

基于化学成分、药理作用及网络药理学的防己质量标志物 (Q-Marker) 预测分析

莫柳英^{1,2,3}, 张帆^{1,2,3}, 郝二伟^{1,2,3}, 邓家刚^{1,2,3}, 陈锋^{1,2,3}, 李瑞林^{1,2,3}, 莫月密^{1,2,3}, 张玲秋^{1,2,3}, 侯小涛^{1,2,4*}, 杜正彩^{1,2,3*}

1. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200
2. 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 广西 南宁 530200
3. 广西中医药大学 广西中医药科学实验中心, 广西 南宁 530200
4. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530200

摘要: 防己 *Stephania tetrandra* 是一味使用历史悠久的中药, 最早出现于《神农本草经》中。其味苦, 性寒, 归膀胱、肺经, 具有祛风止痛、利水消肿之功效, 用于治疗风湿痹痛、水肿脚气、小便不利、湿疹疮毒等病症。对防己的化学成分和现代药理研究进行综述, 从防己特有化学成分、药理活性的药效物质基础和网络药理学 3 个方面对防己的质量标志物 (quality markers, Q-Marker) 进行预测分析, 为防己质量控制提供科学依据。

关键词: 防己; 质量标志物; 生物碱; 粉防己碱; 防己诺林碱; 小檗碱; 木兰碱

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)19-6283-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.19.033

Predictive analysis of quality markers (Q-Marker) of *Stephania tetrandra* based on Chemical components and pharmacological and network pharmacology

MO Liu-ying^{1,2,3}, ZHANG Fan^{1,2,3}, HAO Er-wei^{1,2,3}, DENG Jia-gang^{1,2,3}, CHEN Feng^{1,2,3}, LI Rui-lin^{1,2,3}, MO Yue-mi^{1,2,3}, ZHANG Ling-qi^{1,2,3}, HOU Xiao-tao^{1,2,4}, DU Zheng-cai^{1,2,3}

1. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China
2. Guangxi Collaborative Innovation Center of Study on Functional Ingredients of Agricultural Residues, Nanning 530200, China
3. Guangxi Scientific Experimental Center of Traditional Chinese Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
4. Faculty of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: *Stephania tetrandra* is a traditional Chinese medicine with a long history of use, first appearing in *Shennong Materia Medica Classic*. It is bitter in taste, cold in nature, and belongs to the bladder and lung meridian. It has the effect of dispelling wind and relieving pain, diuresis and detumescence, used for the treatment of rheumatism arthralgia, edema beriberi, adverse urination, eczema and other diseases. In this paper, the chemical components and pharmacological effects of *S. tetrandra* were summarized and reviewed. The quality markers of *S. tetrandra* were predicted and analyzed from three aspects: Unique chemical composition, material basis for pharmacological effects based on pharmacological research, and network pharmacology, which provides scientific basis for the research on the quality control of *S. tetrandra*.

Key words: *Stephania tetrandra* S. Moore; quality marker; alkaloids; tetrandrine; fangchinoline; berberine; magnoflorine

收稿日期: 2022-02-03

基金项目: 2019 年博士科研启动基金项目 (2019BS028); 广西中医药大学 2021 年研究生区级创新科研项目 (YCSW2021238); 广西中药药效研究重点实验室课题 (19-050-39); 农作物废弃物功能成分研究协同创新中心建设项目 (CICAR2017-Z1)

作者简介: 莫柳英, 研究生, 主要研究方向为中药药理和产品开发。E-mail: 1225319383@qq.com

*通信作者: 侯小涛, 博士生导师, 教授, 主要从事中药活性成分与质量控制研究。E-mail: xthou@126.com

杜正彩, 研究员, 主要从事基础理论与药效筛选研究药理及新产品开发研究。E-mail: 771528928@qq.com

防己为防己科千金藤属植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的根，别名有粉防己、粉寸己、汉防己、土防己（浙江）、石蟾蜍、蟾蜍薯、倒地拱、白木香、猪大肠^[1]，主要分布于安徽、浙江、江西、湖南、湖北、福建、台湾、广东、广西和海南等地^[2]。《中国药典》2020 年版收载中药防己为防己科植物粉防己的干燥根，味苦，性寒，归膀胱、肺经，具有祛风止痛、利水消肿之功效，用于治疗风湿痹痛、水肿脚气、小便不利、湿疹疮毒等病症^[3]。

防己含有生物碱类、挥发油类、黄酮类和有机酸类等多种活性化学成分，且这些化学成分具有不同的药理活性，《中国药典》2020 年版仅采用防己药材中含粉防己碱（ $C_{38}H_{42}N_2O_6$ ）和防己诺林碱（ $C_{37}H_{40}N_2O_6$ ）的总量作为质量控制标准，具有一定的局限性。中药质量标志物（quality marker, Q-Marker）是由刘昌孝院士^[4]首次提出，其核心内容是从中药安全性和有效性的标志性物质进行质量控制研究。本文对防己中的化学成分以及防己现代药理研究进行归纳整理，并从特征化学成分、药理作用物质基础和网络药理学分析几方面，系统的对防己的 Q-Marker 进行预测分析，旨在为防己质量控制研究提供依据。

1 化学成分

防己含有丰富的化学成分，迄今为止共鉴定出约 130 种，其化合物类型包括生物碱类、黄酮类、挥发油类、甾醇和有机酸类等。其中生物碱类含量丰富，药理活性显著，是目前研究较多的活性成分。

1.1 生物碱类

1.1.1 双苄基异喹啉类 防己中所含生物碱类型主要为双苄基异喹啉类生物碱，共 30 个化合物，见表 1，hue 结构式见图 1。双苄基异喹啉类生物碱由 2 个苄基异喹啉单位通过氧桥结合而成，结构类型多变，主要表现在芳香氧基数目、醚键的数目、氧桥的性质、苄基异喹啉单位上碳碳键的起始位点和氮原子上取代基的理化性质等方面。

1.1.2 阿朴菲类和菲类生物碱 防己中含有 15 个阿朴菲类生物碱，它们具有联苯型的四环特殊结果，分布于植物各个部位。此外还含有 3 个菲类生物碱，包括防己菲碱、argentinine 和粉防己碱 F，均分布于防己根中，具体见表 2，结构见图 2。

1.1.3 单苄基异喹啉类 单苄基异喹啉类生物碱又称苄基异喹啉类生物碱，本类生物碱的异喹啉母核

表 1 防己中主要的双苄基异喹啉类生物碱

Table 1 Main dibenzyl isoquinoline alkaloids from *S. tetrandra*

编号	化合物	植物部位	文献
1	粉防己碱 (terandrine)	根	5
2	防己诺林碱 (fangchinoline)	根	5
3	2'-N-chloromethylterandrine	根	6
4	氧化防己碱 (oxo-fangchirine)	根	5
5	fenfangjine D chloride	根	6
6	(+)-2-N-methylfangchinoline	根	7
7	terandrine 2'-N-β-oxide	根	8-9
8	terandrine 2'-N-α-oxide	根	8-9
9	terandrine 2-N-β-oxide	根	8-9
10	fangchinoline 2'-N-α-oxide	根	9
11	2'-N-norfangchinoline	根	9
12	cycleanorine	根	9
13	轮环藤碱 (cycleanine)	根	8-9
14	2-N-methylterandrine	根	7
15	homoaromaline	根	10
16	stephibaberine	根	10
17	千金藤素 (cepharanthine)	根	10-11
18	黄小檗碱 (obaberine)	根	10
19	异甲防己素 (isotetrandrine)	根	10
20	northalrugosdine	根	10
21	2-norcepharanthine	根	11
22	2-n-methyltetrandrinium chloride	根	8
23	2'-n-methyltetrandrinium chloride	根	8-9
24	2,2'-N,N-dimethyltetrandrinium dichloride	根	8
25	粉防己碱 A (fenfangjine A)	根	8,12
26	粉防己碱 B (fenfangjine B)	根	8
27	粉防己碱 C (fenfangjine C)	根	8
28	粉防己碱 D (fenfangjine D)	根	8
29	粉防己碱 H (fenfangjine H)	根	12
30	粉防己碱 I (fenfangjine I)	根	12

1 位通常连有苄基，防己中共分离得到 N-甲基乌药碱等 8 个单苄基异喹啉类生物碱，见表 3，结构见图 3。

1.1.4 其他类型生物碱 除了双苄基异喹啉类、阿朴菲类、菲类以及单苄基异喹啉类生物碱，防己中还含有千金藤宁碱 (stepharanine)、去氢离木明碱 (dehydrodiscretamine)、cyclanoline chloride 等 11 个其他类型的生物碱，见表 4，结构见图 4。

1.2 挥发油类

巩江等^[15]采用气质联用法对防己叶中挥发油成分进行研究，共鉴定出防己叶中 48 种挥发油类成分，主要成分为 2-甲氧基-4-乙基-苯酚 (19.58%)，其他成分包括环己酮 (13.07%)、3,7,11-三甲基-1,6,10-十二碳三烯-3-醇 (10.01%)、2,2-二羟基-苯并呋喃 (3.96%) 等，见表 5。

1.3 黄酮类

Si 等^[16]从防己地上部分分离得到双黄酮 A (stephaflavone A, 116) 和双黄酮 B (stephaflavone

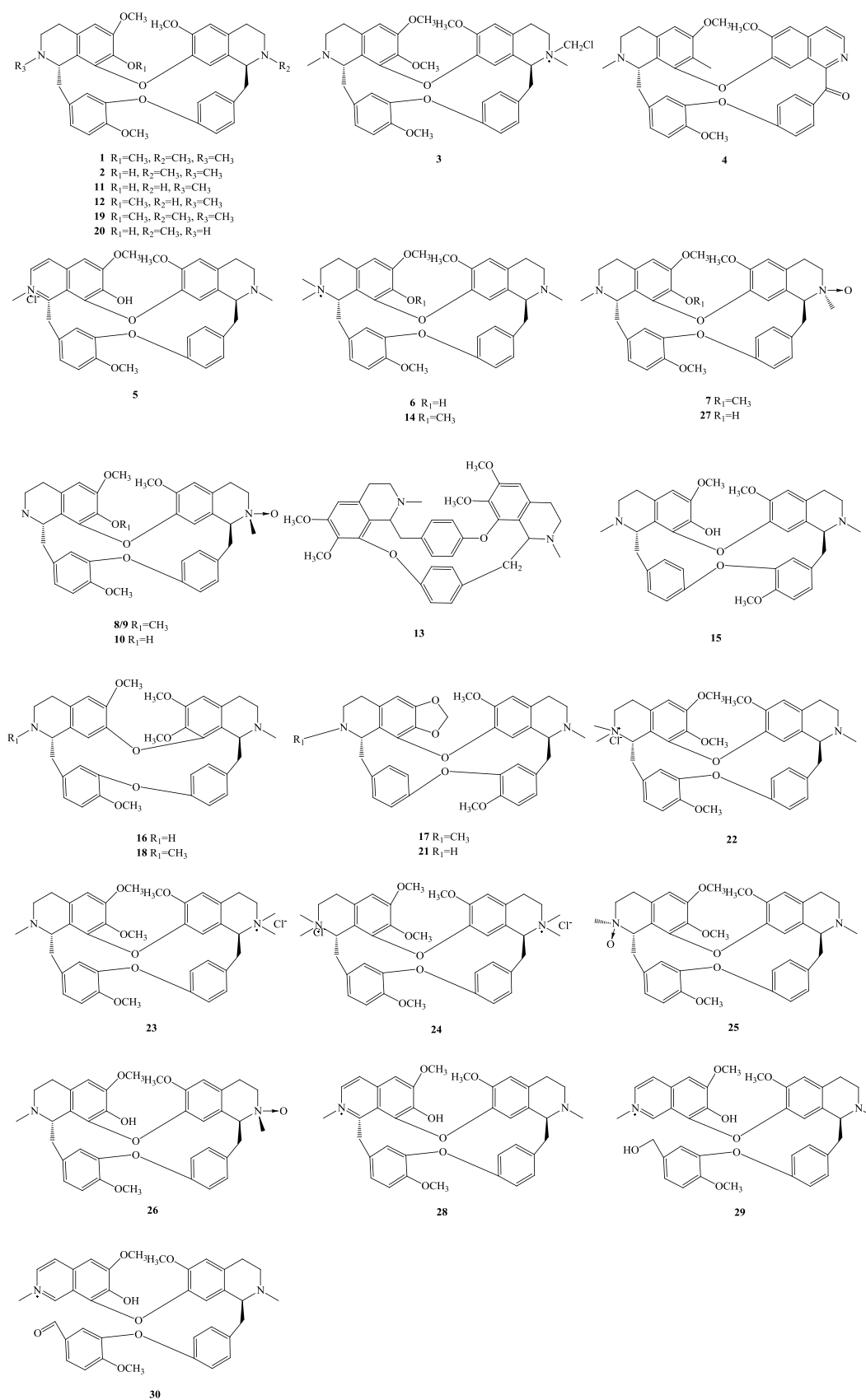


图 1 防己中主要的双苄基异喹啉类化合物结构

Fig. 1 Structures of main dibenzyl isoquinoline alkaloids from *S. tetrandra*

表 2 防己中主要的阿朴菲类和菲类生物碱

Table 2 Main aporphine and phenanthrene alkaloids in *S. tetrandra*

编号	化合物	植物部位	文献
31	荷包牡丹碱 (dicentrine)	根	6
32	tazopsine	根	6
33	防己醌碱 (stephadione)	地上部分	13
34	氧化南天竹啡碱 (oxonanenine)	地上部分	13
35	无根藤米里丁 (cassameridine)	根	13
36	南天竹啡碱 (nantenine)	地上部分	13
37	无根藤新碱 (cassythicine)	地上部分	13
38	紫堇醌碱 (corydione)	地上部分	13
39	异波尔定碱 (isoboldine)	根	10
40	紫堇块茎碱 (corytuberine)	根	10
41	木兰花碱 (magnoflorine)	根	10
42	脱氢克斑宁 (dehydrocrebanine)	根	10
43	去氢荷包牡丹碱 (dehydrodicentrine)	根	10
44	罗默碱 (roemerine)	根	10
45	粉防己碱 G (fenfangjine G)	根	9
46	防己菲碱 (stephanthrane)	根	5
47	argentinine	根	8
48	粉防己碱 F (fenfangjine F)	根	14

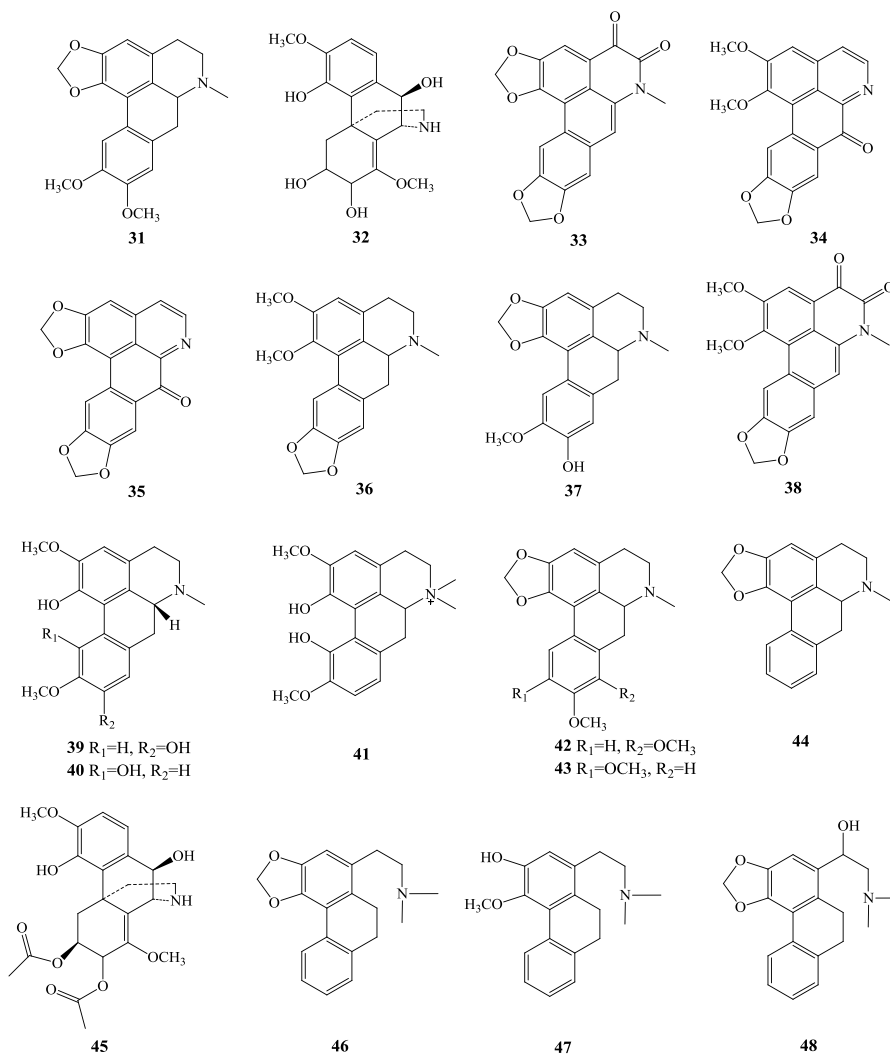


图 2 防己中主要的阿朴菲类和菲类生物碱结构

Fig. 2 Structures of main aporphine and phenanthrene alkaloids from *S. tetrandra*

表 3 防己中主要的单苄基异喹啉类生物碱

Table 3 Main monobenzyl isoquinoline alkaloids from *S. tetrandra*

编号	化合物	植物部位	文献
49	<i>N</i> -甲基乌药碱 (<i>N</i> -methylococlaurine)	根	10
50	juziphine	根	10
51	coclaurine	根	10
52	protosinomenine	根	10
53	reticuline	根	10
54	coclaurine-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	根	11
55	oblongine	根	11
56	oblongine chloride	根	8

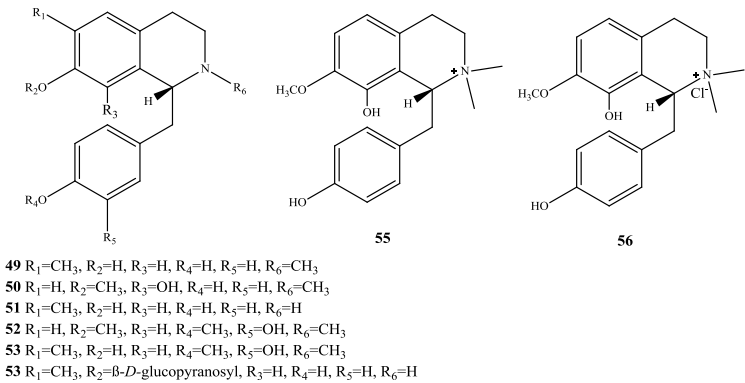


图 3 防己中主要的单苄基异喹啉类生物碱结构

Fig. 3 Structures of main monobenzyl isoquinoline alkaloids from *S. tetrandra*

表 4 防己中的其他类生物碱

Table 4 Other kinds of alkaloids from *S. tetrandra*

编号	化合物	植物部位	文献
57	千金藤宁碱 (stepharanine)	根	10
58	去氢离木明碱 (dehydrodiscretamine)	根	10
59	cyclanoline chloride	根	8
60	千金藤啞碱 (stepholidine)	根	10
61	离木明碱 (discretamine)	根	10
62	isoscoulerine	根	10
63	紫堇达明 (cor ydalmine)	根	10
64	四氢药根碱 (tetrahydrojatrorrhizine)	根	10
65	延胡索乙素 (tetrahydropalmatine)	根	10
66	延胡索碱 (capaurine)	根	10
67	汉防己丙素 (cyclanoline)	根	5

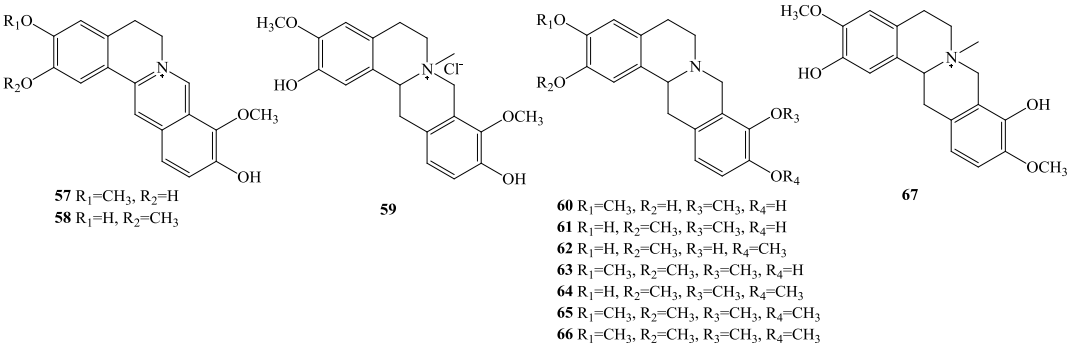


图 4 防己中的其他类生物碱结构

Fig. 4 Structures of other kinds of alkaloids from *S. tetrandra*

表 5 防己中主要的挥发油类成分

Table 5 Main volatile oils from *S. tetrandra*

编号	化合物	植物部位	文献
68	顺-3-己稀-1-醇 (<i>cis</i> -3-hexene-1-ol)	叶	15
69	环己酮 (cyclohexanone)	叶	15
70	苯甲醛 (benzaldehyde)	叶	15
71	3-庚烯-2,2,4,6-辛醇 (3-heptene-2,2,4,6-octanol)	叶	15
72	2-甲基庚酮 (2-methyl heptanone)	叶	15
73	3,3,7,7-四甲基-1,5 二环-[3.3.0]辛烷 (3,3,7,7-tetramethyl-1,5-cyclo-[3.3.0]octane)	叶	15
74	<i>n</i> -甲基丙烯酸正丁酯 (<i>n</i> -butyl methacrylate)	叶	15
75	2-异戊基-5-甲基-1-己烯 (2-isoamyl-5-methyl-1-hexene)	叶	15
76	<i>N,N</i> -二乙基丙烯酰胺 (<i>N,N</i> -diethyl acrylamide)	叶	15
77	2,3,6-三甲基辛烷 (2,3,6-trimethyl-octane)	叶	15
78	2,2-二甲基丁烷 (2,2-dimethyl butane)	叶	15
79	3,6-二甲基癸烷 (3,6-dimethyl decane)	叶	15
80	3-乙基-3-甲基庚酮 (3-ethyl-3-methyl-heptanone)	叶	15
81	辛醇 (octanol)	叶	15
82	壬醛 (nonanal)	叶	15
83	2,6,6-三甲基-2-环己烯-1,4-二酮 (2,6,6-trimethyl-2-cyclohexene 1,4-dione)	叶	15
84	甲基环己基二甲氧硅烷 (cyclohexyl methyl dimethoxy silane)	叶	15
85	水杨酸甲酯 (methyl salicylate)	叶	15
86	薄荷醇 (menthol)	叶	15
87	2,2-二羟基-苯并呋喃 (2,2-dihydroxy-benzofuran)	叶	15
88	2-甲基-1-辛醇 (2-methyl-1-octanol)	叶	15
89	壬酸 (nonanoic acid)	叶	15
90	麝子油烷 (farnesane)	叶	15
91	2-甲氧基-4-乙基-苯酚 (2-methoxy-4-ethyl-phenol)	叶	15
92	叔-戊基戊酸酯 (tert-amyl valerate)	叶	15
93	3-甲基癸烷 (3-methyl-decane)	叶	15
94	5-丁基壬烷 (5-butyl nonane)	叶	15
95	2,6,10-三甲基十二烷 (2,6,10-trimethyl dodecane)	叶	15
96	环己烷羧酸乙烯酯 (cyclohexane carboxylic acidvinyl ester)	叶	15
97	3,7,11-三甲基-1,6,10-十二碳三烯-3-醇 (3,7,11-trimethyl-1,6,10-twelve carbon-triene-3-ol)	叶	15
98	对-薄荷烷-1,2-二醇 (para-mint alkyl 1,2-diol)	叶	15
99	2,4-二丁基-5-戊羟基酚酯 (2,4-butyl-5- <i>E</i> -hydroxy mofetil)	叶	15
100	3-乙基-3-甲基庚烷 (3-ethyl-3-methyl heptane)	叶	15
101	3-乙基-3-二甲基庚烷 (3-ethyl-3-dimethyl heptane)	叶	15
102	9-亚甲基-呋喃 (9-methylene-furan)	叶	15
103	3,7-二甲基壬烷 (3,7 -dimethyl-nonane)	叶	15
104	2-四氢呋喃甲醇丙烯酸 (2-tetrahydrofuran methanol acrylate)	叶	15
105	癸酸 (decanoate)	叶	15
106	5-丁酰基壬烷 (5-butyryl nonane)	叶	15
107	邻苯二甲酸环丁基戊基 (bis-butyl pentyl phthalate esters)	叶	15
108	2,3,7-三甲基辛烷 (2,3,7-trimethyl-octane)	叶	15
109	十四醇 (tetradecyl alcohol)	叶	15
110	5-甲基-5-丙基壬烷 (5-methyl-5-propyl nonane)	叶	15
111	5-乙基-4-甲基-5-庚基-3-酮 (5-ethyl-4-methyl-5-heptyl-3-ketone)	叶	15
112	正十九烷 (nonadecane)	叶	15
113	正二十一烷 (heneicosane)	叶	15
114	二十烷 (eicosane)	叶	15
115	2-环己基-2-(2-甲基环己基)丙二腈[2-cyclohexyl-2-(2-methyl-cyclohexyl)malononitrile]	叶	15

B, 117)。其他黄酮类成分还包括异鼠李素-3-*O*-刺槐双糖苷(isorhamnetin-3-*O*-robinobioside, 118)、木犀草-7-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(luteolin-7-*O*- β -*D*-glucopyranoside, 119)、槲皮素-3-*O*- β -*D*-葡萄糖-7-*O*- β -*D*-龙胆双糖苷(quercetin-3-*O*- β -*D*-glucose-7-*O*- β -*D*-gentiobioside, 120)^[17]等。

1.4 甾体、有机酸和其他化合物

防己中分离出的甾醇类化合物包括 β -谷甾醇(β -sitosterol, 121)^[16]、 β -豆甾醇(β -stigmasterol, 122)^[18]和胡萝卜苷(daucosterol, 123)^[17]等; 有机酸类成分包括马兜铃酸(aristolochic acid, 124)^[19]、绿原酸(chlorogenic acid, 125)、咖啡酸(caffelc acid, 126)^[17]、棕榈酸(palmitic acid, 127)^[18]等; 还含有正三十五烷(*n*-pentatriacontane, 128)^[20]、环丙酮(cycleanorine, 129)^[18]以及葡聚糖、葡萄糖构成的多糖等其他成分^[21-22]。

2 药理作用

现代研究发现防己具有抗肿瘤、抗炎、抗细胞纤维化、保护心血管以及抗氧化、抗菌、抗病毒、提高免疫力等多种药理作用, 主要与其生物碱类、挥发油类、黄酮类和多糖类化学成分相关。

2.1 抗肿瘤

防己中含有多种抗肿瘤活性化合物, 其中粉防己碱和防己诺林碱是研究较多的单体化合物, 另外其他的生物碱例如异紫堇定碱(isocorydine)、克班宁、轮环藤碱、nantenine、小檗胺, 以及甾醇类化合物谷甾醇和豆甾醇, 也有报道对多种肿瘤具有良好的治疗效果。

防己中含有丰富的生物碱, 是其主要的抗肿瘤药效物质基础。例如粉防己碱对多种实体瘤和白血病都具有良好的抗肿瘤效果, 包括鼻咽癌^[23]、膀胱癌^[24]、三阴性乳腺癌^[25]、肺癌^[26]、肝癌^[26]、胃癌^[27]和白血病^[28]等, 可抑制肿瘤细胞增殖、抑制血管再生、增强肿瘤对放疗和化疗药物的敏感性, 以及逆转肿瘤多药耐药性^[29-30], 其作用机制可能与促进细胞自噬和凋亡相关; 防己诺林碱, 对结肠癌^[31-32]、三阴性乳腺癌^[33-34]、黑色素瘤^[35]等具有良好抑制效果; 异紫堇定碱具有增加胰腺癌^[36]和肝癌^[37-39]化疗药物敏感性的作用, 且抑制宫颈癌和胃腺癌的增殖^[40]; 克班宁可通过阻滞细胞周期和细胞凋亡, 显著抑制人白血病、人纤维肉瘤和宫颈癌细胞的增殖有作用^[41]; 轮环藤碱对卵巢癌具有良好的细胞毒性, 且可调控肿瘤细胞摄取和诱导其发生凋亡^[42]; Nantenine 对结肠癌具

有良好的抑制效果^[43]; 小檗胺被报道可抗肝癌^[44]、乳腺癌^[45]、胰腺癌^[46]、头颈部鳞状细胞癌^[47]、膀胱癌^[48]、三阴性乳腺癌^[49]等多种癌症, 其机制可能与调控 PI3K/Akt/MDM2/p53 和 PI3K/Akt/ mTOR 信号通路相关。另外, 防己中的甾醇类化合物 β -谷甾醇^[50]和豆甾醇^[51]也被报道对多种癌症细胞具有抑制增殖和化疗增敏的作用。

2.2 抗炎、抗痛风

防己具有抗炎镇痛作用, 对关节炎、痛风性关节炎^[52-53]等炎症具有较好作用, 其中生物碱和有机酸等为其研究较多的活性成分。

生物碱成分中, 粉防己碱可通过调控 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎症小体等炎症相关通路, 在体内外多种炎症模型中发挥良好的抗炎效果^[54-60]; 防己诺林碱, 对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的细胞^[61]和小鼠^[62]以及类风湿关节炎大鼠模型^[63]具有一定抗炎作用, 其作用机制可能与抗氧化和调控一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子相关; 其他生物碱荷包牡丹碱(dicentrine)^[64]、小檗胺^[65]、克班宁^[66]对 LPS 诱导的巨噬细胞炎症模型也具有抗炎效果。有机酸成分中, 绿原酸报道对类风湿性关节炎^[67]和肠道炎症^[68-70]具有良好抗炎作用, 其机制可能与抑制 NF- κ B 途径介导的 B 细胞活化因子表达相关。

2.3 抗细胞纤维化

纤维化可造成器官组织内部结缔组织增多而实质细胞减少, 破坏组织结构并导致器官功能衰退, 影响其正常功能发挥甚至对生命造成威胁。防己中的粉防己碱、防己诺林碱和小檗胺被报道具有抗纤维化的作用。

粉防己碱在临床中被用于治疗矽肺病与纤维化。梁晓飞等^[71]研究发现, 粉防己碱介导人胚肺成纤维细胞 MRC-5 中的转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1), 抑制成纤维细胞大量分泌 I 型胶原蛋白(Col-I), 纤维蛋白(fibrin, FN)等细胞外基质的过程, 起到抗肺纤维化的作用。此外, 粉防己碱还具有抗肝纤维化^[72-73]和心肌细胞纤维化^[74]的作用; 防己诺林碱和小檗胺也被报道具有抗纤维化作用。宋英莉等^[75]研究发现, 防己诺林碱可降低瘢痕组织成纤维细胞中细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)和 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell CLL/lymphoma 2, Bcl-2)基因的表达水平, 抑制细胞周期进程和细胞增殖, 诱

导其凋亡。Li 等^[76]研究发现,小檗胺通过 Akt/mTOR 途径抑制人 Tenon's 成纤维细胞 (HTF) 的生长和存活,发挥抗纤维化作用。

2.4 其他

现代研究表明,防己也有保护心血管、保肝、抗菌抗病毒、抗氧化、调节免疫等药理作用,其活性与生物碱和多糖相关。防己中的粉防己碱通过降压、抗心律失常和抗心肌缺血及再灌注损伤等保护心血管系统^[76-82],此外粉防己碱还具有抗菌^[83-84]和激活间充质干细胞以增强免疫调节^[85]的作用;小檗碱^[86-87]对心血管系统也具有保护作用;粉防己多糖^[88]可以显著改善小鼠肝组织细胞变性和坏死程度,起到保肝作用,此外防己多糖在体内均具有一定的抗氧化作用^[22, 89]。

3 Q-Marker 的预测分析

《中国药典》2020 年版中以粉防己碱和防己诺林碱的总量不少于 1.6% 做为防己的质量标准,但仅以这 2 个成分总量作为防己的质量控制标准仍不够完善,不能很好反映防己的中药安全性和有效性,不利于对防己进行质量控制。所以通过对防己 Q-Marker 的预测,可为其建立更科学的质量控制方法提供新的思路。

3.1 基于特有化学成分预测防己的 Q-Marker

防己使用历史悠久,因各地习用区别较大,造成防己类中药同名异物或者名称类似者多,存在品种混用、代用的问题,《中国药典》明确规定,所收载的中药防己为粉防己。防己与广防己和木防己由于药材性状和功效类似,市场上和实际应用过程中,混用和代用现象尤其严重,但是三者的药理作用并不完全相同,且所含有效化学成分和作用机制均差异较大,尤其是广防己因其含有马兜铃酸等能够造成肾脏损伤,已取消广防己药用标准,凡国家药品标准处方中的广防己应替换为粉防己。因此,非常有必要建立完善和可靠的质量标准体系,有效的鉴别防己、广防己和木防己,避免混用和代用。

防己为防己科千金藤属植物粉防己的干燥根,主要含有粉防己碱、防己诺林碱、氧防己碱、轮环藤碱等;广防己为马兜铃科植物广防己 *Aristolchia fangchi* Y. C. Wu et S. M. Hwang 的干燥根,主要含有马兜铃酸、马兜铃内酰胺、尿囊素、木兰花碱等;木防己为防己科植物木防己 *Cocculus orbiculatus* (L.) DC. 的干燥根,主要含有木防己碱、异防己碱、木防己胺、木兰碱、木防己新碱等^[90]。鉴于粉防己碱为粉防己中特征性成分,因此建议将

粉防己碱作为鉴别防己、广防己和木防己的 Q-Marker。

3.2 基于防己药理活性研究预测防己的 Q-Marker

防己属于祛风湿药,传统上用于祛风止痛以及利水消肿,在现代药理上用于抗肿瘤、抗炎、抗肝纤维化、保护心血管等。防己中的粉防己碱、防己诺林碱、小檗胺都具有抗肿瘤、抗纤维化、保护心血管等作用,对其抗肿瘤和抗炎方面的研究表明,虽然三者药效相似,但是其作用机制又有所不同。此外,防己中的异紫堇定碱、克班宁、轮环藤碱和 nantenine 和甾醇等也被报道具有一定的抗肿瘤作用;荷包牡丹碱、克班宁、绿原酸、防己多糖具有体内抗炎效果。鉴于防己广泛的药理作用,考虑其具有多种药效物质基础,防己中的生物碱是其发挥药理活性的主要物质基础,其中粉防己碱和防己诺林碱已有研究较多,但其他生物碱也被报道具有良好的抗肿瘤或者抗炎等活性,因此,从药理研究方面综合考虑,生物碱(粉防己碱、防己诺林碱、小檗胺、克班宁、轮环藤碱、异紫堇定碱和 nantenine 和 dicentrine 等)、甾醇、有机酸以及防己多糖可作为防己药理作用的 Q-Marker。

3.3 基于网络药理学预测分析防己的 Q-Marker

网络药理学是基于系统药理学,从多方面分析药物作用机制的方法,对于分析中药多化合物、多靶点的特点具有显著优势。利用网络药理学分析预测了防己中的主要活性化合物及其作用靶点。首先通过 TCMSP、BATMAN-TCM 数据库和文章报道,建立防己的化学成分数据集共 96 种化合物。依据 (oral bioavailability, OB) 和类药性 (drug-likeness, DL) 进行筛选,同时结合已发表文章中防己化学成分的分离和鉴定的数据,共筛选出 β -谷甾醇、小檗胺、粉防己碱、木兰碱、粉防己碱 D、防己诺林碱、轮环藤碱 7 个候选活性成分(图 5),并进一步预测了其可能的蛋白作用靶点(图 6)。根据网络药理学预测,建议以此 7 个化合物或其中的部分化合物为防己的 Q-Marker。

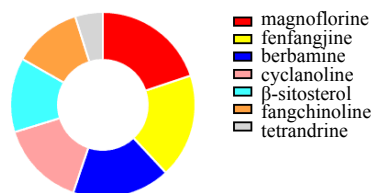


图 5 防己活性成分与作用靶点的分布

Fig. 5 Active components and targets distribution of *S. tetrandra*

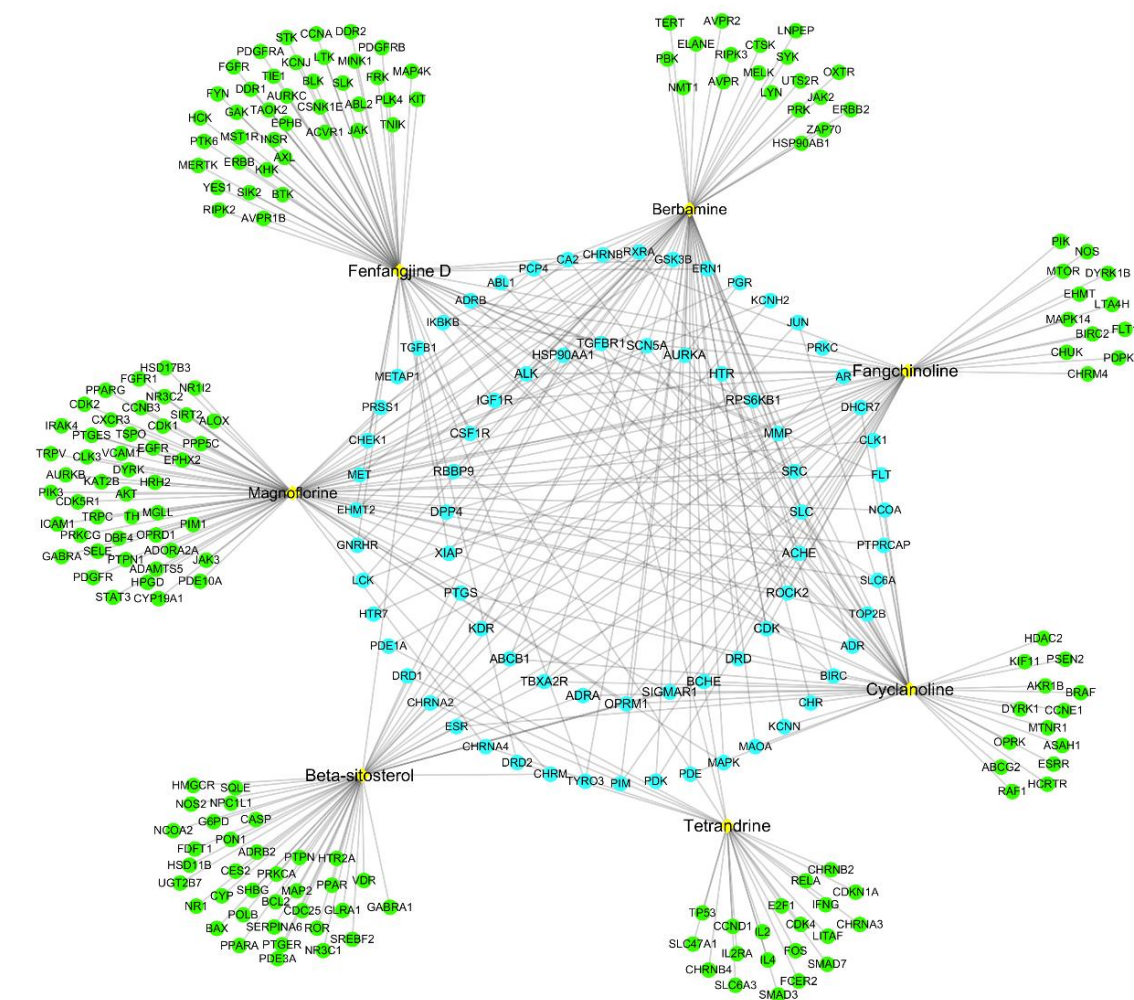


图 6 防己活性成分作用靶点

Fig. 6 Targets of active components of *S. tetrandra*

4 结语

防己作为药用植物距今已有近 2000 年的使用历史,其味苦,性寒,归膀胱、肺经,具有祛风止痛、利水消肿之功效,用于治疗风湿痹痛、水肿脚气、小便不利、湿疹疮毒等病症,现代研究表明,防己还具有抗肿瘤、抗炎,抗纤维化和保护心血管系统等多种药理活性。防己含有生物碱类、挥发油类、黄酮类、甾醇和有机酸类等多种活性化学成分,其中生物碱是其药理活性的主要物质基础,例如粉防己碱、防己诺林碱、轮环藤碱、克班宁、小檗胺等多种生物碱被报道具有抗肿瘤、抗炎、抗纤维化、保护心血管等作用,除此以外防己中的甾醇和多糖也被报道具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化等多种生理活性。因此,鉴于防己中含有丰富的活性化合物和具有广泛的药理活性,参照《中国药典》中以粉防己碱和防己诺林碱总量来做为防己的 O-Marker 具有

一定的局限性。

本文较为系统地介绍了防己的化学成分、药理作用, 并利用网络药理学对防己中可能的主要药效活性成分及其作用靶点进行了预测, 从防己中化学成分特有性、药理活性的物质基础以及网络药理学分析方面, 对其 **Q-Marker** 进行预测, 从而为更科学地对其进行质量评价, 制定科学、精准、可控的质量标准提供支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编彩色图谱 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1977: 675-677.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 第 18 卷 [M]. 北京: 科学出版社, 1999: 52.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 155-156.
- [4] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.

- [5] 胡廷默, 赵守训. 粉防己化学成分氧化防己碱和防己菲碱的化学结构 [J]. 药学报, 1986, 21(1): 29-34.
- [6] 李行诺, 闫海霞, 沙娜, 等. 粉防己生物碱化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(6): 430-433.
- [7] 邓京振, 沈春镒, 赵守训, 等. 粉防己中季铵双苄基异喹啉生物碱的 CD 谱 [J]. 中国药科大学学报, 1990, 21(6): 333-336.
- [8] Ogino T, Sato T, Sasaki H, *et al.* Four new bisbenzylisoquinoline alkaloids from the root of *Stephania tetrandra* (Fen-Fang ji) [J]. *HETEROCYCLES*, 1988, 27(5): 1149.
- [9] Tsutsumi T, Kobayashi S, Liu Y Y, *et al.* Anti-hyperglycemic effect of fangchinoline isolated from *Stephania Tetrandra Radix* in streptozotocin-diabetic mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(3): 313-317.
- [10] [10] Xiao J, Song N N, Lu T, *et al.* Rapid characterization of TCM Qianjinteng by UPLC-QTOF-MS and its application in the evaluation of three species of *Stephania* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 156: 284-296.
- [11] Sim H J, Yoon S H, Kim M S, *et al.* Identification of alkaloid constituents from Fangchi species using pH control liquid-liquid extraction and liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2015, 29(9): 837-854.
- [12] Ogino T, Katsuhara T, Sato T, *et al.* ChemInform abstract: New alkaloids from the root of *Stephania tetrandra* (Fen-Fang-ji) [J]. *ChemInform*, 2010, 29(25): 23.
- [13] Si D Y, Zhao S X, Deng J Z. A 4,5-dioxoaporphine from the aerial parts of *Stephania tetrandra* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(6): 828-829.
- [14] O Tatsunori, S Toshitsugu, S Hiroshi, *et al.* Four new bisbenzylisoquinoline alkaloids from the root of *Stephania tetrandra* (Fen-Fang-Ji) [J]. 生薬学雑誌, 1998, 1998: 1149-1154.
- [15] 巩江, 倪士峰, 骆蓉芳, 等. 汉防己叶挥发油成分 GC-MS 分析 [J]. 安徽农业科学, 2011, 39(12): 7076-7077.
- [16] Si D Y, Zhong D F, Sha Y, *et al.* Biflavonoids from the aerial part of *Stephania tetrandra* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(4): 563-566.
- [17] 张晓红. 粉防己与广防己的鉴别及临床应用研究 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(24): 111-113.
- [18] 田雪芹. 天然产物鸦胆子粉防己的化学成分研究 [D]. 上海: 东华大学, 2014: 81.
- [19] Semwal D K, Badoni R, Semwal R, *et al.* The genus *Stephania* (Menispermaceae): Chemical and pharmacological perspectives [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(2): 369-383.
- [20] 司端运, 赵守训. 粉防己地上部分的阿朴啡类生物碱成分 [J]. 济宁医学院学报, 1991, 14(2): 1-6.
- [21] 董群, 张志毅, 林颖, 等. 汉防己多糖的研究 [J]. 生物化学与生物物理学报, 1995(3): 261-265.
- [22] 甄攀, 梁惠花, 张万明, 等. 粉防己多糖的组成及其清除活性氧自由基的作用 [J]. 河北北方学院学报, 2005(5): 6-9.
- [23] Wang J, Yao Z Z, Lai X P, *et al.* Tetrandrine sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to irradiation by inducing autophagy and inhibiting MEK/ERK pathway [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(19): 7268-7278.
- [24] Li X D, Su B, Liu R M, *et al.* Tetrandrine induces apoptosis and triggers caspase cascade in human bladder cancer cells [J]. *J Surg Res*, 2011, 166(1): e45-e51.
- [25] Yuan B, Yao M J, Wang X, *et al.* Antitumor activity of arsenite in combination with tetrandrine against human breast cancer cell line MDA-MB-231 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 113.
- [26] Chen Z, Zhao L, Zhao F, *et al.* Tetrandrine suppresses lung cancer growth and induces apoptosis, potentially via the VEGF/HIF-1 α /ICAM-1 signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7433-7437.
- [27] Wei J, Liu B R, Wang L F, *et al.* Synergistic interaction between tetrandrine and chemotherapeutic agents and influence of tetrandrine on chemotherapeutic agent-associated genes in human gastric cancer cell lines [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007, 60(5): 703-711.
- [28] Hu S C, Yang J, Chen C, *et al.* Design, synthesis of novel tetrandrine-14-l-amino acid and tetrandrine-14-l-amino acid-urea derivatives as potential anti-cancer agents [J]. *Molecules*, 2020, 25(7): 1738.
- [29] Li Y C, Li D J, Wang P, *et al.* Tetrandrine partially reverses multidrug resistance of human laryngeal cancer cells [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520944706.
- [30] Jiang L, Hou R. Tetrandrine reverses paclitaxel resistance in human ovarian cancer via inducing apoptosis, cell cycle arrest through β -catenin pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 3631-3639.
- [31] Jiang F Q, Ren S, Chen Y D, *et al.* Fangchinoline exerts antitumour activity by suppressing the EGFR-PI3K/AKT signalling pathway in colon adenocarcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1): 139-150.
- [32] 望永鼎, 刘文华, 翟一飞, 等. 防己诺林碱对结肠癌细胞恶性生物学行为及 HIF-1 α /VEGF/Akt 通路的相关性研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 3042-3047.

- [33] 张艳辉. 防己诺林碱对三阴性乳腺癌抗肿瘤机制的研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [34] 张艳辉, 王炳高, 邢志博, 等. 基于 Hedgehog 通路探究防己诺林碱对三阴性乳腺癌抗肿瘤机制的实验研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(5): 401-404.
- [35] 郭冰玉, 张宇, 回蕾, 等. 防己诺林碱抑制黑色素瘤的增殖转移 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(10): 1219-1223.
- [36] Zhang Q B, Ye R F, Ye L Y, *et al.* Isocorydine decrease gemcitabine-resistance by inhibiting epithelial-mesenchymal transition via STAT3 in pancreatic cancer cells [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3702-3714.
- [37] Pan J X, Chen G, Li J J, *et al.* Isocorydine suppresses doxorubicin-induced epithelial-mesenchymal transition via inhibition of ERK signaling pathways in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1): 154-164.
- [38] Chen L J, Tian H, Li M, *et al.* Derivate isocorydine inhibits cell proliferation in hepatocellular carcinoma cell lines by inducing G₂/M cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(5): 5951-5961.
- [39] Li M, Zhang L X, Ge C, *et al.* An isocorydine derivative (d-ICD) inhibits drug resistance by downregulating IGF2BP₃ expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25149-25160.
- [40] Yan Q, Li R X, Xin A Y, *et al.* Research on anticancer activity of isocorydine and its derivatives [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 42(16): 3152-3158.
- [41] Wongsirisin P, Yodkeeree S, Pompimon W, *et al.* Induction of G₁ arrest and apoptosis in human cancer cells by crebanine, an alkaloid from *Stephania venosa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(10): 1283-1289.
- [42] Uche F I, McCullagh J, Claridge T W D, *et al.* Synthesis of (aminoalkyl)cycleanine analogues: Cytotoxicity, cellular uptake, and apoptosis induction in ovarian cancer cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(9): 1652-1656.
- [43] Ponnala S, Chaudhary S, González-Sarrias A, *et al.* Cytotoxicity of aporphines in human colon cancer cell lines HCT-116 and Caco-2: An SAR study [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(15): 4462-4464.
- [44] Zhao W J, Bai B L, Hong Z, *et al.* Berbamine (BBM), a natural STAT3 inhibitor, synergistically enhances the antigrowth and proapoptotic effects of sorafenib on hepatocellular carcinoma cells [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(38): 24838-24847.
- [45] Zhang H, Zhu T, Fu R Q, *et al.* Combination of detoxified pneumolysin derivative ΔA146Ply and berbamine as a treatment approach for breast cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 247-261.
- [46] Hu B, Cai H, Yang S, *et al.* Berbamine enhances the efficacy of gefitinib by suppressing STAT3 signaling in pancreatic cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 11437-11451.
- [47] Zhu H M, Ruan S, Jia F, *et al.* *In vitro* and *in vivo* superior radiosensitizing effect of berbamine for head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8117-8125.
- [48] Han C L, Wang Z L, Chen S X, *et al.* Berbamine suppresses the progression of bladder cancer by modulating the ROS/NF-κB axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8851763.
- [49] Liu L L, Yan J D, Cao Y, *et al.* Proliferation, migration and invasion of triple negative breast cancer cells are suppressed by berbamine via the PI3K/Akt/MDM2/p53 and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1): 70.
- [50] Wang Z, Zhan Y, Xu J, *et al.* B-sitosterol reverses multidrug resistance via BCRP suppression by inhibiting the p53-MDM2 interaction in colorectal cancer [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(12): 3850-3858.
- [51] Bae H, Song G, Lim W. Stigmasterol causes ovarian cancer cell apoptosis by inducing endoplasmic Reticulum and mitochondrial dysfunction [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 488.
- [52] 王蒙, 李静, 魏晴, 等. 防己水煎液总生物碱的镇痛抗炎作用及其机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2): 335-338.
- [53] 李静. 防己水煎液对实验性关节炎的药理作用研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [54] Feng D C, Mei Y H, Wang Y, *et al.* Tetrandrine protects mice from concanavalin A-induced hepatitis through inhibiting NF-κB activation [J]. *Immunol Lett*, 2008, 121(2): 127-133.
- [55] Wu X L, Li J X, Li Z D, *et al.* Protective effect of tetrandrine on sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 129103.
- [56] Xu J, Liu D B, Yin Q, *et al.* Tetrandrine suppresses β-glucan-induced macrophage activation via inhibiting NF-κB, ERK and STAT3 signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5177-5184.
- [57] Wu C J, Wang Y H, Lin C J, *et al.* Tetrandrine down-regulates ERK/NF-κB signaling and inhibits activation of mesangial cells [J]. *Toxicol in Vitro*, 2011, 25(8): 1834-1840.
- [58] 吴飞飞, 郭明. 汉防己甲素对缺氧缺糖损伤 BV2 细胞

- 炎症反应的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1350-1352.
- [59] Yuan X S, Tong B, Dou Y N, *et al.* Tetrandrine ameliorates collagen-induced arthritis in mice by restoring the balance between Th17 and Treg cells via the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 101: 87-99.
- [60] Choi H S, Kim H S, Min K R, *et al.* Anti-inflammatory effects of fangchinoline and tetrandrine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 69(2): 173-179.
- [61] Hu Y Y, He K W, Guo R L. Six alkaloids inhibit secretion of IL-1 α , TXB(2), ET-1 and E-selectin in LPS-induced endothelial cells [J]. *Immunol Invest*, 2012, 41(3): 261-274.
- [62] Hu Y Y, Mao A H, Yu Z Y, *et al.* Anti-endotoxin and anti-inflammatory effects of Chinese herbal medicinal alkaloid ingredients *in vivo* [J]. *Microb Pathog*, 2016, 99: 51-55.
- [63] Shan L, Tong L, Hang L, *et al.* Fangchinoline supplementation attenuates inflammatory markers in experimental rheumatoid arthritis-induced rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 142-150.
- [64] Yodkeeree S, Ooppachai C, Pompimon W, *et al.* O-methylbulbocapnine and dicentrine suppress LPS-induced inflammatory response by blocking NF- κ B and AP-1 activation through inhibiting MAPKs and Akt signaling in RAW_{264.7} macrophages [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(8): 1219-1227.
- [65] Jia X J, Li X, Wang F, *et al.* Berbamine exerts anti-inflammatory effects via inhibition of NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2307-2318.
- [66] Intayoung P, Limtrakul P, Yodkeeree S. Antiinflammatory activities of crebanine by inhibition of NF- κ B and AP-1 activation through suppressing MAPKs and Akt signaling in LPS-induced RAW_{264.7} macrophages [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(1): 54-61.
- [67] Fu X H, Lyu X L, Liu H, *et al.* Chlorogenic acid inhibits BAFF expression in collagen-induced arthritis and human synovocyte MH7A cells by modulating the activation of the NF- κ B signaling pathway [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 8042097.
- [68] Shin H S, Satsu H, Bae M J, *et al.* Catechol groups enable reactive oxygen species scavenging-mediated suppression of PKD-NF κ B-IL-8 signaling pathway by chlorogenic and caffeic acids in human intestinal cells [J]. *Nutrients*, 2017, 9(2): 165.
- [69] Liang N J, Kitts D D. Chlorogenic acid (CGA) isomers alleviate interleukin 8 (IL-8) production in caco-2 cells by decreasing phosphorylation of p38 and increasing cell integrity [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3873.
- [70] Gao W Y, Wang C H, Yu L, *et al.* Chlorogenic acid attenuates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6769789.
- [71] 梁晓飞, 王铭, 肖永红. 粉防己碱对小鼠肺成纤维细胞的凋亡及 Caspase-3 蛋白的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(6): 531-533.
- [72] 张欣. 汉防己碱对牛血清白蛋白致大鼠肝纤维化的治疗作用 [J]. 中国肝脏病杂志: 电子版, 2016, 8(2): 29-33.
- [73] Teng G, Svystonyuk D, Mewhort H E, *et al.* Tetrandrine reverses human cardiac myofibroblast activation and myocardial fibrosis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(12): H1564-H1574.
- [74] 李乾, 常亮, 苏冬梅, 等. 粉防己碱对心肌成纤维细胞增殖、活化的影响 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2018, 50(2): 331-334.
- [75] 宋英莉, 王洪一, 马书丹, 等. 防己诺林碱对增生性瘢痕的抑制作用 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(5): 297-300.
- [76] Li G, Li W R, Jin Y G, *et al.* Tetrandrine attenuated doxorubicin-induced acute cardiac injury in mice [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2616024.
- [77] Huang P, Xu Y S, Wei R X, *et al.* Efficacy of tetrandrine on lowering intraocular pressure in animal model with ocular hypertension [J]. *J Glaucoma*, 2011, 20(3): 183-188.
- [78] Yu X C, Wu S, Wang G Y, *et al.* Cardiac effects of the extract and active components of *Radix Stephaniae Tetrandrae*: II. Myocardial infarct, arrhythmias, coronary arterial flow and heart rate in the isolated perfused rat heart [J]. *Life Sci*, 2001, 68(25): 2863-2872.
- [79] Zhang T J, Guo R X, Li X, *et al.* Tetrandrine cardioprotection in ischemia-reperfusion (I/R) injury via JAK3/STAT3/hexokinase II [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 813: 153-160.
- [80] 张萌, 曹新伟, 陈士林, 等. 粉防己碱的抗氧化能力与心肌保护作用的相关性研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(3): 21-26.
- [81] Xu M, Sheng L H, Zhu X H, *et al.* Protective effect of tetrandrine on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Tumori*, 2010, 96(3): 460-464.
- [82] Pinelli A, Trivulzio S, Brenna S, *et al.* Pretreatment with tetrandrine has protective effects against isoproterenol-induced myocardial infarction in rabbits [J].

- In Vivo*, 2010, 24(3): 265-270.
- [83] Lee Y S, Han S H, Lee S H, *et al.* The mechanism of antibacterial activity of tetrandrine against *Staphylococcus aureus* [J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2012, 9(8): 686-691.
- [84] Li P L, Zou J, Dong Y H, *et al.* Tetrandrine, a potent antifungal agent, inhibits mycelial growth and virulence of *Botrytis cinerea* [J]. *Phytopathology*, 2021, 111(7): 1152-1157.
- [85] Yang Z J, Concannon J, Ng K S, *et al.* Tetrandrine identified in a small molecule screen to activate mesenchymal stem cells for enhanced immunomodulation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30263.
- [86] Saranya S, Baskaran R, Poornima P, *et al.* Berbamine ameliorates isoproterenol-induced myocardial infarction by inhibiting mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3101-3113.
- [87] Zheng Y J, Gu S S, Li X X, *et al.* Berbamine postconditioning protects the heart from ischemia/reperfusion injury through modulation of autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2577.
- [88] 徐博, 沈楠, 安英, 等. 汉防己多糖对急性酒精性肝损伤小鼠氧化应激及肝细胞凋亡的影响 [J]. *中国药房*, 2017, 28(7): 885-888.
- [89] 王蒙, 魏晴, 李静, 等. 粉防己多糖与汉中防己多糖间结构特征及抗氧化活性的比较研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 1674-1678.
- [90] 余琳. 防己类药材鉴别要点 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 8(14): 82-83.

[责任编辑 时圣明]