

人参皂苷治疗哮喘的分子作用机制研究进展

张志勇¹, 李少峰², 裴秋兰², 黄奇锋¹, 胡聪¹

1.江西中医药大学临床医学院, 江西南昌 330004; 2.江西中医药大学附属医院呼吸与危重症医学科, 江西南昌 330006

[摘要] 哮喘是由多种细胞和细胞内组分参与的气道炎症性疾病, 以气道的慢性炎症、气道高反应性、可逆性气流受限及气道重构为主要特征。哮喘的可逆性气流受限可逐渐发展成不可逆的气流受限, 演变为重症哮喘。重症哮喘常合并呼吸衰竭等, 危害人类健康。人参皂苷包含 Rh₁、Rh₂、CK、Rb₁、Rg₁ 和 Rg₃ 等有效成分, 其中多个成分对哮喘的治疗具有有效性, 通过抑制炎症因子、多条信号通路改善哮喘症状。本文对人参皂苷治疗哮喘的分子作用机制进行综述, 为临床治疗哮喘提供理论依据。

[关键词] 人参皂苷; 哮喘; 分子作用机制; 炎症反应; 信号通路

[中图分类号] R562.25 **[文献标识码]** A **[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-9701.2023.10.026

支气管哮喘简称哮喘, 是由多种细胞和细胞内组分参与的气道炎症性疾病, 以气道的慢性炎症、气道高反应性、可逆性气流受限及气道重构为主要特征^[1]。目前, 哮喘的发病机制尚未完全清楚, 亦无可治愈药物, 其治疗以糖皮质激素抗炎、 β_2 受体激动剂扩张支气管为主。人参皂苷是人参、西洋参、三七等药材的主要药理成分, 广泛用于心血管疾病的治疗。近年来研究发现, 人参皂苷在治疗哮喘方面具有一定疗效。本文对人参皂苷治疗哮喘的分子作用机制作一综述。

1 人参皂苷概述

皂苷是中药药内含有的一种极为重要的活性成分, 根据苷元结构的不同, 分为三萜皂苷和甾体皂苷两种类型。人参皂苷又称三萜皂苷, 主要存在于人参、西洋参、三七等一些人参属中药材中。人参皂苷按照糖苷基架构的不同, 分为两大类, 一类为达玛烷型四环三萜皂苷, 一类为齐墩果烷型五环三萜皂苷^[2]。达玛烷型四环三萜皂苷包括 20(S)-原人参二醇型人参皂苷和 20(S)-原人参三醇型人参皂苷, 其中, 20(S)-原人参二醇型人参皂苷的主要成分为 Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rh₂、Rc、Rd、Rg₃ 和糖苷基 PD, 20(S)-原人参三醇型人参皂苷的主要成分为 Re、Rf、Rg₁、Rg₂、Rh₁ 和糖苷基 PT。齐墩果烷型五环三萜皂苷的主要成分为 Ro、Rh₃、Ri。

2 人参皂苷治疗哮喘的分子作用机制

2.1 人参皂苷抑制炎症因子的生成

气道免疫-炎症机制是哮喘的发病机制之一。辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th 细胞) 是调节人体免疫的重要细胞。Th1 细胞主要分泌白细胞介素

(interleukin, IL)-2、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- β (tumor necrosis factor- β , TNF- β) 等; Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等。Th1 和 Th2 细胞分别参与细胞免疫和体液免疫。在正常人体中, IFN- γ 和 IL-4 相互抑制, 保持 Th1 和 Th2 细胞功能平衡。当机体受到外来变应原侵入时, Th2 细胞增多, Th1/Th2 比例失衡, 分泌大量 IL-4 等细胞因子, 抑制 IFN- γ 的分泌, 诱导 B 细胞分泌免疫球蛋白 E, 免疫球蛋白 E 与肥大细胞结合, 引起大量炎症介质释放, 进而使杯状细胞增生, 杯状细胞分泌黏蛋白, 导致气道黏液分泌增加、气管增厚、气道收缩等, 引起气道狭窄, 诱发哮喘^[3]。张春晶等^[4]研究发现, 人参皂苷 Rh₁ 可抑制 IL-4、IL-5、IFN- γ 等细胞因子的产生, 使失去平衡的 Th1/Th2 得以恢复; Rh₁ 减少哮喘小鼠嗜酸性粒细胞、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、免疫球蛋白 E 的含量, 减轻气道炎症和炎症因子对肺的损伤。Chen 等^[5]研究发现, Rb₁ 可显著抑制 Th2 细胞、增加 Th1 细胞, 从而使哮喘中以 Th2 细胞占优势的 Th1/Th2 平衡得以纠正, 改善患者的气道炎症症状。

与 Th1、Th2 细胞相比, Th17 细胞存在不同的分化途径。TGF- β 、IL-6 通过信号转导及转录活化因子 3 信号通路, 激活 Th17 细胞分化关键转录因子维甲酸相关孤儿核受体 γ t, 促进 Th17 细胞分化。成熟的 Th17 细胞分泌 IL-17、IL-23 等多种细胞因子, 这些细胞因子诱导产生多种趋化因子, 如 CC 亚族趋化因子受体 6 等; 这些趋化因子促进炎症因子分泌, 进一步加重机体炎症反应, 诱发哮喘^[6-7]。周亚兵等^[8]研究发现, 人参皂苷 Rg₁ 可抑制哮喘大鼠体内 IL-6

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目 (150851)

通信作者: 李少峰, 电子信箱: 283541067@qq.com

和 TGF- β 1 含量,减少维甲酸相关孤儿核受体 mRNA 的合成,抑制 Th17 细胞活化,减少 IL-17、IL-23 等炎症介质的释放,达到减轻哮喘气道炎症的目的。

嗜酸性粒细胞是中性粒细胞的一种,在气道炎症中发挥重要作用^[9]。TNF- α 是一类由单核巨噬细胞产生的促炎细胞因子,在机体炎症反应中发挥巨大作用^[10]。糖皮质激素受体在全身的细胞及组织内均有分布,在炎症反应中也发挥重要作用^[11]。调节正常 T 细胞表达和分泌的活化因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted factor, RANTES)是一类由支气管上皮细胞分泌的、与嗜酸性粒细胞相关的细胞趋化因子,是嗜酸性粒细胞哮喘气道炎症的关键效应细胞;RANTES 不仅可释放嗜酸性粒细胞,还能促使其迁移至气道,与哮喘的发生密切相关^[12-13]。活化蛋白-1 是一种二聚体转录因子,可促进下游靶基因 RANTES 的转录^[14-15]。研究发现,人参皂苷代谢产物 CK 通过激活糖皮质激素受体,抑制活化蛋白-1 活性,减少由 TNF- α 诱导的支气管上皮细胞释放的 RANTES,从而减轻气道炎症反应,改善哮喘症状^[15]。

2.2 人参皂苷通过 Toll 样受体 3/ β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白信号通路发挥作用

气道可逆性气流受限是哮喘的重要特征之一,主要机制是气道平滑肌功能异常(炎症和肥大)。研究表明,这与胞浆钙稳态失衡及平滑肌细胞分泌炎症因子密切相关^[16-17]。当人肺动脉平滑肌细胞缺氧时,细胞质内 Ca^{2+} 浓度升高,平滑肌细胞过度增殖。Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)是一类与人体先天免疫相关的蛋白质分子。TLR3 是 TLR 家族成员之一,其以 I 型 IFN、促炎细胞因子和趋化因子的转录诱导为媒介^[18]。平滑肌细胞可表达 TLR2、TLR3、TRL4 的 mRNA,它们的激活介导平滑肌细胞中趋化因子的释放^[19]。 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF)是 TLR3 下游的重要信号接头蛋白^[20]。TLR3 激活 TRIF,诱导干扰素调节因子,产生 I 型干扰素(IFN- α 和 IFN- β),促进炎症因子产生^[21-22]。当 TRIF 被激活时, Ca^{2+} 流入细胞内,导致支气管收缩、黏液分泌增加;同时,细胞内 Ca^{2+} 的增多可能触发速激肽和降钙素基因相关肽在周围和中枢神经系统中释放,导致支气管收缩、气管黏膜水肿和炎症细胞趋化因子的生成^[23]。吴倩等^[23]研究发现,人参皂苷 Rb₁ 抑制细胞膜表面 Ca^{2+} 通道蛋白活性,防止 Ca^{2+} 过多流入细胞内,促使气管收缩、黏液分泌增加、气管黏膜水肿和炎症细胞趋化因子

生成。Rb₁ 降低 TLR3、TRIF 的 mRNA 表达,抑制 TLR3/TRIF 信号通路活性,减少炎症因子释放,细胞外信号调节激酶可介导炎症反应,Rb₁ 以剂量依赖方式抑制细胞外信号调节激酶 K 转导途径,缓解气道炎症反应。

2.3 人参皂苷通过血管内皮生长因子/基质金属蛋白酶 9 信号通路发挥作用

气道重构是哮喘的病理特征之一。气道重构是持续性气道炎症、气道上皮细胞反复损伤和修复所致,表现为细胞外基质沉积、肥大细胞增生、基底膜增厚、上皮下纤维化、黏液化生及血管增生等^[24]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与 VEGF 受体结合,促进血管生成。VEGF 在肺部表达较活跃,可促进气道平滑肌细胞增殖;还可促进 IL-8 生成,加重气道炎症反应,导致哮喘反复发作^[25]。TGF- β 是一类在机体所有细胞均可表达的细胞因子,对人体发育和体内平衡发挥重要作用。实验证明,TGF- β 可诱导 VEGF 的 mRNA 表达,其亚型 TGF- β 1 刺激平滑肌细胞产生 IL-8,间接参与气道重构^[24]。基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是 MMP 家族成员之一,可分解细胞外基质,增加细胞移动,释放 TGF- β 1 细胞因子;TGF- β 1 也可激活 MMP-9,进一步加速促进细胞的增殖与分化^[26-27]。VEGF 与内皮细胞表面特异性受体结合,促进 MMP-9 分泌;VEGF 受体阻滞剂 SU5416 可抑制 MMP-9 的表达^[28-29]。崔勇等^[28]研究证实,人参皂苷 Rh₂ 可降低嗜酸性粒细胞与 IL-4、IL-5、IL-13 水平,抑制气道炎症;也可抑制 VEGF、MMP-9 的 mRNA 复制,阻断 VEGF/MMP-9 信号通路,抑制气道上皮增生和胶原合成,抑制哮喘气道重构,改善哮喘患者症状。

2.4 人参皂苷通过蛋白激酶 B、p38 丝裂原激活的蛋白激酶及核因子 κ B 发挥作用

磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是一种重要的细胞内激酶,也是细胞外信号与细胞表面受体结合后启动信号转导的关键因子,影响着细胞的生长、增殖、迁移、分泌、分化、转录和翻译等^[30]。蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB, 又称 AKT)促使下游凋亡因子失去活性,在生长因子对细胞的抗凋亡过程中发挥重要作用。磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 PI3K/AKT 信号通路的桥梁。磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 激活 AKT 后,激活下游转录因子叉头框蛋白 O(forkhead box protein O, FOXO)。FOXO 亚家族包含 FOXO1、FOXO3、FOXO4 和 FOXO6^[31]。FOXO1

参与 T 细胞的发育和功能调节,促进炎症表达,在哮喘的支气管炎症中发挥重要促进作用^[32]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)也是 AKT 下游因子,其激活可阻断自噬相关基因的表达,抑制细胞自噬的启动;研究发现,通过抑制 AKT、mTOR 磷酸化的表达,可抑制气道上皮细胞自噬的发生,减轻气道炎症^[33-34]。糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)也是 AKT 的下游细胞因子,AKT/GSK-3 β 信号通路在哺乳动物细胞中普遍存在,与细胞增殖、凋亡和自噬等密切相关^[35]。PI3K/AKT 信号通路可促进炎症细胞的形成和释放,促进炎症介质的释放,引发哮喘之类的气道变应性疾病^[36]。研究发现,PI3K/AKT 信号通路处于激活状态时,与气道炎症呈正相关^[37]。丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是哺乳动物细胞中常见的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,p38 MAPK 是其家族成员之一。p38 MAPK 可促进白细胞的激活与聚集,影响转录因子活性,调控多种细胞因子的表达,对调控炎症反应发挥关键作用^[38]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一类核转录因子,广泛存在于细胞胞质内。当细胞受到刺激时,产生促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1、IL-6。TGF- β 1 是 p38 MAPK 的上游调节因子,可激活 p38 MAPK, NF- κ B 是其下游因子^[38]。

崔勇等^[39]研究发现,人参皂苷 Rh₂ 通过抑制肺组织磷酸化 AKT、p38 MAPK 和 NF- κ B 的蛋白表达水平,减少炎症细胞数量,降低 IL-4、IL-5、IL-13 等促炎细胞因子表达,改善哮喘患者的症状。研究发现,人参皂苷 Rg₃ 通过抑制 NF- κ B 活性,抑制下游炎症因子 IL-4、TNF- α 、环氧合酶-2 的释放,减轻哮喘患者的气道炎症反应^[40]。

3 总结与展望

人参皂苷是一种多机制、多通路、多靶点的天然成分,能够有效减轻哮喘患者的气道炎症、缓解气道重构,其作用主要是通过抑制 IL-17、IL-23 等细胞因子和 TLR3/TRIF 信号通路等多条信号通路实现。人参皂苷作为哮喘的治疗药物,虽然被证实有效,但仍有很多问题亟待解决。首先,人参皂苷治疗哮喘的临床证据较少,需要更多的临床研究证实人参皂苷对哮喘患者确有疗效;其次,人们对人参皂苷治疗哮喘患者的不良反应知之甚少;第三,人参皂苷有效成分较多,Re、Rb₁、Rb₂、Rd、Rc、Rg₁ 占 90%以上,但未见研究证实 Re、Rc、Rd 等与哮喘有关^[41]。人参皂苷中未被研究的成分对哮喘治疗

的有效性仍待证实。随着中药、新药研制水平的提高和现代科学手段的应用,人参皂苷治疗哮喘的作用机制将会更加清晰。

[参考文献]

- [1] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗成人支气管哮喘临床应用指南(2021 年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 276-286.
- [2] 宋玮, 郑伟, 张洁, 等. 中药皂苷类成分的体内代谢研究进展[J]. 药学报, 2018, 53(10): 1609-1619.
- [3] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [4] 张春晶, 李淑艳, 赵容杰, 等. 人参皂苷 Rh₁ 对哮喘模型小鼠炎症因子表达的抑制作用[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1): 163-167.
- [5] CHEN T, XIAO L, ZHU L, et al. Anti-asthmatic effects of ginsenoside Rb₁ in a mouse model of allergic asthma through relegating Th1/Th2[J]. Inflammation, 2015, 38(5): 1814-1822.
- [6] HUH J R, LITTMAN D R. Small molecule inhibitors of ROR γ t: Targeting Th17 cells and other applications[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(9): 2232-2237.
- [7] 陈冉, 孟玲, 宋争昌, 等. Th17 细胞及相关趋化因子水平检测在支气管哮喘患者中的临床意义[J]. 中国民康医学, 2021, 33(24): 4-5.
- [8] 周亚兵, 蒋思韵, 王利维, 等. PM_{2.5} 对哮喘大鼠 IL-17/IL-23 炎症介质的影响及人参皂苷 Rg₁ 干预研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(10): 1520-1525.
- [9] 陈菲, 虞敏, 钟永红, 等. 中性粒细胞在哮喘中的地位和作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(1): 123-130.
- [10] 杨璐璐, 张君. TGF- β 1、TNF- α 与儿童紫癜性肾炎的中西医结合研究[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(4): 29-31.
- [11] 王向东, 姜敏, 王鑫, 等. 糖皮质激素受体在缺血再灌注肾损伤中的作用[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(2): 260-268.
- [12] 陈伟伟, 蔡栩栩, 田维敏, 等. RANTES 在哮喘大鼠肺组织中的表达及维生素 D 的干预作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(11): 863-868.
- [13] 魏旭, 韩君萍, 虞跃跃, 等. 三穴五针对哮喘大鼠肺组织中 Eotaxin、RANTES 表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(10): 47-50.
- [14] 刘冬梅, 肖美先, 王海利, 等. PPAR- γ /AP-1 信号通路在相关疾病中作用的研究进展[J]. 宜春学院学报, 2021, 43(6): 12-16.
- [15] 李群益, 陈莉, 张留弟, 等. 人参皂苷代谢产物 Compound K 抑制 TNF- α 诱导的人支气管上皮细胞分泌 RANTES[J].

- 第二军医大学学报, 2015, 36(7): 722–726.
- [16] PEREZ-ZOGHBI J F, KARNER C, ITO S, et al. Ion channel regulation of intracellular calcium and airway smooth muscle function[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(5): 388–397.
- [17] ZHANG H, CHANG Z, MEHMOOD K, et al. Calcium-sensing receptor arbitrates hypoxia-induced proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells via the g protein-PLC-IP3 pathway[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2019, 29(1): 69–76.
- [18] GARCÍAS-LÓPEZ A, BEKIARIS V, MÜLLER-LUDA K, et al. Migration of murine intestinal dendritic cell subsets upon intrinsic and extrinsic TLR3 stimulation[J]. *Eur J Immunol*, 2020, 50(10): 1525–1536.
- [19] SUKKAR M B, XIE S, KHORASANI N M, et al. Toll-like receptor 2, 3, and 4 expression and function in human airway smooth muscle[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(3): 641–648.
- [20] LIU X, TAYLOR A, POO Y S, et al. TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β (TRIF)-dependent antiviral responses protect mice against Ross River virus disease[J]. *mBio*, 2022, 13(1): e0336321.
- [21] MIRANDA V D S, FRANÇA F B F, DA COSTA M S, et al. Toll-like receptor 3-TRIF pathway activation by *Neospora caninum* RNA enhances infection control in mice[J]. *Infect Immun*, 2019, 87(4): e00739–18.
- [22] YE W, HU M M, LEI C Q, et al. TRIM8 negatively regulates TLR3/4-mediated innate immune response by blocking TRIF-TBK1 interaction[J]. *J Immunol*, 2017, 199(5): 1856–1864.
- [23] 吴倩, 郑秀花, 刘亚丽. 人参皂苷 Rb1 介导 TLR3/TRIF 信号通路对哮喘大鼠的抗炎作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(2): 391–395.
- [24] 任苓苓, 张丽娟, 王令敏, 等. 宣肺解痉方治疗支气管哮喘疗效及对血清 TGF- β 1、MMP-9、VEGF 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(2): 192–197.
- [25] 吴青兰, 成俊芬. VEGF、ICAM-1 和 NO 与支气管哮喘的相关性研究进展[J]. *现代医学*, 2019, 47(9): 1169–1172.
- [26] 叶新民, 钟南山. 基质金属蛋白酶与支气管哮喘气道重塑[J]. *国际呼吸杂志*, 2009, 29(11): 672–676.
- [27] CHENG J C, AUERSPERG N, LEUNG P C. TGF- β 1 induces serous borderline ovarian tumor cell invasion by activating EMT but triggers apoptosis in low-grade serous ovarian carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42436.
- [28] 崔勇, 李世明, 金燕, 等. 人参皂苷 Rh2 通过 VEGF/MMP-9 信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8): 1932–1935, 后插 1–后插 3.
- [29] 安钟健, 金燕, 延光海, 等. Pyrin 重组蛋白对肺纤维化大鼠 VEGF/VEGFR2/MMP-9 信号通路的影响[J]. *中国药理学通报*, 2016, (2): 234–238.
- [30] ZHAO Y, QIAN Y, SUN Z, et al. Role of PI3K in the progression and regression of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 632378.
- [31] 姜春燕, 宋红, 孔丽娅, 等. 基于 FOXO 信号通路探讨益肾喘宁汤对肾气虚哮喘的作用机制[J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(4): 235–237.
- [32] SEILER F, HELLBERG J, LEPPER P M, et al. FOXO transcription factors regulate innate immune mechanisms in respiratory epithelial cells[J]. *J Immunol*, 2013, 190(4): 1603–1613.
- [33] 庞亚蓉, 席建宏, 王志旺, 等. 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路参与哮喘气道炎症反应的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(14): 1897–1901.
- [34] ZOU H, WANG L X, WANG M, et al. MTOR-mediated autophagy is involved in the protective effect of ketamine on allergic airway inflammation[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 5879714.
- [35] YAO G, MAN Y H, LI A R, et al. NO up-regulates migraine-related CGRP via activation of an Akt/GSK-3 β /NF- κ B signaling cascade in trigeminal ganglion neurons[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6370–6384.
- [36] 傅相均, 虞芳旭, 唐寅, 等. PI3K/Akt 信号通路在环境内分泌干扰物影响哮喘发作中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(6): 1030–1032.
- [37] 刘红红, 邢宁宁, 师丽敏, 等. 支气管哮喘患者气道炎症与 EOS 的 PI3K/Akt 信号通路活化程度的关系研究[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(8): 881–885.
- [38] 李欣, 陈再明, 葛维维, 等. 德国洋甘菊精油对脂多糖诱导的人角质形成细胞炎症反应的调控作用研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(5): 624–632.
- [39] 崔勇, 李世明, 金燕, 等. 人参皂苷 Rh2 抗小鼠哮喘模型气道炎症反应的作用研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(7): 2807–2811.
- [49] LEE I S, UH I, KIM K S, et al. Anti-inflammatory effects of ginsenoside Rg3 via NF- κ B pathway in A549 cells and human asthmatic lung tissue[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 7521601.
- [50] WANG Y, PAN J Y, XIAO X Y, et al. Simultaneous determination of ginsenosides in *Panax ginseng* with different growth ages using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Phytochem Anal*, 2006, 17(6): 424–430.

(收稿日期: 2022-07-19)

(修回日期: 2023-03-14)