

究[D]. 扬州: 扬州大学, 2021.

[10] 余 通, 姜大军, 尹海龙, 等. 维吾尔药寒喘祖帕颗粒研究进展及临床应用[J]. 新中医, 2019, 51(4): 42-45.

[11] 张 新, 朱金芳, 冷英莉, 等. 维药寒喘祖帕颗粒急性毒性及镇咳作用研究[J]. 新疆医科大学学报, 2010, 33(8): 867-868.

[12] 金晓红, 桂红武, 耿 伟. 寒喘祖帕颗粒的质量标准研究[J]. 中国药房, 2012, 23(15): 1405-1406.

[13] 韩 静, 贾延昆, 韩泽璐, 等. 寒喘祖帕颗粒治疗支气管哮喘疗效及安全性 meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(16): 1232-1241.

[14] Wu X N, Yu C H, Cai W, *et al.* Protective effect of a polyphenolic rich extract from *Magnolia officinalis* bark on influenza virus-induced pneumonia in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(1): 191-194.

[15] Yin H, Fan Y, Mu D, *et al.* Transcriptomic analysis exploring the molecular mechanisms of Hanchuan Zupa Granules in alleviating asthma in rat [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5584099.

[16] 杨玉琴, 徐春华, 周文江, 等. 两种呼吸道感染方式建立小鼠流感病毒感染模型的比较[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 773-778.

[17] Nagai T, Shimizu Y, Shirahata T, *et al.* Oral adjuvant activity for nasal influenza vaccines caused by combination of two trihydroxy fatty acid stereoisomers from the tuber of *Pinellia ternata* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(6): 655-661.

[18] Dunning J, Baillie J K, Cao B, *et al.* Antiviral combinations for severe influenza [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(12): 1259-1270.

[19] Aghaei F, Moradi M T, Karimi A. Punicalagin inhibits pro-inflammatory cytokines induced by influenza A virus [J]. *Eur J Integr Med*, 2021, 43: 101324.

[20] Hussell T, Pennycook A, Openshaw P J. Inhibition of tumor necrosis factor reduces the severity of virus-specific lung immunopathology [J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(9): 2566-2573.

[21] 王成祥, 高桂新, 魏守超, 等. 益气清瘟解毒合剂对流感病毒 FM₁ 感染小鼠肺中 IFN- γ , TNF- α , IL-10 及 IL-6 蛋白动态表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(7): 541-544.

[22] 薛 燕, 许 俐, 党利亨, 等. 甲型和乙型流感病毒感染患儿淋巴细胞亚群和 IL-6 的表达[J]. 江苏医药, 2021, 47(7): 689-692.

[23] 覃 岭, 代艳超, 孙坚萍, 等. 流感患者 TNF- α 和 IL-10 水平以及与病毒载量相关性研究[J]. 传染病信息, 2019, 32(5): 415-417; 421.

[24] 刘铁钢, 于 河, 张 望, 等. 银莱汤对食积复合流感病毒感染小鼠肠黏膜 sIgA、TNF- α 、IL-10 的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(2): 86-89.

刺五加中代谢物质鉴定及抗 2 型糖尿病成分筛选

刘心建, 张任国, 牛 娜*, 陈立钢*
(东北林业大学化学化工与资源利用学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: **目的** 鉴定刺五加中代谢物质, 并筛选抗 2 型糖尿病成分。**方法** UPLC-Q-TOF-MS/MS 法分析物质信息, 测定刺五加总黄酮、总酚、总糖类物质含量及对 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶的抑制作用, 偏最小二乘回归分析、灰度关联分析构建谱效关系模型, 分子对接验证结果。**结果** 共鉴定出 227 个化合物。随着溶剂极性增加, 刺五加萃取物对 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶抑制的 IC₅₀ 值逐渐降低, 总黄酮、总酚、总糖类物质含量逐渐升高, 肉豆蔻素 A2 对 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶的抑制效果最佳。**结论** 肉豆蔻素 A2 可能为刺五加抗 2 型糖尿病的潜在成分。

关键词: 刺五加; 代谢物质; 2 型糖尿病; UPLC-Q-TOF-MS/MS; 偏最小二乘回归分析; 灰度关联分析; 分子对接

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)09-3159-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.053

收稿日期: 2023-05-04
基金项目: 国家自然科学基金 (21401019); 黑龙江省自然科学基金 (LH2022B004)
作者简介: 刘心建 (1997—), 男, 硕士生, 从事中药指纹图谱、质量控制研究。E-mail: 884143071@qq.com
* **通信作者:** 牛 娜 (1987—), 女, 副教授, 硕士生导师, 从事中药质量控制研究。E-mail: niuna@nefu.edu.cn
陈立钢 (1982—), 男, 教授, 博士生导师, 从事天然产物研究。E-mail: analchem@nefu.edu.cn
网络出版日期: 2023-08-21
网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230820.1409.002.html>.

刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. Maxim.) Harms 为名贵药用植物, 具有调节免疫力、增强学习记忆能力等功效^[1-2]。现代研究表明, 刺五加还可用于抗疲劳、抗肿瘤、治疗心血管疾病和糖尿病等^[3-4], 但其在治疗糖尿病方面研究较少。本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术匹配刺五加的活性物质信息, 通过构建 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶抑制实验模型评价刺五加治疗 2 型糖尿病的药效, 并检测刺五加的总黄酮、总酚、总糖的含量。基于此可构建偏最小二乘回归分析、灰度关联分析的谱效关系模型, 从刺五加中筛选出与抑制 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶有关的活性物质, 并通过分子对接技术模拟验证结果, 以期为从刺五加中筛选潜在的抗 2 型糖尿病药物提供理论支持。

1 材料

Waters Acquity 超高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); AB5600 质谱检测器 (美国 AB Sciex 公司); KQ-5200E 超声机 (昆山市超声仪器有限公司); TU-1901 分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司)。

刺五加干燥根茎购于哈尔滨当地中药店 (产地黑龙江省伊春市), 经东北林业大学化学化工与资源利用学院陈立钢教授鉴定为正品。 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶、碳酸钠 (Na_2CO_3)、亚硝酸钠 (NaNO_2)、对硝基苯基- α -D-吡喃葡萄糖苷 (PNPG)、可溶性淀粉、阿卡波糖、3, 5-二硝基水杨酸 (DNS) 试剂、PBS 干粉、Folin 酚试剂 (1 mol/L)、无水氯化铝 (AlCl_3)、氢氧化钠 (NaOH)、苯酚、芦丁、没食子酸、葡萄糖、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲醇 (上海易恩化学技术有限公司)。乙腈为色谱纯 (上海麦克林生化科技有限公司); 其余试剂为分析纯; 水为超纯水。

2 方法

2.1 药材提取 取刺五加 (过 60 目筛) 200 g, 加 70% 甲醇浸泡 12 h (料液比 1 : 5), 超声提取 2 次, 每次 30 min, 合并滤液, 浓缩冻干, 得到粗提取物 13.86 g, 依次经乙醚 (P1)、乙酸乙酯 (P2)、丙酮 (P3)、甲醇 (P4) 萃取 (料液比 1 : 5), 离心得到上清液, 真空烘干, 10% 甲醇复溶, 得到分级萃取物溶液 (10 mg/mL), 4 ℃ 保存。

2.2 分析条件

2.2.1 色谱 BEH-C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm×100 mm, 1.7 μm); 流动相乙腈 (A) -0.1% 甲酸 (B), 梯度洗脱 (0~1 min, 5%~15% A; 3.5~6 min, 15%~30% A; 6~6.5 min, 30%~40% A; 6.5~12 min, 40%~70% A; 12~12.5 min, 70% A; 12.5~18 min, 70%~100% A; 18~22 min, 100% A; 22~25 min, 5% A); 体积流量 0.35 mL/min; 柱温 40 ℃; 进样量 10 μL 。

2.2.2 质谱 电喷雾离子源 (ESI); 离子源温度 550 ℃; 扫描范围 m/z 50~1 500; 扫描时间 0.25 s; 检测时间 25 min; 低能量碰撞电压 6 V; 高能量碰撞电压 20~60 V; 毛细管电压 2.5 kV; 去溶剂温度 350 ℃; 辅助气、去溶剂气高纯度氮气 (N_2)。

2.3 数据处理 将质谱数据文件 MSDIAL 4.9 导入到软件

中, 进行数据验证、峰值检测、反卷积、色谱峰对齐^[5], 采用该软件自带的带质谱数据库进行物质信息鉴定, 并在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 检查匹配。

2.4 α -淀粉酶抑制实验 10% 甲醇将待测抑制剂逐级稀释成不同质量浓度 (0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/mL) 的溶液, 参考文献 [6] 报道分为实验组、实验空白组、对照组、对照空白组。实验组取移取抑制剂溶液 (或阿卡波糖溶液)、酶溶液 (0.1 U/mL) 各 50 μL 混合, 在 37 ℃ 下反应 10 min, 加入 100 μL 淀粉溶液 (5 mg/mL), 在 37 ℃ 下反应 30 min, 加入 500 μL DNS 试剂, 沸水浴 10 min, 冷却至室温, 加入 5 mL 蒸馏水稀释, 混合体系 (5 700 μL) 在 540 nm 波长处测定吸光度 (A), 实验空白组酶溶液替换成 PBS 缓冲液; 将对照组抑制剂溶液替换成 10% 甲醇, 对照空白组酶溶液替换成 PBS 缓冲液, 抑制剂溶液替换成 10% 甲醇, 其余均同实验组, 计算 α -淀粉酶抑制率, 公式为抑制率 = $[1 - (A_{\text{实验组}} - A_{\text{实验空白组}}) / (A_{\text{对照组}} - A_{\text{对照空白组}})] \times 100\%$, 再采用 GraphPad Prism 8 软件计算 IC₅₀ 值, 重复 3 次。

2.5 α -葡萄糖苷酶抑制实验 参考文献 [7] 报道分为实验组、实验空白组、对照组、对照空白组, 实验组取抑制剂溶液 (或阿卡波糖溶液)、 α -葡萄糖苷酶溶液 (0.1 U/mL) 各 200 μL 混合, 在 37 ℃ 下反应 10 min, 加入 400 μL PNPG 溶液 (10 mmol/mL) 混匀, 孵育 30 min 后加入 800 μL Na_2CO_3 溶液 (200 mmol/mL), 混合体系 (1 600 μL) 在 405 nm 波长处测定吸光度 (A), 其余步骤同“2.4”项。

2.6 总黄酮、总酚、总糖类含量测定

2.6.1 总黄酮含量 采用 AlCl_3 比色法^[8], 将 50 μL 样品溶液、950 μL 蒸馏水、300 μL NaNO_2 溶液 (5%)、300 μL AlCl_3 溶液 (10%) 混合, 置于暗室中 10 min, 加入 2 000 μL NaOH 溶液 (1 mol/L), 总体系 (3 600 μL) 在 510 nm 波长处测定吸光度 (A)。以芦丁对照品质量浓度为横坐标 (X), 吸光度为纵坐标 (A) 进行回归, 结果见表 1, 可知总黄酮在其范围内线性关系良好。

2.6.2 总酚含量 采用 Folin 酚法^[9], 将 50 μL 样品溶液、250 μL Folin 酚试剂 (1 mol/L)、500 μL Na_2CO_3 溶液 (7.5%) 混合, 置于暗室中 30 min, 加入 3 200 μL 蒸馏水稀释, 混合体系 (4 000 μL) 在 760 nm 波长处测定吸光度 (A)。以没食子酸对照品质量浓度为横坐标 (X), 吸光度为纵坐标 (A) 进行回归, 结果见表 1, 可知总酚在其范围内线性关系良好。

2.6.3 总糖含量 采用苯酚-硫酸法^[10], 将 20 μL 样品溶液、480 μL 蒸馏水、500 μL 重蒸苯酚溶液 (5%)、2 000 μL 浓硫酸混合, 置于沸水浴中 10 min, 总体系 (3 600 μL) 冷却至室温后在 490 nm 波长处测定吸光度 (A)。以葡萄糖对照品质量浓度为横坐标 (X), 吸光度为纵坐标 (A) 进行回归, 结果见表 1, 可知总糖在其范围内线性关系良好。

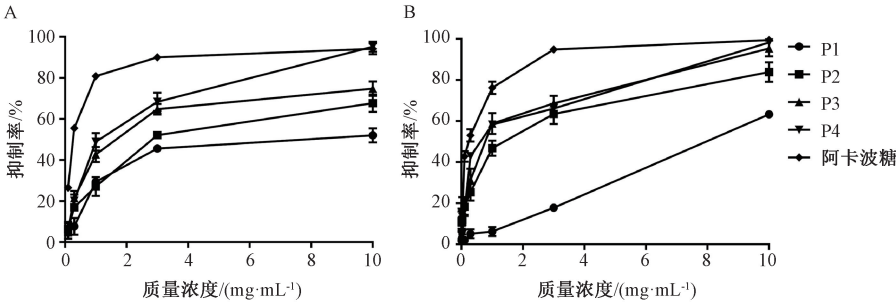
表 1 各成分线性关系

成分	回归方程	R^2	线性范围/(mg·mL ⁻¹)
总黄酮	$A=2.1978X+0.0189$	0.9999	0.1~0.5
总酚	$A=9.6175X-0.0756$	0.9992	0.4~2.0
总糖类	$A=10.7232X+0.1419$	0.9997	0.4~2.0

2.7 化学计量学研究 以色谱数据为自变量矩阵，酶抑制实验的结果为因变量矩阵，在 Origin Pro 软件中进行偏最小二乘回归分析，灰度关联分析^[11]通过 Microsoft Excel 2016 软件进行处理。

2.8 分子对接 小分子的 3D 结构文件从 PubChem 数据库获得，将结构文件导入 ChemBio3D Ultra 14.0 软件进行能量最小化，导入 Autodock Tools 1.5.6 软件进行加氢、计算电荷、分配电荷、设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式。从 PDB 数据库下载 α-淀粉酶 (PDB ID: 5U3A)、α-葡萄糖苷酶 (PDB ID: 7XOI) 的受体蛋白结构，并在 PyMol 2.3.0 软件中对受体蛋白进行去除结晶水、原始配体等操作，将受体文件导入 AutoDock tools 1.5.6 软件中进行加氢、计算电荷、分配电荷、指定原子类型并保存为“pdbqt”格式^[12]。

采用 POCASA 1.1 软件预测蛋白结合位点，AutoDock Vina 1.1.2 软件进行对接，α-淀粉酶对接中心为 center (x, y, z) = (11.4, 86.3, 155.4)，对接盒子大小为 size (x, y, z) = (60, 60, 60)，细致程度为 10，其余参数为默认设置；α-葡萄糖苷酶对接中心为 center (x, y, z) = (-10.1, 33.1, -59.8)，对接盒子大小为 size (x, y, z) = (60, 60, 60)，细致程度为 10，其余参数均为默认设置。



注：P1~P4 分别为乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲醇。

图 2 刺五加各级萃取物对 α-淀粉酶 (A)、α-葡萄糖苷酶 (B) 活性的抑制作用

3.3 各成分含量测定 由表 2 可知，各成分在甲醇萃取物中的含量最高。

表 2 各成分含量测定结果 (mg/g, $\bar{x}\pm s$, n=3)

不同溶剂分级萃取物	总黄酮含量	总酚含量	总糖类含量
乙醚	109.32±3.61	71.23±1.72	122.37±1.03
乙酸乙酯	115.98±4.69	80.43±1.20	123.82±0.30
丙酮	227.24±5.36	161.14±3.88	275.40±0.63
甲醇	367.11±2.18	240.08±1.39	657.39±8.72

3.4 皮尔逊相关分析 将 α-淀粉酶、α-葡萄糖苷酶抑制的 IC₅₀ 值取倒数，将其与各成分含量数据导入 Origin Pro 软件中进行双尾皮尔逊相关分析，结果见表 3。由此可知，各成

3 结果

3.1 物质信息分析 与数据库对比后共鉴定得到 227 个化合物，其中正离子模式下 141 个，负离子模式下 86 个，各级萃取物的质谱数据峰值对齐等处理后的基峰色谱图见图 1。以质谱峰高数据代表物质含量信息建立数据矩阵，并对其进行“Z 得分”数据归一化处理，作为谱效关系中的自变量数据矩阵。

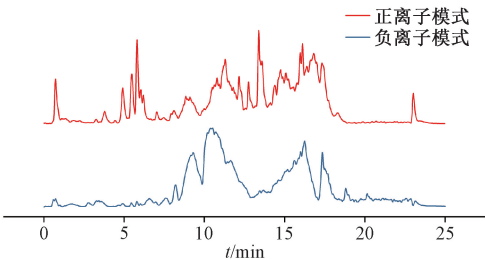


图 1 刺五加 UPLC-Q-TOF-MS/MS 基峰色谱图

3.2 降糖活性评价 由图 2 可知，各溶剂萃取物对 α-淀粉酶抑制的 IC₅₀ 值分别为 6.106 mg/mL (乙醚)、3.218 mg/mL (乙酸乙酯)、1.630 mg/mL (丙酮)、1.149 mg/mL (甲醇)，对 α-葡萄糖苷酶抑制的 IC₅₀ 值分别为 7.249 mg/mL (乙醚)、1.167 mg/mL (乙酸乙酯)、0.734 mg/mL (丙酮)、0.648 mg/mL (甲醇)；阿卡波糖对 α-淀粉酶、α-葡萄糖苷酶抑制的 IC₅₀ 值分别为 0.255、0.205 mg/mL，表明与阿卡波糖比较，刺五加对 α-淀粉酶、α-葡萄糖苷酶均具有潜在的抑制能力，并且强极性溶剂萃取物抑制能力更强，其原因可能是抑制剂在强极性溶剂中的溶解性更好。

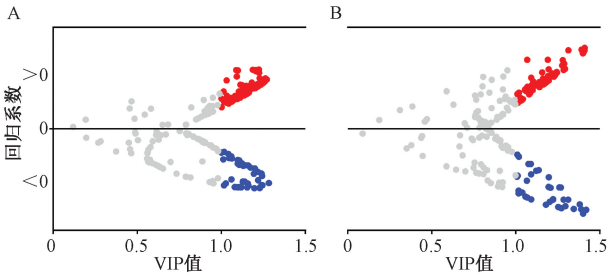
分含量与 α-淀粉酶、α-葡萄糖苷酶抑制活性均呈现正相关关系，其中 α-淀粉酶抑制活性影响程度更强，并且总酚含量与 α-淀粉酶、α-葡萄糖苷酶的抑制活性相关性最大，表明总酚、总黄酮含量对降糖活性呈正相关，并且影响显著 (P<0.05, P<0.01)，而与多糖含量正相关，但不显著 (P>0.05)。

3.5 偏最小二乘回归分析 由图 3 可知，α-淀粉酶谱效关系模型参数 R²X、R²Y 分别为 87.47%、99.99%，α-葡萄糖苷酶分别为 86.25%、98.90%，对两者有明显抑制作用的活性成分分别有 43、35 种，可能与刺五加抗糖尿病作用密切相关，但由于其数量较多，故需对其进行进一步筛选。

表 3 各成分含量与抑制 α-淀粉酶、α-葡萄糖苷酶活性之间的相关性

指标	总黄酮含量	总酚含量	总糖类含量	α-淀粉酶抑制活性	α-葡萄糖苷酶抑制活性
总黄酮含量	1	—	—	—	—
总酚含量	0.997 **	1	—	—	—
总糖类含量	0.985 *	0.969 *	1	—	—
α-淀粉酶抑制活性	0.975 *	0.987 *	0.932	1	—
α-葡萄糖苷酶抑制活性	0.838	0.869	0.763	0.938	1

注：* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。



注：蓝色的点为模型中相关系数为负、VIP 值大于 1 的自变量，即具有 α-淀粉酶、α-葡萄糖苷酶抑制活性的代谢物。

图 3 刺五加抑制 α-淀粉酶 (A)、α-葡萄糖苷酶 (B) 活性的偏最小二乘回归分析图

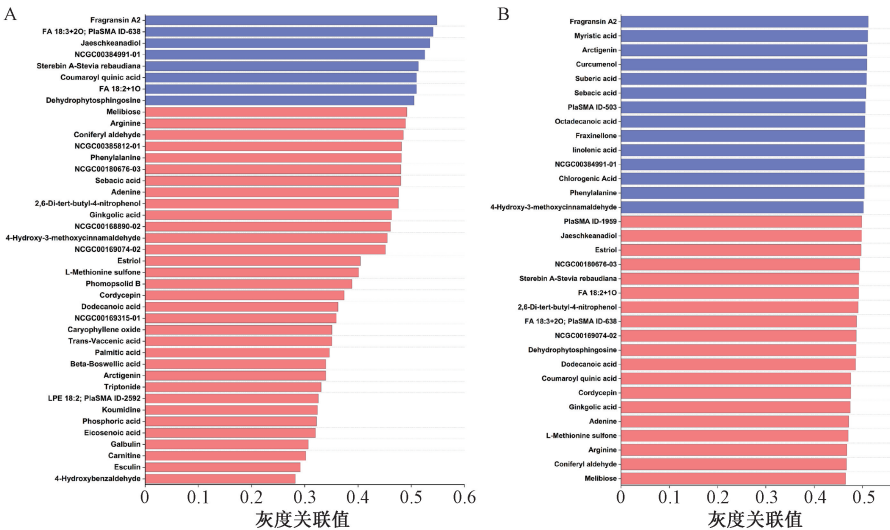


图 4 刺五加抑制 α-淀粉酶 (A)、α-葡萄糖苷酶 (B) 活性的灰度关联分析图

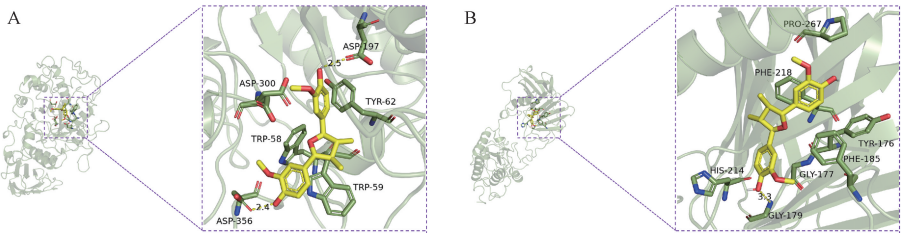


图 5 肉豆蔻素 A2 对 α-淀粉酶 (A)、α-葡萄糖苷酶 (B) 的分子对接结合模型

个酚羟基，可分别与 α-淀粉酶中的氨基酸残基 ASP-356、ASP-197 形成氢键作用力，长度分别为 2.4、2.5 Å；与 α-葡萄糖苷酶结合时，只有一端的酚羟基与氨基酸残基 GLY-179 形成了氢键，长度为 3.3 Å。此外，肉豆蔻素 A2 与 α-淀粉酶上的 4 个氨基酸残基（TRP-59、TYR-62、ASP-300、

3.6 灰度关联分析 设置模型分辨系数为 0.25，灰度关联值见图 4。由此可知，各成分对 α-淀粉酶的灰度关联值在 0.283~0.548 之间，大于 0.5 的有 8 种；对 α-葡萄糖苷酶的灰度关联值在 0.466~0.512 之间，大于 0.5 的有 14 种，其中肉豆蔻素 A2 对 α-淀粉酶、α-葡萄糖苷酶抑制的灰度关联值均排在第 1 位，表明其含量变化对刺五加降糖活性的影响较强。

3.7 分子对接 由图 5 可知，肉豆蔻素 A2 与 α-淀粉酶的结合能为-9.1 kcal/mol，与 α-葡萄糖苷酶的结合能为-7.6 kcal/mol，表明其结合效果较好，主要是由氢键的形成和疏水作用而产生的相互作用。肉豆蔻素 A2 分子两端各具有 1

一致。

4 讨论

利用中药治疗糖尿病在我国已有千年历史，越来越多的中药被现代研究证明具有抗 2 型糖尿病作用，且副作用较少。近年来，有研究报道刺五加也可用于治疗糖尿病，但是刺五加化学成分复杂，作用机制不清，严重制约了其开发和应用。本研究通过超声法辅助提取刺五加的全药成分，并利用不同溶剂对提取物进行分级萃取，通过 UPLC-Q-TOF-MS/MS 法并结合质谱库从各级萃取物中共匹配到 227 种活性成分。刺五加抗 2 型糖尿病的药效通过 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶体外抑制活性进行评价，结果表明刺五加的各级萃取物均显现出对 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶的抑制活性，以强极性溶剂萃取物的抑制活性最佳，但其抑制能力仍弱于阿卡波糖，这表明刺五加具有降糖的潜力，与前人研究结果一致^[13]。

近年来，中药研究应用了大量的现代分析技术，基于统计分析的谱效关系技术和计算机模拟分子对接技术在中药有效成分筛选及质量控制方面发挥着重大作用^[14]。为了从刺五加中筛选出潜在的抗 2 型糖尿病药物，本研究中使用偏最小二乘回归分析构建谱效关系模型进行筛选，灰色关联分析对筛选结果按关联度排序，其中肉豆蔻素 A2 对 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶抑制活性的关联度均排在第一位。目前针对肉豆蔻素 A2 的研究报道较少。Thuong 等^[15]从越南肉豆蔻的种子中分离出包括肉豆蔻素 A2 的 4 种木脂素类化合物，并进行了抗肿瘤活性评价，结果表明肉豆蔻素 A2 对癌细胞增殖的抑制作用较弱。将肉豆蔻素 A2 分别与 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶进行分子对接实验，结果表明肉豆蔻素 A2 对 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶均有良好的结合能力，两者间形成的作用力均包括氢键和疏水作用力，其中氢键的形成对配体和受体结合效果的影响更强一些。

综上所述，本研究通过体外酶抑制实验证明了刺五加具有抗 2 型糖尿病的潜力，并构建了谱效关系模型筛选出了肉豆蔻素 A2 为其药效成分，通过分子对接模拟了肉豆蔻素 A2 与 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶的结合模式。不足之处是没有将肉豆蔻素 A2 从刺五加中分离出来，也未做该单体的酶抑制实验，这些研究将在后续的工作进一步完善。

参考文献:

[1] Wang Y H, Meng Y H, Zhai C M, *et al.* The chemical characterization of *Eleutherococcus senticosus* and ci-wu-jia tea using UHPLC-UV-QTOF/MS [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (3): 475.

[2] 粟 杰, 冯 艳, 林炳锋, 等. 刺五加化学成分的分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2021, 52 (16): 4783-4788.

[3] Li X T, Zhou J C, Zhou Y, *et al.* Pharmacological effects of *Eleutherococcus senticosus* on the neurological disorders [J]. *Phytother Res*, 2022, 36 (9): 3490-3504.

[4] Meng Q L, Pan J Z, Liu Y J, *et al.* Anti-tumour effects of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* and cell-mediated immunity [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15 (2): 1694-1701.

[5] Tsugawa H, Cajka T, Kind T, *et al.* MS-DIAL: data-independent MS/MS deconvolution for comprehensive metabolome analysis [J]. *Nat Methods*, 2015, 12 (6): 523-526.

[6] Zhao C C, Chen J, Shao J H, *et al.* Lignan constituents from the fruits of *Viburnum macrocephalum* f. *keteleeri* and their α -amylase, α -glucosidase, and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activities [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68 (40): 11151-11160.

[7] He M, Zhai Y H, Zhang Y Q, *et al.* Inhibition of alpha-glucosidase by trilobatin and its mechanism: kinetics, interaction mechanism and molecular docking [J]. *Food Funct*, 2022, 13 (2): 857-866.

[8] 汪小玉, 李 婷, 税丕先, 等. 仙茅总黄酮提取纯化工艺及其抗氧化、抗肿瘤活性 [J]. *中成药*, 2022, 44 (3): 907-912.

[9] 包黎明, 李淑艳, 包晓华, 等. 蓝盆花提取物化学成分及其抗氧化活性研究 [J]. *中成药*, 2022, 44 (8): 2710-2714.

[10] Abderrezag N, Sánchez-Martínez J D, Louaer O, *et al.* Optimization of pressurized liquid extraction and *in vitro* neuroprotective evaluation of *Ammodaucus leucotrichus*. untargeted metabolomics analysis by UHPLC-MS/MS [J]. *Molecules*, 2021, 26 (22): 6951.

[11] 汪 洋, 彭 潇, 何燕玲, 等. 基于灰色关联分析探索艾纳香非挥发性部位的抗炎活性谱效关系 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (4): 180-186.

[12] Zheng Y X, Tian J H, Yang W H, *et al.* Inhibition mechanism of ferulic acid against α -amylase and α -glucosidase [J]. *Food Chem*, 2020, 317: 126346.

[13] 潘景芝, 金 莎, 崔文玉, 等. 刺五加的化学成分及药理活性研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2019, 40 (23): 353-360.

[14] Qiao R F, Zhou L F, Zhong M Y, *et al.* Spectrum-effect relationship between UHPLC-Q-TOF/MS fingerprint and promoting gastrointestinal motility activity of *Fructus aurantii* based on multivariate statistical analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114366.

[15] Thuong P T, Hung T M, Khoi N M, *et al.* Cytotoxic and anti-tumor activities of lignans from the seeds of *Vietnamese nutmeg* *Myristica fragrans* [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37 (3): 399-403.