

基于代谢组学的麦冬和山麦冬类黄酮化合物的差异性研究

张艺^{1,2}, 彭昕³, 徐建中², 孙健², 赵翠荣⁴, 王志安^{1,2*}(1.浙江中医药大学, 杭州 310053; 2.浙江省中药研究所有限公司, 杭州 310023; 3.宁波市中医院, 浙江 宁波 315016; 4.襄阳市农业科学院, 湖北 襄阳 441057)

摘要: **目的** 研究麦冬和山麦冬药材中类黄酮化合物的分布差异及积累规律, 探寻麦冬和山麦冬的特征性差异物质。 **方法** 采用紫外分光光度法和 HPLC 对麦冬和山麦冬中总黄酮、麦冬甲基黄酮 A、麦冬甲基黄酮 B 进行定量分析; 运用 UPLC-MS/MS 对麦冬和山麦冬中类黄酮物质进行检测鉴定, 利用主成分分析和正交偏最小二乘判别分析法等多元统计分析方法筛选差异代谢物, 并对差异代谢物进行 KEGG 通路富集分析。 **结果** 麦冬中总黄酮、麦冬甲基黄酮 A, 麦冬甲基黄酮 B 的含量显著高于山麦冬。在麦冬和山麦冬中共鉴定出 190 个类黄酮化合物, 其中 160 个为差异代谢物, 主要包括黄酮(31 个)、黄酮醇(22 个)、异黄酮及其他类黄酮(70 个)等。与麦冬比较, 山麦冬中有 45 种物质上调积累, 上调物质主要为黄酮和黄酮醇类化合物; 有 115 种物质下调, 主要为异黄酮及其他类黄酮化合物。黄酮及黄酮醇类呈现出不同的积累模式, 大多数的芹菜素类、山柰酚类在麦冬中上调积累, 而橙皮素类、槲皮素类在山麦冬中上调积累。异黄酮及其他类黄酮化合物在麦冬中积累丰富, 特别是高异黄酮类在麦冬中全部上调, 是麦冬和山麦冬中差异最为明显的一类。通过对 160 种差异代谢物进行 KEGG 注释, 发现以类黄酮生物合成(ko00941)、异黄酮生物合成(ko00943)、黄酮和黄酮醇生物合成(ko00944) 3 条代谢通路富集显著。 **结论** 麦冬和山麦冬中含有丰富的类黄酮物质, 整体呈现出明显差异的积累模式, 高异黄酮类可作为区分两者的特征成分, 该结果可为麦冬类中药品质的深入研究和临床利用提供借鉴。

关键词: 麦冬; 山麦冬; UPLC-MS/MS; 代谢组学; 类黄酮; KEGG 通路

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)09-1170-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223852

引用本文: 张艺, 彭昕, 徐建中, 等. 基于代谢组学的麦冬和山麦冬类黄酮化合物的差异性研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(9): 1170-1179.

Study on Difference of Flavonoids in *Ophiopogonis Radix* and *Liriopes Radix* Based on Metabonomics

ZHANG Yi^{1,2}, PENG Xin³, XU Jianzhong², SUN Jian², ZHAO Cuirong⁴, WANG Zhi'an^{1,2*}(1.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.Zhejiang Research Institute of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Hangzhou 310023, China; 3.Ningbo Municipal Hospital of TCM, Ningbo 315016, China; 4.Xiangyang Academy of Agricultural Sciences, Xiangyang 441057, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the distribution differences and accumulation patterns of flavonoids in *Ophiopogonis Radix* and *Liriopes Radix*, and explore the characteristic difference substances between them. **METHODS** Quantitative analysis of total flavonoids, methylophiopogonanone A and methylophiopogonanone B were carried out by UV-VIS spectrophotometry and HPLC. UPLC-MS/MS was performed to detect the flavonoids in *Ophiopogonis Radix* and *Liriopes Radix*. Using multivariate statistical analysis methods such as principal component analysis and orthogonal partial least squares discriminant analysis to identify differential metabolites, and conduct KEGG enrichment analysis of differential metabolites. **RESULTS** The contents of total flavonoids, methylophiopogonanone A and methylophiopogonanone B in *Ophiopogonis Radix* were significantly higher than those in *Liriopes Radix*. A total of 190 flavonoids were identified, of which 160 were differential metabolites, mainly including flavones(31), flavonols(22), isoflavones and other flavonoids(70). Compared with *Ophiopogonis Radix*, 45 metabolites in *Liriopes Radix* were up-regulated, and the up-regulated substances were mainly flavones and flavonols; 115 components in *Liriopes Radix* were down regulated, which were mainly isoflavones and other flavonoids. Flavones and flavonols had different accumulation patterns, most of apigenin and kaempferol were up-regulated in *Ophiopogonis Radix*, while hesperidin and quercetin were up-regulated in *Liriopes Radix*. Isoflavones and other flavonoid compounds were abundant in *Ophiopogonis Radix*, especially homoisoflavonoids were all up-regulated in *Ophiopogonis Radix*, which was the most significant difference between *Ophiopogonis Radix* and *Liriopes Radix*. Through KEGG annotation of 160 differential metabolites, it was

基金项目: 财政部和农业农村部: 国家中药材产业技术体系资助项目(CARS-21); 浙江省中药材新品种选育重大科技专项(2021C02074-2); 宁波市科技创新 2025 重大专项(2019B10008); 杭州市农业和社会发展的重点项目(202204A06)

作者简介: 张艺, 女, 硕士生 E-mail: 1017434166@qq.com *通信作者: 王志安, 男, 正高级工程师 E-mail: 13805786846@qq.com

found that the differential accumulated flavonoids were significantly enriched in three metabolic pathways: flavonoid biosynthesis(ko00941), isoflavonoid biosynthesis(ko00943), flavone and flavonol biosynthesis(ko00944). **CONCLUSION** Ophiopogonis Radix and Liriopes Radix both contain rich flavonoids, showing a significantly different accumulation pattern as a whole. Homoisoflavonoids can be considered as the characteristic components to distinguish them, the results can provide reference for the in-depth quality evaluation and clinical utilization of Ophiopogonis Radix and Liriopes Radix. **KEYWORDS:** Ophiopogonis Radix; Liriopes Radix; UPLC-MS/MS; metabolomics; flavonoids; KEGG pathway

麦冬为百合科沿阶草属植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl.的干燥块根，始载于《神农本草经》^[1]，是常用的滋阴药材。现行中国药典同时收录山麦冬，其来源为百合科植物湖北麦冬 *Liriope spicata* (Thunb.) Lour.var.*prolifera* Y.T.Ma 或短葶山麦冬 *Liriope muscari*(Decne.)Baily 的干燥块根，两者都具有养阴生津、润肺清心的功效^[2]。现代药理研究表明麦冬和山麦冬具有抗心脑血管疾病、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节等广泛的药理作用^[3-4]。

类黄酮是植物中重要的一类植物次生代谢物质，可通过清除自由基、抑制活性氧产生等减少氧化应激，延缓组织和器官衰老，具有较好的抗氧化、抗菌等作用。近些年发现类黄酮物质可通过调节炎症因子、改善血液循环、调节细胞凋亡等起到心血管保护、神经保护、抗肿瘤的作用，在药物研究和开发中具有较大的潜力^[5]。

目前对于麦冬化学成分的研究较多，先前研究显示，麦冬和山麦冬中部分高异黄酮物质的含量具有一定的差异^[6-7]，但类黄酮作为麦冬和山麦冬中主要的活性代谢产物，仅靠少数指标性成分不足以全面体现其品质差异。因此，本研究首先应用紫外分光光度法及 HPLC 对麦冬和山麦冬中总黄酮、麦冬甲基黄烷酮 A，麦冬甲基黄烷酮 B 进行定量分析比较，进一步运用 UPLC-MS/MS 结合植物广泛靶向代谢组学技术整体表征麦冬和山麦冬中类黄酮化合物的差异性，挖掘类黄酮化合物在两者间积累的潜在规律，探寻麦冬和山麦冬

间的特征性差异物质，期望为麦冬类中药品质的深入研究和临床利用提供借鉴。

1 仪器与试剂

UPLC SHIMADZU Nexrea X2 超高效液相色谱(日本岛津公司); 4500 QTRAP 型高分辨串联质谱(美国应用生物系统公司); MM 400 型研磨仪(德国莱驰公司); Cary 60 UV-Vis 紫外-可见分光光度计、1100 Series 高效液相色谱仪-紫外检测器(美国 Agilent 科技公司)。

甲醇、乙腈(LC-MS 级，美国 Merck 公司，批号分别为 1.06007.4008, 1.00030.4008); 甲酸(色谱纯，美国 Sigma 公司，批号：5438040250); 乙醇(分析纯，上海凌峰化学试剂有限公司，批号：20200710); 芦丁、麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 对照品(成都曼思特生物科技有限公司，批号分别为 MUST-19010202, MUST-18010315, MUST-18010310; 纯度分别为 98.00%，99.77%，99.77%); 亚硝酸钠(分析纯，批号：20111102)、硝酸铝(分析纯，批号：20000607)均购自上海振欣试剂厂；氢氧化钠(分析纯，国药集团化学试剂有限公司，批号：20160317)。

样品采集于 2021 年 5 月，由浙江省中药研究所有限公司王志安教授鉴定分别为百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L.f) Ker-Gawl 的干燥块根及湖北麦冬 *Liriope spicata* (Thunb.) Lour. var. *prolifera* Y. T. Ma 或短葶山麦冬 *Liriope muscari* (Decne.) Baily 的干燥块根，样品信息见表 1。

表 1 样品信息
Tab. 1 Information of samples

组别	编号	产区	物种
麦冬组	MJ-1	浙江省慈溪市庵东镇马家舍头村-1	<i>Ophiopogon japonicus</i> (L. f) Ker-Gawl
	MJ-2	浙江省慈溪市庵东镇马家舍头村-2	<i>Ophiopogon japonicus</i> (L. f) Ker-Gawl
	HJ-1	浙江省慈溪市庵东镇黄家舍头村-1	<i>Ophiopogon japonicus</i> (L. f) Ker-Gawl
山麦冬组	DM	福建省泉州市洛江区马甲镇大墓村	<i>Liriope muscari</i> (Decne.) Baily
	ZS	福建省莆田市仙游县钟山镇钟山村	<i>Liriope muscari</i> (Decne.) Baily
	LD	湖北省襄阳市襄城区欧庙镇梁东村	<i>Liriope spicata</i> (Thunb.) Lour. var. <i>prolifera</i> Y. T. Ma

2 方法

2.1 总黄酮与麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 的含量测定

2.1.1 紫外分光光度法测定总黄酮含量 参考文献[8]的方法,将麦冬和山麦冬药材干燥后研磨至粉末,称取样品粉末 1.5 g,置于圆底烧瓶中,精密加入 70%乙醇 50 mL,加热并保持微沸回流,放冷,过滤。精密量取 3.5 mL 样品溶液至 10 mL 量瓶中,在空白对照和样品溶液中分别加入 5%亚硝酸钠溶液 0.5 mL 后摇匀,放置 6 min,再加入 10%硝酸铝溶液 0.5 mL 并摇匀,放置 6 min,然后分别加入 1%氢氧化钠溶液 5 mL,用水定容,摇匀,静置 12 min 后,在 510 nm 处测定吸光度,并用标准曲线 $Y=11.899X+0.0001$ ($R^2=0.9999$) 计算总黄酮的含量(芦丁用作参考标准)。

2.1.2 HPLC 测定麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 含量^[9] 称取“2.1.1”项下样品粉末 2 g 置于具塞锥形瓶中,精密加入 25 mL 80%甲醇,称定质量,超声处理 60 min(功率 400 W,频率 50 kHz),放冷,补足减失的质量后摇匀,即得。上机前过 0.45 μm 的微孔滤膜。色谱条件:Kromasil 100-5 C₁₈ 柱(4.6 mm $\times$ 250 mm; 5 μm);流动相以乙腈(A)-0.1%甲酸(B)进行梯度洗脱(0~25 min, 6% $\rightarrow$ 35%A; 25~35 min, 35% $\rightarrow$ 66%A; 35~48 min, 66% $\rightarrow$ 80%A; 48~60 min, 80% $\rightarrow$ 95%A);流速 1.0 mL $\cdot$ min⁻¹;柱温 30 $^{\circ}\text{C}$;进样量 20 μL ;检测波长 296 nm。用标准曲线 $Y=3022.6X-48.104$ ($R^2=0.9993$), $Y=2715.3X-17.406$ ($R^2=1$) 分别计算麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 的含量。

2.2 UPLC-MS/MS 分析代谢物

2.2.1 样品制备 将麦冬组(MD)和山麦冬组(SMD)2 组样品真空冷冻干燥后,液氮下研碎,均匀混合,不同组别均进行 3 次生物学重复,共 6 个样品,记为 MD-1、MD-2、MD-3;SMD-1、SMD-2、SMD-3。分别称取 100 mg 样品粉末,溶解于 1.2 mL 70%甲醇水溶液中;溶解后的样品 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜,期间涡旋 6 次;离心(转速 15 777 $\times g$, 10 min)后,吸取上清,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,并保存于进样瓶中,用于 UPLC-MS/MS 分析。质控样本(quality control, QC)由 2 组样本提取物混合制备而成,每 10 个检测分析样本内中插入 1 个质控样本,以监测分析过程的重复性。

2.2.2 色谱和质谱采集条件 色谱柱为 Agilent

SB-C₁₈(2.1 mm $\times$ 100 mm, 1.8 μm);流动相为 0.1%甲酸超纯水(A)-乙腈(含 0.1%的甲酸)(B),梯度洗脱(0~9.0 min, 5% $\rightarrow$ 95%B; 9.0~10.0 min, 95%B; 10.0~11.10 min, 5%B)。体积流量 0.35 mL $\cdot$ min⁻¹,柱温 40 $^{\circ}\text{C}$,进样量 4 μL 。采用正负离子模式检测模式,质量扫描范围 m/z 50~1 250,雾化气体为高纯度氮气(N₂),电喷雾离子源(ESI)参数:ESI($\pm$), 4 500 V;雾化气体(GS1)为 50 psi、加热气体(GS2)为 60 psi、帘式气体(CUR)为 25 psi,加热器温度(TEM)为 550 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.3 数据处理

采用 IBM SPSS Statistics 26 对总黄酮、麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 含量测定的结果进行统计分析,并采用独立样本 t 检验进行组间比较。使用 MultiaQuant 软件对质谱数据进行积分和校正,每个色谱峰的峰面积代表对应物质的相对含量,导出数据矩阵。使用迈维自建 MWDB 以及 MassBank、HMDB 等公共数据库,对质谱数据进行比对,对化合物进行定性、定量分析(分析时去除了同位素信号,含 K⁺、Na⁺、NH₄⁺的重复信号,以及本身是其他更大分子量物质的碎片离子的重复信号)。使用 R 软件包对数据矩阵进行主成分分析(principal component analysis, PCA)和正交偏最小二乘判别分析法(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)分析,鉴定差异性代谢产物,并对 Heatmap 包进行聚类分析,表征不同组别代谢物的积累模式。

3 结果与分析

3.1 麦冬与山麦冬中总黄酮与麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 的含量差异分析

麦冬与山麦冬中总黄酮、麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 的含量测定结果见表 2。结果显示,麦冬中总黄酮含量显著高于山麦冬,约为山麦冬的 2~3 倍;高异黄酮类成分麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 在山麦冬中均未检测到信号。因此,为探讨麦冬和山麦冬中类黄酮积累差异,本研究采用 UPLC-MS/MS 对麦冬和山麦冬中类黄酮代谢物进行后续研究。

3.2 麦冬与山麦冬类黄酮物质的鉴定

QC 样品的总离子流图和代谢物多峰检测图见图 1。MRM 模式下,3 个 QC 样品总离子流图曲线重叠性高,表明所建方法可靠、仪器稳定性较好(图 1C)。代谢物的 UPLC-MS/MS 基峰离子流

图见图 1A~B。将所获得的代谢物高分辨二级质谱数据与迈维自建数据库 MWDB 及代谢物信息公共数据库进行比对,共鉴定出 190 个类黄酮化合物,包括黄酮 36 个、异黄酮 29 个、黄酮醇 25 个、黄酮碳糖苷 14 个、二氢黄酮 16 个、黄烷醇 10 个、查尔酮 11 个、二氢黄酮醇 2 个以及其他类黄酮 47 个。

表 2 总黄酮、麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 的含量测定结果($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 2 Determination results of the total flavonoid, methylophiopogonanone A and methylophiopogonanone B content($\bar{x} \pm s$, $n=3$) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$

组别	编号	总黄酮	麦冬甲基黄烷酮 A	麦冬甲基黄烷酮 B
麦冬组	MJ-1	1.877±0.003	0.141±0.007	0.289±0.011
	MJ-2	2.255±0.011	0.165±0.009	0.339±0.011
	HJ-1	2.378±0.017	0.177±0.006	0.410±0.003
山麦冬组	DM	0.810±0.001 ¹⁾	—	—
	ZS	0.784±0.020 ¹⁾	—	—
	LD	0.741±0.027 ¹⁾	—	—

注:与麦冬组相比,¹⁾ $P<0.01$;—表示未检测到信号。

Note: Compared with Ophiopogonis Radix group, ¹⁾ $P<0.01$;—meant no signal was detected.

3.3 麦冬和山麦冬类黄酮物质差异性分析

3.3.1 PCA 分析 为初步了解麦冬与山麦冬的黄酮类物质总体代谢差异和组间样品之间的变异度大小,将获得代谢组数据集进行 PCA 分析。结果显示,麦冬和山麦冬被明显分离,每组的 3 个生物重分别紧密地聚集在一起,表明该实验是可重复且可靠的,见图 2A。2 组样本代谢物之间存在显著差异,且所有样本均在 95%的置信区间内(霍特林的 T 平方椭圆)。此外,聚类分析显示其代谢物的积累模式具有明显的差异,2 组样本在热图上也被明确划分见图 2B。

3.3.2 OPLS-DA 判别分析与代谢物积累模式分析 与 PCA 不同,OPLS-DA 是一种有监督模式识别的多元统计方法,它能够最大化组间差异,有利于进一步挖掘麦冬和山麦冬之间的差异,寻找潜在的差异代谢物。结果显示,2 组样本的 OPLS-DA 分布图具有明显的区分,没有任何重叠,见图 2C。模型参数 R^2X 、 R^2Y 和 Q^2 (预测能力参数)分别为 0.885, 0.999, 0.998,表明模型稳定可靠,可进行后续类黄酮差异代谢物的筛选。

根据 OPLS-DA 模型的变量重要性投影(variable importance in project, VIP)鉴定差异代谢

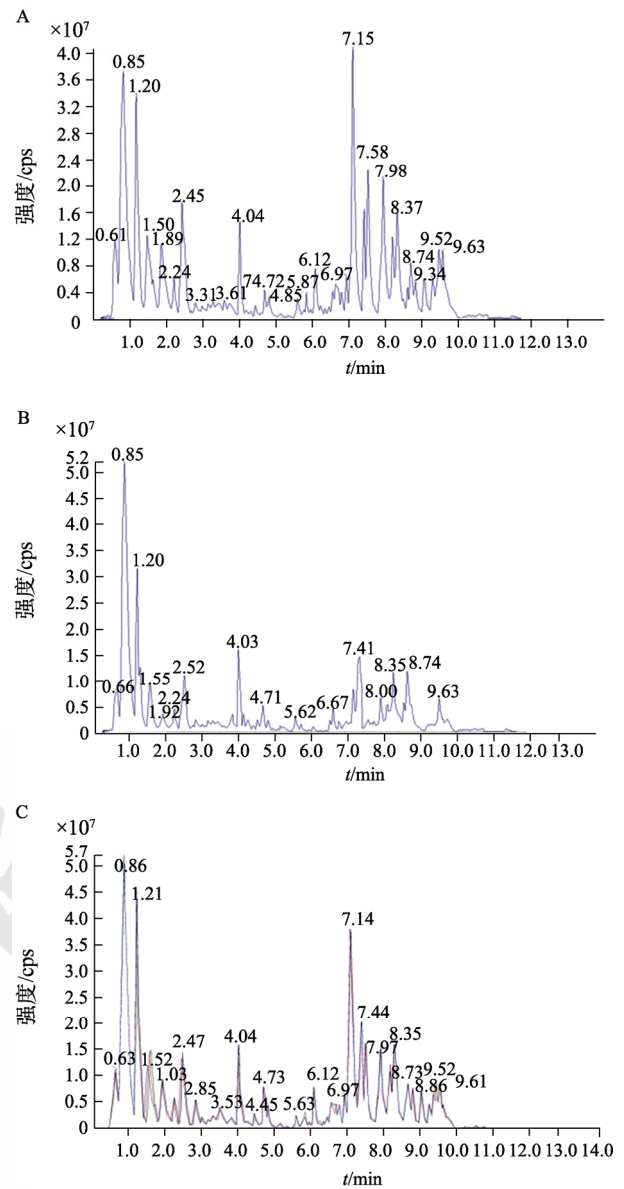


图 1 ESI⁺模式下麦冬(A)、山麦冬(B)和混样 QC(C)的总离子色谱图

Fig. 1 Total ion chromatograms of the Ophiopogonis Radix (A), Liriopes Radix(B), and mixed QC samples(C) in ESI⁺ mode

物,标准为 $VIP > 1$ 且单维检验 $P < 0.05$ (差异倍数 ≥ 2 或 ≤ 0.5),在麦冬和山麦冬之间筛选出 160 个差异物质,占所鉴定总类黄酮代谢物的 84.21%,见图 3A。其中黄酮化合物 31 个、异黄酮 26 个、黄酮醇 22 个、黄酮碳糖苷 14 个、二氢黄酮 12 个、查尔酮 8 个、二氢黄酮醇 2 个以及其他类黄酮 44 个。与麦冬相比,山麦冬中有 45 种成分上调积累,增加的代谢成分占差异代谢成分的 28.13%,115 种成分下调,降低的代谢成分占差异代谢成分的 71.87%。部分差异代谢物信息见表 3。

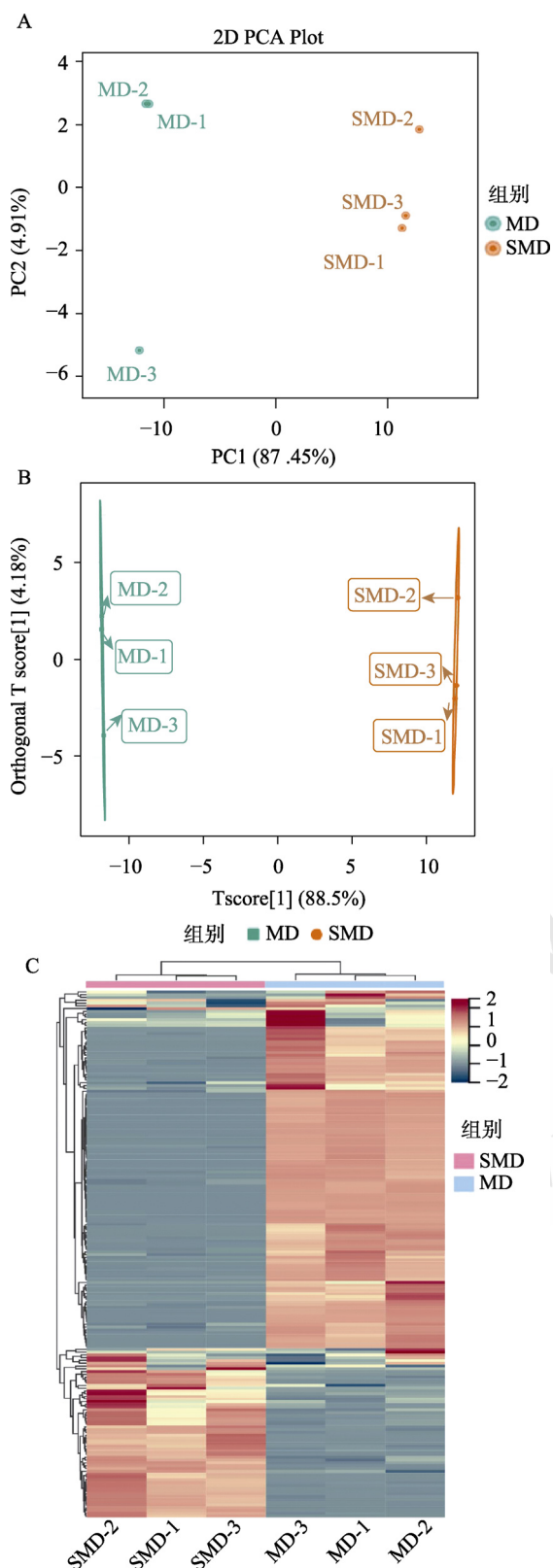


图2 麦冬与山麦冬 PCA 分析图(A)、代谢物积累热图(B)及 OPLS-DA 得分图(C)

MD-麦冬组; SMD-山麦冬组。

Fig. 2 PCA analysis chart, clustering heatmap of all metabolites(B), and OPLS-DA score plot(C) of *Ophiopogonis Radix* and *Liriope Radix*

MD-*Ophiopogonis Radix* group; SMD-*Liriope Radix* group.

类黄酮作为植物中主要活性代谢物, 多与葡萄糖、木糖等结合以糖苷的形式存在。代谢组结果显示, 麦冬和山麦冬中均含有丰富的槲皮素类和山柰酚类物质, 槲皮素-3-*O*-半乳糖苷(金丝桃苷)、槲皮素-3-*O*-葡萄糖苷(异槲皮苷)、槲皮素-7-*O*-葡萄糖苷等槲皮素类物质在山麦冬中的积累比在麦冬中更高, 而山柰酚-3-*O*-半乳糖苷(三叶豆苷)、山柰酚-3-*O*-葡萄糖苷(黄芪苷)、山柰酚-3,7-*O*-双葡萄糖苷等在麦冬中显示更高的积累; 芹菜素和苜蓿素类物质在麦冬中含量丰富, 如芹菜素-8-*C*-(2"-葡萄糖基)阿拉伯糖苷、芹菜素-6-*C*-葡萄糖苷-8-*O*-木糖苷、芹菜素-6-*C*-鼠李糖苷、芹菜素-6-*C*-岩藻糖苷、苜蓿素-7-*O*-葡萄糖苷、苜蓿素-5,7-*O*-二葡萄糖苷等, 在麦冬中显著上调积累, 而在山麦冬中含量较低或几乎检测不到信号; 此外, 橙皮苷、橙皮素-5-*O*-葡萄糖苷等在山麦冬中上调积累。异黄酮及其他类黄酮在麦冬和山麦冬中积累差异明显, 近乎占到总差异代谢物的一半。其中高异黄酮类在麦冬中全部上调积累, 且丰度相对较高, 如麦冬二氢高异黄酮 B、麦冬二氢高异黄酮 C、麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B、甲基麦冬异黄烷酮 B、甲基麦冬黄酮 B 单甲醚等, 木豆异黄酮、红车轴草素、鸢尾黄素、2'-羟基染料木素在山麦冬中显示上调积累。

3.4 差异代谢物通路分析

为深入了解差异代谢物参与的代谢路径, 笔者对 160 个差异代谢物进行 KEGG(京都基因与基因组百科全书)代谢途径注释, 见图 4。发现 7 个化合物富集到类黄酮生物合成(ko00941)途径中, 6 个化合物富集到异黄酮生物合成(ko00943)途径中, 9 个化合物富集到黄酮和黄酮醇生物合成(ko00944)途径中。注释到的柚皮素查尔酮、柚皮素、圣草酚等类黄酮前体物质在麦冬和山麦冬中较为丰富, 但在山麦冬中含量上调, 约为麦冬的 4 倍、3 倍、10 倍。黄酮醇类的积累明显区分在槲皮素和山柰酚 2 个分支代谢途径中, 芦丁、异槲皮苷在山麦冬中上调, 约为麦冬的 2 倍、5 倍, 3-*O*-甲基槲皮素在麦冬中几乎检测不到; 而其上游山柰酚类注释到的山柰酚-3-*O*-半乳糖苷(三叶豆苷)在山麦冬中含量很低, 山柰酚-3-*O*-葡萄糖苷(黄芪苷)的含量在麦冬中显著高于山麦冬, 约为 8 倍。黄酮类注释到的木犀草素和其下游代谢物金圣草黄素在山麦冬中的含量高于麦冬, 但上游代谢物芹菜素类整体显示下调。

表3 麦冬和山麦冬类黄酮差异代谢物信息(Log₂ 差异倍数≥5 或≤-10)Tab. 3 Differentially accumulated flavonoids between Ophiopogonis Radix and Liriopes Radix(log₂ fold change ≥ 5 or ≤ -10)

物质	分类	峰面积						VIP	Log ₂ 差异倍数	类型
		MD-1	MD-2	MD-3	SMD-1	SMD-2	SMD-3			
黄卡瓦胡椒素 A	查尔酮	1 591 100.00	1 542 200.00	1 619 600.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-17.43	down
4,4'-二羟基-2,6-二甲氧基二氢查耳酮		53 987.00	57 918.00	43 058.00	9.00	9.00	9.00	1.129 4	-12.49	down
2'-羟基-3,4,5,4'6'-五甲氧基查耳酮		21 433.00	25 670.00	29 688.00	9.00	9.00	9.00	1.129 4	-11.47	down
黄卡瓦胡椒素 C		67 403 000.00	65 051 000.00	64 106 000.00	64 433.00	25 689.00	9 256.40	1.118 3	-10.95	down
根皮苷		4 845.50	6 059.50	2 420.90	2 711 600.00	2 727 800.00	2 534 500.00	1.125 6	9.22	up
杜鹃素	二氢黄酮	263 970.00	214 000.00	225 700.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-14.67	down
4',6'-二羟基-5,7-二甲氧基黄烷酮		214 030.00	232 120.00	201 950.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-14.55	down
桃苷		78 998.00	119 430.00	94 363.00	9.00	9.00	9.00	1.129 3	-13.40	down
桃苷元(5,3'-二羟基-7,4'-二甲氧基黄烷酮)		105 960.00	88 270.00	68 972.00	9.00	9.00	9.00	1.129 2	-13.25	down
橙皮素-7-O-芸香糖苷(橙皮苷)		14 763.00	6 733.20	8 283.80	463 550.00	739 860.00	538 630.00	1.119 7	5.87	up
苜蓿素(麦黄酮)	黄酮	2 115 600.00	1 948 400.00	2 013 300.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-17.78	down
苜蓿素-7-O-葡萄糖苷		182 460.00	151 870.00	145 150.00	9.00	9.00	9.00	1.129 5	-14.12	down
丁香亭-3-O-葡萄糖苷		151 240.00	143 020.00	147 530.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-14.00	down
苜蓿素-5,7-O-二葡萄糖苷		71 480.00	87 153.00	78 153.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-13.10	down
5,2'-二羟基-7,8-二甲氧基黄酮苷		52 871.00	67 188.00	56 337.00	9.00	9.00	9.00	1.129 5	-12.67	down
二羟基二甲氧基黄酮-7-O-葡萄糖苷		48 093.00	65 318.00	58 928.00	9.00	9.00	9.00	1.129 4	-12.64	down
3',4'-二羟基-7,5'-二甲氧基黄酮		41 870.00	53 604.00	45 729.00	9.00	9.00	9.00	1.129 5	-12.35	down
芹菜素-8-C-阿拉伯糖苷		26 430.00	37 567.00	37 529.00	9.00	9.00	9.00	1.129 2	-11.88	down
金圣草黄素-7-O-(6"-乙酰)葡萄糖苷		28 250.00	24 439.00	36 878.00	9.00	9.00	9.00	1.129 2	-11.70	down
异泽兰黄素-7-O-葡萄糖苷		13 083.00	19 554.00	34 315.00	9.00	9.00	9.00	1.126 8	-11.28	down
山柰素-3-O-(6"-丙二酰)葡萄糖苷		11 112.00	15 926.00	11 083.00	9.00	9.00	9.00	1.129 0	-10.46	down
苜蓿素-7-O-(2"-O-葡萄糖基)葡萄糖苷		9.00	9.00	9.00	22 634.00	24 579.00	16 318.00	1.129 0	11.20	up
木犀草素		9.00	9.00	9.00	37 312.00	51 423.00	43 497.00	1.129 4	12.26	up
白杨素		9.00	9.00	9.00	38 404.00	81 282.00	354 07.00	1.127 4	12.49	up
4',5,7-三羟基-3',6'-二甲氧基黄酮(棕矢车菊素)		9.00	9.00	9.00	500 940.00	536 660.00	392 280.00	1.129 5	15.69	up
泽兰黄酮(6-甲氧基木犀草素)		9.00	9.00	9.00	695 830.00	824 780.00	768 540.00	1.129 6	16.37	up
山柰酚-3-O-半乳糖苷(三叶豆苷)	黄酮醇	145 170.00	152 670.00	166 730.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-14.07	down
万寿菊素-3-O-葡萄糖苷		55 724.00	49 398.00	35 822.00	9.00	9.00	9.00	1.129 1	-12.35	down
西伯利亚落叶松黄酮-3-O-葡萄糖苷		36 225.00	34 188.00	52 349.00	9.00	9.00	9.00	1.129 1	-12.15	down
3,7-二-O-甲基槲皮素		25 743.00	45 750.00	28 975.00	9.00	9.00	9.00	1.128 6	-11.86	down
万寿菊素-7-O-龙胆二糖苷		18 164.00	20 587.00	29 937.00	9.00	9.00	9.00	1.128 9	-11.31	down
3-O-甲基槲皮素		9.00	9.00	9.00	253 390.00	289 340.00	21 5550.00	1.129 5	14.78	up
槲皮素-3,7-二-O-葡萄糖苷		9.00	9.00	9.00	418 620.00	452 250.00	603 450.00	1.129 4	15.74	up
6-羟基山柰酚-7,6'-O-二葡萄糖苷		9.00	9.00	9.00	554 080.00	625 840.00	881 990.00	1.129 3	16.22	up
芹菜素-8-C-(2"-葡萄糖基)阿拉伯糖苷	黄酮碳糖苷	1 447 200.00	1 227 600.00	1 313 600.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-17.17	down
异夏佛塔苷		621 500.00	524 320.00	561 100.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-15.95	down
芹菜素-6-C-鼠李糖苷		220 220.00	201 960.00	201 950.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-14.50	down
芹菜素-6-C-岩藻糖苷		135 920.00	126 860.00	128 690.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-13.82	down
条叶蓟素-8-C-(2"-葡萄糖基)葡萄糖苷		105 620.00	84 424.00	97 394.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-13.38	down
芹菜素-6,8-二-C-葡萄糖苷(新西兰牡荆苷 II)		52 326.00	77 255.00	91 662.00	9.00	9.00	9.00	1.128 9	-13.00	down
芹菜素-6-C-葡萄糖苷-8-O-木糖苷		71 074.00	57 062.00	55 940.00	9.00	9.00	9.00	1.129 5	-12.74	down
蓟黄素-8-C-[葡萄糖基-(1-2)]-葡萄糖苷		26 658.00	88 834.00	49 810.00	9.00	9.00	9.00	1.125 9	-12.58	down
橙皮素-8-C-葡萄糖苷-3'-O-葡萄糖苷		9.00	9.00	9.00	143 010.00	148 490.00	186 180.00	1.129 5	14.11	up

续表 3

物质	分类	峰面积						VIP	Log ₂ 差异倍数	类型
		MD-1	MD-2	MD-3	SMD-1	SMD-2	SMD-3			
麦冬二氢高异黄酮 B	其他类 黄酮	12 802 000.00	12 314 000.00	12 663 000.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-20.42	down
5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(2'-甲氧基-4'-羟基苄基)-色满-4-酮		10 455 000.00	10 545 000.00	8 802 100.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-20.07	down
异-8-甲酰基-7-羟基-5,4'-二甲氧基-6-甲基高异黄酮		9 505 200.00	8 907 600.00	9 191 300.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-19.96	down
5,7-二羟基-3-(4'-羟基苄基)-6-甲基色酮		4 995 900.00	4 495 700.00	4 803 700.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-19.01	down
甲基麦冬异黄酮 B		2 001 200.00	2 005 000.00	2 001 700.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-17.76	down
5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(4'-甲氧基苄基)-色满-4-酮		1 824 100.00	1 921 800.00	1 798 300.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-17.65	down
麦冬甲基黄烷酮 B		1 790 600.00	1 840 900.00	1 689 100.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-17.59	down
异甲基麦冬黄酮 A		1 057 800.00	997 650.00	896 860.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-16.74	down
6,8-二羟基-2-(4-羟基苄基)-5,7-二甲基-3,4-二氢蔡-1(2H)-酮		828 350.00	834 380.00	765 170.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-16.46	down
(E)-3-(3',4'-二羟基亚苄基)-5,7-二羟基-6,8-二甲基色满-4-酮		503 040.00	438 060.00	513 520.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-15.72	down
5,8,4'-trimethoxy-6-methyl-7,2'-dihydroxy-3-benzylchroman-4-one		497 610.00	477 630.00	459 230.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-15.70	down
8-甲酰基-7-羟基-5,4'-二甲氧基-6-甲基高异黄酮		412 560.00	427 780.00	463 990.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-15.56	down
麦冬高异黄酮 D		367 650.00	509 660.00	408 460.00	9.00	9.00	9.00	1.129 5	-15.54	down
(E)-5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(4'-羟基苄基)-色满-4-酮		311 900.00	386 820.00	339 470.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-15.23	down
异麦冬黄酮 D		253 160.00	413 980.00	266 440.00	9.00	9.00	9.00	1.129 1	-15.08	down
异麦冬黄酮 A		229 400.00	205 880.00	237 110.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-14.60	down
麦冬高异黄酮 B		80 039.00	77 312.00	74 195.00	9.00	9.00	9.00	1.129 6	-13.07	down
5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(3'-羟基-4'-甲氧基苄基)-色满-4-酮		14 381 000.00	12 790 000.00	13 028 000.00	4 411.10	4 257.40	2 930.90	1.129 1	-11.76	down
(3R)-5,7,8-三羟基-3-(4'-羟基苄基)-6-甲基-色满-4-酮		22 289.00	20 919.00	37 342.00	9.00	9.00	9.00	1.128 5	-11.54	down
2,5,7-三羟基-6,8-二甲基-3-(4'-甲氧基苄基)-色满-4-酮		24 346 000.00	25 916 000.00	24 253 000.00	20989.00	5 996.30	3 658.50	1.120 3	-11.25	down
5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(R,S)-(3'-羟基-4'-甲氧基苄基)-色满-4-酮		37 090 000.00	33 977 000.00	34 455 000.00	27 760.00	12 709.00	11 422.00	1.126 6	-10.99	down
异-5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(4'-羟基-3'-甲氧基苄基)-色满-4-酮		11 309 000.00	10 843 000.00	9 977 300.00	8 878.50	3 636.30	3 896.20	1.126 3	-10.94	down
异麦冬二氢高异黄酮 B		60 582 000.00	57 005 000.00	55 409 000.00	39 370.00	36 356.00	24 179.00	1.128 7	-10.76	down
5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(4'-羟基-3'-甲氧基苄基)-色满-4-酮		37 130 000.00	35 387 000.00	34 712 000.00	36 333.00	17 231.00	9 658.90	1.123 8	-10.73	down
(3R)-5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(2'-羟基-4'-甲氧基苄基)-色满-4-酮		38 061 000.00	36 844 000.00	34 080 000.00	41 809.00	17 112.00	1 3028.00	1.124 5	-10.56	down
麦冬二氢高异黄酮 C	异黄酮	7 759 500.00	7 614 900.00	7 680 000.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-19.70	down
5-O-甲基麦冬二氢高异黄酮 A		5 261 600.00	5 195 100.00	5 038 200.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-19.13	down
麦冬甲基黄烷酮 A		3 651 500.00	3 903 000.00	3 795 900.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-18.68	down
甲基麦冬黄酮 B 单甲醚		606 430.00	602 910.00	578 650.00	9.00	9.00	9.00	1.129 7	-16.02	down
多花紫藤苷		313 340.00	357 370.00	429 410.00	9.00	9.00	9.00	1.129 5	-15.31	down
麦冬二氢高异黄酮 A		20 237 000.00	19 856 000.00	19 899 000.00	17 471.00	7 650.40	7 417.50	1.126 5	-10.85	down
甲基麦冬黄酮 A 单甲醚		12 595.00	12 394.00	19 833.00	9.00	9.00	9.00	1.128 7	-10.70	down
麦冬二氢高异黄酮 H		11 468 000.00	12 501 000.00	11 465 000.00	17 503.00	5 858.10	2 102.10	1.115 1	-10.44	down
麦冬黄酮 E		10 696 000.00	10 998 000.00	11 182 000.00	16 987.00	4 896.80	2 694.60	1.117 9	-10.39	down
5,7,4'-三羟基-6,8-二甲氧基异黄酮-7-O-半乳糖苷-鼠李糖		9.00	9.00	9.00	13 940.00	12 667.00	6 335.20	1.126 8	10.25	up
2'-羟基染料木素		9.00	9.00	9.00	45 196.00	60 864.00	43 629.00	1.129 3	12.44	up

注: up 表示代谢物上调积累, down 表示下调积累; 9.00 表示含量极低或检测不到信号; MD-麦冬组; SMD-山麦冬组。

Note: up meant up-regulated accumulation of metabolites, and down meant down-regulated accumulation; 9.00 meant the content was very low or no signal was detected; MD-Ophiopogonis Radix group; SMD-Liriope Radix group.

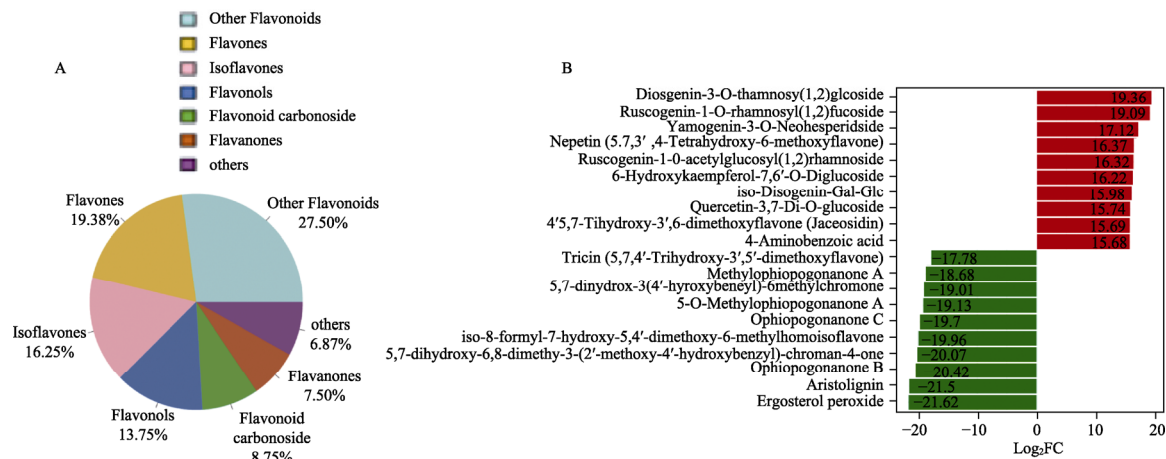


图3 麦冬与山麦冬差异代谢物分布图(A)及排名前10差异代谢物(B)
红色-上调代谢物；绿色-下调代谢物。

Fig. 3 Distribution of the differential metabolites identified between *Ophiopogonis Radix* and *Liriopes Radix*(A), and the top 10 differential metabolites(B)
Red-Upregulated metabolites; green-downregulated metabolites.

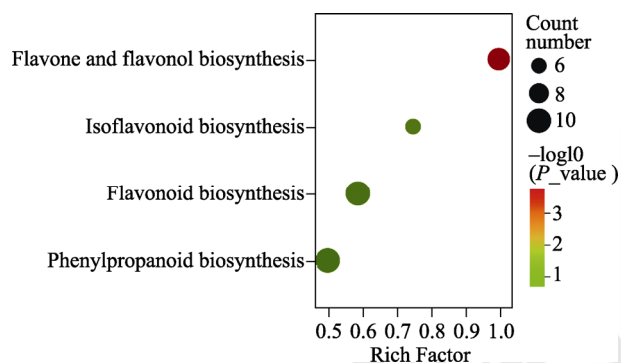


图4 麦冬与山麦冬差异代谢物 KEGG 注释图
Fig. 4 KEGG pathway annotation of differential metabolites between *Ophiopogonis Radix* and *Liriopes Radix*

综合来看，芹菜素类和山柰酚类在麦冬中上调积累，而槲皮素类和木犀草素及其下游产物在山麦冬中上调积累，推测可能是芹菜素或山柰酚向下游转化时 CYP75A、CYP75B1 的差异表达导致的结果，但还需进行后续基因转录组的研究予以验证。异黄酮类注释到的红车轴草素、2'-羟基染料木素在山麦冬中含量上调，而大豆黄素和毛蕊异黄酮在麦冬中含量上调，处于异黄酮生物合成途径不同的分支，这可能是造成麦冬和山麦冬中高异黄酮类物质积累差异的原因。综上，麦冬和山麦冬中含有丰富的类黄酮类物质，并呈现出差异的积累模式，见图5。

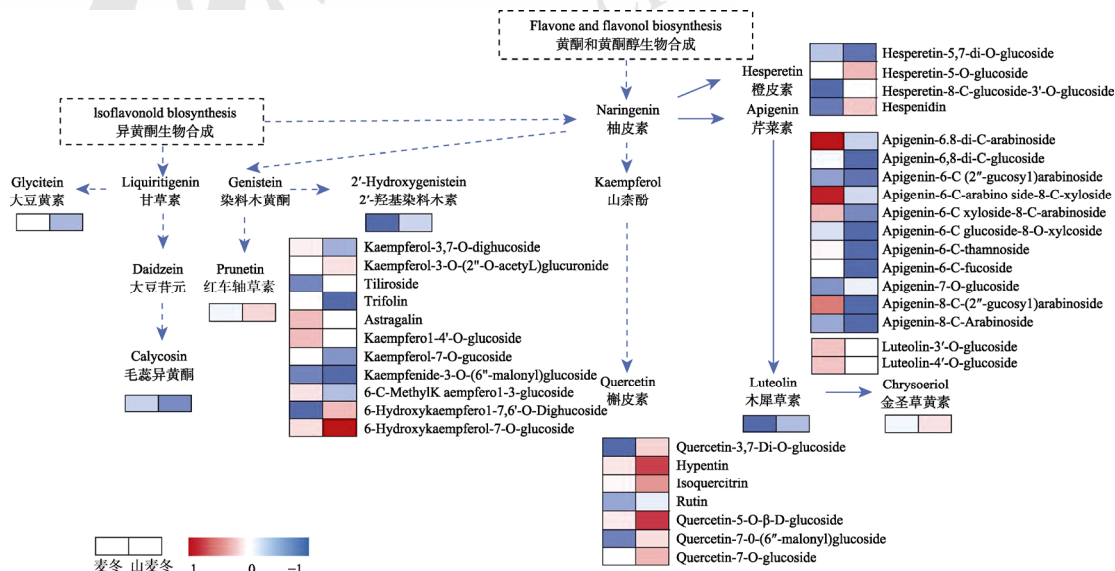


图5 麦冬与山麦冬类黄酮生物合成途径

方框代表代谢物，热图表示差异代谢物的积累模式，红色表示黄酮类物质高积累，蓝色表示低积累。

Fig. 5 Flavonoids biosynthesis pathway in *Ophiopogonis Radix* and *Liriopes Radix*

The boxes represented metabolites, and the heat map represented accumulation mode of differential metabolites flavonoids, the red color indicated high level of accumulation abundance of flavonoids, the blue color indicated low level of accumulation abundance.

4 讨论

植物代谢组学技术具有高通量、整体、客观等特性,结合多元统计学分析技术对植物中化学成分进行定性和定量分析,能够从整体上探讨植物各化学成分的特征和规律,在多组分、多靶点的中药研究中具有显著的优越性,因此在中药基源鉴别、道地性研究、质量控制及药效机制研究等方面具有较好的应用前景^[10-11]。本实验利用广泛靶向代谢组学技术,对麦冬和山麦冬中的类黄酮物质进行了整体研究,共鉴定出 190 个类黄酮化合物,160 个为差异代谢物。在山麦冬中上调积累前 10 的物质为几乎全部为黄酮和黄酮醇类,如 6-甲氧基木犀草素、6-羟基山柰酚-7,6'-O-二葡萄糖苷、槲皮素-3,7-二-O-葡萄糖苷、棕矢车菊素、3-O-甲基槲皮素、橙皮素-8-C-葡萄糖苷-3'-O-葡萄糖苷、白杨素、木犀草素、苜蓿素-7-O-(2"-O-葡萄糖基)葡萄糖苷(图 3B),代谢组结果整体也显示出黄酮和黄酮醇类在麦冬和山麦冬中具有明显不同的分布。麦冬中含有更为丰富的异黄酮类物质,上调积累前 10 的物质如甲基麦冬二氢高异黄酮 B、5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(4'-甲氧基苄基)-色满-4-酮、甲基麦冬二氢高异黄酮 A、5,7-二羟基-3-(4'-羟基苄基)-6-甲基色酮、5-O-甲基麦冬二氢高异黄酮 A、麦冬二氢高异黄酮 C、异-8-甲酰基-7-羟基-5,4'-二甲氧基-6-甲基高异黄酮、5,7-二羟基-6,8-二甲基-3-(2'-甲氧基-4'-羟基苄基)-色满-4-酮、麦冬二氢高异黄酮 B(图 3B)。高异黄酮是异黄酮衍生物中比较稀少又特殊的一类,主要存在于天门冬科、豆科、马齿苋科、葫芦科和蓼科中^[12]。先前化学成分研究表明,甲基麦冬黄酮 A、麦冬甲基黄烷酮 A、麦冬甲基黄烷酮 B 等是麦冬和山麦冬主要差异成分^[5],这与本研究含量测定结果一致。代谢组结果显示,除上述几种差异成分,其他高异黄酮类成分也在山麦冬中大多检测不到或含量较低,说明高异黄酮类可能是麦冬和山麦冬中一类特征的差异物质。

药理研究表明槲皮素、山柰酚、木犀草素、芹菜素、橙皮素等类黄酮物质具有较好的抗氧化和抗炎活性,可通过抑制氧化应激以及炎症因子表达、减少细胞损伤等机制发挥心血管保护及抗肿瘤等作用,此外黄酮化合物还对淋巴细胞具有抗增殖作用以及免疫调节作用^[13-14]。异黄酮类如大豆苷元、染料木黄酮、大豆黄素等对血小板聚集具有明显的抑制作用,并可通过刺激过氧化物

酶体增殖物激活受体(PPAR)(α,γ)激活基因表达,调节高血糖与血脂异常,抑制胰岛素抵抗,这暗示异黄酮类物质在心血管保护和治疗方面具有较好的潜力^[15-16]。近年来高异黄酮类物质作为治疗心血管疾病的潜在药物受到关注,如麦冬甲基黄烷酮 A 可显著减轻心肌细胞凋亡并改善脑缺血或再灌注损伤^[17],麦冬甲基黄烷酮 B 可通过 NADPH 途径抑制 p22phox 蛋白的过度表达,对 H₂O₂ 诱导的人脐静脉血管内皮细胞发挥保护作用^[18],此外麦冬甲基黄烷酮 A 能够降低高脂血症大鼠的血清甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平,通过上调 CPT-1、LDLR 和 PPAR(α)的表达水平调节脂质代谢紊乱,成为预防高脂饮食引起的超重和血脂异常的候选药物^[19]。因此,代谢组结果提示麦冬和山麦冬中类黄酮化合物的积累差异(尤其是高异黄酮类)可能会导致两者药效存在一定差异。

综上,类黄酮是麦冬和山麦冬中主要的一类活性代谢产物,本研究系统分析了类黄酮化合物在两者间的积累模式,发现山麦冬和麦冬中类黄酮化合物的分布具有明显差异,高异黄酮类物质可作为区分两者的特征成分,该结果为麦冬类中药品质的深入研究和临床利用提供了参考,但这些差异类黄酮物质与临床疗效之间的关系如何,山麦冬作为麦冬入药是否科学,还需要进一步的研究和验证。

REFERENCES

- [1] (清)顾观光. 神农本草经[M]. 于童蒙, 编译. 哈尔滨: 哈尔滨出版社, 2007: 29.
- [2] 中国药典. 一部[S]. 2020: 162-163.
- [3] PENG W, MA X, WANG J, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Ophiopogon japonicus*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(2): 477-488.
- [4] SUN J, CAI M. Research on the chemical constituents and pharmacological activities of *Liriope Lour*[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2010, 7(11): 681-683.
- [5] TAN M X, CHEN J L, ZOU L S, et al. Comparative analysis of multiple index constituents in *Ophiopogonis Radix* and *Liriope Radix*[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2018, 43(20): 4084-4092.
- [6] ZHANG H. Pharmacognosy research of *Ophiopogonis Radix* and its adulterants[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [7] WANG H F, LIU Q Y. New progress in pharmacological activities and therapeutic effects of flavonoids[J]. Med J Natl Defending Forces Southwest China(西南国防医药), 2020,

- 30(6): 593-595.
- [8] GU Z R, LI Q, LÜ X, et al. Determination and comprehensive quality evaluation of eight constituents in *Ophiopogonis Radix* in Sichuan and Zhejiang Provinces[J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2021, 43(6): 1513-1520.
- [9] WU F M, YANG R S, ZHANG S D, et al. Simultaneous determination of three flavone constituents in *Ophiopogonis Radix* by HPLC method[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2016, 51(8): 655-658.
- [10] JIANG M F, GAO Q, WANG D D. Application of metabonomics technology based on liquid chromatograph-mass spectrometer in chemical components of traditional Chinese medicine[J]. *China Med Her(中国医药导报)*, 2020, 17(25): 133-136.
- [11] CUI F Y, YANG J Y, WANG Z G, et al. Application and prospect of metabolomics in traditional Chinese medicine research[J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2022, 53(14): 4512-4526.
- [12] LIN L G, LIU Q Y, YE Y. Naturally occurring homoisoflavonoids and their pharmacological activities[J]. *Planta Med*, 2014, 80(13): 1053-1066.
- [13] BATIHA G E, BESHBIHY A M, IKRAM M, et al. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin[J]. *Foods*, 2020, 9(3): 374.
- [14] KUMAR M, KASALA E R, BODDULURU L N, et al. Molecular and biochemical evidence on the protective effects of quercetin in isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(1): 1-8.
- [15] APPLOVÁ L, KARLÍČKOVÁ J, ŘÍHA M, et al. The isoflavonoid tectorigenin has better antiplatelet potential than acetylsalicylic acid[J]. *Phytomedicine*, 2017(35): 11-17.
- [16] AHMED Q U, ALI A H M, MUKHTAR S, et al. Medicinal potential of isoflavonoids: Polyphenols that may cure diabetes[J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5491.
- [17] HE F, XU B L, CHEN C, et al. Methylophiopogonanone A suppresses ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis in mice via activating PI3K/Akt/eNOS signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(6): 763-771.
- [18] WANG L L, ZHOU Y F, QIN Y C, et al. Methylophiopogonanone B of *Radix Ophiopogonis* protects cells from H₂O₂-induced apoptosis through the NADPH oxidase pathway in HUVECs[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3691-3700.
- [19] LI Z, WU Y Y, YU B X. Methylophiopogonanone A, an *Ophiopogon* homoisoflavonoid, alleviates high-fat diet-induced hyperlipidemia: Assessment of its potential mechanism[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(3): e9201.
- 收稿日期: 2022-11-13
(本文责编: 李艳芳)