

基于灰色关联度分析的丹参提取物抗炎作用谱效关系研究

林梦雅¹, 张玉萍¹, 李雅¹, 姜民², 庄朋伟¹, 张艳军¹, 宋丽丽^{1*}

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193

2. 南开大学药学院, 天津 300071

摘要: 目的 研究丹参不同提取物的超高效液相色谱 (UPLC) 图谱与抗炎作用的谱效关系, 为明确丹参抗炎作用物质基础提供依据。方法 采用 UPLC 法对丹参不同提取部位 (S1~S9) 进行分析, 以人支气管上皮细胞炎症模型考察不同提取部位的抗炎作用, 采用灰色关联度分析法建立其谱效关系。结果 丹参醇提物 50%乙醇洗脱液 (S3)、80%乙醇洗脱液 (S4)、滤过沉淀 (S5) 以及萃取后水层提取物 (S9) 对于炎症细胞抗炎能力强, 其中以丹参醇提物的 50%乙醇洗脱液 (S3) 作用能力最强。丹参发挥抗炎作用的药效是多种成分共同作用的结果, 各特征峰所代表的化学成分对其抗炎药效贡献的大小顺序为 9 号峰>1 号峰>2 号峰>6 号峰>15 号峰>11 号峰>12 号峰>7 号峰>10 号峰>5 号峰>14 号峰>3 号峰>18 号峰>4 号峰>13 号峰>16 号峰>8 号峰, 对抗炎作用药效贡献大的前 4 个峰分别为 9、1、2、6 号峰, 经过与对照品比对及质谱分析鉴定出 4 个峰对应的成分分别为丹参酮 II_A、丹参素、丹酚酸 B 和 3'-甲基丹酚酸 B。结论 丹参抗炎作用的药效是多种成分共同作用的结果, 明确了丹参中丹参酮 II_A、丹参素、丹酚酸 B 和 3'-甲基丹酚酸 B 这 4 个成分对其抗炎作用的药效贡献最大, 为今后探索丹参药材抗炎作用的药效物质基础提供了一种新思路。

关键词: 丹参; 抗炎作用; 灰色关联度分析; 谱效关系; 丹参酮 II_A; 丹参素; 丹酚酸 B; 3'-甲基丹酚酸 B

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)16-3447-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.031

Spectra-effect relationship of anti-inflammation of *Salvia miltiorrhiza* extract based on gray correlation analysis

LIN Meng-ya¹, ZHANG Yu-ping¹, LI Ya¹, JIANG Min², ZHUANG Peng-wei¹, ZHANG Yan-jun¹, SONG Li-li¹

1. College of Traditional Chinese medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: Objective To study the relationship between UPLC and anti-inflammatory effects of different extracts of *Salvia miltiorrhiza*, and to provide a basis for clarifying the material basis of anti-inflammatory effects of *S. miltiorrhiza*. **Methods** UPLC was used to analyze the different extraction sites of *S. miltiorrhiza*. The anti-inflammatory effect of anti-bronchial epithelial cell inflammation model was studied by different extraction sites. The spectral relationship was established by gravitational correlation analysis (GRA). **Results** 50% grams of ethanol extract (S3), 80% ethanol eluent (S4), filtered precipitate (S5), and extracted aqueous layer extract (S9) had strong anti-inflammatory ability to inflammatory cells. The 50% ethanol eluate (S3) of the ethanol extract of Danshen was the strongest. The effect of chemical composition on the anti-inflammatory efficacy of each characteristic peak was as the following order: A9>A1>A2>A6>A15>A11>A12>A7>A10>A5>A14>A3>A18>A4>A13>A16>A8, and the top four peaks with strong contribution to anti-inflammatory effects were peaks 9, 1, 2, and 6, respectively. The results were as follows: tanshinone II_A, danshensu, salvianolic acid B, and 3'-methyl salvianolic acid B. **Conclusion** The anti-inflammatory efficacy of *S. miltiorrhiza* is the result of combination of various components. It is clear that the four components are tanshinone II_A, danshensu, salvianolic acid B, and 3'-methyl salvianolic acid B. The efficacy of the largest contribution to the future to explore the efficacy of anti-inflammatory effects of *S. miltiorrhiza* provides new ideas.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; anti-inflammatory effect; grayscale correlation analysis; spectra-effect relationship; tanshinone II_A; danshensu; salvianolic acid B; 3'-methyl salvianolic acid B

收稿日期: 2017-06-15

基金项目: 国家科技支撑计划项目 (2011BAI07B08)

作者简介: 林梦雅 (1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为药物分析。Tel: 15202206350 E-mail: lmyjx0410@163.com

*通信作者 宋丽丽 (1982—), 女, 实验师, 研究方向为中药分析及代谢组学。Tel: 18622545966 E-mail: sl10204@163.com

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎, 具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈等功效, 现代药理研究表明其具有抗菌及抗炎等作用, 关于丹参及其提取物抗炎作用的报道有很多^[1-7], 但是关于其抗炎药效成分的报道并不统一。目前, 中药谱效关系学已经广泛用于中药的药效物质基础研究^[8-14], 但丹参抗炎作用的物质基础研究相对较少。本实验采用系统溶剂法分离丹参药材的不同部位, 通过建立各部位的指纹图谱并比较其主要成分的异同, 同时对不同提取部位的抗炎活性进行评价。采用灰色关联分析方法计算指纹图谱特征峰(主要色谱峰)与抗炎作用的关联度, 最终确定其主要药效成分, 从而为科学阐明丹参的抗炎作用药效物质基础提供依据。

1 材料

1.1 仪器

Waters Acquity I Class UPLC 超高效液相色谱-质谱联用仪(美国 Waters 公司); Waters Xevo G2 Q TOF 质谱仪(美国 Waters 公司); 色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); FA2004N 电子分析天平(万分之一, 上海舜宇恒平科学仪器有限公司); 高压灭菌器 HVE-50(日本 Hirayama 公司); 恒温摇床(天津市欧诺仪器仪表有限公司); 离心机(德国 Hettich 公司); CO₂ 培养箱(美国 Thermo 公司); 超净工作台(苏州净化设备有限公司); 倒置显微镜(日本 Olympus 公司); 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司); Modulus 荧光检测仪(美国 Turner Designs 公司)。

1.2 药物与试剂

丹参药材(购于上海华宇药业有限公司山东药源基地, 批号 2003021)经天津中医药大学中药鉴定学教研室李天祥教授鉴定为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎。对照品丹参酮 II_A (批号 110766-200619)、丹参酮 I (批号 110867-201607)、隐丹参酮(批号 110852-200806)、丹酚酸 B (批号 111562-200807)、二氢丹参酮(批号 E-014-170508)、丹参素(批号 D-036-170426)均购自中国食品药品检定研究院; 人源肿瘤坏死因子-α(TNF-α, 批号 900-M54,)购于美国 Pepro Tech 公司; 地塞米松(批号 H37921967)、头孢拉定(批号 H23022485), 购于美国 Sigma 公司; 二甲基亚砜(DMSO), 美国 Invitrogen 公司; ELISA 试剂盒, 上海西唐生物科技有限公司; DMEM/F12 培养

基(批号 PM17FEB011)、双抗(氨苄青霉素、链霉素 100x, 批号 15140-122)、胎牛血清(FBS, 批号 10099-141)、胰蛋白酶(批号 25200-056)、磷酸盐缓冲液(PBS, 批号 10010-023)、Hanks 液(批号 14065-056)均购于美国 Gibco 公司; 酵母浸出粉、胰蛋白胨、琼脂粉, 北京鼎国生物工程公司。

1.3 细胞

人支气管上皮 BEAS-2B 细胞, 购自中国科学院上海生命科学院生物化学与细胞生物学研究所。

2 方法

2.1 丹参提取物的制备

取丹参药材粉碎后加入 95%乙醇回流提取, 减压回收, 得到醇提母液(S1)。取部分醇提母液过 D-101 大孔树脂, 分别用 30%、50%、80%乙醇洗脱, 得相应洗脱液(S2、S3、S4); 取上一步剩余的滤渣加入蒸馏水, 回流提取后调节溶液 pH 值至 2~3, 减压抽滤, 用稀乙醇洗涤后得到滤过沉淀(S5); 滤液 60 °C 减压浓缩得浸膏, 放冷, 加乙醇使含醇量为 70%, 静置取上清液, 减压回收并浓缩至稠膏, 干燥(S6); 另取丹参药材, 粉碎后加入蒸馏水, 回流提取。将所得提取液等分为 2 份, 一份减压回收, 挥干溶剂, 得到水提母液(S7); 另一份先加入等量石油醚萃取, 收集石油醚层; 水层继续加入等量醋酸乙酯萃取, 收集醋酸乙酯层(S8)和水层(S9), 共制备得到 9 份样品。具体提取流程见图 1。

2.2 液相色谱/飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)分析^[15-18]

2.2.1 色谱条件 采用色谱柱 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 体积流量

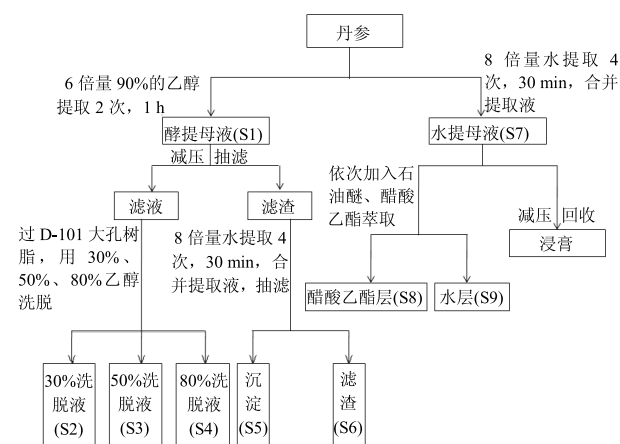


图 1 丹参提取流程图

Fig. 1 Extraction flow chart of *S. miltiorrhiza*

0.4 mL/min; 进样量为 3 μ L; 柱温为 35 $^{\circ}$ C; 进样时间为 28 min; 流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液, 流动相 B 为 0.1%甲酸-乙腈溶液; 梯度洗脱程序见表 1。

表 1 UPLC/Q-TOF-MS 洗脱条件
Table 1 UPLC/Q-TOF-MS elution conditions

t/min	A/%	B/%
0.0	98	2
3.0	90	10
5.0	82	18
15.0	70	30
23.0	0	100
25.0	0	100
27.0	98	2
28.0	98	2

2.2.2 质谱条件 应用四极杆飞行时间串联质谱仪 (Waters Xevo G2 Q TOF, Waters 公司, 美国) 进行分析与鉴定。采用正、负离子模式, 电喷雾离子源 ESI, 脱溶剂气体流量 700 L/h, 脱溶剂气温度 450 $^{\circ}$ C; 锥孔气体流量 50 L/h; 离子源温度 120 $^{\circ}$ C; 毛细管电压 3 000 V。相对分子质量记录范围为 50~1 500, 数据采集模式采用 MSE 模式。

2.3 供试品制备

适量称取 9 种不同丹参提取物用 50%乙醇配制成质量浓度为生药 1 g/L 的供试品溶液, 过 0.22 μ m 微孔滤膜, 取续滤液, 进行 UPLC/Q-TOF-MS 分析。

2.4 对照品溶液的配制

精密称取丹参酮 II_A、丹参酮 I、隐丹参酮、二氢丹参酮、丹酚酸 B、丹参素各 10.0 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加色谱甲醇使溶解至刻度, 制得 1 mg/mL 各对照品溶液, 过 0.22 μ m 微孔滤膜, 取续滤液, 进行 UPLC/Q-TOF-MS 分析。

2.5 丹参提取物抗炎活性考察

2.5.1 细胞培养 BEAS-2B 细胞置于 DMEM/F12 完全培养基中 (含有 10% FBS 和 1%双抗), 将该培养基置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的 CO₂ 培养箱中。

2.5.2 炎症细胞模型及给药 采用 TNF- α 刺激 BEAS-2B 细胞产生炎症。将细胞分为以下 12 组 ($n=11$): 对照组、模型组、地塞米松组和丹参提取物 9 个样品组。

用未添加血清的培养液培养 12 h 使细胞同化, 将丹参不同提取物 (10 g/mL, 通过预试验筛选发现此浓度为抗炎效果最佳浓度) 以及地塞米松 (1 μ mol/L) 事先孵育 4 h 后加入 TNF- α 10 ng/mL 刺激

细胞反应 12 h, 加细胞裂解液用于核转录因子- κ B (NF- κ B) 的检测。

2.5.3 NF- κ B 活性检测^[19-22] 将 96 孔细胞培养板的每个孔都加入 20 μ L 被动细胞裂解液, 振荡 30 min 使细胞裂解。取 20 μ L 处理后的细胞裂解液, 加入 100 μ L 预先配好的荧光素酶检测剂, 混匀, 用荧光检测仪检测记录其荧光值。再加入 100 μ L 内参荧光素酶检测剂混匀, 用荧光检测仪检测并记录其荧光值。计算荧光素酶报告基因活性 (荧光素酶报告基因活性=荧光素酶活性/内参荧光素酶活性)。

2.6 统计学分析

采用 Microsoft Office Excel 2003 和 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理, 采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

3 结果与讨论

3.1 UPLC 色谱峰的归属

在该色谱条件下检测, 采用正、负离子模式下分别采集不同丹参提取物的质谱信息, 比较在正、负离子扫描方式下丹参不同提取物中各个化学特征峰的信号强度, 见图 2。

从 9 份提取物 UPLC 图谱中确定 18 个明显的特征峰 (图 3)。并对这 18 个特征峰进行定性分析, 结合对照品和文献信息共鉴定出 10 种化合物 (表 2)。

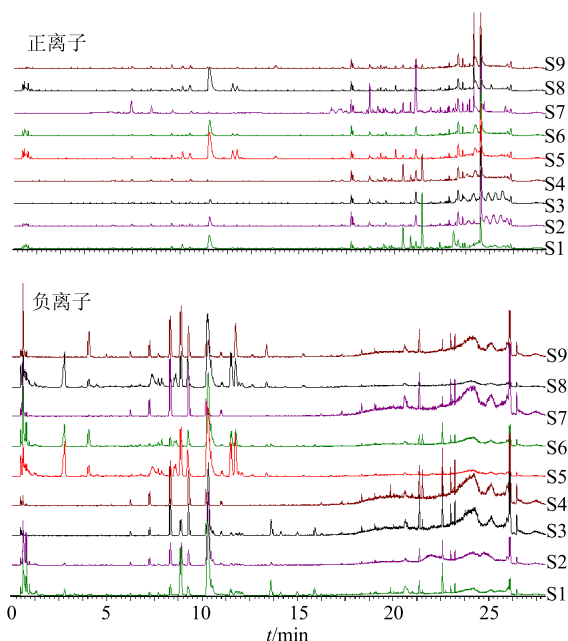
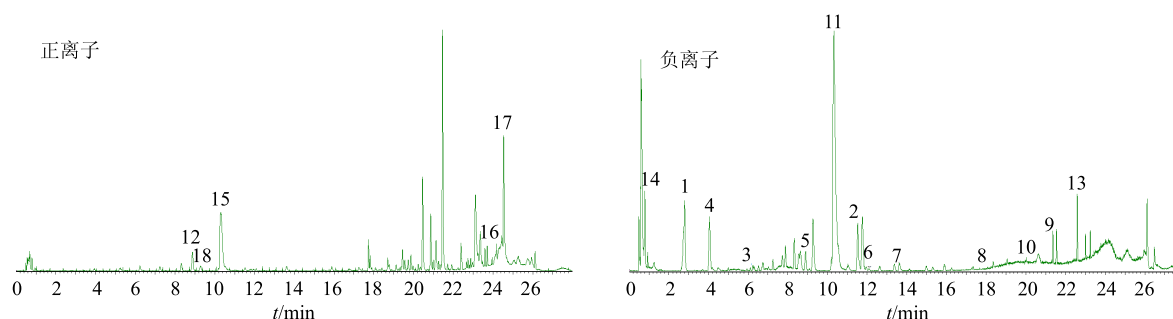


图 2 丹参各提取物在正、负离子模式下的总离子流图
Fig. 2 Total ion flow chart of each extracts of *S. miltiorrhiza* in positive and negative ion mode



1-丹参素 2-丹酚酸 B 3-丹酚酸 F 4-原儿茶醛 5-迷迭香酸 6-3'-甲基丹酚酸 B 7-4',3"-二甲基紫草酸 8-丹参酮 II_B 9-丹参酮 II_A 10-隐丹参酮
1-danshensu 2-salvianolic acid B 3-salvianolic acid F 4-protocatechuic aldehyde 5-rosmarinic acid 6-3'-methyl salvianolic acid B
7-4',3"-dimethyl-lauric acid 8-tanshinone II_B 9-tanshinone II_A 10-dronated ketone

图 3 丹参提取物的特征峰图谱

Fig. 3 Characteristic peaks of *S. miltiorrhiza* extracts

表 2 丹参提取物 UPLC/Q-TOF-MS 图谱特征峰的指认结果

Table 2 UPLC/Q-TOF-MS map of characteristic peaks of *S. miltiorrhiza* extracts

峰号	t_R/min	$[M-H]^-/[M+H]^+$ 理论值	$[M-H]^-/[M+H]^+$ 实际值	分子式	二级碎片离子(m/z)	成分
1	2.80	197.045 0	197.044 8	$C_9H_{10}O_5$	179, 151, 135, 123	丹参素
2	11.51	717.145 6	717.146 4	$C_{36}H_{30}O_{16}$	519, 339, 321, 295, 279, 185	丹酚酸 B
3	6.11	313.071 2	313.071 6	$C_{17}H_{14}O_6$	269, 159	丹酚酸 F
4	4.08	137.023 9	137.023 9	$C_7H_6O_3$	109	原儿茶醛
5	8.88	359.076 7	359.076 7	$C_{18}H_{16}O_8$	197, 179, 161, 135, 133	迷迭香酸
6	12.09	731.161 2	731.161 7	$C_{37}H_{32}O_{16}$	551, 533, 507, 353, 335, 309	3'-甲基丹酚酸 B
7	13.62	565.134 6	565.133 8	$C_{29}H_{26}O_{12}$	521, 327, 309, 211, 193, 185	4',3"-二甲基紫草酸
8	18.09	311.128 3	311.129 1	$C_{19}H_{18}O_4$	293, 275, 247	丹参酮 II _B
9	21.46	295.133 4	295.133 5	$C_{19}H_{18}O_3$	277, 249, 231, 207	丹参酮 II _A
10	20.46	297.149 1	297.149 4	$C_{19}H_{20}O_3$	279, 251, 227, 219	隐丹参酮

3.2 丹参提取物体外抗炎活性

由表 3 可知,与模型组比较,丹参 50%洗脱液(S3)、80%洗脱液(S4)、滤过沉淀(S5)和萃取后水层提取物(S9)对于炎症细胞抗炎作用较好,且差异显著($P<0.05$);其余的提取物虽然有抗炎作用但无显著性差异。说明丹参 50%洗脱液、80%洗脱液、滤过沉淀和萃取后水层提取物具有抗炎作用,其中 50%洗脱液作用最佳。

3.3 丹参提取物 UPLC 图谱与抗炎作用的灰色关联分析^[23]

3.3.1 原始数据的无量纲化处理 原始数据的变换采用初值化变换法。变换的母序列记为 $\{X_0(t)\}$,子序列记为 $\{X_i(t)\}$ 。将丹参不同提取物的抗炎活性的药效指标作为母序列,丹参不同提取物的特征峰峰面积作为子序列。

3.3.2 绝对差序列及关联系数的计算 在 $t=k$ 时

表 3 丹参不同提取物对炎症细胞的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n=11$)

Table 3 Inhibition of different extracts from *S. miltiorrhiza* on inflammatory cells ($\bar{x} \pm s, n=11$)

组别	荧光素酶报告基因活性
对照	90.97 ± 0.19*
地塞米松	79.35 ± 3.74**
模型	12.42 ± 7.53
S1	63.60 ± 9.33
S2	59.76 ± 8.86
S3	90.37 ± 0.26*
S4	88.49 ± 2.95**
S5	56.53 ± 5.37*
S6	46.39 ± 22.58
S7	47.44 ± 13.72
S8	52.84 ± 8.06
S9	66.31 ± 3.78**

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

(k 为峰号), 母序列记为 $\{X_0(k)\}$, 子序列记为 $\{X_i(k)\}$, 母序列与子序列的绝对差序列 $\Delta_{0i}(k) = |X_0(k) - X_i(k)| (1 \leq i \leq m)$ 。计算在 $t=k$ 时母序列与子序列的关联系数 $\eta(k)$ 。

$$\eta(k) = (\min_{\min} |Y_0(k) - Y_i(k)| + \rho \max_{\max} |Y_0(k) - Y_i(k)|) / (|Y_0(k) - Y_i(k)| + \rho \max_{\max} |Y_0(k) - Y_i(k)|)$$

$Y_0(k)$ 为丹参不同提取物抗炎药理药效指标; $Y_i(k)$ 为丹参不同提取物各特征峰峰面积归一化数值; k 为峰号; ρ 为分辨率系数, 作用是削弱最大绝对差数值的失真, 提高关联系数之间的显著性差异, $\rho \in (0,1)$, 本实验中 ρ 取 0.5; $|Y_0(k) - Y_i(k)|$ 为母序列与子序列的绝对差值; $\min_{\min} |Y_0(k) - Y_i(k)|$ 为绝对差值的最小值, 又记为 $\Delta_{\min}$; $\max_{\max} |Y_0(k) - Y_i(k)|$ 为绝对差值的最大值, 又记为 $\Delta_{\max}$

3.3.3 关联度 (r) 的计算 r 实质上是对时间序列几何关系的比较, 是母序列与子序列各个时刻的关联系数的平均值, 结果见表 4。

$$r = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \eta$$

n 为子序列的数据个数

表 4 关联度结果
Table 4 Correlation results

峰号	r	峰号	r
9	0.822 5	5	0.730 8
1	0.797 5	14	0.729 9
2	0.786 9	3	0.700 8
6	0.777 6	18	0.673 5
15	0.769 7	4	0.633 5
11	0.748 0	13	0.633 5
12	0.743 8	16	0.617 2
7	0.742 2	8	0.615 4
10	0.739 5	17	0.593 7

由表 4 中不同提取物相关峰与其抗炎作用的关联分析数据可知, 对抗炎作用药效贡献较大的特征峰 (编号) 主要有 $9 > 1 > 2 > 6 > 15 > 11 > 12 > 7 > 10 > 5 > 14 > 3 > 18 > 4 > 13 > 16 > 8$, 说明丹参提取物的抗炎作用是“化学成分群”共同作用的结果; 对抗炎作用药效贡献大的前 4 个峰分别为 9、1、2、6 号峰, 经过与对照品和文献信息进行指认后, 其中 9 号峰为丹参酮 II_A、1 号峰为丹参素, 2 号峰为丹酚酸 B, 6 号为 3'-甲基丹酚酸 B。

本研究采用灰色关联度分析方法将抗炎药效的细胞模型与丹参药材不同提取物的特征峰峰面

积进行关联, 最终发现了 4 种药效成分对抗炎作用的贡献程度最大, 提示下一步的工作重点将是对这 4 种药效成分进行定量分析以及药效评价等研究, 以期可以进一步明确丹参抗炎作用的谱效关系, 为科学阐明丹参抗炎作用的药效物质基础提供新思路。

4 讨论

本研究对丹参不同提取物 UPLC 指纹图谱特征与其抗炎作用量化数据的基础上, 采用灰度关联分析技术, 确定了指纹图谱特征峰所代表的化学成分对抗炎作用贡献的大小。结合表 4 数据可知, 与抗炎作用呈高度相关的峰有 4 个, 其中关联度最大的是 9 号峰 (丹参酮 II_A)、1 号峰 (丹参素)、2 号峰 (丹酚酸 B) 和 6 号峰 (3'-甲基丹酚酸 B)。表明丹参的抗炎作用可能是多成分共同作用的结果。

据文献报道, 丹参酮类能显著抑制 IL-12 p40 基因的 mRNA 水平的表达, 而且丹参酮类具有强有力抑制 IL-12 p40 基因和卡巴粒链联的促进剂活性, 提示丹参酮类具有抗炎作用^[24]。聂桂丽等^[25]研究发现, 丹参可以抑制 TNF- α 诱导的 IL-1 β 表达, 而且丹参酮-A 对其抑制作用最强, 其途径一部分可能通过激活 NF- κ B 的表达。这与本实验中发现丹参酮 II_A 与抗炎药效关联度最大结论一致。

张坤等^[26]通过体外培养大鼠巨噬细胞, 观察单纯脂多糖 (LPS) 刺激大鼠巨噬细胞后 TNF- α 转录和表达的情况, 发现 LPS 刺激后 TNF- α 被激活, 进而观察丹参素处理后 LPS 刺激大鼠巨噬细胞时 TNF- α 转录和表达的情况。结果表明, LPS 能刺激巨噬细胞分泌 TNF- α , 而丹参素能明显减少 LPS 对大鼠腹腔巨噬细胞的这种刺激, 从而减少 TNF- α 的分泌和释放。本实验中也证实丹参素也与抗炎药效相关。

研究表明, 丹参多酚酸盐能降低急性冠脉综合征 (ACS) 患者的血清抵抗素水平, 抑制 C 反应蛋白 (CRP) 的产生, 同时升高血清脂联素水平, 表明降低抵抗素、升高脂联素可能是丹参多酚酸盐发挥其抗炎、抗 ACS 作用的重要机制之一^[27]。本实验中同样也得到丹酚酸类成分具有抗炎作用。综上所述, 丹参提取物图谱中丹参酮、丹参素和丹酚酸成分增多, 抗炎作用增强, 也从一定程度上反映了上述结果。

本实验对丹参 9 种不同提取部位进行了 UPLC 分析, 确定了其中 18 个色谱峰为特征峰, 并明确 10 个特征色谱峰所代表化学成分, 可较好地表达该

样品所含的化学成分信息。采用灰度关联度分析方法研究了共有色谱峰与抗炎活性之间的关系,发现各共有色谱峰与丹参抗炎活性均有不同程度的关联度,关联度在 0.82~0.61。其中丹参酮 II_A、丹参素、丹酚酸 B 和 3'-甲基丹酚酸 B 抗炎药效关联度较强,它们在丹参抗炎药效中发挥了重要的作用。提示下一步的工作重点将是对这 4 种药效成分进行定量分析以及药效评价等研究,以期可以进一步明确丹参抗炎作用的谱效关系,为科学阐明丹参抗炎作用的药效物质基础提供新思路。

参考文献

- [1] 韩浩伦, 吴 玮. 中药丹参抗炎作用研究进展 [J]. 总装备部医学学报, 2010, 12(2): 118-119.
- [2] 李巧玉, 刘 杨, 包华音. 近 5 年丹参化学成分及药理作用研究进展 [J]. 食品与药品, 2014, 16(2): 145-146.
- [3] 林晓明, 刘 萍, 刘树群, 等. 丹参、三七等中药对关节炎小鼠抗炎作用的实验研究 [J]. 泰山医学院学报, 2013, 34(6): 447-448.
- [4] 丰成相. 丹参的化学成分及药理作用概况 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(2): 25-26.
- [5] 李 蒙. 丹参脂溶性提取物抗炎作用及机理研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [6] 徐丽君, 黄光英. 丹参的化学成分及其药理作用研究概述 [J]. 中西医结合研究, 2009, 1(1): 45-48.
- [7] 韩浩伦. 丹参酮局部抗炎作用及耳毒性研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2008.
- [8] 陈华国, 赵宏宾, 赵 超, 等. 虎杖提取物 HPLC 指纹图谱归属分析及谱效关系初探 [J]. 中国药房, 2010, 21(19): 1775-1776.
- [9] 全立国, 宋美卿, 冯玛莉, 等. 谱效关系分析蛇床子镇静催眠的活性物质 [J]. 山西中医, 2011, 27(6): 52-53.
- [10] 顾 英, 冯 怡, 徐德生. 芍药甘草效应组分血清指纹图谱与药效的相关性研究 [J]. 中成药, 2008, 30(1): 6-10.
- [11] 林 立, 刘晓秋. 泻白散 HPLC 谱效关系初探 [J]. 中国现代中药, 2009, 11(8): 35-37.
- [12] 瞿 慧. 吴茱萸-当归药对配伍及谱效关系研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
- [13] 张华锋, 刘 炯, 张 杰, 等. 基于聚类分析和典型相关分析的北柴胡保肝作用谱效关系研究 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2696-2702.
- [14] 杨英来, 胡 芳, 刘小花, 等. 当归补气活性部位的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3346-3351.
- [15] 陈 菲, 张奉苏, 刘训红, 等. 超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱同时测定樟芝菌粉中 6 个核苷类化合物及其指纹图谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(12): 2097-2103.
- [16] 柳 洁, 丁文婕, 何碧英, 等. 超高效液相色谱-电喷雾离子化-四级杆飞行时间串联质谱指纹图谱检测毒蕈中 4 种鹅膏肽类毒素 [J]. 分析化学, 2013, 41(4): 500-508.
- [17] 汪 祺, 郑笑为, 于健东, 等. 生脉注射液超高效液相色谱指纹图谱的建立及特征成分分析 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(10): 1813-1817.
- [18] 刘 梅, 夏鑫华, 俞桂新, 等. 丹参药材超高效液相色谱指纹图谱研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(6): 559-564.
- [19] 凌小倩, 王进科. 转录因子 NF- κ B 活性检测技术 [J]. 遗传, 2013, 35(5): 551-570.
- [20] 张洪德, 张静春, 孙景春, 等. 糖尿病患者树突细胞中 NF- κ B 活性改变及检测 TNF- α 意义 [J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(10): 1402-1403.
- [21] 孙大康, 李柏青. 电泳迁移率变动分析化学发光法检测 T 细胞 NF- κ B 活性 [J]. 蚌埠医学院学报, 2006(1): 1-4.
- [22] 边玉松. 大鼠脑微血管内皮细胞的氧化应激与 NF- κ B 的活化 [D]. 长春: 吉林大学, 2005.
- [23] 白关亚, 何 盼, 李媛媛, 等. 青翘不同极性部位抗炎作用的谱效关系分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 1-6.
- [24] 孙吉兰, 常云亭, 宋海英, 等. 丹参的体外抑菌作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2003, 14(12): 725.
- [25] 聂桂丽, 郭茂娟, 李燕平, 等. 丹参单体对肿瘤坏死因子损伤的血管平滑肌细胞炎症介质 IL-1 β 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(5): 823-824.
- [26] 张 坤, 陈纪宝, 秦 丽, 等. 丹参抗炎分子靶点的计算机虚拟筛选和抗炎实验研究 [J]. 上海医学, 2015 (11): 835-838.
- [27] 张 辉, 张 杨, 杨 蓉, 等. 丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 598-601.