基于指纹图谱和网络药理学的乌药质量标志物预测分析

李翱翔[1,2]，岳颀宇[1]，阮翔天[1]，崔文艳[3]，毛乐斌[1]，喻晓雁[1]，吴玲玲[1]，陈宏降[1]，罗益远[1*](1.浙江药科职业大学，浙江 宁波 315500；2.浙江中医药大学，杭州 310053；3.青岛市中心医疗集团，山东 青岛 266042)

摘要：目的 基于指纹图谱和网络药理学分析乌药中潜在的质量标志物(quality marker，Q-Marker)。**方法** 运用 HPLC 建立乌药指纹图谱，确认共有峰并进行指认，再运用网络药理学方法构建“活性成分-靶点-通路”网络，预测 Q-Marker。**结果** 建立了 15 批乌药药材指纹图谱，确认了 20 个共有峰，通过对照品指认 4 个色谱峰，分别为去甲异波尔定、乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇；经网络药理学确认以上 4 种成分为活性成分，可作用于 10 个核心靶点、20 条关键通路发挥抗炎、镇痛作用。初步预测去甲异波尔定、乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇为乌药潜在的 Q-Markers。**结论** 乌药 Q-Marker 预测分析为药材质量评价提供参考，为阐明其药效物质基础的作用机制奠定基础。

关键词：乌药；质量标志物；指纹图谱；网络药理学

中图分类号：R284.1 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2023)11-1499-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222608

引用本文：李翱翔，崔文艳，岳颀宇，等. 基于指纹图谱和网络药理学的乌药质量标志物预测分析[J]. 中国现代应用药学，2023, 40(11): 1499-1505.

Predictive Analysis of Quality Markers of Linderae Radix Based on Fingerprint and Network Pharmacology

LI Aoxiang[1,2], YUE Qiyu[1], RUAN Xiangtian[1], CUI Wenyan[3], MAO Lebin[1], YU Xiaoyan[1], WU Lingling[1], CHEN Hongjiang[1], LUO Yiyuan[1*](*1.Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315500, China; 2.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3.Qingdao Central Medical Group, Qingdao 266042, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To predict potential quality marker(Q-Marker) of Linderae Radix based on fingerprint detection and network pharmacology analysis. **METHODS** Fingerprint of Linderae Radix was established by HPLC, common peaks were confirmed and identified. The “active-component-target-pathway” network was constructed by network pharmacology method and predicted the Q-Marker . **RESULTS** Fingerprints of 15 batches of Linderae Radix were established, 20 common peaks were identified, and 4 peaks(norisoboldine, linderane, linderalactone, lindenenol) were identified by reference substances. According to network pharmacology, above four components were identified as active components of Linderae Radix, which showed anti-inflammatory and analgesia effects through acting on 10 core targets and 20 key pathways. Norisoboldine, linderane, linderalactone, lindenenol were preliminarily predicted as potential Q-Marker of Linderae Radix. **CONCLUSION** The Q-Marker of Linderae Radix can provide references for quality evaluation of medicinal materials and lay a foundation for elucidation of action mechanism of pharmacodynamic substance basis.

KEYWORDS: Linderae Radix; quality marker; fingerprint; network pharmacology

乌药始载于唐代《本草拾遗》，系樟科山胡椒属植物乌药 *Lindera aggregata* (Sims) Kosterm 的干燥块根，2018 年遴选为新“浙八味”之一。具有行气止痛、温肾散寒之功效，主要用于寒凝气滞、胸腹胀痛、疝气疼痛、经寒腹痛等证的治疗[1-3]。浙江天台为乌药著名的道地产区，称之为“天台乌药”或“台乌药”，覆盖全省 8 个地市区，占全国产量的 70%以上。现代研究表明，乌药中主要含有萜类、内酯类、挥发油、生物碱类和黄酮类等化学成分[2-6]。查阅历年中国药典和近年来关于乌药的研究文献，对于乌药的质量评价仅描述为照醇溶性浸出物测定法(通则 2201)项下的热浸法测定，用 70%乙醇作溶剂，不得<12.0%；采用 HPLC 或者 UPLC-MS/MS 测定乌药醚内酯($C_{15}H_{16}O_4$)和去甲波尔定($C_{18}H_{19}NO_4$)的含量[1]；采用 GC-MS 测定挥发油类成分[3,5]。

以往药材质控常采用单指标质控模式，由于中药材的化学成分繁多复杂，且具有诸多药效与临床应用。单一化学成分往往无法全面反映药材品质以及药效的有效性，具有一定的局限性。2016

基金项目：浙江省公益基础研究项目(LGN21H280003)；浙江省药品监督管理局科技计划项目(2022009)；浙江省教育厅一般项目(Y202250217)

作者简介：李翱翔，男 E-mail: 3035762441@qq.com *通信作者：罗益远，男，硕士，讲师 E-mail: luoyiyuan0012@163.com

年刘昌孝院士[7]首次提出了中药质量标志物(quality marker，Q-Marker)的概念。提出中药质量控制的核心是 Q-Marker，是中药材及产品质量控制的重要因素，形成中药质量控制的新理念。Q-Marker 的出现使中药质量控制的规范性和科学性更加完善，同时也有了新的思路和方法[8]。Q-Marker 是与中药的功能属性密切相关的化学物质，本身存在于中药材或者相关产品中，且中药有效性和安全性都能通过 Q-Marker 反映出来，同时“五原则”要求中药 Q-Marker 应当具有质量传递与溯源、成分特有性、成分的有效性、成分可测性以及复方配伍环境 5 个方面，使其本身更具有科学性。Q-Marker 的提出为中药质量研究和全过程控制提供了很好的指导意义和研究思路；为提升中药及其产品质量标准、健全国家药品标准体系产生积极意义。

本研究在前期研究基础上[3,9-10]，通过建立乌药的化学成分整体性的指纹图谱，结合网络药理学寻找潜在作用靶点和作用通路，结合 Q-Marker 的“五原则”进而预测 Q-Marker；从化学和生物信息角度预测分析乌药潜在的 Q-Marker，旨在为全面控制乌药的质量提供依据。

1 材料

LC-20AD 型 HPLC 仪，包括 SPD-M40 型二极管阵列检测器(DAD)、LC-20AD 型四元泵、Lab Solution 工作站、GTO-20AC 型柱温箱均来自日本岛津公司；EX125DZH 型十万分之一电子分析天平(美国奥豪斯公司)；SB-5200DT 超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司)；TD5A-WS 离心机(湘仪仪器有限公司)；Spring-R10 纯水机(锐思捷水纯化技术有限公司)；HH-6 恒温水浴锅(常州郎越仪器制造有限公司)；SL-100 型多功能粉碎机(松青五金厂有限公司)。

乌药醚内酯(批号：YY90367)、乌药醇(批号：WKQ-0001218)、乌药内酯(批号：B21561)、去甲异波尔定(批号：B21017)均购自上海源叶生物科技有限公司，纯度均>98%；超纯水由 Millipore 纯水器制备；甲酸(色谱纯，美国 ROE 公司)；乙腈、甲醇(色谱纯，德国 Merck 公司)；其余试剂均为分析纯。

实验用乌药样品信息见表 1，经浙江药科职业大学陈宏降副教授鉴定为樟科乌药 *Linderae Radix*(Sims) Kosterm 的干燥块根。留样凭证存放于浙江药科大学中药学院科研实验室。样品信息见表 1。

表 1 样品信息

Tab. 1 Information of samples

编号	产地	厂家	批号
S1	浙江	亳州市沪谯药业有限公司	2009040162
S2	浙江	杭州市华东中药饮片有限公司	20201022
S3	浙江	宁波市中药饮片有限公司	20111601
S4	浙江	桐君堂药业有限公司	2103507
S5	浙江	安徽宏信药业发展有限公司	210801
S6	浙江	南通三越中药饮片有限公司	210410
S7	浙江	安徽致良中药饮片有限公司	210201
S8	浙江	浙江民泰医药有限公司	1210730T
S9	浙江	温州仁道医药有限公司	210901
S10	浙江	杭州金易医药有限公司	20210310
S11	江西	安徽协和成药业饮片有限公司	21071805
S12	浙江	浙江桐君堂中药饮片有限公司	210204
S13	浙江	浙江省台州市天台县自采	20211209
S14	浙江	浙江华宇药业股份有限公司	2001062
S15	浙江	嵊州瑞元堂中药有限公司	21022001

2 方法与结果

2.1 乌药 HPLC 指纹图谱的建立

2.1.1 色谱条件　色谱柱为 GL Sciences lnc C_{18}(250 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相为 0.1%甲酸水(A)-乙腈(B)，梯度洗脱(0~10 min，5%B；10~11 min，5%→11%B；11~30 min，11%B；30~60 min，11%→30%B；60~75 min，30%→45%B；75~85 min，45%→52%B；85~100 min，52%→63%B；100~108 min，63%→75%B；108~120 min，75%→95%B)；检测波长：254 nm；柱温 40 ℃；流速 1.0 mL·min^{-1}；进样量 10 μL。

2.1.2 供试品溶液的制备　乌药样品粉碎(80 目)，精密称取 2.0 g，加入 20 mL 甲醇超声 30 min，过滤，滤渣再加入 20 mL 甲醇超声提取，过滤，合并续滤液，3 000 r·min^{-1} 离心 15 min，取上清液蒸至约 6 mL，吸取甲醇复溶，装入 10 mL 量瓶中定容，过 0.45 μm 微孔滤膜，4 ℃保存，备用。

2.1.3 对照品溶液的制备　精密称取去甲异波尔定 1.60 mg、波尔定碱 1.26 mg、乌药内酯 1.04 mg、乌药醚内酯 1.00 mg、异乌药内酯 1.32 mg 分别置于 2 mL 量瓶中，加甲醇溶解定容，即得各对照品母液。分别取各对照品母液用甲醇稀释成 0.1 mg·mL^{-1} 的对照品溶液。

2.1.4 方法学考察 参照峰选择：乌药醚内酯为乌药的主要成分，其峰面积适中，色谱峰保留时间稳定，因此选择乌药醚内酯作为参照峰，计算各共有峰的相对峰面积和相对保留时间。

仪器精密度试验：取乌药 S3 批次供试品，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，连续进样 6 次，记录色谱图，以乌药醚内酯为参照峰，结果显示，各共有峰相对保留时间<0.16%，相对峰面积 RSD<2.57%，表明仪器精密度良好。

重复性试验：按“2.1.2”项下方法平行制备 6 份乌药 S3 批次供试品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进样，记录色谱图。各共有峰的相对保留时间 RSD<0.28%，相对峰面积 RSD<3.40%，表明该方法重复性良好。

稳定性试验：取乌药 S3 批次供试品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件分别于 0，2，4，8，12，24 h 进样分析，记录色谱图。各共有峰的相对峰面积<0.25%和相对保留时间的 RSD 均<1.05%，表明供试品在 24 h 内稳定性良好。

2.2 指纹图谱研究

2.2.1 指纹图谱建立及相似度评价 将 15 批乌药饮片，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进行检测，记录色谱图。通过中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012 版)，分别进行全谱峰匹配，确定共有峰并进行分析，建立指纹图谱，计算相似度。15 批乌药指纹图谱叠加图见图 1，共有模式和对照品图谱见图 2。结果 S1~S15 样品相似度分别为 0.996，0.999，0.987，0.998，0.998，0.999，0.981，0.990，0.997，0.986，0.992，0.997，0.996，0.993，0.998。15 批乌药的指纹图谱相似度均>0.98，表明乌药的质量稳定均一。

2.2.2 指纹图谱共有峰指认 对 15 批乌药药材指纹图谱进行分析，通过各色谱峰保留时间以及色谱行为的比较，确认 20 个共有峰，采用保留时间对照法共指认了 4 个共有峰。

2.3 基于网络药理学预测乌药的 Q-Marker

2.3.1 “活性成分-靶点”网络构建 将“2.2.2”项下指认的去甲异波尔定、乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇作为乌药潜在的 Q-Marker 候选活性成分，通过检索中药系统药理数据库 TCMSP 和 PharmMapper 查询差异化合物的作用靶点，最终找到 4 个差异化合物的 123 个靶点蛋白，再通过 Uniprot 数据库将预测出的靶点蛋白名转换为对应的基因名。利用 GeneCards 数据库以“inflammation”和“pain”为检索词进行相关靶点的搜索，并结合“Relevance score”值将两者去重后得到 2 092 个靶点，并利用 Venny2.1.0 取成分靶点与疾病靶点交集，最终得到 63 个交集靶点。

2.3.2 靶点蛋白与蛋白互作(protein-protein interaction，PPI)网络分析 将获得的交集靶点蛋白导入 STRING 11.0 网站，物种选择为“Homo sapiens”，最高置信度蛋白交互参数评分值>0.70，隐藏未连接靶点，其他参数设置不变，获得 PPI 网络。并利用 Cytoscape 3.7.1(美国 Bethesda Softworks 公司) 软件中的“Network Analyzer”功能对 PPI 网络进行拓扑属性分析，计算选取度值(degree)，选择 Degree 值排名前 10 的基因为潜在核心靶点，见表 2。再利用 Cytoscape 3.7.1 作 PPI 图，见图 3。

2.3.3 功能富集分析与通路分析 利用 DAVID 6.8 数据库对 10 个潜在核心靶点蛋白进行 GO 功能

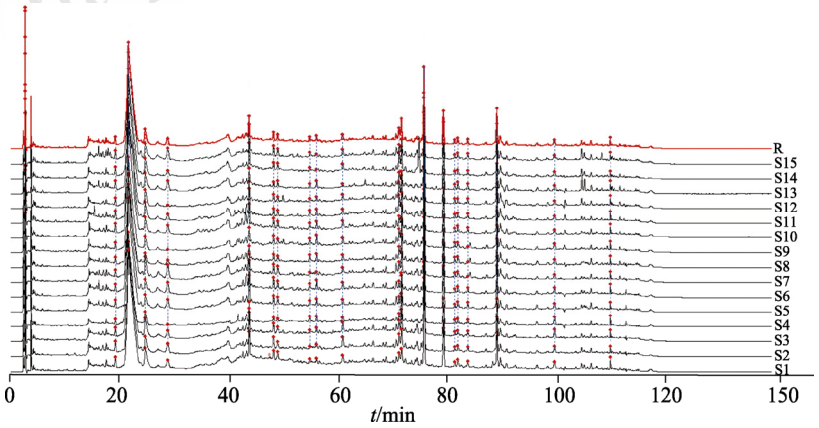

图 1 乌药指纹图谱

Fig. 1 Fingerprint of Linderae Radix

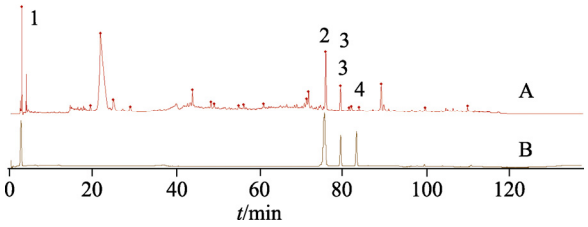

图 2 乌药指纹图谱共有峰模式图(A)及混合对照品色谱图(B)

1–去甲异波尔定；2–乌药内酯；3–乌药醚内酯；4–乌药醇。

Fig. 2 Common peak pattern(A) and chromatogram of mixed reference substance(B) of Linderae Radix

1–normeisporidine; 2–linderalactone; 3–linderane; 4–lindenenol.

表 2 潜在核心靶点的 Degree 值

Tab. 2 Degree values of potential core targets

序号	靶点蛋白	基因名	度值
1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	*SRC*	22
2	Epidermal growth factor receptor	*EGFR*	18
3	Heat shock protein HSP 90-alpha	*HSP90AA1*	15
4	Estrogen receptor	*ESR1*	15
5	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	*AKT1*	14
6	Mitogen-activated protein kinase 1	*MAPK1*	14
7	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	*PTPN11*	13
8	Androgen receptor	*AR*	11
9	Mitogen-activated protein kinase 14	*MAPK14*	11
10	Albumin	*ALB*	11

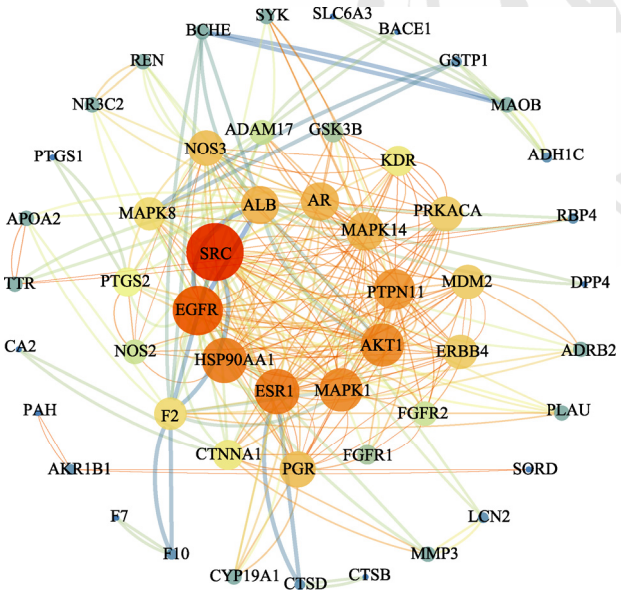

图 3 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram

和 KEGG 通路富集分析。GO 富集分析 GO 的生物过程(biological process，BP)、细胞组分(cellular component，CC)、分子功能(molecular function，MF)3 个部分进行富集分析，以 P<0.01 为筛选条件，共获得 74 条结果，其中 54 条与 BP 有关，8 条与 CC 有关，12 条与 MF 有关。GO 分析结果提示生 BP 显著富集在信号传导、正调控转录 DNA 模板化、RNA 聚合酶II启动子的转录正调控等过程；CC 主要富集在细胞质、细胞核大分子复合体等区域；MF 主要富集在相同蛋白质结合、ATP 结合、酶结合等功能。选择前 10 条导入微生信网站作 GO 富集分析图，见图 4。

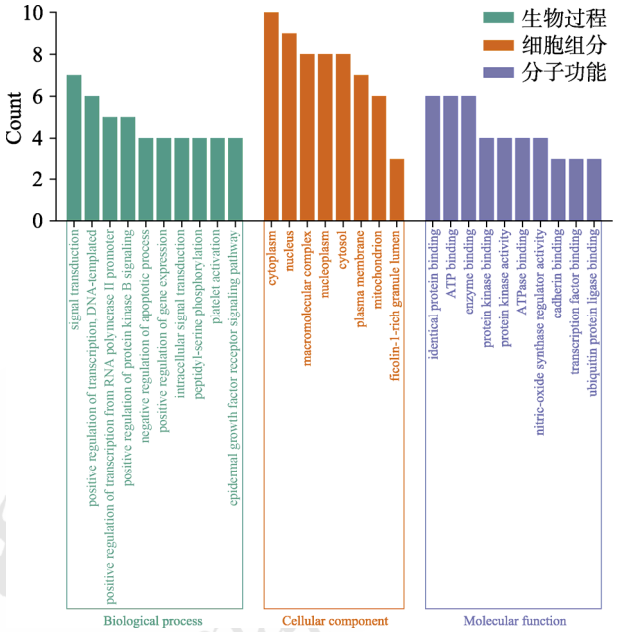

图 4 GO 功能分析

Fig. 4 GO function analysis

KEGG 富集分析得到 89 条通路，选择 P 值< 0.01 的条件筛选 66 条通路，选择前 20 条导入微生信网站作图，见图 5，图中显示肿瘤中的蛋白多糖(proteoglycans in cancer)中参与的基因最多，为 7 个。此外还包括化学前列腺癌(prostate cancer)等疾病通路和 C 型凝集素受体信号传导途径(C-type lectin receptor signaling pathway)、催乳素信号传导途径(prolactin signaling pathway)、雌激素信号传导途径(estrogen signaling pathway)等传导途径，表明乌药潜在活性成分去甲异波尔定、乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇可能通过调控上述通路达到治疗炎症、疼痛的作用。

2.3.4 “药材-成分-靶点-通路”网络构建 将 10 个靶点蛋白、4 个化合物及 20 条信号通路导入 Cytoscape 3.7.1 软件绘制成分-靶点-通路网络，见图 6。以化合物、靶点蛋白、信号通路的连接度为参考。推测乌药抗炎、镇痛的作用机制可能是 4 个主要活性成分通过肿瘤中蛋白多糖(degree=7)、

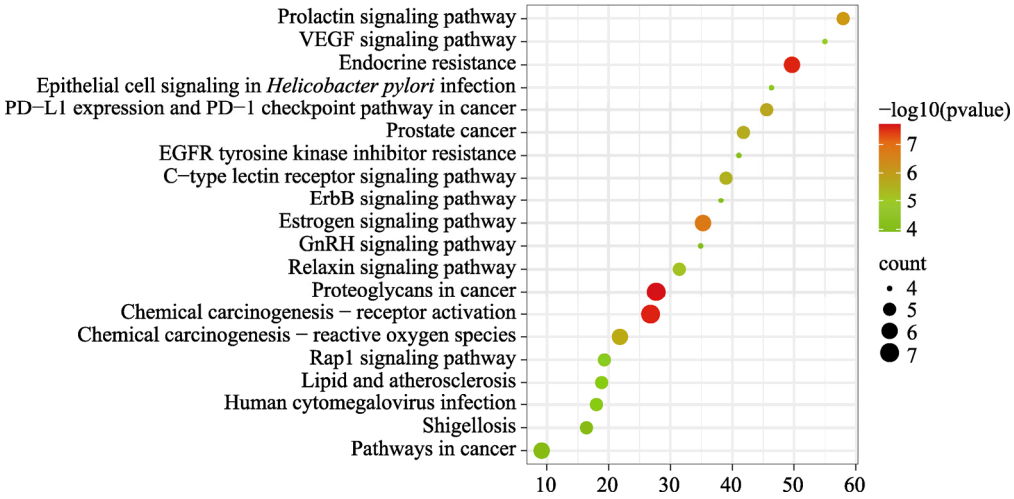

图 5　前 20 条 KEGG 分析

Fig. 5　Analysis of the top 20 KEGG items

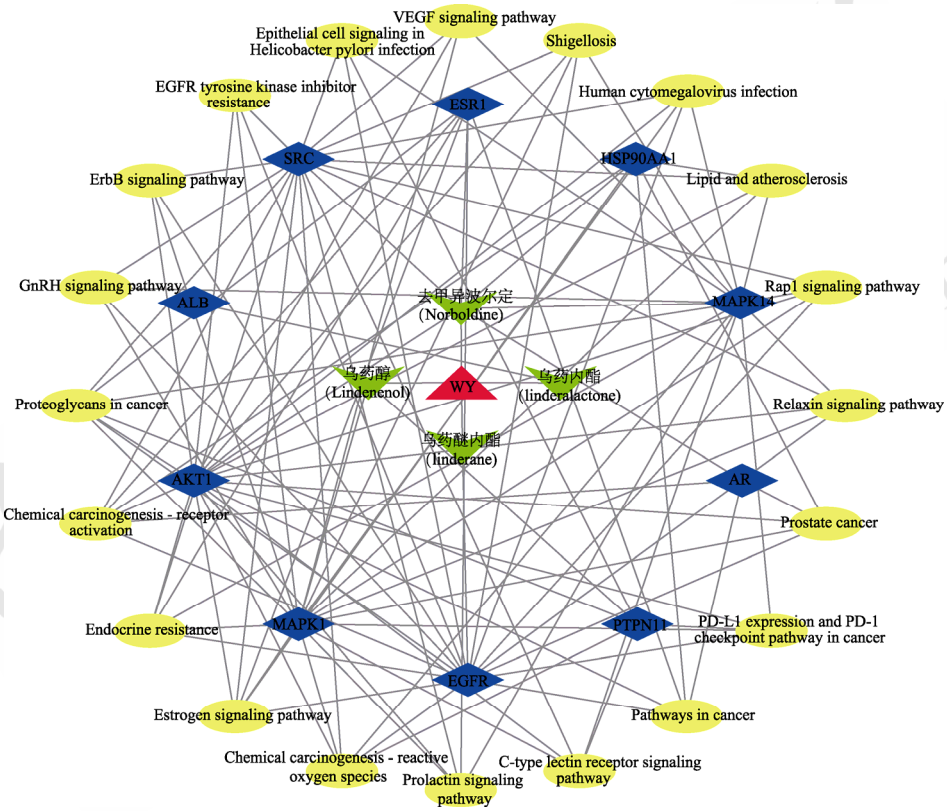

图 6　“活性成分-靶点-通路”网络图

箭头代表成分，菱形代表靶点，圆圈代表通路。

Fig. 6　“Active component-target-pathway” network diagram

Arrows represents ingredients, diamond represents targets, circle represents pathways.

雌激素信号传导途径(degree=6)、化学致癌-受体激活(degree=6)肿瘤中的途径(degree=5)、C 型凝集素受体信号传导途径(degree=5)等多条途径，作用在 AKT1(degree=19)、MAPK1(degree=18)、SRC (degree=18)、EGFR(degree=17)、MAPK14(degree=15)等关键靶标发挥干预疾病的目的。通过构建“药材-成分-靶点-通路”网络图，直观地展现乌药不同成分对应的不同靶点在不同的信号通路中发挥不同的作用，表现了中药多成分、多靶点和多途径协同作用的特点。节点度值较高的化合物去甲异波尔定、乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇可能是乌药治疗“炎症”“疼痛”病症的关键化合物。

预测为乌药的潜在 Q-Marker。

3 讨论

3.1 条件优化

本研究在前期优化供试品溶液制备方法时，比较 80%正己烷、50%甲醇、75%甲醇、甲醇所提取得到的溶液色谱峰数量、色谱峰响应值、分离效果为指标，结果 80%正己烷提取所得色谱峰数量最多，但色谱峰响应值与分离效果较差，而甲醇的图谱各指标均较优，最终选择甲醇为供试品制备的溶剂。在考察流动相时，以乙腈、甲醇和水不同组合洗脱下的分析结果，结果显示乙腈与水组成的流动相下，洗脱所得色谱峰数目最多。在水相中加入少量甲酸，配置成 0.1%的甲酸水溶液，色谱峰的分离效果更好，仪器基线波动较缓，乌药各组分保留时间适中，数量最多，分离度最好。故最终采用 0.1%甲酸水-乙腈作为流动相。在考察检测波长时，实验采用 DAD 检测器对样品溶液进行全波段扫描，发现样品溶液在 254 nm 波长下测定吸收吸光度最大，且在此波长下溶液的色谱峰数目最多，因此选择 254 nm 作为检测波长。

3.2 中药 Q-Marker“五原则”分析。

基于刘昌孝院士所提出的中药 Q-Marker“五原则”对所得 4 个化合物(去甲异波尔定、乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇)进行分析。从专有性原则上看，去甲异波尔定作为乌药特征性成分之一，目前仅在乌药中分离所得；乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇同属于呋喃倍半萜及其内酯类成分，该类成分迄今仅于樟科、菊科以及姜科植物中[11]。挥发油、异喹啉生物碱、呋喃倍半萜三者同为乌药的特征化学成分，其中以呋喃倍半萜及其内酯类成分最具特征性[12]。

从成分有效性上看，乌药传统功效在中国药典 2020 年版记载为行气止痛，温肾散寒，味辛性温。其中辛味物质基础为生物碱、挥发油类等[13]，性温的物质基础为萜类和挥发油等[14]。现代药理学研究表明，乌药中起抗炎镇痛的主要成分为生物碱，从中分离得去甲异波尔定具有抗关节炎作用，可以减弱破骨细胞分化和芳烃受体依赖式的炎症性骨侵蚀[15]。

从质量溯源上看，去甲异波尔定作为乌药生物碱类成分，由氨基酸通过不同环化反应与曼尼希氨甲基化反应等方式转变而来，处于生物合成下游阶段，是乌药生长中固有的次生代谢物。Duan 等[16]建立 HPLC-ESI/MSn 和 NMR 分析法鉴定了大鼠尿液和胆汁中去甲异波尔定的 5 种代谢物，通过 SPIP 实验得到渗透性大小为十二指肠>回肠>空肠，指出在十二指肠中可能是以主动转运的形式运输去甲异波尔定。Wang 等[17]利用 CYP2C9 重组酶系统鉴定了乌药醚内酯的 2 种反应性代谢产物呋喃环氧化物和 γ-酮醛中间体，Wang 等[18]也利用 CYP2C9 检测出乌药醚内酯的 2 种代谢产物亦为呋喃环氧化物和 γ-酮醛。

从成分可测性上看，本实验前期研究基础上，建立 QTRAP UPLC-MS/MS 同时测定了乌药中的 2 个生物碱、5 个内酯类、3 个黄酮类等成分的方法[3]。蔡立红等[19]采用 HPLC，以乙腈-水(56∶44)为洗脱溶剂，建立乌药醚内酯含量测定方法；陈建忠等[20]以乙腈-0.5%甲酸为流动相，HPLC 测定去甲异波尔定的含量，2 种方法均能简便、准确测量成分的含量。

从复方配伍环境上看，乌药在临床中的应用广泛，如天台乌药散、缩泉丸、乌药汤等方剂。乌药与补虚药配伍，如山药、益智仁等，主要起温肾祛寒，补肾缩尿等作用。乌药与益智仁、山药配伍时辛发散寒，温肾以固精缩尿，治疗肾虚所致的小便频数。邱琼华等[21]发现乌药与益智仁、山药相配伍时能显著提高急性衰老大鼠体内的 AQP2、ADH、ALD 的含量，有效改善动物的膀胱功能。根据其味辛性温推测其温肾功能可能为乌药萜类与生物碱的作用。综上所述所预测的去甲异波尔定、乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇均符合 Q-marker 的定义和基本要求。

经网络药理学分析 SRC、EGFR、ESR1、AKT1、MAPK1、MAPK14、PTPN11 等靶点是乌药治疗疼痛与炎症的关键靶点，ESR1 靶点蛋白可激活血清肥大细胞，释放致痛物质，导致原发性痛经的产生[22]。SRC 参与免疫应答和炎症介质分泌等机制[23]。Spatola 等[24]发现 PTPN11 的突变将引起神经和神经根肥大与神经病理性疼痛。MAPK1 与 MAPK14 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族，活化的 MAPK1 刺激细胞反应可降低了促炎症细胞因子(IL-6、IL-1β 和 TNF-α)的浓度和蛋白水平[24]。

乌药作为新“浙八味”之一，不仅市场价值大，更是被广泛地运用于临床中，中药饮片的质量直接影响着中医临床疗效，所以建立系统的、

全面的、科学的质量评价标准意义重大。本研究通过建立指纹图谱结合网络药理学的方法，初步预测去甲异波尔定、乌药醚内酯、乌药内酯、乌药醇为乌药的潜在 Q-Marker，为乌药质量标准控制体系提升，全面控制乌药的质量提供了依据。

REFERENCES

[1] 中国药典. 一部[S]. 2020: 79.

[2] YANG J J, CHEN Y, GUO M L, et al. Chemical constituents from the roots of *Lindera aggregata* and their biological activities[J]. J Nat Med, 2020, 74(2): 441-447.

[3] LUO Y Y, CHEN H J, YANG Y X, et al. Comparative analysis of alkaloids, lactones and flavonoids in different parts of Linderae Radix (Sims) kosterm. by QTRAP UPLC-MS/MS[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2021, 56(11): 891-896.

[4] WU Y J, ZHENG Y L, LIU X S, et al. Separation and quantitative determination of sesquiterpene lactones in *Lindera aggregata* (wu-Yao) by ultra-performance LC-MS/MS[J]. J Sep Sci, 2010, 33(8): 1072-1078.

[5] DENG G M, XIANG B, XIAO X Q, et al. Study on chemical constituents of Linderae Radix by GC-MS and UPLC-ESI-MS/MS[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2016, 39(10): 2229-2236.

[6] LIU Z L, CHU S S, JIANG C H, et al. Composition and insecticidal activity of the essential oil of *Lindera aggregata* root tubers against *Sitophilus Zeamais* and *Tribolium castaneum*[J]. J Essent Oil Bear Plants, 2016, 19(3): 727-733.

[7] LIU C X, GUO D A, LIU L. Quality transitivity and traceability system of herbal medicine products based on quality markers[J]. Phytomedicine, 2018(44): 247-257.

[8] SUN K, SU C N, LI W J, et al. Quality markers based on phytochemical analysis and anti-inflammatory screening: An integrated strategy for the quality control of *Dalbergia odorifera* by UHPLC-Q-Orbitrap HRMS[J]. Phytomedicine, 2021(84): 153511.

[9] LUO Y Y, WANG J, CHEN H J, et al. Determination and primary risk evaluation of 31 inorganic elements in Linderae Radix (Sims) Kosterm. from different habitat and medication part[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2022, 42(3): 424-432.

[10] 罗益远, 蔡红蝶, 沙秀秀, 等. 天台乌药不同部位挥发性成分的 GC-MS 分析[J]. 中药材, 2019, 42(6): 1319-1322.

[11] HAYASHI N, KOMAE H. Chemistry and distribution of sesquiterpene furans in Lauraceae[J]. Biochem Syst Ecol, 1980, 8(4): 381-383.

[12] 好桂新, 王峥涛, 徐珞珊, 等. 乌药的化学成分及药理作用[J]. 中国野生植物资源, 1999, 18(3): 5-10.

[13] SUN Y P, ZHANG T J, CAO H, et al. Expression of pungent-taste herbs and their applications in clinical compatibility[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(6): 785-790.

[14] CHEN H, SUN H, YANG X Y, 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(7): 103-106.

[15] WEI Z F, LV Q, XIA Y, et al. Norisoboldine, an anti-arthritis alkaloid isolated from Radix Linderae, attenuates osteoclast differentiation and inflammatory bone erosion in an aryl hydrocarbon receptor-dependent manner[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(9): 1113-1126.

[16] DUAN C, GUO J M, DAI Y, et al. The absorption enhancement of norisoboldine in the duodenum of adjuvant-induced arthritis rats involves the impairment of P-glycoprotein[J]. Biopharm Drug Dispos, 2017, 38(1): 75-83.

[17] WANG K, ZHANG T T, RAO J Q, et al. Drug-drug interactions induced by Linderane based on mechanism-based inactivation of CYP2C9 and the molecular mechanisms[J]. Bioorg Chem, 2022(118): 105478.

[18] WANG H, WANG K, MAO X, et al. Mechanism-based inactivation of CYP2C9 by linderane[J]. Xenobiotica, 2015, 45(12): 1037-1046.

[19] CAI L H, CHOU G X, WANG Z T, et al. Determination of linderane in root tuber of *Lindera aggregata* by HPLC[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2004, 29(7): 657-659.

[20] CHEN J Z, CHOU G X, YANG L, et al. Determination of norisoboldine in Radix Linderae by RP-HPLC[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2009, 34(21): 2774-2776.

[21] QIU Q H, LAI H L, HUANG P, et al. Study on the compatibility of composite Chinese medicine of Suoquan Pills[J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2013, 28(3): 274-278.

[22] CARAUSU M, BIDARD F C, CALLENS C, et al. ESR1 mutations: A new biomarker in breast cancer[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2019, 19(7): 599-611.

[23] TANIGUCHI K, WU L W, GRIVENNIKOV S I, et al. A gp130-Src-YAP module links inflammation to epithelial regeneration[J]. Nature, 2015, 519(7541): 57-62.

[24] SPATOLA M, WIDER C, KUNTZER T, et al. PTPN11 mutation manifesting as LEOPARD syndrome associated with hypertrophic plexi and neuropathic pain[J]. BMC Neurol, 2015(15): 55.

收稿日期：2022-07-23

(本文责编：沈倩)