

基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS整合网络药理学的复方伤痛胶囊化学成分识别及作用机制研究

曹辉¹, 王肖辉², 李卓伦^{3,4}, 李震¹, 左莉华^{3,4}, 金建文⁵, 武婧⁵, 康建^{3,4}, 周霖^{3,4*}, 孙志^{3,4*}

1. 郑州大学第一附属医院 腔内血管外科, 河南 郑州 450052
2. 郑州大学第一附属医院 超声科, 河南 郑州 450052
3. 郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450052
4. 河南省精准医学临床质谱工程研究中心, 河南 郑州 450052
5. 陕西丽彩药业有限公司, 陕西 咸阳 712000

摘要: **目的** 系统研究复方伤痛胶囊的主要化学成分, 并探讨其发挥药效的主要作用机制, 为其药效物质研究提供一定的参考依据。**方法** 采用UHPLC-Q-Orbitrap HRMS对复方伤痛胶囊的主要化学成分进行全面分析, 色谱柱采用Waters Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ 色谱柱(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸水(B), 梯度洗脱, 体积流量为0.2 mL/min。根据化合物的一级、二级质谱信息, 并与对照品或参考文献进行比对, 以实现对该药物的化学信息进行快速、精准识别。在此基础上, 采用网络药理学方法对药物的化学成分进行靶标分析、功能富集, 初步筛选出药物的主要药效物质, 并探讨其作用机制。**结果** 从复方伤痛胶囊中共鉴定出36个化学成分, 靶标功能富集分析表明该药主要从调节血管内皮、血管平滑肌、影响血小板功能、促进能量供应、减轻炎症反应以及缓解疼痛等过程, 从而发挥其活血化瘀、行气止痛的治疗作用。**结论** 本研究采用UHPLC-Q-Orbitrap HRMS高分辨质谱分析结合网络药理学的方法, 为复方伤痛胶囊的有效成分识别、质量标志物筛选以及潜在作用机制研究提供了科学的理论依据和重要参考。

关键词: 复方伤痛胶囊; UHPLC-Q-Orbitrap HRMS; 网络药理学; 药效物质; 槲皮素; 大黄素; 延胡索乙素; 异甘草素
中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)03-0599-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.03.008

Chemical composition identification and mechanism study of Fufang Shangtong Capsule based on UHPLC-Q-Orbitrap HRMS and network pharmacology

CAO Hui¹, WANG Xiao-hui², LI Zhuo-lun^{3,4}, LI Zhen¹, ZUO Li-hua^{3,4}, JIN Jian-wen⁵, WU Jing⁵, KANG Jian^{3,4}, ZHOU Lin^{3,4}, SUN Zhi^{3,4}

1. Department of Endovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
2. Department of Ultrasonography, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
4. Henan Precision Medicine Clinical Mass Spectrometry Engineering Research Center, Zhengzhou 450052, China
5. Shaanxi Licai Pharmaceutical Co., Ltd., Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To systematically study the main chemical components of Fufang Shangtong Capsule and explore the main mechanism of its effect, and provide some reference for the research of its pharmacodynamic substance. **Methods** In this study, UHPLC-Q-Orbitrap HRMS was used to comprehensively analyze the main chemical components of Fufang Shangtong Capsule. The chromatographic column was Waters Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ chromatographic column (50 mm ×2.1 mm, 1.7 μm) and the mobile phase was acetonitrile (A)-0.1% formic acid water (B). According to the MS/MS spectrometry information of compounds, and the comparison

收稿日期: 2019-07-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81600377); 河南省高等学校重点科研项目基础研究计划(19A320070)

作者简介: 曹辉, 男, 主治医师, 研究方向为中药成分分析及中药药理。Tel: (0371)66862570 E-mail: cxhemail@sina.com

*通信作者 周霖, 男, 主管药师, 研究方向为中药成分分析。Tel: (0371)66862570 E-mail: fcczhoul@zzu.edu.cn

孙志, 男, 主管药师, 研究方向为质谱分析。Tel: (0371)66862570 E-mail: sunzhi2013@163.com

with standards or references, the chemical information of drugs can be quickly and accurately identified. On this basis, the network pharmacology method was used to analyze the chemical composition target of the drug, enrich its function, preliminarily select the main effective substances of the drug, and simultaneously explore its mechanism of action. **Results** A total of 36 chemicals were identified in this study from Fufang Shangtong Capsule. The target function of enrichment analysis showed that the drug mainly played its therapeutic effect on regulating vascular endothelial, vascular smooth muscle pain, affecting platelet function, promoting energy supply, reducing inflammation and relieving pain, so as to exert its efficacy in promoting blood circulation and removing stasis, invigorating *qi* and relieving pain. **Conclusion** In this study, UHPLC-Q-Orbitrap HRMS combined with network pharmacology was used, which provided scientific theoretical basis and important reference for the identification of effective ingredients, screening of quality markers and the study of potential mechanism of action of Fufang Shangtong Capsule.

Key words: Fufang Shangtong Capsule; UHPLC-Q-Orbitrap HRMS; network pharmacology; effective substances; quercetin; emodin; tetrahydropalmatine; isoliquiritigenin

复方伤痛胶囊是由延胡索、柴胡、红花、桃仁、天花粉、当归、熟大黄、甘草等多味中药材,在中医药理论的指导下,经现代提取工艺加工精制而成的中药复方制剂,收录于2019年版国家医保药品目录。该药具有活血化瘀、行气止痛之功效,临床上主要用于急性胸壁扭挫伤之瘀滞证,也可用于急性软组织损伤血瘀气滞证,症见局部疼痛、肿胀、瘀斑、舌质紫暗或有瘀斑、脉弦涩等^[1]。

中药化学成分复杂,其主要是通过多成分、多靶点及多层次的方式发挥作用,各成分之间相互配合、相互影响,并由此表现出高效低毒的治疗效果^[2]。查阅文献发现,目前已有关于复方伤痛胶囊的临床研究报道^[3-4],然而,其化学成分、药效物质基础及作用机制研究却未见报道^[5-7]。且中药复方制剂常由于加工提取以及纯化等多种因素,致使其所含化学成分与原药材相比有一定的差异。因此,全面、系统地识别复方伤痛胶囊中化学成分,并在此基础上对其作用机制进行阐释,对于该药的临床合理用药、质量控制以及新药研发具有重要的科学意义。

本研究拟采用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Q-Orbitrap HRMS)技术建立一种快速、准确、科学的分析方法以实现对方伤痛胶囊中主要化学成分进行精准定性。同时,基于质谱识别的药物所含活性成分,采用网络数据库对其靶点进行预测及功能分析,深入探讨其主要作用机制,并富集到多种高度相关疾病,为实现精准用药及靶向药物开发提供理论依据。本研究结果显示,药物中的槲皮素、山柰酚、大黄素、延胡索乙素及异甘草素等药效成分可能通过 PTGS2、PTGS1、F2R、NOS3、F10、VEGFA 和 TNF 等靶点从而发挥“活血化瘀、行气止痛”的功效。因此,本研究基于药物复杂化学成分的实测数据,通过网

络药理学手段,识别有效成分,结果更加可靠、真实,为探索复方伤痛胶囊的药效物质基础、质量标志物筛选及精准合理用药奠定重要的前期基础。

1 材料

1.1 仪器与软件

UHPLC-Q-Orbitrap 液质联用系统: Ultimate 3000 型超高效液相色谱仪(美国 Dionex 公司)串联 Thermo Q Exactive 型高分辨质谱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); New Classic MS 型十万分之一电子天平(瑞士 Mettler Toledo 上海有限公司) MDS-6G 型多通量微波消解/萃取系统(上海新仪微波化学科技有限公司); Xcalibur 3.0 工作站(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); CD (Compound Discovery, 2.1) 化合物分析鉴定软件(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

1.2 试剂

色谱纯级甲醇、乙腈、甲酸均购自美国 Fisher 公司;娃哈哈纯净水购自杭州娃哈哈集团有限公司;复方伤痛胶囊(甘肃省西峰制药有限公司,批号 20181202)。

对照品没食子酸(批号 MUST-15042910)、原儿茶酸(批号 MUST-16032112)、5-羟甲基糠醛(批号 MUST-16031202)、绿原酸(批号 MUST-16031610)、芦丁(批号 MUST-16031812)、金丝桃苷(批号 MUST-16032113)、延胡索乙素(批号 MUST-17022720)、槲皮素(批号 MUST-16053115)、Z-藜本内酯(批号 MUST-16060801)、山柰酚(批号 MUST-16032801)、芒柄花素(批号 MUST-17031005)、阿魏酸(批号 MUST-16021902)均购于成都曼思特生物科技有限公司;大黄酸(批号 wkq16062204)、大黄素(批号 wkq16071004)、大黄素甲醚(批号 wkq16070403)购于四川维克奇生物科技有限公司;以上对照品经峰面积归一化法

测定,质量分数均大于99%。

2 方法

2.1 复方伤痛胶囊供试品溶液和对照品溶液的制备

取复方伤痛胶囊3粒,去壳,取内容物约1.0 g,精密称定后,置于具塞锥形瓶中,精密量取并加入纯甲醇50 mL,密塞并称定质量,微波萃取(功率600 W)17 min,摇匀后经0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得样品溶液。

取各对照品约1.0 mg,精密称定并置于10 mL量瓶中,加入纯甲醇并稀释至刻度,摇匀制备成0.1 mg/mL的单一对照品储备液;分别量取上述储备液适量,混合后加入纯甲醇稀释,使最终制备成各对照品质量浓度均为1 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

2.2 色谱和质谱条件

2.2.1 色谱条件 Waters Acquity UPLC[®] BEH C₁₈色谱柱(50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μm);流动相:乙腈(A)-0.1%甲酸水(B),梯度洗脱:0~5.0 min, 5% A; 5.0~15.0 min, 5%~15% A; 15.0~35.0 min, 15%~30% A; 35.0~43.0 min, 30%~50% A; 43.0~51.0 min, 50%~100% A;体积流量为0.2 mL/min;进样量5 μL ;柱温40 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.2.2 质谱条件 电喷雾离子源(heated ESI),正、负离子同时扫描的Full MS/dd-MS₂模式。正离子模式:喷雾电压3.50 kV,鞘气(氮气)体积流量40 $\mu\text{L/min}$;负离子模式:喷雾电压2.80 kV,鞘气(氮气)体积流量38 $\mu\text{L/min}$ 。辅助气(氮气)体积流量为10 $\mu\text{L/min}$,辅助气(氮气)和离子传输管温度分别为300 $^{\circ}\text{C}$ 和320 $^{\circ}\text{C}$ 。一级全扫质量扫描范围为 m/z 80~1 200,分辨率70 000 FWHM;二级质谱采用数据依赖性扫描,在一级质谱的基础上选择其响应值较高的进行诱导碰撞解离(CID),以获取二级质谱数据,碰撞能梯度为20、50、100 eV,质荷比窗口宽度设置为2。

2.3 化合物鉴定

按照上述色谱、质谱条件进样,根据高分辨质谱提供的准分子离子及加合离子等信息推测并得到一级质谱的精确相对分子质量,经Xcalibur 2.0软件拟合计算相应的分子式,并与CD(compound discovery, 2.1)化合物分析鉴定软件和本地数据库相匹配,初步对在高分辨质谱下捕捉到的各种成分进行前期推测,再依据对照品、参考文献、Mass Bank或Chemical Book等数据库提供的相对保留时间及高能碰撞下产生的碎片离子信息进一步确认,最终

达到实现准确性未知化学成分的目的。

2.4 药物成分潜在靶点预测

本研究采用BAT-MAN-TCM(<http://bionet.Ncpsb.org/bat-man-tcm/>)数据库对基于质谱鉴定的化学成分进行靶点预测。由于药物成分对应的靶点可能存在命名不规范或不统一的问题,因而首先通过UniProt数据库(<http://www.uniprot.org/uploadlists/>)转换候选成分对应的靶点基因名。

2.5 靶标功能及相关疾病富集分析

基于以上过程筛选的关键核心靶点,本研究采用人类基因组注释数据库DAVID6.8(<http://david.ncifcrf.gov/>)对其进行KEGG通路注释分析和GO富集分析,以 $P<0.05$ 进行筛选;同时将核心靶点在数据库中进行相关疾病富集分析,即得到复方伤痛胶囊的主要有效治疗疾病,极大地促进临床合理用药。通过分析后,关键靶点(基因)可直接映射到通路上,这些富集得到的通路即是药物发挥治疗疾病并起调节作用的关键途径,通过该方法可得到复方伤痛胶囊发挥作用的代谢通路及相关生物学过程等相关信息。

3 结果与讨论

3.1 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS平台的复方伤痛胶囊化学成分识别

基于以上优化后的色谱、质谱分析条件,对复方伤痛胶囊进行分析。在正、负离子同时扫描模式下从复方伤痛胶囊中共鉴定出36个化合物,其中15个是经对照品比对确证,总离子流图见图1,结果见表1。

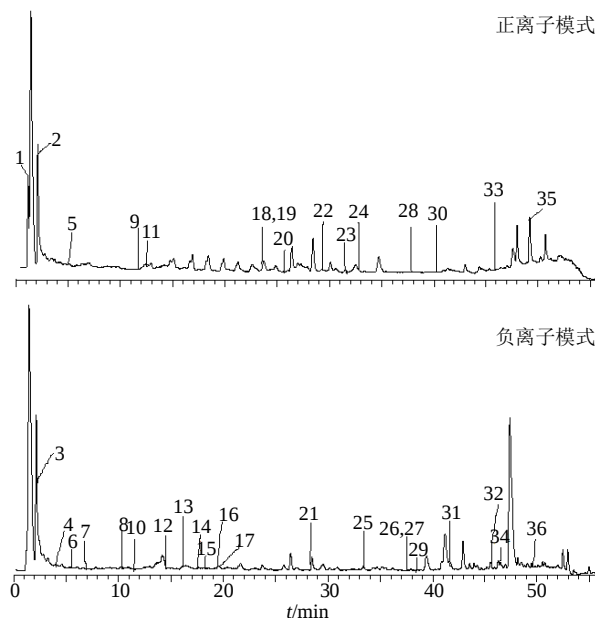


图1 复方伤痛胶囊总离子流图

Fig. 1 TIC of Fufang Shangtong Capsule

表1 复方伤痛胶囊化学成分的鉴定

Table 1 Ingredient identification of Fufang Shangtong Capsule

峰号	名称	t_R/min	分子式	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	偏差 ($\times 10^{-6}$)	模式	碎片	归属
1	精氨酸	1.23	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	175.118 95	175.118 85	-0.584	P	175.118 77 $[\text{M}+\text{H}]^-$, 158.092 48 $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^-$, 116.070 43 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{N}_3]^-$, 70.065 19 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{N}_3-\text{CH}_2\text{O}_2]^-$, 60.055 85 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2\text{N}]^-$	天花粉
2	异亮氨酸	2.03	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$	132.101 90	132.101 58	-2.462	P	132.101 75 $[\text{M}+\text{H}]^-$, 86.096 34 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{O}_2]^-$, 69.069 95 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{O}_2-\text{NH}_2]^-$	当归
3	没食子酸*	2.28	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5$	169.014 24	169.013 75	-2.938	N	169.014 13 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 125.024 23 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 107.013 72 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{O}]^-$, 97.029 31 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CO}]^-$, 69.034 55 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CO}-\text{CO}]^-$	大黄
4	原儿茶酸*	4.07	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$	153.019 33	153.018 80	-3.476	N	153.02 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 109.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 91.02 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{O}]^-$	甘草
5	5-羟甲基糠醛*	4.80	$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$	127.038 97	127.038 77	-1.579	P	127.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 109.03 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 81.03 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}]^+$, 71.01 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_3\text{H}_2]^+$	红花
6	愈创木酚	5.41	$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$	123.045 15	123.044 74	-3.355	N	123.04 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 108.02 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3]^-$, 95.01 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3-\text{CH}]^-$	当归、 柴胡
7	对羟基苯甲酸	6.93	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$	137.024 42	137.023 88	-3.922	N	137.024 26 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 93.034 43 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 65.039 51 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CO}]^-$	延胡索
8	绿原酸*	10.05	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$	353.087 81	353.087 80	-0.015	N	353.087 62 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 191.056 05 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3]^-$, 179.034 76 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$, 173.045 30 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_4]^-$, 161.024 22 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_6]^-$, 135.045 04 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CO}_2]^-$, 109.029 24 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_2]^-$	红花、 桃仁
9	苦杏仁苷	11.92	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}$	458.165 68	458.163 73	-4.271	P	458.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 296.11 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$, 134.06 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$, 107.05 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{HCN}]^+$	桃仁
10	香草酸	11.94	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$	167.034 98	167.034 44	-3.245	N	167.034 84 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 152.011 34 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3]^-$, 123.045 08 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 108.021 55 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CH}_3]^-$	延胡索
11	东莨菪碱	12.75	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$	193.049 54	193.049 65	0.594	P	193.049 53 $[\text{M}+\text{H}]^-$, 165.054 61 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}]^-$, 137.059 80 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CO}]^-$, 119.049 22 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CO}-\text{H}_2\text{O}]^-$, 109.064 64 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CO}-\text{CO}]^-$	甘草、 当归
12	对香豆酸	14.41	$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$	163.040 06	163.039 57	-3.051	N	163.039 96 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 135.044 92 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}]^-$, 119.050 04 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 93.034 42 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_2]^-$	红花
13	阿魏酸*	16.12	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$	193.050 63	193.050 23	-2.083	N	193.050 54 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 178.026 79 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3]^-$, 149.060 70 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 134.037 12 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CH}_3]^-$, 123.044 66 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_2]^-$	当归、 红花
14	芦丁*	17.72	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$	609.146 10	609.147 22	1.826	N	609.15 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 447.09 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$, 301.04 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9]^-$, 284.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_{10}]^-$, 255.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9-\text{CH}_2\text{O}_2]^-$, 227.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9-\text{CH}_2\text{O}_2-\text{CO}]^-$, 151.00 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3]^-$	柴胡、 甘草、 红花
15	柚皮苷	18.19	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$	579.171 92	579.171 26	-1.155	N	579.17 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 417.12 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$, 255.07 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$, 153.02 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}]^-$, 135.01 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}]^-$, 119.05 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3]^-$, 91.02 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}-\text{CO}_2]^-$	甘草
16	金丝桃苷*	19.05	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$	463.088 19	463.088 04	-0.344	N	463.09 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 301.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$, 179.00 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2]^-$, 151.00 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3]^-$, 121.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_5]^-$, 109.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_5]^-$, 107.01 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3-\text{CO}_2]^-$	柴胡
17	异槲皮素	19.60	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$	463.088 2	463.088 62	0.909	N	463.087 86 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 301.035 19 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$, 271.024 90 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CH}_2\text{O}]^-$, 255.030 26 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CH}_2\text{O}_2]^-$, 243.029 62 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}]^-$	柴胡、 甘草
18	延胡索乙素*	23.79	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$	356.185 63	356.185 24	-1.108	P	356.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 325.14 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3-\text{NH}_2]^+$, 310.12 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3-\text{NH}_2-\text{CH}_3]^+$, 294.12 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3-\text{NH}_2-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 279.10 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3-\text{NH}_2-\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_3]^+$, 192.10 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$, 165.09 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}]^+$, 150.07 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_3]^+$	延胡索
19	脱氢海罂粟碱	23.79	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$	356.185 63	356.185 24	-1.108	P	356.185 21 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 325.143 31 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NH}_2]^+$, 310.119 75 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NH}_2-\text{CH}_3]^+$, 294.124 79 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NH}_2-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 279.101 32 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NH}_2-\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_3]^+$, 251.106 55 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NH}_2-\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_3-\text{CO}]^+$, 220.088 49 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{NH}_2-\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}]^+$, 192.101 94 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$, 177.078 02 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2-\text{CH}_3]^+$, 165.091 19 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}]^+$, 150.067 60 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_3]^+$	延胡索

续表 1

峰号	名称	t_R/min	分子式	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	偏差 ($\times 10^{-6}$)	模式	碎片	归属
20	延胡索甲素	25.87	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$	370.201 28	370.200 68	-1.634	P	370.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 340.15 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3-\text{CH}_3]^+$, 205.11 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$, 192.10 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$, 177.08 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2-\text{CH}_3]^+$, 165.09 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}]^+$, 150.07 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_3]^+$, 136.05 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_3-\text{CH}_2]^+$	延胡索
21	槲皮素*	28.12	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$	301.035 37	301.035 31	-0.219	N	301.04 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 179.00 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2]^-$, 151.00 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3]^-$, 149.02 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_4]^-$, 121.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_5]^-$, 107.01 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3-\text{CO}_2]^-$	柴胡、 甘草、 红花、 延胡索
22	4-异丙基苯甲酸	29.16	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$	165.091 01	165.090 70	-1.855	P	165.090 45 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 147.080 32 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 119.085 51 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}]^+$, 91.054 18 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$	柴胡
23	大黄素*	31.95	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5$	271.060 10	271.061 16	3.911	P	271.059 91 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 243.064 32 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}]^+$, 229.049 36 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_2]^+$, 225.054 46 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{O}_2]^+$, 201.054 72 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}]^+$, 197.059 75 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}_2]^+$, 173.059 74 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CO}]^+$, 145.064 83 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CO}-\text{CO}]^+$	大黄、 延胡索
24	香豆素	32.72	$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2$	147.044 06	147.043 84	-1.469	P	147.044 36 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 119.049 13 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}]^+$, 91.054 17 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-\text{CO}]^+$	柴胡
25	山柰酚*	33.41	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$	285.040 46	285.040 25	-0.741	N	285.04 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 151.00 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2]^-$, 107.01 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2-\text{CO}_2]^-$, 93.03 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_5]^-$	桃仁、 柴胡、 甘草、 红花
26	甘草素	37.42	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$	255.066 28	255.065 78	2.331	N	255.066 24 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 135.008 61 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^-$, 119.050 02 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3]^-$, 91.018 80 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}-\text{CO}_2]^-$	甘草
27	异甘草素	37.42	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$	255.066 28	255.065 78	2.331	N	255.066 24 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 135.008 61 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^-$, 119.050 02 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3]^-$, 91.018 80 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}-\text{CO}_2]^-$	甘草、 柴胡
28	藜本内酯*	37.80	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$	191.106 65	191.106 51	-0.765	P	191.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 173.10 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 163.11 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}]^+$, 155.09 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 149.06 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_3\text{H}_6]^+$, 145.10 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{O}_2]^+$, 135.04 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 105.07 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{O}_2-\text{C}_3\text{H}_4]^+$, 91.05 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$, 79.05 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{O}_2-\text{C}_3\text{H}_6]^+$	当归
29	芒柄花素*	38.37	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$	267.066 28	267.065 80	-1.805	N	267.07 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 252.04 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3]^-$, 135.01 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3-\text{C}_8\text{H}_5\text{O}]^-$, 132.02 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2]^-$, 108.02 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3-\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_2]^-$, 91.02 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3-\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3]^-$	甘草
30	香芹酮	40.20	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$	151.111 74	151.111 42	-2.129	P	151.111 80 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 133.101 26 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 123.080 39 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$, 109.064 87 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_3\text{H}_6]^+$, 91.054 13 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{H}_2\text{O}]^+$, 81.069 89 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CO}]^+$, 67.054 39 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{CO}-\text{CH}_2]^+$	柴胡
31	大黄酸*	41.85	$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_6$	283.024 81	283.024 81	-0.004	N	283.024 72 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 255.030 04 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}]^-$, 239.034 91 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 227.034 90 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-\text{CO}]^-$, 211.039 98 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CO}]^-$, 199.039 99 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-\text{CO}-\text{CO}]^-$, 183.044 95 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-\text{CO}-\text{CO}_2]^-$, 167.050 52 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CO}-\text{CO}_2]^-$	大黄
32	黄羽扇豆魏特酮	45.86	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$	337.108 14	337.107 88	2.462	N	337.107 54 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 269.045 50 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8]^-$, 241.050 69 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8-\text{CO}]^-$, 225.055 69 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8-\text{CO}_2]^-$, 197.060 96 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8-\text{CO}_2-\text{CO}]^-$, 181.065 80 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8-\text{CO}_2-\text{CO}_2]^-$	甘草
33	甘草酚	46.00	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_6$	367.117 61	367.117 19	-1.157	P	367.117 00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 311.054 23 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$, 296.031 77 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}_3]^+$, 281.044 98 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}_2\text{O}]^+$, 253.049 33 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}]^+$, 237.052 67 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CH}_2\text{O}-\text{CO}_2]^+$	甘草
34	光果甘草酮	46.44	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_5$	335.092 49	335.092 41	3.014	N	335.092 56 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 291.102 45 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 199.076 14 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3]^-$, 135.008 47 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2]^-$, 91.018 59 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2-\text{CO}_2]^-$	甘草
35	大黄素甲醚*	49.15	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$	285.075 75	285.075 44	-4.935	P	285.075 50 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 270.050 42 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3]^+$, 242.056 87 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3-\text{CO}]^+$, 211.075 07 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_3]^+$, 151.038 99 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2]^+$, 135.044 78 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3]^+$, 91.054 18 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_3-\text{CO}_2]^+$	大黄
36	甘草次酸	49.34	$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$	469.332 33	469.331 51	-1.754	N	469.33 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 425.34 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$, 409.31 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CH}_4]^-$, 355.26 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{C}_5\text{H}_{10}]^-$	甘草

*经对照品比对确定的化学成分 N-负离子模式 P-正离子模式

*chemical ingredients were identified by the standard references N-negative mode P-positive mode

3.2 核心靶标、活性成分筛选

基于“3.1”项下的鉴定结果,本研究采用 BAT-MAN-TCM 数据库平台对鉴定的 36 个化学成分进行靶点预测,共得到 703 个作用靶点,去除重复靶点后,共得到复方伤痛胶囊主要化学成分潜在靶点 263 个。

3.3 靶标功能富集分析及中药-成分-靶点网络的构建

本研究采用 Cytoscape 3.7.1 软件构建复方伤痛胶囊的主要活性成分-靶点网络图,如图 1 所示。分

析网络图可知,药物组成药材中靶点频数最高的药材是甘草和柴胡;其中 16 个药物成分作用靶点频率大于 20,频率较高的药物成分为槲皮素(柴胡、甘草、红花、延胡索)、山柰酚(桃仁、柴胡、甘草、红花)、大黄素(大黄、延胡索)、延胡索乙素(延胡索)和异甘草素(甘草、柴胡)等;频率较高的靶点基因分别是 PTGS2、PTGS1、F2R、NOS3、F10、VEGFA 和 TNF 等,这些基因与疼痛、心脏、凝血、血管及免疫炎症等密切相关。

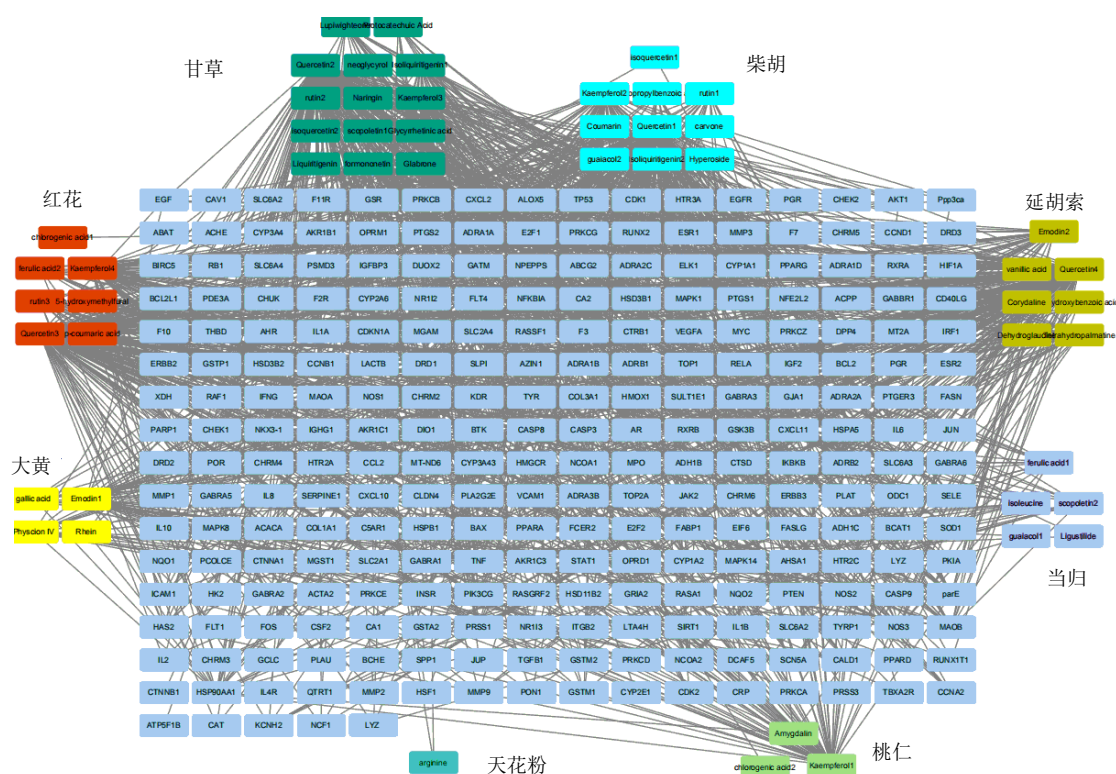


图 2 复方伤痛胶囊主要活性成分-靶点网络

Fig. 2 Active ingredients-target network of Fufang Shangtong Capsule

3.4 核心靶点的 KEGG 信号通路及 GO 生物过程富集分析

3.4.1 KEGG 通路富集分析 将筛选到的核心靶基因导入 DAVID 数据库进行 KEGG 富集分析,条件设置为 $P < 0.05$ 且 FDR (错误发现率) < 0.05 ,剔除不相关通路后,共得到排名靠前的重要通路 10 条,分别为 Toll 样受体信号通路、血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路、钙信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、血管平滑肌收缩、补体和凝血级联信号通路、氨基酸代谢信号通路、亚油酸代谢信号通路、咖啡因代谢信号通路等,见表 2。由此可见,在药物成分对应的靶基因下,富

集的信号通路主要集中在对炎症、血管内皮、血小板、血管平滑肌以及疼痛物质等方面,其与复方伤痛胶囊的主要功效活血化瘀、行气止痛等高度吻合,表明了本研究的科学性和合理性。

3.4.2 GO 生物过程富集分析 将筛选得到的核心靶蛋白导入 DAVID 数据库进行 GO 生物学过程富集分析,即分别从生物过程、细胞组分及分子功能 3 个层面对基因功能进行注释。GO 富集分析结果显示,复方伤痛胶囊治疗疾病的靶基因主要富集在 1 201 个生物学过程,98 种细胞组分和 164 种分子功能。主要生物学过程富集结果见表 3,细胞组分及分子功能富集分别见表 4 和 5。由表中 GO 分析结果可

表 2 经 KEGG 富集分析后的主要通路

Table 2 Main pathways in KEGG enrichment analysis

通路	基因数	P 值	FDR
Toll-like receptor signaling pathway	20	8.82×10^{-9}	1.04×10^{-5}
VEGF signaling pathway	16	1.50×10^{-7}	1.76×10^{-4}
calcium signaling pathway	24	2.92×10^{-7}	3.43×10^{-4}
MAPK signaling pathway	29	1.46×10^{-6}	1.71×10^{-3}
vascular smooth muscle contraction	13	1.43×10^{-6}	4.11×10^{-3}
complement and coagulation cascades	9	5.46×10^{-5}	7.86×10^{-3}
arginine and proline metabolism	7	1.73×10^{-4}	0.013
linoleic acid metabolism	5	3.52×10^{-4}	0.024
caffeine metabolism	3	2.86×10^{-3}	0.039
tyrosine metabolism	6	1.98×10^{-3}	0.047

表 3 GO 富集分析的生物过程结果

Table 3 Bioprocess results of GO enrichment analysis

通路	基因数	P 值	FDR
response to wounding	49	1.63×10^{-21}	2.92×10^{-18}
regulation of sensory perception of pain	14	2.58×10^{-12}	4.54×10^{-9}
platelet-derived growth factor receptor signaling pathway	12	3.01×10^{-10}	5.29×10^{-7}
platelet activation	10	7.39×10^{-10}	1.30×10^{-6}
prostaglandin metabolic process	8	2.04×10^{-9}	3.59×10^{-3}
response to histamine	6	4.28×10^{-8}	7.52×10^{-5}
positive regulation of potassium ion transport	6	2.69×10^{-7}	4.72×10^{-3}
negative regulation of calcium ion transport via voltage-gated calcium channel activity	4	8.57×10^{-7}	0.002

表 4 GO 富集分析的细胞组分结果

Table 4 Results of cell components in GO enrichment analysis

通路	基因数	P 值	FDR
cytosol	66	4.12×10^{-15}	5.55×10^{-12}
extracellular space	45	3.05×10^{-14}	4.13×10^{-11}
membrane fraction	49	3.42×10^{-14}	4.63×10^{-11}
microsome	26	4.60×10^{-13}	6.22×10^{-10}
plasma membrane	105	4.24×10^{-8}	5.73×10^{-5}
cell surface	18	1.30×10^{-4}	0.0175

见, 复方伤痛胶囊治疗疾病的生物过程主要涉及痛觉调节、血小板激活、对疼痛物质组胺的反应、前列腺素代谢过程等; 这些靶点在细胞组分中与胞质、胞膜以及微粒体等相关性最大; 在分子功能中与多巴胺结合、蛋白激酶 C 活化、前列腺素类受体激活、氧化还原酶激活、钙离子结合等高度相关。

4 讨论

中药复方制剂是以多成分、多靶点及多通路的

表 5 GO 富集分析的分子功能结果

Table 5 Molecular functional results of GO enrichment analysis

通路	基因数	P 值	FDR
dopamine binding	6	2.36×10^{-9}	3.53×10^{-7}
protein kinase C activity	6	5.13×10^{-9}	7.68×10^{-7}
prostanoid receptor activity	5	1.37×10^{-8}	1.86×10^{-5}
ATP binding	38	2.99×10^{-7}	3.56×10^{-4}
oxidoreductase activity	5	4.62×10^{-6}	5.11×10^{-4}
calcium ion binding activity	24	7.91×10^{-5}	7.09×10^{-3}
NF-kappaB binding	3	9.83×10^{-4}	0.0387

作用特点发挥高效低毒治疗作用的, 单一成分并不能从整体上表征药物的主要物质基础。中药质量控制应该“围绕药效、锁定成分”, 选择药物中能够代表药效的化学成分作为质量标志物, 构建以药效物质基础为导向的中药质量控制体系。

本实验以复方伤痛胶囊为研究对象, 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术平台, 快速分析、定

性了36个化学成分,为其质量标志物的进一步筛选奠定了重要的前期基础;为探索药物化学成分与临床疗效之间的相关性,本研究采用网络药理学方法对鉴定的化合物进行综合分析,并找到药物中的重要关键成分如槲皮素、山柰酚、大黄素、延胡索乙素和异甘草素等,其中槲皮素具有抗氧化、抗炎从而保护心脏的药理作用^[8],山柰酚具有免疫调节、抗菌、预防心脏损伤的药理作用^[9]、大黄素具有抗炎、抗菌、抗病毒的药理作用^[10]、延胡索乙素具有镇痛、抗血栓、抗高血压及抗心律失常的药理作用^[11],异甘草素具有抗炎、抗肿瘤、氧化的药理作用^[12];这些成分之间相互配合、相互作用共同发挥复方伤痛胶囊“活血化瘀、行气止痛”的功效。

同时,本研究还对药物成分所对应的基因靶点进行筛选,并构建“药材-成分-靶点”网络,然后将这些靶点基因进行KEGG通路分析及GO分析,初步明确复方伤痛胶囊治疗疾病的主要分子机制通路、调节的生物学过程、作用的细胞组分以及潜在的分子功能。其中,经过富集分析结果可知,复方伤痛胶囊可能主要通过调节血管内皮、血管平滑肌、影响血小板功能、促进能量供应、减轻炎症反应以及缓解疼痛等过程,从而发挥治疗作用。为更加明确药物治疗疾病种类,实现精准合理用药以及新药研发,本研究将成分对应的靶基因进行疾病富集分析,结果发现药物成分靶点对应的疾病主要集中在各种疼痛类、高血压、血管瘤、骨性疾病、充血性心力衰竭、心动过速、心律失常、动脉粥样硬化、乳腺癌及阿尔茨海默病等,可为进一步的药物研发提供一定的借鉴思路。

本研究基于UHPLC-Q-Orbitrap技术的分析方法可高效、快速、全面地对复方伤痛胶囊中的活性化学成分进行准确识别。本研究能够从整体上系统地阐明复方伤痛胶囊的化学成分组成,为深入挖掘

分析其药效物质奠定了坚实的基础,同时采用网络药理学方法深入挖掘其潜在的质量标志物、药物治疗机制及药物可能治疗的疾病,为今后复方伤痛胶囊质量控制标准的提升和临床应用提供更加科学的理论指导依据。

参考文献

- [1] 郑超华, 宓士军, 王小林, 等. 复方伤痛胶囊促进骨折愈合86例疗效观察[J]. 河北中医, 2011, 33(12): 1853.
- [2] 周霖, 李卓伦, 牛超, 等. 基于超高效液相色谱-四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱技术的妇可靖胶囊化学成分研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(8): 813-821.
- [3] 朱鹏飞, 杨莹莹, 郭艳波. 复方伤痛胶囊治疗肋骨骨折合并气胸的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(6): 915-918.
- [4] 张振聪, 毛德荣, 张丽丽. 复方伤痛胶囊促进骨折愈合临床疗效观察[J]. 当代医学, 2018, 24(4): 29-31.
- [5] 杜文平. 复方伤痛胶囊治疗急性软组织损伤临床疗效探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(68): 88.
- [6] 王争刚, 梁英林, 郭永良. 复方伤痛胶囊治疗单纯性胸腰椎骨折伴胃肠功能障碍45例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(6): 48-49.
- [7] 韩莉花, 袁欣, 方茜, 等. 复方伤痛胶囊对大鼠桡骨骨折愈合的作用[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(4): 253-256.
- [8] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.
- [9] 雷晓青, 陈鳌, 刘毅, 等. 山柰酚药理作用的研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2017, 34(2): 61-62.
- [10] 马继雄. 大黄素药理作用研究进展[J]. 青海师范大学学报: 自然科学版, 2011, 27(4): 48-51.
- [11] 徐婷, 金昔陆, 曹惠明. 延胡索乙素药理作用的研究进展[J]. 中国临床药学杂志, 2001, 10(1): 58-60.
- [12] 李德芳, 王振华, 罗锋, 等. 异甘草素的药理作用研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2): 362-364.