

· 基础研究 ·

基于网络药理学的丹参治疗视网膜静脉阻塞作用机制研究[△]

刘自强^{1,2}, 农璐琪^{1,2}, 韩梦雨^{1,2}, 訾迎新^{1,2}, 孟欢^{1,2}, 邓宇^{1,2}, 邓婷婷², 金明^{2*}

1. 北京中医药大学, 北京 102488;

2. 中日友好医院 眼科, 北京 100029

[摘要] **目的:** 探讨丹参治疗视网膜静脉阻塞(RVO)的作用机制。**方法:** 采用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索丹参的有效化学成分, 并收集其对应的作用靶点; 使用 GeneCards 数据库检索与 RVO 相关的靶点; 采用 ClusterProfiler R 软件绘制交集靶点的韦恩图; 采用 STRING 11.0 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物-活性成分-疾病-靶蛋白”相互作用网络; 采用 ClusterProfiler R 软件对靶点进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。**结果:** 得到丹参有效成分 41 个、药物靶点 70 个、RVO 靶点 1705 个, 最终获得丹参治疗 RVO 的潜在作用靶点 46 个, KEGG 通路 76 条。**结论:** 丹参可能通过调控炎症反应、血管生成、凝血过程和细胞凋亡等对 RVO 发挥治疗作用。

[关键词] 丹参; 视网膜静脉阻塞; 网络药理学; 作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)05-0800-07

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20200422015

Exploration Mechanism of *Salvia miltiorrhiza* in Treating Retinal Vein Occlusion Based on Network Pharmacology

LIU Zi-qiang^{1,2}, NONG Lu-qi^{1,2}, HAN Meng-yu^{1,2}, ZI Ying-xin^{1,2}, MENG Huan^{1,2},
DENG Yu^{1,2}, DENG Ting-ting², JIN Ming^{2*}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

[Abstract] **Objective:** To explore the pharmacological mechanism of *Salvia miltiorrhiza* in the treatment of retinal vein occlusion(RVO). **Methods:** The active components of *S. miltiorrhiza* were screened through Traditional Chinese Medicine Database and Analysis Platform(TCMSP), and the corresponding targets were collected; related targets of RVO were screened through GeneCards database; ClusterProfiler R software was used to draw the Venn diagram of intersection targets; STRING 11.0 database was used for protein-protein interaction(PPI) network; Cytoscape 3.7.2 was used to construct the network of “drug-component-disease-target”. Finally, the gene ontology(GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes(KEGG) enrichment analysis of key targets were carried out by using the ClusterProfiler R software. **Results:** There were 41 active components and 79 targets for *S. miltiorrhiza*. There were 1705 disease-related targets. Finally, there were 46 potential targets for action and 70 KEGG pathways obtained. **Conclusion:** *S. miltiorrhiza* might play a role in the treatment of RVO through regulating inflammation response, angiogenesis, coagulation process, apoptosis and so on.

[Keywords] *Salvia miltiorrhiza* Bge.; retinal vein occlusion; network pharmacology; mechanism

[△] [基金项目] 国家自然科学基金项目(81574029); 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者项目

* [通信作者] 金明, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治眼底病; E-mail: jinmingyk@163.com

视网膜静脉阻塞(RVO)是指视网膜静脉血液循环发生障碍,引起视网膜相应区域出血、渗出及水肿的眼病^[1],其并发症黄斑水肿能引起患者视力下降甚至导致失明。RVO症状与中医“暴盲”“视瞻昏渺”类似。目前多数医家认为,RVO主要是由各种原因导致的脉络瘀阻、血行不畅而溢于脉外、遮蔽神光所致^[2]。

丹参为植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的根及根茎,其主要功效为活血祛瘀、止痛等,临床上常用于治疗胸痹心痛、脘腹胁痛、症瘕积聚、月经不调等疾病^[3-4]。丹参目前是眼科临床上常用的活血化瘀药,对RVO有一定的治疗作用。樊曦等^[5]研究发现,丹参联合三七口服给药后,可明显降低RVO模型大鼠血小板黏附率,预防视网膜静脉血栓形成。以丹参为主要成分的中成药复方血栓通胶囊^[6]、丹红化瘀口服液^[7]等也已被证实对RVO有一定治疗作用。相关研究发现,使用丹参酮Ⅱ_A磺酸钠注射液能有改善效视网膜中央静脉阻塞患者的临床症状和血液流变学相关指标^[8-9]。张锡钢等^[10]研究发现,使用丹参注射液离子导入治疗早期RVO患者可提高临床疗效。然而,目前丹参治疗RVO的作用机制尚不明确,且中药有效成分复杂,仅通过动物实验等探究其作用机制存在一定的困难。

网络药理学以多学科为基础,阐明药物治疗疾病的作用靶点和信号通路,这与中药多成分、多靶点治疗疾病类似^[11-12]。因此,本研究通过筛选丹参的有效成分及相关疾病靶点,获得丹参和RVO的交集靶点,构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络和“药物-有效成分-疾病-靶点”网络,进行生物学过程和通路分析,以期为临床使用丹参治疗RVO提供参考。

1 材料与方法

1.1 丹参有效成分及靶点的获取与筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php>)^[13]检索丹参的有效成分,以药物口服生物利用度(OB) > 30%、类药性(DL) > 0.18及口服药物Caco-2细胞渗透率 > 0.4作为筛选条件,获得丹参的主要有效成分及其相关靶点。

1.2 疾病相关靶点的获取

应用GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>),以“retinal vein occlusion”为关键词进行检索,获得RVO相关的疾病靶点。将丹参有效成分靶点和RVO靶点取交集,并制作韦恩图。

1.3 PPI网络的构建

在STRING 11.0数据库(<https://string-db.org>)构建丹参活性成分靶蛋白和RVO相关靶蛋白的PPI网络图。

1.4 药物-活性成分-疾病-靶点相互作用网络的构建

应用Cytoscape 3.7.2软件分析数据,构建药物-活性成分-疾病-靶点相互作用网络。

1.5 富集分析

采用ClusterProfiler R软件对丹参治疗RVO的作用靶点进行基因本体(GO)注释分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析^[14],探讨丹参有效化学成分治疗RVO的作用机制。

2 结果

2.1 丹参有效成分

在TCSMP数据库中,将丹参有效成分按OB、DL及Caco-2细胞渗透率条件进行筛选后,最终得出41个有效成分,分别是丹参酮Ⅱ_A、异丹参酮Ⅱ、丹参新醌等,见表1。获得丹参有效成分对应靶点70个。

2.2 疾病靶点

通过GeneCards数据库进行检索,获得RVO的疾病靶点1705个,与丹参有效成分靶点的交集靶点46个,使用ClusterProfiler R软件绘制疾病靶点与药物成分靶点韦恩图,见图1。

2.3 PPI网络

通过STRING 11.0数据库构建构建丹参活性成分靶点和RVO相关靶点的PPI网络,见图2。

2.4 药物-活性成分-疾病-靶点相互作用网络

使用Cytoscape 3.7.2软件绘制丹参治疗RVO的药物-活性成分-疾病-靶点相互作用网络,见图3。在该网络中,共包含节点83个,其中丹参、RVO节点各1个,丹参有效成分节点35个(表1内41个丹参有效成分中,有6个成分无对应的RVO靶点),丹参治疗RVO的潜在作用靶点46个,含边354条。其中丹参酮Ⅱ_A、异丹参酮Ⅱ等成分相关的节点数较多,是丹参的主要有效成分。

表1 丹参有效成分

序号	TCSMP ID	化合物
1	MOL001601	1, 2, 5, 6-四氢丹参酮(1, 2, 5, 6-tetrahydrotanshinone)
2	MOL001659	多孔甾醇(poriferasterol)
3	MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol
4	MOL001942	异欧前胡素(isoimperatorin)
5	MOL002222	柳杉酚(sugiol)
6	MOL002651	去氢丹参酮 II _A (dehydrotanshinone II _A)
7	MOL006824	α -香树脂醇(α -amyrin)
8	MOL007036	5, 6-dihydroxy-7-isopropyl-1, 1-dimethyl-2, 3-dihydrophenanthren-4-one
9	MOL007041	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3, 4-dione
10	MOL007045	3 α -羟基丹参酮 II _A (3 α -hydroxytanshinone II _A)
11	MOL007049	4-亚甲丹参新酮(4-methylenemiltirone)
12	MOL007058	醛基丹参酮(formyltanshinone)
13	MOL007061	亚甲基丹参酮(methylenetanshinquinone)
14	MOL007069	紫丹参甲素 C(przewaquinone C)
15	MOL007077	香紫苏醇(sclareol)
16	MOL007079	丹参醛(tanshinaldehyde)
17	MOL007081	丹参素 B(danshenol B)
18	MOL007085	丹参酮(salvilenone)
19	MOL007088	隐丹参酮(cryptotanshinone)
20	MOL007093	丹参新酮 d(dan-shexinkum d)
21	MOL007094	丹参螺环内酯(danshenspiroketallactone)
22	MOL007098	脱氧基新隐丹参酮(deoxyneocryptotanshinone)
23	MOL007100	二氢丹参内酯(dihydrotanshinolactone)
24	MOL007101	二氢丹参酮 I (dihydrotanshinone I)
25	MOL007105	表丹参螺缩酮内酯(epidanshenspiroketallactone)
26	MOL007107	C09092
27	MOL007108	isocryptotanshinone
28	MOL007111	异丹参酮 II (isotanshinone II)
29	MOL007115	泪杉醇(manool)
30	MOL007118	microstegiol
31	MOL007120	丹参酮 II (miltionone II)
32	MOL007121	丹参环庚三烯酚酮(miltipolone)
33	MOL007122	丹参新酮(miltirone)
34	MOL007124	新隐丹参酮 II (neocryptotanshinone II)
35	MOL007127	1-methyl-8, 9-dihydro-7H-naphtho[5, 6-g]benzofuran-6, 10, 11-trione
36	MOL007143	丹参酮(salvilenone)
37	MOL007145	鼠尾草酚酮(salviolone)
38	MOL007149	NSC 122421
39	MOL007154	丹参酮 II _A (tanshinone II _A)
40	MOL007155	(6S)-6-(hydroxymethyl)-1, 6-dimethyl-8, 9-dihydro-7H-naphtho[8, 7-g]benzofuran-10, 11-dione
41	MOL007156	丹参酮(tanshinone)

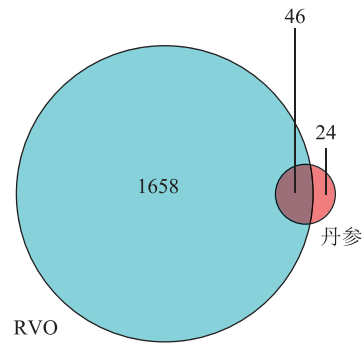


图1 丹参活性成分靶点与RVO疾病靶点的韦恩图

2.5 GO 功能富集分析

通过 ClusterProfiler R 软件对上述获得的 46 个关键靶点进行 GO 注释分析，丹参治疗 RVO 的主要富集过程包括核受体活性、转录因子活性、类固醇激素受体、G 蛋白偶联受体活性、激活转录因子结合、RNA 聚合酶 II 转录因子结合、核转录因子- κ B (NF- κ B) 结合、血红素结合、铵离子结合、DNA 结合转录激活活性、RNA 聚合酶 II 特异性、四吡咯结合、酰胺结合、氧化还原酶活性、类固醇结合、细胞周期蛋白依赖性蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶调节活性、肽结合、肾上腺素能受体活性、神经递质结合等。其中关键靶点(前 20 位)见图 4。

2.6 KEGG 通路富集分析

借助 ClusterProfiler R 软件对丹参与 RVO 的共同靶点进行 KEGG 通路富集分析，筛选出作用通路共 76 条，包括乙型肝炎、麻疹、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、白细胞介素-17 (IL-17) 信号通路、内分泌抵抗、催乳素信号途径、丙型肝炎、环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路、人巨细胞病毒感染、细胞凋亡、肿瘤坏死因子信号途径、弓形虫病、磷脂腺肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、人 T 细胞白血病病毒 1 型感染、利什曼病、糖尿病并发症中的糖基化终末产物-糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路、Th17 细胞分化、多种凋亡、胆碱能突触等相关。其中最为显著的 20 条代谢通路见图 5。

3 讨论

RVO 多发生于中老年患者，目前发病机制不完全明确，致使其发生的因素有年龄增长、高血压、糖尿病、血脂异常、心血管疾病等^[15]，并发症黄斑水肿是引起视力受损的主要原因。中医认为 RVO 的病因病机复杂，其发生的根本原因在于脉络瘀阻、

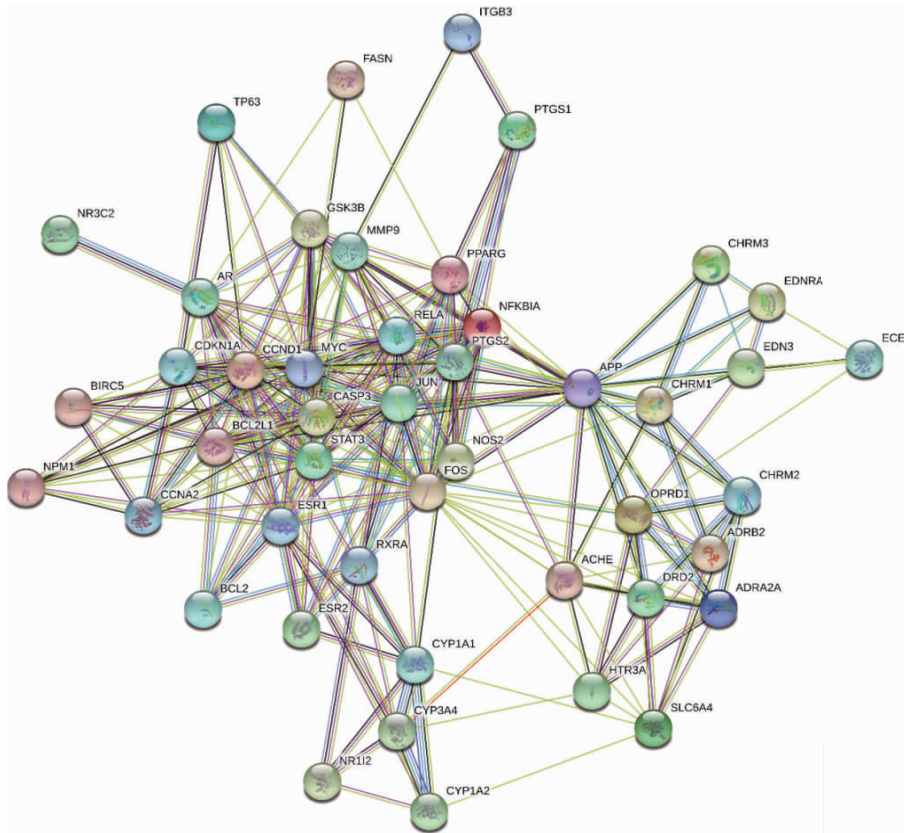
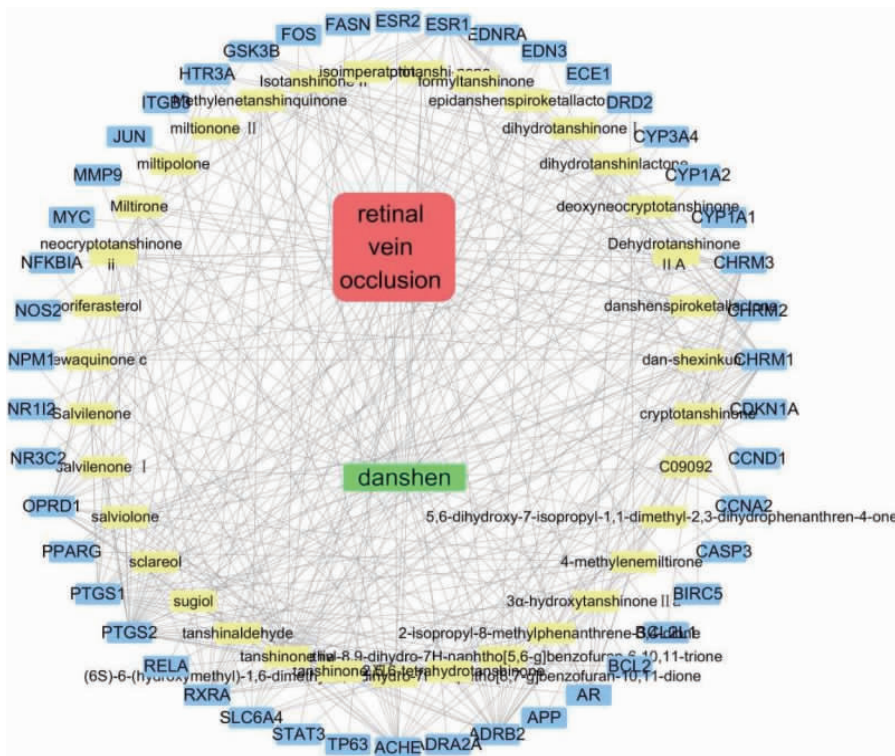


图2 丹参与RVO靶点的PPI网络



注：红色代表RVO；绿色代表丹参；黄色代表丹参治疗RVO有效成分；蓝色代表交集靶点。

图3 丹参治疗RVO的药物-活性成分-疾病-靶点网络

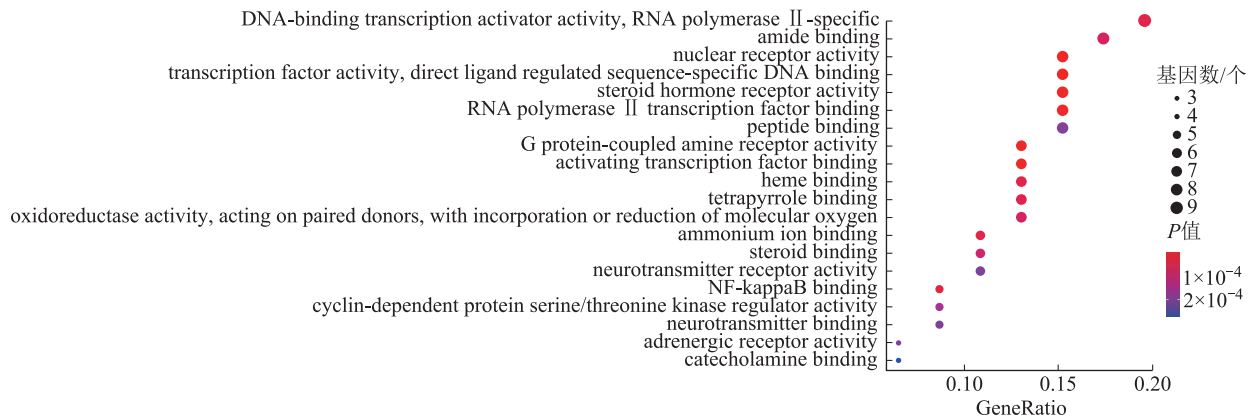


图4 丹参治疗 RVO 靶点的 GO 富集分析(前 20 位)

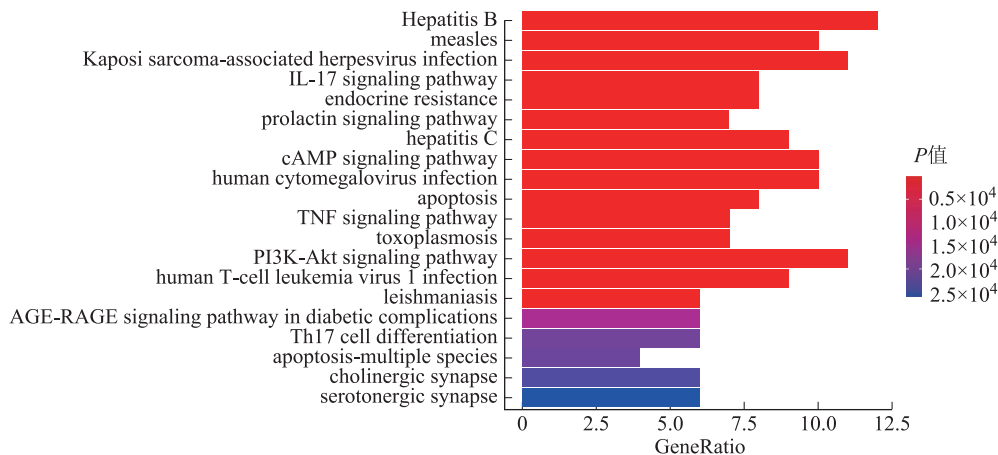


图5 丹参治疗 RVO 靶点的 KEGG 富集分析(前 20 位)

血溢于脉外。早在《证治准绳·杂病·七窍门》中就已提及该病的发病机制，现代学者多认为血瘀是 RVO 的重要病理基础。李学晶等^[16]认为，RVO 基本病机为气虚血瘀。孟凡超等^[17]认为瘀是 RVO 发病之关键，与气、火、痰交杂致病。

丹参作为中国传统中药，具有活血祛瘀、通经止痛之功效，而 RVO 患者正对此病机。本研究 TCMSP 数据库检索结果和药物-有效成分-疾病-靶点网络分析结果显示，丹参酮 II_A、异丹参酮 II、丹参新醌等化合物相关的节点数较多，是丹参的主要有效成分。其中，丹参酮 II_A是目前研究的热点之一。杨敏^[18]发现，丹参酮 II_A能改善患者血液的纤溶及抗凝活性，降低全血比黏度等水平，从而改善凝血功能及相关血流变指标，血液黏稠度增高是 RVO 发生的主要危险因素。曹珊等^[19]研究发现，丹参酮 II_A可以降低患者血清中 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等细胞因子水平，而上述炎症因子在 RVO

发生发展中发挥重要作用^[20]。

丹参治疗 RVO 的 PPI 网络分析结果显示，46 个靶蛋白中，节点度值排序前 10 位的依次为 Fos、骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物 (MYC)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、雌激素受体 1 (ESR1)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、髓样 β (A4) 前体蛋白 (APP)、细胞周期素 1 (CCND1)、Jun、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、网状内皮增生病毒癌基因同源物 A (RELA)，可能是丹参治疗 RVO 的关键靶点。其中 PTGS2、STAT3 的表达与炎症密切相关^[21-22]，RELA 在调控炎症的细胞信号系统/NF- κ B 信号通路中起着极其重要的作用^[23]，炎症反应是 RVO 发生发展的重要环节。Fos、MYC 在调控细胞生长、分裂、增殖等方面发挥重要作用，能促进组织的修复和再生，与改善凝血、微循环、血液流变学及血流动力学指标等密切相关^[24]。CASP3 参与细胞凋亡过程的调控。

本研究发现，丹参治疗 RVO 主要涉及 81 个生

理过程和76条通路。KEGG结果显示,丹参的主要作用可能与细胞凋亡、TNF信号通路、IL-17信号通路等有关。TNF是机体抗炎和免疫调节的主要细胞因子之一,研究表明,RVO的产生及严重程度与房水或玻璃体液中TNF- α 水平呈正相关^[25]。Wang等^[26]发现,TNF- α 通过诱导基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达来参与RVO的发生。Yamawaki等^[27]发现,TNF- α 通过激活血管内皮生长因子来增强炎症反应,促进新生血管生成。IL-17是炎症反应的早期启动因子,IL-17与受体结合后,可通过促分裂原活化蛋白激酶途径和NF- κ B途径发挥其抗炎作用^[28]。Li等^[29]研究认为,IL-17可能通过细胞骨架重塑、血管内皮生长因子等参与RVO新生血管形成。炎症反应和新生血管形成是RVO发生发展中最为重要的病理反应。

本研究的网络药理学分析也存在一定的局限性,首先,丹参有效化学成分的靶蛋白谱广,加之RVO病理机制复杂,如何通过数学计算在网络靶标的基础上准确找到丹参治疗RVO的多种靶蛋白及作用途径,值得进一步探索;其次,目前关于丹参、RVO的数据库信息及临床、实验数据的积累还有很大不足,同时缺乏对活性成分定量检测,故本次研究仅为预测性分析,后期应进行相关实验予以验证^[11,30];最后,网络药理学是将复杂生物系统间的相互作用抽象表达为网络,故还需要从理论和实际应用等方面深入理解丹参治疗RVO的内在调控机制^[31]。

4 结论

综上所述,本研究应用网络药理学方法,分析了丹参与RVO疾病靶点之间的复杂网络关系,发现丹参可能是通过调控炎症反应、血管生成、凝血过程和细胞凋亡等发挥对RVO的治疗作用,但本研究仅为预测分析,建议后期应注重对预测的靶点和通路进行相关实验验证,以期对丹参治疗RVO提供更为确切的临床使用依据。

参考文献

- [1] 金明. 中医临床诊疗指南释眼科疾病分册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 98-104.
- [2] 孙文娜, 于文洲. 视网膜静脉阻塞中医研究概况[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(11): 1407.
- [3] 曹珊, 许梅, 张湘燕. 丹参减轻炎症因子-炎症反应作用探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(11): 1251-1254.
- [4] 袁媛, 吴芹, 石京山, 等. 丹参及其主要成分保肝作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 588-593.
- [5] 樊曦, 周和政. 丹参三七混合液预防视网膜分支静脉阻塞的实验研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2013, 23(2): 88-90.
- [6] 苏汉权, 张远航, 江志华, 等. 复方血栓通胶囊治疗视网膜静脉阻塞的疗效[J]. 中国处方药, 2019, 17(1): 71-72.
- [7] 李海威, 靖鹏举, 孙晓萍, 等. 丹红化瘀口服液联合卵磷脂络合碘治疗视网膜静脉阻塞的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(4): 655-658.
- [8] 张艳华. 丹参酮II_A磺酸钠对视网膜中央静脉阻塞患者血液流变学的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(27): 3052-3054.
- [9] 王辉, 李晓, 黄引谦. 丹参酮II_A磺酸钠对视网膜中央静脉阻塞患者供血及血液流变学的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(35): 5002-5004.
- [10] 张锡钢, 吴萍, 童颖, 等. 丹参注射液离子导入配合蚓激酶治疗早期视网膜静脉阻塞的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(1): 101-103.
- [11] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [12] 李玮婕, 毛霞, 郭秋岩, 等. 网络药理学研究策略在组合药物研究中的应用[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(3): 3-16.
- [13] 许洪波, 刘妍如, 周瑞, 等. 基于分子对接和网络药理学技术预测银翘解毒合剂防治新型冠状病毒肺炎的可行性[J]. 中国现代中药, 2020, 22(4): 512-521.
- [14] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的栀子豉汤抗抑郁作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1594-1602.
- [15] KOLAR P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: A meta-analysis of published clinical data[J]. J Ophthalmol, 2014, doi: 10.1155/2014/724780.
- [16] 李学晶, 唐由之, 张守康, 等. 老年缺血型视网膜中央静脉阻塞治疗探析: 附2例病例分析[J]. 中国中医眼科杂志, 2011, 21(5): 297-299.
- [17] 孟凡超, 杨二双, 张凤梅. 张凤梅从气火痰瘀论治视网膜静脉阻塞经验总结[J]. 中国中医眼科杂志, 2019, 29(6): 472-474.
- [18] 杨敏. 丹参酮II_A磺酸钠对冠心病患者凝血功能及血液流变学状态的影响[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(4): 607-609.
- [19] 曹珊, 张湘燕, 张程, 等. 丹参酮II_A磺酸钠对ARDS患者IL-6、IL-8、TNF- α 及sICAM-1炎症因子的干预作用研究[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(5): 644-646.
- [20] KHAYAT M, WILLIAMS M, LOIS N. Ischemic retinal vein

- occlusion; Characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion[J]. *Surv Ophthalmol*,2018,63(6): 816-850.
- [21] KUNZMANN A T, MURRAY L J, CARDWELL C R, et al. PTGS2 (cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: A systematic review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22 (9): 1490-1497.
- [22] FATHI N, RASHIDI G, KHODADADI A, et al. STAT3 and apoptosis challenges in cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 117:993-1001.
- [23] LU X Y, YARBROUGH W G. Negative regulation of RelA phosphorylation: Emerging players and their roles in cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26 (1): 7-13.
- [24] 李刚. 基于“祛瘀生新”治则应用活血化瘀药物干预显微外科手术组织修复的实验及临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2015.
- [25] NOMA H, MIMURA T, EGUCHI S. Association of inflammatory factors with macular edema in branch retinal vein occlusion[J]. *JAMA Ophthalmol*,2013,131(2):160-165.
- [26] WANG C H, CAO G F, JIANG Q, et al. TNF- α promotes human retinal pigment epithelial (RPE) cell migration by inducing matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression through activation of Akt/mTORC1 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2012,425(1):33-38.
- [27] YAMAWAKI T, ITO E, MUKAI A, et al. The ingenious interactions between macrophages and functionally plastic retinal pigment epithelium cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2016,57(14):5945-5953.
- [28] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 signaling: The Yin and the Yang[J]. *Trends Immunol*,2017,38(5): 310-322.
- [29] LI Y, ZHOU Y. Interleukin-17: The role for pathological angiogenesis in ocular neovascular diseases[J]. *Tohoku J Exp Med*,2019,247(2):87-98.
- [30] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展[J]. *中草药*,2016,47(16):2938-2942.
- [31] 陈娟, 顾俊菲, 汪春飞, 等. 组分结构中药与网络药理学:病理机制网络的系统整体调控[J]. *中国中药杂志*, 2015,40(4):758-764.

(收稿日期: 2020-04-22 编辑: 田苗)

(上接第785页)

- [5] DIMPFEL W, SCHOMBERT L, PANOSSIAN A G. Assessing the quality and potential efficacy of commercial extracts of *Rhodiola rosea* L. by analyzing the salidroside and rosavin content and the electrophysiological activity in hippocampal long-term potentiation, a synaptic model of memory [J]. *Front Pharmacol*,2018, doi:10.3389/fphar.2018.00425.
- [6] MUDGE E, LOPES-LUTZ D, BROWN P N, et al. Purification of phenylalkanooids and monoterpene glycosides from *Rhodiola rosea* L. roots by high-speed counter-current chromatography[J]. *Phytochem Anal*,2013,24(2):129-134.
- [7] MSASHI K, HIROYUKI A. Synthesis of rosavin and its analogues based on a Mizoroki-Heck type reaction [J]. *Tetrahedron*,2005,16(15):2625-2630.
- [8] PATOV S A, PUNEGOV V V, KUCHIN A V. Synthesis of the *Rhodiola rosea* glycoside rosavin[J]. *Chem Nat Compd*, 2006,42(4):397-399.
- [9] 惠永正, 杨志奇, 王爱玲. 玫瑰红景天中活性成份 rosavin 的制备方法:CN101456885[P]. 2009-06-17.
- [10] 陈方达, 陈耀笼, 张洋. β -熊果苷合成新方法[J]. *浙江化工*,2016,47(9):29-31.
- [11] 梅青刚, 赵洪, 聂东, 等. 溴代乙酰葡萄糖和溴代乙酰鼠李糖的便捷合成[J]. *精细化工*,2017,34(8):949-953.
- [12] 邓梅. 红景天苷、酪萨维类似物的合成[D]. 西安:第四军医大学,2007.
- [13] 李文举, 唐鹏飞, 李秀珍. 一种龙胆二糖的合成方法: CN107286207A[P]. 2017-10-24.

(收稿日期: 2020-05-30 编辑: 田苗)