

# 基于指纹图谱和网络药理学的华山参功效关联物质研究



张玉茹, 张 红, 孟 雪, 王 娣, 张 瑜, 刘 帅, 陈 娟

陕西省中医药研究院 (西安 710003)

**【摘要】目的** 建立华山参的 HPLC 指纹图谱, 并结合化学计量学和网络药理学方法对华山参的功效关联物质进行预测分析。**方法** 采用 HPLC 法建立指纹图谱, 匹配共有峰并进行指认。构建“成分-靶点-通路”网络, 并根据连接度筛选活性成分。结合化学计量学方法对样品进行分类, 预测华山参潜在的功效关联物质。**结果** 共标定了 14 个共有峰, 其中 5 个为经对照品比对确认。初步预测莨菪碱、山莨菪碱、东莨菪苷、东莨菪内酯可能通过调节磷脂酰肌醇-3-激酶 p110 $\alpha$  催化亚基 (PIK3CA)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B2 (AKT2) 等多个靶点以及人巨细胞病毒感染、血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路、松弛素信号通路等达到止咳平喘的作用。**结论** 本研究发现华山参的 4 个成分与其功效属性密切相关, 为深入研究华山参的作用机制提供参考。

**【关键词】** 华山参; 指纹图谱; 网络药理学; 功效关联物质; 质量控制; 莨菪碱; 山莨菪碱; 东莨菪内酯

**【中图分类号】** R285; R284.1

**【文献标识码】** A

## Study on efficacy related substances of Physochlainae radix based on fingerprint and network pharmacology

ZHANG Yuru, ZHANG Hong, MENG Xue, WANG Di, ZHANG Yu, LIU Shuai, CHEN Juan

Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

Corresponding author: CHEN Juan, Email: chenjuan\_2007jie@163.com

**【Abstract】Objective** To establish the HPLC fingerprint of Physochlainae radix, and to predict the efficacy related substances of Physochlainae radix by chemometrics and network pharmacology. **Methods** The fingerprint was established by HPLC method, and the common peaks were matched and identified. The "composition-target-pathway" network was constructed, and the active ingredients were screened according to the connectivity. The samples were classified by chemometrics methods to predict potential efficacy related substances. **Results** A total of 14 common peaks were calibrated, among which 5 were confirmed by comparison with reference substances. It was preliminarily predicted that hyoscyamine, anisodamine, scopolin and scopoletin may achieve the effect of relieving cough and asthma by regulating multiple targets such as PIK3CA, AKT2 as well as human cytomegalovirus infection, VEGF signaling pathway, relaxin signaling pathway. **Conclusion** In this study, it was found that the 4 components were closely related to the

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202405077

基金项目: 陕西省中医药管理局中医药全省性专款专项项目 (2021-QYZL-01); 陕西省“秦药”研发重点实验室建设项目 (2021-QYPT-001); 陕西省重点研发计划项目 (2024SF-YBXM-470、S2024-YF-ZDXM-SF-0355); 陕西省中医药管理局科研项目 (SZY-KJCYC-2023-026、SZY-KJCYC-2025-JC-045)

通信作者: 陈娟, 博士, 助理研究员, Email: chenjuan\_2007jie@163.com

efficacy properties of *Physochlainae radix*, which can provide a reference for further research on the mechanism of action of *Physochlainae radix*.

**【Keywords】** *Physochlainae radix*; Fingerprint; Network pharmacology; Efficacy related substance; Quality control; Hyoscyamine; Anisodamine; Scopoletin

华山参为茄科植物漏斗泡囊草 *Physochlaina infundibularis* Kuang 的干燥根，主要分布于陕西、河南、山西等地，具有温肺祛痰、平喘止咳、安神镇惊的功效，用于寒痰喘咳和惊悸失眠<sup>[1]</sup>。华山参主要含有生物碱、香豆素、氨基酸、多糖等化合物<sup>[2-4]</sup>，具有镇咳、祛痰、平喘、止痛等药理作用<sup>[5-6]</sup>。

《中国药典（2020 年版）》规定华山参的含量测定指标为莨菪碱和东莨菪内酯<sup>[1]</sup>，此外，有学者对华山参药材中山莨菪碱或东莨菪苷等单一成分进行了含量测定<sup>[2, 7]</sup>。但中药成分复杂，仅研究少数几个成分难以反映药材质量的全貌。目前，对华山参进行全面、综合的质量评价研究较少。中药指纹图谱可用于评价中药材、中药复方的质量，具有系统性、整体性和稳定性等特点，能够较为全面地控制药品质量<sup>[8]</sup>。指纹图谱技术结合化学模式识别方法能反映出中药材质量与化学成分间的关系<sup>[9]</sup>。任娟等<sup>[10]</sup>采用 HPLC 指纹图谱技术结合化学计量学的分析方法，探究白芍不同炮制品的化学成分差异性，筛选出 1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖、没食子酸、芍药苷和芍药新苷可作为差异标志物，为建立白芍及其炮制品质量标准提供参考。网络药理学能够快速选出“药物-成分-靶点-通路”网络中的重要成分、靶点及主要通路，从而预测药物治疗疾病的作用机制<sup>[11]</sup>。陈佳瑞等<sup>[12]</sup>基于网络药理学方法，得出诃子中的鞣花酸、番泻苷 E、7-脱氢豆甾醇等成分通过调控信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）、丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶 B1（serine/threonine kinase B, AKT1）等核心靶点，参与磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol3-kinase, PI3K）-AKT 信号通路、低氧诱导因子-1（hypoxia inducible factor-1, HIF-1）信号通路等途径治疗慢性阻塞性肺疾病，为该疾病的基础研究与临床应用提供参考。因此，本研究建立了华山参的 HPLC 指纹图谱，结合化学计量学、网络药理学筛选

华山参的潜在功效关联成分，为其质量控制和作用机制的探索奠定基础。

1 材料

1.1 主要仪器

Agilent 1260 型高效液相色谱仪，包括 G7111A 四元泵、G7129A 柱温箱和 G7114A VWD 检测器（美国安捷伦公司）；KQ5200DE 型数控超声仪（昆山市超声仪器有限公司）；DFT-200A 型手提式高速粉碎机（温岭市林大机械有限公司）；BT25S 型电子分析天平（d=0.01 mg）和 BS210S 型电子分析天平（d=0.1 mg）购自北京赛多利斯天平有限公司。

1.2 主要药品与试剂

对照品：氢溴酸东莨菪碱（批号：CHB210125）、氢溴酸山莨菪碱（批号：CHB210118）、东莨菪内酯（批号：CHB201202）均购自成都克洛玛生物科技有限公司；东莨菪苷（成都普思生物科技股份有限公司，批号：PS010518）；莨菪碱（上海麦克林生化科技有限公司，批号：C12946842），对照品纯度均 ≥ 98%；甲醇、乙腈为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

本研究收集了 10 批不同产地的华山参药材，均由陕西省中医药研究院张红研究员鉴定为茄科植物漏斗泡囊草 *Physochlaina infundibularis* Kuang 的干燥根。样品编号及产地等信息见表 1。

表1 华山参样品信息

Table 1. Sample information of *Physochlainae radix*

| 样品编号 | 批号       | 产地               |
|------|----------|------------------|
| S1   | 20220427 | 河南省洛阳市嵩县车村镇      |
| S2   | 20220213 | 河南省洛阳市新安县黛眉山     |
| S3   | 20220406 | 河南省洛阳市宜阳县上观乡露宝寨山 |
| S4   | 20220317 | 河南省洛阳市新安县青要山     |
| S5   | 20220511 | 河南省三门峡市渑池县仁村乡五凤山 |
| S6   | 20220423 | 河南省洛阳市嵩县木札岭      |
| S7   | 20220325 | 河南省三门峡市渑池县仰韶大峡谷  |
| S8   | 20220428 | 陕西省渭南市华阴市        |
| S9   | 20220408 | 陕西省渭南市华阴市        |
| S10  | 20220316 | 河南省舞钢市尹集镇        |

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

采用 HPLC 法, 色谱柱为 Agilent 5 TC-C<sub>18</sub> 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇 (A)–0.1% 磷酸水溶液 (B); 梯度洗脱 (0~5 min, 10%~13% A; 5~10 min, 13%~18% A; 10~33 min, 18%~26% A; 33~40 min, 26%~40% A; 40~45 min, 40%~10% A); 检测波长: 210 nm; 柱温: 30 ℃; 流速: 1.0 mL/min; 进样量: 10 μL<sup>[13]</sup>。

### 2.2 溶液的制备

#### 2.2.1 混合对照品溶液

分别精密称取各对照品适量, 用 10% 甲醇制成含氢溴酸东莨菪碱 41 μg/mL、氢溴酸山莨菪碱 43 μg/mL、东莨菪苷 33 μg/mL、莨菪碱 34 μg/mL、东莨菪内酯 24 μg/mL 的混合对照品溶液。

#### 2.2.2 供试品溶液

精密称取华山参样品粉末 (50 目) 1.0 g 置于具塞锥形瓶中, 精密加入 40% 甲醇至 25 mL, 密塞, 称重, 放置 1 h, 超声 (功率: 300 W, 频率: 40 kHz) 1 h, 放凉, 再次称重, 用 40% 甲醇补足失重, 摇匀, 滤过, 取续滤液过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得。

### 2.3 方法学考察

#### 2.3.1 精密度试验

取华山参 (编号: S1) 粉末, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 并按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 记录色谱图。选择 10 号峰作为参照峰, 计算得各共有峰相对保留时间的 *RSD* 为 0.06%~1.60% (*n*=6), 相对峰面积的 *RSD* 为 0.39%~3.91% (*n*=6), 经中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版) 计算的相似度均大于 0.990, 表明仪器精密度良好。

#### 2.3.2 重复性试验

取华山参 (编号: S1) 粉末, 按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 并按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。选择 10 号峰作为参照峰, 计算得各共有峰相对保留时间的 *RSD* 为 0.04%~0.53% (*n*=6), 相对峰面积的 *RSD* 为 0.50%~4.81% (*n*=6), 经中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版) 计算的相似度均大于 0.990, 表明该法重复性良好。

#### 2.3.3 稳定性试验

取华山参 (编号: S1) 粉末, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 分别于 0、2、4、6、8、12、24 h 进样分析, 记录色谱图。选择 10 号峰作为参照峰, 计算得各共有峰相对保留时间的 *RSD* 为 0.05%~1.82% (*n*=7), 相对峰面积的 *RSD* 为 0.80%~4.33% (*n*=7), 经中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版) 计算的相似度均大于 0.970, 表明 24 h 内供试品溶液稳定性良好。

### 2.4 华山参 HPLC 指纹图谱的建立

#### 2.4.1 共有峰的标定

取 10 批样品粉末, 精密称定, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 并按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。将数据导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012 版), 参照图谱选择 S1 色谱图, 时间窗宽度为 0.1, 选用平均数法, 经过多点校正后采用 Mark 峰匹配, 生成 10 批华山参样品的 HPLC 指纹图谱 (图 1), 共标定 14 个共有峰。其中 10 号峰稳定性、分离度以及对称性良好, 色谱响应值较高, 且保留时间较为适中, 故选为参照峰。

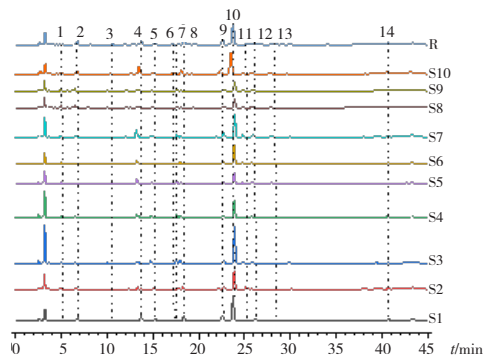


图1 10批华山参HPLC指纹图谱  
Figure 1. HPLC fingerprint of 10 batches of  
Physoclainae radix

#### 2.4.2 相对保留时间和相对峰面积

记录 10 批华山参指纹图谱中各共有峰的保留时间和峰面积, 其中共有峰相对保留时间的 *RSD* 均小于 2.39% (*n*=6), 但相对峰面积的 *RSD* 为 24.09%~92.36% (*n*=6), 表明不同产地华山参药材之间共有成分的含量存在一定差异。具体见表 2 和表 3。

#### 2.4.3 共有峰的指认

精密吸取混合对照品溶液适量, 并进样分析。经对照品保留时间定位及色谱峰分析, 共指认出 5 个共有峰, 具体见图 2。

表2 10批华山参图谱中共有峰的相对保留时间

| Table 2. The relative retention time of common peaks in 10 batches of Physochlainae radix chromatograms |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 编号                                                                                                      | S1    | S2    | S3    | S4    | S5    | S6    | S7    | S8    | S9    | S10   |
| 峰1                                                                                                      | 0.224 | 0.214 | 0.214 | 0.215 | 0.214 | 0.215 | 0.214 | 0.215 | 0.214 | 0.225 |
| 峰2                                                                                                      | 0.299 | 0.285 | 0.284 | 0.284 | 0.284 | 0.284 | 0.283 | 0.283 | 0.283 | 0.289 |
| 峰3                                                                                                      | 0.466 | 0.447 | 0.437 | 0.440 | 0.440 | 0.440 | 0.437 | 0.438 | 0.437 | 0.462 |
| 峰4                                                                                                      | 0.598 | 0.593 | 0.580 | 0.582 | 0.582 | 0.581 | 0.569 | 0.582 | 0.581 | 0.593 |
| 峰5                                                                                                      | 0.655 | 0.648 | 0.633 | 0.635 | 0.637 | 0.636 | 0.634 | 0.636 | 0.635 | 0.652 |
| 峰6                                                                                                      | 0.736 | 0.728 | 0.725 | 0.726 | 0.726 | 0.726 | 0.724 | 0.716 | 0.716 | 0.739 |
| 峰7                                                                                                      | 0.760 | 0.759 | 0.743 | 0.746 | 0.746 | 0.747 | 0.744 | 0.746 | 0.745 | 0.748 |
| 峰8                                                                                                      | 0.794 | 0.782 | 0.763 | 0.768 | 0.769 | 0.767 | 0.765 | 0.769 | 0.768 | 0.785 |
| 峰9                                                                                                      | 0.954 | 0.952 | 0.950 | 0.951 | 0.951 | 0.951 | 0.950 | 0.950 | 0.950 | 0.956 |
| 峰10 (参照)                                                                                                | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 |
| 峰11                                                                                                     | 1.079 | 1.069 | 1.050 | 1.054 | 1.052 | 1.050 | 1.048 | 1.053 | 1.052 | 1.069 |
| 峰12                                                                                                     | 1.116 | 1.095 | 1.097 | 1.096 | 1.096 | 1.097 | 1.097 | 1.097 | 1.097 | 1.115 |
| 峰13                                                                                                     | 1.204 | 1.195 | 1.171 | 1.175 | 1.175 | 1.176 | 1.175 | 1.176 | 1.176 | 1.190 |
| 峰14                                                                                                     | 1.724 | 1.714 | 1.708 | 1.710 | 1.710 | 1.711 | 1.707 | 1.709 | 1.707 | 1.732 |

表3 10批华山参图谱中共有峰的相对峰面积

| Table 3. The relative peak area of common peaks in 10 batches of Physochlainae radix chromatograms |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 编号                                                                                                 | S1    | S2    | S3    | S4    | S5    | S6    | S7    | S8    | S9    | S10   |
| 峰1                                                                                                 | 0.024 | 0.057 | 0.033 | 0.057 | 0.102 | 0.054 | 0.056 | 0.161 | 0.160 | 0.043 |
| 峰2                                                                                                 | 0.128 | 0.077 | 0.028 | 0.073 | 0.093 | 0.066 | 0.063 | 0.145 | 0.143 | 0.046 |
| 峰3                                                                                                 | 0.022 | 0.013 | 0.017 | 0.036 | 0.032 | 0.012 | 0.011 | 0.106 | 0.106 | 0.039 |
| 峰4                                                                                                 | 0.145 | 0.057 | 0.036 | 0.072 | 0.091 | 0.056 | 0.279 | 0.086 | 0.058 | 0.289 |
| 峰5                                                                                                 | 0.082 | 0.089 | 0.075 | 0.155 | 0.178 | 0.077 | 0.051 | 0.085 | 0.085 | 0.061 |
| 峰6                                                                                                 | 0.015 | 0.025 | 0.012 | 0.032 | 0.040 | 0.020 | 0.027 | 0.009 | 0.009 | 0.013 |
| 峰7                                                                                                 | 0.013 | 0.086 | 0.110 | 0.175 | 0.210 | 0.063 | 0.114 | 0.113 | 0.112 | 0.023 |
| 峰8                                                                                                 | 0.212 | 0.110 | 0.086 | 0.132 | 0.154 | 0.109 | 0.098 | 0.090 | 0.089 | 0.188 |
| 峰9                                                                                                 | 0.227 | 0.129 | 0.088 | 0.135 | 0.142 | 0.152 | 0.173 | 0.175 | 0.175 | 0.191 |
| 峰10 (参照)                                                                                           | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 | 1.000 |
| 峰11                                                                                                | 0.045 | 0.136 | 0.066 | 0.086 | 0.146 | 0.118 | 0.119 | 0.138 | 0.136 | 0.065 |
| 峰12                                                                                                | 0.117 | 0.033 | 0.048 | 0.116 | 0.298 | 0.095 | 0.162 | 0.120 | 0.119 | 0.075 |
| 峰13                                                                                                | 0.080 | 0.028 | 0.015 | 0.083 | 0.162 | 0.049 | 0.075 | 0.022 | 0.022 | 0.072 |
| 峰14                                                                                                | 0.066 | 0.039 | 0.015 | 0.093 | 0.050 | 0.043 | 0.042 | 0.069 | 0.064 | 0.069 |

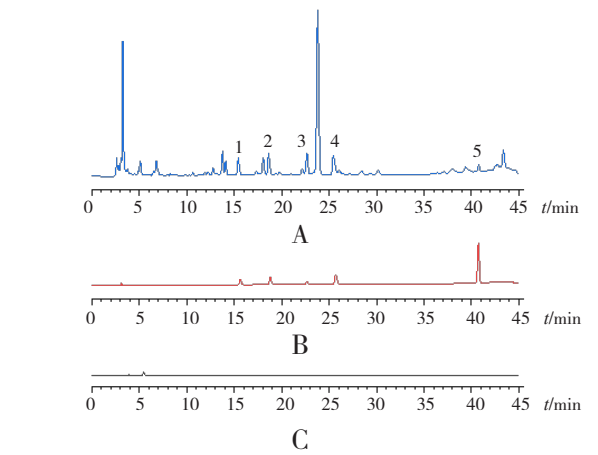


图2 华山参的HPLC色谱图

Figure 2. HPLC chromatogram of Physochlainae radix  
注：A. 供试品；B. 混合对照品；C. 空白溶剂；1. 东莨菪碱；2. 山莨菪碱；3. 东莨菪苷；4. 莨菪碱；5. 东莨菪内酯。

2.4.4 相似度评价

在中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012版）中，参照选择对照指纹图谱R，进行相似度评价，10批华山参与对照指纹图谱之间的相似度分别为0.989，0.995，0.986，0.993，0.963，0.999，0.989，0.982，0.982，0.986，说明各批次间华山参样品一致性较好，质量稳定，建立的指纹图谱可以很好地评价华山参药材质量。

2.5 化学模式识别

2.5.1 聚类分析

变量选择10批华山参的共有峰峰面积，经Z标准化后导入SPSS 27.0软件，采用组间联接系统聚类法，以平方欧式距离为区间进行聚类分析（hierarchical cluster analysis, HCA），结果见

图3。当平方欧氏距离为 25 时，10 批华山参药材汇为 2 个模块：S1、S10 为一部分，S2~S9 为另一部分。当平方欧氏距离为 20 时，10 批华山参药材分为 3 个模块：S1、S10 为一种，S2~S7 为一种，S8 和 S9 为另一种。但 HCA 无法提供更多的华山参与不同产地之间潜在联系的细节信息，需进一步进行统计分析来阐述该潜在关系。

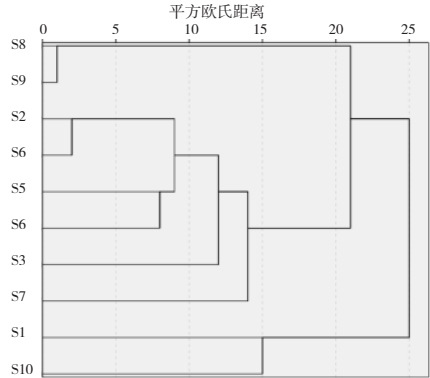


图3 10批华山参HCA图  
Figure 3. HCA diagram of 10 batches of Physochlainae radix

2.5.2 主成分分析

通过 SIMCA-P 14.1 软件进行无监督的主成分分析（principal component analysis, PCA），对各组数据进行“降维”处理，快速表征不同产地华山参的差异，*X* 变量设置为 10 批华山参的 14 个共有峰的峰面积，*Y* 变量设置为样品批次。计算相关系数的特征值和方差贡献率，前 5 个主成分（PC1~PC5）的特征值均>1，表明前 5 个主成分在 PCA 分析中占主导地位 [14-15]，累计方差贡献率达到 94.10%，可以较为客观地反映出不同产地华山参样品的主要特征，结果见表 4。以 PCA 所得前 5 个主成分所代表的信息进行作图与分析，由图 4 可知，不同产地的华山参有一定的分离趋势，表明不同来源的华山参质量存在一定的差异。10 批华山参的空间分布分为 3 组，其中 S1、S10 分布较为接近，S2~S7 分布较为接近，S8、S9 分布较为接近，与 HCA 结果基本一致。

表4 主成分特征值及方差贡献率  
Table 4. Principal component eigenvalues and variance contribution rate

| 主成分 | 特征值  | 方差贡献率 (%) | 累积方差贡献率 (%) |
|-----|------|-----------|-------------|
| 1   | 5.99 | 42.80     | 42.80       |
| 2   | 3.41 | 24.30     | 67.10       |
| 3   | 1.51 | 10.80     | 77.90       |
| 4   | 1.22 | 8.68      | 86.60       |
| 5   | 1.05 | 7.47      | 94.10       |

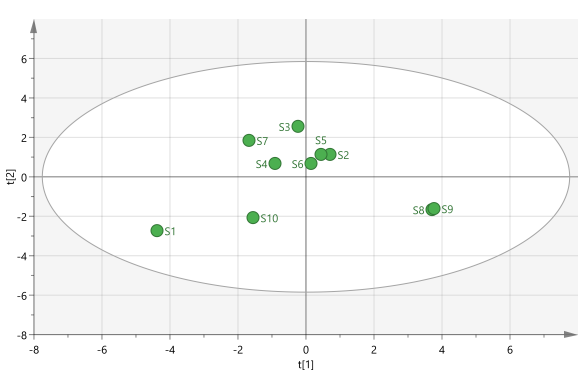


图4 10批华山参PCA得分图  
Figure 4. PCA score plot of 10 batches of Physochlainae radix

2.5.3 正交偏最小二乘法-判别分析

为进一步明确不同产地华山参药材质量差异的成分，在 PCA 结果的基础上，进行有监督的正交偏最小二乘法-判别分析（orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA）。将 10 批华山参的共有峰峰面积导入 SIMCA 14.1 软件，进行 OPLS-DA。结果显示，该模型解释参数（*R*<sup>2</sup>*X*、*R*<sup>2</sup>*Y*）分别为 0.671、0.722，预测参数（*Q*<sup>2</sup>）为 0.558，说明 OPLS-DA 模型的建立较为准确 [16]。得分图（图 5）显示，10 批华山参共聚为 3 类，S1、S10 为一类，S2~S7 为一类，S8、S9 为一类，均与 HCA 和 PCA 分类结果一致。

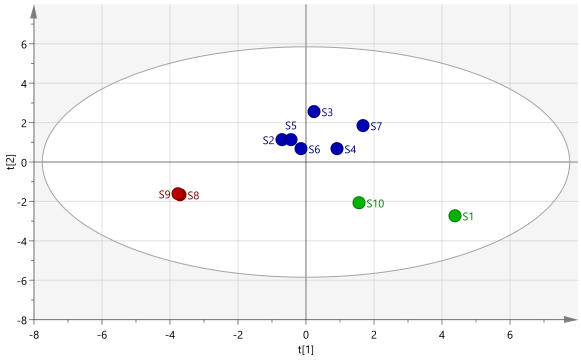


图5 OPLS-DA得分图  
Figure 5. OPLS-DA score plot

采用 SIMCA 14.1 软件，以 Permutations 检验（*n*=200）对建立的 OPLS-DA 模型进行验证，结果见图 6，模型参数（*R*<sup>2</sup>、*Q*<sup>2</sup>）分别为（0，-0.018 9）、（0，-0.215），*R*<sup>2</sup> 和 *Q*<sup>2</sup> 的回归线纵坐标截距均小于 0，表明建立的 OPLS-DA 模型拟合度良好，不存在过拟合现象 [17-18]，可用于华山参质量差异成分的分析验证。

变量重要性投影（variable importance in projection, VIP）值是分析差异性化合物的重要

指标, VIP 值越高, 表示此化学成分对该模型的贡献度越大<sup>[19]</sup>。以 VIP 值>1 为标准, 筛选影响不同产地华山参质量的标志性成分, 结果见图 7, 14 个共有峰中有 7 个峰的 VIP 值>1, 峰号依次为 6 号峰、7 号峰、11 号峰(莨菪碱)、8 号峰(山莨菪碱)、9 号峰(东莨菪碱)、1 号峰、14 号峰(东莨菪内酯), 表明这些成分可能是影响不同产地间华山参质量的差异性成分。

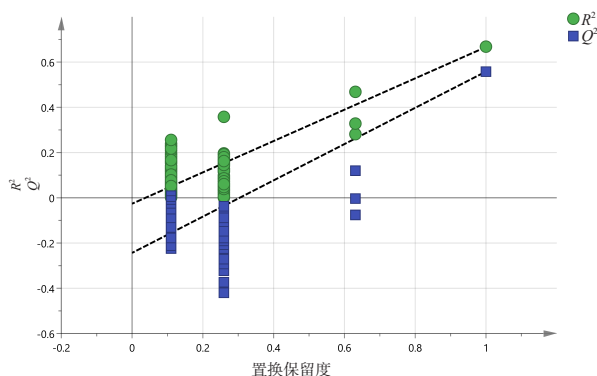


图6 OPLS-DA的置换检验结果

Figure 6. Permutation test results of OPLS-DA

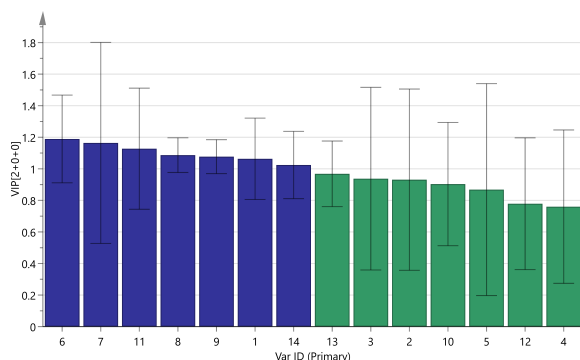


图7 10批华山参共有峰的VIP值

Figure 7. VIP values of common peaks in 10 batches of Physoclainae radix

## 2.6 基于“成分-靶点-通路”的网络药理学分析

### 2.6.1 基于可测性和有效性筛选活性成分

莨菪烷类生物碱主要存在于曼陀罗属、山莨菪属、颠茄属、泡囊草属、天仙子属等植物类群中。现代药理学研究表明, 莨菪碱、山莨菪碱等莨菪烷类生物碱具有抑制中枢和抗胆碱作用<sup>[20]</sup>, 与华山参安神镇惊的功效相关联; 同时, 莨菪碱、山莨菪碱、东莨菪碱等还可以扩张支气管, 治疗咳嗽、支气管哮喘等疾病<sup>[21]</sup>, 体现了华山参止咳平喘的功效。此外, 华山参的重要活性成分东莨菪内酯具有抗炎镇痛、利尿平喘等药理作用<sup>[13]</sup>。同时, 莨菪碱和东莨菪内酯也是《中国药典(2020

年版)》中华山参含量测定指标成分。基于指纹图谱的可测性及文献研究的特有性、有效性, 将“2.5.3”项下筛选的差异性成分莨菪碱、山莨菪碱、东莨菪碱、东莨菪内酯作为华山参的候选活性成分。

### 2.6.2 活性成分靶点的收集

利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmssp-e.com/tcmssp.php>)、SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>), 查询活性成分的作用靶点, 以化合物的 SMILES 格式导入 Swiss Target Prediction 平台, 设置物种“Homo sapiens”, Probability>0。共收集到成分靶点 224 个, 再通过蛋白质序列数据库(UniProt, <https://www.uniprot.org>)将靶点蛋白名转换为对应的基因名, 进行规范化校正。

### 2.6.3 疾病靶点数据集的建立

以“cough”和“asthma”为检索词在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)中收集疾病相关靶点, 设置 relevance score 值大于中位数, 去重后得到 4 993 个疾病靶点。

### 2.6.4 蛋白-蛋白相互作用网络的构建

利用 Venny2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)生成“成分-疾病”靶点的维恩图, 得到 126 个交集靶点。将交集靶点导入 String 12.0 数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)获取蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)信息, “Homo sapiens”为物种, 只显示网络中的相互作用蛋白, 设置“highest confidence>0.9”, 下载 TSV 文件, 导入 Cytoscape 3.10.1 软件中并利用“Network Analyzer”插件处理 PPI 网络, 满足度值、介数中心性和接近中心性均不小于各自中位数的视为核心靶点, 共 27 个。结果见表 5, PPI 网络图见图 8。

### 2.6.5 GO功能富集分析

在 DAVID 6.8 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中, 以 27 个核心靶点为目标, 以  $P<0.01$  为筛选条件, 进行 GO 功能富集分析, 共获得 150 条结果。GO 分析结果显示生物学过程(biological process, BP)主要涉及 AKT 信号传导、凋亡过程负向调控、信号转导、蛋白质自身磷酸化等过程; 细胞成分(cellular component, CC)定位在细胞质、细胞膜、细胞质核周区等区域;

表5 核心靶点的拓扑参数  
Table 5. Topological parameters of core targets

| 序号 | 靶点     | 度值 | 介数中心性   | 接近中心性   | 序号 | 靶点      | 度值 | 介数中心性   | 接近中心性   |
|----|--------|----|---------|---------|----|---------|----|---------|---------|
| 1  | Src    | 16 | 0.201 1 | 0.351 4 | 15 | RPS6KB1 | 6  | 0.003 5 | 0.307 1 |
| 2  | AKT1   | 16 | 0.276 6 | 0.367 9 | 16 | MDM2    | 6  | 0.053 0 | 0.292 1 |
| 3  | ESR1   | 14 | 0.046 2 | 0.333 3 | 17 | GAPDH   | 6  | 0.255 1 | 0.342 1 |
| 4  | PTK2   | 14 | 0.120 9 | 0.349 8 | 18 | PRKCA   | 6  | 0.247 8 | 0.331 9 |
| 5  | PIK3CA | 13 | 0.021 1 | 0.327 7 | 19 | ESR2    | 6  | 0.002 3 | 0.296 6 |
| 6  | PIK3CD | 12 | 0.018 6 | 0.326 4 | 20 | CYP1A2  | 5  | 0.156 5 | 0.285 7 |
| 7  | EGFR   | 12 | 0.145 3 | 0.362 8 | 21 | ILK     | 5  | 0.025 1 | 0.318 4 |
| 8  | MAPK1  | 11 | 0.111 7 | 0.346 7 | 22 | HSPA8   | 5  | 0.040 5 | 0.307 1 |
| 9  | AKT2   | 11 | 0.022 9 | 0.315 8 | 23 | MAP2K1  | 5  | 0.003 4 | 0.269 9 |
| 10 | PRKACA | 10 | 0.039 0 | 0.290 0 | 24 | GSK3B   | 4  | 0.004 7 | 0.283 6 |
| 11 | IGF1R  | 9  | 0.016 4 | 0.322 3 | 25 | AR      | 4  | 0.003 5 | 0.277 6 |
| 12 | MAPK14 | 7  | 0.008 0 | 0.313 3 | 26 | SLC6A3  | 4  | 0.234 5 | 0.278 6 |
| 13 | KDR    | 7  | 0.014 1 | 0.293 2 | 27 | MMP-9   | 4  | 0.050 6 | 0.272 7 |
| 14 | TNF    | 6  | 0.201 5 | 0.309 5 |    |         |    |         |         |

注：ESR1为雌激素受体α基因（estrogen receptor alpha gene）；PTK2为蛋白酪氨酸激酶2（protein tyrosine kinase 2）；PIK3CA为PI3K催化亚基α（PI3K catalytic subunit alpha）；PIK3CD为PI3K催化亚基δ肽（catalytic delta polypeptide）；EGFR为表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor）；MAPK为丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）；PRKACA为cAMP依赖性蛋白激酶α催化亚基（cAMP-dependent protein kinase catalytic subunit alpha）；IGF1R为胰岛素样生长因子1受体（insulin-like growth factor 1）；KDR为激酶插入域受体（kinase insert domain receptor）；TNF为肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor）；RPS6KB1为核糖体蛋白S6激酶β1（ribosomal protein S6 kinase B1）；MDM2为小鼠Mdm2 p53结合蛋白同源物（Mdm2 p53 binding protein homolog）；GAPDH为甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase）；PRKCA为蛋白激酶Cα（protein kinase C alpha）；ESR2为雌激素受体2（estrogen receptor 2）；CYP1A2为细胞色素P450家族成员1A2（cytochrome P450 1A2）；ILK为整合素连接激酶（integrin linked kinase）；HSPA8为热休克蛋白家族A成员8（heat shock protein family A member 8）；MAP2K1为丝裂原活化蛋白激酶激酶1（mitogen-activated protein kinase 1）；GSK3B为糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β）；AR为雄激素受体（androgen receptor）；SLC6A3为溶质载体家族6成员3（solute carrier family 6 member 3）；MMP-9为基质金属蛋白酶9（matrix metalloproteinase 9）。

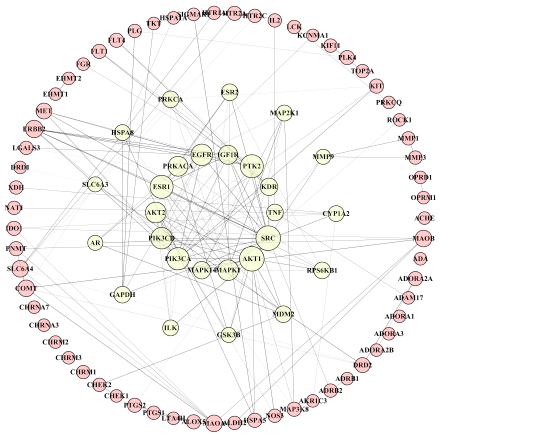


图8 PPI网络图

Figure 8. PPI network diagram

分子功能（molecular function, MF）参与ATP结合、蛋白激酶活性、酶结合等分子功能。分别将前10条结果导入微生信网站，结果见图9。

2.6.6 KEGG通路富集分析

利用David数据库对核心靶点蛋白进行KEGG功能富集分析，以 $P<0.01$ 为条件筛选出127条通路，将前20条结果导入微生信网站，结果见图10。华山参主要通过调控内分泌抵抗、癌症中的蛋白聚糖、人巨细胞病毒感染、HIF-1信号通路等发挥止咳平喘的作用。

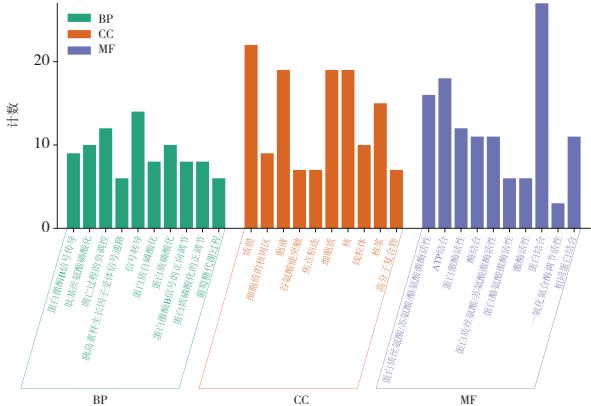


图9 GO功能分析

Figure 9. GO function analysis

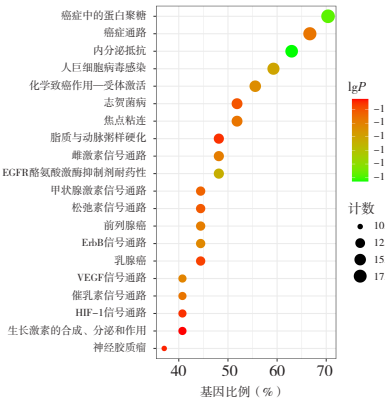


图10 KEGG富集分析

Figure 10. KEGG enrichment analysis

### 2.6.7 “药材-成分-靶点-通路”网络的构建与分析

将 27 个核心靶点、4 个化合物（莨菪碱、山莨菪碱、东莨菪苷、东莨菪内酯）及 20 条信号通路导入 Cytoscape 3.10.1 软件，绘制“药材－成分－靶点－通路”网络图（图 11）。此网络的拓扑分析结果表明，莨菪碱、山莨菪碱、东莨菪苷、东莨菪内酯的连接度较高，推测其在华山参治疗咳嗽气喘病症中发挥重要作用。华山参主要通过作用于 PIK3CA、AKT2、AKT1、MAPK1、SRC、EGFR、ESR1 等多个靶点，调控癌症中的通路、内分泌抵抗、人巨细胞病毒感染、VEGF 信号通路、松弛素信号通路、HIF-1 信号通路等多条途径来发挥药效，体现了中药多成分、多靶点和多通路协同作用的特点。

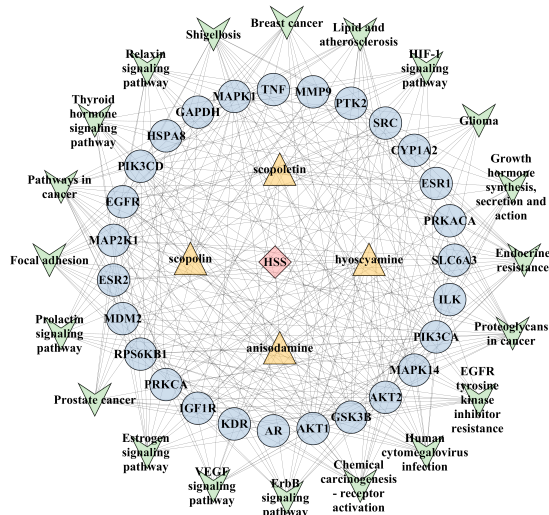


Figure 11. “Drug-component-target-pathway” network

### 3 讨论

本研究对华山参样品提取时间（超声提取 0.5 h、超声提取 1 h、放置 1 h 后超声提取 1 h）、提取溶剂（40% 甲醇溶液、60% 甲醇溶液、80% 甲醇溶液、甲醇、水）、流动相组成（甲醇-0.05% 磷酸水溶液、甲醇-0.1% 磷酸水溶液、甲醇-0.3% 磷酸水溶液、乙腈-0.3% 磷酸水溶液）等条件进行考察，最终确定出最佳色谱条件，在该条件下色谱峰出峰较多、分离效果较好，且基线平稳，出峰时间较理想。建立的华山参药材 HPLC 指纹图谱方法专属性、重复性、稳定性良好，可用于华山参药材的质量控制。

通过华山参指纹图谱相似度评价及计算各特征峰相对峰面积 *RSD*, 发现不同产地华山参化学成分相似度较高, 但相对峰面积的 *RSD* 差异较大, 且化学模式识别分析结果表明, 不同产地的华山参具有一定的分离趋势, 可能与药材的生长环境、采收、加工等因素有关。同时, 根据 OPLS-DA 模型中的 VIP 值共筛选出 7 个差异性成分, 其中 4 个已知成分分别为山茛菪碱、东茛菪苷、茛菪碱和东茛菪内酯, 说明在华山参的质量控制过程中, 除需按药典标准进行含量测定外, 测定山茛菪碱和东茛菪苷的含量也可作为考察指标, 为华山参质量评价提供了更为全面的信息。因此, 指纹图谱与化学模式识别方法相结合, 指标成分选择更合理, 能更科学、全面地反映药材质量。但本研究仍存在一些局限性, 如 OPLS-DA 分析中筛选出的差异性成分有 3 个未知, 且收集到的华山参样品数量有限, 仅涉及陕西、河南等主产区, 不能代表山西等地区华山参的质量差异。后续可通过液质联用等技术对未知化合物进行补充鉴定, 尽可能收集更多产地的样品, 以确保分析结果的准确性。

本研究在药味活性成分的选取过程中,除根据指纹图谱及化学计量学中成分真实可测的原则外,还结合文献报道得出莨菪碱、东莨菪苷、山莨菪碱等可明确治疗咳喘相关病症。研究表明,山莨菪碱注射液可解除平滑肌痉挛,稳定支原体肺炎急性期所释放的溶酶体酶,且联合阿奇霉素共同干预,可促进炎症因子水平的降低,有助于治疗支原体肺炎等疾病<sup>[22]</sup>。桑白皮蜜炙后止咳平喘作用加强,与炮制后其东莨菪内酯的含量明显增加有关<sup>[23]</sup>。莨菪烷类生物碱如莨菪碱等具有抗胆碱能作用,通过竞争性地结合毒蕈碱和烟碱受体,在一定程度上阻断中枢和外周神经系统中的神经递质乙酰胆碱,起到抑制腺体分泌、散大瞳孔、加速心率、松弛支气管平滑肌和胃肠道平滑肌的作用<sup>[24]</sup>。莨菪碱、山莨菪碱、东莨菪苷和东莨菪内酯4个成分具有可测性和特有性,且与华山参的功效相关联,可作为华山参的潜在功效关联成分。

网络药理学分析结果表明, PIK3CA、AKT2、AKT1、MAPK1、SRC、EGFR、ESR1 等是华山参治疗咳喘病症的关键靶点。在哮喘患者气道平滑肌中 AKT 的激活可能通过抑制收缩蛋白转录使气

道平滑肌肥大<sup>[25]</sup>。Hu等<sup>[26]</sup>证明了miR-10a可作用于PI3K通路中的PIK3CA蛋白来干扰PI3K信号传导的过程,进一步阻碍气道平滑肌细胞增殖。MAPK1蛋白也能参与调控炎症反应,MAPK1途径的激活会引发支气管上皮细胞炎症反应,因此调节MAPK1有助于改善急性肺损伤<sup>[27]</sup>。SRC是治疗非小细胞肺癌的成药性靶点,抑制SRC蛋白可减轻LPS诱导的急性肺损伤,林佳等<sup>[28]</sup>发现槲皮素可能通过靶向SRC来治疗肺炎。由KEGG通路富集结果可知,华山参中的4个化学成分主要通过调节肿瘤癌症、内分泌、炎症等通路发挥作用。人类巨细胞病毒(CMV)是一种血管内皮细胞的持续病毒感染,极易诱导促炎细胞因子,巨噬细胞抗原表达增加,进一步引起炎症疾病<sup>[29]</sup>。哮喘可激活体内HIF-1信号通路,促进炎症反应,诱导气道重塑相关基因的激活<sup>[30]</sup>。

基于上述文献研究支撑,可有力地证明本研究网络药理学中预测结果的可靠性和科学性,与临床治疗哮喘报道较为一致,证明指纹图谱所选择的指标成分准确、合理,为进一步探索华山参治疗哮喘的分子机制提供方向。但网络药理学仍存在一些不足之处,后续有必要开展药效学实验验证以完善华山参的质量标准。

本研究通过建立指纹图谱,结合网络药理学构建华山参的“成分-靶点-通路”网络,对华山参质量控制指标成分的合理性进行了理论验证,且从可测性、特有性、有效性的角度初步筛选华山参的功效关联物质,为华山参止咳平喘药理作用机制的阐释提供了思路,为开发华山参中药复方制剂及开拓其药用价值提供基础,增加其治疗慢性支气管炎、喘息性气管炎等疾病的临床应用和市场需求。

## 参考文献

- 1 中国药典 2020 年版 . 一部 [S]. 2020: 215.
- 2 康辉, 聂桂华, 代雪平. HPLC 法测定华山参中山莨菪碱的含量[J]. 中医研究, 2010, 23(10): 33–35. [Kang H, Nie GH, Dai XP. Determination of hyoscyamine in *Physochlaina infundibularis* by HPLC[J]. Traditional Chinese Medicinal Research, 2010, 23(10): 33–35.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-6910.2010.10.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-6910.2010.10.016).
- 3 娄永, 许睿珠, 张丽萍, 等. 华山参中 2 个新酰胺类化合物[J]. 中草药, 2021, 52(2): 331–334. [Lou Y, Xu RZ, Zhang LP, et al. Two new amides from *Physochlaina infundibularis*[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(2): 331–334.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.004](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.004).
- 4 王潘, 郭水柱, 韩依含, 等. 华山参化学成分及其抗氧化活性研究[J]. 中国现代中药, 2023, 25(5): 1020–1025. [Wang P, Guo SZ, Han YH, et al. Chemical compositions of *Physochlaina infundibularis* Kuang and their antioxidant activity[J]. Modern Chinese Medicine, 2023, 25(5): 1020–1025.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.20221104008](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20221104008).
- 5 赵森森, 俞桂新, 王峥涛. 华山参化学成分研究[J]. 中草药, 2013, 44(8): 938–941. [Zhao SM, Chou GX, Wang ZT. Chemical constituents from roots and rhizomes of *Physochlaina infundibularis*[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2013, 44(8): 938–941.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2013.08.003](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2013.08.003).
- 6 周军, 赵晨, 张洋, 等. HPLC 法测定华山参滴丸中东莨菪碱、阿托品及东莨菪内酯的含量[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(5): 892–894, 918. [Zhou J, Zhao C, Zhang Y, et al. RP-HPLC analysis of scopolamine, atropine and scopoletin in Huashanshen dripping pills[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2012, 32(5): 892–894, 918.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2012.05.030](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2012.05.030).
- 7 代雪平, 宋汉敏. 华山参中东莨菪苷的含量测定研究[J]. 现代中药研究与实践, 2012, 26(5): 66–68. [Dai XP, Song HM. Study on the content determination of scopolin in Huashanshen[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2012, 26(5): 66–68.] DOI: [10.13728/j.1673-6427.2012.05.024](https://doi.org/10.13728/j.1673-6427.2012.05.024).
- 8 李瓊峪, 刘瑞连, 谭小娟, 等. 基于多元统计方法和成分差异分析栀子及其炮制品质量[J]. 中草药, 2023, 54(20): 6836–6843. [Li YY, Liu RL, Tan XJ, et al. Quality of *Gardenia jasminoides* and its processed products based on multivariate statistics and component differential analysis[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2023, 54(20): 6836–6843.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2023.20.027](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2023.20.027).
- 9 尹继瑶, 胡静, 沈霞, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的肾复康 II 号胶囊的药效物质和质量控制研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(13): 1765–1774. [Yin JY, Hu J, Shen X, et al. Study on the pharmacodynamic substances and quality control of Shenfukang II capsules based on fingerprint and network pharmacology[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2023, 40(13): 1765–1774.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222478](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222478).
- 10 任娟, 刘晓, 李伟东, 等. 基于指纹图谱和化学计量学的白芍不同炮制品成分差异研究[J]. 世界中医药, 2024, 119(14): 2048–2054. [Ren J, Liu X, Li WD, et al. Composition differences of different processed *Paeoniae radix alba* based on fingerprint and chemometrics[J]. World Chinese Medicine, 2024, 119(14): 2048–2054.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7202.2024.14.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7202.2024.14.002).
- 11 Zhao L, Zhang H, Li N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 309: 116306. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116306](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116306).
- 12 陈佳瑞, 徐新毅, 梅霄, 等. 基于网络药理学探讨诃子治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 河南中医, 2024, 44(8): 1224–1229. [Chen JR, Xu XY, Mei X, et al. Study on the mechanism of Hezi in treating chronic obstructive pulmonary disease based on network pharmacology[J]. Henan Traditional

- Chinese Medicine, 2024, 44(8): 1224–1229.] DOI: [10.16367/j.issn.1003-5028.2024.08.0225](https://doi.org/10.16367/j.issn.1003-5028.2024.08.0225).
- 13 娄玉霞, 聂桂华, 李振国. 华山参中东莨菪内酯的含量测定方法研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(6): 1137–1139. [Lou YX, Nie GH, Li ZG. HPLC determination of scopoletin in *Physoclainae radix*[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2011, 31(6): 1137–1139.] DOI: [10.16155/j.0254-1793.2011.06.010](https://doi.org/10.16155/j.0254-1793.2011.06.010).
- 14 Jannasch F, Riordan F, Andersen LF, et al. Exploratory dietary patterns: a systematic review of methods applied in pan-European studies and of validation studies[J]. Br J Nutr, 2018, 120(6): 601–611. DOI: [10.1017/S0007114518001800](https://doi.org/10.1017/S0007114518001800).
- 15 Saito M, Takiza W, Miyaoka H. Factors associated with blood carnitine levels in adult epilepsy patients with chronic valproic acid therapy[J]. Epilepsy Res, 2021, 175: 106697. DOI: [10.1016/j.epilepsyres.2021.106697](https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2021.106697).
- 16 Gao C, Ding L, Zhang X, et al. Distinct serum steroid profiles between adrenal Cushing syndrome and Cushing disease[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1158573. DOI: [10.3389/fendo.2023.1158573](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1158573).
- 17 Tu X, Liu Y, Yan Y, et al. Effects of four drying methods on *Amomum villosum* Lour. 'Guiyan1' volatile organic compounds analyzed via headspace solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry coupled with OPLS-DA[J]. RSC Adv, 2022, 12(41): 26485–26496. DOI: [10.1039/d2ra04592c](https://doi.org/10.1039/d2ra04592c).
- 18 Liu Y, Xia Q, Qian Y, et al. Effects of three extraction methods on avocado oil lipid compounds analyzed via UPLC-TOF-MS/MS with OPLS-DA[J]. Foods, 2023, 12(6): 1174. DOI: [10.3390/foods12061174](https://doi.org/10.3390/foods12061174).
- 19 Cao Y, Liu Z, Ma W, et al. Untargeted metabolomic profiling of sepsis-induced cardiac dysfunction[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1060470. DOI: [10.3389/fendo.2023.1060470](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1060470).
- 20 孙金洪, 卢柳衣, 潘万龙. 莨菪提取物中生物碱抗肿瘤作用机理的研究进展[J]. 大众科技, 2023, 25(10): 61–64, 60. [Sun JH, Lu LY, Pan WL. Research progress on the anti-tumor mechanism of alkaloids in scopolamine extract[J]. DAZHONG KEJI, 2023, 25(10): 61–64, 60.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-1151.2023.10.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1151.2023.10.016).
- 21 臧二欢, 李沁瑜, 许谨帆, 等. 茄科含莨菪烷类生物碱类群药用植物亲缘学初探[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(17): 4344–4359. [Zang EH, Li QY, Xu JF, et al. A preliminary pharmacophylogenetic study of Solanaceae medicinal plants containing tropane alkaloids[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2021, 46(17): 4344–4359.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20210623.103](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20210623.103).
- 22 庞后军. 阿奇霉素联合山莨菪碱治疗小儿支原体肺炎的效果观察及 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平影响分析[J]. 智慧健康, 2023, 9(21): 124–127, 136. [Pang HJ. Effect observation of azithromycin combined with anisodamine on pediatric mycoplasma pneumonia and effect analysis of TNF- $\alpha$  and IL-6 levels[J]. Smart Healthcare, 2023, 9(21): 124–127, 136.] DOI: [10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.21.030](https://doi.org/10.19335/j.cnki.2096-1219.2023.21.030).
- 23 徐小飞, 陈康, 陈燕霞, 等. 桑白皮蜜炙前后东莨菪内酯含量变化研究[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(6): 579–581. [Xu XF, Chen K, Chen YX, et al. Study on the contents of scopoletin in *Cortex mori* and its honey processed products[J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical College, 2011, 27(6): 579–581.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-8783.2011.06.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-8783.2011.06.007).
- 24 Shim K, Kang M, Sharma N, et al. Beauty of the beast: anticholinergic tropane alkaloids in therapeutics[J]. Nat Prod Bioprospect, 2022, 12(1): 33. DOI: [10.1007/s13659-022-00357-w](https://doi.org/10.1007/s13659-022-00357-w).
- 25 Ma L, Brown M, Kogut P, et al. Akt activation induces hypertrophy without contractile phenotypic maturation in airway smooth muscle[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300(5): L701–L709. DOI: [10.1152/ajplung.00119.2009](https://doi.org/10.1152/ajplung.00119.2009).
- 26 Hu R, Pan W, Fedulov A, et al. MicroRNA-10a controls airway smooth muscle cell proliferation via direct targeting of the PI3 kinase pathway[J]. FASEB J, 2014, 28(5): 2347–2357. DOI: [10.1096/fj.13-247247](https://doi.org/10.1096/fj.13-247247).
- 27 高梅, 张婷婷, 曲蒙蒙, 等. 基于数据挖掘及网络药理学探讨中医治疗哮喘证的用药规律及作用机制[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(9): 167–173. [Gao M, Zhang TT, Qu MM, et al. Analysis of the regularity and mechanism of the Chinese medicine in the treatment of asthma syndrome based on data mining and network pharmacology[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2023, 19(9): 167–173.] DOI: [10.11954/ytctyy.202309035](https://doi.org/10.11954/ytctyy.202309035).
- 28 林佳, 靳晓杰, 李程豪, 等. 敦煌医方大泻肺汤对肺炎的体外活性及其作用机制的化学信息学分析[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(7): 871–886. [Lin J, Jin XJ, Li CH, et al. Analysis of in vitro activity and mechanism of Dunhuang Yifang Daxiefei decoction on pneumonia based on chemical bioinformatics[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2024, 41(7): 871–886.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222297](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222297).
- 29 孙宇洁, 常永龙, 郭锦晨, 等. 宣白承气汤“肺肠同治”慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(5): 409–415. [Sun YJ, Chang YL, Guo JC, et al. The mechanism of Xuanbai Chengqi decoction "Fei chang tong zhi" in treating chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Southwest Medical University, 2022, 45(5): 409–415.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.009).
- 30 Feng J, Tang Y, Yang Z, et al. Explore the effect of asthma regulating HIF-1 pathway on sperm quality based on rat model[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 4194685. DOI: [10.1155/2022/4194685](https://doi.org/10.1155/2022/4194685).

收稿日期: 2024 年 05 月 14 日 修回日期: 2024 年 08 月 09 日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳