

石菖蒲化学成分、药理作用及质量标志物预测分析研究进展

石坚宏, 姬丽婷, 骆启晗, 余红霞, 黄 硕, 李昌煜*
(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

摘要: 预测中药石菖蒲的中药质量标志物(Q-marker)。开展对石菖蒲化学成分、药理作用进行文献研究并分析, 根据中药质量标志物(Q-marker)理论, 从植物亲缘学、化学成分特有性、传统功效、传统药性、不同配伍环境、入脑成分、化学成分可测性7个方面对石菖蒲Q-marker成分进行分析预测。预测石菖蒲Q-marker的成分为挥发油类成分 α -细辛醚、 β -细辛醚、异丁香酚。挥发油类成分可以作为石菖蒲的Q-marker, 以期为中药石菖蒲的质量研究提供基础。

关键词: 石菖蒲; 化学成分; 药理作用; 挥发油; 质量标志物

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2021)05-1286-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.05.033

石菖蒲为天南星科石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎, 性辛、苦、温, 归心、胃经^[1]。主产于浙江、四川、江苏、福建等省^[2], 具有开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃等功效。用于神昏癫痫、健忘失眠、耳鸣耳聋、脱痞不饥、噤口下痢等症。现代化学和药理研究表明, 石菖蒲化学成分复杂多样, 主要包括挥发油、倍半萜、有机酸、黄酮类、木质素、氨基酸类^[3-7]等。石菖蒲具有镇静、抗惊厥、抗抑郁、抗心律失常、抗肿瘤、调节血脂、抗氧化等药理作用, 且对中枢神经系统疾病也具有一定的作用^[8-11]。对石菖蒲化学成分、药理作用的研究进行分析整理, 并预测其质量标志物(Q-marker)^[12], 以期有利于中药石菖蒲质量控制及建立中药石菖蒲质量溯源体系。

1 化学成分

1.1 挥发油 挥发油是石菖蒲的主要有效成分, 是石菖蒲质量评价的重要指标。2020年版《中国药典》一部记载石菖蒲药材挥发油含量不得低于1.0% (mL/g)。目前测得的挥发油成分主要有 β -细辛醚、 α -细辛醚、甲基异丁香酚、 β -石竹烯等^[13-16]。见表1。

1.2 有机酸 石菖蒲中含有众多有机酸, 主要包括原儿茶酸、咖啡酸、隐绿原酸、肉豆蔻酸、香草酸、烟酸、对羟基苯甲酸、反式桂皮酸、苯甲酸、反式丁烯二酸、辛二酸、阿魏酸。见表2。

1.3 萜类 从石菖蒲中分离得到的萜类化合物主要有环阿屯醇、胡萝卜苷、羽扇豆醇、谷甾醇、豆甾醇等三萜类和水菖蒲酮、菖蒲螺烯酮、菖蒲螺酮烯、石菖蒲酮等倍半萜类。见表3。

1.4 黄酮类 从石菖蒲中分离得到的黄酮类化合物有野漆

树苷、紫云英苷、草质素苷、山奈酚-3-O-芸香糖苷、5-羟基-3, 7, 4'-三甲基黄酮。见表4。

1.5 其他 除上述成分外, 石菖蒲还含有氨基酸、木质素、糖类化学成分。石菖蒲含有17种氨基酸, 其中人体必需氨基酸8种, 半必需氨基酸2种。木脂素成分有香柑内酯、桉脂素、异紫花前胡内酯、异茴香内酯等。其糖类成分主要有葡萄糖、果糖、麦芽糖及甘露糖^[17]。

2 药理作用

石菖蒲中含有挥发油(如细辛醚系列)、非挥发性成分(如生物碱、醛、酸类等)以及多糖、氨基酸等化学成分。因此石菖蒲具有广泛的药理作用, 例如抗炎、抗菌、抗肿瘤、调节血脂等药理作用。

2.1 治疗中枢神经系统疾病

2.1.1 抗阿尔茨海默病 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为神经系统退行性疾病。AD的临床表现以进行性记忆力减退、认知功能障碍和行为异常为特征, 以A β 淀粉样斑块沉积、神经原纤维缠结及神经元丢失为其病理特征。实验证明, 石菖蒲主要成分 β -细辛醚能改善AD动物的学习、记忆和行为能力。Xue等^[18]研究发现 β -细辛醚通过上调自噬基因Beclin-1依赖的自噬改善了APP/PS1双转基因小鼠的学习记忆并降低了乙酰胆碱酯酶和 β -淀粉样蛋白的水平。此外, 王博林等^[19]研究发现 β -细辛醚能够显著改善A β ₁₋₄₂联合双侧颈总动脉结扎手术建立的AD大鼠的学习记忆能力。

2.1.2 抗帕金森氏综合征 帕金森氏综合征(Parkinson's disease, PD)是一种以黑质纹状体通路的退变为主要特征的神经系统退行性疾病。Byung-Wook等^[20]研究发现 α -

收稿日期: 2020-09-17

基金项目: 浙江中医药大学校级科研基金项目(2018ZG33)

作者简介: 石坚宏(1994—), 男, 硕士生, 研究方向为中药药理与新产品开发。Tel: 19857169582, E-mail: 980844591@qq.com

* 通信作者: 李昌煜(1965—), 男, 硕士, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与新产品开发研究。Tel: (0571) 86633368, E-mail: lmzcmu@sina.com

表1 石菖蒲中挥发油类成分

编号	名称	分子式	文献
1	α-蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	[14]
2	蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	[12,14]
3	3-蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	[14]
4	β-蒎烯	C ₁₀ H ₁₆	[12,14]
5	邻异丙基甲苯	C ₁₀ H ₁₄	[14]
6	柠檬烯	C ₁₀ H ₁₆	[14]
7	桉叶素	C ₁₀ H ₁₈ O	[14]
8	α-松油烯	C ₁₀ H ₁₆	[14]
9	樟脑	C ₁₀ H ₁₆ O	[12,14-15]
10	亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	[15]
11	龙脑	C ₁₀ H ₁₈ O	[12,14]
12	薄荷脑	C ₁₀ H ₂₀ O	[14]
13	4-松油醇	C ₁₀ H ₁₈ O	[12,14]
14	α-蒎品醇	C ₁₀ H ₁₈ O	[14]
15	蒿脑	C ₁₀ H ₁₂ O	[14]
16	α-长叶蒎烯	C ₁₅ H ₂₄	[13-14]
17	长叶松烯	C ₁₅ H ₂₄	[14]
18	甲基丁香酚	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	[12-15]
19	β-石竹烯	C ₁₅ H ₂₄	[12-14]
20	β-古芸烯	C ₁₅ H ₂₄	[14]
21	顺式甲基异丁香酚	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	[12-15]
22	γ-杜松烯	C ₁₅ H ₂₄	[14]
23	β-杜松烯	C ₁₅ H ₂₄	[14]
24	反式甲基异丁香酚	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	[12-15]
25	α-杜松烯	C ₁₅ H ₂₄	[14]
26	α-古芸烯	C ₁₅ H ₂₄	[13-14]
27	二氢沉香呔喃	C ₁₅ H ₂₆ O	[14]
28	δ-杜松烯	C ₁₅ H ₂₄	[13-15]
29	α-白菖考烯	C ₁₅ H ₂₀	[14]
30	γ-古芸烯	C ₁₅ H ₂₄	[14-15]
31	γ-细辛醚	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	[14]
32	β-细辛醚	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	[4,12-16]
33	去羟异水菖蒲二醇	C ₁₅ H ₂₄ O	[14]
34	tau-杜松醇	C ₁₅ H ₂₆ O	[14]
35	α-细辛醚	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	[4,12-16]
36	棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	[15]
37	α-没药醇	C ₁₅ H ₂₆ O	[12]
38	异丁香酚甲醚	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	[13,15]
39	细辛醛	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	[16]
40	榄香素	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	[13,15]

表2 石菖蒲中有机酸类成分

编号	名称	分子式	文献
1	原儿茶酸	C ₇ H ₆ O ₄	[3-4]
2	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	[3-4]
3	隐绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[3-4]
4	肉豆蔻酸	C ₁₄ H ₁₈ O ₂	[3-4]
5	香草酸	C ₈ H ₈ O ₄	[3-4]
6	烟酸	C ₆ H ₅ NO ₂	[3-4]
7	对羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	[3-4]
8	反式桂皮酸	C ₉ H ₈ O ₂	[3-4]
9	苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₂	[3-4]
10	反式丁烯二酸	C ₄ H ₄ O ₄	[3-4]
11	辛二酸	C ₈ H ₁₄ O ₄	[3-4]
12	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	[3-4]

表3 石菖蒲中萜类成分

编号	名称	分子式	文献
1	环阿屯醇	C ₃₀ H ₅₀ O	[5]
2	胡萝卜苷	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	[5]
3	羽扇豆醇	C ₃₀ H ₅₀ O	[5]
4	谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	[5]
5	谷甾醇	C ₂₉ H ₄₈ O	[5]
6	水菖蒲酮	C ₁₅ H ₂₄ O	[5]
7	菖蒲螺烯酮	C ₁₅ H ₂₆ O	[5]
8	菖蒲螺烯酮	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	[5]
9	石菖蒲酮	C ₁₅ H ₂₄ O	[5]

表4 石菖蒲中黄酮类成分

编号	名称	分子式	文献
1	野漆树苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	[6]
2	紫云英苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[6]
3	草质素苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[6]
4	山柰酚-3-O-芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[6]
5	5-羟基-3,7,4'-三甲基黄酮	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	[6]

细辛醚通过阻断抑制因子 KB-α 信号的降解而抑制脂多糖刺激的 BV-2 小胶质细胞活化,降低炎症因子水平,缓解了疾病损伤。Zhang 等^[21-22]研究发现在 6-羟基多巴胺诱导的 PD 大鼠实验中,β-细辛醚改善神经细胞凋亡以及 PD 大鼠的行为缺陷,其具体机制是降低 c-Jun 氨基末端激酶表达以及促进 B 淋巴细胞瘤-2 基因表达。

2.1.3 抗抑郁 抑郁症是常见的神经系统疾病^[23]。中医学认为石菖蒲具辛香走窜之性,可开窍醒神,治疗闭证神昏。王小萌等^[24]研究发现对慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 法建立的抑郁大鼠模型,给药石菖蒲超临界萃取物,有效改善了抑郁大鼠运动能力、对新环境的好奇度等行为。此外,王鹏等^[25]研究发现石菖蒲水提物通过激活 mTOR 信号通路相关蛋白对孤养结合慢性不可预见应激法制备的抑郁大鼠具有一定的作用,给药石菖蒲后,经旷场行为学实验发现抑郁症模型大鼠水平运动以及垂直运动得分显著性上升。

2.1.4 抗癫痫 癫痫是一种中枢神经系统功能失常的慢性脑部疾病。龚磊等^[26]发现石菖蒲对锂-匹罗卡品致病大鼠脑内 c-fos 蛋白表达有明显抑制作用,其显著抑制了 c-fos 的表达。此外,石菖蒲中桉脂素成分具有抗电击以及戊四氮诱导的癫痫作用,其机制为促进 γ-氨基丁酸 A 受体表达^[27]。

2.2 抗炎 石菖蒲挥发油中细辛醚成分具有良好的抗炎作用。研究表明 β-细辛醚通过激活的小胶质细胞中的 JNK/MAPK 途径抑制促炎介质的产生,从而降低炎症因子的水平起到抗炎作用^[28]。β-细辛醚可以显著下调 NF-KB p65 启动子活性,显著改善了炎症因子水平^[29]。此外,α-细辛醚可以改善脂多糖诱导小鼠的学习记忆能力,其作用为降低炎症因子 TNF-α 和 IL-1β 的水平、抑制大脑海马区小胶质细胞活化^[30]。

2.3 抗菌 石菖蒲挥发油对多种致病性细菌和真菌都有显

著的抑制作用。李娟等^[31]对石菖蒲抑菌作用进行研究,实验结果表明石菖蒲对大肠埃希菌和痢疾志贺氏杆菌的抑菌效果最强;其次为金黄色葡萄球菌和酵母菌;对表皮葡萄球菌、乙型溶血性链球菌、幽门螺杆菌抑菌效果相对较强。刘扬俊等^[32]研究表明石菖蒲水提液对金葡萄球菌、铜绿假单胞菌、宋内志贺菌、表皮葡萄球菌、伤寒沙门菌、大肠杆菌等均有一定的抑制作用。

2.4 抗肿瘤 石菖蒲具有抑制肿瘤细胞增殖并促进肿瘤细胞凋亡的作用。陈璐^[9]通过体外细胞实验研究发现石菖蒲挥发油可诱导 p53 野生型细胞凋亡,发挥抗神经胶质瘤作用,其机制为介导 AMPK/mTOR 通路调节自噬。此外, α -细辛醚通过促进细胞色素 C (cytC)、Bax 的表达,诱导食管癌 Eca-109 细胞凋亡^[33]。

2.5 调节血脂 高血脂症患者的血液凝固性较高,易导致血栓、高血压等疾病。吴启端^[34]研究发现石菖蒲挥发油、 β -细辛醚成分有抑制血栓形成、抗粘、抗凝、溶解血浆纤维蛋白的作用,其作用机制为其能延长凝血酶原时间 PT、活化部分凝血活酶时间 APTT,改善血液粘滞性等。陈奕芝等^[35]研究发现,石菖蒲挥发油以及其成分 β -细辛醚可以预防高血脂症大鼠血栓的形成,其机制可能与脑内皮素 ET 的水平、神经肽 Y (NPY) 水平相关。

2.6 其他 石菖蒲具有广泛的药理作用,除以上药理作用之外,还具有显著的利尿、平喘、抗疲劳等药理作用,以及在消化系统也具有良好的活性^[36-37]。

3 石菖蒲 Q-marker 预测分析

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-marker 预测

石菖蒲为天南星科菖蒲属植物石菖蒲的干燥根茎,又名昌本、昌阳、尧韭、水剑草等。菖蒲属植物到目前为止在我国已有 7 个品种和 2 个变种,分布于北温带至亚热带,中国目前主要分布于四川、浙江、江苏、福建等地。但是作为药用的只有水菖蒲 *Acorus calamus* L. 及石菖蒲 *A. tatarinowii* 2 个品种。而中医历来使用石菖蒲较多,且 1985 年版《中国药典》后只收载石菖蒲作为药用。2020 年版《中国药典》一部也明确指出中药材石菖蒲为天南星科菖蒲属植物石菖蒲的干燥根茎。水菖蒲入药首载于《神农本草经》,石菖蒲入药首见于宋代陈承所著《本草别说》。基于植物亲缘学角度,虽然菖蒲属植物品种较多,但是其供药用植物已在药典中明确指出且详细说明了其挥发油含量为其质量检测标准。《中国药典》明确指出石菖蒲其药材挥发油含量不得低于 1.0% (mL/g),其饮片挥发油含量不得低于 0.7% (mL/g)。吴启端等^[38]收集了 35 份石菖蒲挥发油样品,采用 GC-MS 法进行分析,提取 7 种共有成分。基于以上对石菖蒲其挥发油化学成分特有型和差异性分析, β -石竹烯、顺式甲基异丁香酚、反式甲基异丁香酚、 β -细辛醚和 α -细辛醚等挥发油类成分可被认定为石菖蒲的 Q-marker。

3.2 基于传统功效的 Q-marker 预测 中药传统功效是临床用药的依据。《中国药典》记载石菖蒲具有开窍豁痰、

醒神益智、化湿和胃的功效。胡锦涛等^[39]研究发现,石菖蒲去油煎剂、总挥发油、 β -细辛醚以及 α -细辛醚对离体家兔肠管自发性收缩幅度均有抑制作用;可改善组织胺 (His)、乙酰胆碱 (Ach) 及 BaCl₂ 导致的肠道痉挛,能加快肠道蠕动;还可促进胆汁分泌,表明石菖蒲具有化湿和胃的功效。其对于消化系统的作用为总挥发油作用最强,其次为 α -细辛醚、 β -细辛醚,去油煎剂作用最弱,且去油煎剂没有促进胆汁分泌及促进小鼠在体小肠运动的功能。但是去油煎剂对于消化系统的其他作用,可能因为 α -细辛醚、 β -细辛醚具有微溶于水的特性,且根据提取分离工艺并不能做到完全分离提纯,可能混入少量的挥发油成分。此外,有研究表明通过采用 Morris 水迷宫行为学实验方法发现石菖蒲挥发油给药后显著延长了小鼠的逃避潜伏期,穿越平台的错误次数显著降低,显著增强 40% 乙醇所致小鼠的学习记忆能力,提示石菖蒲挥发油具有益智健脑的功效^[40]。提示石菖蒲挥发油成分具有开窍醒神的作用。综上阐明挥发油类化学成分可能是石菖蒲的 Q-marker。

3.3 基于传统药性的 Q-marker 预测分析 中药药性是中药基本性质和特征。药性理论是中药理论的核心,主要包括四气、五味、归经、升降浮沉、毒性。对中药的化学成分分析,苦味中药的化学成分较复杂,其中苦温药以挥发油为其主要成分,此类苦温药往往兼具辛味;辛味中药的主要成分为挥发油成分^[41]。《中国药典》记载石菖蒲味辛、苦,性温,归心、胃经,功效以开窍、醒神、化湿为主;从传统药性理论出发,苦温药,辛温药均主行、散^[42]。从功效和药性二方面均表明挥发油类成分是其主要有效成分,并且石菖蒲挥发油类化学成分中 β -石竹烯、顺式甲基异丁香酚、反式甲基异丁香酚、 β -细辛醚和 α -细辛醚含量较高^[43]。综合以上分析,挥发油类化学成分中 β -石竹烯、顺式甲基异丁香酚、反式甲基异丁香酚、 β -细辛醚和 α -细辛醚可能是石菖蒲的 Q-marker。

3.4 基于不同配伍中表达组分的 Q-marker 预测分析 中药在临床中的应用一般是以方剂配伍的形式出现,根据不同的配伍去治疗不同的病症。如“涤痰汤”^[44]中石菖蒲与半夏、天南星、橘红等燥湿化痰药合用,治中风舌强不能言,痰迷心窍,神志混乱,此时石菖蒲在方剂配伍中所表达的组分为抗抑郁、抗炎、具有中枢神经系统保护作用的成分。故应将以上成分作为其方剂配伍的 Q-marker 参考。如“加味菖蒲郁金汤”^[45]用于治脑卒中痰瘀阻窍型睡眠障碍。此时石菖蒲在方剂配伍中所表达的组分为开窍豁痰功效的成分,现代药理研究阐明石菖蒲开窍豁痰的功效主要与益智、中枢神经系统保护作用成分相关。石菖蒲其化学成分中 β -细辛醚和 α -细辛醚均有以上药理作用,故应将益智、镇静、中枢神经系统保护作用成分作为方剂配伍的 Q-marker 参考。

3.5 基于入脑化学成分的 Q-marker 预测分析 药物经口服后,必须能经受肠腔内消化液的消化作用,并透过胃肠壁,通过肝脏和进入血循环,最后剩下的非离子药物才能

透过血脑屏障。血脑屏障是血脑间物质交换的限制系统,药物对中枢神经系统的作用,须通过血脑屏障。石菖蒲因其具有开窍豁痰、醒神益智的功效,历代医家用其治疗癫狂惊痫、热病神昏、健忘痴呆、中风失语等症。由此可见石菖蒲治疗的疾病主要发生部位是大脑,且石菖蒲有效成分透过血脑屏障才能发挥药效,因此石菖蒲入脑成分应作为Q-marker的确定依据之一。唐洪梅^[46]采用GC/MS法对石菖蒲水煎液、石菖蒲挥发油、石菖蒲去油水煎液灌胃给药,取大鼠脑组织进行化学检测,结果显示只有石菖蒲挥发油组大鼠的脑组织中检测到了部分挥发油成分。综合上述研究表明挥发油类化学成分可能是中药石菖蒲的Q-marker。

3.6 基于化学成分可测性的Q-marker预测分析 化学成分的可测性也是Q-marker确定的重要依据。《中国药典》明确指出中药石菖蒲其中挥发油含量不得低于1.0%(mL/g),其饮片中挥发油含量不得低于0.7%(mL/g)。石菖蒲中挥发油的含量一定程度上反应了其药材质量^[47]。 β -细辛醚、 α -细辛醚是石菖蒲挥发油中含量较高的2种成分,也是石菖蒲的主要有效成分^[48]。李晶等^[49]通过采用UPLC-HRMS技术,对石菖蒲须根、根茎、叶中的化学成分进行高通量分析,结果显示石菖蒲药材中含量较高的5种成分依次为 α -细辛醚、 β -细辛醚、异丁香酚、苯丙氨酸、丁香油酚。吴秀丽等^[50]采用硅胶、Sephadex LH-20柱色谱等方法从石菖蒲75%乙醇提取物中分离鉴定了7个化合物。综合以上研究表明石菖蒲挥发油类化学成分可以进行定性及定量的检测,因其有效性密切相关,是其可能的主要药效物质基础,可作为中药石菖蒲的Q-marker。

4 结论

石菖蒲作为我国的传统中药,其药用历史悠久,药理作用广泛,尤其在治疗中枢神经系统疾病上展现出了较好的疗效。石菖蒲发挥其开窍豁痰、醒神益智、化湿和胃的功效与其所含化学成分密不可分,其中挥发油类主要化学成分 β -细辛醚和 α -细辛醚具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、降血脂、抗阿尔茨海默病、抗抑郁、抗帕金森氏综合征等药理作用。本文以中药Q-marker理论为依据,对石菖蒲的化学成分、药理作用、植物亲缘学及化学成分特有性、传统功效、药性、入脑化学成分及药用配伍综合分析,并结合化学成分可测性,筛选和确定石菖蒲的Q-marker,推测 β -细辛醚、 α -细辛醚、异丁香酚等挥发油类成分为石菖蒲的Q-marker。以期这一预测结果为石菖蒲质量控制提供参考,有益于推动并建立石菖蒲科学、合理的质量评价方法,对中药石菖蒲的研究发展具有重要的意义。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
[2] 徐国钧. 中国药材学[M]. 上册. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 593-596.
[3] 董玉, 石任兵, 刘斌. 石菖蒲化学成分的研究(I)

[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(1): 61-63.
[4] 李广志, 陈峰, 沈连钢, 等. 石菖蒲根茎的化学成分研究[J]. 中草药, 2013, 44(7): 808-811.
[5] 倪刚, 于德泉. 石菖蒲的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(4): 569-573.
[6] 全晓刚, 程永现. 石菖蒲的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(3): 404-409.
[7] 董玉, 石任兵, 孙玉博. 石菖蒲的氨基酸成分分析[J]. 内蒙古大学学报(自然科学版), 2007, 38(3): 296-298.
[8] 王小萌, 吴全娥, 石鑫, 等. 石菖蒲超临界萃取物对抑郁模型大鼠行为学的影响[J]. 医学综述, 2019, 25(10): 2064-2068.
[9] 陈璐. 石菖蒲挥发油体外抗脑神经胶质瘤细胞作用及p53依赖性机制研究[D]. 重庆: 西南大学, 2016.
[10] 申军, 肖柳英, 张丹. 石菖蒲挥发油抗心律失常的实验研究[J]. 广州医药, 1993, 3(3): 44-45.
[11] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
[12] 刘春海, 刘西京, 杨华生. 石菖蒲挥发油的GC-MS分析[J]. 中医药学刊, 2006, 24(7): 1280-1281.
[13] 唐怡, 任刚, 黄群, 等. 石菖蒲挥发油化学成分的GC-MS分析[J]. 江西中医药, 2014, 45(12): 60-62.
[14] 吴启端, 王淑英, 袁德俊, 等. 石菖蒲挥发油质量研究[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(1): 72-77.
[15] 王彬, 裴科, 汪小莉, 等. 气相色谱-质谱联用测定石菖蒲中26种挥发性成分的研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2627-2630.
[16] 吴秀丽, 梁虹, 吴欣圆, 等. 石菖蒲的化学成分研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(1): 53-55.
[17] 洪永福, 郭学敏, 孙连娜, 等. 石菖蒲中多糖成分的分析[J]. 药学实践杂志, 1998, 16(3): 3-5.
[18] Xue Z F, Guo Y L, Zhang S, et al. Beta-asarone attenuates amyloid beta-induced autophagy via Akt/mTOR pathway in PC12 cells. [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741(1): 195-204.
[19] 王博林, 宣玲, 戴世杰, 等. β -细辛醚对 $A\beta_{1-42}$ 联合2-V0致AD大鼠的保护作用及机制初探[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4847-4854.
[20] Byung-Wook K, Sushruta K, Hemant K, et al. α -Asarone attenuates microglia-mediated neuroinflammation by inhibiting NF kappa B activation and mitigates MPTP-induced behavioral deficits in a mouse model of Parkinson's disease. [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 97(1): 46-57.
[21] Zhang S, Gui X H, Huang L P, et al. Neuroprotective effects of β -asarone against 6-hydroxy dopamine-induced parkinsonism via JNK/Bcl-2/Beclin-1 pathway. [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(1): 83-94.
[22] 黄丽平, 邓敏贞, 冯真英, 等. 石菖蒲挥发油有效成分联合左旋多巴对6-羟基多巴诱导帕金森病模型大鼠自噬相关因子影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4): 33-36.
[23] Feng D D, Tang T, Lin X P, et al. Nine traditional Chinese

- herbal formulas for the treatment of depression; an ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology review. [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12(1): 2387-2402.
- [24] 王小萌, 吴全娥, 石鑫, 等. 石菖蒲超临界萃取物对抑郁模型大鼠行为学的影响[J]. 医学综述, 2019, 25(10): 2064-2068.
- [25] 王鹏, 吴贻明. 石菖蒲对抑郁模型大鼠海马组织 mTOR 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 中国临床医学, 2016, 23(5): 625-628.
- [26] 龚磊, 许洁, 龚其海, 等. 石菖蒲挥发油对锂-匹罗卡品诱发癫痫大鼠 c-fos 表达的影响[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(13): 1921-1923; 1926.
- [27] Liu H, Song Z, Liao D G, et al. Anticonvulsant and sedative effects of eudesmin isolated from *Acorus tatarinowii* on mice and rats. [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(7): 996-1003.
- [28] Hyung-Woo L, Hemant K, Byung-Wook K, et al. β -Asarone (cis-2, 4, 5-trimethoxy-1-allyl phenyl), attenuates pro-inflammatory mediators by inhibiting NF- κ B signaling and the JNK pathway in LPS activated BV-2 microglia cells. [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 72(1): 265-272.
- [29] 吴晶晶, 黄开远, 黎晖, 等. β -细辛醚抑制核转录因子 Kappa B 表达[J]. 解剖学研究, 2012, 34(2): 104-106.
- [30] Jung-Won S, Young-Jin C, Yong-Mo K, et al. α -Asarone ameliorates memory deficit in lipopolysaccharide-treated mice via suppression of pro-inflammatory cytokines and microglial activation. [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(1): 17-26.
- [31] 李娟, 刘清茹, 肖兰, 等. 湖南产石菖蒲和水菖蒲挥发油成分分析和抑菌活性检测[J]. 中成药, 2015, 37(12): 2778-2782.
- [32] 刘扬俊, 邱腾颖. 石菖蒲微波水提液的抗炎及体外抗菌作用研究[J]. 海峡药学, 2012, 24(6): 22-23.
- [33] 张妍, 韩倩倩, 朱艳琴. α -细辛醚诱导的 Eca-109 细胞中 cytC、bax 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(3): 251-254.
- [34] 吴启端. 石菖蒲挥发油及 β -细辛醚防治急性心肌梗死的药效学研究及机理探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [35] 陈奕芝, 方若鸣, 魏刚, 等. 石菖蒲挥发油、 β -细辛醚对高血脂症大鼠血管舒缩与抗血小板聚集的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(S1): 16-18.
- [36] 李翎, 邹衍衍, 石琛, 等. β -细辛醚灌胃和喷雾给药对哮喘模型豚鼠的平喘作用研究[J]. 中医药学刊, 2006, 24(12): 2244-2245.
- [37] 朱梅菊, 谭宁华, 熊静宇, 等. 石菖蒲化学成分体外抗疲劳活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(2): 174-176.
- [38] 吴启端, 王淑英, 袁德俊, 等. 石菖蒲挥发油质量研究[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(1): 72-77.
- [39] 胡锦涛, 顾健, 王志旺. 石菖蒲及其有效成分对消化系统的作用[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(2): 3-5.
- [40] 温中京, 陈海委. 中药石菖蒲提取物对记忆障碍小鼠模型的改善作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2203-2205.
- [41] 陈建真, 陈建明. 中药五味与化学成分及作用关系探讨[J]. 浙江中医学院学报, 1993, 17(4): 9-10.
- [42] 李盼, 陈雨微, 丁丽琴, 等. 辛味中药在治疗消渴证中的应用价值及中药五味理论现代研究的思考[J]. 中草药, 2019, 50(22): 5577-5583.
- [43] 刘春海, 刘西京, 杨华生. 石菖蒲挥发油的 GC-MS 分析[J]. 中医药学刊, 2006, 24(7): 1280-1281.
- [44] 杨少军. 涤痰汤临床应用举隅[J]. 河北中医, 2014, 36(2): 224-225.
- [45] 王敏. 加味菖蒲郁金汤治疗脑卒中后睡眠障碍(痰瘀阻窍证)的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [46] 唐洪梅. 石菖蒲治疗脑病的物质基础研究[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(1): 1-2.
- [47] 李广志, 陈峰, 沈连钢, 等. 石菖蒲根茎的化学成分研究[J]. 中草药, 2013, 44(7): 808-811.
- [48] 王彬, 裴科, 汪小莉, 等. 气相色谱-质谱联用测定石菖蒲中 26 种挥发性成分的研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2627-2630.
- [49] 李晶, 陈练, 马莎莎, 等. UPLC-HRMS 结合化学计量学揭示石菖蒲不同部位化学特征[J]. 中药材, 2019, 42(6): 1306-1311.
- [50] 吴秀丽, 梁虹, 吴欣圆, 等. 石菖蒲的化学成分研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(1): 53-55.