

鬼箭羽化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物预测

杜雨璇^{1,2}, 谢治深¹, 徐江雁^{1*}, 王 潘^{1*}¹河南中医药大学 中医药科学院; ²河南中医药大学 药学院, 郑州 450046

摘要:鬼箭羽始载于《神农本草经》,列为中品,具有通经、破血、杀虫和散瘀止痛等功效。现代药理学研究表明其具有降血糖、抗肿瘤、抗炎镇痛、抗菌、抗氧化、抗病毒等药理作用,其活性成分以黄酮类和萜类成分为主。本文通过对鬼箭羽的化学成分、药理作用、毒理等方面进行综述,并基于此,从植物亲缘关系、化学成分有效性、化学成分可测性等方面对鬼箭羽的质量标志物进行推测分析,初步预测芦丁、槲皮素、香橙素、儿茶素、 β -谷甾醇、鬼箭羽二萜 A 和 11-羰基- β -乳香酸等成分可作为鬼箭羽潜在的质量标志物,以期为鬼箭羽的质量控制和临床用药规范提供科学依据。

关键词:鬼箭羽;质量标志物;黄酮类;三萜类;糖尿病肾病;抗肿瘤

中图分类号:R962

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)6-1064-19

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.6.017

Research progress on chemical compounds and pharmacological effects of *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold and predictive analysis on quality markers

DU Yu-xuan^{1,2}, XIE Zhi-shen¹, XU Jiang-yan^{1*}, WANG Pan^{1*}¹Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine;²College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold is considered as the wing-like appendage or wing-like branch, which was first recorded in the *Shennong's Herbal Classic*, is classified as a middle-grade herb with the effects of promoting blood circulation, dispelling blood stasis, killing parasites, and relieving pain. Modern pharmacological studies have shown that it has pharmacological effects such as lowering blood glucose, anti-tumor, anti-inflammatory, analgesic, antibacterial, antioxidant, and antiviral effects, and its active ingredients are rich, and most of the current studies are focused on the flavonoid and terpenoid compounds. This article provides a comprehensive review of the chemical composition, pharmacological effects, toxicity, and other aspects of *E. alatus*. Based on the plant's phylogenetic relationship, the effectiveness of its chemical components, and the detectability of its chemical composition, speculations and analyses are made on the potential quality markers (Q-Marker) of *E. alatus*. It is preliminarily predicted that components such as rutin, quercetin, hesperidin, catechins, β -sitosterol, euonymuditerpene A, 11-keto- β -boswellic acid, etc. can be potential quality markers of *E. alatus*. This review aims to provide scientific evidence for the quality control and standardized clinical use of *E. alatus*.

Key words: *Euonymus alatus*; quality marker; flavonoids; triterpenoids; diabetic kidney disease; anti-tumor effects

鬼箭羽 *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold, 又称卫矛、鬼箭、六月凌等,隶属于卫矛科卫矛属植物

卫矛的具翅状物枝条或翅状附属物,其性味苦,寒,入肝、脾经。在《神农本草经》中鬼箭羽位于中品以“卫矛”之名记载,近代药用植物名称拟定多以植物形态为主要依据,称之“鬼箭羽”^[1,2]。该植物分布范围广,以我国华东、中部、北部及西南各地最为常见,资源丰富,全年均可采收^[3]。鬼箭羽作为一味传统中药,其功效首次在《神农本草经》中记载:“主女子崩中下血,腹满汗出,除邪,杀鬼毒虫注”。《名

收稿日期:2023-09-13 接受日期:2024-02-29

基金项目:国家重点研发计划(2020YFE0201800);河南省高校科技创新人才项目(23HASTIT044);河南省科技攻关项目(232102310447);河南省高校科技创新团队项目(21IRTSTHN026)

*通信作者 Tel:86-371-65680206; E-mail: xujiangyan2008@163.com, w.p1008@hotmail.com

医别录》载:“主中恶腹痛,去白虫,消皮肤风毒肿,令阴中解”。近代,《中华本草》对鬼箭羽的功效进行描述为“破血通经、解毒消肿、杀虫。主症瘕结块、心腹疼痛、闭经、痛经、崩中漏下、产后瘀滞腹痛、恶露不下、疝气、历节痹痛、疮肿、跌打伤痛、虫积腹痛、烫火伤、毒蛇咬伤”^[4]。基于此可知,鬼箭羽的临床疗效主要为通经、破血、杀虫和散瘀止痛等,常用于闭经、产后腹痛、虫积腹痛、跌打损伤等病症。现代药理研究表明其具有降血糖、抗肿瘤、抗炎抗氧化、抗肝纤维化和保肝等多种药理作用^[5]。

中药质量是中医临床用药的安全保障,其品质优劣将直接影响临床应用的安全性和有效性,目前《中国药典》2020年版对鬼箭羽药材并未收录,鬼箭羽的指标性成分尚不明确,且药效物质基础缺少依据,构建“成分-功效-质量”评价体系,是鬼箭羽药材发展和安全用药的重中之重。如今鬼箭羽的化学成分、药理活性及其提取工艺等研究逐渐受到关注,但

未见从质量标志物(quality marker, Q-Marker)的研究思路诠释其质量评价问题的相关报道,限制了鬼箭羽的质量规范和临床安全合理应用,故本文在对鬼箭羽的化学成分、药理作用研究进展进行了分析概括,并对鬼箭羽的 Q-Marker 进行预测分析,期为鬼箭羽的相关研究及其临床应用提供参考。

1 化学成分

鬼箭羽中化学成分丰富多样,目前各项研究从鬼箭羽中分离得到了黄酮类、萜类、木脂素类、甾体类以及生物碱类等多种化学成分,其中黄酮类和三萜类成分被认为是主要活性成分。

1.1 黄酮类成分

黄酮类化合物是一类以 2-苯基色原酮为骨架,即具有 C6-C3-C6 结构的一类化合物的总称。此类化合物为鬼箭羽中最主要的活性成分之一。现有研究报告从鬼箭羽中已分离鉴定出黄酮类化合物 32 个^[6-17],如表 1 所示,其化学结构见图 1。

表 1 鬼箭羽中的黄酮类成分

Table 1 Flavonoids in *E. alatus*

| 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. | 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. |
|-----------|---|------------|-----------|---|------------|
| 1 | 去氢双儿茶素 A Dehydroiccatechin A | 6 | 17 | 金丝桃苷 Hyperosid | 10 |
| 2 | 槲皮素-3,7-二-O- α -L-鼠李糖苷 Quercetin-3,7-O- α -L-dirhamnopyranoside | 6 | 18 | 芦丁 Rutin | 10 |
| 3 | 槲皮素-7-O- α -L-鼠李糖苷 Quercetin-7-O- α -L-rhamnopyranoside | 6 | 19 | 儿茶素(+)-Catechin | 10 |
| 4 | 山柰酚-7-O- α -L-鼠李糖苷 Kaempferol-7-O- α -L-rhamnopyranoside | 6 | 20 | 葛根素 7,4'-Dihydroxy-8-C-glucoxyisoflavone | 11 |
| 5 | 山柰酚-7-O- β -D-葡萄糖苷 Kaempferol-7-O- β -D-glucoside | 6 | 21 | 5,4',5'-Trihydroxy-[3'',8''-dihydro-xycoumarin]- (6'',7'':7,8)-(2R,3S)-flavan-3-ol | 11 |
| 6 | 山柰酚-3,7-二-O- α -L-鼠李糖苷 Kaempferol-3,7-O- α -L-dirhamnopyranoside | 6 | 22 | 槲皮苷 Quercitrin | 12 |
| 7 | 二氢槲皮素 Dihydroquercetin | 6 | 23 | Symplocoside | 12 |
| 8 | 香橙素 Aromadendrin | 6 | 24 | Catechin lactone A | 12 |
| 9 | 橙皮苷 Hesperidin | 6 | 25 | (2R,3R)-3,5,7,4'-四羟基二氢黄酮(2R,3R)- 3,5,7,4'-Tetrahydroxy flavanone | 13 |
| 10 | 柚皮苷 Naringin | 7 | 26 | 5,7,4'-三羟基二氢黄酮 5,7,4'-Trihydroxy flavanone | 13 |
| 11 | 蒙花苷 Linarin | 7 | 27 | 5-羟基-6,7-二甲氧基黄酮 5-Hydroxy-6,7-dimethoxy flavone | 14 |
| 12 | 芹菜素 Apigenin | 7 | 28 | 山柰酚-7-甲醚 Kaempferol-7-methyl ether | 15 |
| 13 | 山柰酚 Kaempferol | 8 | 29 | 二氢山柰酚-7-甲醚 Dihydrokaempferol-7-methyl ether | 15 |
| 14 | 槲皮素 Quercetin | 8 | 30 | 二氢杨梅素 Dihydromyricetin | 16 |
| 15 | 芹菜素-3-O-L-鼠李糖苷 Apigenin-3-O-L-rhamnopyranoside | 9 | 31 | 万寿菊素-3-O-芸香苷 Patuletin-3-O-rutinoside | 17 |
| 16 | 柚皮素 Naringenin | 9 | 32 | 鼠李素-3-O-芸香苷 Rhamnazin-3-O-rutinoside | 17 |

续表 2(Continued Tab. 2)

| 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. |
|-----------|---|------------|
| 40 | (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-羟基-3,6-环氧- β -紫罗兰醇 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5-Hydroxy-3,6-epoxy- β -ionol | 18 |
| 41 | (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>S</i>)-5-甲氧基-3,6,9-三羟基-7-烯-大柱香波龙烷 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>S</i>)-7-Ene-5-methoxy-3,6,9-trihydroxy-megastigmane | 18 |
| 42 | 地芫普内酯 Loliolide | 18 |
| 43 | 5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> -6,9,10-trihydroxy-megastigma-7-en-3-one | 9 |

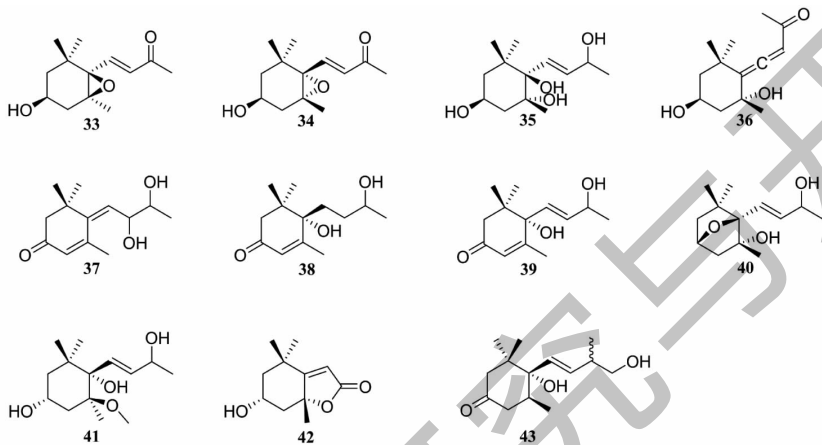


图 2 鬼箭羽中的降倍半萜类化合物结构

Fig. 2 Chemical structures of nor-sesquiterpenes in *E. alatus*

1.2.2 倍半萜类化合物

从鬼箭羽植物中分离得到的倍半萜类化合物也较为丰富,其主要以 β -二氢沉香呋喃为基本骨架。

目前研究报告所分离得到的倍半萜类代表性化合物

详见表 3 和图 3 所示^[18,19]。

表 3 鬼箭羽中倍半萜类成分

Table 3 Sesquiterpenes in *E. alatus*

| 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. |
|-----------|--|------------|
| 44 | 14-异戊酰基-新芥菜醇 A 14-Isovaleryloxy-neojunceol A | 18 |
| 45 | 6 β ,15 α -二乙酰基-9 β -呋喃酰基-4 β -羟基-1 α -2-甲基丁酰基-2 α -丙酰基- β -二氢沉香呋喃 6 β ,15 α -Dihydroxy-9 β -Furan-carboxyloxy-4 β -hydroxy-1 α -2-methylbutanoyloxy-2 α -propionyl- β -dihydroagarofuran | 18 |
| 46 | 6 β ,15 α -二乙酰基-2 α ,9 β -二呋喃酰基-4 β -羟基-1 α -2-甲基丁酰基- β -二氢沉香呋喃 6 β ,15 α -Diacetoxy-2 α ,9 β -difuran-carboxyloxy-4 β -hydroxy-1 α -2-methylbutanoyloxy- β -dihydroagarofuran | 18 |
| 47 | 1 α ,2 α ,6 β ,8 α ,15 α -五乙酰基-4 β -羟基-3 β -2-甲基丁酰基-12-吡啶酰基-8-酮- β -二氢沉香呋喃 1 α ,2 α ,6 β ,8 α ,15 α -Pentaacetoxy-4 β -hydroxy-3 β -2-methylbutanoyl-12-nicotinoyl-8-oxo- β -dihydroagarofuran | 18 |
| 48 | 1 α ,2 α ,6 β -三乙酰基-9 β -呋喃酰基-4 β -羟基-15 α -2-甲基丁酰基- β -二氢沉香呋喃 1 α ,2 α ,6 β -Triacetoxy-9 β -furan-carboxy-4 β -hydroxy-15 α -2-methylbutyroyloxy- β -dihydroagarofuran | 18 |
| 49 | Madolin B | 18 |
| 50 | rel-(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,5 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,9 <i>aS</i> ,10 <i>R</i>)-10-(Acetyloxy)-5a-[(acetyloxy)methyl]octahydro-9-hydroxy-2,2,9-trimethyl-6-(2-methyl-1-oxobutoxy)-7-(1-oxopropoxy)-2H-3,9a-methano-1-benzoxepin-5-yl Furan-3-carboxylate | 19 |
| 51 | rel-[(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,7 <i>S</i>)-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,7-Octahydro-4-hydroxy-7-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4 <i>a</i> -methylnaphthalen-1-yl]methyl-3-methylbutanoate | 19 |
| 52 | 6 α ,12-Diacetoxy-2 β ,9 α -di(β -furan-carboxyloxy)-4 α -hydroxy-1 β -(2-methylbutanoyloxy)- β -dihydroagarofuran | 19 |
| 53 | 1 α ,2 α ,6 β -Triacetoxy-4 β -hydroxy-9 β -(β -furan-carboxy-15-[(α -methyl)butyroyloxy]- β -dihydroagarofuran | 19 |

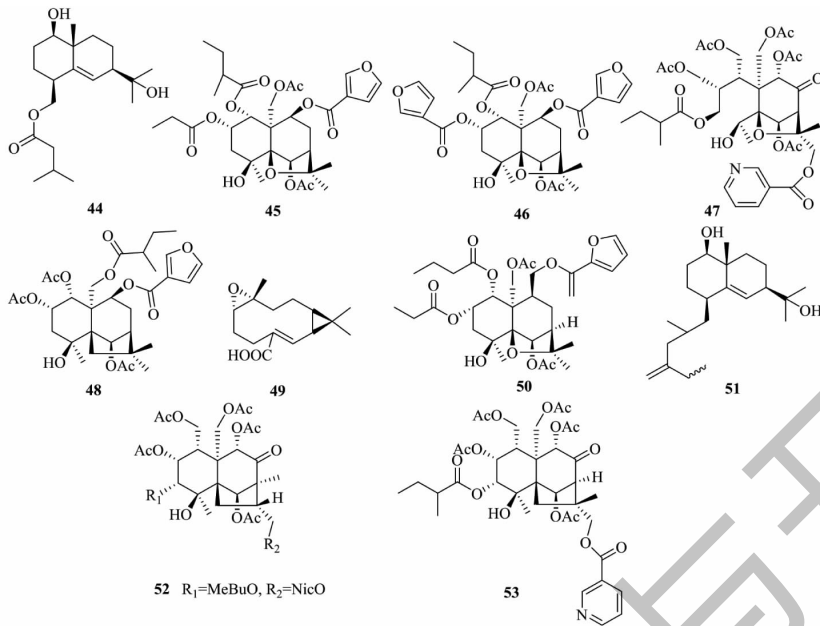


图3 鬼箭羽中的倍半萜类化合物结构

Fig. 3 Chemical structures of sesquiterpenes in *E. alatus*

1.2.3 二萜类化合物

He 等^[20]从鬼箭羽 95% 乙醇提取物中分离并鉴定了一个新的西松烷型二萜,命名为鬼箭羽二萜 A (**54**); Yan 等^[18]从鬼箭羽中提取出二萜类化合物

6 β -羟基弥罗松酚(**55**)和反式植醇(**56**)。除此之外,Zhao 等^[21]又从鬼箭羽乙酸乙酯部位中分离得到雷公藤甲素(**57**),这些二萜类成分相应的结构式如图 4 所示。

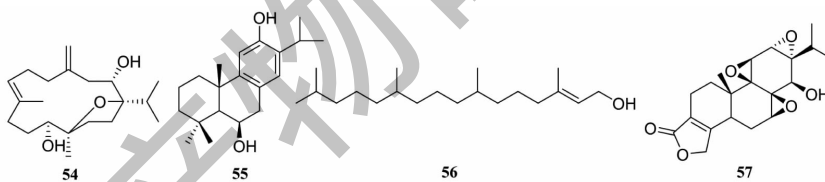


图4 鬼箭羽中的二萜类化合物结构

Fig. 4 Chemical structures of diterpenoids in *E. alatus*

1.2.4 三萜类化合物

近年来,从鬼箭羽提取分离的三萜类化合物主要以五环三萜类成分存在,其结构类型主要有齐墩

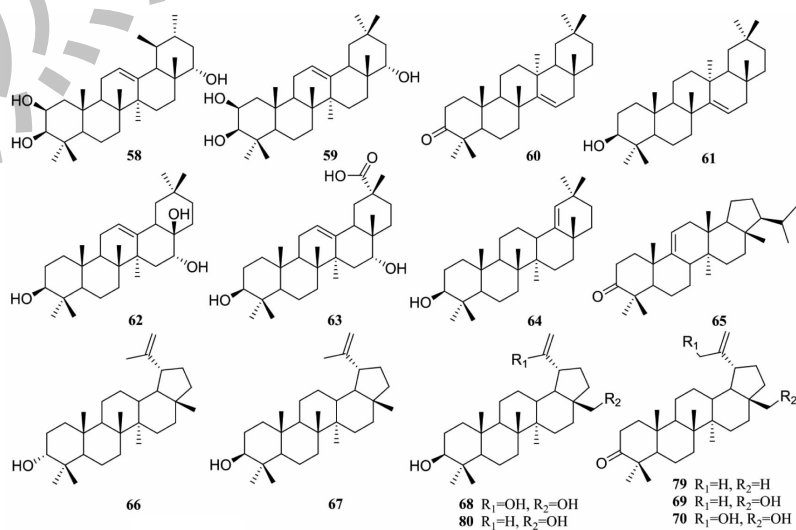
果烷型、熊果烷型、乌苏烷型和羽扇豆烷型。现从鬼箭羽中分离鉴定得到的化合物详见表 4 和图 5^[22-28]。

表 4 鬼箭羽中三萜类成分
Table 4 Triterpenoids in *E. alatus*

| 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. | 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. |
|-----------|--|------------|-----------|---|------------|
| 58 | 2 β ,3 β ,22 α -三羟基-12-乌苏烯 22 α -triol | 18 | 81 | 齐墩果酸 Oleanolic acid | 23 |
| 59 | 2 β ,3 β ,22 α -三羟基-12-齐墩果酸 2 β ,3 β ,22 α -triol | 18 | 82 | 11-羰基- β -乳香酸 11-Keto- β - boswellic | 14 |
| 60 | 蒲公英赛酮 Taraxerone | 18 | 83 | 乙酰 11-羰基- β -乳香酸 Acetyl 11-keto- β - boswellic acid | 14 |

续表 4 (Continued Tab. 4)

| 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. | 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. |
|-----------|---|------------|-----------|---|------------|
| 61 | 蒲公英赛醇 Taraxerol | 18 | 84 | 桦木酸 Betulinic acid | 14 |
| 62 | 报春花皂苷元 A Primulagenin A | 18 | 85 | 脱氢山楂酸 Camaldulenic acid | 14 |
| 63 | 变叶美登木酸 Maytenfolic acid | 18 | 86 | 木栓烷-30-羟基-3-酮 30-Hydroxy-3-friedelanone | 24 |
| 64 | 日耳曼醇 Germanicol | 11 | 87 | 木栓烷-29-羟基-3-酮 29-Hydroxy-3-friedelanone | 24 |
| 65 | 乔木萜酮 Arborinone | 11 | 88 | β -香树脂醇 β -amyrin | 24 |
| 66 | 表羽扇豆醇 <i>epi</i> -Lupeol | 11 | 89 | 3 β ,28-Dihydroxy-12-ursene | 24 |
| 67 | 羽扇豆醇 Lupeol | 11 | 90 | 雷公藤内酯 A Wilforlide A | 24 |
| 68 | 3 β ,28,30-Lup-20(29)-ene triol | 22 | 91 | 木栓酮 Friedelin | 24 |
| 69 | 桦木酮 Betulone | 22 | 92 | 异乔木萜醇 Isoarborinol | 25 |
| 70 | 28,30-Dihydroxy-3-oxolup-20(29)-ene | 22 | 93 | 雷公藤三萜酸 A 3 β ,22 α -Dihydroxyolean-12-en-29-oic acid | 25 |
| 71 | Messagenin | 22 | 94 | 3 α ,22 α -二羟基齐墩果-12-烯-29-酸 3 α ,22 α -Dihydroxyolean-12-en-29-oic acid | 25 |
| 72 | 胶三萜-5-烯-3 β -醇 Glut-5-en-3 β -ol | 22 | 95 | 3 α ,22 β -二羟基齐墩果-12-烯-29-酸 3 α ,22 β -Dihydroxyolean-12-en-29-oic acid | 25 |
| 73 | 山楂酸 Maslinic acid | 22 | 96 | 22 α -羟基-3-氧代齐墩果-12-烯-29-酸 22 α -Hydroxy-3-oxoolean-12-en-29-oic acid | 25 |
| 74 | 常春藤皂苷元 Hederagenin | 22 | 97 | 24,24-Dimethyl-reissant-7(8),25-dien-3 α -ol | 25 |
| 75 | 3-氧代-11 α -甲氧基齐墩果-12-烯 3-Oxo-11 α -methoxyolean-12-ene | 22 | 98 | Dimethyl-regelin | 25 |
| 76 | 3 β -羟基-1-氧代-齐墩果-12-烯-28-酸 3 β -Hydroxy-1-oxo-olean-12-en-28-oic acid | 22 | 99 | 何帕-22(29)-烯-3 β -醇 Hop-(22)-29-en-3 β -ol | 26 |
| 77 | 熊果酸 Ursolic acid | 22 | 100 | 2 α ,3 β -二羟基乌苏-12-烯-28-酸 2 α ,3 β -Dihydroxyurs-12-en-28-oic acid | 27 |
| 78 | 2 α -羟基熊果酸 2 α -Hydroxy-ursolic acid | 22 | 101 | 表木栓醇 <i>Epi</i> -friedelinol | 28 |
| 79 | 羽扇豆酮 Lupenone | 23 | 102 | 3 β -羟基-30-去甲羽扇豆烷-20-酮 3 β -Hydroxy-30-norlupan-20-one | 28 |
| 80 | 白桦脂醇 Betulin | 23 | | | |



续图 5 (Continued Fig.5)

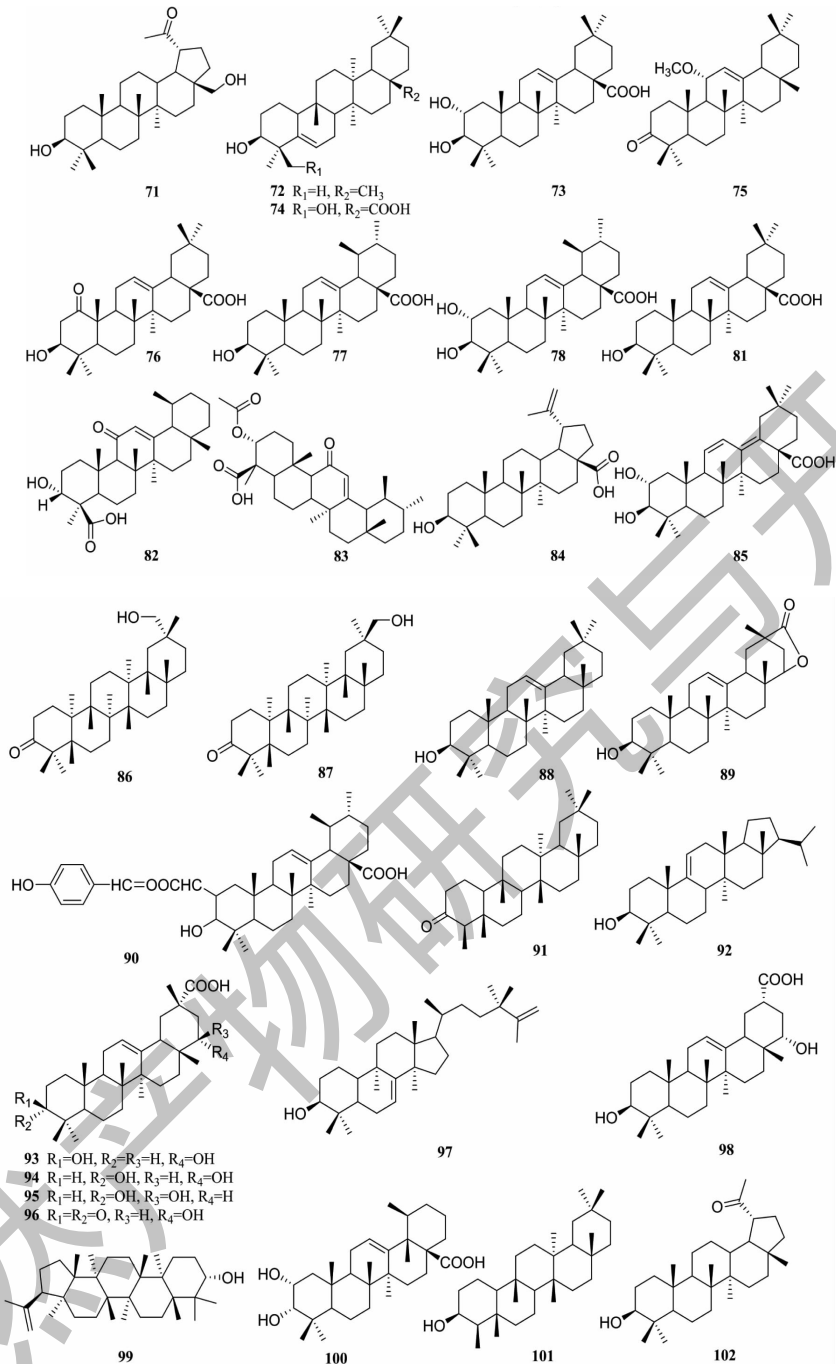


图5 鬼箭羽中的三萜类化合物结构

Fig. 5 Chemical structures of triterpenoids in *E. alatus*

1.3 生物碱类成分

目前研究报道指出鬼箭羽中含有多种生物碱类化合物, Yamada 等^[29,30] 利用多种色谱分离技术从鬼箭羽中分离得到雷公藤碱和一个新的名为 alata-mine 的生物碱, 经前期研究发现雷公藤碱具有良好的抗 HIV 活性。此外, 生物碱由于具有显著的抗病毒、杀虫等药理活性而备受天然药物领域的高度

关注, 从鬼箭羽中提取分离得到代表性化合物如表 5、图 6 所示^[29-31]。

1.4 其他类成分

除上述化学成分外, 从鬼箭羽中还提取分离得到苯丙素类成分、木脂素类成分和酚酸类成分(见表 6、图 7)。

表 5 鬼箭羽中生物碱类成分

Table 5 Alkaloids in *E. alatus*

| 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. |
|-----------|-------------------|------------|
| 103 | 卫矛碱 Evonymine | 29,31 |
| 104 | 卫矛鞣碱 Evonine | 29,18 |
| 105 | 新卫矛鞣碱 Neoevonine | 29,18 |
| 106 | 鬼箭羽碱 Alatamine | 29,31 |
| 107 | 新鬼箭羽碱 Neolatamine | 29,31 |
| 108 | 雷公藤碱 Wilfordine | 29,31 |
| 109 | 雷公藤新碱 Euonine | 31 |
| 110 | 咖啡因 Caffeine | 26 |
| 111 | Alatusamine | 30 |
| 112 | Alatusinine | 30 |

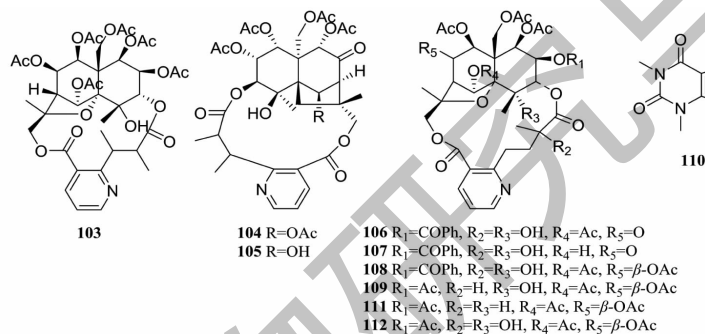


图 6 鬼箭羽中的生物碱类化合物结构

Fig. 6 Chemical structures of alkaloids in *E. alatus*

表 6 鬼箭羽中其他类成分

Table 6 Other compounds in *E. alatus*

| 分类 Classification | 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. |
|-------------------------|-----------|---|------------|
| 苯丙素类 Phenylpropanoid | 113 | 松柏醛 Coniferaldehyde | 18 |
| | 114 | 3-羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯)-1-丙酮 ω-Hydroxypropioiguaiacone | 18 |
| | 115 | (1'R,2'R)-愈创木酚基甘油 (1'R,2'R)-Guaiacy-glycerol | 18 |
| | 116 | C-藜芦酰乙二醇 C-Veratroylglycol | 18 |
| | 117 | 楝叶吴茱萸素 B Evofolin B | 18 |
| | 118 | 阿魏酸苹果酸酯 Feruloy malate | 18 |
| | 119 | 阿魏酸苹果酸酯甲酯(14g) Methyl feruloy malate (14g) | 18 |
| 木脂素类 Lignan | 120 | 阿魏酸苹果酸酯甲酯(14i) Methyl feruloy malate (14i) | 18 |
| | 121 | 开环异落叶松树脂酚 Secoisolariciresinol | 18 |
| | 122 | 青刺尖木脂醇 Prinsepiol | 18 |
| | 123 | 落叶松脂醇 Lariciresinol | 18 |
| | 124 | 丁香树脂醇 Syringaresinol | 18 |
| | 125 | 松脂醇 Pinoresinol | 18 |
| | 126 | 杜仲树脂酚 Medioresinol | 18 |

续表 6(Continued Tab. 6)

| 分类 Classification | 编号 No. | 化合物 Compound | 文献 Ref. | |
|----------------------|-------------------|---|--|----|
| 木脂素类 Lignan | 127 | 蛇菰宁 Balanophonin | 18 | |
| | 128 | 异落叶松脂 Isolariciresinol | 18 | |
| | 129 | 榕倍半木脂素 B Ficusesquilignan B | 18 | |
| | 130 | 耳草醇 D Hedyotol D | 18 | |
| | 131 | Euonymolin A | 32 | |
| | 132 | (-)-去甲氧基本兰素 (-)-De- <i>O</i> -methylmagnolin | 32 | |
| | 133 | (+)-De- <i>O</i> -methylepimagnolin A | 32 | |
| | 134 | (+)-丁香脂素 (+)-Syringaresinol | 32 | |
| | 135 | (+)-落叶松脂 4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷 (+)-Lariciresinol 4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside | 32 | |
| | 136 | 表丁香酯素 Episyringaresinol | 33 | |
| | 137 | 刺五加酮 Ciwujiaton | 33 | |
| | 138 | (-)-苏式-4,9,4',9'-四羟基-3,7,3',5'-四甲氧基-8- <i>O</i> -8'-新木脂素 (-)-Threo-4,9,4',9'-tetrahydroxy-3,7,3',5'-tetramethoxy-8- <i>O</i> -8'-neolignan | 34 | |
| | 139 | (-)-苏式-4,9,4',9'-四羟基-3,5,7',3'-四甲氧基-8- <i>O</i> -8'-新木脂素 (-)-Threo-4,9,4',9'-tetrahydroxy-3,5,7,3'-tetramethoxy-8- <i>O</i> -8'-neolignan | 34 | |
| | 140 | (7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,7' <i>R</i>)-(+)-南烛木树脂酚 (7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,7' <i>R</i>)-(+)-Lyoniresinol | 34 | |
| | 141 | (+)-Simulanol | 34 | |
| | 142 | 脱氢双松柏醇 (+)-Dehydrodiconiferyl alcohol | 34 | |
| | 143 | (-)-Dehydrodiconiferyl alcohol | 34 | |
| | 144 | (+)-Dihydrodehydrodiconiferyl alcohol | 34 | |
| | 145 | 7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> -愈创木基丙三醇- β -松柏醛醚 7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> -Guaiacylglyc-erol-8- <i>O</i> -4'-(coniferyl alcohol) ether | 34 | |
| | 146 | 7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> -Guaiacylglycerol-8- <i>O</i> -4'-(coniferyl alcohol) ether | 34 | |
| | 147 | 7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> -Syringylglycerol-8- <i>O</i> -4'-(synapyl alcohol) ether | 34 | |
| | 148 | 7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> -Guaiacylglycerol-8- <i>O</i> -4'-(synapyl alcohol) ether | 34 | |
| | 149 | 7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> -4,9,9'-三羟基-3,3'-二甲氧基-8- <i>O</i> -4'-新木脂素 7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> -4,9,9'-Trihydroxy-3,3'-dimethoxy-8- <i>O</i> -4'-neolignan | 34 | |
| | 150 | 7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -4,9,9'-三羟基-3,3'-二甲氧基-8- <i>O</i> -4'-新木脂素 7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> -4,9,9'-Trihydroxy-3,3'-dimethoxy-8- <i>O</i> -4'-neolignan | 34 | |
| | 151 | De-4'-methylyangabin | 34 | |
| | 152 | 耳草素 C Hedyotol C | 34 | |
| | 153 | Threo-buddlenol B | 34 | |
| | 154 | 乙二醇 C Hedyotisol C | 34 | |
| | 155 | 乙二醇 B Hedyotisol B | 34 | |
| | 酚酸类 Phenolic acid | 156 | 对羟基苯甲酸 <i>p</i> -Hydroxybenzoic acid | 35 |
| | | 157 | 3-甲氧基-4-羟基苯甲酸 4-Hydroxy-3-methoxybenzoic acid | 35 |
| | | 158 | 3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸 3,5-Dimethoxy-4-hydroxybenzoic acid | 35 |
| 159 | | 苯甲酸 Phenylformic acid | 36 | |
| 160 | | 松萝酸 Usnic acid | 36 | |
| 161 | | 原儿茶酸 Protocatechuic acid | 8 | |
| 162 | | 2,4-二羟基-6-甲基苯甲酸甲酯 Methyl 2,4-dihydroxy-6-methyl benzoate | 37 | |
| 163 | | 对香豆素酸 <i>p</i> -Coumaric acid | 11 | |
| 164 | | 4-丙氧基苯甲酸 <i>p</i> -Propoxybenzoic acid | 11 | |
| 165 | | 咖啡酸 Caffeic acid | 11 | |
| 166 | | 阿魏酸 Ferulic acid | 11 | |

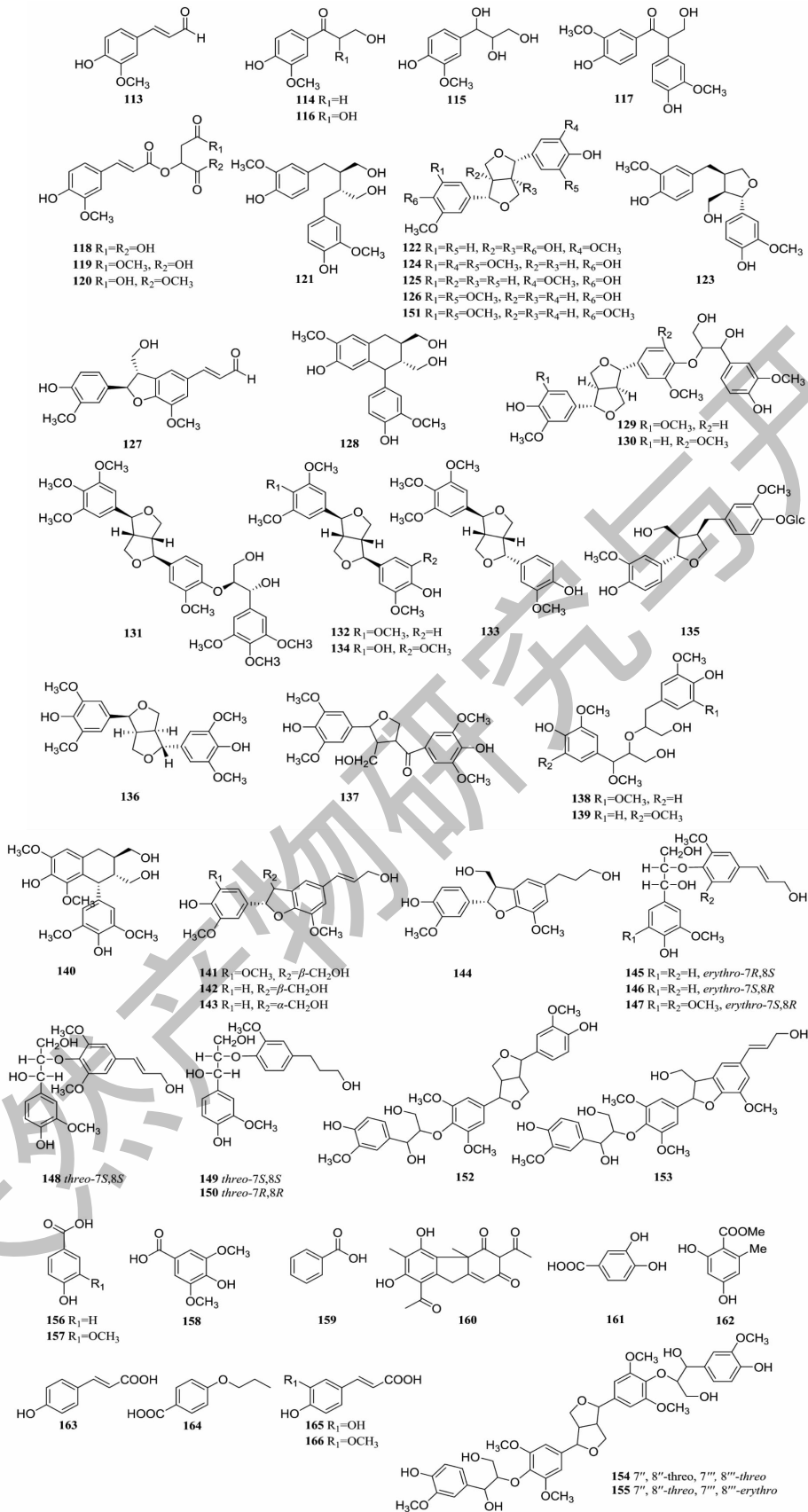


图7 鬼箭羽中的其他类化合物结构

Fig. 7 Chemical structures of other compounds in *E. alatus*

2 药理作用

随着鬼箭羽化学成分的研究,鬼箭羽的活性部位和有效成分也被研究人员所重视。现代药理研究表明鬼箭羽具有降血糖、抗肿瘤、抗肝纤维化及保肝、抗炎抗氧化和抗病毒等多种药理作用,其活性成分主要与黄酮类和萜类等成分密切相关。

2.1 降血糖及其并发症

糖尿病在中医辨证属于“消渴”病范畴,其病机主要与热盛伤阴有关,津干液枯,燥热中生,气血阻滞,久而为瘀^[38]。而鬼箭羽能补阴生津,孙伟教授用其活血化瘀之功,以糖肾方为基础将其加减药物来治疗糖尿病肾病所引起的肾衰竭^[39]。研究发现,鬼箭羽中活性成分在糖尿病及其并发症治疗中备受关注,例如,Choi 等^[10]利用多种柱色谱技术从鬼箭羽中分离得到的化合物桦木酸、常春藤皂苷元、山柰酚和柚皮素具有优异的 α -葡萄糖苷酶抑制活性(IC_{50} 值分别为 83.6、85.3、107.8、96.8 $\mu\text{mol/L}$),且与阿卡波糖相比高出 2.88~3.71 倍。Zhou 等^[40]发现香橙素可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)介导改善血管内皮胰岛素抵抗,结合 qPCR 与 Western blot 结果表明香橙素可促使 pPPAR γ 表达上调,且加入活化的 PPAR γ 可通过调节肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)抑制脂肪细胞表达,减轻其诱发的胰岛素抵抗,增强胰岛素信号转导,从而改善胰岛素抵抗。此外,Jiang 等^[41]研究表明,高剂量鬼箭羽可通过激活核因子 E₂ 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-derived factor 2-related factor, NFE2L2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HMOX1)通路抑制 ML385 来减轻糖尿病大鼠心肌组织氧化应激、细胞凋亡及心肌损伤,结果显示这和鬼箭羽含有的柚皮素和橙皮素息息相关,它们可通过激活 NFE2L2/HMOX1 通路抑制糖尿病大鼠心肌组织氧化应激及细胞凋亡,进而减轻心肌损伤。

糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)是由糖尿病引起的慢性肾脏疾病^[42]。在中医临床上,鬼箭羽以单药或复方形式均能改善由肾小球损伤所致的血瘀,从而改善 DKD。Han 等^[43]采用 UPLC-Q-TOF/HRMS^E 技术和 UNIFI 软件对其自建鬼箭羽药物化学成分数据库进行鉴定,并运用网络生物学技术获取鬼箭羽相关成分靶点,发现槲皮素、山柰酚、儿茶素等 11 个化学成分可能是鬼箭羽治疗肾炎的潜在活性成分。Xie 等^[44,45]也通过网络药理学

方法筛选出化合物槲皮素为鬼箭羽中的主要活性成分,结果显示槲皮素能抑制转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)在 DKD 大鼠肾脏的过度表达而改善 DKD 大鼠的肾功能。Wei 等^[46]通过对国医大师吕仁和团队用鬼箭羽配伍治疗 DKD 的探析,认为 DKD 的病机主要是“微型癥瘕”,并强调“化瘀散结”的治法,故常用鬼箭羽,取其活血行血的作用,治疗糖尿病肾脏疾病。Fu 等^[47]对赵进喜应用鬼箭羽、牛蒡子配伍,两药合用的临床用药经验进行探讨,总结得到其有内外同治、上下同治、气血同治之功效,切中 DKD“微型癥瘕”“肾络伏风”的病机。Chen 等^[48]将 30 只 SPF 级日本大耳雄性白兔进行分组灌胃给药后造模,观察鬼箭羽乙醇提取物(EEEE)给药后家兔血清中 K⁺、Cl⁻、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、白细胞介素-2(inter-leukin-2, IL-2)、IL-6、TGF- β 1 和 TNF- α 的含量水平及对肾组织进行了 Paller 评分,结果显示 EEEA 能显著降低家兔血清中 K⁺、Cl⁻、BUN、SCr、IL-2、IL-6、TGF- β 1、TNF- α 和 MDA 水平,其机制可能与其多成分多靶位互补作用,阻止了氧化应激反应并抑制了 TNF- α -核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和 T β R1-Smad2/3 信号通路有关。除此之外,Wang 等^[49]筛选得到鬼箭羽的水提取物对高糖诱导的内皮细胞损伤最显著,其水提取物能抑制 RF/6A 细胞的迁移和血管形成,并通过介导血管生成来改善糖尿病视网膜病变。

2.2 抗肿瘤

肿瘤是全球目前面临的最严峻的公共卫生问题之一,具有高发病率和高死亡率,备受各领域的高度关注。据 2022 年国家癌症中心发布的数据显示,我国癌症新发病例约 482 万,死亡人数约 321 万,且癌症患病群体逐渐年轻化^[50]。

肿瘤在中医中属“积聚”范畴,中医认为肿瘤的发生主要是由于气滞而导致血瘀内停,所以活血化瘀是治疗肿瘤的主要原则,且中药由于其副作用少,资源广泛和经济易得,因此在肿瘤治疗中显出独特的优势,具研究报道,鬼箭羽提取物可通过多种途径对宫颈癌细胞、肝癌细胞、肺癌细胞,以及乳腺癌细胞等产生明显抑制作用,控制肿瘤细胞的增殖。Lee 等^[51]证明鬼箭羽能以剂量和时间依赖性增加蛋白激酶 C 的活性来抑制子宫平滑肌瘤细胞增殖,并通

过凋亡诱导肿瘤细胞死亡。Tu 等^[24]采用色谱法从鬼箭羽根皮的乙酸乙酯组分中分离纯化出 8 个三萜类化合物,并用 MTT 法检测细胞活性,结果显示,在 10 mg/mL 的浓度下,化合物木栓烷-30-羟基-3-酮、木栓烷-29-羟基-3-酮、friedelin、 β -香树脂素和 $3\beta, 28$ -dihydroxy-12-ursene 对 MDA-MB-435 细胞的抑制率分别为 57.38%、19.74%、10.99%、10.07% 和 9.27%。Cha 等^[52]采用明胶酶谱法研究了鬼箭羽提取物对基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 活性的抑制作用,研究发现,鬼箭羽的正丁醇部位 ($IC_{50} = 65 \mu\text{g/mL}$) 对 MMP-9 蛋白水解活性的抑制作用最明显。Fang 等^[28]将分离得到鬼箭羽中的 6 个单体化合物进行 HL-60 癌细胞株抑制活性测试,结果显示化合物豆甾-4-烯-3-酮、松萝酸、羽扇豆醇、 3β -hydroxy-30-norlupan-20-one 均具有明显的抑制 HL-60 细胞生长的活性。Lin 等^[53]研究发现卫矛醇可呈剂量依赖性的方式通过抑制 MMP-2、MMP-9、尿激酶型纤溶酶原激活物的表达,上调 E-钙黏蛋白的表达来干扰肿瘤侵袭和转移,此外,卫矛醇还可抑制沉默信息调节因子 1 (SIRT1)/p53 信号通路诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡,并激活半胱天冬酶 (cysteine aspartase, caspase) 级联反应,发挥其抗肿瘤的作用。Kim 等^[54]从鬼箭羽中提取得到化合物 alatusols A-C、3-羟基-1-(3-甲氧基-4-羟基)-丙酮-1-酮、(E)-阿魏酸和 (E)-松柏醛对 A549、SK-OV-3、SK-MEL-2 和 HCT-15 细胞系具有明显的细胞毒性。此外,Zhang 等^[14]利用各种色谱技术从中药鬼箭羽中提取分离得到多种三萜类化合物并对其进行抗肿瘤活性的测试,结果显示化合物 11-羰基- β -乳香酸和乙酰 11-羰基- β -乳香酸在 10 mg/L 浓度下对 BEL-7402 和 HCT-8 细胞均有显著的抑制活性。

2.3 抗肝纤维化及保肝作用

肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 是继发于肝损伤后以肝细胞外基质合成、降解不平衡的肝组织修复代偿反应,是多种慢性肝病发展成肝硬化乃至肝癌的关键过程^[55]。中医辨证中并无此病名记载,且其病机复杂,通过根据其发病原因及特点,认为病机与正虚邪盛、邪毒久困、肝脉受损、气血瘀滞相关,将其归纳为“虚损生积”^[56]。中医药治疗肝纤维化具有疗效好、毒副作用小等优点,且鬼箭羽入肝经,有活血散瘀之功效,近年来常用鬼箭羽等中药复方来改善 HF。鬼箭羽中黄酮类化合物呈剂量依赖性的抑制四氯化碳 (CCl_4) 引起的肝指数、丙氨酸氨基转移

酶、天门冬氨酸氨基转移酶、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原蛋白 (collagen I)、 $T\beta\text{R1}$ 、Smad 2/3、TNF- α 和 p-NF- κB 的升高,具有减轻肝脏炎症和纤维化的作用,其中以化合物儿茶素抗肝纤维化效果最佳^[57]。Wu 等^[58]证实鬼箭羽通过抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等和调节线粒体凋亡途径,上调 B 淋巴细胞瘤-2 表达,抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白和 caspase-3 的表达,减轻对乙酰氨基酚所致小鼠急性肝损伤。此外,Wan 等^[59]发现鬼箭羽可呈剂量依赖性的改善 CCl_4 诱导的小鼠肝纤维化,其机制可能与抑制 TNF- α 的分泌,进而降低 α -SMA、collagen I 的表达有关。同时 Huang 等^[60]研究也证实鬼箭羽水提取物可通过调节肝内脂肪代谢和抑制肝脏脂质过氧化反应改善肝细胞炎症反应,降低血清转氨酶,延缓或阻止纤维化,改善肝功能。

2.4 抗炎、抗氧化、抑菌作用

巨噬细胞被认为是各种免疫抑制剂和抗炎药物的靶细胞,因为巨噬细胞中脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导的炎症介质减少已被认为是抗炎药物或免疫抑制剂开发的有效靶点,报道显示,来自于鬼箭羽提取物中的 ($3\beta, 16\alpha$)-3, 16-dihydroxypregn-5-en-20-one ($IC_{50} = 12.54 \mu\text{mol/L}$) 通过下调丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、NF- κB 抑制蛋白激酶 α/β 、NF- κB 抑制蛋白 α 、NF- κB 、p65、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧合酶 2 的表达,从而抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞中的 NO 产生而发挥抗炎作用^[61]。同时,Jeong 等^[25]从鬼箭羽中提取得到多种三萜类化合物,尤其以雷公藤内酯 A 和 demethylregelin 为代表的活性成分在 100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下,能有效地降低 RAW 264.7 巨噬细胞中 LPS 诱导的 iNOS 蛋白的表达和 NO 的生成,从而抑制炎症的发展。此外,Zhang 等^[62]采用逆向跟踪分离方法,将松萝酸作为导向分子从鬼箭羽中跟踪分离抗结核杆菌成分,结果表明鬼箭羽中松萝酸成分抗结核杆菌的活性最显著。Ji 等^[8]从鬼箭羽中分离提取到的槲皮素、山柰酚及原儿茶素与维生素 C 对照品进行体外抗氧化能力测定,结果显示,这三种化合物均有较强的抗氧化能力,且清除 DPPH 的能力依次为槲皮素 > 原儿茶酸 > 维生素 C > 山柰酚。

2.5 其他作用

鬼箭羽中黄酮类成分能呈剂量依赖性抑制 B35 细胞中的乙酰胆碱酯酶活性,例如以儿茶素为代表

的活性成分,其能最大程度地恢复胆碱能系统和提高脑源性神经营养因子/细胞外信号调节蛋白激酶/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白途径的活化,改善东莨菪碱所致的认知障碍等相关病理行为^[63]。Lee等^[64]表示 EEEA 可通过间接降低破骨细胞支持细胞中核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 的表达和直接抑制 RANKL 介导的破骨细胞生成信号通路,有效抑制破骨细胞生成,其中研究发现通过 UH-PLC-MS/MS 鉴定出鬼箭羽中桦木酸、齐墩果酸、儿茶素、表儿茶素、柚皮素等化合物在发挥抗骨质疏松和抗骨质疏松作用方面具有潜在的生物功效。Xu等^[65]通过体外抗病毒实验探究鬼箭羽对病毒的抑制作用,其研究表明鬼箭羽水提醇沉上清液部位的抗病毒效果最佳,且经 HPD-100 树脂吸附后抗病毒能力增强。

3 毒性研究

药物是否安全和有效是药物研发与使用的先决条件。虽然鬼箭羽具有广泛的药理作用,其药用价值备受关注。但其不良反应越来越引起人们的关注。历代诸本草除《药性论》中记载有小毒外,基本都认为鬼箭羽无毒。Tian等^[66]采用水负荷法测定小鼠尿量,结果证实鬼箭羽提取物在一定剂量下具有利尿作用,且无剂量依赖性,进一步又对鬼箭羽进行急性毒性试验,结果发现鬼箭羽提取物的 LD_{50} 为 20.79 g/kg,95% 可信限为 19.36 ~ 22.33 g/kg,以成人 60 kg 体质量计算,即得相当于 387.76 g 鬼箭羽生药,表明其在一定剂量范围内应用是安全的。Wang^[67]对鬼箭羽进行急性毒性研究,结果表明鬼箭羽在用药剂量超过人用药剂量 300 倍以上时,小鼠并未出现各种急性毒性症状。这些研究表明,鬼箭羽几乎没有明显的急性毒性反应,但目前关于鬼箭羽毒性反应尚未进行系统全面的安全性评价和毒理学研究,可将其考虑作为进一步研究鬼箭羽的方向之一。

4 Q-Marker 预测分析

近年来,刘昌孝院士提出的 Q-Marker 新概念,成为中药研究热点之一^[68],其核心内容既反映了与有效性、安全性的关联关系,又体现了中药成分的专属性、差异性^[69]。目前《中国药典》对鬼箭羽药材并无收录,其质量控制指标方面缺少权威依据。在此基础上,本文通过对大量相关文献进行分析与总结,从多方面对鬼箭羽进行综述,并对鬼箭羽进行 Q-Marker 的预测分析,或可为鬼箭羽其后续研究与临

床应用提供参考。

4.1 基于植物亲缘学 Q-Marker 预测分析

鬼箭羽又称为卫矛、鬼箭、六月凌等,属卫矛科卫矛属。该属植物约有 220 种,在我国分布有 111 种 10 变种,4 变型,其中鬼箭羽、雷公藤、南蛇藤、昆明山海棠为该科属典型的传统中药^[3],该属植物主要的次生代谢产物为黄酮、萜类、生物碱等化合物,且多具有祛风除湿、活血通络等功效^[70,71]。目前已从鬼箭羽中分离鉴定出槲皮素、香橙素、山柰酚、儿茶素、catechin lactone A 等黄酮类化合物和鬼箭羽二萜 A、 β -谷甾醇、11-羰基- β -乳香酸等萜类化合物,且黄酮类和萜类成分是鬼箭羽目前主要研究的活性成分,也是发挥药理作用的物质基础。例如:Zhang等^[12]从鬼箭羽中分离鉴定出儿茶素、catechin lactone A、山柰酚等黄酮类化合物,研究发现该类成分大多可抑制 α -葡萄糖苷酶活性和 3T3-L1 细胞的分化。Zhao等^[21]利用各种色谱分离纯化技术从鬼箭羽中分离得到儿茶素、槲皮素、金丝桃苷和山柰酚等化合物,并对所分离得到的化合物进行活性评价,结果表明儿茶素、槲皮素、金丝桃苷和山柰酚具有较好的保肝活性。综上,鬼箭羽中的槲皮素、香橙素、山柰酚、儿茶素、catechin lactone A 等成分可作为其 Q-Marker 的参考依据,此外,鬼箭羽中的 11-羰基- β -乳香酸、乙酰 11-羰基- β -乳香酸、脱氢山楂酸等成分^[14]首次从卫矛属植物中分离得到的也可考虑作为鬼箭羽潜在的 Q-Marker 筛选依据。

4.2 基于化学成分与有效性的 Q-Marker 预测分析

4.2.1 成分与传统功效的相关性

中药功效是中医理论指导下临床治疗作用的总结与概括,是指导中医临床用药的主要依据之一^[72],故化学成分与传统功效相关性是 Q-Marker 筛选的关键。鬼箭羽是我国的传统中药,药用历史悠久,该药材始载于《神农本草经》,在该记载中,该药主要功效为“主女子崩中,下血,腹满,汗出,除邪,杀鬼毒蛊注”^[1],《日华子本草》提出“鬼箭羽”之名,并以正名收载,其内容为:“通月经,破癥结,止血崩带下,杀腹虫及产后血咬肚痛”。据古籍记载,鬼箭羽具有活血通络、祛风止痛、解毒杀虫等传统功效。Zhang等^[14]研究发现 11-羰基- β -乳香酸、脱氢山楂酸等三萜类成分具有抗肿瘤、抗炎药理活性,与鬼箭羽的解毒止痛传统功效相关联。Hao等^[73]研究发现鬼箭羽中含有槲皮素,可直接减少 CTGF 的表达,或阻断 TGF- β 1 途径,间接抑制 CTGF 的表达,

从而起到延缓糖尿病肾病肾小球纤维化的作用。Li 等^[74]通过 TCMS 数据库筛选出鬼箭羽的化学成分,表明鬼箭羽治疗脑缺血再灌注损伤的化合物度值排名前 3 位的化合物分别是槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇,可能是其发挥效应的主要有效成分。Chen 等^[75]在鬼箭羽中分离提取 6 种化合物,其中以香橙素为代表的黄酮类成分含量最高,降血糖活性最强。Zhou 等^[40,75]从鬼箭羽中分离出的代表性产物香橙素、芦丁、槲皮素等黄酮类化合物具有良好的降血糖药理活性。以上研究中鬼箭羽发挥的药理作用与其发挥活血通络传统功效相对性。

综上,结合鬼箭羽中药药性和中药理论的相关性,鬼箭羽中的槲皮素、香橙素、芦丁、山柰酚等黄酮类成分和 β -谷甾醇、11-羧基- β -乳香酸等萜类成分与传统药效有相关性,是其传统功效发挥的主要物质基础,可作为鬼箭羽 Q-Marker 的选择参考。

4.2.2 成分与传统药性的相关性

五味不仅反映中药自身功效属性,更在临床用药配伍应用中发挥其药效作用。中医基础理论认为苦能泻、能燥、能坚,具有泻下、降气、坚阴、燥湿等作用,主要归肝、肺、胃经。现代研究表明,苦味的物质基础应具有苦味的味觉特征和功能属性,中药“苦”味的物质基础大多包含生物碱类、萜类、黄酮类和糖类成分^[76],鬼箭羽味苦,性寒。入肝、脾经^[1,2]。Wang 等^[77]利用文献定量可视化分析方法,综合考量中药的化学成分、药理作用、临床应用的现代研究成果,结果发现归肝经中药主要有黄酮类、有机酸类、生物碱类和萜类等成分,此类中药中黄酮类与萜类化合物等具有抗菌、抗炎药理作用,这与鬼箭羽现代药理学中抗肿瘤、抗炎和抗氧化等作用相符合。除此之外,Chen 等^[78]通过对《中华人民共和国药典》的初步数据统计,结果显示寒性中药中主要物质基础是黄酮类、萜类和糖类成分。根据现有研究分析,鬼箭羽中的生物碱、萜类、黄酮类成分可构成其“苦”的味觉感受。因此,鬼箭羽中含有的萜类、黄酮类、生物碱成分可能是其发挥药效的主要物质基础,可作为其 Q-Marker 的参考依据。

4.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

中药化学成分可测性是确定 Q-Marker 的基本条件之一,目前主要通过超高效液相色谱法、气相色谱法和薄层色谱法对中药成分进行定性和定量分析,为后续建立质量评价方法奠定基础。Wang 等^[17]建立了高速逆流色谱法分离纯化鬼箭羽粗提

物中黄酮类化合物,通过质谱和核磁共振技术鉴定了芦丁、dehydrodicatichin A 和 rhamnazin-3-O-rutinoside 3 种黄酮类化合物。He 等^[19]用 95% 乙醇浸泡提取鬼箭羽中的化学成分,将提取物采用硅胶柱色谱、ODS 柱色谱、Sephadex LH-20 柱色谱以及 HPLC 制备分离鉴定二萜类、三萜类化合物,首次分离得到一个新的二萜类化合物(鬼箭羽二萜 A)。Ji 等^[79]利用 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术快速鉴定鬼箭羽中槲皮素、香橙素、11-羧基乳香酸、咖啡酸甲酯等 65 种有效成分,可为鬼箭羽药材的质量控制研究奠定基础。Ba 等^[80]建立高效液相色谱法测定鬼箭羽药材中儿茶素、dehydrodicatichin A、香橙素和柚皮素 4 种有效成分的含量,该方法鬼箭羽中多种成分的含量测定和质量控制。Li 等^[81]建立鬼箭羽主要指标性成分柚皮素的 TLC 定性和 HPLC 定量方法,同时采用紫外分光光度法测定了鬼箭羽总黄酮的含量,为评价鬼箭羽质量提供参考。综上所述,鬼箭羽中的芦丁、槲皮素、香橙素、儿茶素、dehydrodicatichin A 和 11-羧基- β -乳香酸、鬼箭羽二萜 A 等成分可能是其发挥药效的主要物质基础,目前已具备较成熟的检测手段,可作为预测鬼箭羽潜在的 Q-Marker。

4.4 基于不同配伍环境的 Q-Marker 预测

药物的配伍应用是中医用药的主要形式,中医理论按照“君臣佐使”的配伍原则,将不同药味配伍组合,具有增强药力、扩大治疗范围、使药物产生协同作用、控制多功效单味中药作用方向的发挥和控制药物的毒副作用等临床治疗意义。鬼箭羽在不同配伍中可发挥不同的治疗功效,如表 7 所示,展示了部分鬼箭羽的组方配伍及其功能主治。Wang 等^[82]通过总结韩旭教授应用加减二鬼汤的临床经验,发现以鬼箭羽和鬼针草为君药,四君子汤为臣药,丹参、当归为佐药,可协同发挥益气养阴、活血通络之功效,与鬼箭羽的传统功效相一致。Miao 等^[83]介绍了杨洪涛教授针对肾系疾病的基本证素总结出鬼箭羽-穿山龙药对,两药配伍,活血化痰以通肾络,祛风通络而抑制免疫,从而可延缓慢性肾脏病病理以及糖尿病肾病的进展。Lei 等^[84]利用鬼箭羽中的槲皮素和苦瓜中的苦瓜皂苷来初步建立复方制剂糖康胶囊的质量标准。Wang 等^[85]应用网络药理学与分子对接技术,研究鬼箭羽-白花蛇舌草药对治疗子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)的机制,从鬼箭羽中筛选出 24 个活性成分,发现鬼箭羽中起关键活性成分的有槲皮素和 β -谷甾醇。此外,参麻益智方中以

鬼箭羽为臣药,与人参等配伍使用,利用鬼箭羽活血通窍之功增强人参改善血管损伤和血管功能障碍的作用。采用 Cytoscape 3.6.0 构建鬼箭羽与人参的活性成分-共同靶点网络,得到其可发挥药效的主要

有效成分为 β -谷甾醇、槲皮素、豆甾醇和橙皮素等^[86]。综上分析,鬼箭羽中的槲皮素、 β -谷甾醇、橙皮素等成分可以在鬼箭羽配伍中发挥疗效,可作为方剂配伍环境中潜在的 Q-maker 筛选指标。

表 7 鬼箭羽在民族民间的临床应用

Table 7 Ethnic folk clinical applications of *E. alatus*

| 处方名称 Prescription name | 方药组成 Formulary composition | 临床应用 Clinical application | 文献 Ref. |
|---------------------------|--|------------------------------|------------|
| 二鬼汤 | 鬼箭草、鬼箭羽 | 治疗糖尿病 | 82 |
| 糖康胶囊 | 鬼箭羽、苦瓜 | 2 型糖尿病 | 84 |
| 复方蛇龙胶囊 | 鬼箭羽、白花蛇舌草、穿山龙 | 活血化痰、利湿解毒 | 87 |
| 糖肾肾衰方 | 黄芪、党参、鬼箭羽、苍术、杜仲、菟丝子、穿山龙、白花蛇舌草、虎杖、积雪草、石韦、土茯苓、六月雪、陈葫芦、玉米须、大黄、紫苏梗 | 糖尿病肾病所引起的肾衰竭 | 39 |
| IMN 基本方 | 蝉蜕、僵蚕、青风藤、黄芪、麸炒白术、枸杞子、杜仲、土鳖虫、鬼箭羽、穿山龙、金樱子、芡实、冬瓜皮、薏苡仁、败酱草 | 治特发性膜性肾病 | 88 |
| 复方鬼箭羽汤 | 鬼箭羽、葛根、丹参、当归、制大黄、黄连 | 活血化痰,治疗高血压 | 89 |
| 消糖降压方 | 熟地、山黄肉、鬼箭羽、葛根、丹参、天麻、钩藤、泽兰 | 2 型糖尿病合并高血压 | 90 |
| 降糖通脉颗粒 | 鬼箭羽、生地、黄芪、知母、牡丹皮、玄参、菟丝子、水蛭、泽泻、大黄 | 2 型糖尿病肾病 | 91 |
| 糖异平方 | 生黄芪、鬼箭羽、山药、苍术、玄参、柴胡、白芍、葛根、丹参、黄连、佩兰、川牛膝 | 疏肝健脾、活血化痰 | 92 |

4.5 基于网络药理学的 Q-Marker 预测

中药的作用模式普遍认为是基于靶点网络的整合调控作用,因此,利用网络药理学和分子对接等技术对鬼箭羽的“成分-靶点-通路-疾病”网络机制研究是其活性成分研究的有效手段之一。Bu 等^[93]利用 TCMSp、BATMAN-TCM 等中药数据库筛选出 14 个鬼箭羽的有效成分,其中槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、木犀草素与 DKD 的 4 个核心靶点均具有较好的结合活性,可抑制 IL-6、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (akt serine/threonine kinase 1, AKT1)、血管内皮生长因子 A、CASP3 等相关靶点的表达,干预 AGE-RAGE、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、缺氧诱导因子 1 α 、MAPK 等信号通路,从而治疗 DKD。槲皮素、山柰酚、(2R)-5,7-二羟基-2-(4-羟基苯基)色满-4-酮、5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)色满-4-酮为治疗 EMT 的关键成分,可通过信号传导及转录激活蛋白 3、非受体酪氨酸激酶、表皮生长因子受体、AKT1、MAPK3 等靶点起到改善或治疗 EMT 的作用^[85]。Li 等^[74]基于网络药理学筛选得到鬼箭羽中以槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇为代表的有效成分,其可通过调节流体剪切应力与动脉粥样硬化、TNF、NF- κ B 等信号通路治疗脑缺血再灌注损伤。

5 结语

鬼箭羽作为一味传统中药,其自然资源丰富,药

理作用广泛,副作用少,具有较高的开发利用价值。通过对鬼箭羽的化学成分和药理作用的概述,黄酮类和三萜类是鬼箭羽活性成分的主要研究焦点,其主要发挥治疗糖尿病肾脏疾病、抗肿瘤抗炎等药效作用。但鬼箭羽成分复杂,鬼箭羽中的单体活性成分发挥其药效作用机制尚不完善,且现今的质量控制方式缺乏专属性和特有性,质控体系不够全面。因此根据鬼箭羽目前的质量控制现状,建立鬼箭羽安全有效的质量评价方法具有重要意义。本文以中药 Q-Marker 的理论为指导,基于现有报道对鬼箭羽药效和活性成分等进行分析,从植物亲缘学和化学成分特有性,化学成分与有效性、化学成分可测性、不同配伍及网络药理学等方面对鬼箭羽进行 Q-Marker 预测,初步认为鬼箭羽中的芦丁、槲皮素、香橙素和儿茶素等黄酮类成分及 β -谷甾醇、鬼箭羽二萜 A、11-羰基- β -乳香酸等萜类成分可作为其潜在质量标志物,为鬼箭羽质量标志物的选择提供新思路,以期对鬼箭羽的质量评价体系奠定科学基础和用药依据提供参考。

参考文献

- 1 Wu P. Shennong's Classic of Materia Medica(神农本草经) [M]. Beijing: Science and Technology Literature Press, 1996:50.

- 2 Editorial Committee of Chinese Materia Medica. Chinese Materia Medica(中华本草)[M]. Shanghai:Shanghai Scientific and Technical Publishers,1999:177-179.
- 3 Editorial Committee of Flora of China. Flora of China(中国植物志)[M]. Beijing:Science Press,1999,45:63.
- 4 Sun J, et al. Herbal textual research on Guijianyu (Ramulus Euonymi)[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报),2021,23:77-83.
- 5 Sun J, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological action of Guijianyu (Ramulus Euonymi)[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报),2021,23:85-95.
- 6 Ba YY, et al. Studies on flavonoids from *Euonymus alatus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2012,43:242-246.
- 7 Ba YY, et al. Chemical compositions of Guijianyu(Ramulus Euonymi Alatae)[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报),2012,35:480-483.
- 8 Ji RY, et al. Study on chemical composition and anti-oxidant activity of *Euonymus alatus*[J]. Res Pract Chin Med(现代中药研究与实践),2019,33:26-29.
- 9 Jeong EJ, et al. Inhibitory constituents of *E. alatus* leaves and twigs on nitric oxide production in BV2 microglia cells[J]. Food Chem Toxicol,2011,49:1394-1398.
- 10 Choi CI, et al. Antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities of constituents from *Euonymus alatus* twigs [J]. Ind Crops Prod,2015,76:1055-1060.
- 11 Jeong SY, et al. Chemical constituents of *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb. and their PTP1B and α -glucosidase inhibitory activities[J]. Phytother Res,2015,29:1540-1548.
- 12 Zhang YF, et al. A new flavan-3-ol lactone and other constituents from *Euonymus alatus* with inhibitory activities on α -glucosidase and differentiation of 3T3-L1 cells[J]. Nat Prod Res,2012,27:1513-1520.
- 13 Fang ZF, et al. Studies on chemical constituents from *Euonymus alatus* II [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2008,12:1422-1424.
- 14 Zhang L, et al. Chemical constituents from twigs of *Euonymus alatus*[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2015,40:2612-2616.
- 15 Wang TH. Basic study on the material basis of anti-inflammatory bioactive compounds and the method of quality control of *Euonymus alatus* [D]. Guangzhou:Guangzhou University of Chinese Medicine(广州中医药大学),2017.
- 16 Tang XY. Study on field-intensified extraction coupled with multi-phase aqueous extraction for separation of the effective constituents from *Euonymus alatus* [D]. Guangzhou:Guangdong Pharmaceutical University(广东药科大学),2018.
- 17 Wang WJ, et al. Isolation and purification of flavonoids from *Euonymus alatus* by high-speed countercurrent chromatography and neuroprotective effect of rhamnazin-3-O-rutinoside *in vitro*[J]. J Sep Sci,2021,44:4422-4430.
- 18 Yan ZH. Studies on the chemical constituents of *Euonymus alatus*[D]. Shanghai:Nav Med Uni(中国人民解放军海军军医大学),2013.
- 19 Yan ZH, et al. Two New Sesquiterpenes from *Euonymus alatus*[J]. Helv Chim Acta,2013,96,85-92.
- 20 He J, et al. A new cembranoid diterpene from twigs of *Euonymus alatus*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2018,49:4212-4215.
- 21 Zhao X. Chemical constituents from *Euonymus alatus* and their hepatoprotective activity[D]. Yanbian:Yanbian University(延边大学),2015.
- 22 Kang HR, et al. Bioassay-guided Isolation of antiproliferative triterpenoids from *Euonymus alatus* twigs[J]. Nat Prod Commun,2015,10:1929-1932.
- 23 Liu Y, et al. Studies on chemical constituent of *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb[J]. West China J Pharm Sci(华西药科学杂志),2009,24:107-109.
- 24 Tu GH, et al. Triterpenes of *Euonymus alatus* and their cytotoxic activity[J]. Nat Prod Commun,2011,47,656-657.
- 25 Jeong EJ, et al. Anti-inflammatory triterpenes from *Euonymus alatus* leaves and twigs on lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 macrophage cells[J]. Bull Korean Chem Soc,2014,35:2945-2949.
- 26 Zhou X, et al. Studies on chemical constituents of the *Euonymus alatus*(Thunb.) Sieb. II [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2009,44:1375-1377.
- 27 Liu Y, et al. Studies on chemical constituents of the *Euonymus alatus*(Thunb.) Sieb. III [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2010,41:1780-1781.
- 28 Fang ZF. Studies on the chemical constituents and antitumor activities of *Euonymus alatus*[D]. Shenyang:Shenyang Pharmaceutical University(沈阳药科大学),2007.
- 29 Yamada K, et al. Isolation and structures of a new alkaloid alatamine and an insecticidal alkaloid wilfordine from *Euonymus alatus forma striatus* (Thunb.) Makino [J]. Tetrahedron,1978,34:1915-1920.
- 30 Liu L, et al. Advance on alkaloids from tripterygium wilfordii and their bioactivities[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2019,31:2170-2181.
- 31 Ishiwata H, et al. Three sesquiterpene alkaloids from *Euonymus alatus forma striatus* [J]. Phytochemistry,1983,22:2839-2841.
- 32 Lee S, et al. Lignans from the twigs of *Euonymus alatus*

- (Thunb.) Sieb. and their biological evaluation [J]. Chem Biodivers, 2016, 13, 1391-1396.
- 33 Jin X. Studies on chemical constituents of *Euonymus alatus* [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine (黑龙江中医药大学), 2004.
- 34 Jeong EJ, et al. Inhibition of nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264. 7 macrophage cells by lignans isolated from *Euonymus alatus* leaves and twigs [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21: 2283-2286.
- 35 Lang SM, et al. Hypoglycemic effects of extracts and constituents from *Euonymus alatus* [J]. J China Pharm Univ (中国药科大学学报), 2003, 34: 32-35.
- 36 Liu Y. Research on the components and bioactivity of *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb. [D]. Guiyang: Guizhou University (贵州大学), 2011.
- 37 Fang ZF, et al. Chemical constituents from wing twigs of *Euonymus alatus* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2007 (06): 810-812.
- 38 Wu X, et al. Analysis of the distribution of TCM constitution and TCM syndrome types in diabetes mellitus and diabetic kidney disease [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med (广州中医药大学学报), 2023, 40: 1863-1869.
- 39 Sun W. Sun Wei's experience of effective prescriptions-Tangshen Shenshui decoction [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med (江苏中医药), 2021, 53: 7-8.
- 40 Zhou YM, et al. Aromadendrin improve insulin resistance in vascular endothelial cells via PPAR γ mediation [J]. J Jiangxi Med (江西医药), 2021, 56: 269-272.
- 41 Jiang JY, et al. Effects of Guijiansu (*Euonymi Ramulus*) on oxidative stress injury and NFE2L2/HMOX1 signaling pathway in myocardial tissue of diabetes mellitus rats [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm (中医药导报), 2022, 28: 6-11.
- 42 Sugahara M, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease [J]. Nephrology (Carlton), 2021, 26: 491-500.
- 43 Han S, et al. Analysis of potential pharmacodynamic material basis of *Euonymus alatus* in treatment of nephritis based on integrated chemomics and network biology [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2020, 45: 4429-4439.
- 44 Xie SQ, et al. The mechanism of *Euonymus alatus* on diabetic nephropathy based on network pharmacology [J]. Clin J Chin Med (中医临床研究), 2021, 13: 32-36.
- 45 Lai PB, et al. Quercetin ameliorates diabetic nephropathy by reducing the expressions of transforming growth factor- β 1 and connective tissue growth factor in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Renal Failure, 2011, 34: 83-87.
- 46 Wei JY, et al. Examples on common couplet medicines of national TCM master LYU renhe inheritance team in the treating diabetic kidney disease [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med (辽宁中医药大学学报), 2022, 24: 54-57.
- 47 Fu XZ, et al. Study on the couplet medicines of *Euonymus Alatus* and *Arctii Fructus* in treating diabetic kidney disease by ZHAO Jin-xi [J]. China J Tradit Chin Med Pharm (中华中医药杂志), 2021, 36: 4742-4744.
- 48 Chen MH, et al. Ethanolic extracts of *Euonymus alatus* reduce renal ischemia-reperfusion injury in rabbits by preventing oxidative stress and inhibiting TNF- α -NF- κ B and T β RI-Smad2/3 signaling pathways [J]. Chin J Pathophysiol (中国病理生理杂志), 2022, 38: 688-697.
- 49 Wang ZL, et al. The water extracts of *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold attenuate diabetic retinopathy by mediating angiogenesis [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114782.
- 50 Xia CF, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135: 584-590.
- 51 Lee TK, et al. Differential regulation of protein kinase C activity by modulating factors and *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb in human myometrial and uterine leiomyoma smooth muscle cells [J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15: 349-58.
- 52 Cha BY, et al. Inhibitory effect of methanol extract of *Euonymus alatus* on matrix metalloproteinase-9 [J]. J Ethnopharmacol, 2003, 85: 163-167.
- 53 Lin XL, et al. Dulcitol suppresses proliferation and migration of hepatocellular carcinoma via regulating SIRT1/p53 pathway [J]. Phytomedicine, 2020, 66: 153112.
- 54 Kim KH, et al. Phenolic constituents from the twigs of *Euonymus alatus* and their cytotoxic and anti-inflammatory activity [J]. Planta Med, 2013, 79: 361-364.
- 55 Luo YR, et al. Research progress on modern pharmacological effects of prescriptions for liver fibrosis from deficiency [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2023, 54: 7554-7563.
- 56 Xu LM, et al. Diagnosis and treatment guidelines of integrated Chinese and Western medicine for treating hepatic fibrosis (2019 ed) [J]. Chin J Integr Tradit West Med (中国中西医结合杂志), 2019, 35: 2424-2432.
- 57 Wan X, et al. *Euonymus alatus* and its monomers alleviate liver fibrosis both in mice and LX₂ cells by blocking T β RI-Smad2/3 and TNF- α -NF- κ B pathways [J]. Am J Transl Res, 2019, 11: 106-119.
- 58 Wu H, et al. Protective effect of Epicatechin on APAP-induced acute liver injury of mice through anti-inflammation and apoptosis inhibition [J]. Nat Prod Res, 2018, 34: 855-858.
- 59 Wan X, et al. The inhibitory effect of *Euonymus alatus* a-

- against mouse hepatic fibrosis induced by CCl_4 [J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报),2018,34:485-490.
- 60 Huang J. Effect of the *Euonymus alatus* extract on liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver rats [D]. Enshi; Hubei Minzu University(湖北民族学院),2018.
- 61 Lee S, et al. (3β , 16α)-3, 16-Dihydroxypregn-5-en-20-one from the Twigs of *Euonymus alatus*(Thunb.) Sieb. exerts anti-inflammatory effects in LPS-stimulated RAW-264. 7 macrophages[J]. *Molecules*,2019,24:3848.
- 62 Zhang Y, et al. Determination of anti-*Mycobacterium tuberculosis* components of *Caulis Euonymi Alati* and *Cinnamomi Cortex* by reverse bioassay guided isolation[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2022,34:1038-1046.
- 63 Gurung P, et al. *Euonymus alatus* twig extract protects against scopolamine-induced changes in brain and brain-derived cells via cholinergic and BDNF Pathways [J]. *Nutrients*, 2022,15:128.
- 64 Lee SJ, et al. *Euonymus alatus* (Thunb.) Siebold prevents osteoclast differentiation and osteoporosis [J]. *Nutrients*, 2023,15:3996.
- 65 Xu JX, et al. Study on the antiviral effective components of *Euonymus alatus in vitro* [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志),2019,34:4893-4896.
- 66 Tian ZH, et al. Study on the antipyretic and diuretic effects and acute toxicity of the extract of *Euonymus alatus* (Thunb) Sieb[J]. *Northwest Pharm J*(西北药学杂志),2013,28:388-390.
- 67 Wang X. Study on the quality standard and acute toxicity of *Euonymus alatus* (Thunb) Sieb [D]. Taiyuan; Shanxi Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine(山西省中医药研究院),2016.
- 68 Liu CX, et al. A new concept on quality marker of Chinese materia medica: quality control for Chinese medicinal products[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2016,47:1443-1457.
- 69 Zhang TJ, et al. Research approaches of quality marker (Q-marker) of Chinese materia medica formula based on "five principles" [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2018,49:1-13.
- 70 Zhu H, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of medicinal plants of *Euonymus L.* [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志),2013,48:241-247.
- 71 Gonzalez AG, et al. Ethnobotanical uses of Celastraceae. Bioactive metabolites[J]. *Nat Prod Chem*,2000,23:649-738.
- 72 Ren JG, et al. Preliminary analysis on relationship between traditional efficacy of Chinese medicine and modern pharmacological action[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志),2017,42:1979-1983.
- 73 Hao HH, et al. Effects of quercetin on oxidative stress and TGF- β 1/CTGF in diabetic nephropathic rats [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志),2012,32:1012-1016.
- 74 Li XG, et al. Action mechanism of *Euonymus alatus* for treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) based on network pharmacology [J]. *J Hubei Minzu Univ: Health Sci*(湖北民族大学学报:医学版),2021,38:7-12.
- 75 Chen YH, et al. Study on the constituents from *Euonymus alatus* in hypoglycemic effective extracts [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志),2010,16:42-43.
- 76 Zhang JY, et al. Expression of bitter taste of Chinese materia medica and its application in clinical compatibility [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2016,47:187-193.
- 77 Wang XX, et al. Empirical analysis of the channel tropism traditional Chinese medicine in chemical constituent, pharmacological effects and clinical application [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志),2018,33:5193-5197.
- 78 Chen H, et al. Traditional chinese medicine properties and chemical composition of classes correlation studies [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*(辽宁中医药大学学报),2016,18:103-106.
- 79 Ji RF, et al. Identification of chemical constituents of *Euonymus alatus* by UPLC-LTQ-Orbitrap-MS [J]. *J Chin Mass Spectrom Soc*(质谱学报),2018,39:540-551.
- 80 Ba YY, et al. HPLC simultaneous determination of four bioactive components in *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb [J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志),2010,30:991-994.
- 81 Li MJ, et al. Establishment of the criteria of quality control for Chinese medicinal herb *Euonymus alatus* [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志),2014,20:60-66.
- 82 Wang MM, et al. Clinical experience of Han Xu modified Ergui decoction in treatment of geriatric diseases [J]. *J Hubei Univ Tradit Chin Med*(湖北中医药大学学报),2018,20:109-112.
- 83 Miao BL, et al. Experience in the treatment of kidney diseases based on syndrome elements applying couplet medicines [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志),2022,37:3920-3923.
- 84 Lei L, et al. Quality standard of Tangkang capsule [J]. *China Pharm*(中国药房),2008,19:449-451.
- 85 Wang J, et al. A study on the mechanism of "Winged *Euonymus Branchlet* and Spreading *Hedyotis Herb*" in the treatment of endometrisis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *J Med Inf*(医学信息),2023,36:21-29.