

· 综述 ·

白鲜皮化学成分、药理作用和毒性研究进展及质量标志物预测分析

刘新月,陈乐乐,孙 鹏,展照双,王加锋
(山东中医药大学,济南 250355)

[摘要] 白鲜皮为芸香科白鲜属植物白鲜(*Dictamnus dasycarpus* Turcz.)的干燥根皮,已发现含有生物碱类、柠檬苦素类、苯丙素类、黄酮类等成分。本文在对白鲜皮化学成分、药理作用和毒性进行综述的基础上,围绕中药质量标志物(Q-marker)概念,从植物亲缘学和成分可测性、传统药效、传统药性、产地和采收时期及不同紫外辐射强度下成分含量等方面对白鲜皮 Q-marker 成分进行预测分析,发现 γ -崖椒碱、柠檬苦素、白鲜碱、黄柏酮和枞酮可作为白鲜皮 Q-marker 指标,以期对白鲜皮科学质量标准的建立提供参考。

[关键词] 白鲜皮;化学成分;药理作用;质量标志物;预测分析

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)08-0799-07

Research progress in chemical composition, pharmacological effects, toxicology of *Dictamni* cortex and predictive analysis of its quality markers

LIU Xin-yue, CHEN Le-le, SUN Peng, ZHAN Zhao-shuang, WANG Jia-feng
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] *Dictamni* cortex is the dried root bark of the *Dictamnus L.* in the *Rutaceae* family. It contains alkaloids, limonoids, phenylpropanoids, flavonoids, et al. Based on summarization of its chemical components, pharmacological effects and toxicity, and according to the concept of traditional Chinese medicine quality marker (Q-marker), the Q-markers of *Dictamni* cortex were predicted from the aspects of genetic relationship and measurability of components, traditional efficacy, traditional property, different producing areas and collecting periods, and component contents under different ultraviolet radiation intensities. γ -fagarine, limonin, dictamnine, obacunone and fraxinellone can be used as Q-markers of *Dictamni* cortex, which provide a scientific reference for the establishment of quality standards.

[Key words] *Dictamni* cortex; chemical composition; pharmacological effects; quality marker; predictive analysis

白鲜皮为芸香科植物白鲜属植物白鲜(*Dictamnus dasycarpus* Turcz.)的干燥根皮,首载于《神农本草经》^[1],列为中品,“味苦,寒。主头风,黄疸,咳

逆,淋漓,女子阴中肿痛,湿痹死肌,不可屈伸起止行步”。《中华人民共和国药典》2020年版^[2]记载白鲜皮具有清热燥湿、祛风解毒之功,可用于湿热疮

[基金项目] 齐鲁医派中医学学术流派传承项目(齐鲁道地药材炮制存性特色技术);齐鲁医派中医学学术流派传承项目(齐鲁温病流派通腑辨治热病中药特色技术);山东省研究生教育质量提升计划(SDYKC21047);山东省中医药科技发展计划项目(2019-0042);山东省中医药科技发展计划项目(2015-513)

[作者简介] 刘新月,女,硕士研究生,主要从事中药药性理论与应用研究。E-mail:2460169059@qq.com。

[通讯作者] 展照双,女,硕士生导师,副教授,主要从事温病理论与临床研究。联系电话:(0531)89628527,E-mail:zzshuang2000@126.com。
王加锋,男,博士生导师,教授,主要从事中药药性理论与应用研究。联系电话:(0531)89628527,E-mail:wjffeng2000@126.com。

毒、黄水淋漓、湿疹、风疹、疥癣疮癩、风湿热痹、黄疸尿赤等。现代研究表明,白鲜皮中含有生物碱类、柠檬苦素类、黄酮类等化学成分,具有抗菌、抗炎、抗肿瘤等作用。但白鲜皮同很多中药一样,存在药材质量控制体系不完善等问题,影响其研发及临床应用。本文对白鲜皮的化学成分、主要药理作用和毒性进行综述,并结合中药质量标志物(Q-marker)理论,从植物亲缘学和化学成分可测性、传统药效、传统药性、产地和采收时期、不同紫外辐射强度成分含量5个方面对白鲜皮的Q-marker进行预测分析,以期对白鲜皮的质量控制评价提供科学依据。

1 化学成分

白鲜皮主要包括生物碱类、柠檬苦素类、倍半萜及其苷类、三萜类、苯丙素类、黄酮类、甾醇类、挥发油类等化学成分。

1.1 生物碱类化合物 生物碱类化合物是白鲜皮的主要活性成分,具有抗菌、抗肿瘤等药理活性。目前已在白鲜皮内发现白鲜碱、茵芋碱、 γ -崖椒碱、*O*-

乙基-降-白鲜碱、*O*-乙基-降- γ -崖椒碱、*O*-乙基-降-茵芋碱、confusameline、haplopine、dictangustine A、sonminine、5-hydroxydictamnin、8-methoxymyrtopside、dubinidine、7-*O*-methylribalinidin、dasycarine A ~ E、4-methoxy-1*H*-quinolin-2-one、前茵芋碱、异白鲜碱、8-hydroxy-9-methyl-furo[2,3-*b*]quinoline-4(9*H*)-one、异- γ -崖椒碱、2(1*H*)-quinolinone、异斑点沸林草碱、异茵芋碱、异榆桔碱、platydesmine、7,8-dimethoxyplatydesmine、7,8-dimethoxymyrtopside、3-chloro-8,9-dimethoxygeibalansine、dasycarine、glycolone、胆碱、葫芦巴碱、白鲜明碱、(3 α ,4 β)-3-[6-ethoxy-6(4-hydroxyphenyl)methyl]-4-(4-hydroxyphenyl)-1-methylpyrrolidin-2-one、robustine、3-(1,2-dihydroxyethyl)-4-methoxy-2(1*H*)-quinolinone、4-methoxy-2(1*H*)-quinolinone、isoplaydesmine、nicotinamide、furo[2,3-*b*]quinoline-4-ol、ifflaiamine、5-methoxydictamnine和5-methoxyrobustine等多种生物碱^[3-11]。部分生物碱的结构见图1。

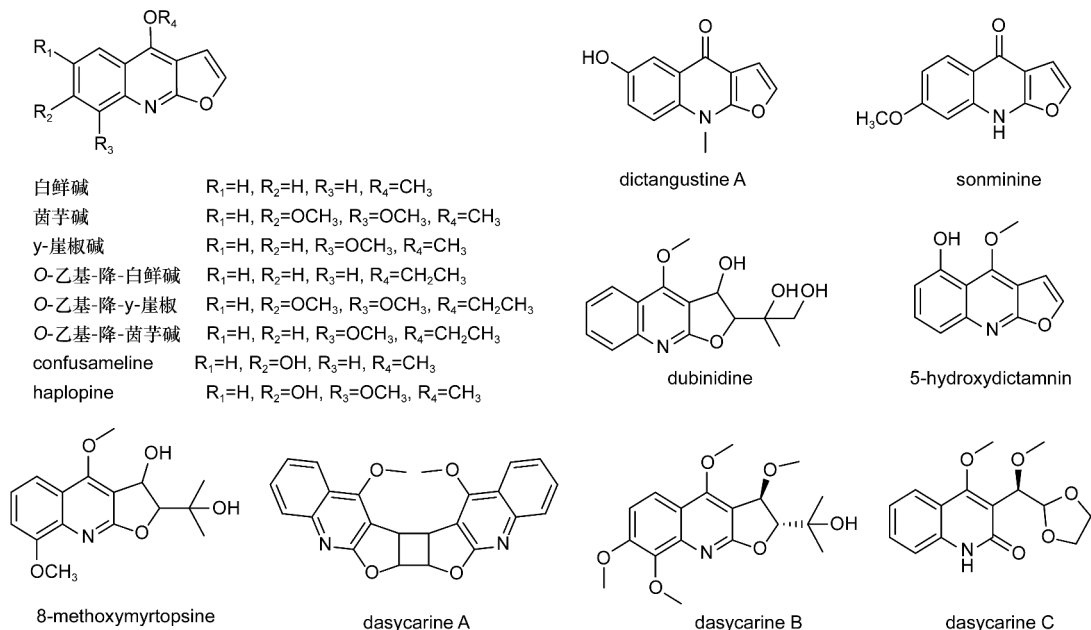


图1 白鲜皮中部分生物碱的化学结构式

1.2 柠檬苦素类化合物 柠檬苦素类化合物是白鲜皮中另一类重要活性成分,具有抗肿瘤、抗炎、杀虫等多种药理作用。其都含有4,4,8-三甲基-17-呋喃甾体骨架或由其衍生而来^[12]。主要包括 fraxinellonone^[3]、kihadanin A ~ D、dictamnol、evodol^[11]、椴

酮、黄柏酮、柠檬苦素、柠檬苦素地噢酚、白鲜二醇、rutaevin、isodictamdiol、9 β -hydroxyfraxinellone、limonexic acid、dictamdiol A、dictamdiol B等^[13-15]。部分成分结构见图2。

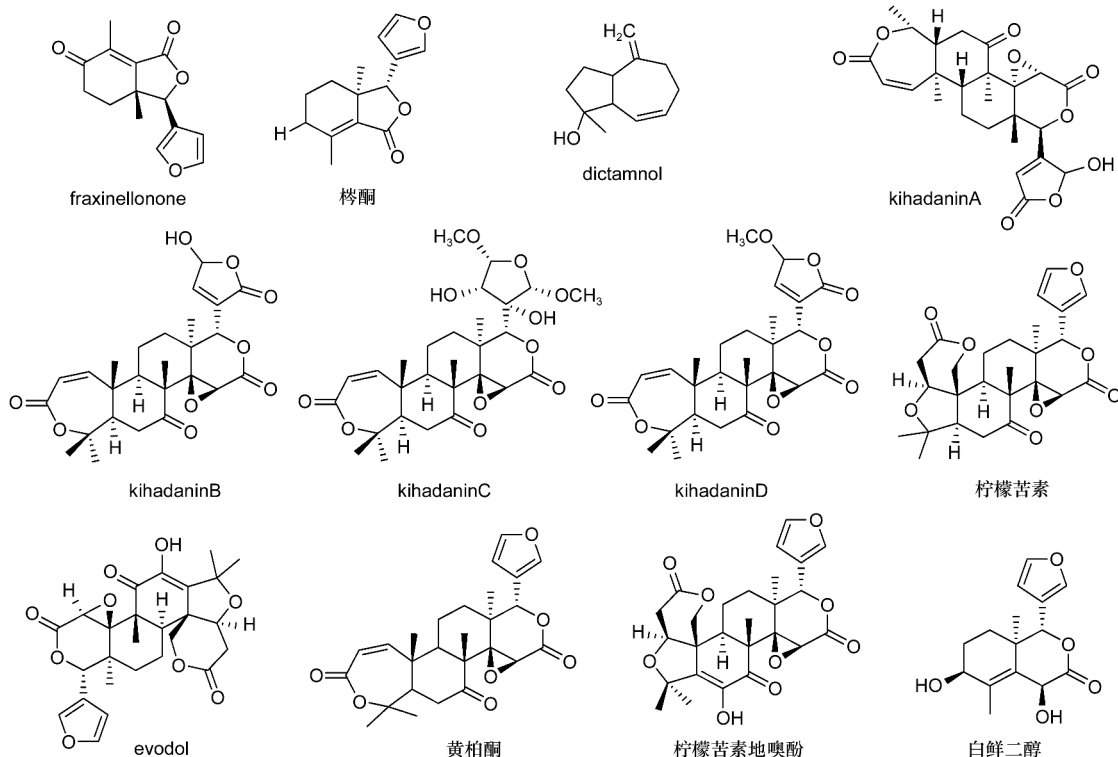


图2 白鲜皮中部分柠檬苦素类的化学结构式

1.3 黄酮类化合物 白鲜皮中含有部分黄酮类成分,含量较低,目前分离出8种:汉黄芩素^[3]、香木叶素、柚皮素^[11]、芦丁、槲皮素、木犀草素、3'-O-甲基花旗松素和5,7,4'-三羟基-3'-甲氧基异黄酮^[14]。

1.4 苯丙素类化合物 白鲜皮中还含有苯丙素类化合物,其中香豆素类居多,主要包括厚朴酚^[7]、5,6,7-三甲氧基香豆素、7-isopentenylcoumarin、黄花菜木脂素A、东莨菪内酯^[11]、angustifolin、umbelliferone、herniarin、scoparone、绿原酸、紫丁香苷和haploperoside A^[16]。

1.5 倍半萜类化合物 白鲜皮中含有 dictamnol, dictameudesmnosides A~E, dictamnones A~D, dictamnones G, dictamnones L 和 dictamnones K 等倍半萜及其苷类^[17-18]。

1.6 三萜类化合物 目前仅在白鲜皮中发现2种三萜类化合物:dictamnol A 和 dictamnol B^[19]。

1.7 甾体类化合物 迄今已在白鲜皮中发现10种甾体类物质,分别是菜油甾醇^[9]、3 β -羟基-胆甾-5-烯、胡萝卜苷^[14]、豆甾醇、7 α -hydroxysitosterol、stigmast-4-ene-3,6-dione、stigmast-4-ene-3-one、pregnenone、pregnenone acetate 和 β -谷甾醇^[17]。

1.8 挥发油类 白鲜皮中挥发油类主要由烯类和

有机酸类等组成,其中烯类成分相对含量最高。主要包括 α -蒎烯、 β -蒎烯、5,6-二乙基-1-甲基-环己烯、白菖油烯、芳樟醇、月桂酸、棕榈酸、亚油酸和亚麻酸等^[20]。

1.9 其他类成分 白鲜皮中还发现多种其他类成分,主要有醇类、脂肪酸类、糠醛类、酯类以及多糖^[21-23]。

2 药理作用

现代药理学研究表明,白鲜皮具有抗菌、抗炎、抗过敏、抗肿瘤、杀虫、抗氧化等多种药理作用。

2.1 抗菌作用 白鲜皮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、变形杆菌和白念珠菌有一定抑制作用^[24-26]。马炳阳^[27]发现,白鲜皮水提物对辣椒炭疽病菌等16种植物病原菌有抑制作用。杨晓伟^[28]研究发现白鲜皮提取物对犬小孢子菌、须癣毛癣菌和红色毛癣菌具有良好抑制活性。刘登宇等^[29]发现白鲜碱通过破坏红色毛癣菌的线粒体结构完整性抑制菌体呼吸代谢和生长。

2.2 抗炎、抗过敏作用 张春华等^[30]发现白鲜碱通过抑制蛋白激酶C(PKC) α /核转录因子- κ B(NF- κ B) p65 通路活化改善特应性皮炎小鼠炎症及瘙痒症状。李雅^[31]发现白鲜碱通过抑制丝裂原活化蛋

白激酶(MAPK)信号通路活化并下调角质细胞系 HaCaT 中 p-P38、磷酸化细胞外信号调节激酶-1/2 (p-ERK1/2)的磷酸化和白细胞介素-23(IL-23)的表达来治疗银屑病引起的瘙痒和皮肤炎症。赵夏等^[32]发现白鲜皮醇提取物能减少组织胺及β-氨基己糖苷酶的释放,并能够降低小鼠毛细血管通透性。

2.3 对心血管系统作用 Xing等^[33]研究发现枞酮通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/p70S6K/eIF4E和MAPK信号通路来抑制低氧诱导因子(HIF)-1α蛋白的表达,减少细胞中HIF-1α的核积聚和信号传导子和转录激活因子3(STAT3)信号通路的活性来抑制程序性死亡受体1配体(PD-L1)的表达,从而抑制血管生成。兰玉艳等^[34]发现白鲜皮乙醇提取物可有效抑制X射线辐射损伤小鼠外周血白细胞数的下降,抑制骨髓有核细胞数的降低。Wei等^[35]发现白鲜皮提取物通过下调p38、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、黏着斑激酶(FAK)和基质金属蛋白酶(MMP)-2的表达,抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移。韩淑慧^[36]发现白鲜碱可通过抑制电压依赖性钙离子通道(VDCC)、非选择性阳离子通道(NSCC)、Na⁺/Ca²⁺交换体(NCX)实现扩张气管作用。

2.4 抗肿瘤作用 Yu等^[37]研究表明白鲜碱通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/mTOR和MAPK信号通路的激活,抑制β-连环蛋白(β-catenin)、周期蛋白(cyclin)D1、原癌基因(c-Myc)和STAT3转录因子的表达和磷酸化,并阻止β-catenin, p-STAT3和STAT3的核转位,从而抑制肺癌细胞A549的增殖和转移。Zhang等^[38]发现白鲜碱通过抑制PI3K/AKT信号通路上调P27和P21表达,从而促进胰腺癌细胞凋亡。梁采宇^[39]通过实验表明白鲜碱通过阻止Wnt/β-catenin/Snail信号通路进而抑制E-钙黏蛋白(E-cadherin)并促进波形蛋白(vimentin)的表达,从而抑制前列腺癌PC-3细胞的增殖及迁移。

2.5 抗氧化作用 Li等^[40]研究发现白鲜皮水提取物在体外以剂量依赖性方式清除DPPH和ABTS自由基,对脂质过氧化物丙二醛(MDA)有一定抑制率,并且使超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等肝脏抗氧化酶活性升高。兰玉艳等^[41]发现白鲜皮乙醇提取物对红细胞自氧化溶血和过氧化氢(H₂O₂)所致红细胞溶血有明显的抑制作用。Bai等^[42]发现黄柏酮通过上调核因子E2相关因子2

(Nrf2)和谷胱甘肽过氧化物酶4(GPx-4)表达、下调NADPH氧化酶2(Nox-2)表达发挥抗氧化能力。

2.6 其他作用 Park等^[43]研究发现黄柏酮能够促进骨形态蛋白表达,促进早期和晚期成骨细胞分化和矿化,增加伤口愈合率和移行率,证明黄柏酮具有治疗和预防骨质疏松症和牙周炎等骨病的潜力。丛欢等^[44]研究表明白鲜碱显著抑制脾淋巴细胞活力,增加其坏死率,并减少淋巴细胞向Th1型分化,促进Th1/Th2恢复正常水平,从而维持机体免疫平衡^[45]。Zheng等^[46]发现枞酮通过下调CUG结合蛋白1(CUGBP1)的表达和抑制肾成纤维细胞的活化减轻小鼠的肾纤维化。

3 毒性研究

单摄入白鲜皮导致的临床肝损伤病例已有60余例,其中包含3例致死病例,白鲜皮相关制剂复方青黛丸、消银片、克银丸等也可导致肝损伤^[47]。石伟等^[48]发现免疫应激状态下白鲜皮可导致特异质肝损伤。在白鲜皮水提取物和白鲜皮醇提取物对小鼠亚慢性治疗中,二者均导致严重的肝损伤,且白鲜皮可能的有毒成分白鲜碱和枞酮在醇提取物中含量更高^[49]。

白鲜碱诱导严重的细胞变性,增加了肝脏CAT、GSH-Px、SOD和MDA水平,改变了异柠檬酸脱氢酶(IDH2)和神经前体细胞表达发育下调9(NEDD9)的表达以及与胆汁酸转运相关的MRP3、MRP4和NTCP基因的表达^[50]。白鲜碱致小鼠急性肝损伤的最直接原因可能是白鲜碱代谢反应性环氧化物中间体与含有半胱氨酸残基的蛋白质共价结合引起的蛋白质结构和功能改变^[51]。

枞酮导致小鼠血清谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)显著升高,表现出剂量依赖性肝毒性。枞酮的呋喃环被CYP450酶活化产生一种可以与细胞蛋白质和DNA共价结合的亲电子试剂——顺烯二醛中间体,导致蛋白质功能障碍和DNA损伤,进而损伤肝脏^[52]。

白鲜皮另一活性物质柠檬苦素也被证实具有肝毒性。线粒体通透性转变(MPT)在线粒体介导的肝细胞损伤中起重要的致病作用。柠檬苦素可引起大鼠线粒体氧化损伤,其肝毒性机制可能是通过诱导MPT导致ATP耗竭和细胞色素C释放,最终触发细胞死亡信号通路实现的^[53]。

4 Q-marker的预测分析

刘昌孝等^[54]提出中药Q-marker新概念,即存

在于中药材或中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质。本文通过文献研究,以中药 Q-marker 理论为基础,从植物亲缘学及化学成分可测性、传统药效及药性、不同产地及采收时期等几个因素预测白鲜皮的 Q-marker,有利于建立白鲜皮的质量控制方法。

4.1 基于植物亲缘学及化学成分可测性的 Q-marker 预测分析 白鲜皮来源于芸香目芸香科白鲜属。白鲜属植物约 7 种,我国产 2 种,分别是白鲜和狭叶白鲜(*Dictamnus angustifolius* G. Don.)^[55]。目前白鲜属植物中已分离出生物碱类、柠檬苦素类、香豆素类、黄酮类、挥发油类以及多糖等多种成分。其中生物碱类和柠檬苦素类是白鲜属植物主要活性成分。

化学成分可测性是中药 Q-marker 筛选的重要条件之一。曹梦等^[56]利用 HPLC 双波长法测定白鲜皮内 γ -崖椒碱、柠檬苦素、白鲜碱、黄柏酮和枞酮的含量。李倩等^[57]采用 HPLC 法分析了白鲜皮中 γ -崖椒碱和白鲜碱的含量。杨晓娟等^[58]建立反相-高效液相色谱(RP-HPLC)法对白鲜皮中白鲜碱、枞酮和黄柏酮进行了定量分析。以上成分既可作为药理活性成分又可利用高效液相色谱法进行定量分析,可作为白鲜皮 Q-marker 的候选。

4.2 基于传统功效的 Q-marker 预测分析 传统功效是中药有效性的概括,也是临床用药的依据^[59]。白鲜皮具有清热燥湿,祛风解毒的功效。生物碱类化合物和柠檬苦素类化合物是白鲜皮的主要有效成分。现代研究表明,生物碱类化合物具有抗菌、抗内毒素、抗肿瘤等作用,柠檬苦素类化合物具有显著抗菌、抗炎解热、抗衰老、抗过敏、杀虫作用。这 2 类化合物与白鲜皮传统功效相似,是白鲜皮传统功效的主要药效物质基础,可作为白鲜皮 Q-marker 的候选。

4.3 基于传统药性的 Q-marker 预测分析 性味归经是指导中医临床用药、配伍应用的重要依据^[60],可作为白鲜皮 Q-marker 确定的依据。白鲜皮味苦,性寒,归脾、胃、膀胱经。苦味中药的主要化学成分大致可分为生物碱、苷类及苦味质 3 大类,且苷类中的柠檬苦素类化合物为代表性苦味化合物^[61]。寒性药主要包括黄酮类、萜类、挥发油类、糖类等化合物^[62]。综合以上分析,白鲜皮的生物碱类、萜类等成分是其性味表达的重要物质基础,可将其

其作为白鲜皮 Q-marker 预测的参考。

4.4 基于不同产地和采收时期的 Q-marker 预测分析 中药的产地、采收时期是中药质量控制的源头环节,与药物有效成分含量密切相关^[63-68]。王子刚等^[69]通过 HPLC 法对吉林、内蒙古、黑龙江和辽宁产区的白鲜皮内白鲜碱、黄柏酮、枞酮含量进行了测定,发现吉林产区白鲜皮枞酮、黄柏酮和白鲜碱含量均为最高。赵琳琳等^[70]测定了吉林省不同地市的 22 批白鲜皮饮片中白鲜碱的含量,发现不同批次白鲜碱含量差异较大。刘丽娟等^[71]采用 HPLC 法对 1 年生和 2 年生白鲜皮不同采收时间中枞酮和黄柏酮含量的变化进行了研究,结果表明 1 年生和 2 年生白鲜皮内黄柏酮质量分数均在 7 月初达最高水平,枞酮质量分数均在 6 月初达到最高水平,且 2 年生白鲜皮黄柏酮和枞酮质量分数基本全年高于 1 年生。基于以上分析,黄柏酮、枞酮、白鲜碱能够反映不同产地和不同采收时期白鲜皮的质量,可作为考察不同产地白鲜皮的 Q-marker。

4.5 基于不同紫外辐射强度成分含量的 Q-marker 预测分析 紫外线(UV)是生物进行生命活动的重要环境因子,不同的 UV 辐射强度对白鲜皮药材活性成分有较大影响。曹梦^[72]通过 HPLC 和超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱法(UPLC/Q-TOF-MS)技术测定自然光和 4 个不同 UV 辐射强度下白鲜根中 γ -崖椒碱、柠檬苦素、白鲜碱、黄柏酮和枞酮的含量,结果发现不同 UV 辐射强度下,5 种活性成分含量均有不同程度的升高,在高剂量的 UV-B 辐射下达到最高。因此可将 γ -崖椒碱、柠檬苦素、白鲜碱、黄柏酮和枞酮作为白鲜皮 Q-marker 的主要选择。

5 结论与展望

白鲜皮是一种临床常用中药,可用来治疗湿疹、荨麻疹、风疹、银屑病等多种顽固性皮肤病。白鲜皮中已鉴定出多种化合物,包括生物碱类、柠檬苦素类、黄酮类、苯丙素类、倍半萜类等。白鲜皮除了常见的抗菌、抗病毒、抗炎、抗过敏、抗肿瘤和抗氧化等活性,还有治疗骨质疏松、维持免疫平衡等潜在作用。虽然白鲜皮早已列入《中华人民共和国药典》且在皮肤病的治疗上有良好效果,但是白鲜皮及其复方制剂的作用机制尚未完全明确。除此之外,白鲜皮需要科学系统的质量控制方法,如何最大限度发挥其疗效并减轻其肝毒性仍待进一步深入研究。本文对白鲜皮的化学成分和药理作用、毒理等方面

进行系统梳理,并预测其质量评价标志物,以期为白鲜皮的质量评价标准和临床使用提供参考,拓宽其研究和应用空间。

[参 考 文 献]

- [1] 清·顾观光. 神农本草经(卷三)[M]. 第2版. 北京: 学苑出版社, 2002: 156.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:114-115.
- [3] TIAN MY, BAO J, LI X, *et al.* Antimicrobial alkaloids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2022, 24(5): 483-489.
- [4] CHANG K, GAO P, LU YY, *et al.* Identification and characterization of quinoline alkaloids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* and their metabolites in rat plasma, urine and feces by UPLC/Qtrap-MS and UPLC/Q-TOF-MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 204: 114229.
- [5] GAO P, WANG L, ZHAO L, *et al.* Anti-inflammatory quinoline alkaloids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus*[J]. *Phytochemistry*, 2020, 172(8): 112260.
- [6] 郭茜茜, 毕启瑞, 汪哲, 等. 基于特征碎片离子的质谱导向策略用于中药白鲜皮中喹啉类生物碱成分的追踪分离[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3887-3892.
- [7] 刘鑫. 白鲜皮化学成分研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [8] CHEN J, TANG JS, TIAN J, *et al.* Dasycarine, a new quinoline alkaloid from *Dictamnus dasycarpus*[J]. *Chin Chem Lett*, 2000, 11(8): 707-708.
- [9] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 4-921.
- [10] 谢飞翔, 赵璐婷, 张树东, 等. 白鲜皮化学成分分离与鉴定[J]. 化工时刊, 2018, 32(1): 28-30.
- [11] GUO XX, ZHAO LN, WANG J, *et al.* Chemical constituents from root barks of *Dictamnus dasycarpus* and their cytotoxic activities[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2018, 43(24): 4869-4877.
- [12] 白媛媛, 唐文照, 王晓静. 白鲜属柠檬苦素类化合物及其生物活性的研究进展[J]. 药学研究, 2013, 32(8): 475-478.
- [13] 时东方. 药用植物白鲜皮和罗汉果主要化学成分提取分离及生物活性研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2016.
- [14] BAI YY, TANG WZ, WANG XJ. Chemical constituents from root bark of *Dictamnus dasycarpus*[J]. *Zhong Yao Cai*, 2014, 37(2): 263-265.
- [15] CHEN Y, RUAN JY, SUN F, *et al.* Anti-inflammatory limonoids from cortex dictamni[J]. *Front Chem*, 2020, 8: 73.
- [16] ZHANG JL, SONG SC, LIU JC, *et al.* Chemical constituents from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* Turcz. (Rutaceae) and their chemotaxonomic significance[J]. *Biochem Syst Ecol*, 2019, 86: 103931.
- [17] TAKEUCHI N, FUJITA T, GOTO K, *et al.* Dictamnol, a new trinor-guaiane type sesquiterpene, from the roots of *Dictamnus dasycarpus* Turcz[J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41(5): 923-925.
- [18] YANG SC, LI Z, WANG JL, *et al.* Eudesmane-type sesquiterpene glycosides from *Dictamnus dasycarpus* Turcz[J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 642.
- [19] BAI YY, JIN X, JIA XH, *et al.* Two new apotirucallane-type isomeric triterpenoids from the root bark of *Dictamnus dasycarpus* with their anti-proliferative activity[J]. *Phytochem Lett*, 2014, 10: 118-122.
- [20] 何钦, 胡静, 童黄锦, 等. 白鲜皮挥发油成分 GC-MS 分析及其潜在活性成分研究[J]. 科学技术与工程, 2019, 19(22): 85-89.
- [21] 杨晓军, 艾凤凤, 简军兵, 等. 白鲜皮化学成分及其 α -葡萄糖苷酶抑制活性[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(1): 41-45.
- [22] 杨圣财, 王剑丽, 李正, 等. 白鲜皮中脂肪酸类成分的分离与结构鉴定[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(4): 323-325.
- [23] 刘冬, 韩吉欣, 张云, 等. 白鲜皮多糖纯化、结构表征以及抗过敏研究[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(10): 1627-1634.
- [24] 黄柳云, 龙致科, 周传检, 等. 4种中药提取物抑菌作用及在肌肤洗涤剂中的应用[J]. 香料香精化妆品, 2020(4): 36-40, 45.
- [25] 大欢, 郭丽娜, 杨莹. 白鲜皮化学成分分离及其抑菌活性实验[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(6): 853-854.
- [26] 谈潘莉, 曹毅, 夏永良. 白鲜皮提取物体外抗白念珠菌生物膜作用及相关基因的研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1089-1092.
- [27] 马炳阳. 白鲜皮水提物的抑菌活性研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2015.
- [28] 杨晓伟. 抗皮癣菌中药有效成分的提取、组方筛选及药理学研究[D]. 太原: 山西农业大学, 2015.
- [29] 刘登宇, 高璐, 吴建美, 等. 基于高通量测序技术探究白鲜碱对红色毛癣菌体外抑菌作用[J]. 药物评价研究, 2021, 44(12): 2563-2570.
- [30] 张春华, 马欣, 丁佩军, 等. 白鲜碱对特异性皮炎小鼠 PKC α /NF- κ B 通路及肥大细胞浸润的影响[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(6): 711-716, 739, 818.
- [31] 李雅. 白鲜碱治疗银屑病的作用及其分子机制研究[D]. 武汉: 中南民族大学, 2020.
- [32] 赵夏, 马晓晨. 白鲜皮提取物抗过敏反应研究[J]. 中医学报, 2019, 34(3): 568-571.
- [33] XING Y, MI CL, WANG Z, *et al.* Fraxinellone has anticancer activity *in vivo* by inhibiting programmed cell death-ligand 1 expression by reducing hypoxia-inducible factor-1 α and STAT3[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 135: 166-180.
- [34] 兰玉艳, 李岩. 白鲜皮提取物对辐射损伤小鼠造血功能的保护作用[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2018, 19(2): 201-204.
- [35] WEI T, LIU L, ZHOU XY. Cortex Dictamni extracts inhibit over-proliferation and migration of rat airway smooth muscle cells via FAK/p38/Bcl-2 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 1-8.
- [36] 韩淑慧. 瑞格列奈和白鲜碱舒张小鼠气道平滑肌的作用机理[D]. 武汉: 中南民族大学, 2020.
- [37] YU JJ, ZHANG LJ, PENG J, *et al.* Dictamnine, a novel c-Met inhibitor, suppresses the proliferation of lung cancer cells by downregulating the PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 195: 114864.
- [38] ZHANG ZQ, XUAN WL, HUANG Y, *et al.* Dictamnine inhibits pancreatic cancer cell growth and epithelial-mesenchymal transition by blocking the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Neoplasma*, 2022, 69(3): 603-619.
- [39] 梁采宇. 桦木酸、白鲜碱对前列腺癌骨转移的影响[D]. 广州: 广州医科大学, 2021.
- [40] LI L, ZHOU YF, LI YL, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antioxidative and hepatoprotective activity of aqueous extract of Cortex Dictamni[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(16): 2912-2927.
- [41] 兰玉艳, 李岩. 白鲜皮提取物对红细胞氧化损伤的抑制作用[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23): 5810-5813.
- [42] BAI YQ, WANG WW, WANG L, *et al.* Obacunone attenuates liver fibrosis with enhancing anti-oxidant effects of GPx-4 and inhibition of EMT[J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 318.
- [43] PARK KR, KIM S, CHO M, *et al.* Limonoid triterpene, obacunone increases runt-related transcription factor 2 to promote osteoblast differentiation and function[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2483.
- [44] 丛欢, 杨莹, 包亚男, 等. 白鲜碱对小鼠脾淋巴细胞活性的体外抑制作用及机制研究[J]. 中国药房, 2019, 30(21):

- 2963 - 2967.
- [45] 丛欢, 杨莹, 包亚男, 等. 白鲜碱对小鼠脾淋巴细胞体外增殖与分化的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1890 - 1892, 1897.
- [46] ZHENG BF, YUAN MM, WANG SL, *et al.* Fraxinellone alleviates kidney fibrosis by inhibiting CUG-binding protein 1-mediated fibroblast activation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 420: 115530.
- [47] 黄琳艳. 白鲜皮肝损伤化学机制研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [48] 石伟, 高源, 郭玉明, 等. 基于免疫应激的白鲜皮致特异质肝损伤评价研究[J]. 药学学报, 2019, 54(4): 678 - 686.
- [49] FAN QY, ZHAO BS, WANG CG, *et al.* Subchronic toxicity studies of cortex dictamni extracts in mice and its potential hepatotoxicity mechanisms *in vitro* [J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2486.
- [50] LI ZQ, WANG LL, ZHOU J, *et al.* Integration of transcriptomics and metabolomics profiling reveals the metabolic pathways affected in dictamnine-induced hepatotoxicity in mice [J]. *J Proteomics*, 2020, 213: 103603.
- [51] LIN QY, GUAN HD, MA C, *et al.* Biotransformation patterns of dictamnine *in vitro/in vivo* and its relative molecular mechanism of dictamnine-induced acute liver injury in mice [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2021, 85: 103628.
- [52] ZHOU HN, LIU QW, ZHANG J, *et al.* Cytochrome P450-mediated bioactivation: implication for the liver injury induced by fraxinellone, A bioactive constituent from dictamni cortex [J]. *Chem Res Toxicol*, 2020, 33(7): 1960 - 1968.
- [53] FAN SM, ZHANG CL, LUO T, *et al.* Limonin: a review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3679.
- [54] 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.
- [55] 牛晨冬, 郭丽娜, 张金玲, 等. 白鲜属植物化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(4): 1231 - 1238.
- [56] 曹梦, 唐中华, 张衷华. HPLC 双波长法同时测定白鲜皮中 5 种成分的含量[J]. 中药材, 2018, 41(12): 2860 - 2862.
- [57] 李倩, 贾凌云, 孙启时. HPLC 法同时测定白鲜皮中 γ -崖椒碱和白鲜碱的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(7): 570 - 573.
- [58] 杨晓娟, 刘艳芳, 鲍忠, 等. RP-HPLC 同时测定白鲜皮中 3 种活性成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(2): 187 - 190.
- [59] 姜程曦, 张铁军, 陈常青, 等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2017, 48(1): 1 - 16.
- [60] 陈乐乐, 李珩玉, 周祥禄, 等. 青龙衣化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2785 - 2800.
- [61] 孟子晗, 孙伟宁, 付晓芸, 等. 中药“苦味”产生机制及评价方法研究进展[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(4): 537 - 540.
- [62] 陈慧, 孙慧, 杨秀艳, 等. 中药寒热平性质与其化学成分类别相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(7): 103 - 106.
- [63] 凌悦, 陈金鹏, 叶晴, 等. 射干的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(5): 1595 - 1608.
- [64] 党友超, 徐文芬, 孙庆文, 等. 基于多指标成分定量分析的不同产地骨碎补质量特征研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(17): 1736 - 1746.
- [65] 卓鱼周, 刘晓琴, 李涛, 等. ICP-MS 分析不同产地南寒水石原生矿石微量元素含量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(19): 2521 - 2527.
- [66] 丁雯, 杜晨晖, 李泽, 等. 药用植物酸枣道地产地及种质资源多样性的研究进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(14): 2080 - 2086, 2091.
- [67] 蓝艳, 朱建丽, 张晓芹, 等. UPLC 同时测定不同产地三叶青不同部位中的 7 种活性成分[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 628 - 632.
- [68] 张柏生, 李斌, 李茜, 等. 不同产地酒女贞子红景天苷、特女贞苷含量测定及聚类分析[J]. 世界中医药, 2021, 16(3): 426 - 429.
- [69] 王子刚, 于海娇, 秦梦, 等. 东北地区野生白鲜皮 3 种药用成分含量分析[J]. 河北农业科学, 2014, 18(3): 79 - 81, 100.
- [70] 赵琳琳, 温博, 温立义, 等. 吉林省流通白鲜皮饮片中白鲜碱的含量分析[J]. 检验检疫学刊, 2019, 29(4): 31 - 33.
- [71] 刘丽娟, 张国鸿, 孙文艺, 等. 不同生长阶段白鲜皮中黄酮和鞣酮累积量的变化规律[J]. 东北林业大学学报, 2015, 43(4): 131 - 133.
- [72] 曹梦. 紫外辐射对白鲜生长和药用成分积累的影响[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2019.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2022-06-19