

基于超分子“印迹模板”的鱼腥草注射剂致敏原研究

周燕子^{1,2}, 陈 锋^{1,2}, 王敏存^{1,2}, 肖美凤^{1,2*}, 贺福元^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

摘要:目的 基于超分子“印迹模板”和非线性回归对鱼腥草注射剂致敏原进行研究。方法 小鼠尾 iv 鱼腥草注射剂(18.1 mL/kg), 于不同时间点采集样本, 进行气质联用(GC-MS)分析和免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 的含量测定; 从所有样本中筛选出共有成分, 并将非共有成分进行归类, 划分成若干个成分群; 对各个成分群进行相似度计算; 利用非线性回归对各个成分群与 IgE 的相关性进行分析, 并计算信息量。结果 共得到鱼腥草注射剂体内成分 605 个, 其中共有成分 10 个, 分别是 2,4-二甲基庚烷、3,7-二甲基癸烷、2,6-二甲基癸烷、2,3-二甲基十氢萘、5-甲基十四烷、4,6-二甲基十二烷、4-甲基十二烷、十六烷、正十七烷、2,4-二叔丁基苯酚; 将所有成分归类得到 10 个成分群; 各个成分群相似度为 0.934~1.000; 非线性回归得到各个成分群的效应系数, 进一步计算得到成分群 3 的信息量最大(17.67%)。结论 以超分子“印迹模板”为理论指导, 对鱼腥草注射剂体内成分进行了归类; 利用非线性回归得到了各个成分群致敏性的排序, 成分群 3 可能是造成致敏的关键成分群。

关键词: 鱼腥草注射剂; 体内; 超分子; 印迹模板; 致敏原; 非线性回归; 2,6-二甲基癸烷

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)01-0154-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.01.019

Study on allergen of *Houttuynia cordata* Injection based on supramolecular “imprinted template”

ZHOU Yan-zi^{1,2}, CHEN Feng^{1,2}, WANG Min-cun^{1,2}, XIAO Mei-feng^{1,2}, HE Fu-yuan^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China

3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Chracterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Objective To study the sensitizer of *Houttuynia cordata* Injection (鱼腥草注射剂) based on supramolecular imprinting template and nonlinear regression. **Methods** *Houttuynia cordata* Injection (18.1 mL/kg) was administered to mice by tail vein injection. Samples were collected at different time points to analyze by GC-MS and determine the content of IgE. The common components were screened out from all samples, and non-common components were classified and divided into several component groups. The similarity of each component group was calculated. The correlation between each component group and IgE was analyzed by nonlinear regression, and information amount was calculated. **Results** A total of 605 components in *Houttuynia cordata* Injection were obtained, of which 10 components were in total. They were 2,4-dimethylheptane, 3,7-dimethyldecane, 2,6-dimethyldecalin, 2,3-dimethyldecahydronaphthalene, 5-methyltetradecane, 4,6-dimethyldodecane, 4-methyldodecane, hexadecane, heptadecane, 2,4-bis

收稿日期: 2021-08-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573691); 国家自然科学基金资助项目(81874507); 国家自然科学基金青年项目(81803729); 湖南省教育厅优秀青年项目(20B438); 湖南省自然科学基金青年项目(2019JJ50430); 湖南省自然科学基金面上项目(2021JJ30509)

作者简介: 周燕子, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺的研究。

Tel: 18229860114 E-mail: 391963304@qq.com

***通信作者:** 肖美凤, 博士, 副教授, 从事中药以及复方物质基础, 中药超分子与定量网络药理学研究。

Tel: (0731)88458232 E-mail: xiaomf.002@163.com

贺福元, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。

Tel: (0731)85381372 E-mail: pharmsharking@tom.com

(1,1-dimethylethyl) phenol; All the components were classified into 10 component groups. The similarity of each component group ranged from 0.934 to 1.000. The effect coefficients of each component group were obtained by nonlinear regression, and the information of component group 3 was the largest (17.67%) by further calculation. **Conclusion** Based on theoretical guidance of supramolecular “imprinting template”, the components in *Houttuynia cordata* Injection were classified. The order of sensitization of each component group was obtained by nonlinear regression, and component group 3 may be the key component group causing sensitization.

Key words: *Houttuynia cordata* Injection; *in vivo*; supramolecular; imprinted template; allergen; nonlinear regression; 2,6-dimethyldecalin

中药注射剂已有 60 多年的发展和临床应用历史,是我国临床的独特治疗手段,是中医药文化的组成部分,发挥着不可替代的作用^[1-3]。由于对其基础研究比较薄弱,近年来鱼腥草注射剂的不良反应日益凸显,临床安全事件时有发生。鱼腥草注射剂所致的不良反应可累及机体多个器官系统,临床表现复杂多样,严重不良反应常见有呼吸困难、急性肺水肿、喉头水肿、心跳呼吸骤停甚至造成死亡。鱼腥草注射剂过敏反应是其主要的不利反应类型,也是致死的主要原因^[4-6]。

鱼腥草为三白草科蕺菜属植物蕺菜 *Houttuynia cordata* Thunb. 的新鲜全草或干燥地上部分,其性味辛、寒,《中国药典》2020 年版载其具有清热解毒、消肿排脓、利尿通淋的功效,常用于肿痛吐脓、痰热喘咳、热痢热淋、痈肿疮毒的治疗^[7-9]。鱼腥草的化学成分中含挥发油 0.049%,挥发油的主要成分为鱼腥草素,即癸酰乙醛、癸醛、月桂醛、甲壬酮等 61 种成分^[10-15]。鱼腥草注射剂的(类)致敏性,既与单成分的(类)致敏性相关,更与其形成的超分子结构特征相关,其强度决定于超分子结构特征,包括大小、表面积及鱼腥草挥发油成分基团在表面分布情况等。这一现象可用超分子化学的“印迹模板”自主作用机制进行解释^[16]。

超分子化学根源于配位化学,亦被称为广义配位化学,是近 30 年来迅速发展起来的一门交叉学科,与材料科学、信息科学、生命科学等学科紧密相关,是当代最前沿的化学研究领域之一^[17-20]。基于超分子化学,人体与中药可以看成是 1 个由单分子、超分子、聚合超分子及巨复超分子构成的复杂体系^[21]。其中免疫应答是人体重要的超分子“印迹模板”识别、拷贝、贮存与复制的过程,当中药注射剂进入人体后,具有“印迹模板”特征的致敏原经过免疫识别,拷贝产生具有相同“印迹模板”特征的抗体并储存起来。当具有相似或者相同“印迹模板”特征的致敏原再次进入人体之后,被储存的抗体识别,从而产生免疫应答反应,亦为致敏反应。

在超分子化学理论的指导下,通过对鱼腥草注射剂的结构及其致敏性进行研究,有可能为解决这一问题提供新的研究思路。多成分的中药注射剂可能通过非固有的分子间化学键自主结合形成超分子结构,在“口服”给药时,这种形式被胃肠道消化吸收的屏障所拆散与破坏,只能拆散吸收进入血液而难生成超分子结构,其表观分子量小,决定簇少,致敏反应小,不易引起致敏反应,对机体安全;如果以注射给药途径给药,这种超分子结构得以保留,可直接进入血液,表观分子量大,决定簇多,表观致敏反应强,易引起致敏反应,对机体表现出较强的免疫毒性^[22-25]。

在此之前,本课题组已经获得了鱼腥草挥发油体外成分的“印迹模板”,即通过对色谱峰进行划分归属,最终确定发挥作用的关键成分群(印迹模板)^[26]。由此,本研究尝试将该法进一步推广至体内成分的研究,通过对不同时间点体内成分进行气质联用(GC-MS)检测,划分成若干个成分群(印迹模板),再与免疫球蛋白 E (Immunoglobulin E, IgE) 含量进行非线性回归,最终得到各个成分群的贡献排序,即过敏原的排序。

1 材料

1.1 药品与试剂

鱼腥草注射剂(批号 0806413)购自湖南正清集团公司;小鼠血清 IgE ELISA 试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司;水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

1.2 动物

SPF 级昆明种小鼠 84 只,雌雄各半,5~6 周龄,体质量 18~22 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物许可证号 SCXK(湘)2016-0002。动物饲养于湖南中医药大学实验动物中心,室内温度 20 ℃,相对湿度 55%。动物实验经湖南中医药大学伦理委员会批准(批准号 LLBH-201607230003)。

1.3 仪器

ELEX-800 型酶标仪(美国 Bio Tek 公司);

QP2010 型气质联用仪 (GC-MS, 日本岛津公司); CP-114 型电子天平 (奥豪斯仪器上海有限公司); TGL20 型低温离心机 (长沙英泰仪器有限公司)。

2 方法

2.1 总量统计矩法和信息熵的基本理论

总量统计矩法是将统计矩原理应用于表征指纹图谱特征, 一张完整的指纹图谱可看成由 m 个特征峰响应值曲线的迭加而成, 按其统计原理可获得中药指纹图谱的总量零阶矩 (AUCT)、总量一阶矩 (MCRT) 及总量二阶矩 (VCRT) 等一系列总量统计矩参数^[26], 由总量统计矩参数可计算得总量统计矩相似度^[27]。

中药及其复方指纹图谱上有若干个峰, 每 1 个峰就与相应成分对应, 其峰的强度由这个成分的结构比与在一定色谱条件下的响应系数决定 (灵敏度), 还与色谱柱的分离度相关, 因此 1 个成峰的出现与不出现的自由权是在这一色谱条件的综合反映, 因此将各成分看成 1 个信息, 则可用信息熵, 通过计算和比较信息熵能够反映指纹图谱所携带成分的信息总量的变化, 见公式 (1)。此外, 将信息熵乘以峰面积可获得信息量参数, 可表征色谱学上的作用强度^[28]。

$$H = -\frac{1}{\ln 2} \sum_{i=1}^n W_i \ln W_i \quad (1)$$

H 为信息熵, W_i 为第 i 个峰的峰面积百分比 (出现的概率)

2.2 动物分组与致敏

取昆明种小鼠, 随机分为 14 组, 其中 1 组为正常组 (生理盐水组), 其余 13 组为鱼腥草注射剂组, 每组 6 只。按鱼腥草注射剂的正常用量 (约 $LD_{50} \sim LD_{70}$) 确定给药剂量为 18.1 mL/kg (1 mL 药液相当于生药材 2 g), 鱼腥草注射剂组尾 iv 药物, 正常组尾 iv 0.9% 氯化钠溶液; 给药后的 13 组鱼腥草注射剂组分别于 0.15 、 0.25 、 0.50 、 0.75 、 1.00 、 1.25 、 1.50 、 2.00 、 4.00 、 8.00 、 10.00 、 12.00 、 24.00 h 摘眼球取血, 正常组于给药后 0.15 h 摘眼球取血。

2.3 血液样品处理

将待测血浆 1.0 mL 置于尖底塑料刻度离心管中 (含肝素抗凝), 加入正己烷 1.0 mL (含内标正十五烷 0.02756 mg/mL), 涡旋混合 2 min , 2000 r/min 离心 5 min , -20°C 冷冻保存 12 h , 取出再以 2000 r/min 离心 5 min 。取上清液置 -20°C 冰箱待测。

2.4 GC-MS 分析条件

2.4.1 色谱条件 Rtx-5ms 石英毛细管柱 ($30.0 \text{ m} \times$

$0.25 \text{ mm} \times 0.25 \mu\text{m}$), 升温程序: 初温为 60°C , 以 2°C/min 升至 140°C , 保持 5 min ; 再以 10°C/min 升至 200°C , 保持 9 min ; 分流比为 $15:1$, 载气为高纯 He (99.999%); 载气体积流量为 1.0 mL/min ; 气化室温度为 250°C 。

2.4.2 质谱条件 电子轰击离子源; 离子源温度为 230°C ; 四级杆温度为 150°C ; 电子能量为 70 eV ; 接口温度为 280°C ; 溶剂延迟 2.5 min ; 扫描范围 m/z $40 \sim 500$; 进样量为 $2 \mu\text{L}$ 。

2.5 小鼠血清 IgE 的含量测定

将小鼠血清分离, 按照 ELISA 试剂盒说明书测定血清 IgE 含量。

3 结果

3.1 不同时间点鱼腥草注射剂在小鼠体内的指纹图谱

各个时间点的鱼腥草注射剂的体内成分指纹图谱见图 1。红色箭头表示共有峰, 即共有成分, 按照保留时间 (t_R) 从小到大分别为共有成分 1~10。由于 45 min 之后的峰在空白血浆样品中均有出现, 因此只对 45 min 之前的峰进行分析。图中还存在其他的共有峰, 通过解谱发现是重复的成分。因此, 最后得到的只有图中标注出来的 10 个共有成分峰。

3.2 鱼腥草注射剂体内成分的划分

根据 GC-MS 的结果, 扣除正常组的峰和空白溶剂峰, 共得到鱼腥草注射剂体内代谢产物 605 个。其中有 10 个成分在每一时间点中均出现, 分别为 2,4-二甲基庚烷、3,7-二甲基癸烷、2,6-二甲基癸烷、2,3-二甲基十氢萘、5-甲基十四烷、4,6-二甲基十二烷、4-甲基十二烷、十六烷、正十七烷、2,4-二叔丁基苯酚 (表 1 和图 2), 按照本课题组前期方法将其余非共有成分归类划分至 10 个共有成分中^[29]。由此, 将所有成分划分得到 10 个成分群 (表 2), S1~S13 为 13 个时间点所取的血液样本。通过观察发现, 成分群 1~9 主要为脂肪烃, 成分群 10 主要为苯酚, 这恰好与 10 个共有成分相对应。表明该 10 个成分群在整个鱼腥草注射剂体内成分中极具代表性, 浓集并归纳了所有体内成分的特征。

3.3 鱼腥草注射剂体内成分“印迹模板”研究

上述得到的 10 个成分群组成鱼腥草注射剂体内成分的“印迹模板”, 将各个成分群的 t_R 和平均分子连接性指数 (molecular connectivity index, MCI) 列于表 3。利用夹角余弦法对 10 个成分群的 MCI 进行相似度比较, 如表 4 所示, 可以发现各个成分

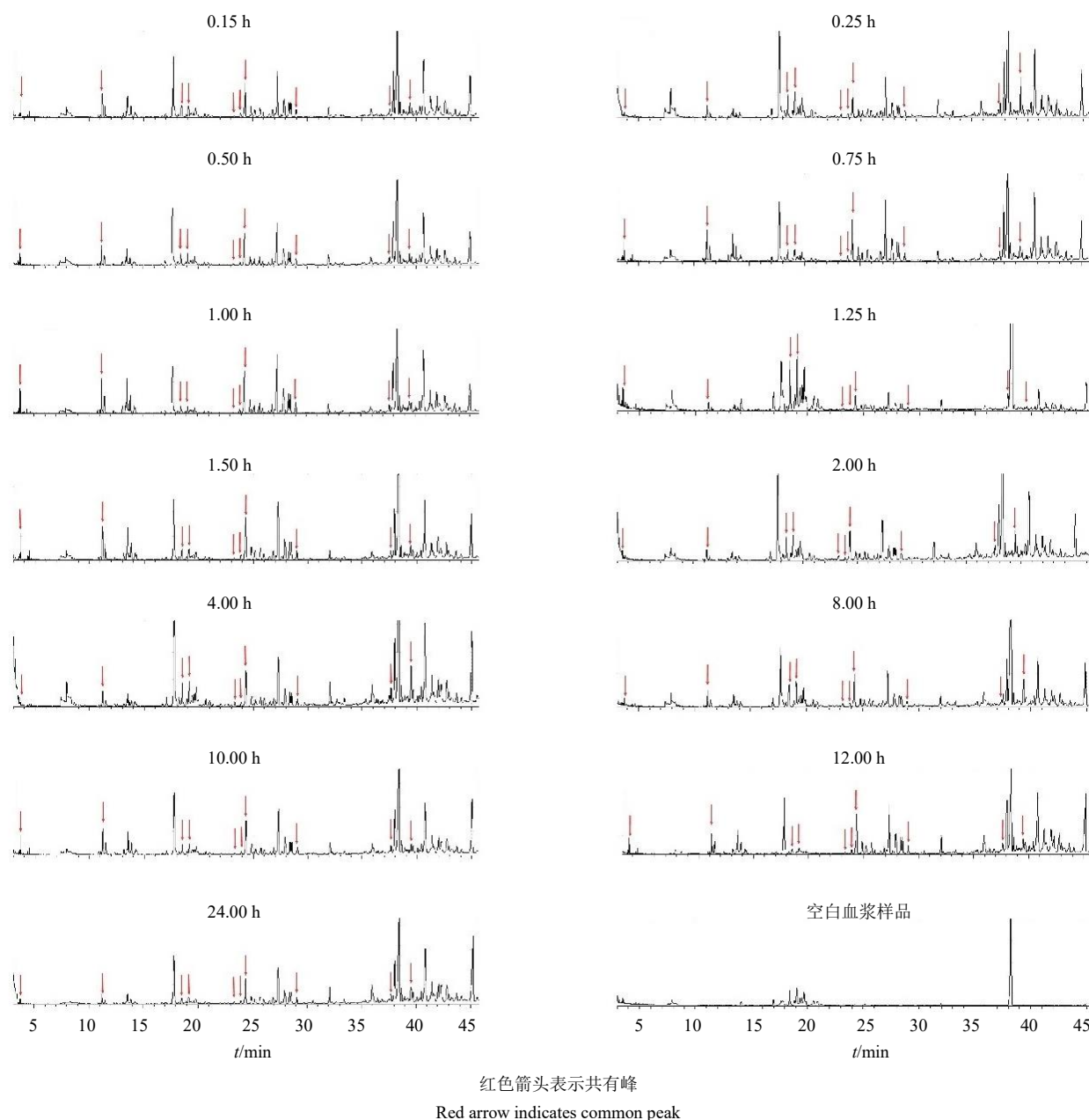


图 1 各组鱼腥草注射剂体内成分的 GC-MS 指纹图谱

Fig. 1 GC-MS fingerprint of components of *Houttuynia cordata* Injection in each group

表 1 10 个共有成分的相关信息

Table 1 Information about 10 common components

编号	名称	t_R/min	化学式	相对分子质量
1	2,4-二甲基庚烷	3.766	C_9H_{20}	128.26
2	3,7-二甲基癸烷	11.327	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}$	170.33
3	2,6-二甲基癸烷	18.628	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}$	166.30
4	2,3-二甲基十氢萘	19.339	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}$	166.30
5	5-甲基十四烷	23.459	$\text{C}_{15}\text{H}_{32}$	212.41
6	4,6-二甲基十二烷	23.949	$\text{C}_{14}\text{H}_{30}$	198.39
7	4-甲基十二烷	24.494	$\text{C}_{13}\text{H}_{28}$	184.36
8	十六烷	29.589	$\text{C}_{16}\text{H}_{34}$	226.44
9	正十七烷	37.118	$\text{C}_{17}\text{H}_{36}$	240.47
10	2,4-二叔丁基苯酚	39.477	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}$	206.32

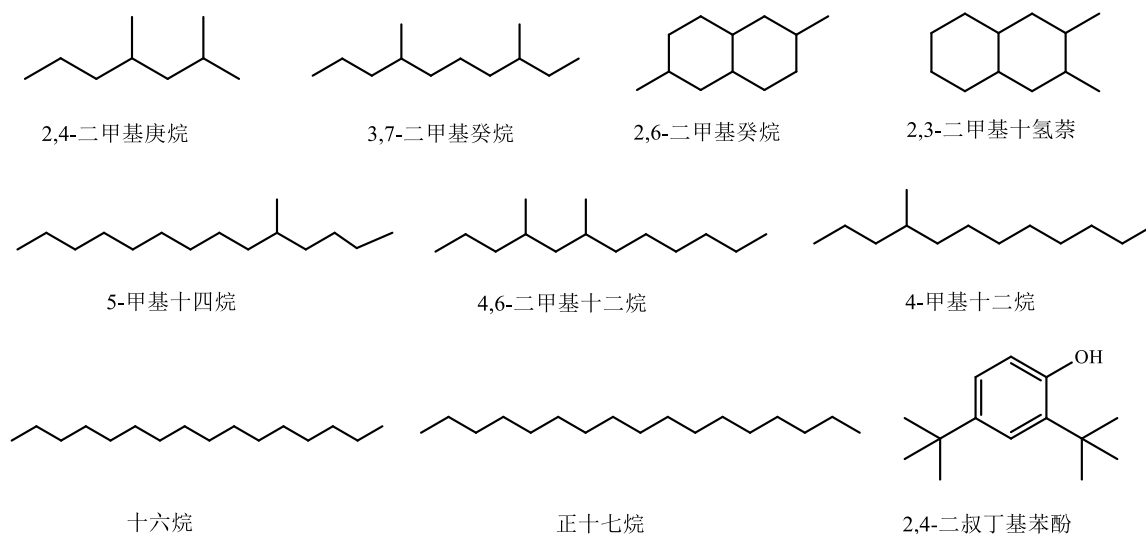


图 2 10 个共有成分结构式

Fig. 2 Structural formulas of 10 common components

表 2 鱼腥草注射剂体内成分群的总峰面积

Table 2 Total peak area of components in *Houttuynia cordata* Injection

样本	峰面积				
	成分群 1	成分群 2	成分群 3	成分群 4	成分群 5
S1	453 821	1 298 491	1 299 181	1 467 337	466 655
S2	382 911	718 489	1 065 452	1 084 846	531 502
S3	457 151	1 209 111	1 814 520	886 252	397 301
S4	891 971	1 854 425	1 244 883	992 323	650 887
S5	645 403	1 796 982	3 704 584	1 023 123	513 938
S6	1 551 007	2 205 992	2 004 130	823 614	464 688
S7	499 263	832 103	892 160	1 181 941	623 283
S8	647 200	2 054 916	1 315 824	879 838	451 211
S9	783 561	3 714 968	1 457 728	860 892	828 525
S10	1 594 587	3 390 151	1 134 370	1 033 277	500 630
S11	549 650	2 132 023	792 448	3 651 547	524 808
S12	862 622	3 041 629	1 353 894	1 528 547	1 102 108
S13	1 182 915	3 599 022	1 216 579	1 065 705	424 968
样本	峰面积				
	成分群 6	成分群 7	成分群 8	成分群 9	成分群 10
S1	111 121	342 629	1 756 163	2 316 870	2 507 916
S2	136 711	280 100	845 202	719 981	10 546 937
S3	115 286	595 435	898 385	1 573 407	2 824 070
S4	53 131	79 640	2 119 886	1 543 863	3 614 346
S5	114 745	352 402	2 093 082	1 968 372	3 474 738
S6	150 327	757 652	3 451 452	2 340 544	2 583 299
S7	106 836	261 976	596 530	1 221 149	1 714 920
S8	133 208	86 902	2 576 611	1 671 516	2 195 182
S9	99 696	68 165	3 140 428	18 523 627	3 530 309
S10	69 850	790 217	2 537 056	2 636 133	3 950 801
S11	88 391	364 130	3 488 168	1 770 779	4 419 316
S12	203 461	295 696	3 125 864	14 744 817	6 074 264
S13	81 514	97 047	3 434 052	1 448 613	4 227 393

群与总成分群之间的相似度较高 (0.980~0.999), 表明各个成分群可以较好的代表总成分群的“印迹模板”。各个成分群之间的相似度为 0.934~1.000, 其中成分群 3 和成分群 6 的相似度最低 (0.934),

成分群 4 和成分群 8 的相似度最高 (1.000), 表明各个成分群之间的“印迹模板”既是相互联系, 又是相互独立的, 它们共同组成了鱼腥草注射剂体内成分的“印迹模板”。

表 3 成分群的成分个数、 t_R 及平均 MCI

Table 3 Number of components, t_R and average MCI of component groups

成分群	成分个数	t_R /min	MCI		
			零阶	一阶	二阶
1	35	3.074~7.550	7.484	4.379	3.640
2	72	7.558~14.659	4.845	3.857	2.382
3	63	15.400~18.950	9.609	5.771	4.795
4	46	19.069~21.383	10.058	6.239	4.686
5	52	21.411~23.664	11.135	6.942	5.440
6	3	23.683~23.949	12.864	8.092	5.564
7	24	24.494~27.061	10.909	6.657	5.070
8	98	27.171~33.350	11.538	7.058	5.522
9	144	33.408~38.395	11.640	7.415	5.645
10	68	38.428~44.657	11.985	7.562	5.650

表 4 鱼腥草注射剂体内成分群 MCI 相似度

Table 4 MCI similarity of component group in *Houttuynia cordata* Injection

成分群	MCI 相似度									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1.000	0.998	0.970	0.990	0.994	0.982	0.985	0.992	0.992	0.996
2	0.998	1.000	0.964	0.988	0.992	0.987	0.983	0.990	0.990	0.998
3	0.970	0.964	1.000	0.991	0.986	0.934	0.993	0.991	0.986	0.963
4	0.990	0.988	0.991	1.000	0.999	0.970	0.996	1.000	0.999	0.989
5	0.994	0.992	0.986	0.999	1.000	0.976	0.993	0.998	0.999	0.993
6	0.982	0.987	0.934	0.970	0.976	1.000	0.963	0.970	0.973	0.991
7	0.985	0.983	0.993	0.996	0.993	0.963	1.000	0.997	0.993	0.983
8	0.992	0.990	0.991	1.000	0.998	0.970	0.997	1.000	0.999	0.990
9	0.992	0.990	0.986	0.999	0.999	0.973	0.993	0.999	1.000	0.992
10	0.996	0.998	0.963	0.989	0.993	0.991	0.983	0.990	0.992	1.000
总成分群	0.996	0.995	0.984	0.998	0.999	0.980	0.995	0.999	0.998	0.995

3.4 体内成分含量与 IgE 含量的相关性

0.15、0.25、0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、2.00、4.00、8.00、10.00、12.00、24.00 h 时间点的 IgE 含量分别为 166.1、308.3、300.9、327.5、403.1、185.8、264.0、215.6、290.8、106.0、310.2、301.0、335.7 $\mu\text{g/mL}$ ，可以发现不同时间点的 IgE 含量存在波动性，在 24 h 之内的各个时间点与 IgE 含量没有相关性，最高可以达到 403.1 $\mu\text{g/mL}$ ，最低为 106.0 $\mu\text{g/mL}$ 。运用 IBM SPSS Statistics 25 软件，对体内成分和 IgE 进行非线性回归，对不同时点的体内成分峰面积和 IgE 含量做相关性分析，得到每个体内成分的效应系数（表 5），得到 R^2 接近于 1，表明相关性较好。通过运算得到信息熵，所谓信息熵，其实是信息出现的概率，代表信息的价值，它与热力熵是密切相关的。在这里，它可以代表成分群对于 IgE 的价值，即成分群的致敏性。进一步计算出每个成分群的信息量（表 5），最后对得到的信息量进行排序，也就是体内成分的贡献排序，从大到小依次为成分群 3、2、10、4、9、7、6、8、5、1，该结果表示计算得到的鱼腥草注射剂过敏原作用强弱的排序，还需通过实验进行进一步验证。

表 5 各个成分群的效应系数和信息量

Table 5 Effect coefficient and amount of information of each component group

成分群	效应系数	信息量/%	相关系数 R^2
1	1.11×10^{-6}	0.04	0.999
2	-1.70×10^{-7}	17.39	
3	-2.50×10^{-7}	17.67	
4	3.80×10^{-7}	15.59	
5	-1.53×10^{-6}	3.69	
6	7.19×10^{-6}	6.83	
7	-1.82×10^{-6}	8.05	
8	-4.30×10^{-7}	5.53	
9	8.00×10^{-8}	8.50	
10	-1.00×10^{-7}	16.71	

4 讨论

本课题组前期已经对鱼腥草体外代谢成分进行了研究，得到了一套可用于寻找中药代谢产物“印迹模板”的方法，本研究将该方法进一步用于鱼腥草体内成分，并在此基础上，对所得到的“印迹模板”进行贡献排序，有望对鱼腥草注射剂过敏原的致敏性研究提供思路。

基于超分子“印迹模板”理论，从 13 批鱼腥草注射剂体内成分中得到 10 个共有成分，分别为 2,4-

二甲基庚烷、3,7-二甲基癸烷、2,6-二甲基癸烷、2,3-二甲基十氢萘、5-甲基十四烷、4,6-二甲基十二烷、4-甲基十二烷、十六烷、正十七烷、2,4-二叔丁基苯酚, 这些成分在所有体内成分中极具代表性, 可能是鱼腥草注射剂过敏原的关键成分。再将其余的非共有成分按照前期的方法进行划分归类, 得到 10 个成分群(印迹模板), 每个成分群都有其特定的结构特点, 由 1 个共有成分和若干个非共有成分组成, 其中以共有成分作为代表成分。根据相似度计算结果可以得到, 这些成分群之间相互联系相互独立, 共同组成整体体内成分“印迹模板”。

运用统计软件, 将 10 个成分群与 IgE 含量进行非线性回归, 可以得到每个成分群的效应系数, 将效应系数与相应成分群的峰面积相乘并进一步计算得到对应的信息熵, 计算出每个成分群的信息熵在 10 个信息熵总和中的占比, 即得到信息量, 最后对每个成分群的信息量进行排序, 也就是每个成分群所代表的过敏原的致敏性排序, 从大到小依次为成分群 3、2、10、4、9、7、6、8、5、1。可以得到, 成分群 3 的致敏性最强, 其代表成分为 2,6-二甲基癸烷, 成分群 1 的致敏性最弱, 其代表成分为 2,4-二甲基庚烷。其中可以发现, 排序靠前的成分群, 其结构中大多存在脂肪环和芳香环结构, 可以推测其为造成致敏性的关键结构。排序靠后的多为简单的直链烃结构, 且成分群 1 的代表成分结构最为简单。

由于中药注射剂中往往含有多糖、黄酮、皂苷、植物油、挥发油等天然超分子客体, 可以通过氢键、范德华力和离子键相互作用等形成超分子。同时, 这些成分也是天然免疫佐剂, 因此, 当注射剂中存在“印迹模板”的“己-己”与“己-类”的直接与间接识别(攻击)而产生(类)致敏反应就不难理解了。由于这种免疫反应与超分子结构特征有关, 而超分子结构特征又受制剂工艺、给药途径的影响, 其作用还要受到人体潜在“类己”的“印迹模板”拷贝状态影响, 具有隐蔽性和随机性, 且难发现和研究, 这正是制约多成分注射剂, 特别是中药注射剂安全性研究的困难之所在, 也是临床注射剂安全使用防范的重点。

综上, 本研究尝试将先前发现的“印迹模板”确定方法由体外推广到体内, 并进一步延伸用于过敏原的研究。然而最终的过敏原的过敏性排序为计算得到, 需要通过实验进行进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵新先. 中药注射剂学 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2000: 3-9.
- [2] 李双虎, 秦侃, 范鲁雁. 中药注射剂临床安全性评价研究进展 [J]. 安徽医药, 2014, 18(2): 221-224.
- [3] 贺福元, 邓凯文, 周逸群, 等. 中药注射剂(类)致敏反应的超分子作用分析与研究方法探讨 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(9): 3-9.
- [4] Pennie W D, Tugwood J D, Oliver G J, *et al*. The principles and practice of toxigenomics: Applications and opportunities [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 54(2): 277-283.
- [5] 吴嘉瑞, 张冰. 基于数据库分析的中药注射剂不良反应流行病学特点研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 87-90.
- [6] Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy caused by liposomes, micellar carriers of intravenous drugs, and radiocontrast agents [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2001, 18(6): 567-606.
- [7] Sekita Y, Murakami K, Yumoto H, *et al*. Preventive effects of *Houttuynia cordata* extract for oral infectious diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 2581876.
- [8] 王亚南, 祁岳, 李彦玉. 鱼腥草注射液辅助抗生素治疗胸外科术后肺部感染的临床价值 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2019, 35(4): 42-43.
- [9] 于立婷, 金毅, 杨莉萍, 等. 鱼腥草抗炎药理作用的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(17): 1935-1938.
- [10] 杨文凡, 陈勇, 程翼宇. 鱼腥草不同部位挥发油成分的研究 [J]. 中草药, 2006, 37(8): 1149-1151.
- [11] 中国药典 [S]. 二部. 2020: 234.
- [12] 吴文英, 李露, 尹术华, 等. 鱼腥草挥发油提取、成分分析及应用的研究进展 [J]. 食品科技, 2020, 45(3): 224-229.
- [13] 陈清赔, 杨辉. 鱼腥草不同部位挥发油组分与抗菌活性分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(32): 112-114.
- [14] 黄定根, 邓雪峰, 吴雅丽, 等. 鱼腥草挥发油对去卵巢小鼠骨质疏松的预防作用及机制研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(1): 25-29.
- [15] 王邦源, 杨艳芳, 庞建梅, 等. GC 法同时测定鱼腥草提取物中 9 种挥发油成分的含量 [J]. 中国药师, 2019, 22(7): 1261-1264.
- [16] 贺福元, 贺红, 周逸群, 等. 中药注射剂超分子“印迹模板”特征对其(类)致敏性影响的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 345-349.
- [17] Lehn J M. Supramolecular chemistry—Scope and perspectives: Molecules—Supermolecules—Molecular devices [J]. *J Inclusion Phenom*, 1988, 6(4): 351-396.
- [18] 陶叶琴. 金(山)银花超分子客体“印迹模板”特征及

- 其代谢研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [19] Lehn J M. Supramolecular chemistry: Where from? Where to? [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(9): 2378-2379.
- [20] Lehn J M. Supramolecular chemistry: From molecular information towards self-organization and complex matter [J]. *Rep Prog Phys*, 2004, 67(3): 249-265.
- [21] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [22] 贺福元, 邓凯文, 唐昱, 等. 鱼腥草及其制剂的药理与免疫毒理作用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2009, 23(4): 325-329.
- [23] Dell'Era L, Corona F, Daleno C, *et al.* Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis [J]. *Vaccine*, 2012, 30(5): 936-940.
- [24] 易艳, 梁爱华, 刘婷, 等. 鱼腥草注射液不良反应原因分析 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2439-2442.
- [25] 张嘉, 李连达, 李贻奎, 等. 鱼腥草蒸馏液与两种增溶剂配伍后的致敏性比较 [J]. 毒理学杂志, 2009, 23(1): 47-49.
- [26] 贺福元, 周宏灏, 邓凯文, 等. 指纹图谱的一种定性定量研究新方法: 总量统计矩分析法 [J]. 药学学报, 2008, 43(2): 195-201.
- [27] 贺福元, 邓凯文, 黄胜, 等. 总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究 [J]. 药学学报, 2013, 48(9): 1453-1458.
- [28] 李海英, 贺鹏, 樊启猛, 等. 桃红四物汤 HPLC 指纹图谱的总量统计矩及一次稳态投料量分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 37-43.
- [29] 周燕子, 王敏存, 贺玉婷, 等. 鱼腥草挥发油体外代谢通用客体“印迹模板”研究 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 75-81.

[责任编辑 李亚楠]