇香”。广藿香醇和广

藿香酮为广藿香特有性成分，不同品种和遗传多样性都会影响两者的含量，刘晓莹等^[42]采用 AFLP 反应体系对 14 个不同种群的 212 个样本进行遗传多样性分析，研究广藿香遗传变异和遗传结构，发现广藿香的种间遗传多样性高于种内遗传多样性，且种群间遗传分化远大于种群内遗传分化。谢宜杰等^[43]采用甲基化敏感扩增多态性 (methylation sensitive amplification polymorphism, MSAP) 技术对广藿香酮和广藿香醇的基因组 DNA 进行甲基化分析，结果石牌广藿香 (酮型) 与其余产地的广藿香 (醇型) 分成 2 个分支，广藿香居群间的变异所占百分比远大于居群内变异所占百分比。对筛选出的 10 条石牌产地与其余产地差异性片段进行预测分析，发现一条属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族，说明可通过 MSAP 技术在不同来源的样品中鉴别出石牌产地的广藿香，广藿香不同化学型的形成与其 DNA 甲基化水平有密切连续。

3.2 基于传统药效与药性探讨广藿香 Q-Marker

3.2.1 成分与传统功效的相关性 《中国药典》2020 年版中记载广藿香具有芳香化浊、和中止呕、发表解暑的功效。《名医别录》中曰“疗风水毒肿，去恶气，疗霍乱、心痛”，《本草逢原》中“藿香入手足太阴。芳香之气主脾醒胃，故能止呕逆，开胃进食。温中通。凡时行疫疠，山岚瘴疟，用此醒脾健胃，则邪气自无容而愈矣”。广藿香酮为广藿香挥发油的主要成分之一，毛蕊花糖苷、紫葳新苷、列当苷为苯乙醇苷类主要成分。现代药理学研究表明广藿香挥发油、苯乙醇苷类具有调节脾胃、抗病毒等药理作用^[44-46]，与广藿香传统药效具有一定的相关性。

3.2.2 成分与药性的相关性 广藿香味辛，微温。归脾、胃、肺经。辛味药主要包含挥发油类、苷类和生物碱类 3 类化学成分，其中挥发油、苷类是辛味药的物质基础^[47]。研究表明，辛味药具有发散解表的作用，主要表现在解热、抗菌、抗病毒、调节脾胃等方面。故广藿香酮、毛蕊花糖苷和列当苷等可作为 Q-Marker 分析对象。

3.3 基于入血成分探讨广藿香 Q-Marker

药物经吸收入血后才能发挥药效，所以，分析给药入血后的中药成分及其体内代谢产物对中药 Q-Marker 的预测分析具有重要意义。黎玉翠^[15]建立 LC-ESI-MS 分析方法，大鼠口服给药广藿香酮，考察了广藿香酮在大鼠体内的代谢行为，发现口服后大鼠血液、胆汁和尿液中均可检测到广藿香酮及其

代谢产物,而在粪便中未检测到广藿香酮原型及其代谢物,说明大鼠口服广藿香酮后,存在肝肠循环,对广藿香酮给药后不同时间广藿香酮体内代谢产物进行检测,结果发现广藿香酮给药后 5 min 开始,即可检测到代谢产物。前期研究发现,大鼠口服给药广藿香酮 2 h 内血液浓度即可达到峰值,其半衰期低于 5 h^[48],给药 24 h 后血液中仅能检测到极微量的广藿香酮。秦臻^[49]建立的广藿香药材及血浆中广藿香酮定量分析方法简便快捷,可作为广藿香药材及其相关制剂中广藿香酮的含量测定及质量控制监控的手段,适用于广藿香酮在生物体内含量的测定。且对广藿香酮体内生物利用度进行了研究,经测定血浆中广藿香酮含量,发现小鼠口服广藿香酮后,体内过程均表现为峰浓度与血药浓度-曲线下面积与给药剂量均呈正比,符合线性剂量关系,广藿香酮在小鼠体内绝对生物利用度为 76.67%,提示广藿香酮在小鼠体内吸收度良好。霍仕霞等^[50]通过大鼠 ig 给予不同剂量毛蕊花糖苷,采用 LC-MS/MS 法测定不同时间点大鼠血浆及组织中毛蕊花糖苷浓度,发现毛蕊花糖苷在大鼠体内的吸收属于一级动力学,其中分布在小肠和肺浓度最高,其次为胃和肌肉,且通过尿液、粪便和胆汁排泄量较少,预测毛蕊花糖苷主要通过代谢过程吸收入血发挥作用。黄婧嫣^[51]采用 HPLC 法检测大鼠一次大剂量 ig 给药毛蕊花糖苷后不同时间点血液和脏器中毛蕊花糖苷的含量变化,发现毛蕊花糖苷在胃肠道中的浓度最高,在其余脏器和血浆中分布较低。毛蕊花糖苷在胃肠道内发生了降解,主要产生了咖啡酸、羟基酪醇、咖啡酸、毛蕊花糖苷脱羟基酪醇产物和毛蕊花糖苷的同分异构体 4 种代谢产物,毛蕊花糖苷降解率为 $(26.68 \pm 1.38)\%$ 。

经 TCMSP 数据库 (<https://tcmsp.w.com/tcmssp.php>) 查询,广藿香酮、毛蕊花糖苷、列当苷和紫葳新苷的口服生物利用度依次为 30.17%、2.94%、2.74%、3.28%;类药性依次为 0.07、0.62、0.68、0.58。除广藿香酮外,毛蕊花糖苷、列当苷和紫葳新苷 3 种苯乙醇苷类成分口服生物利用度均较低。刘贵玉等^[52]通过对部分苯乙醇苷类成分的体内药物代谢性质 (absorption、distribution、metabolism、excretion, ADME) 研究发现,苯乙醇苷类因其特殊的结果,在体内吸收较差,生物利用度低,但其药效显著,原型及其代谢产物组成的混合物是其发挥药效的活性成分,苯乙醇苷类成分口服进入人体

后,在体内主要发生水解、还原、脱羟基、甲基化、硫酸化和葡萄糖醛酸化等反应。研究发现,改善剂型可提高苯乙醇苷类成分的生物利用度,冯文彬等^[53]采用熔融法制备毛蕊花糖苷固体分散体,通过提高毛蕊花糖苷的溶出度,有效提高其生物利用度。Chen 等^[54]通过生物等位置换和功能“淘汰”战略设计了一种列当苷类似物来改善列当苷药动学特性和含量小等缺点,有效提高了其生物利用度。

3.4 基于成分可测性探讨广藿香 Q-Marker

药典中只规定了广藿香中百秋李醇的含量测定方法及限度,对其他成分的含量测定方法目前也有相关研究,毕丹等^[38]建立了 UPLC 色谱法同时测定广藿香中新西兰牡荆苷 2、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、列当苷、藿香黄酮醇和广藿香酮含量,该方法稳定、简便可行,可用于广藿香质量控制。叶超等^[55]采用 HPLC 法,以甲醇-0.1%醋酸水溶液 (40:60) 为洗脱溶剂,建立了广藿香中毛蕊花糖苷的含量测定方法,该方法重复性好、简单可行,可作为广藿香药材质量标准控制方法。陈海明等^[56]采用 HPLC 法,以乙腈-0.4%磷酸溶液 (75:25) 为洗脱溶剂,建立了广藿香中广藿香酮的含量测定方法,该含量测定方法简便快捷,重复性好,可用于广藿香质量控制。

3.5 基于不同配伍中表达成分探讨广藿香 Q-Marker

中药配伍后同一药味在不同复方中发挥的功效不同,化学成分也会发生变化,因根据不同处方中配伍情况分析其发挥作用的可能化合物。张睿增等^[57]采用 GC-MS 分析技术分析广藿香和佩兰挥发性成分在配伍前后的含量及种类变化情况,发现药对中新增加了蘑菇醇、金合欢烯、 γ -广藿香烯等 8 个化合物,而广藿香中 α -石竹烯、 α -广藿香烯、广藿香烯等 10 个化合物和紫苏中紫苏醛、甲基丁香酚、异植物醇等 9 个化合物均在药对中未检测到。此外,单味药对中 α -蒎烯、 β -蒎烯、广藿香醇等化合物的含量在药对中明显提高,石竹烯、广藿香酮等化合物含量在药对中有所降低。唐飞等^[58]采用 GC-MS 分析方法比较广藿香、厚朴配伍前后挥发油的化学成分及抗菌活性的影响,发现配伍后挥发油成分含量发生了变化,化合物新增了 7 种,减少了 5 种,广藿香醇含量较配伍前含量降低。且体外抑菌实验表明,配伍后抗菌活性增强,抗菌作用较单味药强。

综合以上,广藿香酮、毛蕊花糖苷、列当苷和

紫葳新苷可作为广藿香质量标志物的研究目标,将进一步通过网络药理学预测其 Q-Marker。

4 网络药理学分析

4.1 成分靶点预测分析

在 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中查找广藿香酮、毛蕊花糖苷、列当苷和紫葳新苷 4 种差异性成分的 Canonical SMILES 编号并依次导入到 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 中,选择物种为“homo sapiens”,预测各成分的靶点,剔除重复靶点蛋白,共得到相关的 54 个靶点蛋白。

4.2 疾病靶点预测

在数据库 OMIM (<http://www.omim.org/>)、Gene Cards (<https://www.genecards.org/>) 中分别以“Virus infection”和“Gastric ulcer”为关键词,其中 GeneCards 数据库中筛选出 relevance score ≥ 30 的靶点,搜索相关疾病靶点,共得到与病毒感染和胃溃疡相关的疾病靶点分别为 375、123。将广藿香 4 个成分靶点与 2 种疾病靶点进行匹配,运用 Venny2.1.0 工具绘制 Venn 图,见图 8。结果广藿香 4 种成分与 2 种疾病共有 5 个共同靶点,分别为酪氨酸激酶受体 2 (erythroblastic oncogene B 2, ERBB2)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)、丝氨酸/酪氨酸激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)。

4.3 功能富集分析与通路分析

利用 David 6.8 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对 5 个共有靶点进行基因本体 (gene ontology,

GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析。GO 和 KEGG 分析均以 $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。在 GO 富集分析中,共获取 76 个 GO 条目,其中生物过程 (biological process, BP) 占 54 个,分子功能 (molecular function, MF) 占 14 个,细胞组分 (cellular component, CC) 占 8 个;在 KEGG 通路富集中,共得到 32 条通路。选择 $P < 0.05$ 且伪发现率 (false discovery rate, FDR) < 0.05 的 GO 条目和 KEGG 通路进行可视化分析,GO 条目可视化结果见图 9。GO 分析结果提示生物过程 (BP) 主要富集在对细胞表面受体信号通路、蛋白质磷酸化、磷脂醇 3-激酶信号、NO 生物合成过程等的调节和细胞对表皮生长因子刺激的反应;分子功能 (MF) 主要富集在一氧化氮合成酶调节剂活性、受体信号蛋白酪氨酸激酶活性和蛋白激酶活性方面;细胞组分 (CC) 主要富集在等离子膜和细胞表面。KEGG 通路可视化结果见图 10。富集到的通路主要涉及 Toll 样受体 (Toll-like receptor) 信号通路、酪氨酸激酶 (ErbB) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 信号通路、子宫内膜癌、非小细胞肺癌、

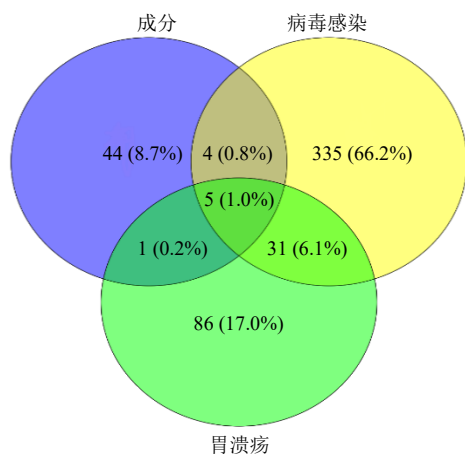


图 8 广藿香化学成分、病毒感染及胃溃疡疾病韦恩图

Fig. 8 Venn diagram of chemical composition, virus infection and gastric ulcer diseases of PH

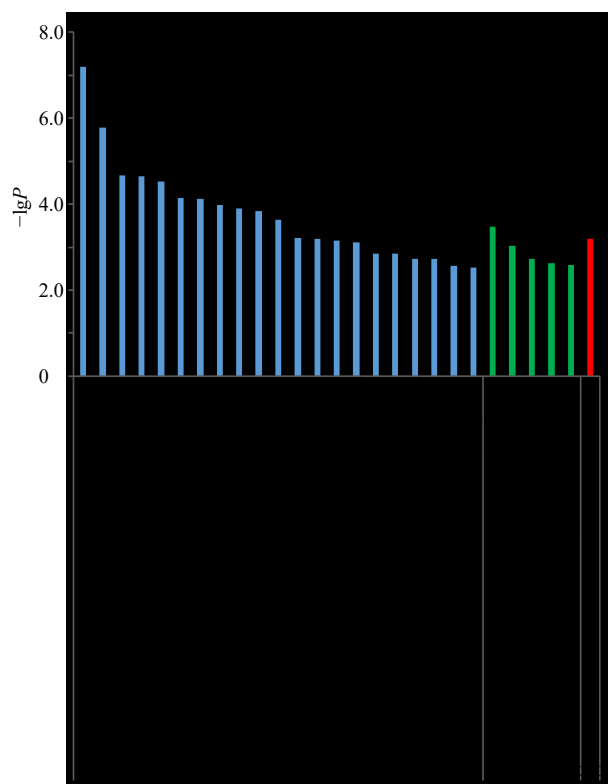


图 9 共有靶点的 GO 分析

Fig. 9 GO analysis of common targets

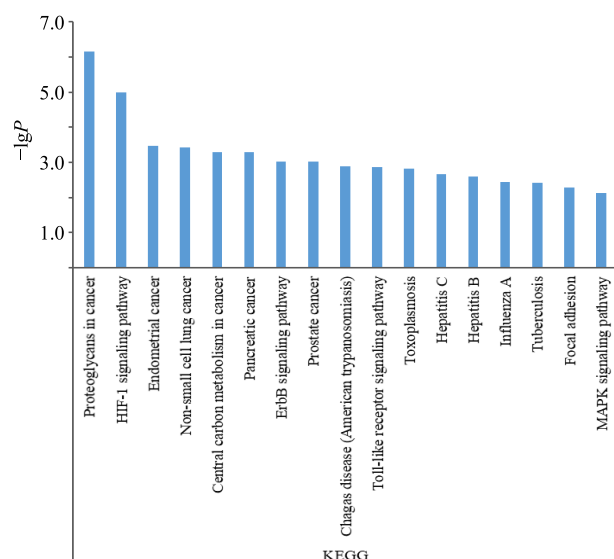


图 10 共有靶点的 KEGG 分析
Fig. 10 KEGG analysis of common targets

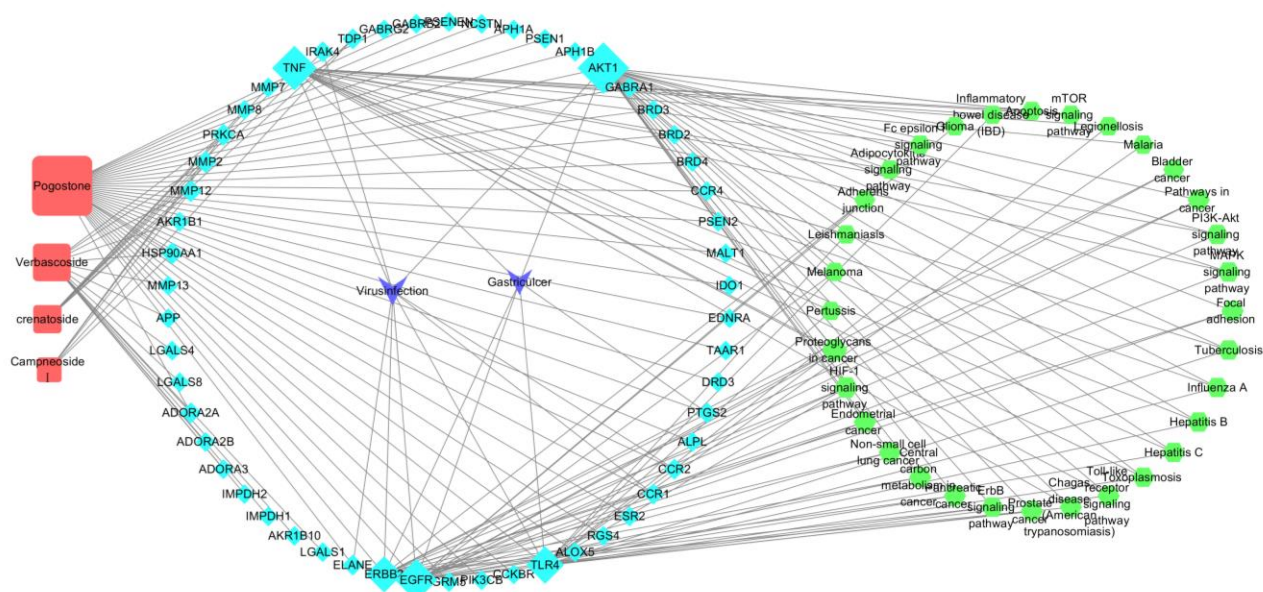


图 11 广藿香成分-靶点-疾病-通路关系网络图
Fig. 11 Component-target-disease-pathway network of PH

5 讨论

经网络药理学分析, ERBB2、EGFR、TLR4、AKT1、TNF 靶点是广藿香治疗病毒感染和胃溃疡的关键靶点, 且 5 个关键靶点中 AKT、TLR4、TNF 参与 TLR 信号通路, ERBB2、EGFR 参与 ErbB 信号通路。AKT1 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1、AKT2 和 AKT3) 之一, 调节许多过程, 包括代谢、增殖、细胞生存、生长和血管生成。TLR4 为跨膜蛋白, 属于 Toll 样受体之一, TLR4 的激活能导致细胞内信号通路核因子 κ B (nuclear factor kappa-B,

胰腺癌、前列腺癌、美国锥虫病、丙型肝炎、乙肝和甲型流感等。

4.4 成分-靶点-疾病-通路网络构建

以 54 个靶点相关的 4 个成分、32 条通路、2 种疾病为节点 (node), 在 Excel 中建立彼此对应关系, 将表格导入到 Cytoscape 3.6.0 软件中, 建立成分-靶点-疾病-通路关系网络图, (正方形代表成分、菱形代表靶点、正六边形代表通路、锥形代表疾病), 结果见图 11。结果显示, 广藿香酮 (degree 35) 和毛蕊花糖苷 (degree 16) 与各靶点连接度较高, 说明广藿香酮和毛蕊花糖苷可能为广藿香主要活性成分。靶点 ERBB2 (degree 15)、EGFR (degree 20)、TLR4 (degree 16)、AKT1 (degree 28)、TNF (degree 22) 与各通路连接度较高, 同时与 2 种疾病有较高的连接度, 说明 ERBB2、EGFR、TLR4、AKT1、TNF 为广藿香治疗病毒感染和胃溃疡的主要靶点。

NF- κ B) 和炎症细胞因子的产生, 它的配体还包括几种病毒蛋白、多糖和多种内源性蛋白。TNF 是一种由 TNF 基因编码的人类蛋白, 主要由巨噬细胞分泌, 可诱导某些肿瘤细胞系的细胞死亡, 在一定程度上可刺激细胞增殖, 诱导细胞分化。

TLR 通路的信号传导主要与受体胞内 TIR 结构域和与之结合的接头蛋白髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 有关, 经配体刺激后, MyD88 使激酶白细胞介素受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 结

合到 TLRs 上, 经过相互反应, 白介素 1 受体关联激酶 1 重组蛋白 (interleukin 1 receptor associated kinas 1, IRAK-1) 被磷酸化而激活, 然后导致 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 NF- κ B 的激活, 对 TLR 通路进行负调节。

EGFR 位于表皮, EGFR 配体主要包括表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、BTC、肝素结合表皮生长因子 (heparin binding epidermal growth factor, HBEGF) 和 EPR, 其中 EGF 和 TGF- α 是最重要的 2 个配体, EGFR 被配体激活后, 诱导其内在蛋白激酶激活, 并进一步激活下游细胞信号通路 Ras/Raf/MEK/ERK/MAPK、PI3K/PKB 通路和 JAK/STAT 通路, 在细胞增殖、存活、侵袭和转移过程中发挥着重要作用。ERBB2 为酪氨酸蛋白激酶, GP30 是该受体的潜在配体, 调控外周微管的生长和稳定, ERBB2 激活后, MEMO1-RHOA-DIAPH1 信号通路发生磷酸化, 从而抑制细胞膜上的糖原合酶激酶 3B (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK3B)。

ErbB 信号通路通过介导 PI3K/Akt 通路、JAK/STAT 通路和 MAPK 信号通路来调控细胞增殖、迁移、分化、凋亡和细胞动性。在 ErbB 信号通路过程中, EGFR 在与 EGF 或 TGF- α 结合后, 通过系列蛋白相互作用, 促进线粒体激活 MAPK, 从而激活 PI3K/Akt 通路、JNK 和 MAPK 信号通路, 进而触发基因转录, 促进 DNA 合成和细胞增殖。

已有研究发现, 广藿香中 β -广藿香烯通过增强超氧化物歧化酶、谷胱甘肽和氧化氢酶的含量, 降低丙二醛含量抑制氧化应激, 降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等的水平, 以及下调 Fas、FasL 和半胱天冬酶-3 (Caspase-3) 蛋白表达, 上调原癌基因蛋白 (c-fos、c-jun) 和微小 RNA-21 (microRNA-21, miR-21) 的基因表达和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 的磷酸化水平以抑制胃黏膜细胞凋亡, 对抗无水乙醇引起的胃溃疡; 还能通过降低 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、P-选择素 (P-selectin)、血管细胞粘附分子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 等的水平, 下调核因子 κ 抑制因子 α (inhibitory subunit of nf

kappa b alpha, I κ B α) 和 JNK 的磷酸化水平以抑制 NF- κ B 与 JNK 信号通路, 减缓炎症反应, 升高环氧合酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的蛋白表达, 促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 Fms 样酪氨酸激酶-1 (Fms-like tyrosine kinase-1, flt-1) 表达, 抑制内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 和内皮素 A 受体 (endothelin A receptor, ETAR) 表达以促进血管生成, 加速吲哚美辛引起的胃溃疡愈合, 还能降低 TNF- α 、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、P-selectin 和 MPO 的水平, 下调 TLR4 和 MyD88 的蛋白表达, 抑制 I κ B α 的磷酸化以及 p65 亚基的核易位, 从而抑制 TLR4 介导的 NF- κ B 信号通路, 调节免疫功能以减缓肠黏膜的损伤^[59]。

目前, 有关广藿香抗病毒感染引起的相关疾病的治疗主要通过减轻病毒感染后的炎症反应来实现。研究发现, 广藿香醇和广藿香酮均具有较强的抗炎活性, 两者均可下调炎症介质的信使 mRNA 表达, 依耐性地减少炎症部位 TNF- α 、IL-1 β , PGE₂ 和一氧化氮的堆积, 抑制炎症部位 TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、诱导型一氧化氮合酶和 COX-2 和 PGE₂ 的合成, 减少炎症组织中丙二醛堆积, 降低 NO 含量来发挥抗炎活性^[60-61]。Mirko 等^[62]发现毛蕊花糖苷通过抑制转化生长因子 β 激活激酶 1/JNK/激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 及其下游 COX-2 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达发挥抗炎作用。Motojima 等^[63]发现毛蕊花糖苷通过下调 Ca/NFATc 和 JNK/MAPK 信号通路, 抑制 IL-4、TNF- α 等细胞因子的表达, 抑制嗜碱性粒细胞 I 型超敏反应的发生。此外, 毛蕊花糖苷还能抑制肥大细胞和嗜碱性细胞组胺、花生四烯酸和前列腺素的释放及细胞因子 TNF- α 、IL-4 的产生, 抑制炎症反应^[64]。彭绍忠^[65]研究发现, 广藿香有效成分广藿香醇能降低致炎大鼠足趾中 NO、PGE₂、TNF- α 含量, 减轻炎症反应, 延长病毒感染小鼠生存时间的作用, 广藿香醇能增强肺组织中超氧化物歧化酶活力, 降低丙二醛含量, 减轻小鼠肺组织脂质过氧化损伤, 提高抗自由基损伤功能, 调节机体免疫功能, 从而达到抗病毒作用。

本研究建立了广藿香药材 UPLC 指纹图谱, 分

析了不同产地广藿香药材的主要差异成分, 基于质量标志物“五原则”, 对差异成分进行了初步分析, 发现差异成分符合“五原则”要求, 可作为广藿香质量标志物的研究对象, 进一步采用网络药理学, 根据广藿香传统功能主治, 对广藿香治疗病毒感染和胃溃疡的主要活性成分、关键基因和作用机制进行了分析, 发现广藿香主要活性成分广藿香酮和毛蕊花糖苷主要通过作用于 ERBB2、EGFR、TLR4、AKT1、TNF 靶点, 调控 TLR 信号通路、ErbB、MAPK 等信号通路, 发挥抗病毒、调节肠胃等作用。

本研究利用网络药理学对广藿香潜在 Q-Marker 进行预测分析时, 首先对广藿香化学成分、疾病对应靶点进行匹配, 选取广藿香化学成分与 2 种疾病共有靶点进行分析, 筛选结果可信度较高, 但考虑到目前网络药理学研究仍然具有一定的局限性, 同一成分在不同药物或不同处方中, 筛选结果相似程度高, 后续仍需通过药效实验进行验证, 以进一步确定本研究预测结果的准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 46-47.
- [2] Li Y C, Liang H C, Chen H M, *et al.* Anti-*Candida albicans* activity and pharmacokinetics of pogostone isolated from *Pogostemonis Herba* [J]. *Phytomedicine*, 2012, 20(1): 77-83.
- [3] Wang X F, Huang Y F, Wang L, *et al.* Photo-protective activity of pogostone against UV-induced skin premature aging in mice [J]. *Exp Gerontol*, 2016, 77: 76-86.
- [4] 林晓敏, 吴泽鑫, 赖洁青, 等. 基于溶酶体介导巨噬细胞清除活力研究广藿香醇特异性抗幽门螺杆菌作用及其机制 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3171-3175.
- [5] Lian D W, Xu Y F, Ren W K, *et al.* Unraveling the novel protective effect of patchouli alcohol against *Helicobacter pylori*-induced gastritis: Insights into the molecular mechanism *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1347.
- [6] Ren W K, Xu Y F, Wei W H, *et al.* Effect of patchouli alcohol on *Helicobacter pylori*-induced neutrophil recruitment and activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 7-16.
- [7] 刘爱如, 于宗渊, 吕丽莉, 等. 广藿香挥发油对青蒿酯钠抗伯氏疟原虫的增效作用和对抗青蒿酯钠伯氏疟原虫的逆转抗性作用 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2000, 18(2): 76-78.
- [8] Ichikawa K, Kinoshita T, Sankawa U. The screening of Chinese crude drugs for Ca^{2+} antagonist activity: Identification of active principles from the aerial part of *Pogostemon cablin* and the fruits of *Prunus mume* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 37(2): 345-348.
- [9] 陈小夏, 何冰, 李显奇, 等. 广藿香胃肠道药理作用 [J]. 中药材, 1998, 21(9): 462-466.
- [10] 谢肄聪, 唐方. 广藿香对肢体缺血-再灌注大鼠肠上皮细胞膜流动性的保护作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(7): 639-641.
- [11] 刘瑶, 邓文辉, 刘伟. 广藿香挥发油对感染后肠易激综合征模型大鼠结肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 表达的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(16): 2190-2193.
- [12] 齐珊珊. 广藿香叶挥发油抗炎免疫作用及机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [13] 王磊, 李跟旺. 广藿香抗菌消炎调节免疫作用的最新研究 [J]. 西部中医药, 2018, 31(2): 138-140.
- [14] Yang Y, Kinoshita K, Koyama K, *et al.* Anti-emetic principles of *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. [J]. *Phytomedicine*, 1999, 6(2): 89-93.
- [15] 黎玉翠. 广藿香酮及广藿香醇的抗炎、抗真菌活性及药物代谢研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [16] Kim H W, Cho S J, Kim B Y, *et al.* *Pogostemon cablin* as ROS scavenger in oxidant-induced cell death of human neuroglioma cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2010, 7(2): 239-247.
- [17] Lin R F, Feng X X, Li C W, *et al.* Prevention of UV radiation-induced cutaneous photoaging in mice by topical administration of patchouli oil [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(2): 408-418.
- [18] 乌兰格日乐, 白海泉, 翁慧, 等. 广藿香多糖的优化提取工艺及抗氧化作用 [J]. 中成药, 2010, 32(7): 1246-1248.
- [19] 蔡剑, 彭成, 朱晓燕, 等. 广藿香醇对人雄激素非依赖性前列腺癌细胞 DU145 生长的抑制作用及机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 165-169.
- [20] 来慧丽, 吴文如, 陈侠, 等. 岭南中药广藿香活性成分诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(16): 134-136.
- [21] 魏晓露, 彭成, 万峰. 广藿香醇体外抗呼吸道病毒作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 26-29.
- [22] 魏晓露. 广藿香油抗病毒的物质基础研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [23] Chen Y, Li Y C, Su Z R, *et al.* Insecticidal and repellent action of pogostone against *Myzus persicae* (Hemiptera: Aphididae) [J]. *Flo Entomol*, 2017, 100(2): 346-349.
- [24] Huang S H, Xian J D, Kong S Z, *et al.* Insecticidal activity of pogostone against *Spodoptera litura* and

- Spodoptera exigua* (Lepidoptera: Noctuidae) [J]. *Pest Manag Sci*, 2014, 70(3): 510-516.
- [25] Pavela R. Insecticidal properties of several essential oils on the house fly (*Musca domestica* L.) [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(2): 274-278.
- [26] Wu H Q, Li L, Li J, *et al*. ChemInform abstract: Acaricidal activity of DHEMH, derived from patchouli oil, against house dust mite, *Dermatophagoides farinae* [J]. *ChemInform*, 2012, 43(32): 178-182.
- [27] 王洋. 广藿香中新的具抗锥虫活性的倍半萜氢过氧化物 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2005, 27(6): 358.
- [28] 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.
- [29] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [30] 杨阳. 利用网络药理学方法探讨连夏宁心方治疗冠心病痰热证药理学机制的临床与基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [31] 王强, 刘敏莹, 韩隆胤, 等. 基于网络药理学探讨断藤益母汤治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 150-158.
- [32] 孙媛, 王璐, 彭梅梅, 等. 甘草不同炮制品的指纹图谱研究及质量标志物预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5209-5218.
- [33] 梅茜, 夏金鑫, 郭爽, 等. 基于指纹图谱及网络药理学的白芍质量标志物(Q-marker)预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2627-2633.
- [34] 赵秋龙. 桂枝茯苓胶囊中茯苓、牡丹皮及白芍质量标志物研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [35] Li S, Ding Q Y. New progress of interdisciplinary research between network toxicology, quality markers and TCM network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 347-348.
- [36] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, *et al*. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [37] 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.
- [38] 毕丹, 张水英, 任晋, 等. 超高效液相色谱法同时测定广藿香中 6 个成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(8): 1331-1336.
- [39] 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.
- [40] 丁文兵, 刘梅芳, 魏孝义, 等. 广藿香大极性化学成分的研究 [J]. 热带亚热带植物学报, 2009, 17(6): 610-616.
- [41] 化学专业数据库[EB/OL]. <http://www.orgchem.csdb.cn>.
- [42] 刘晓莹, 李嘉惠, 杨钰婷, 等. 基于 AFLP 分子标记的广藿香遗传多样性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 152-158.
- [43] 谢宜杰, 刘晓莹, 罗可可, 等. 醇型和酮型广藿香 DNA 甲基化的 MSAP 分析 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5293-5301.
- [44] 吴培培, 闫明, 霍仕霞. 苯乙醇苷类化合物的研究进展 [J]. 医药导报, 2011, 30(10): 1316-1319.
- [45] 罗孟兰, 朱德伟, 彭成, 等. 广藿香酮的研究进展 [J]. 成都中医药大学学报, 2019, 42(3): 60-66.
- [46] 陈海明. 广藿香酮对实验性胃溃疡保护作用及药代动力学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [47] 孙玉平, 张铁军, 曹煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [48] Chen H, Li Y, Wu X, *et al*. LC-MS/MS determination of pogostone in rat plasma and its application in pharmacokinetic studies [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(9): 1092-1099.
- [49] 秦臻. 中药广藿香中广藿香酮的定量分析及其药动力学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [50] 霍仕霞, 李建梅, 高莉, 等. 毛蕊花糖苷在大鼠体内吸收、分布及排泄研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(6): 450-454.
- [51] 黄婧嫣. 毛蕊花糖苷的大鼠体内分布和体内外代谢研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [52] 刘贵玉, 丁晶鑫, 胡扬, 等. 苯乙醇苷类成分的体内 ADME 研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2019, 35(2): 149-151.
- [53] 冯文彬, 臧林泉, 潘雪刁, 等. 毛蕊花糖苷固体分散体制备工艺研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(18): 39-42.
- [54] Chen B L, Wang Y J, Guo H, *et al*. Design, synthesis, and biological evaluation of crenatoside analogues as novel influenza neuraminidase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 109: 199-205.
- [55] 叶超, 刘芳, 陈宝龙, 等. 高效液相色谱法测定广藿香中毛蕊花糖苷的含量 [J]. 中南药学, 2014, 12(12): 1248-1250.
- [56] 陈海明, 易宇阳, 彭绍忠, 等. 高效液相色谱法测定广藿香中广藿香酮的含量 [J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(6): 645-647.
- [57] 张睿增, 刘定平, 肖春荣, 等. 广藿香与紫苏药对及其单味药挥发性成分 GC-MS 分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(7): 858-862.
- [58] 唐飞, 刘美辰, 张世洋, 等. 广藿香、厚朴配伍前后挥

- 发油化学成分及抗菌活性对比研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(4): 478-483.
- [59] 刘煜洪. 广藿香醇胃液代谢物 β -广藿香烯抗胃溃疡及溃疡性结肠炎的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [60] Lu T C, Liao J C, Huang T H, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of the methanol extract from *Pogostemon cablin* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 1-9.
- [61] 何景进. 广藿香油和广藿香酮的抗炎抗过敏和免疫调节作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [62] Pesce M, Franceschelli S, Ferrone A, *et al.* Verbascoside down-regulates some pro-inflammatory signal transduction pathways by increasing the activity of tyrosine phosphatase SHP-1 in the U937 cell line [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(7): 1548-1556.
- [63] Motojima H, Villareal M O, Iijima R, *et al.* Acteoside inhibits type I allergy through the down-regulation of Ca/NFAT and JNK MAPK signaling pathways in basophilic cells [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(4): 790-798.
- [64] Lee J H, Lee J Y, Kang H S, *et al.* The effect of acteoside on histamine release and arachidonic acid release in RBL-2H3 mast cells [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2006, 29(6): 508-513.
- [65] 彭绍忠. 广藿香抗甲型流感病毒有效成分筛选及评价研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

[责任编辑 郑礼胜]