

## 民族药材飞蓬的质量标志物研究及资源品质评价

李 丽<sup>1,3,4</sup>, 张剑光<sup>1,2</sup>, 张英秀<sup>1,3,4</sup>, 苏学燕<sup>1,3,4</sup>, 张志锋<sup>1,3,4\*</sup>

1. 西南民族大学青藏高原研究院药学院, 四川 成都 610041

2. 钦州市卫生学校, 广西 钦州 535000

3. 青藏高原民族药用资源保护与利用国家民委重点实验室, 四川 成都 610225

4. 四川省羌彝药用资源保护与利用技术工程实验室, 四川 成都 610225

**摘要:** 目的 基于质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 核心理论, 从网络药理学 (有效性) 及化学成分 (特异性、可测性) 角度对民族药材飞蓬治疗心脑血管疾病的 Q-Marker 进行分析, 评价其资源品质、寻找灯盏花素的新资源。方法 采用 UPLC-Q-TOF-MS 分析飞蓬的主要化学成分; 通过网络药理学的有效性及化学成分特异性与可测性对飞蓬治疗心脑血管疾病 Q-Marker 进行筛选; 采用 UPLC-DAD 法同时测定不同产地飞蓬 Q-Marker 含量。结果 从飞蓬中鉴定得到灯盏乙素、灯盏花苷 I、异绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、芹菜素、木犀草素、槲皮素等 26 个活性成分; 初步确定绿原酸、灯盏花苷 I、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 为飞蓬治疗心脑血管疾病的 Q-Marker; 建立了基于 UPLC-DAD 测定飞蓬 Q-Marker 的方法, 10 批次不同产地的样品被测定, 绿原酸质量分数为 0.43~2.13 mg/g, 灯盏花苷 I 质量分数 0.18~1.92 mg/g, 灯盏乙素质量分数为 0.21~3.75 mg/g, 绿原酸 A 质量分数为 0.07~0.18 mg/g, 异绿原酸 B 质量分数为 0.56~1.76 mg/g。结论 该方法科学、可行, 为飞蓬的质量控制研究提供了科学依据, 同时为灯盏花素的新资源开发奠定基础。

**关键词:** 质量标志物; UPLC-Q-TOF-MS; 心脑血管疾病; 网络药理学; 飞蓬; 灯盏乙素; 灯盏花苷 I; 绿原酸; 异绿原酸 A; 异绿原酸 B; 芹菜素; 木犀草素; 槲皮素

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)15-4822-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.15.026

## Study on the quality markers and resource quality evaluation of folk medicines *Erigeron acer*

LI Li<sup>1,3,4</sup>, ZHANG Jian-guang<sup>1,2</sup>, ZHANG Ying-xiu<sup>1,3,4</sup>, SU Xue-yan<sup>1,3,4</sup>, ZHANG Zhi-feng<sup>1,3,4</sup>

1. Institute of Qinghai-Tibetan Plateau, School of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

2. Qinzhou Provincial Health School, Qinzhou 535000, China

3. Tibetan Plateau Ethnic Medicinal Resources Protection and Utilization Key Laboratory of National Ethnic Affairs Commission of the People's Republic of China, Southwest Minzu University, Chengdu 610225, China

4. Sichuan Qiang Yi Medical Resources Protection and Utilization Technology Engineering Laboratory, Southwest Minzu University, Chengdu 610225, China

**Abstract: Objective** Based on the core theories of quality marker (Q-Marker), network pharmacological (effectiveness) and chemical components (specificity and measurability) were developed to predict its Q-Marker, evaluate its quality and search for new resources of breviscapine. **Methods** The main chemical components in *Erigeron acer* were analyzed by UPLC-Q-TOF-MS; The Q-Marker of *E. acer* in the treatment of cerebrovascular diseases were discovered by network pharmacological effectiveness and chemical components specificity and measurability; Q-Marker of *E. acer* from different producing areas were simultaneously determined by UPLC-DAD. **Results** A total of 26 active compounds were identified, including scutellarin, erigeside I chlorogenic acid, isochlorogenic acid A, isochlorogenic acid B, apigenin, luteolin, quercetin and so on. The Q-Marker were chlorogenic acid,

收稿日期: 2021-11-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31870314); 四川省科技厅区域创新合作项目 (2020YFQ0007); 西南民族大学中央高校基本科研业务专项基金项目 (2021HQZZ01)

作者简介: 李 丽 (1995—), 在读硕士研究生, 主要从事中药资源品质评价相关研究。Tel: 15208218112 E-mail: 2064478916@qq.com

\*通信作者: 张志锋, 教授, 主要从事中药资源开发及品质评价相关研究。E-mail: zfzhang@swun.edu.cn

erigeside I, scutellarin, isochlorogenic acid A and isochlorogenic acid B. Ten batches of samples were investigated. Their contents were 0.43–2.13, 0.18–1.92, 0.21–3.75, 0.07–0.18 and 0.56–1.76 mg/g, respectively. **Conclusion** It was scientific and reasonable to predict Q-Markers of *E. acer*. The study provides science data for the quality control of *E. acer*. It also provides a foundation for the development of new resources of breviscapine.

**Key words:** Q-Marker; UPLC-Q-TOF-MS; Cerebrovascular diseases; network pharmacology; *Erigeron acer* Linn.; scutellarin; erigeside I; chlorogenic acid; isochlorogenic acid A; isochlorogenic acid B; apigenin; luteolin; quercetin

心脑血管疾病具有发病率高、死亡率高、致残率高、复发率高、疾病负担高等特点<sup>[1]</sup>。数据显示,心脑血管疾病死亡率居首位,高于肿瘤和其他疾病,占居民疾病死亡数的40%以上<sup>[2]</sup>,严重影响着中老年人健康<sup>[3]</sup>。中药及民族药在治疗心脑血管疾病方面具有疗效好、不良反应作用小等优点<sup>[4]</sup>。民族药材飞蓬 *Erigeron acer* Linn.为菊科飞蓬属多年生草本植物,主要分布于我国西南山区、东北等地。飞蓬与收载于《中国药典》2020年版且在临床上用于治疗心脑血管疾病的灯盏细辛为同属同亚组植物,在藏医药中常用作“美多罗米”的基原植物。据《长白山植物药志》记载,其可治疗发热性疾病、胃炎、腹泻、皮疹、疥疮等。《蒙植药志》记载飞蓬全草主治外感发热、泄泻、胃炎、皮疹、疥疮。本课题组近年来对飞蓬属多种植物进行了生药学方面的研究<sup>[5]</sup>。化学研究表明,飞蓬属植物大多含有与灯盏花类似的成分,包括黄酮、咖啡酸类、植物甾醇、挥发油等化学成分<sup>[6-10]</sup>,并且灯盏乙素的含量在有的品种中超过灯盏花。然而,有关飞蓬的化学成分分析及药理作用机制尚未见研究,是否可以作为灯盏花资源的补充或者替代,也需要进一步深入研究。近年来基于蛋白靶点、疾病、药物小分子为研究对象开展生物系统网络分析,构建“药物-基因-靶点-疾病”网络系统,系统地阐明成分、靶点蛋白、疾病之间的潜

在机制与联系,为中药作用靶点预测、活性成分预测提供新的思路。由于民族药材研究较少,化学成分复杂,不同基原及产地差异等因素,其质量控制和品质评价一直面临巨大挑战<sup>[11]</sup>。2016年刘昌孝院士<sup>[12]</sup>提出质量标志物(quality marker, Q-Marker)的新概念,对中药质量控制具有非常重要意义。本研究采用UPLC-Q-TOF-MS分离鉴定民族药材飞蓬的化学成分,基于Q-Marker核心理论,从网络药理学角度分析飞蓬治疗心脑血管疾病的有效性成分,从化学成分角度分析飞蓬治疗心脑血管疾病的特有性及可测性活性成分,并筛选出Q-Marker及评价其资源,为飞蓬临床应用及灯盏花素的新资源开发提供新思路。

### 1 仪器与材料

乙腈(MS级,德国Merck公司),甲酸(DIKMA,色谱级);绿原酸(批号1512028)、灯盏花苷I(批号1513048)、灯盏乙素(批号15100301)、异绿原酸A(批号15100702)、异绿原酸B(批号15101132)购自成都康邦生物科技有限公司,所有对照品质量分数均大于98%;水为超纯水。飞蓬原植物所有样品为实地采集于川西高原,经西南民族大学张志锋教授鉴定为菊科飞蓬属多年生草本植物飞蓬 *E. acer* Linn.,标本保存于西南民族大学,样品来源见表1。

表1 样品信息

Table 1 Information of samples

编号	采集地点	经度 (E)	纬度 (N)	海拔/m	采集时间
S1	四川理塘县姊妹湖	99°30'22.29"	30°17'16.69"	4204	2018-08-24
S2	四川甘孜县罗锅梁子	100°12'26.85"	31°36'59.04"	3932	2018-08-24
S3	四川雅江县纬地村	101°14'13.62"	30°02'29.55"	3199	2019-06-22
S4	四川道孚县加拉宗村	100°16'47.48"	31°50'26.00"	3495	2019-06-22
S5	四川道孚县加拉宗村	100°16'47.48"	31°50'26.00"	3495	2019-06-27
S6	四川道孚八美镇	101°25'09.06"	30°33'32.49"	3476	2019-06-27
S7	四川理塘县海子山	99°30'21.47"	30°17'17.80"	4327	2019-06-28
S8	四川雅江县剪子湾山	100°86'50.43"	29°99'97.79"	4512	2019-06-28
S9	四川道孚县各塔山	101°33'27.68"	30°32'35.52"	3803	2019-06-28
S10	四川甘孜县南多乡	99°95'36.35"	31°61'517.89"	3873	2019-06-28

## 2 方法与结果

### 2.1 基于 UPLC-QTOF-MS 技术的飞蓬成分分析

**2.1.1 样品制备** 精密称取飞蓬药材粉末 0.3 g (过 5 号筛), 置锥形瓶中, 加入 80% 甲醇 10 mL, 超声 (超声功率 200 W、超声频率 40 kHz) 1 h, 冷却至室温, 称重补足质量, 滤过, 取续滤液, 备用。稀释 50 倍后用 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 供 UPLC-Q-TOF-MS 分析。

**2.1.2 色谱条件** 色谱系统为 Waters Acquity UPLC/QTOF Micro MS; 色谱柱为 Acquity HSS T3 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ ; Waters, 美国); 柱温 40  $^{\circ}\text{C}$ ; 进样量 10  $\mu\text{L}$ ; 体积流量 0.4 mL/min; 二元梯度洗脱, 流动相为 0.1% 甲酸-乙腈; 梯度洗脱: 0~0.8 min, 10%~20% 乙腈; 0.8~4.0 min, 10%~28% 乙腈; 4.0~4.5 min, 28%~38% 乙腈; 4.5~5.5 min, 38%~60% 乙腈; 5.5~10 min, 60%~95% 乙腈; UPLC-DAD 检测波长 330 nm。

**2.1.3 质谱条件** 电喷雾离子源负离子模式 (ESI<sup>-</sup>), 毛细管电压 2700 V, 锥孔电压 40 V, 离子源温度 120  $^{\circ}\text{C}$ , 脱溶剂温度 350  $^{\circ}\text{C}$ , 脱溶剂 N<sub>2</sub> 体积流量为 800 L/h, 锥孔反吹 N<sub>2</sub> 体积流量为 20 L/h, 脱溶剂气为 N<sub>2</sub>, 碰撞气体为 Ar; 采用 LockSpray 通路对实验数据采集进行实时校正, LockSpray 对照品溶液为亮氨酸脑啡肽 (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), 校正切换频率为 10 次/s, 扫描时间为 0.20 s/次, 扫描范围为  $m/z$  为 100~1500。负离子模式下的 LockSpray 分别为  $m/z$  554.261 5。

通过 UPLC-Q-TOF-MS 分析, 得到飞蓬总离子流图, 见图 1。显示主要有 55 个色谱峰, 通过质谱提供的化合物相对分子、碎片离子信息, 并与已知文献进行对比, 总共鉴定出 26 个化合物, 主要包括灯盏乙素、灯盏花苷 I、绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、飞蓬酯乙、芹菜素、木犀草素、槲皮素、5-*O*-methyl embelin、microlepin 等。具体成分见表 2。

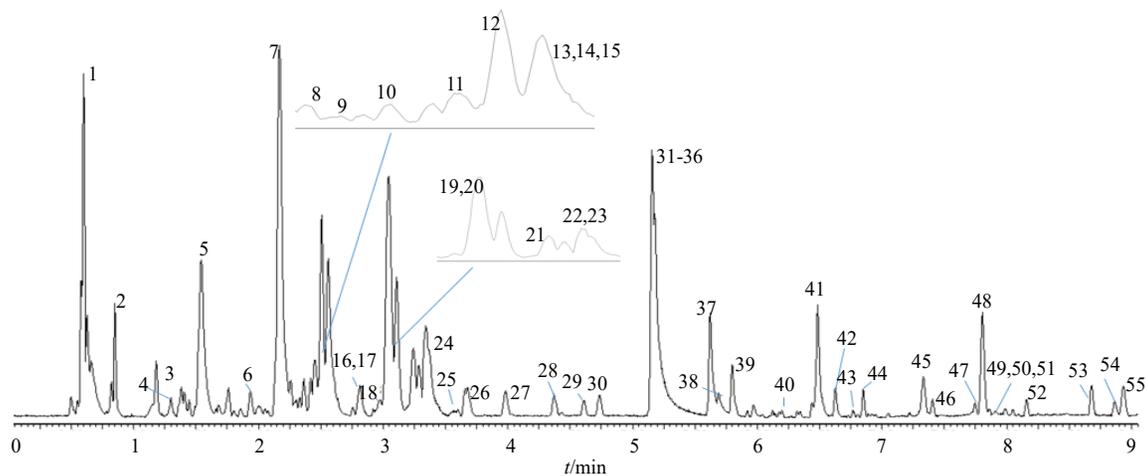


图 1 飞蓬化学成分分析液质总离子流图

Fig. 1 Chemical composition analysis of *E. acer* liquid total ion flow diagram

### 2.2 基于网络药理学的飞蓬治疗心脑血管疾病的 Q-Marker 成分有效性预测

**2.2.1 飞蓬作用靶点预测** 通过查询 Swiss Target Prediction<sup>[13]</sup>数据库, 将获得的 SDF 号上传, 点击 Predict targets 进行分析, 将得到的化合物靶点信息导入 Uniport<sup>[14]</sup>数据库中, 选择物种为“Homo Sapiens”, 进行校正分析, 共获得飞蓬主要化学成分相关的靶点 327 个。在 Genecards<sup>[15]</sup>、OMIN<sup>[16]</sup>、NCBI<sup>[17]</sup>数据库输入“cerebrovascular disease”关键字, 查找心脑血管有关的靶点, 分别从 3 个数据库获得心脑血管相关的靶点 1421、180、142 个。

通过将飞蓬相关靶点与心脑血管疾病靶点取交

集做 Venny 图 (图 2), 获得飞蓬治疗心脑血管疾病的潜在靶点 141 个, 主要包括表皮生长因子受体 (EGFR)、苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶-1 (MAPK1)、信号传导蛋白和转录激活物 3 (STAT3) 等。

**2.2.2 蛋白-蛋白互作 (PPI) 网络构建** 将获得的 141 个飞蓬治疗心脑血管疾病的潜在靶点导入 tring<sup>[18]</sup>数据库, 选择“Multiple protein”获取交互作用, 并限定物种为“Homo sapiens”进行筛选, 进行 PPI 网络构建, 得到蛋白相互作用关系, 导出相关数据并导入 Cytoscape 3.6.1 软件对其进行网络中节点的拓扑特征分析, 计算度 (degree) 中位数

表 2 飞蓬主要化学成分

Table 2 Main chemical constituents of *E. acer*

峰号	t/min	m/z	MS/MS	化学式	成分
1	0.60	192.066 1	165.042 1	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	未知
2	0.85	192.028 7	/	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	未知
3	1.18	316.081 6	/	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>9</sub>	未知
4	1.30	354.095 6	191.056 4, 179.035 3, 173.045 2, 135.045 5	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	isochlorogenic acid
5	1.54	354.096 1	191.056 5, 179.035 8, 173.045 5, 135.045 0	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	chlorogenic acid
6	1.94	494.070 3	317.030 4, 287.017 5, 166.999 3, 139.001 4	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>14</sub>	myricetin-3-O-glucuronide
7	2.18	436.100 8	323.076 5, 221.045 4, 179.034 7, 161.024 4, 135.044 8	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	erigeside I
8	2.26	476.187 6	431.190 2, 191.055 1, 179.034 4, 161.023 9	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>12</sub>	未知
9	2.30	610.152 5	300.027 0, 271.024 4, 255.029 4, 178.998 4, 151.003 5	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	rutin
10	2.37	46.188 1	300.023 5, 233.065 0, 191.055 0, 149.044 9, 131.034 7	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>12</sub>	未知
11	2.46	478.073 7	301.035 4, 283.022 9, 255.029 1, 178.998 8, 151.003 7	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>13</sub>	naringenin-7-O-glucuronide
12	2.51	478.073 4	301.041 3, 179.001 3, 151.005 9	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>13</sub>	quercetin-3-O-glucuronide
13	2.53	462.079 0	300.027 3, 285.040 3, 271.024 6, 255.0299 1, 243.030 0, 151.003 4, 135.044 6	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>12</sub>	scutellarin
14	2.57	464.093 9	300.027 5, 286.042 8, 271.024 7, 255.030 1, 243.029 5, 151.003 8, 135.044 9	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>12</sub>	isoquercitrin
15	2.66	462.077 9	446.085 9, 331.044 4, 316.020 0, 301.031 1, 285.039 6, 269.045 1, 255.028 1, 151.002 3	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>14</sub>	未知
16	2.82	594.156 9	285.039 0, 255.029 5, 227.034 7, 151.005 3	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	kaempferol-3-rutinoside
17	2.82	516.125 6	353.086 5, 191.055 9, 179.034 8, 173.045 4, 161.024 3, 155.034 7, 135.045 0	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	isochlorogenic acid A
18	2.93	624.166 6	417.155 7, 315.050 3, 300.026 0, 269.042 6	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	isorhamnetin-3-O-neohesperidoside
19	2.98	516.126 4	353.086 5, 191.056 2, 179.035 0, 173.045 5, 161.022 9, 135.045 2	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	1,5-dicaffeoylquinic acid
20	3.04	516.124 6	353.086 8, 191.054 7, 179.035 0, 173.045 5, 135.045 2	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	isochlorogenic acid B
21	3.24	544.122 7	381.082 2, 363.072 0, 319.082 0, 221.045 3, 203.034 3, 179.034 9, 161.024 4, 135.044 9	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> O <sub>13</sub>	erigoster B
22	3.34	446.084 8	269.045 1, 175.023 8, 113.024 0	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	apigenin-7-glucuronide
23	3.35	516.126 8	353.086 2, 191.055 9, 179.034 9, 173.045 4, 135.044 9	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	1,4-dicaffeoylquinic acid
24	3.46	492.090 3	447.129 4, 315.049 8, 300.026 6, 269.044 1, 175.024 4, 161.024 5	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>13</sub>	carmine
25	3.57	476.096 5	299.054 9, 284.031 7, 175.023 2, 151.003 5	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	scutellarin methyl ester
26	3.67	602.128 1	455.212 6	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> O <sub>15</sub>	未知
27	3.98	364.079 5	331.045 5, 299.019 8, 271.023 3	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>9</sub>	未知
28	4.37	672.192 0	611.164 7	C <sub>47</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	未知
29	4.61	672.191 2	301.035 4, 285.039 7	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> O <sub>18</sub>	未知
30	4.74	642.180 1	581.091 2	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>17</sub>	未知
31	5.11	586.130 3	423.092 0, 301.035 3, 285.040 1, 179.035 1, 161.024 4	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> O <sub>14</sub>	未知
32	5.16	286.047 2	241.050 1, 217.050 2, 199.039 6, 175.040 2, 151.003 7, 133.029 4	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	luteolin
33	5.18	302.043 0	273.040 4, 245.044 6, 178.998 4, 151.003 7, 121.029 1	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	quercetin
34	5.34	470.116 5	337.115 2, 285.041 0, 201.041 3, 163.040 8, 145.030 2	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>15</sub>	未知
35	5.46	1088.509 0	911.465 5, 677.347 2, 193.035 1, 175.024 8, 131.034 4	C <sub>45</sub> H <sub>84</sub> O <sub>29</sub>	未知
36	5.49	1074.529 0	849.459 7, 439.321 7, 409.133 8, 337.113 3, 295.102 5, 277.092 6, 235.082 4, 217.071 4, 205.070 6, 149.045 2, 131.034 7	C <sub>52</sub> H <sub>82</sub> O <sub>23</sub>	未知
37	5.63	270.053 1	225.055 3, 201.055 1, 181.065 4, 159.044 8, 151.003 4, 117.034 1	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	apigenin
38	5.71	300.063 8	284.031 9, 256.036 5, 227.034 6, 151.003 6	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	chrysoeriol
39	5.80	330.240 5	229.143 9, 211.133 7, 183.138 5, 171.102 4, 139.112 4	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	未知
40	6.19	308.197 9	235.134 4, 209.114 9, 185.118 0, 137.097 1, 125.096 5, 121.065 5	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	5-O-methyl embelin
41	6.48	294.182 2	236.103 7, 221.153 2, 205.122 0, 192.116 1, 177.090 4,	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	dendocarbin J
42	6.63	310.175 9	285.173 8, 265.143 0	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>	未知
43	6.79	488.349 3	469.333 5, 360.996 3, 235.015 9	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	未知
44	6.85	460.207 7	301.034 8	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>8</sub>	未知
45	7.33	294.218 4	275.200 9, 235.169 3, 223.168 8, 211.132 1, 195.139 1, 183.138 4, 171.101 3, 155.106 5, 121.101 6	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	未知
46	7.40	294.218 5	275.200 5, 235.169 3, 223.133 3, 195.139 1, 183.138 4(C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> )	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	未知
47	7.74	296.235 1	277.216 5, 195.138 7, 183.102 2, 171.102 6, 155.107 8	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	未知
48	7.80	296.234 9	277.216 5, 195.138 7, 183.102 2, 171.1026, 155.107 8	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	未知
49	7.93	452.314 0	273.015 4, 161.045 8	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>6</sub>	未知
50	7.96	498.319 8	255.232 6, 183.012 1	C <sub>27</sub> H <sub>46</sub> O <sub>8</sub>	microlepin
51	7.99	452.314 0	273.015 4, 161.045 8	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>6</sub>	未知
52	8.16	294.218 7	249.223 8, 197.117 7, 185.117 8, 149.098 3, 141.127 2, 125.097 1	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	未知
53	8.68	312.208 6	/	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	未知
54	8.91	468.308 2	325.182 7, 305.171 4, 255.231 5, 183.011 6	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub>	未知
55	8.94	468.307 6	325.180 4, 293.117 2	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub>	未知

为 18，以 degree ≥ 2 倍中位数进行筛选，共得到 22 个靶点，即为潜在核心靶点。根据 score 值和 degree 值设定 node 和 edge 的颜色和大小粗细，最后得到蛋白相互作用网络，见图 3。由图 3 可知，该网络图中包含有 22 个核心靶点、214 条边，Degree 值越大，节点越大，而 combined score 值越大，边越粗，其中 degree 值较大的核心蛋白靶点有 EGFR、MAPK1、AKT1、SRC、TNF 等。通过 PPI 网络，可以发现靶点之间是互作作用，表明飞蓬通过多靶点的协同作用治疗心脑血管疾病的特点。

**2.2.3 GO 生物功能富集** 采用 DAVID6.8<sup>[19]</sup> (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库对 22 个核心靶点进行 GO 基因本体分类富集分析，以  $P < 0.05$ 、 $FDR < 0.05$ ，作为蛋白质生物学功能具有显著性的反应，

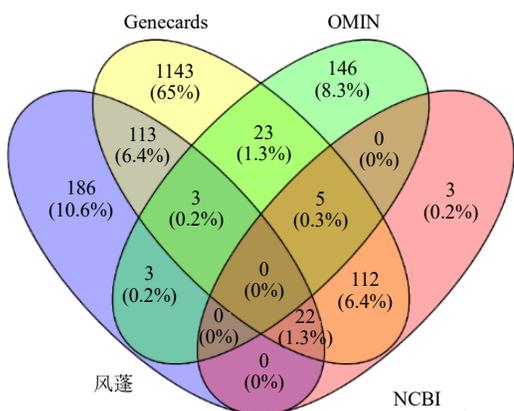


图 2 飞蓬靶点与心脑血管疾病相关靶点的交集基因韦恩图  
Fig. 2 Intersection gene of *E. acer* target and cerebrovascular diseases related target

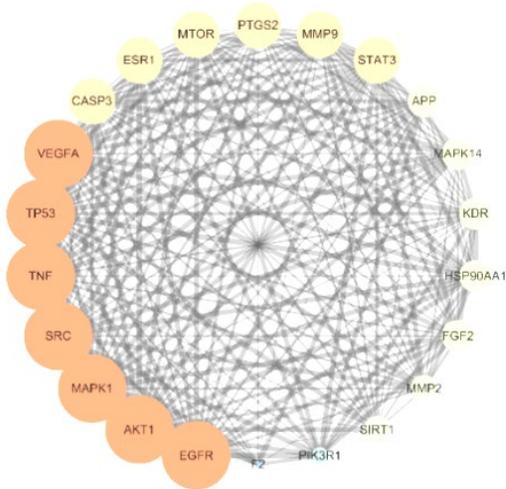


图 3 靶点间相互作用网络  
Fig. 3 Interaction network among targets

确定了 106 个 GO 条目。包括 81 条生物学过程 (biological process, BP)，主要涉及 MAP 激酶活性氮生物合成过程的正调控等；13 条细胞成分 (cell component, CC)，涉及细胞质膜、细胞质膜的组成成分、细胞质膜微囊、膜筏、细胞外空间等；12 条分子功能 (molecular function, MF)，与酶结合、血红素结合、铁离子结合、药物结合、氧化还原酶活性等相关，以 P 值取排名靠前的 20 个条目作图，见图 4。

**2.2.4 KEGG 代谢通路富集分析** 利用 DAVID 6.8 数据库对筛选出的 22 个核心靶点进行 KEGG 通路富集分析，共获有显著意义的通路 ( $P \leq 0.05$ ,  $FDR < 0.05$ ) 80 条。按 P 值从小到大排序后，取前 20 条 KEGG 代谢通路作气泡图，见图 5。分析富集结果可知，飞蓬扩张血管靶点主要涉及代谢通路 (前 20 条) 包括癌症通路: proteoglycans in cancer、pathways in cancer、bladder cancer、melanoma、prostate cancer、pancreatic cancer、glioma; 信号转导通路: sphingolipid signaling pathway、rap1 signaling pathway、VEGF signaling pathway、TNF signaling pathway、cAMP signaling pathway、cGMP-PKG signaling pathway、HIF-1 signaling pathway; 内分泌系统: prolactin signaling pathway、estrogen signaling pathway; 神经系统: serotonergic synapse; 信号分子和相互作用: neuroactive ligand-receptor interaction; 细胞过程: regulation of actin cytoskeleton、focal adhesion 等。说明飞蓬主要活性成分的作用靶点分布在不同的代谢通路，多成分、多靶点相互调节是其治疗心脑血管疾病的可能作用机制。

**2.2.5 飞蓬活性成分-靶点-通路网络构建及成分有效性预测** 采用 Cytoscape 3.6.1 软件中的 Merge 功能，构建飞蓬活性成分-靶点-通路网络图，见图 6。其中，节点代表活性成分、靶点和信号通路，边用来连接活性成分、靶点和信号通路。由图 6 可知该网络有 224 个节点 (26 种活性成分、118 个靶点、80 条通路) 和 1 206 条边，表明飞蓬 26 种化学成分通过不同靶点作用于不同信号通路调节机体机能以达到治疗心脑血管疾病的作用，符合中医治疗的“多成分、多靶点”的整体作用特点。进行拓扑特征分析，计算 degree 值。在网络中度值越大，与其相连的节点数越多，发现在信号通路中，pathways in cancer (degree = 33)、neuroactive ligand-receptor interaction (degree = 26)、Rap1 signaling pathway

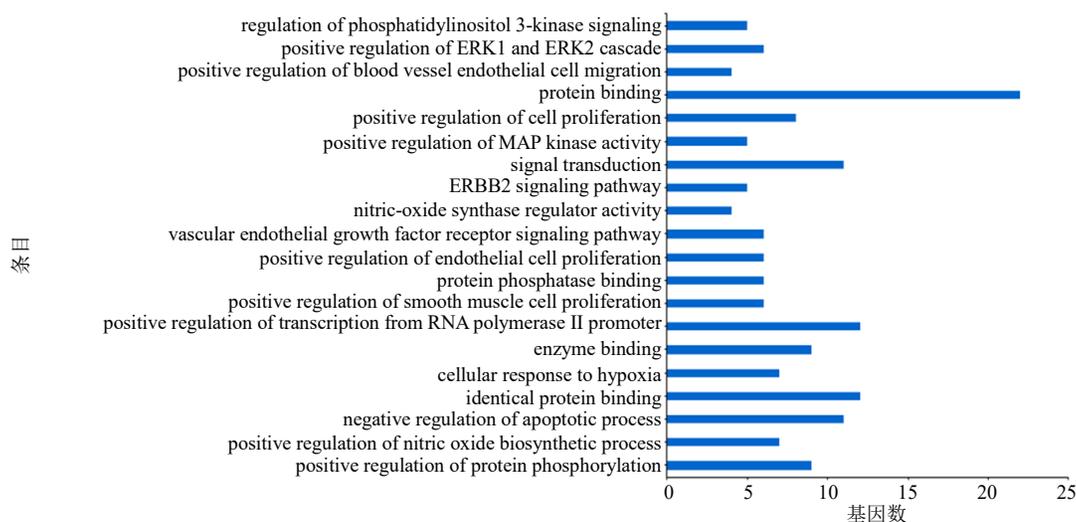


图4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

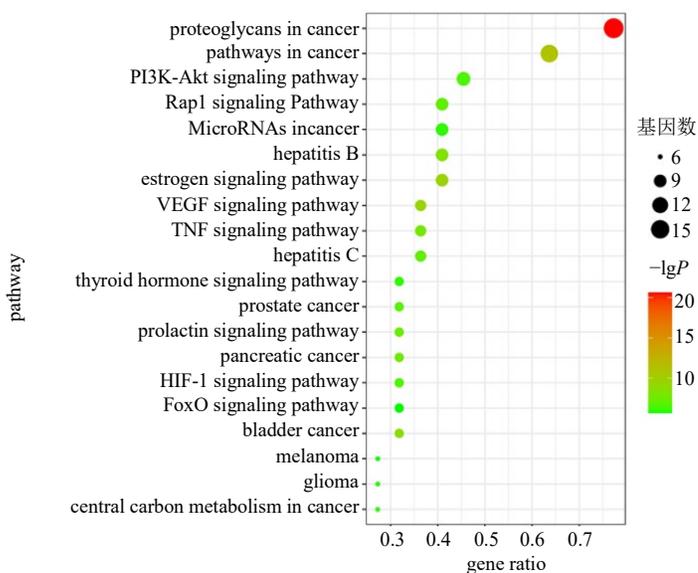


图5 KEGG 富集分析的 20 条通路

Fig. 5 Twenty channels of KEGG enrichment analysis

(degree=20) 等通路节点度值较大, 可能是飞蓬发挥治疗心脑血管疾病作用的重要通路。在蛋白靶点中 MAPK1 (degree=65)、AKT1 (degree=64)、PIK3R1 (degree=63)、EGFR (degree=36)、TNF (degree=36) 等靶点节点度值较大, 可能是飞蓬发挥其治疗心脑血管疾病作用的关键靶点。在网络中, 化合物只与靶点发生作用, 以不小于度值中位数进行参考 (度值中位数=7), 5-O-methyl embelin (degree=43)、芹菜素 (degree=35)、金圣草黄素

(degree=34)、木犀草素 (degree=33)、槲皮素 (degree=32)、异绿原酸 B (degree=10)、绿原酸 (degree=8)、灯盏乙素 (degree=7)、灯盏花苷 I (degree=7)、异绿原酸 A (degree=7) 共 10 个化合物为核心化合物, 主要涉及到黄酮及咖啡酸 2 大类化合物。从网络药理学角度研究, 提示飞蓬中的黄酮及咖啡酸化合物可能是其治疗心脑血管疾病的主要的有效成分, 为潜在的质量标志物, 进行下一步研究。

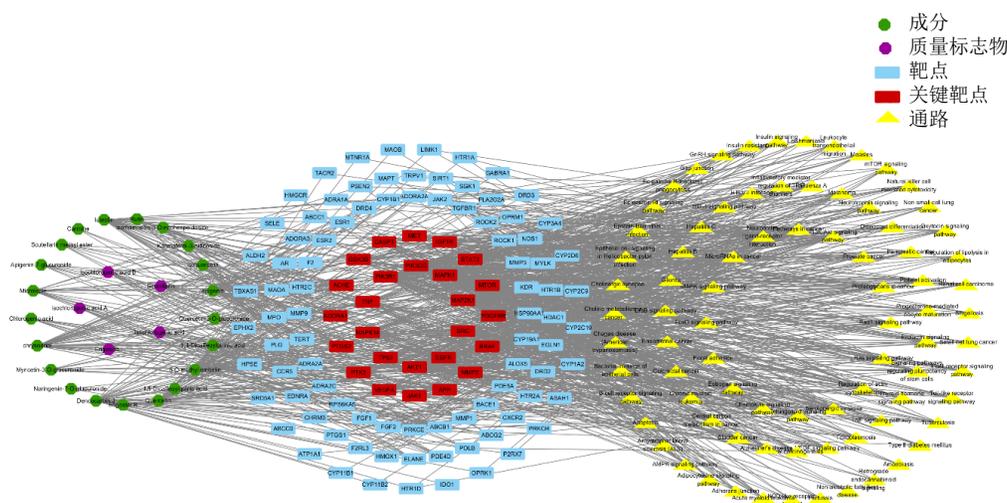


图 6 成分-靶点-通路图

Fig. 6 Compound-target-pathway network

### 2.3 基于成分特有性的 Q-Marker 预测分析

民族药材的化学成分复杂, 同种化学成分可能来源于不同药材, 不同药材也可能含有相同成分, 因此, 成分的“特有性”的重要价值在于可对不同药材进行有效鉴别、评价<sup>[20]</sup>。先前的研究表明, 飞蓬属植物大多含有黄酮、咖啡酸类、植物甾醇、挥发油等<sup>[6-10]</sup>。以灯盏乙素为主的黄酮类化学成分(中药制剂灯盏花素)已被制成各种剂型, 在临床上广泛用于心脑血管疾病的治疗<sup>[21-28]</sup>; 灯盏花苷 I 及其衍生物同样具有很强的增加脑血流量、改善大脑代谢的作用<sup>[29]</sup>。课题组对飞蓬属美多罗米的药理研究发现, 咖啡酸类化合物具有明显的抗心肌缺血作用<sup>[30-32]</sup>, Yue 等<sup>[33]</sup>通过体外实验发现, 灯盏细辛酚酸类化合物对 ADP 诱导大鼠的血小板聚集、肝组织匀浆脂质过氧化生成、离体大鼠脑片缺氧复氧后脂质过氧化等方面的生物活性与灯盏乙素相当。因此, 咖啡酸类是一类不可忽略的有效成分, 黄酮类和咖啡酸类成分均是飞蓬发挥治疗心脑血管作用的物质基础, 具有特征性。

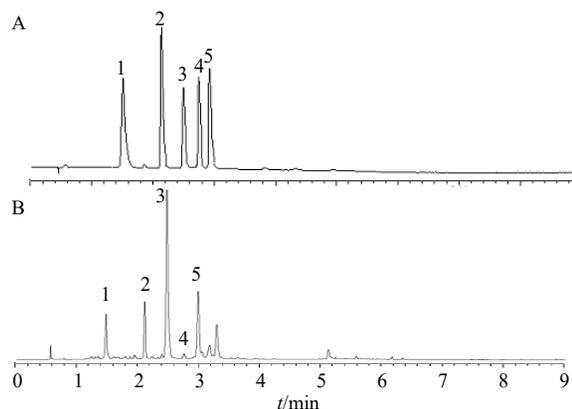
### 2.4 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析

从质量标志物应用的角度, 成分可测性是必备条件, 包含指标成分、指示性成分、类成分和全息成分<sup>[12]</sup>。《中国药典》2020 年版规定的飞蓬属短葶飞蓬含量测定以野黄芩苷(即灯盏乙素)为控制指标<sup>[34]</sup>。刘光丽等<sup>[35]</sup>采用 HPLC 法同时测定灯盏细辛注射液中绿原酸、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 等 10 中化学成分的含量。课题组对飞蓬属美多罗米进行质量评价, 发现绿原酸、异绿原酸 A、

异绿原酸 B 等咖啡酸类成分含量较高<sup>[36]</sup>。此外, 孙汉董院士等<sup>[37-38]</sup>对灯盏细辛化学成分进行了系统研究, 发现了灯盏细辛中含有大量酚酸类化合物。因此, 选择绿原酸、灯盏花苷 I、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 等 5 个化合物为飞蓬治疗心脑血管疾病的 Q-Marker, 可作为质量控制指标之一。

### 2.5 飞蓬 Q-Marker 含量测定

**2.5.1 色谱条件及供试品溶液的制备** 含量测定的色谱条件及供试品溶液的制备分别参照“2.1”项目下色谱条件及供试品溶液的制备进行操作, 各特征峰分离度良好, 色谱图见图 7。



1-绿原酸 2-灯盏花苷 I 3-灯盏乙素 4-异绿原酸 A 5-异绿原酸 B  
1-chlorogenic acid 2-erigeside I 3-scutellarin 4-isochlorogenic acid A 5-isochlorogenic acid B

图 7 混合对照品 (A) 和飞蓬样品 (B) 的 UPLC 色谱图  
Fig. 7 UPLC chromatogram of mixed references (A) and E. acer (B)

**2.5.2 对照品溶液的制备** 分别精密称取绿原酸 4.43 mg、灯盏花苷 I 5.26 mg、灯盏乙素 4.67 mg、异绿原酸 A 4.88 mg、异绿原酸 B 5.02 mg 置入 10 mL 量瓶中加入甲醇超声使溶解再定容至刻度线，摇匀备用，分别得到质量浓度分别为 0.443、0.526、0.476、0.488、0.502 mg/mL 对照品储备液。

**2.5.3 线性关系考察** 分别将绿原酸、灯盏花苷 I、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 混合对照品溶液稀释 0、2、20、50、100、200 倍，过 0.22 μm 微孔滤膜，按照色谱条件进样 2 μL，记录各对照品峰面积。以色谱峰面积为纵坐标 (Y)，对照品质量浓度为横坐标 (X) 进行线性回归，7 种成分的线性回归方程和线性范围结果如下：绿原酸线性回归方程： $Y=18\ 762 X-15\ 281$ ， $R^2=0.999\ 7$ ，线性范围为 1.26~25.38 μg/mL；灯盏花苷 I 线性回归方程： $Y=21\ 736 X+2464$ ， $R^2=0.999\ 8$ ，线性范围为 2.21~29.60 μg/mL；灯盏乙素线性回归方程  $Y=19\ 372 X-12\ 863$ ， $R^2=0.999\ 7$ ，线性范围 4.54~35.62 μg/mL；异绿原酸 A 线性回归方程  $Y=16\ 228 X-32\ 873$ ， $R^2=0.999\ 5$ ，线性范围为 2.19~33.86 μg/mL；异绿原酸 B 线性回归方程： $Y=26\ 724 X+2318$ ， $R^2=0.999\ 9$ ，线性范围为 3.27~31.32 μg/mL；结果表明线性关系良好。

**2.5.4 精密度试验** 取混合对照品溶液，按照色谱条件连续进样 6 次，测定绿原酸、灯盏花苷 I、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 的色谱峰各峰面积值，计算其 RSD。结果显示各 RSD 分别为 1.48%、1.01%、0.88%、1.24%、1.31%，表明仪器精密性良好。

**2.5.5 重复性试验** 取同一批次飞蓬药材粉末，按供试品溶液的配制进行前处理，制备 5 份供试品溶液，进样分析，按色谱条件进样，测定绿原酸、灯盏花苷 I、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 的色谱峰各峰面积值，计算其 RSD。结果显示各 RSD 分别为 0.92%、1.32%、1.46%、1.33%、1.35%，表明此方法重现性良好。

**2.5.6 稳定性试验** 取飞蓬药材粉末，按供试品溶液的配制进行前处理，制备供试品溶液，按色谱条件进样，分别在 0、2、4、8、12、24 h 进样，测定绿原酸、灯盏花苷 I、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 的色谱峰各峰面积值，计算其 RSD。结果显示各 RSD 分别 0.87%、0.92%、1.05%、1.51%、1.29%，表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

**2.5.7 加样回收率试验** 精密称取已知含量飞蓬药材粉末，称取 9 份，每份 0.2 g，分成 3 组，每组 3 份，各组分别加入对照品溶液适量（分别相当于药材中各个对照品含量的 80%、100%、120%），按供试品溶液的配制进行前处理制备供试品溶液，按照色谱条件进样，测定绿原酸、灯盏花苷 I、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 的色谱峰各峰面积值，计算各被测成分的平均加样回收率和 RSD。结果显示各平均回收率分别为 98.95%、99.31%、100.62%、99.63%、99.76%；RSD 分别为 0.99%、1.35%、1.24%、1.13%、1.63%。

**2.5.8 样品测定** 分别称取飞蓬药材粉末 0.4 g，按“2.1”项下供试品溶液的配制进行前处理制备供试品溶液，按照“2.1”项下色谱条件进样，根据回归方程计算样品中各成分的含量并计算总含量，见表 3。结果显示，10 批不同产地的样品，异绿原酸量为 0.43~2.13 mg/g，灯盏花苷 I 量为 0.18~1.92 mg/g，灯盏乙素含量为 0.21~3.75 mg/g，绿原酸 A 量为 0.07~0.18 mg/g，异绿原酸 B 量为 0.56~1.76 mg/g，总量在 4.08~8.79 mg/g。

表 3 飞蓬含量测定结果

Table 3 Determination of components in *E. acer*

编号	质量分数/(mg·g <sup>-1</sup> )					
	绿原酸	灯盏花苷 I	灯盏乙素	异绿原酸 A	异绿原酸 B	总含量
S1	2.13	0.18	0.21	0.14	1.59	4.08
S2	1.19	1.17	2.70	0.15	1.24	6.46
S3	0.76	1.10	3.13	0.12	1.11	6.22
S4	0.92	1.57	4.26	0.16	1.66	8.57
S5	0.43	1.04	1.93	0.07	0.56	4.03
S6	1.19	1.92	3.75	0.18	1.76	8.79
S7	1.82	0.88	0.98	0.10	1.32	5.10
S8	0.67	1.20	2.39	0.13	1.98	6.37
S9	1.03	1.66	3.23	0.15	1.65	7.72
S10	1.27	1.39	2.05	0.11	1.02	5.84

## 2.6 基于 Q-Marker 的飞蓬药材资源品质评价

**2.6.1 聚类分析** 为了直观评价飞蓬药材的整体质量，以 10 批次不同飞蓬的 5 个 Q-Marker 及总含量为数据源变量，利用 SPSS20.0 数据统计软件，采用组间联接法进行系统聚类分析，结果见图 8。根据树状图结果，当分类距离为 10 时，10 批次飞蓬药材可分为 3 大类：I 类为样品 S1、S5、S7，其总含量小于 5.5 mg/g，样品主要来源于道孚县及理塘县；II 类为样品 S2、S3、S8、S10，其总含量在 5.8~

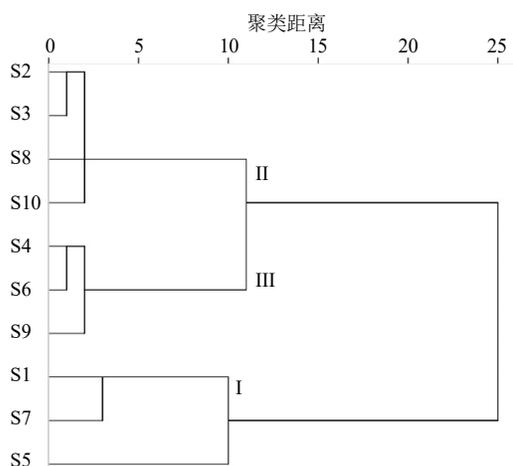


图 8 10 批次飞蓬聚类分析结果

Fig. 8 Dendrogram of 10 batches of *E. acer*

6.5 mg/g, 样品主要来源于雅江县及甘孜县; III类样品 S4、S6、S9, 其总含量大于 7.5 mg/g, 样品主要来源于道孚县。通过聚类分析结果, 道孚县飞蓬各 Q-Marker 及总含量均较高, 品质较优, 在引种栽培时应首先考虑道孚县地区的飞蓬野生驯化。

**2.5.2 主成分分析 (principle component analysis, PCA)** 以 5 个 Q-Marker 及总含量为变量, 采用 SIMCA-P14.1 统计软件对不同产地 10 批次样品进行 PCA, 结果显示前 2 个主成分, 累积贡献率为 89.700%, 表明这 2 个主成分的信息量大, 说明提取的 2 个主成分可以反映主要成分含量的大部分信息, 主成分得分图见图 9。主成分分析结果显示, 在  $t[1]$  轴 2 侧可以分为 2 类: I 类为样品 S1、S3、S5、S7、S10, 总含量小于 6.2 mg/g; II 类为样品 S2、S4、S6、S8、S9, 总含量在 6.37~8.79 mg/g。PCA 结果与聚类分析结果相互印证, 进一步说明聚类分析的分类结果可靠。

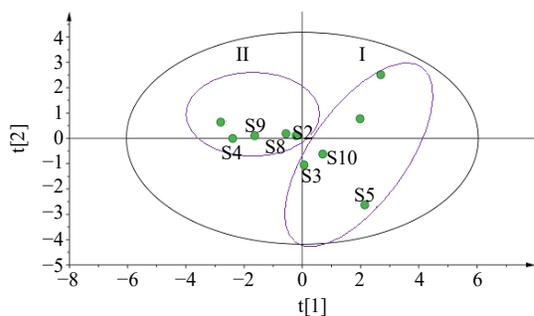


图 9 不同产地飞蓬的主成分得分图

Fig. 9 Principal component score chart of *E. acer* from different origins

综上所述, 以 5 个 Q-Marker 及总含量为变量指标, 10 个产地样品中以道孚县飞蓬的质量更优。此外, 大量研究表明, 灯盏花中含有丰富的酚酸类化合物<sup>[37-41]</sup>, 其生物活性与灯盏乙素相当<sup>[33, 42-43]</sup>, 在后续研究中, 可以增加样品收集的产地与批次, 以更加全面地评价该药材的质量以及为灯盏花素的开发利用寻找新资源。

### 3 讨论

本研究首次通过 UPLC-Q-TOF-MS/MS 对多民族药材飞蓬进行全指纹化学成分的分析, 55 个化学成分被检测, 基于 Q-TOF-MS 的准确分子量、碎片离子等, 其中 26 个黄酮和酚酸类化学成分被鉴定。通过 Swiss Target Prediction 数据库, 得到相关靶点 327 个, 其中具有治疗心脑血管疾病的潜在靶点 141 个。由于飞蓬的化学成分研究较少, 尤其是保留时间在 5 min 以后的化学成分, 根据其分子离子和碎片离子推断大多为甾体和长链脂肪烃类成分, 尚无法根据飞蓬属植物已有成分进行鉴定。因此, 本研究还有 29 个成分未进行鉴定, 通过分子离子峰和碎片离子初步判断为长链脂肪烃, 后期我们将继续进行化学成分的分离, 以准确鉴定其化学成分。

基于网络药理学药效成分有效性角度进行研究, 发现飞蓬 26 个黄酮类及咖啡酸类活性成分可能通过 MAPK1、AKT1、PIK3R1、EGFR、TNF 等靶点作用于癌症通路、神经活动配-体受体相互作用通路、Rap1 信号通路等关键信号通路发挥其治疗心脑血管疾病的药理作用, 为筛选潜在 Q-Marker 的有效性提供理论基础, 并进一步筛选出 5-O-methyl embelin、芹菜素、金圣草黄素、木犀草素、槲皮素、异绿原酸 B、绿原酸、灯盏乙素、灯盏花苷 I、异绿原酸 A 等 10 个黄酮类及咖啡酸类化合物为其治疗心脑血管疾病潜在的重要的 Q-Marker。

Q-Marker 的五原则的核心内容为“有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍”。“有效性”是质量标志物的核心要素, 是中药有效性的核心内容及中药治疗疾病的重要依据<sup>[20]</sup>。基于大数据的网络药理学角度分析飞蓬治疗心脑血管疾病, 能有效快速筛选出其 Q-Marker 的核心有效成分。成分的“特有性”体现其对不同药材的专属性, 通过文献研究分析, 能快速地确定其药效物质的类别及范围。Q-Marker 成分的可测性要求其具有一定的含量且较大、能满足定量测定的方法以及含量测定方法专属性的活性物质, 即含量较大、廉价易得、可检测且方法简单。

可测的指示性成分是指在药材中含量较大、能代表同类结构、功效类似的一类成分。筛选出的治疗心脑血管疾病的活性成分 5-O-methyl embelin、芹菜素、金圣草黄素、木犀草素、槲皮素、异绿原酸 B、绿原酸、灯盏乙素、灯盏花苷 I、异绿原酸 A 等 10 个黄酮类及咖啡酸类化合物，部分化合物（如 5-O-methyl embelin、金圣草黄素）在飞蓬中的含量少亦未见有相关含量测定的文献报道；虽然部分化合物（如芹菜素、木犀草素、槲皮素）在飞蓬中有报道，但很多药材均含有这些化合物，不是特有性成分，故不作为飞蓬的 Q-Marker。因此，基于 Q-Marker 的成分“有效、特有、可测”理论，初步确定绿原酸、灯盏花苷 I、灯盏乙素、异绿原酸 A、异绿原酸 B 为飞蓬治疗心脑血管疾病的 Q-Marker。以 5 个 Q-Marker 及总含量为评价指标对 10 个产地飞蓬进行资源品质评价，以四川省道孚县飞蓬的整体品质较优，为飞蓬引种驯化种植提供参考。

综上，民族药材由于化学成分及药理作用的研究较少，因此，探索其 Q-Marker 难度更大，本研究采用 UPLC-QTOF-MS 分析民族药材飞蓬主要化学成分的基础上，整合质量标志物五原则核心理论，筛选出治疗心脑血管疾病的 Q-Marker，并进行含量测定研究及药材资源品质评价，为进一步开展飞蓬在治疗心血管疾病作用机制研究、灯盏花素的新资源开发及质量控制提供依据，同时为民族药材 Q-Marker 筛选及应用提供新思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**参考文献**

[1] 尹岭, 李亚鹏, 陈景元. 我国心脑血管疾病综合防控研究进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(3): 289-292.

[2] 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告 2017》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(1): 3-6.

[3] 中国心血管病一级预防指南 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(1): 44.

[4] 孙汉董, 赵勤实. 防治心脑血管疾病药物: 灯盏细辛酚的研究与开发 [J]. 化学进展, 2009, 21(1): 77-83.

[5] 刘琬晖. 飞蓬的化学成分研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2007.

[6] Zhang Z F, Lu L Y, Liu Y. A new procedure for separation and purification of scutellarin from Erigeron multiradiatus [J]. *Chin Herb Med*, 2013, 5(2): 133-137.

[7] 王建刚, 张志锋, 李杰, 等. 藏药多舌飞蓬乙酸乙酯部位的化学成分 [J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(3): 255-257.

[8] Zhang Z F, Liu Y, Luo P, et al. Separation and purification of two flavone glucuronides from Erigeron multiradiatus (Lindl.) Benth with macroporous resins [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2009, 2009: 875629.

[9] 张印俊, 李良琼, 杨培全, 等. 多舌飞蓬黄酮成分的研究 [J]. 中草药, 1998, 29(12): 798-800.

[10] 李涛, 汪元娇. GC-MS 法分析短葶飞蓬挥发油中的化学成分 [J]. 华西药理学杂志, 2017, 32(3): 287-288.

[11] Drasar P, Moravcova J. Recent advances in analysis of Chinese medical plants and traditional medicines [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004, 812(1/2): 3-21.

[12] 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.

[13] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Web Server issue): W32-W38.

[14] UniProt Consortium T. UniProt: the universal protein knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(5): 2699.

[15] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: From gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33.

[16] Amberger J S, Bocchini C A, Schiettecatte F, et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D789-D798.

[17] NCBI Resource Coordinators. Database resources of the national center for biotechnology information [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue): D7-D17.

[18] von Mering C, Huynen M, Jaeggi D, et al. STRING: a database of predicted functional associations between proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(1): 258-261.

[19] Kanehisa M. The KEGG database [J]. *Novartis Found Symp*, 2002, 247: 91-101.

[20] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.

[21] 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.

[22] 刘杨, 张方博, 孙慧峰. 灯盏细辛治疗心脑血管疾病的药理与临床 [J]. 中医学报, 2020, 35(12): 2580-2583.

[23] 卫蓉, 谢立筠. 灯盏细辛治疗脑血管疾病药理研究及临床应用进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(5):

- 60-62.
- [24] 张凤斋, 李朝印, 崔继福, 等. 灯盏花素治疗脑梗塞 180 例临床疗效观察 [J]. 药学实践杂志, 1999, 17(1): 21-22.
- [25] 王雪松, 阮旭中, 刘买利. 灯盏花素对缺血再灌注鼠脑损伤的脑保护作用研究 [J]. 中成药, 2002, 24(12): 45-48.
- [26] 陈小夏, 何冰. 灯盏花素对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 广东药学院学报, 1997, 13(2): 23-26.
- [27] Duarte J, Jiménez R, O'Valle F, *et al.* Protective effects of the flavonoid quercetin in chronic nitric oxide deficient rats [J]. *J Hypertens*, 2002, 20(9): 1843-1854.
- [28] 田利华, 赵离钟, 顾佳, 等. 灯盏花素上市品种概况以及新剂型研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3719-3722.
- [29] 李西平, 陈秀敏, 杨晓梅. 灯盏花昔 I 及其衍生物结构与生物活性关系的 *ab initio* 计算 [J]. 昆明理工大学学报: 理工版, 2008, 33(3): 100-103.
- [30] Zhang Z, Liu Y, Ren X, *et al.* Caffeoylquinic acid derivatives extract of *Erigeron multiradiatus* alleviated acute myocardial ischemia reperfusion injury in rats through inhibiting NF-KappaB and JNK activations [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 7961940.
- [31] Luo P, Tan Z H, Zhang Z F, *et al.* Scutellarin isolated from *Erigeron multiradiatus* inhibits high glucose-mediated vascular inflammation [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2008, 128(9): 1293-1299.
- [32] Luo P, Zhang Z, Yi T, *et al.* Anti-inflammatory activity of the extracts and fractions from *Erigeron multiradiatus* through bioassay-guided procedures [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(2): 232-237.
- [33] 岳建民, 赵勤实, 林中文, 等. 灯盏细辛中酚类化合物的化学研究 [J]. 植物学报, 2000, 42(3): 311-315.
- [34] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 263.
- [35] 刘光丽, 徐文龙, 王张. HPLC 法同时测定灯盏细辛注射液中 10 种成分 [J]. 中成药, 2017, 39(12): 2521-2524.
- [36] 马小兵, 吕露阳, 王甜甜, 等. 多基原藏药材“美多罗米”中质量标志物的初步预测及分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 310-314.
- [37] Yue J M, Lin Z W, Sun H D. A New Caffeoyl Conjugate from *Erigeron breviscapus* [J]. *Chin Chem Lett*, 1997, 10(3): 225-228.
- [38] Yue J M, Lin Z W, Wang D Z, *et al.* A sesquiterpene and other constituents from *Erigeron breviscapus* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(3): 717-719.
- [39] 任琦, 谢媛媛, 祖双, 等. 灯盏细辛中多酚类成分定性、定量的分析 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(7): 1176-1184.
- [40] 周玲, 谢丽艳, 徐洁, 等. HPLC 同时测定灯盏细辛注射液中 6 种主要成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 78-81.
- [41] 董媛, 张赞华, 刘莹莹, 等. 灯盏细辛中 4 种酚酸类有效成分的 HPLC 法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(6): 447-449.
- [42] 柯细彤, 章瑜芳, 朱兆云, 等. 灯盏细辛中咖啡酰奎宁酸防治缺血性脑卒中的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 609-615.
- [43] 张卫东, HA.Thi Bang Tam, 陈万生, 等. 中药灯盏细辛中酚酸类化合物的结构与活性研究 [J]. 中国药学杂志, 2002, 37(8): 21-24.

[责任编辑 时圣明]