

细辛化学成分和药理作用的研究进展 及其质量标志物的预测分析

张瑜,张红,李宁,陈娟*

陕西省中医药研究院,西安 710003

摘要:细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag.、汉城细辛 *Asarum sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai 或华细辛 *Asarum sieboldii* Miq. 的干燥根和根茎,其主要含有挥发油类、木脂素类、黄酮类和多糖类等化学成分。现代药理学和临床研究表明细辛具有镇痛抗炎、抗氧化、抗菌、止咳平喘、抗抑郁、抗癌、降血压等多种药理活性,用于治疗风寒感冒、风湿、多种疼痛、痰饮喘咳等病症。基于对细辛的化学成分及药理作用的归纳总结,结合其质量控制研究现状,从亲缘性、特征性成分、有效性、药动学、化学成分可测性及中药配伍等方面对其质量标志物(quality marker, Q-Marker)进行预测。初步预测出马兜铃酸IVa、甲基丁香酚、黄樟醚、L-细辛脂素、L-芝麻脂素、2-甲氧基-4-乙烯基酚、三甲氧基甲苯、1,8-桉叶素、 β -细辛醚、卡枯醇、水鬼蕉宾碱、山柰酚等成分可作为细辛质量标志物的候选化合物,以期为建立质量标准、深入研究及综合利用等提供参考。

关键词:细辛;化学成分;药理作用;质量标志物

中图分类号:R962

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2023)10-1794-14

DOI:10.16333/j.1001-6880.2023.10.016

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Asari Radix et Rhizoma and predictive analysis of its quality marker

ZHANG Yu, ZHANG Hong, LI Ning, CHEN Juan*

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

Abstract: Asari Radix et Rhizoma (ARR) is the dried roots and rhizomes of *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag., *Asarum sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai or *Asarum sieboldii* Miq. in the Aristolochiaceae plants, it mainly contains volatile oils, lignans, flavonoids, polysaccharides and other chemical components. Modern pharmacological and clinical studies have shown that ARR has many pharmacological activities, such as analgesic and anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, antitussive, antiasthmatic, antidepressant responses, tumor suppression, blood suppression. It has been used for the treatment of diseases such as anemofrigid cold, rheumatic arthralgia, multiple pain and phlegm and cough. Based on a summary of the chemical constituents and pharmacological effects of ARR, combining with the research actuality, the quality marker (Q-Marker) was predicted from the aspects of kinship, characteristic composition, effectiveness, pharmacokinetics, chemical composition measurability and compatibility of traditional Chinese medicine. It was predicted that aristolochic acid IVa, methyl eugenol, safrole, L-asarone, L-sesamin, 2-methoxy-4-vinylphenol, trimethoxy toluene, 1,8-cineolin, β -asarone, kakul, caribine, kaempferol and etc. could be used as the candidate compounds for the quality markers of ARR, in order to provide a reference for the establishment of quality standard, in-depth study and comprehensive utilization of ARR.

Key words: Asari Radix et Rhizoma; chemical constituents; pharmacological effects; Q-Marker

收稿日期:2023-03-28

接受日期:2023-08-15

基金项目:陕西省中医药管理局中医药全省性专款专项(2021-QYZL-01);陕西省重点研发计划(2023-YBSF-471);陕西省中医药管理局项目(SZY-KJCYC-2023-052);陕西省中医药管理局“秦药”开发重点科学基金项目(2021-02-ZZ-002)

*通信作者 Tel:86-29-85395696; E-mail:chenjuan_2007jie@163.com

细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* (Maxim.) Kitag.、汉城细辛 *Asarum sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai 或华细辛 *Asarum sieboldii* Miq. 的干燥根和根茎^[1],产于山东、安徽、浙江、江西、河南、湖北、陕西、四川等地^[2]。细辛性温,味辛,归心、肺、肾三

经,具有解表散寒、祛风止痛等功效,用于治疗痰饮喘咳、风寒感冒、风湿痹痛等症,已有 2 000 多年的药用历史^[3]。研究发现细辛挥发油类成分含量最大,还富含木脂素类、黄酮类等成分^[4]。但现行国家标准中,细辛以挥发油类和细辛脂素为指标的液相色谱测定,不能全面有效地控制其质量。本文利用 PubMed、PubChem、CNKI、TCMSP 等数据库,对其化学成分和药理作用进行综述,基于质量标志物 quality marker(Q-Marker)确定的基本原则,对细辛的 Q-Marker 进行预测分析,以期对细辛的质量标准完善和后续深入研究提供思路。

1 化学成分

1.1 挥发油类

细辛中挥发油类化合物种类繁多,其中包括萜类、醇类、酯类、酰胺类、咪唑类、类固醇类、呋喃类、醛类、糖苷类、酸类、酮类、苯基类、吡啶类等,也是细辛镇咳平喘、镇静、麻醉、抗抑郁、解热镇痛、抗炎等的主要活性物质^[3-10],具体见表 1(1~85 属于萜类化合物,86~123 属于芳香族化合物,124~163 脂肪族化合物,164~168 属于其他类化合物),其中典型化合物结构见图 1 和 2。

表 1 细辛中挥发油类化合物

Table 1 Volatile oils from Asari Radix et Rhizoma

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
1	龙脑 Borneol	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
2	环茴烯 Cyclosativene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-
3	广藿香醇 Patchouli alcohol	222.41	C ₁₅ H ₂₆ O	-
4	<i>N</i> -异丁基十二碳四烯酰胺 Dodecatetraenamide, <i>N</i> -(2-methylpropyl)	247.42	C ₁₆ H ₂₅ NO	-
5	α -蒎烯 α -Pinene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
6	β -蒎烯 β -Pinene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
7	莰烯 <i>D</i> -Camphene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
8	<i>L</i> -柠檬烯 <i>L</i> -Limonene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
9	<i>D</i> -柠檬烯 <i>D</i> -Limonene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
10	β -水芹烯 β -Phellandrene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
11	α -水芹烯 α -Phellandrene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
12	3-蒎烯 3-Carene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
13	桉油精 1,8-Cineole	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
14	<i>T</i> -杜松醇 <i>T</i> -Cadinol	222.41	C ₁₅ H ₂₆ O	-
15	月桂烯 Myrcene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
16	异松油烯 Terebinthene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
17	罗勒烯 <i>p</i> -Ocimene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
18	松油烯 Terpinene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
19	表樟脑 Epicamphor	152.26	C ₁₀ H ₁₆ O	-
20	4-萜烯醇 4-Terpinenol	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
21	(<i>L</i>)- α -松油醇 (<i>L</i>)- α -Terpineol	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
22	α -松油醇 α -Terpineol	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
23	β -松油醇 β -Terpineol	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
24	δ -松油醇 δ -Terpineol	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
25	白菖烯 Calarene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-
26	α -愈创木烯 α -Guaiene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-
27	γ -榄香烯 γ -Elemene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
28	β -榄香烯 β -Elemene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-
29	匙叶桉油烯醇 1 <i>H</i> -Cycloprop(e)azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, (1 <i>aR</i> -(1 <i>a</i> α ,4 <i>a</i> α ,7 <i>\beta</i> ,7 <i>a</i> β ,7 <i>b</i> α))	220.39	C ₁₅ H ₂₄ O	-
30	δ -芹子烯 δ -Selinene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-
31	罗汉柏烯 <i>cis</i> -Thujopsene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-
32	侧柏酮 α -Thujone	152.26	C ₁₀ H ₁₆ O	-
33	葛缕醇 (-)- <i>trans</i> -Carveol	152.26	C ₁₀ H ₁₆ O	-
34	α -侧柏烯 5-Isopropyl-2-methylbicyclohex-2-ene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
35	芳樟醇 (<i>R</i>)-Linalool	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
36	石竹烯氧化物 (-)-Epoxyaryophyllene	220.39	C ₁₅ H ₂₄ O	-
37	马鞭草烯醇 <i>trans</i> -Verbenol	152.26	C ₁₀ H ₁₆ O	-
38	马兜铃烯 Aristolene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-
39	β -古芸烯 β -Gurjunene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	-
40	柠檬油精 2-Ethylbutyl methacrylate	170.25	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	4
41	贝壳杉烯 Kaurene	272.50	C ₂₀ H ₃₂	4
42	环戊烯 Cyclopentene	96.00	C ₇ H ₁₂	4
43	环己烯 Cyclohexene	130.00	C ₁₀ H ₁₀	4
44	樟脑 Camphor	152.00	C ₁₀ H ₁₆ O	4
45	氧化柠檬烯 Limonene oxide	152.00	C ₁₀ H ₁₆ O	4
46	水芹醛 Phellandral	152.00	C ₁₀ H ₁₆ O	4
47	α -绿叶烯 α -Patchoulene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	4
48	蓝桉醇 Globulol	222.37	C ₁₅ H ₂₆ O	4
49	反-4-癸烯醛 <i>trans</i> -4-Decenal	154.25	C ₁₀ H ₁₈ O	4
50	石竹烯 Caryophyllene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	4
51	2- <i>exo-O</i> - β - <i>D</i> -Glucosyl-5-hydroxy-borneol	-	-	3
52	16-十八烯醛 16-Octadecenal	266.50	C ₁₈ H ₃₄ O	3
53	7-十四烯 7-Tetradecene	196.37	C ₁₄ H ₂₈	3
54	β -红没药烯 β -Bisabolene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	3
55	8 <i>\beta</i> ,13 <i>\beta</i> -贝壳杉-16-烯 8 <i>\beta</i> ,13 <i>\beta</i> -Ent-kaur-16-ene	272.50	C ₂₀ H ₃₂	3
56	橙花叔醇 Nerolidol	222.37	C ₁₅ H ₂₆ O	3
57	蒿酮 Isoartemisia ketone	152.23	C ₁₀ H ₁₆ O	3
58	α -水芹烯-8-醇 α -Phellandren-8-ol	152.23	C ₁₀ H ₁₆ O	3
59	4-萹烯 4-Carene	136.23	C ₁₀ H ₁₆	3
60	柠檬烯 Limonene	136.23	C ₁₀ H ₁₆	3
61	侧柏酮 Thujone	152.23	C ₁₀ H ₁₆ O	3
62	长叶烯 Longifolene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	3
63	喇叭烯 Ledene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	3
64	库贝醇 Cubenol	222.37	C ₁₅ H ₂₆ O	3
65	2,4-癸二烯醛 2,4-Decadienal	152.23	C ₁₀ H ₁₆ O	3
66	胡椒酮 Piperitone	152.23	C ₁₀ H ₁₆ O	3

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
67	表蓝桉醇 Epiglobulol	222.37	C ₁₅ H ₂₆ O	3
68	红没药醇 Bisabolol	222.37	C ₁₅ H ₂₆ O	3
69	16-贝壳杉烯 16-Kaurene	272.50	C ₂₀ H ₃₂	3
70	细辛醚 Asaricin	192.21	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	3
71	3-萆烯-2,5-二酮 3-Carene-2,5-dione	164.20	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	3
72	桃金娘醇 Myrtenol	152.23	C ₁₀ H ₁₆ O	6
73	桃金娘醛 Myrtenal	150.22	C ₁₀ H ₁₄ O	6
74	反式-β-金合欢烯 <i>trans</i> -β-Farnesene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	6
75	异喇叭烯 Isodene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	7
76	α-紫萳槐烯 α-Amorphene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	7
77	桉烯 Junipene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	7
78	α-葑澄茄油萜 α-Cubebene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	7
79	γ-木罗烯 γ-Muurolene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	7
80	安息香酸 Benzoic acid	122.12	C ₇ H ₆ O ₂	7
81	α-布黎烯 α-Bulnesene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	7
82	3-辛基-1-环己烯 3-Octyl-1-cyclohexene	194.36	C ₁₄ H ₂₆	7
83	3-戊基-1-环己烯 3-Pentyl-1-cyclohexene	152.28	C ₁₁ H ₂₀	7
84	二十碳五烯酸 Eicosapentaenoic acid	302.50	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	7
85	4-(氯甲基)环己烯 4-(Chloromethyl) cyclohexene	130.61	C ₇ H ₁₁ Cl	7
86	3,5-二甲氧基甲苯 3,5-Dimethoxytoluene	152.21	C ₉ H ₁₂ O ₂	-
87	甲基丁香酚 Methyleugenol	178.25	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	-
88	黄樟醚 Safrol	162.20	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	-
89	肉豆蔻醚 Myristicin	192.23	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	-
90	榄香素 Elemicin	208.28	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	-
91	γ-细辛醚 γ-Asarone	208.28	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	-
92	卡枯醇 Kakoul	194.20	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	-
93	科绕魏素 Croweacin	192.23	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	-
94	草蒿脑 Terragon	148.22	C ₁₀ H ₁₂ O	-
95	3,4,5-三甲氧基甲苯 3,4,5-Trimethoxy toluene	182.24	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	-
96	胡椒醛 Isomyristicin	192.23	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	-
97	2-异丙基-5-甲基茴香醚 2-Isopropyl-5-methylanisole	164.27	C ₁₁ H ₁₆ O	-
98	3,4-(亚甲基二氧)苯丙酮 3,4-Methylenedioxypropiphenone	178.00	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	4
99	2',4'-二甲氧基-3'-甲基苯丙酮 2',4'-Dimethoxy-3'-Methylpropiphenone	208.00	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	4
100	呋喃甲醛 Furfural	96.00	C ₅ H ₄ O ₂	4
101	苯甲醛 Benzaldehyde	136.00	C ₁₀ H ₁₆	4
102	2,4,6-三甲氧基甲苯 2,4,6-Trimethoxytoluene	182.00	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	4
103	石脑精油 Naphthalene	204.00	C ₁₅ H ₂₄	4
104	香叶烯醇 Myrcenol	154.25	C ₁₀ H ₁₈ O	4
105	百里酚 Thymol	150.22	C ₁₀ H ₁₄ O	4
106	对聚伞花素 <i>p</i> -Cymene	134.22	C ₁₀ H ₁₄	4
107	1,4-苯二甲酸 1,4-Benzenedicarboxylic acid	166.13	C ₈ H ₆ O ₄	3
108	双(2-乙基己基)邻苯二甲酸 <i>bis</i> (2-Ethylhexyl) phthalic acid	390.60	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	3
109	苏合香烯 Styrene	104.15	C ₈ H ₈	3

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
110	愈创奥 Guaiazulene	198.30	C ₁₅ H ₁₈	3
111	去氢白菖烯 Calamenene	202.33	C ₁₅ H ₂₂	3
112	间伞花烃 <i>m</i> -Cymene	134.22	C ₁₀ H ₁₄	3
113	2-羟基-5-甲基苯乙酮 2-Hydroxy-5-methylacetophenone	150.17	C ₉ H ₁₀ O ₂	3
114	2-甲氧基-5-(1-丙烯基)苯酚 2-Methoxy-5-(1-propenyl)phenol	164.20	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	3
115	去甲乌药碱 Higenamine	271.31	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	3
116	异橐香素 Isoelemicin	208.28	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	6
117	丁香酚 Eugenol	164.22	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	7
118	3-乙基-7-羟基苯 3-Ethyl-7-hydroxyphthalide	178.18	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	7
119	2,4-二甲氧基苯丙酮 2,4-Dimethoxypropiophenone	194.23	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	7
120	2,4-二甲氧基苯异氰酸酯 2,4-Dimethoxyphenyl isocyanate	179.17	C ₉ H ₉ NO ₃	7
121	2-氯-5-硝基- <i>N</i> -苯基苯酰胺 2-Chloro-5-nitro- <i>N</i> -phenylbenzamide	276.67	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₃	7
122	2,3,5-三甲氧基甲苯 2,3,5-Trimethoxytoluene	182.22	C ₁₀ H ₁₄ O ₃	7
123	甲基卡枯醇 Methyl Kakuol	208.21	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	7
124	优葛缕酮 Eucarvone	150.24	C ₁₀ H ₁₄ O	-
125	十五烷 Pentadecane	212.47	C ₁₅ H ₃₂	-
126	十七烷 Heptadecane	240.53	C ₁₇ H ₃₆	-
127	己醛 Hexanal	100.18	C ₆ H ₁₂ O	-
128	2-癸烯醛 2-Decenal	154.28	C ₁₀ H ₁₈ O	-
129	环十五烷 Cyclopentadecane	210.45	C ₁₅ H ₃₀	-
130	十四烷 Tetradecane	198.44	C ₁₄ H ₃₀	-
131	十六烷 Hexadecane	226.50	C ₁₆ H ₃₄	-
132	正壬醛 Nonanal	142.27	C ₉ H ₁₈ O	-
133	马鞭烯酮 <i>L</i> -Verbenone	150.24	C ₁₀ H ₁₄ O	-
134	β -愈创木烯 β -Guaiene	204.39	C ₁₅ H ₂₄	4
135	正十三烷 Tridecane	184.36	C ₁₃ H ₂₈	4
136	3-甲基-十二烷 3-Methyldodecane	184.36	C ₁₃ H ₂₈	3
137	十八烷 Octadecane	254.50	C ₁₈ H ₃₈	3
138	3,4-二甲基环己醇 3,4-Dimethylcyclohexanol	128.21	C ₈ H ₁₆ O	3
139	甲酸冰片酯 Bornyl formate	182.26	C ₁₁ H ₁₈ O ₂	3
140	优香芹酮 2,6,6-Trimethyl-2,4-cycloheptadien-1-one	150.22	C ₁₀ H ₁₄ O	3
141	环三癸酮 Cyclotridecanone	196.33	C ₁₃ H ₂₄ O	3
142	Longiverbenone	218.33	C ₁₅ H ₂₂ O	3
143	亚油酸乙酯 Ethyl linoleate	308.50	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	3
144	3,8-二甲基十一烷 3,8-Dimethylundecane	184.36	C ₁₃ H ₂₈	7
145	氯代十八烷 <i>n</i> -Octadecyl chloride	288.90	C ₁₈ H ₃₇ Cl	7
146	月桂酸 Dodecanoic acid	200.32	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	7
147	肉豆蔻酸甲酯 Methyl tetradecanoate	242.40	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	7

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
148	10-甲基十九烷 10-Methylnonadecane	282.50	C ₂₀ H ₄₂	7
149	油酰胺 Oleamide	281.50	C ₁₈ H ₃₅ NO	7
150	棕榈酸乙酯 Ethyl palmitate	284.50	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	7
151	9-二十炔 9-Eicosyne	278.50	C ₂₀ H ₃₈	7
152	硬脂酸甲酯 Octadecanoic acid	284.50	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	7
153	2,4-十二碳二烯 2,4-Dodecadiene	166.30	C ₁₂ H ₂₂	7
154	乙酸正十七烷基酯 <i>n</i> -Heptadecylacetate	298.50	C ₁₉ H ₃₈ O ₂	7
155	顺,顺-2,13-十八碳二烯醇 <i>Z,Z</i> -2,13-Octadecadien-1-ol	266.50	C ₁₈ H ₃₄ O	7
156	乙酸十八烷醇酯 Octadecylacetate	312.50	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	7
157	14-甲基-8-十六碳烯 14-Methyl-8-hexadecenal	252.40	C ₁₇ H ₃₂ O	7
158	十五烷醛 Pentadecanal	226.40	C ₁₅ H ₃₀ O	7
159	二叔二十烷基二硫化物 Ditertiarydodecylsulfide	402.80	C ₂₄ H ₅₀ S ₂	7
160	十二烯基丁二酸酐 Succinic anhydride	266.38	C ₁₆ H ₂₆ O ₃	7
161	二十一碳酸甲酯 Heneicosanoic acid methylester	340.60	C ₂₂ H ₄₄ O ₂	7
162	17-三十五碳烯 17-Pentatriacontene	490.90	C ₃₅ H ₇₀	7
163	六十碳烷 Hexacontane	843.60	C ₆₀ H ₁₂₂	7
164	香桉烯 <i>L</i> -Sabinene	136.26	C ₁₀ H ₁₆	-
165	2-羟基苯并噻唑酮 2-Benzothiazolinone	151.19	C ₇ H ₅ NOS	7
166	氨基甲酸 Carbamic acid	273.00	C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	4
167	乙酰唑胺 Acetazolamide	222.30	C ₄ H ₆ N ₄ O ₃ S ₂	4
168	β -库毕烯 β -Cubebene	204.35	C ₁₅ H ₂₄	6

注:“-”代表参考 TCMSp 数据库,下同。

Note:“-” refers to the TCMSp database, the same below.

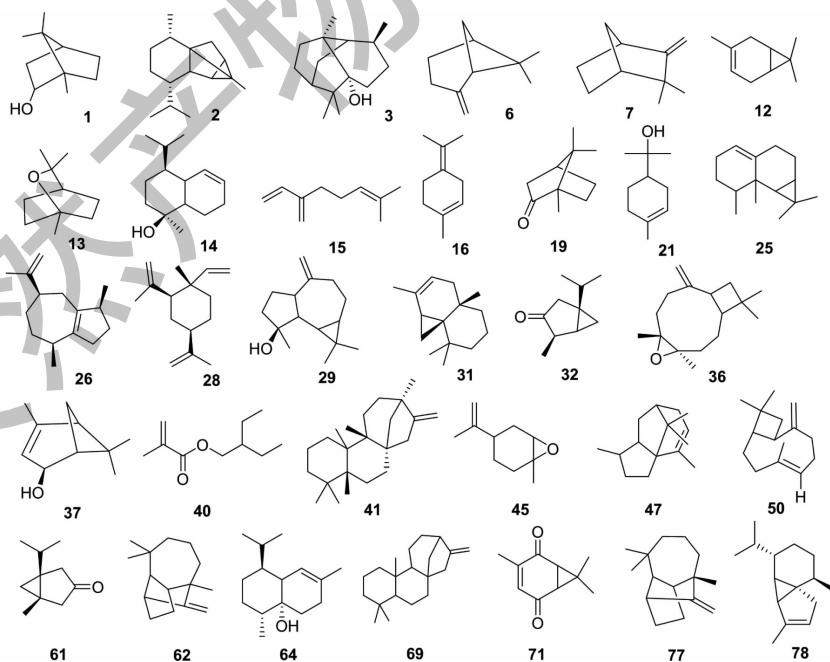


图 1 细辛挥发油中典型萜类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of typical terpenoids from volatile oils of *Asari Radix et Rhizoma*

1.2 非挥发油类

细辛非挥发油类化合物主要包括木脂素类、脂肪酸类、黄酮及苷类、多糖类等。木脂素类,是细辛中第二大类成分,具体见表2(1~7属于双环氧木脂素类化合物,8~11属于单环氧木脂素类化合物,12和13属于降木脂素类化合物,14~17属于其他类化合物),其中典型化合物结构见图3。该类化合物具有多种药理作用,主要发挥抑菌作用。其中,*L*-细辛脂素具有抗菌和抗病毒作用;*L*-芝麻脂素具有抗炎和抗病毒作用^[11]。细辛中脂肪酸种类多,以

十八酸含量高为主^[3],具体见表3(1属于中链脂肪酸,2~8属于长链脂肪酸),其中典型化合物结构见图4。黄酮及苷类,以柚皮素和山柰酚较为多见^[11],具体见表4(1属于二氢黄酮醇类化合物,2属于二氢黄酮类化合物,3和4属于苷类化合物),其中典型化合物结构见图5。多糖类,也作为细辛药理作用的活性物质,以半乳糖醛酸含量高为主^[3]。除上述外,细辛中还有其他类化合物,包括氨基酸和甾体类等^[3]。

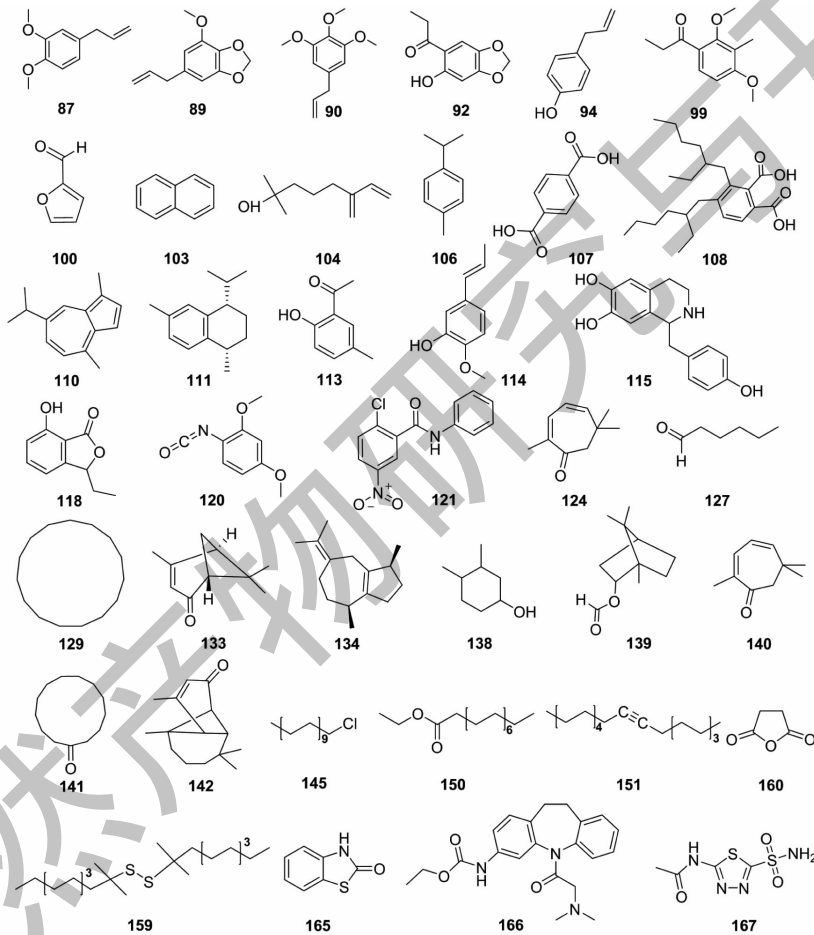


图2 细辛挥发油中典型芳香族、脂肪族和其他类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of typical aromatics, aliphatics and others from volatile oils of Asari Radix et Rhizoma

表2 细辛中木脂素类化合物

Table 2 Lignans from Asari Radix et Rhizoma

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
1	芝麻素 Sesamin	354.38	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	3
2	<i>L</i> -细辛脂素 <i>L</i> -Asarinin	354.40	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	-

续表 2(Continued TTab. 2)

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
3	柄果脂素 Pluviatilol	356.40	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	3
4	Xanthoxylol	356.40	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	3
5	藜芦酸 Clemaphenol A	358.40	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	3
6	表松脂素 Epipinoresinol	358.40	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	3
7	薄荷烯醇 (-)-Piperitol	356.40	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	3
8	新橄榄脂素 <i>neo</i> -Olivil	376.40	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	3
9	(7' <i>R</i>)-7'-Hydroxyarliciresinol	376.40	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	3
10	Tanegool	376.40	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	3
11	(-)-Tanegol	376.40	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	3
12	脂麻素 Sesaminone	370.40	C ₂₀ H ₁₈ O ₇	3
13	表脂麻素 Episesaminone	370.40	C ₂₀ H ₁₈ O ₇	3
14	Neosarininoside A	524.50	C ₂₄ H ₂₈ O ₁₃	3
15	Neosarinin A	364.40	C ₁₉ H ₂₄ O ₇	3
16	Neosarinin B	-	C ₂₀ H ₂₁ O ₆	3
17	Neosarinin C	-	C ₂₀ H ₂₁ O ₆	3
18	4-[(1 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>aR</i>)-4-(Benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl)hexahydrofuro[3,4- <i>c</i>]furan-1-yl]benzene-1,2-diol	-	-	3
19	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-5'- <i>O</i> -Methylpluviatilol	-	-	3
20	Morinol G	-	-	3

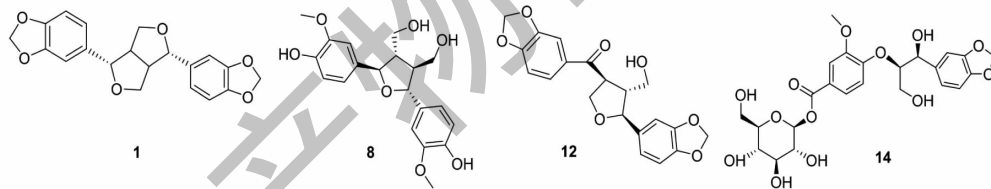


图 3 细辛中典型木脂素类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of typical lignans from *Asari Radix et Rhizoma*

表 3 细辛中脂肪酸类化合物

Table 3 Fatty acids from *Asari Radix et Rhizoma*

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
1	癸酸 Decanoic acid	172.26	C ₁₀ H ₂₀ O ₂	3
2	肉豆蔻酸 Myristic acid	228.37	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	3
3	十八酸 Stearic acid	284.50	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	3
4	十六酸 Palmitic acid	256.42	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	3
5	十七酸 Margaric acid	270.50	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	3
6	十五烷酸 Pentadecanoic acid	242.40	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	3
7	6-十八烯酸 6-Octadecenoic acid	282.50	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	3
8	棕榈酸 Palmitic acid	256.00	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	3

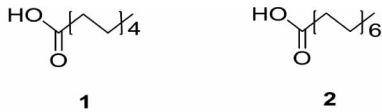


图4 细辛中典型脂肪酸类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of typical fatty acids from Asari Radix et Rhizoma

2 药理作用

2.1 抗菌

细辛中挥发油成分对链格孢霉、木霉、聚多曲

霉、黄青霉等多种霉菌有抗菌作用,对表皮葡萄球菌、佛鲁特丙酸杆菌、黄体微球菌、杰克棒状杆菌和干燥棒状杆菌有明显的抑菌作用,同时对黄曲霉、黑曲霉、土曲霉等霉菌和多种真菌、革兰阳性菌、枯草杆菌及伤寒杆菌等具有杀菌作用,其中甲基丁香酚和黄樟醚含量较高^[12-14]。非挥发性成分中的左旋细辛脂素、左旋芝麻脂素和卡枯醇对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、白色念珠菌,肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌均有抑菌作用,可能是通过直接作用于人体细胞,阻挡病毒侵袭,提高机体免疫力^[15]。

表4 细辛中黄酮及苷类化合物

Table 4 Flavonoids and glycosides from Asari Radix et Rhizoma

编号 No.	化合物 Compound	分子量 Molecular weight	分子式 Molecular formula	参考文献 Ref.
1	山奈酚 Kaempferol	286.25	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	-
2	柚皮素 (2S)-Naringenin	272.25	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	-
3	山奈酚-3-O-葡萄糖苷 Astragalol	448.41	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	-
4	Naringenin 5,7-di-O-Glucoside	596.50	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₅	3
5	4,2',4',6'-四羟基查耳酮-2',4'-di-O-β-D-吡喃葡萄糖 4,2',4',6'-Tetrahydroxy-chalcone-2',4'-di-O-β-D-glucopyranoside	-	-	3
6	柚皮素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 Naringenin-7-O-β-D-glucopyranoside	-	-	3
7	5,7-二-O-β-D-吡喃葡萄糖柚皮素 5,7-Di-O-β-D-glucopyranosyl-2(S)-naringenin	-	-	3
8	柚皮素-5-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (2S)-Naringenin-5-O-β-D-glucopyranoside	-	-	3
9	甘草素-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 (2S)-Liquiritigenin-7-O-β-D-glucopyranoside	-	-	3
10	柚皮素-5,4'-di-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 Naringenin-5,4'-di-O-β-D-glucopyranoside	-	-	3
11	1-O-p-Coumaroyl-xylopyranosyl-glucoside	-	C ₂₀ H ₂₆ O ₁₂	3
12	1-O-Feruloyl-xylopyranosyl-glucoside	-	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₃	3
13	Naringenin 5,7-di-O-glucoside isomer	-	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₅	3

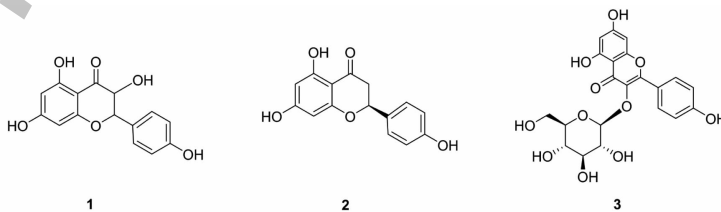


图5 细辛中典型黄酮及苷类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of typical flavonoids and glycosides from Asari Radix et Rhizoma

2.2 抗过敏

细辛中黄酮类、挥发油类(甲基丁香酚;3,4,5-三甲氧基甲苯;2,4,6-三甲氧基甲苯)、木脂素类(卡

枯醇;芝麻素;细辛脂素;柄果脂素)和烷烃类化学成分能够通过抑制鼻上皮细胞骨膜素和人嗜酸细胞活化趋化因子3的表达,降低血清组胺和特异性免

疫球蛋白 E 的含量,减少鼻组织中嗜酸性粒细胞、肥大细胞及杯状细胞的数量,从而减轻小鼠的鼻厚度,有效缓解过敏性鼻炎^[16]。研究发现,细辛酮能够通过减轻炎症浸润、黏液产生和气道高反应性症状,保护小鼠免受过敏性哮喘^[17]。

2.3 镇痛抗炎

细辛抗炎作用可能与环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和 COX-1、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)14、T-细胞激活连接蛋白(linker for activation of T-cell, LAT)重组蛋白 4H、过氧化物酶体增殖物激活受体等 8 个靶点相关,其中 COX-2 最为关键,与 5 种特征成分(细辛脂素、芝麻素、细辛素、甲基丁香酚和黄樟醚)均存在相互作用,其中细辛脂素和芝麻素抑制 COX-2 活性,黄樟醚和细辛素作用于 iNOS、COX-1 和 LAT4H 靶点,甲基丁香酚作用于 COX-1 和 LAT4H 靶点^[18,19]。Zhang 等^[20]报道,细辛能够降低 COX-2、iNOS 和脂氧合酶的表达,缓解小鼠耳肿胀情况,采用综合多体系方法推测细辛抗炎作用的标志物是 L-细辛素、黄樟醚及乙烯基愈创木酚。Zhang 等^[21]报道细辛提取物可抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和 MAPK 信号通路,降低小鼠后爪肿胀、关节炎指数、脾脏指数以及血浆中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达水平,显著缓解关节炎症状。细辛中芝麻素可降低紫外线诱导的 iNOS 和 COX-2 的过表达,抑制核因子的转位,从而降低小鼠皮肤中白细胞介素-1、i-NOS 和 NF- κ B 等的表达水平,表明其具有抗炎活性^[22]。此外,芝麻素还通过调控溃疡性结肠炎小鼠结肠中 Nrf2 信号通路,活化蛋白激酶 B/细胞外信号调节激酶信号通路,从而起到保护作用^[23]。

2.4 镇咳平喘

研究发现,细辛挥发油中萜类成分(α -蒎烯和 1,8-桉叶素)具有止咳平喘的药理作用,挥发油类(甲基丁香酚)和多糖类(细辛多糖)成分也表现出明显止咳平喘作用,这些与抗炎和抗氧化机制密切相关^[24]。

2.5 抗氧化

细辛中挥发油类成分具有较强的抗氧化活性,表现为 2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐自由基和 2,2-二苯基-1-苦酰肼自由基清除活性

高^[14]。此外,木脂素类成分芝麻素通过调控谷胱甘肽过氧化物酶保护细胞免受氧化应激损伤^[22],减少成纤维细胞内活性氧的产生,减轻无毛小鼠炎症、表皮增生、胶原蛋白降解和皱纹形成,具有作为皮肤保护剂用于抗光损伤和护肤产品的潜力^[23]。

2.6 抗抑郁

据报道,细辛提取物有效地抑制了应激小鼠的抑郁样行为反应,增加大脑促肾上腺皮质激素释放因子和酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)的表达,减少 5-羟色胺的表达,可能是通过激活血清素系统,并抑制大脑中促肾上腺皮质激素系统和儿茶酚胺系统,其中关键成分主要包括甲基丁香酚、十五烷-2,3,5-三甲氧基甲苯、4-(氯甲基)环己烯、肉豆碱、芝麻素、2-羟基-4,5-亚甲二氧基苯丙酮等^[25]。

2.7 调节神经系统

大量文献报道, β -细辛醚对神经系统疾病具有潜在治疗优势,包括轻度认知功能障碍、脑卒中、帕金森病和癫痫等,具体地, β -细辛醚通过激活大鼠重组与合成通路相关蛋白,明显改善脑组织梗死体积和皮层神经元凋亡情况^[26]。此外, β -细辛醚与左旋多巴联合通过增强纹状体中多巴胺脱羧酶、儿茶酚-O-甲基转移酶、TH 和多巴胺的表达水平,对帕金森病大鼠起到神经保护作用^[27]。

2.8 调节心血管系统

细辛挥发油类化合物具有保护血管内皮、抗血小板、抗血栓并降血压等对心血管有益的药理作用,其中 β -细辛醚能够抑制心肌肥厚重要基因,改善血液流变性,增强血管内皮细胞活性,有效预防心肌缺血、心梗及心肌肥厚等;丁香酚也具有保护心肌细胞、降压和抗心律失常作用^[28]。Yang^[29]研究发现,细辛通过干预血液影响心血管重塑再生与动脉粥样硬化,有效缓解高血压疾病,其中涉及白细胞介素信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路等,关键化合物包括芝麻素、谷甾醇、山柰酚、水鬼蕉甙碱和隐品碱等。

3 毒性作用

马兜铃科植物多含有菲骨架,具有肾毒性、致癌和细胞毒性作用。细辛作为 2020 版中国药典^[1]收录的马兜铃科植物,毒性作用颇具争议,一方面因为其毒性低于马兜铃属其他植物,大多由于高剂量给药造成的^[30],另一方面细辛中含有的马兜铃酸 I 具有肾毒性、致癌和致肝损伤等作用,需进行限量检测^[31],但也有称细辛中所含马兜铃酸成分的肾毒性

作用很低^[32]。据报道,细辛的毒性来源于其挥发油类化合物,其中甲基丁香酚具有肝脏毒性;黄樟醚也具有肝脏毒性,并易诱发癌变和呼吸麻痹^[33];细辛醚通过抑制髓质呼吸神经元神经传递,易造成急性呼吸障碍^[34],还会造成严重肝损伤^[35]、过敏性休克、重型哮喘和喉头水肿等^[36]。Cao^[37]研究发现,细辛中黄樟醚、甲基丁香酚、马兜铃酸、细辛酮、3,5-二甲氧基甲苯和苯衍生物等对中枢神经系统、肾脏及肝脏器官均有毒性作用。最新研究发现,从细辛根中分离到两个新的含1,2-oxazin-6-ones结构的菲类化合物,1 μM 的非恶嗪类化合物就可诱导成人神经细胞瘤细胞核凝结和 Caspase 家族 3/7 激活,表明该化合物是一种强的神经元细胞凋亡诱导剂^[38]。

4 细辛 Q-Marker 预测分析

4.1 基于植物亲缘学及特征性成分的 Q-Marker 预测分析

细辛属于马兜铃科细辛属植物,该科植物约 8 属,600 种,主要分布于热带和亚热带地区,以南美洲较多,温带地区少数;我国产 4 属,71 种、6 变种、4 变型,除华北和西北干旱地区外,全国各地均有分布。该科的主要药用成分有生物碱、挥发油及硝基菲类等^[39],其中备受瞩目的特征性化学成分是马兜铃酸,而不同马兜铃科植物所含的马兜铃酸的种类和含量一直颇具争议,如马兜铃中马兜铃酸 I 的含量很高,而细辛中马兜铃酸 I 的含量极低或检测不出,主要含马兜铃酸 IV a,其肾脏毒性风险可能较低^[32]。细辛属植物约 90 种,分布于较温暖的地区,主产亚洲东部和南部,少数种类分布亚洲北部、欧洲和北美洲。我国有 30 种、4 变种、1 变型,南北各地均有分布,长江流域以南各省区最多。细辛属植物种类繁多,化学成分多样,目前从中分离或鉴定出 277 种化合物,以挥发油和木脂素作为主要活性成分,也是重要的化学分类学标志^[40]。细辛含量高的成分是挥发油类和木脂素类,但是细辛混淆品颇多,有杜衡、鬼督邮、及己、徐长卿、白薇、白前等,和细辛成分相似度高^[41,42]。大量文献报道,细辛中甲基丁香酚、黄樟醚和 3,5-二甲氧基甲苯含量最高,仅以挥发油成分或含量高成分作为特征成分,不稳定性极高^[5]。Zhang^[20]发现可将细辛中 2-甲氧基-4-乙炔基酚、黄樟醚、3,4,5-三甲氧基甲苯和 *L*-细辛素作为特征性成分。因此,可以将马兜铃酸 IV a、2-甲氧基-4-乙炔基酚、黄樟醚、3,4,5-三甲氧基甲苯和 *L*-细辛素作为细辛 Q-Marker 的参考选项。

4.2 基于有效性的 Q-Marker 预测

2020 年版《中国药典》^[1]记载,细辛性温,味辛;归心、肺、肾经;解表散寒,祛风止痛,通窍,温肺化痰;用于治疗风寒感冒,头痛,牙痛,鼻塞流涕,鼻鼾,鼻渊,风湿痹痛,痰饮喘咳等症。细辛除传统功效外,现代药理研究发现其还具有镇静、抗菌、降血压、抗氧化、抑制癌细胞等作用^[43,44]。辛味药的主要化学成分以挥发油类、苷类和生物碱为主,其中细辛挥发油类参与的药理作用有抗菌、抗过敏、镇痛抗炎、镇咳、抗氧化以及抗抑郁等,甲基丁香酚、黄樟醚、3,4,5-三甲氧基甲苯、2,4,6-三甲氧基甲苯、 α -蒎烯、1,8-桉叶素和 β -细辛醚等报道较多^[9-23]。此外,细辛非挥发油类成分也具有多种药理作用,如细辛脂素具有抗炎、抗肿瘤作用^[45];左旋芝麻脂素具有抗病毒、抗气管炎作用;胡萝卜苷对淋巴细胞白血病有边缘活性,具有抗氧化作用^[13]; β -谷甾醇有降血胆固醇、止咳、抗癌、抗炎作用等^[46]。综上,上述化合物可作为细辛 Q-Marker 筛选的参考选项。

4.3 基于可入血化学成分的 Q-Marker 预测分析

血清药理学和药动学研究表明,通过超高效液相和质谱联用,在大鼠血浆中测定出 *N*-isobutyl-2*E*, 4*E*, 8*Z*, 10*Z*/*E*-dodecatetraenamide、*N*-isobutyl-2*E*, 4*E*, 8*Z*/*E*-decatrienamide、细辛脂素、芝麻素、挥发油类等细辛特征性成分^[47]。通过气相色谱-质谱方法,结合离子监测模式,测定出大鼠血浆中黄樟素和甲基丁香酚^[48]。Ma 等^[49]建立了快速、灵敏、选择性高的液相色谱-质谱串联的方法,同时测定出大鼠血浆中两种细辛提取物中的环氧呋喃木脂素(芝麻素和细辛素)的含量。目前对细辛药动学研究较少,通过上述研究发现,细辛中挥发油类和木脂素类可能是细辛主要入血成分,可作为细辛 Q-Marker 筛选的参考选项。

4.4 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

确定 Q-Marker 的重要依据之一就是化学成分可测性,目前细辛中总挥发油和细辛脂素作为含量测定指标,总挥发油中甲基丁香酚、黄樟醚、3,5-二甲氧基甲苯和肉豆蔻醚等成分也可作为细辛质量控制指标^[50]。Wen 等^[51]利用反相高效液相色谱和指纹图谱测定了 21 批细辛中非挥发性成分含量,包括细辛脂素含量 0.630 6 ~ 3.123 3 mg/g,芝麻脂素含量 0.255 4 ~ 1.236 8 mg/g 和卡枯醇含量 0.071 4 ~ 0.469 4 mg/g,为细辛质量标准制定提供参考依据。He 等^[52]采用高效液相色谱测定 36 批细辛药材,其

中细辛脂素平均含量为 0.27%, 芝麻脂素平均含量为 0.079%, 将含细辛脂素不得少于 0.25% 和含芝麻脂素不得少于 0.07% 的限量指标作为细辛质量控制标准。此外, Chai 等^[53]报道将细辛中蒎烯、萜烯、右旋龙脑、优葛缕酮、 α -松油醇、草蒿脑、甲基丁香酚等挥发油类成分可作为细辛质量标准建立的参考依据。目前, 建立细辛质量标准的研究较少, 上述成分具备较完善的提取分离与测定技术, 可作为细辛 Q-Marker 筛选的参考选项。

4.5 基于中药配伍的 Q-Marker 预测分析

根据细辛性味归经, 配伍补益药、收敛药和寒凉药居多, 从而发挥不同疗效。细辛常与干姜、附子、麻黄及桂枝配伍, 通过调节丝裂原活化蛋白激酶通路和磷脂肌醇 3-激酶 (PI3K/Akt) 信号通路, 发挥抗抑郁作用; 通过调控 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路、神经活性配体与受体相互作用、钙离子信号通路等治疗偏头痛; 通过调控白细胞介素信号通路和丝裂原活化蛋白激酶信号通路等, 有效缓解高血压病; 通过 IL-6、转录因子 AP-1、肿瘤坏死因子、血管内皮生长因子和 γ 干扰素等靶点相互作用, 治疗类风湿关节炎, 上述药理作用可能涉及的细辛成分包括: 水鬼蕉甙碱、山柰酚、芝麻素、柚皮素、谷甾醇和隐品碱等^[54-56]。此外, 细辛还常与干姜、五味子及半夏配伍, 参与调控支气管气道重塑、炎症和免疫相关关键通路, 发挥止咳化痰作用, 可能涉及的成分是甲基丁香酚、水鬼蕉甙碱、芝麻素、山柰酚、黄樟素、1,8-桉叶素、榄香素、龙脑、肉豆蔻醚和 β -蒎烯等^[57]。综上, 以上化学成分可作为细辛 Q-Marker 筛选的参考选项。

5 结语与展望

细辛作为传统解表药之一, 在医药应用方面涉及广泛。因其马兜铃酸成分的特殊性, 细辛在应用上也饱受争议。现阶段国内外关于细辛的研究主要集中在化学成分、药理作用和毒性作用方面, 还发现新的药理作用。但是, 细辛化学成分的研究主要集中在挥发油类和少数木脂素类, 对其他成分研究较少, 而发挥药效是多类成分共同作用的结果。同时, 细辛质量标准建立、药代动力学研究, 以及不同基源细辛的深入挖掘等方面均缺乏理论基础。在后续研究中, 建议通过代谢组学方法研究细辛多种基源植物物质基础的变化, 深入研究其活性物质与药效的相关性; 通过临床配伍功效的变化研究细辛添加前后成分的变化, 深入解析功效与成分的相关性。在

此基础上, 建立细辛质量分析和评价方法, 以便建立细辛质量控制及质量溯源体系, 有助于细辛的合理开发与使用。

参考文献

- 1 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I (中华人民共和国药典: 第一部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 240-241.
- 2 Editorial Committee of Flora of China, Chinese Academy of Sciences. Flora of China: Volume 24 (中国植物志: 第二十四卷) [M]. Beijing: Science Press, 1988: 176.
- 3 Wu H, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Asari Radix et Rhizoma* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2021, 27: 186-195.
- 4 Liu GX, et al. The relative content and distribution of absorbed volatile organic compounds in rats administered *Asari Radix et Rhizoma* are different between powder-and decoction-treated groups [J]. Molecules, 2020, 25: 4441.
- 5 Liu J, et al. Comparative transcriptomics analysis for gene mining and identification of a cinnamyl alcohol dehydrogenase involved in methyleugenol biosynthesis from *Asarum sieboldii* Miq [J]. Molecules, 2018, 23: 3184.
- 6 Qian SS, et al. Research progress in chemical constituents, pharmacology and toxicology of volatile oil in *Asarum* [J]. Chin J Pharmacov (中国药物警戒), 2021, 18: 388-395.
- 7 Pan L, et al. Research progress on extraction of volatile oil and determination of methyl eugenol in *Asarum sieboldii* Miq [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2015, 26: 967-970.
- 8 Liu H, et al. Rapid and simultaneous quantification of six aristolochic acids and two lignans in *Asari Radix et Rhizoma* using ultra-performance liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry [J]. J Anal Methods Chem, 2022, 10: 5269545.
- 9 Xu ZL, et al. Analysis of volatile oil of Chinese *Asarum* by gas chromatography-mass spectrometry. I. *Asarum heterotropoides*, *A. sieboldii*, *A. porphyronotum*, *A. porphyronotum* var. *atrovirens* and *A. caudigerellum* [J]. China J Chin Mater Med (中药通报), 1984, 9: 27-29.
- 10 Li JH, et al. Analysis of volatile oil components in *Asarum sieboldii* Miq from different producing areas by GC-MS [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2019, 30: 188-190.
- 11 Wang Y, et al. Research development on chemical compositions of *Asarum* based on efficacy and toxicity [J]. Chin J

- Pharmacov(中国药物警戒),2013,10:36-38.
- 12 Han JY, et al. Recent advance of Chinese herb-*Asarum* [J]. Chin Agric Sci Bull(中国农学通报),2011,27:46-50.
- 13 Zeng J, et al. Daucosterol inhibits the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells via Wnt/ β -catenin signaling [J]. Molecules,2017,22:862.
- 14 Haque ASMT, et al. Composition of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* radix oil from different extraction methods and activities against human body odor-producing bacteria [J]. J Food Drug Anal,2016,24:813-821.
- 15 Zhang L. Study on non-volatile chemical constituents, quality control and antibacterial activity of *Asarum heterotropoides* [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University(沈阳药科大学),2008.
- 16 Choi S, et al. Anti-allergic effects of *Asarum heterotropoides* on an ovalbumin-induced allergic rhinitis murine model [J]. Biomed Pharmacother,2021,141:111944.
- 17 Wu J, et al. Protective activity of asatone against ovalbumin-induced allergic asthma [J]. Int J Clin Exp Pathol,2020,13:2487-2494.
- 18 Liu J, et al. Identification based on HPLC and anti-inflammatory targets as well as related constituents analysis of *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* and *A. sieboldii* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2020,45:1374-1383.
- 19 Hu J, et al. Components of drugs in acupoint sticking therapy and its mechanism of intervention on bronchial asthma based on UPLC-Q-TOF-MS combined with network pharmacology and experimental verification [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2022,47:1359-1369.
- 20 Zhang Y, et al. A systematic strategy for uncovering quality marker of *Asari Radix* et *Rhizoma* on alleviating inflammation based chemometrics analysis of components [J]. J Chromatogr A,2021,1642:461960.
- 21 Zhang W, et al. Protective effect of *Asarum* extract in rats with adjuvant arthritis [J]. Exp Ther Med,2014,8:1638-1642.
- 22 Lin TY, et al. Protective effects of sesamin against UVB-induced skin inflammation and photodamage *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomolecules,2019,9:479.
- 23 Bai X, et al. Sesamin enhances Nrf2-mediated protective defense against oxidative stress and inflammation in colitis via AKT and ERK activation [J]. Oxid Med Cell Longev,2019:2432416.
- 24 Zhang HZ, et al. Activity analysis of different extracts from *Herba Asari* on preventing asthma [J]. Liaoning J Tradit Chin Med(辽宁中医杂志),2011,38:551-552.
- 25 Park HJ, et al. Effect of the fragrance inhalation of essential oil from *Asarum heterotropoides* on depression-like behaviors in mice [J]. BMC Complement Altern Med,2015,15:43.
- 26 Pan H, et al. Effects of β -asarone on ischemic stroke in middle cerebral artery occlusion rats by an Nrf2-antioxidant response elements(ARE) pathway-dependent mechanism [J]. Med Sci Monit,2021,27:e931884.
- 27 Huang LP, et al. Effects of β -asarone combined with levodopa on monoamine neurotransmitters in rats with Parkinson's disease [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药),2021,43:2800-2804.
- 28 Luo J, et al. Application of essential oil components of aromatic Chinese materia medica in cardiovascular diseases [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2020,51:245-255.
- 29 Yang Q, et al. Mechanism of action of *Radix Aconiti Lateralis* Preparata-*Asarum* in treatment of hypertension based on network pharmacology [J]. Liaoning J Tradit Chin Med(湖南中医杂志),2021,37:149-155.
- 30 Kim EJ, et al. Evidence-based toxicity evaluation and scheduling of Chinese herbal medicines [J]. J Ethnopharmacol,2013,146:40-61.
- 31 Yu JX, et al. Research on the pharmacodynamic components and its toxicity of *Asarum* in Danggui Sini Decoction [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China(中国医院用药评价与分析),2022,22:915-919.
- 32 Xian Z. Study on the toxicity difference and mechanism of representative aristolochic acids(AA-I,AA-IVa) in commonly used Aristolochiaceae plants [D]. Beijing:China Academy of Chinese Medical Sciences(中国中医科学院),2022.
- 33 Zong SY, et al. Evaluation of *asarum* quality and quantitative analysis of hepatotoxic chemical components from different sources and places [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药),2021,32:1351-1353.
- 34 Uebel T, et al. α -Asarone, β -asarone, and γ -asarone: Current status of toxicological evaluation [J]. J Appl Toxicol,2021,41:1166-1179.
- 35 Ran S, et al. *Asarone* Tablets caused severe liver injury in 1 case [J]. Chin J Modern Appl Pharm(中国现代应用药学),2020,37:2657-2658.
- 36 Lv JL, et al. Adverse drug reactions induced by *asarone* injection and countermeasures [J]. Med J The Chin People's Armed Police Forces(武警医学),2018,29:874-878.
- 37 Cao S, et al. Integrative transcriptomics and metabolomics analyses provide hepatotoxicity mechanisms of *Asarum* [J]. Exp Ther Med,2020,20:1359-1370.
- 38 Ohta S, et al. *Asaroidoxazines* from the roots of *Asarum asaroides* induce apoptosis in human neuroblastoma cells [J]. J Nat Prod,2020,83:3050-3057.

- 39 Li S. Toxicity and application status of medicinal plants in Aristolochia family [J]. *Guangming Tradit Chin Med* (光明中医), 2015, 30: 2244-2256.
- 40 Liu H, et al. The genus *Asarum*; a review on phytochemistry, ethnopharmacology, toxicology and pharmacokinetics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114642.
- 41 Zhao JC, et al. Herbal textual research on *Asari Radix et Rhizoma* in Chinese classical prescriptions [J]. *Mod Chine Med* (中国现代中药), 2020, 22: 1303-1319.
- 42 Li C, et al. Microwave-assisted extraction and gas chromatography-mass spectrometry analysis of volatile oil from *Asarum forbesii* Maxim [J]. *J Food sci* (食品科学), 2011, 32: 121-125.
- 43 Fang ZE, et al. *Asari Radix et Rhizoma* consumption lacks relevance for hepatocellular carcinoma in patients; a retrospective cohort study [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14: 470-475.
- 44 Qin ZN, et al. Rationality of *Asari Radix et Rhizoma* in Qingfei Paidu Decoction based on literature analysis [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2020, 45: 1515-1520.
- 45 Han S, et al. Screening epidermal growth factor receptor antagonists from *Radix et Rhizoma Asari* by two-dimensional liquid chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37: 1525-1532.
- 46 Khan Z, et al. Multifunctional roles and pharmacological potential of β -sitosterol; Emerging evidence toward clinical applications [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 365: 110-117.
- 47 Liu H, et al. The antinociceptive and anti-inflammatory potential and pharmacokinetic study of significant alkaloids ingredients from *Asarum* Linn [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297: 115569.
- 48 Fan Y, et al. Pharmacokinetic study of safrole and methyl eugenol after oral administration of the essential oil extracts of *Asarum* in rats by GC-MS [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6699033.
- 49 Ma Y, et al. Simultaneous determination of two epimeric furofuran lignans (sesamin and asarinin) of *Asarum heterotropoides* extract in rat plasma by LC/MS/MS; application to pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr Sci*, 2014, 52: 793-798.
- 50 Yan XQ. Study on processing technology and quality evaluation of *Asari Radix et Rhizoma* [D]. Jilin: Jilin Agricultural University (吉林农业大学), 2022.
- 51 Wen XY, et al. Simultaneous quantification of 3 non-volatile components and fingerprints comparison of *Asarum heterotropoides* commercial herbs using RP-HPLC [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2021, 56: 578-583.
- 52 He YM. Study on quality evaluation of *Asarum heterotropoides* medicinal herbs and pieces [D]. Changchun: Changchun University of Chinese medicine (长春中医药大学), 2020.
- 53 Chai SW, et al. GC-MS fingerprints and chemical pattern recognition of volatile oil in *Asari Herba* from different origins [J]. *Drugs Clin* (现代药物与临床), 2023, 38: 71-76.
- 54 Lin J, et al. Study on the mechanism of *Ephedra Herba-Asari Radix et Rhizoma* in the treatment of depressive disorder based on network pharmacology [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2021, 32: 1609-1612.
- 55 Ge F, et al. Mechanism of *Mahuang Xixin Fuzitang* against migraine based on network pharmacology and experimental validation [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2022, 28: 106-115.
- 56 Yuan RY, et al. On the potential mechanism of *Mahuang Fuzi Xixin Tang* in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and bioinformatics [J]. *Arthritis Rheum* (风湿病与关节炎), 2020, 9: 6-10.
- 57 Qu ZY, et al. Antitussive and antiasthmatic mechanism of *Zingiber officinale-Asarum sieboldii-Schisandra chinensis* based on network pharmacology [J]. *J Harbin Med Univ* (哈尔滨医科大学学报), 2020, 54: 457-463.